

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品ピロリック錠20mg、同錠40mg、同錠60mg、ウリアデック錠20mg、同錠40mg及び同錠60mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一4月
- 2 医薬品ピソノテープ4 mg及び同テープ8 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一4月
- 3 医薬品リクスマア皮下注300 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一5月
- 4 医薬品ボンビバ静注1 mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一5月
- 5 医薬品パージェタ点滴静注420mg/14mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二4月
- 6 医薬品細胞培養インフルエンザワクチン(プロタイプ)「バクスター」及び細胞培養インフルエンザワクチン(プロタイプ)「タケダ」5mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二4月
- 7 医薬品プレベナー13水性懸濁注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二5月
- 8 医薬品細胞培養インフルエンザワクチンH5N1「バクスター」及び細胞培養インフルエンザワクチンH5N1「タケダ」5mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二5月
- 9 希少疾病用医薬品の指定について(ozanezumab、アンプリセンタン、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、アミルプリン酸塩酸塩、リファキシミン、ベバシズマブ(遺伝子組換え)、デノスマブ(遺伝子組換え)、ONO-4538) 第一・第二
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 4・5月
- 10 医薬品ルナベル配合錠LDの製造販売承認事項一部変更承認の可否について、並びにルナベル配合錠ULDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一4月

- 11 医薬品イーケブラ錠250mg及び同錠500mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について、並びにイーケブラドライシロップ50%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一4月
- 12 医薬品イーフェンバツカル錠50 μ g、同バツカル錠100 μ g、同バツカル錠200 μ g、同バツカル錠400 μ g、同バツカル錠600 μ g及び同バツカル錠800 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一4月
- 13 医薬品アンカロン注150の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一4月
- 14 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一4月
- 15 医薬品イльтра配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一5月
- 16 医薬品プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」及びプレセデックス静注液200 μ g「マルイシ」の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一5月
- 17 医薬品エビリファイ錠3mg、同錠6mg、同錠12mg、同OD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg、同散1%及び同内用液0.1%の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一5月
- 18 医薬品トラマールカプセル25mg及び同カプセル50mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一5月
- 19 医薬品ペンステープ18mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一5月
- 20 医薬品オレンシア皮下注125mgシリンジ1mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二4月
- 21 医薬品アセリオ静注液1000mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二5月
- 22 医薬品アバスチン点滴静注用100mg/4mL及び同点滴静注用400mg/16mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二5月
- 23 医薬品プログラフカプセル0.5mg及び同カプセル1mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二5月
- 24 生物学的製剤基準の一部改正について
担当: 審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二5月

(新聞発表用)

1	販売名	① トピロリック錠 20 mg ② トピロリック錠 40 mg ③ トピロリック錠 60 mg ④ ウリアデック錠 20 mg ⑤ ウリアデック錠 40 mg ⑥ ウリアデック錠 60 mg
2	一般名	トピロキシスタット
3	申請者名	①②③ 株式会社富士薬品 ④⑤⑥ 株式会社三和化学研究所
4	成分・含量	①④ 20 錠 mg (1 錠中 トピロキシスタット 20mg 含有) ②⑤ 40 錠 mg (1 錠中 トピロキシスタット 40mg 含有) ③⑥ 60 錠 mg (1 錠中 トピロキシスタット 60mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはトピロキシスタットとして1回 20 mg より開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回 60 mg を1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回 80 mg を1日2回とする。
6	効能・効果	痛風，高尿酸血症
7	備考	・添付文書（案）は別紙として添付 ・本剤は，キサンチン酸化還元酵素阻害剤である。

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
—高尿酸血症治療剤—

トピロリック®錠 20 mg

トピロリック®錠 40 mg

トピロリック®錠 60 mg

処方せん医薬品[※]

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

TOPILORIC® Tablets 20 mg、40 mg、60 mg
トピロキソスタット錠

承認番号	20 mg	
	40 mg	
	60 mg	
薬価収載		
販売開始		

貯 法:気密容器・室温保存

使用期限:製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

■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
- メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

■組成・性状■

販売名		トピロリック錠 20 mg	トピロリック錠 40 mg	トピロリック錠 60 mg
剤形		錠剤		
有効成分	名称	トピロキソスタット		
	含量 (1錠中)	20 mg	40 mg	60 mg
添加物		乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、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		
色調・性状		白色～淡黄白色、素錠	白色～淡黄白色、片面に割線を有する素錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径	約6 mm	約7 mm	約8 mm
	厚さ	約2.4 mm	約3.2 mm	約3.7 mm
質量		約70 mg	約140 mg	約210 mg
識別コード		FY311	FY312	FY313

■効能・効果■

痛風、高尿酸血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。

■用法・用量■

通常、成人にはトピロキソスタットとして1回20 mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回60 mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80 mgを1日2回とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎(痛風発作)が誘発されることがあるので、本剤の投与は1回20 mgを1日2回から開始し、投与開始から2週間で1回40 mgを1日2回、投与開始から6週間で1回60 mgを1日2回投与とするなど、徐々に増量すること(「臨床成績」の項参照)。なお、増量後は経過を十分に観察すること。

■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)

- 重度の腎機能障害のある患者[使用経験がなく安全性が確立していない。]
- 肝機能障害のある患者[使用経験が少なく安全性が確立していない。]

2. 重要な基本的注意

本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎(痛風発作)発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎(痛風発作)を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎(痛風発作)が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎(痛風発作)が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(使用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン水和物 (ロイケリン) アザチオプリン (イムラン、アザニン)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。[「薬物動態」の項参照]	本剤による肝代謝酵素の阻害作用により、ワルファリンの代謝を抑制し、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
キサンチン系薬剤 テオフィリン等	キサンチン系薬剤(テオフィリン等)の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。	テオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、テオフィリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及び HIV 患者においてジダノシンの C _{max} 及び AUC が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、826 例中 292 例(35.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は痛風関節炎 83 例(10.0%)、ALT(GPT)増加 62 例(7.5%)、β-N アセチル D グルコサミンダーゼ増加 58 例(7.0%)、α1 ミクログロブリン増加 49 例(5.9%)、AST(GOT)増加 42 例(5.1%)等であった。[承認時]

(1)重大な副作用

1)肝機能障害(2.9%):AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害(重篤な肝機能障害は 0.2%)があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)多形紅斑(0.5%未満):多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
胃腸			口内炎
肝及び胆道系	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加	γ-GTP 増加	LDH 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加
代謝		血中トリグリセリド増加	血中アミラーゼ増加、血中 K 増加、血中リン増加
筋及び骨格系	痛風関節炎 ²⁾	四肢痛、四肢不快感、血中 CK(GPK)増加	関節痛、関節炎、血中 CK(GPK)減少
腎及び泌尿器系	β-N アセチル D グルコサミンダーゼ増加、α1 ミク	尿中 β 2 ミクログロブリン増加、β 2 ミクログロブリン	尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中

	5%以上	1~5%未満	1%未満
	ログロブリン増加	増加	血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性
皮膚			発疹
血液			白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加
その他			口渇、血圧上昇、異常感

注)「重要な基本的注意」の項参照

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、経過を十分に観察し、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た場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]¹⁾

(2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]²⁾

7. 小児等への投与

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

8. 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、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を誘発することが報告されている)

9. その他の注意

(1)2 年間のがん原性試験において、ラット³⁾ではヒトに 1 回 80 mg、1 日 2 回投与時の血漿中曝露量(AUC)の 1 倍未満で膀胱の移行上皮乳頭腫、約 1.2 倍で移行上皮がん、約 5 倍で腎臓の移行上皮乳頭腫/がん、腎細胞がん及び乳頭部血管肉腫、尿管の移行上皮がん、甲状腺の濾胞細胞腺腫、マウス⁴⁾では約 1.7 倍で乳腺の腺がんが認められ、これらの腫瘍発生は尿中キサンチン結晶の析出に起因した尿路の障害に伴っていた。なお、ラットの 52 週間投与試験⁵⁾ではキサンチン結晶の析出を生じない条件下で、尿路における増殖性病変は認められなかった。

(2)女性患者に対する使用経験は少ない。[「臨床成績」の項参照]

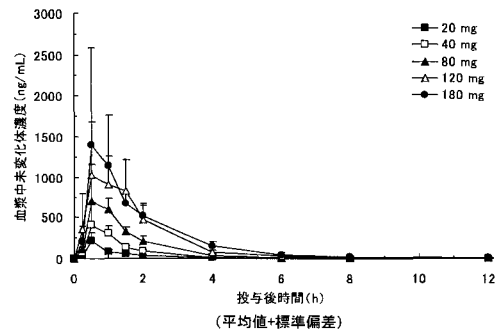
■薬物動態■

1. 血漿中濃度

(1)単回投与⁶⁾

健康成人男子(30 例)にトピロキソスタット 20、40、80、120、180 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下に示す。

(注)本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして 1 回 80 mg を 1 日 2 回である。(「用法・用量」の項参照)



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
20 mg (n=6)	229.9±81.6	0.67±0.41	4.97±1.79	225.4±22.5
40 mg (n=6)	469.4±246.8	0.83±0.26	7.49±3.57	580.2±109.4
80 mg (n=6)	822.3±390.5	0.75±0.27	5.16±1.01	1206.6±257.5
120 mg (n=6)	1318.4±371.2	0.92±0.49	4.56±0.73	2366.7±666.7
180 mg (n=6)	1773.5±926.6	0.75±0.42	7.11±5.01	2838.2±891.9

(平均値±標準偏差)

(2) 反復投与⁷⁾

健康成人男子(12例)にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は3~4日間で常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

1日投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	累積係数
80 mg (n=6)	1	208.7±79.64	1.17±0.68	4.26±3.54	419.8±94.65	-
	7	172.9±42.21	1.42±0.66	6.22±2.51	443.9±66.81	1.087±0.225
160 mg (n=6)	1	552.8±233.3	1.17±0.68	5.89±6.77	1044.4±314.1	-
	7	608.5±306.7	1.00±0.55	7.98±3.26	1137.1±267.2	1.130±0.231

累積係数[投与7日目のAUC_{0-12h}/投与1日目のAUC_{0-12h}]
(平均値±標準偏差)

(3) 食事の影響⁸⁾

健康成人男子(11例)にトピロキソスタット60mgを摂食下に単回経口投与したとき、絶食下投与と比較してC_{max}は30%減少、AUC_{0-∞}は食事の影響を受けなかった。

投与条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
絶食下(n=11)	579.3±284.6	0.89±0.51	10.89±9.75	793.5±139.2
摂食下(n=11)	375.8±145.3	2.32±0.84	6.66±2.96	838.8±223.9

(平均値±標準偏差)

2. 分布(in vitroにおける成績)⁹⁾

¹⁴C-トピロキソスタットを20、200及び2000ng/mLの濃度でヒト血漿に添加したとき、たん白結合率は97.5~98.8%であった。

3. 代謝・排泄

(1) (in vitroにおける成績)トピロキソスタットは主にグルクロン酸抱合体に代謝され、その代謝には主にUGT1A9が関与していた¹⁰⁾。

(2) (in vitroにおける成績)ヒト肝ミクロソームを用いたトピロキソスタットのCYP2C8/9、1A1/2、3A4及び2C19に対するKi値は14.8、21.9、41.6及び54.9μmol/Lで、CYP2A6、2B6、2D6及び2E1に対するIC₅₀値は100μmol/L以上であった¹¹⁾。

また、トピロキソスタットの薬物トランスポーターに対するIC₅₀値は、OAT3、OAT1、BCRP及びOATP1B1が1.05、2.85、13.7及び41.7μmol/Lであり、MDR1、OCT2及びOATP1B3が50μmol/L以上であった¹²⁾。

(3) 健康成人男子(30例)にトピロキソスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与したとき、投与後48時間までの尿中排泄率は、未変化体が投与量の0.1%未満、グルクロン酸抱合体が52.3~59.9%、N-オキサライドが4.5~5.3%であった⁶⁾。

(注)本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。「用法・用量」の項参照)

(4) 健康成人男子(12例)にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、投与期間中の尿中排泄率は、未変化体が投与量の0.1%未満、グルクロン酸抱合体が50.0~59.5%、N-オキサライドが5.0~8.8%であった⁷⁾。

(5) (外国人における成績)健康成人男子(6例)に¹⁴C-トピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したとき、尿糞中放射能排泄率は、投与後192時間までに尿中に投与量の76.8%、糞中に26.1%であり、呼吸中には排泄されなかった¹³⁾。また、尿中放射能排泄率は、グルクロン酸抱合体が64.0%、N-オキサライドが5.8%であった。

4. 腎機能障害患者

軽度及び中等度腎機能低下被験者(各6例)にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、腎機能正常被験者と差は認められなかった¹⁴⁾。

腎機能	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
正常 (n=6)	740.3±411.1	0.67±0.26	8.44±2.92	1161.5±554.2
軽度低下 (n=5)	806.7±452.3 [0.89]	0.80±0.65	6.67±2.26	1372.7±659.3 [1.17]
中等度低下 (n=6)	713.2±269.8 [0.89]	1.00±0.55	7.21±2.28	1426.6±622.4 [1.23]

(平均値±標準偏差)

[]:正常に対する幾何平均の比

正常:C_{cr}≥90mL/min/1.73m²、軽度低下:60≤C_{cr}<90mL/min/1.73m²

中等度低下:30≤C_{cr}<60mL/min/1.73m² (C_{cr}:イヌリンクリアランス)

5. 高齢者

非高齢者男性(20歳以上35歳以下の6例)及び高齢者男性(65歳以上の6例)¹⁵⁾、高齢者女性(65歳以上の6例)¹⁶⁾にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.82±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
高齢者女性 (n=6)	719.0±468.8	0.67±0.26	8.16±4.85	1523.5±423.3

(平均値±標準偏差)

6. 薬物間相互作用

ワルファリン¹⁷⁾

健康成人男子(12例)にトピロキソスタット1回80mgを1日2回11日間反復経口投与し、6日目にワルファリン5mgを絶食下で単回経口投与したとき、ワルファリンR体のC_{max}及びAUC_{0-144h}の幾何平均の比(併用投与/ワルファリン単独投与)は、1.07及び1.15であり、ワルファリンS体は1.11及び1.47であった。トピロキソスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}の幾何平均の比(併用投与/トピロキソスタット単独投与)は、1.08及び1.01であった。

■臨床成績■

(1) 痛風を含む高尿酸血症を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日あるいは160mg/日まで段階的に増量し、16週間投与した。なお、女性患者はプラセボ群が0/39例、本剤120mg/日群が1/39例、本剤160mg/日群が2/40例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率及び痛風関節炎の発現率は以下の通りであった¹⁸⁾。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、プラセボ群が0.0%(0/35例)、本剤120mg/日群が76.9%(30/39例)、本剤160mg/日群が76.9%(30/39例)であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率(%)

投与群	血清尿酸値低下率(%)	95%信頼区間(%)
プラセボ群(n=35)	3.93	0.02 ~ 7.84
本剤 120 mg/日群(n=39)	40.92	37.74 ~ 44.11
本剤 160 mg/日群(n=39)	44.79	40.49 ~ 49.09

痛風関節炎の発現率(%) (発現例数/対象例数)

投与群	0~14週超				
	2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 14週以下	14週超 16週以下
プラセボ群	5.1 (2/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/37)	0.0 (0/36)	0.0 (0/34)
本剤 120 mg/日群	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)
本剤 160 mg/日群	0.0 (0/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/39)

(2) 痛風を含む高尿酸血症を対象として、アロプリノール対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日まで段階的に増量し、16週間投与した。なお、女性患者は本剤群が1/98例、アロプリノール群が1/105例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率及び痛風関節炎の発現率は以下の通りであった¹⁹⁾。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、本剤群が72.4%(71/98例)、アロプリノール群が73.3%(77/105例)であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率(%)

投与群	血清尿酸値低下率(%)	95%信頼区間(%)
本剤 120 mg/日群(n=98)	36.28	33.75 ~ 38.82
アロプリノール 200 mg/日群(n=105)	34.26	32.12 ~ 36.41

痛風関節炎の発現率(%) (発現例数/対象例数)

投与群	0~14週超				
	2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 14週以下	14週超 16週以下
本剤	2.0 (2/100)	1.0 (1/98)	5.2 (5/96)	4.3 (4/94)	2.2 (2/92)
アロプリノール	1.9 (2/105)	3.8 (4/105)	1.0 (1/100)	1.0 (1/98)	0.0 (0/96)

(3) 痛風を含む高尿酸血症を対象として、長期投与試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日へ段階的に増量した。投与14週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与18週後から160mg/日へ増量、投与26週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与30週後から200mg/日へ増量、投与38週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与42週後から240mg/日へ増量し、投与58週まで維持した。なお、女性患者は4/121例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率は、120mg/日投与群で38.60%、160mg/日投与群で42.60%、200mg/日以上投与群で40.88%であった。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、120mg/日までが57.9%(70/121例)、160mg/日までが67.8%(82/121例)、全投与量が71.9%(87/121例)であった。痛風関節炎の発現率は9.1%であった²⁰⁾。

(注)本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。「用法・用量」の項参照)

(4) 中等度腎機能障害を合併した痛風を含む高尿酸血症を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日、14週後に160mg/日へ段階的に増量した。なお、女性患者は本剤群が9/62例、プラセボ群が4/60例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率は、本剤群で45.38%、プラセボ群で-0.08%であった。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、プラセボ群

が0.0% (0/60例)であったのに対して、本剤群は90.0% (54/60例)であった。痛風関節炎の発現率は、本剤群で14.5%、プラセボ群で8.3%であった²¹⁾。

■薬効薬理■

1. 作用機序

トピロキソスタットは、キサンチン酸化還元酵素に競合的に阻害し(Ki値: 5.1 nmol/L)、尿酸生成を抑制する。他のプリン・ピリミジン代謝酵素に阻害作用を示さず、キサンチン酸化還元酵素に対して選択的に阻害する^{22), 23)}。

2. 薬理作用

(1) 血中尿酸低下作用

マウス、ラット及びチンパンジー(高尿酸血症モデル)において、トピロキソスタットは単回経口投与により血中尿酸低下作用を示した^{24), 25), 26)}。

(2) 尿中尿酸排泄量低下作用

チンパンジー(高尿酸血症モデル)において、トピロキソスタットは単回経口投与により尿中への尿酸排泄量を低下させた²⁶⁾。

■有効成分に関する理化学的知見■

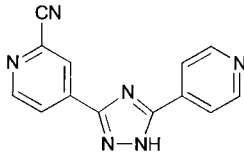
一般名: Topiroxostat トピロキソスタット

化学名: 4-[5-(Pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine-2-carbonitrile

分子式: C₁₃H₉N₅

分子量: 248.24

構造式:



性状: トピロキソスタットは白色～淡黄色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、0.1 mol/L 塩酸試液に溶けにくく、メタノール及びエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約 329°C (分解)

■包装■

トピロリック錠 20 mg: 100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (PTP10錠×50)

トピロリック錠 40 mg: 100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (PTP10錠×50、バラ)

トピロリック錠 60 mg: 100錠 (PTP10錠×10)

■主要文献■

- 1) (株)富士薬品 社内資料(ラットにおける胎盤通過性の検討)
- 2) (株)富士薬品 社内資料(ラットにおける乳汁移行性の検討)
- 3) (株)富士薬品 社内資料(ラットにおけるがん原性試験)
- 4) (株)富士薬品 社内資料(マウスにおけるがん原性試験)
- 5) (株)富士薬品 社内資料(ラットにおけるクエン酸塩の影響の検討)
- 6) (株)富士薬品 社内資料(健康成人における単回投与試験)
- 7) (株)富士薬品 社内資料(健康成人における反復投与試験)
- 8) (株)富士薬品 社内資料(健康成人における食事の影響試験)
- 9) (株)富士薬品 社内資料(ヒト血漿を用いた蛋白結合に関する検討)
- 10) Omura K, Nakazawa T, Sato T, Iwanaga T, Nagata O. Characterization of N-glucuronidation of 4-(5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)pyridine-2-carbonitrile (FYX-051): a new xanthine oxidoreductase inhibitor. Drug Metab Dispos 2007; 35(12): 2143-2148.
- 11) (株)富士薬品 社内資料(代謝酵素活性に対する阻害作用の検討)
- 12) (株)富士薬品 社内資料(薬物トランスポーターに対する阻害作用の検討)
- 13) (株)富士薬品 社内資料(マスマランス試験)
- 14) (株)富士薬品 社内資料(腎機能低下被験者における薬物動態試験)
- 15) (株)富士薬品 社内資料(高齢者における薬物動態試験)
- 16) (株)富士薬品 社内資料(女性高齢者における薬物動態試験)
- 17) (株)富士薬品 社内資料(フルファリンとの相互作用試験)
- 18) (株)富士薬品 社内資料(第II相(IIb)試験)
- 19) (株)富士薬品 社内資料(第III相アロプリノール比較試験)
- 20) (株)富士薬品 社内資料(第III相長期58週試験)
- 21) (株)富士薬品 社内資料(第III相GKD試験)
- 22) (株)富士薬品 社内資料(キサンチン酸化還元酵素阻害試験)
- 23) (株)富士薬品 社内資料(プリン・ピリミジン代謝酵素阻害試験)
- 24) (株)富士薬品 社内資料(マウスにおける尿酸低下試験)
- 25) (株)富士薬品 社内資料(ラットにおける尿酸低下試験)
- 26) (株)富士薬品 社内資料(チンパンジーにおける作用検討試験)

■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下さい。

株式会社富士薬品 学術情報部

〒330-8581 埼玉県さいたま市大宮区桜木町 2-292-1

FAX 048-644-3498

■製品情報お問合せ先■

株式会社富士薬品 カスタマーサービスセンター

電話 048-644-3247

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び当社休日を除く)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を限度として投薬すること。

製造販売元

株式会社富士薬品

埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地

XXXX年X月作成(第1版)

日本標準商品分類番号	873949
------------	--------

■貯法■:気密容器・室温保存

■使用期限■:製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

承認番号	錠 20mg	
	錠 40mg	
	錠 60mg	
薬価収載		
販売開始		

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤

—高尿酸血症治療剤—

●処方せん医薬品[※]

ウリアデック[®]錠 20 mg

ウリアデック[®]錠 40 mg

ウリアデック[®]錠 60 mg

URIADEC[®] Tablets 20 mg、40 mg、60 mg

(トピロキソスタット錠)

(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) メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

■組成・性状■

1. 組成

ウリアデック錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		トピロキソスタット
ウリアデック錠 20 mg	1錠中	20 mg
ウリアデック錠 40 mg	1錠中	40 mg
ウリアデック錠 60 mg	1錠中	60 mg

添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、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を含有する。

2. 製剤の性状

(1)ウリアデック錠 20 mg は、白色～淡黄白色の素錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc341	約6	約2.4	約70

(2)ウリアデック錠 40 mg は、片面に割線を有する白色～淡黄白色の素錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc342	約7	約3.2	約140

(3)ウリアデック錠 60 mg は、片面に割線を有する白色～淡黄白色の素錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc343	約8	約3.7	約210

■効能・効果■

痛風、高尿酸血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。

■用法・用量■

通常、成人にはトピロキソスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回60mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80mgを1日2回とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎(痛風発作)が誘発されることがあるので、本剤の投与は1回20mgを1日2回から開始し、投与開始から2週間で1回40mgを1日2回、投与開始から6週間で1回60mgを1日2回投与とするなど、徐々に増量すること(「臨床成績」の項参照)。なお、増量後は経過を十分に観察すること。

■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)重度の腎機能障害のある患者[使用経験がなく安全性が確立していない。]
- (2)肝機能障害のある患者[使用経験が少なく安全性が確立していない。]

2. 重要な基本的注意

本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎(痛風発作)発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎(痛風発作)を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎(痛風発作)が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎(痛風発作)が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(使用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン水和物 (ロイケリン) アザチオプリン (イムラン、アザニン)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。[「薬物動態」の項参照]	本剤による肝代謝酵素の阻害作用により、ワルファリンの代謝を抑制し、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
キサンチン系薬剤 テオフィリン等	キサンチン系薬剤(テオフィリン等)の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。	テオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、テオフィリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及び HIV 患者においてジダノシンの C _{max} 及び AUC が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、826 例中 292 例(35.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は痛風関節炎 83 例(10.0%)、ALT(GPT)増加 62 例(7.5%)、β-N アセチル D グルコサミンダーゼ増加 58 例(7.0%)、α1 ミクログロブリン増加 49 例(5.9%)、AST(GOT)増加 42 例(5.1%)等であった。[承認時]

(1) 重大な副作用

1) 肝機能障害(2.9%) : AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害(重篤な肝機能障害は 0.2%)があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置

を行うこと。

2) 多形紅斑(0.5%未満) : 多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
胃腸			口内炎
肝及び胆道系	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加	γ-GTP 増加	LDH 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加
代謝		血中トリグリセリド増加	血中アミラーゼ増加、血中 K 増加、血中リン増加
筋及び骨格系	痛風関節炎 ^{注)}	四肢痛、四肢不快感、血中 CK(CPK)増加	関節痛、関節炎、血中 CK(CPK)減少
腎及び泌尿器系	β-N アセチル D グルコサミンダーゼ増加、α1 ミクログロブリン増加	尿中 β2 ミクログロブリン増加、β2 ミクログロブリン増加	尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性
皮膚			発疹
血液			白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加
その他			口渇、血圧上昇、異常感

注) 「重要な基本的注意」の項参照

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、経過を十分に観察し、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た場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]¹⁾

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]²⁾

7. 小児等への投与

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

8. 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誘発することが報告されている)

9. その他の注意

(1) 2 年間のがん原性試験において、ラット³⁾ではヒトに 1 回 80 mg、1 日 2 回投与時の血漿中曝露量(AUC)の 1 倍未満で膀胱の移行上皮乳頭腫、約 1.2 倍で移行上皮がん、約 5 倍で腎臓の移行上皮乳頭腫/がん、腎細胞がん及び乳頭部血管肉腫、尿管の移行上皮がん、甲状腺の濾胞細胞腺腫、マウス⁴⁾では約 1.7 倍で乳腺の腺がんが認められ、これらの腫瘍発生は尿中キサンチン結晶の析出に起因した尿路の障害に伴っていた。なお、ラットの 52 週間投与試験⁵⁾ではキサンチン結晶の析出を生じない条件下で、尿路における増殖性病変は認められなかった。

(2) 女性患者に対する使用経験は少ない。[「臨床成績」の項参照]

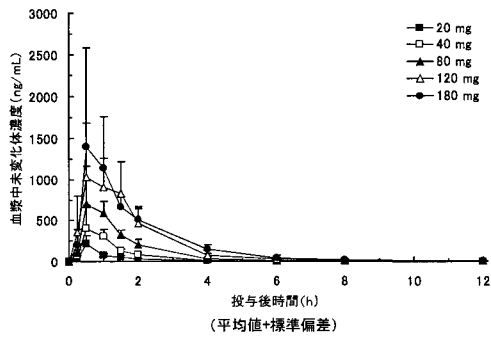
■薬物動態■

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与⁶⁾

健康成人男子(30 例)にトピロキソスタット 20、40、80、120、180 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下に示す。

(注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして 1 回 80 mg を 1 日 2 回である。(「用法・用量」の項参照)



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
20 mg (n=6)	229.9±81.6	0.67±0.41	4.97±1.79	225.4±22.5
40 mg (n=6)	469.4±246.8	0.83±0.26	7.49±3.57	580.2±109.4
80 mg (n=6)	822.3±390.5	0.75±0.27	5.16±1.01	1206.6±257.5
120 mg (n=6)	1318.4±371.2	0.92±0.49	4.56±0.73	2366.7±666.7
180 mg (n=6)	1773.5±926.6	0.75±0.42	7.11±5.01	2838.2±891.9

(平均値±標準偏差)

(2) 反復投与⁷⁾

健康成人男子(12例)にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は3~4日で定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

1日投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	累積係数
80 mg (n=6)	1	208.7±79.64	1.17±0.68	4.26±3.54	419.8±94.65	-
	7	172.9±42.21	1.42±0.66	6.22±2.51	443.9±86.81	1.087±0.225
160 mg (n=6)	1	552.8±233.3	1.17±0.68	5.89±6.77	1044.4±314.1	-
	7	608.5±306.7	1.00±0.55	7.98±3.26	1137.1±267.2	1.130±0.231

累積係数[投与7日目のAUC_{0-12h}/投与1日目のAUC_{0-12h}]
(平均値±標準偏差)

(3) 食事の影響⁸⁾

健康成人男子(11例)にトピロキソスタット60mgを摂食下に単回経口投与したとき、絶食下投与と比較してC_{max}は30%減少、AUC_{0-∞}は食事の影響を受けなかった。

投与条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
絶食下(n=11)	579.3±284.6	0.89±0.51	10.89±9.75	793.5±139.2
摂食下(n=11)	375.8±145.3	2.32±0.84	6.66±2.96	838.8±223.9

(平均値±標準偏差)

2. 分布 (in vitroにおける成績)⁹⁾

¹⁴C-トピロキソスタットを20、200及び2000 ng/mLの濃度でヒト血漿に添加したとき、たん白結合率は97.5~98.8%であった。

3. 代謝・排泄

(1) (in vitroにおける成績)トピロキソスタットは主にグルクロン酸抱合体に代謝され、その代謝には主にUGT1A9が関与していた¹⁰⁾。

(2) (in vitroにおける成績)ヒト肝ミクロソームを用いたトピロキソスタットのCYP2C8/9、1A1/2、3A4及び2C19に対するKi値は14.8、21.9、41.6及び54.9 μmol/Lで、CYP2A6、2B6、2D6及び2E1に対するIC₅₀値は100 μmol/L以上であった¹¹⁾。

また、トピロキソスタットの薬物トランスポーターに対するIC₅₀値は、OAT3、OAT1、BCRP及びOATP1B1が1.05、2.85、13.7及び41.7 μmol/Lであり、MDR1、OCT2及びOATP1B3が50 μmol/L以上であった¹²⁾。

(3) 健康成人男子(30例)にトピロキソスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与したとき、投与後48時間までの尿中排泄率は、未変化体が投与量の0.1%未満、グルクロン酸抱合体が52.3~59.9%、N-オキサイド体が4.5~5.3%であった⁶⁾。

(注)本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。(「用法・用量」の項参照)

(4) 健康成人男子(12例)にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、投与期間中の尿中排泄率は、未変化体が投与量の0.1%未満、グルクロン酸抱合体が50.0~59.5%、N-オキサイド体が5.0~8.8%であった⁷⁾。

(5) (外国人における成績)健康成人男子(6例)に¹⁴C-トピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したとき、尿糞中放射能排泄率は、投与後192時間までに尿中に投与量の76.8%、糞中に26.1%であり、呼吸中には排泄されなかった¹³⁾。また、尿中放射能排泄率は、グルクロン酸抱合体が64.0%、N-オキサイド体が5.8%であった。

4. 腎機能障害患者

軽度及び中等度腎機能低下被験者(各6例)にトピロキソスタット80mgを絶

食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、腎機能正常被験者と差は認められなかった¹⁴⁾。

腎機能	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
正常 (n=6)	740.3±411.1	0.67±0.26	8.44±2.92	1161.5±554.2
軽度低下 (n=5)	806.7±452.3 [0.89]	0.90±0.65	6.67±2.26	1372.7±659.3 [1.17]
中等度低下 (n=6)	713.2±269.8 [0.99]	1.00±0.55	7.21±2.28	1426.6±622.4 [1.23]

(平均値±標準偏差)

[]: 正常に対する幾何平均の比

正常: C_{cr} ≥ 90 mL/min/1.73m², 軽度低下: 60 ≤ C_{cr} < 90 mL/min/1.73m²
中等度低下: 30 ≤ C_{cr} < 60 mL/min/1.73m² (C_{cr}: イヌリンクリアランス)

5. 高齢者

非高齢者男性(20歳以上35歳以下の6例)及び高齢者男性(65歳以上の6例)¹⁵⁾、高齢者女性(65歳以上の6例)¹⁶⁾にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.92±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
高齢者女性 (n=6)	719.0±468.8	0.67±0.26	8.16±4.85	1523.5±423.3

(平均値±標準偏差)

6. 薬物間相互作用

ワルファリン¹⁷⁾

健康成人男子(12例)にトピロキソスタット1回80mgを1日2回11日間反復経口投与し、6日目にワルファリン5mgを絶食下で単回経口投与したとき、ワルファリンR体のC_{max}及びAUC_{0-14h}の幾何平均の比(併用投与/ワルファリン単独投与)は、1.07及び1.15であり、ワルファリンS体は1.11及び1.47であった。トピロキソスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}の幾何平均の比(併用投与/トピロキソスタット単独投与)は、1.08及び1.01であった。

■ 臨床成績 ■

(1) 痛風を含む高尿酸血症を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日あるいは160mg/日まで段階的に増量し、16週間投与した。なお、女性患者はプラセボ群が0/39例、本剤120mg/日群が1/39例、本剤160mg/日群が2/40例であった。投与終了時の血清尿酸値低下率及び痛風関節炎の発現率は以下の通りであった¹⁸⁾。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、プラセボ群が0.0%(0/35例)、本剤120mg/日群が76.9%(30/39例)、本剤160mg/日群が76.9%(30/39例)であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率(%)		
投与群	血清尿酸値低下率(%)	95%信頼区間(%)
プラセボ群(n=35)	3.93	0.02 ~ 7.84
本剤 120 mg/日群(n=39)	40.92	37.74 ~ 44.11
本剤 160 mg/日群(n=39)	44.79	40.49 ~ 49.09

痛風関節炎の発現率(%) (発現例数/対象例数)

投与群	0~2週以下		2週超		6週超		10週超		14週超	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
プラセボ群	5.1 (2/39)	0.0	2.6 (1/39)	0.0	0.0 (0/37)	0.0	0.0 (0/36)	0.0	0.0 (0/34)	0.0
本剤	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6 (1/39)	2.6	2.6 (1/39)	2.6	2.6 (1/39)	0.0
120 mg/日群	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5 (1/40)	2.5	2.5 (1/40)	2.5	0.0	0.0
160 mg/日群	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5 (1/40)	2.5	2.5 (1/40)	2.5	0.0	0.0

(2) 痛風を含む高尿酸血症を対象として、アロプリノール対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日へ段階的に増量し、16週間投与した。なお、女性患者は本剤群が1/98例、アロプリノール群が1/105例であった。投与終了時の血清尿酸値低下率及び痛風関節炎の発現率は以下の通りであった¹⁹⁾。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、本剤群が72.4%(71/98例)、アロプリノール群が73.3%(77/105例)であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率(%)

投与群	血清尿酸値低下率(%)	95%信頼区間(%)
本剤 120 mg/日群(n=98)	36.28	33.75 ~ 38.82
アロプリノール 200 mg/日群(n=105)	34.26	32.12 ~ 36.41

投与群	0~ 2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 14週以下	14週超 16週以下
本剤	2.0	1.0	5.2	4.3	2.2
120 mg/日群	(2/100)	(1/98)	(5/96)	(4/94)	(2/92)
アロプリノール	1.9	3.8	1.0	1.0	0.0
200 mg/日群	(2/105)	(4/105)	(1/100)	(1/98)	(0/96)

(3) 痛風を含む高尿酸血症を対象として、長期投与試験を行った。本剤を40 mg/日から開始し、投与開始2週後に80 mg/日、6週後に120 mg/日へ段階的に増量した。投与14週後に血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えていた場合は投与18週後から160 mg/日へ増量、投与26週後に血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えていた場合は投与30週後から200 mg/日へ増量、投与38週後に血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えていた場合は投与42週後から240 mg/日へ増量し、投与58週まで維持した。なお、女性患者は4/121例であった。投与終了時の血清尿酸値低下率は、120 mg/日投与群で38.60%、160 mg/日投与群で42.60%、200 mg/日以上投与群で40.88%であった。投与終了時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は、120 mg/日までが57.9% (70/121例)、160 mg/日までが67.8% (82/121例)、全投与量が71.9% (87/121例)であった。痛風関節炎の発現率は9.1%であった²⁰⁾。

(注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80 mgを1日2回である。(「用法・用量」の項参照)

(4) 中等度腎機能障害を合併した痛風を含む高尿酸血症を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40 mg/日から開始し、投与開始2週後に80 mg/日、6週後に120 mg/日、14週後に160 mg/日へ段階的に増量した。なお、女性患者は本剤群が9/62例、プラセボ群が4/60例であった。投与終了時の血清尿酸値低下率は、本剤群で45.38%、プラセボ群で-0.08%であった。投与終了時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は、プラセボ群が0.0% (0/60例)であったのに対して、本剤群は90.0% (54/60例)であった。痛風関節炎の発現率は、本剤群で14.5%、プラセボ群で8.3%であった²¹⁾。

