

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品リオナ錠250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一10月
- 2 医薬品サبین点滴静注用500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一11月
- 3 医薬品スーグラ錠25mg及び同錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一11月
- 4 医薬品サイスタダン原末の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一11月
- 5 医薬品アデムパス錠0.5mg、同錠1.0mg及び同錠2.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一11月
- 6 医薬品ジオトリフ錠20mg、同錠30mg、同錠40mg及び同錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二11月
- 7 医薬品ノボエイト静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用1500、同静注用2000及び同静注用3000の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二11月
- 8 医薬品アドセトリス点滴静注用50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二11月
- 9 希少疾病用医薬品の指定について(プロプラノロール塩酸塩、NPR-01、JR-031、モダフィニル、バンデタニブ、MEK162、LGX818、ボスチニブ水和物、ヒトC1インヒビター)
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一・第二10・11月
- 10 医薬品トピナ錠25mg、同錠50mg及び同錠100mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について、並びにトピナ細粒10%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一10月

- 11 医薬品アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL及び同硝子体内注射用キット40 mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一10月
- 12 医薬品注射用オノアクト50の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一10月
- 13 医薬品ワンデュロパッチ0.84 mg、同パッチ1.7 mg、同パッチ3.4 mg、同パッチ5 mg及び同パッチ6.7 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一11月
- 14 医薬品ザルティア錠2.5 mg及び同錠5 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一11月
- 15 医薬品コンサータ錠18mg及び同錠27mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について、並びにコンサータ錠36mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一11月
- 16 医薬品アレグラドライシロップ5%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二11月
- 17 医薬品イナビル吸入粉末剤20mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二11月
- 18 医薬品シダトレンスギ花粉舌下液200JAU/mLボトル、同舌下液2,000JAU/mLボトル及び同舌下液2,000JAU/mLパックの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二11月
- 19 医薬品メロペン点滴用バイアル0.25g、同点滴用バイアル0.5g及び同点滴用キット0.5gの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二11月
- 20 医薬品ザイザルシロップ0.05%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二11月
- 21 医薬品アドビオンLSジェルの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線2737) 一般11月

(新聞発表用)

1	販売名	リオナ錠 250mg
2	一般名	クエン酸第二鉄水和物
3	申請者名	日本たばこ産業株式会社
4	成分・含量	リオナ錠 250mg (1錠中, クエン酸第二鉄水和物を無水物として (クエン酸第二鉄として) 250 mg 含有)
5	用法・用量	通常, 成人には, クエン酸第二鉄として 1回 500 mg を開始用量とし, 1日 3回食直後に経口投与する。以後, 症状, 血清リン濃度の程度により適宜増減するが, 最高用量は1日 6,000 mg とする。
6	効能・効果	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善
7	備考	本剤は, カルシウム非含有・非ポリマー性のリン吸着薬であり, 今回, 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善について申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付。

日本標準商品分類番号
87219

処方せん医薬品^{注)}

高リン血症治療剤
リオナ[®]錠 250mg (案)

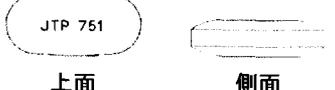
Riona[®]Tab. 250mg
(クエン酸第二鉄水和物錠)

承認番号	*****
薬価収載	201*年**月
販売開始	201*年**月
国際誕生	201*年**月

貯法：気密容器、室温保存（「取扱い上の注意」参照）
使用期限：3年（外箱等に表示の使用期限を参照のこと）
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）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 (1錠中)	クエン酸第二鉄水和物を無水物として (クエン酸第二鉄として) 250 mg 含有
添加物	セルロース、ポリビニルアルコール・ ポリエチレングリコール・グラフトコ ポリマー、ポリビニルアルコール・ア クリル酸・メタクリル酸メチル共重合 体、ヒドロキシプロピルセルロース、 クロスポビドン、ステアリン酸Ca、 ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、 ポリエチレングリコール
性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形	 JTP 751 上面 側面
サイズ	長径 約 14.9 mm, 短径 約 6.9 mm, 厚さ 約 4.6 mm
識別コード	JTP 751

