

(新聞発表用)

1	販 売 名	アブストラル舌下錠 100 µg アブストラル舌下錠 200 µg アブストラル舌下錠 400 µg
2	一 般 名	フェンタニルクエン酸塩
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アブストラル舌下錠 100 µg 1 錠中、フェンタニルクエン酸塩 157.1 µg (フェンタニルとして 100 µg) 含有 アブストラル舌下錠 200 µg 1 錠中、フェンタニルクエン酸塩 314.2 µg (フェンタニルとして 200 µg) 含有 アブストラル舌下錠 400 µg 1 錠中、フェンタニルクエン酸塩 628.4 µg (フェンタニルとして 400 µg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には1回の突出痛に対して、フェンタニルとして 100 µg を開始用量として舌下投与する。 用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして1回 100、200、300、400、600、800 µg の順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。 なお、用量調節期に1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回 100～600 µg のいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から30分後以降に同一用量までの本剤を1回のみ追加投与できる。 至適用量決定後の維持期には、1回の突出痛に対して至適用量を1回投与することとし、1回用量の上限はフェンタニルとして 800 µg とする。 ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から2時間以上の投与間隔をあげ、1日あたり4回以下の突出痛に対する投与にとどめること。
6	効 能 ・ 効 果	強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛
7	備 考	本剤は、選択的オピオイド µ 受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬であるフェンタニルクエン酸塩を有効成分として含有する舌下錠である。

(案)

2013年7月 (第1版案)

貯法: 室温保存 (開封後湿気を避けること。) (「取扱い上の注意」の項参照)

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること。(使用期限内であってもアルミニウム袋開封後はなるべく速やかに使用すること。)

日本標準商品分類番号

878219

癌疼痛治療剤

劇薬、麻薬、
処方せん医薬品*

アブストラル®舌下錠 100µg
アブストラル®舌下錠 200µg
アブストラル®舌下錠 400µg

	100µg錠	200µg錠	400µg錠
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2008年2月		

Abstral® Sublingual Tablets

フェンタニルクエン酸塩舌下錠

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

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

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

1. 組成

品名	アブストラル 舌下錠100µg	アブストラル 舌下錠200µg	アブストラル 舌下錠400µg
有効成分	1錠中一局フェンタニルクエン酸塩 157.1µg (フェンタニルとして100µg)	1錠中一局フェンタニルクエン酸塩 314.2µg (フェンタニルとして200µg)	1錠中一局フェンタニルクエン酸塩 628.4µg (フェンタニルとして400µg)
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、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	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、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、黄色三酸化鉄	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、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、三酸化鉄

2. 製剤の性状

品名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別 記号
アブストラル 舌下錠 100µg	6	2	0.07				白色 素錠	KH11 {錠剤本体 SPシート に示す}
アブストラル 舌下錠 200µg	6	2	0.07				まだらをもつごく うすい黄色 素錠	KH12 {錠剤本体 SPシート に示す}
アブストラル 舌下錠 400µg	6	2	0.07				まだらをもつ うすい 帯黄赤色 素錠	KH13 {錠剤本体 SPシート に示す}

【効能・効果】

強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつ強オピオイド鎮痛剤の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている癌患者における突出痛 (一時的にあらわれる強い痛み) に対してのみ使用すること。
- 定時投与されている強オピオイド鎮痛剤が低用量の患者 (モルヒネ経口剤60mg/日未満、オキシコドン経口剤40mg/日未満、フェンタニル経皮吸収型製剤0.6mg/日^註 未満、又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者) にお

る本剤の使用経験は限られているため、本剤の必要性を慎重に検討した上で、副作用の発現に十分注意すること。

注) 定常状態におけるフェンタニルの推定平均吸収量

【用法・用量】

通常、成人には1回の突出痛に対して、フェンタニルとして100µgを開始用量として舌下投与する。

用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして1回100、200、300、400、600、800µgの順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回100~600µgのいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から30分後以降に同一用量までの本剤を1回のみ追加投与できる。

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

ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から2時間以上の投与間隔をあげ、1日あたり4回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

本剤は舌下の口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、なめたり、噛み砕いたりせずに使用すること。
[口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性がある。]
- 開始用量

他のフェンタニル速放性製剤から本剤に変更する場合でも、必ずフェンタニルとして1回100µgから投与を開始すること。[フェンタニルの含量が同じであっても本剤と吸収が異なるため。]
- 用量調節と維持
 - 1回の突出痛に対して1回の本剤投与で十分な鎮痛効果が得られるよう、一段階ずつ漸増して、患者毎に用量調節を行うこと。
 - 1回の突出痛に対して本剤の追加投与を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤の1回用量の増量を検討すること。
 - 1回あたりの投与錠数は4錠までとすること。
 - 定時投与中のオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。
 - 1回の突出痛に対してフェンタニルとして800µgで十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法へ

の変更を考慮すること。

- (6) 1日に4回を超える突出痛の発現が続く場合には、癌に伴う持続性疼痛に使用されているオピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (2) 喘息患者〔気管支収縮を起こすおそれがある。〕
- (3) 徐脈性不整脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある。〕
- (4) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。〕
- (5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- (6) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者〔血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。〕(「適用上の注意」の項参照)
- (7) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- (8) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。
- (2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。
- (3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (4) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- (5) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。(「相互作用」の項参照)
- (6) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (7) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (8) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。(「適用上の注意」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。

バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等)があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP3A4を阻害する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム塩酸塩 フルボキサミンマレイン酸塩等	フェンタニルのAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン等	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
キノジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	P糖蛋白及びCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の吸収が増加し代謝が阻害される。

4. 副作用

国内臨床試験において、112例中43例(38.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、傾眠15例(13.4%)、便秘13例(11.6%)、悪心13例(11.6%)及び嘔吐11例(9.8%)等であった。

[承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) **呼吸抑制(0.9%)** : 呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)が有効である。
- 2) **依存性(頻度不明^{※1})** : 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 3) **意識障害(頻度不明^{※1})** : 意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 4) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：
ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 痙攣（頻度不明^{注1)}）：痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注1) 同一有効成分又は類薬で報告されており、国内でも発生が予想される副作用。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注2)}
消化器	便秘、悪心、嘔吐	口内炎、口渇、食欲減退、腹痛	
精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、幻覚	錯乱、せん妄
循環器		動悸、心室性期外収縮、ほてり	
泌尿器		排尿困難	
皮膚		そう痒	
その他		異常感、けん怠感	発汗

注2) 国外で本剤又は類薬で報告されており、国内でも発生が予想される副作用

5. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。〔高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長が認められている。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、動物実験（ラット）で胚・胎児死亡率の高値傾向が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) 症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

(2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- 1) 本剤服用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出す。
- 2) 換気低下が起きたら、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- 3) 麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等）の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- 4) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を

確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。

- 5) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- 6) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

(1) 交付時

- 1) 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- 2) 誤用防止のため、含量の異なる本剤を同時に交付しないこと。
- 3) 誤用防止のため、本剤の使用を中止した場合、用量調節後に使用しなくなった含量の薬剤がある場合、又は本剤開始により使用しなくなった他のフェンタニル速放性製剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局に返却するよう患者等に指導すること。
- 4) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- 5) 患者等に対して、本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせること。
- 6) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- 7) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。
- 8) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するように患者等に指導すること。

(2) 服用時

以下の点について、患者等に指導すること。

- 1) 本剤は吸湿により硬度が低下するため、服用直前にSPシートから取り出すこと。
- 2) 舌下の奥の方に入れて自然に溶解させ、舌下の口腔粘膜から吸収させること。
- 3) 本剤は舌下の口腔粘膜より吸収されて効果を発現するため、そのまま飲み込んだり、なめたり、噛み砕いたりしないこと。
- 4) 誤って飲み込んだ場合も1回の投与とし、再投与は避けること。〔再投与により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- 5) 水なしで服用すること。ただし、口腔内乾燥がある患者では、本剤服用前に口腔内を水で湿らせてもよい。

(3) 服用後

途中で口腔内から出してしまった場合、残った薬剤は決して放置せず、多量の流水で溶かすなどにより、安全に処分するように患者等に指導すること。

(4) 保管方法

- 1) 本剤を小児の手の届かない所に保管するよう患者等に指導すること。
- 2) 湿気を避けて保管するよう患者等に指導すること。

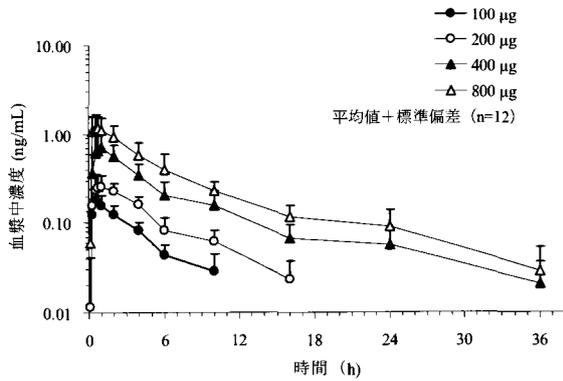
【薬物動態】

1. 吸収

(1) 健康成人における血漿中濃度¹⁾

健康成人に本剤100～800µg（フェンタニルとして）を単回舌

下投与した場合、フェンタニルは投与後速やかに吸収され、 t_{max} (中央値) は0.50~1.00時間であった。血漿中フェンタニル濃度の推移、薬物動態パラメータは下記のとおりである。



薬物動態パラメータ (n=12)

	t_{max}^* (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100µg	0.50 (0.31-2.00)	0.187 ±0.061	0.974 ±0.332	5.02 ±2.58
200µg	0.87 (0.27-4.00)	0.302 ±0.092	1.92 ±0.53	6.67 ±2.01
400µg	1.00 (0.50-1.99)	0.765 ±0.288	5.49 ±1.93	13.5 ±5.0
800µg	0.50 (0.25-1.00)	1.42 ±0.47	8.95 ±2.97	10.1 ±3.4

平均値±標準偏差
*:中央値 (最小値-最大値)

- (2) バイオアベイラビリティ (外国人)²⁾
本剤のバイオアベイラビリティは約50%であった。
- (3) 肝障害患者における薬物動態 (外国人)³⁾
肝硬変患者 (8例) と肝腎機能の正常な患者 (13例) にフェンタニル5 µg/kgを静脈内投与したときの薬物動態は両者でほとんど差がなかった。
- (4) 腎障害患者における薬物動態 (外国人)⁴⁾
血液尿素窒素 (BUN) が高値 (35~111 mg/dL) を示した腎不全末期患者 (8例) にフェンタニル25 µg/kgを静脈内投与したとき、クリアランスとBUNに負の相関が認められた。

2. 分布

- (1) 体組織への分布 (参考: ラット)⁵⁾
雄ラットに³H-フェンタニルルクエン酸塩を舌下投与したとき、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、肺、心臓及び精巣等多くの組織に放射能が認められた。
- (2) 胎児移行性 (参考: ラット)⁶⁾
妊娠ラットに³H-フェンタニルを皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2倍であったことが報告されている。
- (3) 乳汁移行性 (外国人)⁷⁾
分娩時にフェンタニルルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている。
- (4) 血漿蛋白結合率⁸⁾
89.1~90.0% (in vitro、超遠心分離法、5~20ng/mL)

3. 代謝 (参考: ラット⁹⁾、イヌ¹⁰⁾、in vitro¹¹⁾)

フェンタニルは主に肝臓で代謝され、主たる代謝物はピペリジン環の酸化的N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝には主にCYP3A4が関与していることが報告されている。

4. 排泄¹⁾

健康成人に本剤100~800µg (フェンタニルとして) を単回舌下投与後72時間までのフェンタニルの尿中排泄率は、投与量の0.89~1.39%であった。一方、主代謝物であるノルフェンタニルの尿中排泄率 (未変化体換算) は、投与量の27.5~

36.3%であった。

【臨床成績】

検証試験¹²⁾

定時投与オピオイド鎮痛剤 (モルヒネ経口剤20 mg/日以上、オキシコドン経口剤10 mg/日以上、フェンタニル経皮吸収型製剤12.5µg/hr相当以上) が使用されており、1日1~4回のオピオイド鎮痛剤によりコントロールされている突出痛を有する日本人がん性疼痛患者を対象に、開始用量を100 µgとし、800 µgを上限として下表に従って漸増し、被験者毎に決定した本剤の至適用量を突出痛にレスキュー・ドーズした。

段階	用量 ^{注)}	追加投与量 ^{注)}
1	100 µg	100 µg
2	200 µg	100 µg
3	300 µg	100 µg
4	400 µg	200 µg
5	600 µg	200 µg
6	800 µg	—

注) フェンタニルとしての用量

至適用量が決定した37名を対象に、二重盲検比較期では、9回の突出痛に対して至適用量の本剤を6回、プラセボを3回舌下投与し、PID30 (投与直前のVAS (Visual Analogue Scale) の値から投与30分後の値を引いた値) を指標に本剤の有効性を検証した。その結果、本剤のプラセボに対する優越性が確認された。

	本剤	プラセボ
PID30* (mm)	41.11±23.03	33.85±25.39
PID30** (mm)	41.20 [37.40, 45.00]	34.01 [29.41, 38.61]
本剤とプラセボとの差** (mm)	7.19 [2.59, 11.79] p=0.002	

(VASは0~100mmの範囲 (0mmが無痛、100mmが最大痛) で疼痛強度を表す指標であり、その投与前と投与30分後の差であるPID30の値が大きいかほど鎮痛効果が高いことをあらわす。)

*: 平均値±標準偏差

** : 共分散分析による最小二乗平均値 [95%信頼区間]

【薬効薬理】

1. 作用機序¹³⁾

モルモット全脳組織を用いた、フェンタニルのオピオイド受容体サブタイプ (μ 、 δ 、 κ) に対するアゴニスト活性の検討において、 μ 受容体に対して選択的に高い親和性が示されたことが報告されている。したがって、フェンタニルは μ オピオイド受容体のアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すと考えられる。

2. 鎮痛作用¹⁴⁾¹⁵⁾

- (1) 熱刺激法の一つであるマウスのホットプレート法において、フェンタニルルクエン酸塩 (静脈内投与) は鎮痛作用を示し、そのED₅₀は0.016mg/kgであり、モルヒネ硫酸塩 (静脈内投与) のED₅₀は7.3mg/kgであったことが報告されている。
- (2) Haffner変法によるマウス侵害刺激反応試験において、フェンタニルルクエン酸塩は皮下投与10~15分後に最大作用を示し、そのED₅₀は0.08mg/kgであったこと、フェンタニルルクエン酸塩における鎮痛活性はモルヒネ硫酸塩 (皮下投与、ED₅₀: 15mg/kg) に比べて約190倍強い効力を示したことが報告されている。
- (3) 電氣的侵害刺激法のウサギ歯髄疼痛モデルを用いた鎮痛試験において、フェンタニルルクエン酸塩 (静脈内投与) は鎮痛作用を示し、そのED₅₀は0.0074mg/kgであり、モルヒネ硫酸塩 (静脈内投与) のED₅₀は1.1mg/kgであったことが報告されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

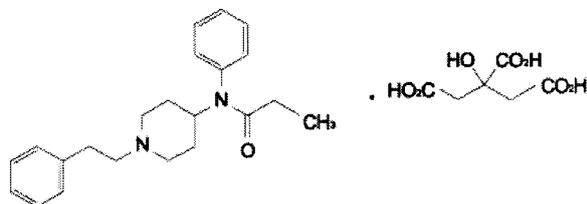
一般名: フェンタニルルクエン酸塩 (Fentanyl Citrate)

化学名: N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide monocitrate

分子式: C₂₂H₂₈N₂O · C₆H₈O₇

分子量：528.59

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性：メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【包装】

アブストラル舌下錠100 μ g：[SP] 40錠（5錠 \times 4 \times 2袋）

アブストラル舌下錠200 μ g：[SP] 40錠（5錠 \times 4 \times 2袋）

アブストラル舌下錠400 μ g：[SP] 40錠（5錠 \times 4 \times 2袋）

【取扱い上の注意】

- 200 μ g錠及び400 μ g錠は錠剤表面にまだらが認められ、多少の色調幅があるが、使用色素によるものであり、品質に影響はない。
- 本剤は吸湿により硬度が低下するため、アルミニウム袋開封後は、開封口を閉じて保存すること。
- 本剤は通常の錠剤に比べて硬度が低いため、衝撃による欠けや割れが生じることがあるので、取り扱いに注意すること。

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 社内資料：日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験
- 社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティ
- Haberer JP, et al. : Br. J. Anaesth., **54**, 1267, (1982)
- Koehntop DE, et al. : Pharmacotherapy, **17**, 746, (1997)
- 社内資料：³H-クエン酸フェンタニルをラットに舌下投与後の全身オートラジオグラフィ
- 大塚宏之, 他：薬理と治療, **29**, 865, (2001)
- Nitsun M, et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **79**, 549, (2006)
- 社内資料：ラットにおける薬物動態試験
- 社内資料：³H-クエン酸フェンタニルをラットに舌下投与後の血漿、尿および糞中代謝
- 社内資料：³H-クエン酸フェンタニルをイスに舌下投与後の吸収、代謝および排泄
- Feierman DE, et al. : Drug Metab. Dispos., **24**, 932, (1996)
- 社内資料：癌患者の突出痛レスキューにおける二重盲検比較試験
- Maguire, P., et al. : Eur. J. Pharmacol., **213**, 219, (1992)
- Rudo FG, et al. : Anesth. Analg., **69**, 450, (1989)
- Gardocki JF, et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., **6**, 48, (1964)

〈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。

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 ファクシマル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

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

(新聞発表用)

1	販 売 名	サムスカ錠 7.5 mg
2	一 般 名	トルバプタン
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中にトルバプタンを 7.5 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>●<u>心不全における体液貯留の場合</u> 通常、成人にはトルバプタンとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>●<u>肝硬変における体液貯留の場合</u> <u>通常、成人にはトルバプタンとして 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> (下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留</p> <p><u>ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備 考	<p>・添付文書(案)は別紙として添付。</p> <p>・本剤は、電解質排泄の増加を伴わず水排泄の増加作用(水利尿作用)を有する非ペプチド性バソプレシン V2-受容体拮抗薬であり、今回、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留に関する効能効果について申請したものである。</p>

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方せん医薬品
注意—医師等の処方せんにより使用すること

サムスカ錠7.5mg
サムスカ錠15mg

トルバパタン錠

Samsca® tablets

	サムスカ錠 7.5mg	サムスカ錠 15mg
承認番号	22500AMX00010	22200AMX00956
薬価収載	2013年5月	2010年12月
販売開始	2013年6月	2010年12月
効能追加	2013年●月	—
国際誕生	2009年5月	

貯 法：室温保存
使用期限：サムスカ錠7.5mg 製造後2年(外箱に表示)
サムスカ錠15mg 製造後3年(外箱に表示)

【警告】

本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。〔2. 重要な基本的注意 I-(4)、II-(6)〕の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は類似化合物(モザパタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕
3. 口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕
4. 高ナトリウム血症の患者〔本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。〕
5. 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者〔適切な水分補給が困難なため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
サムスカ錠7.5mg	1錠中 トルバパタン7.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
サムスカ錠15mg	1錠中 トルバパタン15mg	

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
サムスカ錠7.5mg	青色の 線入り 変形 長方 形錠		7.7 (長径) 4.4 (短径)	2.6	約90
サムスカ錠15mg	青色の 線入り 錠		8(直径)	3.1	約180

【効能・効果】

サムスカ錠7.5mg

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留

サムスカ錠15mg

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は他の利尿薬(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等)と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。〔2. 重要な基本的注意 I-(1)、II-(3)〕の項参照)

【用法・用量】

●心不全における体液貯留の場合

通常、成人にはトルバパタンとして15mgを1日1回経口投与する。

●肝硬変における体液貯留の場合

通常、成人にはトルバパタンとして7.5mgを1日1回経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

I. 心不全における体液貯留の場合

- I-(1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。〔症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。〕
- I-(2) 目標体重(体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重)に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。〕
- I-(3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔(臨床成績)の項参照〕
- I-(4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(7.5mg)から開始することが望ましい。〔「1. 慎重投与(1)、(2)」の項参照〕
- I-(5) 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。〔2. 重要な基本的注意 I-(3)〕の項参照〕
- I-(6) CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕〔「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕
- I-(7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

II. 肝硬変における体液貯留の場合

- II-(1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。〔症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。〕
- II-(2) 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。

- II-(3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。（〔臨床成績〕の項参照）
- II-(4) 血清ナトリウム濃度が125 mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(3.75mg)から開始することが望ましい。（〔1. 慎重投与(1)、(2)〕の項参照）
- II-(5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。（〔2. 重要な基本的注意II-(5)〕の項参照）
- II-(6) CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕（〔3. 相互作用〕の項及び〔薬物動態〕の項参照）
- II-(7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

〔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) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者〔急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。〕（〔2. 重要な基本的注意I-(5)、II-(7)〕の項参照）
- (2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕（〔4. 副作用(1)重大な副作用 2)血栓塞栓症〕の項及び〔5. 高齢者への投与〕の項参照）
- (3) 高カリウム血症の患者〔本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕（〔2. 重要な基本的注意I-(6)、II-(8)〕の項参照）
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。〕（〔4. 副作用(1)重大な副作用 1)腎不全〕の項参照）
- (5) 肝性脳症を有するかその既往のある患者〔意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

1. 心不全における体液貯留の場合

- I-(1) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。
- I-(2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- I-(3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状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、水分補給を行うよう指導すること。（〔4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症〕の項参照）
- I-(4) 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（〔4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症〕の項参照）
- I-(5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。（〔1. 慎重投与(1)〕の項参照）
- I-(6) 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来

し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（〔1. 慎重投与(3)〕の項参照）

- I-(7) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。（〔4. 副作用(1)重大な副作用 4)肝機能障害〕の項及び〔10. その他の注意〕の項参照）
- I-(8) めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

II. 肝硬変における体液貯留の場合

- II-(1) 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることに留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。
- II-(2) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。（〔4. 副作用(1)重大な副作用 4)肝機能障害〕の項及び〔10. その他の注意〕の項参照）
- II-(3) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。
- II-(4) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- II-(5) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状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、水分補給を行うよう指導すること。（〔4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症〕の項参照）
- II-(6) 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～8時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始2日後並びに3～5日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（〔4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症〕の項参照）
- II-(7) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。（〔1. 慎重投与(1)〕の項参照）
- II-(8) 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（〔1. 慎重投与(3)〕の項参照）
- II-(9) 肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、消化管出血の兆候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。
- II-(10) めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等

危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。また、P糖蛋白の基質であるとともに、P糖蛋白への阻害作用を有する。(薬物動態)の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。(薬物動態)の項参照)
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セントジョーンズワート)含有食品	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が减弱するおそれがある。これらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。(薬物動態)の項参照)
ジゴキシン	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤はP糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。(薬物動態)の項参照)
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
バソプレシン誘導体 デスマプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。	本剤のバソプレシンV ₂ 受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からのvon Willebrand因子の放出が抑制されるおそれがある。

4. 副作用

心不全における体液貯留の場合

国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例213例中143例(67.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇65件(30.5%)、BUN上昇28件(13.1%)、血中尿酸上昇20件(9.4%)等であった。(承認時)

肝硬変における体液貯留の場合

国内で実施された肝性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例266例中162例(60.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇83件(31.2%)、頻尿45件(16.9%)等であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

