

(新聞発表用)

1	販 売 名	①アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL ②アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
2	一 般 名	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 含 量	①1 バイアル (0. 278mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 11. 12mg を含有する注射剤 ②1 シリンジ (0. 165mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 6. 6mg を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2 mg (0. 05 mL) を 1 ヶ月 ごとに 1 回、連続 3 回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期 においては、通常、2 ヶ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状 により投与間隔を適宜調節する。 <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u> アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2 mg (0. 05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。
6	効 能 ・ 効 果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u>
7	備 考	添付文書：別紙として添付 本剤は、眼科用 VEGF 阻害剤である。

\*\* 2013年11月改訂(第3版)  
\* 2013年4月改訂

眼科用VEGF<sup>※</sup>阻害剤

アイリーア<sup>®</sup>  
硝子体内注射液 40mg/mL

アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液

日本標準商品分類番号 871319

承認番号	22400AMX01389
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
** 効能追加	2013年11月
国際誕生	2011年11月

貯法: 遮光し、凍結を避け、2~8℃に保存すること  
生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

使用期限: 外箱に表示

\*\*

EYLEA<sup>®</sup> solution for IVT inj. 40mg/mL

D6

※) VEGF: vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者[眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある.]
- (3) 眼内に重度の炎症のある患者[炎症が悪化するおそれがある.]
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]

■ 組成・性状

販売名	アイリーア硝子体内注射液40mg/mL
成分・含量	1回の投与量(0.05mL)中, アフリベルセプト(遺伝子組換え)* 2mg
	1バイアル(0.278mL)中, アフリベルセプト(遺伝子組換え)* 11.12mg
添加物 (1バイアル中)	リン酸二水素ナトリウム: 0.222mg リン酸一水素ナトリウム: 0.313mg 塩化ナトリウム: 0.65mg 精製白糖: 13.9mg ポリソルベート20: 0.083mg
色・性状	無色~微黄色澄明の液
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
pH	5.9~6.5

\*: チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

■ 効能・効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

\*\* 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

■ 用法・用量

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続3回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する。

\*\* 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

\*\* 用法・用量に関連する使用上の注意

[網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]

- (1) 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の可否について慎重に判断すること。
- (2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

[全効能共通]

- (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

(2) 臨床試験では、両眼治療について体系的な評価は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

■ 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) 緑内障、高眼圧症の患者[一過性に眼圧が上昇することがある。] (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (2) 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者[脳卒中があらわれることがある。] (「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- (3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「副作用」の項参照)
  - 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
  - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
  - 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。(「適用上の注意」の項参照)
  - 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。(「適用上の注意」の項参照)
  - 5) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

\*\* (6) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

3. 副作用<sup>注1)</sup>

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕において、本剤に割り付けられた1,824例(8週ごと2mg投与:610例, 4週ごと2mg投与:613例, 4週ごと0.5mg投与:601例)中896例(49.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血480例(26.3%)、眼痛158例(8.7%)、眼圧上昇89例(4.9%)であった。

うち本剤に割り付けられた日本人症例76例(8週ごと2mg投与:25例, 4週ごと2mg投与:26例, 4週ごと0.5mg投与:25例)中31例(40.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血16例(21.1%)、眼痛4例(5.3%)、点状角膜炎4例(5.3%)であった。

(承認時)

\*\* 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤2mgを投与された146例中53例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%)、眼圧上昇15例(10.3%)、眼痛14例(9.6%)、眼刺激8例(5.5%)であった。

うち本剤を投与された日本人症例16例中1例に副作用(結膜出血:6.3%)が認められた。

海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤2mgを投与された171例中64例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血29例(17.0%)、眼痛17例(9.9%)であった。

(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

\*\* 1) 眼障害: 眼内炎(0.3%)、眼圧上昇(5.0%)、硝子体剝離(1.5%)、外傷性白内障(0.7%)、網膜出血(0.7%)、網膜色素上皮裂孔(0.6%)、硝子体出血(0.3%)、網膜剝離(0.05%)、網膜裂孔(0.05%)、網膜色素上皮剝離(0.05%)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) 脳卒中(0.3%): 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。  
(「その他の注意」の項参照)

(2) その他の副作用

		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>		
**	**						
**	**	眼	前眼部	結膜出血(24.7%)	眼充血、結膜充血	白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿	虹彩炎

		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	
**	**	眼	後眼部	硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎	
**	**		注射部位	注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫	
**	**	その他	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、眼瞼浮腫、眼部不快感	眼脂、眼乾燥、眼痒痒症、眼の異常感、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下	
**	**	皮膚			痒痒症、紅斑	
**	**	循環器			高血圧、収縮期血圧上昇	
**	**	精神神経系			会話障害、頭痛	
**	**	消化器			悪心	
**	**	泌尿器			蛋白尿、尿中蛋白/クレアチニン比増加	
**	**	その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖	

\*\* 注1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析〕(日本人症例を含む)を合算した。

注2) 自発報告のため頻度不明とした。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[ウサギの胚・胎児毒性試験(3~60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1~1mg/kgを妊娠1日~器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。]

(2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

#### 6. 小児等への投与

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

#### 7. 過量投与

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### 8. 適用上の注意

##### (1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

##### (2) 投与前

1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

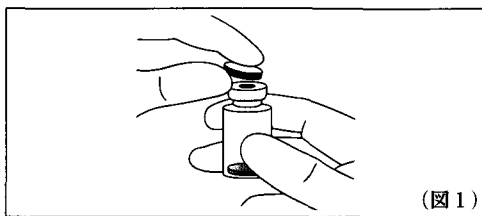
##### (3) 投与时

30ゲージの眼科用針を使用すること。

##### (4) 使用方法

1) 1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

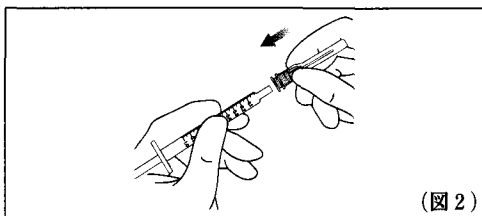
2) プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒する。(図1)



(図1)

3) 箱に同梱された専用フィルター付き採液針(18G、5ミクロンのフィルター針)(以下、採液針)を滅菌された1mLシリンジに取り付ける。(図2)

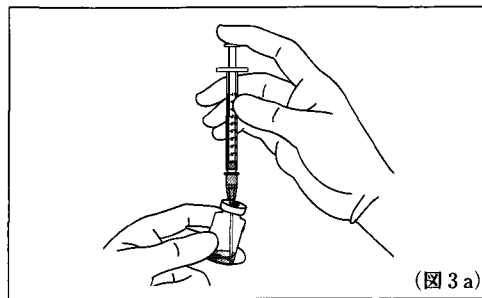
注意: 採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。



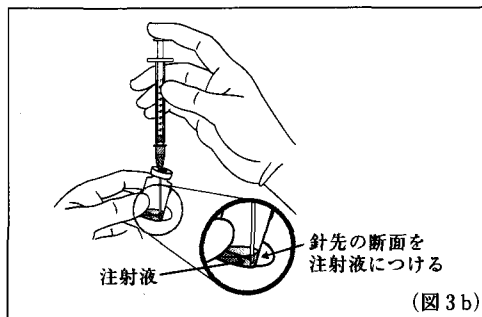
(図2)

4) 採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。

\*5) 無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすくするために若干傾ける。なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないよう注意すること。(図3a, 3b)



(図3a)



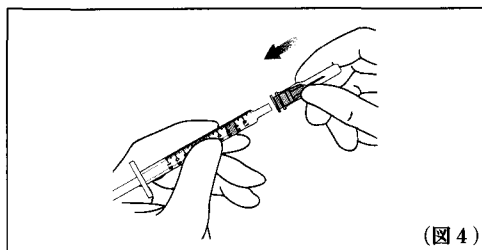
(図3b)

6) 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。シリンジを採液針から取りはずす。

7) 採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄する。

注意: 採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。1回のみで使用で再滅菌・再使用しないこと。

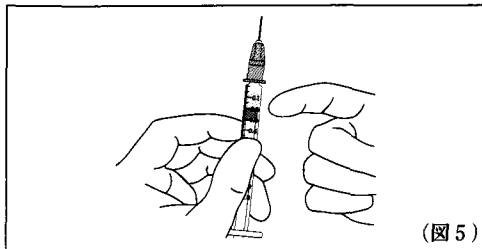
8) 無菌的操作により30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。(図4)



(図4)

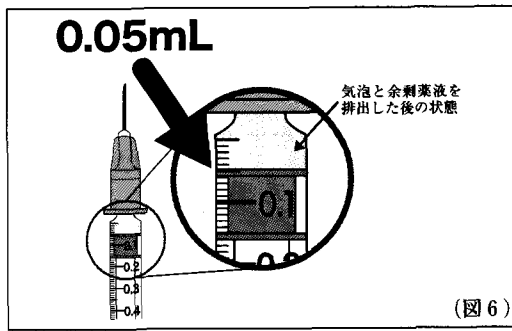
9) 投与準備ができたなら、注射針のキャップをはずす。

10) 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。(図5)



(図5)

- 11) 気泡と余剰薬液を排出するため、シリンジの0.05mLの標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図6)



### 9. その他の注意

- \*\* (1) 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血拴塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験(2試験の併合解析(2年間))における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%(1,824例中60例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験(2試験(76週間と100週間)の併合解析)における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(317例中2例)であった。
- (2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
- (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- (4) サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休業により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与した時の定常状態におけるCmax及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

### ■ 薬物動態

#### 吸収・分布

アフリベルセプトは硝子体内投与された後、全身循環血中に移行する。また、全身循環血中では、不活性で安定なVEGF複合体としてほとんどが存在する。なお、内因性VEGFと結合するのは、遊離型アフリベルセプトのみである。

外国人滲出型加齢黄斑変性患者(6例)に本剤2mgを硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後1~3日目に最高血漿中濃度(Cmax)に達し、Cmaxの平均値は約20ng/mL(0~54ng/mL)であった<sup>1)</sup>。血漿中遊離型アフリベルセプトは、6例中3例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与2週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。投与後の被験者ごとの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移及び薬物動態学的パラメータの要約を以下に示す。

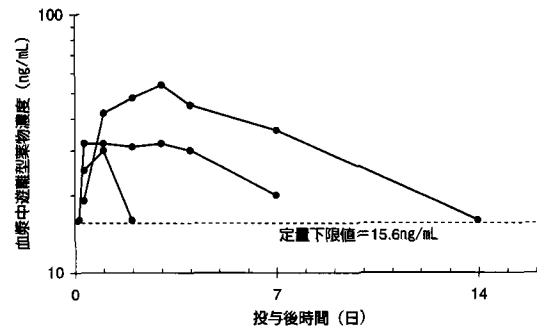


図 本剤2mgを硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移 (N=3, 定量下限値を上回った症例)

表 本剤2mgを硝子体内投与後の薬物動態学的パラメータ(N=6)

パラメータ	N/ N>LLOQ <sup>*1</sup>	平均±標準偏差(範囲)
Cmax (ng/mL)	6/3	19.3±22.8 <sup>*2</sup> (0-54.0)
tmax (day)	3	1.43±1.46 (0.253-3.07)
AUC (0-t <sub>last</sub> ) (ng·day/mL)	6/3	119±190 <sup>*2</sup> (0-474)
MRT (0-t <sub>last</sub> ) (day)	6/3	1.66±2.37 <sup>*2</sup> (0-5.75)

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL(範囲:0-19.6ng/mL, N/N>LLOQ<sup>\*1</sup>=26/3)及び5.20±9.32ng/mL(範囲:0-35.0ng/mL, N/N>LLOQ<sup>\*1</sup>=143/36)であった<sup>2)</sup>。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった<sup>2)</sup>。

\*\* 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した<sup>3,4)</sup>。

\*1: 被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値(15.6ng/mL)を上回った被験者数

\*2: 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の被験者を0として算出した平均±標準偏差

### 〈参考〉

#### 分布

有色ウサギにアフリベルセプト1mg(0.5mg/眼)を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491µg/mL、網膜及び脈絡膜における最高濃度は、それぞれ20.8µg/g及び36.2µg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115~132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1,000分の1であった<sup>5)</sup>。

### ■ 臨床成績

#### 1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験2試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した[VIEW1試験(海外第Ⅲ相試験)、VIEW2試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験)]。

(1)日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW 2 試験)<sup>2,6,7)</sup>

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持\*されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6% [日本人100%], ラニズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4% [日本人96.0%]であった(下表参照)。ラニズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1% [-4.8%~2.6%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された。

※: ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

表 VIEW 2 試験における有効性及び投与回数 (1年目及び2年目の成績)

	本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニズマブ0.5mg投与群
52週目(1年)に視力が維持されていた患者の割合(%) (PPS)	95.6 (258/270)	95.6 (262/274)	96.3 (258/268)	94.4 (254/269)
日本人集団	100 (24/24)	100 (24/24)	100 (23/23)	96.0 (24/25)
52週目(1年)での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS, LOCF)	8.9±14.4 (306)	7.6±12.6 (309)	9.7±14.1 (296)	9.4±13.5 (291)
日本人集団	10.0±11.1 (25)	8.5±8.4 (26)	15.9±10.6 (25)	9.4±13.0 (25)
96週目(2年)での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS, LOCF)	8.1±15.6 (306)	6.0±14.9 (309)	8.1±15.8 (296)	8.5±15.0 (291)
日本人集団	10.5±13.2 (25)	5.3±15.9 (26)	16.0±11.3 (25)	7.3±18.2 (25)
1年目の投与回数±標準偏差 (FAS)	7.5±1.2	12.2±2.2	12.3±2.1	12.4±1.8
日本人集団	7.7±1.2	12.5±1.3	12.4±2.1	12.8±0.8
2年目の投与回数±標準偏差 (2年目に入った患者)	4.0±1.8	3.9±1.9	4.5±2.3	4.7±2.3
日本人集団	3.4±0.7	3.1±0.7	3.8±1.7	4.5±2.4

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

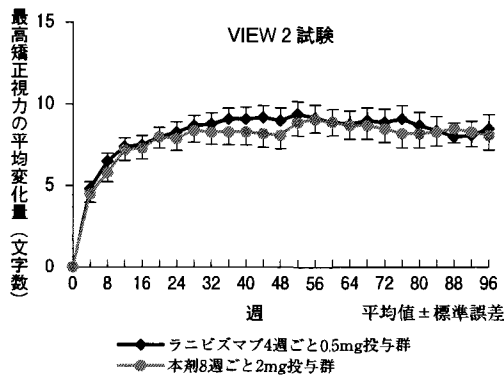


図 VIEW 2 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数)の推移

(2)海外第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験)<sup>6,8)</sup>

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持\*されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%, ラニズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった(下表参照)。ラニズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7% [-4.5%~3.1%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された。

※: ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

表 VIEW 1 試験における有効性及び投与回数 (1年目及び2年目の成績)

	本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニズマブ0.5mg投与群
52週目(1年)に視力が維持されていた患者の割合(%) (PPS)	95.1 (252/265)	95.1 (271/285)	95.9 (259/270)	94.4 (254/269)

	本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニズマブ0.5mg投与群
52週目(1年)での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS, LOCF)	7.9±15.00 (301)	10.9±13.77 (304)	6.9±13.41 (301)	8.1±15.25 (304)
96週目(2年)での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS, LOCF)	7.1±16.8 (301)	9.3±15.9 (304)	5.1±14.6 (301)	7.3±17.1 (304)
1年目の投与回数±標準偏差 (FAS)	7.6±1	12.5±1	12.1±2	12.1±2
2年目の投与回数±標準偏差 (2年目に入った患者)	4.2±1.73	4.0±1.77	4.5±2.18	4.5±2.17

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

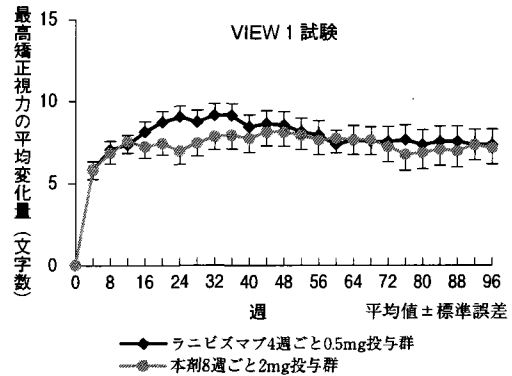


図 VIEW 1 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数)の推移

※2. 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験2試験を実施した[GALILEO試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験), COPERNICUS試験(海外第Ⅲ相試験)]。GALILEO試験では、本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与<sup>\*1</sup>を行い、一方、対照群は48週目まで4週ごとにSham注射<sup>\*2</sup>し、その後はPRN投与<sup>\*3</sup>を行った。COPERNICUS試験では、本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与<sup>\*4</sup>を行い、一方、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与<sup>\*4</sup>を行った。

※1: 24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は8週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

<再投与基準>

悪化した場合(両試験共通)

- ・OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下
- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50µmを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性の囊胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250µm以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合(GALILEO試験)

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド(中心窩から直径1mmの範囲)に網膜浮腫が存在しない

改善した場合(COPERNICUS試験)

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

※2: 硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3: 52週目においては、治験担当医師が投与すべきでない判断する場合を除いて、本剤2mgの投与を行った。その後、60週目と68週目は再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※4: 24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は12週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与した。また、52週目以降は、本剤2mgを投与しなかった場合は、Sham注射は実施しなかった

(1)日本人を含むⅢ相国際共同試験 (GALILEO試験)<sup>3,4,9)</sup>

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS解析)は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3% (95%信頼区間: 24.4~52.1%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された ( $p < 0.0001$ , Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定)。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0% (95%信頼区間: 3.93~80.04%)であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9% (95%信頼区間: 13.0~42.7%)であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2% (95%信頼区間: -1.57~77.36%)であった (下表参照)。

表 GALILEO試験における有効性及び投与回数 (24週目, 52週目及び76週目の成績)

	対照群*1	本剤2mg投与群*2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合*3 (%) (FAS)	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
日本人集団	12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
日本人集団	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	5.3±1.5	5.7±0.9
日本人集団	4.1±2.1	6.0±0.0
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF, FAS)	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
日本人集団	25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
日本人集団	3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	10.5±4.2	11.8±2.8
日本人集団	7.6±5.8	12.2±1.9
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
日本人集団	4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数  
 ※1: 48週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与  
 ※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与  
 ※3: 24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした。

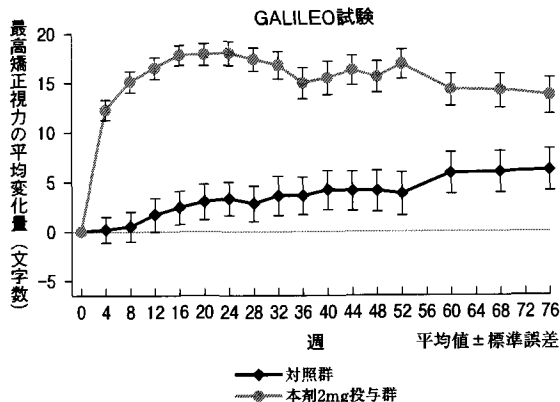


図 GALILEO試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数)の推移

(2)海外Ⅲ相試験 (COPERNICUS試験)<sup>10,11,12)</sup>

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS解析)は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8% (95%信頼区間: 33.0~56.6%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された ( $p < 0.0001$ , CMH検定)。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9% (95%信頼区間: 11.8~40.1%)であった (下表参照)。

表 COPERNICUS試験における有効性及び投与回数 (24週目, 52週目及び100週目の成績)

	対照群*1	本剤2mg投与群*2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF*3, FAS)	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	5.3±1.33	5.8±0.66
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF*3, FAS)	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	10.6±3.85	12.2±2.07
100週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF*3, FAS)	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数  
 ※1: 20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与  
 ※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与  
 ※3: 24週目までに早期中止し、かつ本剤2mg投与又はSham注射の回数が5回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した。

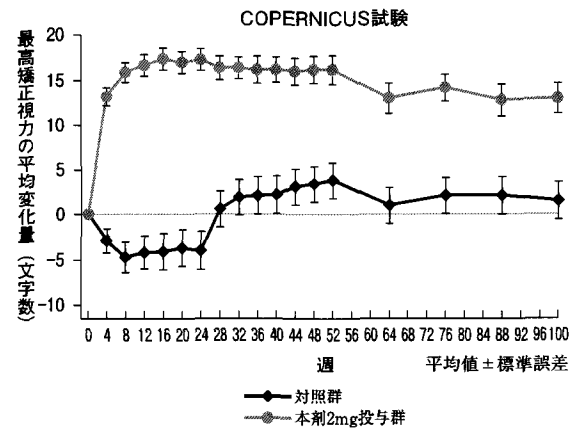


図 COPERNICUS試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数)の推移

■ 薬効薬理

1. 作用機序

アフリベルセプト (遺伝子組換え)は、ヒトVEGF受容体1及び2の細胞外ドメインをヒトIgG1のFcドメインに結合した組換え融合糖蛋白質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられているVEGF-A及び胎盤増殖因子 (PIGF)<sup>13,14)</sup>に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告<sup>15)</sup>されているVEGF-Bにも結合する。アフリベルセプトのヒトVEGF-A<sub>165</sub>、VEGF-A<sub>121</sub>、VEGF-B及びPIGF-2に対する結合の解離定数 (K<sub>D</sub>)は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった (*in vitro*)<sup>16,17)</sup>。

## 2.動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサル眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した<sup>18,19,20)</sup>。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した<sup>20)</sup>。

## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アフリベルセプト(遺伝子組換え)

Aflibercept(Genetical Recombination)

分子式：C<sub>4330</sub>H<sub>6812</sub>N<sub>1168</sub>O<sub>1306</sub>S<sub>32</sub>

(蛋白質部分、2量体)

分子量：約115,000

本質：ヒトVEGF受容体1の第2 Igドメイン、ヒトVEGF受容体2の第3 Igドメイン、及びヒトIgG1のFcドメインからなる432アミノ酸残基のサブユニット2分子から構成される遺伝子組換え融合糖蛋白質

## ■取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

## ■包装

アイリニア硝子体内注射液40mg/mL

1バイアル(専用フィルター付き採液針 1本添付)

## ■主要文献

- 1) Dicioccio, T. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)] (2010)
- 2) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2011)
- \*\* 3) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[24週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2012)
- \*\* 4) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[52週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2012)
- 5) Struble, C. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(分布)] (2008)
- 6) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間, 併合解析)] (2012)
- 7) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間, 日本人)] (2012)
- 8) Vitti, R. L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(海外データ)] (2011)
- \*\* 9) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[76週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2013)
- \*\* 10) Vitti, R. L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(24週, 海外データ)] (2012)
- \*\* 11) Vitti, R. L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(52週, 海外データ)] (2012)
- \*\* 12) Vitti, R. L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(100週, 海外データ)] (2012)
- 13) Luttun, A. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428 (2002)
- 14) Cao, Y. et al. : Sci. Signal. 2 : re1 (2009)
- 15) Zhong, X. et al. : Mol. Vis. 17 : 492 (2011)
- 16) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (2008)
- 17) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (2011)
- 18) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666 (2004)
- 19) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009 (2010)
- 20) Nork, T. M. et al. : Arch. Ophthalmol. 129 : 1042 (2011)

## ■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号


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

## ■製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室  
TEL 0120-921-839 06-6321-7056  
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

発売元  参天製薬株式会社  
大阪市北区大深町4-20

製造販売元  バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

30101 CA1K3 06



201X年●月作成(第●版)

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>(注)</sup>

眼科用 VEGF<sup>(※)</sup> 阻害剤

日本標準商品分類番号 871319

貯法：遮光し、凍結を避け、  
2～8℃に保存すること  
使用期限：外箱に表示

アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射用キット 40mg/mL

アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液

承認番号	22400AMX01390
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
効能追加	
国際誕生	2011年11月

EYLEA<sup>®</sup> IVT inj.KIT 40mg/mL

●

※) VEGF : vascular endothelial growth factor(血管内皮増殖因子)

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者[眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- (3) 眼内に重度の炎症のある患者[炎症が悪化するおそれがある。]
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

用法・用量に関連する使用上の注意

【網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫】

- (1) 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。
- (2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

【全効能共通】

- (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- (2) 臨床試験では、両眼治療について体系的な評価は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

■組成・性状

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
成分・含量	1回の投与量(0.05mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)* 2mg
	1シリンジ(0.165mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)* 6.6mg
添加物 (1シリンジ中)	リン酸二水素ナトリウム：0.132mg リン酸一水素ナトリウム：0.186mg 塩化ナトリウム：0.386mg 精製白糖：8.25mg ポリソルベート20：0.05mg
色・性状	無色～微黄色澄明の液
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
pH	5.9～6.5

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

■効能・効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性  
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

■用法・用量

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として 2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続3回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する。

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

■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) 緑内障、高眼圧症の患者〔一過性に眼圧が上昇することがある。〕(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (2) 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者〔脳卒中があらわれることがある。〕(「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- (3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「副作用」の項参照)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

- 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
  - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
  - 3) 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャードーム先端の底面を標線に合わせ、投与量を確認すること。(「適用上の注意」の項参照)
  - 4) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
  - (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
  - (6) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

### 3. 副作用<sup>注1)</sup>

#### 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕において、本剤に割り付けられた1,824例(8週ごと2mg投与:610例,4週ごと2mg投与:613例,4週ごと0.5mg投与:601例)中896例(49.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血480例(26.3%)、眼痛158例(8.7%)、眼圧上昇89例(4.9%)であった。

うち本剤に割り付けられた日本人症例76例(8週ごと2mg投与:25例,4週ごと2mg投与:26例,4週ごと0.5mg投与:25例)中31例(40.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血16例(21.1%)、眼痛4例(5.3%)、点状角膜炎4例(5.3%)であった。(承認時)

#### 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤2mgを投与された146例中53例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%)、眼圧上昇15例(10.3%)、眼痛14例(9.6%)、眼刺激8例(5.5%)であった。

うち本剤を投与された日本人症例16例中1例に副作用(結膜出血:6.3%)が認められた。

海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤2mgを投与された171例中64例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血29例

(17.0%)、眼痛17例(9.9%)であった。  
(効能追加承認時)

### (1) 重大な副作用

- 1) **眼障害**: 眼内炎(0.3%)、眼圧上昇(5.0%)、硝子体剥離(1.5%)、外傷性白内障(0.7%)、網膜出血(0.7%)、網膜色素上皮裂孔(0.6%)、硝子体出血(0.3%)、網膜剥離(0.05%)、網膜裂孔(0.05%)、網膜色素上皮剥離(0.05%)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) **脳卒中**(0.3%): 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。(「その他の注意」の項参照)

### (2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	
眼	前眼部	結膜出血(24.7%)	眼充血、結膜充血	白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿	虹彩炎
	後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部癒痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎	
	注射部位		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫	
	その他	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、眼瞼浮腫、眼部不快感	眼脂、眼乾燥、眼癢症、眼の異常感、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下	
皮膚			癢痒症、紅斑		
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇		
精神神経系			会話障害、頭痛		
消化器			悪心		
泌尿器			蛋白尿、尿中蛋白/クレアチニン比増加		
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖		

注1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析〕(日本人症例を含む)を合算した。

注2) 自発報告のため頻度不明とした。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているの、注意すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[ウサギの胚・胎児毒性試験(3~60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1~1mg/kgを妊娠1日~器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。]

- (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

#### 6. 小児等への投与

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

#### 7. 過量投与

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### 8. 適用上の注意

##### (1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

##### (2) 投与前

- 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
- 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

##### (3) 投与时

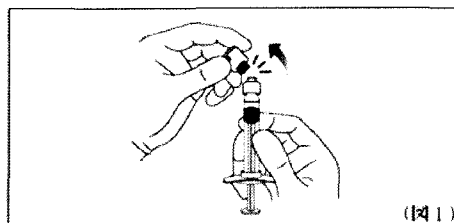
30ゲージの眼科用針を使用すること。

##### (4) 使用方法

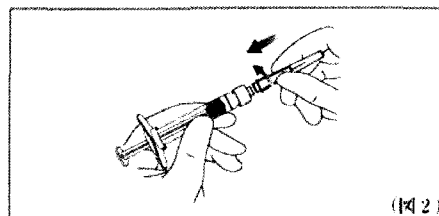
- 1) 1シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。
- 2) 本剤投与の準備ができれば、外箱を開封し、プリスター包装(滅菌)を取り出す。無菌状態を保ちながら、注意してプリスター包装を開封する。シリンジは組立の準備が整うまで取り出さないこと。
- 3) 無菌的操作により、シリンジを滅菌のプリスター包装から取り出す。

- 4) シリンジを片手に持ち、もう一方の手でシリンジキャップを折ってははずす。

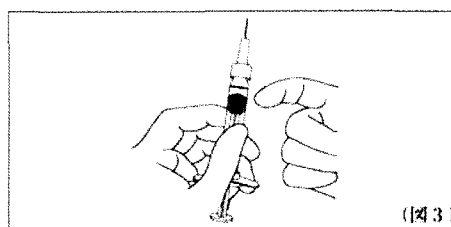
注意：シリンジキャップは回したりねじったりせず、折ること。(図1)



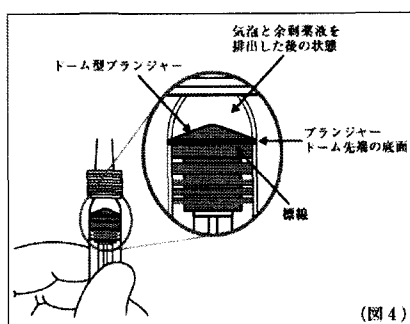
- 5) 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。
- 6) 無菌的操作により30ゲージの眼科用針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。(図2)



- 7) 注射針のキャップをはずす。
- 8) 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。(図3)



- 9) 気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャードーム先端の底面がシリンジに印字された標線(0.05mLに相当)に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図4)



## 9. その他の注意

- (1) 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞, 脳卒中, 血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析 (2 年間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3% (1,824 例中 60 例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験 (76 週間と 100 週間)の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6% (317 例中 2 例)であった。
- (2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
- (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- (4) サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で 2mg を硝子体内反復投与した時の定常状態における  $C_{max}$  及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した。

## ■薬物動態

### 吸収・分布

アフリベルセプトは硝子体内投与された後、全身循環血中に移行する。また、全身循環血中では、不活性で安定な VEGF 複合体としてほとんどが存在する。なお、内因性 VEGF と結合するのは、遊離型アフリベルセプトのみである。

外国人滲出型加齢黄斑変性患者 (6 例) に本剤 2mg を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後 1~3 日目に最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に達し、 $C_{max}$  の平均

値は約 20ng/mL (0~54ng/mL) であった<sup>1)</sup>。血漿中遊離型アフリベルセプトは、6 例中 3 例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与 2 週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。投与後の被験者ごとの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移及び薬物動態学的パラメータの要約を以下に示す。

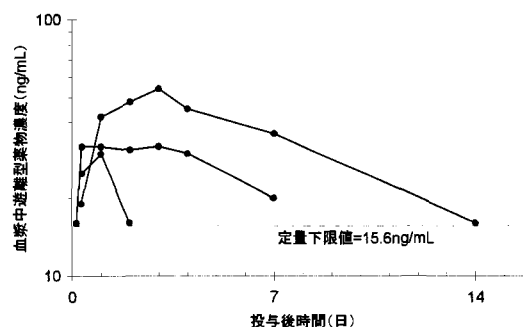


図 本剤 2mg を硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移 (N=3, 定量下限値を上回った症例)

表 本剤 2mg を硝子体内投与後の薬物動態学的パラメータ (N=6)

パラメータ	N / N>LLOQ <sup>※1</sup>	平均±標準偏差 (範囲)
$C_{max}$ (ng/mL)	6/3	19.3±22.8 <sup>※2</sup> (0-54.0)
$t_{max}$ (day)	3	1.43±1.46 (0.253-3.07)
AUC (0- $t_{last}$ ) (ng·day/mL)	6/3	119±190 <sup>※2</sup> (0-474)
MRT (0- $t_{last}$ ) (day)	6/3	1.66±2.37 <sup>※2</sup> (0-5.75)

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤 2mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与 1 週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ  $2.21±6.24$ ng/mL (範囲: 0-19.6ng/mL, N/N>LLOQ<sup>※1</sup>=26/3) 及び  $5.20±9.32$ ng/mL (範囲: 0-35.0ng/mL, N/N>LLOQ<sup>※1</sup>=143/36)であった<sup>2)</sup>。4 週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった<sup>2)</sup>。

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者に本剤 2mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した<sup>3,4)</sup>。

※1: 被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値 (15.6ng/mL) を上回った被験者数

※2: 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の被験者を 0 として算出した平均±標準偏差

<参考>

分布

有色ウサギにアフリベルセプト 1mg(0.5mg/眼)を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491 μg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8 μg/g 及び36.2 μg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115～132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1,000分の1であった<sup>2)</sup>。

■臨床成績

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験2試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。[VIEW 1試験(海外第Ⅲ相試験)、VIEW 2試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験)]。

(1) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW 2 試験)<sup>2, 6, 7)</sup>

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持<sup>\*</sup>されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%[日本人100%]、ラニズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%[日本人96.0%]であった(下表参照)。ラニズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1%[-4.8%～2.6%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された。

※:ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

表 VIEW2試験における有効性及び投与回数(1年目及び2年目の成績)

		本剤8週ごと	本剤1週ごと	本剤1週ごと	ラニズマブ
		2mg投与群	2mg投与群	0.5mg投与群	0.5mg投与群
32週目(1年目)の視力評価 維持されていた患者の割合(%)	全集団	95.6 (259/270)	95.6 (262/274)	96.1 (258/268)	94.4 (254/269)
	日本人	100	100	99	96.0
	集団	(24/24)	(24/24)	(23/23)	(24/25)
32週目(1年目)の最終 矯正視力スコアの平均 変化量(標準偏差)	全集団	8.9 ± 14.4 (309)	7.6 ± 12.6 (309)	9.7 ± 14.1 (296)	9.1 ± 13.5 (294)
	日本人	16.9 ± 11.1	6.5 ± 8.1	15.9 ± 16.6	9.4 ± 13.0
	集団	(25)	(26)	(25)	(25)
64週目(2年目)の最終 矯正視力スコアの平均 変化量(標準偏差)	全集団	8.1 ± 16.6 (309)	6.0 ± 14.9 (309)	8.1 ± 15.8 (296)	8.7 ± 16.0 (294)
	日本人	10.5 ± 13.2	7.3 ± 15.9	16.0 ± 11.3	7.3 ± 18.2
	集団	(25)	(26)	(25)	(25)
1年目の 投与回数(標準偏差)	全集団	7.8 ± 1.2	12.2 ± 2.2	12.3 ± 2.1	12.1 ± 1.8
	日本人	7.7 ± 1.2	12.0 ± 1.7	12.1 ± 2.1	12.0 ± 1.5
	集団	(25)	(26)	(25)	(25)
2年目の 投与回数(標準偏差)	全集団	4.9 ± 1.8	8.9 ± 1.9	4.5 ± 2.3	4.7 ± 2.3
	日本人	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.7	3.5 ± 1.7	4.5 ± 2.4
	集団	(25)	(26)	(25)	(25)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