【効能・効果】

慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

【用法・用量】

通常、成人には、クエン酸第二鉄として1回500mgを
開始用量とし、1日3回食直後に経口投与する。以
後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、
最高用量は1日6,000mgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
・本剤投与開始時又は用量変更時には、1～2週間後
に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
・増量を行う場合は、増量幅をクエン酸第二鉄として
1日あたりの用量で1,500mgまでとし、1週間以上
の間隔をあけて行うこと。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 消化性潰瘍、炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者〔病態を悪化させるおそれがある。〕
 - ヘモクロマトーシス等の鉄過剰である患者〔病態を悪化させるおそれがある。〕
 - C型慢性肝炎等の肝炎患者〔病態を悪化させるおそれがある。〕
 - 血清フェリチン等から鉄過剰が疑われる患者〔鉄過剰症を引き起こすおそれがある。〕
 - 他の鉄含有製剤投与中の患者〔鉄過剰症を引き起こすおそれがある。〕
 - 発作性夜間血色素尿症の患者〔溶血を誘発し病態

を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。
- 本剤は、定期的に血清リン、血清カルシウム及び血清PTH濃度を測定しながら投与すること。血清リン、血清カルシウム及び血清PTH濃度の管理目標値及び測定頻度は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症の発現あるいは悪化がみられた場合には、活性型ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与を考慮し、カルシウム受容体作動薬が使用されている場合には、カルシウム受容体作動薬の減量等も考慮すること。また、二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは悪化がみられた場合には、活性型ビタミンD製剤、カルシウム製剤、カルシウム受容体作動薬の投与あるいは他の適切な治療法を考慮すること。
- 本剤は消化管内で作用する薬剤であるが、本剤の成分である鉄が一部吸収されるため、血清フェリチン等を定期的に測定し、鉄過剰に注意すること。また、ヘモグロビン等を定期的に測定し、特に赤血球造血刺激因子製剤と併用する場合には、過剰造血に注意すること。

3. 相互作用^{1)～7)}

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
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシ ン等	これら薬剤の作用を減弱させるおそれがあるため、併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	これら薬剤と結合し、吸収を減少させるおそれがある。
キノロン系 抗菌剤 シプロフロキ サシン等		
テトラサイ クリン系抗 生物質 テトラサイ クリン等		
セフジニル		
抗パーキン ソン剤 ベンセラジド レボドパ等		
エルトロン ボパグ オラ ミン		

経口アルミニウム製剤 注) 水酸化アルミニウムゲル 合成ケイ酸アルミニウム	他のクエン酸製剤との併用で血中アルミニウム濃度が上昇したとの報告があるので、同時に服用させないなど注意すること。	クエン酸との併用により、吸収が促進されるとの報告がある。
---	--	------------------------------

注) 透析療法を受けている患者へは投与禁忌である。

4. 副作用

国内における本剤の主要な臨床試験において、801例中204例(25.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢、便秘、腹部不快感、血清フェリチン増加であった。(承認時)

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、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

種類	頻度	2%以上	2%未満
胃腸障害		下痢 (10.1%), 便秘 (3.2%), 腹部不快感 (2.5%)	腹部膨満, 腹痛, 十二指腸潰瘍, 排便回数増加, 胃腸障害, 悪心, 嘔吐, 便通不規則
臨床検査		血清フェリチン増加 (2.7%)	血中アルミニウム増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, ヘマトクリット増加, ヘモグロビン増加
その他			赤血球増加症, 肝機能異常, 食欲減退, そう痒症, 高血圧

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦及び授乳婦には、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。〔これら患者への投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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。)