1) 腎不全(0.1~5%未満)：腎不全等の重度の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常

が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) 血栓塞栓症(0.1~5%未満)：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 高ナトリウム血症(頻度不明)：本剤の利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意 I-(3)、I-(4)、II-(5)、II-(6)」の項参照)
- 4) 肝機能障害(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(全身発赤、血圧低下、呼吸困難等)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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍(頻度不明)：過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 肝性脳症(0.1~5%未満)：肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明*
精神神経系		めまい、頭痛、不眠症	
消化器	口渇	悪心、嘔吐、下痢、便秘、食欲不振	
循環器		血圧低下、頻脈	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症、低ナトリウム血症	
腎臓	頻尿、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血、腎機能障害	
その他		倦怠感、発熱、発疹、痒疹、皮膚乾燥、血液浸透圧上昇、血小板減少	無力症

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験(ウサギ)で催奇形性及び胎・胎児死亡が報告されている¹⁾。ま

た、動物実験(ウサギ¹⁾、ラット²⁾)で胚あるいは胎児移行が報告されている。]

(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。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている³⁾。]

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：

多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

処置：

呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

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

適応外であるが、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象として本剤60~120mg/日又はプラセボを3年間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験³⁾において、基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇、かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT(GPT)上昇又は血清AST(GOT)上昇が、本剤投与群の2例に認められた。また、基準値上限の2.5倍を超えるALT(GPT)上昇の発現頻度が、プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった(本剤投与群960例中47例(4.9%)、プラセボ群483例中6例(1.2%))。なお、本剤投与群における基準値上限の3倍を超えるALT(GPT)上昇の多くは、投与開始3~14ヵ月の間に認められた。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)健康成人における薬物動態

1)単回投与

健康成人に本剤15~120mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す⁴⁾。

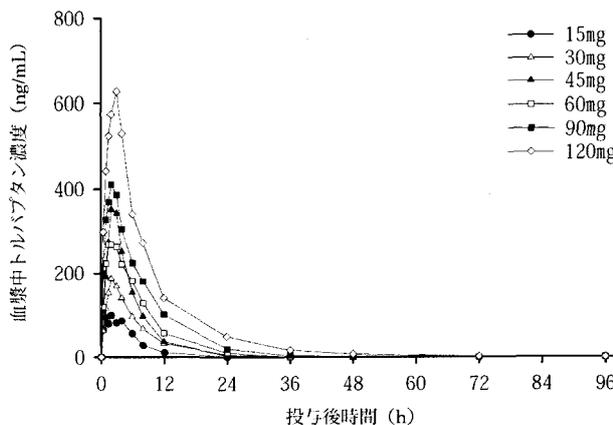


図1 健康成人におけるトルバブタン投与時の血漿中濃度推移(平均値)

6例、30mg群のみ12例

表1 トルバブタン単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
15mg	2.0(1.0~4.0)	135±53	645±367	3.3±1.2
30mg	2.0(1.5~6.0)	213±76	1,302±553	3.9±1.7
45mg	2.5(1.0~3.0)	363±318	2,098±1,950	2.9±0.8
60mg	3.0(1.5~4.0)	315±105	2,321±634	4.6±0.8
90mg	2.0(1.0~3.0)	429±146	3,600±922	5.8±1.4
120mg	2.0(2.0~3.0)	661±276	5,908±2,091	9.3±3.2

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、6例、30mg群のみ12例)

注)本剤の承認された用量は1日1回7.5mg又は15mgである。

2)反復投与

健康成人に本剤30~120mgを空腹時1日1回7日間反復経口投与した時のトルバブタンの血漿中濃度に累積はみられなかった⁴⁾。

注)本剤の承認された用量は1日1回7.5mg又は15mgである。

(2)患者における薬物動態

1)心性浮腫患者

心性浮腫患者に本剤15mgを1日1回7日間反復経口投与した時のトルバブタンの薬物動態パラメータを表2に示す⁵⁾。

表2 心性浮腫患者にトルバブタン15mgを7日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
投与1日目	4.0(1.8~5.9)	258±95	2,057±795	6.6±2.1
投与7日目	3.9(2.0~6.0)	256±102	2,173±1,188	6.8±2.2

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、10例)

2)肝性浮腫患者

肝性浮腫患者に本剤7.5mgを1日1回7日間反復経口投与した時のトルバブタンの薬物動態パラメータを表3に示す⁶⁾。

表3 肝性浮腫患者にトルバブタン7.5mgを7日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
投与1日目	4.2(3.8~11.8)	100±54	1,061±732	9.1±5.4
投与7日目	4.0(1.7~7.9)	112±60	1,370±1,165	8.5±4.1

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、20例)

(3)食事の影響

健康成人に本剤15mgを単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.3倍及び1.1倍であった⁴⁾。

(4)絶対的バイオアベイラビリティ(外国人による成績)

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは56%であった⁷⁾。

2. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった(*in vitro*、限外ろ過)²⁾。

3. 代謝酵素

本剤は、ヒト肝ミクロソームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4により代謝される(*in vitro*)⁸⁾。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に、¹⁴C-トルバブタン60mgを空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の58.7%及び40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の18.7%及び1%未満であった⁹⁾。

5. 相互作用(外国人による成績)

・健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった¹⁰⁾。

・健康成人において、本剤60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった¹¹⁾。

・健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤240mgの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ1/6及び1/8になった¹⁰⁾。

・健康成人において、CYP3A4の基質であるロバスタチン80mgと本剤90mgの併用により、ロバスタチンの C_{max} 及びAUCは1.3倍及び1.4倍になった¹²⁾。ロバスタチン80mgと本剤60mgの併用によ

り本剤のC_{max}とAUCはいずれも1.2倍になった¹³⁾。

- ・不整脈患者において、CYP3A4の基質であるアミオダロン200mgと本剤90mgの併用によるアミオダロンの薬物動態の変化は5%未満であった¹⁴⁾。
- ・健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン25mgと本剤60mgの併用により、R-ワルファリンとS-ワルファリンの薬物動態は影響を受けなかった¹⁵⁾。
- ・健康成人において、P糖蛋白の基質であるジゴキシン0.25mgと本剤60mgの併用により、ジゴキシンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。本剤のC_{max}とAUCは、いずれも1.1倍になった¹⁶⁾。
- ・健康成人において、本剤30mgとフロセミド80mgとの併用により、本剤のC_{max}及びAUCはいずれも1.2倍になった。ヒドロクロロチアジド100mgとの併用により、本剤のC_{max}及びAUCは変化しなかった。本剤はフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった¹⁷⁾。

6. その他

腎障害(外国人による成績)：腎機能の程度の異なる被験者(C_{cr} < 30 mL/min、C_{cr} = 30~60 mL/min及びC_{cr} > 60 mL/min)に本剤60mgを投与した時のAUCは、それぞれ7,360 ng・h/mL、6,980 ng・h/mL及び3,890 ng・h/mLであった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ1.2%、0.6%及び1.0%であった¹⁸⁾。

肝障害：肝性浮腫患者に本剤15mgを投与した時のAUCは、中等度肝障害患者(Child-Pugh分類AまたはB)で1,618ng・h/mL、重度肝障害患者(Child-Pugh分類C)で2,172ng・h/mLであった¹⁹⁾。

高齢者(65歳以上)、性別：トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった²⁰⁾。

【臨床成績】

1. 心性浮腫

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、本剤15mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し有効性を検討した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、本剤15mg群-1.54±1.61kg(ベースライン：59.42±12.30kg、53例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.45±0.93kg(ベースライン：55.68±12.60kg、57例)であり、本剤投与群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた(p<0.0001、t検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した(図2)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見(頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫)が改善した(表4)²¹⁾。

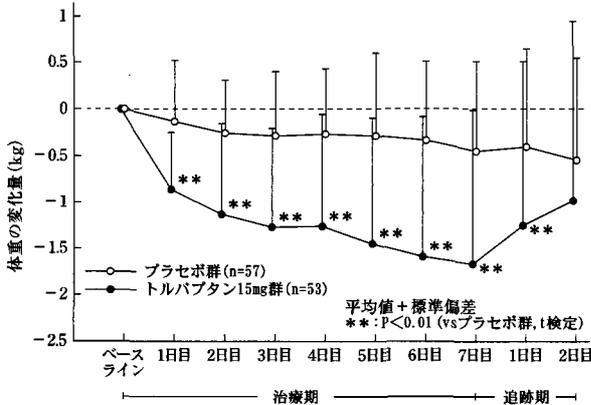


図2 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

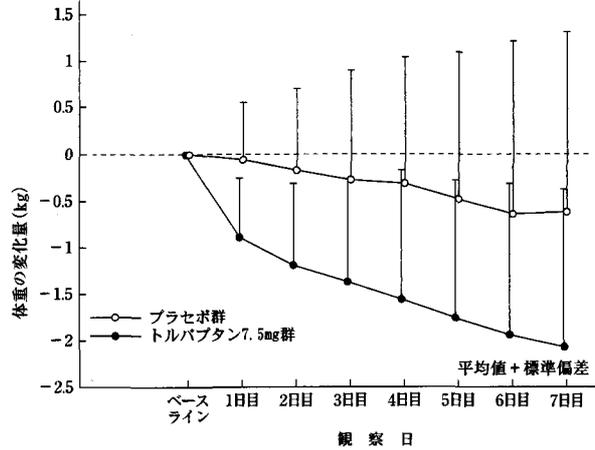
表4 心性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

心性浮腫に伴う所見	トルバプタン15mg群	プラセボ群
頸静脈怒張変化量 (cm) 【例数】	-2.03±2.81 [27]	-0.51±1.18 [19]
肝腫大変化量 (cm) 【例数】	-1.07±0.89 [18]	-0.35±1.00 [17]
下肢浮腫改善率 (%) 【例数】	63.9 [23/36]	42.1 [16/38]

(平均値±標準偏差)

2. 肝性浮腫

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者を対象に、本剤7.5mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し有効性を検討した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、本剤7.5mg群-1.95±1.77kg(ベースライン：59.35±12.69kg、82例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.44±1.93kg(ベースライン：59.15±13.15kg、80例)であり、本剤投与群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた(p<0.0001、t検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した(図3)。最終投与時における肝性浮腫に伴う所見(腹水量、腹囲、下肢浮腫)が改善した(表5)。また、臨床症状(腹部膨満感、倦怠感、臥位での圧迫感、呼吸困難感、全身状態)も改善した²²⁾。



プラセボ群 (80) (78) (79) (74) (73) (71) (70) (71)
トルバプタン7.5mg群 (82) (82) (81) (81) (78) (76) (75) (75)

図3 肝性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

表5 肝性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

肝性浮腫に伴う所見	トルバプタン7.5mg群	プラセボ群
腹水変化量 (mL) 【例数】	-492.4±760.3 [82]	-191.8±690.8 [80]
腹囲変化量 (cm) 【例数】	-3.38±3.56 [81]	-1.11±3.67 [79]
下肢浮腫改善率 (%) 【例数】	54.8 [23/42]	28.3 [13/46]

(平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) バソプレシンV₂-受容体拮抗作用^{23,24)}

トルバプタンは、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンのV₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞において、それ自身ではcAMPの産生増加を示さず、バソプレシンによるcAMPの産生を抑制したことから、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトバソプレシンV₂-受容体に対する阻害定数は、0.43±0.06 nmol/Lであった。

(2) 利尿作用^{24,25)}

トルバプタンは、覚醒ラット及びイヌにおいて、用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。このとき、ループ利尿薬とは異なり、自由水クリアランスが正の値となり、自由水の排泄を増加させた(水利尿作用)。

(3) 抗浮腫作用^{26,27)}

トルバプタンは、ラット浮腫モデルにおいて、カラゲニン誘発浮腫及びヒスタミン誘発毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制した。また、覚醒心不全犬において水利尿作用を示し、前負荷を軽減させた。

(4) 腹水減少作用²⁸⁾

トルバプタンは、ラット肝硬変腹水モデルにおいて、腹水の指標である体重及び腹囲を減少させた。

2. 作用機序

トルバプタンは、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸

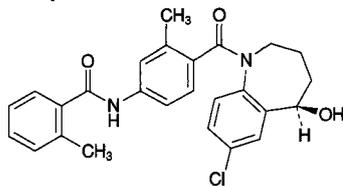
収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：トルバプタン〔Tolvaptan (JAN)〕

化学名：N-{4-[(SRS)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₆H₂₅ClN₂O₃

分子量：448.94

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

融点：224～228℃

〔包装〕

サムス力錠7.5mg：〔PTP〕20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

サムス力錠15mg：〔PTP〕20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Oi, A. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **25**(Suppl. 1), S91-S99, 2011
- 2) Furukawa, M. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **25**(Suppl. 1), S83-S89, 2011
- 3) Torres, V. E. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **367**(25), 2407-2418, 2012
- 4) Kim, S. R. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **25**(Suppl. 1), S5-S17, 2011
- 5) 社内資料(心性浮腫患者における臨床薬理試験)
- 6) 社内資料(肝性浮腫患者における臨床薬理試験)
- 7) Shoaf, S. E. et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **50**(2), 150-156, 2012
- 8) 社内資料(ヒトにおける推定代謝経路)
- 9) 社内資料(吸収、分布、代謝、排泄試験)
- 10) Shoaf, S. E. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **73**(4), 579-587, 2011
- 11) Shoaf, S. E. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **68**(2), 207-211, 2012
- 12) 社内資料(ロバスタチンとの相互作用1)
- 13) 社内資料(ロバスタチンとの相互作用2)
- 14) Shoaf, S. E. et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **10**(3), 165-171, 2005
- 15) Shoaf, S. E. et al. : *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **1**(2), 67-75, 2012
- 16) Shoaf, S. E. et al. : *J. Clin. Pharmacol.*, **51**(5), 761-769, 2011
- 17) Shoaf, S. E. et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **50**(2), 213-222, 2007
- 18) 社内資料(腎機能障害患者を対象とした試験)
- 19) 社内資料(肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析)
- 20) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 21) Matsuzaki, M. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **25**(Suppl. 1), S33-S45, 2011
- 22) 社内資料(肝性浮腫患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験)
- 23) Yamamura, Y. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **287**(3), 860-867, 1998
- 24) Miyazaki, T. et al. : *Cardiovasc. Drug Rev.*, **25**(1), 1-13, 2007
- 25) Hirano, T. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292**(1), 288-294, 2000
- 26) Miyazaki, T. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **25**(Suppl. 1), S77-S82, 2011
- 27) Onogawa, T. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **25**(Suppl. 1), S67-S76, 2011

28) Miyazaki, T., et al. : *Hepatology Research*, 2013 [doi: 10.1111/hepr.12073]

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

放射性医薬品基準の改正について

医薬食品局審査管理課

1 制度の概要

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 42 条第 1 項の規定において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品について、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができることされており、同項の規定に基づき、放射性医薬品基準（平成 25 年 3 月 29 日厚生労働省告示第 83 号）を設け、放射性医薬品について、製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会において、「パーキンソン症候群、レビー小体型認知症におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ」を効能・効果とする「イオフルパン (^{123}I) 注射液」（販売名：ダットスキャン静注）の承認を可とされ、併せて本品目の製法等に関する基準を放射性医薬品基準に追加するべく、当該基準の一部を改正したもの。

3 改正内容の概略

医薬品各条の部に「イオフルパン (^{123}I) 注射液」の条を追加し、これに伴い、一般試験法の部 試薬・試液、標準液において必要な改正を行った。

放射性医薬品基準 (案)

イオフルパン (^{123}I) 注射液

本品は、水性の注射剤で、ヨウ素 123 をイオフルパンの形で含む。本品は定量するとき、検定日時において、ヨウ素 123 の表示された放射能の 90~110%を含む。

製法

本品は、キセノン 124 に陽子を照射して生成するセシウム 123 及びキセノン 123 の壊変によって得られるヨウ素 123 を *N*- ω -フルオロプロピル-2 β -カルボメトキシ-3 β -(4-トリメチルスタンニルフェニル) ノルトロパンのトリメチルスズ基と置換させた後、注射剤の製法により製する。

性状

本品は、無色透明の液である。

確認試験

- (1) 「ヨウ化ナトリウム (^{123}I) カプセル」の確認試験 (1) を準用する。
- (2) 純度試験 (1) により確認する。

pH

4.5~5.8

純度試験

- (1) 放射化学的異物 本品及びイオフルパン標準液を 1:1 で混合した試料溶液の適量について、酢酸エチル/アセトン/トリエチルアミン混液 (57:43:1) を展開溶媒として、薄層板の下端から約 30mm の高さの位置を原線とし、薄層クロマトグラフィーにより約 10cm 展開して試験を行うとき、イオフルパン (^{123}I) のスポット以外の放射能は薄層上の総放射能の 6%以下であり、原線付近の放射能は 2%以下である。

なお、イオフルパン (^{123}I) のスポットは、紫外線 (主波長 254nm) を照射したときの呈色スポット位置により確認する。

また、薄層板は薄層クロマトグラフィー用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製する。

- (2) 異核種 「ヨウ化ナトリウム (^{123}I) カプセル」の純度試験 (2) を準用する。

定量法

本品の適当量について、ガンマ線測定法の電離箱による測定法の放射能の定量により放射能を測定する。

放射性医薬品基準 一般試験法 試薬・試液、標準液の項（追加案）

イオフルパン標準液 イオフルパン 40mg にエタノール (99.5) 2.3mL、0.1mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム試液 7.3mL 及びヨウ化ナトリウム溶液 (1→100) 0.4mL を加えて溶解する。

イオフルパン $C_{18}H_{23}FNO_2$ 白色の固体である。

融点 83～87°C

確認試験

赤外吸収スペクトル 日本薬局方の一般試験法の赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 2950cm^{-1} 、 1735cm^{-1} 、 1485cm^{-1} 、 1195cm^{-1} 及び 815cm^{-1} 付近に吸収を認める。

核磁気共鳴スペクトル 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム溶液 (1→280) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として、日本薬局方の一般試験法の核磁気共鳴スペクトル測定法により、 ^1H を測定するとき、 $\delta 1.7\text{ppm}$ 、 $\delta 2.1\text{ppm}$ 、 $\delta 2.4\text{ppm}$ 、 $\delta 2.5\text{ppm}$ 、 $\delta 2.9\text{ppm}$ 及び $\delta 3.4\text{ppm}$ 付近にそれぞれ多重線のシグナル A、B、C、D、E 及び F を、 $\delta 3.5\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル G を、 $\delta 3.7\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナル H を、 $\delta 4.5\text{ppm}$ 付近に 2 組の三重線のシグナル I を、 $\delta 7.0\text{ppm}$ 及び $\delta 7.6\text{ppm}$ 付近にそれぞれ二重線のシグナル J 及び K を示し、各シグナルの面積強度比 A:B:C:D:E:F:G:H:I:J:K はほぼ 5:2:2:1:2:1:3:1:2:2:2 である。

純度試験

(1) 類縁物質 本品 2.5mg をメタノール 5mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、イオフルパン以外のピークの量は 0.5% 以下である。また、イオフルパン以外のピークの合計量は 1.0% 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相 A：pH6.0 の 0.02mol/L リン酸塩緩衝液

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0～7	60	40
7～17	60→25	40→75
17～27	25	75

流量：毎分 1.0mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後からイオフルパンの保持時間の約 1.7 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 200mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10mL とする。この液 20 μ L から得たイオフルパンのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のイオフルパンのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、イオフルパンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 7000 段以上、0.8~1.3 である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、イオフルパンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

- (2) 類縁物質 本品 1.0mg をジクロロメタン 1mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う。試料注入直後のジクロロメタンのピーク以外の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、イオフルパン以外のピークの量は 0.5% 以下である。また、イオフルパン以外のピークの合計量は 1.0% 以下である。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.32mm、長さ 25m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ポリジメチルシロキサンを厚さ 0.52 μ m で被覆する。

カラム温度：60 $^{\circ}$ C 付近の一定温度で注入し、1 分間保った後、260 $^{\circ}$ C になるまで 1 分間に 20 $^{\circ}$ C の割合で昇温し、260 $^{\circ}$ C 付近の一定の温度で 14 分間保つ。

注入口温度：200 $^{\circ}$ C

検出器温度：250 $^{\circ}$ C

キャリアーガス：ヘリウム

流量：毎分 1.0mL

スプリット比：1 : 10

システム適合性

システムの性能：本品 1.0mg をジクロロメタンに溶かし正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量りジクロロメタンを加えて正確に 10mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液

1 μ L について上記の条件で操作するとき、イオフルパンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 200000 段以上、1.4 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 1 μ L について上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、イオフルパンのピーク面積の相対標準偏差は 10% 以下である。

液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル オクタデシルシリル化シリカゲル、液体クロマトグラフィー用を参照。

オクタデシルシリル化シリカゲル、液体クロマトグラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。

ガスクロマトグラフィー用ポリジメチルシロキサン ポリジメチルシロキサン、ガスクロマトグラフィー用を参照。

酢酸・酢酸ナトリウム試液、0.1mol/L 酢酸ナトリウム三水和物 1.36g を水に溶かし、これに酢酸 (100) 0.58g 及び水を加えて 100mL とする。

トリエチルアミン (C₂H₅)₃N 無色澄明の液で、強いアミン臭がある。メタノール、エタノール (95) 又はジエチルエーテルと混和する。比重 0.722~0.730。沸点 89~90°C。

リン酸塩緩衝液、0.02mol/L、pH6.0 リン酸二水素カリウム 13.61g を量り、水を加えて正確に 500mL とした液 100mL に水適量と 0.2mol/L 水酸化ナトリウム試液を加えて pH5.9~6.1 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。

(新聞発表用)

1	販売名	アゾルガ [®] 配合懸濁性点眼液
2	一般名	布林ゾラミド／チモロールマレイン酸塩
3	申請者名	日本アルコン株式会社
4	成分・分量	アゾルガ [®] 配合懸濁性点眼液 (1mL 中) 布林ゾラミド 10 mg チモロールマレイン酸塩 6.8 mg (チモロールとして 5 mg)
5	用法・用量	1回1滴、1日2回点眼する。
6	効能・効果	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症
7	備考	本剤は炭酸脱水酵素阻害薬である布林ゾラミドと β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩の配合点眼液である。 別添：添付文書（案）

貯法	遮光・室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示（2年）

処方せん医薬品^注**アゾルガ® 配合懸濁性点眼液**

AZORGA® Combination Ophthalmic Suspension

(ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合懸濁性点眼液)

承認番号	
薬価基準収載年月	薬価基準未収載
販売開始年月	
国際誕生年月	2008年11月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 [β -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。]
- コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者 [β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な腎障害のある患者 [使用経験がない。ブリンゾラミド及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	アゾルガ®配合懸濁性点眼液
有効成分の名称	ブリンゾラミド/日局チモロールマレイン酸塩
1 mL中の含量	ブリンゾラミド10mg/日局チモロールマレイン酸塩6.8mg（チモロールとして5mg）
添加物	ベンザルコニウム塩化物液、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、塩化ナトリウム、pH調節剤2成分
pH	6.7~7.7
浸透圧比	0.9~1.2（0.9%生理食塩液に対する比）
色調・性状	白色~微黄白色の無菌懸濁性点眼液