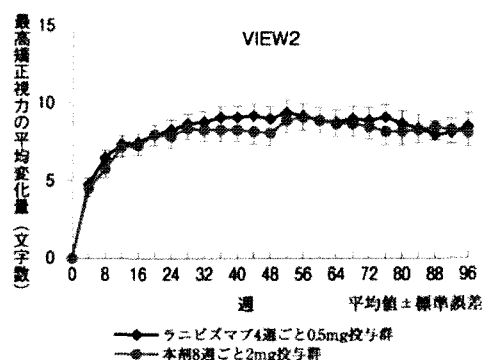


図 VIEW2試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

(2) 海外第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験)<sup>6, 8)</sup>

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持<sup>\*</sup>されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった(下表参照)。ラニズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7%[-4.5%～3.1%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された。

※:ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

表 VIEW1 試験における有効性及び投与回数 (1 年目及び 2 年目の成績)

	本剤 8 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 0.5mg 投与群	ラニベスタブ 0.5mg 投与群
24 週目 (1 年) の視力が 2 倍以上向上した患者の割合 (%) (FAS)	95.1 (250/265)	95.1 (271/285)	95.9 (259/270)	94.4 (254/269)
24 週目 (1 年) での最高矯正視力スコアの平均変化量 ± 標準偏差 (FAS, LOCF)	7.9 ± 13.00 (304)	10.9 ± 13.77 (304)	6.9 ± 13.41 (301)	8.1 ± 13.25 (304)
24 週目 (1 年) での最高矯正視力スコアの平均変化量 ± 標準偏差 (FAS, LOCF)	7.1 ± 16.8 (301)	9.3 ± 16.9 (304)	6.1 ± 14.6 (301)	7.3 ± 17.1 (304)
1 年目の投与回数 ± 標準偏差 (FAS)	7.6 ± 1 (304)	12.8 ± 1 (304)	12.1 ± 2 (301)	12.1 ± 2 (304)
2 年目の投与回数 ± 標準偏差 (FAS, LOCF)	4.2 ± 1.73 (304)	4.0 ± 1.33 (304)	4.5 ± 2.18 (301)	4.5 ± 2.17 (304)

( ) 内は該当例数/評価例数又は評価例数

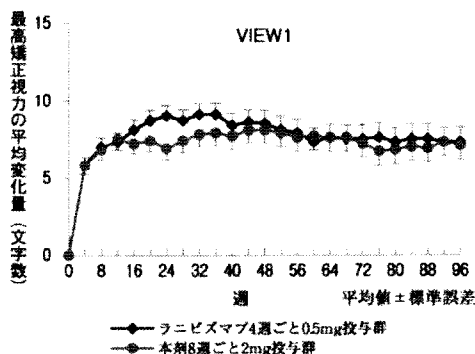


図 VIEW1 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数) の推移

## 2. 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第 III 相試験 2 試験を実施した [GALILEO 試験 (日本人を含む第 III 相国際共同試験, COPERNICUS 試験 (海外第 III 相試験))]. GALILEO 試験では、本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与<sup>\*1</sup>を行い、一方、対照群は 48 週目まで 4 週ごとに Sham 注射<sup>\*2</sup>し、その後は PRN 投与<sup>\*3</sup>を行った。COPERNICUS 試験では、本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与<sup>\*4</sup>を行い、一方、対照群は 20 週目までは 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与<sup>\*4</sup>を行った。

※1: 24 から 48 週目までは 4 週ごとに、52 週目以降は 8 週ごとに再投与基準に従って本剤 2mg を投与又は Sham 注射を行った

### <再投与基準>

#### 悪化した場合 (両試験共通)

・OCT (光干渉断層撮影) による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上の低下

・OCT による中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも 50µm を超える増加

・OCT により検出される網膜の新規又は遷延性の囊胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が 250µm 以上の遷延性びまん性浮腫

### 改善した場合 (GALILEO 試験)

・最高矯正視力スコアが前回来院時から 5 文字以上改善、並びに OCT の中心サブフィールド (中心窩から直径 1mm の範囲) に網膜浮腫が存在しない

### 改善した場合 (COPERNICUS 試験)

・最高矯正視力スコアが前回来院時から 5 文字以上改善

※2: 硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3: 52 週目においては、治験担当医師が投与すべきでない判断する場合を除いて、本剤 2mg の投与を行った。その後、60 週目と 68 週目は再投与基準に従って本剤 2mg を投与又は Sham 注射を行った

※4: 24 から 48 週目までは 4 週ごとに、52 週目以降は 12 週ごとに再投与基準に従って本剤 2mg を投与した。また、52 週目以降は、本剤 2mg を投与しなかった場合は、Sham 注射は実施しなかった

### (1) 日本人を含む第 III 相国際共同試験 (GALILEO 試験) (3, 4, 9)

主要評価項目である ETDRS 視力表により 24 週目に最高矯正視力で 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS 解析) は、対照群 22.1% に対し、本剤 2mg 投与群で 60.2%、群間差は 38.3% (95%信頼区間: 24.4~52.1%) であり、本剤群が有意に優れていることが示された [p<0.0001, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定]。日本人集団においても、対照群 12.5% に対し、本剤 2mg 投与群で 61.5%、群間差は 49.0% (95%信頼区間: 3.93~80.04%) であった。また 52 週目でも、対照群 32.4% に対し、本剤 2mg 投与群で 60.2%、群間差は 27.9% (95%信頼区間: 13.0~42.7%) であり、日本人集団においても、対照群 25.0% に対し、本剤 2mg 投与群で 69.2%、群間差は 44.2% (95%信頼区間: -1.57~77.36%) であった (下表参照)。

表 GALILEO 試験における有効性及び投与回数 (24 週目、52 週目及び 76 週目の成績)

	対照群 <sup>*1</sup>	本剤 2mg 投与群 <sup>*2</sup>
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
日本人集団	12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ± 標準偏差 (LOCF, FAS)	3.3 ± 14.1 (68)	18.0 ± 12.2 (103)
日本人集団	0.6 ± 10.9 (8)	17.3 ± 11.5 (13)
24 週目までの投与回数 ± 標準偏差 (FAS)	5.3 ± 1.5	5.7 ± 0.9
日本人集団	4.1 ± 2.1	6.0 ± 0.0
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF, FAS)	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
日本人集団	25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ± 標準偏差 (LOCF, FAS)	3.8 ± 16.1 (68)	16.9 ± 14.8 (103)
日本人集団	3.3 ± 14.3 (8)	15.9 ± 13.5 (13)
52 週目までの投与回数 ± 標準偏差 (FAS)	10.5 ± 4.2	11.8 ± 2.8
日本人集団	7.6 ± 6.8	12.2 ± 1.9
76 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ± 標準偏差 (LOCF, FAS)	6.2 ± 17.7 (68)	13.7 ± 17.8 (103)
日本人集団	4.1 ± 14.6 (8)	14.0 ± 17.1 (13)

( ) 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 48 週目まで 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与

※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与  
 ※3: 24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした。

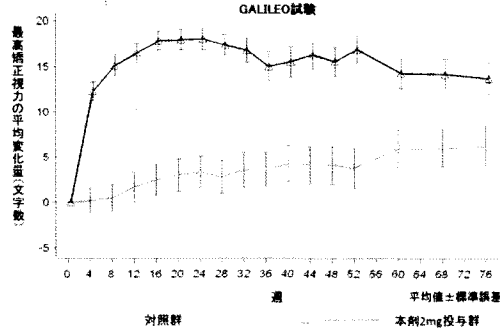


図 GALILEO試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

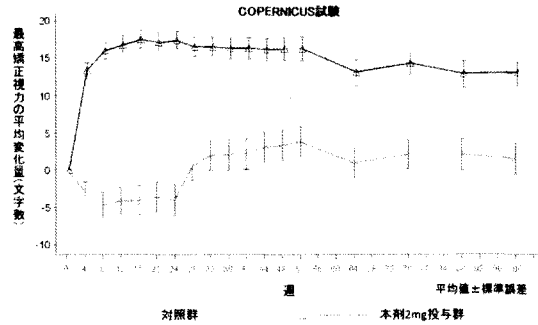


図 COPERNICUS試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

(2) 海外第Ⅲ相試験 (COPERNICUS 試験) 10, 11, 12)

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS解析)は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%(95%信頼区間: 33.0~56.6%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された(p<0.0001, CMH検定)。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%(95%信頼区間: 11.8~40.1%)であった(下表参照)。

表 COPERNICUS試験における有効性及び投与回数(24週目, 52週目及び100週目の成績)

	対照群 <sup>※1</sup>	本剤2mg投与群 <sup>※2</sup>
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF <sup>※3</sup> , FAS)	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	5.3±1.33	5.8±0.66
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF <sup>※3</sup> , FAS)	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	10.6±3.85	12.2±2.07
100週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF <sup>※3</sup> , FAS)	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与  
 ※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与  
 ※3: 24週目までに早期中止し、かつ本剤2mg投与又はSham注射の回数が5回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した。

■薬効薬理

1. 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は、ヒト VEGF 受容体1及び2の細胞外ドメインをヒト IgG1のFcドメインに結合した組換え融合糖蛋白質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子(PlGF)<sup>13,14)</sup>に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告<sup>15)</sup>されている VEGF-Bにも結合する。アフリベルセプトのヒト VEGF-A<sub>165</sub>、VEGF-A<sub>121</sub>、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数(K<sub>d</sub>)は、それぞれ 0.5pM, 0.36pM, 1.9pM 及び 39pM であった(*in vitro*)<sup>16,17)</sup>。

2. 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルは眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した<sup>18,19,20)</sup>。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した<sup>20)</sup>。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: アフリベルセプト(遺伝子組換え)

Aflibercept(Genetical Recombination)

分子式: C<sub>4330</sub>H<sub>6812</sub>N<sub>1168</sub>O<sub>1306</sub>S<sub>32</sub>  
 (蛋白質部分, 2量体)

分子量: 約 115,000

本質: ヒト VEGF 受容体1の第2 Igドメイン, ヒト VEGF 受容体2の第3 Igドメイン, 及びヒト IgG1のFcドメインからなる432アミノ酸残基のサブユニット2分子から構成される遺伝子組換え融合糖蛋白質

■取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

## ■包装

アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL

1 キット

## ■主要文献

- 1) Dicioccio, T. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)](2010)
- 2) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2011)
- 3) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[24週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 4) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[52週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 5) Struble, C. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(分布)](2008)
- 6) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間, 併合解析)](2012)
- 7) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間, 日本人)](2012)
- 8) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(海外データ)](2011)
- 9) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[76週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2013)
- 10) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(24週, 海外データ)](2012)
- 11) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(52週, 海外データ)](2012)
- 12) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(100週, 海外データ)](2012)
- 13) Luttun, A. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428(2002)
- 14) Cao, Y. et al. : Sci. Signal. 2 : rel(2009)
- 15) Zhong, X. et al. : Mol. Vis. 17 : 492(2011)
- 16) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2008)
- 17) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2011)
- 18) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666(2004)
- 19) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009(2010)
- 20) Nork, T.M. et al. : Arch. Ophthalmol. 129 : 1042(2011)

## ■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

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

## ■製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室  
TEL 0120-921-839 06-6321-7056  
受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

販売元 参天製薬株式会社  
大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号



(新聞発表用)

1	販 売 名	注射用オノアクト 50
2	一 般 名	ランジオロール塩酸塩
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中ランジオロール塩酸塩として 50mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. <u>手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置:</u> <u>心房細動, 心房粗動, 洞性頻脈</u> ランジオロール塩酸塩として, 1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後, 0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する. 投与中は心拍数, 血圧を測定し 0.01~0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する.</p> <p>2. <u>手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置:</u> <u>心房細動, 心房粗動, 洞性頻脈</u> ランジオロール塩酸塩として, 1 分間 0.06mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後, 0.02mg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する. 5~10 分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は, 1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後, 0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する. 投与中は心拍数, 血圧を測定し 0.01~0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する.</p> <p>3. <u>心機能低下例における下記の頻脈性不整脈:</u> <u>心房細動, 心房粗動</u> <u>ランジオロール塩酸塩として, 1<math>\mu</math>g/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する. 投与中は心拍数, 血圧を測定し 1~10<math>\mu</math>g/kg/min の用量で適宜調節する.</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>

6	効能・効果	<p>1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動，心房粗動，洞性頻脈</p> <p>2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動，心房粗動，洞性頻脈</p> <p>3. <u>心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：</u> <u>心房細動，心房粗動</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：医療用医薬品（4）新効能医薬品 医療用医薬品（6）新用量医薬品</p> <p>・添付文書（案）は，別紙として添付。 本剤は短時間作用型 <math>\beta_1</math> 選択的遮断剤である。</p>

\*\*20〇年〇月改訂 (第〇版)  
\*20〇年〇月改訂

短時間作用型β<sub>1</sub>選択的遮断剤

日本標準商品分類番号 872123

劇薬、処方せん医薬品<sup>(注)</sup>

注射用 **オノアクト<sup>®</sup>50**

《ONOACT<sup>®</sup>》

注射用ランジオロール塩酸塩

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示 (3年)

承認番号	21400AMZ00521
薬価収載	2002年 8月
販売開始	2002年 9月
再審査結果	2011年 12月
効能追加	20〇年 〇月
国際誕生	2002年 7月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

〈共通〉

- (1) 心原性ショックの患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- (3) 房室ブロック (Ⅱ度以上)、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者 [刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。]
- (4) 肺高血圧症による右心不全のある患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]
- (5) 未治療の褐色細胞腫の患者 [「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

うっ血性心不全のある患者 [心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。]

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

〈共通〉

本剤は、予防的には使用しないこと。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

- (1) 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去が重要であることに十分留意するとともに、本剤の効果が心拍数の減少作用であることを踏まえて、本剤は緊急処置として必要に応じて使用すること。〔「重要な基本的注意」の手術時・手術後の項(2)参照〕
- (2) 手術後の使用においては、ICU、CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、循環動態の評価、不整脈診断及び呼吸・循環等の全身管理の十分な経験を持つ医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を原則として5分間隔で、必要ならば頻回に行うこと。〔「重要な基本的注意」の共通の項(1)及び手術時・手術後の項(1)参照〕

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

心機能低下例の使用においては、ICU、CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において、心不全治療の経験が十分にある医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、心不全が悪化するおそれがあるため、経皮的酸素飽和度をモニターする等、心不全の増悪に留意すること。心不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与や大動脈バルーンポンピング、経皮的心肺補助装置を施行する等、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の共通の項(1)、(2)及び心機能低下例の項(1)参照〕

【組成・性状】

販売名	注射用オノアクト 50
成分・含量 (1バイアル中)	ランジオロール塩酸塩 50mg
添加物 (1バイアル中)	D-マンニトール 50mg pH調節剤
剤形	注射剤(バイアル)
pH	5.5~6.5 (本品1バイアルに注射用水5mLを加えて溶かした液)
浸透圧比	約0.8 (本品1バイアルに注射用水2mLを加えて溶かした液)
性状	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品

【効能・効果】

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：  
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：  
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：  
心房細動、心房粗動

【用法・用量】

1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：  
**心房細動、心房粗動、洞性頻脈**  
ランジオロール塩酸塩として、1分間0.125mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/minの速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01~0.04mg/kg/minの用量で適宜調節する。
2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：  
**心房細動、心房粗動、洞性頻脈**  
ランジオロール塩酸塩として、1分間0.06mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/minの速度で静脈内持続投与を開始する。5~10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間0.125mg/kg/minの速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/minの速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01~0.04mg/kg/minの用量で適宜調節する。

注) 処方せん医薬品：注意・医師等の処方せんにより使用すること

3. 心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：

心房細動、心房粗動

ランジオロール塩酸塩として、 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し $1\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の用量で適宜調節する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

〈共通〉

- (1) 目標とする心拍数に調節した後は、循環動態、特に血圧低下に注意し、本剤を心拍数の維持に必要な最低の速度で持続投与すること。
- (2) 手術後及び心機能低下例の使用においては、本剤投与により血圧低下（収縮期血圧  $90\text{mmHg}$  を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（心拍数  $60$  回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか投与を中止すること。
- (3) 褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、 $\alpha$  遮断剤を投与した後に本剤を投与し、常に  $\alpha$  遮断剤を併用すること。
- (4) 手術時、手術後及び心機能低下例の用法・用量がそれぞれ異なることに留意すること。
- (5) 本剤投与に際しては、下記の体重別静脈内持続投与速度表を参考にすること。

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

本剤を再投与する際の投与間隔は  $5\sim 15$  分間を目安とすること。なお、再投与は用法・用量に従って実施すること。（「臨床成績」の 1. 手術時の項(4)、「薬物動態」の項参照）

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節すること（臨床試験では、原則  $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で増減することとされた。）

〈体重別静脈内持続投与速度表〉

精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）を使用する場合：表内の単位は投与速度を表示

〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

①本剤  $50\text{mg}$  を  $5\text{mL}$  に溶解した場合

投与時期 投与量	用法・用量		適宜調整
	投与開始から1分間	投与開始1分後以降	
体重	$0.125\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.04\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.01\sim 0.04\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$
30kg	$22.5\text{mL}/\text{時}$	$7.2\text{mL}/\text{時}$	$1.8\sim 7.2\text{mL}/\text{時}$
40kg	$30.0\text{mL}/\text{時}$	$9.6\text{mL}/\text{時}$	$2.4\sim 9.6\text{mL}/\text{時}$
50kg	$37.5\text{mL}/\text{時}$	$12.0\text{mL}/\text{時}$	$3.0\sim 12.0\text{mL}/\text{時}$
60kg	$45.0\text{mL}/\text{時}$	$14.4\text{mL}/\text{時}$	$3.6\sim 14.4\text{mL}/\text{時}$
70kg	$52.5\text{mL}/\text{時}$	$16.8\text{mL}/\text{時}$	$4.2\sim 16.8\text{mL}/\text{時}$

②本剤  $50\text{mg}$  を  $20\text{mL}$  に溶解した場合

投与時期 投与量	用法・用量		適宜調整
	投与開始から1分間	投与開始1分後以降	
体重	$0.125\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.04\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.01\sim 0.04\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$
30kg	$90.0\text{mL}/\text{時}$	$28.8\text{mL}/\text{時}$	$7.2\sim 28.8\text{mL}/\text{時}$
40kg	$120.0\text{mL}/\text{時}$	$38.4\text{mL}/\text{時}$	$9.6\sim 38.4\text{mL}/\text{時}$
50kg	$150.0\text{mL}/\text{時}$	$48.0\text{mL}/\text{時}$	$12.0\sim 48.0\text{mL}/\text{時}$
60kg	$180.0\text{mL}/\text{時}$	$57.6\text{mL}/\text{時}$	$14.4\sim 57.6\text{mL}/\text{時}$
70kg	$210.0\text{mL}/\text{時}$	$67.2\text{mL}/\text{時}$	$16.8\sim 67.2\text{mL}/\text{時}$

〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

①本剤  $50\text{mg}$  を  $5\text{mL}$  に溶解した場合

投与時期 投与量	開始用量		最大用量	
	投与開始から1分間	投与開始1分後以降	投与開始から1分間	投与開始1分後以降
体重	$0.06\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.02\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.125\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.04\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$
30kg	$10.8\text{mL}/\text{時}$	$3.6\text{mL}/\text{時}$	$22.5\text{mL}/\text{時}$	$7.2\text{mL}/\text{時}$
40kg	$14.4\text{mL}/\text{時}$	$4.8\text{mL}/\text{時}$	$30.0\text{mL}/\text{時}$	$9.6\text{mL}/\text{時}$
50kg	$18.0\text{mL}/\text{時}$	$6.0\text{mL}/\text{時}$	$37.5\text{mL}/\text{時}$	$12.0\text{mL}/\text{時}$
60kg	$21.6\text{mL}/\text{時}$	$7.2\text{mL}/\text{時}$	$45.0\text{mL}/\text{時}$	$14.4\text{mL}/\text{時}$
70kg	$25.2\text{mL}/\text{時}$	$8.4\text{mL}/\text{時}$	$52.5\text{mL}/\text{時}$	$16.8\text{mL}/\text{時}$

②本剤  $50\text{mg}$  を  $20\text{mL}$  に溶解した場合

投与時期 投与量	開始用量		最大用量	
	投与開始から1分間	投与開始1分後以降	投与開始から1分間	投与開始1分後以降
体重	$0.06\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.02\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.125\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$	$0.04\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$
30kg	$43.2\text{mL}/\text{時}$	$14.4\text{mL}/\text{時}$	$90.0\text{mL}/\text{時}$	$28.8\text{mL}/\text{時}$
40kg	$57.6\text{mL}/\text{時}$	$19.2\text{mL}/\text{時}$	$120.0\text{mL}/\text{時}$	$38.4\text{mL}/\text{時}$
50kg	$72.0\text{mL}/\text{時}$	$24.0\text{mL}/\text{時}$	$150.0\text{mL}/\text{時}$	$48.0\text{mL}/\text{時}$
60kg	$86.4\text{mL}/\text{時}$	$28.8\text{mL}/\text{時}$	$180.0\text{mL}/\text{時}$	$57.6\text{mL}/\text{時}$
70kg	$100.8\text{mL}/\text{時}$	$33.6\text{mL}/\text{時}$	$210.0\text{mL}/\text{時}$	$67.2\text{mL}/\text{時}$

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

本剤  $50\text{mg}$  を  $50\text{mL}$  に溶解した場合

投与量	用法・用量	
	投与開始時	適宜調整
体重	$1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	$1\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
30kg	$1.8\text{mL}/\text{時}$	$1.8\sim 18.0\text{mL}/\text{時}$
40kg	$2.4\text{mL}/\text{時}$	$2.4\sim 24.0\text{mL}/\text{時}$
50kg	$3.0\text{mL}/\text{時}$	$3.0\sim 30.0\text{mL}/\text{時}$
60kg	$3.6\text{mL}/\text{時}$	$3.6\sim 36.0\text{mL}/\text{時}$
70kg	$4.2\text{mL}/\text{時}$	$4.2\sim 42.0\text{mL}/\text{時}$

〔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）

〈共通〉

- (1) 気管支痙攣性疾患の患者〔本剤は  $\beta_1$  受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも  $\beta_2$  受容体遮断作用も有することから、気管支筋収縮作用により、痙攣症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。〕
- (2) コントロール不十分な糖尿病患者〔低血糖症状としての頻脈等の交感神経系反応をマスクするおそれがある。〕
- (3) 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重篤な血液、肝、腎機能障害のある患者〔薬剤の代謝、排泄に影響を受けるおそれがある。〕
- (5) 末梢循環障害のある患者（壊疽、レイノー症候群、間歇性跛行等）〔本剤は  $\beta_1$  受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも  $\beta_2$  受容体遮断作用も有することから、末梢血管の拡張を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 大量出血や脱水症状等により循環血液量が減少している患者〔本剤投与により血圧低下をきたしやすい。〕

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

左室収縮機能障害のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕

〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

非代償性心不全の患者〔代償性心不全の患者よりも、心不全が増悪するおそれがあり、重篤な状態に陥るお

それがさらにある。]

## 2. 重要な基本的注意

### 〈共通〉

- (1) 心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターしながら投与すること。血圧低下又は徐脈を認めた場合等は減量あるいは投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。〔「過量投与」の項参照〕また、PQ時間が過度に延長した場合、投与を中止すること。
- (2) 心筋虚血のリスクのある患者では、心拍数減少の有益性が血圧低下の危険性を上回ると判断された場合にのみ適用を考慮すること。
- (3) 狭心症の患者で類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）の投与を急に中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されている。本剤の投与を中止する場合においても観察を十分に行うこと。
- (4) 心房細動及び心房粗動に対する使用に際しては、本剤の効果が心拍数の減少であることに留意し、頻脈性（型）であることを確認すること。〔「臨床成績」の2. 手術後の項(2)の試験成績を参照〕
- (5) 本剤の心拍数の減少効果は、投与終了後、速やかに減弱するものの、この効果の消失には投与終了後30～60分を要することに留意すること。〔「臨床成績」の1. 手術時の項(3)参照〕

### 〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

- (1) 大侵襲手術後等の心拍出量が低下している患者に本剤を投与する場合、本剤投与開始前の心機能を慎重に観察するとともに、心電図による監視、血圧の測定に加え、心拍出量及び血液ガス等の心機能をモニターし、患者の全身状態を十分管理しながら投与すること。
- (2) 洞性頻脈に対して本剤を投与する場合は、心筋虚血や心不全等の発生及びその悪化のおそれのある患者における頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患、合併症の内容、手術前の状態及び手術内容等の事前の患者情報を精査した上で、頻脈の治療が必要とされる場合にのみ適用を考慮すること。
- (3) 心不全の徴候又は症状が見られた場合は本剤を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与前に適切な緊急措置が可能となるように準備しておくこと。必要に応じてアトロピン、 $\beta_1$ 刺激剤、輸液や昇圧剤等を準備しておくことが望ましい。
- (4) 手術時の使用においては、本剤は緊急治療を要する場合に短期間のみ適応すること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、本剤投与5～10分を目安として、目標とする心拍数の低下が得られない場合は、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 手術後の使用においては、本剤は緊急治療を要する場合に短期間のみ適応すること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要が無くなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、本剤投与5～10分を目安として、目標とする心拍数の低下が得られない場合は、最大用量に増量するか、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

- (1) 本剤の投与により心不全が悪化するおそれがあり、重篤な状態に陥るおそれがあるため、心不全の悪化に常に注意すること。
- (2) 患者の状態を十分観察し、治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと。また、本剤を10 $\mu$ g/kg/minの速度まで増量しても目標とする心拍数の低下が得られない場合は、本剤投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の減量・中止時に、患者の状態に応じて経口 $\beta$ 遮断剤への切り替えを考慮すること。

## 3. 相互作用

### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤</b> レセルピン等	交感神経系の過剰の抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	レセルピン等のカテコールアミン枯渇剤が投与されている時に $\beta$ 遮断剤のカテコールアミン遮断作用が加わると交感神経活性が過度に低下するおそれがある。
<b>血糖降下剤</b> インスリン等	低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、心拍数を増加させるが、心臓の $\beta_1$ 受容体が遮断されていると、心拍数の増加が起きず、頻脈のような低血糖症状がマスクされるおそれがある。
<b>カルシウム拮抗剤</b> ベラパミル ジルチアゼム等	相互に作用が増強されるおそれがある。うっ血性心不全のおそれのある患者、洞房ブロック、房室ブロックのある患者では重度の低血圧、徐脈、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	カルシウム拮抗剤と $\beta$ 遮断剤は共に心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。
<b>ジギタリス製剤</b>	房室伝導時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ジギタリス製剤と $\beta$ 遮断剤は共に房室伝導時間の延長作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。
<b>クラスⅠ抗不整脈剤</b> ジソピラミド プロカインアミド アジマリン等 <b>クラスⅢ抗不整脈剤</b> アミオダロン ニフェカラン ト等	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	クラスⅠ抗不整脈剤及びクラスⅢ抗不整脈剤は刺激伝導系に対する抑制作用を有するので、これらの薬剤との併用で過度の心機能抑制作用が起こるおそれがある。
<b>クロニジン</b>	クロニジン投与中止後のリバウンド現象（血圧上昇）を増強する可能性がある。手術前数日以内にクロニジンを投与中止した場合には、本剤の投与を慎重に行うこと。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。 $\beta$ 遮断剤を投与すると、カテコールアミンによる $\alpha$ 刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強されるおそれがある。
<b>交感神経刺激剤</b> エピネフリン等	血管収縮により、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	$\alpha$ 、 $\beta$ 刺激作用を有する薬剤の場合には、本剤により交感神経刺激剤の $\beta$ 刺激作用が抑制され、 $\alpha$ 刺激作用が優位となり、血管収縮が起こるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリンエステラーゼ阻害剤 ネオスチグミン ジスチグミン臭化 エドロホニウム 塩化物等	本剤の代謝を阻害し、作用が増強及び作用時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤はエステラーゼで代謝されるため、これらの薬剤との併用により本剤の作用が増強及び作用時間が延長するおそれがある。
フェンタニル クエン酸塩 プロポフォル	徐拍作用を増強するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	フェンタニルクエン酸塩及びプロポフォルは徐拍作用を持つ麻酔薬であり、これら薬剤との併用により、徐拍作用が増強するおそれがある。
プロカイン スキサメトニウム	本剤及び他剤の作用時間が延長することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	同一の酵素によって代謝されるため、拮抗的な阻害を受けるものと推測される。ヒト血漿を用いた <i>in vitro</i> 試験結果から、スキサメトニウムとの併用で本剤の血中濃度が最大 20%程度上昇する可能性がある。

#### 4. 副作用

##### 〈手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

承認時の臨床試験において 513 名中 80 名 (15.6%) に 96 件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 60 名 (11.7%)、徐脈 3 名 (0.6%)、ST 低下 2 名 (0.4%)、ショック 1 名 (0.2%)、白血球増多 2 名 (0.4%)、ALT (GPT) 上昇 4 名 (0.8%)、AST (GOT) 上昇 3 名 (0.6%)、総ビリルビン上昇 3 名 (0.6%)、LDH 上昇 2 名 (0.4%) 等であった。(承認時)

製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査において 650 名中 47 名 (7.2%) に 52 件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 29 名 (4.5%)、徐脈 5 名 (0.8%)、AST (GOT) の上昇 4 名 (0.6%)、肝機能異常 3 名 (0.5%)、ビリルビン上昇 2 名 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)

##### 〈手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

承認時の臨床試験において 239 名中 66 名 (27.6%) に 100 件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 38 名 (15.9%)、心停止 1 名 (0.4%)、血小板減少 2 名 (0.8%)、ALT (GPT) 上昇 7 名 (2.9%)、AST (GOT) 上昇 6 名 (2.5%)、総ビリルビン上昇 8 名 (3.3%)、 $\gamma$ -GTP 上昇 7 名 (2.9%)、アルカリホスファターゼ上昇 5 名 (2.1%)、LDH 上昇 4 名 (1.7%)、BUN 上昇 3 名 (1.3%)、尿酸上昇 2 名 (0.8%)、クレアチニン上昇 2 名 (0.8%) 等であった。(承認時)

製造販売後の特定使用成績調査において 607 名中 54 名 (8.9%) に 58 件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 37 名 (6.1%)、徐脈 4 名 (0.7%)、ALT (GPT) の上昇 2 名 (0.3%)、肝機能異常 2 名 (0.3%)、ビリルビン上昇 2 名 (0.3%)、LDH 上昇 2 名 (0.3%) 等であった。(2010 年 9 月 第 12 回安全性定期報告時)

##### 〈心機能低下例における頻脈性不整脈〉

承認時の臨床試験において 93 名中 8 名 (8.6%) に 10 件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。副作用の内訳は、低血圧・血圧低下・収縮期血圧低下 4 名 (4.3%)、呼吸音異常 1 名 (1.1%)、喘息 1 名 (1.1%)、ALT (GPT) 増加 1 名 (1.1%)、AST (GOT) 増加 1 名 (1.1%)、発熱 1 名 (1.1%)、C-反応性蛋白増加 1 名 (1.1%) であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック  
ショック (過度の血圧低下) があらわれることがある (0.05%) ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈  
心停止 (0.1%)、完全房室ブロック (頻度不明\*)、洞停止 (0.05%)、高度徐脈 (0.1%) 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。
- 3) 心不全  
心不全の急激な増悪があらわれるおそれがある (頻度不明\*) ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	1~10%未満	1%未満
循環器 <sup>注)</sup>	血圧低下	徐脈、ST 低下、肺動脈圧上昇
呼吸器 <sup>注)</sup>		喘息、低酸素血症
肝 臓		AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇
その他		白血球増多、血小板減少、アルカリホスファターゼ上昇、LDH 上昇、BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇

※：頻度不明は自発報告による。

注)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では十分に患者の状態を観察しながら投与すること。  
[高齢者では生理機能が低下していることが多く、本剤の作用が強く発現するおそれがある。]

#### 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

#### 7. 小児等への投与

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

過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたした場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。更に、必要に応じて下記等の適切な処置を行うこと。

血圧低下：輸液の投与や吸入麻酔剤の濃度を下げる等の処置を行う。更に、必要に応じて、昇圧剤を投与するが、交感神経刺激剤を用いる場合は $\alpha$ 刺激作用が優位に発現することによる過度の昇圧に注意して投与すること。

徐 脈：アトロピンを投与し、更に必要に応じて $\beta_1$ 刺激薬 (ドブタミン等) や輸液等を投与する。

#### 9. 適用上の注意

- (1) 投 与 時：
  - 1) 本剤は輸液以外の薬剤とは別経路で投与すること。(患者の心拍数・血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要がある。)
  - 2) 精密持続点滴装置 (シリンジポンプ又は輸液ポンプ) の誤操作により、過量投与の可能性があるので、投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。

(2) 調製方法：

本剤は、1バイアル(ランジオロール塩酸塩 50mg)を5mL以上の生理食塩液等で溶解する。  
10mg/mLを超える濃度で点滴すると、局所反応や皮膚壊死が発現するおそれがあるので、十分に注意すること。精密持続点滴装置使用に際しては、バッグあるいはシリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。

10. その他の注意

β遮断剤(プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等)服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 60分間静脈内持続投与(健康成人)

健康成人5名に0.04mg/kg/minで60分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与開始約15分後で定常に達し、投与60分後の全血中濃度(C<sub>60min</sub>)は1,008ng/mLを示し、AUCは59.34μg・min/mLである。投与終了後の血中半減期(T<sub>1/2</sub>)は3.96分であり、全身クリアランス(CL<sub>tot</sub>)は41.8mL/min/kg、分布容積(V<sub>d</sub>)は242mL/kgである。<sup>1)</sup>

C <sub>60min</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・min/mL)	T <sub>1/2</sub> (min)	CL <sub>tot</sub> (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> (mL/kg)
1008±303	59.34±12.49	3.96±0.46	41.8±8.3	242±67