9. その他の注意

- (1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。
- (2) 腹部のX線又はMRI検査で、本剤が存在する胃腸管の画像に未消化錠が写る可能性がある。
- (3) イヌを用いた長期反復投与毒性試験において、最大臨床用量の鉄として約5倍に相当する用量より、鉄の過剰蓄積に伴う肝臓の組織障害(慢性炎症巣、細胆管の増生及び肝実質の線維化)が認め

られた。これらの変化は休業による回復性はなく、休業期間中に病態の進行が認められた。

【薬物動態】

クエン酸第二鉄水和物に含まれる3価鉄は大部分が吸収されずに便中に排泄される。3価鉄は腸上皮細胞の還元酵素により一部が2価鉄に還元され吸収される⁸⁾。なお、主な臨床試験において、本剤投与後に血清鉄濃度の上昇が認められている。

【臨床成績】

1. 血液透析患者

(1) 比較試験⁹⁾

高リン血症を呈する血液透析中の慢性腎臓病患者225例(本剤115例、セベラマー塩酸塩110例)を対象とした比較試験において、本剤の投与を1日1,500mgから開始し、1日6,000mgまでの範囲で適宜増減し12週間投与した。その結果、血清リン濃度(平均値±標準偏差)は、投与開始時の7.84±1.19mg/dLに対して、投与終了時では5.31±1.23mg/dLと低下が認められた(図1)。また、血清フェリチン(平均値±標準偏差)は、投与開始時の76.79±72.42ng/mLに対して、投与終了時では147.62±104.68ng/mLであった。

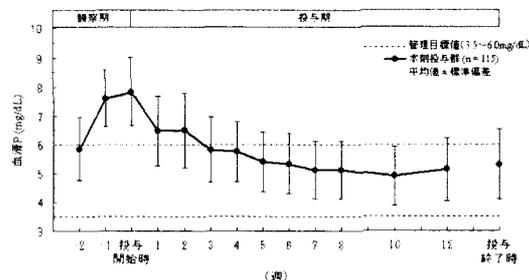


図-1 血清リン濃度の推移
(血液透析中の慢性腎臓病患者)

(2) 長期投与試験¹⁰⁾

高リン血症を呈する維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者180例を対象とし、本剤の投与を1日1,500mgから開始し、1日6,000mgまでの範囲で適宜増減し52週間投与した。その結果、血清リン濃度は、投与開始時5.53±1.24mg/dLに対して、投与終了時では5.42±1.32mg/dLと低下が維持された。また、血清フェリチンは、投与開始時85.65±81.01ng/mL、28週時239.30±162.78ng/mL及び投与終了時246.71±169.30ng/mLであった。

2. 腹膜透析患者¹¹⁾

高リン血症を呈する腹膜透析施行中の慢性腎臓病患者56例を対象として本剤の投与を1日1,500mgから開始し、1日6,000mgまで適宜増減し12週間投与した。その結果、血清リン濃度は、投与開始時6.75±1.09mg/dLに対して、投与終了時では4.49±0.94mg/dLと低下が認められた。このうち19例を対象に、本剤を最長52週間継続投与した結果、投与終了時の血清リン濃度は、5.18±0.95mg/dLと低下が維持された。また、継続投与例における血清フェリチンは、投与開始時138.64±81.60ng/mL、28週時472.28±161.79ng/mL及び投与終了時488.74±152.05ng/mLであった。

3. 保存期慢性腎臓病患者^{12), 13)}

高リン血症を呈する透析導入前の保存期慢性腎臓病患者 86 例 (本剤 57 例, プラセボ 29 例) を対象とし, 本剤の投与を 1 日 1,500 mg から開始して 1 日 6,000 mg までの範囲で適宜増減し, プラセボを対照に 12 週間投与した。その結果, 血清リン濃度は, 投与開始時 5.66 ± 0.75 mg/dL に対して, 投与終了時では 4.37 ± 1.27 mg/dL と低下が認められた (図 2)。

