

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品アコファイド錠100mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第一一月
- 2 医薬品レグテクト錠333mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第一一月
- 3 医薬品ボルベン輸液6%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 課長補佐 井上(内線4221) 第一一月
- 4 医薬品ノウリアスト錠20 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 課長補佐 井上(内線4221) 第一二月
- 5 医薬品オングリザ錠2.5mg及び同錠5mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第一二月
- 6 医薬品メトレプチン皮下注用11.25mg「シオノギ」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 課長補佐 井上(内線4221) 第一二月
- 7 医薬品イノベロン錠100 mg、同錠200 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 課長補佐 井上(内線4221) 第一二月
- 8 医薬品アーゼラ点滴静注液100mg及び同点滴静注液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 課長補佐 井上(内線4221) 第二一月
- 9 医薬品エボルトラ点滴静注20mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第二二月
- 10 医薬品ノーモサング点滴静注250mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第二二月
- 11 医薬品沈降インフルエンザワクチンH5N1「生研」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 課長補佐 井上(内線4221) 第二二月

- 12 医薬品ゼルヤンツ錠5mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第二2月
- 13 医薬品アラベル内用剤1.5g及びアラグリオ内用剤1.5g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 課長補佐 井上(内線4221) 第二2月
- 14 医薬品スチバーガ錠40mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第二2月
- 15 医薬品スタビルド配合錠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 課長補佐 井上(内線4221) 第二2月
- 16 希少疾病用医薬品の指定について(モガムリズマブ(遺伝子組換え)、Bexarotene、ipilimumab)
担当: 審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二1・2月
- 17 医薬品プラリア皮下注60mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第一1月
- 18 医薬品リリカカプセル25mg、同カプセル75mg及び同カプセル150mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一1月
- 19 医薬品ネオキシテープ73.5mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第一2月
- 20 医薬品アリセプトドライシロップ1%の毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当: 審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一2月
- 21 医薬品ファミビル錠250mg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 課長補佐 井上(内線4221) 第二1月
- 22 医薬品アクテムラ皮下注162mgシリンジ及び同皮下注162mgオートインジェクター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 課長補佐 井上(内線4221) 第二2月
- 23 医薬品アドエア100ディスクス28吸入用、同100ディスクス60吸入用、同250ディスクス28吸入用、同250ディスクス60吸入用、同500ディスクス28吸入用、同500ディスクス60吸入用、同50エアゾール120吸入用、同125エアゾール120吸入用及び同250エアゾール120吸入用の再審査期間延長の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二2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 課長補佐 井上(内線4221) 第二2月

(新聞報道用)

1	販 売 名	アコファイド錠 100mg
2	一 般 名	アコチアミド塩酸塩水和物
3	申 請 者 名	ゼリア新薬工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アコファイド錠100mg (1錠中アコチアミド塩酸塩水和物100mg含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として1回100mgを1日3回、食前に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	機能性ディスぺプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感
7	備 考	取扱い区分：1・(1) 新有効成分含有医薬品 添付文書(案)は別紙として添付 本剤は、アコチアミド塩酸塩水和物を有効成分とする機能性ディスぺプシア(FD)治療薬であり、新有効成分含有医薬品として申請した。

(報道発表用)

1	販 売 名	レグテクト錠 333 mg
2	一 般 名	アカンプロサートカルシウム Acamprosate calcium (JAN)
3	申 請 者 名	日本新薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	腸溶性フィルムコーティング錠 (1錠中、アカンプロサートカルシウム 333 mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアカンプロサートカルシウムとして 666 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	アルコール依存症患者における断酒維持の補助
7	備 考	添付文書 (案) は別紙のとおり。 本剤はホモタウリン誘導体であり、今回アルコール依存症患者における断酒維持の補助に関する効能効果について申請したものである。

〇〇年〇月作成（第1版）

貯 法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱に表示

処方せん医薬品^注

アルコール依存症 断酒補助剤

レグテクト錠 333mg

Regtect Tablets 333mg

<アカンプロサートカルシウム錠>

日本標準商品分類番号

87XXXX

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

1987年7月

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

禁 忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 高度の腎障害のある患者〔排泄遅延により、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

組成・性状

1. 組成

本剤は1錠中、アカンプロサートカルシウム 333 mg を含有する。添加物としてクロスボビドン、結晶セルロース、ケイ酸マグネシウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、プロピレングリコールを含有する。

2. 製剤の性状

本剤は白色の円形の腸溶性フィルムコーティング錠である。

表	裏	側面	識別コード	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			130	10.3	6.4	532

効能・効果

アルコール依存症患者における断酒維持の補助

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ使用すること。
2. 心理社会的治療と併用すること。
3. 断酒の意志がある患者にのみ使用すること。
4. 離脱症状がみられる患者では、離脱症状に対する治療を終了してから使用すること。〔本剤は離脱症状の治療剤ではない。〕

用法・用量

通常、成人にはアカンプロサートカルシウムとして 666 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔空腹時に投与すると、食後投与と比較して血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
2. 本剤の投与期間は原則として 24 週間とすること。治療上の有益性が認められる場合にのみ投与期間を延長できるが、定期的に本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないこと。〔国内臨床試験では、24 週間の投与による有効性及び安全性が確認されている。〕（「臨床成績」の項参照）

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 軽度から中等度の腎障害のある患者〔排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）
- (2) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- (3) 高齢者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「高齢者への投与」の項参照）
- (4) 高度の肝障害のある患者〔使用経験がない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、投与すること。
- (2) 本剤との因果関係は明らかではないが、自殺念慮、自殺企図等が報告されているので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察するとともに、関連する症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 患者及びその家族等に自殺念慮、自殺企図等の行動の変化があらわれることのリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (4) 中等度の腎障害のある患者では、排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがあるため、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕

3. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象症例 199 例中 37 例（18.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 28 例（14.1%）、傾眠、腹部膨満、嘔吐 各 2 例（1.0%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー（頻度不明¹⁾）

全身性皮疹、発疹、蕁麻疹、口内炎、喉頭痙攣、息切れ等の症状を伴うアナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 血管浮腫（頻度不明¹⁾）

舌腫脹、リンパ節腫脹等の症状を伴う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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系			傾眠	不安、頭痛、精神運動亢進	
消化器	下痢		腹部膨満、嘔吐	便秘、悪心、鼓腸、過敏性腸症候群、口内炎	腹痛
肝臓				γ-GTP 増加	
皮膚 ^{注2)}				湿疹、乾癬	蕁麻疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹
その他				浮腫、末梢性浮腫	不感症、勃起不全、リビドー減退・亢進

注1) : 海外で認められた副作用のため頻度不明

注2) : 投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「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。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。
[ヒト母乳中への本剤の移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳汁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有効性、安全性は確立していない。(使用経験がない)

7. 過量投与

徴候、症状：過量投与時にみられる主な症状は下痢であると考えられる。
処置：解毒剤は知られていない。症状に応じて適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

服用時：
本剤は腸溶性のフィルムコーティング錠であるため、かんだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。
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

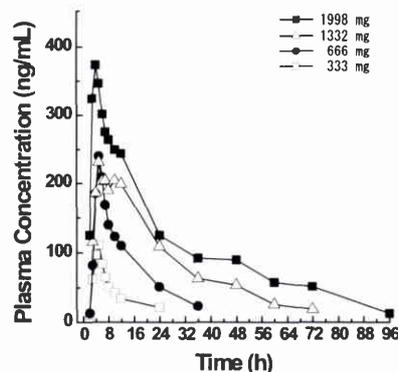
海外で実施されたアルコール依存症患者を対象とした本剤の計11のプラセボ対照臨床試験において、自殺念慮、自殺企図等の自殺関連有害事象の発現割合は、短期投与試験(90日~6ヵ月)で本剤群1.4%(19/1317例)、プラセボ群0.5%(6/1186例)、長期投与試験(48週~12ヵ月)で本剤群2.4%(17/702例)、プラセボ群0.8%(4/520例)であり、相対リスク比は、短期投与試験で2.85(95%信頼区間:1.14~7.12)、長期投与試験で3.15(95%信頼区間:1.07~9.30)であった。

薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性(各10例)に本剤333~1998mgを絶食下で単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は4.4~6.8時間で最高に達し、14.9~20.4時間の半減期で消失した。血漿中濃度は用量増加とともに上昇し、AUC_{0-∞}は用量にほぼ比例して増加した¹⁾。



健康成人男性に本剤を経口投与した後の血漿中未変化体濃度推移(各点は10例の平均値)

薬物動態パラメータ

Dose (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2β} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
333	10	123 ± 45	4.40 ± 0.70	16.9 ± 5.9	1650 ± 620
666	10	293 ± 174	5.30 ± 1.83	14.9 ± 8.8	3760 ± 1410
1332	10	290 ± 120	6.80 ± 3.43	20.4 ± 15.1	8400 ± 3890
1998	10	443 ± 207	5.20 ± 2.74	19.8 ± 15.4	10700 ± 5600

平均値 ± 標準偏差

(2) 食事の影響

本剤666mgを健康成人男性9例に絶食下又は食後投与で単回経口投与し、薬物動態パラメータを比較した。絶食下では食後投与と比較して、C_{max}で約3倍、AUC_{0-∞}で約2倍上昇した¹⁾。

(3) 反復投与

本剤を健康成人男性10例に食後反復経口投与(666mgを1日3回)した場合、反復投与2日目からはほぼ一定の血漿中濃度を示し、速やかに定常状態に達すると推察された²⁾。

(4) 高齢者

本剤666mgを健康高齢男性(67~80歳)10例に食後単回経口投与した。健康非高齢男性(22~29歳)10例の薬物動態パラメータと比較した場合、健康高齢者の血漿中濃度は高く推移し、C_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ約2及び2.3倍に増加した³⁾。

(5) 腎障害患者

本剤666mgを中等度(クレアチンクリアランス30~60mL/min)及び高度(クレアチンクリアランス30mL/min未満)の腎障害患者と健康成人(各6例)に絶食下で単回経口投与し、薬物動態パラメータを比較した。中等度及び高度の腎障害患者のC_{max}は健康成人のそれぞれ約2及び4倍であり、消失半減期は約1.8及び2.6倍に延長した⁴⁾。(外国人によるデータ)

(6) 肝障害患者

軽度から中等度の肝障害患者(Child-Pugh分類:A群、B群)と健康成人(各6例)に本剤を絶食下で反復経口投与(666mgを1日3回)し、薬物動態パラメータを比較した。肝障害患者と健康成人の薬物動態に差は認められなかった⁵⁾。(外国人によるデータ)

2. 分布

アカンプロサートカルシウムを健康成人男性に静脈内投与した後の分布容積は72~109L(ほぼ1L/kg)であると推定される。(外国人によるデータ)^{6), 7)}
また、ヒト血漿蛋白に対する未変化体(0.1~10μg/mL)の結合率は限る過法で1%以下であった⁸⁾。

3. 代謝

アカンプロサートカルシウムは、生体内で代謝を受けず未変化体として排泄される⁹⁾。
ヒト肝ミクロソームを用いたin vitroのチトクロームP-450(CYP)阻害試験で、アカンプロサートカルシウムはCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用を示さず、初代培養ヒト肝細胞において、CYP1A2及び3A4の酵素誘導をしなかった¹⁰⁾。

4. 排泄

アカンプロサートカルシウムの主要排泄経路は腎排泄である。日本の健康成人男性（各10例）に本剤（333～1998 mg）を絶食下で単回経口投与した場合、投与後96時間までの尿中に投与量の約4.99～7.49%が未変化体として排泄された⁹⁾。外国の健康成人男性12例にアカンプロサートカルシウム333 mgを静脈内投与した場合、投与後72時間までに投与量の96～113%が尿中に未変化体として排泄された⁹⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアカンプロサートカルシウムとして666 mgを1日3回食後に経口投与する。」である。

臨床成績

国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験¹¹⁾

断酒意志があり、心理社会的治療を併用するアルコール依存症患者（327例）を対象として、本剤666 mgを1日3回（1998 mg/H）又はプラセボを24週間食後に経口投与した。その後、24週間の追跡観察期間を設けた。その結果、投与期間の完全断酒率は、本剤群47.2%（77/163例）、プラセボ群36.0%（59/164例）であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された。

完全断酒率（投与期間）

投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	χ^2 検定
本剤群	47.2% (77/163例)	11.3% (0.6～21.9)	P=0.0388
プラセボ群	36.0% (59/164例)		

薬効薬理

1. 薬理作用

アカンプロサートカルシウムは、動物を用いたエタノールの精神依存モデルに対して抑制作用を示した。

- (1) エタノール自発摂取モデルのラットにアカンプロサートカルシウムを腹腔内及び経口反復投与したところ、いずれもエタノールの自発摂取を抑制した^{12)～15)}。
- (2) 条件付け場所嗜好性試験法を用いてマウスにエタノールへの条件付けを行った。アカンプロサートカルシウムの単回経口投与は、このモデルマウスのエタノールに対する報酬効果を抑制した¹⁶⁾。

2. 作用機序

ラット大脳皮質初代培養神経細胞へのエタノールの持続曝露は、グルタミン酸刺激により誘発される細胞外への乳酸脱水素酵素の漏出をさらに増大させ、アカンプロサートカルシウムはこの反応を抑制した¹⁵⁾。エタノール蒸気を吸入させたラットの依存モデルで、エタノールからの離脱による側坐核灌流液中のグルタミン酸量の増加を、アカンプロサートカルシウムは離脱直後の腹腔内投与で抑制した¹⁶⁾。

エタノール依存では中枢神経系の主要な興奮性神経であるグルタミン酸作動性神経の活動が亢進し、興奮性神経伝達と抑制性神経伝達の間には平衡が生じると考えられている。アカンプロサートカルシウムの作用機序は明確でないものの、エタノール依存で亢進したグルタミン酸作動性神経活動を抑制することで神経伝達の平衡を回復し、エタノールの自発摂取抑制や報酬効果抑制につながると推察されている^{17)～19)}。

有効成分に関する理化学的知見

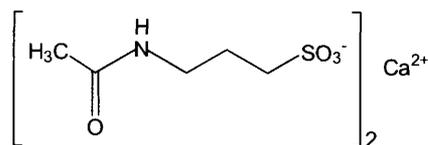
一般名：アカンプロサートカルシウム（Acamprosate calcium）（JAN）

化学名：Monocalcium bis(3-acetamidopropane-1-sulfonate)

分子式：C₁₀H₂₀CaN₂O₈S₂

分子量：400.48

化学構造式：



性状：本品は白色の粉末である。本品は水に溶けやすく、エタノール(95)又はジクロロメタンにほとんど溶けない。

分配係数：0(1-オクタノール/水)

包装

レグテクト錠 333 mg：PTP100錠、500錠
バラ 500錠

主要文献及び文献請求先

- 1) 国内第Ⅰ相単回経口投与試験（日本新薬社内資料）
- 2) 国内第Ⅰ相反復経口投与試験（日本新薬社内資料）
- 3) 国内第Ⅰ相高齢者反復経口投与試験（日本新薬社内資料）
- 4) 腎臓病患者における薬物動態の検討（日本新薬社内資料）
- 5) 肝臓病患者における薬物動態の検討（日本新薬社内資料）
- 6) 静脈内投与時の薬物動態及び排泄パラメータの検討（日本新薬社内資料）
- 7) 単回及び反復経口投与時の薬物動態及び絶対的BAの検討（日本新薬社内資料）
- 8) ¹⁴C-アカンプロサートカルシウムの *in vitro* タンパク結合試験（日本新薬社内資料）
- 9) ¹⁴C-アカンプロサートカルシウム投与後のヒト代謝物の検討（日本新薬社内資料）
- 10) *In vitro* におけるヒトチトクローム P-450 (CYP) 阻害及び酵素誘導試験（日本新薬社内資料）
- 11) 国内第Ⅲ相試験（日本新薬社内資料）
- 12) Reduction in voluntary alcohol consumption in drinker rats with acamprosate administered by the intraperitoneal route (i.p.)（日本新薬社内資料）
- 13) Determination of the minimum active dose of acamprosate in "alcohol-preferring rats"（日本新薬社内資料）
- 14) マウス条件付け場所嗜好性試験法を用いたエタノールの報酬効果に対するアカンプロサートカルシウムの影響（日本新薬社内資料）
- 15) エタノールを持続曝露したラット大脳皮質初代培養神経細胞へのグルタミン酸刺激反応に対するアカンプロサートカルシウムの作用—細胞障害を指標として（日本新薬社内資料）
- 16) Dahchour A, et al. : Alcohol. Clin. Exp. Res., 27, 465 (2003)
- 17) De Witte P. : Addict. Behav., 29, 1325 (2004)
- 18) Gass JT, et al. : Biochem. Pharmacol., 75, 218 (2008)
- 19) Olive M. F, et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 100, 801 (2012)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

日本新薬株式会社 医薬情報部 くすり相談担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

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、平成18年厚生労働省告示第107号（部政発））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、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元



日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門町14

(新聞発表用)

1	販売名	ボルベン輸液6%
2	一般名	ヒドロキシエチルデンプン130000
3	申請者名	フレゼニウスカービジャパン株式会社
4	成分・含量	本剤500mL当たりヒドロキシエチルデンプン130000 30.0g を含有する。
5	用法・用量	持続的に静脈内投与する。投与量及び投与速度は、症状に応じ適宜調節するが、1日50mL/kgを上限とする。
6	効能・効果	循環血液量の維持
7	備考	本剤は、重量平均分子量:130,000 ± 20,000ダルトンおよび置換度:0.38 - 0.45のヒドロキシエチルデンプン製剤である。

注意

(1) 添付文書(案)を別紙で添付して下さい。

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

処方せん医薬品^{注)}

代用血漿剤

ボルベン[®] 輸液6%**VOLUVEN[®] 6% solution for infusion**

ヒドロキシエチルデンプン130000

承認番号	00000XXX0000000000
薬価収載	2013年0月
販売開始	2013年0月

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者〔輸液は循環血液量を増加させるため症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 乏尿あるいは無尿を伴う腎不全の患者〔腎不全の患者では本剤の排泄が遅れるおそれがある。〕
3. 透析治療を受けている患者〔本剤の排泄が遅れるおそれがある。〕
4. 頭蓋内出血を有する患者〔頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。〕
5. 重度の高ナトリウム血症あるいは重度の高クロール血症を有する患者〔本剤は塩化ナトリウムを含有するため症状を悪化させるおそれがある。〕
6. 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量 (g/1000mL)	ヒドロキシエチルデンプン130000	60.0g
添加物 (g/1000mL)	塩化ナトリウム pH調整剤 注射用水	9.0g 適量
電解質組成 (mmol/L)	Na ⁺ Cl ⁻	154.0 154.0
理論浸透圧	308mOsmol/L	
剤形	注射剤	
色調	無色ないし微褐色澄明の液	
pH	4.0～5.5	

【効能・効果】

循環血液量の維持

【用法・用量】

持続的に静脈内投与する。投与量及び投与速度は、症状に応じ適宜調節するが、1日50mL/kgを上限とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

投与に際しては、通常成人では本剤500mLあたり、小児では10mL/kgあたり30分以上かけて点滴静注することが望ましい。

【使用上の注意】**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 心不全のある患者〔水分過負荷となるおそれがある。〕
- (2) 重度の腎機能障害のある患者〔水分過負荷となるおそれ及び腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 出血性素因のある患者〔出血傾向が助長されるおそれがある〕
- (4) 外傷性大出血の患者〔本剤の高用量投与により血液成分の過度の希釈が起り出血を助長するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシーが起こることがあるため、最初の10～20mLは患者をよく観察しながらゆっくりと投与すること。
- (2) 組織残留性を考慮して投与は必要最小限にとどめること。
- (3) 本剤の高用量投与により、凝固因子及びその他の血漿蛋白などの血液成分の希釈が起きることがある。さらに、血液成分の希釈のみによらない凝固異常が生じることがあることから、患者の状態に応じて本剤の用量を適宜調節した上で、必要に応じて血液製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること(「その他の注意」の項参照)。
- (5) 腎機能及び体液バランスについてモニタリングするなど、患者の状態を十分に観察しながら適切な量を投与すること。
- (6) 血清電解質をモニターすること。

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
アミノ糖系抗生物質 カナマイシン ゲンタマイシン等	併用薬の腎毒性を増強させるおそれがある。腎障害が発生した場合には、適切な処置を行うこと。	機序不明。

4. 副作用

国内の臨床試験と外国の臨床試験(米国及びフランスの比較対照試験)を合わせて、整形外科手術あるいは外科大手術を受ける152例の患者に本剤が投与された。152例中25例(16.4%)に35件の副作用が認められた。主な副作用として、血中アミラーゼ増加16例(10.5%)、血中クロール増加5例(3.3%)、血中ナトリウム増加4例(2.6%)などが認められた。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー：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

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
血液			貧血、赤血球減少
臨床検査	血清アミラーゼ増加	血中クロール増加、 血中ナトリウム増加	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長、 血中ナトリウム減少、血中カリウム減少、血中クレアチニン増加
皮膚			そう痒症
呼吸器			呼吸不全
その他			処置後出血、創傷出血

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることを考慮して用量調節を行うこと。

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場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳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。[本剤の母乳中への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。なお、海外臨床試験において、41例の非心臓外科手術を受けた新生児を含む2歳未満の小児での本剤の平均投与量は $16 \pm 9 \text{ mL/kg}$ であった¹⁾。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中にマクロアミラーゼが形成され、血清アミラーゼ値が高値となることがあるので、腎機能障害を疑わせる臨床症状が認められ、腎機能検査を行う場合には、血清アミラーゼ以外(血清リパーゼ等)の検査も行うこと。

9. 過量投与

循環器系の過負荷の原因となるため、肺水腫等が認められた場合は投与を中止し、必要に応じ利尿剤を投与すること。

10. 適用上の注意

投与期間：投与期間は、循環血液量減少、血行動態及び血液希釈の程度に応じて調節すること。

11. その他の注意

海外臨床試験において、重症敗血症患者にHES製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある²⁾。また、敗血症患者を含むICUの入院患者にHES製剤を使用した場合、生理食塩水を使用した場合と比較して死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある³⁾。

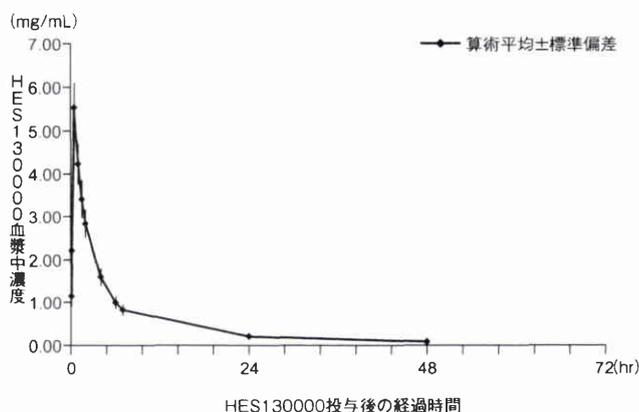
【薬物動態】

ヒドロキシエチルデンプン(HES)の薬物動態は、分子量、また主にモル置換度に依存する。本剤(6% HES 130000)の血漿中における*in vivo*の平均分子量は、投与直後において70,000～80,000ダルトンであり、血漿 α -アミラーゼによって代謝されてから、腎より排泄される。

1. 単回投与

日本人健康成人男子12例に、本剤500mLを30分かけて単回静脈内投与した。本剤の血漿中濃度は点滴静注開始30分後にピークとなり、4例は48時間後に、8例は72時間後に投与前値となった。AUC_(0-inf)は $26.72 \text{ hr} \cdot \text{mg/mL}$ 、C_{max}は 5.5 mg/mL 、消失半減期($t_{1/2, z}$) 10.9 hr 、総血漿クリアランス(CL) 1.14 L/hr 、定常状態時の分布容積(V_{ss}) 12.9 L 、消失速度定数(k_z) $0.066/\text{hr}$ であった。

本剤投与後の血漿中HES濃度の推移を図に示す。



HES130000投与後の血漿中HES濃度の推移
(12例、算術平均値±標準偏差)