平均値±標準偏差

(2) 1分間+60分間静脈内持続投与(健康成人)

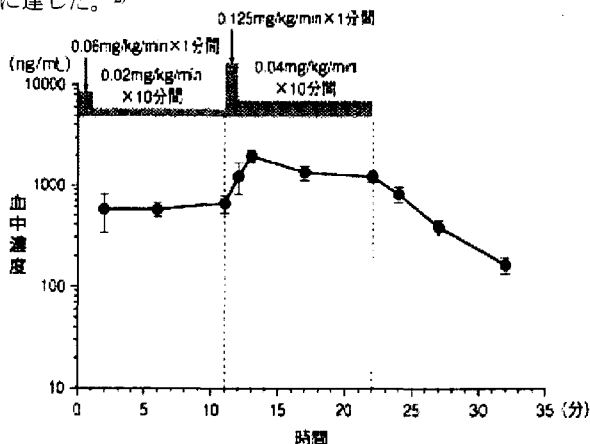
健康成人5名に0.25mg/kg/minで1分間投与後、0.04mg/kg/minで60分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与2分後で最高に達し、その全血中濃度(C<sub>max</sub>)は2,008ng/mLを示すが、その後全血中濃度は低下し、投与開始5分後にほぼ定常濃度となり、投与61分後の全血中濃度(C<sub>61min</sub>)は1,237ng/mLである。AUCは82.43μg・min/mL、投与終了後の血中半減期(T<sub>1/2</sub>)は3.47分である。<sup>1)</sup>

T <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>61min</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・min/mL)	T <sub>1/2</sub> (min)
2	2008±798	1237±329	82.43±23.52	3.47±0.44

平均値±標準偏差

(3) 2用量(1分間+10分間静脈内持続投与)漸増投与(健康成人)

健康成人6名に0.06mg/kg/minで1分間投与後、0.02mg/kg/minで10分間静脈内持続投与し、更に用量を切り替えて0.125mg/kg/minで1分間投与後、0.04mg/kg/minで10分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与開始2分後で速やかに定常に達し、用量切り替えの2分後(投与開始13分後)にC<sub>max</sub>に達した後、速やかに定常に達した。<sup>2)</sup>



C <sub>max(0-11min)</sub> (ng/mL)	T <sub>max(0-11min)</sub> (min)	C <sub>max(12-22min)</sub> (ng/mL)	T <sub>max(12-22min)</sub> (min)
704±119	3.5±3.7	1990±280	13±0
AUC <sub>0-∞</sub> (μg・min/mL)	C <sub>11min</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (min)	C <sub>22min</sub> (ng/mL)
27.8±3.4	655±136	3.5±0.3	1270±160

平均値±標準偏差

(4) 肝障害患者における薬物動態

肝障害患者6名(Child-Pugh分類A:5名、B:1名)及び健康成人6名に0.06mg/kg/minで1分間投与後、0.02mg/kg/minで60分間静脈内持続投与したとき、全血中濃度のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ1.42及び1.44倍、肝障害患者で高く推移したが、T<sub>1/2</sub>は4.0分であり、健康成人と差がないことが示された。<sup>3)</sup>

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>61min</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・min/mL)	T <sub>1/2</sub> (min)
肝障害患者	942±140	866±54	52.4±5.2	4.0±0.4
健康成人	665±119	641±125	36.3±3.6	4.0±1.5

平均値±標準偏差

2. 代謝

本剤はヒト肝臓及び血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。肝代謝クリアランスは肝血流が律速と考えられ、全身クリアランスの約半分を占める。また、*in vitro*の血漿中代謝半減期は4.1分であり、血漿中での代謝の寄与も大きい。ヒト肝臓における主代謝酵素はカルボキシエステラーゼ、ヒト血漿中における主代謝酵素は擬コリンエステラーゼであると推定された。<sup>4)</sup> また、本剤及びその代謝物(カルボン酸体、安息香酸体)はヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対してほとんど阻害活性を示さなかった(*in vitro*)。<sup>5)</sup>

3. 排泄

主排泄経路は尿中であり、健康成人に0.04mg/kg/minで60分間投与すると、投与24時間後までに約99%が尿中に排泄される。そのうち未変化体は8.7%であり、主要代謝物はカルボン酸体である。<sup>1)</sup>

4. 蛋白結合率

ヒト血清に対する蛋白結合率は1.5~7.0%である(*in vitro*、限外過法)。<sup>4)</sup>

【臨床成績】

1. 手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置

- プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、麻酔中に緊急治療を要する高血圧症、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化等を有する患者における上室性頻脈性不整脈に対する短期心拍数調節薬としての有用性が確認された。<sup>6,7)</sup>
- 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤投与前に比べ心拍数が20%以上減少した症例は117名中102名(87.2%)である。なお、対象とした上室性頻脈性不整脈の内訳は、洞性頻脈110名、心房細動7名であった。これらの臨床試験は、11分投与で実施されている。<sup>6-9)</sup>
- 第Ⅲ相二重盲検比較試験において、心拍数の減少効果は本剤投与2~3分後からプラセボに比べ有意となり、この効果は本剤投与中持続し、投与終了後30~60分で消失した。<sup>6,7)</sup>
- 本剤を複数回投与した10名において、再投与までの投与間隔は平均67.2分(最短25分、最長215分)であり、初回投与時と再投与時で本剤の有効性及び安全性に差異は認められていない。<sup>9)</sup>

## 2. 手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置

- (1) プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、手術後に緊急治療を要する高血圧症、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化等を有する心筋虚血の高リスク患者、又は心臓血管手術、開胸術、上腹部手術及び食道癌手術等の大侵襲手術後の上室性頻脈性不整脈に対する心拍数調節薬としての有用性が確認された。<sup>10)</sup>
- (2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤投与前に比べ心拍数が 20%以上減少かつ心拍数が 100 回/分未満に達した症例は、200 名中 98 名(49.0%)であり、不整脈の種類別では心房細動・心房粗動 75 名中 37 名(49.3%)、洞性頻脈 125 名中 61 名(48.8%)であった。<sup>10)~12)</sup> なお、後期第Ⅱ相試験<sup>12)</sup>及び第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>10)</sup>は手術後 7 日以内で実施されている。

## 3. 心機能低下例における頻脈性不整脈

- (1) 心機能低下例における頻脈性不整脈(心房細動・粗動)を対象に、ジゴキシンを対照とした単盲検比較試験を実施した。主要評価項目である治験薬投与開始 2 時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する 20%以上の徐拍化かつ心拍数 110 回/分未満を認めた被験者の割合(目標達成被験者の割合)において、本剤群は目標達成率を増加させた。なお、本剤は 1 μg/kg/min にて静脈内持続投与を開始し、原則 1 μg/kg/min の増減幅で適宜調節し、最大投与量として 10 μg/kg/min を超えないこととした。<sup>13)</sup>

投与群	目標達成 被験者の割合	調整解析 <sup>a)</sup>
		目標達成 被験者の割合
本剤群	48.8%(40/82名)	48.0%*
ジゴキシン群	13.3%(13/98名)	13.9%

a) 治験薬投与直前の心拍数及び治験薬投与前の左室駆出率を共変量とした線形確率モデルを用いて算出した。

\*: p<0.0001 (ジゴキシン群との比較)

- (2) 上記試験において、副次評価項目である各時点の心拍数において、本剤群は投与後速やかな心拍数低下作用を示した。<sup>13)</sup>

投与群	心拍数(回/分)			
	投与直前	30分後	1時間後	2時間後
本剤群	138.1 ±15.7	126.3 ±20.6	117.3 ±22.3*	110.2 ±19.2**
ジゴキシン群	138.0 ±15.0	128.3 ±19.3	125.4 ±20.4	122.3 ±20.5

平均値±標準偏差

\*: p=0.0003、\*\*: p<0.0001 (治験薬投与直前の心拍数及び治験薬投与前の左室駆出率を共変量とした共分散分析によるジゴキシン群との比較)

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

主に心臓に存在する β<sub>1</sub> 受容体に作用し、交感神経終末及び副腎髄質より遊離されるノルエピネフリン及びエピネフリンによる心拍数増加作用に拮抗することで抗不整脈作用を発現する。

### 2. 薬理作用

#### (1) β<sub>1</sub> 受容体選択性

- 1) ランジオロール塩酸塩の β<sub>1</sub> 及び β<sub>2</sub> 受容体に対する Ki 値は、それぞれ 62.1 及び 1,890 nM である (in vitro)。<sup>14)</sup>
- 2) ランジオロール塩酸塩の β<sub>1</sub> (摘出心房筋) 遮断作用及び β<sub>2</sub> (気管平滑筋) 遮断作用の pA<sub>2</sub> 値は、それぞれ 6.31 及び 3.91 である (in vitro)。<sup>15)</sup>

- 3) ランジオロール塩酸塩の α<sub>1</sub> 及び α<sub>2</sub> 受容体に対する Ki 値は、それぞれ 81.5 及び 180.1 μM であり、α 受容体にはほとんど作用しない (in vitro)。<sup>15)</sup>

#### (2) β 遮断作用の持続性

イソプロテレノール投与による心拍数増加に対して、ランジオロール塩酸塩は用量に応じた心拍数増加抑制作用を示し、抑制作用の消失半減期は 11 分から 18 分である (イヌ)。一方、同モデルにおいてプロプラノロール塩酸塩の抑制作用の消失半減期は 60 分以上である。<sup>15)</sup>

#### (3) 不整脈に対する作用

交感神経電気刺激誘発頻脈及びイソプロテレノール誘発頻脈、ハロセン・アドレナリン誘発の不整脈あるいはアコニチン誘発不整脈に対して、ランジオロール塩酸塩は用量に応じて抑制作用を示す (イヌ)。<sup>16)</sup>

#### (4) 頻脈時の心拍量減少に対する作用

アドレナリン投与による頻脈と低心拍量に対して、ランジオロール塩酸塩は心拍数を減少させることにより、心拍量の減少を改善する。この作用は、拍動時間が長くなることで一回拍出量が増加するためであると考えられるが、過量投与した場合には逆に心拍量を減少させる可能性がある (イヌ)。<sup>17)</sup>

#### (5) その他の作用

- 1) 膜安定化作用 (MSA : membrane stabilizing activity) 及び内因性交感神経刺激作用 (ISA : intrinsic sympathomimetic activity) は認められない (in vitro)。<sup>15), 18)</sup>
- 2) イソプロテレノール処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進に対して有意な変化を及ぼさない。一方、プロプラノロール塩酸塩はイソプロテレノール処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進を有意に抑制する (イヌ)。<sup>19)</sup>

#### (6) 薬力学的薬物相互作用

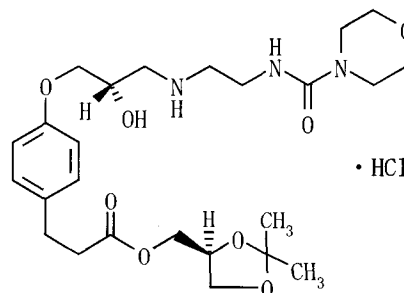
ジギタリス製剤、クラス I 抗不整脈剤、クラス III 抗不整脈剤、カルシウム拮抗剤及び麻酔剤との併用によって、ランジオロール塩酸塩の心拍数減少、PR 間隔延長、平均血圧低下のいずれかが相乗的に増強される (イヌ)。<sup>20)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ランジオロール塩酸塩 (Landiolol Hydrochloride)

化学名：(-)-[(S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 3-{4-[(S)-2-hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino) ethylaminolpropoxy] phenylpropionate monohydrochloride

構造式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> · HCl

分子量：546.05

性状：白色の結晶性の粉末で、水、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすい。

融点：約 125°C

分配係数：0.23 (pH6.0、n-オクタノール/緩衝液)

0.56 (pH7.0、n-オクタノール/緩衝液)

2.7 (pH8.0、n-オクタノール/緩衝液)

## 【包装】

注射用オノアクト 50 (50mg) : 5 パイアル、10 パイアル



### 【主要文献】

- 1) 中島光好ほか：臨床医薬，**16**：1531，2000
- 2) 村上 眞ほか：Drug Metab.Pharmacokinet.，**20**：337，2005
- 3) 高畑武功ほか：Drugs R D，**6**：385，2005
- 4) 恒川 健ほか：薬物動態，**12**：31，1997
- 5) 中出 進ほか：CYP 分子種への影響(社内資料)
- 6) 吉矢生人ほか：臨床医薬，**13**：4949，1997
- 7) 吉矢生人ほか：臨床医薬，**18**：1049，2002
- 8) 吉矢生人ほか：臨床医薬，**16**：1557，2000
- 9) 裏辻悠子ほか：臨床医薬，**13**：5009，1997
- 10) 妙中信之ほか：Am.J.Cardiovasc.Drugs，**13**：353，2013
- 11) 小野薬品工業：〈手術後〉前期第Ⅱ相試験成績(社内資料)
- 12) 妙中信之ほか：Clin Drug Investig.，**33**：505，2013
- 13) 永井良三ほか：Circ.J.，**77**：908，2013
- 14) 榊原陵治ほか：β 受容体に対する Ki 値(社内資料)
- 15) 代谷 務ほか：基礎と臨床，**31**：2913，1997
- 16) 代谷 務ほか：基礎と臨床，**31**：2925，1997
- 17) 代谷 務ほか：頻脈時の心拍出量減少改善作用(社内資料)
- 18) 村木克彦ほか：J.Pharmacol.Exp.Ther.，**278**：555，1996
- 19) 代谷 務ほか：基礎と臨床，**31**：2967，1997
- 20) 代谷 務ほか：薬力学的薬物相互作用(社内資料)

### 【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。

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

【製造販売】

 **小野薬品工業株式会社**  
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2

(新聞発表用)

1	販売名	ワンデュロパッチ 0.84 mg、同 1.7 mg、同 3.4 mg、同 5 mg、同 6.7 mg					
2	一般名	フェンタニル					
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社					
4	成分・含量	販売名	ワンデュロパッチ 0.84mg	ワンデュロパッチ 1.7mg	ワンデュロパッチ 3.4mg	ワンデュロパッチ 5mg	ワンデュロパッチ 6.7mg
		成分含量 (1枚中)	フェンタニル 0.84mg を含有	フェンタニル 1.7mg を含有	フェンタニル 3.4mg を含有	フェンタニル 5mg を含有	フェンタニル 6.7mg を含有
5	用法・用量	<p>本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。</p> <p>通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。</p> <p>初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mg のいずれかの用量を選択する。</p> <p>その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。</p>					
6	効能・効果	<p>非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）</p> <p>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌</p> <p>中等度から高度の慢性疼痛</p>					
7	備考	別添:添付文書案					

2012年12月版を基に作成(下線部:申請時変更箇所、—部:削除箇所)

貯法:室温保存  
使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号  
878219

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

劇薬  
麻薬  
処方せん医薬品\*

ワンデュロ®パッチ 0.84mg  
ワンデュロ®パッチ 1.7mg  
ワンデュロ®パッチ 3.4mg  
ワンデュロ®パッチ 5mg  
ワンデュロ®パッチ 6.7mg

OneDuro® Patch

フェンタニル経皮吸収型製剤

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg	6.7mg
承認番号	22200AMX00950000	22200AMX00951000	22200AMX00952000	22200AMX00953000	22200AMX00954000
薬価収載	2010年12月				
販売開始	2011年2月				
国際誕生	2010年10月				
効能追加	XXXX年XX月				

【警告】

本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

本剤は、フェンタニルをアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマーに溶解、固化し、成形した半透明で角が丸い長方形の経皮吸収型製剤である。本剤には、含量の異なる5製剤があり、単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。

販売名	ワンデュロパッチ 0.84mg	ワンデュロパッチ 1.7mg	ワンデュロパッチ 3.4mg	ワンデュロパッチ 5mg	ワンデュロパッチ 6.7mg
成分・含量(1枚中)	フェンタニル 0.84mgを含有	フェンタニル 1.7mgを含有	フェンタニル 3.4mgを含有	フェンタニル 5mgを含有	フェンタニル 6.7mgを含有
大きさ(縦×横 mm)	20.5×20.0	25.5×31.8	45.5×36.9	45.5×54.5	45.5×72.1
面積(cm <sup>2</sup> )	4	8	16	24	32
添加物	アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマー(基剤) ポリエステル/エチレン酢酸ビニル(支持体) ポリエチレンテレフタレートセパレータ(ライナー)				

外形

断面図(模式図)



【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌
- 中等度から高度の慢性疼痛

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
2. 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日(約

24時間)毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mgのいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 初回貼付用量

初回貼付用量として、ワンデュロパッチ 6.7mg は推奨されない(初回貼付用量として 5mg を超える使用経験はない)。

初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量 90mg/日(坐剤の場合 45mg/日)、経口オキシコドン量 60mg/日、経口コデイン量 270mg/日以上、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(6~8錠)、フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤) 4.2mg (25µg/hr; フェンタニル 0.6mg/日) に対して本剤 1.7mg へ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表(オピオイド鎮痛剤1日使用量に基づく推奨貼付用量)

【癌性疼痛における切り替え】

ワンデュロパッチ 貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg
定常状態における推定平均吸収量*(mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8
↑				
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30~69	70~112	113~157
オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30~89	90~149	150~209
フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤; 貼付用量 mg)	2.1	4.2	8.4	12.6
[定常状態における推定平均吸収量(mg/日)]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[1.8]

【慢性疼痛における切り替え】

ワンデュロパッチ 貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg
定常状態における推定平均吸収量*(mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8
↑				
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
コデイン経口剤 (mg/日)	<270	270~	-	-
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠** (錠/日) [トラマドール塩酸塩の用量 (mg)]	4~5 [150~187.5]	6~8 [225~300]	-	-
フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤; 貼付用量 mg)	2.1	4.2	8.4	12.6
[定常状態における推定平均吸収量(mg/日)]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[1.8]

\* ワンデュロパッチ 6.7mg は、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は 2.4mg/日に相当する。

\*\*1 錠中トラマドール塩酸塩 37.5mg 及びアセトアミノフェン 325mg を含有する。

2. 初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[本剤の血中濃度が定常状態に達するには時間を要することから、この時点での増量は過量投与となる可能性がある(「薬物動態」の項参照)。]

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られ

るまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。

【使用方法例】

使用していたオピオイド鎮痛剤の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用方法例
1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2~3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4~6回投与	本剤の貼付開始と同時に及び4~6時間後に1回量を投与する。

\*経皮吸収型製剤を除く。

患者により上記表の「使用方法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

3. 用量調整と維持

1) 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

2) 増量

本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]

鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、0.84mgから1.7mgへの増量の場合を除き、貼付用量の25~50%を目安として貼り替え時に増量する。

なお、本剤の1回の貼付用量が20.1mgを超える場合は、他の方法を考慮すること。

3) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4) 投与の継続

慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

4. 投与の中止

- 1) 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2) 本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 2) 喘息患者 [気管支収縮を起こすおそれがある。]
- 3) 徐脈性不整脈のある患者 [徐脈を助長させるおそれがある。]
- 4) 肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
- 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- 6) 40℃以上の発熱が認められる患者 [本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。]
- 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) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方

法、使用時の注意点、保管方法等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。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。(「適用上の注意」の項参照)

- 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分にを行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分にを行い、慎重に投与すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 8) 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。
- 9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から最低でも24時間観察を継続すること。
- 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。
- 11) 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、観察を十分に慎重に行い投与すること。[「相互作用」の項参照]
- 12) 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。
- 13) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
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		
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</b> 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 フルボキサミン等	本剤の 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ので、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。
<b>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤</b> リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

#### 4. 副作用

##### <癌性疼痛承認時>

一定量のオピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤）を投与されている日本人癌性疼痛の患者を対象に、オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、66 例中 54 例（81.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは便秘（47.0%）、傾眠（47.0%）、悪心（25.8%）、嘔吐（21.2%）等であった。

##### <慢性疼痛承認時>

慢性疼痛の患者を対象に、オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、113 例中 95 例（84.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは傾眠（36.3%）、便秘（36.3%）、悪心（36.3%）等であった。

#### 1) 重大な副作用

- 依存性（頻度不明<sup>注</sup>）**：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。
- 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、レバロルフアン等）が有効である。
- 意識障害（頻度不明<sup>注</sup>）**：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。
- ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>注</sup>）**：ショック、アナフィラキシー様症状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。
- 痙攣（頻度不明<sup>注</sup>）**：間代性、大発作型等の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。

\* 慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における発現頻度

#### 2) その他の副作用

##### ①癌性疼痛患者における副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注</sup>
<b>循環器</b>			高血圧、低血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸
<b>精神神経系</b>	傾眠・眠気	不眠症、頭痛	不穏、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、味覚異常、記憶障害、錐体外路障害
<b>皮膚</b>	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑	そう痒、汗疹	発疹、紅斑、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位反応（発疹、湿疹、皮膚炎、小水疱）

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注</sup>
<b>消化器</b>	便秘、悪心、嘔吐、下痢		口渇、胃部不快感、消化不良、イレウス、腹痛、痔核、口内炎
<b>肝臓</b>		肝機能異常	
<b>泌尿器</b>		排尿困難	尿閉
<b>眼障害</b>			縮瞳、霧視、結膜炎、複視
<b>感染症</b>			鼻咽頭炎、膀胱炎、带状疱疹
<b>臨床検査</b>		白血球数減少、血中カリウム減少	血小板数減少、ALT(GPT)増加、蛋白尿、AST(GOT)増加、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、体重減少、白血球数増加、血中 Al-P 増加、血中尿酸素上昇
<b>その他</b>		発熱、体熱感	倦怠感、発汗、しゃっくり、食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、耳鳴、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、不正子宮出血、胸部不快感、胸痛、悪寒、異常感

##### ②慢性疼痛患者における副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注</sup>
<b>循環器</b>		低血圧	高血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸
<b>精神神経系</b>	傾眠、めまい、不眠症	頭痛、味覚異常	健忘、幻覚、多幸症、錯乱、うつ病、不安、激越、振戦、錯覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、記憶障害、錐体外路障害、不穏、せん妄、いらいら感
<b>皮膚</b>	貼付部位のそう痒感、そう痒	発疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、貼付部位皮膚炎、貼付部位の紅斑	紅斑、貼付部位反応（発疹、湿疹、小水疱）、汗疹
<b>消化器</b>	便秘、悪心、嘔吐、下痢	腹痛、口渇、口内炎	胃部不快感、消化不良、イレウス、痔核
<b>肝臓</b>		肝機能異常	
<b>泌尿器</b>		排尿困難	尿閉
<b>眼障害</b>		複視	縮瞳、結膜炎、霧視
<b>感染症</b>			鼻咽頭炎、膀胱炎、带状疱疹
<b>臨床検査</b>		ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、体重減少、血中 Al-P 増加	蛋白尿、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、白血球数減少、白血球数増加、血中尿酸素上昇、血小板数減少、血中カリウム減少
<b>その他</b>	倦怠感、食欲減退	薬剤離脱症候群、末梢性浮腫、発汗、悪寒、異常感、背部痛、筋骨格痛、無力症、胸部不快感、胸痛	発熱、食欲不振、性機能不全、勃起不全、筋痙攣、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、貧血、白血球増加症、耳鳴、四肢痛、不正子宮出血、しゃっくり、体熱感

注) フェンタニル経皮吸収型製剤での市販後の国内報告、デュロテップ MT パッチの国内臨床試験又は使用成績調査、あるいは外国で報告された副作用を頻度不明とした。なお、「その他の副作用」については、各適応症以外の国内臨床試験で報告された副作用も頻度不明とした。

#### 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みられ、若年者に比べ感受性が高いことが示されている。]<sup>1)</sup>

#### 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。[妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験（ラット静脈内投与試験）で胎児死亡が報告されている。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト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

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

#### 8. 過量投与

##### 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) 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- (2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- (3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。

## 9. 適用上の注意

### 1) 交付時

- (1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- (2) 包装袋を開封せず交付すること。
- (3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等（下記の「2) 貼付部位」、「3) 貼付時」、「4) 貼付期間中」、「5) 保管方法」の項参照）を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。
- (4) 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。
- (5) 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。

### 2) 貼付部位

- (1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

### 3) 貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。
- (3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。
- (4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (5) 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押し、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

### 4) 貼付期間中

- (1) 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。[海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。]
- (2) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇することがあるので注意すること。
- (3) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。

## 5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

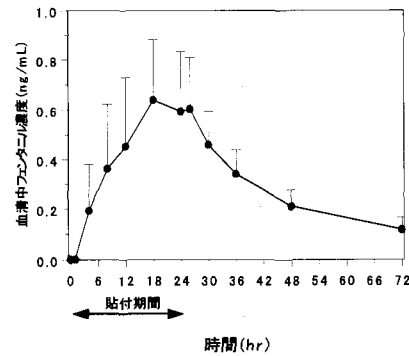
#### 1-1) 単回貼付時<sup>2)</sup>

健康成人に本剤 3.4mg を単回貼付したとき、血清中フェンタニル濃度は貼付開始18.0時間後にC<sub>max</sub>に達した。剥離後の消失半減期は21.3時間であった。

貼付用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> <sup>注2)</sup> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)
3.4mg	0.71 ± 0.25	18.0 (8.0~26.0)	21.3 ± 4.8	26.5 ± 8.7

平均値±標準偏差

注1) 中央値 (範囲)、注2) 剥離後の値



本剤 3.4mg を単回貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

#### 1-2) 反復貼付時

健康成人に本剤 6.7mg を1日毎に12日間反復貼付したとき、血清中フェンタニル濃度は貼付開始6~9日後には定常状態に達し、剥離後の消失半減期は21.5時間であった<sup>3)</sup>。最終貼付時のC<sub>max</sub>は、単回貼付したときの2.2倍であった。

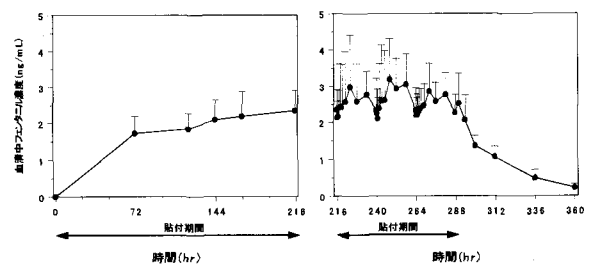
癌性疼痛患者に本剤を反復貼付したときの最終貼付時の血清中フェンタニルのトラフ濃度は、初回貼付したときに比して、2.5倍(中央値)であった。

本剤を健康成人に単回貼付したときのデータから、反復貼付時の血清中フェンタニル濃度をシミュレーションした結果、貼付開始1日目及び2日目のC<sub>max</sub>は、定常状態時に比して、それぞれ54及び79%であった。

貼付用量	C <sub>max,216-288hr</sub> (ng/mL)	C <sub>min,216-288hr</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>注)</sup> (hr)	AUC <sub>216-288hr</sub> (ng·hr/mL)
6.7mg	3.43 ± 0.76	1.78 ± 0.29	21.5 ± 5.9	183.6 ± 36.4

平均値±標準偏差

注) 剥離後の値



本剤 6.7mg を1日毎に12日間反復貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差、左図: 0~216時間 (トラフ濃度)、右図: 216~360時間)

#### 1-3) 用量と血中濃度との関係

健康成人に本剤 0.95mg、3.8mg 及び 7.6mg<sup>注)</sup> を単回貼付したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は用量比例性を示した<sup>4)</sup>。また、癌性疼痛患者に本剤 0.84mg~8.4mg を反復貼付したときの血清中フェンタニルのトラフ濃度は、用量に比例する傾向がみられた<sup>5)、6)</sup>。

注) 治験製剤を用いた試験であるため、本剤とは含有量が異なる。

#### 2) 高齢者における血中動態 (外国人: デュロテップ MT パッチの成績)<sup>7)</sup>

健康な高齢者 (65~81歳) にデュロテップ MT パッチ 16.8mg (100µg/hr) 1枚を72時間単回貼付したとき、t<sub>1/2</sub>は34.4時間であり、健康成人 (18~33歳) に比して、約10時間の延長が認められた。

#### 3) 肝障害患者における血中動態 (外国人: デュロテップパッチの成績)<sup>8)</sup>

肝硬変合併術後疼痛患者 (39~66歳) にデュロテップパッチ 5mg (50µg/hr) 1枚を72時間単回貼付したとき、対照群 (30~65歳) に比して、C<sub>max</sub>は1.35倍、AUC<sub>0-144</sub>は1.73倍高く、T<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>にほと

んど相違は認められなかった。

## 2. 分布

### 1) 組織への分布 (参考: ラット) <sup>9)</sup>

ラットに <sup>3</sup>H-フェンタニルを皮下投与したとき、膀胱内尿及び小腸(十二指腸)内容物に高い放射能が認められた。肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、鼻粘膜、生殖器及び骨髄など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) <sup>10)</sup>

妊娠ラットに <sup>3</sup>H-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 1.5~2.0 倍高く推移した。

### 3) 乳汁移行性 (外国人) <sup>11)</sup>

分娩時にフェンタニル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。

### 4) 血漿蛋白結合率 <sup>12)</sup>

84.4% (in vitro, 平衡透析法, 10ng/mL)

## 3. 代謝 (参考: ラット <sup>10)</sup>, in vitro <sup>13)</sup>)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物の一つはピペリジン環の酸化 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 CYP3A4 が関与していることが報告されている。

## 4. 排泄 (外国人) <sup>14)</sup>

健康成人に <sup>3</sup>H-フェンタニルを静脈内投与したとき、72 時間までに投与量の 76±3% が尿中に排泄され、そのほとんどが代謝物であり、未変化体は投与量の 6.4±1.2% であった。糞中には投与量の 1.2±0.3% が未変化体として、7.8±1.0% が代謝物として排泄された。

## 【臨床成績】

### 1. 癌性疼痛患者を対象とした臨床試験

#### 1) オピオイド鎮痛剤使用患者を対象とした臨床試験 <sup>5)</sup>

一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤) を投与されている日本人癌性疼痛患者 66 例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え 10 日間貼付したところ、主要評価項目である 10 日間貼付終了時又は中止時における疼痛コントロール達成率 <sup>2)</sup> は 81.8% (54/66 例) であった。

注) 疼痛コントロール達成率 (%) = 以下の条件を満たした例数/評価対象例数 × 100  
 ・ 治験薬貼付終了 (中止) 前 3 日間における VAS 平均値と治験薬貼付開始前 3 日間における VAS 平均値からの変化量が +15mm 以下である。  
 ・ 治験薬貼付終了 (中止) 前 3 日間の各日のレスキュー投与回数が 2 回以下とし、治験薬貼付終了 (中止) 前 3 日間の平均レスキュー投与回数と、治験薬貼付開始前 3 日間における 1 日あたりの平均レスキュー投与回数との差 (増加分) が 1.0 以下である。

項目	例数 (%)
疼痛コントロール達成率	54/66 (81.8%)
95%CI	[70.4 ~ 90.2%]
VAS 平均値の変化量が +15mm 以下	61/66 (92.4%)
平均レスキュー投与回数の差が 1.0 以下	56/66 (84.8%)

#### 2) デュロテップ MT パッチを対照とした二重盲検比較試験 <sup>6)</sup>

日本人癌性疼痛患者 155 例を対象に本剤で用量調節した後、本剤群又はデュロテップ MT パッチ群に割り付け 10 日間貼付したところ、主要評価項目である 10 日間貼付終了時又は中止時における VAS 平均変化量の差から本剤群のデュロテップ MT パッチ群に対する非劣性が検証された。

	本剤群	デュロテップ MT パッチ群
例数	54	60
用量調節終了前 3 日間の VAS 平均値 ± 標準偏差	18.4 ± 9.05	20.6 ± 8.58
二重盲検終了 (中止) 前 3 日間の VAS 平均値 ± 標準偏差	17.2 ± 16.41	18.0 ± 12.60
VAS 平均変化量 ± 標準偏差	-1.1 ± 14.82	-2.5 ± 11.32
VAS 平均変化量の差	1.4	
95%CI	[-3.50 ~ 6.23]	

単位: 例数を除き, mm

### 2. 慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

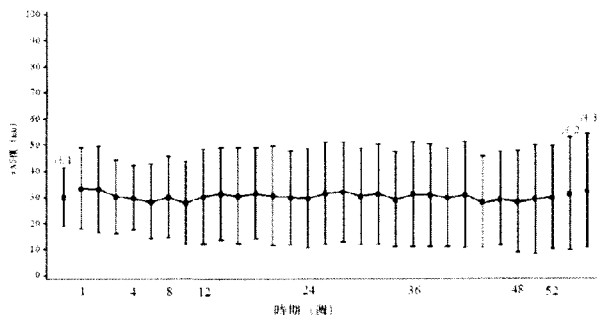
#### 1) 第 III 相臨床試験 <sup>15)</sup>

一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ経口剤、コデイン経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤、トラマドール/アセトアミノフェン配合錠、ブプレノフィン経皮吸収型製剤) の投与によって慢性疼痛がコントロールされている日本人慢性疼痛患者 77 例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え 52 週間 (I 期: 1~4 週, II 期: 5~52 週) 貼付したところ、主要評価項目である 4 週後の疼痛コントロール維持率 <sup>2)</sup> は 92.6% (63/68 例) であった。

注) 疼痛コントロール維持率 (%) = 以下の条件を満たした例数/評価対象例数 × 100  
 ・ 用量固定評価期 7 日間の治験薬投与量が一定である。  
 ・ 用量固定評価期 7 日間の VAS 平均値のベースライン (治験薬貼付開始前 7 日間の VAS 平均値) からの変化量が +15mm 以下である。  
 ・ 用量固定評価期 7 日間の各日のレスキュー投与回数が 2 回以下、かつ用量固定評価期 7 日間の平均レスキュー投与回数とベースライン (治験薬貼付開始前 7 日間における平均レスキュー投与回数) からの差が +1.0 回以下であること。

項目	例数 (%)
疼痛コントロール維持率	63/68 (92.6%)
95%CI	[86.4 ~ 98.9]
治験薬投与量が一定	66/68 (97.1%)
VAS 平均値の変化量が +15mm 以下	65/68 (95.6%)
平均レスキュー投与回数の差が +1.0 回以下	67/68 (98.5%)

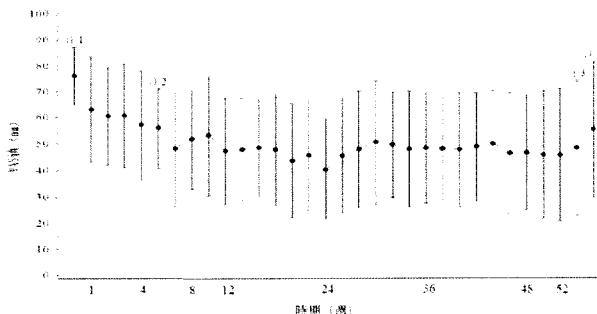
また、本剤貼付前後の VAS 平均値は、本剤貼付開始前 7 日間で 30.1mm、4 週後が 29.7mm、52 週後が 29.9mm であり、本剤貼付前から貼付 52 週後まで安定して推移した。