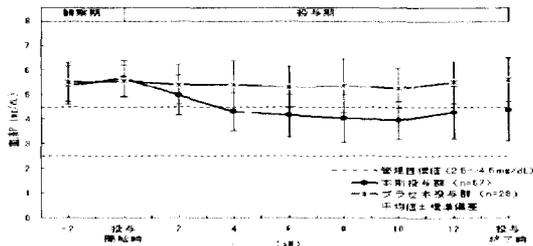


図-2 血清リン濃度の推移 (保存期慢性腎臓病患者)

本剤投与群のうち 18 例を対象に, 本剤を最長 52 週間継続投与した結果, 投与終了時の血清リン濃度は, 4.63 ± 1.06 mg/dL と低下が維持された。また, 継続投与試験における血清フェリチンは, 投与開始時 72.33 ± 61.86 ng/mL, 28 週時 334.00 ± 172.46 ng/mL 及び投与終了時 373.39 ± 166.04 ng/mL であった。

【薬効薬理】

1. 作用・効果

- 血清リン濃度, カルシウム×リン積及び血清 PTH 濃度の低下作用¹⁴⁾**
 アデニン誘発腎不全ラットにおいて, クエン酸第二鉄水和物の混餌投与 (1%又は 3%) により, 血清リン濃度, カルシウム×リン積及び血清 PTH 濃度の低下作用が認められた。
- 異所性石灰化, 二次性副甲状腺機能亢進症及び腎性骨異常症の進展抑制作用¹⁴⁾**
 アデニン誘発腎不全ラットにおいて, クエン酸第二鉄水和物の混餌投与 (1%又は 3%) により, 腎臓及び大動脈におけるカルシウム沈着量が減少し, 大動脈における石灰化 (鈣質沈着) の抑制, 副甲状腺過形成の抑制, 並びに骨組織の多孔, 線維化及び類骨形成の抑制が認められた。

2. 作用機序¹⁴⁾

クエン酸第二鉄水和物は, 消化管内でリン酸と結合して消化管からのリン吸収を抑制することにより, 血清リン濃度低下作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: クエン酸第二鉄水和物

Ferric Citrate Hydrate

化学名: クエン酸鉄 (III) 水和物

Iron (III) citrate hydrate

分子式: $C_6H_5O_7 \cdot xFe \cdot yH_2O$

性状: 微褐色～褐色の粉末。塩酸に溶けやすく, 水に極めて溶けにくく, エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

【包装】

リオナ錠 250mg: 100錠 (10錠 x 10 PTP 包装)

【主要文献】

- Campbell, N. R., Hasinoff, B. B., Stalts, H., Rao, B., Wong, N. C.: Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.*, 117, 1010-1013, 1992
- Lehto, P., Kivistö, K.T., Neuvonen, P.J.: The effect of ferrous sulphate on absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 37, 82-85, 1994
- 宮崎浩行, 石津棟暎, 加来真理子: シプロフロキサシンの消化管吸収に及ぼすクエン酸第一鉄ナトリウムの影響. *病院薬学*, 21, 488-494, 1995
- 石橋丸應, 本屋敏郎: 薬の生体内動態 (12), 薬局, 38, 1807-1813, 1987
- Gothoni, G., Neuvonen, P. J., Mattila, M., Hackman, R.: Iron-tetracycline interaction: effect of time interval between the drugs. *Acta Med. Scand.*, 191, 409-411, 1972
- Neuvonen, P. J., Turakka, H.: Inhibitory effect of various iron salts on the absorption of tetracycline in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 7, 357-360, 1974
- 新岡琢也ら: 血清直接注入 HPLC 法による血清中 Cefdinir (CFDN) 測定法の確立と薬物相互作用解析への応用. *臨床薬理*, 26, 145-146, 1995
- Adriana Donovan, Gindy N. Roy, Nancy C. Andrews.: The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology*, 21, 115-23, 2006
- JTT-751 第 III 相臨床試験-血液透析患者を対象とした JTT-751 のセベラマー塩酸塩との比較試験- (日本たばこ産業株式会社社内資料)
- JTT-751 第 III 相臨床試験-血液透析患者を対象とした JTT-751 の長期投与における安全性及び有効性についての検討 (2)- (日本たばこ産業株式会社社内資料)
- JTT-751 第 III 相臨床試験-腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験- (日本たばこ産業株式会社社内資料)
- JTT-751 第 III 相臨床試験-透析導入前の CKD 患者を対象とした JTT-751 の有効性及び安全性についての検討 (二重盲検比較試験)- (日本たばこ産業株式会社社内資料)
- JTT-751 第 III 相臨床試験-透析導入前の CKD 患者を対象とした JTT-751 の安全性及び有効性についての検討 (継続投与試験)- (日本たばこ産業株式会社社内資料)
- Akio Iida, et al.: Ferric Citrate Hydrate, a New Phosphate Binder, Prevents the Complications of Secondary Hyperparathyroidism and Vascular Calcification. *Am J Nephrol.*, 37, 346-358, 2013