投与開始72時間後までの尿中排泄率は59.4%であった。本剤は全腎排泄の95%以上が投与後24時間に行われ、速やかに腎排泄されることが認められた。

2. 腎機能障害患者(外国人のデータ)⁴⁾

軽度から高度の腎機能障害患者を含む19例を対象とし、本剤を30分間で点滴静注した。血液サンプルを投与前から投与開始72時間後まで採取したときの本剤の薬物動態パラメータ幾何平均値を表に示す。

単回投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	AUC (mg·h/mL)	C _{max} (mg/mL)	総血漿クリアランス (L/h)	分布容積 (L)	終末期半減期 (h)
高度障害患者 15 ≤ CL _{Cr} < 30	6	41.1 ±1.22	4.68 ±1.19	0.733 ±1.22	14.2 ±1.20	15.9 ±1.09
中等度障害患者 30 ≤ CL _{Cr} < 50	4	35.1 ±1.15	4.37 ±1.15	0.853 ±1.14	15.4 ±1.13	15.5 ±1.10
軽度障害患者 50 ≤ CL _{Cr} < 80	5	20.0 ±1.07	3.48 ±1.13	1.52 ±1.07	27.1 ±1.07	15.9 ±1.06
正常者 80 ≤ CL _{Cr} < 120	4	25.5 ±1.23	5.11 ±1.28	1.19 ±1.23	19.9 ±1.26	17.2 ±1.07

(数値は幾何平均値±幾何標準偏差)

【文献請求先】

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社 マーケティング部

〒140-0001 東京都品川区北品川四丁目7番35号

御殿山トラストタワー

電話 03-3280-3211

FAX 03-3280-3212



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

製造販売：フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

東京都品川区北品川四丁目7番35号 御殿山トラストタワー

製 造：Fresenius Kabi AB, ドイツ

販売提携：ABC株式会社

(新聞発表用)

1	販 売 名	ノウリアスト錠 20 mg
2	一 般 名	イストラデフィリン
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中イストラデフィリンとして 20 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。
6	効 能 ・ 効 果	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善
7	備 考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、アデノシン A _{2A} 受容体拮抗薬である。

貯 法 : 室温保存
 使用期限 : 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
 871169

処方せん医薬品*

アデノシンA2A受容体拮抗薬
ノウリアスト®錠20mg
 NOURIAST® Tablets
 イストラデフィリン錠

承認番号	●
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	—
国際誕生	●

*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. 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)
3. 重度の肝障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、これらの患者での使用経験はない。]

【組成・性状】

1. 組成

有効成分	1錠中イストラデフィリン20mg
添加物	黄色三酸化鉄、日局カルナウバロウ、クロスポビドン、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、日局乳糖水和物、日局ヒプロメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、日局マクロゴール4000

2. 製剤の性状

直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号
7.1	3.3	0.14				黄褐色 フィルム コーティン グ錠	KH131 (錠剤本体、 PTPシート に表示)

【効能・効果】

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行ってもウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用すること。

【用法・用量】

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、症状により40mgを1日1回経口投与できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 患者のオン時の運動機能の改善を期待する場合、40mgを1日1回経口投与できる。ただし、40mgでは、20mgを上回るオフ時間の短縮効果は認められていない。(「臨床成績」の項参照)
2. 以下の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20mgを上限とすること。
 - ・中等度の肝障害のある患者(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
 - ・CYP3A4を強く阻害する薬剤を投与中の患者(「相互作用」、「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) 肝障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。](「薬物動態」の項参照)
- (2) 虚血性心疾患のある患者[不整脈が悪化する可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) ジスキネジーのある患者では、本剤の投与によりジスキネジーを悪化させることがあるため、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。ジスキネジーが悪化した場合には必要に応じ、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (2) 前兆のない突発的睡眠、睡眠発作、起立性低血圧、傾眠、めまい、意識消失、失神等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。
- (3) 非臨床試験においてマクロファージを主体とする肺の炎症性変化が認められている。本剤投与開始後は十分に観察し、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽が発現した場合には、胸部X線検査をはじめとする画像検査や適切な精密検査等を行い、必要に応じて減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主としてCYP1A1、CYP3A4及びCYP3A5で代謝される。また、CYP3A4/5及びP糖蛋白に対して阻害作用を示す。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン等	ケトコナゾールと本剤40mgを併用した際に、本剤のAUC ₀₋₂₄ は2.47倍に増加し、t _{1/2} は1.87倍に延長した。本剤の作用が増強される可能性がある。CYP3A4を強く阻害する薬剤と本剤を併用する際には、本剤は1日1回20mgを上限とする。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール等	本剤の作用が増強される可能性がある。	
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタテン等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、CYP3A4の基質となる薬剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
P糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン アトルバスタテン等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、P糖蛋白が阻害され、P糖蛋白の基質となる薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
タバコ（喫煙）	本剤の作用が減弱する可能性がある。	喫煙によるCYP1A1及びCYP1A2の誘導により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
エンタカボン	エンタカボンとの併用によりジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。

4. 副作用

国内臨床試験において、臨床検査値異常を含む副作用は649例中322例（49.6%）に認められた。主な副作用は、ジスキネジー110例（16.9%）、便秘33例（5.1%）、幻視29例（4.5%）、幻覚21例（3.2%）、傾眠18例（2.8%）、悪心16例（2.5%）、血中CK（CPK）増加13例（2.0%）、体重減少13例（2.0%）等であった。 [承認時]

(1) 重大な副作用

幻視（4.5%）、幻覚（3.2%）、妄想（0.8%）、せん妄（0.6%）、不安障害（0.5%）、うつ病の悪化・抑うつ（0.5%）、被害妄想（0.3%）、幻聴（0.2%）、体感幻覚（0.2%）、躁病（0.2%）、激越（0.2%）、衝動制御障害（0.2%）等の精神障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の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	0.5～1%未満	0.5%未満
心臓障害			上室性期外収縮、心房細動、動悸	心筋梗塞、心室性期外収縮
胃腸障害	便秘	悪心、胃食道逆流性疾患	胃炎、胃潰瘍、消化不良	腹部膨満、嘔吐、上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態			胸部不快感	倦怠感、末梢性浮腫、口渇、歩行障害
肝胆道系障害			肝機能異常	
感染症および寄生虫症				気管支炎
傷害、中毒および処置合併症			挫傷	
臨床検査		体重減少、血中CK（CPK）増加、血中トリプシン増加、リパーゼ増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加、血中A1-P増加、血中アミラーゼ増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、血圧上昇、心電図T波逆転、白血球数減少
代謝および栄養障害		食欲減退		
筋骨格系および結合組織障害			四肢痛	背部痛、変形性脊椎症、姿勢異常
神経系障害	ジスキネジー	傾眠、パーキンソン病増悪	体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、失神	ジストニー、振戦
精神障害		不眠症	睡眠障害	不安
腎および尿路障害				頻尿、神経因性膀胱
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽	
皮膚および皮下組織障害			麻疹疹	湿疹、発疹
血管障害		起立性低血圧		高血圧

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット又はウサギ）で受胎率及び着床率の低下、全児死亡した母動物の増加、催奇形性（骨格変異、骨格異常、小眼球及び欠指）並びに哺乳期の出生児の生存率低値等が認められている。また、本剤とレボドパ・カルビドパを併用した動物実験（ウサギ）では、胎児生存率の低値が認められ、催奇形性（内臓異常、骨格異常、無指、短指又は欠指）を含む胎児への影響が、本剤単独投与と比較して、併用投与ではより低用量から認められている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されており、また、出生児の生存率低下及び体重増加量低値が認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状: 過量投与による急性症状としては、ジスキネジー、幻覚が予想される。

処置: 胃洗浄、症状に応じた対症療法を行う。必要に応じて入院下での総合的な支持療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

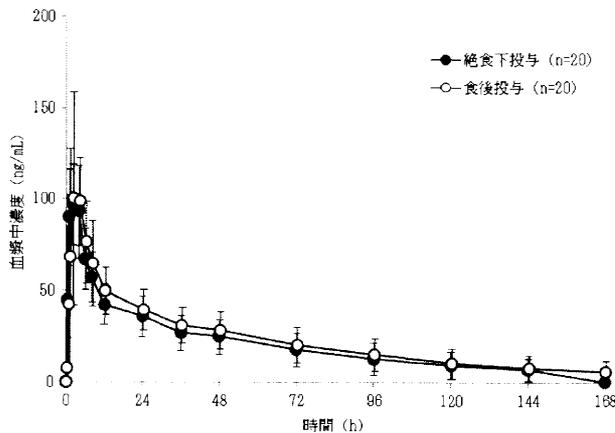
- (1) マウス、ラット及びビヌを用いた反復投与毒性試験並びにマウス及びラットを用いたがん原性試験において、臨床曝露量 (AUC_{0-24} 換算) の3倍程度に相当する用量 (ラットがん原性試験の30mg/kg/日及びビヌ4週間の100mg/kg/日) から、マクロファージを主体とする肺の炎症性変化 (肺胞腔内へのマクロファージ/泡沫状マクロファージ/組織球/泡沫状組織球の発現、集簇又は増加並びにこれらの変化と関連した肺炎) が認められ、これらの変化は休薬により回復性を示した。また、ラットを用いた高用量短期反復投与毒性試験 (2000mg/kg/日の4週間) 及びがん原性試験 (100mg/kg/日) では、肺の変化の増悪による死亡が認められている¹⁾。
- (2) アカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果の検討試験において、強化効果が陽性であった²⁾。
- (3) ラットを用いた13週間以上の反復投与毒性試験及びがん原性試験において、臨床曝露量 (AUC_{0-24} 換算) の3倍程度の曝露量に相当する用量 (がん原性試験の30mg/kg/日) から脳の細動脈壁及び毛細血管壁における鈣質沈着が認められている³⁾。
- (4) ヘアレスラットを用いた光毒性試験において、多量のUVA照射 (400mg/kg 単回投与時は30J/cm²以上及び同用量の7日間反復投与時は20J/cm²以上) により軽度の皮膚紅斑反応が認められている⁴⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁵⁾

健康成人男性に本剤20mgを絶食下又は食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである (クロスオーバー試験)。



薬物動態パラメータ

投与量	$t_{max}^{a)}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20 mg				
絶食下投与 (n=20)	2.00 0.50~4.00	112.9 ±24.1	4323 ^{b)} ±1991	57.09 ^{b)} ±31.51
食後投与 (n=20)	3.00 0.50~8.00	136.4 ±36.0	4591 ±1997	53.56 ±22.33

平均値±標準偏差

a) : 中央値、最小値~最大値

b) : n=19

本剤を食後投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、いずれも絶食下投与に比べ増加したが、臨床的には大きな影響は認められなかった。

(2) 反復投与⁶⁾

健康成人男性に本剤20、40又は80mg/日⁷⁾を1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりである。本剤を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、いずれも20~80mg/日の投与量範囲で投与量に比例して増加した。14日間の反復投与により、トラフ濃度 (C_{trough}) はおおむね定常状態に到達した。

注) 本剤の承認された1日用量は、40mgまでである。

薬物動態パラメータ

投与量	Day	$t_{max}^{a)}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg (n=9)	1	2.00 1.00~6.00	149.2 +25.3	33.4 +11.5	1319 ±335	-
	14	4.00 2.00~4.00	257.5 ±88.0	154.6 +59.4	4406 +1598	75.0 ^{b)} ±32.0
40mg (n=9)	1	2.00 1.00~4.00	257.3 +38.7	67.2 ±20.3	2638 +616	-
	14	2.00 0.50~4.00	458.7 +117.4	284.7 ±66.6	7925 ±2047	59.1 ^{c)} +27.0
80mg (n=9)	1	2.00 2.00~4.00	391.2 +120.0	105.2 ±38.0	3966 +1264	-
	14	2.00 2.00~4.00	857.3 +180.5	502.1 +136.2	14318 +3023	51.1 ^{b)} +25.0

平均値±標準偏差

a) : 中央値、最小値~最大値

b) : n=7

c) : n=8

2. 分布

*In vitro*での血清中蛋白結合率は95%~97%であり、血漿中の主結合蛋白はアルブミンであった。健康成人、肝機能低下患者及び腎機能低下患者での血漿中蛋白結合率は同等であり97%~98%であった (外国人データ)。

本剤の脳内結合部位は大脳基底核を中心にアデノシンA_{2A}受容体の分布によく一致し、本剤20及び40mg/日の反復投与によるアデノシンA_{2A}受容体占有率は90%以上を示した (外国人データ)⁷⁾。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びCYP発現ミクロソームを用いた試験から、本剤の代謝には、主にCYP1A1、CYP3A4及びCYP3A5が関与し、わずかながらCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C18及びCYP2D6*1の関与が示唆された。また、本剤はCYP3A4/5に対して不可逆阻害作用を示した。

経口投与後2時間の血漿中には総放射能の約80%が未変化体として存在した。尿中には未変化体は認められず、本剤の主消失経路は代謝と推定された (外国人データ)⁸⁾。

4. 排泄

経口投与後18日までに、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の38.9及び48.0%が排泄された (外国人データ)⁸⁾。また、Caco-2細胞単層膜を用いた試験で、本剤はP糖蛋白に対して阻害作用を示した。

5. 肝機能低下患者における薬物動態⁹⁾

肝機能低下患者 (Child-Pugh分類による中等度の肝障害) に本剤を40mg/日で反復投与したときの定常状態での C_{max} 及び AUC_{0-24} は、いずれも健康成人の約3倍と推定された (外国人データ)。

6. 腎機能低下患者における薬物動態¹⁰⁾

腎機能低下患者(Cockcroft-Gault換算式によるクレアチニンクリアランス:30mL/min未満)及び健康成人に本剤を40mg単回経口投与したとき、血漿中曝露に大きな違いは認められなかった(外国人データ)。

7. 相互作用(外国人データ)

健康成人を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。

(1) ケトコナゾール¹¹⁾

CYP3A4の阻害剤であるケトコナゾール(200mg/回、1日2回4日間、以降、1日1回7日間反復投与)との併用により、本剤(40mg単回投与)のC_{max}は影響を受けなかったが、AUC_{0-∞}は2.47倍に増加し、t_{1/2}は1.87倍に延長した。

(2) ミダゾラム¹¹⁾

本剤(80mg/日^注)、15日間反復投与)との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム(10mg単回投与)のC_{max}は1.61倍、AUC_{0-∞}は2.41倍に増加した。

(3) アトルバスタチン¹²⁾

本剤(40mg/日、17日間反復投与)との併用により、CYP3A4及びP糖蛋白の基質であるアトルバスタチン(40mg単回投与)のC_{max}は1.53倍、AUC_{0-∞}は1.54倍に増加した。

(4) ジゴキシン¹³⁾

本剤(40mg/日、21日間反復投与)との併用により、P糖蛋白の基質であるジゴキシン(0.4mg単回投与)のC_{max}は1.33倍、AUC_{0-∞}は1.21倍に増加した。

(5) 喫煙¹⁴⁾

喫煙者での本剤(40mg/日、14日間反復投与)のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、非喫煙者のそれぞれ79.3%及び58.4%であった。

注) 本剤の承認された1日用量は、40mgまでである。

【臨床成績】

1. 有効性¹⁵⁾

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に本剤を12週間投与した第Ⅲ相二重盲検試験を実施した結果、本剤20mg投与及び40mg投与ではプラセボ投与と比較して主要評価項目とした1日平均オフ時間を短縮させた。また、本剤40mg投与ではプラセボ投与と比較して副次評価項目としたオン時のUPDRS part IIIスコア(運動能力検査)を改善させた。

最終評価時(投与12週間後)における1日平均オフ時間の変化

		単位: 時間		
第Ⅲ相二重盲検試験		プラセボ群	20mg群	40mg群
被験者数		123	120	123
ベースライン	平均値±標準偏差	6.31±2.47	6.55±2.72	5.97±2.45
最終評価時-ベースライン	最小二乗平均値	-0.23	-0.99	-0.96
	95%信頼区間	-0.62, 0.16	-1.38, -0.60	-1.35, -0.58
本剤投与群-プラセボ投与群	最小二乗平均値	-	-0.76	-0.74
	95%信頼区間	-	-1.30, -0.22	-1.27, -0.20
	p値(Williams検定)	-	0.003*	0.003*

* : p<0.025

最終評価時(投与12週間後)におけるオン時のUPDRS part IIIスコアの変化

		プラセボ群	20mg群	40mg群
第Ⅲ相二重盲検試験				
被験者数		123	120	123
ベースライン	平均値±標準偏差	21.6±11.6	21.3±10.8	20.7±11.0
最終評価時-ベースライン	最小二乗平均値	-2.8	-3.7	-4.9
	95%信頼区間	-3.8, -1.8	-4.7, -2.8	-5.8, -3.9
本剤投与群-プラセボ投与群	最小二乗平均値	-	-0.9	-2.0
	95%信頼区間	-	-2.3, 0.4	-3.4, -0.7
	p値(Williams検定)	-	0.086NS	0.001*

* : p<0.025, NS : 有意差なし

2. 安全性

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に本剤を12週間投与した国内プラセボ対照比較試験(前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験)において、本剤20mg投与及び40mg投与による「精神障害」(MedDRA/Jの器官別大分類)の有害事象発現割合は、プラセボ投与、本剤20mg投与及び40mg投与でそれぞれ3.6%(10/275例)、5.5%(15/272例)及び10.1%(28/277例)であった。

【薬効薬理】

本剤はアデノシンA_{2A}受容体拮抗薬であり、線条体及び淡蒼球において当該受容体を遮断することによりパーキンソン病に対する治療効果を発現する。

1. 薬理作用

- (1) 本剤はレセルピン処置マウスの運動障害であるカタレプシー反応を改善する。本剤をレボドパと併用すると、カタレプシー改善作用は増強される¹⁶⁾。
- (2) 本剤はパーキンソン病モデルである1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)処置マーモセットの自発運動量を増加させ、運動機能障害を改善する。本剤をレボドパと併用するとその作用は増強され、作用持続時間が延長される^{17), 18)}。
- (3) 本剤はMPTP処置マーモセットのレボドパによる不随意運動の強度に影響しない¹⁹⁾。

2. 作用機序

- (1) 本剤はヒト組換えアデノシンA_{2A}受容体に対し、高い親和性を示すが、ヒト組換えアデノシンA₁, A₃受容体への親和性は低い(*in vitro*)²⁰⁾。
- (2) 本剤はPC-12細胞においてアデノシンA_{2A}作用薬CGS21680によるcAMP蓄積増加作用を阻害する(*in vitro*)²¹⁾。
- (3) ラットのパーキンソン病モデルである黒質線条体片側破壊ラットにおいて、増加している淡蒼球ガンマアミノ酪酸(GABA)細胞外濃度を減少させる²²⁾。

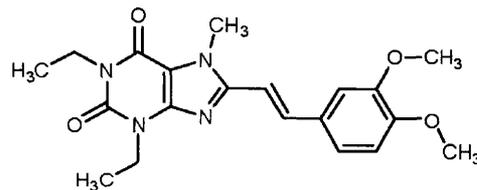
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: イストラデフィリン Istradefylline

化学名: (E)-8-(3,4-Dimethoxystyryl)-1,3-diethyl-7-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

分子式: C₂₀H₂₄N₄O₄ = 384.43

化学構造式:



性状: 淡黄緑色の結晶性の粉末である。

融点: 192.9°C

分配係数: logP_{oct} = 3.5

測定法: フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.0緩衝液

【取扱い上の注意】

本剤は光安定性の確保のためフィルムコーティングを施しているため、粉砕して使用しないこと。

【包装】

ノウリアスト錠20mg：[PTP] 30錠（10錠×3）、
100錠（10錠×10）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 1) 社内資料：長期反復投与毒性試験及びがん原性試験における肺の変化
- 2) 社内資料：静脈内自己投与による強化効果の検索に関する試験
- 3) 社内資料：長期反復投与毒性試験及びがん原性試験における脳の前質沈着
- 4) 社内資料：ヘアレスラットを用いた光毒性試験
- 5) 社内資料：単回投与時の薬物動態試験（国内・健康成人）
- 6) 社内資料：反復投与時の薬物動態試験（国内・健康成人）
- 7) Brooks DJ, et al.: Synapse, **62**, (9), 671, (2008) 023-112
- 8) 社内資料：マスバランス試験（海外・健康成人）
- 9) 社内資料：薬物動態試験（海外・肝機能低下患者）
- 10) 社内資料：薬物動態試験（海外・腎機能低下患者）
- 11) 社内資料：相互作用試験（海外・ミダゾラム/ケトコナゾール）
- 12) 社内資料：相互作用試験（海外・アトルバスタチン）
- 13) 社内資料：相互作用試験（海外・ジゴキシン）
- 14) 社内資料：薬物動態試験（海外・喫煙者）
- 15) 社内資料：第Ⅲ相二重盲検試験（国内・パーキンソン病患者）
- 16) 社内資料：マウスにおけるレセルピン誘発カタレプシー改善作用
- 17) 社内資料：MPTP処置マーモセットに対する運動機能障害改善作用
- 18) 社内資料：MPTP処置マーモセットにおけるレボドパとの併用効果
- 19) 社内資料：MPTP処置マーモセットの不随意運動に対する作用
- 20) 社内資料：アデノシン受容体に対する親和性
- 21) 社内資料：アデノシン_{A_{2A}}受容体に対する機能試験
- 22) 社内資料：黒質線条体片側破壊ラットにおける淡蒼球ガンマアミノ酪酸濃度測定

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
電話 03(3282)0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03(3282)0102
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6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、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

(報道発表用)

1	販 売 名	オングリザ錠 2.5 mg, オングリザ錠 5 mg
2	一 般 名	サキサグリブチン水和物
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成分・分量	オングリザ錠 2.5 mg : 1 錠中, サキサグリブチン水和物をサキサグリブチンとして 2.5 mg 含有 オングリザ錠 5 mg : 1 錠中, サキサグリブチン水和物をサキサグリブチンとして 5 mg 含有
5	用法・用量	通常, 成人にはサキサグリブチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお, 患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。
6	効能・効果	2 型糖尿病
7	備 考	本剤は, DPP-4 阻害薬である。 添付文書 (案) は別紙として添付。

2013年2月作成

添付文書（案）

選択的 DPP-4 阻害剤

—2型糖尿病治療剤—

日本標準商品分類番号

87 3969

オングリザ[®]錠2.5mg

オングリザ[®]錠 5mg

サキサグリプチン水和物錠

ONGLYZA[®] tablets 2.5^{mg}・5^{mg}

	オングリザ [®] 錠2.5mg	オングリザ [®] 錠5mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2009年7月	

貯 法：室温保存

(プラスチックボトル包装品：使用の都度キャップをしっかり締めること。)

(PTP包装品：アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。)

使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

【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. 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正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、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
オングリザ錠 2.5 mg	1錠中サキサグリ プチン水和物2.64 mg (サキサグリプチ ンとして2.5 mg)	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、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、黄色三酸化鉄、塩酸 (pH調整剤)、水酸化ナトリウム (pH 調整剤)
オングリザ錠 5 mg	1錠中サキサグリ プチン水和物5.29 mg (サキサグリプチ ンとして5 mg)	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、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、三酸化鉄、塩酸 (p H調整剤)、水酸化ナトリウム (pH調整 剤)

2. 性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
オングリザ錠 2.5mg	淡黄色の フィルムコーティ ング錠		8.2	4.2	約240
オングリザ錠 5mg	淡紅色の フィルムコーティ ング錠		8.2	4.2	約240

【効能・効果】

2 型糖尿病

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- (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) 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。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を

有する疾患があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人にはサキサグリプチンとして5 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2.5 mgを1日1回経口投与することができる。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、2.5 mgに減量すること。（〔薬物動態〕の項参照）

	血清クレアチニン [*] (mg/dL)	クレアチニン クリアランス (Cr, mL/min)	投与量
中等度以上の 腎機能障害患者	男性：> 1.4 女性：> 1.2	< 50	2.5mg、1日1回

※クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢60歳、体重65kg）

【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) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項及び〔薬物動態〕の項参照）
- (2) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(1)」の項、「3. 相互作用」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用(1)低血糖症」の項参照）
- (3) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 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
- (4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕（「4. 副作用(1)重大な副作用(4)腸閉塞」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合に低血糖症状を起こすおそれがあるため、これらの薬剤との併用時に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、速効型インスリン分泌促進剤又は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。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤については、