注 1: 治験薬貼付開始前 7 日間, 注 2: II 期最終評価時, 注 3: 最終評価時

#### 2) 長期投与試験 <sup>16)</sup>

一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、コデイン製剤) の投与で十分な鎮痛効果が得られていない日本人慢性疼痛患者 36 例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え 52 週間 (貼付期①: 1~4 週, 貼付期②: 5~52 週) 貼付したところ、本剤貼付前後の VAS 平均値は、前観察期終了前 3 日間で 76.2mm であったのに対し、4 週後は 57.2mm、52 週後は 45.9mm まで低下した。



注 1: 前観察期終了前 3 日間, 注 2: 貼付期①終了前 3 日間, 注 3: 貼付期②最終評価時, 注 4: 最終評価時

## 【薬効薬理】

### 1. 鎮痛作用 <sup>17), 18), 19)</sup>

- 機械的侵害刺激法の一つであるマウス尾根部のピンチによる発痛に対して、フェンタニル (皮下投与) は鎮痛作用を示し、ED<sub>50</sub> は 0.07mg/kg であった。モルヒネ硫酸塩水和物 (皮下投与) の ED<sub>50</sub> は 9mg/kg であった。
- 化学的侵害刺激法の一つであるラットのブラジキニン発痛法において、フェンタニルは皮下投与 15 分後に最大作用を示し、その ED<sub>50</sub> は 0.010mg/kg であった。フェンタニルの鎮痛活性は、モルヒネ硫酸塩水和物 (皮下投与後 30~60 分に ED<sub>50</sub> が 2~3mg/kg) に比べて、約 200 倍強い効力比を示した。
- 電気的侵害刺激法のウサギ歯髄刺激誘発脳波覚醒反試験において、デュロテップパッチ (2.5mg (25µg/hr)) は 1 回の貼付で 3~72 時間まで持続的な鎮痛作用を示した。
- 神経障害性疼痛モデルの一つであるスナネズミの絞扼性神経損傷モデルにおいて、フェンタニルは 0.04mg/kg 以上の皮下投与で冷的アロディニアを有意に抑制した。

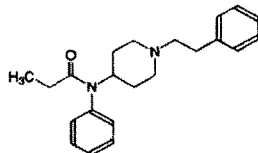
### 2. 作用機序 (in vitro) <sup>20), 21)</sup>

受容体結合試験の結果、フェンタニルはヒト・クローン化  $\mu$  (ミュー) オピオイド受容体に対して Ki=1.02nmol/L、 $\delta$  (デルタ) オピオイド受容体に対して Ki=1530nmol/L 及び  $\kappa$  (カッパ) オピオイド受容体に対して Ki=1080nmol/L の親和性を示した。また、モルモット全脳膜組織を用いた検討で、フェンタニルは  $\mu$  オピオイド受容体に対して Ki=2.11nmol/L、 $\delta$  オピオイド受容体に対して Ki=109nmol/L 及び  $\kappa$  オピオイド受容体に対して Ki=308nmol/L の親和性を示した。これらの結果から、フェンタニルは  $\mu$  オピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示した。したがって、フェンタニルは  $\mu$  オピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フェンタニル (JAN), fentanyl (JAN, INN)  
 化学名: N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide  
 分子式: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O  
 分子量: 336.47

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、エタノール（95）に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、0.1mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、0.01mol/L 硫酸試液に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：85～87℃

分配係数：logP=2.96（1-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液）

### 【包装】

ワンデュロパッチ 0.84mg : 7枚（1枚×7）  
ワンデュロパッチ 1.7mg : 7枚（1枚×7）  
ワンデュロパッチ 3.4mg : 7枚（1枚×7）  
ワンデュロパッチ 5mg : 7枚（1枚×7）  
ワンデュロパッチ 6.7mg : 7枚（1枚×7）

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 〈主要文献〉

- 1) Bentley, J. B., et al.: Anesth. Analg., 61, 968, 1982
- 2) Thipphawong, J.: 日本人におけるデュロテップ MT パッチとの薬物動態比較（社内資料）
- 3) Thipphawong, J.: 日本人におけるデュロテップ MT パッチとの定常状態時の薬物動態比較（社内資料）
- 4) Thipphawong, J.: 日本人における用量比例性の検討（社内資料）
- 5) 赤堀勇: JNS020QD の癌性疼痛に対する第Ⅲ相試験（社内資料）
- 6) 赤堀勇: JNS020QD の癌性疼痛に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験（社内資料）
- 7) Albrecht, D. F.: JNS005 の民族間及び年齢層間での薬物動態の比較（社内資料）
- 8) Levron, J. C., et al.: フェンタニルパッチの肝障害患者における薬物動態の検討（社内資料）
- 9) フェンタニルの薬物動態試験（社内資料）
- 10) 大塚宏之, 他: 薬理と治療, 29, 865, 2001
- 11) Leuschen, M. P.: Clin. Pharmacy, 9, 336, 1990
- 12) Meuldermans, W. E. G., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn., 257, 4, 1982
- 13) Feierman D. E.: Drug Metab. Dispos., 24, 932, 1996
- 14) McClain, D. A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 28, 106, 1980
- 15) JNS020QD の慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（社内資料 JPN-N04）
- 16) JNS020QD の慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験（社内資料 JPN-N03）
- 17) フェンタニルの一般薬理作用（社内資料）
- 18) 塩崎静男, 他: 薬理と治療, 29, 849, 2001
- 19) Vissers, K., et al.: Anesth. Analg., 101, 457, 2005
- 20) フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性（社内資料）
- 21) Maguire, P., et al.: Eur. J. Pharmacol., 213, 219, 1992

#### 〈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。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2  
フリーダイヤル 0120-23-6299  
FAX 03-4411-5031  
受付時間 9:00～17:40（土・日・祝日を除く）

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

janssen



(新聞発表用)

1	販売名	ザルテニア錠 5 mg、ザルテニア錠 2.5 mg
2	一般名	タダラフィル
3	申請者名	日本イーライリリー株式会社
4	成分・含量	ザルテニア錠 5 mg (1 錠中タダラフィルとして 5 mg 含有) ザルテニア錠 2.5 mg (1 錠中タダラフィルとして 2.5 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 5 mg を経口投与する。
6	効能・効果	前立腺肥大症に伴う排尿障害
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、ホスホジエステラーゼ・タイプ 5 (PDE5) 阻害剤であり、今回前立腺肥大症に伴う排尿障害に関する効能・効果について申請したものである。

(案)

201x年x月作成

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤  
(ホスホジエステラーゼ5阻害剤)

日本標準商品分類番号
87 259

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)

ザルティア®錠 2.5 mg<sup>①</sup>  
ザルティア®錠 5 mg<sup>②</sup>  
Zalutia®

タダラフィル錠

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示

	①	②
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2002年10月	2002年10月

【警告】

- 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されないよう十分注意すること。 [「禁忌」の項参照]
- 死亡例を含む心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。 [「禁忌」の項及び「副作用」の項参照]

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 次に掲げる心血管系障害を有する患者 [「その他の注意」の項参照。また、これらの患者に対する使用経験がない。]
  - 不安定狭心症のある患者
  - 心不全 (NYHA分類Ⅲ度以上) のある患者
  - コントロール不良の不整脈、低血圧 (血圧 < 90/50 mmHg) 又はコントロール不良の高血圧 (安静時血圧 > 170/100 mmHg) のある患者
  - 心筋梗塞の既往歴が最近3ヵ月以内にある患者
  - 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者
- 重度の腎障害のある患者 [重度の腎障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇すること及び使用経験が限られているため。 (「薬物動態」の項参照)]
- 重度の肝障害のある患者 [重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。]

【組成・性状】

販売名	ザルティア錠 2.5 mg	ザルティア錠 5 mg
成分・含量 (1錠中)	タダラフィルとして 2.5 mg	タダラフィルとして 5 mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、三酸化鉄、タルク	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、タルク

性状・剤形		淡橙黄色のフィルムコー ト錠	白色のフィルムコート錠
外 形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量	長径：約 8.7 mm 短径：約 5.4 mm 厚さ：約 3.5 mm 重量：約 0.13 g	長径：約 9.7 mm 短径：約 6.0 mm 厚さ：約 4.0 mm 重量：約 0.18 g	
識別コード	2	52	

【効能・効果】

前立腺肥大症に伴う排尿障害

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の適用にあたっては、前立腺肥大症の診断・診療に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、適切な検査により診断を確定すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回タダラフィルとして5mgを経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があること及び投与経験が限られていることから、患者の状態を観察しながら1日1回2.5mgから投与を開始するなど考慮すること。 [「薬物動態」の項参照]
- チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を強く阻害する薬剤を投与中の患者では、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、1日1回2.5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜5mgへ増量すること。 [「相互作用」の項参照]

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) α遮断剤を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- (2) 軽度・中等度の腎障害のある患者 [「薬物動態」の項参照]
- (3) 軽度・中等度の肝障害のある患者 [投与経験が限られている。]
- (4) ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害剤を投与中の患者 [PDE5 阻害剤との併用使用の経験がない。]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 陰茎の構造上欠陥 (屈曲、陰茎の線維化、Peyronic 病等)のある患者 [本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。]
- (7) 持続勃起症の素因となり得る疾患 (鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等)のある患者
- (8) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者 [in vitro 試験でニトログリセリン (NO 供与剤) の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。]
- (9) 網膜色素変性症患者 [網膜色素変性症の患者には PDE の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。]

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 他の PDE5 阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。
- (2) α遮断剤と併用する場合は、降圧作用を増強するおそれがあるため、患者背景を考慮して治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ慎重に投与すること。 [「相互作用」の項参照]
- (3) 4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起 (6 時間以上持続する痛みを伴う勃起) が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
- (4) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。 [「その他の注意」の項参照]
- (5) 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴 (耳鳴り、めまいを伴うことがある) があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。 [「副作用」の項及び「その他の注意」の項参照]
- (7) 国内において他の前立腺肥大症治療薬と併用した際の臨床効果は確認されていない。
- (8) 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。

**3. 相互作用**

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

**(1) 併用禁忌 (併用しないこと)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及び NO 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある <sup>1)~3)</sup> 。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。

**(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
CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン、テラプレビル、グレープフルーツジュース等)	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール (経口剤、国内未発売) との併用により、本剤の AUC 及び C <sub>max</sub> が 312%及び 22% 増加するとの報告がある <sup>4)</sup> 。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 阻害によるクリアランスの減少。
HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、インジナビル、サキナビル、ダルナビル等)	リトナビルとの併用により、本剤の AUC が 124%増加するとの報告がある <sup>4)</sup> 。 [「薬物動態」の項参照]	
CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール等)	リファンピシンとの併用により、本剤の AUC 及び C <sub>max</sub> がそれぞれ 88%及び 46%低下するとの報告がある <sup>5)</sup> 。	CYP3A4 誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。
α遮断剤 (ドキサソシン、テラソシン等)	ドキサソシンとの併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 9.81 mmHg 及び 5.33 mmHg 下降するとの報告がある <sup>6)</sup> 。 [「薬物動態」の項参照] また、α遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
降圧剤 (アムロジピン、メトプロロール、エナラプリル、カンデサルタン等)	アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (単剤又は多剤) との併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ 8 mmHg 及び 4 mmHg 下降するとの報告がある <sup>7)</sup> 。	
カルベリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	

**4. 副作用**

承認時までには、日本を含むアジアで実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (3 試験) において、本剤を投与された総症例 894 例 (日本人患者 680 例を含む) 中 98 例 (11.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、消化不良 15 例 (1.7%)、頭痛 12 例 (1.3%)、CK (CPK) 上昇 8 例 (0.9%)、筋肉痛 8 例 (0.9%)、ほてり 8 例 (0.9%) 等であった。

**(1) 重大な副作用**

**過敏症 (発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) :** 本剤の投与により (男性勃起不全治療剤及び肺動脈性肺高血圧症治療剤としての投与を含む)、発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群等の過敏症が、ごくまれに報告されている。このような症状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) その他の副作用**

副作用分類	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
循環器		動悸、ほてり、潮紅	心筋梗塞、胸痛、心突然死、失神、低血圧
感覚器			眼痛、霧視、結膜充血、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、眼瞼腫脹、視野欠損、非動脈炎性前部

			虚血性視神経症、突発性難聴
消化器	消化不良	胃食道逆流性疾患、下痢、胃炎	腹痛
腎臓		腎クリアランス・クリアランス減少	
筋骨格		筋肉痛、背部痛	四肢痛
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい	片頭痛、脳卒中
泌尿・生殖器		勃起増強、自発陰莖勃起	持続勃起症、勃起の延長
呼吸器			呼吸困難、鼻出血
皮膚			多汗症
その他		CK (CPK) 上昇	

注1) 自発報告等を含む情報であるため、頻度不明。

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ため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

6. 過量投与

(1) 徴候・症状

外国において、健康成人に本剤を 500 mg まで単回投与した場合及び勃起不全患者に本剤 100 mg を反復投与した場合の副作用は、低用量で認められたものと同様であった。

(2) 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

7. 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。〕

8. その他の注意

- 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作等の重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。なお、性行為を控える必要がある心血管系障害を有する患者には、タダラフィルを勃起不全治療剤として使用することは禁忌とされている。
- 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルを含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている<sup>8), 9)</sup>。これらの患者の多くは、NAION の危険因子〔年齢 (50 歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた<sup>10)</sup>。
- 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている<sup>11), 12)</sup>。
- 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又

は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。

- アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験 (本剤 10 mg、20 mg)<sup>13)</sup> において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量 (0.7 g/kg) 飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された<sup>13), 14)</sup>。
- 25 mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに 3~12 カ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上皮の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった<sup>15), 16)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は、タダラフィルとして 5 mg である。〔「用法・用量」の項参照〕

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

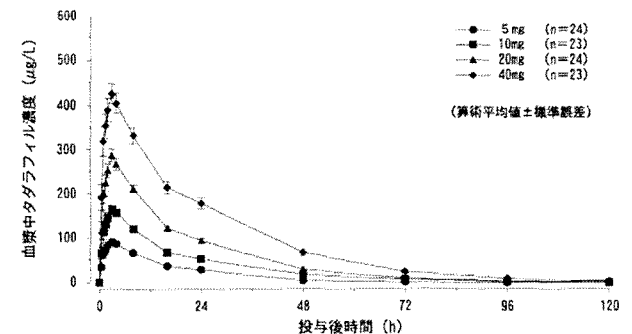
日本人健康成人 36 例にタダラフィル 5、10、20、40 mg を単回経口投与<sup>17)</sup> したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与 0.5~4 時間 (T<sub>max</sub> の中央値、3 時間) の間にピークに達した後、消失した。消失半減期は約 14~15 時間であった<sup>17)</sup>。

《健康成人にタダラフィル 5、10、20、40 mg を単回投与<sup>17)</sup> したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ》

用量	n	AUC <sub>0-∞</sub> (μg h/L)	C <sub>max</sub> (μg/L)	T <sub>max</sub> <sup>(E1)</sup> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
5 mg	24	1784 (35.3)	95.6 (30.0)	3.00 (0.500~4.00)	14.2 (19.9)
10 mg	23	3319 (32.5)	174 (26.5)	3.00 (0.500~4.00)	14.6 (20.9)
20 mg	24	5825 (23.2)	292 (26.1)	3.00 (1.00~4.03)	13.6 (17.1)
40 mg	23	10371 (32.3)	446 (20.2)	3.00 (0.500~4.00)	14.9 (20.0)

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 中央値 (範囲)



《健康成人にタダラフィル 5、10、20、40 mg を単回投与<sup>17)</sup> したときの血漿中タダラフィル濃度推移》

(2) 反復投与

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者 12 例にタダラフィル 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。定常状態でのタダラフィルの AUC 及び C<sub>max</sub> は初回投与時と比べて約 2 倍に増加した<sup>18)</sup>。

《前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者にタダラフィル 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ》

日数	n	AUC (μg·h/L) <sup>(E1)</sup>	C <sub>max</sub> (μg/L)	T <sub>max</sub> (h) <sup>(E2)</sup>	T <sub>1/2</sub> (h)
1 日目	12	1410 (31)	102 (27)	4.00 (1.00~4.00)	-
10 日目	12	2710 (27)	173 (24)	3.00 (2.00~4.00)	23.9 (25)

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 投与間隔 (24 時間) での血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

注2) 中央値 (範囲)

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者を対象とした第 II 相二重盲検比較臨床試験において、タダラフィル 2.5 mg 又は 5 mg のいずれかを 1 日 1 回反復経口投与<sup>19)</sup> した。5 mg を投与したときの血漿中タダラフィル濃度は 2.5 mg の約 2 倍となった<sup>19)</sup>。

**2. 血漿蛋白結合率**

タダラフィルの血漿蛋白結合率は94% (*in vitro*, 平衡透析法)であり<sup>20)</sup>、主にアルブミン及び $\alpha_1$ 酸性糖蛋白と結合する<sup>21)</sup>。

**3. 吸収・代謝・排泄 (外国人での成績)**

健康成人6例に<sup>14</sup>C-タダラフィル 100 mg を単回経口投与<sup>22)</sup>したときの、投与後312時間までの放射能回収率は糞便中60.5%、尿中36.1%であった。糞便中には主にメチルカテコール体、カテコール体、尿中には主にメチルカテコールグルクロン酸抱合体及びカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた<sup>22)</sup>。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸抱合体の10%未満であった<sup>23)</sup>。

**4. 食事の影響 (外国人での成績)**

健康成人18例にタダラフィル 20 mg を食後 (高脂肪食)又は空腹時に単回経口投与<sup>23)</sup>したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ 共に食事摂取による影響は認められなかった<sup>24)</sup>。

**5. 高齢者 (外国人での成績)**

健康高齢者12例 (65~78歳)及び健康若年者12例 (19~45歳)にタダラフィル 10 mg を単回経口投与<sup>23)</sup>したとき、 $C_{max}$ は高齢者と若年者とでほぼ同様であったが、高齢者の $AUC_{0-\infty}$ は若年者に比べ約25%高値であった<sup>25)</sup>。

◁高齢者及び若年者にタダラフィル 10 mg を単回投与<sup>23)</sup>したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$T_{max}$ (h) <sup>注1)</sup>	$T_{1/2}$ (h)
高齢者	12	4881 (31.7)	196 (26.9)	2.00 (1.00~4.00)	21.6 (39.0)
若年者	12	3896 (42.6)	183 (25.5)	2.50 (1.00~6.00)	16.9 (29.1)

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 中央値 (範囲)

前立腺肥大症に伴う排尿障害の高齢者12例 (70~76歳)及び非高齢者12例 (42~59歳)にタダラフィル 20 mg を1日1回10日間反復経口投与<sup>23)</sup>したとき、高齢者の $AUC_{0-24}$ 及び $C_{max}$ は非高齢者に比べわずかに (約13%) 低かった<sup>26)</sup>。

◁高齢者及び非高齢者にタダラフィル 20 mg を10日間反復投与<sup>23)</sup>したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$T_{max}$ (h) <sup>注1)</sup>	$T_{1/2}$ (h)	
単回 (Day1)	高齢者	12	3900 (39)	273 (32)	4.00 (2.00~8.00)	-
	非高齢者	10 <sup>注2)</sup>	4500 (26)	328 (23)	4.00 (3.00~8.00)	-
反復 (Day10)	高齢者	12	7360 (40)	472 (33)	3.52 (2.00~4.03)	25.7 (21)
	非高齢者	10 <sup>注2)</sup>	8280 (41)	536 (35)	3.50 (2.00~4.00)	23.6 (20)

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 中央値 (範囲)

注2) 非高齢者の要約統計量は軽度腎障害を有する被験者及び投与前サンプルに血漿中タダラフィル濃度が検出された被験者を除く10例 (42~58歳) から算出

**6. 腎障害患者 (外国人での成績)****(1) 軽度及び中等度腎障害患者**

健康成人12例、軽度腎障害患者 ( $CL_{Cr}=51\sim 80\text{ mL/min}$ ) 8例、中等度腎障害患者 ( $CL_{Cr}=31\sim 50\text{ mL/min}$ ) 8例にタダラフィル 5 mg 及び10 mg を単回経口投与<sup>23)</sup>したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ は健康成人のそれぞれ約100%及び20~30%増加した<sup>25)</sup>、<sup>25)</sup>。

**(2) 血液透析を受けている末期腎不全患者**

血液透析を受けている末期腎不全患者16例にタダラフィル 5 mg、10 mg 及び20 mg を単回経口投与<sup>23)</sup>したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ は健康成人のそれぞれ約109%及び41%増加した<sup>25)</sup>。

**7. 肝障害患者 (外国人での成績)**

健康成人8例及び肝障害患者25例<sup>注1)</sup>にタダラフィル 10 mg を単回経口投与<sup>23)</sup>したとき、軽度肝障害患者 (Child-Pugh class A) と中等度肝障害患者 (Child-Pugh class B) の $AUC_{0-\infty}$ は健康成人とほぼ同様であった<sup>25)</sup>。

注1) 軽微肝障害 (脂肪肝が認められ、Child-Pugh 分類で5ポイント未満)、n=8; 軽度肝障害 (Child-Pugh class A)、n=8; 中等度肝障害 (Child-Pugh class B)、n=8; 重度肝障害 (Child-Pugh class C)、n=1。

**8. 薬物相互作用試験 (外国人での成績)****(1) 経口ケトコナゾール**

健康成人12例にケトコナゾール 400 mg (1日1回経口投与、国内未発売)とタダラフィル 20 mg を併用投与<sup>23)</sup>したとき、タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ は、それぞれ312%及び22%増加した<sup>4)</sup>。健康成人11例にケトコナゾール 200 mg (1日1回経口投与)とタダラフィル 10 mg を併用投与<sup>23)</sup>したとき、タダラフィルの $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ はそれぞれ107%及び15%増加した<sup>5)</sup>。

**(2) リトナビル**

健康成人16例にリトナビル 500 mg又は600 mg (1日2回) <sup>注1)</sup>とタダラフィル 20 mg を併用投与<sup>23)</sup>したとき、タダラフィルの $C_{max}$ は30%低下したが、 $AUC_{0-\infty}$ は32%増加した<sup>27)</sup>。

健康成人8例にリトナビル 200 mg (1日2回) <sup>注1)</sup>とタダラフィル 20 mg を併用投与<sup>23)</sup>したとき、タダラフィルの $C_{max}$ は同程度であったが、 $AUC_{0-\infty}$ は124%増加した<sup>4)</sup>。

注1) リトナビルの国内承認用量 (維持量) は1回600 mgを1日2回である。

**(3)  $\alpha$ 遮断剤****1) ドキサゾシン**

健康成人18例にドキサゾシン 8 mg を反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 20 mg を単回経口投与<sup>23)</sup>したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ9.81 mmHg及び5.33 mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ3.64 mmHg及び2.78 mmHgであった<sup>6)</sup>。

健康成人45例にドキサゾシン (4 mgまで漸増)とタダラフィル 5 mgを1日1回反復経口投与したとき、ドキサゾシンの血圧降下作用に増強がみられた。この試験において、失神等の症状を伴う血圧変化に関する有害事象がみられた。

**2) タムスロシン**

健康成人18例にタムスロシン 0.4 mg を反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 10 mg又は20 mgを単回投与<sup>23)</sup>したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ2.3 mmHg及び2.2 mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ3.2 mmHg及び3.0 mmHgであり、明らかな血圧への影響は認められなかった<sup>6)</sup>。

健康成人39例にタムスロシン 0.4 mgとタダラフィル 5 mgを1日1回反復経口投与したとき、明らかな血圧への影響は認められなかった<sup>28)</sup>。

その他、他剤 (ニザチジン、制酸配合剤) 又はアルコールが本剤 (10 mg又は20 mg) <sup>注1)</sup>に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤 (10 mg又は20 mg) <sup>注1)</sup>が他剤 (ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン) 又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、本剤によるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった<sup>13)~14)、29)~34)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は、1日1回タダラフィルとして5 mgである。[「用法・用量」の項参照]

**【臨床成績】****1. 第II相二重盲検比較臨床試験**

日本人の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 (422例) を対象にプラセボ、タダラフィル 2.5 mg <sup>注1)</sup>又は5 mgを1日1回12週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) はプラセボ群で-3.8、タダラフィル 2.5 mg <sup>注1)</sup>群で-4.5、5 mg群で-4.9であった。変化量のプラセボ群との差は、5 mg群 (-1.1) が2.5 mg <sup>注1)</sup>群 (-0.7) に比べて57%大きく、用量依存的な改善傾向が認められた<sup>35)</sup>。(試験①)

**2. 第III相二重盲検比較臨床試験**

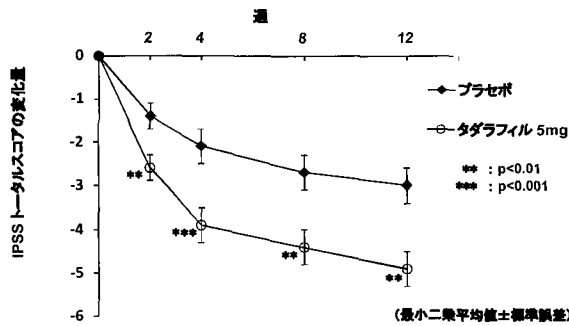
日本、韓国及び台湾の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 (309例) を対象に、プラセボ又はタダラフィル 5 mgを1日1回12週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) はプラセボ群で-3.0、タダラフィル 5 mg群で-4.7であり、5 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。5 mg群では投与2週後の早期からIPSS トータルスコアの改善が認められた<sup>36)</sup>。また、日本人患者 (173例) におけるIPSS トータルスコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) はプラセボ群で-3.1、タダラフィル 5 mg群で-4.8であり、5 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した (プラセボ群との差: -1.7, p=0.036)。(試験②)

日本及び韓国の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 (610例) を対象に、プラセボ又はタダラフィル 5 mgを1日1回12週間投与した結果、IPSS トータルスコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) はプラセボ群で-4.5、タダラフィル 5 mg群で-6.0であり、5 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。5 mg群では投与4週後からIPSS トータルスコアの改善が認められた<sup>37)</sup>。また、日本人患者 (449例) におけるIPSS トータルスコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) はプラセボ群で-4.8、タダラフィル 5 mg群で-6.0であり、5 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した (プラセボ群との差: -1.2, p=0.017)。(試験③)

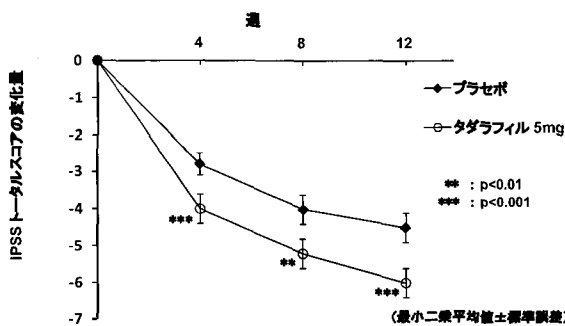
《IPSS トータルスコアの投与前後における変化量》

	投与群	n	投与前 (平均 値)	投与 12週後 (平均 値)	変化量 (最小二乗 平均値)	プラセボ 群との差	p 値
第 II 相 <sup>(注1)</sup> 臨床試験 (試験①)	プラセボ	140	16.5	12.8	-3.8	—	—
	2.5 mg	142	16.3	12.0	-4.5	-0.7	0.201
	5 mg	140	16.4	11.7	-4.9	-1.1	0.062
第 III 相 <sup>(注1)</sup> 臨床試験 (試験②)	プラセボ	154	16.8	13.6	-3.0	—	—
	5 mg	155	17.2	12.2	-4.7	-1.7	0.004
第 III 相 <sup>(注2)</sup> 臨床試験 (試験③)	プラセボ	304	18.7	13.9	-4.5	—	—
	5 mg	306	18.7	12.1	-6.0	-1.5	<0.001

注 1) 共分散分析モデル解析 (LOCF を使用)  
注 2) 経時測定データの混合効果モデル解析



《IPSS トータルスコアの投与前後における変化量の推移 (第 III 相二重盲検比較臨床試験 (試験②))》



《IPSS トータルスコアの投与前後における変化量の推移 (第 III 相二重盲検比較臨床試験 (試験③))》

### 3. 長期投与・非盲検試験

第 II 相試験を完了した 394 例の被験者が 42 週の長期投与・非盲検試験に参加した。前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にタダラフィル 5 mg を 1 日 1 回 54 週間 (二重盲検期間 12 週を含む) 長期継続投与した結果、IPSS トータルスコアの継続的な改善の維持が認められ、長期の安全性及び良好な忍容性が確認された<sup>35)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は、タダラフィルとして 5 mg である。[「用法・用量」の項参照]

## 【薬効薬理】

### 1. PDE5 阻害作用 (in vitro)

タダラフィルは選択的 PDE5 阻害剤である。ヒト遺伝子組み換え PDE5 を約 1nM の IC<sub>50</sub> 値で阻害し、PDE6 及び PDE11 と比較するとそれぞれ 700 及び 14 倍、その他の PDE サブタイプと比較すると 9000 倍以上の選択性を示した<sup>36)</sup>。

### 2. 作用機序

タダラフィルは PDE5 を阻害することにより、前立腺及び膀胱平滑筋、並びに下部尿路血管の平滑筋内 cGMP 濃度を上昇させる。タダラフィルによる血管拡張作用を介した血流増加が前立腺肥大症に伴う排尿障害の症状緩和に寄与していると考えられる。また、前立腺及び膀胱における平滑筋弛緩が血管に対する作用を補完している可能性がある。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タダラフィル (JAN)

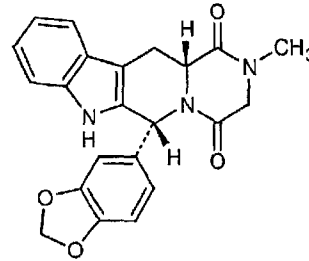
Tadalafil

化学名：(6*R*,12*aR*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量：389.40

構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数：2.89 (1-オクタノール/水系)

## 【包装】

錠剤 2.5 mg：100 錠 PTP (10 錠×10)

錠剤 5 mg：100 錠 PTP (10 錠×10)

## 【保険給付上の注意】

1. 本剤剤の効能・効果は、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」であること。  
2. 本剤剤が「前立腺肥大症に伴う排尿障害」以外の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

## 【主要文献及び文献請求先】

- 1) Kloner, R. A. et al. : Am. J. Cardiol., 92 (9A), 37M (2003)
- 2) Patterson, D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 60 (5), 459 (2005)
- 3) Kloner, R. A. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 42 (10), 1855 (2003)
- 4) 社内資料：リトナビル及びピケトコナゾールとの薬物相互作用
- 5) 社内資料：リファンピシム及びピケトコナゾールとの薬物相互作用
- 6) Kloner, R. A. et al. : J. Urol., 172 (5 Pt 1), 1935 (2004)
- 7) Kloner, R. A. et al. : Am. J. Cardiol., 92 (Suppl.), 47M (2003)
- 8) Pomeranz, H. D. et al. : J. Neuro. Ophthalmol., 25 (1), 9 (2005)
- 9) McGwin, G. et al. : Br. J. Ophthalmol., 90, 154 (2006)
- 10) Lee, A. G. et al. : Am. J. Ophthalmol., 140 (4), 707 (2005)
- 11) Gilad, R. et al. : BMJ, 325 (7369), 869 (2002)
- 12) Striano, P. et al. : BMJ, 333 (7572), 785 (2006)
- 13) 社内資料：アルコールとの薬物相互作用 (タダラフィル 10mg)
- 14) 社内資料：アルコールとの薬物相互作用 (タダラフィル 20mg)
- 15) Hellstrom, W. J. G. et al. : J. Urol., 170 (3), 887 (2003)
- 16) 社内資料：精液特性に及ぼす影響
- 17) 社内資料：健康成人における薬物動態 (単回投与)
- 18) 社内資料：日本人及び外国人患者における薬物動態 (反復投与)
- 19) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者における第 II 相試験
- 20) 社内資料：蛋白結合 (in vitro；ラット、イヌ及びヒト血漿)
- 21) 社内資料：蛋白結合 (in vitro；ヒト血漿蛋白)
- 22) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態
- 23) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 24) 社内資料：食事の影響
- 25) Forgue, S. T. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 63 (1), 24 (2007)
- 26) 社内資料：高齢及び非高齢患者における薬物動態 (反復投与)
- 27) 社内資料：リトナビルとの薬物相互作用
- 28) 社内資料：タムスロンとの薬物相互作用
- 29) 社内資料：制酸剤及び H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤との薬物相互作用
- 30) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用
- 31) 社内資料：テオフィリンとの薬物相互作用
- 32) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用 (タダラフィル 10mg)
- 33) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用 (タダラフィル 20mg)
- 34) 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用
- 35) Takeda, M. et al. : LUTS, 4, 110 (2012)
- 36) Yokoyama, O. et al. : Int. J. Urol. (2012)
- 37) 社内資料：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第 III 相試験
- 38) Saenz de Tejada, I. et al. : Int. J. Impot. Res., 14 (Suppl 4), S20 (2002)

LY450190

ザルティア錠

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。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7丁目 1番 5号

**Lilly Answers** リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

**0120-360-605** (医療関係者向け)

受付時間: 月～金 8:45～17:30

®: 登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

(新聞発表用)

1	販売名	コンサータ錠18mg、コンサータ錠27mg、コンサータ錠36mg
2	一般名	メチルフェニデート塩酸塩
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	コンサータ錠 18mg：1錠中メチルフェニデート塩酸塩 18mg 含有。 コンサータ錠 27mg：1錠中メチルフェニデート塩酸塩 27mg 含有。 コンサータ錠 36mg：1錠中メチルフェニデート塩酸塩 36mg 含有。
5	用法・用量	<p><u>18歳未満の患者：</u> 通常、<del>小児</del>18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18mg を初回用量、18～45mg を維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54mgを超えないこと。</p> <p><u>18歳以上の患者：</u> 通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として 18mg を初回用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72mgを超えないこと。</p> <p>(下線部今回追加、取消線部今回削除)</p>
6	効能・効果	<del>小児期における</del> 注意欠陥/多動性障害(AD/HD) (取消線部今回削除)
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付。 本剤は、中枢神経刺激薬として分類されるメチルフェニデート塩酸塩を主成分とするAD/HD患者専用の薬剤である。今回、新たに成人患者に対する適応の追加と、36mg錠の剤型追加を目的として申請したものである。