【効能・効果】

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

1回1滴、1日2回点眼する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肺高血圧による右心不全のある患者 [β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- うっ血性心不全のある患者 [β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- コントロール不十分な糖尿病のある患者 [低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]
- 肝障害のある患者 [使用経験が少なく、安全性は確立していない。]
- 角膜障害（角膜内皮細胞の減少等）のある患者 [安全性は確立していない。角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は1mL中にブリンゾラミド10mgとチモロールマレイン酸塩6.8mg（チモロールとして5mg）を含む配合点眼液であり、ブリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、スルホンアミド系薬剤又は β -遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるため注意すること。重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- 急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。
- 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

3. 相互作用

本剤の配合成分であるプリンゾラミドは、主としてCYP3A4によって代謝され、またCYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9によっても代謝される¹⁾。一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される²⁾。

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジピベフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン 枯渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、 β -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β -遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール 塩酸塩 メトプロロール	眼圧下降あるいは β -遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるため、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キノジジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β -遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素であるP450 (CYP2D6) を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）： アセタゾラミド等	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスピリン （大量投与）	本剤を大量のアスピリンと併用すると、双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液のpHを低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

4. 副作用

国内で実施された第Ⅲ相臨床試験において、副作用は432例中46例（10.6%）に認められた。主な副作用は眼刺激15例（3.5%）、点状角膜炎14例（3.2%）、味覚異常6例（1.4%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用が発現するおそれがあるため、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。

- 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）
- 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）
- 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
眼	眼刺激、点状角膜炎	霧視、角膜炎、結膜充血、眼痛、眼乾燥、眼そう痒症、羞明	眼の異物感、視力低下、視力障害、角膜びらん、角膜上皮障害、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)、眼瞼下垂、眼脂、角膜知覚低下、眼底黄斑部の浮腫、混濁 ^(注2) 、複視、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼の不快感、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、眼のべとつき感、流涙、前房のフレア、眼充血、強膜充血、眼瞼紅斑

種類/頻度	1~5%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^(注1)
循環器			動悸、徐脈等の不整脈、低血圧、失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、血圧低下、血圧上昇
精神神経系			頭痛、めまい、不眠症、うつ病、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常
消化器			悪心、口渇、下痢、消化不良、口内乾燥、上腹部痛、腹痛
皮膚			発疹、脱毛症、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑
その他	味覚異常	異常感、頭位性回転性めまい、咳嗽、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、白血球数減少	不快、胸部圧迫感、脱力感、耳鳴、鼻炎、胸痛、呼吸困難、咽頭炎、緊張亢進、腎疼痛、疲労、過敏症、筋肉痛、鼻出血

注1) 外国で報告がある、又は本剤の個々の成分であるプリンゾラミドもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用。

注2) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用する場合、定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。

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、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。プリンゾラミドでは、動物実験で胎盤を通過することが報告されている。また、チモロールマレイン酸塩では、動物実験で器官形成期のラットに500mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに1,000mg/kg/日又はウサギに200mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。プリンゾラミドでは、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩では、ヒト母乳中へ移行することがある。〕

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) 投与経路

点眼用のみ使用すること。

(2) 投与时

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 1) 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
- 2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 3) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- 4) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも10分以上間隔をあけてから点眼すること。
- 5) 本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15分以上経過後装着すること³⁾。

【薬物動態】

1. 国内で実施された臨床試験（優越性試験）

日本人患者にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、本剤又はチモロール0.5%点眼液を1回1滴、1日2回8週間点眼したとき、点眼8週間後の血漿中チモロール濃度は本剤群（14例）で点眼前0.317ng/mL、点眼45分後1.23ng/mL、チモロール0.5%点眼液群（15例）で点眼前0.212ng/mL、点眼45分後1.03ng/mLであった⁴⁾。

2. 国内で実施された臨床試験（長期投与試験）

日本人患者（33例）に本剤を1回1滴、1日2回52週間点眼したとき、点眼52週間後の赤血球中プリンゾラミド濃度（点眼前）は23.3 μ mol/Lであった。

また、点眼52週間後に主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミド（点眼前）が33例中32例に検出され、その赤血球中濃度は3.20 μ mol/Lであった⁵⁾。

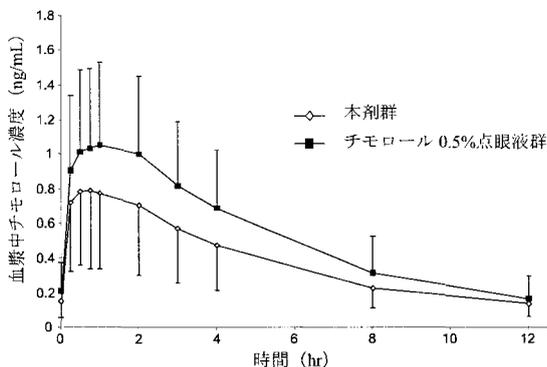
3. 海外で実施された臨床試験（薬物動態試験）

血漿中チモロール：

外国人健康被験者に本剤又はチモロール0.5%点眼液を1回1滴、1日2回13週間点眼したとき、点眼13週間後のCmaxは本剤群（23例）で0.824ng/mL、チモロール0.5%点眼液群（26例）で1.13ng/mLであった⁶⁾。

また、点眼13週間後のTmaxは本剤群（23例）で0.79時間、チモロール0.5%点眼液群（26例）で1.11時間であった⁶⁾。

図1 血漿中チモロール濃度の推移

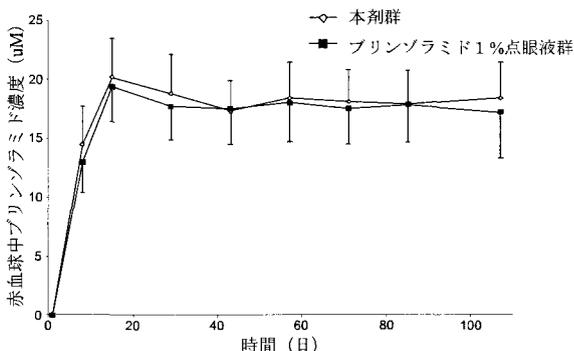


赤血球中プリンゾラミド：

外国人健康被験者にプリンゾラミド1mgを2週間経口投与した後、本剤又はプリンゾラミド1%点眼液を1回1滴、1日2回13週間点眼したとき、点眼13週間後のプリンゾラミド濃度（点眼前）は本剤群（23例）で18.4 μ mol/L、プリンゾラミド1%点眼液群（26例）で17.2 μ mol/Lであった。

また、赤血球中N-デスエチルプリンゾラミド濃度（点眼前）は本剤群（23例）で1.57 μ mol/L、プリンゾラミド1%点眼液群（26例）で1.63 μ mol/Lであった⁶⁾。

図2 赤血球中プリンゾラミド濃度の推移



【臨床成績】

1. 国内で実施された臨床試験（優越性試験）⁷⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者301例を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽比較試験において、観察期にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、治療期に本剤（1日2回）又は対照薬（チモロール0.5%点眼液1日2回）を8週間点眼したとき、主要評価項目である8週11時（点眼2時間後）の本剤群の眼圧変化量は対照薬群よりも有意に大きく（最小二乗平均の群間差：-1.7mmHg、 $p < 0.0001$ 、対応のないt検定）、本剤のチモロール0.5%点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）（表1）。

表1 最終評価時（点眼後8週間）における点眼2時間後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量（ITT：301例）

	眼圧値 (mmHg)	
	本剤群 (n=150)	チモロール群 (n=151)
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.7 \pm 2.5	20.7 \pm 2.7
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	17.5 \pm 3.3	19.2 \pm 3.3
眼圧変化量の最小二乗平均 ^{b)} [95%信頼区間]	-3.2 [-3.6, -2.8]	-1.5 [-1.9, -1.1]
群間差（本剤群-チモロール群） ^{b)} [95%信頼区間]	-	-1.7 [-2.2, -1.2]

a) 平均値 \pm 標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

2. 国内で実施された臨床試験（非劣性試験）⁸⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障）又は高眼圧症患者309例を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽比較試験において、観察期にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、治療期に本剤（1日2回）又は対照薬（プリンゾラミド1%点眼液1日2回とチモロール0.5%点眼液1日2回の併用療法）を8週間点眼したとき、主要評価項目である8週11時（点眼2時間後）における眼圧変化量の投与群間差（本剤群-対照薬群）の97.5%片側信頼区間の上限は0.4mmHgで、非劣性の限界値である+1.1mmHgを下回り、本剤の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）（表2）。

表2 最終評価時（点眼後8週間）における点眼2時間後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量（PP：309例）

	眼圧値 (mmHg)	
	本剤群 (n=155)	併用療法群 (n=154)
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.8 \pm 2.6	20.8 \pm 2.6
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	17.5 \pm 3.0	17.6 \pm 3.2
眼圧変化量の最小二乗平均 ^{b)} [95%信頼区間]	-3.4 [-3.8, -3.1]	-3.3 [-3.7, -2.9]
群間差（本剤群-併用療法群） ^{b)} [95%信頼区間]	-	-0.1 [-0.7, 0.4]

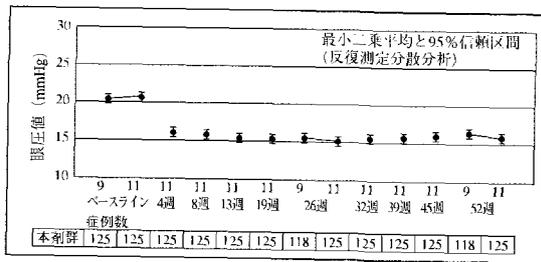
a) 平均値 \pm 標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

3. 国内で実施された臨床試験（長期投与試験）⁹⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者125例を対象とした第Ⅲ相オープンラベル試験において、前治療薬の休薬の後、本剤を1日2回52週間点眼したとき、4週から52週までの各観察時点における眼圧変化量は-5.7mmHg \sim -4.1mmHgであり、12ヵ月間を通してベースラインからの眼圧下降を示した（ $p < 0.0001$ 、対応のあるt検定）（反復測定分散分析）（図3）。

図3 眼圧値の推移



【薬効薬理】

1. ブリンゾラミド

(1) 眼圧下降作用¹⁰⁾

レーザー線維柱帯形成術によって高眼圧症を誘発された12匹のカニクイザルにおいて、ブリンゾラミド1%懸濁液を1日2回点眼したところ、投与1、3、6及び12時間後の眼圧は24.7%、35.8%、26.5%及び23.5%下降した。

(2) 炭酸脱水酵素阻害作用¹¹⁾

本剤はⅡ型炭酸脱水酵素 (CA-Ⅱ) に親和性が高く、Ⅰ型炭酸脱水酵素に比べ約95倍の結合能を示した。

(3) 作用機序^{12)~15)}

炭酸脱水酵素 (CA) は多くの全身組織に存在し、CO₂の加水反応及び炭酸の脱水という可逆性の反応を触媒する。ヒトの眼には複数の炭酸脱水酵素アイソザイムが存在するが、ブリンゾラミドは最も活性の高いCA-Ⅱを選択的に阻害する。ブリンゾラミドは眼の毛様体中のCA-Ⅱを阻害し、HCO₃⁻の生成速度を低下させ、それに伴い、Na⁺及び水の後房への輸送を抑えることにより房水の分泌を抑制し、その結果眼圧を下げると考えられている。

2. チモロールマレイン酸塩

(1) 眼圧下降作用¹⁶⁾

ウサギにおけるα-キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている。

(2) β-受容体遮断作用¹⁷⁾

ラット、イヌ、ネコにおいてイソプロテレノール (イソプレナリン) による心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静注、経口投与により著明に抑制され、その効果はプロプラノロールより3倍及び10倍強い。

(3) 作用機序¹⁸⁾

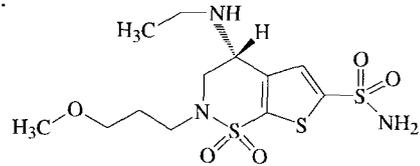
サルにおけるチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブリンゾラミド (Brinzolamide)

化学名：(R)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-methoxypropyl)-2H-thieno[3,2,e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide

構造式：



分子式：C₁₁H₁₁N₃O₅S₂

分子量：383.51

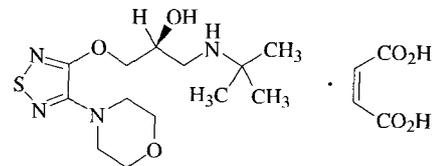
融点：約131℃

性状：白色～微黄白色の結晶又は粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

一般名：チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

化学名：(2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

構造式：



分子式：C₁₁H₂₁N₃O₅S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

融点：約197℃ (分解)

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

【包装】

5mL×10本

【主要文献】

- 社内資料：ブリンゾラミドの代謝に関するチトクローム P-450分子種の同定
- Volotinen M et al. : Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther., **35**(7) 1135-1141, 2007
- Christensen MT, et al. : CLAO J., **24**(4), 227-231, 1998
- 社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験 (チモロール)
- 社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験 (ブリンゾラミド)
- 社内資料：外国人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験 (ブリンゾラミド及びチモロール)
- 社内資料：第Ⅲ相優越性試験 (国内)
- 社内資料：第Ⅲ相非劣性試験 (国内)
- 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験 (国内)

- 10) 社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用
- 11) 社内資料：ヒトⅠ型及びⅡ型炭酸脱水酵素に対する結合能
- 12) 中島正之：あたらしい眼科, **10**(6), 959-964, 1993
- 13) Millar C, et al. : In Tasman W, et al.eds. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, Vol.2, Chap.6, 1-51, Lippincott-Raven, New York, 1995
- 14) Maren TH : J. Exp. Zool., **279**(5), 490-497, 1997
- 15) 佐藤清二：小児科診療, **54**(7), 1513-1520, 1991
- 16) Vareilles P, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **16**(11), 987-996, 1977
- 17) Hall RA, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., **213**, 251-263, 1975
- 18) Miichi H, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **24**(9), 1269-1275, 1983

【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。

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部

〒107-0052 東京都港区赤坂2-17-7

電話 0120-825-266

FAX 03-3588-3229

受付時間 9:00～17:30 (土、日、祝日、社休日を除く)

Alcon[®]
a Novartis company
製造販売元(輸入元)
日本アルコン株式会社
東京都港区赤坂2-17-7

(新聞発表用)

1	販売名	フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 125 エアゾール 56 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
2	一般名	フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物
3	申請者名	杏林製薬株式会社
4	成分・含量	1 回噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物として $50\mu\text{g}/5\mu\text{g}$ 又は $125\mu\text{g}/5\mu\text{g}$ を含有する定量噴霧式吸入剤
5	用法・用量	通常、成人には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして $50\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$)を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。 なお、症状に応じてフルティフォーム 125 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして $125\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$)を 1 回 2~4 吸入、1 日 2 回投与する。
6	効能・効果	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
7	備考	本剤は、喘息治療配合剤であり、新医療用配合剤として申請したものである。 添付文書(案)は別紙として添付する。

日本標準商品分類番号
87229

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱に記載(2年)
 注 意：「取り扱い上の注意」の項参照

処方せん医薬品^{注)}

喘息治療配合剤

フルティフォーム[®] 50エアゾール56吸入用
フルティフォーム[®] 125エアゾール56吸入用
フルティフォーム[®] 50エアゾール120吸入用
フルティフォーム[®] 125エアゾール120吸入用
Flutiform Aerosol
 (フルチカゾンプロピオン酸エステル/
 ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤)

	フルティフォーム	
	50エアゾール 56吸入用	125エアゾール 56吸入用
承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	
薬価収載	201y年mm月	
販売開始	201y年mm月	
国際誕生	2012年7月	

	フルティフォーム	
	50エアゾール 120吸入用	125エアゾール 120吸入用
承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	
薬価収載	201y年mm月	
販売開始	201y年mm月	
国際誕生	2012年7月	

注)注意一医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

**【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とする
 が、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**

結核性疾患の患者
 [ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	フルティフォーム	
	50エアゾール 56吸入用	125エアゾール 56吸入用
1回噴霧量 (容器内で量り 取られる量)	フルチカゾンプロピオン酸エステル	
	50 μg	125 μg
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	
	5 μg	5 μg
添加物	クロモグリク酸ナトリウム、無水エタノール、 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン	
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入 エアゾール剤である。	

【効能・効果】

気管支喘息
 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用が
 必要な場合)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激
 剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。
2. 患者に対し次の注意を与えること。
 本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないの
 で、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作
 に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激剤等の他の適切
 な薬剤を使用すること。

【用法・用量】

通常、成人には、フルティフォーム50エアゾール(フルチカ
 ゾンプロピオン酸エステルとして50 μg及びホルモテロール
 フマル酸塩水和物として5 μg)を1回2吸入、1日2回投与す
 る。
 なお、症状に応じてフルティフォーム125エアゾール(フル
 チカゾンプロピオン酸エステルとして125 μg及びホルモテ
 ロールフマル酸塩水和物として5 μg)を1回2～4吸入、1日2
 回投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等
 の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解さ
 せ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えるこ
 と。
2. 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量
 を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも
 考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者
 [ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。
]
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者
 [甲状腺ホルモンの分泌を亢進させるおそれがある。]
- (3) 高血圧の患者
 [血圧を上昇させるおそれがある。]
- (4) 心疾患のある患者
 [β₁作用により症状を増悪させるおそれがある。]
- (5) 糖尿病の患者
 [グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状
 を増悪させるおそれがある。]
- (6) 低カリウム血症の患者
 [Na⁺/K⁺ ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ
 移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそ
 れがある。]
- (7) 重度な肝機能障害のある患者
 [本剤の成分であるフルチカゾンプロピオン酸エステル及
 びホルモテロールはいずれも主に肝臓で代謝されるため、
 血中濃度が上昇する可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。
- (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
- (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。
- (4) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。
- (5) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化(本剤のより高用量製剤への変更等)を考慮すること。
- (6) 感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。
- (8) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用(クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む)が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々にすること。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (11) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg- Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg- Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。
- (12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、めまい、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (13) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用(クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等)が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること(「相互作用」の項参照)。
- (14) 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。

3. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、主として肝チトクロームP-450 3A4(CYP3A4)で代謝される。また、ホルモテロールは主としてグルクロン酸抱合を受ける。(「薬物動態」の項参照)

[併用注意](併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されている。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等		ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等		
β 遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β 受容体において競合的に拮抗する。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、副作用集計の対象となった472例中101例(21.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、嘔声25例(5.3%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加10例(2.1%)、動悸6例(1.3%)、喘息6例(1.3%)、口内炎5例(1.1%)、咽頭炎5例(1.1%)であった。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 重篤な血清カリウム値低下(頻度不明)

β₂刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている。また、β₂刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

3) 肺炎(0.42%)

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

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
口腔・呼吸器	嘔声	口腔・呼吸器感染症、口腔・咽喉頭症状(疼痛、不快感)、喘息、口内炎	口腔内乾燥
循環器		不整脈、動悸	心電図異常、高血圧
肝臓			γ-GTP増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加
精神神経系			振戦、めまい
過敏症 ^{注)}			発疹・蕁麻疹
その他		CK(CPK)増加	血中コルチゾール減少、白血球数増加、けん怠感、筋痙縮、胸部不快感

注)発現し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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[フルチカゾンプロピオン酸エステル1.6 μg/kg以上/ホルモテロールフマル酸塩水和物0.16 μg/kg以上をウサギに吸入投与したときに、胎児の発育抑制および催奇形性が認められている。]

(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[実験動物(ラット)において、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールは乳汁への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β₂刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状がみ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。

(2) フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与(通常用法・用量を超える量等)により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。

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

9. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- (2) 吸入前：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。(「取扱い上の注意」の項参照)
- (3) 吸入後：口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

10. その他の注意

他の長時間作動型吸入β₂刺激剤(サルメテロール(エアゾール剤))での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある¹⁾。

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人への単回投与

健康成人男子各12例にそれぞれ、フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10 μg)又はフルチカゾンプロピオン酸エステル500 μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物20 μg)を1日2回、7日間投与したときの初回投与後のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの血漿中濃度は、いずれも速やかに最高濃度(C_{max})に達した²⁾。

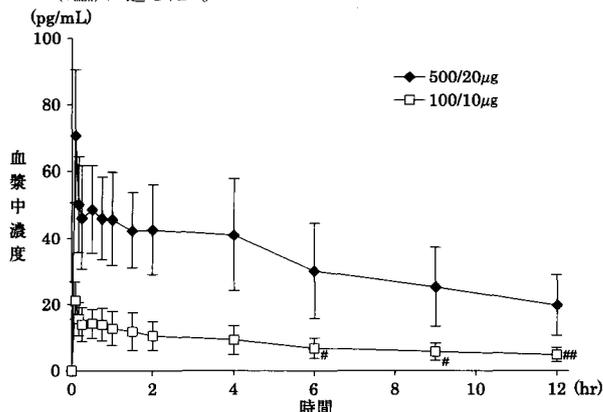


図1 フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物を単回吸入投与後の血漿中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度 (n=12 平均値±標準偏差 #:n=11 ##:n=9)

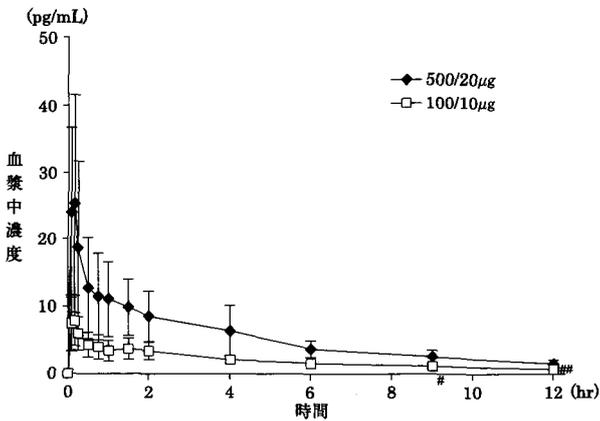


図2 フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物を単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度

(n=12 平均値±標準偏差 #:n=11 ##:n=10)

表1 単回吸入投与後のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

成分名 投与量(μg)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
フルティフォーム50エアゾール 1回2吸入				
フルチカゾン プロピオン酸 エステル100	21.3 ±5.68	0.0833 (0.0833, 0.250)	92.0 ±40.4	7.43 ±2.80
ホルモテロール フマル酸塩 水和物10	8.43 ±4.13	0.125 (0.0833, 0.167)	23.9 ±7.68	4.63 ±2.39
フルティフォーム125エアゾール 1回4吸入				
フルチカゾン プロピオン酸 エステル500	70.9 ±19.5	0.0833 (0.0833, 0.500)	395 ±155	8.29 ±1.79
ホルモテロール フマル酸塩 水和物20	26.3 ±15.9	0.0833 (0.0833, 0.167)	64.4 ±26.5	4.54 ±1.08

(n=12 平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

(2)健康成人への反復投与

健康成人男子各12例にそれぞれ、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル100μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10μg)又はフルティフォーム125エアゾール1回4吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル500μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物20μg)を1日2回、7日間反復投与したとき、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、投与7日目には定常状態に達していると考えられ、単回投与に比べ、いずれの用量も2~3倍であった。

7日間反復投与後のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、ほぼ投与量に比例して増加し、また、半減期はそれぞれ約15時間及び約10時間であった²⁾。