■薬効薬理■

1. 作用機序

トピロキソスタットは、キサンチン酸化還元酵素に競合的に阻害し(Ki値:5.1 nmol/L)、尿酸生成を抑制する。他のプリン・ピリミジン代謝酵素に阻害作用を示さず、キサンチン酸化還元酵素に対して選択的に阻害する^{22), 23)}。

2. 薬理作用

(1) 血中尿酸低下作用

マウス、ラット及びチンパンジー(高尿酸血症モデル)において、トピロキソスタットは単回経口投与により血中尿酸低下作用を示した^{24), 25), 26)}。

(2) 尿中尿酸排泄量低下作用

チンパンジー(高尿酸血症モデル)において、トピロキソスタットは単回経口投与により尿中への尿酸排泄量を低下させた²⁶⁾。

■有効成分に関する理化学的知見■

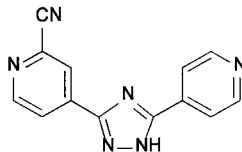
一般名: Topiroxostat トピロキソスタット

化学名: 4-[5-(Pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine-2-carbonitrile

分子式: C₁₀H₈N₆

分子量: 248.24

構造式:



性状: トピロキソスタットは白色～淡黄色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、0.1 mol/L 塩酸試液に溶けにくく、メタノール及びエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約329°C(分解)

■包装■

ウリアデック錠 20 mg: 100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (PTP10錠×50)

ウリアデック錠 40 mg: 100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (PTP10錠×50、バラ)

ウリアデック錠 60 mg: 100錠 (PTP10錠×10)

■主要文献■

- (株)三和化学研究所 社内資料(ラットにおける胎盤通過性の検討)
- (株)三和化学研究所 社内資料(ラットにおける乳汁移行性の検討)
- (株)三和化学研究所 社内資料(ラットにおけるがん原性試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(マウスにおけるがん原性試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(ラットにおけるクエン酸塩の影響の検討)
- (株)三和化学研究所 社内資料(健康成人における単回投与試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(健康成人における反復投与試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(健康成人における食事の影響試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(ヒト血漿を用いた蛋白結合に関する検討)
- Omura K, Nakazawa T, Sato T, Iwanaga T, Nagata O. Characterization of *N*-glucuronidation of 4-(5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)pyridine-2-carbonitrile (FYX-051): a new xanthine oxidoreductase inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(12): 2143-2148.
- (株)三和化学研究所 社内資料(代謝酵素活性に対する阻害作用の検討)
- (株)三和化学研究所 社内資料(薬物トランスポーターに対する阻害作用の検討)
- (株)三和化学研究所 社内資料(マウスバランス試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(腎機能低下被験者における薬物動態試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(高齢者における薬物動態試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(女性高齢者における薬物動態試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(フルファリンとの相互作用試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(第Ⅱ相(Ⅱb)試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(第Ⅲ相アロプリノール比較試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(第Ⅲ相長期58週試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(第Ⅲ相CKD試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(キサンチン酸化還元酵素阻害試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(プリン・ピリミジン代謝酵素阻害試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(マウスにおける尿酸低下試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(ラットにおける尿酸低下試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(チンパンジーにおける作用検討試験)

■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下さい。

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市中区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を限度として投薬すること。

製造販売元

株式会社三和化学研究所

名古屋市中区東外堀町35番地 〒461-8631

(新聞発表用)

1	販売名	ビソノテープ 4 mg ビソノテープ 8 mg
2	一般名	ビソプロロール
3	申請者名	トーアエイヨー株式会社
4	成分・含量	ビソノテープ 4 mg (1枚中、ビソプロロールとして4 mg含有) ビソノテープ 8 mg (1枚中、ビソプロロールとして8 mg含有)
5	用法・用量	通常、成人にはビソプロロールとして8 mg を1 日1 回、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後24 時間ごとに貼りかえる。 なお、年齢、症状により1 日1 回4 mg から投与を開始し、1 日最大投与量は8 mgとする。
6	効能・効果	本態性高血圧症 (軽症～中等症)
7	備考	取り扱い区分：医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 本剤はビソプロロールを有効成分としたβ遮断薬の貼付剤である。 ・ 「添付文書 (案)」を別紙として添付

経皮吸収型・β₁遮断剤

処方せん医薬品
(注意 - 医師等の処方せんにより使用すること)

ビソノテープ[®]4mg
ビソノテープ[®]8mg
Bisono[®]tape 4mg・8mg

(ビソプロロール・テープ剤)

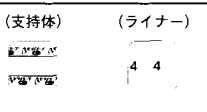
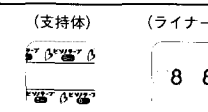

貯 法：遮光、気密容器、室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後なるべく速やかに使用すること。)

	4 mg	8 mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 高度の徐脈 (著しい洞性徐脈)、房室ブロック (II、III 度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。]
3. 心原性ショックのある患者 [心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
4. 肺高血圧による右心不全のある患者 [心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
5. 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者 [心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
6. 非代償性の心不全患者 [心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
7. 重度の末梢循環障害のある患者 (壊疽等) [末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
8. 未治療の褐色細胞腫の患者 [[用法・用量に関連する使用上の注意]の項参照]
9. 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]
10. 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	ビソノテープ 4 mg	ビソノテープ 8 mg
成分・含量 (1 枚中)	ビソプロロール 4 mg	ビソプロロール 8 mg
添加物	ポリイソブチレン、ミリスチン酸イソプロピル、脂環族飽和炭化水素樹脂	
剤形・性状	白色半透明～淡黄色半透明の粘着テープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。	
識別コード	642 (アルミ袋に表示)	641 (アルミ袋に表示)
外形	(支持体) (ライナー) 	(支持体) (ライナー) 
	断面図 	
大きさ	42.5mm × 42.5mm (面積: 17.9cm ²)	60.0mm × 60.0mm (面積: 35.7cm ²)

【効能・効果】

本態性高血圧症 (軽症～中等症)

【用法・用量】

通常、成人にはビソプロロールとして 8 mg を 1 日 1 回、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後 24 時間ごとに貼りかえる。
なお、年齢、症状により 1 日 1 回 4 mg から投与を開始し、1 日最大投与量は 8 mg とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。
- (2) 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため 1 日 1 回 4 mg より投与を開始することを考慮すること。[[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) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者 [気管支を収縮させ、症状を発現させるおそれがある。]
- (2) うっ血性心不全のおそれのある患者 [心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。]
- (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者 [低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]
- (4) 甲状腺中毒症の患者 [頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。[[重要な基本的注意]の項参照]
- (5) 腎機能障害のある患者 [薬物の排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。[[薬物動態]の項参照]
- (6) 重篤な肝機能障害のある患者 [薬物の代謝が遅延し、作用が増強するおそれがある。]
- (7) 末梢循環障害のある患者 (レイノー症候群、間欠性跛行症等) [末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 徐脈、房室ブロック (I 度) のある患者 [心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- (9) 異型狭心症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (10) 乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者 [症状を悪化又は誘発させるおそれがある。]
- (11) 高齢者 [[高齢者への投与]の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じてアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
- (4) 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。
- (5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。また、本剤の貼付に際しては貼付部位を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏等を投与するか、本剤を投与中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象（急激な血圧上昇）が増強することがある。クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。 β 遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、 α 作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。
クラスI抗不整脈剤（ジソピラミドリン酸塩、プロカイナムイド塩酸塩、アジマリン等）及びクラスIII抗不整脈剤（アミオダロン塩酸塩）	過度の心機能抑制（徐脈、低血圧等）があらわれることがある。臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤（インドメタシン等）	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤（降圧剤、硝酸剤）	降圧作用が増強することがある。定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用（降圧作用）を増強させる。

4. 副作用

臨床試験（承認時まで）：

総症例数 789 例中、副作用が報告されたのは 233 例（29.5%）であり、その主なものは、適用部位そう痒感 56 例（7.1%）、適用部位皮膚炎 29 例（3.7%）、適用部位紅斑 17 例（2.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、血中トリグリセリド増加 20 例（2.5%）、ALT（GPT）の上昇 13 例（1.6%）、血中尿酸増加 12 例（1.5%）、好酸球百分率増加 12 例（1.5%）等であった。

(1) 重大な副作用

心不全、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
循環器		徐脈	房室ブロック、 血圧低下、動悸	心房細動、胸痛、 心胸郭比増加
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、 体位性めまい、傾眠	悪夢、頭重感、 不眠
消化器			悪心	嘔吐、胃部不快感、 食欲不振、下痢
肝臓		ALT (GPT)の上昇	AST (GOT)、LDH、 Al-P、ビリルビンの 上昇	肝腫大
腎臓・泌尿器		尿中蛋白陽性	クレアチニン、 BUNの上昇	尿中ブドウ糖陽性
呼吸器				呼吸困難、 気管支痙攣
過敏症			発疹、皮膚そう痒感	
眼				霧視、涙液分泌減少
適用部位障害	(適用部位)そう痒感	(適用部位)皮膚炎、 紅斑	(適用部位)疼痛、 熱感、乾燥、 湿疹、変色、 びらん	
その他		血中トリグリセリド増加、 CRP (C-反応性蛋白) 増加、 CK (CPK)の上昇、 好酸球百分率増加、 血中尿酸増加、 血中ブドウ糖増加	血中コレステロール増加、 HDLコレステロール増加、 LDLコレステロール増加、 無力症、 倦怠感	浮腫、気分不快感、 疲労感、四肢冷感、 悪寒、 しびれ感、 糖尿病増悪

注1) ビンプロロール fumarate 経口製剤の添付文書の副作用欄に記載があり、本剤での臨床試験の副作用発現率が1%未満の副作用を記載した。

注2) 本剤の承認時までの臨床試験では発現していないが、ビンプロロール fumarate 経口製剤の添付文書に記載のある副作用を、頻度不明として記載した。

5. 高齢者への投与

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

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

[脳梗塞等がおこるおそれがある。]

(2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

(3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。

[[重要な基本的注意]の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験 (ラット)で胎児毒性 (致死、発育抑制)及び新生児毒性 (発育毒性等)が報告されている。]

(2) 投与中は授乳を避けさせること。

[動物実験 (ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。

処置

過量投与の場合は、本剤を皮膚から除去するとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

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

9. 適用上の注意

貼付部位

- (1) 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。
- (2) 貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときは清潔なタオル等でよくふき取ってから本剤を貼付すること。特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与すること。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。

貼付期間中

本剤が皮膚から一部剥離した場合は、絆創膏等で剥離部を固定すること。

10. その他の注意

β 遮断剤使用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。

【薬物動態】

【臨床成績】

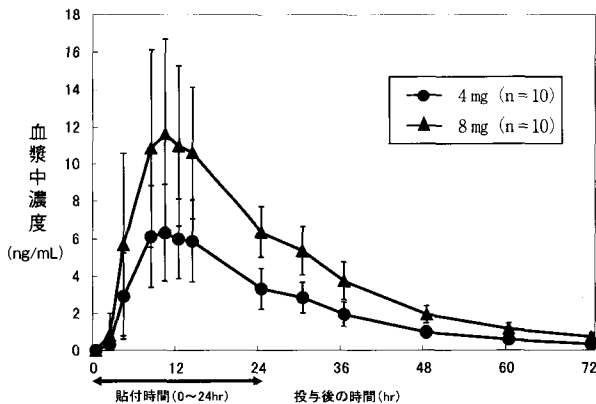
1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人を対象に、本剤 4 mg (10 例) 又は 8 mg (10 例) を胸部に単回投与 (24 時間貼付) したときの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。¹⁾

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)
4 mg	6.486 ± 2.519	10.0 ± 2.1	14.99 ± 2.73	177.06 ± 60.98
8 mg	11.947 ± 4.651	11.0 ± 2.2	15.79 ± 2.07	335.11 ± 92.30

(平均値 ± S.D.)



健康成人に本剤 4 mg 又は 8 mg を単回投与 (24 時間貼付) したときの血漿中濃度推移 (平均値 ± S.D.)

(2) 反復投与

健康高齢者 (65 歳以上) 9 例及び健康非高齢者 (20 歳以上 35 歳以下) 10 例に本剤 8 mg を 14 日間反復投与 (1 日 1 回 24 時間貼付) したとき、いずれも投与 4 日で定常状態に達し、投与 14 日目の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。²⁾

対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₂₄ (ng·hr/mL)
高齢者	27.1000 ± 10.7983	8.9 ± 1.8	21.65 ± 3.95	522.42 ± 215.92
非高齢者	22.4000 ± 4.2413	7.8 ± 2.0	20.80 ± 4.48	396.28 ± 66.69

(平均値 ± S.D.)

2. 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能正常及び腎機能軽度～高度低下高血圧症患者 (eGFR^{*} 正常: 90 以上、軽度低下: 60 ~ 89、中等度低下: 30 ~ 59、高度低下: 15 ~ 29) に本剤 8 mg を 7 日間反復投与 (1 日 1 回 24 時間貼付) したときのピソプロロールの C_{max} 及び AUC₂₄ は、腎機能正常患者に比べて、腎機能軽度・中等度・高度低下患者ではそれぞれ約 1.2、1.7、2.4 倍及び約 1.2、2.0、2.9 倍であった。³⁾

※ eGFR の算出式

男性: eGFR (mL/min/1.73m²)
= 194 × Cr^{-1.094} × 年齢^{-0.287}

女性: eGFR (mL/min/1.73m²)
= 194 × Cr^{-1.094} × 年齢^{-0.287} × 0.739

3. 代謝・排泄

健康成人 10 例を対象に本剤 8 mg を単回投与 (24 時間貼付) したとき、投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は 41.827% であり、未変化体は 33.390% で残りは代謝物であった。¹⁾

1. 用量探索試験 (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験)

本態性高血圧症 (I 度・II 度; 投与直前の坐位拡張期血圧が 95 ~ 109mmHg) 患者 184 例にピソノテープ 2、4、8 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与したときの試験結果は、下表に示すとおりであり、用量依存的な降圧効果が認められ、また、トラフ時坐位拡張期血圧について、ピソノテープの各用量群ではいずれもプラセボ群に比べて有意に低かった。⁴⁾

		2 mg 群	4 mg 群	8 mg 群	プラセボ	
n ^{a)}		47 (46)	46 (44)	44 (44)	47 (46)	
トラフ時坐位血圧 (mmHg) [#]	拡張期	治療前値	99.2 ± 3.3	100.2 ± 4.4	99.6 ± 3.9	99.7 ± 4.7
		変化値	-7.6 ± 7.2	-10.5 ± 7.9	-11.3 ± 9.9	-3.2 ± 6.4
	収縮期	治療前値	149.1 ± 6.6	151.5 ± 11.8	146.9 ± 9.1	149.6 ± 10.4
		変化値	-6.8 ± 9.7	-9.2 ± 12.7	-10.4 ± 12.7	-1.5 ± 10.7
トラフ時坐位拡張期血圧 (mmHg) の変化値の平均値におけるプラセボとの差 [#]		-4.4 ± 1.4 [-7.2 ~ -1.6]	-7.3 ± 1.5 [-10.3 ~ -4.3]	-8.1 ± 1.8 [-11.6 ~ -4.6]		

: 平均値 ± S.D. ## : 調整平均 ± S.E. [] は 95% 信頼区間
a) : カッコ内は治療期 8 週後及び変化値の解析対象例数

2. 第Ⅲ相検証試験 (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験)

本態性高血圧症 (I 度・II 度; 投与直前の坐位拡張期血圧が 95 ~ 109mmHg) 患者 459 例を対象として、ピソノテープ 8 mg、ピソプロロールフマル酸塩錠 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与したときの試験結果は下表のとおりであった。

トラフ時坐位拡張期血圧の変化値について、ピソノテープ 8 mg のプラセボに対する優越性が検証され、また、ピソノテープ 8 mg のピソプロロールフマル酸塩錠 5 mg に対する非劣性 (非劣性限界値: 3.3mmHg) が検証された。⁵⁾

		ピソノテープ 8 mg	ピソプロロール フマル酸塩錠 5mg	プラセボ	
解析対象例数		184	182	93	
トラフ時坐位血圧 (mmHg) [#]	拡張期	治療前値	99.9 ± 3.9	99.9 ± 3.8	99.5 ± 3.8
		変化値	-12.1 ± 8.6	-11.8 ± 9.4	-3.8 ± 7.8
	収縮期	治療前値	150.9 ± 9.9	151.3 ± 9.9	148.9 ± 8.9
		変化値	-13.5 ± 13.8	-12.9 ± 14.6	-3.9 ± 10.8
トラフ時坐位拡張期血圧 (mmHg) の変化値の調整平均 ^{a)} 及び群間比較 [#]		調整平均 推定値 [95% 信頼区間]	-12.2 ± 0.6 [-13.4 ~ -10.9]	-11.8 ± 0.6 [-13.1 ~ -10.5]	-3.7 ± 0.9 [-5.5 ~ -1.9]
		ピソノテープ 8 mg との差 ^{b)} [95% 信頼区間]		-0.4 ± 0.9 [-2.2 ~ 1.4] ^{c)}	-8.4 ± 1.1 [-10.6 ~ -6.2]

: 平均値 ± S.D. ## : 調整平均 ± S.E.
a) : 治療前値で調整 b) : ピソノテープ - ピソプロロールフマル酸塩錠 (又はプラセボ) c) : 非劣性限界値 3.3mmHg

【薬効薬理】

本剤の有効成分であるビソプロロールはISA（内因性交感神経刺激作用）がなく、選択性が高い β_1 アンタゴニストである。

(1) β_1 受容体選択性

ビソプロロールの β_1 受容体に対する親和性は、 β_2 受容体に比し14.5倍強かった。プロプラノロール塩酸塩に比べて β_1 選択性が80.6倍高いと考えられた。⁶⁾

(2) 降圧作用

- 1) 高血圧自然発症ラットへの本剤（ビソプロロール0.67～2.69 mg含有）の反復貼付により、血圧及び心拍数の低下が認められ、24時間にわたる降圧作用を示した。⁷⁾
- 2) 腎性高血圧イヌへの本剤（ビソプロロール4.48 mg含有）の反復貼付により、血圧及び心拍数の低下が認められ、持続した降圧作用を示した。⁸⁾

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-300
電話 (048) 648-1070

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

【有効成分に関する理化学的知見】

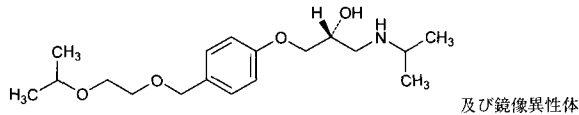
一般名：ビソプロロール (Bisoprolol)

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

分子式：C₁₈H₃₁NO₄

分子量：325.44

構造式：



性状：本品は白色のろう状の塊又は粉末、若しくは無色澄明の粘稠性のある液である。

本品はアセトニトリル、メタノール、エタノール(95)、エタノール(99.5)、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル又は、ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。本品は吸湿性である。

【包装】

ビソノテープ 4 mg : 70 枚 ((1 枚 × 7) × 10)
ビソノテープ 8 mg : 70 枚 ((1 枚 × 7) × 10)

【主要文献】

- 1) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験成績：単回投与
- 2) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験成績：反復投与
- 3) トーアエイヨー社内資料：腎機能別の薬物動態試験成績
- 4) トーアエイヨー社内資料：臨床試験成績；プラセボ対照用量探索試験
- 5) トーアエイヨー社内資料：臨床試験成績；検証試験
- 6) トーアエイヨー社内資料：受容体親和性評価
- 7) トーアエイヨー社内資料：ラットにおける降圧作用評価
- 8) トーアエイヨー社内資料：イヌにおける降圧作用評価

(新聞発表用)

1	販 売 名	リクスミア皮下注 300 μ g
2	一 般 名	リキシセナチド
3	申 請 者 名	サノフィ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 カートリッジ中にリキシセナチド 300 μ g/3mL 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、リキシセナチドとして、20 μ g を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 10 μ g から開始し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 15 μ g に増量し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 20 μ g に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 20 μ g を超えないこと。
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用 ②食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用
7	備 考	本剤は GLP-1 受容体作動薬である。 添付文書（案）を別紙として添付

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

GLP-1受容体作動薬

リクスマリア®
皮下注300μg

Lyxumia®

リキシセナチド注射液

SANOFI

【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. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。〕
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。〕

インスリン又は中間型インスリン製剤とスルホニルウレア剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。

【用法及び用量】

通常、成人には、リキシセナチドとして、20μgを1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回10μgから開始し、1週間以上投与した後1日1回15μgに増量し、1週間以上投与した後1日1回20μgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日20μgを超えないこと。

【組成・性状】

販売名	リクスマリア皮下注300μg	
成分	1カートリッジ（3mL） 中の分量	
有効成分	リキシセナチド	300μg
添加物	L-メチオニン	9.0mg
	酢酸ナトリウム水和物	10.5mg
	グリセリン	54.0mg
	m-クレゾール pH調節剤	8.1mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	4.4～4.7	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与は朝食前1時間以内に行い、食後の投与は行わないこと。
- (2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。本剤20μgで良好な忍容性が得られない患者には、減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。減量または休薬で症状が消失すれば、患者の状態を十分観察しながら再度増量または投与を再開する。

【効能又は効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ① 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用
- ② 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
- (2) 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
- (3) 本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤単独療法、持効型溶解

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者〔使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/min未満）又は末期腎不全の患者〔使用経験がない。【薬物動態】の項参照〕
- (3) 肺炎の既往歴のある患者〔「4. 副作用」の項参照〕
- (4) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態〔低血糖をおこすおそれがある。〕
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
 - 5) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用〔「3. 相互作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (2)本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- (3)投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (4)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (5)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行うこと。これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。【3. 相互作用】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照
- (6)急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。【4. 副作用】の項参照
- (7)胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。【4. 副作用】の項参照
- (8)本剤の自己注射にあたっては、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)投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、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。
 - 2)すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - 3)添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- (9)本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。【10. その他の注意】の項参照
- (10)速効型インスリン分泌促進剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤又はジペプチジルペプチダーゼ阻害剤との併用については、検討が行われていない。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビッグナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 等	糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【2. 重要な基本的注意】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 サリチル酸誘導体 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれるおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【4. 副作用】の項参照	
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれるおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
血糖降下作用が増強又は減弱される薬剤 β -遮断剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状【4. 副作用】の項参照】、又は減弱による高血糖症状があらわれるおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強又は減弱される。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬 等	本剤の胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の1時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。	本剤の胃内容排出遅延作用による。
クマリン系化合物 ワルファリンカリウム	プロトンポンプ時間国際標準比(INR)の延長が類薬(エキセナチド)で報告されている。本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時にINR値を測定するなど、観察を十分に行うこと。【薬物動態】の項参照	

4. 副作用

国内外で実施された2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、日本人250例を含む2,672例に本剤が投与された。2,672例中、副作用が報告された症例は1,225例(45.8%)であった。主な副作用は、悪心635例(23.8%)、低血糖症293例(11.0%)、嘔吐231例(8.6%)であった。日本人250例中、副作用が報告された症例は175例(70.0%)であった。主な副作用は、悪心88例(35.2%)、低血糖症41例(16.4%)、食欲不振31例(12.4%)、嘔吐27例(10.8%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 低血糖…低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。【臨床成績】の項参照] また、DPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、本剤とスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

2) 急性膵炎(頻度不明^(注))…急性膵炎があらわれることがある。GLP-1受容体作動薬の使用は、急性膵炎のリスクの増加に関連している。急性膵炎に特徴的な症状(嘔吐を伴う持続的な腹痛等)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。また急性膵炎と診断された場合には、本剤の再投与は行わないこと。【2. 重要な基本的注意】の項参照]

3) アナフィラキシー反応、血管浮腫(頻度不明^(注))…アナフィラキシー反応、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。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

(2) 重大な副作用(類薬)

腸閉塞…腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐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。

(3) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
消化器	悪心 ^(注) 、食欲不振、嘔吐 ^(注) 、腹部不快感、便秘、消化不良	腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび	逆流性食道炎
精神神経系		めまい、頭痛、傾眠、振戦	注意力障害
注射部位		注射部位そう痒感、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応
感覚器		糖尿病性網膜症	味覚異常、霧視
循環器		動悸	上室性期外収縮
皮膚		冷汗	多汗症
過敏症			発疹、蕁麻疹
血液		好中球減少	
その他		疲労、倦怠感、あくび、悪寒、異常感、空腹感	

注) ほとんどが投与12週までに認められた。

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害や低血糖が起りやすいので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[ヒトにおける潜在的なリスクは不明である。動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラットではヒトに1回20 μ g、1日1回投与時の血漿中曝露量(AUC)の少なくとも約4.6倍で胎児の成長遅延、骨格異常及び骨化遅延、ウサギでは約32倍で骨化遅延が認められた。]

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)において、微量のリキシセナチドが乳汁中へ移行することが認められている。]

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

(1) 徴候、症状: 2型糖尿病患者に対し13週間、最大30 μ gを1日2回まで投与された海外臨床試験において、胃腸障害の発現頻度の増加が報告されている。

(2) 処置: 過量投与となった場合は、指示された用量まで減量するとともに、徴候、症状に応じた適切な支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

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

- 3) 本剤と他の製剤を混合しないこと。
- 4) 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、又は変色や粒子を認める場合には使用しないこと。
- 5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 6) 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2)投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(3)投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4)保存時

- 1) 使用前は凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。
- 2) 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。

(5)その他

使用開始後30日以内に使用すること。[使用時の安定性試験(25℃)に基づく。]

10. その他の注意

- (1) 潜在的な免疫原性を有する他のタンパク質もしくはペプチドを含む製剤と同様に、本剤の投与による抗リキシセナチド抗体の発現が国内外で実施された臨床試験において認められている。日本人での抗リキシセナチド抗体陽性患者と陰性患者の間の全般的な安全性プロファイルに差はなく、注射部位反応の発生頻度については抗リキシセナチド抗体陽性患者で8.2% (15/184例)であったのに対し、抗体陰性患者では3.3% (2/61例)と差がみられた。
- (2) ラット及びマウスにおける2年間のがん原性試験において、ヒトでの治療用量に比べ高用量の投与により非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。国際共同第Ⅲ相臨床試験においては甲状腺C細胞増殖との関連が疑われる有害事象はリキシセナチド投与群とプラセボ群で同程度であった。
- (3) ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イスを用いた反復投与毒性試験において、ヒトに本剤1回20 μ g、1日1回投与したときの血漿中曝露量(AUC)の117倍で精巣及び精巣上体への影響(精細管の拡張、精子低形成、無精子症及び上皮変性等)がみられた。健康成人男性に投与した試験では精子形成に影響は認められなかった。
- (4) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

(1)単回投与

日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ gを単回皮下投与したとき、 t_{max} は1.50時間、 $t_{1/2z}$ は2.01時間であった。

日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	N	C_{max} (pg/mL)	t_{max} ^{注1)} (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
10	9	61.9 (36.3%)	1.50 (0.570, 3.50)	2.01 (1.616%)	264 ^{注2)} (54.8%)	37.9 ^{注2)} (60.9%)

CL/F: 見かけの全身クリアランス
幾何平均値(変動係数)

注1) 中央値(最小値, 最大値)、注2) N=8

(2)反復投与

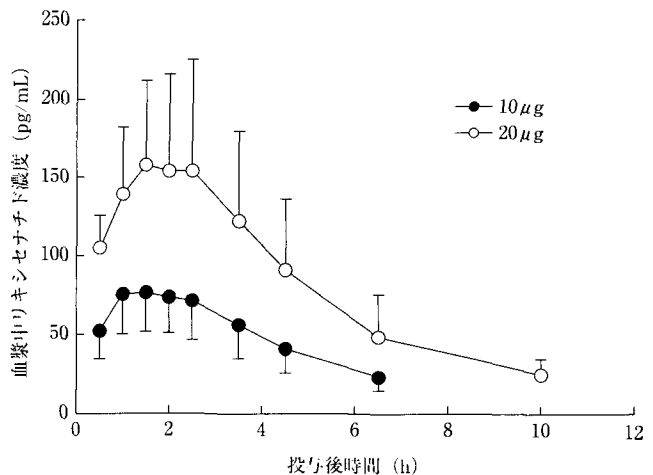
日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ g及び20 μ g(本剤5 μ g及び10 μ gを1日1回投与で1週間毎に5 μ gずつ、最大30 μ gまで増量したときの10 μ g及び20 μ gの最終投与日に測定)を1日1回反復皮下投与したとき、抗リキシセナチド抗体陰性患者の定常状態における血漿中リキシセナチド濃度の $t_{max,SS}$ はそれぞれ1.50時間及び1.75時間、 $t_{1/2z,SS}$ はそれぞれ2.12時間及び2.45時間であった。

日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 μ gを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

投与量 (μ g)	N	$C_{max,SS}$ (pg/mL)	$t_{max,SS}$ ^{注1)} (h)	$t_{1/2z,SS}$ (h)	AUC ₀₋₂₄ _{SS} (pg·h/mL)	CL _{SS} /F (L/h)
10	20	76.5 (31.3%)	1.50 (0.480, 2.50)	2.12 (27.4%)	340 (38.0%)	29.4 (50.6%)
20	16	163 (35.5%)	1.75 (0.480, 2.50)	2.45 (21.5%)	785 (46.6%)	25.5 (45.0%)

SS: 定常状態下、CL_{SS}/F: 定常状態における見かけの全身クリアランス
幾何平均値(変動係数)

注1) 中央値(最小値, 最大値)



日本人2型糖尿病患者に本剤10又は20 μ gを1日1回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中リキシセナチド濃度推移(平均値 \pm SD)

2. 吸収(外国人データ)²⁾

過体重及び肥満被験者43例の異なる部位(腹部、上腕部、大腿部)に本剤10 μ gを単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ(AUC_{last}比[90%信頼区間])は、上腕部で1.06 [0.93, 1.21]及び大腿部で1.00 [0.88, 1.14]であった。

3. 分布

日本人2型糖尿病患者に本剤10 μ gを単回皮下投与したときの分布容積(幾何平均値)は96Lであった¹⁾。本剤のヒト血漿たん白質への結合は、約500~50,000pg/mLの濃度において、55%であった(*in vitro*)。

4. 代謝、排泄

ペプチドである本剤は、標準的なたん白分解過程によって小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、ペプチド(平均分子量50kDa未満)は腎ろ過後の尿細管再吸収と

代謝により消失すると考えられる。本剤のヒト血漿中における代謝は非常に緩徐（半減期約35時間）であった（*in vitro*）。

本剤は、CYP分子種（CYP1A、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A）に対する誘導作用を示さなかった。また、CYP分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A）に対する阻害作用を示さなかった（*in vitro*）。

本剤は、ヒトトランスポーター（hOCT2、hOATP1B1）に対する阻害作用を示さなかった（*in vitro*）。

5. 腎機能障害患者（外国人データ）³⁾

腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランス（ CL_{CR} ）：>80mL/min）、軽度腎機能障害患者（ CL_{CR} ：50mL/min以上80mL/min以下）、中等度腎機能障害患者（ CL_{CR} ：30mL/min以上50mL/min未満）及び重度腎機能障害患者（ CL_{CR} ：30mL/min未満）各8例に本剤5 μ g^{注)}を単回皮下投与したとき、本剤の C_{max} は腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ約1.0、1.0及び1.3倍であり、 AUC_{∞} は1.1、1.2及び1.5倍であった。また、腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の $t_{1/2z}$ はそれぞれ2.62、2.41、2.62及び2.87時間であった。

注) 本剤の開始用量は1日1回10 μ g、最大量は1日1回20 μ gである。

6. 高齢者（外国人データ）⁴⁾

高齢健康被験者（65～79歳、 CL_{CR} ：50.5～91.8mL/min）及び若年健康被験者（24～44歳、 CL_{CR} ：82.4～163.9mL/min）各18例に本剤を20 μ g単回皮下投与したとき、 C_{max} は同様であったものの、高齢健康被験者群では AUC_{∞} が約1.3倍増加し、 $t_{1/2z}$ は約1.6倍延長した。

7. 薬物相互作用（外国人データ）

健康被験者15例に本剤10 μ g投与の1時間後又は4時間後にアセトアミノフェン1,000mgを単回投与したとき、本剤非投与時と比較して、アセトアミノフェンの t_{max} （中央値）はそれぞれ4.50時間及び2.00時間に延長し、 C_{max} はそれぞれ71%及び69%に低下したが、 AUC_{∞} に対する影響は認められなかった。本剤投与の1時間前にアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェンの薬物動態に変化はみられなかった⁵⁾。

また、本剤10 μ gと経口避妊薬、本剤20 μ gとワルファリン、ラミプリル、アトルバスタチン又はジゴキシンを併用した相互作用試験の結果を下表に示す⁶⁻¹⁰⁾。本剤投与後に下表の経口薬を投与したとき、各経口薬の C_{max} は低下し t_{max} は遅延した。一方、本剤投与の1時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態に変化は見られなかった。なお、本剤とワルファリンを併用した相互作用試験において、INRの延長は認められなかった。

経口薬	投与時期 (min)	N	C_{max} 比 [90%信頼区間]	AUC比 [90%信頼区間]	t_{max} 差 (範囲)
アセトアミノフェン (1,000mg)	-60	15	0.97 [0.78, 1.19]	0.97 [0.93, 1.02]	0 (-1.50, 1.75)
	+60	15	0.71 [0.57, 0.87]	0.95 [0.90, 0.99]	2.00 (-2.00, 4.50)
アセトアミノフェン (1,000mg) ^{注)}	+240	15	0.69 [0.56, 0.85]	0.96 [0.91, 1.01]	1.75 (0, 3.25)

経口薬	投与時期 (min)	N	C_{max} 比 [90%信頼区間]	AUC比 [90%信頼区間]	t_{max} 差 (範囲)
経口避妊薬					
エチニルエストラジ オール (0.03mg)	-60	25	0.93 [0.84, 1.02]	1.01 [0.90, 1.14]	0 (-1.50, 1.03)
	+60	25	0.48 [0.43, 0.53]	0.96 [0.85, 1.09]	2.00 (-0.07, 10.00)
レボノルゲスト レル (0.15mg)	-60	25	1.01 [0.89, 1.16]	1.01 [0.85, 1.20]	0 (-1.03, 1.03)
	+60	25	0.54 [0.48, 0.62]	1.00 [0.84, 1.19]	3.00 (-0.50, 7.03)
ワルファリン (25mg)	+30				
S-ワルファリン		16	0.81 [0.68, 0.96]	1.01 [0.85, 1.21]	7.00 (-0.02, 11.00)
ラミプリル (5mg)	+30				
ラミプリル		26	0.37 [0.29, 0.46]	1.21 [1.06, 1.39]	2.27 (0.10, 5.75)
ラミプリラート		26	1.02 [0.92, 1.14]	1.11 [1.06, 1.16]	2.99 (-1.34, 5.00)
アトルバスタチン (40mg)	+60	36	0.69 [0.55, 0.86]	1.08 [0.99, 1.18]	3.25 (-0.97, 9.00)
	約12時間後	36	1.66 [1.36, 2.03]	1.27 [1.18, 1.36]	-0.36 (-2.98, 2.52)
ジゴキシシン (0.25mg)	+30	24	0.74 [0.64, 0.86]	0.94 [0.87, 1.01]	1.24 (-4.98, 3.52)

投与時期：本剤投与前後の経口薬の投与時期、AUC： AUC_{∞} 又はAUC、比：本剤併用投与時/本剤非投与時、差：本剤併用投与時（中央値）-本剤非投与時（中央値）

注) アセトアミノフェン単回投与（プラセボ投与の1時間前）との比較

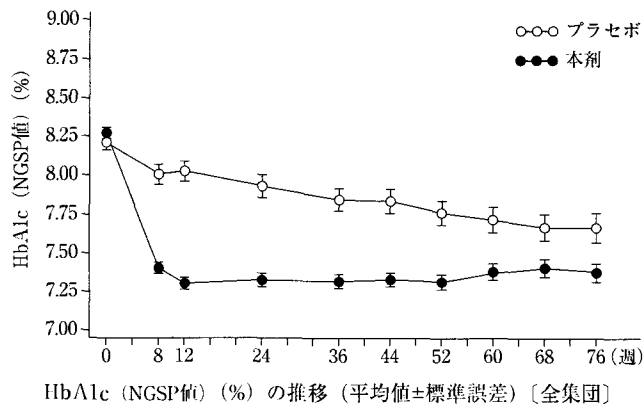
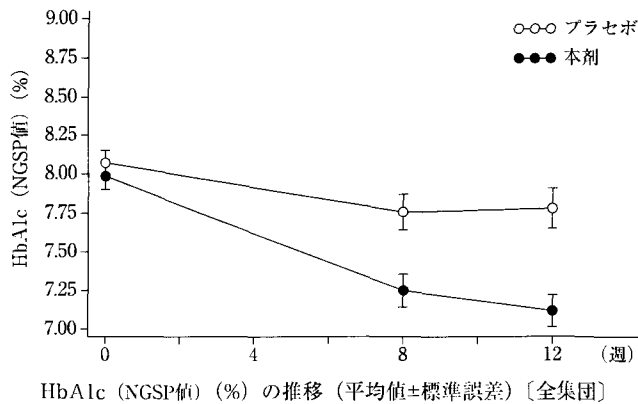
【臨床成績】