2013年6月版(第4版)を基に作成(下線部:変更箇所、—部:削除箇所)

貯法:室温保存  
使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号

871179

## 中枢神経刺激剤

劇薬  
向精神薬  
処方せん医薬品\*コンサータ<sup>®</sup>錠 18mg  
コンサータ<sup>®</sup>錠 27mg  
コンサータ<sup>®</sup>錠 36mgConcerta<sup>®</sup> Tablets

メチルフェニデート塩酸塩徐放錠

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	18mg	27mg	36mg
承認番号	21900AMX01770000	21900AMX01771000	
薬価収載	2007年12月	2007年12月	
販売開始	2007年12月	2007年12月	
国際誕生	2000年8月		
効能追加	XXXX年XX月		

## 【警告】

本剤の投与は、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。

## 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 1) 過度の不安、緊張、興奮性のある患者 [中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある。]
- 2) 緑内障のある患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 3) 甲状腺機能亢進のある患者 [循環器系に影響を及ぼすことがある。]
- 4) 不整頻拍、狭心症のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 6) 運動性チックのある患者、Tourette 症候群又はその既往歴・家族歴のある患者 [症状を悪化又は誘発させることがある。]
- 7) 重症うつ病の患者 [抑うつ症状が悪化するおそれがある。]
- 8) 褐色細胞腫のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
- 9) モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤を投与中又は投与中止後 14 日以内の患者 [「相互作用」の項参照]

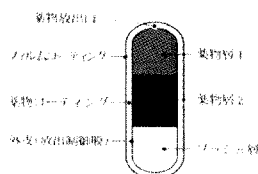
## 【組成・性状】

本剤は、浸透圧を利用した放出制御システム (OROS) を応用した、メチルフェニデート塩酸塩の放出制御型の徐放錠である。

販売名	コンサータ錠 18mg	コンサータ錠 27mg	コンサータ錠 36mg
成分・含量 (1錠中)	メチルフェニデート塩酸塩 18mg 含有	メチルフェニデート塩酸塩 27mg 含有	メチルフェニデート塩酸塩 36mg 含有
添加物	ポリエチレンオキシド 200K、ポリエチレンオキシド 7000K、酢酸セルロース、ヒプロメロース、塩化ナトリウム、ポビドン、乳糖水和物、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、酸化チタン、コハク酸、トリアセチン、黄色三酸化鉄、ステアリン酸、マクロゴール 400、黒酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、三酸化鉄 <sup>②</sup> 、リン酸、カルナウバロウ		
色・剤形	黄色の錠剤	灰色の錠剤	白色の錠剤
外形	alza 18 	alza 27 	alza 36 
識別記号	alza 18	alza 27	alza 36

注) コンサータ錠 27mg にのみ添加

## 錠剤断面図



## 【効能・効果】

小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 1) 6歳未満の幼児、13歳以上の小児及び成人における有効性及び安全性は確立していない。【「臨床成績」の項参照】
- 2) 18歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者においては、18歳以降も継続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考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。
- 2) AD/HD の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM\*) 等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

\*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

## 【用法・用量】

18歳未満の患者：  
通常、~~小児~~18歳未満の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量、18～45mgを維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54mgを超えないこと。

18歳以上の患者：  
通常、18歳以上の患者にはメチルフェニデート塩酸塩として18mgを初回用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上の間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は72mgを超えないこと。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 1) 本剤は中枢神経刺激作用を有し、その作用は服用後 12 時間持続するため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避けること。
- 2) 初回用量  
本剤投与前に他のメチルフェニデート塩酸塩製剤を服用している場合には、その用法・用量を考慮し、本剤の初回用量を 18 歳未満の患者では 18～45mg、18 歳以上の患者では 18～72mg の範囲で決定する。ただし、本剤若しくは他のメチルフェニデート塩酸塩製剤の服用を 1 ヶ月以上休薬した後に本剤を服用する場合は、18mg を初回用量とすること。
- 3) 本剤は徐放性製剤であるため分割して投与することは適切でなく、本剤は 18mg 錠、~~と~~27mg 錠及び 36mg 錠の 3 種類のみで 18mg が最小単位であるため、9mg 単位の増減量が必要な場合には錠剤の種類を変更して投与すること。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 1) てんかん又はその既往歴のある患者 [痙攣閾値を低下させ、発作を誘発させるおそれがある。]
  - 2) 高血圧、心不全、心筋梗塞を起こしたことがある患者 [血圧又は心拍数を上昇させるおそれがある。]
  - 3) 脳血管障害 (脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等) のある患者又はその既往歴のある患者 [これらの症状を悪化又は再発させること

がある。]

- 4) 下記の精神系疾患のある患者〔行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。〕  
統合失調症、精神病性障害、双極性障害
- 5) 薬物依存又はアルコール中毒等の既往歴のある患者〔慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じる可能性がある。〕
- 6) 心臓に構造的異常又は他の重篤な問題のある患者〔因果関係は確立していないが、中枢神経刺激作用を有する薬剤の投与による突然死の報告がある。〕
- 7) 高度な消化管狭窄のある患者〔本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり、本剤の服用により、まれに閉塞症状が報告されている。〔適用上の注意〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含む本剤のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
- 2) 小児に中枢神経刺激剤を長期投与した場合に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている<sup>1-4)</sup>。本剤の投与が長期にわたる場合には患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくない時は投与を中断すること。〔「小児等への投与」の項参照〕  
また、成人においても体重減少が報告されているので、観察を十分に行之、体重減少が著しい場合には投与を中断するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤を長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施すること。また、定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。
- 4) 患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。
- 5) 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与期間中は、定期的に心拍数（脈拍数）及び血圧を測定すること。
- 6) まれに視覚障害の症状（調節障害、霧視）が報告されている。視覚障害が認められた場合には、眼の検査を実施し、必要に応じて投与を中断又は中止すること。
- 7) めまい、眠気、視覚障害等が発現するおそれがあるので、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は従事させないよう注意すること。
- 8) 攻撃性はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動の発現又は悪化について観察すること。
- 9) 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。

3. 相互作用

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO阻害剤の作用を増強させ、高血圧が起こることがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。

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
昇圧剤	昇圧作用を増強することがある。	本剤は交感神経刺激作用を有するため。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。	クマリン系抗凝血剤の半減期を延長させる。
抗痙攣剤 フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	抗痙攣剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン パロキセチン セルトラリン	三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の作用を増強することがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン	本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意して投与すること。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。
クロニジン	メチルフェニデート塩酸塩製剤との併用により、突然死の報告がある <sup>5)</sup> 。〔「その他の注意」の項参照〕	機序不明
アルコール	精神神経系の副作用を増強することがある。	アルコールは本剤の精神神経系の作用を増強させる。

4. 副作用

<小児AD/HD承認時>

AD/HD 患児を対象として国内で実施した第II相試験、第III相試験及び長期投与試験の総症例 216 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 174 例（80.6%）に認められた。その主なものは、食欲減退 91 例（42.1%）、不眠症 40 例（18.5%）、体重減少 26 例（12.0%）、頭痛 18 例（8.3%）、腹痛 12 例（5.6%）、悪心 12 例（5.6%）、チック 11 例（5.1%）、発熱 11 例（5.1%）であった。

<成人AD/HD承認時>

成人AD/HD患者を対象として国内で実施した第III相試験及び長期投与試験の総症例 272 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 209 例（76.8%）に認められた。その主なものは、食欲減退 108 例（39.7%）、動悸 59 例（21.7%）、体重減少 54 例（19.9%）、不眠症 49 例（18.0%）、悪心 45 例（16.5%）、口渇 40 例（14.7%）、頭痛 29 例（10.7%）であった。

<小児AD/HD再審査終了時>

AD/HD 患児を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、1385 例中 529 例（38.2%）に認められた。その主なものは、食欲減退 386 例（27.9%）、不眠症 69 例（5.0%）、体重減少 69 例（5.0%）、チック 47 例（3.4%）、睡眠障害 42 例（3.0%）、頭痛 37 例（2.7%）、腹痛 25 例（1.8%）、悪心 23 例（1.7%）であった。

1) 重大な副作用

- (1) 剥脱性皮膚炎（0.1%）：広範囲の皮膚の潮紅、浸潤、強いそう痒等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 狭心症（頻度不明）：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）：発熱、高度の筋硬直、CK(CPK)上昇等があらわれることがあるので、このような場合には体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。
- (4) 脳血管障害（血管炎、脳梗塞、脳出血、脳卒中）（頻度不明）：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症		鼻咽頭炎、胃腸炎、鼻炎、ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、麦粒腫、中耳炎、咽頭炎	上気道感染、副鼻腔炎
血液障害		血小板減少症	白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病
免疫系障害		季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症反応、耳介腫脹、水疱形成、表皮剥脱
代謝障害	食欲減退 (31.2%)	体重増加不良、食欲亢進	

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神障害	不眠症、チック、睡眠障害	不安、抑うつ気分、攻撃性、激越、うつ病、抜毛、幻聴、気分変動、過覚醒、感情不安定、精神病性障害、妄想、神経過敏、落ち着きのなさ、緊張、怒り、無感情、歯ぎしり、幻視、リビドー減退、多弁、気分動揺	涙ぐむ、錯乱状態、失見当識、幻覚、躁病、パニック発作
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	振戦、鎮静、傾眠、体位性めまい、ジスキネジー、痙攣、自律神経失調、錯感覚、緊張性頭痛	精神運動亢進、大発作痙攣、嗜眠
眼障害		ドライアイ、アレルギー性結膜炎、結膜充血、近視、眼そう痒症	霧視、複視、眩暈、視覚障害
耳障害		難聴、耳痛、回転性めまい	
心臓障害	動悸、頻脈	徐脈、上室性期外収縮	期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮
血管障害		ほてり、高血圧、血圧変動	レイノー現象
呼吸器障害		呼吸困難、上気道の炎症、喘息、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑	咽喉頭疼痛
胃腸障害	悪心、腹痛、口渇、嘔吐、下痢	腹部不快感、口内乾燥、口内炎、便秘、上腹部痛、消化不良、腹部膨満、異常便、歯肉腫脹	
皮膚障害		発疹、蕁麻疹、湿疹、脱毛症、ざ瘡、アトピー性皮膚炎、多汗症、そう痒症、接触性皮膚炎	斑状皮疹、紅斑
筋骨格系障害		筋緊張、関節痛、筋痙攣、筋痛、四肢痛	筋痙攣
泌尿器系障害		頻尿	
生殖系障害		精巣上体炎、陰茎癒着、勃起不全	
全身障害	発熱、倦怠感	易刺激性、胸部不快感、無力症、悪寒、疲労、胸痛	異常高熱
臨床検査	体重減少	血圧上昇、拡張期血圧上昇、脈拍異常、QT延長、異常Q波、白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血中アミラーゼ増加、CK(CPK)増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常、血中ビリルビン増加、トリグリセリド増加、血糖増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、尿潜血	心雑音、ALP増加、肝酵素上昇、血小板数減少、白血球数異常
傷害、中毒		足骨折、手骨折	

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、投与する場合には注意すること。[高齢者を対象とした試験は実施されていない。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ウサギ)において、最大推奨用量の約100倍に相当する200mg/kg/日の投与により催奇形性が報告されている。]
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトでメチルフェニデートが、乳汁中に移行するとの報告がある<sup>(6),(7)</sup>。]

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児、並びに国内では13歳以上の小児に対する安全性は確立していない。[6歳未満の患者及び国内では13歳以上の患者を対象とした試験は、実施されていない。]
- 長期投与時に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている<sup>(1)-(4)</sup>。[「重要な基本的注意」の項参照]

8. 過量投与

徴候、症状：

主として中枢神経系の過剰刺激及び過度の交感神経作用に起因する以下の徴候及び症状があらわれることがある。

嘔吐、激越、振戦、反射亢進、筋痙攣、痙攣(昏睡を続発することがある)、多幸感、錯乱、幻覚、せん妄、発汗、潮紅、頭痛、高熱、頻脈、動悸、不整脈、高血圧、散瞳、粘膜乾燥

処置：

症状に応じた適切な支持療法を行うこと。自傷行為及び過剰刺激症状を悪化させる外部刺激を排除するように留意すること。必要に応じて胃洗浄によって胃内容物を除去する、又は活性炭や下剤の投与を行うこと。激越や発作がある場合には、胃洗浄の前にコントロールを行い、気道を確保すること。十分な血液循環及び呼吸を維持するために集中治療を行うこと。高熱に対しては物理的な解熱処置をとること。過量投与に対する腹膜透析又は血液透析の有効性は確立していない。過量投与と患者の治療に際しては、メチルフェニデートが長時間かけて放出されることを考慮すべきである。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。
- 本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。

薬剤服用時

本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタルX線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。

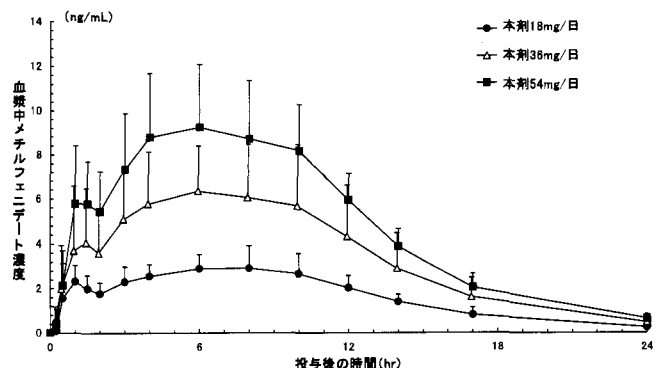
10. その他の注意

- 因果関係は確立していないが、メチルフェニデート塩酸塩製剤とクロロジンの併用により、突然死が報告されている<sup>(5)</sup>。
- メチルフェニデート塩酸塩の長期発癌性試験の結果、F344/Nラットを用いた試験では癌原性は認められなかった。B6C3F<sub>1</sub>マウスを用いた試験では、雌雄両性で肝細胞腺腫の増加、約60mg/kg/日投与群の雄で肝芽腫の発現がみられている<sup>(7)</sup>。
- メチルフェニデート塩酸塩は、*Salmonella typhimurium*を用いたAmes試験では突然変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスターの培養卵細胞を用いた試験では姉妹染色分体変換と染色体異常の増加がみられ、弱い染色体異常誘発性が認められている<sup>(8)</sup>。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性に本剤18、36及び54mg(18mg錠×1、2及び3錠)を単回経口投与したときの血漿中メチルフェニデート濃度は、投与後まず薬物コーティング部分の溶解による速やかな上昇を示した後、内部充填された薬物が浸透圧変化で徐々に放出されることにより緩やかな上昇を示した。血漿中メチルフェニデートのほとんどはd-異性体であり、l-異性体はほとんどが定量下限未満であった。d-異性体は投与5~8時間後にC<sub>max</sub>を示し、約4時間のt<sub>1/2</sub>で消失し、本剤18~54mg/日の用量範囲内で線形性用量比例性を示した<sup>(9)</sup>。



健康成人男性に本剤18、36及び54mgを単回経口投与したときのメチルフェニデートの血漿中濃度推移 [平均値±S.D., (n=6)]

また、健康成人男性 (n=7) に本剤 36、54 及び 72mg (36mg 錠×1錠、18mg 錠×3 錠及び 36mg 錠×2 錠) を単回経口投与したときの血漿中メチルフェニデート濃度も同様の推移を示し、投与劑型による大きな差異はなく、本剤 36~72mg/日の用量範囲内で用量比例性を示した<sup>10)</sup>。

また、健康成人男性に本剤 18mg/日を 1 日 1 回、4 日間反復経口投与したときの血漿中メチルフェニデート濃度は 1 日目と 4 日目で類似しており、本剤の反復投与による蓄積性は認められなかった。また、メチルフェニデートから主代謝物 α-フェニル-2-ピペリジン酢酸 (PPA) への代謝において反復投与による影響は認められなかった<sup>9)</sup>。

健康成人男性に本剤 18mg/日を反復経口投与したときのメチルフェニデート及び PPA の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., (n=6)]

対象	試験日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC 比	蓄積率
メチルフェニデート	1 日目	3.12±0.58	8.7±2.1	42.6±7.0	4.3±0.2	-	-
	4 日目	3.97±1.21	8.0±2.5	46.5±9.6 <sup>BC</sup>	4.1±0.4	-	1.09±0.09
PPA	1 日目	92.9±9.81	9.0±1.7	1797.1±354.2	8.8±1.5	0.025±0.007	-
	4 日目	106.1±16.5	9.0±2.8	1772.3±319.4 <sup>BC</sup>	9.0±0.7	0.027±0.009	0.99±0.07

AUC 比: メチルフェニデートの AUC / PPA の AUC

蓄積率: 4 日目の AUC / 1 日目の AUC

注) AUC(0→24)

AD/HD 患者を対象に本剤 18、27、36、45 又は 54mg/日を反復経口投与したときのメチルフェニデート及び PPA の各血漿中濃度は健康成人よりも高値を示すが、用量に比例した増加を示した<sup>10)~11)</sup>。  
**食事による影響 (外国人):** 外国人 AD/HD 患者及び健康被験者を対象に、本剤を高脂肪食後・普通食後及び空腹時空腹時、普通食後又は高脂肪食後にそれぞれ単回経口投与したときの薬物動態に差は認められず、食事による影響は認められなかった<sup>11)~12)</sup>。

2. 分布<sup>13)~14)</sup>

ヒト血漿蛋白結合率: メチルフェニデート 約 15~16% (in vitro, 平衡透析法)

3. 代謝

ヒトにおいて、メチルフェニデートはエステラーゼにより脱エステル化され、薬理学的活性をほとんど有さない PPA に代謝される。健康成人並びに AD/HD 患者に本剤を経口投与したとき、血漿中に認められるメチルフェニデートは d-異性体であり、l-異性体はほとんどが定量下限未満であることから、代謝における立体選択性が示唆される<sup>9)</sup>、<sup>10)~11)</sup>。

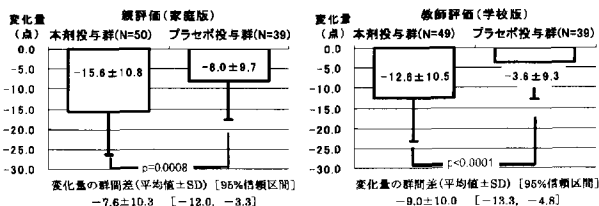
4. 排泄

健康成人男性に本剤を単回 (18、36 及び 54mg/日) 及び反復 (18mg/日、4 日間) 経口投与したときのメチルフェニデート及び PPA の累積尿中排泄率 (単回: 投与後 48 時間、反復: 初回投与後 120 時間) はそれぞれ投与量の約 1% 及び約 73~78% であり、増量や反復経口投与による影響は認められなかった<sup>9)</sup>。

【臨床成績】

＜小児を対象とした臨床試験＞

国内で DSM-IV 診断基準に基づき、AD/HD と診断された 6~12 歳の患者を対象に、第 III 相プラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した<sup>15)~19)</sup>。FAS 89 例において、主要評価項目である Wash-in 期と二重盲検期の ADHD Rating Scale-IV 日本語版 (ADHD RS-IV-J) のトータルスコアの変化量 (平均値±S.D.) は、親評価では本剤投与群 -15.6±10.8、プラセボ投与群 -8.0±9.7、教師評価では本剤投与群 -12.6±10.5、プラセボ投与群 -3.6±9.3 と、いずれの評価も本剤投与群でプラセボ投与群に比し、有意な低下が認められた (p=0.0008、p<0.0001; t 検定)。



ADHD RS-IV-J のトータルスコアの変化量 (第 III 相プラセボ対照ランダム化治療中止試験での二重盲検期とベースラインにおけるスコアの差を表示; 平均値±S.D.)

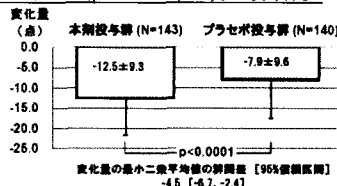
また、国内で実施した長期投与試験<sup>16)~19)</sup>99 例において、ADHD RS-IV-J のトータルスコアの変化量 (平均値±S.D.) は、親評価では投与 6 ヵ月後 -17.7±11.3、12 ヵ月後 -17.9±12.5、18 ヵ月後 -19.8±12.6、教師評価では投与 6 ヵ月後 -15.3±12.7、12 ヵ月後 -13.0±14.5 (18 ヵ月後は実施せず) と、いずれの評価もベースラインに比し、有意な低下が認められた (いずれも p<0.0001; 対応のある t 検定)。

長期投与試験における ADHD RS-IV-J のトータルスコアの変化量 (投与 6 ヵ月後、12 ヵ月後及び 18 ヵ月後の各評価時期とベースラインにおけるスコアの差を表示)

評価	評価時期	例数	平均値±S.D. [95%信頼区間]
親評価	投与 6 ヵ月後	88	-17.7±11.3 [-20.1, -15.3]
	投与 12 ヵ月後	80	-17.9±12.5 [-20.7, -15.1]
	投与 18 ヵ月後	49	-19.8±12.6 [-23.4, -16.2]
教師評価	投与 6 ヵ月後	50	-15.3±12.7 [-18.9, -11.7]
	投与 12 ヵ月後	58	-13.0±14.5 [-16.8, -9.2]

＜成人を対象とした臨床試験＞

国内で DSM-IV-TR 診断基準に基づき、AD/HD と診断された 18~64 歳の患者を対象に、第 III 相プラセボ対照ランダム化二重盲検試験を実施した<sup>17)</sup>。FAS 283 例において、主要評価項目である最終評価時の CAARS-O:SV (日本語版) の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアのベースラインからの変化量 (平均値±S.D.) は、本剤投与群 -12.5±9.3、プラセボ投与群 -7.9±9.6 と、本剤投与群でプラセボ投与群に比し、有意な低下が認められた (p<0.0001; 共分散分析)。



CAARS-O:SV (日本語版) の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアの変化量 (第 III 相プラセボ対照ランダム化二重盲検試験での最終評価時とベースラインにおけるスコアの差を表示; 平均値±S.D.)

また、国内で実施した長期投与試験<sup>18)</sup> 253 例において、CAARS-O:SV (日本語版) の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアのベースラインからの変化量 (平均値±S.D.) は、投与 4 週後 -14.7±8.8、12 週後 -15.8±9.4、24 週後 -16.7±9.8、36 週後 -17.5±9.8、48 週後 -18.3±9.9 と、いずれの評価時もベースラインに比し、スコアの低下が認められた。

長期投与試験における CAARS-O:SV (日本語版) の DSM-IV Total ADHD Symptoms スコアの変化量 (投与 4 週後、12 週後、24 週後、36 週後及び 48 週後の各評価時期とベースラインにおけるスコアの差を表示)

評価時期	例数	平均値±S.D. [95%信頼区間]
投与 4 週後	248	-14.7±8.8 [-15.8, -13.6]
投与 12 週後	240	-15.8±9.4 [-17.0, -14.6]
投与 24 週後	218	-16.7±9.8 [-18.0, -15.4]
投与 36 週後	211	-17.5±9.8 [-18.9, -16.2]
投与 48 週後	205	-18.3±9.9 [-19.6, -16.9]

【薬効薬理】

1. AD/HD モデルに対する作用 (ラット)<sup>14)~19)</sup>

AD/HD のモデル動物である幼若期の脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットにメチルフェニデート塩酸塩 0.01~0.1mg/kg を単回腹腔内投与したところ、多動性の指標となる新奇環境における自発運動量の減少が認められた。また、注意力 (集中力) の指標としての短期記憶を Y 字迷路を用いた自発的交替行動法により評価したところ、0.01~0.1mg/kg において用量依存的に自発的交替行動量の増加が認められ短期記憶の改善が認められた。

2. 作用機序<sup>14)~20)</sup>

メチルフェニデートは、ドパミン及びノルアドレナリントランスポーターに結合し再取り込みを抑制することにより、シナプス間隙に存在するドパミン及びノルアドレナリンを増加させて神経系の機能を亢進するものと考えられているが、AD/HD の治療効果における詳細な作用機序は十分に解明されていない。

3. 光学異性体の薬理活性<sup>14)~21)</sup>

メチルフェニデートは、d-体と l-体からなるラセミ混合物であり、ドパミントランスポーターに対し d-体は l-体よりも約 12 倍強い結合能を示した。

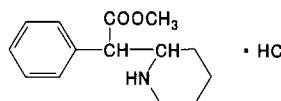
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: メチルフェニデート塩酸塩 (Methylphenidate Hydrochloride)

化学名: Methyl α-phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride

分子式: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>·HCl

分子量: 269.77



化学構造式:

性状: 白色~ほとんど白色の粉末

溶解性: 水又はメタノールに溶けやすく、エタノール (95) にやや溶

けやすく、クロロホルム又はアセトンに溶けにくい。

### 【承認条件】

本剤の投与が、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の診断、治療に精通し、薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるとともに、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。

### 【包装】

コンサータ錠 18mg : 100錠 (10錠×10)

コンサータ錠 27mg : 100錠 (10錠×10)

コンサータ錠 36mg : 100錠 (10錠×10)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 〈主要文献〉

- 1) Satterfield, J. H., et al.: Arch. Gen. Psychiatry, 36, 212, 1979
- 2) Klein, R. G., et al.: Arch. Gen. Psychiatry, 45, 1127, 1988
- 3) Poulton, A.: Arch. Dis. Child., 90, 801, 2005
- 4) Swanson, J. M.: Pediatrics, 113, 762, 2004
- 5) Popper, C. W., J. Child. Adolesc. Psychopharmacol., 5, 157, 1995
- 6) Hackett, L. P., et al.: Ann. Pharmacother., 40, 1890, 2006
- 7) Spigset, O., et al.: Am. J. Psychiatry, 164, 348, 2007
- 8) National Toxicology Program.: TR No.439, 1995
- 9) 安藤隆康: 健康成人におけるコンサータ錠の薬物動態の検討 (社内資料 JNS001-JPN-01)
- 10) 健康成人におけるコンサータ錠の薬物動態の検討 (社内資料 CONCERTA NAP1003)
- 11) 安藤隆康: AD/HD 患児におけるコンサータ錠の薬物動態の検討 (社内資料 JNS001-JPN-03-1)
- 12) コンサータ錠の薬物動態に及ぼす食事の影響 (社内資料)
- 13) コンサータ錠の薬物動態に及ぼす食事の影響 (社内資料 C-99-002)
- 14) Hungund, B. L., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 8, 571, 1979
- 15) 安藤隆康: コンサータ錠の第Ⅲ相試験成績 (社内資料 JNS001-JPN-03-2)
- 16) 安藤隆康: コンサータ錠の長期投与試験成績 (社内資料 JNS001-JPN-04)
- 17) 高橋長秀: コンサータ錠の第Ⅲ相試験成績 (社内資料 JNS001-JPN-A01)
- 18) 高橋長秀: コンサータ錠の長期投与試験成績 (社内資料 JNS001-JPN-A02)
- 19) Ueno, K. I., et al.: Behav. Pharmacol., 13, 1, 2002
- 20) 塩酸メチルフェニデートの作用機序 (社内資料)
- 21) Kula, N. S., et al.: Eur. J. Pharmacol., 385, 291, 1999

#### 〈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。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
 〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2  
 フリーダイヤル 0120-23-6299  
 FAX 03-4411-5031  
 受付時間 9:00～17:40 (土・日・祝日を除く)

(新聞発表用)

1	販売名	アレグラドライシロップ5%
2	一般名	フェキソフェナジン塩酸塩
3	申請者名	サノフィ株式会社
4	成分・分量	1g 中にフェキソフェナジン塩酸塩 50 mg を含有
5	用法・用量	<p>[成人] 通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 60 mg (ドライシロップとして1.2 g) を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>[小児] 通常、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 60 mg (ドライシロップとして1.2 g)、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 30 mg (ドライシロップとして0.6 g) を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>通常、2歳以上7歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 30mg (ドライシロップとして0.6 g)、6ヵ月以上2歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回 15 mg (ドライシロップとして0.3 g) を1日2回、用時懸濁して経口投与する。</p>
6	効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎)に伴うそう痒
7	備考	<p>取扱い区分：医療用医薬品(6)新用量医薬品、(8の2)剤型追加に係る医薬品(再審査期間中でないもの)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・添付文書(案)を別紙として添付</li><li>・本申請は、小児の用法及び用量の追加に伴う剤型追加である。</li></ul>

●年●月作成

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

アレルギー性疾患治療剤

アレグラ®ドライシロップ5%

allegra®

フェキソフェナジン塩酸塩製剤

日本標準商品分類番号

87449

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

1996年3月

SANOFI 

## 【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	アレグラドライシロップ5%
有効成分 (1g中)	日局フェキソフェナジン塩酸塩50mg
添加物	エチルセルロース、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、含水二酸化ケイ素、精製白糖、キサンタンガム、香料
色・剤形	白色の顆粒

## 【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒

## 【用法及び用量】

## 〈成人〉

通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mg（ドライシロップとして1.2g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

## 〈小児〉

通常、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mg（ドライシロップとして1.2g）、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30mg（ドライシロップとして0.6g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

通常、2歳以上7歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30mg（ドライシロップとして0.6g）、6ヵ月以上2歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回15mg（ドライシロップとして0.3g）を1日2回、用時懸濁して経口投与する。

## 【使用上の注意】

## 1. 重要な基本的注意

- (1)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (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に注意すること。

## 2. 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
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【薬物動態】の項参照	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。

## 3. 副作用

## 〈小児〉

ドライシロップ剤の国内臨床試験において、総症例212例中、2例（0.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、眠気1例（0.5%）、白血球減少1例（0.5%）であった。（承認時）

錠剤の国内臨床試験において、総症例158例中、13例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気5例（3.2%）、ALT（GPT）上昇3例（1.9%）、γ-GTP上昇2例（1.3%）、喘息増悪2例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時）

錠剤の使用成績調査において、総症例3,313例中、23例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気6例（0.18%）、腹痛2例（0.06%）、胃腸炎2例（0.06%）等であった。4週間を超える長期投与症例174例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総症例304例中、10例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はAST（GOT）上昇5例（1.6%）、ALT（GPT）上昇2例（0.7%）等であった。（再審査終了時）

## 〈成人〉

錠剤の国内・外の臨床試験において、総症例6,809例（国内1,060例、海外5,749例）中、1,093例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛310例（4.6%）、眠気158例（2.3%）、嘔気83例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時）

錠剤の使用成績調査及び特別調査において、総症例3,876例中、61例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気19例（0.5%）、腹痛8例（0.2%）、めまい、倦怠感各5例（各0.1%）等であった。（再審査終了時）

## (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>(注1)</sup>）… 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、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮

紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明<sup>注1)</sup>)…AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 無顆粒球症 (頻度不明<sup>注1)</sup>)、白血球減少 (0.2%<sup>注2)</sup>)、好中球減少 (0.1%未満<sup>注2)</sup>)…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 発現頻度はドライシロップ及び錠剤において認められた副作用の合計。

## (2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注3)</sup>	0.1~5%未満 <sup>注4)</sup>	0.1%未満 <sup>注4)</sup>
精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感
消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘
過敏症 <sup>注1)</sup>	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹
肝臓 <sup>注2)</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	
腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿
循環器			動悸、血圧上昇
その他			呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注3) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注4) 発現頻度はドライシロップ及び錠剤において認められた副作用の合計。

## 4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

## 6. 小児等への投与

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

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3~5日前から本剤の投与を中止すること。

## 8. 過量投与

過量投与に関する報告は限られており、外国での過量

服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例(1800~3600mg)では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及びその後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

## 9. 適用上の注意

調製時：本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

(1) 6ヵ月~6歳小児<sup>1)</sup>(フェキソフェナジン塩酸塩15mg、30mg)

日本人を対象とした小児及び成人の試験での血漿中フェキソフェナジン濃度を用い、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した。6ヵ月~1歳の小児に15mg及び2~6歳の小児に30mg(いずれもフェキソフェナジン塩酸塩として)のアレグラドライシロップ5%を投与したときのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ1090ng・h/mL及び130ng/mL、並びに1060ng・h/mL及び157ng/mLであり、いずれも成人にフェキソフェナジン塩酸塩60mgを投与したときのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>(1110ng・h/mL及び175ng/mL)に比べて大きな差はみられなかった。

### 血漿中濃度パラメータ

年齢	投与量(mg)	症例数	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	CL/F(L/h)
6ヵ月~1歳	15	55	1090(46.2)	130(40.9)	15.6(29.9)
2~6歳	30	80	1060(24.3)	157(29.3)	29.9(24.0)
7~11歳	30	173	710(19.8)	114(22.4)	43.9(19.8)
12~15歳	60	97	1150(23.0)	189(19.4)	54.5(21.0)
成人	60	109	1110(28.2)	175(18.1)	57.8(24.9)

平均(変動係数%)

(2) 7~15歳小児<sup>2)</sup>(フェキソフェナジン塩酸塩30mg、60mg)

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩錠30mg(7~11歳：50例)及び60mg(12~15歳：19例)を1日2回28日間反復経口投与したとき、最終回投与時のフェキソフェナジンのAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ851ng・hr/mL及び1215ng・hr/mL、C<sub>max</sub>は150ng/mL及び185ng/mLであった。

### 血漿中濃度パラメータ

対象患者	年齢	投与量(mg)	症例数	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F(L/hr)
日本人小児患者 <sup>a)</sup>	7~11歳	30	50	851±325	150±77	15.8±10.8	40.1±14.6
	12~15歳	60	19	1215±269	185±77	12.3±9.2	51.6±10.9
外国人小児患者 <sup>b)</sup> (参考)	7~12歳	30	14	1091±400	184±88	8.8±3.0	29.1±10.5

(平均±SD)

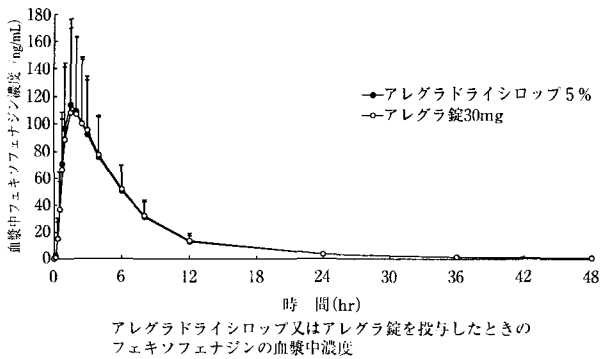
(注) 各パラメータの算出方法

a: NONMEMによるベイズ推定、b: ノンコンパートメント解析

(3) 成人<sup>3)</sup>(アレグラドライシロップ5%とアレグラ錠30mgとの生物学的同等性)