表2 1日2回7日間反復吸入投与後のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

成分名 1回投与量(μg)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
フルティフォーム50エアゾール 1回2吸入				
フルチカゾン プロピオン酸 エステル100	37.9 ±10.7	0.0833 (0.0833, 0.0833)	228 ±91.2	14.2 ±3.45
ホルモテロール フマル酸塩 水和物10	13.2 ±4.31	0.0833 (0.0833, 1.00)	44.4 ±6.62	8.96 ±3.03
フルティフォーム125エアゾール 1回4吸入				
フルチカゾン プロピオン酸 エステル500	162 ±67.8	0.0833 (0.0833, 0.500)	1240 ±681	16.7 ±2.98
ホルモテロール フマル酸塩 水和物20	35.1 ±18.5	0.0833 (0.0833, 0.167)	111 ±33.2	11.6 ±3.46

(n=12 平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

2. 分布

ヒト血漿中におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの蛋白結合率は、それぞれ81~95%³⁾及び61~64%⁴⁾であった(*in vitro*試験)。

3. 代謝・排泄

健康被験者(外国人)に³H標識フルチカゾンプロピオン酸エステルを1mg又は16mg経口投与したとき、投与後168時間までの尿中に投与放射能の1~5%が排泄されたが、未変化体は検出されず、17β-カルボン酸体及びグルクロン酸抱合体が認められた。糞中には投与放射能の約90%以上が排泄され、未変化体及び主要代謝物として17β-カルボン酸体が排泄された⁵⁾。

健康被験者(外国人)に³H標識ホルモテロール37μgを経口投与後直ちに³H標識ホルモテロール16μgを静脈内持続注入(30分)したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に、24%が糞中に排泄された。この時の血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であり、尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた⁶⁾。

4. 代謝酵素

フルチカゾンプロピオン酸エステルの主代謝物である17β-カルボン酸体への代謝には、CYP3A4が関与する(*in vitro*試験)⁷⁾。ホルモテロールのO-脱メチル化にはCYP2D6、2C19、2C9及び2A6が関与する⁴⁾。

【臨床成績】

国内臨床試験成績

- (1)成人気管支喘息患者455例を対象とした無作為化単盲検並行群間比較試験において、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル100μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10μg)、又は対照として、フルチカゾンプロピオン酸エステル100μgを1日2回、8週間投与した時の結果は下表の通りであった⁸⁾。

表3 朝のピークフロー値のベースラインからの変化量(FAS)

薬剤 (1回投与量)	ベース ライン	投与8週間 後までの 平均値	変化量 ^{注)} (L/min)	群間差 [両側95% 信頼区間] ^{a)} p値 ^{b)}
フルティフォーム 50エアゾール 1回2吸入 (フルチカゾン プロピオン酸 エステル100μg/ ホルモテロール フマル酸塩 水和物10μg)	349.7 ±84.8 (228)	380.2 ±90.3 (228)	30.5 ±30.1 (228)	20.63 [15.47, 25.80] p<0.0001
対照 (フルチカゾン プロピオン酸 エステル 100μg)	344.2 ±81.0 (227)	353.6 ±81.1 (226)	9.9 ±25.9 (226)	

注) 平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群及びベースラインの%ピークフローを説明変数とした共分散分析モデル

- (2)成人気管支喘息患者244例を対象とした長期投与試験において、観察期間中に使用した吸入ステロイド剤の用量に基づき、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル100μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10μg)、フルティフォーム125エアゾール1回2吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10μg)、又はフルティフォーム125エアゾール1回4吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル500μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物20μg)の3用量いずれかを1日2回で投与を開始し、症状に応じて増量減量を可能として、52週間投与した。肺機能に関する評価指標の推移は下図の通りであった⁹⁾。

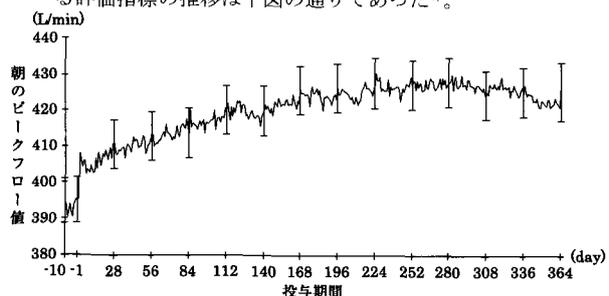


図3 朝のピークフロー値の推移
(平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

1. フルチカゾン

(1) グルココルチコイド受容体親和性

フルチカゾンのグルココルチコイド受容体に対するヒト肺組織での親和性は0.5nmol/Lであった¹⁰⁾¹¹⁾。

(2) 抗炎症作用

- フルチカゾンの吸入投与は、抗原(OVA：卵白アルブミン)を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおけるBALF(気管支肺胞洗浄液)中の好酸球、リンパ球及びマクロファージ増加を抑制した¹²⁾。
- フルチカゾンの吸入投与は、抗原(OVA)を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおける気管上皮の好酸球浸潤を抑制し、メサコリンによる気道収縮感度の増大を抑制した¹³⁾。

2. ホルモテロール

(1) β_2 受容体親和性及び選択性

ホルモテロールの β_2 受容体に対する親和性はヒト受容体発現細胞では8.63(-logK_D)であった。また、 β_2 受容体に対する親和性は β_1 受容体及び β_3 受容体(それぞれの-logK_D：6.11及び5.82)の331倍及び646倍であった¹⁴⁾。

(2) 喘息様症状に対する作用

ホルモテロールの吸入投与は、モルモットにおけるヒスタミン誘発型喘息様症状を抑制し、ED₅₀は経口投与の1/22であった¹⁵⁾。

(3) 気道収縮反応に対する作用

ホルモテロールの吸入投与は、抗原(OVA)を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおけるIAR(即時性の喘息様反応)及びLAR(遅発性の喘息反応)の気道のコンダクタンス(SG_{aw})低下を抑制し、BALF中の総細胞数、マクロファージ、好酸球、好中球及びリンパ球数の増加を抑制した¹⁶⁾。

3. フルチカゾンとホルモテロール

ホルモテロールは、ヒト気管上皮細胞株(BEAS-2B)のフルチカゾンで誘導されるグルココルチコイド応答配列(GRE)依存性転写活性を増強した¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

フルチカゾンプロピオン酸エステル

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

化学名：S-Fluoromethyl 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1, 4-diene-17 β -carbothioate

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

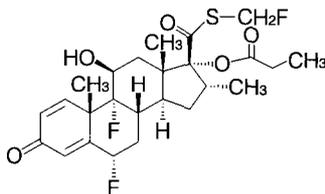
分子量：500.57

融点：272~273℃

性状：白色又はほとんど白色の粉末である。

N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトン又はジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノール(96%)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



ホルモテロールフマル酸塩水和物

一般名：ホルモテロールフマル酸塩水和物
(Formoterol Fumarate Hydrate)

化学名：N-(2-Hydroxy-5-((1RS)-1-hydroxy-2-((1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino)ethyl)-phenyl)-formamide hemifumarate monohydrate

分子式：(C₁₉H₂₄N₂O₄)₂ · C₄H₄O₄ · 2H₂O

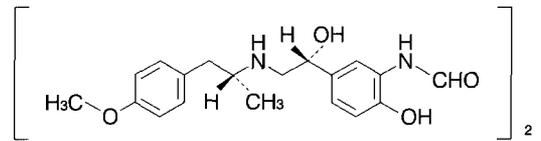
分子量：840.91

融点：約138℃(分解)

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



・HO₂C-CH=CH-CO₂H · 2H₂O 及び鏡像異性体

【取扱上の注意】

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

【包装】

フルティフォーム50エアゾール56吸入用：1個
フルティフォーム125エアゾール56吸入用：1個
フルティフォーム50エアゾール120吸入用：1個
フルティフォーム125エアゾール120吸入用：1個

【主要文献】

- 1)Nelson, H.S., et al., *Chest*, **129**, 15, 2006.
- 2)第I相臨床試験における薬物動態(社内資料)
- 3)Daniel MJ, 他, *基礎と臨床*, **26**, 2011, 1992.
- 4)Cheer SM, et al., *Am J Respir Med.*, **1**, 285, 2002.
- 5)Harding SM, *Respir Med*, **84 Suppl A**, **25**, 1990.
- 6)Rosenborg J, et al., *Drug Metab Dispos*, **27**, 1104, 1999.
- 7)Pearce RE, et al., *Drug Metab Dispos*, **34**, 1035, 2006.
- 8)KRP-108比較試験(第III相)－成人気管支喘息患者を対象としたKRP-108の実薬対照単盲検比較試験－(社内資料)。
- 9)成人気管支喘息患者を対象としたKRP-108の長期投与試験(社内資料)。
- 10)Johnson M., *J Allergy Clin Immunol*, **101**, S434, 1998.
- 11)Valotis A., et al., *Respir Res*, **8**, 54, 2007.
- 12)Johnson M., et al., *Int Arch Allergy Immunol*, **107**, 439, 1995.
- 13)Lawrence TE, et al., *J Pharmacol Exp Ther*, **284**, 222, 1998.
- 14)Baker JG., *Br J Pharmacol*, **160**, 1048, 2010.
- 15)Ida H., *Arzneimittelforschung*, **26**, 1337, 1976.
- 16)Sugiyama H., et al., *J Allergy Clin Immunol*, **89**, 858, 1992.
- 17)Kaur M., et al., *Mol Pharmacol*, **73**, 203, 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下さい。

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

東京都千代田区神田駿河台4-6

電話 0120-409341

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

(新聞発表用)

1	販売名	ゾレア皮下注用 150mg, ゾレア皮下注用 75mg																																																																																																																																																																															
2	一般名	オマリズマブ (遺伝子組換え)																																																																																																																																																																															
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社																																																																																																																																																																															
4	成分・含量	ゾレア皮下注用 75mg : 1 バイアル中, オマリズマブ (遺伝子組換え) 129.6mg を含有 ゾレア皮下注用 150mg : 1 バイアル中, オマリズマブ (遺伝子組換え) 202.5mg を含有																																																																																																																																																																															
5	用法・用量	<p>通常, 成人にはオマリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 75~600mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は, 初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき, 下記の投与量換算表により設定する。</p> <p>投与量換算表 (1 回投与量)</p> <p>4 週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="10">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>≥20 ~25</th> <th>≥25 ~30</th> <th>>30 ~40</th> <th>>40 ~50</th> <th>>50 ~60</th> <th>>60 ~70</th> <th>>70 ~80</th> <th>>80 ~90</th> <th>>90 ~125</th> <th>>125 ~150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30~100</td> <td>75 mg</td> <td>75 mg</td> <td>75 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>>100~200</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> <tr> <td>>200~300</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>300~400</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>400~500</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>500~600</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>600~700</td> <td>300 mg</td> <td></td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>700~800</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>800~900</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>900~1,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,000~1,100</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,100~1,200</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,200~1,300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,300~1,500</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>4 週間毎投与の表に該当しない場合には 2 週間毎投与の表に従い投与すること</p>	投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)										≥20 ~25	≥25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150	≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	300 mg	300 mg	>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	450 mg	600 mg	>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg		>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg			>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg					>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg						>600~700	300 mg		450 mg	600 mg							>700~800											>800~900											>900~1,000											>1,000~1,100											>1,100~1,200											>1,200~1,300											>1,300~1,500																		
投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																																																
	≥20 ~25	≥25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150																																																																																																																																																																							
≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																																																							
>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg																																																																																																																																																																							
>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg																																																																																																																																																																								
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																									
>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																											
>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																												
>600~700	300 mg		450 mg	600 mg																																																																																																																																																																													
>700~800																																																																																																																																																																																	
>800~900																																																																																																																																																																																	
>900~1,000																																																																																																																																																																																	
>1,000~1,100																																																																																																																																																																																	
>1,100~1,200																																																																																																																																																																																	
>1,200~1,300																																																																																																																																																																																	
>1,300~1,500																																																																																																																																																																																	

		2 週間毎投与																			
		体重 (kg)																			
投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)		≥20 ~25	≥25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150										
	≥30~100	2 週間毎投与の表に該当しない場合には 4 週間毎投与の表に従い投与すること																			
	>100~200																				
	>200~300																				375 mg
	>300~400																			450 mg	525 mg
	>400~500																375 mg	375 mg		525 mg	600 mg
	>500~600															375 mg	450 mg	450 mg		600 mg	
	>600~700												225 mg			375 mg	450 mg	450 mg	525 mg		
	>700~800											225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg		
	>800~900											225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg			
	>900~1,000											225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg				
	>1,000~1,100											225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg					
	>1,100~1,200											300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
	>1,200~1,300											300 mg	375 mg	450 mg	525 mg						
	>1,300~1,500											300 mg	375 mg	525 mg	600 mg						
												投与不可									
		投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008mg/kg/[IU/mL]以上 (2 週間間隔皮下投与時) 又は 0.016mg/kg/[IU/mL]以上 (4 週間間隔皮下投与時) となるよう投与量が設定されている。 (取消線部：削除，下線部：追加，点線部：変更)																			
6	効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）																			
7	備考	取扱い区分：新用量医薬品 「添付文書」は、別紙として添付 本剤は、ヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体製剤であり、今回、気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）に係る用法・用量の変更について申請したものである。 生物由来製品，劇薬，処方せん医薬品																			

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

気管支喘息治療剤
(ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤)
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

ゾレア[®]皮下注用75mg
ゾレア[®]皮下注用150mg
Xolair[®] for s.c. injection

オマリズマブ(遺伝子組換え)注射用凍結乾燥製剤

* 承認番号	75mg : 22400AMX01381000	
	150mg : 22300AMX01262000	
	75mg	150mg
薬価収載	2012年11月	2012年6月
販売開始	2012年11月	2009年3月
国際誕生	2002年6月	



【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】**

本剤は、それぞれ1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

ゾレア 皮下注用 75mg	有効成分・含量	オマリズマブ(遺伝子組換え) 129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mLに含まれる量は75mgである。*
	添加物	精製白糖 93.1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.8mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート20 0.3mg
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液
	pH	5.8～6.5(溶解後)
	浸透圧	273～455mmol/kg(溶解後)
ゾレア 皮下注用 150mg	有効成分・含量	オマリズマブ(遺伝子組換え) 202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLに含まれる量は150mgである。*
	添加物	精製白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液
	pH	5.8～6.5(溶解後)
	浸透圧	273～455mmol/kg(溶解後)

本剤の有効成分であるオマリズマブ(遺伝子組換え)はヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ(遺伝子組換え)の製造工程において、ブタペプトン(胃)を使用している。

※本剤溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから75mg又は150mgをそれぞれ注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

【効能又は効果】

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

****【効能又は効果に関連する使用上の注意】**

高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。
症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

成人の場合

- ・喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下(FEV_{1.0}が予測正常値に対し80%未満)
- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週1回以上夜間症状が観察される

小児の場合

- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週1回以上夜間症状が観察される
- ・週1回以上日常生活が障害される

****【用法及び用量】**

通常、オマリズマブ(遺伝子組換え)として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表(1回投与量)

4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度(IU/mL)	体重(kg)									
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150
≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	450 mg	600 mg				
>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600~700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700~800										
>800~900										
>900~1,000										
>1,000~1,100										
>1,100~1,200										
>1,200~1,300										
>1,300~1,500										

4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)										
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150	
≥30~100	2週間毎投与の表に該当しない場合には 4週間毎投与の表に従い投与すること										
>100~200											
>200~300											375 mg
>300~400											450 mg
>400~500			375 mg	375 mg	525 mg	600 mg					
>500~600				375 mg	450 mg	450 mg	600 mg				
>600~700	225 mg		375 mg		450 mg	450 mg	525 mg				
>700~800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg			
>800~900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg	投与不可			
>900~1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
>1,000~1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg						
>1,100~1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg						
>1,200~1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg							
>1,300~1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg							

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008mg/kg/[IU/mL]以上(2週間隔皮下投与時)又は0.016mg/kg/[IU/mL]以上(4週間隔皮下投与時)となるよう投与量が設定されている。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- * 1. 75mgバイアル：1バイアルあたり0.9mLの日局注射用水で溶解する。溶液0.6mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量75mgに相当する。
150mgバイアル：1バイアルあたり1.4mLの日局注射用水で溶解する。溶液1.2mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量150mgに相当する。
(「7. 適用上の注意」の項参照)
- 2. 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。
- ** 3. 本剤投与中に大幅に体重が増加した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。
- 4. 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合がありますので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。(「6. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照)
- 5. 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- ** (2) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシーは本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過して

から発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。(「2. 副作用(1) 重大な副作用」及び「8. その他の注意」(1)の項参照)

- (3) 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
- (4) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- (5) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- (6) 本剤投与中の喘息患者において、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化(肺の浸潤等)、心臓合併症(心筋炎等)、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。
- (7) 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。
- (8) 用法及び用量どおり16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けよう注意すること。
- (9) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。
- (10) 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

** 2. 副作用

国内で成人気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験284例中134例(47.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑53例(18.7%)、注射部位そう痒感26例(9.2%)、注射部位腫脹24例(8.5%)、注射部位疼痛20例(7.0%)、注射部位熱感14例(4.9%)、注射部位硬結13例(4.6%)、注射部位出血12例(4.2%)、蕁麻疹、けん怠感各5例(1.8%)等であった。(成人承認時までの集計)

国内で小児気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験38例中10例(26.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な臨床症状は、頭痛4例(10.5%)、注射部位疼痛3例(7.9%)、注射部位紅斑、注射部位腫脹、蕁麻疹各2例(5.3%)等であった。(小児承認時までの集計)

** (1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明):気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、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、直ちに適切な処置を行うこと。

** (2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上 ^{注1)}	1%~5%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}
血液	出血	-	-	血小板数減少
神経系	錯感覚、失神	-	頭痛	傾眠、めまい
血管障害	起立性低血圧	-	-	潮紅
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咽頭炎、咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫	-	-	-

	頻度不明	5%以上 ^{注1)}	1%~5%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}
胃腸障害	下痢、上腹部痛	-	-	消化不良、悪心
過敏症	血管浮腫、血清病 ^{注2)}	-	蕁麻疹、そう痒症、発疹	-
皮膚	光線過敏、脱毛	-	-	-
筋骨格系	関節痛、筋痛、関節腫脹	-	-	-
全身障害	体重増加、インフルエンザ様疾患	-	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱
注射部位	-	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血	熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感
その他	寄生虫感染	-	-	-

注1) 国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。
注2) III型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の発疹）、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

3. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕
- 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。〕

5. 小児等への投与

- ** (1) 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）。
- ** (2) 小児臨床試験において頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路：
本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。

(2) 調製前の準備：
投与量が150mgを超える場合は複数のバイアルを使用する（「(4) 投与時 投与液量一覧表」参照）。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18ゲージ、25ゲージ）を用意すること。

(3) 調製方法：

1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

* 2) 溶解方法

- 18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水を75mgバイアルの場合0.9mL、150mgバイアルの場合1.4mLを採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。
- 次いで約5分毎に5~10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。

③溶解には約15~20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2~8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与時：

1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

* 2) 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。

75mgバイアル：本剤1バイアルを日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量75mgに相当する。

150mgバイアル：本剤1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。

3) 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5~10秒を要する場合がある。

** 4) 1回につき1.2mL（150mg）を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

投与液量一覧表

オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数（組み合わせ例）		総投与液量
	75mgバイアル	150mgバイアル	
75mg	1本	—	0.6mL
150mg	—	1本	1.2mL
225mg	1本	1本	1.8mL
300mg	—	2本	2.4mL
375mg	1本	2本	3.0mL
450mg	—	3本	3.6mL
525mg	1本	3本	4.2mL
600mg	—	4本	4.8mL

8. その他の注意

** (1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、海外臨床試験において報告されており発現頻度は成人で0.1%（7例/5,367例）、小児で0.2%（1例/624例）であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち約30%は本剤投与2時間以降に発現していた。

** (2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年（14例/3,382人・年）、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年（11例/2,474人・年）であった（発現頻度比：0.93 [95%信頼区間：0.39, 2.27]）。また、5年間の追跡調査を行った海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年（295件/18,426人・年）、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年（190件/9,963人・年）であった（発現頻度比：0.84 [95%信頼区間：0.62, 1.13]）。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。

** (3) 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年（5例/1,856人・年）、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年（4例/1,680人・年）

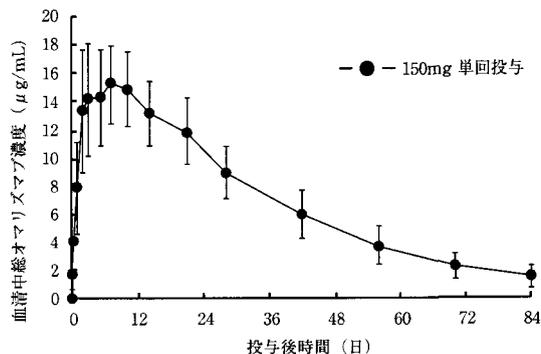
であった(発現頻度比:1.13 [95%信頼区間:0.24, 5.71])。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心臓死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年(115件/15,286人・年)、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年(51件/9,963人・年)であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32 [95%信頼区間:0.91, 1.91]であった。

- * * (4) 本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (5) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カンクイザルでは15mg/kg/週以上(幼若動物)及び30mg/kg/週以上(成熟動物)の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。
- (6) 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

【薬物動態】

国内成人単回投与試験の成績¹⁾

日本人健康成人男子19名(血清中総IgE濃度:32~96IU/mL、体重:50.5~69.8kg)に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。



血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度推移(平均値 ± 標準偏差)

血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)の薬物動態パラメータ (n=19)

投与量 (mg)	T _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (日)	AUC _{0-inf} (日・µg/mL)	V _d /F (L)	CL/F (mL/日)
150	7 [2~14]	16.7 ± 2.7	21.0 ± 3.5	642 ± 134	7.25 ± 1.33	242 ± 45.4

T_{max}は中央値[範囲]、その他は平均値 ± 標準偏差

母集団解析(日本人及び外国人)の成績²⁾

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従って本剤(日本人:75~375mg、外国人:75~600mg)を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された。

【臨床成績】

1. 国内成人臨床試験²⁾

中等症から重症のアレルギー性喘息患者(高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ

対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群(151例)323L/min、プラセボ群(164例)328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差 [95%信頼区間] は13.19L/min [5.93, 20.46] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった (p<0.001、投与群投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある(毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、%FEV_{1.0}が予測値の80%未満のいずれかを満たす)という条件に合致する部分集団(効能・効果に合致する部分集団)においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群(70例)308L/min、プラセボ群(91例)301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差 [95%信頼区間] は10.77L/min [1.49, 20.04] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く (p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)、試験全体での結果とほぼ同様であった。

2. 海外成人臨床試験⁴⁾

重症持続型アレルギー性喘息患者(高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β₂刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間(28週間)あたりの喘息増悪(全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化)の頻度は、本剤群(209例)0.68回、プラセボ群(210例)0.91回、群間比 [95%信頼区間] は0.738 [0.552, 0.998] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった (p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析)。

* * 3. 国内小児臨床試験⁵⁾

最重症持続型の小児(6~15歳)アレルギー性喘息患者(吸入ステロイド薬(>200µg/dayフルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量)に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者)を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治験薬投与期間(24週間)終了時の血清中遊離IgE濃度(ng/mL)の幾何平均 [95%信頼区間] は15.551 [13.844, 17.469] と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪(吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化)の頻度は、ベースライン(試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間)の2.99回/患者・年に対して治験薬投与期間(24週間)では0.92回/患者・年であった。