併用時の低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1. 慎重投与(2)」の項、「3. 相互作用」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 1)低血糖症」の項参照）

- (2) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (3) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、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、体重の推移、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。
- (4) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。
- (5) めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3.相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、主要活性代謝物を生成する。本剤の腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース、ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩 チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン塩酸塩 GLP-1アナログ製剤 リラグルチド、エキセナチド インスリン製剤	糖尿病用薬との併用により、低血糖症状が起こるおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は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。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤については、併用時の低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1. 慎重投与(2)」の項、「2. 重要な基本的注意(1)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用1)低血糖症」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には、通常は糖質を含む食品等を摂取するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系薬剤 等	血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、血糖降下作用が増強し、さらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、血糖降下作用が減弱し、血糖値が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
CYP3A4/5阻害剤 イトラコナゾール 等	CYP3A4/5阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には、必要に応じて本剤を減量するなど注意すること。	CYP3A4/5に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。（「薬物動態」の項参照）

4. 副作用

国内で実施した2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、安全性解析対象1,237例中221例（17.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、低血糖症29例（2.3%）、便秘19例（1.5%）、発疹15例（1.2%）等であった。

(1)重大な副作用

1)低血糖症：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（速効型インスリン分泌促進剤併用時10.5%、スルホニルウレア剤併用時8.2%、チアゾリジン系薬剤併用時1.9%、ビグアナイド系薬剤併用時1.7%、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時0.9%）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症（0.5%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来した例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常は糖質を含む食品等を摂取するが、α-グルコシダーゼ阻害剤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投与すること。（「1. 慎重投与(2)」の項、「2. 重要な基本的注意(1)」の項及び「3. 相互作用」の項参照）

2)急性肺炎（頻度不明）：急性肺炎があらわれることがあるので、肺炎の症状について説明し、観察を十分に行うこと。もし、持続的な激しい腹痛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)過敏症反応（頻度不明）：アナフィラキシー、血管浮腫及び皮膚剥脱等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)腸閉塞（0.5%未満）：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。（「1. 慎重投与(4)」の項参照）

(2) その他の副作用

種類/頻度	0.5~2%未満	0.5%未満	頻度不明*
神経系障害	めまい	頭痛	
眼障害		白内障、霧視	
心臓障害		動悸、期外収縮、心電図T波逆転	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽	副鼻腔炎
胃腸障害	便秘、下痢、腹部不快感、胃炎	腹部膨満、腹痛、逆流性食道炎、胃腸炎、悪心、嘔吐、消化不良、口内炎、口唇炎、便潜血	
肝胆道系障害	肝機能異常（ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇等）		
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、そう痒	蕁麻疹、ざ瘡、冷汗	
全身障害		浮腫、筋痙攣、倦怠感、無力症	
代謝異常		2型糖尿病悪化、高尿酸血症、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、血中ブドウ糖減少、グリコヘモグロビン増加、CK(CPK)上昇	
血液		貧血、白血球数増加、血小板数減少	
その他		高血圧、頻尿、高カリウム血症、胸痛、白癬、腎結石、鼻出血、甲状腺腫瘍、尿路感染	

*：海外において認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。また、患者の腎機能障害の程度に応じて適切な用量調節を行うこと。
 (《用法・用量に関連する使用上の注意》の項及び【薬物動態】の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人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。[動物試験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]
- (3) ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖毒性試験においては、催奇形性も母動物毒性も認められていないが、メトホルミンとの併用投与による生殖毒性試験において、ラットでは本剤との関連性は不明であるが胎児に催奇形性(頭蓋脊椎破裂)が、ウサギでは母動物毒性(致死、流産)が認められた。

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状: 海外臨床試験において、400 mg投与された健康成人において、頭痛、鼻閉等の症状が報告されている。

処置: 過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、患者の状態により適切な処置を行うこと。なお、サキサグリブチン及び主要活性代謝物は、血液透析(4時間)によりそれぞれ投与量の4%及び19%が除去される。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

カニクイザルを用いた3ヵ月までの反復経口投与毒性試験において、2 mg/kg/日以上用量(AUCはヒトに1日1回5 mg投与したときの4.6倍以上)で末梢部位(尾、指、陰囊、鼻)の皮膚に病変(痂皮、潰瘍)が認められた。しかしながら、同様の皮膚毒性所見は他の動物種(マウス、ラット及びウサギ)並びにヒトでは報告されていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に本剤1、2.5、5 mgを空腹時単回経口投与した時の未変化体の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。また、主要活性代謝物はそれぞれ図1及び表2に示す¹⁾。

(本剤の承認された用量は1日1回5 mg又は2.5 mgである。)

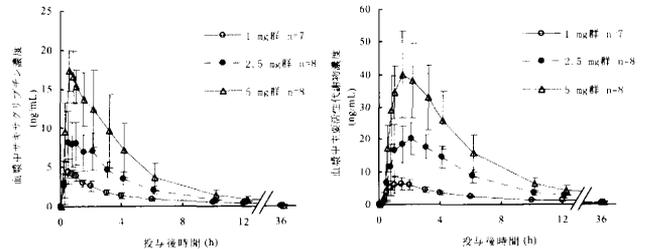


図1 サキサグリブチン1、2.5、5 mg 空腹時単回経口投与時の未変化体及び主要活性代謝物の平均血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差)

表1 サキサグリブチン空腹時単回経口投与時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2,α} (h)
1mg	4.8 ± 1.2	18.8 ± 3.8	0.8 (0.5, 2.0)	6.0 ± 2.1
2.5 mg	9.8 ± 2.7	41.4 ± 10.2	0.8 (0.5, 2.0)	6.8 ± 0.8
5 mg	18.7 ± 3.4	78.6 ± 25.6	0.8 (0.5, 2.0)	6.5 ± 1.0

平均値 ± 標準偏差、t_{max}: 中央値(最小値、最大値)

表2 サキサグリブチン空腹時単回経口投与時の主要活性代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2,α} (h)
1mg	6.8 ± 1.9	50.9 ± 7.6	1.5 (1.0, 2.0)	10.8 ± 0.7
2.5 mg	21.0 ± 5.6	148.1 ± 28.9	2.0 (1.0, 3.0)	9.4 ± 0.8
5 mg	44.4 ± 12.2	267.9 ± 65.7	1.5 (0.8, 3.0)	8.6 ± 1.3

平均値 ± 標準偏差、t_{max}: 中央値(最小値、最大値)

また、2型糖尿病患者に本剤5mgを朝食前単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後0.8時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は7.0時間であった。一方、血漿中の主要活性代謝物は投与後1.0時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は7.0時間であった²⁾。

(2) 反復投与

健康成人に本剤10 mgを1日1回7日間朝食前反復投与した時及び2型糖尿病患者に本剤5 mgを1日1回14日間反復投与した時、C_{max}、AUC_{0-∞}及びC_{min}から算出したサキサグリブチン及び主要活性代謝物の累積係数の平均値は約1であり、反復投与による累積はほとんど認められなかった^{1, 2)}。(本剤の承認された用量は1日1回5 mg又は2.5 mgである。)

(3) 食事の影響

健康成人(25例)に本剤5 mgを食後に単回経口投与した時、空腹時と比較して、サキサグリブチンのC_{max}は7.7%減少し、AUC_{0-∞}は14.0%増加した(表3)³⁾。

表3 サキサグリブチン5 mg 単回経口投与時のサキサグリブチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2,α} (h)
空腹時	34.5 ± 9.8	98.5 ± 16.0	0.5 (0.3, 2.0)	6.6 ± 1.2
食後	32.0 ± 9.1	112.2 ± 16.6	1.0 (0.5, 2.0)	6.5 ± 1.1

平均値 ± 標準偏差、t_{max}: 中央値(最小値、最大値)

2. 蛋白結合率

平衡透析法により測定したところ、サキサグリブチン及び主要活性代謝物の非結合型分率はほぼ100%であり、ヒト血清中蛋白にほとんど結合しなかった⁴⁾。

3. 代謝酵素

- (1) サキサグリブチンはヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4/5により代謝される(*in vitro*)⁵⁾。
- (2) サキサグリブチン及び主要活性代謝物はいずれも*in vitro*でCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4を阻害せず⁶⁾、CYP1A2、2B6、2C9及び3A4を誘導しなかった⁷⁾。

4. 排泄（参考：一部外国人による成績）

- (1) 日本人健康成人に本剤5 mgを空腹時単回投与したときのサキサグリブチン及び主要活性代謝物の投与後24時間までの尿中排泄率は、それぞれ15.8%及び22.2%であった。また、サキサグリブチンの腎クリアランスは10.61 L/h (177 mL/min) であり、サキサグリブチンの腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される¹⁾。
- (2) サキサグリブチンは、腎臓及び肝臓の両経路により排泄される。外国人健康成人に¹⁴C標識した本剤50 mgを単回投与したとき、投与後168時間までに投与放射能の75%が尿中に排泄され、22%が糞中に排泄された。尿中に排泄されたサキサグリブチン及び主要活性代謝物の割合は、投与放射能のそれぞれ24%及び36%であった。一方、糞中に排泄されたのは大部分がサキサグリブチンの酸化代謝物であり、サキサグリブチンの割合は投与量の約0.5%であった⁸⁾。
- (3) *in vitro*において、サキサグリブチンと主要活性代謝物は、有機アニオントランスポーター (OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3)、有機カチオントランスポーター (OCT1、OCT2)、及びペプチドトランスポーター (PEPT1、PEPT2) の基質とならない⁹⁾。また、サキサグリブチンはP糖蛋白の基質であるが、主要活性代謝物はP糖蛋白の基質ではない¹⁰⁾。

5. 腎機能障害患者（参考：外国人による成績）¹¹⁾

腎機能の程度が異なる成人（40名）に本剤10 mgを単回経口投与したときのサキサグリブチンのAUC₀₋₂₄は、腎機能正常者に比べて、軽度（Cr: 50~80 mL/min）、中等度（Cr: 30~50 mL/min）、重度（Cr: 30 mL/min未満）の腎機能障害患者でそれぞれ1.2倍、1.4倍、2.1倍になった。主要活性代謝物のAUC₀₋₂₄は、腎機能正常者に比べて、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者でそれぞれ1.7倍、2.9倍、4.5倍になった。また、血液透析によりサキサグリブチン及び主要活性代謝物は体循環から除去され、4時間の血液透析により投与量のそれぞれ4%及び19%が除去された。

6. 肝機能障害患者（参考：外国人による成績）¹¹⁾

肝機能の程度が異なる成人（36名）に本剤10 mgを単回経口投与したときのサキサグリブチンのAUC₀₋₂₄は、肝機能正常者に比べて、軽度（Child-Pugh分類A）、中等度（Child-Pugh分類B）、重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者でそれぞれ10%、38%、77%増加した。一方、主要活性代謝物のAUC₀₋₂₄は、肝機能正常者に比べて、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者でそれぞれ22%、7%、33%低下した。サキサグリブチン及び主要活性代謝物のC_{max}には肝機能障害による明らかな影響はみられなかった。サキサグリブチンのC_{max}は、肝機能正常者に比べて軽度、中等度、重度肝機能障害患者でそれぞれ8%増加、2%増加及び6%低下した。一方、主要活性代謝物のC_{max}は、肝機能正常者に比べて、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者でそれぞれ18%、16%、59%低下した。

7. 高齢者（参考：外国人による成績）¹²⁾

健康な高齢者（65歳以上）及び若年者（18~40歳）に本剤10 mgを単回経口投与したときの高齢者におけるサキサグリブチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、若年者に比べてそれぞれ23%及び59%高かった。一方、高齢者における主要活性代謝物のC_{max}は、若年者に比べて7%低く、AUC₀₋₂₄は35%高かった。

8. 薬物間相互作用（参考：外国人による成績）

(1) ジルチアゼム、ケトコナゾール（CYP3A4/5阻害剤）¹³⁾

健康成人に本剤10 mgとジルチアゼム360 mg/日を併用投与したとき、サキサグリブチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ63%及び109%増加した。これに伴い主要活性代謝物のC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ43%及び34%低下した。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量（AUC₀₋₂₄）の上昇は平均21%であった。健康成人に本剤100 mgとケトコナゾール400 mg/日を併用投与したとき、サキサグリブチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ62%及び145%増加した。これに伴い主要活性代謝物のC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ95%及び88%低下した。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量（AUC₀₋₂₄）の上昇は平均13%であった。

(2) リファンピシン（CYP3A4/5誘導剤）¹⁴⁾

健康成人に本剤5 mgとリファンピシン600 mg/日を併用投与したとき、サキサグリブチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ53%及び76%低下

した。また、主要活性代謝物のC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ39%及び3%増加した。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量（AUC₀₋₂₄）の低下は平均27%であった。DPP-4活性阻害率のAUC₀₋₂₄については、リファンピシン併用投与の影響はみられなかった。

(3) その他の薬剤との併用（外国人データ）^{13, 15~18)}

健康成人に本剤と各種薬剤を併用した場合、未変化体及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータが受ける影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量	幾何平均値の比（併用時 / 非併用時） 相互作用なし=1.00			
			サキサグリブチン		主要活性代謝物	
			AUC [†]	C _{max}	AUC [†]	C _{max}
メトホルミン	1000 mg 単回投与	100 mg 単回投与	0.98	0.79	0.99	0.88
グリブライド	5 mg 単回投与	10 mg 単回投与	0.98	1.08	ND	ND
ピオグリタゾン	45 mg 1日1回、 10日間	10 mg 1日1回、 5日間	1.11	1.11	ND	ND
ジゴキシン	0.25 mg 1日1回、 7日間 [§]	10 mg 1日1回、 7日間	1.05	0.99	1.06	1.02
シンバスタチン	40 mg 1日1回、 8日間	10 mg 1日1回、 4日間	1.12	1.21	1.02	1.08
オメプラゾール	40 mg 1日1回、 5日間	10 mg 単回投与	1.13	0.98	ND	ND
Maalox Max [‡]	水酸化アルミニウム：2400 mg 水酸化マグネシウム：2400 mg シメチコン：240 mg 単回投与	10 mg 単回投与	0.97	0.74	ND	ND
ファモチジン	40 mg 単回投与	10 mg 単回投与	1.03	1.14	ND	ND

† AUCについては、単回投与の場合はAUC₀₋₂₄、反復投与の場合はAUC_τを用いた。

‡ 1名の被験者を除いた結果。

§ ジゴキシン投与1日目は0.25 mg錠を6時間ごとに計4回、投与2日目は0.25 mg錠を12時間ごとに計2回、投与3~7日目は0.25 mg錠を1日1回投与した。

ND=not determined

また、健康成人に本剤と各種薬剤を併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態パラメータに与える影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量	幾何平均値の比 （併用時 / 非併用時） 相互作用なし=1.00	
			AUC [†]	C _{max}
メトホルミン	1000 mg 単回投与	100 mg 単回投与	1.20	1.09
グリブライド	5 mg 単回投与	10 mg 単回投与	1.06	1.16
ピオグリタゾン	45 mg 1日1回、10日間	10 mg 1日1回、5日間	1.08	1.14
ジゴキシン	0.25 mg 1日1回、7日間 [§]	10 mg 1日1回、7日間	1.06	1.09
シンバスタチン	40 mg 1日1回、8日間	10 mg 1日1回、4日間	1.04 ^a 1.16 ^b	0.88 ^a 1.00 ^b
ジルチアゼム	360 mg 1日1回、9日間	10 mg 単回投与	1.10	1.16
ケトコナゾール	200 mg 1日2回、9日間	100 mg 単回投与	0.87	0.84
Ortho-cyclen [®]	エチニルエストラジオール 0.035 mg 及び norgestimate 0.250 mg、 21日間	5 mg 1日1回、21日間	1.07 ^c 1.10 ^d 1.13 ^e	0.98 ^c 1.09 ^d 1.17 ^e

† AUCについては、単回投与の場合はAUC₀₋₂₄、反復投与の場合はAUC_τを用いた。

§ ジゴキシン投与1日目は0.25 mg錠を6時間ごとに計4回、投与2日目は0.25 mg錠を12時間ごとに計2回、投与3~7日目は0.25 mg錠を1日1回投与した。

a シンバスタチン、b シンバスタチン酸、c エチニルエストラジオール、d ノルエルゲストロミン、e ノルゲストレル

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) 用量反応試験

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤¹²⁾、2.5、5 mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与した。主要評価項目のHbA1c（JDS値）の変化量は、

サキサグリプチンの用量の増加に伴い増加し、サキサグリプチン5 mg群はプラセボ群と比べて有意な差が認められた (表4)¹⁹⁾。

表4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果

投与群	HbA1c (JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ (n=87)	-0.07	-	0.9	-
サキサグリプチン5 mg (n=81)	-0.88	-0.81*	-16.6	-17.5*

* : p < 0.0001, Dunnett検定

注) 本剤の承認された用量は1日1回5 mg又は2.5 mgである。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤2.5、5 mg又はプラセボを1日1回24週間経口投与した。主要評価項目のHbA1c (JDS値) の変化量は、サキサグリプチンの用量の増加に伴い増加し、サキサグリプチン5 mg群はプラセボ群と比べて有意な差が認められた (表5)²⁰⁾。

表5 プラセボ対照二重盲検比較試験 (24週時) の結果

投与群	HbA1c (JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後2時間血糖 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ (n=90)	0.28	-	3.2	-	4.3	-
サキサグリプチン5 mg (n=97)	-0.33	-0.61***	-7.0	-10.2**	-21.7	-26.0***

* : 食事 (テストミール) 負荷試験時のデータ

** : p < 0.05, Dunnett 検定

*** : p < 0.0001, Dunnett 検定

(3) 長期投与試験

上記(2)のプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した患者を対象に本剤2.5、5 mgを継続投与した結果、52週間にわたって効果が持続した (表6)²¹⁾。

表6 長期継続単独療法試験 (52週時) の結果 (投与前からの変化量)

投与群	HbA1c (JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	最低値 (最低値時期)	最終評価時点値 (52週)	最低値 (最低値時期)	最終評価時点値 (52週)
サキサグリプチン5 mg (n=97)	-0.42 (36週)	-0.35 (52週)	-16.3 (36週)	-3.3 (52週)

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤5 mgを1日1回52週間経口投与した。投与開始初期からHbA1c (JDS値) 及び空腹時血糖が低下し始め、投与52週間にわたって効果が持続した (表7)²²⁾。

表7 非盲検単独療法試験 (52週時) の結果 (投与前からの変化量)

投与群	HbA1c (JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	最低値 (最低値時期)	最終評価時点値 (52週)	最低値 (最低値時期)	最終評価時点値 (52週)
サキサグリプチン5 mg (n=125)	-0.86 (28週)	-0.50 (52週)	-20.6 (16週)	-4.9 (52週)

2. 経口糖尿病薬との併用療法

非盲検併用療法長期投与試験

食事療法、運動療法に加えて、経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤5 mgを1日1回52週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期からHbA1c (JDS値) 及び空腹時血糖が低下し始め、52週間にわたって効果が持続した (表8)。52週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は、速効型インスリン分泌促進剤併用時10.5% (6/57例)、スルホニル尿素剤併用時8.2% (15/183例)、チアゾリジン系薬剤併用時1.9% (2/108例)、ピグアナイド系薬剤併用時1.7% (2/116例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時0.9% (1/113例) であった²³⁾。

表8 非盲検併用療法試験 (52週時) の結果 (投与前からの変化量)

	HbA1c (JDS値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	最低値 (最低値時期)	最終評価時点値 (52週)	最低値 (最低値時期)	最終評価時点値 (52週)
スルホニル尿素剤併用 (n=182)	-0.55 (12週)	-0.49 (52週)	-13.8 (4週)	-10.7 (52週)
α -グルコシダーゼ阻害剤併用 (n=111)	-0.90 (44週)	-0.82 (52週)	-29.8 (40週)	-23.8 (52週)
ピグアナイド系薬剤併用 (n=116)	-0.67 (48週)	-0.62 (52週)	-18.2 (44週)	-15.2 (52週)
チアゾリジン系薬剤併用 (n=108)	-0.54 (48週)	-0.50 (52週)	-19.1 (44週)	-11.4 (52週)
速効型インスリン分泌促進剤併用 (n=57)	-0.61 (48週)	-0.59 (52週)	-16.5 (40週)	-13.2 (52週)

【薬効薬理】

1. 作用機序

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は食事の摂取により腸管から分泌されるホルモンであり、インスリン分泌増強作用及びグルカゴン分泌抑制作用を介して、生体内の血糖恒常性維持に重要な役割を果たす²⁴⁾。本剤はGLP-1を分解するDPP-4活性を阻害することにより活性型GLP-1の血中濃度を上昇させ、インスリン分泌促進作用を介して血糖低下作用を発揮する^{25, 26)}。

2. 薬理作用

(1) DPP-4活性阻害作用及び活性型GLP-1濃度増加作用

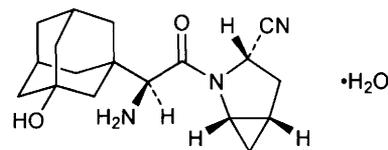
- 1) ヒトDPP-4 (腎臓由来) 活性を阻害し (*in vitro*)、サキサグリプチン及び主要活性代謝物のKi値は、それぞれ1.3+0.31 nmol/L及び2.6±1.0 nmol/Lであった²⁷⁾。
- 2) 正常ラットを用いた経口グルコース負荷試験において、本剤の単回投与により血漿中の活性型GLP-1濃度が上昇した²⁶⁾。
- 3) 2型糖尿病患者において、本剤5mgの1日1回投与により血漿中DPP-4活性が阻害され、血漿中活性型GLP-1濃度が増加した²¹⁾。

(2) 耐糖能改善及び食後血糖改善作用

- 1) 肥満かつ耐糖能異常を呈するZucker Fattyラットを用いた経口グルコース負荷試験において、本剤の単回投与により血糖値上昇が抑制された²⁵⁾。
- 2) 食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者において、本剤5 mgの1日1回14日間朝食前投与により、朝食後及び夕食後の血糖値上昇が抑制された²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：サキサグリプチン水和物 [Saxagliptin Hydrate (JAN)]
 化学名：(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1.3⁷]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydrate
 構造式：



分子式：C₁₈H₂₅N₃O₂·H₂O

分子量：333.43

性状：白色～淡黄色又は淡褐色の粉末であり、塊を含む場合がある。
 エタノール (95) にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

本剤は無包装状態で高温・高湿により影響を受けることが認められたため、無包装又は分包の場合は特に注意すること。

【包装】

オングリザ錠 2.5 mg : [PTP]100錠 (10錠×10), 500錠 (10錠×50)
 [バラ]100錠, 500錠

オングリザ錠 5 mg : [PTP]100錠 (10錠×10), 500錠 (10錠×50)
 [バラ]100錠, 500錠

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 社内資料（単回及び反復経口投与試験），2008
- 2) 社内資料（臨床薬理試験），2010
- 3) 社内資料（食事の影響の検討），2010
- 4) 社内資料（ヒト及び各種動物における血清蛋白結合試験），2008
- 5) 社内資料（ヒト及び各種動物における*in vitro* 代謝試験），2007
- 6) 社内資料（ヒトにおける*in vitro* CYP阻害試験），2006
- 7) 社内資料（ヒトにおける*in vitro* CYP誘導試験），2006
- 8) 社内資料（¹⁴C標識体単回投与試験），2004
- 9) 社内資料（ヒトにおける*in vitro* 取り込みトランスポーター試験），2007
- 10) 社内資料（ヒトにおける*in vitro* P-gpトランスポーター試験），2007
- 11) Boulton DW, et al. : Clin Pharmacokinet, 50, 253-265, 2011
- 12) 社内資料（年齢及び性別の影響），2005
- 13) Patel CG, et al. : Clin Pharmacol, 2, 13-25, 2011
- 14) Upreti VV, et al. : Br J Clin Pharmacol, 72, 92-102, 2011
- 15) Patel CG, et al. : Diabetes Obes Metab, 13, 604-614, 2011
- 16) 社内資料（ゾギキシンとの相互作用），2006
- 17) 社内資料（Maalox Max®, ファモチジン, オメプラゾールとの相互作用），
2006
- 18) 社内資料（Ortho-cyclenとの相互作用），2009
- 19) 社内資料（用量反応試験），2009
- 20) 社内資料（単独療法検証試験），2010
- 21) 社内資料（単独療法継続長期投与試験），2011
- 22) 社内資料（単独療法長期投与試験），2011
- 23) 社内資料（併用療法長期投与試験），2012
- 24) Drucker D, et al. : Lancet., 368, 1696-1705, 2006
- 25) 社内資料（*in vivo*における薬理作用），2001
- 26) 社内資料（血漿中活性型GLP-1濃度に対する作用），2001
- 27) 社内資料（DPPに対する阻害作用），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