クロスオーバー法により、日本人健康成人男子にアレグラドライシロップ5%0.6g(フェキソフェナジン塩酸塩として30mg)又はアレグラ錠30mg1錠をそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、フェキソフェナジン血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、生物学的に同等であることが確認された。





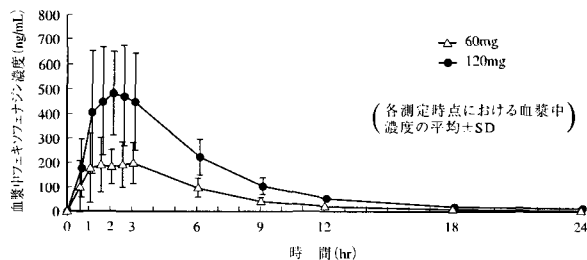
血漿中濃度パラメータ

投与製剤	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-15</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アレグラドライシロップ5%	72	128±61.5	773±271	1.50	9.34±3.29
アレグラ錠30mg	71	127±57.7	783±271	2.00	9.90±3.81

(平均±SD, t<sub>max</sub>は中央値)

#### (4)成人<sup>4)</sup> (フェキソフェナジン塩酸塩60mg)

健康成人男子8例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル60mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度は、すみやかに上昇し、投与後2.2時間で最高血漿中濃度248ng/mLに達した。血漿中濃度消失半減期は9.6時間であった。反復投与時には蓄積傾向はみられなかった。



フェキソフェナジン塩酸塩カプセル単回投与後のフェキソフェナジンの血漿中濃度

血漿中濃度パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/h)
60	1445±517	2.2±0.8	248±112	9.6±5.7	44.4±18.2
120	3412±969	1.9±0.7	564±221	13.8±8.9	35.0±9.3

(平均±SD)

#### 2. 吸収・代謝・排泄

健康成人男子8例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル60mgを単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中フェキソフェナジンの平均累積回収率は、11.1%であった<sup>4)</sup>。

外国人健康成人男子に<sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩溶液60mgを単回経口投与したとき、投与後11日までの尿及び糞中の回収率は91.5%で、放射能を示す分画のほとんどはフェキソフェナジンであり、糞中に約80%、尿中に約11.5%排泄された<sup>5)</sup>。

#### 3. 蛋白結合率<sup>6)</sup>

フェキソフェナジンの*in vivo*における血漿蛋白との結合率は、13~7359ng/mLの濃度範囲で60~82% (69.4±5.9%)であった。

#### 4. 高齢者での体内動態 (外国人データ)<sup>7)</sup>

65歳以上の健康高齢者20例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したときのフェキソフェナジンのAUC<sub>0-∞</sub>は2906ng·hr/mL、C<sub>max</sub>は418ng/mL、t<sub>1/2</sub>は15.2hrであった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.6、1.6、1.1倍であった。なお、忍容性は良

好であった。

(注) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

#### 5. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>8)</sup>

成人の腎機能障害患者29例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したとき、クレアチニンクリアランス41~80mL/min及び11~40mL/minの患者におけるフェキソフェナジンのC<sub>max</sub>は健康成人に比し、それぞれ1.5倍及び1.7倍高く、平均消失半減期はそれぞれ1.6倍及び1.8倍長かった。また、透析患者 (クレアチニンクリアランス: 10mL/min以下) におけるフェキソフェナジンのC<sub>max</sub>は健康成人に比し、1.5倍高く、平均消失半減期は1.4倍長かった。なお、忍容性は良好であった。

(注) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

#### 6. 肝機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>9)</sup>

成人の肝機能障害患者17例 (アルコール性肝硬変10例、ウイルス肝炎5例、その他2例) にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したとき、肝機能障害患者におけるフェキソフェナジンの薬物動態は、被験者間の分散も大きく、肝障害の程度による体内動態の差はみられなかった。Child-Pugh分類でB又はC1であった患者のフェキソフェナジンのAUC<sub>0-∞</sub>は2176ng·hr/mL、C<sub>max</sub>は281ng/mL、t<sub>1/2</sub>は16.0hrであった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.2、1.1、1.2倍であった。なお、忍容性は良好であった。

(注) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

#### 7. 食事の影響 (外国人データ)<sup>10)</sup>

健康成人男子22例にクロスオーバー法で、空腹時及び食後 (高脂肪食) にフェキソフェナジン塩酸塩錠120mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ15%及び14%減少した。日本人においても、クロスオーバー法による検討ではないが、フェキソフェナジン塩酸塩円形錠を食後投与したときのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>から外国人と同様の食事の影響が推察された。

#### 8. 薬物相互作用

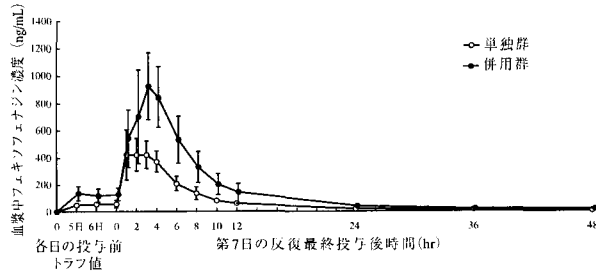
健康成人男子を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。併用により血漿中フェキソフェナジン濃度が約2倍に上昇した場合においてもQTcなどの心電図を含め安全性に問題はみられなかった。C<sub>max</sub>が承認用量投与時の10倍以上となる条件下での検討<sup>11)</sup>も行われたが、同様に心電図への影響はなく、有害事象の増加も認められず、薬物相互作用による血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇に起因する安全性への影響はないと考えられた。

(1) エリスロマイシン<sup>12,13)</sup>

健康成人男子18例にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠1回120mg1日2回とエリスロマイシン1回300mg1日4回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジンのC<sub>max</sub>はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約2倍に上昇した。一方、血漿中エリスロマイシン濃度には、併用による影響はなかった。

海外における同様の試験 (n=19) でも、同程度の血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇が見られた。この血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序は動物試験から、P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジン

のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定された。



健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩錠120mg1日2回とエリスロマイシン300mg1日4回7日間併用して反復経口投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度

### (2) ケトコナゾール<sup>14)</sup>

健康成人男子23例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル1回120mg1日2回とケトコナゾール錠400mg1日1回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約2倍に上昇したが、血漿中ケトコナゾール濃度には、併用による影響はなかった(外国人データ)。血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序はエリスロマイシンと同様と推定された。

### (3) オメプラゾール<sup>15)</sup>

健康成人男子23例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mgの投与11時間前と1時間前にオメプラゾールカプセルをそれぞれ40mg及び20mgを単回投与したとき、フェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態に影響はなかった(外国人データ)。

### (4) 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤<sup>15)</sup>

健康成人男子22例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mgの投与15分前に水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤を単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC<sub>0-30</sub>及びC<sub>max</sub>はフェキソフェナジン塩酸塩単独投与時の約40%減少した(外国人データ)。これは水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジンを一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定された。

(注) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。なお、【薬物動態】の項に示したカプセル又は円錠とアレグラ錠60mgは生物学的に同等であった。

## 【臨床成績】

### 〈小児〉

1. 小児の通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤(6ヵ月~1歳は1回15mg1日2回、2~11歳は1回30mg1日2回)を投与した非盲検試験が実施された。通年性アレルギー性鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコア(2~11歳)、アトピー性皮膚炎の試験では、かゆみスコア(6ヵ月~11歳)の改善がみられた<sup>16)</sup>。

国内主要試験成績(症状スコア変化量 平均±SD)

対象患者	症例数	投与前	変化量	95%信頼区間
通年性アレルギー性鼻炎	102	5.9±1.3	-1.78±1.88	-2.15~-1.41
アトピー性皮膚炎	103	2.06±0.59	-0.46±0.53	-0.56~-0.36

注: 上記試験において通年性アレルギー性鼻炎は6ヵ月~11歳を対象に実施されたが、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコアの変化量は2~11歳を対象として評価した。

2. 小児の通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患者を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩錠(7~11歳は1回30mg1日2回、12~15歳は1回60mg1日2回)あるいは対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ(1回1g1日2回)を投与した二重盲検比較試験が実施された。通年性アレルギー性鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコアの変化量を、アトピー性皮膚炎の試験ではかゆみスコアの変化量を主要評価項目として評価した。その結果から、対照薬に対するフェキソフェナジン塩酸塩錠の非劣性が検証された(参考)<sup>17,18)</sup>。

国内主要試験成績(参考)(スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	解析結果(共分散分析)*
通年性アレルギー性鼻炎	フェキソフェナジン塩酸塩	64	6.09±0.20	-2.06±0.19	差の点推定値: -0.227 95%片側信頼区間上限: 0.172 (非劣性限界値=0.9)
	ケトチフェンフマル酸塩	63	6.10±0.19	-1.83±0.20	
アトピー性皮膚炎	フェキソフェナジン塩酸塩	77	2.32±0.05	-0.50±0.06	差の点推定値: 0.050 95%片側信頼区間上限: 0.185 (非劣性限界値=0.37)
	ケトチフェンフマル酸塩	85	2.38±0.05	-0.58±0.06	

\*: 投与前スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析を行い、調整済みの2群の差の点推定値及びその95%片側信頼区間上限を示した。

### 〈成人〉

1. 成人の慢性蕁麻疹患者を対象とした用量検索試験(解析対象214例)及び成人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした用量比較試験(解析対象307例)が実施された。蕁麻疹の試験では、かゆみ及び発疹の合計症状スコアの変化量を、鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、眼症状の合計症状スコアの変化量を主要評価項目として評価した<sup>19,20)</sup>。

国内主要試験成績(1)(症状スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定(共分散分析)
慢性蕁麻疹	10mg	74	5.68±0.25	-2.12±0.34	p=0.0042
	60mg	68	6.40±0.21	-3.53±0.33	
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	105	6.74±0.14	0.07±0.18	p=0.0244
	60mg	100	6.64±0.14	-0.36±0.18	

注: 上記試験において慢性蕁麻疹は1回10mg、60mg、120mgの1日2回投与、季節性アレルギー性鼻炎はプラセボ、1回60mg、120mgの1日2回投与の3群比較で実施されたが、解析結果には慢性蕁麻疹は10mgと60mgの比較のみを、季節性アレルギー性鼻炎はプラセボと60mgの比較のみをそれぞれ示した。

2. 成人のアトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験は、かゆみスコアの変化量を主要評価項目として実施した<sup>21)</sup>。

国内主要試験成績(2)(かゆみスコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定(共分散分析)
アトピー性皮膚炎	プラセボ	199	4.79±0.05	-0.50±0.06	p=0.0005
	60mg	201	4.68±0.05	-0.75±0.07	

また、成人の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症を対象に行われた一般臨床試験において、投与前後のかゆみスコア変化量として、それぞれ-1.89(95%信頼区間: [-2.26, -1.52])及び-2.85(95%信頼区間: [-3.50, -2.20])の改善がみられた<sup>22,23)</sup>。

3. 海外で成人を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、フェキソフェナジン塩酸塩はプラセボに比し症状スコアの有意な減少が示された<sup>24,25)</sup>。

海外主要試験成績 (症状スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定(共分散分析)
慢性蕁麻疹	プラセボ	90	1.92±0.09	-0.47±0.07	p=0.0001
	60mg	86	1.98±0.10	-1.07±0.07	
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	141	8.88±0.14	-1.56±0.20	p=0.0001
	60mg	141	8.81±0.14	-2.64±0.20	

注：上記海外主要試験 (12~15歳を含む) はプラセボを対照として3~4用量を用いて1日2回投与の比較を行っているが、解析結果にはプラセボと60mgの比較のみを示した。

#### 〈精神運動能に対する影響<sup>26~28)</sup>〉

健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩120mg、第一世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、3剤3期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ワープロ入力試験に及ぼす影響を検討したとき、その影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった。

健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩120mg、第二世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ポジトロン放出断層撮影法(PET)を用いて脳への移行性を検討した結果、フェキソフェナジンによる大脳皮質のヒスタミンH<sub>1</sub>受容体の占拠はほとんどみられなかった。また、視覚刺激反応時間検査においてプラセボと差がなかった。

ブタクサアレルギー患者に、フェキソフェナジン塩酸塩60mg、第一世代の抗ヒスタミン薬、アルコール及びプラセボを二重盲検、4剤4期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、シミュレーター上での自動車運転能力に及ぼす影響を検討したとき、運転能力に及ぼす影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった(外国人データ)。

#### 〈心血管系へ及ぼす影響<sup>11, 29, 30)</sup>〉

成人の季節性アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩を1回240mgまで1日2回2週間投与したとき、プラセボと比較して、QTc間隔の有意な変化は見られなかった(外国人データ)。また、健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩を1回60mg 1日2回6ヵ月、1回400mg 1日2回6.5日間及び240mg 1日1回1年間投与しても、プラセボに比して、QTc間隔の有意な変動はみられなかった(外国人データ)。さらに、フェキソフェナジン塩酸塩にはクローン化したヒト心筋遅延整流K<sup>+</sup>チャネルに対する影響は認められていない。

### 【薬効薬理】

フェキソフェナジン塩酸塩は、主な作用として選択的ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用を有し、さらに炎症性サイトカイン産生抑制作用、好酸球遊走抑制作用及びケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する薬剤である。

#### 1. ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用<sup>31)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体においてヒスタミンと拮抗し、モルモット摘出回腸標本及び気管標本におけるヒスタミン誘発収縮を抑制した(10<sup>-7</sup>~3×10<sup>-6</sup>M)。また、全身投与でモルモット・ヒスタミン誘発気道収縮及び皮膚反応を抑制した。なお、フェキソフェナジン塩酸塩にはアドレナリン、アセチルコリン、セロトニン及びタキキニンの各受容体並びにL型カルシウムチャネルに対する親和性は認められていない。

#### 2. I型アレルギー病態モデル動物に対する作用<sup>31)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎、ラット受身皮膚アナフィラキシー

(PCA) 反応、ラット抗原誘発全身性アナフィラキシー反応及びモルモット抗原誘発即時型喘息反応を抑制した。

#### 3. 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用<sup>32)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発されるヒト好酸球の遊走を10<sup>-6</sup>M以上で抑制した。また、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養したときに培養上清中に遊離される炎症性サイトカインであるIL-8及びGM-CSFをそれぞれ10<sup>-6</sup>M以上及び10<sup>-9</sup>M以上で抑制し、細胞接着分子であるsICAM-1を10<sup>-9</sup>M以上で減少させた。

#### 4. ケミカルメディエーター遊離抑制作用<sup>31)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、健康成人の末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球からの抗ヒトIgE抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制した(10<sup>-6</sup>~10<sup>-5</sup>M)。また、モルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液(BALF)中のロイコトリエン量を減少させた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェキソフェナジン塩酸塩

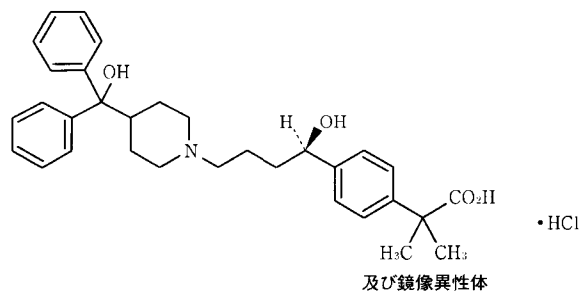
(Fexofenadine Hydrochloride)

化学名：2-(4-((1*R,S*)-1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl)phenyl)-2-methylpropanoic acid monohydrochloride

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>・HCl

分子量：538.12

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

本品のメタノール溶液(3→100)は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

分配係数：2.0 (pH 7、水-オクタノール系)

### 【包装】

アレグラドライシロップ5%：0.3g×100包、0.6g×100包

### 【主要文献】

- 社内資料：小児における母集団薬物動態解析
- 社内資料：小児における薬物動態 [ALE-23]
- 社内資料：健康成人における生物学的同等性
- 社内資料：健康成人における薬物動態 [ALE-04]
- 社内資料：健康成人における代謝 [ALE-17]
- 社内資料：健康成人における蛋白結合 [ALE-14]
- 社内資料：高齢者における薬物動態 [ALE-05]
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [ALE-06]

- 9) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 [ALE-07]
- 10) 社内資料：食事の影響 [ALE-09]
- 11) 社内資料：健康成人における高用量の心電図の試験 [ALE-03]
- 12) 浦江明憲 他：臨床薬理, 31(5), 639, 2000 [ALE0011]
- 13) 社内資料：エリスロマイシンとの相互作用 [ALE-10]
- 14) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用 [ALE-12]
- 15) 社内資料：オメプラゾール及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムとの相互作用 [ALE-13]
- 16) 社内資料：小児における国内無対照試験
- 17) 馬場廣太郎：耳鼻咽喉科臨床, 100(2)補冊(119), 1, 2007 [ALE0887]
- 18) 中川秀己 他：西日本皮膚科, 68(5), 553, 2006 [ALE0727]
- 19) Kawashima, M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol., 124, 343, 2001 [ALE0184]
- 20) 社内資料：季節性アレルギー鼻炎患者における用量比較試験 [ALE-02]
- 21) Kawashima, M., et al. : Br. J. Dermatol., 148(6), 1212, 2003 [ALE0408]
- 22) 川島眞 他：臨床医薬, 18(2), 297, 2002 [ALE0266]
- 23) 川島眞 他：臨床医薬, 18(2), 319, 2002 [ALE0267]
- 24) Finn, A.F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 104(5), 1071, 1999 [ALE0006]
- 25) Bernstein, D.I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol., 79(5), 443, 1997 [ALE0002]
- 26) 浦江明憲 他：臨床薬理, 31(5), 649, 2000 [ALE0005]
- 27) Tashiro, M., et al. : J. Clin. Pharmacol., 44(8), 890, 2004 [ALE0693]
- 28) Weiler, J.M., et al. : Ann. Intern. Med., 132, 354, 2000 [ALE0004]
- 29) Pratt, C.M., et al. : Am. J. Cardiol., 83, 1451, 1999 [ALE0007]
- 30) Pratt, C., et al. : Clin. Exp. Allergy, 29(Suppl.3), 212, 1999 [ALE0008]
- 31) 社内資料：薬効薬理の検討 [ALE-08]
- 32) Abdelaziz, M.M., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 101, 410, 1998 [ALE0010]

#### 【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

製造販売：

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

1	販 売 名	イナビル吸入粉末剤 20mg
2	一 般 名	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 容器中に、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76 mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>1. 治療に用いる場合</u> 成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 小児：10歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。 10歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 <u>2. 予防に用いる場合</u> <u>成人及び 10 歳以上の小児：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	<u>A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は、ノイラミニダーゼ阻害作用によりウイルスの増殖を抑制する抗インフルエンザウイルス薬である。

日本標準商品分類番号
87625

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方せん医薬品※

承認番号	22200AMX00925
薬価収載	2010年10月
販売開始	2010年10月
効能追加	20XX年XX月
国際誕生	2010年9月

# イナビル®吸入粉末剤20mg

## INAVIR® DRY POWDER INHALER

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

※注意—医師等の処方せんにより使用すること



**【 警 告 】**

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。  
\*\*2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤の予防使用はワクチンによる予防に置き換わるものではない。

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組 成 ・ 性 状】

#### 1. 組 成

1 容器中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
イナビル吸入粉末剤20mg	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg)	乳糖水和物

#### 2. 製剤の性状

容器中の内容物は白色の粉末である。

### \*\*【効 能 ・ 効 果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 治療に用いる場合は、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
- 予防に用いる場合は、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
  - 高齢者(65歳以上)
  - 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者
  - 代謝性疾患患者(糖尿病等)
  - 腎機能障害患者
- 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
- 本剤は細菌感染症には効果がない(「重要な基本的注意」の項参照)。

### 【用 法 ・ 用 量】

#### 1. 治療に用いる場合

- 成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。
- 小児：10歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。
- 10歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

#### \*\* 2. 予防に用いる場合

- 成人及び10歳以上の小児：ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを1日1回、2日間吸入投与する。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 治療に用いる場合は、症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。[症状発現から48時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。]
- 予防に用いる場合は、次の点を注意して使用すること。
  - インフルエンザウイルス感染症患者に接触後2日以内に投与を開始する。[接触から48時間を経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。]
  - 本剤の服用開始から10日以降のインフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は確認されていない。
- 本剤は、1容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを含有し、薬剤が2箇所(計4箇所)に充てんされている。治療に用いる場合は、成人及び10歳以上の小児には2容器(計4箇所)に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入、10歳未満の小児には1容器(計2箇所)に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入)を投与し、予防に用いる場合は、1回の吸入で1容器(計2箇所)に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入)を投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

- 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投与後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一事故を防止するための予防的対応として、本剤による治療が開始された後は、1)異常行動の発現のおそれがあること、2)自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、類薬において、吸入剤の投与後に気管支痙攣や呼吸機能の低下がみられた例が報告されている。気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患の患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- 高齢者、基礎疾患(糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患)を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等では本剤の使用経験が少ない。これらの患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。
- 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと又は長く息を止めたことが誘因

となった可能性及び本剤による可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態(例えば座位等)で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。

2. 副作用

治療:

国内・海外(台湾、韓国、香港)の臨床試験において、総症例1,571例中159例(10.1%)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、下痢(4.7%)、悪心(0.8%)、ALT(GPT)上昇(0.8%)、胃腸炎(0.7%)等であった。〔承認時〕

\* 製造販売後臨床試験において、総症例102例中14例(13.7%)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、下痢(2.9%)等であった。〔製造販売後臨床試験終了時〕

\* 使用成績調査(調査期間:2010年11月~2011年4月)において、総症例3,542例中50例(1.4%)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、下痢(0.31%)、めまい(0.11%)、悪心(0.08%)、蕁麻疹(0.08%)、発熱(0.08%)等であった。〔使用成績調査終了時〕

\*\* 予防:

国内の臨床試験において、総症例1,517例中59例(3.9%)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、下痢(0.7%)、頭痛(0.5%)等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用(頻度不明<sup>注)</sup>)

ショック、アナフィラキシー様症状:ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬(吸入剤)で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

1) 気管支痙攣、呼吸困難

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

\* (3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
過敏症	蕁麻疹	発疹	紅斑、 そう痒
消化器	下痢、胃腸炎、 悪心、嘔吐、腹痛、 口内炎	腹部膨満、 食欲減退、 腹部不快感	
** 精神神経系	めまい、頭痛		
** 血液	白血球数増加		
** 肝臓	ALT(GPT)上昇、 AST(GOT)上昇、 γ-GTP上昇	肝機能異常	
泌尿器		尿蛋白	
** その他	CRP上昇、 尿中ブドウ糖陽性		

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること(使用経験が少ない)。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔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。〕

5. 小児等への投与

- (1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること。
- (2) 幼児へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること(使用経験が少ない)。
- (3) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

\*\* (4) 予防に対して、10歳未満での20mg 1日1回、2日間吸入投与の使用経験はない。

6. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。

【薬物動態】

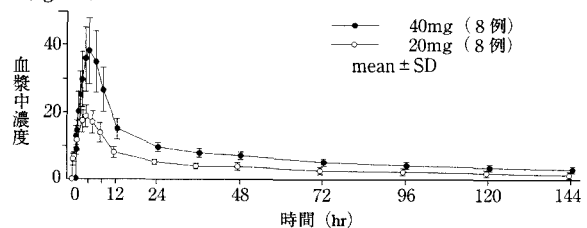
1. 吸収

(1) 健康成人

1) 血漿中濃度

国内において健康成人男性16例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mg)を単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>1)</sup>。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移(成人)(ng/mL)



単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータ(成人)

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>0-tz</sub> (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
20mg	8	19.0 ± 3.1	4.0 (3.0 ~ 6.0)	558.0 ± 96.4	66.6 ± 9.1
40mg	8	38.3 ± 9.8	4.0 (3.0 ~ 6.0)	1080 ± 156	74.4 ± 19.3

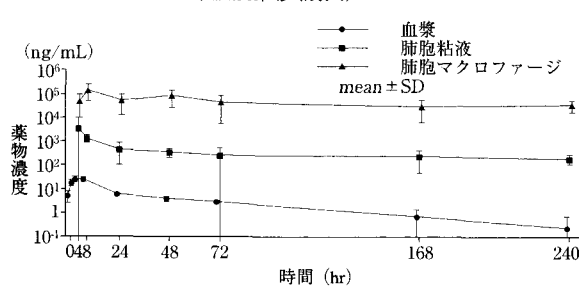
a) 中央値(最小値~最大値)

mean ± SD

\*\*2) 血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ中濃度

国内において健康成人男性35例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg)を単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移並びに薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移(成人)



各測定時点5例(ただし、0.25時間、2時間、3.5時間後の血漿中濃度は35例)注) 血漿中濃度は0.25時間後で1例、168時間後で2例、240時間後で4例が定量下限未満であった。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値(成人)

試料	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
血漿	25.45	3.5	826	45.7
肺胞粘液	3.51 × 10 <sup>3</sup>	4.0	88.1 × 10 <sup>3</sup>	358.5
肺胞マクロファージ	143 × 10 <sup>3</sup>	8.0	11.2 × 10 <sup>6</sup>	211.0

(2) 小児

国内において、4～12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は以下のとおりであった。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度(小児)

投与量	例数	投与 1時間後	投与 4時間後	投与 24時間後	投与 144時間後
20mg	8	12.0±8.1	17.6±10.0	5.3±2.7	0.5±0.8
40mg	11	21.7±7.7	32.7±10.0	9.6±3.0	2.0±1.1

単位: ng/mL mean±SD

(3) 腎機能障害患者

国内においてクレアチニンクリアランス(Ccr)値により規定された腎機能低下者13例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルのt<sub>1/2</sub>に変化は認めず、AUC<sub>0-inf</sub>は、腎機能正常者と比較して、軽度(Ccr: 50~80mL/min)、中等度(Ccr: 30~50mL/min)及び重度(Ccr: 30mL/min未満)の腎機能低下者でそれぞれ1.1倍、2.0倍、4.9倍であった<sup>3)</sup>。

(4) 高齢者

国内において健康な高齢者(65歳以上)6例にラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者(20~45歳)と比較して、活性代謝物ラニナミビルのT<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>に変化は認めず、C<sub>max</sub>が0.5倍、AUC<sub>0-inf</sub>が0.8倍であった。

2. 蛋白結合率(超遠心法)

ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では67~70%、活性代謝物ラニナミビルでは0.4%以下であった。

3. 分布

参考(動物実験)

ラットに<sup>14</sup>C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期23.2時間で推移した。放射能は中枢神経系(脳・脊髄)にはほとんど認められなかった。

4. 代謝

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルは、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験で主要なチトクロームP450分子種(1A2, 2C9, 2C19, 2D6及び3A4)に対して阻害を示さなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルによるチトクロームP450分子種(1A2, 3A4)の誘導は認められなかった。

5. 排泄

国内において健康成人男性8例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg)を単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与144時間後までの累積尿中排泄率は投与量の23.1%であった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績

(1) 成人

日本及び海外(台湾、韓国、香港)で実施されたオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした第Ⅲ相国際共同試験におけるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。無作為化された1,003例の実施国・地域別の内訳は、日本787例、台湾188例、韓国21例、香港7例であった。

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(中央値)は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で73.0時間、対照薬であるオセルタミビル75mg群で73.6時間を示し、差の95%信頼区間の上限(6.9時間)は規定した非劣性限界値である18時間を下回り、1日2回5日間反復経口投与のオセルタミビルリン酸塩に対する単回吸入投与のラニナミビルオクタン酸エステル水和物の非劣性が検証された<sup>4)</sup>。

インフルエンザ罹病時間(成人)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	40mg <sup>a)</sup>	75mg <sup>b)</sup>
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	334	336
中央値(hr) [95%信頼区間]	73.0 [68.4~80.8]	73.6 [68.5~83.8]
中央値の差 <sup>c)</sup> (hr) [95%信頼区間]	-0.6 [-9.9~6.9]	-

a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b) オセルタミビルとして

c) 非劣性限界値: 18時間

(2) 小児

1) 3~9歳における成績

国内において3~9歳の小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験を、成人対象の臨床試験と同一の用法・用量(ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与)で、対照薬をオセルタミビルリン酸塩(オセルタミビルとして2mg/kg/回を1日2回5日間経口投与)として実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で56.4時間、対照薬であるオセルタミビル2mg/kg群で87.3時間であった<sup>5)</sup>。

インフルエンザ罹病時間(小児: 3~9歳)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
	20mg <sup>a)</sup>	2mg/kg <sup>b)</sup>
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	61	62
中央値(hr) [95%信頼区間]	56.4 [43.7~69.2]	87.3 [67.9~129.7]
中央値の差(hr) [95%信頼区間]	-31.0 [-50.3~-5.5]	-

a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b) オセルタミビルとして

2) 10~19歳における成績

国内において10~19歳の未成年を対象とし、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgの単回吸入投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で87.1時間、40mg群で76.0時間(いずれも中央値)であった。中央値の差[95%信頼区間]は-11.1時間[-32.9~13.0]であり、有意差は認められないものの、40mg群は20mg群と比較してインフルエンザ罹病時間が短かった。

\* (3) 慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有する患者

国内において慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有するインフルエンザウイルス感染症患者(20~77歳)を対象にオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上継続するまでの時間)の中央値は、ラニナミビルオクタン酸エステル40mg群で64.7時間、オセルタミビル75mg群で59.7時間であり、同様の推移で回復した<sup>6)</sup>。

\*\* 2. 予防試験成績

国内においてA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者(10歳以上)を対象として、ラニナミビルオクタン酸エステル20mgを1日1回2日間吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果(10日間)を検討した。



主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で3.9% (19/487)、プラセボ群で16.9% (81/478)であり、プラセボ群と比較して統計的に有意に低かった(P<0.0001)。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率[95%信頼区間]は、77.0% (62.7~85.8)であった。

ウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群及びプラセボ群で、A型(H3N2)ではそれぞれ3.6% (16/443)及び17.3% (75/434)、B型ではそれぞれ7.0% (3/43)及び14.0% (6/43)であった<sup>7)</sup>。

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合(10日間)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	プラセボ
	20mg <sup>a)</sup>	
被験者数(例)	487	478
発症被験者数(例)	19	81
発症割合(%)	3.9	16.9
P値 <sup>b)</sup>	<0.0001	
相対リスク減少率 <sup>c)</sup> (%) [95%信頼区間]	77.0 [62.7~85.8]	

a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b) プラセボ群を対照としたFisherの正確検定

c)  $100 \times (1 - \text{ラニナミビルオクタン酸エステル群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

## 【薬効薬理】

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

### 1. *In vitro* 抗ウイルス作用

ラニナミビルは*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを低濃度(実験室株IC<sub>50</sub>: 2.32~38.8nM、臨床分離株IC<sub>50</sub>: 1.29~26.5nM)で阻害した<sup>8)</sup>。また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株(IC<sub>50</sub>: 5.62~48.9nM)や、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルス(IC<sub>50</sub>: 0.41nM)及び高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルス(IC<sub>50</sub>: 0.28~2.1nM)に対しても*in vitro*で抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した<sup>8,9,10)</sup>。

### 2. *In vivo* 抗ウイルス作用

A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6~660µg/kgで有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190µg/kgで有意な生存数の増加といった治療効果が認められた<sup>11)</sup>。また、B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルで、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与(24µg/kg及び240µg/kg)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた<sup>12)</sup>。また、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物700µg/kgの単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた<sup>9)</sup>。高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75µg/kg以上の投与量で感染3日後の、750µg/kg以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた<sup>10)</sup>。

### 3. 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、A型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC<sub>50</sub>: 1.29~38.8nM)<sup>8)</sup>、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

### 4. 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験8試験(国際共同試験の1試験含む)で、1,917例の患者から分離したインフルエンザウイルス株において活性代謝物ラニナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

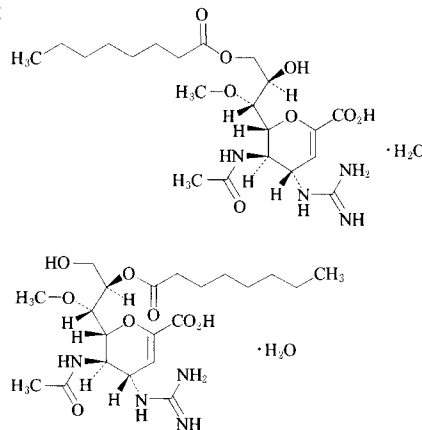
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

化学名: (2R, 3R, 4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3, 4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate  
(2R, 3R, 4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S, 2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3, 4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式: C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量: 490.55

構造式:



性状: 白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けない。

わずかに吸湿性である。

融点: 約235℃(分解)

分配係数: log Pow=0.0(pH7.0、オクタンノール/水系)

## 【取扱い上の注意】

本剤は防湿のためアルミ包装されているので、吸入の直前にアルミ包装を開封すること。

## 【包装】

イナビル吸入粉末剤20mg 2容器(2キット)

## \*\*【保険給付上の注意】

本剤は、「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

## 【主要文献】

- 1) Yoshida S, et al.: J Bioequiv Availab. 2011;3(1):001-004
- \*\*2) Ishizuka H, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2012 ;56(7):3873-3878
- 3) Ishizuka H, et al.: J Clin Pharmacol. 2011;51(2):243-251
- 4) Watanabe A, et al.: Clin Infect Dis. 2010;51(10):1167-1175
- 5) Sugaya N, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2575-2582
- \*\*6) Watanabe A.: J Infect Chemother. 2013 ;19(1):89-97
- \*\*7) Kashiwagi S, et al.: J Infect Chemother. 2013 ;19(4):740-749
- 8) Yamashita M, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):186-192
- 9) Itoh Y, et al.: Nature. 2009;460:1021-1025
- 10) Kiso M, et al.: PLoS Pathog. 2010;6(2):e1000786
- 11) Kubo S, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1256-1264
- 12) 社内資料: フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用

## 【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。

第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL: 0120-189-132

製造販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

### 様式 3

(報道発表用)