* * 4. 海外小児臨床試験^{6,7)}

中等症~重症持続型の小児(6~11歳)アレルギー性喘息患者(吸入ステロイド薬(>200µg/dayフルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量)単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間(24週間)あたりの喘息増悪(吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化)の頻度は、本剤群(384例)0.45回、

プラセボ群 (192例) 0.64回、群間比 [95%信頼区間] は0.693 [0.553, 0.903] ($p=0.007$)、治験薬投与期間 (52週間) あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群 (384例) 0.78回、プラセボ群 (192例) 1.36回、群間比 [95%信頼区間] は0.573 [0.453, 0.725] ($p<0.001$) と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった (投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析)。

吸入ステロイド薬 (>200 μ g/dayフルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) 及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある (毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす) という条件に合致する部分集団 (効能・効果に合致する部分集団) においては、吸入ステロイド薬固定期間 (24週間) あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群 (111例) 0.73回、プラセボ群 (48例) 1.15回、群間比 [95%信頼区間] は0.638 [0.421, 0.966] ($p=0.034$)、治験薬投与期間 (52週間) あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群 (111例) 1.29回、プラセボ群 (48例) 2.38回、群間比 [95%信頼区間] は0.541 [0.366, 0.799] ($p=0.002$) と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く (投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析)、試験全体での結果とはほぼ同様であった。

【薬効薬理】

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体 (FcεRI) の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

1. IgEに対する阻害作用^{3, 8, 9)}

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない。

2. ヒスタミン遊離に対する効果⁹⁾

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された。

3. 気道収縮に対する効果^{10, 11)}

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された。

4. 気道過敏性に対する効果¹²⁾

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オマリズマブ (遺伝子組換え)

Omalizumab (Genetical Recombination)

分子量：約149,000

本質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体由来する軽鎖 (C₁₀₄₈H₁₆₀₉N₂₇₈O₃₅₀S₆; 分子量：23,895.03) と重鎖 (C₂₂₀₄H₃₃₈₉N₅₈₈O₆₇₃S₁₅; 分子量：49,372.00) をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

*【包装】

ゾレア皮下注用75mg 1バイアル

ゾレア皮下注用150mg 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態試験 [XOLU00001]
- ** 2) 社内資料：母集団薬物動態 / 薬力学解析 [XOLU00017]
- 3) Ohta, K. et al: Respirology 14(8), 1156, 2009 [XOLJ00021]
- 4) Humbert, M. et al: Allergy 60(3), 309, 2005 [XOLM00426]
- ** 5) 社内資料：国内小児臨床試験 [XOLU00014]
- ** 6) Lanier, B. et al: J. Allergy Clin. Immunol. 124(6), 1210, 2009 [XOLM00980]
- ** 7) 社内資料：海外小児臨床試験 [XOLU00015]
- 8) 社内資料：薬理試験 (阻害様式) [XOLU00003]
- 9) 社内資料：薬理試験 (ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響) [XOLU00008]
- 10) Fahy, J. V. et al: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155(6), 1828, 1997 [XOLM00016]
- ** 11) Zielen, S. et al: Int. Arch. Allergy Immunol. 160(1), 102, 2013 [XOLM01866]
- 12) Boulet, L. P. et al: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155(6), 1835, 1997 [XOLM00017]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(11)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布 4-17-30

(新聞発表用)

1	販売名	アレジオン [®] 点眼液 0.05%
2	一般名	エピナスチン塩酸塩
3	申請者名	参天製薬株式会社
4	成分・含量	1 mL 中にエピナスチン塩酸塩 0.5 mg を含有する。
5	用法・用量	通常、1回1滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。
6	効能・効果	アレルギー性結膜炎
7	備考	<ul style="list-style-type: none">・添付文書（案）を別紙として添付・本剤は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用及びメディエーター遊離抑制作用を有する抗アレルギー点眼剤である。

2010年〇月作成(新様式第1版)

抗アレルギー点眼剤

日本標準商品分類番号

871319

アレジオン®点眼液 0.05%

ALESION® Ophthalmic Solution 0.05%

エピナスチン塩酸塩点眼液

貯 法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱及びラベルに記載

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	1994年4月

Santen

〔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	アレジオン点眼液 0.05%
有効成分	エピナスチン塩酸塩
含量(1mL中)	0.5mg
添加物	リン酸二水素ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物液、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、pH調節剤
pH	6.7~7.3
浸透圧比	0.9~1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔効能・効果〕

アレルギー性結膜炎

〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。

〔使用上の注意〕

1. 重要な基本的注意

- 1) 本剤はベンザルコニウム塩化物を含有するため、含水性ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。〔「使用上の注意」の項参照〕
- 2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

2. 副作用

国内長期投与試験において、安全性解析対象130例中3例(2.3%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。副作用は、眼刺激感2件(1.5%)、眼の異物感1件(0.8%)、羞明1件(0.8%)であった。(承認時)
副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明 ^(注)	0.1~5%未満
眼		眼痛、流涙、点状角膜炎	刺激感、異物感、羞明

(注)国内臨床試験において、未承認の0.025%製剤投与時のみに認められている副作用。なお、本剤は0.05%製剤である。

3. 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、妊娠前及び妊娠初期試験(ラット:経口)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ:経口)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。〕
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット:経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

4. 小児等への投与

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

5. 適用上の注意

- 1) 投与経路:点眼用により使用すること。
- 2) 投与时:
 - (1)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。
 - (2)点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るよう指導すること。
 - (3)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。
 - (4)本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼5分以上経過後に再装着すること¹⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度²⁾

健康成人男性6例に0.3%エピナスチン塩酸塩点眼液を片眼に1回2滴、1日4回7日間点眼したときの血漿中エピナスチン濃度は、点眼後10分において、すべての被験者で定量下限値(1ng/mL)未満であった。(本剤が承認されている濃度は0.05%である。)

〔臨床成績〕

1. 第Ⅲ相試験(抗原誘発試験)³⁾

- 1) 無症状期のアレルギー性結膜炎患者(87例)を対象に、3群(両眼本剤、片眼本剤/他眼プラセボ点眼液、両眼プラセボ点眼液)に無作為に割付け、各眼に各点眼液を1回1滴点眼した。各点眼液点眼4時間後にスギ花

粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した。その結果、本剤はプラセボ点眼液に比較して、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアを有意に抑制した。

表 1. 点眼 4 時間後に抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア(眼単位比較、3 時点平均スコア)

	本剤 (87 例)	プラセボ (87 例)	群間差 [95%信頼区間] P 値
眼そう痒感 スコア	0.4±0.7	1.7±0.7	-1.3 [-1.52,-1.11] P<0.001
結膜充血 スコア	2.7±1.1	4.1±1.5	-1.3 [-1.71,-0.92] P<0.001

(平均±標準偏差)

- 2) 無症状期のアレルギー性結膜炎患者(86 例)を対象に、2 群(片眼本剤/他眼プラセボ点眼液、片眼 0.1%オロパタジン点眼液/他眼プラセボ点眼液)に無作為に割付け、各眼に各点眼液を 1 回 1 滴点眼した。各点眼液点眼 4 時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した結果、本剤の有効性は 0.1%オロパタジン点眼液と同程度であった。

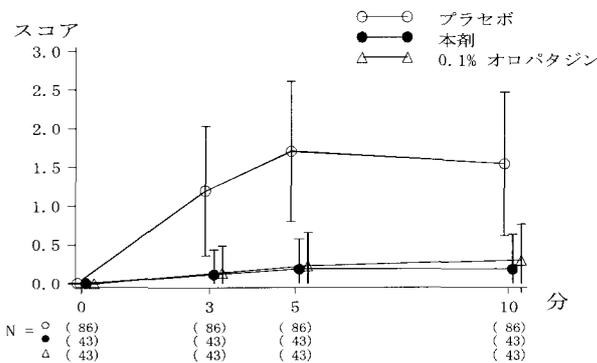


図 1. 点眼 4 時間後に抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア(被験者間比較、3 時点別スコア、平均±標準偏差)

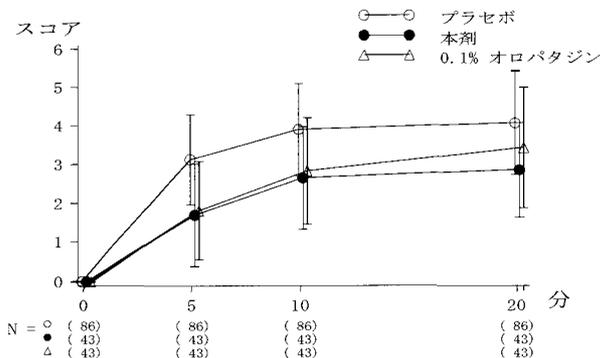


図 2. 点眼 4 時間後に抗原誘発を行ったときの結膜充血スコア(被験者間比較、3 時点別スコア、平均±標準偏差)

2. 第Ⅲ相試験(環境試験)

アレルギー性結膜炎患者(130 例)を対象に、環境下で本剤を 1 回 1 滴、1 日 4 回(朝、昼、夕方、就寝前)8 週間点眼する非盲検非対照試験(長期投与試験)を実施した結果、眼そう痒感スコア(平均値±標準偏差)はベースライン 2.8±0.5(130 例)、7 日目 2.2±0.9(130 例)、14 日目 1.9±1.0(126 例)、28 日目 1.5±0.9(125 例)、42 日目 1.2±0.9(125 例)、56 日目 0.6±0.7(124 例)であった⁴⁾。なお、アレルギー性結膜炎患者を対象に環境下で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験では、有効性についてプラセボに対する優越性は示されなかった。

〔薬効薬理〕

1. 作用機序⁵⁻⁸⁾

エピナスチン塩酸塩は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主作用とし、更に肥満細胞からのメディエーター遊離抑制作用を有する。

2. 抗ヒスタミン作用^{5,6)}

- 1) ラット脳-膜標本を用いた受容体結合実験 (in vitro) でヒスタミン H₁ 受容体に対する高い親和性を示した。
- 2) モルモットでのヒスタミン誘発による結膜の血管透過性亢進を抑制した。

3. メディエーター遊離抑制作用^{7,8)}

ラットのアレルギー性結膜炎モデルで肥満細胞の脱顆粒及びヒスタミンの遊離を抑制した。

4. 実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果⁹⁾

マウスのアレルギー性結膜炎モデルで結膜の血管透過性亢進を抑制した。

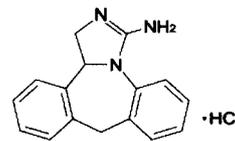
〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：エピナスチン塩酸塩

(Epinastine Hydrochloride)

化学名：(±)-3-Amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepine hydrochloride

構造式：



分子式：C₁₆H₁₅N₃・HCl

分子量：285.77

性状：本品は白色～微黄色の粉末で、においはなく、味は苦い。

本品は水、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶解やすく、アセトニトリルに溶けにくい。

本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.0～5.5 である。

融点：約 270°C(分解)

〔包装〕

プラスチック点眼容器：5mL×10 本

〔主要文献及び文献請求先〕

＜主要文献＞

- 1) Christensen MT et al. : CLAO J., 24, 227, 1998
- 2) DE-114点眼液 臨床第 I 相試験-連続投与試験-, 社内資料
- 3) DE-114点眼液のアレルギー性結膜炎を対象とした二重盲検比較試験-第III相、検証的試験-, 社内資料
- 4) DE-114点眼液のアレルギー性結膜炎を対象とした長期投与試験-第III相-, 社内資料
- 5) Fügner A. et al. : Arzneimittel-Forschung/Drug Research., 38, 1446, 1988
- 6) モルモットにおけるDE-114点眼液のヒスタミン誘発アレルギー性結膜炎モデルに対する効果, 社内資料
- 7) Antiinflammatory activity. Effects on inflammatory cell accumulation and pathological findings in the conjunctivae of normal and allergic rats, 社内資料
- 8) Histamine release into the conjunctivae after antigen challenge in rats, 社内資料
- 9) マウス能動感作アレルギー性結膜炎モデルの血管透過性亢進に対するDE-114点眼液の効果, 社内資料

＜文献請求先・製品に関するお問い合わせ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号)大阪市東淀川区下新庄3-9-19
TEL 0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元 **参天製薬株式会社**
大阪市北区大深町4-20

提 携 **日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社**
東京都品川区大崎2-1-1

(新聞発表用)

1	販売名	シナジス筋注用 50mg, 同筋注用 100mg, 同筋注液 50mg, 同筋注液 100mg
2	一般名	パリビズマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アッヴィ合同会社
4	成分・含量	シナジス筋注用 50mg (1 バイアル中パリビズマブ (遺伝子組換え) 73mg 含有) シナジス筋注用 100mg (1 バイアル中パリビズマブ (遺伝子組換え) 122mg 含有) シナジス筋注液 50mg (1 バイアル 0.5mL 中パリビズマブ (遺伝子組換え) 50mg 含有) シナジス筋注液 100mg (1 バイアル 1.0mL 中パリビズマブ (遺伝子組換え) 100mg 含有)
5	用法・用量	パリビズマブ (遺伝子組換え) として体重 1kg あたり 15mg を RS ウイルス流行期を通して月 1 回筋肉内に投与する。なお、注射量が 1mL を超える場合には分割して投与する。
6	効能・効果	<p>下記の新生児、乳児および幼児における RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制</p> <p>RS ウイルス感染流行初期において</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 在胎期間 28 週以下の早産で、12 カ月齢以下の新生児および乳児 ・ 在胎期間 29 週～35 週の早産で、6 カ月齢以下の新生児および乳児 ・ 過去 6 カ月以内に気管支肺異形成症 (BPD) の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児、乳児および幼児 ・ 24 カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患 (CHD) の新生児、乳児および幼児 ・ 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 ・ 24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児 <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は、抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤である。 別紙：添付文書

**2013年8月改訂（第12版）
*2013年4月改訂

貯法：凍結を避け2～8℃で保存
使用期限：製造後3年（最終使用年月をラベル、外箱に表示）

日本標準商品分類番号

87625

承認番号：シナジス筋注用50mg
21400AMY00009000
シナジス筋注用100mg
21400AMY00008000
薬価収載：2002年4月
販売開始：シナジス筋注用50mg
2002年9月
シナジス筋注用100mg
2002年5月
**効能追加：2013年8月
国際誕生：1998年6月
再審査結果：2011年12月

抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
処方せん医薬品^(注)

シナジス[®]筋注用50mg

<筋肉内注射用乾燥パリビズマブ（遺伝子組換え）製剤>

生物由来製品
処方せん医薬品^(注)

シナジス[®]筋注用100mg

<筋肉内注射用乾燥パリビズマブ（遺伝子組換え）製剤>

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

®登録商標

Synagis[®]

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	シナジス筋注用50mg	シナジス筋注用100mg
有効成分	パリビズマブ（遺伝子組換え）	
含量	73mg（1バイアル中）	122mg（1バイアル中）
添加物	L-ヒスチジン 5.2mg	L-ヒスチジン 8.7mg
	グリシン 0.16mg	グリシン 0.27mg
	D-マンニトール 40.5mg	D-マンニトール 67.5mg
性状	白色の塊（白色の均一乾燥ケーキ状物質）	
剤形	注射剤（バイアル）	
溶解液	H局注射用水 1mL	
H局注射用水により50mg製剤は0.6mL、100mg製剤は1.0mLに溶解（100mg/mL）した場合の性状は以下のとおり		
pH	5.0～7.0	
浸透圧比	0.8～1.2（生理食塩液に対する比）	
溶状	澄明又はわずかに白濁した液である	

本剤はマウスミエロマ細胞を使用して製造されている。製造工程における培地成分の一部にウシ血液由来成分（トランスフェリン、リポプロテイン、アルブミン）および羊毛由来成分（濃縮リッド）を使用している。

■効能・効果**

下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染による重篤な下気道疾患の発症抑制
RSウイルス感染流行初期において

- ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児
- ・在胎期間29週～35週の早産で6ヵ月齢以下の新生児および乳児
- ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）の新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の投与に際しては、学会等から提唱されているガイドライン等を参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること。

■用法・用量

パリビズマブ（遺伝子組換え）として体重1kgあたり15mgをRSウイルス流行期を通して月1回筋肉内に投与する。なお、注射量が1mLを超える場合には分割して投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)添付の日局注射用水で50mg製剤は0.6mL、100mg製剤は1.0mLに溶解（100mg/mL）する。溶解後の投与液量は以下による。
 $1 \text{ 回投与液量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times 15 \text{ mg/kg} \div 100 \text{ mg/mL}$
（調製方法は「適用上の注意」の項参照）。
- (2)本剤投与中に患者がRSウイルスに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するためにRSウイルスの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。
- (3)心肺バイパス施行により本剤の血中濃度が低下するので、心肺バイパス施行後は前回投与から1ヵ月を経過していても速やかに本剤の投与を行うことが望ましい。以後、その投与を基点とし、通常どおりの間隔で投与すること（「薬物動態」の項参照）。

■使用上の注意**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

血小板減少症あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者。[出血により重篤な状態を招くおそれがある。止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与により、重篤な過敏症を発現するおそれがあるの
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（「重大な副作用」の項参照）。
- (2)過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、適用上の注意を守り、十分に注意すること（「適用上の注意」の項参照）。
- (3)中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。
- (4)既に発症したRSウイルス感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。

3. 副作用**

承認時：

・**早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児** 海外の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験(総症例数1,222例)では、主な副作用として注射部位反応、発熱、神経過敏等が認められたが、多くは軽度であり、本剤投与群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。

国内における早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児31例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験においては、副作用は認められなかった。

・**先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児** 海外の第Ⅲ相臨床試験(総症例数639例)では、主な副作用として注射部位反応、発熱、発疹等が認められたが、本剤投与群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児を対象とした第Ⅲ相臨床試験(安全性評価対象71例)では、主な副作用として注射部位反応、咳、鼻漏、発疹、嘔吐、発熱等が認められた。

・**免疫不全又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児**

国内における第Ⅲ相臨床試験(総症例数28例)では、主な副作用として鼻咽頭炎が認められた。

再審査終了時：

製造販売後調査の総症例570例中19例(3.3%)に副作用が認められ、主な副作用として気管支炎、上気道の炎症等が認められた。

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)[※]：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。観察を十分行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、頻脈等があらわれた場合には投与を中止し、エピネフリン(1:1000)の投与による保存的治療等の適切な処置を行うこと。

注)国内外の臨床試験では認められず、頻度が明確とならない調査(海外報告等)において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	神経過敏	傾眠	痙攣
消化器	下痢、嘔吐		
循環器		不整脈、頻脈、徐脈	
呼吸器	喘鳴、呼吸困難、咳、上気道感染、鼻炎、鼻漏	肺炎、細気管支炎	
血液	白血球減少		血小板数減少
皮膚	発疹	真菌性皮膚炎、湿疹	
肝臓	肝機能検査値異常		
その他	発熱、注射部位反応、疼痛、ウイルス感染	悪寒、哺乳障害、中耳炎	

4. 臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤はRSウイルス検査のうち、ウイルス抗原検出およびウイルス培養を測定原理とする検査に干渉し、偽陰性になるおそれがある(RT-PCR法には干渉しない)。本剤投与後にこれらのRSウイルス検査を実施した場合の診断は、臨床所見等を含めて総合的に判断するよう特に注意すること。

5. 適用上の注意

感染性疾患の伝播を避けるため、調製および投与には必ず使い捨ての注射針および注射筒を使用し、また再利用しないこと。

(1)調製時：

50mg製剤、100mg製剤とも以下の操作をした際に100mg/mLがそれぞれ抜き取れるように表示量以上のパリエズマブが含有されている。

1)調製には添付の日局注射用水以外の溶解液は使用しないこと。

2)バイアルのキャップを取り去り、ゴム栓をエタノール綿等で清拭すること。

3)50mg製剤の場合は0.6mL、100mg製剤の場合には1.0mLの日局注射用水を徐々に添加する。泡立てないように注意しながらバイアルの内容物が渦を巻くように回しながら30秒間静かに溶解させること。この際バイアルを振盪しないこと。

4)調製した本剤は溶液が澄明になるまで少なくとも20分以上室温で静置すること。

5)本剤は保存剤を含有していないため、用時調製とし、調製後6時間以内に使用すること。

6)バイアルからの採取は一回のみとし、残液は廃棄すること。

(2)投与時：

新生児、乳児および幼児への投与であることから特に組織、神経に対する影響には十分注意しながら慎重に投与すること。

1)筋肉内投与のみとし、静脈内投与は避けること。

2)他の薬剤との混合注射はしないこと。

3)筋肉内、好ましくは大腿前外側に注射する。臀筋への投与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、避けること。

4)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

5)同一部位への反復注射は行わないこと。

6)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、部位をかえて注射すること。

6. その他の注意**

(1)本剤の5回を超える投与に関する海外市販後報告では、RSウイルス流行期間内での6回もしくはそれを超える回数の投与後における有害事象の特性は、5回までの投与後にみられるものと同様であると示唆されている。

(2)がん原性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験は実施されていない。

(3)本剤は成人に適用されない。本剤を妊婦、産婦、授乳婦等へ投与した場合の影響は不明である。

(4)他のヒト化抗体、ヒト・マウスキメラ抗体、マウス抗体の投与を経験した新生児、乳児および幼児に対して本剤を投与した場合の安全性は確立されていない。このような新生児、乳児および幼児に対して本剤を投与する場合には過敏症等について十分注意すること。

(5)海外における臨床試験では本剤投与により、一部の新生児、乳児および幼児で抗イディオタイプ抗体が検出されているが、現在までに、この抗体による副作用、体内動態への影響は報告されていない。

■薬物動態**

1. 薬物動態

国内における早産(在胎期間35週未満、6ヵ月齢未満)又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢未満)を対象にした臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内2回反復投与)では、初回および2回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度(μg/mL)		
初回投与後	30日目(n=31)	50.5±17.5
2回目投与後	30日目(n=31)	76.8±17.6

(数値は平均値±SD)

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第Ⅲ相臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与)では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

初回投与後 30日目 (n=67)	57.2±11.7
4回目投与後 30日目 (n=67)	90.2±23.7

(数値は平均値±SD)

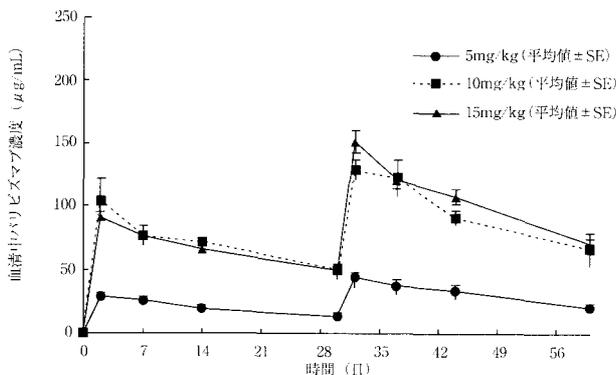
国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) 又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (月1回, 15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与) では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

初回投与後 30日目 (n=28)	59.0±12.9
4回目投与後 30日目 (n=26)	91.8±40.6

(数値は平均値±SD)

海外における早産 (6ヵ月齢以下) 又は気管支肺異形成症 (BPD) の新生児、乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) を対象とした臨床試験 (本剤5, 10, 15mg/kgを30日間隔で2回筋肉内投与) では、本剤の平均血清中濃度推移および投与後30日目の平均血清中濃度は以下のとおりであった。