いずれの試験もLOCF（Last observation carried forward）法を適用した。

1. 単独療法¹¹⁾

食事療法・運動療法でコントロール不十分な2型糖尿病患者361例（日本人43例含む）を対象として、本剤20 μ g（120例^{注)}又はプラセボ（122例）を1日1回、12週間投与した（注：10 μ gで開始し、1週間後に15 μ g、さらに1週間後に20 μ gへ増量した投与群）。主要有効性評価項目であるベースラインから投与12週までのHbA1c（NGSP値）の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤20 μ g群で-0.73±0.116%、プラセボ群で-0.19±0.121%であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した（ $p<0.0001$ ）。また、ベースラインから投与12週までの食事負荷後の血糖値（2時間後）の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤20 μ g群で-81.2±10.30mg/dL、プラセボ群で-11.6±10.14mg/dLであり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した（ $p<0.0001$ ）。ベースラインから投与12週までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤20 μ g群で-12.2±4.45mg/dL、プラセボ群で3.4±4.60 mg/dLであった。

日本人集団では、ベースラインから投与12週までのHbA1c（NGSP値）の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤20 μ g群で-0.77±0.235%、プラセボ群で-0.36±0.340%であった。ベースラインから投与12週までの血糖値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、食事負荷後の血糖値（2時間後）では本剤20 μ g群で-103.7±21.82mg/dL、プラセボ群で-3.4±31.34mg/dLであり、空腹時血糖値では本剤20 μ g群で-5.2±8.41mg/dL、プラセボ群で4.8±12.08mg/dLであった。



食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 [全集団]

ベースラインから投与12週 ¹²⁾ までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値±標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=54)	本剤20μg群 (n=53)	
-11.6±10.14	-81.2±10.30	-69.6* [-96.83, -42.40]

※: p<0.01 注) LOCF

症候性低血糖症の発現 (100人年あたりの件数) は、本剤20μg群で15件、プラセボ群で7.4件であった。日本人集団では本剤20μg群及びプラセボ群ともに症候性低血糖症は見られなかった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

2. スルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) との併用療法¹²⁾

食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) でコントロール不十分な2型糖尿病患者859例 (日本人127例含む) を対象として、本剤20μg (573例) 又はプラセボ (286例) を1日1回、76週間以上投与した。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c (NGSP値) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は本剤20μg群で-0.85±0.061%、プラセボ群で-0.10±0.071%であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した (p<0.0001)。また、ベースラインから投与24週までの食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20μg群で-111.5±7.35mg/dL、プラセボ群で-3.8±8.82mg/dLであり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した (p<0.0001)。ベースラインから投与24週までの空腹時血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20μg群で-17.8±2.51mg/dL、プラセボ群で-6.4±2.91mg/dLであった。

日本人集団では、ベースラインから投与24週までのHbA1c (NGSP値) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20μg群で-0.87±0.106%、プラセボ群で0.24±0.135%であった。ベースラインから投与24週までの血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、食事負荷後の血糖値 (2時間後) では本剤20μg群で-131.6±9.82 mg/dL、プラセボ群で21.8±12.57mg/dLであり、空腹時血糖値では本剤20μg群で-15.8±3.89mg/dL、プラセボ群で-4.1±5.02mg/dLであった。

食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 [全集団]

ベースラインから投与24週 ¹²⁾ までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値±標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=120)	本剤20μg群 (n=249)	
-3.8±8.82	-111.5±7.35	-107.7* [-124.52, -90.84]

※: p<0.01 注) LOCF

症候性低血糖症の発現 (100人年あたりの件数) は、スルホニルウレア剤との併用では、本剤20μg群で61.5件、プラセボ群で32.4件であった。日本人では本剤20μg群で99.7件、プラセボ群で14.8件であった。重症症候性低血糖症は見られなかった。

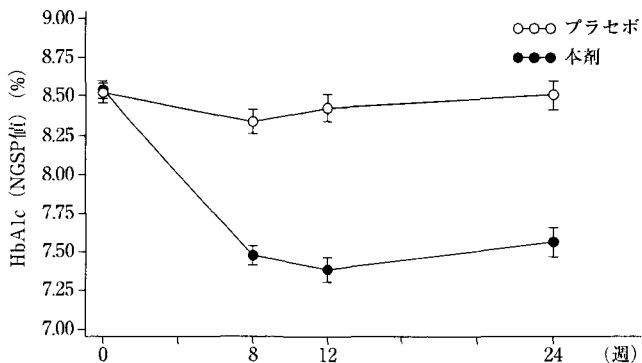
スルホニルウレア剤およびビグアナイドとの併用では、本剤20μg群で44.3件、プラセボ群で60.7件であった。日本人では本剤20μg群で37.1件、プラセボ群で21.1件であった。重症症候性低血糖症は、プラセボ群の日本人1名及び本剤20μg群の外国人2名に認められた。

3. 持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用療法¹³⁾

食事療法・運動療法に加え中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) でコントロール不十分な2型糖尿病患者311例 (日本人159例含む) を対象として、本剤20μg (154例) 又はプラセボ (157例) を1日1回、24週間以上投与した。主要有効性評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c (NGSP値) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は本剤20μg群で-0.77±0.137%、プラセボ群で0.11±0.131%であり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した (p<0.0001)。また、ベースラインから投与24週までの食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20μg群で-143.5±10.77mg/dL、プラセボ群で-2.4±10.14mg/dLであり、プラセボ群に対して統計的に有意な低下を示した (p<0.0001)。ベースラインから投与24週までの空腹時血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤20μg群で-7.6±5.66mg/dL、プラセボ群で4.4±5.44 mg/dLであった。

日本人集団では、ベースラインから投与24週までのHbA1c (NGSP値) の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は本剤20μg群で-0.67±0.140%、プラセボ群で0.45±0.135%であった。ベースラインから投与24週までの血糖値の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、食事負荷後の血糖値 (2時間後) では本剤20μg群で-137.3±10.56mg/dL、プラセボ群で18.3±10.16mg/dLであり、

空腹時血糖値では本剤20 μ g群で 1.8 ± 5.64 mg/dL、プラセボ群で 19.1 ± 5.24 mg/dLであった。



HbA1c (NGSP値) (%) の推移 (平均値 \pm 標準誤差) [全集団]

食事負荷後の血糖値 (2時間後) の変化量 [全集団]

ベースラインから投与24週 ^注 までの変化量 (mg/dL) (最小二乗平均値 \pm 標準誤差)		群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群 (n=142)	本剤20 μ g群 (n=131)	
-2.4 \pm 10.14	-143.5 \pm 10.77	-141.0* [-160.10, -121.94]

*: p<0.01 注) LOCF

症候性低血糖症の発現 (100人年あたりの件数) は、中間型又は持効型溶解インスリン製剤との併用では、本剤20 μ gで147.9件、プラセボ群で135.7件であった。日本人では本剤20 μ g群で137.4件、プラセボ群で103.5件であった。

中間型又は持効型溶解インスリン製剤およびスルホニルウレア剤との併用では、本剤20 μ g群で353.5件、プラセボ群で147.8件であった。日本人では本剤20 μ g群で301.8件、プラセボ群で51.0件であった。

中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用では、重症症候性低血糖症は見られなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁴⁻¹⁶⁾

本剤は44個のアミノ酸で構成されるペプチドであり、トカゲ (*Heloderma Suspectum*) 由来のエキセンディン-4 (Exendin-4) と類似した合成GLP-1受容体アゴニストである。N末端を変換することにより、ジペプチジルペプチダーゼ-4による分解に抵抗性を示すことに加え、C-末端を伸張することによりGLP-1よりも安定性が増していると考えられる。本剤は、GLP-1受容体に結合することにより細胞内cAMPを上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を刺激する。

2. 薬理作用

(1) 血糖降下作用¹⁷⁾

2型糖尿病モデルであるZDFラットを用いた単回皮下投与試験において、本剤投与によりグルコース経口負荷 (2g/kg) 後の血糖値変動は対照群と比較して有意に低下した。

(2) グルコース応答性インスリン分泌作用¹⁵⁾

灌流ラット臍標本を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、本剤は低グルコース濃度下では作用を示さず、高グルコース濃度下ではインスリン分泌を対照と比較して有意に増加させた。

(3) グルカゴン分泌抑制作用¹⁸⁾

2型糖尿病患者に本剤を1日1回、計28日間 (第1~14日目: 10 μ g、第15~28日目: 20 μ g) 皮下投与した場合に、第28日目における食事負荷時のグルカゴン血漿中濃度AUC_{0:30-1:30h}^{注)}は、投与開始前に比べ低下した (外国人データ)。

注) AUC_{0:30-1:30h}: 標準朝食摂取開始時 (本剤投与後30分; 0:30h) から朝食摂取後4時間 (本剤投与後4時間30分; 4:30h) まで測定したグルカゴン血漿中濃度AUC

(4) 胃内容排出遅延作用¹⁹⁾

マウスを用いた*in vivo*試験において、本剤は用量依存的に胃内容排出を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リキシセナチド

Lixisenatide

分子式: C₂₁₅H₃₁₇N₆₁O₆₅S

分子量: 4858.49

化学構造式:

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Lcu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH₂

性状: 白色の粉末である。

水に溶けやすい。

吸湿性である。

【包装】

300 μ g/3mL: 2本

【承認条件】

【主要文献】

- 社内資料: 2型糖尿病患者対象第II相試験 (スルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤+メトホルミン併用)
- 社内資料: 健康被験者 投与部位の検討
- 社内資料: 腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験
- 社内資料: 高齢健康被験者 単回皮下投与試験
- 社内資料: 健康被験者 アセトアミノフェンとの相互作用試験
- 社内資料: 健康被験者 経口避妊薬との相互作用試験
- 社内資料: 健康被験者 ワルファリンとの相互作用試験
- 社内資料: 健康被験者 ラミプリルとの相互作用試験
- 社内資料: 健康被験者 アトルバスタチンとの相互作用試験
- 社内資料: 健康被験者 ジゴキシシンの相互作用試験
- 社内資料: 第III相試験 単独療法
- 社内資料: 第III相試験 スルホニルウレア剤 (ビグアナイド薬との併用含む) との併用療法
- 社内資料: 第III相試験 中間型又は持効型溶解インスリン製剤 (スルホニルウレア剤との併用含む) との併用療法
- 社内資料: 薬理試験 GLP-1受容体結合試験 (*in vitro*)
- 社内資料: 薬理試験 グルコース依存性インスリン分泌促進作用 (*in vitro*)
- Drucker DJ. : Cell Metab., 3(3), 153, 2006

- 17) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用（ラット）
- 18) 社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅱ相試験（実薬対照試験）
- 19) 社内資料：薬理試験 胃内容物排出遅延作用（マウス）

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

1	販 売 名	ボンビバ静注 1mg シリンジ
2	一 般 名	イバンドロン酸ナトリウム水和物
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1シリンジ中, イバンドロン酸として1mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはイバンドロン酸として1mg を1カ月に1回, 静脈内投与する。
6	効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
7	備 考	本剤は, 月1回投与のビスホスホネート系製剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

日本標準商品分類番号
873999

骨粗鬆症治療剤

ボンビバ® 静注 1mg シリンジ

BONVIVA®

イバンドロン酸ナトリウム水和物注

規制区分：	劇薬 処方せん医薬品 ^(※1)
貯法：	室温保存
使用期限：	3年（外箱、ラベル に表示の使用期限内 に使用すること）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1996年6月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し、低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用（類薬）」の項参照）。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名		ボンビバ静注 1mgシリンジ
成分・含有量 〔1シリンジ (1mL)中〕	有効成分	イバンドロン酸ナトリウム水和物 1.125mg (イバンドロン酸として 1mg)
	添加物	塩化ナトリウム 8.600 mg、水酢酸 0.510 mg、 酢酸ナトリウム水和物 0.204 mg
性状		無色澄明の液
剤形		注射剤（シリンジ）
pH		3.8～4.2
浸透圧比		約 1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

○ 骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

【用法・用量】

通常、成人にはイバンドロン酸として 1mg を 1カ月に 1回、静脈内投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤はできるだけ緩徐に静脈内投与すること。
- (2) 本剤は月 1回投与する薬剤である。本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1カ月間隔で投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高度の腎障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (2) 低カルシウム血症や骨・ミネラル代謝障害がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療すること。
- (3) 本剤投与中は、必要に応じてカルシウム及びビタミン D を補給すること。また、本剤投与後は、一過性に血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウム値には注意すること。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

(4) 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。

また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

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

3. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象 979 例中 239 例 (24.4%) で 353 件の副作用が認められた。主な副作用は、背部痛 25 件 (2.6%)、筋肉痛 21 件 (2.1%)、関節痛 20 件 (2.0%) 等であった。(申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応 (頻度不明^(※2)): このような症状があらわれることがあるので、投与に際しては、適切な処置のとれる準備をしておくこと。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。なお、海外では死亡に至った例も報告されている。
- 2) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎 (頻度不明^(※2)): 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折 (頻度不明^(※2)): 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

申請後添付文書（案）

(2) 重大な副作用（類薬）

低カルシウム血症：他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注2)}	1~5%未満	1%未満
消化器		胃炎	胃不快感、下痢、逆流性食道炎、便秘、食欲不振
精神神経系		頭痛	感覚異常、めまい
肝臓			肝機能異常 [AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇等]
皮膚			発疹、蕁麻疹
眼	ぶどう膜炎、強膜炎、上強膜炎		結膜炎
筋・骨格系		背部痛、筋肉痛、関節痛、骨痛	関節炎、筋骨格硬直、四肢痛
その他	喘息増悪	倦怠感、注射部位反応（腫脹、疼痛、紅斑等）、インフルエンザ様症状 ^{注3)}	疼痛、ほてり（熱感等）、高血圧、発熱、胸痛、尿検査異常（尿中血陽性等）、浮腫（末梢、顔面等）、上気道感染（鼻咽頭炎等）、貧血

注2) 海外の自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。
 注3) 主に初回投与時に、投与3日以内に発現し7日以内に回復する一過性の急性期反応と呼ばれる症状（背部痛、筋肉痛、関節痛、骨痛、頭痛、倦怠感等）を発現することがある。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡等がみられている。]
- ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤における使用経験はない。[全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。[母動物（ラット）へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。]

5. 小児等への投与

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

6. 過量投与

- 徴候・症状**：低カルシウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症が発現する可能性がある。
- 処置**：必要に応じて、カルシウム、リン酸、マグネシウムを含有する製剤の静脈内投与を行う。

7. 適用上の注意

投与時

- 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。[静脈内投与以外の経路から投与すると組織障害を起こすおそれがある。]
- カルシウム又はマグネシウムイオンと結合して錯体を形成することがあるので、カルシウム又はマグネシウムを含有する溶液と混合しないこと。
- 注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

8. その他の注意

- 男性患者に対する使用経験は少ない（【臨床成績】の項参照）。
- 若齢イヌ（6カ月間静脈内投与毒性試験及び1年間経口投与毒性試験）において、骨端成長帯に骨基質の壊死が認められた^{1), 2)}。イヌ6カ月間静脈内投与毒性試験ではイバンドロン酸として0.3 mg/kg（月2回）の用量まで骨基質の壊死は認められず、当該用量（無毒性量）における曝露量（AUC_{0-24h}）は、ヒトにイバンドロン酸として1 mg（月1回）を静脈内投与した際の曝露量の約5.6倍に相当した。なお、骨基質の壊死は、骨端線閉鎖した成熟動物には認められなかった。

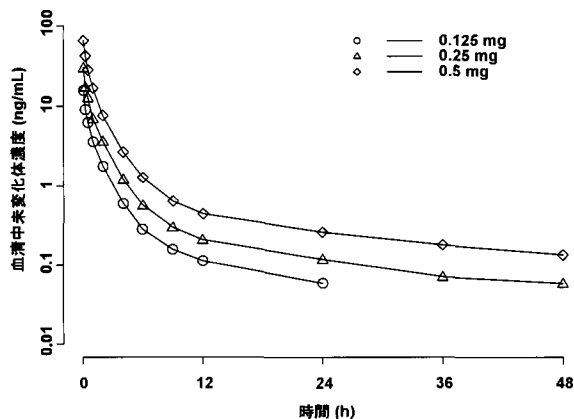
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与³⁾

健康成人男性にイバンドロン酸として0.125、0.25又は0.5 mgを単回静脈内投与^{注4)}したときの血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであり、血中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）は投与量に比例して増加し、血中半減期（t_{1/2}）、全身クリアランス（CL_{tot}）及び腎クリアランス（CL_r）は投与量に依存せずほぼ一定であった。

健康成人男性に単回静脈内投与したときの血清中未変化体濃度推移（平均値、N=8）



健康成人男性に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、N=8）

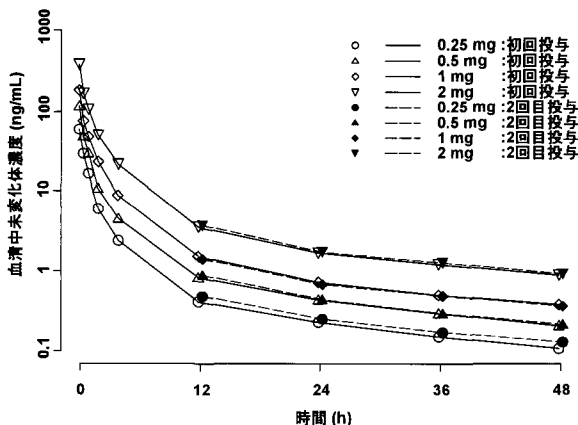
投与量 (mg)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (mL/min)	CL _r (mL/min)
0.125	17.1±1.9	15.7±8.8	123±14	86.5±12.3
0.25	34.4±5.1	20.2±4.4	124±21	83.6±9.9
0.5	77.2±10.4	21.3±2.0	109±13	81.8±14.3

申請後添付文書 (案)

(2) 反復投与⁴⁾

閉経後骨減少女性にイバンドロン酸として0.25、0.5、1又は2 mgを13週間隔で2回静脈内投与^{注4)}したときの血清中未変化体濃度推移及び初回投与時の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。血清中未変化体濃度推移は初回投与と2回目投与で同様であり、AUC_{inf}は投与量に比例して増加し、t_{1/2}、CL_{tot}及びCL_rは投与量に依存せずほぼ一定であった。

閉経後骨減少女性に反復静脈内投与したときの血清中未変化体濃度推移 (平均値, N=10)



閉経後骨減少女性に反復静脈内投与したときの初回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, N=10)

投与量 (mg)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (mL/min)	CL _r (mL/min)
0.25	74.4±9.8	18.7±1.7	56.8±6.9	34.3±4.6
0.5	136.8±16.3	18.5±1.7	61.7±7.1	34.8±6.8
1	239.9±22.7	18.5±0.9	70.1±7.3	43.9±7.4
2	540.7±95.9	18.9±2.0	63.3±10.7	41.9±9.8

2. 代謝

イバンドロン酸ナトリウム水和物をヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした場合、代謝物の生成は認められなかった (*in vitro*)⁵⁾。

イバンドロン酸ナトリウム水和物はヒト肝ミクロソームの7種類のCYP酵素分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)に対して阻害作用を示さなかった (*in vitro*)⁶⁾。

3. 排泄⁴⁾

閉経後骨減少女性にイバンドロン酸として0.25、0.5、1又は2 mgを静脈内投与^{注4)}したとき、72時間までの尿中未変化体排泄率は47.0~64.6%であった。

4. 蛋白結合率⁷⁾

ヒト血清蛋白結合率は、イバンドロン酸濃度が5 ng/mLのとき90%であった (*in vitro*)。

5. 腎障害時の薬物動態 (外国人における成績)⁸⁾

クレアチンクリアランス (CL_{cr}) が90 mL/minを超える健康成人、CL_{cr} が40~70 mL/min及び30 mL/min未満の腎障害患者にイバンドロン酸として0.5 mgを静脈内投与^{注4)}したときのAUC_{inf}及びC_{max}(C_{5min})は下記のとおりであり、腎機能の低下に伴った上昇を示し、CL_rはCL_{cr}と比例した。

注4) 承認された用法・用量は、「通常、成人にはイバンドロン酸として1mgを1カ月に1回、静脈内投与する。」である。

健康成人及び腎障害患者に静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

CL _r (mL/min)	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _{inf} の比 ^{注5)}	C _{max} (C _{5min}) (ng/mL)	C _{max} (C _{5min}) の比 ^{注5)}	CL _r (mL/min)
>90 (範囲 92~133)	14	67.6 ± 14.4	1	47.5 ± 14.8	1	77.0 ± 24.2
40~70 (範囲 42~69)	8	105 ± 14.5	1.55	61.9 ± 6.86	1.30	48.9 ± 15.2
<30 (範囲 13~29)	12	201 ± 47.5	2.97	116 ± 127	2.44	17.9 ± 7.67

注5) CL_rが>90 mL/minの値に対する比

【臨床成績】⁹⁾

60歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象にした無作為化二重盲検群間比較試験 (被験薬群は、本剤0.5mg^{注4)}及び本剤1mg)において、3年間の非外傷性椎体骨折発生頻度の生命表法による推定値 (95%信頼区間)は、本剤1mg群 (イバンドロン酸として1mgを1カ月に1回静脈内投与、381例うち男性28例)及び対照群 (リセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを連日経口投与、375例うち男性32例)で、それぞれ16.07% (12.19~19.94%)及び17.58% (13.55~21.62%)であった。非外傷性椎体骨折発生頻度の層別Cox回帰分析による対照群に対する本剤1mg群のハザード比 (90%信頼区間)は0.88 (0.65~1.20)であり、本剤の対照薬に対する非劣性が証明された (非劣性限界値1.55)。3年後の腰椎骨密度変化率の平均値 (95%信頼区間)は、本剤1mg群 9.02% (8.32~9.72%)及び対照群 7.61% (6.92~8.30%)で、3年後の大腿骨近位部骨密度変化率の平均値 (95%信頼区間)は、本剤1mg群 3.09% (2.68~3.51%)及び対照群 2.02% (1.58~2.45%)であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用¹⁰⁾

ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞が象牙切片に形成する吸収窩を減少させる (*in vitro*)。

(2) 骨粗鬆症モデル動物における作用

1) ラット卵巣摘除モデルにおいて、12カ月間連日皮下投与したとき、骨密度及び骨強度の低下を用量依存的に抑制した¹¹⁾。また、12カ月間間欠 (25日に1回)皮下投与したときにも、骨密度及び骨強度の低下を抑制した¹¹⁾。

2) カニクイザル卵巣摘除モデルにおいて、16カ月間間欠 (30日に1回)静脈内投与したとき、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関が認められた。また、血清・尿中の骨代謝マーカー (血清骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド、尿中デオキシピリジノリン)の上昇を抑制した^{12),13)}。

(3) 骨石灰化に及ぼす影響

1) 成長期ラットにおいて、7日間連日皮下投与したとき、イバンドロン酸として4780 µg/kg (1000 µgP/kg^{注6)})：骨量増加作用を示す用量の約100倍)の用量まで、骨石灰化過程の障害は認められなかった^{注7),14)}。

2) イヌ卵巣・子宮摘除モデルにおいて、イバンドロン酸として100 µg/kg (骨量減少抑制作用を示す用量の約100倍)の用量まで、類骨幅の増加や石灰化速度の低下は認められなかった^{注8),15)}。

3) カニクイザル卵巣摘除モデルにおいて、骨量減少抑制作用を示す30及び150 µg/kg (イバンドロン酸としての用量：16カ月間間欠 (30日に1回)静脈内投与)では、類骨幅の増加は認められなかった¹²⁾。

注6) 分子内に含まれるリン原子の重量をもとにした重量表示
注7) 4780 µg/kgの用量では、脛骨幹端の成長板直下に骨基質添加の抑制に基づくと考えられる低石灰化領域が認められた。

注8) 投与前値との比較

(4) 骨折修復に及ぼす影響¹⁶⁾

骨髄除去及び骨欠損孔作製イヌ骨折モデルに、イバンドロン酸として1 µg/kgの用量を36週間連日皮下投与したとき、骨髄除去大腿骨皮質骨における骨単位数及び脛骨

申請後添付文書（案）

骨欠損孔における仮骨形成に影響は認められなかった。

2. 作用機序

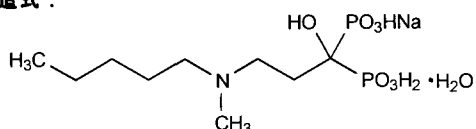
イバンドロン酸は、骨基質であるハイドロキシアパタイトに対する高い親和性を有しており¹⁷⁾、投与後骨に分布する¹⁸⁾。破骨細胞に取り込まれた後ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し¹⁹⁾、これにより破骨細胞の機能を抑制することで骨吸収抑制作用を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イバンドロン酸ナトリウム水和物
(Ibandronate Sodium Hydrate) (JAN)

化学名：Monosodium
[1-hydroxy-3-(methylpentylamino)propane-1,1-diyl]
diphosphonate monohydrate

構造式：



分子式：C₉H₂₂NNaO₇P₂·H₂O

分子量：359.23

性状：白色～黄白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノール、エタノール及びジメチルホルムアミドにほとんど溶けない。

融点：171℃付近で融け始め、198℃付近で分解する。

【取扱い上の注意】

苛酷試験（光）においてわずかに類縁物質の増加が認められたため、外箱開封後は光を避けて保存すること。

【包装】

ボンビバ静注 1mg シリンジ：1、10 シリンジ

【主要文献】

- 社内資料：毒性試験<イヌ6カ月間静脈内投与毒性試験>
- 社内資料：毒性試験<イヌ1年間経口投与毒性試験>
- 社内資料：健康成人男性での単回投与試験
- 社内資料：閉経後骨減少女性での反復投与試験
- 社内資料：薬物動態試験<代謝プロファイル (in vitro)>
- 社内資料：薬物動態試験<酵素阻害 (in vitro)>
- 社内資料：薬物動態試験<血清蛋白結合性 (in vitro)>
- 社内資料：臨床薬理試験（腎障害時の薬物動態）
- 社内資料：無作為化二重盲検群間比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）
- 社内資料：薬理試験<骨吸収抑制作用 (in vitro)>
- Bauss F, et al. : J Rheumatol, 29 : 2200 (2002)
- Smith SY, et al. : Bone, 32 : 45 (2003)
- Müller R, et al. : J Bone Miner Res, 19 : 1787 (2004)
- Mühlbauer RC, et al. : J Bone Miner Res, 6 : 1003 (1991)
- Monier-Faugere MC, et al. : J Bone Miner Res, 8 : 1345 (1993)
- Bauss F, et al. : J Pharmacol Toxicol Methods, 50:25(2004)
- Nancollas GH, et al. : Bone, 38 : 617 (2006)
- 社内資料：薬物動態試験<骨中濃度（反復投与）>
- Dunford JE, et al. : J Pharmacol Exp Ther, 296:235(2001)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

®F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス) 登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	パージェタ点滴静注420 mg/14 mL
2	一 般 名	ペルツズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	パージェタ点滴静注420 mg/14 mL (1バイアル(14 mL)中 ペルツズマブ(遺伝子組換え) 420 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	トラスツズマブ (遺伝子組換え) と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ (遺伝子組換え) として初回投与時には840 mg を、2回目以降は420 mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
6	効 能 ・ 効 果	HER2陽性の手術不能又は再発乳癌
7	備 考	<ul style="list-style-type: none">・ 本剤は、抗HER2ヒト化モノクローナル抗体の抗悪性腫瘍剤であり、今回、HER2陽性の手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果について申請したものである。・ 添付文書 (案) を別紙として添付。

抗悪性腫瘍剤／抗HER2^{※1)}ヒト化モノクローナル抗体

規制区分：生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品^{※2)}
 貯法：遮光、2～8℃保存
 使用期限：2年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

パージェタ[®]点滴静注 420mg/14mLPERJETA[®]

ペルツズマブ(遺伝子組換え)注

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	20XX年X月



【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、本剤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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

販 売 名		パージェタ点滴静注420mg/14mL
成分・含有量 (バイアル中)	内 容 量	14.0mL
	有効成分	ペルツズマブ(遺伝子組換え) ^{※3)} 420mg
	添加物	L-ヒスチジン43.5mg、氷酢酸9.2mg、精製白糖575.1mg、ポリソルベート20 2.8mg
剤 形	注射剤(バイアル)	
性 状	無色～微褐色の液	
pH	6.0±0.3	
浸透圧比	0.4～0.7(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】

○HER2陽性の手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. HER2陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

トラスツズマブ(遺伝子組換え)と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には840mgを、2回目以降は420mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本剤を投与するときには、トラスツズマブと併用すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 本剤と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は【臨床成績】の項を熟知した上で選択すること。
3. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
4. 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - (1) 前回投与日から6週間未満のときには、420mgを投与する。
 - (2) 前回投与日から6週間以上のときには、改めて初回投与量の840mgで投与を行う。なお、次回以降は420mgを3週間間隔で投与する。
5. 本剤投与時には、バイアルから本剤溶液を抜き取り、日局生理食塩液250mLに添加し、全量を点滴静注する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) アントラサイクリン系薬剤投与歴のある患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
- (2) 胸部への放射線治療歴のある患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
- (3) うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈（心房細動、発作性上室性頻脈を除く）のある患者又はその既往歴のある患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
- (4) 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
- (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
- (6) 左室駆出率(LVEF)が低下している患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) Infusion reaction(症状：悪寒、発熱、疲労、悪心、紅斑、高血圧、呼吸困難等)が、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うこと。また、2回目以降の本剤投与時にもInfusion reaction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適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 左室機能不全(うっ血性心不全を含む)があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること（「慎重投与」の項参照）。

3. 副作用

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験でドセタキセル水和物、トラスツズマブ及び本剤が併用投与された407例(日本人26例を含む)において、副作用

注1) HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2
 (ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-erbB-2)

注2) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

が396例(97.3%)に認められた。主な副作用は、下痢236例(58.0%)、脱毛症232例(57.0%)、けん怠感212例(52.1%)、好中球減少症207例(50.9%)、悪心149例(36.6%)、爪の異常145例(35.6%)、ニューロパチー126例(31.0%)、発疹125例(30.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 好中球減少症(50.9%)、白血球減少症(16.7%)：発熱性好中球減少症、好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあり、感染症により死亡に至った例も報告されているので、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。

2) Infusion reaction (8.8%^(注4))：悪寒、発熱、疲労、悪心、紅斑、高血圧、呼吸困難等を含むInfusion reaction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、重篤なInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

3) アナフィラキシー(1.0%)、過敏症(9.3%)：アナフィラキシーを含む過敏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を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 間質性肺疾患(0.5%)：間質性肺疾患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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注4) 国際共同第Ⅲ相試験において、本剤注入中に発現した有害事象として報告された頻度を記載した。

(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、症状に応じて休業等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	2~10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー(31.0%)、味覚異常	頭痛、感覚異常、浮動性めまい、不眠症	神経毒性
眼	流涙増加	結膜炎、眼乾燥	視力障害(霧視、視力低下)
消化器	下痢(58.0%)、悪心(36.6%)、食欲減退、嘔吐、口内炎、腹痛、便秘	消化不良、肛門障害(疼痛、炎症、出血等)、口内乾燥	嚥下障害、口唇炎、胃腸炎、胃食道逆流性疾患、腹部膨満
循環器		左室機能不全、ほてり、高血圧	頻脈、静脈炎、動悸
呼吸器	呼吸困難	咳嗽、鼻出血、胸水、口腔咽頭痛、鼻漏	鼻乾燥、発声障害
皮膚	脱毛症(57.0%)、爪の異常(爪周囲炎等)(35.6%)、発疹(30.7%)、そう痒症	皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚炎、紅斑、皮膚色素過剰	ざ瘡
肝臓		肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP)	
腎臓			排尿困難
血液	貧血		リンパ球減少症、血小板減少症
その他	けん怠感(52.1%)、筋骨格痛、粘膜の炎症、浮腫(全身性浮腫、末梢性浮腫)、疼痛(背部痛、四肢痛等)、発熱	上気道感染、悪寒、体重減少、筋痙縮、尿路感染、低カリウム血症、体重増加、カンジダ症、蜂巣炎	体液貯留、注射部位反応、筋力低下、月経異常、胸部不快感、熱感、インフルエンザ様疾患、ヘルペスウイルス感染、リンパ浮腫、胸痛

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物試験(サル)では、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中に本薬が検出されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本薬の乳汁への移行性については不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 2) 調製時は静かに転倒混和すること。
- 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

(2) 投与時

- 1) 他剤との混注をしないこと。
- 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

抗ペルツズマブ抗体は、国際共同第Ⅲ相試験(CLEOPATRA試験)の本剤群386例中11例(2.8%)、プラセブ群372例中23例(6.2%)に検出されたが、抗ペルツズマブ抗体発現と明らかに関連したアナフィラキシー/過敏症は認められていない。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では366例中2例(0.5%)で抗ペルツズマブ抗体が検出され、共に過敏症が発現した。なお、使用された抗ペルツズマブ抗体測定法では、検体中のペルツズマブ及び抗トラスツズマブ抗体が測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。

【薬物動態】

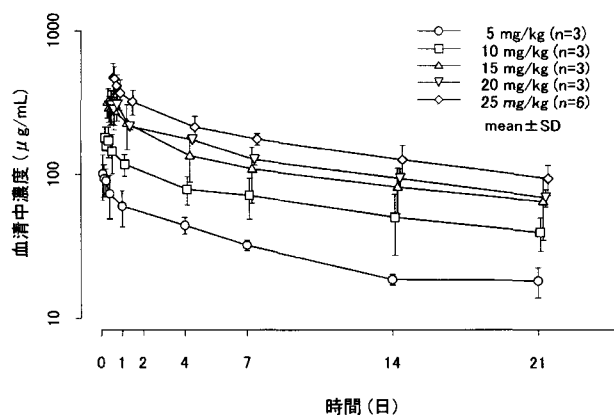
1. 血中濃度

(1) 単回投与時¹⁾

進行固形癌患者にペルツズマブ 5~25 mg/kgを90分間^(注5)で点滴静注したときの薬物動態は以下のとおりであった。AUC_{inf}及びC_{max}は5~25 mg/kgの用量域で用量比例性を示した。全身クリアランス及び定常状態の分布容積は、投与量によらず同様の値を示した。

注5) 本剤の承認された用法・用量は、初回投与時840 mg、2回目を以降420 mg、投与時間60分、3週間間隔投与である(【用法・用量】の項参照)。

単回投与後の血清中濃度推移



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (days)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
5 (n=3)	105 ± 32.4	902 ± 121	11.1 ± 0.5	5.62 ± 0.82	90.2 ± 12.8
10 (n=3)	181 ± 32.6	2230 ± 773	14.4 ± 2.7	4.82 ± 1.53	93.7 ± 18.7
15 (n=3)	320 ± 73.2	3970 ± 1740	16.8 ± 4.0	4.25 ± 1.66	94.1 ± 40.9
20 (n=3)	340 ± 51.3	4150 ± 507	15.0 ± 2.6	4.87 ± 0.58	99.6 ± 10.8
25 (n=6)	498 ± 108	6060 ± 1900	16.3 ± 5.9	4.54 ± 1.66	94.7 ± 12.3

(平均値 ± 標準偏差)

(2) 反復投与時²⁾

前治療歴のない HER2陽性転移・再発乳癌患者にペルツズマブ (初回投与時840 mg、2回目以降420 mg)、トラスツズマブ (初回投与時8 mg/kg、2回目以降6 mg/kg) 及びドセタキセル (75 mg/m²)^{注6)}を3週間間隔で併用したとき、ペルツズマブの血清中濃度推移は、以下のとおりであった。

注6) 初回投与における忍容性が確認できれば100 mg/m²に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60 mg/m² (ただし、75 mg/m²まで増量可能) である。

トラスツズマブ及びドセタキセルを併用したときのペルツズマブの血清中濃度推移

サイクル	ペルツズマブの血清中濃度 (µg/mL)	
	トラフ濃度	ピーク濃度
1	-	272 ± 94.8 (n=4)
3	53.9 ± 7.67 (n=4)	195 ± 40.7 (n=4)
6	52.8 ± 11.4 (n=3)	214 ± 21.5 (n=3)
9	62.3 ± 16.5 (n=4)	212 ± 29.4 (n=4)
12	60.9 ± 26.7 (n=4)	219 ± 41.8 (n=4)
15	59.2 ± 19.0 (n=3)	228 ± 31.6 (n=3)

[日本人のデータ]

(平均値 ± 標準偏差)