1	販売名	① シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル ② シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル ③ シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック
2	一般名	なし
3	申請者名	鳥居薬品株式会社
4	成分・含量	① 1 ボトル (10 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 0.2 mL 含有する舌下液剤 ② 1 ボトル (10 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 2 mL 含有する舌下液剤 ③ 1 パック (1 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 0.2 mL 含有する舌下液剤
5	用法・用量	1. 増量期 (1~2 週目) 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、増量期として投与開始後 2 週間、以下の用量を 1 日 1 回、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。  1 週目増量期 シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル 1 日目 : 0.2mL 2 日目 : 0.2mL 3 日目 : 0.4mL 4 日目 : 0.4mL 5 日目 : 0.6mL 6 日目 : 0.8mL 7 日目 : 1mL  2 週目増量期 シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル 1 日目 : 0.2mL 2 日目 : 0.2mL 3 日目 : 0.4mL 4 日目 : 0.4mL 5 日目 : 0.6mL 6 日目 : 0.8mL 7 日目 : 1mL  2. 維持期 (3 週目以降) 増量期終了後、維持期として、シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パックの全量 (1mL) を 1 日 1 回、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。
6	効能・効果	スギ花粉症 (減感作療法)
7	備考	本剤は、舌下投与によるスギ花粉症の特異的減感作療法薬である。

〇〇〇〇年〇〇月作成（第1版）

貯 法：2～8℃保存、気密容器

使用期限：直接の容器、外箱に表示（1年6箇月）

日本標準商品分類番号

87449

	200JAU/mL ボトル	2,000JAU/mL ボトル	2,000JAU/mL パック
承認番号	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
薬価収載	〇〇〇〇年〇〇月		
販売開始	〇〇〇〇年〇〇月		

### スギ花粉症の減感作療法（アレルギー免疫療法）薬

## シダトレン®スギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル

## シダトレン®スギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル

## シダトレン®スギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック

処方せん医薬品<sup>※</sup>

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

#### 【警告】

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し、本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験をもち、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。薬剤師においては、調剤前に当該医師を確認した上で調剤を行うこと。

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の投与によりショックを起こしたことがある患者
2. 重症の気管支喘息患者  
〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕
3. 悪性腫瘍、または免疫系に影響を及ぼす全身性疾患（例えば自己免疫疾患、免疫複合体疾患、または免疫不全症等）  
〔免疫系に異常がある場合、本剤の有効性、安全性に影響を与えるおそれがある。また本剤の投与によりこれらの疾患に影響を与えるおそれがある。〕

#### 【組成・性状】

	シダトレン スギ花粉舌下液		
	200JAU/mL ボトル (増量期用)	2,000JAU/mL ボトル (増量期用)	2,000JAU/mL パック (維持期用)
成分・含量 (1mL中)	標準化スギ花粉エキス 原液 10,000JAU/mL を 0.02mL 含有	標準化スギ花粉エキス原液 10,000JAU/mL を 0.2mL 含有	
添加物	濃グリセリン、塩化ナトリウム		
性状・剤形	無色澄明の液剤		
pH	4.0～5.5	3.5～5.0	

〔標準化スギ花粉エキス原液（10,000JAU/mL）〕

スギの花粉を原料とし、50%グリセリン・塩化ナトリウム溶液<sup>※</sup>で抽出して得たアレルギーを含む液。

※ 50%グリセリン・塩化ナトリウム溶液：グリセリン 50% (w/w)、塩化ナトリウム 5% (w/w)

〔JAU/mL〕

アレルギー患者の皮膚試験に基づき一般社団法人日本アレルギー学会により設定された国内独自のアレルギー活性単位（Japanese Allergy Units/mL）であり、スギ花粉エキスにおいては Cry j 1 が 7.3～21 μg/mL 含まれるエキスを 10,000JAU/mL と表示できる<sup>1)</sup>。

〔Cry j 1〕

スギ花粉中に存在する主要アレルギーの一つであり、ヒト皮膚反応活性と相関することが報告されている<sup>2)</sup>。

#### 【効能又は効果】

スギ花粉症（減感作療法）

#### ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（ブリックテスト）、皮内テスト〕または特異的IgE抗体検査を行い、スギ花粉症の確定診断を行うこと。
2. 本剤の使用開始にあたっては、前シーズンの花粉飛散時期における患者の症状を踏まえ、他の治療法も勘案した上で、本剤の適用の可否を判断すること。
3. スギ花粉以外のアレルギーに対しても反応性が高い（特異的IgE抗体値が高い）スギ花粉症患者に対する本剤の有効性、安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

#### 【用法及び用量】

##### 1. 増量期（1～2週目）

通常、成人及び12歳以上の小児には、増量期として投与開始後2週間、以下の用量を1日1回、舌下に滴下し、2分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・飲食を控える。

1週目増量期		2週目増量期	
シダトレン スギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル		シダトレン スギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル	
1日目	0.2mL	1日目	0.2mL
2日目	0.2mL	2日目	0.2mL
3日目	0.4mL	3日目	0.4mL
4日目	0.4mL	4日目	0.4mL
5日目	0.6mL	5日目	0.6mL
6日目	0.8mL	6日目	0.8mL
7日目	1mL	7日目	1mL

##### 2. 維持期（3週目以降）

増量期終了後、維持期として、シダトレン スギ花粉舌下液 2,000JAU/mL/パックの全量（1mL）を1日1回、舌下に滴下し、2分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・飲食を控える。

#### ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. スギ花粉飛散時期は新たに投与を開始しないこと。〔スギ花粉飛散時期はスギ花粉アレルギーに対する患者の過敏性が高まっている場合が多い。〕
2. 初回投与時は医師の監督のもと、投与後少なくとも30分間は患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。また、ショック、アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。〔本剤はスギ花粉由来のアレルギーを含む液であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 本剤の投与、またはアレルギーエキスによる診断・治療、あるいはスギ花粉を含む食品の摂取等によりアレルギー症状を発現したことがある患者〔本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。〕
- (2) 気管支喘息患者〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤の投与により、アレルギー反応に基づく副作用、特にアナフィラキシー等の発現のおそれがあること、また発現した際の対処法について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。  
初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、顔面腫脹、咽喉刺激感、口腔浮腫、発声障害、蕁麻疹、中毒性皮膚等の異常が認められた場合には、本剤投与の継続を慎重に判断し、症状に応じて休薬または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤服用後 30 分、投与開始初期、スギ花粉飛散時期はアナフィラキシー等の発現に特に注意するよう患者等に指導すること。
- (3) 本剤を服用する前後 2 時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避けるよう患者等に指導すること。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕
- (4) アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し、家族のいる場所や日中の服用が望ましいことを患者等に指導すること。
- (5) 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用の可否について医師に相談するよう患者等に指導すること。
- (6) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用の可否について医師に相談するよう患者等に指導すること。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕
- (7) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヶ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多い。特に維持期開始初期に口腔内の腫脹が多く発現しているため、症状の発現に注意すること。
- (8) 抜歯後等口腔内の術後または口腔内に傷や炎症等がある場合は、口腔内の状態を十分観察し、本剤投与の可否を判断すること。〔口腔内の状態によっては本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また、本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがある。〕
- (9) 症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるため、本療法中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。
- (10) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意  
本剤が投与されたときに、本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。  
また、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。
- (11) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意  
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が増強されることがある。
- (12) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意  
全身性ステロイド薬の投与により、免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。
- (13) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意  
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。
- (14) 投与開始後、初回の花 pollen 飛散時期（第 1 シーズン目）終了時点で

本剤投与による治療効果が得られなかった患者に対しては、それ以降の本剤投与の継続を慎重に判断すること（【臨床成績】の項参照）。

**3. 副作用**

国内臨床試験において安全性評価対象 266 例中 36 例（13.5%）、52 件（19.5%）の副作用が認められた。

主な症状は、口腔内炎 5 件（1.9%）、舌下腫脹 5 件（1.9%）、咽喉頭そう痒感 5 件（1.9%）、口腔内腫脹 4 件（1.5%）、耳そう痒感 3 件（1.1%）、頭痛 3 件（1.1%）等であった。（承認時）

(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可能性があるため、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽喉頭浮腫等の血管浮腫、蕁麻疹、喘息等の異常が認められたときには、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

また、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として以下のようなものがある<sup>3)</sup>。

口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嘔声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。

(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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	1～2%未満	1%未満	頻度不明*
口腔内	口腔内炎、舌下腫脹、口腔内腫脹	口腔内そう痒感、口腔内違和感、舌下浮腫、舌下そう痒感、舌そう痒感、舌ピリピリ感	
鼻		鼻汁、くしゃみ、鼻部そう痒感	鼻閉
眼		眼脂、眼のそう痒感	眼の充血、眼瞼浮腫、流涙
耳	耳そう痒感	耳違和感	耳鳴
呼吸器	咽喉頭そう痒感	咳喘息、咽喉頭違和感、嘔声	
消化器		下痢	胃痛、腹痛、嘔吐
中枢神経系	頭痛	めまい感	立ちくらみ
皮膚		皮疹、蕁麻疹、顔面腫脹、中毒疹	顔面潮紅、そう痒感
その他			口唇の浮腫・腫脹、手足のむくみ、不快感、倦怠感、頻脈、発汗、発熱、脱力感、リンパ腺の腫脹、動悸

\*頻度不明：本剤で発現は認められていないが、同一成分の治療用標準化アレルギーエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL、200JAU/mL の添付文書の「その他の副作用（注射部位は除く）」に記載の副作用。

#### 4. 高齢者への投与

65歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しているため、本剤による十分な治療効果が得られない可能性や、副作用がより重篤となるおそれがあることから、投与の可否を慎重に判断すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので、妊婦また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。

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕

#### 6. 小児等への投与

12歳未満の小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

#### 7. 過量投与

##### (1) 徴候・症状

本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。

##### (2) 処置

ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。〔3. 副作用 (1) 重大な副作用の項参照〕

#### 8. 適用上の注意

本剤は舌下投与のみに用いること。

### 【臨床成績】

#### 無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (第Ⅲ相)<sup>4)</sup>

12歳以上65歳未満のスギ花粉症患者531例を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤またはプラセボのいずれかを、花粉飛散時期 (第1シーズン目) のおよそ20～9週間前 (中央値: 18.9週間) から投与を開始し、第2シーズン目が終わるまで、1日1回最長83週間 (最初の2週間増量期、以降維持期) 投与した。その結果、本剤投与群の花粉飛散第2シーズン目の症状ピーク期及びその前後1週間の総合鼻症状薬物スコア<sup>注1)</sup>の平均値は次表のとおりであり、統計学的に有意な差が示された (p<0.0001、Student t 検定)。

評価期間中<sup>注2)</sup>寛解<sup>注3)</sup>と判断した症例の割合は、第1シーズン目で、本剤投与群2.3% (6/261例)、プラセボ投与群1.6% (4/256例)、第2シーズン目で、本剤投与群17.0% (41/241例)、プラセボ投与群8.3% (20/241例)であった。本剤投与群のうち、第1シーズン目で治療反応性が認められなかった患者<sup>注4)</sup>81例のうち、第2シーズン目で治療反応性が認められた患者<sup>注5)</sup>は32例、治療反応性が認められなかった患者は36例であった。

注1: 総合鼻症状薬物スコア: 鼻症状3項目 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) の程度のスコア及び、併用薬 (抗アレルギー剤、点鼻用血管収縮剤) 使用のスコアを合計したスコア

注2: 症状ピーク期+前後1週間 (第1シーズン目: 2011年3月7日～3月27日、第2シーズン目: 2012年3月19日～3月31日。第1シーズン目の花粉飛散量 6537.5個/cm<sup>2</sup>、第2シーズン目の花粉飛散量: 1256.4個/cm<sup>2</sup><東京都福祉保険局が発表した東京都の花粉情報、2011年春及び2012年春の千代田区の値>)

ヒノキ花粉の影響を避けるため、評価期間が3月31日を越えた場合でも評価終了日は3月31日とした。

注3: 評価期間中の鼻症状スコア及び眼症状スコアすべてが「-」または「1+」、かつ併用薬の未使用の症例と定義

注4: 評価期間における総合鼻症状薬物スコアの平均値がプラセボ群の平均値 (第1シーズン目: 8.61、第2シーズン目: 5.71) より高いスコアの症例と定義

注5: 評価期間における総合鼻症状薬物スコアの平均値がプラセボ群の平均値 (同上) より20%以上低いスコアの症例と定義

表 総合鼻症状薬物スコアの平均値

投与群	例数	平均値±標準偏差 <sup>a)</sup>	群間差 (95%信頼区間)	p値 <sup>b)</sup>
本剤投与群	241	4.00±2.99	-1.71 (-2.31, -1.11)	P<0.0001
プラセボ投与群	241	5.71±3.70		

a) 症状ピーク期+前後1週間 (2012年3月19日～3月31日)

b) Student t 検定

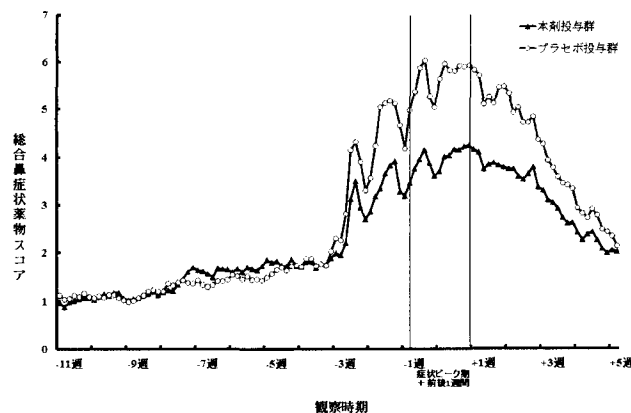


図 総合鼻症状薬物スコア (投与後花粉飛散第2シーズン目)

### 【薬効薬理】

#### 作用機序

減感作療法の効果発現メカニズムは十分に解明されていないが、舌下投与による減感作療法では口腔粘膜下の樹状細胞によるアレルギーの補捉が起り、免疫反応が引き起こされると考えられている<sup>5)</sup>。免疫反応として、Th2細胞増加の抑制及びTh1細胞の増加、制御性T細胞の誘導、抗原特異的IgG及びIgAの増加が報告されており、その結果としてアレルギー症状の発現を抑制するものと推測されている<sup>5), 6)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分: 標準化スギ花粉エキス原液 10,000JAU/mL

性状: 淡黄色澄明の液

### 【取扱い上の注意】

1. 本剤は冷所 (2～8℃) に保管すること。
2. 本剤は小児の手の届かない所に保管すること。
3. シダトレン®スギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル (増量期用)、シダトレン®スギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル (増量期用) 容器に付属のディスペンサーを装着し、ポンプを押下 (プッシュ) し必要量を舌下に滴下すること。なお、ディスペンサー初回装着時には 5 回空押し (プッシュ) してから使用すること。また次回以降は 1 回空押し (プッシュ) してから使用すること。

1 押下 (1 プッシュ) は 0.2mL である。

4. シダトレン<sup>®</sup>スギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック (維持期用)  
服用時にアルミラミネート容器を開封し、舌下に全量 (1mL)  
滴下すること。

### 【承認条件】

舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によつてのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

### 【包装】

1週目 増量期用

シダトレン<sup>®</sup>スギ花粉舌下液200JAU/mLボトル  
ボトル PET容器 10mL : 1本 (ディスペンサー付属)

2週目 増量期用

シダトレン<sup>®</sup>スギ花粉舌下液2,000JAU/mLボトル  
ボトル PET容器 10mL : 1本 (ディスペンサー付属)

3週目以降 維持期用

シダトレン<sup>®</sup>スギ花粉舌下液2,000JAU/mLパック  
分包品 アルミラミネート容器 1mL : 14包  
(1シート : 1包×7連 2シート)

### 【主要文献】

- 1)安枝浩ほか：アレルギー，45(4)，416，1996
- 2)安枝浩ほか：アレルギー，40(9)，1218，1991
- 3)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」平成20年3月31日 (平成22年6月一部改訂)
- 4)鳥居薬品社内資料：臨床成績
- 5)Bahceciler NN et al. : Immunotherapy 3(6), 747, 2011
- 6)Sub-Lingual Immunotherapy World Allergy Organization Position Paper 2009. World Allergy Organization J, 2(11), 233, 2009

### 【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。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室  
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1  
TEL 0120-316-834  
FAX 03-3231-6890

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号 (平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示107号一部改正) に基づき、平成○○月末日まで投薬は、1回14日分を限度とされています。

製造  
販売元



鳥居薬品株式会社  
東京都中央区日本橋本町3-4-1

(報道発表用)

1	販売名	メロペン点滴用バイアル 0.25g メロペン点滴用バイアル 0.5g メロペン点滴用キット 0.5g
2	一般名	メロペネム水和物
3	申請者名	大日本住友製薬株式会社
4	成分・分量	メロペン点滴用バイアル 0.25g : (1 バイアル中にメロペネム水和物 0.25g (力価) を含有) メロペン点滴用バイアル 0.5g (1 バイアル中にメロペネム水和物 0.5g (力価) を含有) メロペン点滴用キット 0.5g (1 キット中にメロペネム水和物 0.5g (力価) を含有)
5	用法・用量	<p>本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。 さらに、本剤の投与期間は、原則として 14 日以内とすること。</p> <p>1. 一般感染症 <u>化膿性髄膜炎以外の一般感染症</u> 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 0.5～1g (力価) を 2～3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回 1g (力価) を上限として、1 日 3g (力価) まで増量することができる。 通常、小児にはメロペネムとして、1 日 30～60mg (力価) /kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 120mg (力価) /kg まで増量することができる。ただし、成人における 1 日最大用量 3g (力価) を超えないこととする。</p> <p><u>化膿性髄膜炎</u> 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 6g (力価) を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。 通常、小児にはメロペネムとして、1 日 120mg (力価) /kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における 1 日用量 6g (力価) を超えないこととする。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 3g (力価) を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。 通常、小児にはメロペネムとして、1 日 120mg (力価) /kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 日用量 3g (力価) を超えないこととする。</p> <p>(下線部追加、取り消し線部削除)</p>

6	効能・効果	<p>1. 一般感染症  (適応菌種)  メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シェードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p>(適応症)  敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症  (変更なし)</p>
7	備考	<p>・「添付文書（案）」を別紙として添付  本薬はカルバペネム系抗生物質製剤であり、今回、化膿性髄膜炎に関する用法・用量の変更について申請したものである。</p>



処方せん医薬品<sup>注)</sup>

カルバペネム系抗生物質製剤

日本薬局方 注射用メロペネム

メロペン<sup>®</sup>点滴用バイアル0.25gメロペン<sup>®</sup>点滴用バイアル0.5gメロペン<sup>®</sup>点滴用キット0.5g  
Meropen<sup>®</sup>

	点滴用バイアル 0.25g	点滴用バイアル 0.5g	点滴用キット 0.5g
承認番号	21900AMX01780	21900AMX01781	21900AMX01782
薬師取裁	2008年6月	2008年6月	2008年6月
販売開始	1995年9月		2001年6月
再審査結果	2013年4月		
再評価結果	2004年9月		
効能追加	2010年1月		
国際誕生	1994年8月		

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- (1)本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2)バルプロ酸ナトリウム投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

**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)**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**組成・性状**

販売名	メロペン点滴用バイアル0.25g	メロペン点滴用バイアル0.5g
剤形	バイアル	
有効成分・含量	1バイアル中メロペネム水和物 0.25g(力価)	1バイアル中メロペネム水和物 0.5g(力価)
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 52mg	乾燥炭酸ナトリウム 104mg
性状	白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤	

販売名	メロペン点滴用キット0.5g	
	キット	
剤形	上室 注射用メロペネム (用時溶解・粉末)	下室 生理食塩液 (溶解液)
有効成分・含量	1キット中メロペネム水和物 0.5g(力価)	—
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 104mg	—
溶解液・含量	—	生理食塩液100mL (100mL中塩化ナトリウム 0.9g含有)
性状	白色～淡黄色の結晶性の 粉末の注射用製剤	無色澄明の注射液

生理食塩液に溶解後のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

単位/容量	pH	浸透圧比 <sup>*</sup>
0.25g(力価)/100mL	6.7～8.7	約1
0.5g(力価)/100mL		
1g(力価)/100mL		
2g(力価)/100mL		

<sup>\*</sup>生理食塩液に対する比**効能・効果****1. 一般感染症****〈適応菌種〉**

メロペネムに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデルリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属

**〈適応症〉**

敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

**2. 発熱性好中球減少症****【効能・効果に関連する使用上の注意】****発熱性好中球減少症**

- (1)本剤は、以下の2条件を満たす症例に投与すること。
  - ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
  - ・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合、又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>未満に減少することが予測される場合
- (2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- (3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。
- (4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

**■用法・用量**

本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

**1. 一般感染症****○化膿性髄膜炎以外の一般感染症**

通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g(力価)を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g(力価)を上限として、1日3g(力価)まで増量することができる。

通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g(力価)を超えないこととする。

**○化膿性髄膜炎**

通常、成人にはメロペネムとして、1日6g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。

通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g(力価)を超えないこととする。

## 2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはメロペネムとして、1日3g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。

通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g(力価)を超えないこととする。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

(1)腎障害のある患者では、次表を目安に本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕

Ccr\*が50mL/min以下の腎障害患者(成人)の投与量、投与間隔の目安

Ccr(mL/min)	投与量、投与間隔
26～50	1回あたりの投与量を減量せず 12時間毎に投与
10～25	1回あたりの投与量を1/2に減量し 12時間毎に投与
<10	1回あたりの投与量を1/2に減量し 24時間毎に投与

\*クレアチニンクリアランス

血液透析日には、透析終了後に投与すること。〔本剤は血液透析又は血液ろ過により除去される。〕

(2)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

## ■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)メロペネム水和物に関する注意

- カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照〕
- 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。〕
- てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕

#### (2)生理食塩液に関する注意(キットでは生理食塩液100mLを含有)

- 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
- 腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕

## 2. 重要な基本的注意

(1)本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 投与後3～5日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現したときには、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。
- 本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後3日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。
- 患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認めら

れないときには、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。

(5)患者の状態などから判断して、7日以上わたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。

(6)AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがあるので、1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。

(7)発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。

- 本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

## 3. 相互作用

### 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。
デパケン バレリン ハイセレン等		

## 4. 副作用

### ○一般感染症

承認時までの臨床試験における調査例数2683例中47例(1.8%)に副作用が、また、399例(14.9%)に臨床検査値の異常変動が認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇(7.9%：203例/2573例)、AST(GOT)上昇(6.9%：178例/2573例)、好酸球増多(3.5%：82例/2345例)等であった。市販後の使用成績調査5242例中567例(10.8%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇(3.3%：174件)、AST(GOT)上昇(3.0%：155件)等であった。(再審査終了時)  
小児の用法・用量追加時の国内臨床試験では臨床検査値の異常変動を含む副作用が52例中23例(44.2%)に認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇(26.9%：14例)、AST(GOT)上昇(17.3%：9例)等であった。  
小児の特定使用成績調査1210例中173例(14.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能異常(6.0%：72件)、AST(GOT)上昇(2.7%：33件)、ALT(GPT)上昇(2.6%：31件)等であった。(再審査終了時)  
化膿性髄膜炎の用法・用量変更時の国内臨床試験(成人)では臨床検査値の異常変動を含む副作用が5例中5例に認められた。主な副作用は肝機能障害(4例)であった。

### ○発熱性好中球減少症

承認時までの国内臨床試験(成人及び小児)では臨床検査値の異常変動を含む副作用が107例中50例(46.7%)に認められた。主な副作用は肝機能障害(9.3%：10例)、ALT(GPT)上昇(8.4%：9例)、下痢(6.5%：7例)、AST(GOT)上昇(4.7%：5例)等であった。

### (1)重大な副作用

- ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(0.1%未満)  
観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の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。
- 急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)  
定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 劇症肝炎(頻度不明\*)、肝機能障害(0.1～5%未満)、黄疸(0.1%未満)  
劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)  
観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎、PIE症候群 (0.1%未満)

観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状 (0.1%未満)

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。

7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明<sup>※1)</sup>)

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血 (頻度不明<sup>※1)</sup>)、白血球減少、血小板減少 (0.1%未満)

定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 血栓性静脈炎 (頻度不明<sup>※1)</sup>)

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>※1)</sup>
過敏症 <sup>※2)</sup>	発疹、発熱	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発赤等	熱感
血液 <sup>※2)</sup>	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少等	好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、異型リンパ球出現等	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、LAP、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇、コリンエステラーゼ低下等	黄疸	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性	
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
その他	血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、血清カリウム低下、CK(CPK)上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加、注射部位反応(炎症、疼痛、硬結等)	ミオクロームス、せん妄

発現頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の調査の結果に基づく。

※1) 市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。

※2) このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。

(2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。国内の小児臨床試験では、軽度のAST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。〔副作用〕の項参照

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

(2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

(3) ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。

(2) 調製時

1) 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では6時間以内に、5°C保存では24時間以内に使用すること。

0.5gバイアル製剤を、25±2°Cで主な輸液に溶解したとき、本剤の残存力価が90%以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。

2) 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。

10. その他の注意

(1) 化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。

(2) 動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kg及び1000mg/kgともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kg及び500mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値(ALP、 $\gamma$ -GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿細管障害像が認められた。

(3) ラットの3ヵ月静脈内垂急性毒性試験において、AST(GOT)活性の上昇が雌の120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST(GOT)及びALT(GPT)上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。

■薬物動態

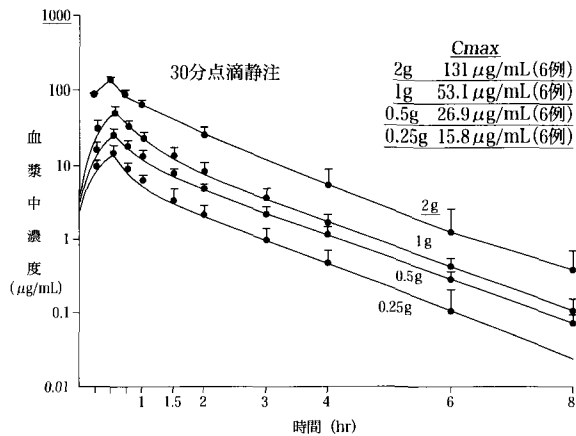
1. 血中濃度

健康成人に30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、血漿中濃度は投与量に依存して推移した。健康成人において連続投与時の体内動態は単回投与時とほとんど同等であり、蓄積性は認められなかった。<sup>2)~4)</sup>

健康成人における薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	Cmax ( $\mu$ g/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC ( $\mu$ g·hr/mL)	CL <sub>T</sub> <sup>※1)</sup> (L/hr)	CL <sub>R</sub> <sup>※2)</sup> (L/hr)
0.25g (6例) <sup>2)</sup>	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g (6例) <sup>2)</sup>	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g (6例) <sup>2)</sup>	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50
2g (6例) <sup>4)</sup>	131	0.92	170	12.01	測定せず

※1) 血漿クリアランス ※2) 腎クリアランス



メロペン単回点滴静注時の血漿中濃度 (健康成人)<sup>2),4)</sup>

小児一般感染症患者に30分点滴静注した場合の血漿中濃度を用いて、ポピュレーションPK解析により得られたモデルは次表のとおりであった。

小児一般感染症患者におけるポピュレーションPKモデル

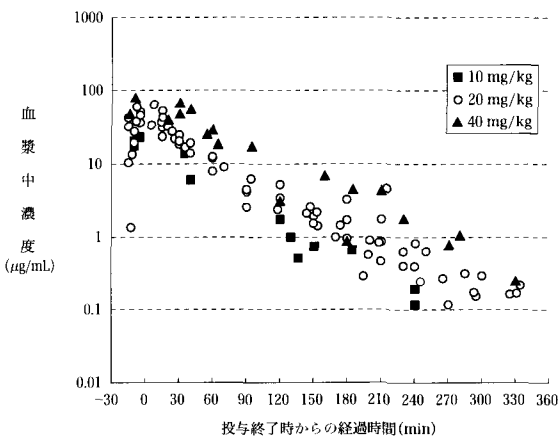
パラメータ	推定値 ± 標準偏差	CV %
クリアランス (L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積 (L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス (L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積 (L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

また、上記のモデルを用いて推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータ (投与条件: 30分点滴静注)

投与量 (例数)	薬物動態パラメータ		
	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)
10mg/kg (6例)	23.34 ± 0.96	0.97 ± 0.03	21.91 ± 2.42
20mg/kg (36例)	47.65 ± 1.70	0.99 ± 0.04	46.83 ± 6.04
40mg/kg (8例)	97.33 ± 5.22	1.01 ± 0.04	101.55 ± 14.29

平均値 ± 標準偏差



メロペン点滴静注時の血漿中濃度 (小児一般感染症患者)

## 2. 排泄

主として腎より排泄され、健康成人及び小児一般感染症患者に30分点滴静注後8時間までの尿中排泄率は、健康成人では投与量にかかわらず60~65%<sup>2)</sup>であり、小児一般感染症患者では平均61%<sup>2)</sup>であった。

## 3. 組織内移行

喀痰、<sup>6)</sup> 肺組織、<sup>7)</sup> 胆汁、胆のう、<sup>8)</sup> 腹腔内滲出液、<sup>9)</sup> 髄液<sup>5,10)</sup>等に良好な移行を示した。

## 4. 腎障害時の血中濃度、尿中排泄

腎障害のある患者に0.5gを30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、腎機能の低下に伴い尿中への排泄速度が低下した。<sup>11)</sup> また、海外においても同様の結果が得られている。<sup>12~14)</sup> 従って、本剤を腎障害のある患者に投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

腎障害のある患者における薬物動態パラメータ<sup>11)</sup>

Ccr <sup>*1)</sup> (mL/min)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CL <sub>r</sub> <sup>*2)</sup> (L/hr)	CL <sub>r</sub> <sup>*3)</sup> (L/hr)
≥50 (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
30~50 (4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
≤30 (5例)	5.00	186.8	2.99	0.92

\*1) クレアチニンクリアランス \*2) 血漿クリアランス \*3) 腎クリアランス

健康成人及び腎障害のある患者における薬物動態パラメータ (外国人)<sup>14)</sup>

Ccr <sup>*1)</sup> (mL/min)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CL <sub>r</sub> <sup>*2)</sup> (L/hr)	CL <sub>r</sub> <sup>*3)</sup> (L/hr)
≥80 (6例)	1.05	36	15.30	11.58
30~80 (10例)	1.93	88	6.50	4.37
2~30 (10例)	5.22	179	3.39	1.24
<2 (6例)	9.73	360	1.52	測定せず

\*1) クレアチニンクリアランス \*2) 血漿クリアランス \*3) 腎クリアランス

## ■ 臨床成績

### 1. 一般感染症

#### (1) 成人

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験のうち承認適応症例を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、82.7% (1501例/1816例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名	有効率 (有効以上)	
	例数	(%)
敗血症	78/118	(66.1)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	31/32 (96.9)
	肛門周囲膿瘍	13/13 (100)
外科・整形外科領域感染症	骨髄炎	25/33 (75.8)
	関節炎	11/14 (78.6)
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	51/62 (82.3)
呼吸器感染症	扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む)	21/23 (91.3)
	慢性呼吸器病変の二次感染	169/205 (82.4)
	肺炎	412/471 (87.5)
	肺膿瘍	17/20 (85.0)
尿路感染症	腎盂腎炎	122/158 (77.2)
	複雑性膀胱炎	222/278 (79.9)
肝・胆道感染症	胆嚢炎	19/20 (95.0)
	胆管炎	34/38 (89.5)
	肝膿瘍	5/9 (55.6)
腹膜炎	89/113	(78.8)
婦人科領域感染症	子宮付属器炎	19/20 (95.0)
	子宮内感染	44/44 (100)
	子宮旁結合織炎	10/12 (83.3)
眼科領域感染症	眼内炎 (全眼球炎を含む)	2/3 (66.7)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	36/46 (78.3)
	副鼻腔炎	27/29 (93.1)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	25/25 (100)
	顎骨周辺の蜂巣炎	14/22 (63.6)
合計	1501/1816	(82.7)

国内で実施された化膿性髄膜炎患者 (成人5例) を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった。また、細菌学的効果は、投与終了時及び投与終了8日目のいずれも「消失」であった。<sup>10)</sup>

化膿性髄膜炎の臨床効果

臨床効果	有効例数 <sup>*</sup>	
	投与終了時	投与終了8日目
	5/5	5/5

\* 投与開始時から化膿性髄膜炎に伴う症状や所見の改善が認められ、髄液糖濃度 (又は髄液糖/血糖比) の上昇及び髄液細胞数の減少が認められた場合を「有効」と判定した。治験薬投与終了後から投与終了8日目までの間に他の抗菌薬を使用した場合も評価対象とした。5例中3例はバンコマイシンが併用され、5例中5例は副腎皮質ステロイドが併用された。

(2)小児

国内で実施された臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、95.9% (47例/49例)であった。<sup>5)</sup>

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
敗血症		2/2 (-)
敗血症(疑い)		4/4 (-)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	4/5 (-)
呼吸器感染症	肺炎 肺膿瘍	25/25 (100) 0/1 (-)
尿路感染症	腎盂腎炎	3/3 (-)
化膿性髄膜炎		5/5 (-)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	3/3 (-)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	1/1 (-)
合計		47/49 (95.9)

海外で実施された臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、98.6% (290例/294例)であった。また、化膿性髄膜炎については別試験で投与終了時の生存率で評価されており、97.3% (109例/112例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
敗血症(疑い)		37/37 (100)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	37/38 (97.4)
外科・整形外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	2/2 (-)
呼吸器感染症	肺炎 肺膿瘍	95/96 (99.0) 1/1 (-)
尿路感染症	腎盂腎炎	71/72 (98.6)
腹腔内感染症	腹膜炎	6/6 (100)
化膿性髄膜炎		41/42 (97.6)
合計		290/294 (98.6)

2. 発熱性好中球減少症

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった。<sup>15)</sup>

解熱効果

	有効率*	
	投与4日目 例数 (%)	投与7日目 例数 (%)
成人	40/100 (40.0)	42/100 (42.0)
小児	4/6 (-)	3/6 (-)

\*1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

■薬効薬理

1. 抗菌作用

グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。特に、グラム陰性菌に対する抗菌力が強く、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性を示す。種々のグラム陽性・陰性菌により産生されるβ-ラクタマーゼに対しても安定である。また、従来のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒトの腎でヒドロペプチダーゼ-1に安定である。<sup>16-26)</sup>

2. 作用機序

ペニシリン結合蛋白(PBPs)に高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカンの架橋形成)を阻害する。<sup>17)</sup>

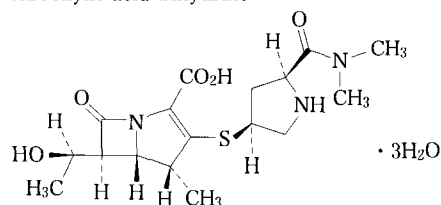
■有効成分に関する理化学的知見

一般名：メロペネム水和物(Meropenem Hydrate)