反復筋肉内投与後の平均血清中濃度推移

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

	5mg/kg	10mg/kg	15mg/kg
初回投与後 30日目 (n=9)	12.5±2.4	48.5±5.4	49.2±3.6
2回目投与後 30日目 (n=10)	20.2±3.5	65.9±12.7	69.4±4.3

(数値は平均値±SE)

本剤は投与後7日までに最大に達し、以降穏やかに血中から消失した。初回投与30日後の平均血清中濃度は5mg/kg投与で12.5μg/mL (4.2~26.2μg/mL), 10mg/kg投与で48.5μg/mL (28.7~65.7μg/mL), 15mg/kgで49.2μg/mL (13.5~132.0μg/mL) であり、10~15mg/kgで目標濃度である30μg/mLを上回った。消失半減期は18.1~43.8日であった。

24ヵ月齢以下の先天性心疾患 (CHD) を有する新生児、乳児および幼児を対象とした海外臨床試験 (15mg/kgを30日間隔で計5回筋肉内投与) での平均血清中濃度 (トラフ値) は2回目投与前 (1回目投与後) が55.5±19μg/mL, 5回目投与前 (4回目投与後) が90.8±35μg/mLであった (n=639)。また、そのうち投与期間中に心肺バイパスを伴う開心術を行った症例 (n=139) の平均血清中濃度は、バイパス前98.0±52μg/mLからバイパス後41.4±33μg/mLと58%減少した。¹⁾

2. 薬物相互作用

(1) 薬物相互作用に関する臨床試験は実施されていない。
海外における第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ投与群および本剤投与群の患者はいずれも同様の割合で通常の小児

予防接種ワクチン、インフルエンザワクチン、気管支拡張剤、副腎皮質ステロイドの投与を受けていたが、副作用発現率の上昇は認められなかった。なお、日本脳炎ウイルスワクチンおよびBCGワクチンとの併用投与に関する知見は得られていない。

(2) 本剤はRSウイルスに特異的に作用するため、ワクチン接種による免疫応答を妨げないと考えられる。

■臨床成績**

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において在胎期間35週以下で6ヵ月齢以下の新生児、乳児ならびに24ヵ月齢以下の気管支肺異形成症 (BPD) の新生児、乳児および幼児を対象に、RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した (月1回15mg/kg, 合計5回筋肉内投与)。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた²⁾。

RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性 (海外第Ⅲ相試験)

検討項目	本剤投与群 (n=1,002)	プラセボ投与群 (n=500)	
RSウイルス感染による入院患者数*	48 (4.8%)	53 (10.6%)	
上記患者内訳	BPD罹患児*	39/496 (7.9%)	34/266 (12.8%)
	早産児**	9/506 (1.8%)	19/234 (8.1%)

* : p<0.05 ** : p<0.001

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において24ヵ月齢以下の先天性心疾患 (CHD) を有する新生児、乳児および幼児を対象に、RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した (月1回15mg/kg, 合計5回筋肉内投与)。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた¹⁾。

RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性 (海外CHD試験)

検討項目	本剤投与群 (n=639)	プラセボ投与群 (n=648)
RSウイルス感染による入院患者数†	34 (5.3%)	63 (9.7%)

† : p=0.003

国内における先天性心疾患 (CHD) を有する新生児、乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (月1回, 15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与) では本剤のRSウイルス感染による入院率は4.5% (有効性評価対象67例中3例) であった。

国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) 又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (月1回, 15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与) では、有効性評価対象28例においてRSウイルス感染による入院は認められなかった。試験に組み入れられた患児の内訳は以下の通り。複合免疫不全症、抗体産生不全症およびその他の免疫不全症 (n=4)、ダウン症候群 (n=5)、臓器移植後 (n=8)、骨髄移植後 (n=4)、免疫抑制性化学療法施行中 (n=5)、高用量副腎皮質ステロイド療法施行中 (n=6)、免疫抑制療法施行中 (n=11)。

■薬効薬理

1. 作用機序

本剤はRSウイルスのFたん白質上の抗原部位A領域に対する特異的ヒト化モノクローナル抗体である。本剤はRSウイルスが宿主細胞に接着・侵入する際に重要な役割を果たすFたん白質に結合してウイルスの感染性を中和し、ウイルスの複製および増殖を抑制する。

2. 臨床分離株に対する作用

米国で得られたRSウイルスのサブタイプAおよびBを含む臨床分離株の57株 (サブタイプA: 34株, B: 23株) すべてに対して本剤は中和活性を示した³⁾。

さらに、米国、ヨーロッパおよび南アメリカより計491株の

RSウイルス臨床分離株に対する結合性を検討した結果、全株に対して本剤は結合した。

国内で得られたRSウイルス臨床分離株の23株（サブタイプA：13株，B：9株，不明：1株）すべてに対して本剤は結合した。

3. RSウイルス感染予防試験

コottonラットを用いたRSウイルス感染予防試験において、ウイルス感染前に本剤2.5mg/kgを静脈内投与した場合、本剤を投与したラットにおける肺組織中のRSウイルス量は本剤を投与しなかったラットの100分の1以下に減少した。また、このときの本剤の平均血清中濃度は約30 μg/mLであった³⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：パリビズマブ（遺伝子組換え）

Palivizumab (Genetical Recombination) [JAN]

本質：マウス抗RSウイルスモノクローナル抗体¹⁾の相補性決定部位、ならびにヒトIgG1定常部および可変部フレーム配列^{5,6,7)}からなる抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体であり、アミノ酸213個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖たん白質である。

分子式：軽鎖 (C₁₀₂₆H₁₅₈₀N₂₆₀O₃₂₀S₈)

重鎖 (C₂₂₀₈H₃₄₃₆N₅₈₁O₆₇₅S₁₇)

分子量：約148,000

■包装

シナジス筋注用50mg (73mg)：1バイアル

日局注射用水 (1 mL)：1アンプル 添付

シナジス筋注用100mg (122mg)：1バイアル

日局注射用水 (1 mL)：1アンプル 添付

■主要文献

- 1) Feltes TF., et al. : J. Pediatr. 2003; **143**: 532-540.
- 2) The IMPact RSV Study Group: Pediatrics 1998; **102**: 531-537.
- 3) Johnson S., et al. : J. Infect. Dis. 1997; **176**: 1215-1224.
- 4) Beeler JA., et al. : J. Virology 1989; **63**: 2941-2950.
- 5) Press E., et al. : Biochem. J. 1970; **117**: 641-660.
- 6) Takahashi N., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984; **81**: 5194-5198.
- 7) Bentley D., et al. : Nature 1980; **288**: 730-733.

■文献請求先*

アッヴィ合同会社 くすり相談室

〒108-6302 東京都港区三田3-5-27

フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie

*製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

**2013年8月改訂(第4版)
*2013年4月改訂

貯法:凍結を避け2~8℃で保存
使用期限:製造後3年(最終使用年月をラベル、外箱に表示)

日本標準商品分類番号
87625

承認番号:シナジス筋注液50mg
22400AMX01366000
シナジス筋注液100mg
22400AMX01365000
*薬価収載:2012年12月
販売開始:シナジス筋注液50mg
2013年2月
シナジス筋注液100mg
2013年2月
**効能追加:2013年8月
国際誕生:1998年6月

抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
処方せん医薬品^特

シナジス[®]筋注液50mg

<筋肉内注射用パリピズマブ(遺伝子組換え)製剤>

生物由来製品
処方せん医薬品^特

シナジス[®]筋注液100mg

<筋肉内注射用パリピズマブ(遺伝子組換え)製剤>

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

登録商標

Synagis[®]

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	シナジス筋注液50mg	シナジス筋注液100mg
有効成分	パリピズマブ(遺伝子組換え)	
含量	50mg (1バイアル0.5mL中)	100mg (1バイアル1.0mL中)
添加物	L-ヒスチジン 1.95mg グリシン 0.06mg pH調節剤	L-ヒスチジン 3.9mg グリシン 0.12mg pH調節剤
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を早する液	
pH	5.0~7.0	
浸透圧比	0.1~0.2(生理食塩液に対する比)	
剤形	注射剤(バイアル)	

本剤はマウスミエローム細胞を使用して製造されている。製造工程における培地成分の一部にウシ血液由来成分(トランスフェリン、リポプロテイン、アルブミン)および羊毛由来成分(濃縮リビッド)を使用している。

■効能・効果**

下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RSウイルス感染流行初期において

- ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児
- ・在胎期間29週~35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児
- ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の投与に際しては、学会等から提唱されているガイドライン等を参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること。

■用法・用量

パリピズマブ(遺伝子組換え)として体重1kgあたり15mgをRSウイルス流行期を通して月1回筋肉内に投与する。なお、注射量が1mLを超える場合には分割して投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)本剤の投与液量は以下による。

1回投与液量(mL) = 体重(kg) × 15mg/kg ÷ 100mg/mL

(2)本剤投与中に患者がRSウイルスに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するためにRSウイルスの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。

(3)心肺バイパス施行により本剤の血中濃度が低下するので、心肺バイパス施行後は前回投与から1ヵ月を経過していても速やかに本剤の投与を行うことが望ましい。以後、その投与を基点とし、通常どおりの間隔で投与すること(「薬物動態」の項参照)。

■使用上の注意**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

血小板減少症あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者。[出血により重篤な状態を招くおそれがある。止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与により、重篤な過敏症を発現するおそれがあるので、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(「重大な副作用」の項参照)。
- (2)過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、適用上の注意を守り、十分に注意すること(「適用上の注意」の項参照)。
- (3)中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。
- (4)既に発症したRSウイルス感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。

3. 副作用**

承認時(凍結乾燥注射製剤):

・早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児
海外の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験(総症例数1,222例)では、主な副作用として注射部位反応、発熱、神経過敏等が認められたが、多くは軽度であり、本剤投与群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。

国内における早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児31例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験においては、副作用は認められなかった。

・先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児および幼児
海外の第Ⅲ相臨床試験（総症例数639例）では、主な副作用として注射部位反応、発熱、発疹等が認められたが、本剤投与群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。国内における先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児および幼児を対象とした第Ⅲ相臨床試験（安全性評価対象71例）では、主な副作用として注射部位反応、咳、鼻漏、発疹、嘔吐、発熱等が認められた。

・免疫不全又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児
国内における第Ⅲ相臨床試験（総症例数28例）では、主な副作用として鼻咽頭炎が認められた。

再審査終了時（凍結乾燥注射製剤）：

製造販売後調査の総症例570例中19例（3.3%）に副作用が認められ、主な副作用として気管支炎、上気道の炎症等が認められた。

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）^注：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。観察を十分行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、頻脈等があらわれた場合には投与を中止し、エピネフリン（1：1000）の投与による保存的治療等の適切な処置を行うこと。
注）国内外の臨床試験では認められず、頻度が明確とならない調査（海外報告等）において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	神経過敏	傾眠	痙攣
消化器	下痢、嘔吐		
循環器		不整脈、頻脈、徐脈	
呼吸器	喘鳴、呼吸困難、咳、上気道感染、鼻炎、鼻漏	肺炎、細気管支炎	
血液	白血球減少		血小板数減少
皮膚	発疹	真菌性皮膚炎、湿疹	
肝臓	肝機能検査値異常		
その他	発熱、注射部位反応、疼痛、ウイルス感染	悪寒、哺乳障害、中耳炎	

4.臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤はRSウイルス検査のうち、ウイルス抗原検出およびウイルス培養を測定原理とする検査に干渉し、偽陰性になるおそれがある（RT-PCR法には干渉しない）。本剤投与後にこれらのRSウイルス検査を実施した場合の診断は、臨床所見等を含めて総合的に判断するよう特に注意すること。

5.適用上の注意

感染性疾患の伝播を避けるため、必ず使い捨ての注射針および注射筒を使用し、また再使用しないこと。

(1)採取時：

- 1)本剤を希釈しないこと。
- 2)本剤を振ったり、激しくかき回したりしないこと。
- 3)投与前にバイアルに異物および変色がないことを目視で確認すること。異物および変色がある場合は使用しないこと。
- 4)バイアルのキャップを取り去り、ゴム栓をエタノール綿等で清拭すること。
- 5)本剤は保存剤を含有していないため、バイアルからの採取後は速やかに投与すること。
- 6)バイアルからの採取は一回のみとし、残液は廃棄すること。バイアルに注射針を再度刺通しないこと。

(2)投与时：

- 新生児、乳児および幼児への投与であることから特に組織、神経に対する影響には十分注意しながら慎重に投与すること。
- 1)筋肉内投与のみとし、静脈内投与は避けること。
 - 2)他の薬剤との混合注射をしないこと。
 - 3)筋肉内、好ましくは大腿前外側部に注射する。臀筋への投与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、避けること。
 - 4)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
 - 5)同一部位への反復注射は行わないこと。
 - 6)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、部位をかえて注射すること。

6.その他の注意**

- (1)本剤の5回を超える投与に関する海外市販後報告では、RSウイルス流行期間内での6回もしくはそれを超える回数にみられるものと同様であると示唆されている。
- (2)がん原性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験は実施されていない。
- (3)本剤は成人に適用されない。本剤を妊婦、産婦、授乳婦等へ投与した場合の影響は不明である。
- (4)他のヒト化抗体、ヒト・マウスキメラ抗体、マウス抗体の投与を経験した新生児、乳児および幼児に対して本剤を投与した場合の安全性は確立されていない。このような新生児、乳児および幼児に対して本剤を投与する場合には過敏症等について十分注意すること。
- (5)海外における臨床試験では本剤投与により、一部の新生児、乳児および幼児で抗イデオタイプ抗体が検出されているが、現在までに、この抗体による副作用、体内動態への影響は報告されていない。

■薬物動態**

1.薬物動態

国内における早産（在胎期間35週未満、6ヵ月齢未満）又は気管支肺異形成症（BPD）の新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢未満）を対象とした臨床試験（月1回、15mg/kg筋肉内2回反復投与、凍結乾燥注射製剤）では、初回および2回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

初回投与後 30日目 (n=31)	50.5 \pm 17.5
2回目投与後 30日目 (n=31)	76.8 \pm 17.6

（数値は平均値 \pm SD）

国内における先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）を対象とした第Ⅲ相臨床試験（月1回、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与、凍結乾燥注射製剤）では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

初回投与後 30日目 (n=67)	57.2 \pm 11.7
4回目投与後 30日目 (n=67)	90.2 \pm 23.7

（数値は平均値 \pm SD）

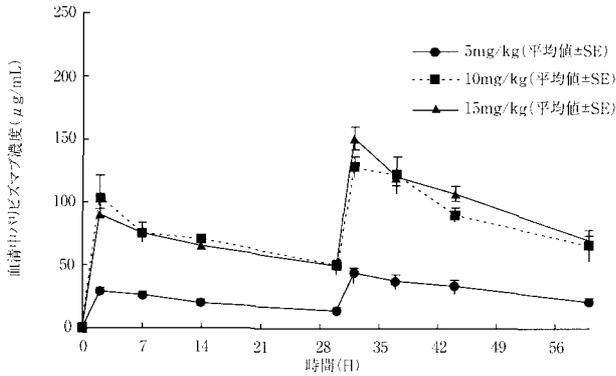
国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）を対象とした第Ⅲ相臨床試験（月1回、15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与、凍結乾燥注射製剤）では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

初回投与後 30日目 (n=28)	59.0 ± 12.9
4回目投与後 30日目 (n=26)	91.8 ± 40.6

(数値は平均値 ± SD)

海外における早産 (6ヵ月齢以下) 又は気管支肺異形成症 (BPD) の新生児, 乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) を対象とした臨床試験 (本剤 5, 10, 15mg/kgを30日間隔で2回筋肉内投与, 凍結乾燥注射製剤) では, 本剤の平均血清中濃度推移および投与後30日目の平均血清中濃度は以下のとおりであった。



反復筋肉内投与後の平均血清中濃度

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

	5 mg/kg	10mg/kg	15mg/kg
初回投与後 30日目 (n=9)	12.5 ± 2.4	48.5 ± 5.4	49.2 ± 3.6
2回目投与後 30日目 (n=10)	20.2 ± 3.5	65.9 ± 12.7	69.4 ± 4.3

(数値は平均値 ± SE)

本剤は投与後7日までに最大に達し, 以降穏やかに血中から消失した。初回投与30日後の平均血清中濃度は5mg/kg投与で12.5 μg/mL (4.2~26.2 μg/mL), 10mg/kg投与で48.5 μg/mL (28.7~65.7 μg/mL), 15mg/kgで49.2 μg/mL (13.5~132.0 μg/mL) であり, 10~15mg/kgで目標濃度である30 μg/mLを上回った。消失半減期は18.1~43.8日であった。

24ヵ月齢以下の先天性心疾患 (CHD) を有する新生児, 乳児および幼児を対象とした海外臨床試験 (15mg/kgを30日間隔で計5回筋肉内投与, 凍結乾燥注射製剤) での平均血清中濃度 (トラフ値) は2回目投与前 (1回目投与後) が55.5 ± 19 μg/mL, 5回目投与前 (4回目投与後) が90.8 ± 35 μg/mLであった (n=639)。また, そのうち投与期間中に心肺バイパスを伴う開心術を行った症例 (n=139) の平均血清中濃度は, バイパス前98.0 ± 52 μg/mLからバイパス後41.4 ± 33 μg/mLと58%減少した¹⁾。

健康成人を対象とした並行群間比較試験での凍結乾燥注射製剤と注射液製剤 (それぞれパリーブスマブ 3 mg/kg筋肉内および15mg/kg静脈内投与) の血清中パリーブスマブ濃度推移は同様であった。

6ヵ月齢以下の早産児 (n=153) を対象としたクロスオーバー試験 (パリーブスマブ15mg/kg筋肉内投与) では凍結乾燥注射製剤と注射液製剤のトラフ値は同等であった。

2. 薬物相互作用

(1) 薬物相互作用に関する臨床試験は実施されていない。

海外における第Ⅲ相臨床試験において, プラセボ投与群および本剤投与群の患者はいずれも同様の割合で通常の小児予防接種ワクチン, インフルエンザワクチン, 気管支拡張剤, 副腎皮質ステロイドの投与を受けていたが, 副作用発現率の上昇は認められなかった。なお, 日本脳炎ウイルスワクチンおよびBCGワクチンとの併用投与に関する知見は得られていない。

(2) 本剤はRSウイルスに特異的に作用するため, ワクチン接種による免疫応答を妨げないと考えられる。

■臨床成績**

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において在胎期間35週以下で6ヵ月齢以下の新生児, 乳児ならびに24ヵ月齢以下の気管支肺異形成症 (BPD) の新生児, 乳児および幼児を対象に, RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した (月1回15mg/kg, 合計5回筋肉内投与, 凍結乾燥注射製剤)。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた²⁾。

RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性 (海外第Ⅲ相試験)

検討項目	本剤投与群 (n=1,002)	プラセボ投与群 (n=500)	
RSウイルス感染による入院患者数**	48 (4.8%)	53 (10.6%)	
上記患者内訳	BPD罹患児*	39/496 (7.9%)	34/266 (12.8%)
	早産児**	9/506 (1.8%)	19/234 (8.1%)

* : p<0.05 ** : p<0.001

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において24ヵ月齢以下の先天性心疾患 (CHD) を有する新生児, 乳児および幼児を対象に, RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した (月1回15mg/kg, 合計5回筋肉内投与, 凍結乾燥注射製剤)。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた¹⁾。

RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性 (海外CHD試験)

検討項目	本剤投与群 (n=639)	プラセボ投与群 (n=648)
RSウイルス感染による入院患者数†	34 (5.3%)	63 (9.7%)

† : p=0.003

国内における先天性心疾患 (CHD) を有する新生児, 乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (月1回, 15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与, 凍結乾燥注射製剤) では本剤のRSウイルス感染による入院率は4.5% (有効性評価対象67例中3例) であった。

国内における免疫不全を伴う新生児, 乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) 又はダウン症候群の新生児, 乳児および幼児 (24ヵ月齢以下) を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (月1回, 15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与, 凍結乾燥注射製剤) では, 有効性評価対象28例においてRSウイルス感染による入院は認められなかった。試験に組み入れられた患児の内訳は以下の通り。複合免疫不全症, 抗体産生不全症およびその他の免疫不全症 (n=4), ダウン症候群 (n=5), 臓器移植後 (n=8), 骨髄移植後 (n=4), 免疫抑制性化学療法施行中 (n=5), 高用量副腎皮質ステロイド療法施行中 (n=6), 免疫抑制療法施行中 (n=11)。

■薬効薬理

1. 作用機序

本剤はRSウイルスのFたん白質上の抗原部位A領域に対する特異的ヒト化モノクローナル抗体である。本剤はRSウイルス

が宿主細胞に接着・侵入する際に重要な役割を果たすFたん
白質に結合してウイルスの感染性を中和し、ウイルスの複製
および増殖を抑制する。

2. 臨床分離株に対する作用

米国で得られたRSウイルスのサブタイプAおよびBを含む臨
床分離株の57株（サブタイプA：34株、B：23株）すべてに
対して本剤は中和活性を示した³⁾。

さらに、米国、ヨーロッパおよび南アメリカより計491株の
RSウイルス臨床分離株に対する結合性を検討した結果、全
株に対して本剤は結合した。

国内で得られたRSウイルス臨床分離株の23株（サブタイプ
A：13株、B：9株、不明：1株）すべてに対して本剤は結
合した。

3. RSウイルス感染予防試験

コットンラットを用いたRSウイルス感染予防試験において、
ウイルス感染前に本剤2.5mg/kgを静脈内投与した場合、本剤
を投与したラットにおける肺組織中のRSウイルス量は本剤
を投与しなかったラットの100分の1以下に減少した。また、
このときの本剤の平均血清中濃度は約30 µg/mLであった³⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：パリビズマブ（遺伝子組換え）

Palivizumab (Genetical Recombination) [JAN]

本質：マウス抗RSウイルスモノクローナル抗体¹⁾の相補性
決定部位、ならびにヒトIgG1定常部および可変部
フレーム配列^{5,6,7)}からなる抗RSウイルスヒト化モノ
クローナル抗体であり、アミノ酸213個の軽鎖2分
子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖たん
白質である。

分子式：軽鎖 (C₁₀₂₆H₁₅₈₉N₂₆₉O₃₂₉S₈)

重鎖 (C₂₂₀₉H₃₄₃₀N₅₈₁O₆₇₅S₁₇)

分子量：約148,000

■包装

シナジス筋注液50mg (50mg)：1バイアル

シナジス筋注液100mg (100mg)：1バイアル

■主要文献

- 1) Feltes TF., et al. : J. Pediatr. 2003; **143**: 532-540.
- 2) The IMPact RSV Study Group : Pediatrics 1998; **102**: 531-537.
- 3) Johnson S., et al. : J. Infect. Dis. 1997; **176**: 1215-1224.
- 4) Beeler JA., et al. : J. Virology 1989; **63**: 2941-2950.
- 5) Press E., et al. : Biochem. J. 1970; **117**: 641-660.
- 6) Takahashi N., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984; **81**:
5194-5198.
- 7) Bentley D., et al. : Nature 1980; **288**: 730-733.