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

(新聞発表用)

1	販売名	メトレプレチン皮下注用11.25 mg 「シオノギ」
2	一般名	メトレプレチン (遺伝子組換え)
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	1瓶中にメトレプレチン (遺伝子組換え) 11.25 mgを含有
5	用法・用量	通常、メトレプレチンとして、男性には0.04 mg/kg、18歳未満の女性には0.06 mg/kg、18歳以上の女性には0.08 mg/kgを1日1回皮下注射する。 投与はそれぞれ0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。 なお、症状に応じて適宜減量する。
6	効能・効果	脂肪萎縮症
7	備考	本剤は、ヒトレプレチンのN末端がメチオニル化されたヒトレプレチンアナログである。 添付文書 (案) は別紙として添付 希少疾病用医薬品 (平成24年6月13日付 薬食審査発0613第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

貯 法：遮光・2～8℃で保存
 使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤

処方せん医薬品^{注1)}

メトレプチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」

注射用メトレプチン（遺伝子組換え）

Metreleptin 「SHIONOGI」



注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	メトレプチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」	
成分・含量 (1 瓶中)	メトレプチン（遺伝子組換え） 11.25mg	
添加物	グリシン	45.0mg
	精製白糖	22.5mg
	ポリソルベート 20	0.225mg
	L-グルタミン酸	3.310mg
	水酸化ナトリウム	

2. 性状

販売名	メトレプチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」	
性状・剤形	白色の軽質の塊である。（注射剤）	
pH	4.05～4.45 本剤 1 瓶に注射用水 2.2 mL を加え溶解した場合	
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 1 本剤 1 瓶に注射用水 2.2 mL を加え溶解した場合	

【効能・効果】

脂肪萎縮症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤は、インスリン抵抗性を有する脂肪萎縮症と診断された患者にのみ使用すること。
- 糖尿病、高インスリン血症又は高トリグリセライド血症を有しない脂肪萎縮症患者に対する有効性は確立していない。
- HIV に関連する脂肪萎縮症における有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、メトレプチンとして、男性には 0.04mg/kg、18 歳未満の女性には 0.06mg/kg、18 歳以上の女性には 0.08mg/kg を 1 日 1 回皮下注射する。

投与はそれぞれ 0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kg から投与開始し、1 ヶ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。

なお、症状に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

性別及び年齢別の投与量：

	開始用量	維持用量
男性	0.02mg/kg	0.04mg/kg
女性（18 歳未満）	0.03mg/kg	0.06mg/kg
女性（18 歳以上）	0.04mg/kg	0.08mg/kg

注射液の調製法：本剤 11.25mg（1 瓶）に注射用水 2.2mL を加えて溶解すること。溶解後は速やかに使用すること。

【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）
 - 重度の血液異常（好中球減少症等）のある患者〔海外臨床試験において、T 細胞性リンパ腫が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
 - 膵炎及び高トリグリセライド血症の既往のある患者〔海外臨床試験において、本剤の突然の中止後に急性膵炎が起きたとの報告がある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
 - 腎機能障害のある患者〔主に腎で排泄されると考えられるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
 - 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 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
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取者
 - 「相互作用」の項に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用
 - 低血糖を起こすと事故につながるおそれのある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照。また、低血糖をおこすおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 海外臨床試験において、膵炎及び高トリグリセライド血症の既往歴のある患者で、本剤の突然の中止後に急性膵炎が起きたとの報告がある。投与を中止する場合には、持続する重度の腹痛、背部への放散痛等の症状を十分に観察し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。また、血中トリグリセライドの推移を観察するとともに、必要に応じて脂質異常症治療薬の投与開始あるいは用量調節を行うこと。
 - 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族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。臨床試験において、インスリン製剤を併用した場合に低血糖が報告されている。インスリン製剤又は糖尿病用薬と併用する場合には、血糖値の推移を観察するとともに、必要に応じてインスリン製剤又は糖尿病用薬を減量すること。
 - 本剤の適用はあらかじめ食事療法、運動療法を十分に行った上で考慮すること。
 - 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、臨床検査値等に留意の上、常に投与継続の可否、他の薬剤の併用の必要性等に注意すること。
 - 脂肪萎縮症の治療に精通した医師のもとで治療を行うこと。
 - 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
 - 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、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、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、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場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

- 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 3) 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。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- 4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。
- 7) 海外臨床試験において、後天性脂肪萎縮症患者にT細胞性リンパ腫が報告されている。本剤との因果関係は不明であるが、T細胞性リンパ腫等の発現には注意すること。

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
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 アナログ	インスリン製剤との併用により低血糖が起こることがあり、その他の糖尿病用薬との併用でも低血糖のおそれがあるため、注意すること。	共に血糖降下作用を有する。

4. 副作用

承認時における国内の安全性評価対象例 15 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 13 例（87%）に認められた。主なものは、腫脹・疼痛・そう痒・発赤等の注射部位反応 8 例（53%）であった。

(1) 重大な副作用

過敏症（頻度不明^{*}）：蕁麻疹、全身性発疹を含む過敏症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

種類\頻度	15%以上	15%未満	頻度不明 [*]
精神神経系		頭痛	
注射部位	腫脹・疼痛・そう痒・発赤等の注射部位反応		
その他		低血糖	悪心、疲労感、眩暈、脱毛、体重減少

※：海外臨床試験において認められた副作用に基づき記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。マウスで出生児数の減少、出生児の生存率低下、体重低下、発育遅延が報告されている。〕
- (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。〔本剤の乳汁中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- (1) **投与経路**：皮下注射にのみ使用すること。
- (2) **投与部位**：皮下注射は、腹部、大腿、上腕、臀部等に行うこと。注射部位は毎回変更すること。

9. その他の注意

- (1) 本剤投与後、本剤に対する抗体が発現することがある。海外臨床試験において、脂肪萎縮症患者 22 例で本剤に対する抗体を評価したところ、ベースライン時に抗体陰性であった 20 例のうち、12 例（60%）に抗体が発現した。抗体陽性患者において、中和活性は認められなかった。
- (2) イヌの反復皮下投与毒性試験で、臨床試験における血漿中濃度（AUC_{0-24h}）の約 10 倍で強膜及び膀胱粘膜の出血、1 倍以下で歯肉の局所出血がみられ、薬理作用との関連性が示唆されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

脂肪萎縮症患者 4 例にメトレレプチン（0.01～0.08mg/kg）を 1 日 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す。なお、血中レプチン濃度には、内因性レプチンとメトレレプチンが含まれる¹⁾。

表 1 薬物動態パラメータ

症例 No.	性別 年齢	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	T _{1/2,t} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
1	女 18 歳	0.02 ^{a)}	6.5	3.8	84.98	14.7	0.235
		0.04 ^{b)}	12.5	2.8	181.8	7.47	0.220
		0.08 ^{c)}	134	6.0	1541	4.45	0.0519
2	女 23 歳	0.02 ^{a)}	19.8	1.8	193.9	8.07	0.103
		0.04 ^{b)}	133	1.8	1029	5.28	0.0389
		0.08 ^{c)}	241	3.9	3385	11.3	0.0236
3	女 11 歳	0.015 ^{a)}	6.3	1.9	53.56	16.1	0.280
		0.03 ^{b)}	18.4	2.0	125.2	11.5	0.240
		0.06 ^{c)}	70.4	2.8	546.7	8.43	0.110
4	男 6 歳	0.01 ^{a)}	3.2	1.1	37.23	17.9	0.269
		0.02 ^{b)}	14.2	2.9	204.9	17.2	0.0976
		0.04 ^{c)}	36.4	5.8	582.6	23.3	0.0687

a) 投与開始から 4 週後までの投与量（投与開始後 4 週時点での結果）

b) 投与 4 週後から 8 週後までの投与量（投与量変更後 4 週時点での結果）

c) 投与 8 週後から 20 週後までの投与量（投与量変更後 12 週時点での結果）

2. 排泄

（参考）

マウスに単回静脈内投与したデータから、本剤は主に腎臓から排泄されることが示唆されている²⁾。

【臨床成績】

1. 国内の医師主導治験

国内の脂肪萎縮症患者 4 例を対象に、本剤（0.01～0.08mg/kg）を 1 日 1 回 5 ヶ月間連日皮下投与したときの HbA1c（JDS 値）、トリグリセライドの経時変化を表 2 に示す。HbA1c は投与前に比べすべての症例で低下した。トリグリセライドも投与前に比べ、正常値まで低下したが、症例 No. 4 では副腎皮質ステロイド投与により一時的に上昇した。なお、症例 No. 3 は投与前後ともに正常値であった。また、糖尿病治療薬及び（又は）高脂血症治療薬が本剤投与開始前から投与された 3 例の患者では、投与開始 2 ヶ月以内にそれら治療薬の投与が中止された¹⁾。

表 2 国内の医師主導治験での HbA1c 及びトリグリセライドの経時変化

症例 No.	年齢	HbA1c (%) (JDS 値)				トリグリセライド (mg/dL)			
		投与前	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月	投与前	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月
1	18 歳	8.6	5.5	4.8	4.8	210	55	55	62
2	23 歳	7.7	5.6	5.9	6.4	246	51	144	204
3	11 歳	5.8 ^{注 1)}	5.1	5.1	5.4	59	46	60	77
4	6 歳	5.8	5.0	5.1	5.2	180	83	131	382

注 1：登録時には HbA1c = 6.1

2. 国内の臨床研究（参考：承認外用法・用量を含む）

国内の脂肪萎縮症患者 11 例を対象に、本剤 (0.01~0.08 mg/kg) を 1 日 2 回に分割し、12 ヶ月間連日皮下投与したときの HbA1c (JDS 値, 平均値), トリグリセライド (平均値) の経時変化を表 3 に示す。本剤投与により、HbA1c 及びトリグリセライドは、投与前に比べ、投与 4, 8 及び 12 ヶ月後のすべての時点で有意に低下した³⁾。

表 3 国内の臨床研究での HbA1c 及びトリグリセライドの経時変化

項目	HbA1c (%) (JDS 値)				トリグリセライド (mg/dL)			
	投与前	4 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月	投与前	4 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月
例数	11	10	9	9	11	10	9	9
平均値	8.74	6.01*	5.89*	5.83*	395.4	102.2*	100.4*	88.7*
S.E.	0.62	0.41	0.24	0.31	185.9	16.4	21.9	13.4

* p<0.05 (対応のある t 検定: 投与前値との比較)

3. 海外の臨床試験（参考：承認外用法・用量を含む）

米国の脂肪萎縮症患者 54 例を対象に、本剤 (0.01~0.08 mg/kg) を 1 日 2 回分割、又は 1 日 1 回 12 ヶ月間連日皮下投与したときの HbA1c (NGSP 値, 平均値), トリグリセライド (平均値) の経時変化を表 4 に示す。本剤投与により、HbA1c (NGSP 値, 平均値) 及びトリグリセライド (平均値) は投与前値より低下した⁴⁾。

表 4 海外の臨床試験での HbA1c 及びトリグリセライドの経時変化

項目	HbA1c (%) (NGSP 値)				トリグリセライド (mg/dL)			
	投与前	4 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月	投与前	4 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月
例数	54	40	41	38	54	40	42	39
平均値	8.49	7.25	6.91	7.03	1185	489	391	349
S.E.	0.29	0.28	0.25	0.27	317	150	92	62

【薬効薬理】

糖尿病や高トリグリセライド血症、脂肪肝を特徴とする脂肪萎縮症では、脂肪組織の消失及び血中レプチンの欠乏が認められる^{5, 6)}。レプチンは、脂肪組織より分泌されるホルモンであり、マウス及びラットを用いた試験で、摂食抑制、エネルギー消費亢進、インスリン感受性亢進、脂質代謝亢進をもたらし、糖代謝又は脂質代謝において重要な役割を果たしていることが示唆されている^{7, 8)}。メトレレプチンはヒトレプチンの N 末端にメチオニンが 1 残基付加された遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：メトレレプチン (遺伝子組換え) (JAN)
Metreleptin (Genetical Recombination)

分子式：C₇₁₄H₁₁₆₇N₁₉₁O₂₂₁S₆

分子量：16155.44

化学構造式：アミノ酸 147 個からなるポリペプチドである。
Met-Val-Pro-Ile-Gln-Lys-Val-Gln-Asp-Asp-Thr-Lys-

Thr-Lue-Ile-Lys-Thr-Ile-Val-Thr-Arg-Ile-Asn-Asp-Ile-

Ser-His-Thr-Gln-Ser-Val-Ser-Ser-Lys-Gln-Lys-Val-Thr-

Gly-Lcu-Asp-Phe-Ile-Pro-Gly-Lcu-His-Pro-Ile-Lcu-Thr-

Leu-Ser-Lys-Met-Asp-Gln-Thr-Leu-Ala-Val-Tyr-Gln-Gln-

Ile-Lcu-Thr-Ser-Met-Pro-Ser-Arg-Asn-Val-Ile-Gln-Ile-

Ser-Asn-Asp-Leu-Glu-Asn-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-His-Val-

Leu-Ala-Phe-Ser-Lys-Ser-Cys-His-Leu-Pro-Trp-Ala-Ser-

Gly-Lcu-Glu-Thr-Lcu-Asp-Ser-Lcu-Gly-Gly-Val-Lcu-Glu-

Ala-Ser-Gly-Tyr-Ser-Thr-Glu-Val-Val-Ala-Leu-Ser-Arg-

Leu-Gln-Gly-Ser-Leu-Gln-Asp-Met-Leu-Trp-Gln-Leu-Asp-

Leu-Ser-Pro-Gly-Cys

性状： 無色澄明の液である。

【承認条件】

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、全投与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】

メトレレプチン皮下注用 11.25 mg 「シオノギ」: 1 瓶

【主要文献】

[文献請求番号]

- 社内資料 (国内の医師主導治験) []
- 社内資料 (両側腎摘出マウスにおける単回静脈内投与時の血清中メトレレプチン濃度) []
- 社内資料 (国内の臨床研究) []
- 社内資料 (海外の臨床試験) []
- Javor, E. D. et al. : Diabetes, 2005, 54, 1994 []
- Ebihara, K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 92, 532 []
- Farooqi, I. S. et al. : Am. J. Clin. Nutr., 2009, 89 (3), 980S []
- Friedman, J. M. : Am. J. Clin. Nutr., 2009, 89 (3), 973S []

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

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

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

ML 1

(新聞発表用)

1	販売名	イノベロン錠 100mg イノベロン錠 200mg
2	一般名	ルフィナミド
3	申請者名	エーザイ株式会社
4	成分・含量	イノベロン錠 100mg : 1錠中にルフィナミド 100mg を含有 イノベロン錠 200mg : 1錠中にルフィナミド 200mg を含有
5	用法・用量	4歳以上の小児 体重 15.0~30.0 kg の場合: 通常、ルフィナミドとして、最初の2日間は1日 200mg を1日2回に分けて食後に経口投与し、その後は2日ごとに1日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は1日 1000 mg とし、1日2回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。 体重 30.1 kg 以上の場合: 成人の用法・用量に従う。 成人 通常、ルフィナミドとして、最初の2日間は1日 400 mg を1日2回に分けて食後に経口投与し、その後は2日ごとに1日用量として 400 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1~50.0 kg の患者には1日 1800 mg、体重 50.1~70.0 kg の患者には1日 2400 mg、体重 70.1 kg 以上の患者には1日 3200 mg とし、1日2回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。
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 Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法
7	備考	添付文書(案)は別紙のとおり。 本剤は、中枢神経系の電位依存性ナトリウムチャンネルに作用して、チャンネルの不活性化状態からの回復を遅延させナトリウム依存性活動電位の高頻度発火を抑制することにより、てんかん発作の抑制作用を発揮すると考えられる。

別紙

抗てんかん剤
イノベロン錠 100mg
イノベロン錠 200mg **Inovelon® (案)**

〈ルフィナミド製剤〉

〔貯 法〕 室温保存

〔使用期限〕 外箱に表示の使用期限内に使用すること。

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年1月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はトリアゾール誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

錠 100mg：本剤は、1錠中にルフィナミド 100mg を含有する淡赤色の割線入りフィルムコーティング錠である。

添加物としてクロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

錠 200mg：本剤は、1錠中にルフィナミド 200mg を含有する淡赤色の割線入りフィルムコーティング錠である。

添加物としてクロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性状
		表	裏	側面	
イノベロン 錠 100mg	フィルム コーティ ング錠				楕円形 淡赤色 割線入り
	E261	長径(mm)・短径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 10.2 5.4 187 4.0			
イノベロン 錠 200mg	フィルム コーティ ング錠				楕円形 淡赤色 割線入り
	E262	長径(mm)・短径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 15.2 6.2 374 4.5			

【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
 Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法・用量】

4 歳以上の小児

体重 15.0～30.0kg の場合：通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200mg 以下ずつ行うこと。

体重 30.1kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。

成人

通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0kg の患者には 1 日 1800mg、体重 50.1～70.0kg の患者に

は 1 日 2400mg、体重 70.1kg 以上の患者には 1 日 3200mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400mg 以下ずつ行うこと。

<参考>

体重	4 歳以上の小児	4 歳以上の小児及び成人		
	15.0～ 30.0kg	30.1～ 50.0kg	50.1～ 70.0kg	70.1kg 以上
1・2 日目	200mg/日	400mg/日		
3 日目 以降	2 日間毎に 200mg 以下ずつ 漸増する。	2 日間毎に 400mg 以下ずつ 漸増する。		
維持 用量	1000 mg/日	1800 mg/日	2400 mg/日	3200 mg/日

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。〕
- バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の投与の際には、慎重に症状を観察しながら増量すること。体重 30.0kg 未満の患者では体重 30.0kg 以上の患者よりも大きな影響が認められているため特に注意すること。〔相互作用〕及び「薬物動態」の項参照

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔本剤の投与による過敏症候群が報告されている。「重大な副作用」の項参照〕
- 肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
- 先天性 QT 短縮症候群の患者〔QT 間隔が過度に短縮するおそれがある。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、てんかん重積状態が生じた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に新たな発作型の出現又はてんかん重積状態の頻度の増加が認められた場合には、本剤投与継続の必要性を慎重に判断すること。
- 本剤の投与により発疹があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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。特に小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、発疹及び発熱等の症状が

認められた場合には注意すること。

- (3) 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、本剤の投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止すること。
- (4) 重度の肝機能障害患者に対する安全性は検討されていないため、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、患者の状態を慎重に観察しながら投与することとし、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤投与によりQT間隔が過度に短縮するおそれがあるため、先天性QT短縮症候群の患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (6) 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、危険を伴う操作に従事させないように注意すること。

3. 相互作用

本剤は主にカルボキシエステラーゼで代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により代謝酵素であるカルボキシエステラーゼが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	機序は不明である。
フェニトイン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。また、相手薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	機序は不明である。
CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤（クロバザム、カルバマゼピン、エトスクシמיד、トピラマート、ゾニサミド、トリアゾラム等）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する誘導作用によると考えられる。
経口避妊薬（エチニルエストラジオール・ノルエチステロン）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	機序は不明である。

4. 副作用

承認時まで国内第Ⅲ相及び長期投与試験でルフィナミドを投与された58例のうち、41例（70.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（20.7%）、食欲減退（17.2%）、嘔吐（12.1%）、便秘（10.3%）であった。

(1) 重大な副作用^{※1)}

- 1) 過敏症候群（頻度不明） 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、血液障害等の全身症状を伴う重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止

し、適切な処置を行うこと。

注) 外国臨床試験及び外国の市販後でのみ報告された副作用は頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{※1)}

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。

	10%以上	3~10%未満	3%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注3)}		発疹		
消化器	食欲減退、嘔吐、便秘	悪心		
精神神経系	傾眠	浮動性めまい、てんかん重積状態、激越、頭痛	精神運動亢進、運動失調、痙攣	攻撃性、嗜眠
その他		体重減少		疲労、複視、霧視

注 1) 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。

注 2) 外国臨床試験でのみ報告された副作用は頻度不明とした。

注 3) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。なお、外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態に明らかな差は認められていない。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験で、妊娠ラットに投与したとき、非妊娠ラットと比較して、母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている。また、妊娠ラットに150mg/kgを経口投与したとき、母動物毒性に起因する出生後初期の出生児死亡率の増加及び出生児の生後体重の増加抑制が報告されている。〕
- (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には授乳を中止させること。〔ラット及びウサギに¹⁴C-ルフィナミドを経口投与したとき、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、4歳未満又は体重15kg未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔国内臨床試験において使用経験はない。〕

8. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、必要に応じて催吐・胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により一部除去可能であり、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。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

海外で実施された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のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 反復投与(外国人データ)

健康成人を対象にルフィナミドを1日2回に分けて、800mg/日^{注1)}から食後に経口投与を開始し、3日ごとに増量した場合の800、1600、2400及び3200mg/日^{注2)}における定常状態の平均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る(被験者の体重の平均値±標準偏差は72.1±10.8kg)。(①)

エラー! 編集中のフィールドコードからは、オブジェクトを作成できません。図 健康成人での反復投与時の定常状態の血漿中濃度推移

(Mean±SD)

表 反復投与時の薬物動態パラメータ

1日投与量(mg/日)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)
800	14 ^{a)}	8.93 ± 1.89	3.00 (2.00, 6.04)	84.90 ± 22.80
1600	14	15.58 ± 4.32	3.00 (3.00, 6.00)	153.00 ± 46.20
2400	14	20.41 ± 5.75	3.50 (1.99, 6.01)	201.00 ± 65.70
3200	10	23.18 ± 6.06	4.00 (2.00, 4.07)	229.00 ± 57.10

(Mean±SD)

a) 800mg/日のみ投与した1例は、血漿中濃度推移図の平均値の算出に含めたが、薬物動態パラメータの平均値の算出からは除いた。

b) 中央値(最小値、最大値)

(2) 食事の影響(外国人データ)

健康成人に400mgを絶食下及び食後に単回経口投与^{注1)}したとき、食後投与では絶食下と比べ血漿中ルフィナミドのC_{max}及びAUCはそれぞれ56%及び34%上昇したが、t_{max}及びt_{1/2}は一定であった。(②)

2. 血清蛋白結合率

34%(in vitro、濃度0.62~4.83µmol/L)

(③)

3. 代謝

ルフィナミドのヒト代謝に関与する主な酵素はカルボキシエステラーゼである。なお、主代謝物は薬理的に不活性である。ヒトではチトクロームP450による酸化的代謝又はグルタチオン抱合は認められなかった。(④⑤)

4. 排泄(外国人データ)

健康成人男性に¹⁴C-ルフィナミド600mgを食後に単回経口投与^{注1)}したとき、投与後48時間までに投与量の66%が主代謝物として、2%が未変化体として尿中より回収された。投与後168時間までに投与量の85%の放射能が尿中から、14%が糞中から回収された。(⑤)

5. 高齢者(外国人データ)

健康高齢者(66~77歳)及び健康成人を対象としてルフィナミドの単回経口投与時(400mg)^{注1)}と反復経口投与時(800mg/日)^{注2)}の薬物動態を検討した結果、ルフィナミドのC_{max}及びAUCに年齢に関連する有意な差は認められなかった。(⑥)

6. 腎機能障害患者(外国人データ)

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)にルフィナミド400mgを食後に単回経口投与^{注1)}

した時の薬物動態は健康成人の薬物動態と類似していた。ルフィナミド400mgの食後単回経口投与^{注1)}3時間後に透析を受けた腎機能障害患者のC_{max}及びAUCはそれぞれ16%及び29%低下した。(⑦)

7. 薬物相互作用

(1) 臨床試験(外国人データ)