略号：MEPM

化学名：(4R, 5S, 6S)-3-[(3S, 5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate

構造式：



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 3H<sub>2</sub>O (437.51)

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。炭酸水素ナトリウム試液に溶ける。

融点：約170℃付近から黄色に着色し始め、230℃付近で黒色となって液化(分解)した。

分配係数：1-オクタノール：水系において本品は1-オクタノール層にほとんど分配されない。

■取扱い上の注意

(1)注射液の調製法

1)バイアル

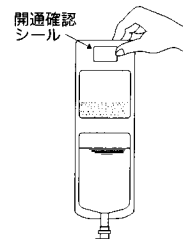
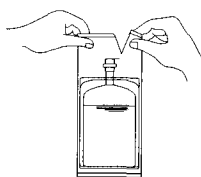
通常0.25g～2.0g(力価)当たり100mL以上の日局生理食塩液等に溶解する。ただし、注射用水は等張にならないので使用しないこと。

2)キット

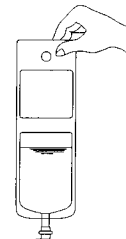
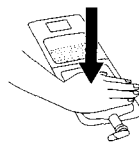
添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

(溶解操作方法)

- ①使用直前に外袋を開封する。
- ②本品を展開する。



- ③溶解液部分を手のひらで押して隔壁を開通させ、さらに溶解液部分を繰り返し押し続けて薬剤を完全に溶解する。
- ④溶解を確認する。開通確認シールをはがす。



(2)キットでは、下記の点に注意すること。

- 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- 次の場合には使用しないこと。
  - ①外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
  - ②隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
  - ③抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。
- 容器の液日盛りはおよその目安として使用すること。
- 主な輸液との配合変化
 

0.5gバイアル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解したとき、本剤の残存力価が90%以上を示した時間は下表の通りである。

輸液		残存力価 90%以上を示した時間 (hr)
名称	容量 (mL)	
生理食塩液	10	6
	100	24
5%ブドウ糖注射液	10	1
	100	3
キリット注5%	500	3
果糖注射液5%	500	3
アクトット注	200	6
10%EL-3号輸液	500	6
KN3号輸液	200	3
	500	6
ソリタ-T3号輸液	200・500	3
ソリタ-T3号G輸液	200	1
	500	3
フィジオゾール3号輸液	500	6
フルクトラクト注	200	3
	500	6
ヴィーンD注	500	6
ハルトマン液	500	3
ボタコールR輸液	500	6
ラクテック注	250・500	6
	500	3

## ■包装

メロベン点滴用バイアル0.25g：10バイアル  
メロベン点滴用バイアル0.5g：10バイアル  
メロベン点滴用キット0.5g：10キット

## ■主要文献

- 1) 射場一彦<sup>ほか</sup>：Chemotherapy, 40(S-1)：132, 1992.
- 2) 中島光好<sup>ほか</sup>：Chemotherapy, 40(S-1)：258, 1992.
- 3) 大日本住友製薬資料：第I相3g反復投与試験
- 4) 大日本住友製薬資料：第I相6g反復投与試験
- 5) 豊永義清<sup>ほか</sup>：日本化学療法学会雑誌, 51(12)：762, 2003.
- 6) 山崎透<sup>ほか</sup>：Chemotherapy, 40(S-1)：432, 1992.
- 7) 本田芳宏<sup>ほか</sup>：Chemotherapy, 40(S-1)：302, 1992.
- 8) 由良二郎<sup>ほか</sup>：Chemotherapy, 40(S-1)：520, 1992.
- 9) 小野成夫<sup>ほか</sup>：Chemotherapy, 40(S-1)：500, 1992.
- 10) 大日本住友製薬資料：第III相6g髄膜炎国内臨床試験
- 11) Chimata, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 37(2)：229, 1993.
- 12) Christensson, B.A. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 36(7)：1532, 1992.
- 13) Leroy, A. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 36(12)：2794, 1992.
- 14) Leroy, A. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 42(5)：535, 1992.
- 15) 今城健<sup>ほか</sup>：Jpn. J. Antibiotics, 65(4)：271, 2012.
- 16) 深澤万左友<sup>ほか</sup>：Chemotherapy, 40(S-1)：74, 1992.
- 17) 住田能弘<sup>ほか</sup>：Chemotherapy, 40(S-1)：90, 1992.
- 18) 出口浩一<sup>ほか</sup>：Jpn. J. Antibiotics, 49(2)：175, 1996.
- 19) 鈴木由美子<sup>ほか</sup>：Jpn. J. Antibiotics, 52(12)：695, 1999.
- 20) 鈴木由美子<sup>ほか</sup>：Jpn. J. Antibiotics, 54(4)：145, 2001.
- 21) 金澤勝則<sup>ほか</sup>：日本化学療法学会雑誌, 52(1)：1, 2004.
- 22) 山口恵三<sup>ほか</sup>：Jpn. J. Antibiotics, 57(1)：70, 2004.
- 23) 山口恵三<sup>ほか</sup>：Jpn. J. Antibiotics, 58(6)：655, 2005.
- 24) 山口恵三<sup>ほか</sup>：Jpn. J. Antibiotics, 60(6)：344, 2007.
- 25) 山口恵三<sup>ほか</sup>：Jpn. J. Antibiotics, 64(2)：53, 2011.
- 26) 渡辺祐子<sup>ほか</sup>：感染症学雑誌, 81(6)：669, 2007.

## ■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下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

(新聞発表用)

1	販売名	ザイザルシロップ 0.05%
2	一般名	レボセチリジン塩酸塩
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	1 mL 中にレボセチリジン塩酸塩 0.5 mg
5	用法・用量	<p>〔成人〕 通常、成人には1回10 mL (レボセチリジン塩酸塩として5 mg) を1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20 mL (レボセチリジン塩酸塩として10 mg) とする。</p> <p>〔小児〕 通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回2.5 mL (レボセチリジン塩酸塩として1.25 mg) を1日1回経口投与する。 通常、1歳以上7歳未満の小児には1回2.5 mL (レボセチリジン塩酸塩として1.25 mg) を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 通常、7歳以上15歳未満の小児には1回5 mL (レボセチリジン塩酸塩として2.5 mg) を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。</p>
6	効能・効果	<p>〔成人〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症</p> <p>〔小児〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴うそう痒</p>
7	備考	<p>本剤はレボセチリジン塩酸塩を有効成分として含有する持続性選択ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗・アレルギー性疾患治療薬で、生後 6 ヶ月から適用可能なシロップ剤である。</p> <p>添付文書 (案) を別紙として添付</p>

持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤  
**ザイザル<sup>®</sup>シロップ 0.05%**  
**Xyzal<sup>®</sup> Syrup**  
**レボセチリジン塩酸塩シロップ**

規制区分：

貯 法：室温保存、遮光

使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2001年1月

**【禁 忌】**（次の患者には投与しないこと）  
 (1)本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者  
 (2)重度の腎障害（クレアチニンクリアランス10mL/min未満）のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

**【組成・性状】**

成分・含量	1 mL 中に レボセチリジン塩酸塩 0.5 mg
添加物	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、マルチトール液、グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、香料、精製水
性状	無色澄明の液である。
pH	4.7～5.3

**【効能・効果】**

〔成人〕

アレルギー性鼻炎  
 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

〔小児〕

アレルギー性鼻炎  
 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

**【用法・用量】**

〔成人〕

通常、成人には1回10 mL（レボセチリジン塩酸塩として5 mg）を1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20 mL（レボセチリジン塩酸塩として10 mg）とする。

〔小児〕

通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25 mg）を1日1回経口投与する。  
 通常、1歳以上7歳未満の小児には1回2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25 mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。  
 通常、7歳以上15歳未満の小児には1回5 mL（レボセチリジン塩酸塩として2.5 mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が增大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。  
 なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min未満の患者への投与は禁忌である。

成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥80	50～79	30～49	10～29
推奨用量	5mg を1日に1回	2.5mg を1日に1回	2.5mg を2日に1回	2.5mg を週に2回 (3-4日に1回)

腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。

**【使用上の注意】**

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕
  - 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
  - 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）〕
  - てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕

**2. 重要な基本的注意**

- 眠気を催すことがあるので、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は従事させないよう十分注意すること。
- 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- 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に注意すること。

**3. 相互作用**

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	セチリジン <sup>(注1)</sup> 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン <sup>(注1)</sup> 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン <sup>(注1)</sup> 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル	セチリジン <sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、セチリジン <sup>注1)</sup> 塩酸塩の曝露量の増加 (40%) 及びリトナビルの曝露量のわずかな変化 (-11%) が報告されている。	リトナビルによりセチリジン <sup>注1)</sup> 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
ビルシカイニド塩酸塩水和物	セチリジン <sup>注1)</sup> 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

注 1) ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーがレボセチリジンである。

#### 4. 副作用

レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーである。国内の成人において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。

##### <レボセチリジン塩酸塩の海外における試験>

###### [成人]

アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩5mgを投与した総調査症例1292例中207例 (16.0%) に副作用が報告された。その主なものは、傾眠67例 (5.2%)、頭痛42例 (3.3%)、疲労39例 (3.0%) であった。(ザイザル錠承認時)

##### <レボセチリジン塩酸塩の国内における試験>

###### [小児]

生後6ヵ月以上2歳未満のアレルギー性鼻炎又は皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児を対象とした臨床試験60例中、副作用は認められなかった。(承認時)

##### <セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査>

###### [成人]

セチリジン塩酸塩錠の承認時までの成人を対象とした調査1396例中189例 (13.5%) に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1396例中140例 (10.0%) にみられ、主なものは眠気84例 (6.0%)、倦怠感12例 (0.9%)、口渇9例 (0.6%)、嘔気7例 (0.5%) であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST (GOT) 上昇1.4% (17/1182例)、ALT (GPT) 上昇1.5% (18/1181例)、好酸球増多0.8% (9/1114例)、総ビリルビン上昇0.5% (6/1133例) であった。成人を対象とした市販後の使用成績調査5759例 (小児163例を含む) 中207例 (3.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件 (2.6%)、倦怠感9件 (0.2%)、口渇9件 (0.2%)、浮動性めまい8件 (0.1%)、頭痛6件 (0.1%) 等であった。(セチリジン塩酸塩の再審査終了時)

###### [小児]

セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例 (4.2%) に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT (GPT) 上昇8例 (1.3%)、眠気6例 (1.0%) 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<sup>注2)</sup>): ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等) 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。
- 2) 痙攣 (頻度不明<sup>注2)</sup>): 異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害 (0.6%)、黄疸 (頻度不明<sup>注2)</sup>): AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害 (初期症状: 全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少 (頻度不明<sup>注2)</sup>): 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 2) 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。

#### (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘 <sup>注3)</sup> 、不随意運動 <sup>注3)</sup> 、意識消失 <sup>注3)</sup>
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈 (房室ブロック <sup>注3)</sup> 、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍 <sup>注3)</sup> 、心房細動	
血液	好酸球増多 <sup>注3)</sup>	好中球減少、リンパ球増多 <sup>注3)</sup> 、白血球増多、白血球減少、単球増多 <sup>注3)</sup> 、血小板増加 <sup>注3)</sup> 、血小板減少 <sup>注3)</sup>	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹
眼		結膜充血、霧視	視覚障害、眼球回転発作 <sup>注3)</sup>
肝臓	ALT(GPT) 上昇、AST(GOT) 上昇、総ビリルビン上昇	Al-P 上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白 <sup>注3)</sup> 、BUN 上昇、尿糖 <sup>注3)</sup> 、ウロビリノーゲン	排尿困難、尿閉、遺尿 <sup>注3)</sup>

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
		の異常 <sup>注3)</sup> 、頻尿、血尿 <sup>注3)</sup>	
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難

注3) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。

### 5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと（「薬物動態」の項参照）。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔セチリジン<sup>注1)</sup>塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

注1) ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。

### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3~5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

### 9. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。

処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。

#### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg（シロップ）を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後0.75時間には最高血漿中濃度203.3ng/mLに到達した。血漿中濃度の消失半減期は約7.9時間であった。セチリジン塩酸塩10mg（ドライシロップ）を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度196.5ng/mLに到達し、血漿中濃度の消失半減期は約7.9時間であった。

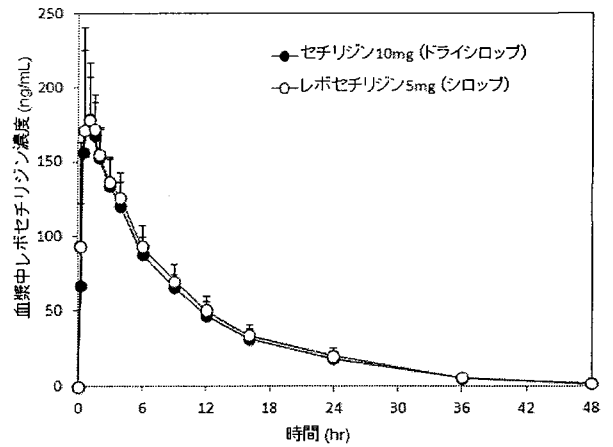


図-1 血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

表-1 レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
レボセチリジン (シロップ)	5mg	0.75 (0.50-1.50)	203.3±42.49	7.91±1.00	1844.7±317.56
セチリジン (ドライシロップ)	10mg	1.00 (0.50-1.50)	196.5±31.31	7.85±1.00	1737.1±278.99

n=20、平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>：中央値（範囲）

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg（錠剤）を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度232.6ng/mLに到達した。血漿中濃度の消失半減期は約7.3時間であった。また、10mgを単回経口投与したとき、投与量増量に伴うC<sub>max</sub>の上昇及びAUCの増加が認められた。セチリジン塩酸塩10mg（錠剤）を空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度228.3ng/mLに到達し、血漿中濃度の消失半減期は約7.3時間であった<sup>1)</sup>。

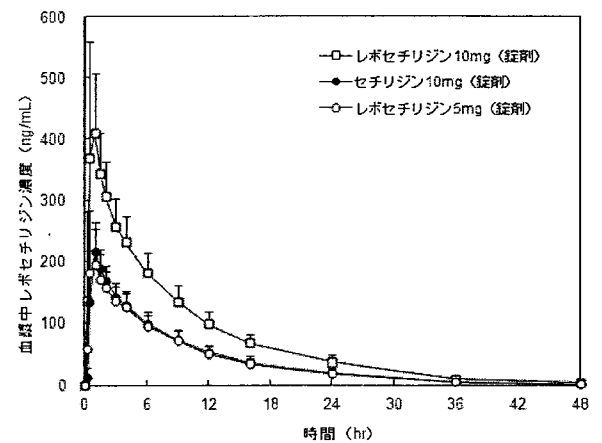


図-2 血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

表-2 レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng.hr/mL)
レボセチリジン (錠剤)	5mg	1.00 (0.25-4.00)	232.60±64.49	7.33±0.98	1814.06±392.49
	10mg	0.75 (0.50-2.00)	480.00±104.01	7.57±0.89	3546.51±712.14
セチリジン (錠剤)	10mg	1.00 (0.50-2.00)	228.30±40.67	7.32±0.78	1875.37±377.94

n=20、平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> : 中央値 (範囲)

(2) 反復投与 (外国人データ)

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを1日1回8日間空腹時反復経口投与したとき、血漿中レボセチリジン塩酸塩濃度は投与開始後2日までに定常状態に到達し、AUC<sub>0-24</sub>について算出した累積係数は1.08であった。

(3) 食事の影響 (外国人データ)

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを食後 (高脂肪食) 又は空腹時に単回経口投与したとき、空腹時投与と比べ、食後投与の血漿中レボセチリジン塩酸塩のt<sub>max</sub>は約1.3時間遅延し、C<sub>max</sub>が約35%低下したが、AUCに顕著な差はみられなかった。

2. 分布

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与したとき、レボセチリジンの見かけの分布容積は25.14Lであった。  
血漿蛋白結合率: [<sup>14</sup>C]-レボセチリジン (0.2~5μg/mL) の *in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は約92%であった。

3. 代謝

- (1) レボセチリジンの代謝経路はフェニル基の水酸化、N-及びO-脱アルキル化並びにタウリン抱合体の生成である。また、レボセチリジンは主にCYP3A4で脱アルキル体に、複数のCYP分子種 (未同定) でフェニル基の水酸化体に代謝される (*In vitro*試験)。
- (2) レボセチリジンは臨床用量のC<sub>max</sub>付近の濃度でCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4を阻害せず、UGT1A並びにCYP1A2、2C9及び3A4を誘導しない (*In vitro*試験)。

4. 排泄

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg及び10mgを空腹時単回経口投与したときの見かけの全身クリアランスは、それぞれ2.435±0.567L/hr及び2.482±0.582L/hrであった。  
健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与したときの投与後48時間までのレボセチリジン塩酸塩の累積尿中排泄率は約73%であった (外国人データ)。  
健康成人男性4例に [<sup>14</sup>C]-レボセチリジン塩酸塩溶液5mgを空腹時単回経口投与したときの投与後168時間までの尿及び糞中の放射能回収率はそれぞれ85.4%及び12.9%であった<sup>2)</sup>。

5. 腎機能低下者における体内動態 (外国人データ)

クレアチニンクリアランスが45~90mL/min (軽度)、10~45mL/min (中等度) の腎機能低下者、及び血液透析を必要とする重度の腎機能低下者にレボセチリジン塩酸塩5mgを単回経口投与したとき、腎機能正常者に比べ、腎機能低下者では、レボセチリジン塩酸塩のAUC<sub>0-∞</sub>は約1.8~5.7倍増加し、t<sub>1/2</sub>は約1.4~3.9倍に延長した。

表-3 レボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

腎機能	正常 (n=6)	軽度低下 (n=6)	中等度低下 (n=6)	重度低下 (n=5)
CL <sub>cr</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	98.7 ±7.2	62.4 ±9.8	26.4 ±10.3	0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	220.5 ±68.78	295.2 ±60.76	320.0 ±67.06	358.0 ±90.64
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.hr/mL)	2212.5 ±282.60	3884.4 ±769.85	8290.9 ±3653.54	12579 ±3518.4
t <sub>1/2</sub> (hr)	10.4 ±2.76	14.9 ±3.12	25.2 ±9.73	41.0±15.54
CL <sub>r</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	25.6 ±4.64	14.3 ±5.13	4.2 ±2.33	-
CL/f (L/hr)	2.29 ±0.27	1.33 ±0.25	0.68 ±0.22	0.43 ±0.15

平均値±標準偏差

CL<sub>cr</sub>: クレアチニンクリアランス

CL<sub>r</sub>: 腎クリアランス

CL/f: 全身クリアランス

6. 肝障害患者における体内動態

肝機能低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態の検討は行われていない。  
なお、原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、肝機能正常成人に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、C<sub>max</sub>の上昇、AUCの増大が認められた (外国人データ)。

表-4 肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mg.hr/L)
健康成人 (n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
原発性胆汁性肝硬変患者 (n=6)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

平均値±標準偏差

7. 高齢者における体内動態 (外国人データ)

高齢者 (年齢: 平均68歳) 9例にレボセチリジン塩酸塩30mgを1日1回6日間反復経口投与したときのレボセチリジン塩酸塩の全身クリアランスは、健康成人 (年齢: 平均40歳) と比較して約25%低かった。

表-5 高齢者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng.hr/mL)
健康成人 (n=27)	0.58 (0.58-2.08)	1635±268	6.92 ±1.10	13855 ±2340
高齢者 (n=9)	1.08 (0.58-2.08)	1596 ±287	8.92 ±1.71	20382 ±6025

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> : 中央値 (範囲)

8. 小児等における薬物動態

アレルギー性鼻炎もしくは皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児 (生後6ヵ月以上2歳未満) に、レボセチリジン塩酸塩1.25 mgを生後6ヵ月以上1歳未満の小児には1日1回、1歳以上2歳未満の小児には1日2回投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は下記の通りであった。

表-6 小児におけるレボセチリジン濃度

被験者	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)
生後6ヵ月以上1歳未満	216.1±81.7 (29)	21.6±19.2 (30)
1歳以上2歳未満	203.4±69.1 (29)	53.8±25.8 (29)

平均値±標準偏差 (例数)

【臨床成績】

国内及び海外で実施されたレボセチリジン塩酸塩の臨床成績、セチリジン塩酸塩での国内臨床成績を示す。

1. セチリジン塩酸塩とレボセチリジン塩酸塩の生物学的同等性試験成績

それぞれ健康成人男性20例を対象とした生物学的同等性試験2試験において、レボセチリジン塩酸塩5mg及びセチリジン塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与したとき、レボセチリジンはセチリジンの半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-48</sub>は同等であった(「薬物動態」の項参照)。

2. セチリジン塩酸塩の国内臨床成績

(1) 成人

国内延べ178施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症636例におけるセチリジン塩酸塩錠の一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった<sup>3)~6)</sup>。

表-7 国内臨床試験成績における改善率

疾患名	改善率(「中等度改善」以上の症例/総症例)
アレルギー性鼻炎	49.6% (66/133)
蕁麻疹	77.3% (211/273)
湿疹・皮膚炎	65.9% (81/123)
痒疹	57.7% (30/52)
皮膚そう痒症	74.5% (41/55)

(セチリジン塩酸塩錠 10mg 1日1回投与例について集計)

また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験においてセチリジン塩酸塩錠の有用性が確認されている。

(2) 小児

1) アレルギー性鼻炎

i) 二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象122例)

国内28施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「2歳以上7歳未満:1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回」あるいはプラセボを2週間投与した。総合鼻症状スコア(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感)の変化量を表-8に示した。その結果から、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。なお、小児の通年性アレルギー性鼻炎に対するケトチフェンフマル酸塩を対照とする二重盲検比較試験では、有効性について非劣性は示されなかった。

表-8 全治療評価期間における総合鼻症状スコア<sup>a)</sup>の変化量

群	例数	ベースライン 評価期間	全治療評価期間	変化量 <sup>b)</sup>	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 <sup>c)</sup> (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)

セチリジン塩酸塩 vs プラセボ	点推定値 <sup>c)</sup>	95%信頼区 間 <sup>c)</sup>	p値
		0.60	[0.15~1.05]

- a) 総合鼻症状スコアが10を超える患児は組入れから除外
- b) 変化量={ベースライン評価期間(治験薬投与開始日の前3日間)-全治療評価期間}
- c) ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象36例)  
国内19施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施され、総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移(平均値±標準偏差)は、投与4週時:2.81±2.62、投与8週時:3.66±2.75、投与12週時:3.40±3.01であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

2) 蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

i) 二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象134例)  
国内29施設でアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「3歳以上7歳未満:1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回」あるいはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ「3歳以上7歳未満:1回0.6g(ケトチフェンとして0.6mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回1g(ケトチフェンとして1mg)を1日2回」2週間投与した。そう痒の重症度の変化量を表-9に示した。その結果から、ケトチフェンフマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された。

表-9 全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

群	例数 <sup>a)</sup>	ベースライン 評価期間	全治療 評価期間	変化量 <sup>b)</sup>	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 <sup>c)</sup> (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
ケトチフェン フマル酸 塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)

セチリジン塩酸塩 vs ケトチフェン フマル酸塩	点推定値 <sup>c)</sup>	95%信頼区間 <sup>c)</sup>
	-0.08	[-0.22~0.06]

- a) 変化量が算出可能な被験者数  
 b) 変化量 = {ベースライン評価期間 (試験薬投与開始日の前3日間) - 全治療評価期間}  
 c) ベースライン評価期間のそう痒の重症度及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験 (投与期間 12 週間、解析対象 73 例)  
 国内25施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象に実施され、そう痒の重症度の治療期開始日からの変化量の推移 (平均値±標準偏差) は、投与4週時: 0.83±0.79、投与8週時: 0.97±0.90、投与12週時: 1.03±0.90であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

3) 眠気に対する影響

国内4つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0% (5/480例) と低かった。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%未満 (1/122例) であり、プラセボ (0/117例) と同程度であった。

3. レボセチリジン塩酸塩の国内臨床成績 (投与期間 2 週間、解析対象 60 例)

国内6施設で生後6ヵ月以上2歳未満のアレルギー性鼻炎もしくは皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児を対象として実施された非対照非盲検試験において、レボセチリジン塩酸塩シロップ1.25mgを6ヵ月以上1歳未満の小児では1日1回、1歳以上2歳未満の小児では1日2回、2週間投与した。

(1) アレルギー性鼻炎に対する臨床効果

アレルギー性鼻炎の症状について医師が評価した全般改善度において、改善を示した被験者の割合 (「中等度改善」以上の症例/総症例) は、75% (15/20例) であった。

(2) 皮膚疾患に伴うそう痒に対する臨床効果

皮膚疾患に伴うそう痒の症状について医師が評価した全般改善度において、改善を示した被験者の割合 (「中等度改善」以上の症例/総症例) は、73% (29/40例) であった。また、そう痒の重症度の治療期開始日からの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与1週時: 0.7±0.85、投与2週時: 1.0±1.01であった。

4. レボセチリジン塩酸塩の海外臨床成績

(1) レボセチリジン塩酸塩錠とセチリジン塩酸塩錠の比較試験

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群とセチリジン塩酸塩錠10mg群の臨床的同等性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒) の合計スコアの平均値の差は - 0.12であり、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群とセチリジン塩酸塩錠10mg群は臨床的に同等であることが示された。また、両剤はプラセボ群に比較して有意に4症状の合計スコアを改善した。

表-10 4 症状の合計スコアによる同等性分析 (Per Protocol 解析集団)

期間	投与群	症例数	平均値	調整済み平均値	調整済み平均値の差* (90%CI)
投与前	レボセチリジン 5mg	281	7.91	-	-
	セチリジン 10mg	278	7.81	-	-
全治療期間	レボセチリジン 5mg	280	4.03	4.00	- 0.12 (- 0.41, 0.17)
	セチリジン 10mg	278	3.87	3.89	

4 症状の合計スコアの調整済み平均値の差の 90%CI がセチリジン 10mg の 4 症状の合計スコアの平均値から算出した 20%の範囲 (- 0.78, 0.78) に含まれた。

\*: セチリジン 10mg の調整済み平均値からレボセチリジン 5mg の調整済み平均値を減じた。

(2) アレルギー性鼻炎に対する臨床効果

季節性アレルギー性鼻炎患者を対照としたプラセボ対照二重盲検比較試験においてレボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、2週間投与した。また、通年性アレルギー性鼻炎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、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、6週間投与した。その結果、季節性アレルギー性鼻炎及び通年性アレルギー性鼻炎患者に対し、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目とした4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒) の合計スコアを有意に改善した<sup>7)</sup>。

表-11 4 症状の合計スコアの平均値

対象患者	投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p 値*
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	117	8.50	6.09	0.003
	5mg	118	8.40	5.20	
通年性アレルギー性鼻炎	プラセボ	142	7.44	5.10	< 0.001
	5mg	150	7.69	3.93	

\*: 共分散分析 (共変量: 投与群、投与前値、施設)

(3) 慢性特発性蕁麻疹に対する臨床効果

慢性特発性蕁麻疹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、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、4週間投与した。その結果、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目としたそう痒重症度スコアを有意に改善した<sup>8)</sup>。

表-12 そう痒重症度スコアの平均値

対象患者	投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平 均値	p 値*
慢性特発 性蕁麻疹	プラセ ボ	82	2.06	1.56	<0.001
	5mg	80	2.07	0.94	

\*: 共分散分析 (共変量: 投与群、投与前値、施設)

### 【薬効薬理】

レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーであり、セチリジンと同様に、持続性選択ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗・アレルギー性疾患治療薬である。

#### 1. ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用

ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に対する親和性はセチリジンよりも約2倍高い。ヒスタミン H<sub>2</sub>、ヒスタミン H<sub>3</sub>、アドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低い (ヒト、ラット、モルモット)<sup>9)</sup>。摘出臓器 (モルモット気管) のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した<sup>10)</sup>。また、ヒスタミン誘発皮膚反応における膨疹及び発赤抑制作用は投与後1時間から認められ、投与後32時間まで持続した (ヒト)<sup>11)</sup>。

#### 2. 好酸球に対する作用

*In vitro*において、エオタキシン刺激による好酸球の血管内皮細胞間隙遊走を抑制した (ヒト)<sup>12)</sup>。

#### 3. 細胞接着分子産生抑制作用

花粉抗原刺激による皮膚血管内皮細胞からの VCAM-1 産生を抑制した (ヒト)。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

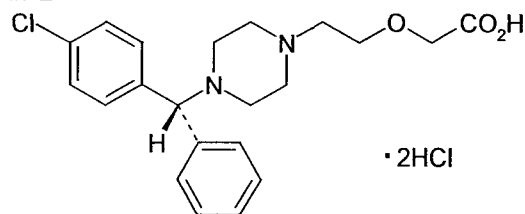
一般名: レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine hydrochloride)

化学名: 2-(2-{4-[(R)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)acetic acid dihydrochloride

分子式: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2HCl

分子量: 461.81

構造式:



性状: 白色の粉末である。

分配係数 (logP): 1.32 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

### 【包装】

ザイザルシロップ 0.05% 200 mL

### 【主要文献】

- 1) 井野比呂子ほか: 臨床薬理, **41**, 309-315 (2010)
- 2) Benedetti, M. S., et al.: Eur J Clin Pharmacol, **57**, 571-582 (2001)
- 3) 奥田 稔ほか: 耳鼻咽喉科展望, **37**, 754-779 (1994)
- 4) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床, **28**, 2107-2129 (1994)
- 5) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床, **28**, 2147-2162 (1994)
- 6) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床, **28**, 2163-2173 (1994)
- 7) Potter, P. C., et al.: Allergy, **58**, 893-899 (2003)

- 8) Kapp, A., et al.: Int J Dermatol, **45**, 469-474 (2006)
- 9) Gillard, M., et al.: Mol Pharmacol, **61**, 391-399 (2002)
- 10) Christophe, B., et al.: Eur J Pharmacol, **470**, 87-94 (2003)
- 11) Devalia, J. L., et al.: Allergy, **56**, 50-57 (2001)
- 12) Thomson, L., et al.: Clin Exp Allergy, **32**, 1187-1192 (2002)

### 【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

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

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

(新聞発表用)

1	販売名	アドビオンLSジェル
2	一般名	インドキサカルブ
3	申請者名	デュポン株式会社
4	成分・含量	100 g 中 インドキサカルブ . . . . . 0.6 g
5	用法・用量	本品を1～2 g/m <sup>2</sup> の割合で、ゴキブリの出没する場所(例えば飲食店の調理場、事務所、工場、倉庫、ゴミ貯蔵場所等)において、壁の隙間、冷蔵庫の下・裏、棚の裏等の水のかからない場所に、人が直接触れないように定められた容器を用いてスポット処理(1スポット約0.25 g)をする。本品は害虫駆除業者専用であり、一般家庭では使用しない。
6	効能・効果	ゴキブリの駆除
7	備考	本剤はインドキサカルブを新規有効成分とする殺虫剤である。  取り扱い区分 一般用医薬品 殺虫剤・殺菌消毒剤区分 1  添付文書(案)を別紙として添付

アドビオン LS ジェル 添付文書(案)

使用に当たって、この説明文書を必ずお読み下さい。  
また、必要なときに読めるよう大切に保存して下さい。

**DuPont™ Advion®**  
**アドビオン® LS ジェル**

**害虫駆除業者専用**

ゴキブリ駆除用ベイトジェル

——— 注意・人体に使用しないこと。 ———

内容量：30 g

第2類医薬品

販売名：アドビオン LS ジェル

有効成分：インドキサカルブ(S体) …………… 0.6 g (100 g)

化学名 methyl (S)-N-[7-chloro-2,3,4a,5-tetrahydro-4a-(methoxycarbonyl)  
indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-2-ylcarbonyl]-4'-(trifluoromethoxy)  
carbanilate

CAS 番号 173584-44-6

効能又は効果 ゴキブリの駆除

**用法及び用量**

本品を1～2 g/m<sup>2</sup>の割合で、ゴキブリの出没する場所(例えば飲食店の調理場、事務所、工場、倉庫、ゴミ貯蔵場所等)において、壁の隙間、冷蔵庫の下・裏、棚の裏等の水のかからない場所に、人が直接触れないように定められた容器を用いてスポット処理(1スポット約0.25 g)をする。本品は害虫駆除業者専用であり、一般家庭では使用しない。

**使用上の注意**

**1. してはいけないこと**

害虫駆除業者(消毒業者)へ

- (1) 訓練を受けた方以外は使用しないでください。
- (2) 幼小児やペットが容易に近づける場所で使用しないでください。
- (3) 食品、食器、飼料等に本品が付着しないように使用してください。

一般の方へ

- (1) 本品は訓練を受けた害虫駆除業者(消毒業者)専用であるため、使用しないでください。



## 2. 相談すること

- (1) 万一、誤って本品を飲み込んだ場合や本品の使用により身体に異常をきたした場合は、直ちに医師の診療を受けてください。医師の診療を受ける際には、本品の有効成分がインドキサカルブ、販売名がアドビオンLSジェルであることを教えてください。

## 3. その他の注意

- (1) 害虫駆除業者（消毒業者）は、処理後、ゴキブリの生息状況に応じた頻度で点検し、本品の喫食状況及び効力を確認するとともに、処理現場付近を清掃し、死骸及び排泄物を除去してください。
- (2) 定められた用法及び用量を守ってください。
- (3) 使用の際はゴム手袋等の保護具を着用してください。
- (4) 使用後及び本品が手に付着した場合は、必ず石鹼及び水でよく洗ってください。
- (5) 本品に忌避性が生じるので、本品に殺虫剤を噴霧しないでください。また、殺虫剤の噴霧後間のない区域への処理は避けてください。
- (6) 使用済みの空容器等は、幼児が触れないようにするとともに、他に転用せず、自治体によるプラスチック類廃棄の規定に従って処分してください。
- (7) 保護具や使用した器具は洗剤を使ってよく洗ってください。
- (8) 本品の有効成分は魚類に対して毒性を示すので、本品及び空容器が河川や池等に入らないように注意してください。

## 4. 保管及び取扱い上の注意

- (1) 容器に残った薬剤は密封し、他のものと区別して保管してください。
- (2) 幼児の手の届かない、直射日光の当たらない乾燥した涼しい場所に保管してください。

\*：本品 0.25 g は、目安として帯状では長さ約 5cm になります。

製造販売（輸入）元

〒100-6111 東京都千代田区永田町 2 丁目 11 番 1 号  
デュポン株式会社

製造元

米国デュポン社

お客様相談窓口

生活環境部 TEL 03(5521)8438 / お電話受付時間 9:00~17:30(平日)