2. 母集団薬物動態解析の成績 (日本人及び外国人のデータ)³⁾

HER2陽性転移・再発乳癌患者を含む各種固形癌患者440例 (日本人22例を含む) の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、CLは血清アルブミンが高値の患者で低下、除脂肪体重が高値の患者で上昇し、また、V_c、V_pは除脂肪体重が高値の患者で上昇したが、その程度は大きくなく除脂肪体重及び血清アルブミンに基づく用量調節の必要はないと考えられた。最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった。

母集団薬物動態解析から推定されたパラメータ

CL (L/day)	V _c (L)	V _p (L)	t _{1/2} (day)
0.235	3.11	2.46	18.0

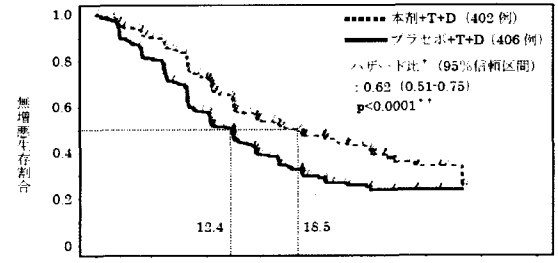
【臨床成績】

〈国際共同臨床試験 (CLEOPATRA 試験) における成績〉⁴⁾

転移・再発乳癌に対する前治療歴のない HER2 陽性 (IHC 法 3+又は FISH 法陽性) 転移・再発乳癌患者 808 例 (国内 53 例を含む) を対象に、プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセル (プラセボ+T+D 群) と本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル (本剤+T+D 群) を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量 840 mg、2 回目以降、維持投与量 420 mg を 3 週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量 8 mg/kg (体重)、2 回目以降、維持投与量 6 mg/kg を 3 週間間隔で投与した。有害事象又はその他の理由によるドセタキセル中止後は本剤及びトラスツズマブは同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。ドセタキセルは 75 mg/m² を 3 週間間隔で投与した^{注6)}。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から 6 週間未満のときには維持投与量を投与し、6 週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を 3 週間間隔で投与した。主要評価項目である独立判定機関による無増悪生存期

間において、プラセボ+T+D 群に比べて本剤+T+D 群で有意な延長が認められた。

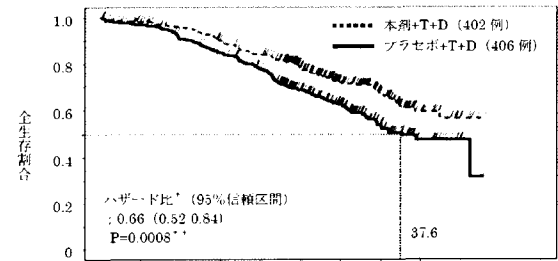
独立判定機関評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



＜リスク数＞	0	5	10	15	20	25	30	35	40 (月)
本剤+T+D	402	345	267	139	83	32	10	0	0
プラセボ+T+D	406	311	209	93	42	17	7	0	0

†: 本剤+T+D/プラセボ+T+D ††: 層別 Log-rank 検定

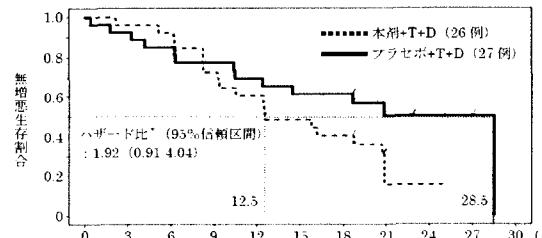
全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



＜リスク数＞	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55 (月)
本剤+T+D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
プラセボ+T+D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

†: 本剤+T+D/プラセボ+T+D ††: 層別 Log-rank 検定

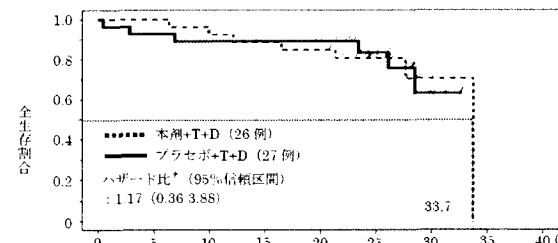
日本人部分集団における独立判定機関評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



＜リスク数＞	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30 (月)
本剤+T+D	26	25	24	18	15	12	10	1	1	0	0
プラセボ+T+D	27	25	23	19	17	15	15	7	4	2	0

†: 本剤+T+D/プラセボ+T+D

日本人部分集団における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



＜リスク数＞	0	5	10	15	20	25	30	35	40 (月)
本剤+T+D	26	26	24	23	22	12	3	0	0
プラセボ+T+D	27	25	24	23	21	13	4	0	0

†: 本剤+T+D/プラセボ+T+D

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{5,6)}

本薬は HER2 を高発現するヒト乳癌由来 BT474JB 細胞株を皮下移植したマウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、HER2 を高発現するヒト乳癌由来 KPL-4 細胞株を同所移植したマウス

ウスにおいて、トラスツズマブとの併用で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

2.作用機序^{6,7,8)}

本薬は、HER2のダイマー形成に必須な領域である細胞外領域のドメインIIに特異的に結合し、リガンド刺激によるHER2/HER3のダイマー形成を阻害する。その結果として、リガンド刺激によるHER2のリン酸化、その下流に位置するPI3K-Akt及びMAPKの両キナーゼの活性化を阻害することで、細胞の増殖を抑制すると考えられる。

標的細胞としてKPL-4細胞、エフェクター細胞としてヒト末梢血単核球を用いた試験系では、本薬による抗体依存性細胞障害活性が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペルツズマブ(遺伝子組換え)

(Pertuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

分子式：軽鎖(C₁₀₄₃H₁₆₀₄N₂₇₂O₃₃₆S₆)

重鎖(C₂₁₉₅H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₂S₁₆)

分子量：約148,000

【包装】

パージェタ点滴静注420mg/14mL：1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態<国内第I相試験—単回投与>
- 2) 社内資料：薬物動態<CLEOPATRA 試験サブスタディー反復投与>
- 3) 社内資料：薬物動態<母集団薬物動態解析>
- 4) 社内資料：臨床成績<CLEOPATRA 試験>
- 5) 社内資料：抗腫瘍効果<HER2高発現ヒト乳癌株 BT474JB 移植モデルにおける抗腫瘍効果>
- 6) Scheuer, W., et al. : Cancer Res 69 : 9330, 2009
- 7) Franklin, M.C., et al. : Cancer Cell 5 : 317, 2004
- 8) Agus, D.B., et al. : Cancer Cell 2 : 127, 2002

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. Hoffmann・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	①細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプ)「バクスター」 ②細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプ)「タケダ」5mL
2	一般名	細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプ)
3	申請者名	①バクスター株式会社 ②武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	1回接種量0.5 mL中に、不活化インフルエンザウイルスを7.5 µg(HA含量)含有する注射剤
5	用法・用量	通常、0.5 mLを3週間以上の間隔をおいて、筋肉内又は皮下に2回注射する。
6	効能・効果	パンデミックインフルエンザの予防
7	備考	「添付文書(案)」を別紙として添付 本剤は、細胞培養全粒子不活化インフルエンザワクチンである。

1.8.1 添付文書（案）

201X年X月作成（第1版）

Baxter

貯法	遮光して、2-8℃に凍結を避けて保存
有効期間	製造日から3年（最終有効年月日は外箱等に表示）

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	22500AMX00901000
薬価収載	適用外
販売開始	

生物由来製品

劇薬

処方せん医薬品^注

ウイルスワクチン類

細胞培養インフルエンザワクチン（プロトタイプ）

細胞培養インフルエンザワクチン（プロトタイプ）「バクスター」

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、パンデミックワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスをワクチン株として製造・開発された模擬ワクチン（プロトタイプワクチン）である。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は無血清培地で培養したVero細胞（アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞株）でパンデミックウイルスを増殖し、得られたウイルスを採取し、ホルマリン及び紫外線照射による不活化、ショ糖密度勾配遠心分離等で精製し、これに添加物を加え製剤化後、バイアルに充填する。

本剤は製造工程でウシ血液由来成分（ウシ胎仔血清）、ブタ膵臓由来成分（トリプシン）及びウシ乳由来成分（カゼイン加水分解物）を使用している。

2. 組成

1回接種量（0.5mL）当たり：

成分名		含量
有効成分	細胞培養不活化インフルエンザウイルス	7.5 µg（HA含量として）
添加物	トロメタモール	1.2 mg
	塩化ナトリウム	4.0 mg
	ポリソルベート 80	0.63 mg

3. 性状

性状	澄明又はやや白色の液体
pH	7.3～7.6
浸透圧比	0.9～1.1（0.9%生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

パンデミックインフルエンザの予防

【用法・用量】

通常、0.5mLを3週間以上の間隔において、筋肉内又は皮下に2回注射する。

【用法・用量に関連する接種上の注意】

- 標準として1回目の接種から3週間後に2回目の接種を行うこと。ただし、1回目の接種から3週間を超えた場合であっても2回目の接種は可能である【接種間隔を1年間とした場合にも抗体価の上昇が報告されている】。
- 標準として接種経路は筋肉内接種とすること。ただし、被接種者の状況に応じて皮下接種をすることができる。

【接種上の注意】

以下の注意事項は、H5N1亜型をワクチン株として用いた製剤の臨床試験成績等に基づき設定された情報である。

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある者又はアレルギー反応を呈する可能性がある者。アレルギー既往歴の有無に関わらず、パンデミック時に類似の全粒子Vero細胞由来H1N1インフルエンザワクチンを接種し、アナフィラキシー等過敏症反応を発症した者。
- 明らかな発熱を呈している者、急性感染症又は重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者。
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者。
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者。
- 過去にけいれんの既往のある者。
- 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者。抗体反応が十分得られない内因的又は医原性の免疫抑制のある者。
- 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する者。
- 上記に掲げる者のほか、予防接種を行なうに際し、注意を要する状態にある者。

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「**新型インフルエンザ対策行動計画**」に準拠して使用すること。
- 本剤は、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性は評価されていない。
- 被接種者またはその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

1.8.1 添付文書 (案)

- (4) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (5) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

免疫抑制剤による治療を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

国内臨床試験

筋肉内接種：健康成人 169 例 (18~59 歳) を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、筋肉内 2 回接種による副反応は 85 例中 34 例 (40.0%) であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛 11 例 (12.9%)、全身症状では頭痛、疲労及び倦怠感がそれぞれ 8 例 (9.4%) であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ 1 回目 10.6% 及び 30.6%、2 回目 7.2% 及び 20.5% であった。

皮下接種：健康成人 169 例 (18~59 歳) を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において皮下 2 回接種による副反応は 84 例中 31 例 (36.9%) であった。

主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛 11 例 (13.1%)、注射部位紅斑 7 例 (8.3%)、全身症状では筋肉痛 7 例 (8.3%)、頭痛 6 例 (7.1%) 及び疲労 5 例 (6.0%) であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ 1 回目 14.3% 及び 25.0%、2 回目 13.8% 及び 12.5% であった。

海外臨床試験

健康成人及び高齢者 (18~60 歳以上) を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (45 症例) 及び海外第Ⅲ相の 2 試験 (それぞれ 561 例、2850 例) の合計 3456 例において、筋肉内 2 回接種による副反応は 3456 例中 1368 例 (39.6%) であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛 367 例 (10.6%)、全身症状では頭痛 364 例 (10.5%)、疲労 297 例 (8.6%) 及び倦怠感 216 例 (6.3%) であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ 1 回目 12.8% 及び 24.4%、2 回目 10.8% 及び 13.1% であった。

免疫不全被験者 319 例及び慢性疾患患者各 300 例を対象に実施された海外第Ⅲ相臨床試験における安全性プロファイルは、健康成人と同等であった。

(1) 重大な副反応 (類薬)

以下は、インフルエンザ HA ワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) ショック、アナフィラキシー (0.1%未満) : ショック、アナフィラキシー (蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等) があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) (0.1%未満) : 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群 (頻度不明) : ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん (頻度不明) : けいれん (熱性けいれんを含む) があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P 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、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作 (頻度不明) : 喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少 (頻度不明) : 血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎 (アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等) (頻度不明) : 血管炎 (アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等) 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適切な処置を行うこと。
- 9) 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、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎 (頻度不明) : 脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群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。
- 12) ネフローゼ症候群 (頻度不明) : 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、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における健康成人 (18~59 歳) 対象の筋肉内接種 (N=85) または皮下接種 (N=84) 並びに海外臨床試験における健康成人 (18~59 歳、N=3056) 及び健康な高齢者 (60 歳以上、N=400) 対象の筋肉内接種による副反応

1.8.1 添付文書（案）

筋肉内接種による副反応

	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			鼻咽頭炎
血液およびリンパ系障害			リンパ節症
精神障害			不眠症
神経系障害	頭痛	傾眠	浮動性めまい、感覚異常（錯覚感、異常感覚、口腔知覚不全、感覚鈍麻、味覚異常、及び灼熱感）
免疫系障害		過敏症	
眼障害			結膜炎、眼刺激
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、突発難聴
血管障害			低血圧、失神
呼吸器、胸部および縦隔障害		口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻閉、鼻漏、咽喉乾燥、咳嗽
胃腸障害		悪心	嘔吐、下痢、腹痛、消化不良
皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹	そう痒症、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、倦怠感、注射部位反応（注射部位疼痛）	注射部位反応（注射部位出血、注射部位腫脹、注射部位熱感）	インフルエンザ様疾患、発熱、胸部不快感、注射部位反応（注射部位刺激感、注射部位そう痒感、注射部位運動障害、注射部位硬結、注射部位紅斑）

発現頻度は、健康成人（18～59歳）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における筋肉内接種例（85例）の結果により記載した。なお、海外で実施された臨床試験のみで発現した事象は、頻度不明として記載した。

皮下接種による副反応（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	5%以上	0.1%～5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、鎮静
呼吸器、胸部および縦隔障害		喘息、口腔咽頭痛
皮膚および皮下組織障害		多汗症、そう痒症、顔面浮腫
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑）	悪寒、倦怠感、注射部位反応（注射部位出血、注射部位硬結、注射部位知覚異常、注射部位腫脹）

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中及び授乳婦の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。したがって、医療従事者は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上

の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（国内においては小児に対する有効性及び安全性は検討されていない）

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないように注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、アルコールで消毒する。三角筋に筋肉内接種もしくは上腕伸側に皮下接種する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したときに激痛の訴えや血液の逆流が認められた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

以下の臨床試験成績は、H5N1亜型をワクチン株として用いた製剤の情報である。

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) に対する免疫反応

インドネシア株ワクチンの免疫原性は、日本人の健康成人（18～59歳）を対象に筋肉内接種（N=83）もしくは皮下接種（N=81）において、0日と21日後に評価した。接種後、抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血（SRH）法により測定した結果は、以下のとおりである。

	筋肉内接種		皮下接種	
	21日後 1回目	2回目	21日後 1回目	2回目
抗体保有率 ^a	48.2%	74.7%	48.1%	71.3%
抗体陽転率 ^b	36.1%	65.1%	38.3%	56.3%
増加倍率	2.6	3.5	2.7	3.3

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性（ $\leq 4 \text{ mm}^2$ ）の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) に対する免疫反応

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、成人（18～59歳）を対象にした3臨床試験（N=961）及び60歳以上を対象にした2臨床試験（N=391）から、0日と21日後に評価した。接種後に抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び抗体陽転因子を一元放射溶血（SRH）法により測定した結果は、以下のとおりである。

1.8.1 添付文書 (案)

	18~59 歳		60 歳以上	
	21 日後		21 日後	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	53.2%	66.8%	47.7%	59.0%
抗体陽転率 ^b	39.8%	53.7%	41.9%	52.2%
増加倍率	2.5	3.4	2.7	3.5

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH 面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH 面積の増加が 50% 以上

乳幼児、小児

ベトナム株ワクチンの免疫原性は 9~17 歳 (N=288)、3~8 歳 (N=146)、6~35 カ月 (N=33) を対象にした 1 臨床試験から、0 日と 21 日後に評価した。接種後に抗 HA 抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血 (SRH) 法により測定した結果は、年齢層別に以下の通りである。

	9~17 歳	
	21 日後	
	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	63.8%	75.1%
抗体陽転率 ^b	48.4%	63.5%
増加倍率	3.3	4.7

	3~8 歳	
	21 日後	
	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	46.1%	75.4%
抗体陽転率 ^b	43.3%	78.3%
増加倍率	2.9	5.9

	6~35 カ月	
	21 日後	
	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	13.8%	63.0%
抗体陽転率 ^b	13.8%	77.8%
増加倍率	1.4	4.6

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH 面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH 面積の増加が 50% 以上

免疫不全患者及び慢性疾患患者

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、免疫不全患者 (N=122) 及び慢性疾患患者を有する者 (N=123) を対象にした 1 臨床試験から、0 日と 21 日後に評価した。接種後に抗 HA 抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び抗体陽転因子を一元放射溶血 (SRH) 法により測定した結果は、以下のとおりである。

	免疫不全患者		慢性疾患を有する者	
	21 日後		21 日後	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	37.2%	53.4%	28.7%	42.3%
抗体陽転率 ^b	19.8%	35.6%	20.5%	33.3%
増加倍率	1.4	1.9	1.5	2.0

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH 面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH 面積の増加が 50% 以上

【薬効薬理】

ベトナム株 (A/H5N1) ワクチンをフェレットに 2 回接種することにより、ワクチン株と同じベトナム株インフルエンザウイルスの致死感染に対して全て (8/8 匹) のフェレットが生存し、発症予防能が確認された。また、インドネシア株 (A/H5N1) ワクチンをフェレットに 2 回接種することにより、ワクチン株と同じインドネシア株インフルエンザウイルスの致死感染に対して全て (8/8 匹) のフェレットが生存したことから発症予防能が確認され、ワクチン株と異なる株であるベトナム株インフルエンザウイルスの致死感染に対しても一部 (5/8 匹) のフェレットが生存したことから交叉発症予防能が確認された。

同様の試験は、H5N1 亜型だけでなく H1N1 亜型のウイルス株を用いたワクチンでも実施された。カリフォルニア株

(A/H1N1) ワクチンをマウスに 2 回免疫することにより、ワクチン株と同じカリフォルニア株インフルエンザウイルスの感染に対して肺でのウイルス増殖を低下させる効果が確認された。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は使用前に室温に戻すこと。
2. 使用前によく振り混ぜること。
3. 投与の前に懸濁液を目視により確認すること。異物混入又は異常な外観の場合は使用しないこと。
4. ゴム栓に注射針を穿刺後、本剤は速やかに使用すること。穿刺後の安定性は室温で 3 時間である。
5. 誤って凍結させたものは使用してはならない。
6. 未使用のワクチン又は廃棄材は、地域の規制に従って廃棄すること。

【包装】

5mL /1 バイアル (0.5mL×10 回分) : 20 バイアル

【文献請求先】

バクスター株式会社 バイオサイエンス事業部
〒104-6009 東京都中央区晴海 1 丁目 8 番 10 号
TEL: 03 (6204) 3800

【製造販売元 (輸入)】

バクスター株式会社
東京都中央区晴海 1 丁目 8 番 10 号

細胞培養インフルエンザワクチン(プロトタイプ)

CELL CULTURED INFLUENZA VACCINE (PROTOTYPE)

販売名：細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプ) 「タケダ」 5mL

貯法：遮光して、2-8℃に凍結を避けて保存（「取扱上の注意」参照）

有効期間：製造日から3年（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号：22500AMX00902000

薬価収載：適用外

販売開始：

本剤は、パンデミックワクチン製造のモデルとなるインフルエンザワクチンをワクチン株として製造・開発された模擬ワクチン（プロトタイプワクチン）である。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要：

本剤は無血清培地で培養したVero細胞（アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞株）でインフルエンザH5N1株を増殖し、得られたウイルスを採取し、ホルマリン及び紫外線照射による不活化、ショ糖密度勾配遠心分離等で精製し、これに添加物を加え製剤化後、バイアルに充填する。

本剤は製造工程でウシ血液由来成分（ウシ胎児血清）、ブタ膵臓由来成分（トリプシン）及びウシ乳由来成分（カゼイン加水分解物）を使用している。

2. 組成：1回接種量（0.5 mL）当たり

成分名	含量
有効成分 細胞培養不活化インフルエンザウイルス	7.5 µg (HA含量として)
添加物 トロメタモール	1.2 mg
塩化ナトリウム	4.0 mg
ポリソルベート80	0.63 mg

3. 性状：

性状	澄明又はやや白色の液体
pH	7.3~7.6
浸透圧比	0.9~1.1 (0.9%生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

パンデミックインフルエンザの予防。

【用法・用量】

通常、0.5 mLを3週間以上の間隔をおいて、筋肉内又は皮下に2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

- 標準として1回目の接種から3週間後に2回目の接種を行うこと。ただし、1回目の接種から3週間を越えた場合であっても2回目の接種は可能である〔接種間隔を1年とした場合にも抗体価の上昇が報告されている〕。
- 標準として接種経路は筋肉内接種とすること。ただし、被接種者の状況に応じて皮下接種をすることができる。

【接種上の注意】

以下の注意事項は、H5N1亜型をワクチン株として用いた製剤の臨床試験等に基づき設定された情報である。

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある者又はアレルギー反応を呈する可能性がある者。
アレルギー既往歴の有無に関わらず、パンデミック時に類似の全粒子Vero細胞由来H1N1インフルエンザワクチンを接種し、アナフィラキシー等過敏症反応を発症した者。
- 明らかな発熱を呈している者、急性感染症又は重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者。
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者。
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者。
- 過去にけいれんの既往のある者。
- 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者。抗体反応が十分得られない内因的又は医原性の免疫抑制のある者。
- 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する者。
- 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者。

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「新型インフルエンザ対策行動計画」に準拠

して使用すること。

- 本剤は、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性は評価されていない。
- 被接種者またはその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

免疫抑制剤による治療を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

国内臨床試験

筋肉内接種：健康成人169例（18～59歳）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、筋肉内2回接種による副反応は85例中34例（40.0%）であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛11例（12.9%）、全身症状では頭痛、疲労及び倦怠感がそれぞれ8例（9.4%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ1回目10.6%及び30.6%、2回目7.2%及び20.5%であった。

皮下接種：健康成人169例（18～59歳）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において皮下2回接種による副反応は84例中31例（36.9%）であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛11例（13.1%）、注射部位紅斑7例（8.3%）、全身症状では筋肉痛7例（8.3%）、頭痛6例（7.1%）及び疲労5例（6.0%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ1回目14.3%及び25.0%、2回目13.8%及び12.5%であった。

海外臨床試験

健康成人及び高齢者（18～60歳以上）を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（45症例）及び海外第Ⅲ相の2試験（それぞれ561例、2850例）の合計3456例において、筋肉内2回接種による副反応は3456例中1368例（39.6%）であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛367例（10.6%）、全身症状では頭痛364例（10.5%）、疲労297例（8.6%）及び倦怠感216例（6.3%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ1回目12.8%及び24.4%、2回目10.8%及び13.1%であった。免疫不全被験者319例及び慢性疾患患者各300例を対象に実施された海外第Ⅲ相臨床試験における安全性プロファイルは、健康成人と同等であった。

(1) 重大な副反応（類薬）

以下は、インフルエンザHAワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があ

らわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 4) けいれん(頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP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、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - 6) 喘息発作(頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
 - 8) 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)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適切な処置を行うこと。
 - 9) 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、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
 - 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
 - 11) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群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。
 - 12) ネフローゼ症候群(頻度不明)：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、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副反応
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における健康成人(18~59歳)対象の筋肉内接種(N=85)または皮下接種(N=84)並びに海外臨床試験における健康成人(18~59歳、N=3056)及び健康な高齢者(60歳以上、N=400)対象の筋肉内接種による副反応

筋肉内接種による副反応

	5%以上	0.1%~5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			鼻咽頭炎
血液およびリンパ系障害			リンパ節症
精神障害			不眠症
神経系障害	頭痛	傾眠	浮動性めまい 感覚異常(錯覚感、異常感覚、口腔知覚不全、感覚鈍麻、味覚異常、及び灼熱感)
免疫系障害		過敏症	
眼障害			結膜炎、眼刺激
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、突発難聴
血管障害			低血圧、失神
呼吸器、胸郭および縦隔障害		口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻閉、鼻漏、咽喉乾燥、咳嗽
胃腸障害		悪心	嘔吐、下痢、腹痛、消化不良
皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹	そう痒症、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	

	5%以上	0.1%~5%未満	頻度不明
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、倦怠感、注射部位反応(注射部位疼痛)	注射部位反応(注射部位出血、注射部位腫脹、注射部位熱感)	インフルエンザ様疾患、発熱、胸部不快感、注射部位反応(注射部位刺激感、注射部位そう痒感、注射部位運動障害、注射部位硬結、注射部位紅斑)

発現頻度は、健康成人(18~59歳)を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における筋肉内接種例(85例)の結果により記載した。なお、海外で実施された臨床試験のみで発現した事象は、頻度不明として記載した。

皮下接種による副反応(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

	5%以上	0.1%~5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、鎮静
呼吸器、胸郭および縦隔障害		喘息、口腔咽頭痛
皮膚および皮下組織障害		多汗症、そう痒症、顔面浮腫
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、注射部位反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑)	悪寒、倦怠感、注射部位反応(注射部位出血、注射部位硬結、注射部位知覚異常、注射部位腫脹)

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中及び授乳中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。したがって、医療従事者は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(国内においては小児に対する有効性及び安全性は検討されていない。)

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ用品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないように注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、アルコールで消毒する。三角筋に筋肉内接種もしくは上腕伸側に皮下接種する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・神経走行部位を避けること。
 - ・注射針を刺入したときに激痛の訴えや血液の逆流が認められた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

以下の臨床試験成績は、H5N1亜型をワクチン株として用いた製剤の情報である。

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) に対する免疫反応

インドネシア株ワクチンの免疫原性は、日本人の健康成人(18~59歳)を対象に筋肉内接種(N=83)もしくは皮下接種(N=81)において、0日と21日後に評価した。接種後、抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血(SRH)法により測定した結果は、以下のとおりである。

	筋肉内接種		皮下接種	
	21日後		21日後	
	1回目	2回目	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	48.2%	74.7%	48.1%	71.3%
抗体陽転率 ^b	36.1%	65.1%	38.3%	56.3%
増加倍率	2.6	3.5	2.7	3.3

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) に対する免疫反応

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、成人 (18~59歳) を対象にした3臨床試験 (N=961) 及び60歳以上を対象にした2臨床試験 (N=391) から、0日と21日後に評価した。接種後に抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び抗体陽転因子を一元放射溶血 (SRH) 法により測定した結果は、以下のとおりである。

	18~59歳		60歳以上	
	21日後		21日後	
	1回目	2回目	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	53.2%	66.8%	47.7%	59.0%
抗体陽転率 ^b	39.8%	53.7%	41.9%	52.2%
増加倍率	2.5	3.4	2.7	3.5

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

乳幼児、小児

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、9~17歳 (N=288)、3~8歳 (N=146)、6~35カ月 (N=33) を対象にした1臨床試験において、0日と21日後に評価した。接種後に抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血 (SRH) 法により測定した結果は、年齢層別に以下の通りである。

	9~17歳	
	21日後	
	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	63.8%	75.1%
抗体陽転率 ^b	48.4%	63.5%
増加倍率	3.3	4.7

	3~8歳	
	21日後	
	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	46.1%	75.4%
抗体陽転率 ^b	43.3%	78.3%
増加倍率	2.9	5.9

	6~35カ月	
	21日後	
	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	13.8%	63.0%
抗体陽転率 ^b	13.8%	77.8%
増加倍率	1.4	4.6

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

免疫不全患者及び慢性疾患患者

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、免疫不全患者 (N=122) 及び慢性疾患を有する者 (N=123) を対象にした1臨床試験において、0日と21日後に評価した。接種後に抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血 (SRH) 法により測定した結果は、以下のとおりである。

	免疫不全患者		慢性疾患を有する者	
	21日後		21日後	
	1回目	2回目	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	37.2%	53.4%	28.7%	42.3%
抗体陽転率 ^b	19.8%	35.6%	20.5%	33.3%
増加倍率	1.4	1.9	1.5	2.0

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

【薬効薬理】

ベトナム株 (A/H5N1) ワクチンをフェレットに2回接種することにより、ワクチン株と同じベトナム株インフルエンザウイルスの致死感染に対して全て (8/8匹) のフェレットが生存し、発症予防能が確認された。また、インドネシア株 (A/H5N1) ワクチンをフェレットに2回接種することにより、ワクチン株と同じインドネシア株インフルエンザウイルスの致死感染に対して全て (8/8匹) のフェレットが生存したことから発症予防能が確認され、ワクチン株と異なる株であるベトナム株インフルエンザウイルスの致死感染に対しても一部 (5/8) のフェレットが生存したことから交叉発症予防能が確認された。同様の試験は、H5N1亜型だけでなくH1N1亜型のウイルス株を用いたワクチンでも実施された。カリフォルニア株 (A/H1N1) ワクチンをマウスに2回免疫することにより、ワクチン株と同じカリフォルニア株インフルエンザウイルスの感染に対して肺でのウイルス増殖を低下させる効果が確認された。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は使用前に室温に戻すこと。
2. 使用前によく振り混ぜること。
3. 投与の前に懸濁液を目視により確認すること。異物混入又は異常な外観の場合は使用しないこと。
4. ゴム栓に注射針を穿刺後、本剤は速やかに使用すること。穿刺後の安定性は室温で3時間である。
5. 誤って凍結させたものは使用してはならない。
6. 未使用のワクチン又は廃棄材は、地域の規制に従って廃棄すること。

【包装】

5 mL/バイアル (0.5 mL \times 10回分) : 20バイアル

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(報道発表用)

1	販売名	プレベナー13 水性懸濁注
2	一般名	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)
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1 シリンジ 0.5mL あたり、ポリサッカライドとして、血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体をそれぞれ 2.2 μ g、血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体を 4.4 μ g 含有する懸濁性注射剤
5	用法・用量	初回免疫：通常、1回 0.5mL ずつを 3回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：通常、1回 0.5mL を 1回、皮下に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。
6	効能・効果	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
7	備考	本剤は、13 種類の莢膜血清型 (デンマーク式命名法 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F) の肺炎球菌に由来する莢膜ポリサッカライドそれぞれが無毒性変異ジフテリア毒素 (以下、CRM ₁₉₇) と結合した、13 種類のポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体を有効成分とするワクチンである。 添付文書 (案) は別紙として添付

2013年●月作成(第1版)

細菌ワクチン類 生物学的製剤基準

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品^{注)}

プレベナー13®水性懸濁注(案)

Prevenar13® Suspension Liquid for Injection

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)

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：製造日から3年(最終有効年月を外箱等に記載)
(取扱い上の注意参照)

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号

876311

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2009年7月

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことが明らかな者
- (2) 明らかな発熱を呈している者
- (3) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

下記13種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株 (*Corynebacterium diphtheriae* C7(8197)/pPX3520)より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)と、還元的アミノ化反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。なお、ジフテリア菌変異株のマスターシードストック構築時にのみトリプトン(ウシ乳由来成分)を使用している。また、CRM₁₉₇及び肺炎球菌莢膜ポリサッカライドの製造工程において、それぞれカザミノ酸(ウシ乳由来成分)及びデオキシコール酸ナトリウム(ウシ及びヒツジ胆汁由来成分)を使用している。

2. 組成

1シリンジ中：

販売名 成分	プレベナー13 水性懸濁注
有効成分の 名称	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体
容量	0.5 mL
含量	ポリサッカライド血清型 1：2.2 µg ポリサッカライド血清型 3：2.2 µg ポリサッカライド血清型 4：2.2 µg ポリサッカライド血清型 5：2.2 µg ポリサッカライド血清型 6A：2.2 µg ポリサッカライド血清型 6B：4.4 µg ポリサッカライド血清型 7F：2.2 µg ポリサッカライド血清型 9V：2.2 µg ポリサッカライド血清型 14：2.2 µg ポリサッカライド血清型 18C：2.2 µg ポリサッカライド血清型 19A：2.2 µg ポリサッカライド血清型 19F：2.2 µg ポリサッカライド血清型 23F：2.2 µg CRM ₁₉₇ ：約 34 µg(たん白質量として)
添加物	塩化ナトリウム 4.25 mg、ポリソルベート 80 0.1mg、コハク酸 0.295 mg、リン酸アルミニウム 0.125 mg(アルミニウム換算)、pH調節剤(適量)

3. 性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤であり、

その pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	5.3～6.3
浸透圧比	約 1(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

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

【効能・効果に関連する接種上の注意】

- (1) 本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性感染症に対する予防効果が期待できるが、本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症を予防することはできない。
- (2) 予防接種法に基づくジフテリアの予防接種に転用することはできない。
- (3) 免疫抑制状態(悪性腫瘍、造血幹細胞移植、ネフローゼ症候群等)にある者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

- ・初回免疫：通常、1回 0.5mL ずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。
- ・追加免疫：通常、1回 0.5mL を1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

【用法・用量に関連する接種上の注意】

(1) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2か月齢以上6歳未満の間にある者に行う。標準として2か月齢以上7か月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12か月齢未満までに完了し、追加免疫は12か月齢以降、標準として12～15か月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。

7か月齢以上12か月齢未満(接種もれ者)

- ・初回免疫：1回 0.5mL ずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。
- ・追加免疫：1回 0.5mL を1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12か月齢以降、皮下に注射する。

12か月齢以上24か月齢未満(接種もれ者)

- ・1回 0.5mL ずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

24か月齢以上6歳未満(接種もれ者)

- ・1回 0.5mL を皮下に注射する。

- (2) CRM₁₉₇とは異なるキャリアたん白を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤又は沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンとの互換性に関する安全性及び有効性は確立していない。

(3) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に

1.8 添付文書(案)

行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- (4) 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること(厚生労働省のホームページ²⁾を参照)。

3. 副反応

本剤を単独で接種した国内臨床試験において、本剤接種後 7 日間(接種当日を含む)に、局所(注射部位)の副反応は、1 回目接種では 139/186 例(74.7%)、2 回目接種では 136/180 例(75.6%)、3 回目接種では 123/174 例(70.7%)、4 回目接種では 122/170 例(71.8%)で認められ、主なものは、紅斑：1 回目 138/186 例(74.2%)、2 回目 134/180 例(74.4%)、3 回目 116/171 例(67.8%)、4 回目 113/166 例(68.1%)、腫脹：1 回目 83/176 例(47.2%)、2 回目 93/173 例(53.8%)、3 回目 89/165 例(53.9%)、4 回目 93/163 例(57.1%)であった。また、全身性の副反応は、1 回目接種では 119/182 例(65.4%)、2 回目接種では 114/177 例(64.4%)、3 回目接種では 93/162 例(57.4%)、4 回目接種では 106/160 例(66.3%)で認められ、主なものは、発熱(37.5℃以上)：1 回目 56/170 例(32.9%)、2 回目 54/163 例(33.1%)、3 回目 62/154 例(40.3%)、4 回目 76/150 例(50.7%)であった(承認時)。

本剤と DPT³⁾を同時に接種した国内臨床試験において、本剤接種後 7 日間(接種当日を含む)に、局所(注射部位)の副反応は、1 回目接種では 119/175 例(68.0%)、2 回目接種では 119/167 例(71.3%)、3 回目接種では 106/171 例(62.0%)、4 回目接種では 105/153 例(68.6%)で認められ、主なものは、紅斑：1 回目 100/171 例(58.5%)、2 回目 104/166 例(62.7%)、3 回目 90/168 例(53.6%)、4 回目 92/148 例(62.2%)、腫脹：1 回目 69/168 例(41.1%)、2 回目 77/160 例(48.1%)、3 回目 72/164 例(43.9%)、4 回目 73/149 例(49.0%)であった。また、本剤と DPT を同時接種後 7 日間(接種当日を含む)に、全身性の副反応は、1 回目接種では 108/177 例(61.0%)、2 回目接種では 104/170 例(61.2%)、3 回目接種では 97/168 例(57.7%)、4 回目接種では 93/148 例(62.8%)で認められ、主なものは、発熱(37.5℃以上)：1 回目 61/168 例(36.3%)、2 回目 61/166 例(36.7%)、3 回目 57/163 例(35.0%)、4 回目 71/145 例(49.0%)であった(承認時)。

注：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})
ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 痙攣(頻度不明^{注1)})
痙攣(熱性痙攣を含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3) 血小板減少性紫斑病(頻度不明^{注2)})

血小板減少性紫斑病があらわれることがある。紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

注1：海外の自発報告で認められた副反応であり、頻度不明とした。

注2：沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの自発報告で認められた副反応であり、頻度不明とした。

(2) その他の副反応

	10%以上	1~10% 未満	1% 未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚		蕁麻疹、 発疹		血管性浮腫、蕁麻疹様発疹、多形紅斑
呼吸器		感冒(鼻 咽頭炎 等)		呼吸困難、 気管支痙攣
投与部位 (注射部位)	紅斑 (84.0%)、 腫脹 (69.7%)、 疼痛・圧 痛(28.2%)	硬結		皮膚炎、蕁 麻疹、そう 痒感
消化器	食欲減退 (31.4%)	下痢	嘔吐	
血液				注射部位に 限局したリ ンパ節症
精神神経系	傾眠状態 (52.1%)、 易刺激性 (45.2%)、 不安定睡 眠(38.0%)		泣き	筋緊張低下 一反応性低 下発作
その他	発熱 (71.3%)			

なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。

注：海外の自発報告で認められた副反応であり、頻度不明とした。

4. 小児等への接種

生後 6 週未満又は 6 歳以上の者に対する安全性及び有効性は確立していない。

5. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること(開封後の使用は 1 回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと)。
- 2) 【プレベナー13 水性懸濁注の使用法】に従い接種準備を行うこと。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 本剤は、他剤と混合しないこと。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

【臨床成績】

国内臨床試験

乳幼児を対象とした 2 つの国内臨床試験成績を以下に示す。

(1) 非劣性試験²⁾

生後 3~6 か月齢の健康乳幼児 551 例(本剤 [13vPnC] +DPT 同時接種群：183 例、沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン [7vPnC] +DPT 同時接種群：184 例、DPT 単独接種群：184 例)を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。13vPnC+DPT 同時接種群では、13vPnC 及び DPT の各 0.5mL を計 4 回(初回免疫として 3 回、追

加免疫として1回)皮下接種した。

免疫原性

侵襲性肺炎球菌感染症に対する感染予防効果と関連する免疫原性指標として、初回免疫1か月後のIgG抗体濃度0.35 μ g/mLが、WHOから提示されている³⁾。13vPnCを接種したときの初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.7%~100.0%及び98.7%~100.0%であった(表1及び表2)。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG抗体濃度の幾何平均濃度(GMC)は、それぞれ3.64 μ g/mL(血清型23F)~13.86 μ g/mL(血清型14)、2.48 μ g/mL(血清型3)~19.70(血清型14)の範囲であった。

表1 13vPnC又は7vPnCの初回免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合(%)

血清型	0.35 μ g/mL以上の抗体保有率 ^{注1)} (%)(95%CI)		抗体保有率の差 (%)(95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
共通血清型			
4	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.2, 2.1)
6B	97.7 (94.3, 99.4)	99.4 (96.9, 100.0)	-1.7 (-5.2, 1.1)
9V	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
14	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
18C	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.2)
19F	98.9 (96.0, 99.9)	96.6 (92.7, 98.7)	2.3 (-1.1, 6.3)
23F	97.7 (94.3, 99.4)	98.3 (95.1, 99.6)	-0.6 (-4.2, 2.9)
追加血清型			
1	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (0.9, 7.3)
3	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	2.9 (-0.2, 6.7)
5	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	2.9 (-0.2, 6.7)
6A	98.3 (95.1, 99.6)	96.6 ^{注2)}	1.7 (-1.9, 5.8)
7F	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (0.9, 7.3)
19A	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{注2)}	3.4 (1.0, 7.3)

CI: 信頼区間

注1: IgG抗体濃度が0.35 μ g/mL以上に達した被験者の割合

注2: 7vPnC群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値(血清型19F 96.6%)を使用

表2 13vPnC又は7vPnCの追加免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合(%)

血清型	0.35 μ g/mL以上の抗体保有率 ^{注3)} (%)(95%CI)		抗体保有率の差 (%)(95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
共通血清型			
4	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
6B	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
9V	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
14	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
18C	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
19F	98.7 (95.5, 99.8)	99.4 (96.4, 100.0)	-0.6 (-3.9, 2.4)
23F	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
追加血清型			
1	99.4	99.4 ^{注4)}	0.0

3	(96.5, 100.0)	99.4 ^{注4)}	(-2.9, 3.0)
	99.4		0.0
5	(96.5, 100.0)	99.4 ^{注4)}	(-2.9, 3.0)
	100.0		0.6
6A	(97.7, 100.0)	99.4 ^{注4)}	(-1.7, 3.6)
	100.0		0.6
7F	(97.7, 100.0)	99.4 ^{注4)}	(-1.7, 3.6)
	100.0		0.6
19A	(97.7, 100.0)	99.4 ^{注4)}	(-1.7, 3.6)
	100.0		0.6

CI: 信頼区間

注3: IgG抗体濃度が0.35 μ g/mL以上に達した被験者の割合

注4: 7vPnC群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値(血清型19F 99.4%)を使用

(2) 単独接種試験⁴⁾

生後2~6か月齢の健康乳幼児193例を対象に13vPnC 0.5mLを計4回(初回免疫として3回、追加免疫として1回)皮下接種した。

免疫原性

初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.2%~100.0%及び98.9%~100.0%であった(表3)。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG抗体濃度のGMCは、それぞれ2.57 μ g/mL(血清型23F)~14.69 μ g/mL(血清型14)、2.06 μ g/mL(血清型3)~16.33 μ g/mL(血清型14)の範囲であった。

表3 13vPnCを接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合(%)

血清型	初回免疫後 0.35 μ g/mL以上の抗体保有率 ^{注5)} (%)(95%CI)	追加免疫後 0.35 μ g/mL以上の抗体保有率 ^{注5)} (%)(95%CI)
1	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
3	100.0(97.9, 100.0)	99.4(96.9, 100.0)
4	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
5	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
6A	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
6B	98.3(95.1, 99.6)	100.0(97.9, 100.0)
7F	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
9V	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
14	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
18C	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
19A	100.0(97.9, 100.0)	100.0(97.9, 100.0)
19F	97.2(93.5, 99.1)	98.9(96.0, 99.9)
23F	97.7(94.3, 99.4)	98.9(96.0, 99.9)

CI: 信頼区間

注5: IgG抗体濃度が0.35 μ g/mL以上に達した被験者の割合

【薬効薬理】

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンは、T細胞に依存しない免疫応答を惹起するが、乳幼児に対して十分な免疫原性を確保することは困難である。しかし、無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)等のキャリアたん白を結合した結合型ワクチンは、乳幼児において機能的かつ有効な抗体産生を促し、ブースター効果を誘導することが確認されている⁵⁾。

なお、肺炎球菌には約90種類の血清型が存在するが、小児の肺炎球菌感染症を惹起する血清型は限定される。国内における侵襲性肺炎球菌感染症の76.5%~93.7%は、肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる13種類の血清型に起因している⁶⁾。

【取扱い上の注意】

- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

【包装】

1 シリンジ 1 回分 : 1 本(0.5mL)

【主要文献】

- | | | |
|----|--|----------------|
| 1) | 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についての Q&A (厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬品局安全対策課)
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/index.html | [XXXXXXXXXX] |
| 2) | 社内資料(タイトル) | [XXXXXXXXXX] |
| 3) | World Health Organization: WHO Technical Report Series, 927: Annex2 (2009) | [XXXXXXXXXX] |
| 4) | 社内資料(タイトル) | [XXXXXXXXXX] |
| 5) | Lindberg, A.A.: Vaccine 17: S28(1999) | [L70040000148] |
| 6) | Chiba, N., et al.: Epidemiology and Infection.138: 61(2010) | [L20091207221] |
| 7) | Sakai, F., et al.: J Infect Chemother.17: 334(2011) | [XXXXXXXXXX] |
| 8) | H22年度厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)(総括・分担)研究年度終了報告書(2012年3月). 新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究. | [XXXXXXXXXX] |

【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。

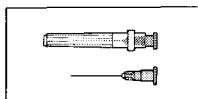
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【プレベナー13 水性懸濁注の使用法】

この操作にあたっては、細菌等による汚染に十分注意すること。
また、接種液を他のシリンジ等に移し替えて使用してはならない。

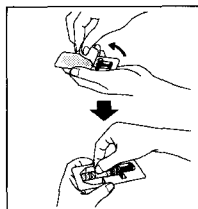
①接種に使用する注射針²⁾を用意する。

注：本剤には注射針が添付されていない。



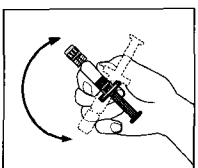
②プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

プリスター容器の開封側からフィルムをゆっくり引き上げ、開封する。製剤は、プリスター容器中央部、シリンジ胴体(バレル部)をつまんで取り出す。



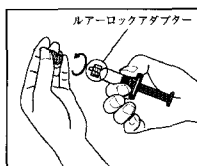
③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

接種液が泡立たないようにシリンジを上下に反転し均一な懸濁液とする。(気層を上下させるように転倒混和すること。混和後、沈殿がないことを確認すること。)



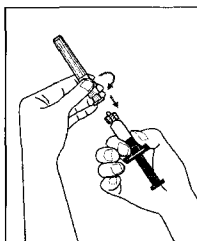
④シリンジキャップをはずす。

シリンジキャップをゆっくり時計と反対回りに回しながらシリンジ先端のルアーロックアダプターからはずす。(シリンジキャップをはずす際に、接種液が漏れないように注意すること。)



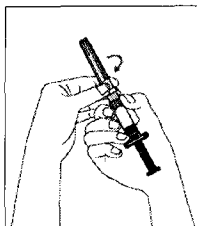
⑤注射針をシリンジに取り付ける。

シリンジのルアーロックアダプターの溝に沿って、使用する注射針を時計回りに回しながら、軽く取り付ける。(取り付ける際は、シリンジ先端に触れないように注意すること。)



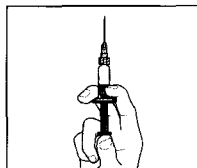
⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

シリンジのルアーロックアダプターを保持し、注射針を時計回りに回すことで、注射針がしっかり取り付けられていることを確認する。(注射針の取り付けは、適切な強度で行うこと。強すぎたり弱すぎたりすると、液漏れする場合がある。)



⑦気泡を抜く。

接種前に気泡を上部に集めてからプランジャー(押子)をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

【販売】
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

(新聞発表用)

1	販売名	①細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 「バクスター」 ②細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 「タケダ」 5mL
2	一般名	細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)
3	申請者名	①バクスター株式会社 ②武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	1 回接種量 0.5 mL 中に、不活化インフルエンザウイルス (H5N1 株) を 7.5 μ g (HA 含量) 含有する注射剤
5	用法・用量	通常、0.5 mL を 3 週間以上の間隔をおいて、筋肉内又は皮下に 2 回注射する。
6	効能・効果	新型インフルエンザ (H5N1) の予防
7	備考	「添付文書 (案)」を別紙として添付 本剤は、細胞培養全粒子不活化インフルエンザワクチンである。

1.8.1 添付文書（案）

201X年X月作成（第1版）

Baxter

貯 法	遮光して、2-8℃に凍結を避けて保存
有効期間	製造日から3年（最終有効年月日は外箱等に表示）

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	

ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

生物由来製品
劇 薬
処方せん医薬品^注

細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）

細胞培養インフルエンザワクチン H5N1「バクスター」

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は無血清培地で培養したVero細胞（アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞株）でインフルエンザH5N1株を増殖し、得られたウイルスを採取し、ホルマリン及び紫外線照射による不活化、ショ糖密度勾配遠心分離等で精製し、これに添加物を加え製剤化後、バイアルに充填する。

本剤は製造工程でウシ血液由来成分（ウシ胎仔血清）、ブタ膵臓由来成分（トリプシン）及びウシ乳由来成分（カゼイン加水分解物）を使用している。

2. 組成

1回接種量（0.5 mL）当たり：

成分名	含量	
有効成分	細胞培養不活化インフルエンザウイルス（H5N1株） 7.5 µg（HA含量として）	
添加物	トロメタモール	1.2 mg
	塩化ナトリウム	4.0 mg
	ポリソルベート 80	0.63 mg

3. 性状

性状	澄明又はやや白色の液体
pH	7.3～7.6
浸透圧比	0.9～1.1（0.9%生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

新型インフルエンザ（H5N1）の予防

【用法・用量】

通常、0.5mLを3週間以上の間隔をおいて、筋肉内又は皮下に2回注射する。

【用法・用量に関連する接種上の注意】

- 標準として1回目の接種から3週間後に2回目の接種を行うこと。ただし、1回目の接種から3週間を超えた場合であっても2回目の接種は可能である〔接種間隔を1年間とした場合にも抗体価の上昇が報告されている〕。
- 標準として接種経路は筋肉内接種とすること。ただし、被接種者の状況に応じて皮下接種をすることができる。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある者又はアレルギー反応を呈する可能性がある者。
- 明らかな発熱を呈している者、急性感染症又は重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者。
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者。
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者。
- 過去にけいれんの既往のある者。
- 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者。抗体反応が十分得られない内因的又は医原性の免疫抑制のある者。
- 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する者。
- 上記に掲げる者のほか、予防接種を行なうに際し、注意を要する状態にある者。

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「**新型インフルエンザ対策行動計画**」に準拠して使用すること。
- 本剤は、免疫原性は確認されており、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性は評価されていない。
- 被接種者またはその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに**高熱、けいれん等の異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

1.8.1 添付文書（案）

3. 相互作用

免疫抑制剤による治療を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

国内臨床試験

筋肉内接種：健康成人 169 例（18～59 歳）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、筋肉内 2 回接種による副反応は 85 例中 34 例（40.0%）であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛 11 例（12.9%）、全身症状では頭痛、疲労及び倦怠感がそれぞれ 8 例（9.4%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ 1 回目 10.6%及び 30.6%、2 回目 7.2%及び 20.5%であった。

皮下接種：健康成人 169 例（18～59 歳）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において皮下 2 回接種による副反応は 84 例中 31 例（36.9%）であった。

主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛 11 例（13.1%）、注射部位紅斑 7 例（8.3%）、全身症状では筋肉痛 7 例（8.3%）、頭痛 6 例（7.1%）及び疲労 5 例（6.0%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ 1 回目 14.3%及び 25.0%、2 回目 13.8%及び 12.5%であった。

海外臨床試験

健康成人及び高齢者（18～60 歳以上）を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（45 症例）及び海外第Ⅲ相の 2 試験（それぞれ 561 例、2850 例）の合計 3456 例において、筋肉内 2 回接種による副反応は 3456 例中 1368 例（39.6%）であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛 367 例（10.6%）、全身症状では頭痛 364 例（10.5%）、疲労 297 例（8.6%）及び倦怠感 216 例（6.3%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ 1 回目 12.8%及び 24.4%、2 回目 10.8%及び 13.1%であった。

免疫不全被験者 319 例及び慢性疾患患者各 300 例を対象に実施された海外第Ⅲ相臨床試験における安全性プロファイルは、健康成人と同等であった。

(1) 重大な副反応（類案）

以下は、インフルエンザ HA ワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四

肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 4) けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P 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、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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適切な処置を行うこと。
- 9) 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、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群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。
- 12) ネフローゼ症候群（頻度不明）：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、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における健康成人（18～59 歳）対象の筋肉内接種（N=85）または皮下接種（N=84）並びに海外臨床試験における健康成人（18～59 歳、N=3056）及び健康な高齢者（60 歳以上、N=400）対象の筋肉内接種による副反応

筋肉内接種による副反応

	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			鼻咽頭炎
血液およびリンパ系障害			リンパ節症
精神障害			不眠症
神経系障害	頭痛	傾眠	浮動性めまい、感覚異常（錯覚感、異常感覚、口腔知覚不全、

1.8.1 添付文書（案）

	5%以上	0.1%~5%未満	頻度不明
			感覚鈍麻、味覚異常、及び灼熱感
免疫系障害		過敏症	
眼障害			結膜炎、眼刺激
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、突発難聴
血管障害			低血圧、失神
呼吸器、胸郭および縦隔障害		口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻閉、鼻漏、咽喉乾燥、咳嗽
胃腸障害		悪心	嘔吐、下痢、腹痛、消化不良
皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹	そう痒症、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、倦怠感、注射部位反応（注射部位疼痛）	注射部位反応（注射部位出血、注射部位腫脹、注射部位熱感）	インフルエンザ様疾患、発熱、胸部不快感、注射部位反応（注射部位刺激感、注射部位そう痒感、注射部位運動障害、注射部位硬結、注射部位紅斑）

発現頻度は、健康成人（18～59歳）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における筋肉内接種例（85例）の結果により記載した。なお、海外で実施された臨床試験のみで発現した事象は、頻度不明として記載した。

皮下接種による副反応（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	5%以上	0.1%~5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、鎮静
呼吸器、胸郭および縦隔障害		喘息、口腔咽頭痛
皮膚および皮下組織障害		多汗症、そう痒症、顔面浮腫
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑）	悪寒、倦怠感、注射部位反応（注射部位出血、注射部位硬結、注射部位知覚異常、注射部位腫脹）

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中及び授乳婦の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。したがって、医療従事者は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（国内においては小児に対する有効性及び安全性は検討されていない）

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたデイスターイザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないように注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、アルコールで消毒する。三角筋に筋肉内接種もしくは上腕伸側に皮下接種する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・神経走行部位を避けること。
 - ・注射針を刺入したときに激痛の訴えや血液の逆流が認められた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) に対する免疫反応

インドネシア株ワクチンの免疫原性は、日本人の健康成人（18～59歳）を対象に筋肉内接種（N=83）もしくは皮下接種（N=81）において、0日と21日後に評価した。接種後、抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血（SRH）法により測定した結果は、以下のとおりである。

	筋肉内接種		皮下接種	
	21日後	21日後	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	48.2%	74.7%	48.1%	71.3%
抗体陽転率 ^b	36.1%	65.1%	38.3%	56.3%
増加倍率	2.6	3.5	2.7	3.3

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性（ $\leq 4 \text{ mm}^2$ ）の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) に対する免疫反応

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、成人（18～59歳）を対象にした3臨床試験（N=961）及び60歳以上を対象にした2臨床試験（N=391）から、0日と21日後に評価した。接種後、抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血（SRH）法により測定した結果は、以下のとおりである。

	18～59歳		60歳以上	
	21日後	21日後	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	53.2%	66.8%	47.7%	59.0%
抗体陽転率 ^b	39.8%	53.7%	41.9%	52.2%
増加倍率	2.5	3.4	2.7	3.5

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性（ $\leq 4 \text{ mm}^2$ ）の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

1.8.1 添付文書（案）

乳幼児、小児

ベトナム株ワクチンの免疫原性は9～17歳（N=288）、3～8歳（N=146）、6～35カ月（N=33）を対象にした1臨床試験から、0日と21日後に評価した。接種後に抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血（SRH）法により測定した結果は、年齢層別に以下の通りである。

	9～17歳 21日後	
	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	63.8%	75.1%
抗体陽転率 ^b	48.4%	63.5%
増加倍率	3.3	4.7
	3～8歳 21日後	
	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	46.1%	75.4%
抗体陽転率 ^b	43.3%	78.3%
増加倍率	2.9	5.9
	6～35カ月 21日後	
	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	13.8%	63.0%
抗体陽転率 ^b	13.8%	77.8%
増加倍率	1.4	4.6

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性（ $\leq 4 \text{ mm}^2$ ）の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

免疫不全患者及び慢性疾患患者

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、免疫不全患者（N=122）及び慢性疾患患者を有する者（N=123）を対象にした1臨床試験から、0日と21日後に評価した。接種後に抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血（SRH）法により測定した結果は、以下のとおりである。

	免疫不全患者 21日後		慢性疾患を有する者 21日後	
	1回目	2回目	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	37.2%	53.4%	28.7%	42.3%
抗体陽転率 ^b	19.8%	35.6%	20.5%	33.3%
増加倍率	1.4	1.9	1.5	2.0

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性（ $\leq 4 \text{ mm}^2$ ）の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

【薬効薬理】

ベトナム株（A/H5N1）ワクチンをフェレットに2回接種することにより、ワクチン株と同じベトナム株インフルエンザウイルスの致死感染に対して全て（8/8匹）のフェレットが生存し、発症予防能が確認された。また、インドネシア株（A/H5N1）ワクチンをフェレットに2回接種することにより、ワクチン株と同じインドネシア株インフルエンザウイルスの致死感染に対して全て（8/8匹）のフェレットが生存したことから発症予防能が確認され、ワクチン株と異なる株であるベトナム株インフルエンザウイルスの致死感染に対しても一部（5/8匹）のフェレットが生存したことから交叉発症予防能が確認された。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は使用前に室温に戻すこと。
2. 使用前によく振り混ぜること。
3. 投与の前に懸濁液を目視により確認すること。異物混入又は異常な外観の場合は使用しないこと。
4. ゴム栓に注射針を穿刺後、本剤は速やかに使用すること。穿刺後の安定性は室温で3時間である。
5. 誤って凍結させたものは使用してはならない。
6. 未使用のワクチン又は廃棄材は、地域の規制に従って廃棄すること。

【包装】

5mL/バイアル（0.5mL×10回分）：20バイアル

【文献請求先】

バクスター株式会社 バイオサイエンス事業部
〒104-6009 東京都中央区晴海1丁目8番10号
TEL: 03 (6204) 3800

【製造販売元（輸入）】

バクスター株式会社
東京都中央区晴海1丁目8番10号

生物学的製剤基準 **細胞培養インフルエンザワクチン(H5N1株)**
CELL CULTURED INFLUENZA VACCINE (H5N1 STRAIN)

販売名：細胞培養インフルエンザワクチンH5N1「**タケダ**」5mL

貯法：遮光して、2-8℃に凍結を避けて保存（「取扱い上の注意」参照）
有効期間：製造日から3年（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号：

薬価収載：適用外

販売開始：

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要：

本剤は無血清培地で培養したVero細胞（アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞株）でインフルエンザH5N1株を増殖し、得られたウイルスを採取し、ホルマリン及び紫外線照射による不活化、ショ糖密度勾配遠心分離等で精製し、これに添加物を加え製剤化後、バイアルに充填する。
本剤は製造工程でウシ血液由来成分（ウシ胎児血清）、ブタ膵臓由来成分（トリプシン）及びウシ乳由来成分（カゼイン加水分解物）を使用している。

2. 組成：1回接種量（0.5 mL）当たり

成分名	含量
有効成分 細胞培養不活化インフルエンザウイルス（H5N1株）	7.5 µg（HA含量として）
添加物 トロメタモール	1.2 mg
塩化ナトリウム	4.0 mg
ポリソルベート80	0.63 mg

3. 性状：

性状	澄明又はやや白色の液体
pH	7.3～7.6
浸透圧比	0.9～1.1（0.9%生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

新型インフルエンザ（H5N1）の予防。

【用法・用量】

通常、0.5 mLを3週間以上の間隔をおいて、筋肉内又は皮下に2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

- 標準として1回目の接種から3週間後に2回目の接種を行うこと。ただし、1回目の接種から3週間を越えた場合であっても2回目の接種は可能である〔接種間隔を1年とした場合にも抗体価の上昇が報告されている〕。
- 標準として接種経路は筋肉内接種とすること。ただし、被接種者の状況に応じて皮下接種をすることができる。

【接種上の注意】

1. 接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある者又はアレルギー反応を呈する可能性がある者。
- 明らかな発熱を呈している者、急性感染症又は重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者。
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者。
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者。
- 過去にけいれんの既往のある者。
- 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者。抗体反応が十分得られない内因的又は医原性の免疫抑制のある者。
- 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する者。
- 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者。

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「新型インフルエンザ対策行動計画」に準拠して使用すること。
- 本剤は、免疫原性は確認されており、新型インフルエンザに対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性は評価されていない。
- 被接種者またはその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察

（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

- 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

免疫抑制剤による治療を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

国内臨床試験

筋肉内接種：健康成人169例（18～59歳）を対象とした第II/III相試験において、筋肉内2回接種による副反応は85例中34例（40.0%）であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛11例（12.9%）、全身症状では頭痛、疲労及び倦怠感がそれぞれ8例（9.4%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ1回目10.6%及び30.6%、2回目7.2%及び20.5%であった。

皮下接種：健康成人169例（18～59歳）を対象とした第II/III相試験において皮下2回接種による副反応は84例中31例（36.9%）であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛11例（13.1%）、注射部位紅斑7例（8.3%）、全身症状では筋肉痛7例（8.3%）、頭痛6例（7.1%）及び疲労5例（6.0%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ1回目14.3%及び25.0%、2回目13.8%及び12.5%であった。

海外臨床試験

健康成人及び高齢者（18～60歳以上）を対象とした海外第I/II相試験（45症例）及び海外第III相の2試験（それぞれ561例、2850例）の合計3456例において、筋肉内2回接種による副反応は3456例中1368例（39.6%）であった。主な副反応の発現頻度は、局所症状では注射部位疼痛367例（10.6%）、全身症状では頭痛364例（10.5%）、疲労297例（8.6%）及び倦怠感216例（6.3%）であった。接種回毎の注射部位局所反応及び全身症状の発現頻度は、それぞれ1回目12.8%及び24.4%、2回目10.8%及び13.1%であった。免疫不全被験者319例及び慢性疾患患者各300例を対象に実施された海外第III相臨床試験における安全性プロファイルは、健康成人と同等であった。

(1) 重大な副反応（類薬）

以下は、インフルエンザHAワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP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、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には

適切な処置を行うこと。

- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
 - 8) 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)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適切な処置を行うこと。
 - 9) 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、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
 - 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
 - 11) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群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。
 - 12) ネフローゼ症候群(頻度不明)：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、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副反応
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における健康成人(18~59歳)対象の筋肉内接種(N=85)または皮下接種(N=84)並びに海外臨床試験における健康成人(18~59歳、N=3056)及び健康な高齢者(60歳以上、N=400)対象の筋肉内接種による副反応

筋肉内接種による副反応

	5%以上	0.1%~5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			鼻咽頭炎
血液およびリンパ系障害			リンパ節症
精神障害			不眠症
神経系障害	頭痛	傾眠	浮動性めまい、感覚異常(錯覚感、異常感覚、口腔知覚不全、感覚鈍麻、味覚異常、及び灼熱感)
免疫系障害		過敏症	
眼障害			結膜炎、眼刺激
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、突発難聴
血管障害			低血圧、失神
呼吸器、胸部および縦隔障害		口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻閉、鼻漏、咽喉乾燥、咳嗽
胃腸障害		悪心	嘔吐、下痢、腹痛、消化不良
皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹	そう痒症、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、倦怠感、注射部位反応(注射部位疼痛)	注射部位反応(注射部位出血、注射部位腫脹、注射部位熱感)	インフルエンザ様疾患、発熱、胸部不快感、注射部位反応(注射部位刺激感、注射部位そう痒感、注射部位運動障害、注射部位硬結、注射部位紅斑)

発現頻度は、健康成人(18~59歳)を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における筋肉内接種例(85例)の結果により記載した。なお、海外で実施された臨床試験のみで発現した事象は、頻度不明として記載した。

皮下接種による副反応(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

	5%以上	0.1%~5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、鎮静
呼吸器、胸部および縦隔障害		喘息、口腔咽頭痛
皮膚および皮下組織障害		多汗症、そう痒症、顔面浮腫
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、注射部位反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑)	悪寒、倦怠感、注射部位反応(注射部位出血、注射部位硬結、注射部位知覚異常、注射部位腫脹)

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中及び授乳中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。したがって、医療従事者は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(国内においては小児に対する有効性及び安全性は検討されていない)。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないように注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、アルコールで消毒する。三角筋に筋肉内接種もしくは上腕伸側に皮下接種する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・神経走行部位を避けること。
 - ・注射針を刺入したときに激痛の訴えや血液の逆流が認められた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) に対する免疫反応

インドネシア株ワクチンの免疫原性は、日本人の健康成人(18~59歳)を対象に筋肉内接種(N=83)もしくは皮下接種(N=81)において、0日と21日後に評価した。接種後、抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血(SRH)法により測定した結果は、以下のとおりである。

	筋肉内接種		皮下接種	
	1回目	2回目	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	48.2%	74.7%	48.1%	71.3%
抗体陽転率 ^b	36.1%	65.1%	38.3%	56.3%
増加倍率	2.6	3.5	2.7	3.3

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性($\leq 4 \text{ mm}^2$)の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) に対する免疫反応

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、成人(18~59歳)を対象にした3臨床試験(N=961)及び60歳以上を対象にした2臨床試験(N=391)から、0日と21日後に評価した。接種後に抗HA抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び抗体陽転因子を一元放射溶血(SRH)法により測定した結果は、以下のとおりである。

	18～59歳		60歳以上	
	21日後		21日後	
	1回目	2回目	1回目	2回目
抗体保有率 ^a	53.2%	66.8%	47.7%	59.0%
抗体陽転率 ^b	39.8%	53.7%	41.9%	52.2%
増加倍率	2.5	3.4	2.7	3.5

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH面積の増加が50%以上

乳幼児、小児

ベトナム株ワクチンの免疫原性は 9～17 歳 (N=288)、3～8 歳 (N=146)、6～35 カ月 (N=33) を対象にした 1 臨床試験において、0 日と 21 日後に評価した。接種後に抗 HA 抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血 (SRH) 法により測定した結果は、年齢層別に以下の通りである。

	9～17 歳	
	21 日後	
	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	63.8%	75.1%
抗体陽転率 ^b	48.4%	63.5%
増加倍率	3.3	4.7

	3～8 歳	
	21 日後	
	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	46.1%	75.4%
抗体陽転率 ^b	43.3%	78.3%
増加倍率	2.9	5.9

	6～35 カ月	
	21 日後	
	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	13.8%	63.0%
抗体陽転率 ^b	13.8%	77.8%
増加倍率	1.4	4.6

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH 面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH 面積の増加が 50%以上

免疫不全患者及び慢性疾患患者

ベトナム株ワクチンの免疫原性は、免疫不全患者 (N=122) 及び慢性疾患を有する者 (N=123) を対象にした 1 臨床試験において、0 日と 21 日後に評価した。接種後に抗 HA 抗体の抗体保有率、抗体陽転率及び増加倍率を一元放射溶血 (SRH) 法により測定した結果は、以下のとおりである。

	免疫不全患者		慢性疾患を有する者	
	21 日後		21 日後	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
抗体保有率 ^a	37.2%	53.4%	28.7%	42.3%
抗体陽転率 ^b	19.8%	35.6%	20.5%	33.3%
増加倍率	1.4	1.9	1.5	2.0

^a 一元放射溶血面積 $\geq 25 \text{ mm}^2$

^b ベースライン時のサンプルが陰性 ($\leq 4 \text{ mm}^2$) の場合、SRH 面積が 25 mm^2 以上、又はベースライン時のサンプルが $>4 \text{ mm}^2$ の場合、SRH 面積の増加が50%以上

【薬効薬理】

ベトナム株 (A/H5N1) ワクチンをフェレットに2回接種することにより、ワクチン株と同じベトナム株インフルエンザウイルスの致死感染に対して全て (8/8匹) のフェレットが生存し、発症予防能が確認された。また、インドネシア株 (A/H5N1) ワクチンをフェレットに2回接種することにより、ワクチン株と同じインドネシア株インフルエンザウイルスの致死感染に対して全て (8/8匹) のフェレットが生存したことから発症予防能が確認され、ワクチン株と異なる株であるベトナム株インフルエンザウイルスの致死感染に対しても一部 (3/8～5/8) のフェレットが生存したことから交叉発症予防能が確認された。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は使用前に室温に戻すこと。
2. 使用前によく振り混ぜること。
3. 投与の前に懸濁液を目視により確認すること。異物混入又は異常な外観の場合は使用しないこと。
4. ゴム栓に注射針を穿刺後、本剤は速やかに使用すること。穿刺後の安定性は室温で3時間である。
5. 誤って凍結させたものは使用してはならない。
6. 未使用のワクチン又は廃棄材は、地域の規制に従って廃棄すること。

【包装】

5 mL/バイアル (0.5 mL×10回分) : 20バイアル

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ozanezumab	<p>筋萎縮性側索硬化症</p> <p>※ 日本における有病率は人口10万人当たり2～7人であり、総務省統計局による日本の人口を掛け合わせると、患者数は約2500～9000人となる。また、難病情報センターの特定疾患医療受給者交付件数によると、平成22年度の患者数は8,406人、平成21年度は8,492人である。以上より、本邦での患者数は約8,500人と推測され、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での患者数5万人未満を満たすと考える。</p> <p>筋萎縮性側索硬化症(ALS)は中枢神経全体にわたる上位及び下位の運動ニューロンの段階的な障害及び進行性の変性・消失を特徴とする神経変性疾患であり、重度の神経学的障害及び死亡を伴う。本邦で承認されている治療薬はリルゾール1剤のみであるが、その効果は顕著ではなく、優れた治療薬が望まれている。本薬はミエリン関連神経突起伸長阻害因子であるNogo-Aのヒト化IgG1型モノクローナル抗体であり、軸索損傷を特徴とする神経疾患の治療に有用であると考えられており、医療上の必要性はあると考える。</p> <p>2013年1月現在、海外も含めて承認されている国は無いが、米国及び欧州では希少疾病用医薬品に指定されている。現在、ALS患者を対象とした第Ⅰ相試験が終了し、第Ⅱ相試験が進められているところであり、本薬の開発の可能性はあると考える。</p>	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社</p>

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

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

<p>4 アミノレブリン酸塩酸塩</p>	<p>筋層非浸潤性膀胱癌の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化</p> <p>※ 筋層非浸潤性膀胱癌は、膀胱の尿路上皮粘膜から発生する悪性腫瘍のうち、膀胱の筋層に浸潤していない初期の膀胱癌である。本邦での患者数は、国立がん研究センターがん対策情報センターによる報告やその他の文献等により約15,000人～17,000人と推定されており、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>筋層非浸潤性膀胱癌の基本的な初期治療として、膀胱温存を目指した内視鏡による経尿道的膀胱腫瘍摘除術(TURBT)が行われるが、術後の再発がみられる場合があり、腫瘍の完全切除が重要とされている。</p> <p>TURBT前に本剤を投与することで、特に、微少な病変や上皮内癌、異形成など、従来の膀胱鏡検査では確認が難しい平坦な病変を検出しやすくなることが期待される。現在、膀胱癌における光線力学的診断を目的とした体内診断薬は承認されておらず、本剤の使用が、腫瘍残存率の低下、ひいては再発の抑制につながることを期待され、想定どおりの薬効を示した場合の医療上の有用性は高いと考える。</p> <p>本剤は、今年3月に「悪性神経膠腫の腫瘍摘出手術中における腫瘍組織の可視化」を効能・効果として承認された。また、筋層非浸潤性膀胱癌については、我が国で2004年から開始された臨床研究において、本剤が経口投与された135例、838検体のうち、励起光下及び白色光下での感度は89.7%及び38.6%、特異度は66.1%及び97.4%という結果が得られており、現在、高度医療の枠組みでさらなる臨床研究が実施されている。また、筋層非浸潤性膀胱癌を対象とし、本剤による蛍光切除術の診断能、安全性及び臨床推奨用量の検討を行う、国内第Ⅱ/Ⅲ相の医師主導治験も実施中である。以上のことから、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	<p>ノーベルファーマ株式会社</p>
----------------------	---	---------------------

5 リファキシミン	<p>肝性脳症</p> <p>※ ①平成20年厚生労働省患者調査で肝硬変又は肝不全と報告されている患者数と肝性脳症発症率等②合成二糖類製剤及び分岐鎖アミノ酸製剤(BCAA製剤)の売上げ③本邦における肝硬変患者数の文献調査と肝性脳症発症率等から算出した結果、本邦における患者数は、21,000~42,000例と推定されたことから、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えます。</p> <p>肝性脳症は、肝硬変等の重篤な肝障害等に起因する重篤な合併症であり、意識障害等から昏睡に至る再発性の精神神経症状を誘発し、患者のQOLを著しく低下させる。予後は悪く、初回発症後の1年生存率は50%前後とされている。</p> <p>肝性脳症の発症メカニズムとして循環血中アンモニア濃度の上昇が重要視されることから、アンモニアの産生・吸収抑制又は代謝・排泄促進を目的とした薬剤が投与される。本邦では、合成二糖類(ラクツロース又はラクチオール)が基本的に処方されるが、これらは下痢、鼓腸及び腹部痙痛等の副作用を生じやすく、過量投与では下痢による脱水のため肝性脳症の悪化又は再発を来すこともある。また、骨格筋におけるアンモニア代謝促進作用が期待されるBCAA製剤は末期昏睡型では効果が一過性に終わることも少なくない。この他に、カナマイシン等の難吸収性抗菌薬が適応外使用されることもあるが、腎毒性や聴器毒性等の副作用の問題があり、継続的な使用は困難である。本薬は難吸収性のリファマイシン系抗菌薬であり、幅広い抗菌スペクトルを有しており、腎毒性及び聴器毒性のリスク、並びに他剤との相互作用のリスクは低いとされていることから、医療上の必要性はあると考えます。</p> <p>現在、肝性脳症患者を対象に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験が実施されており、さらに、国内第Ⅲ相試験も計画されている。2012年9月現在、米国及びEU等34の国において、肝性脳症関連の適応で承認されており、本薬の開発の可能性はあると考えます。</p>	あすか製薬株式会社
-----------	---	-----------