1) 抗てんかん薬

他の抗てんかん薬に対するルフィナミドの影響

母集団薬物動態解析の結果より、ルフィナミド併用によるカルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール及びフェニトインの血漿中濃度の変動は21%以内であった。また、フェニトインの血漿中濃度を7~21%上昇させると予測されたが、フェニトインは非線形性の薬物動態を示すため、フェニトインの血漿中濃度はモデル予測値を上回る可能性がある。なお、トピラマート及びバルプロ酸への影響は認められなかった。(⑧)

ルフィナミドに対する他の抗てんかん薬の影響

母集団薬物動態解析の結果より、カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン及びフェノバルビタールは、ルフィナミドの血漿中濃度を低下させることが示された。一方、バルプロ酸は、ルフィナミドの血漿中濃度を上昇させ、特に30kg未満の患者において、85%まで上昇させる可能性がある。なお、ラモトリギン、トピラマート及びベンゾジアゼピン系の薬剤の影響は認められなかった。(⑨)

表 併用抗てんかん薬の相互作用の一覧^{a)}

併用抗てんかん薬	ルフィナミドの血漿中濃度に対する併用抗てんかん薬の影響
カルバマゼピン	22~30%減少 ^{b)} (カルバマゼピンの用量に依存)
フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	26~50%減少 ^{b)}
バルプロ酸	14~85%増加 ^{b)} (バルプロ酸の血漿中濃度に依存)

a) 母集団薬物動態モデルからの予測値

b) 影響の程度は各併用抗てんかん薬の影響に加え、体表面積及び性別に依存する(体表面積の減少及び男性より女性において影響度合いは大きくなる)。

2) トリアゾラム

健康成人21例にルフィナミド800mg/日^{注1)}を1日2回に分けて11日間食後に反復経口投与し、最終投与時にトリアゾラム0.25mgを食後併用投与したとき、単独投与時と比較してトリアゾラムのC_{max}及びAUCはそれぞれ24%及び36%低下した。(⑩)

3) オランザピン

健康成人男性19例にルフィナミド800mg/日^{注1)}を1日2回に分けて11日間食後に反復経口投与し、最終投与時にオランザピン5mgを食後に併用投与したとき、単独投与時と比較してオランザピンのC_{max}及びAUCに影響は認められなかった。(⑩)

4) 経口避妊薬(エチニルエストラジオール35µg及びノルエチステロン1mg合剤)

健康成人女性24例に経口避妊薬(1日1回)及びルフィナミド1600mg/日^{注1)}を1日2回に分けて14日間食後に反復経口投与したとき、ルフィナミド併用時のエチニルエストラジオールのC_{max}及びAUCは、ルフィナミド非併用時と比較してそれぞれ31%及び22%低下した。一方、ノルエチステロンのC_{max}及びAUCは、それぞれ18%及び14%低下した。(⑩)

(2) In vitro試験

ルフィナミドのカルボキシエステラーゼによる代謝はバルプロ酸により阻害される可能性が示された。(⑪)

8. QT間隔に対する影響(外国人データ)

健康成人 117 例にルフィナミド 2400、3200、4800 及び 7200mg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分けて食後に 3 日ずつ漸増反復経口投与^(a)し、さらにプラセボ群では 1 日間の休薬後にモキシフロキサシン 400mg を食後に単回投与した時の QTcF 間隔を測定した。QTcF 間隔は 2400~7200mg/日投与で、プラセボと比較し最大 16.1~20.2msec 短縮した。(12)

表 時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化のルフィナミドとプラセボとの差の最大値

薬剤	投与後時間 (h)	プラセボとの差の最大値 [90%信頼区間] (msec)
ルフィナミド 2400mg/日	4	-16.7 [-20.3, -13.1]
ルフィナミド 3200mg/日	8	-16.1 [-19.5, -12.7]
ルフィナミド 4800mg/日	4	-20.2 [-24.2, -16.2]
ルフィナミド 7200mg/日	4	-20.2 [-24.3, -16.1]
モキシフロキサシン 400mg/日	3	18.7 [14.9, 22.5]

注) 国内での承認用法・用量と異なる。(「用法・用量」の項参照)

【臨床成績】

(1) 第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

体重 15.0kg 以上で 4~30 歳の Lennox-Gastaut 症候群患者 59 例を対象に本剤又はプラセボを 12 週間食後に経口投与する二重盲検比較試験 (他の抗てんかん薬との併用療法) を実施した。維持用量は 15.0~30.0kg の患者には 1 日 1000mg、30.1~50.0kg の患者には 1 日 1800mg、50.1~70.0kg の患者には 1 日 2400mg、70.1kg 以上の患者には 1 日 3200mg と設定した。その結果、本剤群では強直・脱力発作頻度がプラセボ群と比較して有意に減少した。(13)

強直・脱力発作頻度変化率 ^{a)}	ルフィナミド群 (28 例 ^{b)})	プラセボ群 (30 例)
中央値	-24.20%	-3.25%
最小値、最大値	-93.5%、27.2%	-81.6%、151.9%
群間差 ^{c)} [90%信頼区間]	-26.65% [-40.30%、-11.80%]	
優越性検定 ^{d)}	0.003	

a) 発作頻度変化率は、観察期 (4 週間) と有効性評価期 (漸増期 2 週間及び用量維持期 10 週間) の期間中に発現した発作回数を、それぞれ 28 日あたりの発作頻度に換算して算出した。

b) 対象疾患の診断が妥当でないと判断された 1 例を除外した。

c) Hodges-Lehmann 推定値

d) Wilcoxon 順位和検定の p 値、有意水準は両側 10%

(2) 長期投与試験

第Ⅲ相試験を完了した 54 例を対象として、長期投与試験 (最長約 16.3 ヶ月) を実施した。その結果、各評価時期において強直・脱力発作頻度の減少が継続して認められ、投与 40 週後の強直・脱力発作頻度変化率 (中央値) は -47.60% であった。また、副作用発現率は 68.5% であった (37/54 例)。(14)

強直・脱力発作頻度変化率 ^{a)}	12 週	24 週	32 週	40 週
例数	46	43	42	41
中央値	-39.30%	-40.60%	-46.80%	-47.60%
最小値	-100.0%	-100.0%	-100.0%	-100.0%

最大値	125.2%	85.7%	75.0%	833.2%
-----	--------	-------	-------	--------

a) 発作頻度変化率は、第Ⅲ相試験の観察期 (4 週間) の発作回数をベースラインとし、各評価時期の来院翌日から 7 日間に発現した発作回数を、それぞれ 28 日あたりの発作頻度に換算して算出した。

【薬効薬理】

1. 抗痙攣作用

(1) 電撃痙攣モデル

マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した。その抑制作用は強く、ED₅₀ 値は以下 (2) モデルよりも低い値を示した。(15)

(2) 薬物誘発痙攣モデル

マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制したが、ラットでは抑制しなかった。マウスにおけるピクロトキシン誘発痙攣、ストリキニーネ誘発痙攣を高用量で部分的に抑制した。(16)

(3) キンドリングモデル

ネコにおける痙攣発現を抑制した。(17)

2. 作用機序

ルフィナミドの作用機序は確定していないが、*in vitro* 試験結果から、電位依存性ナトリウムチャネルの関与が示唆されている。ルフィナミドはラット大脳皮質神経細胞の電位依存性ナトリウムチャネルの不活性化状態からの回復を遅延させた。また、マウスの脊髄神経細胞におけるナトリウム依存性活動電位の持続性高頻度発火を抑制した。(18)

【有効成分に関する理化学的知見】

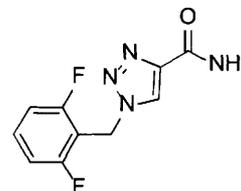
一般名: ルフィナミド (Rufinamide)

化学名: 1-(2,6-Difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide

分子式: C₁₀H₈F₂N₄O

分子量: 238.19

構造式:



物理化学的性状: ルフィナミドは白色の結晶性の粉末である。本品はメタノール及びテトラヒドロフランに溶けにくく、エタノール及びアセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約 238°C (分解)

分配係数: log P=0.65 (1-オクタノール/水)

【包装】

イノベロン錠 100mg100 錠 (PTP10T×10)
イノベロン錠 200mg100 錠 (PTP10T×10)

【主要文献】

文献請求番号

- 社内資料: 外国人健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験 (外国試験) (IN0-0001)
- 社内資料: 外国人健康成人を対象とした食事の影響検討試験 (外国試験) (IN0-0002)
- 社内資料: ルフィナミドの *in vitro* ヒト血清蛋白結合率 (IN0-0003)

- ④社内資料：ルフィナミドの *in vitro* 代謝 (INO-0004)
- ⑤社内資料：外国人健康成人を対象とした¹⁴C-ルフィナミド単回投与時の薬物動態試験 (外国試験) (INO-0005)
- ⑥社内資料：外国人健康高齢者を対象とした臨床第I相単回及び反復投与時の薬物動態試験 (外国試験) (INO-0006)
- ⑦社内資料：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (外国試験) (INO-0007)
- ⑧社内資料：併用抗てんかん薬の母集団薬物動態解析 (INO-0008)
- ⑨社内資料：ルフィナミドの母集団薬物動態解析 (INO-0009)
- ⑩Perucca, E. et al. :Epilepsia, **49**(7) 1123 (2008) (INO-0010)
- ⑪Williams, E.T. et al. :Drug Metab. Lett., **5** 280 (2011) (INO-0011)
- ⑫社内資料：外国人健康成人におけるQT/QTc評価試験 (外国試験) (INO-0012)
- ⑬社内資料：Lennox-Gastaut症候群患者を対象とした臨床第III相二重盲検比較試験 (国内試験) (INO-0013)
- ⑭社内資料：Lennox-Gastaut症候群患者を対象とした臨床第III相継続長期投与試験 (国内試験) (INO-0014)
- ⑮社内資料：最大電撃痙攣に対する作用 (ラット、マウス) (INO-0015)
- ⑯社内資料：薬物誘発痙攣に対する作用 (マウス) (INO-0016)
- ⑰社内資料：キンドリングに対する作用 (ネコ) (INO-0017)
- ⑱社内資料：イオンチャンネルに対する作用 (INO-0018)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

(新聞発表用)

1	販売名	アーゼラ点滴静注液 100mg、アーゼラ点滴静注液 1000mg
2	一般名	オフアツムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	アーゼラ点滴静注液 100mg [1 バイアル中、オフアツムマブ (遺伝子組換え) として 100mg 含有] アーゼラ点滴静注液 1000mg [1 バイアル中、オフアツムマブ (遺伝子組換え) として 1000mg 含有]
5	用法・用量	通常、成人には週 1 回、オフアツムマブ (遺伝子組換え) として、初回は 300mg、2 回目以降は 2000mg を点滴静注し、8 回目まで投与を繰り返す。8 回目の投与 4~5 週間後から、4 週間に 1 回 2000mg を点滴静注し、12 回目まで投与を繰り返す。
6	効能・効果	再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
7	備考	本剤はヒト型抗CD20モノクローナル抗体であり、今回、再発又は難治性の CD20陽性の慢性リンパ性白血病に関する効能・効果について申請したものである。 なお、本剤は、希少疾病用医薬品の指定を受けている。 添付文書 (案) を別紙として添付。

規制区分:

生物由来製品、
劇薬

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体

アーゼラ[®]点滴静注液 100mg
アーゼラ[®]点滴静注液 1000mg
Arzerra[®] for I.V. infusion
オフアツムマブ (遺伝子組換え) 製剤

貯 法: 遮光し、凍結を避けて、2~8℃で保存
使用期限: 包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

【警 告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. アナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降等の infusion reaction が認められている。Infusion reaction は投与回数にかかわらず投与開始後3時間以内に多く認められるが、それ以降でも発現が報告されている。また、infusion reaction により本剤の投与を中断後に再開した場合にも infusion reaction が再び認められているので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。Infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
3. B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。本剤の治療期間中又は治療終了後は、肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アーゼラ点滴静注液 100 mg	アーゼラ点滴静注液 1000 mg
容量 (1 バイアル中)	5 mL	50 mL
有効成分	オフアツムマブ (遺伝子組換え)	100 mg / 1000 mg
添加物	酢酸ナトリウム水和物	34 mg / 340 mg
	エドト酸ナトリウム水和物	0.095 mg / 0.95 mg
	ポリソルベート 80	1 mg / 10 mg
	L-アルギニン	50 mg / 500 mg
その他、添加物として pH 調節剤及び等張化剤を含有する。		
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液	
pH	5.3～5.7	
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)	

本剤はマウスミエロマ (NS0) 細胞を用いて製造される。マスターセルバンクの培地成分としてウシ胎児血清を使用している。

【効能・効果】

再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

効能・効果に関する使用上の注意

フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

【用法・用量】

通常、成人には週 1 回、オフアツムマブ (遺伝子組換え) として、初回は 300 mg、2 回目以降は 2000 mg を点滴静注し、8 回目まで投与を繰り返す。8 回目の投与 4~5 週間後から、4 週間に 1 回 2000 mg を点滴静注し、12 回目まで投与を繰り返す。

用法・用量に関する使用上の注意

1. 本剤投与時に発現する infusion reaction (発熱、発疹、疼痛、咳嗽等) を軽減させるために、本剤投与の 30 分から 2 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。なお、3 回目以降の投与において、副腎皮質ホルモン剤の前投与は、患者の状態により適宜実施すること。（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
2. 本剤は生理食塩液を用い希釈後の総量として 1000mL となるよう、下記のとおり、用時希釈調製して使用すること。（「適用上の注意」の項参照）
 - (1) 初回投与時: 300mg/1000mL
 - (2) 2 回目以降の投与時: 2000mg/1000mL
3. 本剤は下記の投与速度で投与すること。
 - (1) 初回投与時: 12mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。

時間	投与速度 (mL/時)
0~30 分	12
31~60 分	25
61~90 分	50
91~120 分	100
121~150 分	200
151~180 分	300
181 分~	400

- (2) 2 回目以降の投与時: 直近の投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった場合には、25mL/時の投与速度で点滴静注を開始することができる。その後、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。

時間	投与速度 (mL/時)
0~30 分	25
31~60 分	50
61~90 分	100
91~120 分	200
121 分~	400

4. Infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中断すること。投与を再開する場合には、患者の状態が安定した後、下記のとおり、投与速度を変更すること。

- (1) 軽度又は中等度の infusion reaction が発現した場合：
中断時の半分以下の投与速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。なお、中断時の投与速度が 12mL/時の場合には、12mL/時の速度で投与を再開する。
- (2) 重度の infusion reaction が発現した場合：
12mL/時の速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。
5. 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 μm）を使用すること。
6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者〔B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。〕
- (3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (4) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 重篤な骨髄機能低下のある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。〕
- (6) 降圧剤による治療中の患者〔本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与時の infusion reaction として、発熱、発疹、疼痛、咳嗽等が高頻度に報告されており、約半数の患者で複数回の infusion reaction が報告されている。また、2回目以降の投与時に初めて infusion reaction が発現したとの報告がある。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（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）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。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）。
- (3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療開始後及び治療終了後は、継続して肝機能検査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兆候や症状の発現に注意すること。（「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合には、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、抗CD20モノクローナル抗体製剤の投与により、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたとの報告がある。このような症状が発現した場合には、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があるため、患者の状態を

十分観察すること。感染症が生じた場合には適切な治療を行うこと。

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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

4. 副作用

国内第Ⅰ相試験、日本及び韓国で実施した第Ⅰ/Ⅱ相試験の日本人の評価症例 15 例中全例（100.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 15 例（100.0%）、好中球減少、白血球減少各 10 例（66.7%）、血中乳酸脱水素酵素増加 7 例（46.7%）であった。（承認時）
海外で実施した第Ⅱ相試験の評価症例 223 例中 149 例（66.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 111 例（49.8%）、感染症 44 例（19.7%）、好中球減少 34 例（15.2%）であった。（承認時）
副作用の頻度については、海外で実施した第Ⅱ相試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **Infusion reaction**（49.8%）：アナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降等を含む 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すること。重篤な infusion reaction が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **腫瘍崩壊症候群**（0.4%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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。
- 3) **進行性多巣性白質脳症（PML）**（0.4%）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪**（頻度不明）：B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、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患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 5) **肝機能障害、黄疸**（0.9%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **汎血球減少**（頻度不明）、**白血球減少**（2.2%）、**好中球減少**（15.2%）、**貧血**（5.8%）、**血小板減少**（1.8%）：重篤な血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。

- 7) 感染症 (19.7%) : 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症 (敗血症、肺炎等) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。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。
- 8) 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、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 心障害 (頻度不明) : 心不全、心筋梗塞、肺水腫、心筋症等があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 腸閉塞 (頻度不明) : 腸閉塞があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 重篤な腎障害 (頻度不明) : 腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇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。
- 13) 血圧下降 (頻度不明) : 一過性の血圧下降があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

- 1) 消化管穿孔 : 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で消化管穿孔が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 可逆性後白質脳症候群等の脳神経症状 : 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で可逆性後白質脳症候群 (症状 : 痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等) が報告されている。また、治療終了後 6 ヶ月までの間に、失明、難聴等の視覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
過敏症			過敏症、アナフィラキシー反応 (アナフィラキシーショックを含む)
循環器		頻脈	低血圧、高血圧、動悸
呼吸器	咳嗽	咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症	胸部不快感
消化器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐	食欲減退
皮膚		発疹、そう痒症、ほてり	蕁麻疹、潮紅
全身症状	疲労、発熱	悪寒、筋肉痛、無力症	多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛
その他		高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症	血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物での出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていないが、サルを用いた胎児発生に関する試験においてオフアツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児で末梢血 B 細胞数の減少及び脾臓重量の減少が認められている。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]

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. 適用上の注意

- (1) 調製時
 - 1) 目視による確認を行い、変色している場合は使用しないこと。
 - 2) 希釈液として生理食塩液以外は使用しないこと。
 - 3) 本剤はたん白製剤であるため、振盪しないこと。
 - 4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- (2) 投与時
 - 1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。
 - 2) 他剤との混注はしないこと。
- (3) 投与速度
 - 1) 初回投与时 : 「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載に従って、4.5 時間以上かけて投与すること。
 - 2) 2 回目以降の投与时 : 直近の投与时に重度の副作用が発現しなかった場合には、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載に従って、4 時間以上かけて投与すること。

9. その他の注意

本剤の投与と抗オフアツムマブ抗体の発現との関連性は不明である。

【薬物動態】

血中濃度 < 日本人及び韓国人での成績 >

既治療の慢性リンパ性白血病患者を対象に日本及び韓国で実施した臨床第 I / II 相試験でのオフアツムマブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。なお、本治療では初回投与时に 300 mg を点滴静注後に 1 週間間隔で 2000 mg を 7 回点滴静注 (第 1~8 回投与) した。さらに、その 5 週後から 4 週間間隔で 2000 mg を 4 回点滴静注 (第 9~12 回投与) した。オフアツムマブの血漿中濃度の投与前値は 1 週間間隔の投与 (第 2~8 回投与) により上昇したが、4 週間間隔で投与 (第 9~12 回投与) した場合には投与回数の増加に伴う上昇は認められず、分布容積はヒト血漿容量 (体重 70 kg : 3000 mL) と同程度の値を示した¹⁾。

投与回数 投与量	n	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL (mL/hr)	V _{ss} (mL)
1 回目 (Day 1) 300 mg	8 ^a	71 (63)	10 (90)	1524 (158)	196.9 (157.7)	3607.0 (60.0)
8 回目 (Week 7) 2000 mg	8 ^a	1691 (29)	332 (50)	716835 (91)	10.0 (46.1)	1333.3 (45.5)
12 回目 (Week 24) 2000 mg	7 ^b	865 (30)	300 (58)	302327 (126)	9.2 (78.4)	3069.2 (41.5)

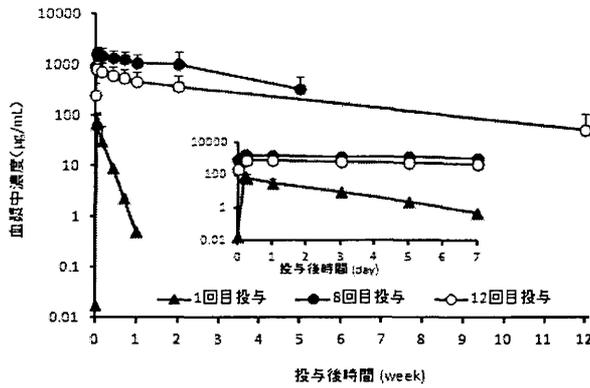
幾何平均値 [変動係数 (%)]

- a. 日本人 n=7、韓国人 n=1
- b. 日本人 n=6、韓国人 n=1

投与回数	第 2 回 ^a	第 3 回	第 8 回	第 9 回	第 12 回
C _{min} (µg/mL)	2.2, 1.8	154 ± 110	935 ± 470	313 ± 254	238 ± 181

平均値 ± 標準偏差 (C_{min}、投与前値)

a. 定量下限 (0.1 µg/mL) 未満の 6 例を除外



既治療の日本人及び韓国人慢性リンパ性白血病患者に反復点滴静注したときのオフアツムマブの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

(日本人 n=7、韓国人 n=1)

【臨床成績】

1. 日韓共同臨床試験成績¹⁾

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象として、臨床第 I/II 相試験を日本及び韓国で実施した。全被験者 10 例 (日本人 9 例) において、独立評価判定により 7 例 (日本人 7 例) が部分寛解と判定され、全被験者における奏効率は 70% [95%信頼区間: 34.8~93.3%] であった。

2. 海外臨床試験成績²⁾

フルダラビン及び alemtuzumab に抵抗性の慢性リンパ性白血病患者 (DR) 又はフルダラビンに抵抗性で巨大リンパ節腫大 (>5 cm) により alemtuzumab 治療が適切でないと判断された慢性リンパ性白血病患者 (BFR) を対象に海外で実施した臨床第 II 相試験での有効性は以下のとおりであった。

	DR (N=95)	BFR (N=112)
奏効: 部分寛解以上		
奏効例 (奏効率、%) (95.3%信頼区間)	47 (49) (39, 60)	48 (43) (33, 53)
全生存期間		
中央値、ヵ月 (95%信頼区間)	13.9 (9.9, 18.6)	17.4 (15.0, 24.0)
無増悪生存期間		
中央値、ヵ月 (95%信頼区間)	4.6 (3.9, 6.3)	5.5 (4.6, 6.4)

【薬効薬理】

1. 作用機序

オフアツムマブは CD20 の細胞外小ループ及び大ループに特異的に結合し、補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性及び抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性により B 細胞を溶解すると考えられる³⁾。

2. 抗腫瘍活性

オフアツムマブは、CD20 を発現する慢性リンパ性白血病由来細胞 (B-CLL 細胞) に対して CDC 活性及び ADCC 活性を示した⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オフアツムマブ (遺伝子組換え)

Ofatumumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質: オフアツムマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である IgG1 である。

オフアツムマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。

オフアツムマブは、452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

分子式: C₆₄₈₀H₁₀₀₂₂N₁₇₄₂O₂₀₂₀S₄₄ (糖鎖部分を含まない)
分子量: 約 149,000

【包装】

アーゼラ点滴静注液 100mg (5mL) : 3 パイアル
アーゼラ点滴静注液 1000mg (50mL) : 1 パイアル

【主要文献】

- 社内資料: 日韓共同第 I/II 相試験 (OMB112758)
- 社内資料: 海外第 II 相試験 (OMB111773)
- Cheson BD: J Clin Oncol, 28, 3525-3530 (2010)
- 社内資料: 薬効薬理試験

【資料請求先】

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。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

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

FAX: 0120-561-047 (24 時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

http://www.glaxosmithkline.co.jp

®: 登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	エボルトラ点滴静注 20mg
2	一 般 名	クロファラビン
3	申 請 者 名	ジェンザイム・ジャパン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1バイアル (20mL) 中にクロファラビン 20mg を含有する
5	用 法 ・ 用 量	通常、クロファラビンとして $52\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、少なくとも9日間休薬する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する
6	効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の急性リンパ性白血病
7	備 考	<ul style="list-style-type: none">・ 本剤は、プリンヌクレオチドアナログの代謝拮抗剤であり、今回再発又は難治性の急性リンパ性白血病に関する効能・効果について申請したものである。・ 添付文書 (案) を別紙として添付する。

劇 薬
処方せん医薬品^(注)