【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

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号

【投与期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付、平成 18 年厚生労働省告示第 107 号 一部改正）に基づき、薬価基準への取載の日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過するまでは、1 回 14 日分を限度とされています。

製造販売元

日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号

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

(新聞発表用)

1	販売名	サビーン点滴静注用 500mg
2	一般名	デクスラゾキサン
3	申請者名	キッセイ薬品工業株式会社
4	成分・分量	サビーン点滴静注用 500mg (1 瓶中デクスラゾキサン 500 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1 日 1 回、投与 1 日目及び 2 日目は 1000 mg/m^2 (体表面積)、3 日目は 500 mg/m^2 を 1~2 時間かけて 3 日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後 6 時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与 2 日目及び 3 日目は投与 1 日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与 1 日目及び 2 日目は各 2000 mg、3 日目は 1000 mg を上限とする。 中等度及び高度の腎機能障害のある患者 (クレアチニンクリアランス : 40 mL/min 未満) では投与量を通常の半量とする。
6	効能・効果	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出
7	備考	取扱い区分 : 1 - (1) 新有効成分含有医薬品 ・添付文書 (案) は別紙として添付 ・本剤は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出による組織障害を抑制する注射剤である。

2014年●月作成（第1版）

貯 法：遮光，室温保存
使用期限：外装容器に表示

日本標準商品分類番号
8 7 3 9 2

劇 薬
処方せん医薬品^注

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出治療剤

サベーン[®]点滴静注用500mg
SAVENE[®]injectable 500 mg
〔注射用デクスラゾキサン〕

承認番号	00000AAA00000000
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2006年 7 月

- 禁忌（次の患者には投与しないこと）—
- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

— 組 成 ・ 性 状 —

販売名	サベーン点滴静注用 500mg
成分・含量 (1バイアル中)	デクスラゾキサン 500mg
添加物 (1バイアル中)	塩酸
性状	白色～帯黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
注射用水に溶解後の性状は下記のとおり	
pH	1.4～1.8
溶状	微黄色澄明

— 効 能 ・ 効 果 —

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出

— 用 法 ・ 用 量 —

通常，成人には，デクスラゾキサンとして，1日1回，投与1日目及び2日目は1000 mg/m²（体表面積），3日目は500 mg/m²を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。なお，血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し，投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また，用量は，投与1日目及び2日目は各2000 mg，3日目は1000 mgを上限とする。

中等度及び高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス：40 mL/min未満）では投与量を通常の半量とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤1バイアルあたり注射用水25 mLを加え，20mg/mL溶液とし，身長，体重より求めた体表面積より投与量を算出すること。本剤の投与時には，必要量を注射筒で抜き取り，500 mLの日局生理食塩液，乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。

— 使用上の注意 —

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者〔デクスラゾキサンは大部分が腎排泄されることが知られており，

腎機能障害を有する患者では，副作用が強くあらわれるおそれがある。]

- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害の副作用がおこることがある。]
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は必ずアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が投与された患者に対して使用されるため，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (2) 投与後は血管外漏出の症状が軽快するまで，定期的に漏出部位の状態を観察すること。
- (3) 本剤は投与中及び投与終了後に骨髄抑制をおこすことがあるため，定期的に血液検査を行うなど，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) 腎機能障害のある患者では，本剤の排泄率が低下し，全身への曝露時間が延長する可能性があるため，血液毒性の発現に注意して観察すること。
- (5) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。（「その他の注意」の項参照）
- (6) 妊娠する可能性がある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性がある男性患者に投与する場合には，本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に説明した上で，本剤投与中及び少なくとも投与終了後3ヵ月を経過するまでは避妊するよう指導すること。（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」及び「その他の注意」の項参照）
- (7) 本剤の投与により免疫機能が低下している患者に，生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種すると，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，本剤投与中にこれらのワクチンを接種しないこと。

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
フェニトイン	痙攣の悪化を誘発するおそれがある。	細胞毒性を有する薬剤と併用することによりフェニトインの吸収作用を減退させるおそれがある。

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること。

4. 副作用

本剤の海外臨床試験における副作用は80例中57例(71.3%)に認められた。主な副作用は、悪心(27.5%)、発熱(13.8%)、注射部位疼痛(13.8%)、嘔吐(12.5%)などであった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数減少(72.5%)、好中球数減少(60.8%)、ヘモグロビン減少(42.5%)、AST(GOT)上昇(27.6%)、血小板数減少(26.3%)、ALT(GPT)上昇(21.8%)、クレアチニン上昇(14.0%)、ビリルビン上昇(10.5%)などであった。

本剤の国内臨床試験2例における副作用は、悪心、発熱性好中球減少症、胸膜炎、倦怠感、貧血、肺炎、注入部位反応、紫斑、頭痛、白血球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加であった。

(1) 重大な副作用

骨髄抑制(白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少)：白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少があらわれることがある。また、重篤な血球減少があらわれることがあり、投与後10日以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の投与中及び投与終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満
消化器	悪心、嘔吐	下痢、口内炎、口内乾燥、口渇、食欲減退、腹痛、胃炎
皮膚		脱毛、点状出血、痒痒
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇	Al-P上昇
腎臓	クレアチニン上昇	
精神神経系		浮動性めまい、頭痛、感覚消失、傾眠、失神、振戦、うつ病、不眠症
呼吸器		呼吸困難、咳、肺炎
循環器		高血圧、深部静脈血栓症、ほてり、心房細動
注射部位	注射部位反応(注射部位の疼痛、紅斑、腫脹、肥厚、硬結、注射部位静脈炎、血管穿刺部位血栓、血栓性静脈炎等)	
その他	発熱	感染(創傷感染、丹毒、ヘルペスウイルス感染、好中球減少性感染等)、創部痛、疲労、関節痛、浮腫、顔面浮腫、衰弱、腹水、脱水、骨盤痛、脛出血、貧血、かすみ目、体重減少、カルシウム上昇、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下

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、一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験^{注1)}において胎児毒性(マウス、ラット及びウサギ)、催奇形性(マウス及びラット)が報告されている¹⁾。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。[投与後の授乳による乳児への安全性は確立していない。]

注1) ラゾキシサン(本薬を含むラセミ体)の試験成績である。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は用時調製すること。
- 2) 注射用水で溶解後は、速やかに日局生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。
- 3) 調製した溶液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。血管外漏出部位に十分な血流を確保するため、氷嚢などで冷却している場合は投与15分以上前に血管外漏出部位から取り外すこと。

(3) 投与时

- 1) 他の薬剤との混注はしないこと。
- 2) 調製した溶液は、投与する直前まで室温で管理し、調製後150分以内に投与を完了すること。
- 3) 薬剤が皮膚・粘膜に付着しないよう注意すること。また、本剤に接触した場合には、直ちに水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