6	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	<p>悪性神経膠腫</p> <p>※ 悪性神経膠腫は、神経膠細胞由来の脳腫瘍・脊髄腫瘍のうち、悪性度の高い膠芽腫や退形成性星状細胞腫等からなる予後の悪い致死的な疾患であり、年間発生患者数は1,700例と推計されている。</p> <p>本邦では、テモゾロミド及びカルムステン脳内留置用剤が承認されているが、これらで効果不十分の場合には、有効な治療薬はないことから、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は、米国等で再発膠芽腫を適応として承認されているほか、国内でテモゾロミドと放射線療法による治療歴を有する悪性神経膠腫の再発患者を対象とした第Ⅱ相試験が実施されており、本剤の開発の可能性はあると考える。</p> <p>※ なお、本剤は、平成24年9月13日付けで予定される効能又は効果を膠芽腫として、希少疾病用医薬品に指定されていたところ、今般、提出された臨床試験成績等を考慮し、予定される効能又は効果を膠芽腫から悪性神経膠腫に拡大したものである。</p>	中外製薬株式会社
7	デノスマブ(遺伝子組換え)	<p>骨巨細胞腫</p> <p>※骨巨細胞腫は、主として、長管骨の骨端部、脊椎、仙骨などに発現する良性の原発性骨腫瘍で、その増殖は速く、骨の著しい破壊と軟部組織周囲にまで浸潤する特徴がある。</p> <p>1972年～2008年(2004年及び2005年を除く)の国内発症報告は計2541名(全国骨腫瘍患者登録一覧表 平成20年)であり、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>現在のところ、骨巨細胞腫を適応症として承認されている医薬品はない。切除可能な骨巨細胞腫患者にとっては外科的処置が唯一の根治治療となるが、切除不能又は転移性の骨巨細胞腫患者にとっては、根治療法はないため、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>本剤の本効能・効果については、米国、欧州等において既に承認申請されており、国内においても、第Ⅱ相試験を実施中であることから、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p>	第一三共株式会社

8	ONO-4538	<p>悪性黒色腫</p> <p>※悪性黒色腫は皮膚の色素産生細胞であるメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍であり、遠隔転移を有する悪性黒色腫の5年生存率は20%以下と極めて予後不良である。</p> <p>厚生労働省による2011年の患者調査結果によると、患者数は約4,000人とされており、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>本邦では、早期の悪性黒色腫に対しては外科切除が行われるが、切除不能な進行期の悪性黒色腫に対する標準薬物療法は、ダカルバジン単剤療法のみである。しかし、その有益性は満足できるものではなく、また、現時点で予後を有意に改善する薬物療法は存在しないため、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>国内において第Ⅱ相試験が実施中であり、そのうち有効性評価が可能な被験者において、その奏効率及び無増悪生存期間は、他試験で報告されているダカルバジン単剤及び海外で既に承認されている他の医薬品の効果を上回ることから、開発の可能性はあると考えられる。</p>	小野薬品工業株式会社
---	----------	--	------------

(新聞発表用)

1	販売名	①ルナベル配合錠 LD、②ルナベル配合錠 ULD
2	一般名	ノルエチステロン、エチニルエストラジオール
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社
4	成分・含量	①1錠中ノルエチステロン1 mg 及びエチニルエストラジオール0.035 mg 含有 ②1錠中ノルエチステロン1 mg 及びエチニルエストラジオール0.02 mg 含有
5	用法・用量	1日1錠を毎日一定の時刻に21日間経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。
6	効能・効果	①、②月経困難症
7	備考	本剤は、卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤である。

※※月経困難症治療剤

処方せん医薬品[※]

※※ルナベル[®]配合錠LD
 ※※ルナベル[®]配合錠ULD

	ルナベル配合錠 LD	ルナベル配合錠ULD
承認番号	22500AMX00835000	
薬価収載		
販売開始		
効能追加		
国際誕生	2008年4月	

貯法
遮光・気密容器・室温保存

使用期限
外箱に表示

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

※※LUNABELL[®]tablets LD

※※LUNABELL[®]tablets ULD

注)注意一医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
2. エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
3. 診断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
4. 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。]
5. 35歳以上で1日15本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
6. 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者[前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。]
7. 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
8. 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
9. 血栓性素因のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
10. 抗リン脂質抗体症候群の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
11. 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。(「重要な基本的注意」(3)の項参照)]
12. 重篤な肝障害のある患者[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]
13. 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]
14. 脂質代謝異常のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。]
15. 高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。]
16. 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]
17. 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者[症状が再発するおそれがある。]
18. 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」の項参照)

19. 授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
20. 骨成長が終了していない可能性がある患者[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

※※【組成・性状】

販売名		ルナベル配合錠 LD	
成分・含量 (1錠中)	ノルエチステロン(日局)	1mg	
	エチニルエストラジオール(日局)	0.035mg	
添加物		無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形		白色の素錠	
大きさ	直径	6.5mm	
	厚さ	2.2mm	
	重量	100mg	
識別コード		NPC31	

販売名		ルナベル配合錠 ULD	
成分・含量 (1錠中)	ノルエチステロン(日局)	1mg	
	エチニルエストラジオール(日局)	0.02mg	
添加物		無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形		白色の素錠	
大きさ	直径	6.5mm	
	厚さ	2.2mm	
	重量	100mg	
識別コード		NPC32	

【効能・効果】

※※月経困難症

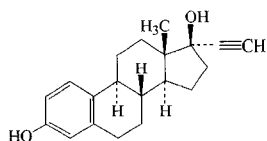
【用法・用量】

1日1錠を毎日一定の時刻に21日間経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 毎日一定の時刻に服用させること。
2. 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。
3. 初めて服用させる場合、原則として月経第1~5日目に服用を開始させること。

構造式:



性状: 白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点: 180～186℃又は 142～146℃

【包装】

※※ルナベル配合錠 LD: PTP 84 錠(21 錠×4)、210 錠(21 錠×10)

※※ルナベル配合錠 ULD: PTP 63 錠(21 錠×3)

【主要文献】

1) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(健康成人女性への単回投与後の血中濃度検討)。

2) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(臨床第Ⅰ相試験-反復投与試験)。

※※3) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(健康成人女性への単回投与試験)。

4) Orme ML'E, et al. Clin. Pharmacokinet.1983; 8: 95-136.

5) 百瀬裕子ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4841-4872.

6) Harada T, et al. Fertil. Steril. 2008; 90: 1583-1588.

7) 百枝幹雄ほか, 産科と婦人科 2008; 75: 1165-1181.

※※8) Harada T, et al. Fertil. Steril. 2011; 95: 1928-1931.

※※9) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(第Ⅲ相比較試験-プラセボ対照二重盲検試験)。

※※10) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(第Ⅲ相長期投与試験)。

【文献請求先・製品情報お問合せ先】

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。

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

電話 03-5651-1329

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

®: ノーベルファーマ株式会社 登録商標

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%
2	一般名	レベチラセタム [Levcetiracetam (JAN)]
3	申請者名	ユーシービージャパン株式会社
4	成分・含量	イーケプラ錠 250 mg (1 錠中にレベチラセタム 250 mg 含有) イーケプラ錠 500 mg (1 錠中にレベチラセタム 500 mg 含有) イーケプラドライシロップ 50% (1 g 中にレベチラセタム 500 mg 含有)
5	用法・用量	<p>イーケプラ錠 250mg、同錠 500mg :</p> <p><u>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。</u></p> <p><u>小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p> <p>イーケプラドライシロップ 50% :</p> <p>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg (ドライシロップとして 2 g) を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg (ドライシロップとして 6 g) を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg (ドライシロップとして 2 g) 以下ずつ行うこと。</p> <p>小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg (ドライシロップとして 40 mg/kg) を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg (ドライシロップとして 120 mg/kg) を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg (ドライシロップとして 40 mg/kg) 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p>
6	効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
7	備考	本薬は、ピロリドン誘導体の抗てんかん薬であり、今回の申請は、既承認の「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」に対する小児用量の追加、並びに剤形追加（ドライシロップ 50%）に係るものである。添付文書（案）を別紙として添付する。

抗てんかん剤

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

イーケブラ錠250mg
イーケブラ錠500mg

貯 法：室温保存

〔取扱以上の注意〕の項参照)

使用期限：包装に表示

レベチラセタム錠



E Kepra® Tablets 250mg・500mg

	イーケブラ錠 250mg	イーケブラ錠 500mg
承認番号	22200AMX0086400	22200AMX00865000
薬価収載	2010年9月	2010年9月
販売開始	2010年9月	2010年9月
※用法・用量追加	2013年5月	
国際誕生	1999年11月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	イーケブラ錠250mg	イーケブラ錠500mg
成分・分量 (1錠中)	レベチラセタム250mg	レベチラセタム500mg
添加物	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄
色/剤形	青色/フィルムコート錠	黄色/フィルムコート錠
外形		
長径、短径	約12.8mm、約6.0mm	約16.4mm、約7.7mm
厚さ	約4.6mm	約5.8mm
重量	約277mg	約554mg
識別コード	ucb 250	ucb 500

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

※【用法・用量】

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。**小児**：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《用法・用量に関する使用上の注意》

1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
2. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニン クリアランス (mL/min)	≥80	≥50<-80	≥30<-50	<30	透析中の 腎不全患者	血液透析後の 補充用量
1日投与量	1000～ 3000mg	1000～ 2000mg	500～ 1500mg	500～ 1000mg	500～ 1000mg	
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

※※【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) 腎機能障害のある患者（「用法・用量」に関連する使用上の注意、「薬物動態」の項参照）
- (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量」に関連する使用上の注意、「薬物動態」の項参照）
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (2) 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注意すること。
- (3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- (4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性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。

3. 副作用

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。

小児：承認申請時までの国内Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち、43例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明*）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎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。

- 2) **重篤な血液障害** (頻度不明*)
汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **肝不全、肝炎** (頻度不明*)
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **膵炎** (頻度不明*)
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇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。
- 5) **攻撃性、自殺企図** (1%未満)
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

* 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) **その他の副作用**

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

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、眼瞼、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病的障害	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、易刺激性、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧		
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齦歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽喉炎、咽喉痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷(皮膚裂傷等)

* 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. **高齢者への投与**

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

5. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. **小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。

7. **過量投与**

- (1) **症状**
外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。
- (2) **処置**
必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)

8. **適用上の注意**

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

9. **その他の注意**

- (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
- (2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象(攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害)の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者(4~16歳)198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。また、外国人小児てんかん患者(4~16歳)98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

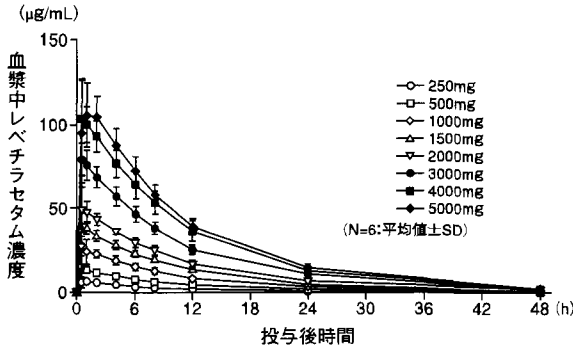
※〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与¹⁾

健康成人にレベチラセタム 250、500、1000、1500、2000、3000、4000、5000mg (各投与量 6 例) を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ 1 時間に最高値を示し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は投与量にかかわらず 7~9 時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9 ± 1.3	1.0 ± 0.6	56.7 ± 6.2	6.9 ± 0.9
500	16.4 ± 4.8	1.0 ± 0.6	148.7 ± 18.4	7.9 ± 1.0
1000	29.7 ± 9.3	0.8 ± 0.6	288.9 ± 34.0	7.9 ± 1.0
1500	40.8 ± 7.2	0.8 ± 0.3	458.1 ± 50.9	8.1 ± 0.4
2000	53.3 ± 8.3	0.8 ± 0.6	574.6 ± 71.4	8.0 ± 0.8
3000	82.9 ± 7.4	0.6 ± 0.2	925.2 ± 102.1	7.8 ± 0.8
4000	114.1 ± 11.0	0.9 ± 0.6	1248.2 ± 152.4	8.6 ± 1.0
5000	115.1 ± 14.3	1.0 ± 0.6	1363.3 ± 151.9	8.1 ± 0.7

各投与量6例、平均値 ± SD

C_{max} : 最高血中濃度 t_{max} : 最高血中濃度到達時間

AUC : 血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$: 消失半減期

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

2) 反復投与²⁾

健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg (各投与量6例) を1日2回7日間投与したとき、投与1日目(初回投与時)と7日目(最終回投与時)の血漿中濃度は共に投与後約2~3時間に C_{max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

薬物動態パラメータ	2000 mg/日 (N=6)		3000 mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max} (µg/mL)	24.1 ± 3.0	36.3 ± 5.7	33.3 ± 3.6	52.0 ± 4.6
t_{max} (h)	2.2 ± 1.2	2.8 ± 1.0	2.2 ± 0.8	2.5 ± 1.0
AUC_{0-12h} (µg·h/mL)	191.3 ± 26.7	318.3 ± 63.2	253.7 ± 30.3	445.6 ± 56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0 ± 1.4	8.3 ± 0.9	7.5 ± 0.7	7.7 ± 0.4

平均値 ± SD

(2) 小児

1) 単回投与 (外国人データ)³⁾

6~12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった。

投与量 (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20	25.8 ± 8.6	2.3 ± 1.2	226 ± 64	6.0 ± 1.1

24例 ($t_{1/2}$: 23例) ... 平均値 ± SD

(3) 母集団薬物動態解析^{4,5)}

成人⁴⁾: 日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者 (クレアチニンクリアランス: 49.2~256.8 mL/min) から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して、体重、性別、 CL_{CR} 及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積 (V/F) に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態 (健康成人又はてんかん患者) が統計学的に有意な因子として推定された。

小児⁵⁾: 日本人小児 (4~16歳) 及び成人 (16~55歳) のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。日本人小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10~30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500~1500mg 1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 食事の影響⁶⁾

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時では t_{max} が約1.3時間延長し、 C_{max} は30%低下したが、 AUC は同等であった。

3. 分布^{5,7,8)}

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果⁵⁾、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。

外国人健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき⁷⁾、分布容積の平均値は41.1L (0.56L/kg) であり、体内総水分量に近い値であった。*in vitro*及び*ex vivo*試験⁸⁾の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

4. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057 (カルボキシル体) である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP (3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1及びUGT1A6) 及びエポキシシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

5. 排泄^{1,8)}

健康成人 (各投与量6例) にレベチラセタム250~5000mgを空腹時に単回経口投与したとき¹⁾、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。健康成人男性 (外国人) 4例に¹⁴C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき⁸⁾、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿管分泌が関与している。

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)⁹⁾

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを反復経口投与したとき、定常状態において全身クリアランスは腎機能正常者 (CL_{CR}: ≥90mL/min/1.73m²) と比較して、軽度低下者 (CL_{CR}: 60~89mL/min/1.73m²) では35%、軽~中等度低下者 (CL_{CR}: 40~59mL/min/1.73m²) で59%、中等度低下者 (CL_{CR}: 20~39mL/min/1.73m²) で61%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=5)	軽度 (N=5)	軽~中等度 (N=5)	中等度 (N=5)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ²)	≥90	60-89	40-59	20-39
投与量	1回1000mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回500mg 1日2回
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	35.9±3.6	47.8±5.0	71.2±17.1	35.9±7.1
t _{max} (h)	1.1±0.8	1.4±0.8	0.8±0.7	0.8±0.7
AUC _{0-12h} (μg·h/mL)	276±29	417±50	685±173	354±64
t _{1/2} (h)	7.6±0.7	11.4±1.0	16.6±1.9	18.8±1.3
CL/F (L/h)	3.7±0.4	2.4±0.3	1.5±0.4	1.5±0.3
CL _R (mL/min/1.73m ²)	36.2±4.8	20.1±1.4	8.6±6.0	6.3±1.6
ucb L057				
C _{max} (μg eq/mL)	1.61±0.19	2.94±0.79	7.23±1.94	9.55±1.40
t _{max} (h)	2.8±1.8	1.7±2.5	2.1±2.4	6.4±5.5
AUC _{0-12h} (μg eq·h/mL)	16.5±1.9	30.8±5.7	79.8±20.4	101.9±13.2
t _{1/2} (h)	9.6±1.3	13.3±1.4	22.0±2.1	22.7±0.7
CL _R (mL/min/1.73m ²)	228.1±36.6	150.2±44.4	67.1±31.8	34.4±8.2

平均値±SD

CL/F: 見かけの全身クリアランス CL_R: 腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者 (外国人データ)¹⁰⁾

血液透析を受けている末期腎機能障害による無尿症の成人被験者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、非透析時の消失半減期は24.6時間であったが、透析中は3.1時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、それぞれ60%及び74%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C _{max} (μg/mL)	15.5±3.5	8.34±2.96 ^{a)}
t _{max} (h)	1.7±0.4	44.0
t _{1/2} (h)	24.6±7.8	—
AUC _{0-4h} (μg·h/mL)	343±120	226±68 ^{b)}
CL/F (mL/min/1.73m ²)	18.2±7.2	—
ダイアライザーの除去効率 (%)	59.7±5.0	73.5±5.6
血液透析中の消失半減期 (h)	3.1±0.5	2.7±0.5
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m ²)	127.2±16.9	99.1±9.8

N=5、平均値±SD

a) μg eq/mL

b) μg eq·h/mL

8. 肝機能障害患者 (外国人データ)¹¹⁾

軽度及び中等度 (Child-Pugh分類A及びB) の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類 A (N=5)	Child-Pugh 分類 B (N=6)	Child-Pugh 分類 C (N=5)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ²) ^{a)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t _{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
t _{1/2} (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m ²)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

9. 高齢者 (外国人データ)¹²⁾

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30~71mL/minの被験者16例 (年齢61~88歳) を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10~11時間となった。

10. 薬物相互作用

(1) フェニトイン (外国人データ)¹³⁾

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) バルプロ酸ナトリウム (外国人データ)¹⁴⁾

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤) (外国人データ)¹⁵⁾

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回) 及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) ジゴキシン (外国人データ)¹⁶⁾

健康成人11例を対象に、ジゴキシン (1回0.25mgを1日1回) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン (外国人データ)¹⁷⁾

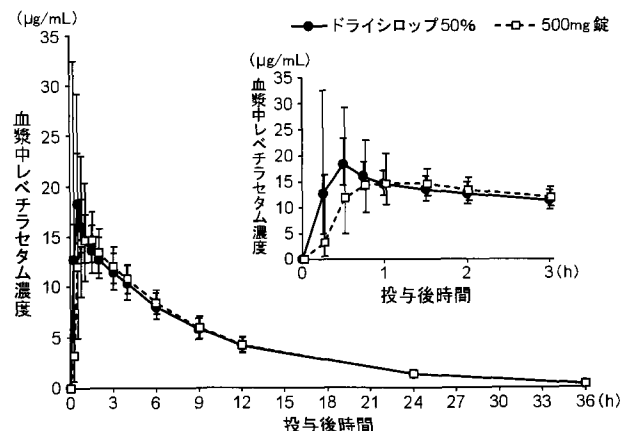
プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン (2.5~7.5mg/日) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド (外国人データ)¹⁸⁾

健康成人23例を対象に、プロベネシド (1回500mgを1日4回) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

11. 生物学的同等性¹⁹⁾

健康成人26例にレベチラセタム500mg (ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠) を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された。



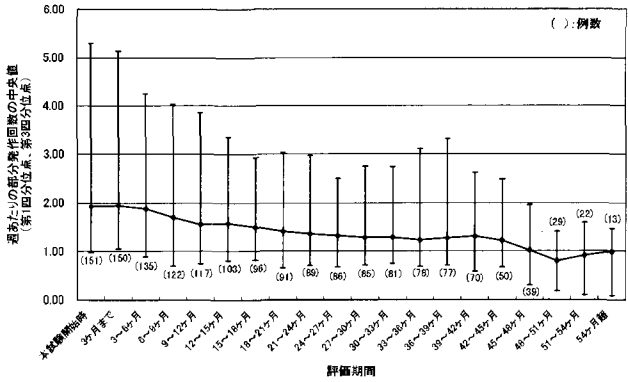
単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較 幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C _{max} (μg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t _{max} (h)	0.500 (0.233, 1.50)	0.633 (0.250, 2.00)	--

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値〔幾何CV(%)〕

t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕

a) ドライシロップ 50%/500mg 錠



(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した(33~36ヶ月で1例、36~48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例)。

※〔臨床成績〕

1. プラセボ対照試験 (成人)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

(1) 試験1²⁰⁾

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群(1000及び3000mg/日)並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた(それぞれ $p < 0.001$ 並びに $p = 0.006$ 、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポンス率(週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合)は、プラセボ群13.8% (9/65例)、1000mg/日群31.3% (20/64例)、3000mg/日群28.6% (18/63例)であった。

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		減少率 ^{c)} (%)	プラセボ群に対する減少率 ^{d)} [95%信頼区間] (p値)	
		観察期間	評価期間		減少率	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] ($p < 0.001$)	18.8 [6.0, 29.9] ($p = 0.006$)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	23.0 [10.7, 33.6]	

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整済平均値に基づく減少率

d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

(2) 試験2²¹⁾

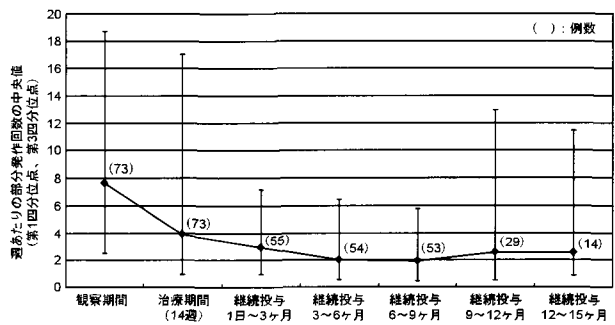
本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率(中央値)は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった($p = 0.067$, Kruskal-Wallis検定)。なお、各群における50%レスポンス率は、プラセボ群11.6% (8/69例)、500mg/日群19.1% (13/68例)、1000mg/日群17.6% (12/68例)、2000mg/日群16.2% (11/68例)、3000mg/日群33.3% (22/66例)であった。

2. 長期継続投与試験 (成人)²²⁾

試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000~3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。

3. 小児国内第Ⅲ相試験 (非盲検試験)²³⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4~16歳の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を1日2回に分けて14週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、43.21% (26.19%, 52.14%)であり、発作頻度の減少が認められた。また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20~60mg/kg/日(体重50kg以上は1000~3000mg/日)を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用²⁴⁻²⁶⁾

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった²⁴⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス²⁴⁾、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス²⁴⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット²⁴⁾、ストラスプール遺伝性欠伸てんかんラット(GAERS)²⁵⁾、聴原性発作マウス²⁶⁾などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

2. 抗てんかん原性作用²⁷⁾

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 中枢神経に対するその他の作用^{24, 28, 29)}

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず²⁸⁾、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった²⁴⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した²⁹⁾。

4. 作用機序³⁰⁻³⁶⁾

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが³⁰⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A) との結合^{30, 31)}、N型Ca²⁺チャネル阻害³²⁾、細胞内

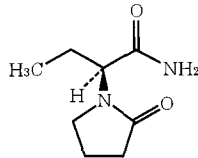
Ca²⁺の遊離抑制³³⁾、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制³⁴⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制³⁵⁾などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる³⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]

化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

構造式：



分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

融点：115～119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール (99.5) に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：-0.60 (pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

※【取扱い上の注意】

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

【包装】

イーケブラ錠250mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠

イーケブラ錠500mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠

※【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
- 社内資料：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-2
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
- Ramael, S., et al.: *Clin. Ther.* **28**, 734 (2006)
- Strolin Benedetti, M., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 621 (2003)
- 社内資料：腎機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態
- 社内資料：血液透析を受けている末期腎機能障害者におけるレベチラセタムの薬物動態
- Brockmöller, J., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529 (2005)
- 社内資料：高齢者(外国人)におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
- Browne, T. R., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590 (2000)
- Coupez, R., et al.: *Epilepsia* **44**, 171 (2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsia* **43**, 697 (2002)
- Levy, R. H., et al.: *Epilepsy Res.* **46**, 93 (2001)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsy Res.* **47**, 55 (2001)
- 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
- 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験(試験1)
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験(試験2)
- 八木和一他：てんかん研究 **29**, 441 (2012)
- 社内資料：日本における小児第Ⅲ相試験
- Klitgaard, H., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191 (1998)
- Gower, A. J., et al.: *Epilepsy Res.* **22**, 207 (1995)

- Gower, A. J., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193 (1992)
- Löscher, W., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474 (1998)
- Lamberty, Y., et al.: *Epilepsy Behav.* **1**, 333 (2000)
- Hanon, E., et al.: *Seizure* **10**, 287 (2001)
- Noyer, M., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137 (1995)
- Lynch, B. A., et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861 (2004)
- Lukyanetz, E. A., et al.: *Epilepsia* **43**, 9 (2002)
- Pisani, A., et al.: *Epilepsia* **45**, 719 (2004)
- Rigo, J. M., et al.: *Br. J. Pharmacol.* **136**, 659 (2002)
- Margineanu, D. G., et al.: *Pharmacol. Res.* **42**, 281 (2000)
- Kaminski, R. M., et al.: *Neuropharmacology* **54**, 715 (2008)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元



ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売



大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

抗てんかん剤

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

イーケブラ®ドライシロップ50%

レベチラセタムドライシロップ
E Kepra® Dry syrup 50%

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	XXXXXXXXXX
薬価収載	20xx年xx月
販売開始	20xx年xx月
国際誕生	1999年11月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	イーケブラドライシロップ50%
成分・分量	1g中レベチラセタム500mg
添加物	D マンニトール、ポピドン、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、香料
剤形	白色～微黄白色のドライシロップ剤

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法・用量】

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg (ドライシロップとして2g) を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000mg (ドライシロップとして6g) を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg (ドライシロップとして2g) 以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg (ドライシロップとして40mg/kg) を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60mg/kg (ドライシロップとして120mg/kg) を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg (ドライシロップとして40mg/kg) 以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《用法・用量に関する使用上の注意》

- 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
- 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000~3000mg	1000~2000mg	500~1500mg	500~1000mg	500~1000mg	/
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

- 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があるこ

とから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 腎機能障害のある患者 (〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「薬物動態」の項参照)
 - 重度肝機能障害のある患者 (〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「薬物動態」の項参照)
 - 高齢者 (〔高齢者への投与〕、「薬物動態」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
 - 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注意すること。
 - 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
 - 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性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。

3. 副作用

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例 (90.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽喉炎 (53.0%)、傾眠 (35.5%)、頭痛 (19.9%)、浮動性めまい (17.5%)、下痢 (13.8%)、便秘 (10.9%) 等であった。また、主な臨床検査値異常 (副作用) は、γ-GTP増加 (6.8%)、体重減少 (5.7%)、好中球数減少 (5.5%) であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験 (長期投与を含む) における安全性解析対象例73例のうち、43例 (58.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠 (42.5%) であった。また、臨床検査値異常 (副作用) は、好中球数減少 (1.4%)、白血球数増加 (1.4%) であった。

(1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) (頻度不明*)
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎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。
- 重篤な血液障害 (頻度不明*)
汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝不全、肝炎 (頻度不明*)
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 肺炎 (頻度不明*)

激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、酢酸値の上昇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。

5) 攻撃性、自殺企図 (1%未満)

易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

* 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

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

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、易刺激性、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧		
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齦歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷 (皮膚裂傷等)

* 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。

7. 過量投与

- 症状
外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。
- 処置
必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)

8. その他の注意

- 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
- 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象(攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害)の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者(4~16歳)198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。また、外国人小児てんかん患者(4~16歳)98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討である

が、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

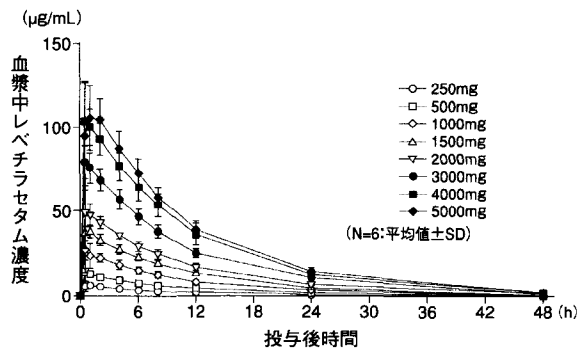
〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与¹⁾

健康成人にレベチラセタム250、500、1000、1500、2000、3000、4000、5000mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ1時間に最高値を示し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は投与量にかかわらず7~9時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量6例、平均値±SD

C_{max} : 最高血中濃度 t_{max} : 最高血中濃度到達時間

AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$: 消失半減期

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

2) 反復投与²⁾

健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2~3時間に C_{max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

薬物動態パラメータ	2000 mg/日 (N=6)		3000 mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max} (µg/mL)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{max} (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC_{0-12h} (µg·h/mL)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

(2) 小児

1) 単回投与（外国人データ）³⁾

6~12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった。

投与量 (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20	25.8±8.6	2.3±1.2	226±64	6.0±1.1

24例 ($t_{1/2}$: 23例)、平均値±SD

(3) 母集団薬物動態解析^{4,5)}

成人⁴⁾: 日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者（クレアチニンクリアランス: 49.2~256.8mL/min）から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して、体重、性別、 CL_{CR} 及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積（V/F）に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態（健康成人又はてんかん患者）が統計学的に有意な因子として推定された。

小児⁵⁾: 日本人小児（4~16歳）及び成人（16~55歳）のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。日本人小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10~30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500~1500mg1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 食事の影響⁶⁾

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時では t_{max} が約1.3時間延長し、 C_{max} は30%低下したが、AUCは同等であった。

3. 分布^{5,7,8)}

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果⁵⁾、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。外国人健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき⁷⁾、分布容積の平均値は41.1L（0.56L/kg）であり、体内総水分量に近い値であった。*in vitro*及び*ex vivo*試験⁸⁾の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

4. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057（カルボキシル体）である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP（3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2）、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1及びUGT1A6）及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

5. 排泄^{1,9)}

健康成人（各投与量6例）にレベチラセタム250~5000mgを空腹時に単回経口投与したとき¹⁾、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。健康成人男性（外国人）4例に¹⁴C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき⁸⁾、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿管分泌が関与している。

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者（外国人データ）⁹⁾

腎機能の程度異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを反復経口投与したとき、定常状態において全身ク

リアランスは腎機能正常者 ($CL_{CR} : \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$) と比較して、軽度低下者 ($CL_{CR} : 60 \sim 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$) では35%、軽～中等度低下者 ($CL_{CR} : 40 \sim 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$) で59%、中等度低下者 ($CL_{CR} : 20 \sim 39 \text{ mL/min/1.73m}^2$) で61%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=5)	軽度 (N=5)	軽～中等度 (N=5)	中等度 (N=5)
CL_{CR} (mL/min/1.73m ²)	≥ 90	60-89	40-59	20-39
投与量	1回 1000mg 1日 2回	1回 1000mg 1日 2回	1回 1000mg 1日 2回	1回 500mg 1日 2回
レベチラセタム				
C_{max} (μg/mL)	35.9±3.6	47.8±5.0	71.2±17.1	35.9±7.1
t_{max} (h)	1.1±0.8	1.4±0.8	0.8±0.7	0.8±0.7
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	276±29	417±50	685±173	354±64
$t_{1/2}$ (h)	7.6±0.7	11.4±1.0	16.6±1.9	18.8±1.3
CL/F (L/h)	3.7±0.4	2.4±0.3	1.5±0.4	1.5±0.3
CL_2 (mL/min/1.73m ²)	36.2±4.8	20.1±1.4	8.6±6.0	6.3±1.6
ucb L057				
C_{max} (μg eq/mL)	1.61±0.19	2.94±0.79	7.23±1.94	9.55±1.40
t_{max} (h)	2.8±1.8	1.7±2.5	2.1±2.4	6.4±5.5
AUC_{0-12h} (μg eq·h/mL)	16.5±1.9	30.8±5.7	79.8±20.4	101.9±13.2
$t_{1/2}$ (h)	9.6±1.3	13.3±1.4	22.0±2.1	22.7±0.7
CL_2 (mL/min/1.73m ²)	228.1±36.6	150.2±44.4	67.1±31.8	34.4±8.2

平均値±SD

CL/F: 見かけの全身クリアランス CL_2 : 腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者 (外国人データ)¹⁰⁾

血液透析を受けている末期腎機能障害による無尿症の成人被験者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、非透析時の消失半減期は24.6時間であったが、透析中は3.1時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、それぞれ60%及び74%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C_{max} (μg/mL)	15.5±3.5	8.34±2.96 ^{a)}
t_{max} (h)	1.7±0.4	44.0
$t_{1/2}$ (h)	24.6±7.8	3.1±0.5
AUC_{0-4h} (μg·h/mL)	343±120	226±68 ^{b)}
CL/F (mL/min/1.73m ²)	18.2±7.2	—
ダイアライザーの除去効率 (%)	59.7±5.0	73.5±5.6
血液透析中の消失半減期 (h)	3.1±0.5	2.7±0.5
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m ²)	127.2±16.9	99.1±9.8

N=5、平均値±SD

a) μg eq/mL

b) μg eq·h/mL

8. 肝機能障害患者 (外国人データ)¹¹⁾

軽度及び中等度 (Child-Pugh分類A及びB) の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類 A (N=5)	Child-Pugh 分類 B (N=6)	Child-Pugh 分類 C (N=5)
CL_{CR} (mL/min/1.73m ²) ^{a)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C_{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t_{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$ (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m ²)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

9. 高齢者 (外国人データ)¹²⁾

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30~71mL/minの被験者16例

(年齢61~88歳)を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10~11時間となった。

10. 薬物相互作用

(1) フェニトイン (外国人データ)¹³⁾

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) バルプロ酸ナトリウム (外国人データ)¹⁴⁾

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤) (外国人データ)¹⁵⁾

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回) 及びレベチラセタムを1回500mg1日2回2日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) ジゴキシシン (外国人データ)¹⁶⁾

健康成人11例を対象に、ジゴキシシン (1回0.25mgを1日1回) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン (外国人データ)¹⁷⁾

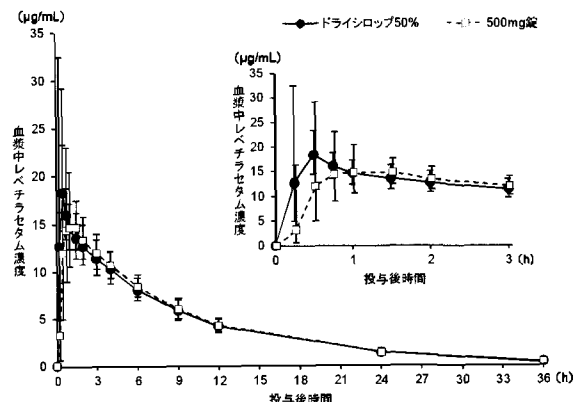
プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン (2.5~7.5mg/日) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド (外国人データ)¹⁸⁾

健康成人23例を対象に、プロベネシド (1回500mgを1日4回) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

11. 生物学的同源性¹⁹⁾

健康成人26例にレベチラセタム500mg (ドライシロップ50%を1g又は500mg錠) を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較 幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C _{max} (μg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t _{max} (h)	0.500 (0.233, 1.50)	0.633 (0.250, 2.00)	—

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値 [幾何CV (%)]

t_{max}は中央値 (最小値, 最大値)

a) ドライシロップ50%/500mg錠

【臨床成績】

1. プラセボ対照試験 (成人)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

(1) 試験1²⁰⁾

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群 (1000及び3000mg/日) 並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた (それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポンス率 (週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合) は、プラセボ群13.8% (9/65例)、1000mg/日群31.3% (20/64例)、3000mg/日群28.6% (18/63例) であった。

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		減少率 (%)	プラセボ群に対する減少率 ^{c) d)}	
		観察期間	評価期間		[95%信頼区間]	(p値)
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4]	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72		23.0 [10.7, 33.6]

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整済平均値に基づく減少率

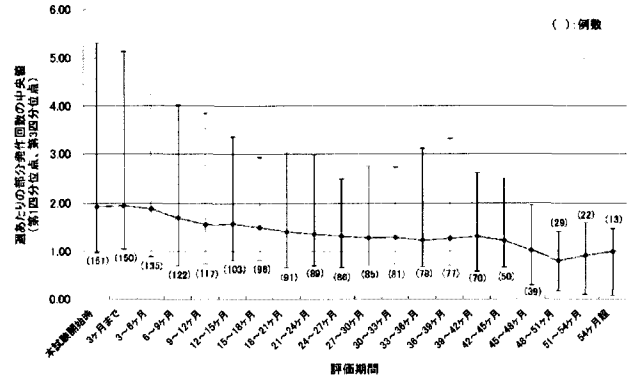
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