日本標準商品分類番号	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生日	2004年12月

抗悪性腫瘍剤
エボルトラ[®]点滴静注20mg
Evoltra[®]
クロファラビン

【貯法】 室温保存
【使用期限】 外箱に表示
注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成 分		1バイアル (20mL) 中の分量
有効成分	クロファラビン	20mg
添加物	塩化ナトリウム	180mg
性状	無色澄明の液（注射液又は水性注射剤）	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	
pH	4.5～7.5	

【効能又は効果】

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 臨床試験において組み入れられた患者の年齢以外での本剤の有効性及び安全性は確立していない。【重要な基本的注意(6)】の項参照】

【用法及び用量】

通常、クロファラビンとして 52 mg/m²（体表面積）を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、少なくとも9日間休薬する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。【重要な基本的注意(3)】、【重大な副作用(5)】、【薬物動態】の項参照】

- 本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

	休薬	減量又は中止
好中球数	750/mm ³ 以上に回復するまで休薬すること。	4週以上持続するグレード4の好中球減少症(ANC 500/mm ³ 未満)が認められた場合は、次のクールでは用量を25%減らすこと。
グレード3以上の非感染性非血液毒性	グレード1又はベースラインまで回復するまで休薬すること。	投与を中止し、次のクールでは用量を25%減らすこと（グレード3の一過性の肝酵素上昇、制吐剤でコントロールできる嘔気・嘔吐を除く）。
感染症	臨床的にコントロールされるまで休薬すること。	—

注) グレードはNCI-CTCに準じる。

- 本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する有効性及び安全性は確立していない。
- 日本人患者においては2クール以上の投与経験はない。【臨床成績】の項参照】

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 腎機能障害のある患者【本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。】（【薬物動態】の項参照）】
- 肝機能障害のある患者【肝機能障害が悪化するおそれがある。】
- 骨髄抑制のある患者【骨髄抑制が増強されるおそれがある。】
- 感染症を合併している患者【骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。】（【2.重要な基本的注意】の項(1)参照）】

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。【重大な副作用(1)、(2)】の項参照】

- (2) ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、本剤による治療中は、定期的に肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重大な副作用4」の項参照]
- (3) 腎機能障害又は腎不全があらわれることがあるので、本剤による治療中は、定期的に腎機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重大な副作用5」の項参照]
- (4) 低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常の発現が報告されているので、本剤による治療中は、定期的に血清中電解質検査を行うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (5) 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[「その他の注意(2)」の項参照]
- (6) 成人白血病患者を対象とした国内第 I 相試験での最大耐用量は30 mg/m²であった。

3. 副作用

国内における再発又は難治性の急性リンパ性白血病 (ALL) 患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象症例7例中7例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇 各5例 (各71.4%)、貧血、悪心、嘔吐、食欲減退 各4例 (各57.1%) であった。

海外における再発又は難治性の急性リンパ性白血病 (ALL) 患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象症例132例中126例 (95.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、嘔吐80例 (60.6%)、悪心68例 (51.5%)、発熱性好中球減少症57例 (43.2%)、頭痛42例 (31.8%) であった。(承認時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、海外臨床試験の結果を示した。なお、これらの臨床試験以外又は自発報告のみからの報告は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制：

白血球減少 (81.7%)、リンパ球減少 (84.6%)、血小板減少 (81.7%)、貧血 (80.0%)、好中球減少 (68.7%) 等の血液障害、及び発熱性好中球減少症 (43.2%) があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 感染症：

敗血症 (3.0%)、肺炎 (2.3%) 等の感染症 (33.3%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 全身性炎症反応症候群、毛細血管漏出症候群：

全身性炎症反応症候群 (0.8%)、毛細血管漏出症候群 (2.3%) があらわれるおそれがあり、死亡に至った例が

報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。頻呼吸、頻脈、低血圧、肺水腫など症状がみられた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

4) 肝不全、肝機能障害、黄疸、静脈閉塞性肝疾患：

肝不全 (頻度不明)、AST (GOT) 上昇 (79.6%)、ALT (GPT) 上昇 (78.9%) 及びビリルビン上昇 (50.5%) 等を伴う肝機能障害、黄疸 (1.5%)、静脈閉塞性肝疾患 (0.8%) があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。定期的に肝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減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 腎不全：

腎不全 (3.0%) 等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 腫瘍崩壊症候群：

腫瘍崩壊症候群 (4.5%) があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) 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。

7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)：

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) 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するなど適切な処置を行うこと。

8) 心障害：

心嚢液貯留 (2.3%)、左室機能不全 (1.5%)、心不全 (0.8%)、QT延長 (頻度不明) 等の心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度 不明
心臓障害		頻脈		
胃腸障害	悪心 (51.5%)、 嘔吐 (60.6%)、 下痢 (22.7%)、 腹痛	肛門周囲 痛、口内 炎、口腔 内出血、 胃腸出血	歯肉出 血、腭炎、 上腹部痛	口腔内潰 瘍形成
一般・全 身障害お よび投与 部位の状 態	発熱 (28.8%)、 粘膜の炎 症、疲労、 悪寒	易刺激 性、浮腫、 末梢性浮 腫、無力 症	多臓器不 全、疼痛、 全身性浮 腫、熱感、 異常感	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低カリウム血症	脱水	
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	骨痛、背部痛、関節痛	胸壁痛	頸部痛、筋肉痛
神経系障害	頭痛 (31.8%)	嗜眠、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	振戦	傾眠、錯感覚
精神障害	不安	激越	精神状態変化	落ち着きのなさ
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	呼吸窮迫	頻呼吸
皮膚および皮下組織障害	発疹 (22.7%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症	紅斑、そう痒性発疹、脱毛症、皮膚乾燥、多汗症、点状出血	皮膚剥脱、全身性発疹、全身紅斑、皮膚色素過剰	斑状丘疹性発疹、紅斑性発疹
血管障害	潮紅、低血圧	血腫		
感染症および寄生虫症		単純ヘルペス、口腔カンジダ症、菌血症	帯状疱疹	カテーテル関連感染
免疫系障害	過敏症			
その他		体重減少	聴力低下、挫傷、血尿	黄疸眼

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性及び胚致死作用が認められている^{1,2)}。]
- (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。[クロファラビンがヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。]

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳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

海外の臨床試験において、本剤70 mg/m²/日を5日間投与された2例の小児ALL患者において、グレード4の高ビリルビン血症、グレード2及び3の嘔吐、及びグレード3の斑状丘疹状皮疹が認められた。

過量投与が疑われた場合には、減量、休業又は投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

注) グレードはNCI-CTCに準じる。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は静脈内のみ投与すること。

(2) 調製時

- 1) 本剤は希釈して使用すること。
- 2) 本剤を滅菌済みシリンジフィルター(孔径0.2µm)でろ過し、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して最終的に0.15~0.4 mg/mLの濃度に調製すること。
- 3) 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむをえず保存する場合は、15~30℃で保存し、24時間以内に使用すること。使用後の残液は適切に廃棄すること。
- 4) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(3) 投与时

本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

8. その他の注意

- (1) 本剤のがん原性試験は実施していないが、哺乳類細胞(CHO細胞)を用いた染色体異常試験(*in vitro*)及びラットを用いた小核試験(*in vivo*)において、染色体異常誘発性を示した。なお、細菌突然変異試験法(エームズ試験)においては、変異原性は示されなかった³⁻⁵⁾。
- (2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験において精巣毒性が認められているので、性腺に対する影響を考慮すること。[マウス、ラット、及びイヌを用いた試験において、雄の生殖器に用量依存性の有害作用を及ぼすことが示された。1日用量3 mg/kg (9 mg/m²: 体表面積に基づく推奨臨床用量の約17%)を腹腔内投与した雄のマウスにおいて、精細管及び精巣の変性・萎縮が報告された。1日用量25 mg/kg (150 mg/m²: 体表面積に基づく推奨臨床用量の約3倍)をラットに静脈内投与した6ヵ月間の試験では、残留精子細胞を伴う精上皮の両側変性、及び精巣間質細胞の萎縮がみられた。イヌに静脈内投与を行った6ヵ月間の試験では、1日用量0.375 mg/kg (7.5 mg/m²: 体表面積に基づく推奨臨床用量の約14%)投与群で、精巣上体の細胞変性及び精巣内の精上皮変性がみられた。1日用量75 mg/kg (225

mg/m²: 体表面積に基づく推奨臨床用量の約4倍)を投与した雌のマウスで、卵巣萎縮や卵巣変性及び子宮内膜のアポトーシスがみられた。雌のマウスに投与したのは、この用量のみであった^{1,2)}。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者(3~16歳)に本剤30及び52 mg/m²を1日1回2時間以上かけて点滴静注、5日間連日投与したとき、投与1日目及び5日目の血漿中クロファラビンの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった⁶⁾。C_{max}及びAUCは投与量比を上回って増加する傾向を示した。また、投与1日目及び5日目の濃度推移に差は認められなかった。

なお、本剤の承認された用量は52 mg/m²である。

表1 日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者における薬物動態パラメータ
(平均±標準偏差)

投与量	パラメータ	投与1日目	投与5日目
30 mg/m ²	例数	3	2
	C _{max} (ng/mL)	221.3 ± 14.74	236.5 ± 79.90
	T _{max} (h)	1.822 ± 0.019	1.925 ± 0.012
	AUC _{0-t} (ng*h/mL) ^{注1)}	911.2 ± 273.6 (AUC _{0-24h})	645.0 ± 255.9 (AUC _{0-10h})
	CL (L/h/m ²)	33.16 ± 8.49	46.08 ± 16.70
	T _{1/2} (h)	5.823 ± 2.476	2.459 ± 0.056
52 mg/m ²	例数	4	4
	C _{max} (ng/mL)	683.5 ± 120.4	598.8 ± 180.1
	T _{max} (h)	1.917 ± 0.113	1.975 ± 0.087
	AUC _{0-t} (ng*h/mL) ^{注1)}	2358.2 ± 436.8 (AUC _{0-24h})	1462.8 ± 251.5 (AUC _{0-10h})
	CL (L/h/m ²)	22.42 ± 4.73	33.92 ± 5.27
	T _{1/2} (h)	3.933 ± 0.592	1.977 ± 0.225

注) 最終採血時点は、投与1日目では投与24時間後、投与5日目では投与7.5~10時間後とした。

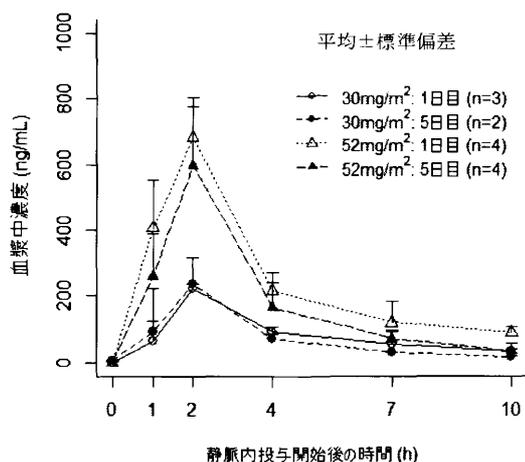


図1 日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者における血漿中薬物濃度推移

2. 分布

クロファラビンのヒト血漿蛋白結合率は20、200及び2000 ng/mLで、それぞれ11.8、20.2及び21.1%であった(*in vitro*試験)⁷⁾。

クロファラビンのヒト血球/血漿分配係数は20、200及び2000 ng/mLで、1.99~2.37であった(*in vitro*試験)⁸⁾。

3. 代謝・排泄

日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者(3~16歳)に本剤52 mg/m²を1日1回2時間以上かけて点滴静注、5日間連日投与したとき、初回投与24時間後までに投与量の85.2%が未変化体として尿中に排泄された⁶⁾。このとき、投与1日目の腎クリアランス(CL_r)の平均値は24.48 L/hと推定され、ヒトの糸球体濾過量を上回っていたことから、クロファラビンは糸球体濾過と尿細管分泌の両方の機序によって腎排泄されることが示唆された。血漿中において、未変化体曝露量(C_{max}及びAUC)に対する代謝物6-ケトクロファラビン曝露量の相対比率は3%未満であった。単離ヒト肝細胞又は肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、クロファラビンはほとんど代謝されなかった^{9,10)}。

4. 腎機能障害のある患者における薬物動態

腎機能障害のある患者におけるクロファラビンの薬物動態を検討するための臨床試験は実施していないが、外国人の白血病患者(2~21歳、クレアチニンクリアランス90 mL/min以上)においてクレアチニンクリアランスの低下に伴いクロファラビンの曝露量(AUC)が上昇する傾向が認められた。なお、成人のデータに基づくシミュレーションの結果、中等度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランス30 mL/min以上60 mL/min未満)での曝露量(AUC)は、腎機能が正常な患者(クレアチニンクリアランス90 mL/min以上)の約2倍に上昇すると推定された¹¹⁾。

5. 肝機能障害のある患者における薬物動態

肝機能障害のある患者におけるクロファラビンの薬物動態を検討するための臨床試験は実施していない。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績(CLO05908試験)⁶⁾

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者(1歳以上21歳以下)を対象とした第I相臨床試験において、7名の患者(3~16歳)に1日用量30又は52 mg/m²(それぞれ3及び4例)を^{注1)}2時間以上かけて点滴静注、5日間連日投与した結果(2~6週間休薬し、これを1クールとし最大2クール行った^{注2)}、完全寛解(CR又はCRp)^{注3)}のみならず部分寛解(PR)^{注4)}に達した患者はいなかった。

注1) 本剤の承認用量は「通常、クロファラビンとして52 mg/m²(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、少なくとも9日間休薬する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。(【用法及び用量】の項参照)

注2) 承認用量である52 mg/m²は1クールのみでの投与であった。

注3) 以下の条件をすべて満たすことをCRとした。また、CRのうち、血小板の回復(10万/mm³以上)を伴わないCRをCRpとした。

- 末梢循環血中に白血病細胞が認められない、かつ髄外浸潤が認められない。
- 骨髄中の白血病細胞が5%未満
末梢血の血小板数が10万/mm³以上、かつ好中球絶対数が1000/mm³以上に回復している。

注4) 以下の条件をすべて満たすことを部分寛解(PR)とした。

- 末梢循環血中に白血病細胞が認められない。
- 骨髄中の白血病細胞が5%以上、25%以下であり、かつ正常な血球前駆体が観察される。
- 骨髄中の白血病細胞が5%未満であるが、CR又はCRpの条件を満たさない。

2. 海外臨床試験成績 (CLO-212試験及びBIOV-111試験)^{12,13)}

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者(初回診断時21歳以下)を対象とした第II相臨床試験成績(1日用量52 mg/m²を2時間以上かけて点滴静注、5日間連日投与する。これを1クールとし2~6週間で繰り返す。最大12クールまで投与した。)は以下のとおりであった。

	米国第II相試験 (CLO-212試験) (61例、1~20歳 ^{注2)})	欧州第II相試験 (BIOV-111試験) (71例、0~22歳 ^{注2)})
CR (例数、%)	7 (11.5)	3 (4.3)
CR+CRp (例数、%)	12 (19.7)	15 (21.1)
寛解 (CR+CRp) 持続期間 ^{注1)} (週) [95%信頼区間]	32 [9.7~47.9]	27.1 [13.1~上限推定不能]
造血幹細胞移植日を打ち切り日とした寛解 (CR+CRp) 持続期間 (週) [95%信頼区間]	11.7 [6.1~47.9]	27.3 [13.1~上限推定不能]

注1) 最初にCR又はCRpと判定された日から最初に原疾患が再発若しくは増悪した日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点で、Kaplan-Meier曲線により推定された。

注2) 臨床試験に組み入れられた患者の年齢

【薬効薬理】

1. 作用機序

クロファラビンは、デオキシシチジンキナーゼ(dCK)によりクロファラビン三リン酸に変換され、DNAポリメラーゼαを阻害することで、DNAの合成を阻害する。また、クロファラビンはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することで、細胞内のデオキシリボヌクレオチド三リン酸(dNTP)を枯渇させ、DNAの合成を阻害する¹⁴⁾。

クロファラビンは、ミトコンドリアに作用し、チトクロームC及び他のアポトーシス誘導因子を介して、アポトーシスを誘導する¹⁵⁾。

2. 抗腫瘍作用

クロファラビンは、ヒト急性リンパ性白血病細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

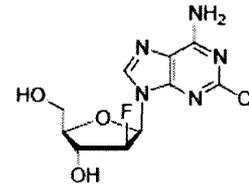
一般名：クロファラビン (Clofarabine)

化学名：2-Chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine

分子式：C₁₀H₁₁ClFN₅O₃

分子量：303.68

構造式：



性状：本品は白色~微黄色の固体である。

【承認条件】

【包装】

エボルトラ[®]点滴静注 20mg：20mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料 (ラットを用いた生殖発生毒性試験)
- 2) 社内資料 (ウサギを用いた生殖発生毒性試験)
- 3) 社内資料 (細菌を用いた*in vitro*復帰突然変異試験)
- 4) 社内資料 (哺乳動物細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験)
- 5) 社内資料 (ラットを用いた*in vivo*小核試験)
- 6) 社内資料 (国内試験：第I相臨床試験, 2012)
- 7) 社内資料 (*in vitro*蛋白結合試験)
- 8) 社内資料 (*in vitro*血球移行性試験)
- 9) 社内資料 (ヒト単離肝細胞を用いた*in vitro*CYP450誘導試験)
- 10) 社内資料 (ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*CYP450阻害試験)
- 11) 社内資料 (母集団薬物動態解析)
- 12) Jeha S, et al., J Clin Oncol; 24(12):1917-1923(2006)
- 13) 社内資料 (海外試験：第II相臨床試験, 2008)
- 14) Xie KC, et al., Cancer Res; 56: 3030-3037, 1996
- 15) Genini, et al., Blood; 96: 3537-3543, 2000
- 16) 社内資料 (マウスを用いた抗腫瘍効果)

【文献請求先】

主要文献の記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ジェンザイム・ジャパン株式会社 メディカルアフェアーズ本部

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

TEL：03-6301-4590：03-6301-4045

【製造販売元】

genzyme

ジェンザイム・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

様式3

(報道発表用)

1	販売名	ノーモサング点滴静注 250mg
2	一般名	ヘミン
3	申請者名	シミックホールディングス株式会社
4	成分・含量	1アンプル 10mL中ヘミン 250mg 含有
5	用法・用量	通常、ヘミンとして 3mg/kg を1日1回、4日間点滴静注する。ただし、1日あたりの投与量は 250 mg を超えないこと。
6	効能・効果	急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善
7	備考	希少疾病用医薬品（平成23年9月8日付薬食審査発0908 第6号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） 生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 添付文書（案）を別紙として添付

2013年●月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号

873999

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品[※]

ヘミン製剤 ノーマサング点滴静注 250mg

ヘミン注射液

Normosang Infusion 250mg

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1985年10月2日

貯法: 遮光して2~8℃で保存
有効期間: 2年間(外箱に表示の使用期限内に使用すること)
[※]注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

	成分名	含量(1アンプル10mL中)	備考
有効成分	ヘミン	250mg	ヒト血液由来成分 採血国: フィンランド 採血方法: 献血 [※]
添加物	L-アルギニン	267mg	/
	エタノール	1000mg	
	プロピレングリコール	4000mg	

注): 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 性状

色	本剤は黒色の液である。
剤形	注射剤(アンプル)
pH	8.5 ~ 9.5
浸透圧比	本剤は、用時に生理食塩液に希釈して用いる。 本剤を生理食塩液100mLに希釈した時の浸透圧比は以下の通りである。 ・本剤6mLを生理食塩液100mLに希釈した液の浸透圧比: 約2.5 ・本剤9mLを生理食塩液100mLに希釈した液の浸透圧比: 約3.2 ・本剤12mLを生理食塩液100mLに希釈した液の浸透圧比: 約3.8

【効能又は効果】

急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤は臨床症状及び生化学検査等により急性ポルフィリン症と診断された患者に投与すること。
- 本剤による急性発作の予防効果は確認されていないことから、予防的には使用しないこと。

【用法及び用量】

通常、ヘミンとして3mg/kgを1日1回、4日間点滴静注する。
ただし、1日あたりの投与量は250mgを超えないこと。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 希釈方法
患者の体重あたりで計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mlで希釈する。(「適用上の注意」の項参照)
- 投与時の留意点
本剤投与時に注射部位反応や静脈炎の合併が報告されていることから、できるだけ太い静脈を選び、少なくとも30分以上かけて点滴静注すること。本剤投与後は、続けて日局生理食塩液等を静脈内投与することにより薬液を洗い流すことが望ましい。(「適用上の注意」の項参照)
- 本剤は1アンプルあたり21.4mgの鉄を含有している。再投与による鉄蓄積の懸念があるため、血清フェリチン値等の鉄の体内蓄積量に関する検査を行い、適切な処置を行うこと。

【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)
血管炎、静脈炎の合併症を有する患者又はその既往歴のある患者[血管炎、静脈炎を悪化、再燃させる恐れがある。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照)]
- 重要な基本的注意
 - 血管炎、静脈炎、血管障害
本剤投与時に血管炎、静脈炎が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が見られた場合は、投与部位を、

添付文書 (案)

- 変更する等の適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」の項参照)
- (2) 血清フェリチン値が高値であること等により鉄過剰が疑われる場合には、必要に応じて瀉血等の適切な処置を行うこと。
 - (3) 本剤は1アンプルあたり1gのエタノールを含有する。本剤を投与する場合には問診等により投与の可否を判断し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
 - (4) 本剤は、貴重な人血液を原材料として製剤化したものである。本剤の原材料となった献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び梅毒マーカーが陰性であることを確認している。また、HIV-1 RNA、HBV DNA及びHCV RNAについては個々の血液についてはプールした血液及びヒトパルボウイルス B19 DNAについてはプールした血液について核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血液を使用している。当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在するが、その後の製造工程である、強酸(ギ酸)存在下での加熱処理、脂性溶媒存在下での加熱処理によるウイルスの不活性化・除去処理を実施しており、本剤投与によるHTLV-1をはじめとする感染症の報告はない。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

本剤の投与によりシトクロム P450 酵素(分子種 CYP2D6、CYP3A4)の活性が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フレカイニド酢酸塩 メプロロール酒石酸塩 プロパフェノン塩酸塩 プロプラノロール塩酸塩 メキシレチン塩酸塩	本剤の投与により併用薬剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。	本剤の投与によりシトクロム P450(CYP2D6)の活性が上昇する。
ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩 アミオダロン ジソピラミド リドカイン(リン酸塩) プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩 フェニトイン カルバマゼピン フェンタニルケエン酸塩 エチルモルヒネ塩酸塩 セラトログラスト デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩	本剤の投与により併用薬剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。	本剤の投与によりシトクロム P450(CYP3A4)の活性が上昇する。

4. 副作用

承認時までの国内での臨床試験において、7例中6例(85.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が23件認められた。主な副作用として、ほてり、血管障害、低ナトリウム血症が各2例(28.6%)に認められた。

承認時までの海外での臨床試験において、16例中7例(43.8%)に副作用が認められた。主な副作用として、注射部位反応が3例(18.8%)、注射部位疼痛及び悪心が各2例(12.5%)に認められた。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー：頻度不明

アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分

に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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、必要に応じ減量や投与中止などの処置をとること。

部位	10%以上	1~10%未満
血管系	注射部位反応	血管障害、ほてり、静脈炎、注射部位疼痛、血管炎
皮膚および皮下組織		蕁麻疹、皮膚変色
傷害		挫傷
消化器		悪心
腎および尿路		尿中血陽性
神経系		傾眠、頭痛
臨床検査		低ナトリウム血症、血中ブドウ糖減少、血中尿酸増加、低アルブミン血症、血中鉄減少、血中クレアチニン増加、単球数増加、好中球数減少、血小板数減少、総蛋白減少
全身		異常感、倦怠感、発熱
筋骨格系		横紋筋融解症 ^{※1)}

国内外の臨床試験(CM01-001、CM01-002、CM01-003、AZ66及びAZ67試験)23例での発現頻度に基づく。

注)：本剤投与前から存在したが因果関係が否定されなかった。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。(授乳中の投与に関する安全性は確立していない)

7. 小児等への投与

小児等への投与経験は限られている。(国内における使用経験がない)