■文献請求先*

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-6302 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie

*製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

(新聞発表用)

1	販 売 名	ウルティプロ吸入用カプセル
2	一 般 名	グリコピロニウム臭化物／インダカテロールマレイン酸塩
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 カプセル中グリコピロニウム臭化物 63 μg (グリコピロニウムとして 50 μg) 及びインダカテロールマレイン酸塩 143 μg (インダカテロールとして 110 μg) を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には1回1カプセル(グリコピロニウムとして 50 μg 及びインダカテロールとして 110 μg)を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。
6	効 能 ・ 効 果	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
7	備 考	「添付文書(案)」を別紙として添付。 本剤は、長時間作用性抗コリン薬と長時間作用性 β_2 刺激薬を配合した吸入用製剤である。

日本標準商品分類番号	872259
------------	--------

貯法：

室温保存

(【取扱い上の注意】の項参照)

長時間作用性吸入気管支拡張配合剤

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

使用期限：

包装に表示の使用期限内に

使用すること

ウルティプロ® 吸入用カプセル
Ultibro inhalation capsules

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	年 月

グリコピロニウム臭化物/
インダカテロールマレイン酸塩吸入用カプセル

 **NOVARTIS**

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名		ウルティプロ吸入用カプセル	
成分・含量		1 カプセル中グリコピロニウム臭化物 63 µg (グリコピロニウムとして 50 µg) 及びインダカテロールマレイン酸塩 143 µg (インダカテロールとして 110 µg)	
添加物		乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム	
性状	外観	キャップが黄色透明、ボディが無色透明の 3 号硬カプセル*	
	内容物	白色の粉末	
外形			
識別コード		 IGP110.50	
大きさ (約)		長径：15.8 mm 短径：5.6 mm 質量：0.074 g	

*カプセル本体に黄色4号 (タートラジン) を含有

【効能又は効果】

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法及び用量】

通常、成人には1回1カプセル (グリコピロニウムとして 50 µg 及びインダカテロールとして 110 µg) を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入器具 (ブリーズヘラー[®]) を用いて吸入し、内服しないこと。(「9.適用上の注意」の項参照)
- (2) 本剤は1日1回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。
- (3) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日1回を超えて投与しないよう注意を与えること (本剤の気管支拡張作用は通常24時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 心血管障害 (冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等) のある患者〔交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。〕 (「2.重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者〔心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。〕
- (4) 糖尿病の患者〔高用量のβ₂刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。〕
- (5) てんかん等の痙攣性疾患のある患者〔痙攣の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 重度の腎機能障害のある患者 (推算糸球体濾過量 (eGFR) が30 mL/min/1.73 m²未満の患者) 又は透析を必要とする末期腎不全の患者〔グリコピロニウムの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。〕 (「2.重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照)
- (7) 前立腺肥大のある患者〔排尿障害が発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に

本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

- (2) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 重度の腎機能障害のある患者または透析を必要とする末期腎不全の患者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、副作用の発現に注意すること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (4) 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。
- (5) 本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。
- (7) 本剤を他の長時間作用性抗コリン剤、長時間作用性 β_2 刺激剤又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。（「10.その他の注意」の項参照）
- (8) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

3. 相互作用

インダカテロールは主に代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、またP糖蛋白 (Pgp) の基質であることから、本剤の薬物動態はCYP3A4又はPgpを阻害する薬剤により影響を受けると考えられる。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン等	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4～1.6倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
P糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与によりインダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4～2.0倍に上昇したとの報告がある。	P糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル	インダカテロールのAUCが上昇するおそれがある。リトナビルとの併用投与によりインダカテロールのAUCが1.6～1.8倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	インダカテロールの作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。 ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。
β 遮断剤 (点眼剤を含む)	インダカテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 β 遮断剤が望ましいが、注意すること。	β 遮断剤との併用により、インダカテロールの作用が拮抗される可能性がある。

4. 副作用

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤を26週間投与した国際共同第III相臨床試験において、474例（日本人42例含む）中27例（5.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽12例（2.5%）等であった。日本人患者では42例中7例（16.7%）に副作用が認められた。慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤を52週間投与した国内長期投与試験において、119例中24例（20.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、口内乾燥3例（2.5%）等であった。（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用

1) 重篤な血清カリウム値の低下 (頻度不明^{注1}) : β_2 刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）の併用により増強することがあるので注意すること。更に、低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

- 2) **心房細動** (頻度不明^{注1)}) : 心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」の項参照)

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	1%以上	1%未満
感染症	鼻咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎	上気道感染	尿路感染
代謝及び栄養障害	高血糖、糖尿病	-	-
精神障害	不眠症	-	-
神経系障害	感覚鈍麻、錯覚、めまい	頭痛	-
眼障害	緑内障	-	-
心臓障害	頻脈	-	動悸、虚血性心疾患
呼吸器障害	鼻出血、鼻漏、副鼻腔うっ血、気管支痙攣	-	咳嗽・湿性咳嗽、口腔咽頭痛・咽喉刺激感
胃腸障害	消化不良、嘔吐、齲歯	口内乾燥	胃腸炎
過敏症^{注2)}	血管浮腫、蕁麻疹、そう痒症	-	発疹
筋骨格系障害	筋肉痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛	-	筋痙攣
腎及び尿路障害	膀胱閉塞	-	尿閉
全身障害	疲労、無力症、胸部不快感、胸痛	発熱	末梢性浮腫

注1) 本剤において外国でのみ認められた副作用又はグリコピロニウム、インダカテロール単剤でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験において、尿路感染の発現率はプラセボ群に比べて本剤投与群で高く、高齢になるとともに発現率が高くなる傾向が認められた。それぞれの発現率は、65歳未満ではプラセボ群0%、本剤群1.1%、65歳以上75歳未満ではプラセボ群0.7%、本剤群2.1%、75歳以上ではプラセボ群2.8%、本剤群3.5%であった。

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。インダカテロールの動物実験(ウサギ)で骨格変異の発生率増加を伴う生殖毒性が報告されている。また、グリコピロニウム及びインダカテロールの動物実験で胎盤通過性が報告されている(グリコピロニウム：マウス、ウサギ、イヌ、インダカテロール：ラット)。〕
- (2) 授乳中の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。〔グリコピロニウム及びインダカテロールの動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

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：抗コリン作用性の徴候及び症状(口内乾燥、動悸、排尿困難等)及び β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状(頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等)があらわれるおそれがある。慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を14日間投与した試験において、グリコピロニウム100 μ g/インダカテロール300 μ g 群(N=51)、グリコピロニウム100 μ g/インダカテロール600 μ g 群(N=49)で心室性期外収縮が増加した。また、非持続性心室頻拍が4例で認められ、最大で4秒間に9拍認められた。

処置：支持療法、対症療法を行うこと。また、症状が重篤な場合には入院させること。 β 刺激作用による心血管症状に対する治療剤として心選択性 β 遮断剤があるが、気管支痙攣を誘発する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

9. 適用上の注意

本剤は必ず専用の吸入用器具(ブリーズヘラー[®])を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。(【取扱い上の注意】の項参照)

10. その他の注意

本剤と短時間作用性抗コリン剤(イプラトロピウム、オキシトロピウム等)との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

【薬物動態】

血漿中濃度推移は本剤投与時の結果であり、その他の薬物動態は本剤の成分であるグリコピロニウム、インダカテロールそれぞれの試験に基づいた結果である。

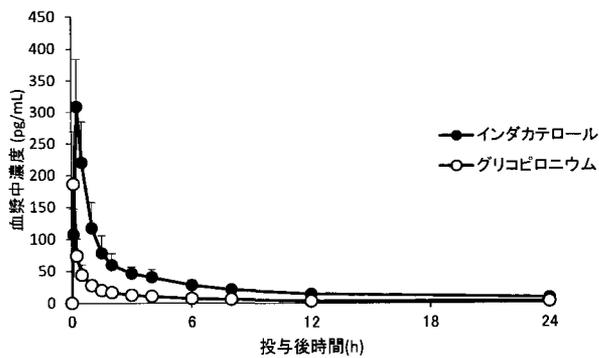
1. 血中濃度^{1, 2)}

- (1) 日本人健康成人に本剤50/110 μ gを単回吸入投与したとき、グリコピロニウム及びインダカテロールの血漿中濃度はそれぞれ5分及び15分で最高値に達した。

日本人健康成人に本剤50/110 μ gを単回吸入投与したときのグリコピロニウム及びインダカテロールの薬物動態パラメータ

	N	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUC (pg·h/mL)
グリコピロニウム	8	0.083 (0.083 ~ 0.083)	186 ± 83.4	200 ± 65.6
インダカテロール	8	0.25 (0.25 ~ 0.25)	309 ± 75.4	703 ± 177

Tmaxは中央値(最小値~最大値)を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

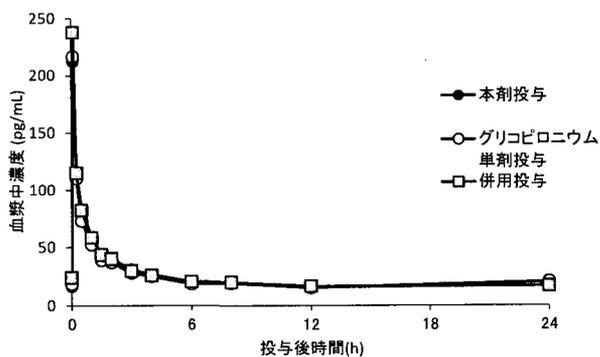


平均値 + 標準偏差

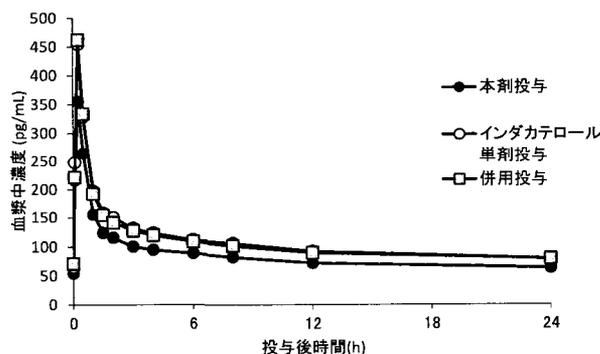
日本人健康成人に本剤50/110 µgを単回吸入投与したときのグリコピロニウム及びインダカテロールの血漿中濃度推移

- (2) 健康成人に本剤50/110 µgを1日1回14日間反復吸入投与したとき、グリコピロニウムの暴露量は、グリコピロニウム50 µg単剤投与時又はグリコピロニウム50 µgとインダカテロール150 µgの併用投与時と類似した。健康成人に本剤50/110 µgを1日1回14日間反復吸入投与したとき、インダカテロールの暴露量は、インダカテロール150 µg単剤投与時又はグリコピロニウム50 µgとインダカテロール150 µgの併用投与時と比較してわずかに低下した。(外国人のデータ)

グリコピロニウム



インダカテロール



平均値

健康成人に本剤50/110 µg、グリコピロニウム50 µg単剤、インダカテロール150 µg単剤又はグリコピロニウム50 µgとインダカテロール150 µgの併用を1日1回14日間反復吸入投与したときの血漿中濃度推移

2. 吸収^{3, 4, 5)}

健康成人に本剤を吸入投与したときのグリコピロニウム及びインダカテロールの絶対的バイオアベイラビリティは約40%及び47%~66%と推定された。(外国人のデータ)健康成人にグリコピロニウムを吸入投与したときの血漿中暴露量に対する肺吸収及び消化管吸収の寄与はそれぞれ約90%及び約10%であった。(外国人のデータ)健康成人にインダカテロールを経口投与したときの吸入投与時に対する相対的バイオアベイラビリティは46%であり、インダカテロールは消化管からも吸収されることが考えられた。(外国人のデータ)

3. 分布^{4, 6~8)}

グリコピロニウムのヒト血漿中蛋白結合率は1~10 ng/mLの濃度範囲で38%~41%であった。健康成人にグリコピロニウムを静脈内投与したときの定常状態時及び消失相での分布容積はそれぞれ83 L及び376 Lであった。(外国人のデータ)インダカテロールのヒト血清中蛋白結合率は94%~95%であった。健康成人にインダカテロールを静脈内投与したときの分布容積は2,560 Lであった。(外国人のデータ)

4. 代謝^{4, 9~16)}

*In vitro*試験において、グリコピロニウムの主な代謝物は、水酸化による一水酸化体、二水酸化体、並びに加水分解で生じたカルボン酸誘導体であった。酸化的代謝には複数のCYP分子種の関与が考えられた。グリコピロニウム吸入投与時のカルボン酸誘導体の血漿中暴露量は未変化体と同程度であった。慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、抱合代謝物は尿中に投与量の約3%排泄された。(外国人のデータ)健康成人男子に¹⁴Cインダカテロール800 µgを単回経口投与したとき、血清中には主として未変化体が存在し、総放射能の約1/3を占めた。主な代謝経路は、ベンジル炭素の一水酸化、グルクロン酸抱合、酸化的開裂及びN-脱アルキル化反応と推察された。インダカテロールは主としてCYP3A4とUGT1A1で代謝され、Pgpの低親和性の基質であることが示唆された。(外国人のデータ)

5. 排泄^{4, 8, 14, 17~20)}

日本人健康成人にグリコピロニウムを吸入投与したときの未変化体の尿中排泄量は、投与量の13.0%~15.5%であった。グリコピロニウムの腎クリアランスは21.4~23.5 L/hであり、尿細管分泌の関与が考えられた。グリコピロニウムの腎クリアランス及び腎外クリアランスは、それぞれ全身クリアランスの60%~70%及び30%~40%であった。グリコピロニウムを吸入投与したときの消失半減期は33~57時間であった。(外国人のデータ)日本人健康成人男子にインダカテロールを単回吸入投与したとき、未変化体の尿中排泄量は投与量の1.6%~1.9%であった。また、このときの腎クリアランスは1.2~1.7 L/hであった。インダカテロールの全身クリアランス(23 L/h)との比較から、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。健康成人男子に¹⁴C標識したインダカテロール800 µgを単回経口投与したとき、投与量の85%が糞中に排泄され、尿中への排泄は9.7%であった。糞中への排泄

は未変化体（投与量の54%）及び水酸化代謝物（投与量の24%）が主であった。（日本人及び外国人のデータ）

6. 薬物間相互作用

(1) グリコピロニウムとシメチジン¹⁹⁾

健康成人にシメチジン800 mg（経口投与）とグリコピロニウム100 µg（吸入投与）を併用したとき、グリコピロニウムのAUCは22%増加し、腎クリアランスは23%低下した。（外国人のデータ）

(2) グリコピロニウムの*in vitro*試験^{21~25)}

グリコピロニウムはヒト肝ミクロソームCYP分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1）活性を200 µMの濃度範囲まで阻害しなかった。トランスポーターを強制発現させたMDCKII細胞を用いた検討で、グリコピロニウムはMRP2、MDR1及びBCRP（MXR）を300 µMの濃度範囲まで阻害しなかった。ヒト初代培養肝細胞を用いた検討では、グリコピロニウムはCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、3A4のmRNA及び酵素活性を、また、CYP1A1、3A5、UGT1A1、MDR1及びMRP2のmRNAを50 nMの濃度範囲まで誘導しなかった。

(3) インダカテロールとエリスロマイシン²⁶⁾

健康成人男子にエリスロマイシン400 mg（経口投与）とインダカテロール300 µg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4~1.6倍に上昇した。（外国人のデータ）

(4) インダカテロールとベラパミル²⁷⁾

健康成人男子にベラパミル80 mg（経口投与）とインダカテロール300 µg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4~2.0倍に上昇した。（外国人のデータ）

(5) インダカテロールとリトナビル²⁸⁾

健康成人にリトナビル300 mg（経口投与）とインダカテロール300 µg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのAUCが1.6~1.8倍に上昇した。（外国人のデータ）

(6) インダカテロールとケトコナゾール（経口剤は国内未発売）²⁹⁾

健康成人男子にケトコナゾール200 mg（経口投与）とインダカテロール300 µg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.3倍及び1.9倍に上昇した。（外国人のデータ）

7. 患者背景の影響

(1) 肝機能障害患者におけるインダカテロールの薬物動態³⁰⁾

軽度及び中等度の肝機能障害患者にインダカテロールを単回吸入投与したとき、インダカテロールのC_{max}は健康成人の0.98倍及び0.77倍、AUCは健康成人の0.87~1.0倍及び0.95~1.1倍であった。肝機能障害による血清中蛋白結合率の変化はみられなかった。重度の肝機能障害患者に対する検討は行っていない。（外国人のデータ）

(2) 腎機能障害患者におけるグリコピロニウムの薬物動態¹⁸⁾

腎機能障害患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、軽度又は中等度の腎機能障害患者（eGFRが30 mL/min/1.73 m²以上）及び重度（eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満）又は透析を必要とする末期

腎不全患者のAUCは、それぞれ健康成人の1.0~1.4倍及び2.1~2.2倍であった。（外国人のデータ）

(3) UGT1A1変異型を有する被験者におけるインダカテロールの薬物動態³¹⁾

活性の低いUGT1A1変異型を有する被験者にインダカテロールを反復吸入投与したとき、定常状態時のC_{max}及びAUCはそれぞれ野生型を有する被験者の1.2倍であった。（外国人のデータ）

【臨床成績】

1. 日本を含めた27カ国で実施した第III相国際共同臨床試験成績^{32, 33)}

慢性閉塞性肺疾患患者2,144例（日本人182例）を対象としたプラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（CQVA149A2303試験/SHINE）で、474例（日本人42例）に本剤50/110 µgを1日1回吸入投与した。投与26週後のトラフFEV₁（投与23時間15分後及び23時間45分後のFEV₁の平均値）は次表のとおりであり、単剤（グリコピロニウム及びインダカテロール）及びプラセボとの対比較において、統計学的に有意な差が示され、日本人部分集団でも同様であった。

投与26週後のトラフFEV₁ (L) (FAS, LOCF)

解析対象集団	治療群	ベースライン	投与26週後	最小二乗平均(例数)*	本剤との群間差[95%信頼区間](p値)
全体集団	本剤	1.29±0.48 (444)	1.45±0.50 (444)	1.45 (442)	
	プラセボ	1.29±0.49 (193)	1.23±0.48 (193)	1.25 (191)	0.20 [0.17~0.24] (p<0.001***)
	グリコピロニウム	1.28±0.46 (429)	1.35±0.47 (429)	1.36 (424)	0.09 [0.06~0.11] (p<0.001***)
	インダカテロール	1.29±0.46 (435)	1.38±0.50 (435)	1.38 (435)	0.07 [0.05~0.10] (p<0.001***)
	チオトロピウム(非盲検)	1.27±0.50 (448)	1.36±0.52 (448)	1.37 (446)	0.08 [0.05~0.10]
日本人集団	本剤	1.36±0.41 (40)	1.54±0.44 (40)	1.48 (40)	
	プラセボ	1.28±0.32 (15)	1.18±0.30 (15)	1.20 (15)	0.28 [0.19~0.38]
	グリコピロニウム	1.34±0.49 (36)	1.41±0.42 (36)	1.38 (36)	0.10 [0.03~0.18]
	インダカテロール	1.28±0.45 (39)	1.38±0.50 (39)	1.39 (39)	0.09 [0.02~0.16]
	チオトロピウム(非盲検)	1.21±0.46 (37)	1.30±0.52 (37)	1.39 (37)	0.09 [0.02~0.16]

平均値±標準偏差（例数）

*全体集団：投与群、ベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性気管支拡張薬投与前のFEV₁、短時間作用性気管支拡張薬投与60分後のFEV₁及び地域を固定効果、治験実施医療機関（地域にネスト）を变量効果とした混合効果モデル。

日本人集団：投与群、ベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性気管支拡張薬投与前のFEV₁及び短時間作用性気管支拡張薬投与60分後のFEV₁を固定効果、治験実施医療機関を变量効果とした混合効果モデル。

**検定の多重性を調整済みのp値

2. 国内長期投与試験成績³⁴⁾

慢性閉塞性肺疾患患者160例を対象とした1年間の長期投与試験（CQVA149A1301試験/ARISE）で、119例に本剤50/110 µgを1日1回吸入投与した。本剤50/110 µg群で

トラフFEV₁ (投与15分前及び45分前のFEV₁の平均値) は上昇し、52週時までその効果は維持された。

3. 海外臨床試験成績^{35, 36)}

慢性閉塞性肺疾患患者2,224例を対象とした実薬を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (CQVA149A2304試験/SPARK、64週間) で、736例に本剤50/110 µgを1日1回吸入投与した。中等度又は重度のCOPD増悪^{注3)}回数(回/人年)は次表のとおりであり、グリコピロニウムとの対比較において、統計学的に有意な差が示された。

注3) 全身性ステロイド剤又は抗菌薬の投与を必要とした増悪を中等度、入院を必要とした増悪を重度と定義した。

中等度又は重度のCOPD増悪回数 (mFAS)

治療群	増悪回数 (回/人年) [※]	増悪回数 (回/人年) の本剤との比 ^{※※} [95%信頼区間]
本剤 (729 例)	0.94	
グリコピロニウム (739 例)	1.07	0.88 [0.77~0.99]
チオトロピウム (非盲検) (737 例)	1.06	0.90 [0.79~1.02]

※ COPD 増悪回数 (回/人年) : 中等度又は重度の COPD 増悪の1人年あたりの回数 = 中等度又は重度の COPD 増悪の回数合計 / 投与年数合計

※※ 増悪回数 (回/人年) の比が1未満の場合、本剤群の改善を示す

投与群、ベースラインの喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン ICS の使用の有無、国、ベースラインの総臨床症状スコア、ベースラインの COPD 増悪歴 (試験組入れ前1年間の COPD 増悪回数)、可逆性検査 (投与14日前) における2種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び吸入後60分の FEV₁ を説明変数、投与年数の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

【薬効薬理】

ウルティプロ (グリコピロニウム/インダカテロール)

1. 気管支拡張作用³⁷⁾

グリコピロニウム及びインダカテロールは、モルモット摘出気管を用いたカルバコール誘発収縮に対して濃度依存的な抑制作用を示した。グリコピロニウムとインダカテロールの併用により、相加作用が示された。

2. 作用発現時間³²⁾

慢性閉塞性肺疾患患者に本剤50/110 µgを吸入投与したとき、初回投与後5分で、FEV₁はプラセボに対し有意に上昇し、また、グリコピロニウム及びチオトロピウム (非盲検) に対しても有意に上昇した。

グリコピロニウム

1. 作用機序³⁸⁾

グリコピロニウムは、長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体M₁~M₅受容体に対して高い親和性を示す。チオトロピウムと比較した場合、M₂受容体に比べてM₃受容体に対してやや高い選択性を有する。

2. 気道収縮抑制作用³⁹⁾

グリコピロニウムは、ムスカリン受容体刺激によって誘発されたモルモット及びヒトの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した。

3. 作用持続時間^{40, 41)}

グリコピロニウムは、ラット及びアカゲザルにおけるメサコリン誘発気道収縮を顕著に抑制し、その作用持続時間は、チオトロピウムとほぼ同程度であった。

4. 作用発現時間^{42, 43)}

慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウム50 µg を吸入投与した時、初回投与後5分で、FEV₁はプラセボに対し有意に上昇した。