(2) 試験2²¹⁾

本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率 (中央値) は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった (p=0.067、Kruskal-Wallis検定)。なお、各群における50%レスポンス率は、プラセボ群11.6% (8/69例)、500mg/日群19.1% (13/68例)、1000mg/日群17.6% (12/68例)、2000mg/日群16.2% (11/68例)、3000mg/日群33.3% (22/66例) であった。

2. 長期継続投与試験 (成人)²²⁾

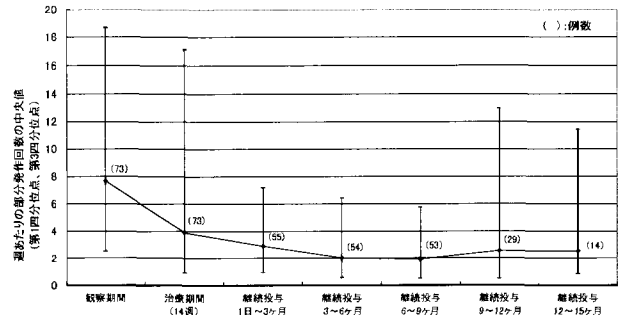
試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000~3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した (33~36ヶ月で1例、36~48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例)。

3. 小児国内第Ⅲ相試験 (非盲検試験)²³⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4~16歳の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日 (体重50kg以上は2000又は3000mg/日) を1日2回に分けて14週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値 (95%信頼区間) は、43.21% (26.19%, 52.14%) であり、発作頻度の減少が認められた。また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20~60mg/kg/日 (体重50kg以上は1000~3000mg/日) を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



【薬効薬理】

1. てんかん発作に対する作用²⁴⁻²⁶⁾

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった²⁴⁾ が、角膜電気刺激キンドリングマウス²⁴⁾、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス²⁴⁾、ピロカルピン又はカイン酸を投与のラット²⁴⁾、ストラズブル遺伝性欠伸てんかんラット (GAERS)²⁵⁾、聴原性発作マウス²⁶⁾ などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

2. 抗てんかん原性作用²⁷⁾

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 中枢神経に対するその他の作用^{24, 28, 29)}

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず²⁸⁾、ローターロード試験では運動機能に影響を及ぼさなかった²⁴⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した²⁹⁾。

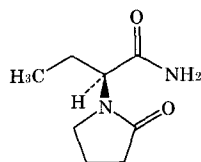
4. 作用機序³⁰⁻³⁶⁾

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが³⁰⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A) との結合^{30, 31)}、N型Ca²⁺チャネル阻害³²⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制³³⁾、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制³⁴⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制³⁵⁾ などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との

間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる⁵⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]
化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide
構造式：



分子式：C₉H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

融点：115～119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール (99.5) に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：-0.60 (pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

【包装】

イケプラドライシロップ50%：[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

- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
- 社内資料：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-2
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
- Ramael, S., et al.: *Clin. Ther.* **28**, 734 (2006)
- Strolin Benedetti, M., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 621 (2003)
- 社内資料：腎機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態
- 社内資料：血液透析を受けている末期腎機能障害者におけるレベチラセタムの薬物動態
- Brockmöller, J., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529 (2005)
- 社内資料：高齢者 (外国人) におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
- Browne, T. R., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590 (2000)
- Coupez, R., et al.: *Epilepsia* **44**, 171 (2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsia* **43**, 697 (2002)
- Levy, R. H., et al.: *Epilepsy Res.* **46**, 93 (2001)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsy Res.* **47**, 55 (2001)
- 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
- 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験 (試験1)
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験 (試験2)
- 八木和一 他：てんかん研究 **29**, 441 (2012)
- 社内資料：日本における小児第Ⅲ相試験
- Klitgaard, H., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191 (1998)
- Gower, A. J., et al.: *Epilepsy Res.* **22**, 207 (1995)
- Gower, A. J., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193 (1992)
- Löscher, W., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474 (1998)
- Lamberty, Y., et al.: *Epilepsy Behav.* **1**, 333 (2000)
- Hanon, E., et al.: *Seizure* **10**, 287 (2001)
- Noyer, M., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137 (1995)
- Lynch, B. A., et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861 (2004)
- Lukyanetz, E. A., et al.: *Epilepsia* **43**, 9 (2002)
- Pisani, A., et al.: *Epilepsia* **45**, 719 (2004)
- Rigo, J. M., et al.: *Br. J. Pharmacol.* **136**, 659 (2002)
- Margineanu, D. G., et al.: *Pharmacol. Res.* **42**, 281 (2000)
- Kaminski, R. M., et al.: *Neuropharmacology* **54**, 715 (2008)

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
信頼性保証本部 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

製造販売元



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



販売
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	イーフェンバツカル錠 50 μg , 同バツカル錠 100 μg , 同バツカル錠 200 μg , 同バツカル錠 400 μg , 同バツカル錠 600 μg , 同バツカル錠 800 μg
2	一般名	フェンタニルクエン酸塩
3	申請者名	帝國製薬株式会社
4	成分・含量	イーフェンバツカル錠 50 μg (1 錠中 フェンタニルとして 78.55 μg) イーフェンバツカル錠 100 μg (1 錠中 フェンタニルとして 157.1 μg) イーフェンバツカル錠 200 μg (1 錠中 フェンタニルとして 314.2 μg) イーフェンバツカル錠 400 μg (1 錠中 フェンタニルとして 628.4 μg) イーフェンバツカル錠 600 μg (1 錠中 フェンタニルとして 942.7 μg) イーフェンバツカル錠 800 μg (1 錠中 フェンタニルとして 1256.9 μg)
5	用法・用量	通常、成人には 1 回の突出痛に対して、フェンタニルとして 50 又は 100 μg を開始用量とし、上顎臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。 用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして 1 回 50, 100, 200, 400, 600, 800 μg の順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。 なお、用量調節期に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 1 回 50~600 μg のいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から 30 分後以降に同一用量までの本剤を 1 回のみ追加投与できる。 至適用量決定後の維持期には、1 回の突出痛に対して至適用量を 1 回投与することとし、1 回用量の上限はフェンタニルとして 800 μg とする。 ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から 4 時間以上の投与間隔をあげ、1 日当たり 4 回以下の突出痛に対する投与にとどめること。
6	効能・効果	強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛
7	備考	・添付文書(案)は、別紙として添付。 本剤は、選択的オピオイド μ 受容体作動性の強オピオイド鎮痛剤であるフェンタニルクエン酸塩を有効成分として含有するバツカル錠である。

201●年●月作成(第1版)

日本標準商品分類番号 87 8219

貯法: 室温保存
使用期限: 3年(外箱に表示の使用期限を参照のこと。)

口腔粘膜吸収性疼痛治療剤
劇薬, 麻薬, 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)

イーフェンバツカル錠50μg
イーフェンバツカル錠100μg
イーフェンバツカル錠200μg
イーフェンバツカル錠400μg
イーフェンバツカル錠600μg
イーフェンバツカル錠800μg

E-fen buccal tablet 50μg-100μg-200μg-400μg-600μg-800μg

フェンタニルクエン酸塩 口腔粘膜吸収製剤

	50 μg	100 μg	200 μg	400 μg	600 μg	800 μg
承認番号						
薬価収載						
販売開始						

【 警 告 】

小児が誤って口に入れた場合、過量投与となり死に至るおそれがあることを患者等に説明し、必ず本剤を小児の手の届かないところに保管するよう指導すること。

【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ある患者

【 組 成 ・ 性 状 】

		イーフェンバツカル錠					
		50 μg	100 μg	200 μg	400 μg	600 μg	800 μg
成分・含量(1錠中)	フェンタニルクエン酸塩(フェンタニルとして)	78.55 μg (50 μg)	157.1 μg (100 μg)	314.2 μg (200 μg)	628.4 μg (400 μg)	942.7 μg (600 μg)	1256.9 μg (800 μg)
添加物	D-マンニトール, 炭酸水素ナトリウム, 無水クエン酸, 乾燥炭酸ナトリウム, デンプングリコール酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム						
剤形・性状	発泡性を有するバツカル錠である。白色の円形平板錠である。						
外形							
直径(mm)	6.4, 6.4, 8.0, 8.0, 8.0, 8.0						
重量(mg)	100, 100, 200, 200, 200, 200						

1錠当たりのNa含有量(添加物由来): 50, 100 μg錠中, 10 mg
200~800 μg錠中, 20 mg

【 効 能 ・ 効 果 】

強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつ強オピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤, オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤)の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)に対してのみ投与すること。
2. 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者(モルヒネ経口剤30 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者)における本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。

【 用 法 ・ 用 量 】

通常、成人には1回の突出痛に対して、フェンタニルとして50又は100 μgを開始用量とし、上顎臼歯の歯茎と頬の間に溶解させる。

用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして1回50, 100, 200, 400, 600, 800 μgの順に段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回50~600 μgのいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から30分後以降に同一用量までの本剤を1回のみ追加投与できる。

至適用量決定後の維持期には、1回の突出痛に対して至適用量を1回投与することとし、1回用量の上限はフェンタニルとして800 μgとする。

ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から4時間以上の投与間隔をあげ、1日当たり4回以下の突出痛に対す

る投与にとどめること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 1. 処方時**
 - (1) 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、必要最小限の錠数を処方すること。
 - (2) 誤用防止のため、用量の異なる本剤を同時に処方しないこと。
- 2. 投与方法**

本剤は口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、噛んだり、舐めたりせずに使用すること(口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある)。
- 3. 開始用量**
 - (1) 定時投与中の強オピオイド鎮痛剤としてモルヒネ経口剤30 mg/日以上60 mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他の強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者では、1回の突出痛に対してフェンタニルとして50 μgから投与を開始することが望ましい。
 - (2) すべての患者において開始用量は1回の突出痛に対してフェンタニルとして50又は100 μgであり、他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして1回50又は100 μgから投与を開始すること(フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため)。
- 4. 用量調節と維持**
 - (1) 1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。
 - (2) 1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。
 - (3) 1回あたりの投与錠数は4錠(左右の上顎臼歯の歯茎と頬との間に2錠ずつ)までとすること。また、用量調節後は同じ用量の規格に切り替えて1回1錠を投与することが望ましい。
 - (4) 定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。
 - (5) 1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回800 μgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。
 - (6) 1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、定時投与中の強オピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

【 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) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
 - (2) 喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある。]
 - (3) 徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある。]
 - (4) 肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
 - (5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]
 - (6) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。]
 - (7) 薬物依存の既往歴がある患者[依存性を生じやすい。]
 - (8) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 2. 重要な基本的注意**
 - (1) 本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。

- (2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に**呼吸抑制、意識障害**等の症状がみられた場合には**速やかに主治医に連絡する**よう指導すること(「適用上の注意」の項参照)。
- (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (4) 連用により**薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分にに行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。
- (5) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分にに行い慎重に投与すること(「相互作用」の項参照)。
- (6) 眠気、めまい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。
- (7) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (8) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと(「適用上の注意」の項参照)。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 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
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤 等	セロトニン症候群 (不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等) があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 を誘導する薬剤	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導さ

(リファンピシン、フェニトイン等)	がある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	れることにより、本剤の代謝が促進される。
キニジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。

4. 副作用

承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数 205 例中 85 例(41.5%)に副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、眠気・傾眠 17.1%、悪心 8.3%、嘔吐及び浮動性めまい各 6.8%等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) **依存性**(頻度不明^{注1)}): 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分にに行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量又は中止により**退薬症候**があらわれることがある。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。
- 2) **呼吸抑制**(頻度不明^{注1)}): 呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフファン酒石酸塩等)が有効である。
- 3) **意識障害**(頻度不明^{注1)}): 意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明^{注1)}): ショック、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。
- 5) **痙攣**(頻度不明^{注1)}): 痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) 海外でのみ報告された副作用又は他のフェンタニル製剤で認められた副作用。

(2) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
血液		貧血		
循環器			徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、低血圧	
呼吸器		呼吸数減少	低酸素症	睡眠時無呼吸症候群
精神神経系	眠気・傾眠、めまい		頭痛、せん妄、多幸気分、幻覚	錯乱状態、鎮静、精神状態変化、うつ病、不安
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥	口唇炎、下痢	出血・疼痛・潰瘍・刺激感・錯覚・感覚消失・紅斑・浮腫・腫脹・小水疱を含む適用部位反応、腹痛、イレウス、胃食道逆流疾患、味覚異常

肝臓	血中ビリルビン増加, γ -GTP増加	ALT(GPT)増加, AST(GOT)増加, ALP増加	胆管拡張
泌尿器	排尿困難		尿閉
皮膚	紅斑, そう痒症	皮膚乾燥	多汗症
眼		目の異常感	霧視
その他	倦怠感, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリノーゲン増加	発熱, 口渴, ぼてり, 灼熱感, 血中カルシウム減少, 血中カリウム減少, 血中尿酸増加, 血中アルブミン減少	性腺機能低下, 末梢性浮腫, 無力症, 体重減少, 食欲不振

注 2) 海外でのみ報告された副作用。

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おり, 特に呼吸抑制の感受性が高いため, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し, 血中濃度半減期の延長が認められる。]

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。[妊娠中の本剤投与により, 新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与と試験)で胎児死亡が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状:

フェンタニルの過量投与時の症状として, 薬理作用の増強により**重篤な換気低下**を示す。

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) 換気低下が起きたら, 本剤使用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し, 患者をゆり動かしたり, 話しかけたりして目をさまさせておく。
- (2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩, レパロルフアン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお, **麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短い**ので, 患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて, 初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- (3) 臨床的に処置可能な状況であれば, 患者の気道を確保し, 酸素吸入し, 呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより, 適切な呼吸管理を行う。
- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば, 循環血液量減少の可能性があるので, 適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

(1) 交付時

- (1) 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で, かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- (2) 誤用防止のため, **用量の異なる本剤を同時に交付しないこと**。
- (3) 誤用防止のため, 本剤の使用を中止した場合, 用量調節後に使用しなくなった用量の薬剤がある場合, 又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には, 未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。
- (4) 本剤の使用開始にあたっては, 患者等に対して具体的な使

用方法, 使用時の注意点, 保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。

- 5) 本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを患者等に指導すること。
- 6) 本剤を他人へ譲渡してはならないことを患者等に指導すること。
- 7) 口内炎, 口腔内出血, 口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には, 本剤の血中濃度が高くなり, 副作用があらわれやすくなるおそれがあるので, 速やかに医師又は薬剤師に相談するように患者等に指導すること。

(2) 使用時

- 1) プリスターシートから錠剤を取り出して使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。]
- 2) プリスターシートから錠剤を取り出す際には, 凸部分がない面のシートを剥がして取り出すこと。[錠剤が割れることがあるので, 押し出さないこと。]
- 3) 本剤は吸湿性を有するため, プリスターシートは必ず使用直前に開封すること。
- 4) 本剤を割ったり, 噛んだり, 舐めたりして使用しないこと。また, 割れている場合も使用しないこと。
- 5) 口内乾燥が認められる患者では, 必要に応じて少量の水で口内を湿らせた後に本剤を使用してもよい。
- 6) 本剤が溶けるまで, 上顎白歯の歯茎と頬との間に置いておくこと。また, 30分経っても本剤の一部が口腔内に残っている場合, 水等で嚥下してもよい。
- 7) 本剤を連続して使用する場合は, 口腔内の影響を考慮し, 左右の上顎白歯の歯茎と頬との間を交互に使用することを推奨する。

(3) 使用後

途中で口腔内から出してしまった場合, **残った薬剤は決して放置せず, 多量の流水で溶かすなどにより, 安全に処分するように指導すること**。

(4) 保管方法等

本剤を小児の手の届かない, 高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 健康成人における血清中濃度

健康成人を対象に, 本剤を単回パッカル投与(30分で嚥下)したときの平均血清中フェンタニル濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図1及び表1に示し¹⁾, 嚥下しなかったときの薬物動態パラメータ²⁾を表2に示した。いずれの投与方法においても血清中フェンタニル濃度は本剤の用量に依存した増加を示した。

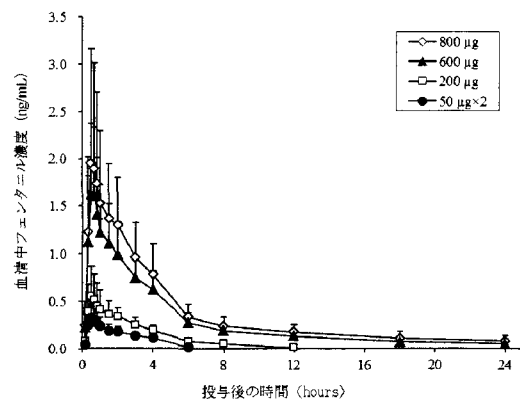


図1 平均血清中フェンタニル濃度の経時的推移 (30分で嚥下した場合)

表1 フェンタニルの薬物動態パラメータ (30分で嚥下した場合)

薬物動態パラメータ	50 µg×2 (N=22)	200 µg (N=22)	600 µg (N=22)	800 µg (N=22)
C _{max} (ng/mL)	0.357 ± 0.160	0.627 ± 0.292	1.885 ± 0.723	2.336 ± 1.058
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.252 ± 0.369 ^{a)}	2.037 ± 0.671	7.999 ± 2.737	10.441 ± 4.452
t _{max} (hr) ^{b)}	0.585 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 3.000)
t _{1/2} (hr)	3.369 ± 2.705 ^{a)}	3.035 ± 1.636	10.174 ± 5.419	10.487 ± 5.193

平均値±標準偏差
錠剤を投与した30分後にも依然錠剤の一部が残存していれば、被験者は嚥下するように指示され、必要に応じて水で嚥下した。

a) N=21
b) 中央値(範囲)

表2 フェンタニルの薬物動態パラメータ (嚥下しなかった場合)

薬物動態パラメータ	100 µg (N=21)	200 µg (N=21)	400 µg (N=22)	800 µg (N=21)
C _{max} (ng/mL)	0.45 ± 0.17	0.91 ± 0.22	1.62 ± 0.43	2.99 ± 0.80
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.86 ± 0.47 (N=16)	4.21 ± 0.95 (N=19)	9.18 ± 2.24 (N=18)	17.44 ± 3.88 (N=20)
t _{max} (hr) ^{a)}	1.5 (0.50, 3.00)	1.5 (0.50, 3.00)	1.5 (0.50, 2.00)	1.5 (0.50, 3.00)
t _{1/2} (hr)	2.60 ± 0.940 (N=16)	5.56 ± 3.236 (N=19)	10.44 ± 3.576 (N=18)	10.06 ± 2.954 (N=20)

平均値±標準偏差
錠剤を投与した10分後に薬剤が残っている場合には、薬剤を崩壊させるため投与部位を5分間マッサージし、その後はそのままの状態とした。

a) 中央値(範囲)

(2) 癌性疼痛患者における血清中濃度

癌性突出痛を有する患者を対象に、本剤 100, 200 又は 400 µg を単回パッカル投与したときの平均血清中フェンタニル濃度推移を表3に示す。血清中フェンタニル濃度は健康成人と同様の推移を示した³⁾。

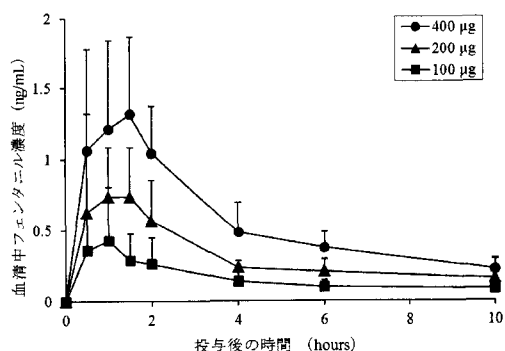


図2 平均血清中フェンタニル濃度の経時的推移 (平均値±標準偏差)

表3 フェンタニルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	100 µg (N=6)	200 µg (N=6)	400 µg (N=6)
C _{max} (ng/mL)	0.464 ± 0.363	0.939 ± 0.596	1.553 ± 0.665
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2.461 ± 1.136	3.429 ± 1.100 ^{a)}	7.264 ± 1.758
t _{max} (hr) ^{b)}	0.75 (0.5, 1)	1.25 (0.5, 1.5)	1.50 (0.5, 2)
t _{1/2} (hr)	7.69 ± 5.67	5.03 ± 1.00 ^{a)}	5.25 ± 1.87

平均値±標準偏差

a) N=5
b) 中央値(範囲)

(3) バイオアベイラビリティ(外国人のデータ)

本剤をパッカル投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約65%であった。総投与量の約50%が口腔粘膜から吸収され、残る半分は嚥下され、その約1/3(総投与量の約1/6)が消化管から吸収されたものと考えられた⁴⁾。

(4) 高齢者における薬物動態(外国人のデータ)

61歳以上の高齢患者(4例)にフェンタニル10 µg/kgを静脈内投与したとき、50歳未満の患者(5例)に比べてt_{1/2}の明らかな延長(高齢: 945 min, 50歳未満: 265 min)、高い血清中フェンタニル濃度、クリアランスの明らかな減少が認められた(高齢: 275 mL/min, 50歳未満: 991 mL/min)⁵⁾。

(5) 肝障害患者における薬物動態(外国人のデータ)

肝硬変患者(8例)と肝腎機能の正常な患者(13例)にフェンタニルを静脈内投与(5 µg/kg)したとき、フェンタニルの薬物動

態パラメータは両者にほとんど差がなかった⁶⁾。

(6) 腎障害患者における薬物動態(外国人のデータ)

腎不全患者8例にフェンタニル25 µg/kgを静脈内投与したとき、フェンタニルの全身クリアランス(CL)と血液尿素窒素値(BUN)には負の相関が認められた⁷⁾。したがって、BUNが高値を示す腎障害患者ではCLが低下し血清中濃度が上昇する可能性がある。

2. 分布

(1) 組織への分布(参考)

[¹⁴C]フェンタニル(100 µg/kg)をラットに口腔粘膜経由で投与したとき、投与後5分で全身組織への放射能の移行がみられ、投与後30分ではハーター氏腺、膵臓、脾臓及び腎臓皮質が高く、次いで褐色脂肪、胸腺、脊髄及び唾液腺が高く、大脳、舌体、心筋、肺及び肝臓もこれらと同程度の放射能濃度であった。投与後24時間では全身の放射能濃度は減少し、盲腸内容物が高かった他、唾液腺、肝臓及び腎臓皮質に放射能が認められ、その他の組織ではほとんど消失した⁸⁾。

(2) 胎児移行性(参考)

妊娠している雌性ヒツジに50, 75及び100 µgのフェンタニルを静脈内に単回投与したとき、胎児の血漿中濃度は投与5分後に最大濃度に到達した後、母体血漿中の約40%の濃度で推移した⁹⁾。

(3) 乳汁移行性

分娩中(妊娠37~41週間)の女性にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与(総投与量: 50~400 µg)したとき、分娩後4及び24時間後の乳汁中にわずかではあるが、フェンタニルが移行することが報告されている¹⁰⁾。

(4) 血漿中蛋白結合率

平衡透析法によって求めたフェンタニルの *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率(最終濃度10 ng/mL)は84.4%であった¹¹⁾。

3. 代謝(ヒト, *in vitro*)

フェンタニルは肝臓と小腸粘膜においてCYP3A4によって主としてノルフェンタニルへ代謝される¹²⁾。また、動物試験において、ノルフェンタニルの薬理活性はほとんど認められていない¹³⁾。

4. 排泄(外国人データ)

健康被験者に6.4 µg/kgの [³H]フェンタニルを静脈内投与したとき、72時間までに総投与放射能の76±3%が尿中に排泄され、投与量の6.4±1.2%が未変化体として排泄された。一方、糞中への放射能の累積排泄率は投与量の9%であり、投与量の1.2±0.3%が未変化体として排泄された¹⁴⁾。

【臨床成績】

日本人癌性疼痛患者を対象とした臨床第III相比較試験¹⁵⁾

対象患者:

定時投与オピオイド薬(経口モルヒネ換算で30~1,000 mg/日相当量)が1週間以上投与され、オピオイド鎮痛剤によりコントロールされている突出痛を1日1~4回有し、患者日誌の記載及び痛みの評価が実施可能な日本人癌性疼痛患者

投与方法:

定時投与オピオイド薬として、経口モルヒネ換算で30 mg/日以上60 mg/日未満相当量のオピオイド鎮痛剤を使用している患者では本剤50 µg、経口モルヒネ換算で60 mg/日以上1,000 mg/日以下相当量のオピオイド鎮痛剤を使用している患者では本剤100 µgを開始用量とし、800 µgを上限として用量漸増を行い、十分な除痛が得られ、耐えられない副作用がない用量を患者個々に決定した(用量漸増期間)。その後決定した用量の実薬6錠とプラセボ3錠を盲検下にて投与した(二重盲検期間)。

結果: 投与後30分の疼痛強度変化量(主要評価項目)

投与後30分の疼痛強度変化量において、本剤はプラセボに対して有意な差を認めた。

疼痛強度変化量

投与群	例数	平均値 ± 標準偏差	最小二乗平均値 ± 標準偏差	薬剤間の差 (95%信頼区間) ^{a)}	p値 ^{b)}
本剤	72	2.4 ± 1.0	2.440 ± 0.117	0.401 (0.165 - 0.637)	0.001
プラセボ	72	2.0 ± 1.1	2.039 ± 0.144		

a) 最小二乗平均値における本剤とプラセボの差(95%信頼区間)

b) 個々の突出痛を用いた線形混合効果モデルによる薬剤間の差の検定

なお、臨床第III相比較試験に先行して実施した日本人癌性疼痛患者を対象とした比較臨床試験では、主要評価項目である投与後30分の疼痛強度変化量で本剤のプラセボに対する優越性を検証することができなかった。この結果を受けて、臨床第III相比較試験では、患者の適格性を判断する観察期間を本剤投与前に設け、用量漸増期間において適切な本剤の有効用量を決定することを目的に有効用量決定基準を変更し、二重盲検期間における投与回数を6回(実薬4錠、プラセボ2錠)から9回(実薬6錠、プラセボ3錠)に変更した。

【 薬 効 薬 理 】

1. 薬理作用

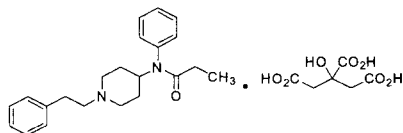
- (1) マウスにおけるテールクランプ試験で、フェンタニルの鎮痛作用($ED_{50} = 80 \mu\text{g}/\text{kg}$, 皮下投与)は、投与後4分以内に発現、10~15分で最大に達し、45分後には消失するのに対し、モルヒネ($ED_{50} = 15 \text{mg}/\text{kg}$, 皮下投与)は投与後15分以内に発現、45分で最大に達した。フェンタニルの作用は、モルヒネよりも速く発現し、持続時間は短い¹⁶⁾。
- (2) ラットにおけるテールプレッシャー試験($ED_{50} = 20 \mu\text{g}/\text{kg}$, 皮下投与)及びブラジキニン誘発疼痛試験($ED_{50} = 8 \mu\text{g}/\text{kg}$, 皮下投与)でフェンタニルの用量依存的な鎮痛作用が報告されている¹⁷⁾。
- (3) ウサギを用いて歯髄刺激による体性感覚野誘発電位を指標に鎮痛作用を検討したところ、本剤の口腔粘膜投与において用量依存的な鎮痛作用を示した¹⁸⁾。

2. 作用機序

チャイニーズハムスター卵巣細胞に発現させた各オピオイド受容体結合試験の結果、フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して δ オピオイド受容体及び κ オピオイド受容体に比べ120~220倍高い親和性が示されている¹⁹⁾ことから、 μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられている。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

構造式：



一般名：フェンタニルクエン酸塩(Fentanyl Citrate)

化学名：*N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocitrate

分子式： $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$

分子量：528.59

融点：150~154°C

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)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。

【 包 装 】

- イーフェンパッカル錠 50 μg ：20錠(4錠/シート×5枚)
- イーフェンパッカル錠 100 μg ：20錠(4錠/シート×5枚)
- イーフェンパッカル錠 200 μg ：20錠(4錠/シート×5枚)
- イーフェンパッカル錠 400 μg ：20錠(4錠/シート×5枚)
- イーフェンパッカル錠 600 μg ：20錠(4錠/シート×5枚)
- イーフェンパッカル錠 800 μg ：20錠(4錠/シート×5枚)

【 主要文献及び文献請求先 】

1. 主要文献

- 1) 日本人健康者における用量比例性試験(Cephalon, Inc.社内資料)
- 2) Darwish, M. et al.: Arch Drug Info., **1**, 43 (2008)
- 3) 日本人癌性疼痛患者における臨床薬理試験(大鵬薬品工業(株)社内資料)
- 4) Darwish, M. et al.: J. Clin Pharmacol., **47**, 343 (2007)
- 5) Bentley, J.B. et al.: Anesth. Analg., **61**, 968 (1982)
- 6) Haberer, J.P. et al.: Br. J. Anaesth., **54**, 1267 (1982)
- 7) Koehntop, D.E. et al.: Pharmacotherapy, **17**, 746 (1997)
- 8) *in vivo* における薬物動態試験(大鵬薬品工業(株)社内資料)
- 9) Craft, J.B. Jr. et al.: Anesth. Analg., **62**, 894 (1983)
- 10) Leuschen, M.P. et al.: Clin. Pharm., **9**, 336 (1990)
- 11) Meuldermans, W.E. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., **257**, 4 (1982)

- 12) Labroo, R.B. et al.: Drug Metab. Dispos., **25**, 1072 (1997)
- 13) Schneider, E. et al.: Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **334**, 267 (1986)
- 14) McClain, D.A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **28**, 106 (1980)
- 15) 第III相二重盲検比較試験(大鵬薬品工業(株)社内資料)
- 16) Gardocki, J.F. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., **6**, 48 (1964)
- 17) Blane, G.F.: J. Pharm. Pharmacol., **19**, 367 (1967)
- 18) *in vivo* における効力試験(大鵬薬品工業(株)社内資料)
- 19) Toll, L. et al.: NIDA Res. Monogr., **178**, 440 (1998)

2. 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。

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

提携先：Cephalon, Inc.

製造販売元：帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松 567

販売元：大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町 1-27

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	アンカロン注 150
2	一般名	アミオダロン塩酸塩
3	申請者名	サノフィ株式会社
4	成分・含量	1 アンプル (3mL) 中、アミオダロン塩酸塩 150mg 含有
5	用法・用量	<p><u>心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合</u> 通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。 なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。 ただし、最大量として 1 日の総投与量は 1250 mg を超えないこと及び投与濃度は 2.5 mg/mL を超えないこと。</p> <p>1. 投与方法 (48 時間まで)</p> <p>(1)初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として 125 mg (2.5 mL) を 5 %ブドウ糖液 100 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時 (10mL/分) の速度で 10 分間投与する。</p> <p>(2)負荷投与：アミオダロン塩酸塩として 750 mg (15 mL) を 5 %ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 33 mL/時の速度で 6 時間投与する。</p> <p>(3)維持投与：17 mL/時の速度で合計 42 時間投与する。</p> <p>1) 6 時間の負荷投与後、残液を 33 mL/時から 17 mL/時に投与速度を変更し、18 時間投与する。</p> <p>2)アミオダロン塩酸塩として 750 mg (15 mL) を 5 %ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17 mL/時の速度で 24 時間投与する (アミオダロン塩酸塩として 600 mg) 。</p> <p>2. 追加投与</p> <p>血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1 回の追加投与は本剤 125 mg (2.5 mL) を 5 %ブドウ糖液 100 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時 (10 mL/分) の速度で 10 分間投与する。</p> <p>3. 継続投与 (3 日以降)</p> <p>48 時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投</p>

		<p>与を行うことができる。</p> <p>アミオダロン塩酸塩として 750 mg (15 mL) を 5 %ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17 mL/時の速度で投与する (アミオダロン塩酸塩として 600 mg/24 時間)。</p> <p><u>電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止</u> アミオダロン塩酸塩として 300 mg (6 mL) 又は 5 mg/kg (体重) を 5 %ブドウ糖液 20 mL に加え、静脈内へボラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150 mg (3 mL) 又は 2.5 mg/kg (体重) を 5 %ブドウ糖液 10 mL に加え、追加投与することができる。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合</p> <p>心室細動、血行動態不安定な心室頻拍</p> <p><u>電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>本剤は有効成分としてアミオダロン塩酸塩を含有する Vaughan Williams 分類のクラスⅢに属する不整脈治療剤であり、経口剤及び注射剤が既に承認されている。今回、本薬注射剤を心停止時に使用可能とすべく新効能及び新用量を申請したものである。</p>

承認番号	21900AMX00049
薬価収載	2007年6月
販売開始	2007年6月
効能追加	2013年●月
国際誕生	1966年12月

貯 法：凍結を避け、25℃以下に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

不整脈治療剤

アンカロン[®]注150

Ancaron[®]

アミオダロン塩酸塩製剤

SANOFI 

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
2. 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能障害を増悪させることがある〕

【組成・性状】

販売名	アンカロン注150	
成分	1アンブル (3mL)中の分量	
有効成分	日局アミオダロン塩酸塩	150mg
添加物	ベンジルアルコール ポリソルベート80	60mg 300mg
性状・剤形	淡黄色澄明の液(注射剤)	
pH	3.5～4.5	
浸透圧比	約0.6(生理食塩液に対する比)	

【効能又は効果】

○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍

○電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

【用法及び用量】

○心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。ただし、最大量として1日の総投与量は1250mgを超えないこと及び投与濃度は2.5mg/mLを超えないこと。

1. 投与方法(48時間まで)

(1)初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として125mg(2.5mL)を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時(10mL/分)の速度で10分間投与する。

(2)負荷投与：アミオダロン塩酸塩として750mg(15mL)を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い33mL/時の速度で6時間投与する。

(3)維持投与：17mL/時の速度で合計42時間投与する。

1)6時間の負荷投与後、残液を33mL/時から17mL/時に投与速度を変更し、18時間投与する。

2)アミオダロン塩酸塩として750mg(15mL)を5%

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害(高度な房室ブロック、二束ブロック又は三束ブロック)又は洞不全症候群があり、ペースメーカーを使用していない患者〔洞停止のリスクがある。〕
2. 循環虚脱又は重篤な低血圧のある患者(血行動態不安定な心室細動又は心室頻拍発作発現中を除く)
3. 本剤の成分又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある患者
4. リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、クラスIa及びクラスIII(ソタロール、ニフェカラン)の抗不整脈薬、ペプリジル塩酸塩水和物、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、エリスロマイシン(注射剤)、ペンタミジンイセチオン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、テラプレビル又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者〔「3. 相互作用」の項参照〕
5. 重篤な呼吸不全のある患者

ただし、心停止時はこの限りでない。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害(高度な房室ブロック、二束ブロック又は三束ブロック)又は洞不全症候群があり、ペースメーカーを使用していない患者〔洞停止のリスクがある。〕
 2. 循環虚脱又は重篤な低血圧のある患者(血行動態不安定な心室細動又は心室頻拍発作発現中を除く)
 3. 本剤の成分又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある患者
 4. リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、クラスIa及びクラスIII(ソタロール、ニフェカラン)の抗不整脈薬、ペプリジル塩酸塩水和物、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、エリスロマイシン(注射剤)、ペンタミジンイセチオン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、テラプレビル又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者〔「3. 相互作用」の項参照〕
 5. 重篤な呼吸不全のある患者
- ただし、心停止時はこの限りでない。

ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で24時間投与する（アミオダロン塩酸塩として600mg）。

2. 追加投与

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1回の追加投与は本剤125mg（2.5mL）を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/分）の速度で10分間投与する。

3. 継続投与（3日以降）

48時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。

アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で投与する（アミオダロン塩酸塩として600mg/24時間）。

○電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

アミオダロン塩酸塩として300mg（6mL）又は5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液20mLに加え、静脈内へボラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150mg（3mL）又は2.5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液10mLに加え、追加投与することができる。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

1. 注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より点滴により投与すること。また、投与には容量型の持続注入ポンプを用いること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
2. 初期急速投与及び追加投与時は、1アンプル（3mL）から本剤2.5mLを注射筒で抜き取り調製すること。
3. 継続投与に関し、国内においては最長7日間までの投与経験しかなく、継続投与の期間については十分注意すること。
4. 追加投与に関し、国内においては3回までの投与経験しかなく、追加投与については十分注意すること。
5. 低体重の患者及び高齢者では血圧の変動を来しやすいと考えられるため、これらの患者に投与する場合には減量又は投与速度の調節を考慮すること。

【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)低血圧及び非代償性心筋症のある患者
- (2)重篤な心不全のある患者〔心不全を増悪させるおそれがある。〕
- (3)心電図上QT延長の見られる患者〔活動電位持続時間延長作用により、心電図上QT時間を過度に延長させるおそれがある。〕
- (4)間質性肺炎、肺肺炎、肺線維症のある患者及び肺拡