8. 過量投与

＜徴候・症状＞

本剤の過量投与により、劇症肝炎、腎障害、高ビリルビン血症、貧血、出血性素因などが報告されている。また、添加物として含まれるプロピレングリコールによる中枢神経系の副作用などが発現する可能性がある。

＜処置＞

患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。プロピレングリコールの除去には血液透析が望ましい。

9. 適用上の注意

投与時：

- (1) 希釈後放置することで分解する可能性があるため、速やかに投与を開始し、希釈後1時間以内に投与を完了すること。
- (2) ポリ塩化ビニル(PVC)容器中ではガラス瓶や他のプラスチック容器中よりも早くヘミンが分解するので、希釈には

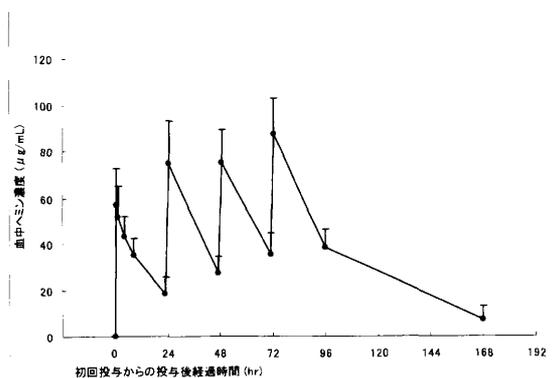
添付文書 (案)

- PVC 容器を用いないことが望ましい。
- (3) 本剤の黒色の色調により、目視による異物混入の確認が困難であることから、本剤投与時にはインラインフィルターを通して投与すること。
 - (4) 本剤は粘度が高く、細い注射針を使用すると投与時間が延長する可能性があるため、21 ゲージ又はこれよりも太い注射用針を留置すること。
 - (5) 本剤投与後に日局生理食塩液を静脈内投与する場合は、例えば、100mL を用い、最初に 10mL を 3、4 回急速注入した後、残りを 10~15 分かけて点滴静注する。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
 - (6) 本剤の黒色の色調により、血漿の変色を認める場合がある。

【薬物動態】

国内臨床試験 (CM01-001 試験)¹⁾ で急性ポルフィリン症患者 5 名に本剤をヘミンとして 3 mg/kg、4 日間反復投与 (点滴静注) したときの薬物動態パラメータは下記の通りであった。

最高血中薬物濃度 (μg/mL) (初回投与時)	56.5 ± 14.7
消失半減期 (時間) (4 日目)	17.1 ± 4.8
分布容積 (L)	13.9 ± 20.1 (平均値 ± 標準偏差)



*第1日目投与前濃度で補正

血中ヘミン濃度*の推移 (平均値 ± 標準偏差) (CM01-001 試験)

【臨床成績】

急性発作症状を認める急性ポルフィリン症患者を対象に、本剤をヘミンとして 3mg/kg、4 日間反復投与 (点滴静注) した国内臨床試験 (CM01-002 試験²⁾ 及び CM01-003 試験³⁾ では、本剤が投与された 1 例 2 クールにおいて疼痛、消化器症状、深部腱反射、血圧上昇、体温上昇等の急性発作症状に改善が認められた。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{4), 5)}
本剤はヘム合成経路の律速酵素である δ-アミノレブリン酸合成酵素活性を低下させ、急性ポルフィリン症患者におけるポルフィリン前駆体の蓄積を低減する。
2. ポルフィリン体もしくはその前駆体に対する作用^{1), 2), 3), 6), 7)}
2-アリル-2-イソプロピルアセトアミド誘発ポルフィリン症モデ

ルラットに本剤を腹腔内投与したところ、ポルフィリン前駆体であるポルフォビリノーゲン (PBG) 及び δ-アミノレブリン酸 (ALA) の尿中排泄量は有意に減少した。国内及び海外の臨床試験において、急性ポルフィリン症患者に本剤を 4 日間反復静脈内投与したところ、PBG、ALA、ウロポルフィリン (URO) 及びコプロポルフィリン (CPP) の尿中排泄量は減少した。

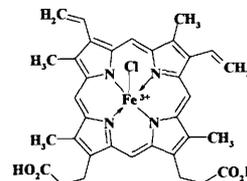
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘミン (Hemin)

化学名：Dihydrogen

chloro[7,12-diethenyl-3,8,13,17-tetramethyl-21*H*,23*H*-porphine-2,18-dipropanoato(4-)-*N*²¹,*N*²²,*N*²³,*N*²⁴]ferrate(2-)

構造式：



分子式：C₃₄H₃₂ClFeN₄O₄

分子量：651.94

分解点：300°C以上

性状：ヘミンは黒色の粉末である。ジメチルスルフォキシドにやや溶けやすく、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。

【承認条件】

日本人での投与経験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、可能な限り全症例を対象にした使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【包装】

ノーモサング点滴静注 250mg : 1 アンプル

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内臨床試験 (CM01-001) の総括報告書
- 2) 社内資料：国内臨床試験 (CM01-002) の総括報告書
- 3) 社内資料：国内臨床試験 (CM01-003) の総括報告書
- 4) 矢野雄三、近藤雅雄。ポルフィリン症、先天代謝異常症候群。日本臨床 1998;19:121-60
- 5) 大門真。急性ポルフィリン症 中村重信編。別冊医学のあゆみ 1999;585-8.
- 6) 社内資料：米国臨床試験 (AZ66) の総括報告書
- 7) Tokola O, Lindén IB, Tenhunen R. The effects of haem arginate and haematin upon the allylisopropylacetamide induced experimental porphyria in rats. Pharmacol Toxicol. 1987;61(1):75-8.

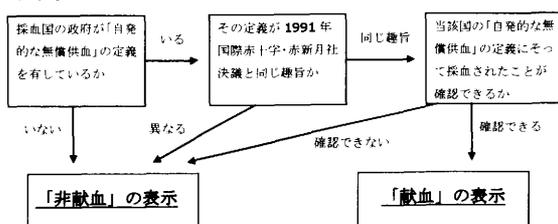
【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

シミックホールディングス株式会社DIセンター
〒141-0031 東京都品川区西五反田7丁目10番4号
TEL: 03-5745-7070

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



製造販売
シミックホールディングス株式会社
〒141-0031 東京都品川区西五反田7丁目10番4号

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「生研」 1mL
2	一般名	沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株)
3	申請者名	デンカ生研株式会社
4	成分・含量	1 mL 中に不活化インフルエンザウイルスを 30 µg (HA 含量) 含有する懸濁性注射剤である。
5	用法・用量	通常、0.5 mL をおよそ 3 週間の間隔において、筋肉内もしくは皮下に 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	

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
生物学的製剤基準

沈降インフルエンザワクチン (H5N1株)

販売名: 沈降インフルエンザワクチン H5N1 「生研」 1mL

貯法: 遮光して、10℃以下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1年 (最終有効年月日は外箱等に表示)
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	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、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルス H5N1 株を発育鶏卵で増殖させ、得られたウイルスを尿膜腔液から、ろ過法、しょ糖密度勾配遠心法等により濃縮精製し、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いてウイルスの HA が規定量含まれるよう希釈調製し、免疫原性を高めるために水酸化アルミニウムゲルを加え不溶性とした液剤である。

2. 組成

本剤は、1mL 中に次の成分及び分量を含有する。

成分	分量
有効成分 (製造株)	不活化インフルエンザウイルス A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14)
等張化剤	塩化ナトリウム
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム
免疫補助剤	水酸化アルミニウムゲル (アルミニウム換算)
保存剤	チメロサル
安定剤	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)

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る。

pH: 6.8~8.0

浸透圧比 (生理食塩液に対する比): 約 1

【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 をおよそ3週間の間隔において、筋肉内もしくは皮下に2回注射する。

【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。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことが明らかな者及び本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者
- (4) 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
- (5) 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
- (6) 過去にけいれんの既往のある者
- (7) 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
- (8) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (9) 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

- (1) 「新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドライン」に準拠して使用すること。
- (2) 本剤は、免疫原性は確認されており、インフルエンザ (H5N1) に対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性はまだ評価されていない。
- (3) 他社の沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) において、小児では発熱の副反応発現率が高いことが報告されている。(「臨床成績」の項参照)
- (4) 被接種者又はその保護者に、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。
- (5) 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に。
- (6) 本剤は添加物としてチメロサル (水銀化合物) を含有している。チメロサル含有製剤の投与 (接種) により、**過敏症** (発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等) があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (7) 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、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

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与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

筋肉内接種

第Ⅰ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験において筋肉内 2 回接種による副反応は 170 例中 102 例（60.0%）231 件であった。

接種後の主な副反応は、局所反応では注射部位疼痛 57 例（33.5%）、注射部位紅斑 23 例（13.5%）、全身症状では頭痛 12 例（7.1%）、臨床検査ではリンパ球数減少 13 例（7.6%）、単球数増加 9 例（5.3%）、好中球数増加 9 例（5.3%）であった。

皮下接種

第Ⅰ相試験において皮下 2 回接種による副反応は 20 例中 20 例（100%）103 件であった。

接種後の主な副反応は、局所反応では注射部位紅斑 20 例（100%）、注射部位腫脹 17 例（85.0%）、注射部位硬結 6 例（30.0%）、注射部位そう痒感 5 例（25.0%）、注射部位熱感 3 例（15.0%）、臨床検査では単球数増加 5 例（25.0%）、リンパ球数減少 5 例（25.0%）、好中球数増加 4 例（20.0%）、リンパ球数増加 2 例（10.0%）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、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（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、A1-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、白血球破碎性血管炎等）（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、白血球破碎性血管炎等）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

皮下接種で認められた副反応（第Ⅰ相試験の全観察期間中）

	5%以上
局所反応（注射部位）	紅斑、腫脹、硬結、そう痒感、熱感
血液	単球数増加、リンパ球数減少、好中球数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、好中球数減少、白血球数増加
その他	CK増加

筋肉内接種で認められた副反応（第Ⅰ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験の全観察期間中）

	5%以上	0.1~5%未満
全身症状	—	倦怠感、発熱、悪寒
局所反応（注射部位）	疼痛、紅斑	硬結、そう痒感、腫脹、熱感、注射部位反応
血液	リンパ球数減少、単球数増加、好中球数増加	好酸球数増加、リンパ球数増加、白血球数増加、好中球数減少、白血球数減少、血小板数増加
循環器	—	動悸
消化器	—	下痢
呼吸器	—	鼻咽頭炎
精神神経系	頭痛	浮動性めまい
その他	—	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加、CK増加、ALP増加、四肢痛

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

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種し

ないことを原則とし、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（使用経験がない）。

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製品を用いる。
- 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、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。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。
 - (a) 神経走行部位を避けること。
 - (b) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床試験成績

承認時までの本剤の臨床試験として、第 I 相試験及び第 II/III 相試験を次の通り実施した。
 第 I 相試験は、健康成人男性志願者 40 例（各群 20 例）を対象に、本剤（HA 含量として 15 µgHA/0.5mL/回）を、21±1 日間隔で 2 回、皮下又は筋肉内に接種した。
 第 II/III 相試験は、健康成人志願者 150 例を対象に、本剤（HA 含量として 15 µgHA/0.5mL/回）を、21±7 日間隔で 2 回筋肉内に接種した。
 第 I 相及び第 II/III 相試験における本剤接種前後の抗体価を中和法及びウマ血球を用いた HI 法で測定した。本剤を筋肉内あるいは皮下に接種した際の中和抗体陽転率、HI 抗体陽転率、HI 抗体変化率及び HI 抗体保有率を以下に示す。

臨床試験で確認した中和法による抗体陽転率*

	第 I 相試験		第 II/III 相試験
	皮下接種	筋肉内接種	筋肉内接種
1 回接種後	45.0% (9/20)	55.0% (11/20)	53.0% (79/149)
2 回接種後	65.0% (13/20)	95.0% (19/20)	84.2% (123/146)

*抗体価が 40 倍（1：40）以上かつ接種前抗体価から 4 倍以上の上昇の条件を満たす被験者の割合

臨床試験で確認したウマ血球を用いた HI 法による抗体陽転率、抗体変化率及び抗体保有率

	第 I 相試験		第 II/III 相試験
	皮下接種	筋肉内接種	筋肉内接種
抗体陽転率*			
1 回接種後	25.0% (5/20)	50.0% (10/20)	22.1% (33/149)
2 回接種後	40.0% (8/20)	65.0% (13/20)	42.5% (62/146)
抗体変化率**			
1 回接種後	2.83	5.46	2.9
2 回接種後	4.00	7.73	5.2
抗体保有率***			
1 回接種後	25.0% (5/20)	55.0% (11/20)	22.1% (33/149)
2 回接種後	40.0% (8/20)	70.0% (14/20)	43.2% (63/146)

*抗体価が 40 倍（1：40）以上かつ接種前抗体価から 4 倍以上の上昇の条件を満たす被験者の割合

**ワクチン接種前後の抗体価の幾何平均抗体価の増加倍率、

***40 倍（1：40）以上の抗体価を持つ被験者の割合

なお、本剤の臨床試験においては、皮下接種 60 例、筋肉内接種 360 例の実績がある。

2. 小児に対する臨床試験成績

健康小児（6ヶ月以上20歳未満）を対象として、沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）0.1、0.25または0.5mLを3週間間隔で2回、皮下接種または筋肉内接種した。接種後の免疫原性及び安全性の概要は以下のとおりであった。

（他社2製剤による成績）^{2）、3）}

(1) 免疫原性

用法用量群（14群）全体での2回目接種後の中和抗体陽転率（中和抗体価が40倍（1：40）以上かつ接種前の抗体価から4倍以上の上昇）は60.0%～100.0%であった。

(2) 安全性

本臨床試験では他社の2つの異なる製剤が用いられ、接種後の主な副反応の発現率は、局所反応（注射部位）が59.9%（112例/187例）及び62.0%（116例/187例）であり、発熱（37.5℃以上）が46.0%（86例/187例）及び59.4%（111例/187例）であり、重篤な副反応はみられなかった。発熱の年齢及び接種量別の発現率は下表のとおりであり、1回目接種後の発現率が高かった。また、39.0℃以上の発熱は1回目接種後が13.4%（25例/187例）及び24.1%（45例/187例）、2回目接種後が0.5%（1例/183例）及び0.0%（0例/184例）であった。全期間における13歳未満の小児の発熱（39.0℃以上）の発現率は、16.3%（26例/160例）及び28.0%（45例/161例）であり、13歳以上の小児では0.0%（0例/27例）及び0.0%（0例/26例）であった。

臨床試験において認められた発熱（37.5℃以上）の副反応発現率（小児）

他社製剤 1

1 回目接種量	0.1mL	0.1mL	0.25mL	0.25mL	0.5mL	小計	
	2 回目接種量	0.1mL	0.25mL	0.25mL	0.5mL		0.5mL
接種経路	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内
6ヶ月～3歳未満	75.0% (3/4)	64.3% (9/14)	80.0% (4/5)	75.0% (12/16)	—	—	71.8% (28/39)
3歳～7歳未満	—	40.0% (4/10)	—	55.6% (5/9)	50.0% (5/10)	40.0% (2/5)	68.2% (15/22)
7歳～13歳未満	—	20.0% (2/10)	—	11.1% (1/9)	10.0% (1/10)	25.0% (1/4)	5.0% (1/20)
13歳～20歳未満	—	27.3% (3/11)	—	30.0% (3/10)	0.0% (0/10)	—	47.1% (16/34)
	—	9.1% (1/11)	—	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	—	0.0% (0/34)
	—	—	—	—	—	—	7.4% (2/27)
	—	—	—	—	—	—	3.7% (1/27)

枠中上段：1 回目接種後、枠中下段：2 回目接種後

他社製剤 2

1回目 接種量	0.1mL	0.1mL	0.25mL		0.25mL	0.5mL		小計
2回目 接種量	0.1mL	0.25mL	0.25mL		0.5mL	0.5mL		
接種経路	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内	
6ヶ月～ 3歳未満	66.7% (2/3)	88.9% (8/9)	60.0% (3/5)	70.6% (12/17)	—	—	—	73.5% (25/34)
	0.0% (0/3)	22.2% (2/9)	0.0% (0/5)	41.2% (7/17)	—	—	—	26.5% (9/34)
3歳～ 7歳未満	—	55.6% (5/9)	—	60.0% (6/10)	77.8% (7/9)	66.7% (4/6)	75.0% (18/24)	69.0% (40/58)
	—	0.0% (0/9)	—	0.0% (0/9)	22.2% (2/9)	0.0% (0/6)	20.8% (5/24)	12.3% (7/57)
7歳～ 13歳未満	—	22.2% (2/9)	—	60.0% (6/10)	10.0% (1/10)	—	75.0% (30/40)	56.5% (39/69)
	—	0.0% (0/9)	—	10.0% (1/10)	0.0% (0/10)	—	7.9% (3/38)	6.0% (4/67)
13歳～ 20歳未満	—	—	—	—	—	—	19.2% (5/26)	19.2% (5/26)
	—	—	—	—	—	—	0.0% (0/26)	0.0% (0/26)

枠中上段：1回目接種後、枠中下段：2回目接種後

【主要文献】

- 1) Versluis, D.J. et al.: Antiviral Res., suppl.1, 289-292 (1985)
- 2) 神谷齊ほか：沈降不活化プレパネミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験。厚生労働科学研究費補助金（治験推進研究事業）平成21年度総括研究報告書
- 3) Kamiya H. Immunogenicity and Safety Evaluation of H5N1 Influenza Vaccines in Japanese Healthy Children. Poster session presented at: 49th ICAAC: 2009 Sep 12-15; San Francisco, USA.
- 4) 国立感染症研究所ウイルス第3部。NIBRG-14 ワクチンを用いたマウス免疫・攻撃試験とその結果。平成18年12月22日 細菌製剤協会内部資料
- 5) 二宮愛。新型インフルエンザウイルスに対するワクチンのマウスにおける有用性の検討。厚生労働科学研究費補助金（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「新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究」）18（2006）年度分担研究報告書

【薬効薬理】

臨床試験において、本剤を2～4週間間隔で2回接種することにより、インフルエンザウイルス（H5N1株）に対する中和抗体価の上昇は、皮下接種（健康成人男性）で65.0%、筋肉内接種（健康成人）で84.2～95.0%に認められた。

本剤の類薬をマウスに2回接種することにより、類薬と同じ抗原性の強毒株インフルエンザウイルス（H5N1）の感染に対して発症防御することが報告されている⁴⁾。また、同様の試験において、類薬と異なる抗原性の強毒株インフルエンザウイルス（H5N1）に対する中和抗体価も誘導し、感染に対してもウイルス増殖を抑制するとともに発症防御することが報告されている⁵⁾。以上のことから、本剤を接種することにより感染したウイルスの増殖が抑制され、発病防止・重症化防止及びそれによる死亡を防止する効果が期待できると考えられる。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 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。
- (2) 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。

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1 mL 1本

【文献請求先】

デンカ生研株式会社 学術営業推進部
〒103-8338 東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号
TEL 03-6214-3231
FAX 03-6214-3241

製造販売元



デンカ生研株式会社

新潟県五泉市南本町一丁目2番2号

(報道発表用)

1	販売名	ゼルヤンツ錠 5mg
2	一般名	トファシチニブクエン酸塩
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1錠中にトファシチニブクエン酸塩をトファシチニブとして 5mg を含有する錠剤
5	用法・用量	通常、トファシチニブとして1回 5mg を1日2回経口投与する。
6	効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付

添付文書（案）

2013年●月作成（第1版）

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

劇薬、処方せん医薬品[※]

ゼルヤンツ[®]錠 5mg

XELJANZ[®] Tablets

トファシチニブクエン酸塩錠

日本標準品分類番号

873999

貯法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	●●
薬価収載	201x年●月
販売開始	201x年●月
国際誕生	2012年11月

【警告】

- 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現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のみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、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が使用し、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。【重要な基本的注意】「重大な副作用」の項参照
- 感染症
 - 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死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。【重要な基本的注意】「重大な副作用」の項参照
 - 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。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、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロンγ応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
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。【重要な基本的注意】「重大な副作用」の項参照
- 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すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 重度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 好中球数が500/mm³未満の患者〔「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕
- リンパ球数が500/mm³未満の患者〔「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕
- ヘモグロビン値が8 g/dL未満の患者〔「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物試験において催奇形性が報告されている。〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

1錠中

有効成分（含量）	トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg （トファシチニブとして 5 mg）
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 4000、トリアセチン

2. 性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			JKI 5	白色 フィルムコー ティング錠
直径：約 8.0 mm 厚さ：約 4.2 mm				

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

【効能・効果に関連する使用上の注意】

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する。

【用法・用量】

通常、トファシチニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5 mgを1日1回経口投与する。【薬物動態】の項参照
- 中等度の肝機能障害を有する患者には、5 mgを1日1回経口投与する。【薬物動態】の項参照
- 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリピン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、関節リウマチ患者においてこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 感染症の患者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〕
- 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治療所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。【重要な基本的注意】の項参照〕
- 易感染性の状態にある患者〔感染症を発現するリスクが増加する。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 腸管憩室のある患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。【重大な副作用】の項参照〕
- 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者〔好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値

減少が更に悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」「その他の注意」の項参照]

- (7) 軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関する使用上の注意」「薬物動態」の項参照]
- (8) 腎機能障害を有する患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関する使用上の注意」「薬物動態」の項参照]
- (9) 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ (JAK) ファミリーを阻害するので、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。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。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、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。本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬 (メトトレキサートを含む DMARD) 併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。 [「その他の注意」の項参照]
- (2) 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。 [「臨床成績」の項参照]
- (3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロンγ応答測定 (クオンティフェロン) 等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与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) インターフェロンγ応答測定 (クオンティフェロン) 又はツベルクリン反応検査等の検査により、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
 また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合 (持続する咳、発熱等) には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。 [「慎重投与」の項参照]
- (4) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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。
- (5) ヘルペスウイルス等の再活性化 (带状疱疹等) が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。 [「重大な副作用」「その他の注意」の項参照]

- (6) 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者 (1000/mm³未満) については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与後、好中球数が継続して 500~1000/mm³である場合は、好中球数が 1000/mm³を超えるまで本剤の投与を中断すること。好中球数が 500/mm³未満の場合は、本剤を投与しないこと。 [「重大な副作用」の項参照]
- (7) 本剤投与によりリンパ球減少が認められることから、リンパ球数が 500/mm³未満の患者には本剤投与を開始しないこと。本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認し、リンパ球数が 500/mm³未満の場合には、投与を中止すること。 [「重大な副作用」「その他の注意」の項参照]
- (8) 本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満である患者又は本剤投与開始後に 2 g/dL を超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。 [「重大な副作用」「その他の注意」の項参照]
- (9) 総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- (10) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- (11) 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、メトトレキサートを含む DMARD 等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められているため、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- (12) 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも 1 月経周期は、妊娠を避けるよう注意を与えること。 [「禁忌」「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

3. 相互作用

本剤は主として CYP3A4 及び一部 CYP2C19 により代謝される。

併用注意 (併用に注意すること) [「薬物動態」の項参照]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、エリスロマイシン等) ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール等) カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラパミル) アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗 HIV 剤 (リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ネルフィナビル、サキナビル) 抗ウイルス剤 (テラプレビル; C 型肝炎) グレープフルーツ	本剤の曝露量が増加するおそれがある。 本剤と CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール (経口剤; 国内未承認) 併用での単回投与時に、本剤の AUC が 103%、C _{max} が 16%増加したとの報告があるので、併用時には本剤を 5 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤等は CYP3A4 による本剤の代謝を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルコナゾール	本剤の曝露量が増加するおそれがある。 本剤とフルコナゾール併用での単回投与時に本剤のAUCが79%、C _{max} が27%増加した。 フルコナゾールとの併用時には本剤を5mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。	フルコナゾールはCYP3A4及びCYP2C19の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤 (バルビツール酸誘導体 カルバマゼピン、フェノバル ビタール、フェニトイン等) リファンピシン リファブチン モダフィニル	本剤の曝露量が減少するおそれがある。 本剤とリファンピシン併用時に本剤のAUCが84%、C _{max} が74%減少した。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品		