インダカテロール

1. 作用機序⁴⁴⁾

インダカテロールは、長時間作用性のβ受容体刺激薬であり、β₁及びβ₃受容体と比較してβ₂受容体に対して高い親和性を示す。

2. 気管支拡張作用^{45, 46)}

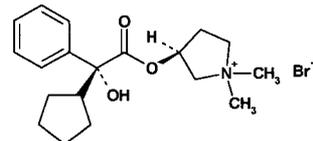
インダカテロールは、覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対して抑制作用を示した。

3. 作用持続時間^{45, 46)}

インダカテロールの覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対する抑制作用を等効果用量で比較したところ、サルブタモール、ホルモテロール及びサルメテロールより明らかに長く、持続的であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



及び鏡像異性体

一般名: グリコピロニウム臭化物 (Glycopyrronium Bromide)

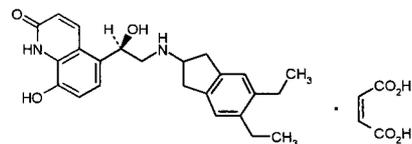
化学名: (3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

分子式: C₁₉H₂₈BrNO₃

分子量: 398.33

性状: 白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくい。

構造式:



一般名: インダカテロールマレイン酸塩 (Indacaterol Maleate)

化学名: 5-[(1*R*)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one monomaleate

分子式: C₂₄H₂₈N₂O₃ · C₄H₄O₄

分子量: 508.56

性状: 白色~微黄白色又は微灰白色の粉末である。エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

- (1) 患者には本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）及び使用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 吸入の直前にブリスター（アルミシート）からカプセルを取り出すように指導すること。
- (3) 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されていない。

【包装】

ウルティプロ吸入用カプセル：

- 14 カプセル（7 カプセル×2 シート、ブリーズヘラー®1 個）
- 28 カプセル（7 カプセル×4 シート）

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験 [ULTU00001]
- 2) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験 [ULTU00002]
- 3) 社内資料：QVA149吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティ [ULTU00003]
- 4) 社内資料：吸入投与時のバイオアベイラビリティの評価 [SEBU00002]
- 5) 社内資料：吸入投与時と経口投与時のバイオアベイラビリティの比較 [ONBU00004]
- 6) 社内資料：血球移行性及び血漿中蛋白結合率 [SEBU00011]
- 7) 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率 [ONBU00005]
- 8) 社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価 [ONBU00003]
- 9) 社内資料：肝細胞、肝ミクロソーム及び肺ミクロソームでの代謝 [SEBU00012]
- 10) 社内資料：肝細胞での代謝 [SEBU00018]
- 11) 社内資料：小腸ミクロソーム及び小腸S9画分での代謝 [SEBU00019]
- 12) 社内資料：代謝に関わるCYP分子種の同定 [SEBU00013]
- 13) 社内資料：外国人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした反復投与試験 [SEBU00007]
- 14) 社内資料：吸入、代謝及び排泄の検討 [ONBU00006]
- 15) 社内資料：代謝酵素の同定 [ONBU00007]
- 16) 社内資料：Caco-2細胞単層膜を用いた膜透過性試験 [ONBU00008]
- 17) 社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験 [SEBU00001]
- 18) 社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響 [SEBU00004]
- 19) 社内資料：シメチジンとの薬物間相互作用 [SEBU00003]
- 20) 社内資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 [ONBU00009]
- 21) 社内資料：CYP各分子種に対する阻害作用 [SEBU00020]
- 22) 社内資料：CYP2B6に対する阻害作用 [SEBU00016]
- 23) 社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに対する誘導作用 [SEBU00014]
- 24) 社内資料：MDR1、MRP2及びBCRPに対する阻害作用 [SEBU00015]
- 25) 社内資料：OCT1及びOCT2に対する阻害作用 [SEBU00017]
- 26) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用 [ONBU00012]
- 27) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用 [ONBU00011]
- 28) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [ONBU00030]
- 29) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用 [ONBU00010]
- 30) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 [ONBU00013]
- 31) 社内資料：UGT1A1変異型の薬物動態 [ONBU00014]
- 32) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第III相臨床試験（CQVA149A2303） [ULTU00004]
- 33) Bateman, E.D. et al.: the SHINE study: Eur. Respir. J. 2013 May (Epub ahead of print) [ULTF00002]
- 34) 社内資料：日本人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした長期投与試験（CQVA149A1301） [ULTU00006]
- 35) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした外国第III相臨床試験（CQVA149A2304） [ULTU00007]
- 36) Wedzicha, J.A. et al.: SPARK: Lancet Respir. Med. 1, 199, 2013 [ULTF00001]
- 37) 社内資料：モルモット摘出気管におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの相加作用 [ULTU00005]
- 38) 社内資料：*in vitro*におけるムスカリン受容体に対する親和性試験 [SEBU00008]
- 39) Villetti, G. et al.: Br. J. Pharmacol. 148 (3), 291, 2006. [SEBF00001]
- 40) 社内資料：ラットにおけるメサコリン誘発*in vivo*気管支収縮モデルを用いた気管支収縮抑制効果の検討 [SEBU00009]
- 41) 社内資料：アカゲザルにおけるメサコリン誘発*in vivo*気道収縮モデルを用いた気道収縮抑制効果の検討 [SEBU00010]
- 42) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第III相臨床試験 [SEBU00005]
- 43) D'Urzo, A. et al.: the GLOW1 trial: Respir. Res. 7(12), 156, 2011 [SEBM00010]
- 44) 社内資料：アドレナリンβ受容体に対するインダカテロールの*in vitro*における選択性及び機能活性 [ONBU00024]
- 45) 社内資料：覚醒下モルモットにおけるインダカテロールの作用持続の検討 [ONBU00017]
- 46) 社内資料：アカゲザルを用いたβ刺激剤のメサコリン誘発気道収縮に対する抑制作用 [ONBU00018]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求
下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレ
クト

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(01)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

1	販売名	注射用レザフィリン 100mg
2	一般名	タラポルフィンナトリウム
3	申請者名	Meiji Seika ファルマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にタラポルフィンナトリウム 100 mg 含有
5	用法・用量	<p><u>(1)早期肺癌</u> タラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4~6 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。</p> <p><u>(2)原発性悪性脳腫瘍</u> 通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22~26 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p><u>(1)外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患。</u> 早期肺癌（病期 0 期又は 1 期肺癌）</p> <p><u>(2)原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	「添付文書(案)」は、別紙として添付

2013年8月作成

日本標準商品分類番号

874299

貯法	冷所保存
使用期限	バイアル及び外箱に最終年月表示

光線力学的療法用剤

劇薬、処方せん医薬品^{注)}注射用レザフィリン[®]100mgLASERPHYRIN[®]100mg FOR INJECTION

注射用タラポルフィンナトリウム

承認番号	21500AMZ00509000
薬価収載	2004年6月
販売開始	2004年6月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

禁忌（次の患者には光線力学的療法を行わないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 肺癌において、腫瘍が気管支軟骨層より外側に浸潤している患者〔レーザー光が十分に到達しない可能性があり、気管支壁外に浸潤している患者では穿孔の危険性がある。〕
- (4) 肺癌において、太い気管の広範な病巣又は気管狭窄を来している患者〔呼吸困難、窒息を起こす危険性がある。〕
- (5) 肺癌において、亜区域支より末梢側に腫瘍のある患者〔一般にレーザー光照射が困難とされている。〕

【組成・性状】

(1) 組成

注射用レザフィリン 100mg は、1 バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	タラポルフィンナトリウム	100mg
添加物	pH調整剤	

(2) 製剤の性状

形状	色
粉末又は塊（凍結乾燥品）	暗青緑色

pH 及び浸透圧比

pH	7.0～8.0（濃度 25mg/mL（精製水））
浸透圧比	約 1～2（濃度 25mg/mL（日局生理食塩液））

（浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

- (1) 外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患。

早期肺癌（病期 0 期又は 1 期肺癌）

- (2) 原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

原発性悪性脳腫瘍の場合、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

(1) 早期肺癌

タラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4～6 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。

(2) 原発性悪性脳腫瘍

通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 注射液の調製法：1 バイアルに日局生理食塩液 4mL を加え、よく攪拌して溶解する。
- (2) 原発性悪性脳腫瘍の場合、術中蛍光診断薬又はカルムスチン脳内留置用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。

【レーザー光照射に際しての注意】

パナソニックヘルスケア株式会社製 PDT 半導体レーザー（波長 664nm±2nm）を使用し、下記条件にてレーザー光照射を行う。PDT 半導体レーザーの使用に当たっては、当該機器の添付文書及び取扱説明書を参照すること。

(1) 早期肺癌

- ・照射パワー密度：150 mW/cm²
- ・照射エネルギー密度：100 J/cm²

（上記照射条件における照射時間は 11 分 7 秒間となる。）

(2) 原発性悪性脳腫瘍

- ・照射パワー密度：150 mW/cm²
- ・照射エネルギー密度：27 J/cm²

（上記照射条件における照射時間は 3 分間となる。）

【光線力学的療法に際しての留意点】

(1) 全般的留意事項

- 1) 本療法は局所的な治療法であり、レーザー光照射部位以外には効果がない。
- 2) 手術中の患者の眼、皮膚が光に曝露されないようにカバーで覆うなどの保護手段を施すこと。
- 3) 无影灯等の手術用照明は必要最小限とすること。

(2) 早期肺癌

- 1) 本療法が適応となるのは、長径 1cm 以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が 1cm より大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること。

2) レーザ光照射時の留意事項

- a) 腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザー光を照射すること。
 - b) 呼吸性移動、心拍動等により、レーザー光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザー光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。
- 3) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、細胞診、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

(3) 原発性悪性脳腫瘍

- 1) レーザ光の組織内への透過深度及び1回の照射範囲は限定的であることから、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍摘出率を考慮し、手術により腫瘍を最大限に摘出した上で、残存が疑われる部位にレーザー光を照射すること。
- 2) レーザ光照射に際しては、レーザー光を遮蔽可能な部材により、正常血管など照射対象以外の部位を被覆すること。

【使用上の注意】

(1) 慎重投与（次の患者には光線力学的療法を慎重に行うこと）

- 1) 光線過敏症を起こすことがある医薬品を併用している患者 [患者を薄暗い室内で過ごさせるなど十分な管理を行うこと。（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）]
- 2) 肺癌における気管癌の患者 [気管癌の患者へのレーザー光照射後に、肉芽形成に起因した気管狭窄による呼吸困難があらわれたとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）]
- 3) 肝障害のある患者 [排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

(2) 重要な基本的注意

1) 全般的留意事項

- a) 本剤の投与により光感受性が高められた結果、光線過敏症を起こすことがあるので、本剤投与後2週間は、直射日光を避けさせ、遮光カーテン等を用いて照度500ルクス以下*に調整した室内で過ごさせること。また、投与後3日間はサングラスをかけさせること。
※日本工業規格の照明基準総則（JIS Z 9110）では、保健医療施設の照度範囲について、病室75～150ルクス、食堂200～500ルクス、一般検査室・診察室・薬局300～750ルクス、手術室750～1500ルクスと規定している。
- b) 本剤投与2週間経過後に指、手掌背部を直射日光で5分間曝露させたとき、紅斑、水疱等の光線過敏反応を示した場合には、さらに1週間直射日光を避けさせるなどして、異常がみられなくなるまで同様の試験を繰り返すこと。なお、光線過敏反応が消失後も投与後4週間以内の外出に際しては帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラスの使用により日光を避けることが望ましい。
- c) 本剤を用いて光線力学的療法を繰り返し実施した場合の安全性は確認されていない。再度本剤を投与する場合には休業期間を1ヵ月以上おき、光線過敏反応が起こらないことを確認してから実施すること。

d) パルスオキシメータ等の光を測定原理とする検査測定機器を長時間継続的に装着した場合、装着部位に水疱等の反応が生じることがあるため、継続的装着を可能な限り避け、検査が必要な時点での一時的な使用に限ること。

2) 早期肺癌

- a) 本療法は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。なお、対象症例は転移がなく、他の治療法よりも光線力学的療法が有用と判断される症例に行うこと。[「光線力学的療法に際しての留意点」の項参照]
- b) 治療にあたっては、リンパ節転移のないことを確認すること。リンパ節転移が疑われる場合には、他の療法を併せて行うか、又は他の療法に変更すること。
- c) レーザ光照射部位の穿孔を避け、かつ腫瘍浸潤の深さがレーザー光が十分に到達する深さであることを確認するため、気管支軟骨層までに腫瘍がとどまっていることをCT、気管支エコー、生検等により確認すること。
- d) レーザ光照射後は喀痰、血痰、咳、咽頭痛、発熱、呼吸困難等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。[「副作用」の項参照]
- e) 過剰にレーザー光を照射した場合、照射部の炎症反応に伴う紅斑、浮腫等の症状があらわれることがあるので、過剰に照射しないよう留意するとともに、症状があらわれた場合は適切な処置を行うこと。

3) 原発性悪性脳腫瘍

・視覚誘発電位（VEP）測定時の光刺激により、網膜等に損傷を引き起こすおそれがあるので、VEPを測定する予定の患者への本剤の投与は避けること。

(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
光線過敏症を発現することがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルピン メトキサレン 等	光線過敏症が発現するおそれがあるため、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が增强されるおそれがある。
光線過敏症を発現することがある食品 クロレラ加工品等		

(4) 副作用

早期肺癌の臨床試験において、安全性評価対象例 49 例中 34 例 (69.4%)、105 件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、喀痰増加 20 件 (40.8%)、血痰 15 件 (30.6%)、咳 13 件 (26.5%)、咽頭痛 7 件 (14.3%) 等の呼吸器系障害、CRP 上昇 12 件 (26.1%)、発熱 6 件 (12.2%) 等の一般的全身障害、ALT (GPT) 上昇 6 件 (12.2%) 等の肝臓・胆管系障害であった。(早期肺癌承認時)

原発性悪性脳腫瘍の臨床試験において、安全性評価対象例 27 例中 18 例 (66.7%)、60 件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、 γ -GTP 上昇 16 件 (59.3%)、ALT (GPT) 上昇 13 件 (48.1%)、AST (GOT) 上昇 10 件 (37.0%)、ALP 上昇 7 件 (25.9%)、LDH 上昇 6 件 (22.2%) 等の肝機能検査値異常であった。(原発性悪性脳腫瘍承認時)

1) 重大な副作用

a) 呼吸困難 (2.0%^{注1)})：早期肺癌において、レーザ照射後、肉芽形成に起因する気管狭窄による呼吸困難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、適切な処置を行うこと。

b) 肝機能障害 (34.2%^{注2)})：AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用^{注2)}

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、適切な処置を行うこと。

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
皮膚	二	光線過敏症	掻痒
血液	二	二	白血球減少、好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、単球増多、血色素減少、血小板減少、血中カリウム上昇
腎臓	二	二	BUN 上昇、蛋白尿
呼吸器	喀痰	血痰、咳、咽頭痛	二
消化器	二	二	下痢、嚥下痛
その他	二	CRP 上昇、発熱	心電図異常 (房室ブロック、洞性頻脈)、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症

注 1) 頻度は、早期肺癌の臨床試験に基づき記載した。

注 2) 頻度は、早期肺癌の臨床試験、原発性悪性脳腫瘍の臨床試験に基づき記載した。

(5) 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、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

- 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。
[動物実験 (ラット) で大量投与により胎児の骨化遅延が報告されている。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

(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) 投与経路**

本剤は静脈内注射のみに使用すること。

2) 調製時

①他剤との混注は避けること。

②本剤は防腐剤を含まず光に不安定なので、溶解後は遮光し速やかに使用すること。

(9) その他の注意

- モルモット抗原性試験において一部の動物に掻鼻がみられ弱い抗原性が認められたとの報告がある。本剤を繰り返し投与する場合は、アナフィラキシー様症状等の発現に注意すること。
- 海外の臨床試験において、ホルター心電図を用いた観察で、心室性頻拍や完全房室ブロック等の不整脈が発現したとの報告がある。

【薬物動態】**(1) 血漿中濃度**

早期肺癌患者 (n=9) に本剤 40 mg/m² を静脈内投与したときの血漿中濃度は、4~6 時間後に約 20 µg/mL であった。薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 薬物動態パラメータ

T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL _{tot} (mL/hr/m ²)	V _{dss} (L/m ²)
14.6±2.96	138±21.4	19.0±3.8	3.26±0.51

Mean±S.D.

(2) 蛋白結合

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白結合率は、5、100µg/mL の濃度ではほぼ 100%であった (*in vitro*)。

(3) 代謝

ヒトではほとんど代謝されない (*in vitro*)。

(4) 排泄

早期肺癌患者 (n=5) に本剤 40 mg/m² を静脈内投与したとき、投与 7 日後までの尿中排泄率は約 3.4%であった。

【臨床成績】**(1) 早期肺癌**

早期肺癌の臨床効果は、病変別は表 2、症例別は表 3 のとおりである。^{1,2)}

表 2 早期肺癌に対する腫瘍縮小効果 (病変別)

照射エネルギー 密度	著効病変/ 評価病変	著効率 (%)	奏効病変/ 評価病変	奏効率 [※] (%)
100 J/cm ²	36/42	85.7	40/42	95.2

表 3 早期肺癌に対する腫瘍縮小効果 (症例別)

照射エネルギー 密度	著効病変/ 評価病変	著効率 (%)	奏効病変/ 評価病変	奏効率 [※] (%)
100 J/cm ²	32/38	84.2	36/38	94.7

※奏効率：(著効+有効)/評価母数

なお、光線力学的療法施行後 1 年の追跡調査 (国内臨床試験の全例を対象) では、確認できた 34 病変のうち、2 病変で再発が確認され、1 年以内の再発率は 5.9%であった。全体 (39 病変) では、6 病変で再発が確認され、調査時点 (追跡症例数 36 例、追跡期間中央値 832 日、範囲 457~2012 日) での全体の局所再発率は 15.4% (6/39 病変) であった。

(2) 原発性悪性脳腫瘍³⁾

術前画像診断により原発性悪性脳腫瘍が疑われる患者を対象に、臨床試験を行った。光線力学的療法施行12ヵ月後の全生存率を主要評価項目とした。有効性解析対象22例のうち、中央病理診断による組織型は、膠芽腫13例、退形成性星細胞腫3例、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫各2例、膠肉腫及び退形成性変化を伴う毛様細胞性星細胞腫各1例であった。腫瘍摘出率は、全摘出8例、亜全摘出11例、部分摘出3例であった。術中に光線力学的療法を施行し、術後放射線化学療法等の標準治療を行った際の12ヵ月全生存率は、有効性解析対象22例では95.5%、初発膠芽腫13例²⁾では100%であった。

注) 腫瘍摘出率は、全摘出5例、亜全摘出8例であった。

【薬効薬理】**(1) 薬理作用**

本療法は、ヌードマウス移植ヒト肺癌⁴⁾ (5、10 mg/kg、静脈内投与)及びヒト膠芽腫由来細胞株⁵⁾ (T98G、A172及びU251)に対して抗腫瘍効果を示した。

(2) 作用機序及び作用特性^{6,7)}

タラポルフィンナトリウムにレーザー光を照射することにより一重項酸素が生じる。この一重項酸素が腫瘍細胞に直接障害を与えること、あるいは腫瘍血管に障害を与えることにより、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：タラポルフィンナトリウムは暗青緑色の粉末である。本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。
旋光度 $[\alpha]_{546}^{20}$ ：約+1000°（脱水物に換算したもの0.02g、水、500mL、100mm）。
本品は吸湿性である。

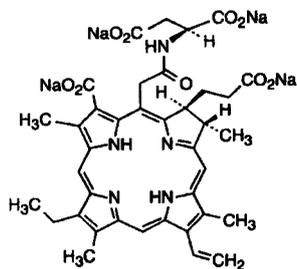
一般名：タラポルフィンナトリウム Talaporfin Sodium

化学名：(+)-tetrasodium(2S,3S)-18-carboxylato-20-[N-(S)-1,2-dicarboxylatoethyl] carbamoylmethyl-13-ethyl-3,7,12,17-tetramethyl-8-vinylchlorin-2-propanoate

分子式：C₃₈H₃₇N₅Na₄O₉

分子量：799.69

構造式：



融点：約150°C（分解点）

分配係数：（log₁₀ 1-オクタノール層/水層）

pH 2	pH 4	pH 6	pH 8 ~12
>3.00	2.08	-1.58	<-3.00

【承認条件】**(1) 早期肺癌**

- 承認から3年間は可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬による光線力学的療法施行後の再発、生存期間等、長期的な予後について検討すること。調査結果について、手術等の他の治療法における成績と比較した結果をとりまとめて提出すること。
- 本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、必要な措置をとること。

(2) 原発性悪性脳腫瘍

本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、必要な措置をとること。

【包装】

1バイアル中 100mg含有 1バイアル

【主要文献】

- 1) Funakawa K., *et al.* : Porphyrins, 7 (2・3) : 199, 1998
- 2) Kato H., *et al.* : Lung Cancer, 42 : 103, 2003
- 3) Muragaki Y., *et al.* : J. Neurosurg, 2013, in press
- 4) ヌードマウス移植ヒト肺癌に対する有効性（社内資料）
- 5) Tsutsumi M., *et al.* : Photodiag Photodyn Ther, 10 (2): 103, 2013
- 6) Spikes JD., *et al.* : J. Photochem. Photobiol. B., 17 : 135, 1993
- 7) Saito K., *et al.* : Jpn. J. Cancer Res., 91 : 560, 2000

【文献請求先】

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
電話 (03) 3273-3539
FAX (03) 3272-2438

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

1 制度の概要

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

2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会において承認の可否等について御審議いただいた、「低又は無ガンマグロブリン血症」を効能・効果とする「pH4 処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)」について、併せて当該血液製剤の品質確保の観点から、当該血液製剤に係る基準を生物学的製剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部に pH4 処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)の基準を追加する改正を行うもの。

具体的な改正の内容は、別紙のとおり。

pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

1 本質及び性状

本剤は、pH 4 で処理したヒトの免疫グロブリンGを含む淡黄色又は淡褐色の澄明な液剤である。

2 製法

2. 1 原血漿

生物由来原料基準第 1 通則 4 並びに第 2 血液製剤総則 2 血漿分画製剤総則（6）及び（7）を準用する。

2. 2 原画分

免疫抗体を変質させることなく、かつ、肝炎ウイルスその他の病原微生物を可及的に除去できる適当な方法によって原血漿を分画し、免疫グロブリンG画分を集める。この画分について、pH 4 処理を行った後、限外ろ過及び透析ろ過の操作を行い、これを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り、分注する。この際、免疫グロブリンGの濃度が20 w/v %になるようにする。

3 小分製品の試験

3. 1 pH試験

検体を生理食塩液等で適切に希釈したものを試料として、一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、4. 6 ~ 5. 2 でなければならない。

3. 2 免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが98%以上含まなければならない。また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体1 mL中の免疫グロブリンG含量は、表示量の90~110%でなければならない。

3. 3 免疫グロブリンG重合体否定試験

適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により、重合度の差によって免疫グロブリンGの分画を行うとき、2量体より大きな免疫グロブリンGの重合体の量は、4. 0%以下でなければならない。

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 6 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 7 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、2. 5 EU/mL以下でなければならない。

3. 8 麻しん抗体価試験

一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、人免疫グロブリンG 150 mgにつき5単位以上を含まなければならない。

4 貯法及び有効期間

貯法は2～25℃とする。

有効期間は、承認された期間とする。

5 その他

5. 1 表示事項

1 mL中の人免疫グロブリンGの含量