散能の低下した患者並びに肺に既往歴のある患者〔重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。〕

- (5)重篤な肝、腎機能低下のある患者〔肝、腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (6)低体重の患者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
- (7)高齢者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、〔5. 高齢者への投与〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては、副作用に十分留意し（〔4. 副作用〕の項参照）、頻回に患者の状態を観察すること。
- (2)本剤の初期急速投与時及びボラス投与時には、血圧低下に特に注意し、2～3分毎に血圧の確認を行うこと。さらにボラス投与時には、心拍再開後の徐脈の発現にもあわせて注意すること。
- (3)本剤投与後24時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至るおそれがあるので、本剤投与開始後よりAST（GOT）及びALT（GPT）等の肝機能の慎重なモニタリングを行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、追加投与あるいは継続投与の有無に関わらず、投与開始から3日間は1日2回以上の頻度で肝機能のモニタリングを実施すること。〔【警告】、〔4. 副作用〕の項参照〕

- (4)不整脈停止後は心電図の連続監視下で患者の状態を十分に観察しながら徐々に経口剤に切り替える等の方法で、出来るだけ速やかに経口投与による維持療法に切り替えること。
- (5)甲状腺機能障害がある患者又は既往歴のある患者は可能であれば本剤投与開始前に甲状腺機能検査を実施すること。
- (6)本剤と全身麻酔を併用した場合、ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなると考えられること、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに高酸素濃度との関係と考えられる致命的な急性呼吸窮迫症候群が認められていることから、本剤と全身麻酔を併用する場合には、厳密な周術期モニタリングを行うこと。また、手術前に患者が本剤を投与されていることを麻酔医に連絡すること。
- (7)本剤の点滴静注による投与には必ず容量型の持続注入ポンプを使用すること。本剤溶液の表面特性の変化により、液滴サイズが縮小することがあり、滴下型の注入セットを用いた場合、過少投与となるおそれがある。また、注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より投与すること。
- (8)Brugada症候群及びカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対する本剤の効果は確認されていない。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。〔【薬物動態】の項参照〕

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

ただし、心停止時はこの限りでない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ノービア サキナビル フォートベイス サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ インジナビル硫酸塩 エタノール付加物 クリキシパン	重篤な副作用 (不整脈等) を起こすおそれがある。	左記薬剤のCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。
ネルフィナビルメシル酸塩 ピラセプト	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (QT延長、Torsades de pointes等の不整脈や持続的な鎮静等) を起こすおそれがある。	
クラスIa抗不整脈薬 プロカインアミド キニジン 等	併用によりTorsades de pointesを起こすことがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加することがある。
クラスIII抗不整脈薬 ソタロール (ソタコール) ニフェカラント (シンビット) ベプリジル塩酸塩水和物 ベプリコール		
エリスロマイシン (注射剤) 注射用エリスロシン	併用によりTorsades de pointesのリスクが増加する。	
ペンタミジンイセチオン酸塩 ベナンボックス		
スパルフロキサシン スバラ モキシフロキサシン塩酸塩 アベロックス	QT延長、心室性不整脈を起こすことがある。	
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT延長を増強し、心室性頻拍 (Torsades de pointesを含む) 等を起こすおそれがある。	
テラプレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈等) を起こすおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的なQT延長を起こすおそれがある。
フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用によりTorsades de pointes等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5阻害薬 バルデナフィル シルデナフィル	QT延長を起こすことがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加すると考えられる。
抗凝固剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されている。	本剤によるCYP2C9阻害が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩	本薬の経口剤では、血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本薬の経口剤において、ダビガトランの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
P糖蛋白を基質とするXa阻害剤 エドキサバント シル酸塩水和物	血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本剤によるP糖蛋白阻害が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性 (洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等) を生じることが報告されているため、本剤の投与を開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を1/2に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。
CYP3A4で代謝される薬剤 シクロスポリン タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン トリアゾラム ミダゾラム 等	左記薬剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害が考えられる。
フレカイニド アプリンジン		本剤によるCYP2D6阻害が考えられる。
テオフィリン		本剤によるCYP1A2阻害が考えられる。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による精神神経障害があらわれることがある。観察を十分に行い、過量投与の症状があらわれた場合には速やかにフェニトイン投与量を減らすこと。	本剤によるCYP2C9阻害が考えられる。
CYP3A4で代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン 等	併用により筋障害のリスクが増加するとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害により、血中濃度が上昇することがある。
リドカイン	洞停止、洞房ブロックを発現したとの報告がある。	本剤による洞結節の相加的抑制、代謝阻害が考えられる。
β遮断薬 メトプロロール プロプラノロール	徐脈、心停止を発現したとの報告がある。	本剤がメトプロロール、プロプラノロールの肝代謝を抑制し、初回通過効果を低下させることが考えられる。
Ca拮抗剤 ジルチアゼム ベラパミル	心停止、房室ブロックを発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤との併用で洞房と房室結節伝導を遅延させ、心筋収縮力を相加的に低下させることが考えられる。
フェンタニル	血圧低下、徐脈を発現したとの報告がある。	本剤とフェンタニルには、血圧低下、徐脈作用があり併用により作用が増強されることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
全身麻酔剤	ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなることがあり、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに致命的な急性呼吸窮迫症候群が通常手術直後に認められている。	機序不明。
局所麻酔剤	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。	併用により作用が増強されることが考えられる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤 アムホテリシンB ACTH (テトラコサクチド)	Torsades de pointesを起こすことがある。	機序不明。 低カリウム血症が惹起された場合、本剤のQT延長作用が増加されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝酵素が誘導され、代謝が促進されることが考えられる。

4. 副作用

承認時：総症例47例中、副作用は35例 (74.5%) に認められた。主な副作用は、血圧低下7例 (14.9%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び心電図QT延長各5例 (10.6%)、不眠症4例 (8.5%)、血中ビリルビン増加、心不全及び徐脈各3例 (6.4%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎 (頻度不明^{注1)}) …間質性肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もある。胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。
- 2) 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 (頻度不明^{注2)}) …AST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇等を伴う肝炎等の重篤な肝機能障害、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、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝不全や死亡に至った例も報告されている。
- 3) 既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心停止 (頻度不明^{注2)})、血圧低下 (14.9%)、徐脈 (6.4%)、心不全 (6.4%) …既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsades de pointes、心不全、徐脈からの心停止、完全房室ブロック、血圧低下及び徐脈があら

われることがあるので、心電図の連続監視を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 4) 甲状腺機能亢進症 (頻度不明^{注1)}) …甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じて甲状腺機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 海外の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満～5%以上	5%未満
精神神経系		不眠症	
消化器			嘔吐、悪心
全身障害及び投与局所障害			発熱、投与部位反応
循環器	血圧低下、心電図QT延長		心房粗動、心室性頻脈、血管障害、低血圧、ほてり
呼吸器			鼻出血
血液			白血球減少
肝臓		血中ビリルビン増加	AST (GOT) 上昇、LDH上昇
腎臓			尿蛋白
神経障害			頭痛
内分泌系 (甲状腺)	甲状腺機能検査値異常 (rT ₃ の上昇、TSHの上昇及び低下、T ₃ の低下、T ₄ の上昇及び低下)		

上記副作用のほか海外において以下の副作用が認められている。
急性呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、無呼吸、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫、虚脱、発汗、良性頭蓋内圧亢進 (偽性脳腫瘍)、血小板減少症、蕁麻疹、背部痛

5. 高齢者への投与

高齢者では、呼吸機能や肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすいので、投与に際しては投与量に十分注意するとともに、心電図、胸部レントゲン検査 (必要に応じて肺機能検査) 等を定期的に行い、患者の状態をよく観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 下記のことが報告されているため、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を原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。
 - 1) 妊娠中の経口投与により、新生児に先天性の甲状腺腫、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を起こしたとの報告がある。
 - 2) 動物実験では催奇形作用は認められていない (ラット、ウサギ) が、胚・胎児発生への影響に関する動物実験 (ラット) において、胎児に軽微な体重減少、生存胎児数の減少及び骨化遅延が認められている。

(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒトで経口投与により乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。

本剤は、添加物としてベンジルアルコールを含有する(【組成・性状】の項参照)。添加物のベンジルアルコールを含有する静注薬を投与後の新生児(生後1ヵ月未満)に致死的な「あえぎ症候群」が報告されている。

8. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

過量投与の場合は、全身支持療法以外に対症療法を施すこと。

アミオダロン塩酸塩とその代謝産物は、いずれも透析不可能である。

9. 適用上の注意

(1)調製時

沈殿を生じるので、生理食塩液と配合しないこと。

(2)投与時

1) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けること。[アミオダロン塩酸塩はポリ塩化ビニル製の輸液セット等に吸着する。また、可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合DEHPが溶出する。]

2) 同一のラインで他剤を注入しないこと。

3) 同一のシリンジで他剤を混合しないこと。

10. その他の注意

国内経口投与において、ペースメーカー使用中の患者で心臓ペースング閾値が上昇したとの報告がある。また、植込み型除細動器(ICD)を使用中の患者で、ICDの治療対象の不整脈が発現したが、本剤の徐拍化作用により不整脈が検出されずICDによる治療が行われなかったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1)日本人健康成人男子10人にアンカロン注150を5 mg/kgで15分間単回静脈内投与した時のデータを示す¹⁾。

被験者数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-96h} (μg·hr/mL)	AUC _{0-24h} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (day)	CL (mL/hr/kg)
10	13.7	16.6	28.1	14.6	200.0

(2)日本人患者における薬物動態²⁾

日本人患者45例にアンカロン注150を三段階注入法(初期急速投与:0~10分125mg、負荷投与:10分~6時間300mg及び維持投与:6時間~24時間450mg+24時間~48時間600mg)にて静脈内投与した時のデータを示す。なお、有効性評価期間中にHDVT/VFが再発した場合は、アンカロン注150 125mgの追加投与を可とした。なお、3日目以降はアンカロン注150の投与が必要な場合は更に、最大1週間まで延長して(1日量として最大1250mg)継続投与が可とされた。

1)ノンコンパートメントモデル解析:

アミオダロン及び代謝物のデスエチルアミオダロ

ン(DEA)における薬物動態パラメータを以下の表に示した。なお、血清中のアミオダロンとDEAの24時間及び48時間までの比率を見積もると、それぞれ0.0422及び0.0659であった。

パラメータ	症例数	アミオダロン		デスエチルアミオダロン/DEA	
		最小値-最大値/平均値 ±標準偏差(CV%)	最小値-最大値/平均値 ±標準偏差(CV%)	最小値-最大値/平均値 ±標準偏差(CV%)	最小値-最大値/平均値 ±標準偏差(CV%)
C _{max} ³⁾ (ng/mL)	39	2184-13406	5.5-514.9		
C _{24h} ³⁾ (ng/mL/mg)	30	1.15±0.354 (30.8)	0.0854±0.0453 (53.0)		
C _{48h} ³⁾ (ng/mL/mg)	25	0.842±0.246 (29.2)	0.08±0.035 (43.2)		
AUC _{0-24h} ³⁾ (ng·h/mL/mg)	30	31.8±7.40 (23.2)	1.29±0.765 (59.4)		
AUC _{0-48h} ³⁾ (ng·h/mL/mg)	25	37.2±9.13 (24.6)	2.30±1.082 (47.1)		

C_{24h}、AUC_{0-24h}及びC_{48h}、AUC_{0-48h}の症例数:24時間及び48時間までの血清中濃度値がなかった症例は除外した。

a) 初回急速静脈内投与直後に採血を行わなかった症例を除く。

b) C_{24h}、C_{48h}、AUC_{0-24h}及びAUC_{0-48h}をそれぞれ投与量1mgあたりに標準化した値として示した。

2)母集団解析:

アミオダロンの消失プロファイルは3-コンパートメントモデルによく合致した。共変量の検討を行った結果、最終モデルに反映される影響因子はなかった。最終モデルから得られた母集団パラメータを以下の表に示した。最終モデルにおけるCLの個人間変動は27.8%であった。

	CL (L/h)	t _{1/2λ1} (min)	t _{1/2λ2} (h)	t _{1/2λz} (h)	V _{SS} (L)	Kel (h ⁻¹)
母集団パラメータ	15.6	3.10	2.12	55.1	791	2.30

CL:血清クリアランス、t_{1/2λ1}:消失第1相目の半減期、t_{1/2λ2}:消失第2相目の半減期、t_{1/2λz}:消失第3相目の半減期、V_{SS}:定常状態の分布容積、Kel:消失速度

2. 分布^{1,3)}

血清からの消失半減期は、平均14.6日(6.8~32.8日)と極めて長かった。これは、deep stock compartmentである脂肪からの緩慢な消失による。脂肪の他に、肝、肺及びリンパ節に高く分布し、脳への移行は低かった。

3. 代謝³⁾

アミオダロンは、5つの代謝経路すなわち脱ヨウ素化、O-脱アルキル化、N-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合により代謝を受けると推定される。

4. 排泄³⁾

(参考)外国人による成績:

胆汁を介した糞排泄が主排泄経路と考えられた。

【臨床成績】⁴⁾

下記の疾患に対して一般臨床試験を行い、本剤の有効性が認められた。

疾患名	発作非発現率 (%:Kaplan-Meier推定値) [症例数]
生命に危険のある下記の不整脈で他の抗不整脈薬(リドカイン、プロカインアミド等)が無効か又は使用できない場合	53.9 [41例]
・心室細動 ・血行動態の不安定な心室頻拍	

【薬効薬理】

1. 抗不整脈作用

アミオダロン塩酸塩は、イヌにおけるアコニチン、ウアバイン、アドレナリン及び電気刺激誘発による心室性不整脈を抑制した^{5,6)}。また、イヌの心筋梗塞モデルにおいて心室細動の誘発を抑制し、心突然死を予防した⁷⁾。

2. 電気生理学的作用

(1)モルモットの心室筋細胞においてアミオダロン塩酸塩は、活動電位持続時間の延長と最大立ち上がり速度の減少を示した⁸⁾。また、ウサギの洞房結節において洞周期長を延長した⁹⁾。

(2)アミオダロン塩酸塩は、イヌの心房、房室結節及び心室の不応期を延長した¹⁰⁾。

3. 心電図及び心行動態への作用

アミオダロン塩酸塩はイヌにおいてQT間隔の中等度延長と心拍数の減少を示した¹⁰⁾。また、イヌにおいて、アドレナリンによる昇圧反応、並びにイソプレナリンによる心拍数の増加及び血圧の低下を抑制した¹¹⁾。

4. 作用機序

アミオダロン塩酸塩は、Vaughan Williams分類のクラスⅢに属する不整脈治療剤であり、作用機序は心筋のK⁺チャネル遮断作用である^{12,13)}。また、Na⁺チャネル遮断作用、Ca²⁺チャネル遮断作用及び抗アドレナリン作用を併せ持つ^{11,14,15)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アミオダロン塩酸塩

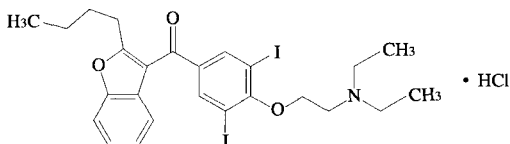
(Amiodarone Hydrochloride)

化学名：(2-Butylbenzofuran-3-yl) 4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl] methanone monohydrochloride

分子式：C₂₅H₂₉I₂NO₃・HCl

分子量：681.77

構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品は80℃の水に極めて溶けやすく、ジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：約161℃(分解)

【承認条件】

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

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

の有効性及び安全性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

10アンプル

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人における単回静脈内投与時の安全性及び薬物動態 [ANC-02]
- 2) 社内資料：致死性心室性不整脈に対する第Ⅱ相臨床試験 [ANC-01]
- 3) Harris, L., et al. : AMIODARONE (Médecine et Sciences Internationales), Paris, 1986 [ANC0006]
- 4) Katoh, T., et al. : J. Arrhythmia, **23**(2), 131, 2007 [ANC2223]
- 5) Charlier, R., et al. : J. Pharmacol., **1**(2), 175, 1970 [ANC0004]
- 6) Winslow, E., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., **16**(6), 896, 1990 [ANC1764]
- 7) Patterson, E., et al. : Circulation, **68**(4), 857, 1983 [ANC1765]
- 8) Pallandi, R. T., et al. : Br. J. Pharmacol., **92**(1), 97, 1987 [ANC0020]
- 9) 社内資料：ウサギ洞房結節の活動電位に対する急性作用 [ANC-03]
- 10) 社内資料：麻酔イヌの電気生理学のパラメータに対する急性作用 [ANC-06]
- 11) Hodeige, D., et al. : Eur. J. Pharmacol., **279**(1), 25, 1995 [ANC1761]
- 12) Kamiya, K., et al. : Circulation, **103**(9), 1317, 2001 [ANC0725]
- 13) Guillemare, E., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., **36**(6), 802, 2000 [ANC0719]
- 14) Lalevé, N., et al. : J. Cardiovasc. Electrophysiol., **14**(8), 885, 2003 [ANC1762]
- 15) Nishimura, M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **251**(2), 650, 1989 [ANC1763]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携：

大正富山医薬品株式会社

(新聞発表用)

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

* 2013年5月改訂(第16版)
* 2013年4月改訂

貯法: 遮光, 凍結を避け2~8℃で保存
使用期限: 製造後2年(最終使用年月をラベル, 外箱に表示)

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品⁽²⁾

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品⁽²⁾

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

ヒュミラ[®] 皮下注20mg
シリンジ0.4mL

ヒュミラ[®] 皮下注40mg
シリンジ0.8mL

(皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤)

日本標準商品分類番号

873999

承認番号
20mg: 22300AMX00614000
40mg: 22000AMX01598000

薬価取載
20mg: 2011年9月
40mg: 2008年6月

販売開始
20mg: 2011年9月
40mg: 2008年6月

**効能追加
2013年5月
国際誕生
2002年12月

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

®登録商標

HUMIRA[®]

■警告**

1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2. 感染症

(1) 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

(2) 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3. 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。

6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること(「小児等への投与」の項参照)。
8. 腸管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
9. クロウン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクロウン病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

■組成・性状

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

pH:	4.9~5.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している〔重要な基本的注意〕の項参照。

■効能・効果**

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

(参考)

	ヒュミラ皮下注20mg シリンジ0.4mL	ヒュミラ皮下注40mg シリンジ0.8mL
関節リウマチ	-	○
尋常性乾癬、 関節症性乾癬	-	○
強直性脊椎炎	-	○
多関節に活動性を有する 若年性特発性関節炎	○	○
腸管型ベーチェット病	-	○
クローン病	-	○

<効能・効果に関連する使用上の注意> **

関節リウマチ

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

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

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

(2)難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。

強直性脊椎炎

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

腸管型ベーチェット病

過去の治療において、既存治療薬(ステロイド又は免疫調節剤等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

クローン病

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

■用法・用量**

関節リウマチ

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

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

強直性脊椎炎

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

腸管型ベーチェット病

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

クローン病

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

<用法・用量に関連する使用上の注意> **

- (1)本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である〔重要な基本的注意〕の項参照。
- (2)投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと〔適用上の注意〕の項参照。
- (3)関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (4)尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (5)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (6)腸管型ベーチェット病において、12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。
- (7)クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。
- (8)本剤は1回に全量を使用すること。

■使用上の注意**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

- (2)結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治療所見のある患者)〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照).〕
- (3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照).〕
- (4)重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある(「副作用」の項参照).〕
- (5)間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある(「副作用」の項参照).〕
- (6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (7)小児等(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意**

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

- 1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- 3)ツベルクリン反応検査やインターフェロ γ 応答測定(クオンティフェロン)等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者
特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、体重減少、発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4)本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。B型肝炎ウイル

スキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている(「副作用」の項参照)。

- (5)本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (6)本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7)本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)。
- (8)本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体(抗核抗体)の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること(本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。)(「その他の注意」の項参照)。
- (9)本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現(膿疱性乾癬を含む)が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- (10)メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg隔週投与への増量は行わないこと。
- (11)本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験における産生率は、関節リウマチ44.0%(メトトレキサート併用下では19.3%)、尋常性乾癬11.6%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%(メトトレキサート併用下では15.0%)、腸管型ベーチェット病5.0%及びクローン病6.1%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。
- (12)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 2)シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
- (13)本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

(14)本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州連合(EU)基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与によりTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与によりTSEをヒトに伝播したとの報告はない。

(15)本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム(ラテックス)が含有されているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用**

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病及びクローン病の国内の臨床試験において、安全性評価対象1,047例中939例(89.7%)に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎363例(34.7%)、注射部位紅斑123例(11.7%)、注射部位反応97例(9.3%)、発疹92例(8.8%)、上気道感染78例(7.4%)等であった。

<海外臨床試験>

海外における関節リウマチ(本剤単独投与)、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の臨床試験において、本剤総症例数5,135例中2,660例(51.8%)に認められた主な副作用は、注射部位反応276例(5.4%)、頭痛269例(5.2%)、鼻咽頭炎243例(4.7%)、注射部位疼痛212例(4.1%)、注射部位刺激感176例(3.4%)等であった。

(1)重大な副作用

1)敗血症(0.3%)、肺炎(2.9%)等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症(細菌、真菌(ニューモシステイス等)、ウイルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2)結核(0.3%)：結核(肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む)があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)ループス様症候群(0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

4)脱髄疾患(頻度不明^{注1)})：脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5)重篤なアレルギー反応(頻度不明^{注1)})：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)重篤な血液障害(汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症)(頻度不明^{注1)})：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等)があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)間質性肺炎(0.9%)：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシステイス肺炎と鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。

8)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明^{注1)})：劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。

^{注1)}海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害(錯覚を含む)、睡眠障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性, 抗核抗体陽性)(20.2%)	貧血, リンパ球数減少, 好酸球数増加, 白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常, 血小板数増加, リンパ節症, リンパ節炎, 脾臓出血, 脾臓梗塞, リンパ管炎, リウマトイド因子(RF)増加, 血中β-D-グルカン増加, リンパ球百分率異常(百分率増加を含む), 単球数異常(百分率増加及び減少を含む), 大小不同赤血球陽性, 赤血球連鎖形成, 赤血球数増加, 好中球数増加, 血中免疫グロブリンE増加, リンパ球数増加, トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加, 血中アミラーゼ増加, 血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP), APTT延長
代謝・栄養	血中トリグリセリド上昇	血中尿酸増加, 血中コレステロール上昇, 乳酸脱水素酵素(LDH)上昇, 体重増加, 高血糖, CK(CPK)上昇, CRP上昇, 体重減少, 高脂血症, 糖尿病	血中リン減少, 食欲不振, 血中アルブミン減少, 総蛋白増加, 血中カリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中カルシウム増加, 血中クロール減少, 血中コレステロール減少, 血中ナトリウム減少, 血中トリグリセリド減少, CK(CPK)減少, 総蛋白減少, 脱水, 高カリウム血症, 痛風, 食欲亢進, 肥満, 低血糖, 血中マグネシウム増加, 血中リン増加, グリコヘモグロビン増加	
感覚器		結膜炎, 眼の異常感, 麦粒腫, 難聴, 中耳炎	耳鳴, 眼瞼浮腫, 外耳炎, 白内障, 耳不快感, 耳出血, 結膜出血, 眼脂, 乾性角結膜炎, 乱視, 眼瞼炎, 霰粒腫, 複視, 角膜炎, 角膜症, 高眼圧症, 光視症, 網膜変性, 網膜静脈閉塞, 高血圧性網膜症, 強膜出血, 強膜炎, 真珠腫, 緑内障, 耳痛, 角膜損傷, 耳垢栓塞, 角膜びらん, 眼出血, 硝子体浮遊物, 耳感染, 聴覚刺激検査異常, 流涙増加, 霧視, 一過性視力低下	眼の刺激又は炎症, 視覚障害, 眼球感覚障害, 全眼球炎, 虹彩炎, 耳介腫脹, 耳そう痒症

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
循環器	高血圧		動悸, 期外収縮, 低血圧, 心房細動, 狭心症, 心弁膜疾患, 不整脈, 心房頻脈, 心不全, 心タンポナーデ, 心血管障害, 冠動脈疾患, 心室拡張, 左房拡張, フィブリンDダイマー増加, 頻脈, 血栓性静脈炎, 動脈硬化症, 出血, ほてり, 不安定血圧, 末梢動脈瘤, 静脈炎, 壊死性血管炎, 血管拡張, 急性心筋梗塞, 心電図異常	心停止, 冠動脈不全, 心嚢液貯留, 血腫, 血管閉塞, 大動脈狭窄, 大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(65.2%), 咳嗽	インフルエンザ, 鼻炎, 鼻漏, 鼻閉	慢性気管支炎, 喘息, 気管支肺炎, 喉頭気管気管支炎, インフルエンザ性肺炎, 鼻出血, 特発性器質性肺炎, 発声障害, 呼吸困難, 中葉症候群, 咽頭紅斑, くしゃみ, 気管支狭窄, 過換気, 胸水, 胸膜線維症, 胸膜炎, 気胸, 喘鳴, 声帯ポリープ, 百日咳, 咯血, 下気道の炎症, 肺塞栓症, 扁桃肥大	肺水腫, 咽頭浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
消化器	下痢, 腹痛, 歯周病	便秘, 悪心, 口内炎, 腸炎, 齲歯, 嘔吐, 胃炎, 胃不快感, 口唇炎, 腹部膨満, 口腔ヘルペス, ウイルス性胃腸炎, イレウス	痔核, 食道炎, 菌痛(菌知覚過敏を含む), 胃潰瘍, 口腔カンジダ症, 口内乾燥, 消化不良, 歯肉腫脹, 腹部不快感, 腹部腫瘤, 痔瘻, 結腸ポリープ, 腸憩室, 十二指腸潰瘍, 十二指腸炎, 心窩部不快感, 胃ポリープ, 消化管アミロイドーシス, 胃腸出血, 歯肉形成不全, 歯肉痛, 舌痛, 口の不感鈍麻, 過敏性腸症候群, 食道潰瘍, 腹膜炎, 肛門周囲痛, 顎下腺腫大, 舌苔, 歯の脱落, 食道静脈瘤, 腹部膿瘍, 胃腸感染, ヘリコバクター感染, 耳下腺炎, 歯膿瘍, 歯感染, 血便, 便通不規則, 歯不快感, 口唇乾燥, 耳下腺腫大, 舌腫脹, 歯の障害, カンピロバクター腸感染, 肛門周囲膿瘍, 歯髓炎, 腭臓の良性新生物, 腸管穿孔, 肛門性器疣贅, 肛門狭窄, 横隔膜下膿瘍, 癬痕ヘルニア, 峯径ヘルニア, 胃酸過多, 腭腫大, 急性膵炎, 直腸腺腫	憩室炎, 口腔内潰瘍形成, 直腸出血, 大腸炎, 小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝, 血中ビリルビン増加	胆石症, アルコール性肝疾患, 原発性胆汁性肝硬変, 胆嚢ポリープ, 肝臓うっ血, 肝機能検査値異常, ALP減少, 胆嚢炎, 胆管炎	肝壊死, 肝炎, B型肝炎の再燃

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
皮膚	発疹, その痒症, 紅斑, 湿疹, 白癬感染	蕁麻疹, 毛包炎, 皮膚炎(接触性皮膚炎, アレルギー性皮膚炎を含む), 皮膚真菌感染, 皮膚乳頭腫, 皮下出血, 帯状疱疹, ざ瘡, 爪囲炎	皮膚潰瘍, 脱毛症, 皮膚乾燥, 過角化, 皮下組織膿瘍, 紫斑, 感染性表皮嚢胞, 伝染性軟属腫, 皮膚細菌感染, 手足口病, 膿痂疹, 膿皮症, 挫傷, 結核菌皮膚テスト陽性, メラノサイト性母斑, 脂漏性角化症, 脂肪腫, 黄色腫, 紅色汗疹, ヘノッホ・シェンライン紫斑病, 膿疱性乾癬, 多汗症, 嵌入爪, 乾癬, 水疱, 褥瘡性潰瘍, 皮膚嚢腫, 発汗障害, 皮膚疼痛, 光線過敏性反応, 脂漏, 皮膚びらん, 皮膚剥脱, 皮膚硬結, 顔面腫脹, 乾皮症, 黄色爪症候群, せつ, 冷汗, 面皰, 皮膚エリテマトーデス, 痂皮, 皮膚小結節, 肉芽腫, 肥厚性癬痕, 多形紅斑, 爪の障害, 口唇色素沈着	血管浮腫, 斑状出血, 脂肪織炎, 血管神経性浮腫, 皮膚血管炎
筋骨格系		骨折, 背部痛, 関節痛, 四肢痛, 筋痛	骨粗鬆症, 滑液嚢腫, 腱断裂, 骨密度減少, 筋骨格硬直, 変形性脊椎炎, 関節破壊, 筋骨格系胸痛, 筋骨格痛, 環軸椎不安定, 峯径部腫瘍, 椎間板突出, 関節腫脹, 四肢不快感, 腰部脊椎管狭窄, 筋痙縮, 筋力低下, 頸部痛, 骨関節炎, 肩回旋筋腱板症候群, 筋肉減少症, 関節炎, 関節障害, 四肢の結節, 脊椎すべり症, 臀部痛, 椎間板変性症, 関節周囲炎, 肩痛, 椎間板炎, 関節捻挫, 頸部腫瘤, 筋炎, 手根管症候群	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫, 甲状腺機能亢進症, 血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加, 甲状腺機能低下症, 副腎腺腫	甲状腺障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
泌尿器・生殖器		血尿, 膀胱炎, 女性生殖器系感染, 蛋白尿, 尿中白血球エステラーゼ陽性, 血中尿素増加, 尿沈渣陽性, 尿中ブドウ糖陽性	尿中ケトン体陽性, 尿中細菌検出, 夜間頻尿, 不正子宮出血, 腎・尿路結石, 腎膿瘍, 血中クレアチニン増加, 子宮平滑筋腫, 腎機能障害, 頻尿, 慢性腎不全, 水腎症, 腎梗塞, 腺筋症, 性器出血, 月経過多, 前立腺炎, 陰部そう痒症, 膣分泌物, 尿pH上昇, 陰囊水腫, 尖圭コンジローマ, 淋疾, 尿道炎, 尿中結晶陽性, 排尿困難, 尿意切迫, 腎血管障害, 良性前立腺肥大症, 精巣上体炎, 膣腫脹, 前立腺特異性抗原増加, 緊張性膀胱, 無月経, 不規則月経, 閉経期症状	膀胱及び尿道症状, 腎臓痛, 月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感, 浮腫, 胸痛, 季節性アレルギー, 単純ヘルペス感染	異常感, 胸部不快感, ウイルス感染, 悪寒, 冷感, 化膿, 口渇, 疲労, 腫痛, 顔面浮腫, 熱感, 低体温, 治癒不良, 異物感, 潰瘍, 食物アレルギー, 抗酸性桿菌感染, クリプトコッカス症, 感染, 転倒, 背部損傷, 創腐敗, CT異常, 胸部X線異常, 免疫学的検査異常, 全身性エリテマトーデス, 線維腺腫, 乳房の良性新生物, 乳房痛, 乳頭痛, 側腹部痛, 真菌感染, 腋窩痛, 細菌感染, 疼痛, 圧迫感, 腫脹, 金属アレルギー, 大腸菌感染, 無力症, 成長遅延	インフルエンザ様疾患, サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^{注2)} (紅斑, そう痒感, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等) (29.5%)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与时：
 - 1) 注射部位は大腿部, 腹部又は上腕部を選び, 順番に場所を変更し, 短時間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は, 前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
 - 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位, 皮膚に異常のある部位(傷, 発疹, 発赤, 硬結等の部位)には注射しないこと。
 - 3) 他の薬剤と混合しないこと。
 - 4) 本剤は1回使用の製剤であり, 再使用しないこと。

10. その他の注意

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

■薬物動態**

1. 血中濃度

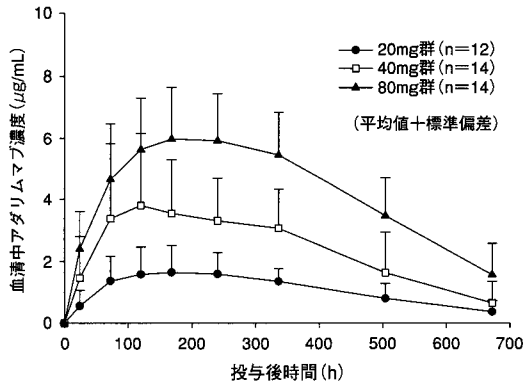
(1) 関節リウマチ

1) 単回投与

(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg, 40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20mg~80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節

リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg群	40mg群	80mg群
Cmax (µg/mL)	1.805 ± 0.833 (n=12)	4.265 ± 2.411 (n=14)	6.390 ± 1.504 (n=14)
Tmax (h)	206 ± 92 (n=12)	204 ± 82 (n=14)	210 ± 85 (n=14)
AUC _{0-336h} (µg·h/mL)	465.8 ± 217.8 (n=12)	1039.1 ± 530.7 (n=14)	1697.2 ± 455.8 (n=14)
AUC _{0-672h} (µg·h/mL)	740.0 ± 324.7 (n=12)	1620.8 ± 814.9 (n=14)	2864.1 ± 735.4 (n=14)
t _{1/2} (h)	339.3 ± 186.6 (n=7)	298.0 ± 88.9 (n=9)	265.6 ± 64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0 ± 6.2 (n=7)	22.1 ± 13.9 (n=9)	24.1 ± 8.7 (n=9)

(平均値 ± 標準偏差)

(外国人における成績)

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

2) 反復投与(日本人における成績)

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

(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

反復投与(日本人における成績)

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

(3) 強直性脊椎炎

反復投与(日本人における成績)

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

(4) 若年性特発性関節炎

反復投与(日本人における成績)

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

(5) 腸管型ベーチェット病

反復投与(日本人における成績)

日本人腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9 µg/mLであった。

(6) クローン病

反復投与(日本人における成績)

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与

し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約12 µg/mL、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5~7 µg/mLであった。

2. 分布(外国人における成績)

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

3. 代謝・排泄(参考:サル)

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

■臨床成績**

1. 関節リウマチ

(1) 国内臨床試験¹⁾

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

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

[§]p<0.05 対プラセボ群

(2) 国内臨床試験

関節破壊の進展防止

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

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

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

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

(3) 海外臨床試験

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験²⁾

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

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

[§]p<0.05 対プラセボ群

(4) 海外臨床試験

関節破壊の進展防止^{3),4)}

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

試験I：メトトレキサートの使用経験のない患者

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

[§]p<0.001 対メトトレキサート併用 プラセボ群

試験II：メトトレキサートで効果不十分な患者

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1)国内臨床試験[§]

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)。

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

a: 80mg初回負荷投与あり

(2)海外臨床試験(参考)

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

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

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

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

3. 強直性脊椎炎

(1)国内臨床試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率(ASAS(Assessment of Spondylo Arthritis International Society)20)は、40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した。

(2)海外臨床試験[§]

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

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

4. 若年性特発性関節炎

(1)国内臨床試験

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

(2)海外臨床試験[§]

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

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

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった。

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

[§]p<0.05 対プラセボ群

5. 腸管型ベーチェット病

国内臨床試験[§]

既存治療(ステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者を対象とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率(消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下(著明改善、完全寛解)となった被験者の割合)は、45.0%(9/20例)を示した。

[§]厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型、不全型又は疑いと診断され、回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた。

6. クロウン病

(1)国内臨床試験[§]

1)導入療法

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

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

2)維持療法

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

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9%(2/22例)	38%(8/21例)

(2)海外臨床試験

1)導入療法[§]

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

セボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す(試験II)。

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

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

2)維持療法¹⁰⁾

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

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

[§]p<0.001 対プラセボ群

7.悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)^{3),4),6),10)~16)}

海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験(曝露期間中央値約0.6年、被験者数22,026例、延べ投与32,000人年以上)において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者(特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者)では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた。

■薬効薬理

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

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: アダリムマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Adalimumab(Genetical Recombination)

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

分子量: 約148,000

■承認条件**

関節リウマチ

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

強直性脊椎炎

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

腸管型パーチェット病

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

■包装

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

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

■主要文献

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

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

abbvie

*製造販売(輸入)元

アヅヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

(新聞発表用)

1	販売名	イルトラ配合錠LD, イルトラ配合錠HD
2	一般名	イルベサルタン／トリクロルメチアジド
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	イルトラ配合錠LD：1錠中、イルベサルタン100 mg及びトリクロルメチアジド1 mg 含有 イルトラ配合錠HD：1錠中、イルベサルタン200 mg及びトリクロルメチアジド1 mg 含有
5	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100 mg／1 mg 又は200 mg／1 mg）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。
6	効能・効果	高血圧症
7	備考	取扱い区分：新医療用配合剤 「添付文書(案)」は、別紙として添付 本剤は、アンジオテンシンII 受容体拮抗薬 (ARB) のイルベサルタンとチアジド系利尿薬のトリクロルメチアジドとの配合剤である。