4. 副作用

承認時まで国内で実施された第Ⅲ相試験の試験開始から3ヵ月までに本剤が投与された総症例2430例(日本人94例を含む)中765例(31.5%)において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛61例(2.5%)、上気道感染51例(2.1%)、下痢44例(1.8%)、悪心36例(1.5%)等であった。日本人患者では94例中51例(54.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎10例(10.6%)、発熱4例(4.3%)、帯状疱疹4例(4.3%)等であった。また、承認時に国内外で実施中の長期投与試験において、本剤が投与された総症例3227例中1365例(42.3%)において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎215例(6.7%)、上気道感染129例(4.0%)、帯状疱疹112例(3.5%)、気管支炎84例(2.6%)等であった。国内で実施中の長期投与試験では、本剤が投与された総症例427例中375例(87.8%)において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎182例(42.6%)、帯状疱疹51例(11.9%)、高脂血症35例(8.2%)、高血圧30例(7.0%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 感染症：帯状疱疹(3.5%)、肺炎(ニューモシステイ肺炎等を含む)(0.9%)、敗血症(0.1%)、結核(0.1%未満)等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 消化管穿孔(0.1%)：消化管穿孔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とともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 3) 好中球減少(0.4%)、リンパ球減少(0.2%)、ヘモグロビン減少(0.3%)：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少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。
- 4) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)(0.9%)、ALT(GPT)(1.2%)の上昇等を行う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎(0.1%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等

を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシステイ肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に関診を行うなど、注意すること。

(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	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満
感染症および寄生虫	鼻咽頭炎		帯状疱疹、気管支炎、インフルエンザ、副鼻腔炎、膀胱炎、咽頭炎	肺炎、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス感染、単純ヘルペス	脳炎(BKウイルス脳炎を含む)、壊死性筋膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、ニューモシステイ肺炎、ブドウ球菌性菌血症、結核、細菌性関節炎、非定型マイコバクテリア感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、サイトメガロウイルス感染、菌血症
血液およびリンパ系障害			貧血	白血球減少、好中球減少、リンパ球減少	
代謝および栄養障害			高脂血症	脂質異常症	脱水
精神障害				不眠症	
神経系障害			頭痛	錯感覚	
血管障害			高血圧		
呼吸器、胸部および縦隔障害				呼吸困難、咳嗽、副鼻腔うっ血	
胃腸障害			下痢、悪心、消化不良	腹痛、嘔吐、胃炎	
肝胆道系障害				脂肪肝	
皮膚および皮下組織障害				発疹、紅斑、そう痒症	
筋骨格系および結合組織障害				筋骨格痛、関節痛	腱炎、関節腫脹
一般・全身障害および投与部位の状態				発熱、疲労、末梢性浮腫	
臨床検査			血中クレアチンホスホキナーゼ増加	肝酵素上昇、低比重リポ蛋白増加、高比重リポ蛋白増加、血中コレステロール増加、体重増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチ	

頻度 種類	5% 以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満
			ニン増加、 γ-GTP増加、 肝機能検査 異常	
傷害、中毒 および処 置合併症				関節捻挫、肉離 れ

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。[肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍(無毒性量:30 mg/kg/日)及び2.8倍(無毒性量:10 mg/kg/日)であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は5.7倍(無毒性量:1 mg/kg/日)であった¹⁾。]
- 本剤投与中は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中へ移行することが報告されている²⁾。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験はない)。

8. 過量投与

過量投与の場合、本剤に特異的な解毒薬はないので、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- 本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、トファシチニブ5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群¹⁾でそれぞれ0.85及び3.5であった。
本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、トファシチニブ5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群¹⁾でそれぞれ3.6及び2.9であった。
また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、トファシチニブ5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群¹⁾でそれぞれ2.3及び4.9であった。
- 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制(IFN-α/β、IFN-γ、TNF-α等のサイトカインの抑制等)に起因する二次的な作用(細菌及びウイルス感染ならびにリンパ腫)がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響(トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など)もみられた。
- ラットのがん原性試験(24ヵ月投与)において、良性ライディッヒ細胞腫(75 mg/kg/日の雄)、褐色脂肪腫(30 mg/kg/日以上)の雌)、良性胸腺腫(75 mg/kg/日の雌)、良性血管腫(10 mg/kg/日の雄)の発現頻度の上昇が認められた³⁾。
- サル39週間投与試験では10 mg/kg/日で8例中3例に、

サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた^{4) 5)}。

注) 本剤の承認用法・用量は、5 mg 1日2回経口投与である。

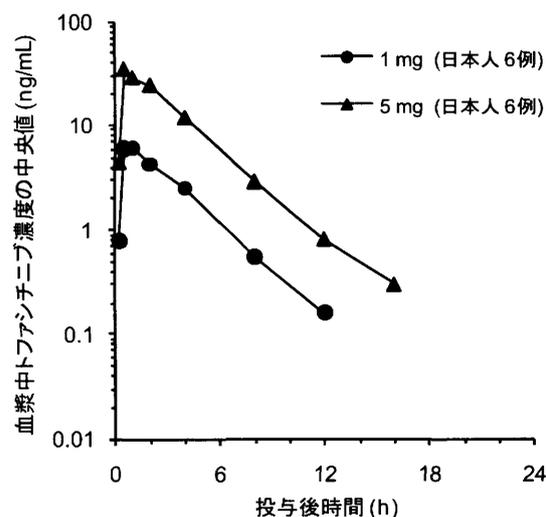
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁶⁾

日本人健康被験者6例に、トファシチニブ1及び5 mgを空腹時単回経口投与⁷⁾したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した。

		日本人被験者	
		1 mg (N=6)	5 mg (N=6)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値	22.0	111
	%CV	28	22
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	7.32	41.3
	%CV	14	35
t _{max} (h)	中央値	0.75	0.50
	範囲	0.50-2.00	0.50-1.00
t _{1/2} (h)	算術平均値	1.96	2.49
	範囲	1.69-2.40	2.06-3.60



(2) 反復投与⁶⁾

日本人健康被験者6例にトファシチニブを5日間15 mg 1日2回反復経口投与⁷⁾したとき、反復投与開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数(単回投与時のAUC₀₋₁₂に対する反復投与5日目のAUC₀₋₁₂の比)は1.15であった。

		単回投与 1日目 ^{a)} (N=6)	反復投与 8日目 ^{a)} (N=6)
AUC _τ ^{b)} (ng·h/mL)	幾何平均値	387	445
	%CV	32	25
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	141	136
	%CV	34	32
t _{max} (h)	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00
t _{1/2} (h)	算術平均値	3.14	3.28
	範囲	2.36-4.06	2.58-3.97
累積係数 ^{c)}	幾何平均値	-	1.15
	%CV	-	10

a) 投薬スケジュール: 1日目 単回投与、2-3日目 休薬期間、4-8日目 反復投与(8日目は朝1回のみ投与)

b) 投与間隔(τ): 12時間

c) 8日目のAUC_τ/1日目のAUC_τ

(3) RA患者における反復投与⁷⁾

国内外で実施した第II相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人RA患者(男性、70 kg、

55歳)のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス(CL/F)は18.4L/h、見かけの分布容積(V/F)は96.0Lであった。また推定値より本剤を5mg1日2回経口反復投与¹³⁾したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ〔幾何平均値(変動係数%)〕は、最高血漿中濃度(C_{max,ss})60.4(17)ng/mL、トラフ濃度(C_{min,ss})4.39(51)ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_t)262(20)ng·h/mLと推定された。

2. 吸収⁸⁾

外国人健康被験者12例にトファシチニブ10mgを単回経口及び静脈内(IV)投与¹³⁾しトファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。トファシチニブ10mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14%(90%CI:70.32%~78.16%)であった。

3. 食事の影響(外国人データ)⁹⁾

外国人健康被験者16例に、トファシチニブ10mgを単回経口投与¹³⁾しPKに対する食事の影響を評価した。AUC_{0-∞}を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6%(90%信頼区間:3~10%)増大したのに対し、C_{max}は約32%(90%信頼区間:20~42%)減少した。

4. 分布^{8) 10) 11) 12)}

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積(V_{ss})は87Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1μM(312ng/mL)において1.2であった。

5. 代謝^{13) 14) 15) 16)}

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450(CYP)3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されることが考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは10mg1日2回投与¹³⁾したときの定常状態における非結合型C_{max}(0.24μM)の125倍の濃度(30μM)で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

6. 排泄¹³⁾

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった。

(1) P糖蛋白質^{17) 18)}

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた(IC₅₀:311μM;トファシチニブを10mg1日2回投与¹³⁾したときの非結合型C_{max}の1300倍)。

(2) ヒト有機カチオントランスポーター(hOCT2)^{19) 20)}

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された(IC₅₀:150μM;トファシチニブを10mg1日2回投与¹³⁾したときの非結合型C_{max}の625倍)。

(3) ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(hOATP1B1又は1B3)^{21) 22) 23)}

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた(IC₅₀:55.3μM;トファシチニブを10mg1日2回投与¹³⁾したときのC_{max}における血漿中非結合トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍)。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度

100μMで阻害されなかった。

7. 相互作用(外国人データ)

(1) メトトレキサート²⁴⁾

トファシチニブとメトトレキサート(15~25mg週1回投与)の併用投与によるトファシチニブのAUCの増加は3%(90%信頼区間:-1~7%)、C_{max}の増加は3%(90%信頼区間:-6~12%)であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。

また、トファシチニブとメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10%(90%信頼区間:-4~23%)減少し、C_{max}が13%(90%信頼区間:-0.1~24%)減少した。

(2) ケトコナゾール²⁵⁾

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、トファシチニブ単独投与時と比較して、それぞれ103%(90%信頼区間:91~116%)及び16%(90%信頼区間:5~29%)増加した。

(3) フルコナゾール²⁶⁾

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、トファシチニブ単独投与時と比較して、それぞれ79%(90%信頼区間:64~96%)及び27%(90%信頼区間:12~44%)増加した。

(4) タクロリムス及びシクロスポリン²⁷⁾

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムス(Tac)との併用投与により、トファシチニブ単独投与時と比較して、トファシチニブを単回投与したときのAUCは21%(90%信頼区間:13~30%)増加し、C_{max}は9%(90%信頼区間:1~17%)低下した。CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリン(CsA)との併用投与により、トファシチニブ単独投与時と比較して、トファシチニブを単回投与したときのAUCは73%(90%信頼区間:62~85%)増加し、C_{max}は17%(90%信頼区間:3~29%)低下した。

(5) リファンピシン²⁸⁾

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、トファシチニブ単独投与時と比較して、それぞれ84%(90%信頼区間:82~86%)及び74%(90%信頼区間:69~77%)低下した。

(6) ミダゾラム²⁹⁾

トファシチニブ(30mg1日2回投与¹³⁾)とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4%(90%信頼区間:-4~13%)、C_{max}の増加は2%(90%信頼区間:-4~9%)であり、ミダゾラムのC_{max}又はAUCに影響は認められなかった。

(7) 経口避妊薬³⁰⁾

健康女性被験者において、トファシチニブ(30mg1日2回投与¹³⁾)の併用投与により、経口避妊薬(レボノルゲストレル及びエチルエストラジオール)の薬物動態に影響は認められなかった。トファシチニブとの併用時のレボノルゲストレルのAUCは1%(90%信頼区間:-5~7%)増加し、C_{max}は12%(90%信頼区間:5~20%)増加した。トファシチニブとの併用時のエチルエストラジオールのAUCは7%(90%信頼区間:-1~15%)増加し、C_{max}は10%(90%信頼区間:2~18%)減少した。

8. 腎機能障害患者(外国人データ)³¹⁾

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例にトファシチニブ10mgを単回経口投与¹³⁾したとき、全被験者でC_{max}の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者におけるAUC_{0-∞}の平均値の比は、それぞれ137%(90%信頼区間:97~195%)、143%(90%信頼区間:101~202%)及び223%(90%信頼区間:157~316%)であった。t_{1/2}の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した。

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
AUC _{0-x} (ng·h/mL)	260 (71.5)	357 (109)	370 (154)	579 (214)
C _{max} (ng/mL)	91.2 (25.3)	84.9 (23.2)	95.0 (47.5)	107 (28.6)
t _{max} (h)	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.5)
t _{1/2} (h)	2.37 (0.36)	2.83 (0.86)	2.88 (0.65)	3.77 (0.48)

AUC_{0-x}及びC_{max}:幾何平均値(標準偏差)、t_{max}:中央値(範囲)、t_{1/2}:算術平均値(標準偏差)

9. 肝機能障害患者(外国人データ)³²⁾

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例にトファシチニブ10mgを単回経口投与³³⁾したとき、軽度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、AUC_{0-x}の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、AUC_{0-x}の幾何平均値は65%高かった。t_{1/2}の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した。

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)
AUC _{0-x} (ng·h/mL)	355 (82.6)	366 (55.9)	584 (280)
C _{max} (ng/mL)	60.5 (14.2)	60.1 (17.0)	89.9 (30.6)
t _{max} (h)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	4.09 (0.94)	4.37 (0.41)	5.41 (1.08)

AUC_{0-x}及びC_{max}:幾何平均値(標準偏差)、t_{max}:中央値(範囲)、t_{1/2}:算術平均値(標準偏差)

注)本剤の承認用法・用量は、5mg1日2回経口投与である。

【臨床成績】

1. 国内外臨床試験

国内外で実施された第II相試験及び第III相試験の概要を示し、これらの試験におけるACR20%改善率(ACR20)、ACR50%改善率(ACR50)及びACR70%改善率(ACR70)を表に示す。国内外で実施されたいずれの試験においても本剤5mg1日2回投与群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計学的な有意差が認められた(p<0.05)。

(1) 国内第II相二重盲検比較試験(メトトレキサート併用、A3921039試験)³³⁾

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(トファシチニブ1、3、5、10mg1日2回投与³⁴⁾もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下)を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(2) 国内第II相二重盲検比較試験(単剤、A3921040試験)³⁴⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(トファシチニブ1、3、5、10、15mg1日2回投与³⁵⁾もしくはプラセボ)を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(3) 外国第II相二重盲検比較試験(単剤、A3921035試験)³⁵⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(トファシチニブ1、3、5、10、15mg1日2回投与³⁶⁾、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ)を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(4) 外国第III相二重盲検比較試験(メトトレキサート併用、A3921032試験)³⁶⁾

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患

者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(トファシチニブ5、10mg1日2回投与³⁷⁾もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下)を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(5) 外国第III相二重盲検比較試験(単剤、A3921045試験)³⁷⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(トファシチニブ5、10mg1日2回投与³⁸⁾もしくはプラセボ)を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(6) 外国第III相二重盲検比較試験(DMARD併用、A3921046試験)³⁸⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(トファシチニブ5、10mg1日2回投与³⁹⁾もしくはプラセボ:DMARD併用下)を実施した。主要評価時点は投与後6ヵ月時であった。

(7) 外国第III相二重盲検比較試験(メトトレキサート併用、A3921064試験)³⁹⁾

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(トファシチニブ5、10mg1日2回投与⁴⁰⁾、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下)を実施した。主要評価時点は投与後6ヵ月時であった。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
A3921039試験(メトトレキサート併用、3ヵ月時)			
プラセボ	14.3(4/28)	14.3(4/28)	3.6(1/28)
1mg BID	64.3(18/28)	32.1(9/28)	7.1(2/28)
3mg BID	77.8(21/27)	44.4(12/27)	14.8(4/27)
5mg BID	96.3(26/27)	81.5(22/27)	33.3(9/27)
10mg BID	80.8(21/26)	57.7(15/26)	34.6(9/26)
A3921040試験(単剤、3ヵ月時)			
プラセボ	15.4(8/52)	7.7(4/52)	1.9(1/52)
1mg BID	37.7(20/53)	13.2(7/53)	7.5(4/53)
3mg BID	67.9(36/53)	26.4(14/53)	13.2(7/53)
5mg BID	73.1(38/52)	46.2(24/52)	26.9(14/52)
10mg BID	84.9(45/53)	69.8(37/53)	49.1(26/53)
15mg BID	90.7(49/54)	72.2(39/54)	51.9(28/54)
A3921035試験(単剤、3ヵ月時)			
プラセボ	23.7(14/59)	10.2(6/59)	3.4(2/59)
1mg BID	31.5(17/54)	11.1(6/54)	5.6(3/54)
3mg BID	45.1(23/51)	25.5(13/51)	11.8(6/51)
5mg BID	61.2(30/49)	38.8(19/49)	14.3(7/49)
10mg BID	72.1(44/61)	45.9(28/61)	24.6(15/61)
15mg BID	71.9(41/57)	50.9(29/57)	26.3(15/57)
アダリムマブ ^{a)}	39.6(21/53)	20.8(11/53)	3.8(2/53)
A3921032試験(メトトレキサート併用、3ヵ月時)			
プラセボ	24.4(32/131)	8.4(11/131)	1.5(2/131)
5mg BID	41.7(55/132)	26.5(35/132)	13.6(18/132)
10mg BID	48.1(64/133)	27.8(37/133)	10.5(14/133)
A3921045試験(単剤、3ヵ月時)			
プラセボ	26.7(32/120)	12.5(15/120)	5.8(7/120)
5mg BID	59.8(144/241)	31.1(75/241)	15.4(37/241)
10mg BID	65.7(159/242)	36.8(89/242)	20.2(49/242)
A3921046試験(DMARD併用、6ヵ月時)			
プラセボ	31.2(49/157)	12.7(20/157)	3.2(5/157)
5mg BID	52.7(164/311)	33.8(105/311)	13.2(41/311)
10mg BID	58.3(180/309)	36.6(113/309)	16.2(50/309)
A3921064試験(メトトレキサート併用、6ヵ月時)			
プラセボ	28.3(30/106)	12.3(13/106)	1.9(2/106)
5mg BID	51.5(101/196)	36.7(72/196)	19.9(39/196)
10mg BID	52.6(103/196)	34.7(68/196)	21.9(43/196)
アダリムマブ ^{a)}	47.2(94/199)	27.6(55/199)	9.0(18/199)

% (例数/評価対象例数)、BID:1日2回投与、a)40mg隔週投与

2. 国際共同試験⁴⁰⁾

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者(全集団797例、うち日本人118例を含む)を対象に、

2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(トファシチニブ5、10 mg 1日2回投与^{注)}もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下)を実施した。全体及び日本人集団のトファシチニブ5 mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア(van der Heijde Modified Total Sharp Score; mTSS)のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5 mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計学的な有意差が認められ(p<0.0001)、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計学的な有意差は認められなかった(p=0.0792)。

	5 mg BID (全体)	プラセボ (全体)	5 mg BID (日本人)	プラセボ (日本人)
ACR20 ^{a)}	51.5 (159/309) ^{b)}	25.3 (39/154)	59.6 (28/47)	20.8 (5/24)
ACR50 ^{a)}	32.4 (100/309)	8.4 (13/154)	46.8 (22/47)	8.3 (2/24)
ACR70 ^{a)}	14.6 (45/309)	1.3 (2/154)	23.4 (11/47)	0 (0/24)
mTSSの 平均変化量 ^{c)}	277例 0.12 ^{d)}	139例 0.47	44例 -0.05	22例 1.45

BID:1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時

a)%(例数/評価対象例数)

b)p<0.0001、正規近似に基づく方法

c)地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

d)p=0.0792

3. 臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

国内外で実施された最長1年間の比較試験5試験において、本剤を3030例(2098人・年)、プラセボを681例(203人・年)に投与した結果、プラセボ群では悪性腫瘍(非黒色腫瘍を除く)の発現はなかったが、本剤群では13例に発現した。曝露量あたりの悪性腫瘍(非黒色腫瘍を除く)の発現率は、本剤5 mg 1日2回投与を受けたRA患者で0.55/100人・年(95%信頼区間:0.23~1.33、発現率:0.4%<5/1216例>)、本剤10 mg 1日2回投与^{注)}を受けたRA患者で0.88/100人・年(95%信頼区間:0.44~1.76、発現率:0.7%<8/1214例>)であり、10 mg 1日2回投与群で高かった。

国内外で実施された複数の臨床試験において、65例の悪性腫瘍(非黒色腫瘍を除く)が本剤投与群で発現し、時期別の発現状況は表のとおりであった。

また、本剤の投与を受けたRA患者において、リンパ腫の発現が報告されている。外国で実施された腎移植患者を対象とした臨床試験において、複数の免疫抑制剤併用下で、シクロスポリンを投与した群のリンパ腫の発現率は0%(0/111例)であるのに対して、本剤を投与した群でEBウイルス関連のリンパ腫の発現率は2.3%(5/218例、非ホジキンリンパ腫4例、ホジキンリンパ腫1例)であった。

投与期間(評価対象例数)	% (例数)	発現率 (/100人・年) [95%信頼区間]
全体(4791例)	1.4% (65)	0.94 [0.74, 1.20]
開始~6ヵ月(4791例)	0.4% (17)	0.79 [0.49, 1.26]
6ヵ月~12ヵ月(4012例)	0.3% (13)	0.72 [0.42, 1.24]
12ヵ月~18ヵ月(3126例)	0.4% (13)	1.06 [0.61, 1.82]
18ヵ月~24ヵ月(2054例)	0.4% (8)	1.09 [0.54, 2.17]
24ヵ月~30ヵ月(941例)	0.7% (7)	1.93 [0.92, 4.05]
30ヵ月~36ヵ月(672例)	0.7% (5)	1.60 [0.67, 3.84]
36ヵ月~(567例)	0.4% (2)	0.67 [0.17, 2.67]

注)本剤の承認用法・用量は、5 mg 1日2回経口投与である。

【薬効薬理】

1. 作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、TyK2も軽度で阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に

会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通のγ鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫応答を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やI型IFNなど他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

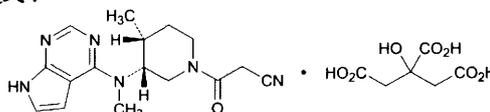
一般名:トファシチニブクエン酸塩(Tofacitinib Citrate)

化学名:3-((3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile monocitrate

分子式:C₁₆H₂₀N₆O•C₆H₈O₇

分子量:504.49

構造式:



性状:本品は白色の粉末である。本品はN,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

【承認条件】

1. 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、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 適切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、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

【包装】

ゼルヤンツ錠5mg:28錠(PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料:生殖発生毒性試験
- 2) 社内資料:授乳ラットにおける組織分布
- 3) 社内資料:がん原性試験
- 4) 社内資料:サルを用いた毒性試験
- 5) Borie DC, et al. Transplantation 2005; 80: 1756-64.
- 6) 社内資料:A3921036
- 7) 社内資料:PMAR-00178
- 8) 社内資料:A3921077
- 9) 社内資料:A3921076
- 10) 社内資料:DM2001-690550-018
- 11) 社内資料:DM2002-690550-025
- 12) 社内資料:CP-690550_18Feb11_055956
- 13) 社内資料:A3921010
- 14) 社内資料:DM2004-690550-046
- 15) 社内資料:DM2007-690550-067
- 16) 社内資料:DM2001-690550-020
- 17) 社内資料:XT088024/PF-04524477
- 18) 社内資料:PF-04524477-10/17Oct08/060532
- 19) 社内資料:CP-690,550/09Jun08/135323
- 20) 社内資料:A3921033
- 21) 社内資料:CP-690550_28Jul10_192119
- 22) 社内資料:CP-690550_02Aug10_095440
- 23) Giacomini KM, et al. Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 215-36.
- 24) 社内資料:A3921013
- 25) 社内資料:A3921054

- 26) 社内資料 : A3921014
- 27) 社内資料 : A3921020
- 28) 社内資料 : A3921056
- 29) 社内資料 : A3921059
- 30) 社内資料 : A3921071
- 31) 社内資料 : A3921006
- 32) 社内資料 : A3921015
- 33) Tanaka Y, et al. Arthritis Care Res 2011; 63: 1150-8.
- 34) 社内資料 : A3921040
- 35) Fleischmann R, et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 617-29.
- 36) Burmester GR, et al. Lancet 2013; accepted version.
- 37) Fleischmann R, et al. N Engl J Med 2012; 367: 495-507.
- 38) 社内資料 : A3921046
- 39) van Vollenhoven RF, et al. N Engl J Med 2012; 367: 508-19.
- 40) van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum 2013; accepted version.

【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

【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