- (1) アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心筋症^{注2)}において、18歳未満の患者では、本剤の投与により、急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群の発現リスクが増加することが海外で実施された臨床試験により報告されている²⁻⁵⁾。
- (2) 遺伝毒性については、*in vitro* 又は *in vivo* 試験(マウスリンフォーマTK試験、ほ乳類培養細胞を用いた小核試験、マウスを用いた小核試験)成績において、陽性を示したとする報告がある。
- (3) 反復投与毒性試験で精巣重量の低値(ラット)又は精巣萎縮(ラット、ウサギ)が認められたとの報告がある。
- (4) がん原性試験^{注3)}で造血系腫瘍[組織球性及びリンパ球性の悪性リンパ腫又はリンパ性白血病](雌マウス)又は子宮腺癌(雌ラット)の発現頻度の増加が認められたとの報告がある。

注2) これらの患者への投与は承認外である。

注3) ラゾキシサン(本薬を含むラセミ体)の試験成績である。

— 薬 物 動 態 —

1. 海外市販後臨床試験⁶⁾

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者6例を対象として、投与1日目及び2日目はデクスラゾキサン1000 mg/m²を、3日目は500 mg/m²を1日1回1~2時間かけて、3日間連日静脈内投与したときの全身クリアランスは、投与1日目及び2日目でそれぞれ9.9±3.1及び11.1±4.5 L/hr、定常状態分布容積は、それぞれ30.5±11.1及び35.8±19.7 L (平均値±標準偏差)であった。消失半減期は、投与1~3日目を通して2.1~2.2時間(平均値)とほぼ同様であった。24時間血中濃度-時間曲線下面積は、投与1日目及び2日目でそれぞれ187455及び170305 ng·hr/mL (平均値)であり、反復投与による蓄積は認められなかった(外国人データ)。

2. 国内臨床試験⁷⁾

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者2例に対して、本剤を1日1回90分かけて、3日間連日静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	投与日	投与量 ^{a)} (mg/m ²)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC _{last} ^{b)} (ng·hr/mL)	CL _{tot} ^{c)} (L/hr)	V _{dss} ^{c)} (L)	t _{1/2} ^{c)} (hr)
患者1 ^{d)}	投与1日目	500	20122	82915	10.1	52.3	3.1
	投与2日目	500	25507	90239	9.4	42.1	2.9
	投与3日目 ^{d)}	250	8318	—	—	—	—
患者2	投与1日目	1000	47549	125745	12.0	42.1	2.1
	投与2日目	1000	51166	127903	11.8	39.8	2.1
	投与3日目	500	19739	46115	13.7	46.0	1.9

- a) 投与終了直後
 b) 投与1~3日目の各投与における投与開始時から血漿中薬物濃度定量可能最終時点(投与1日目及び2日目:次投与前直前,投与3日目:投与終了4時間後)までのAUC
 c) 腎機能障害のある患者であったため、通常の半量が投与された
 d) 投与終了直後の1ポイントのみの測定であった

— 臨 床 成 績 —

1. 海外第II相臨床試験⁸⁾

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者23例に本剤を投与したところ、血管外漏出に対して外科的処置が必要な患者は認められなかった。また、いずれの患者においても、血管外漏出による壊死は発現せず、本剤投与後に新たな水疱の発現も認められなかった。

2. 海外第II/III相臨床試験⁸⁾

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者57例に本剤を投与したところ、血管外漏出に対する外科的処置が行われた患者は36例中1例(2.8%)であった。また、最終評価時において血管外漏出による壊死が確認された患者は36例中1例(2.8%)であり、外科的処置を行った患者と同一症例であった。

3. 国内臨床試験⁷⁾

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者2例に本剤を投与したところ、血管外漏出に対する外科的処置は実施されず、血管外漏出による壊死も確認されなかった。

— 薬 効 薬 理 —

ダウノルピシン誘発皮膚潰瘍モデルにおいて、デクスラゾキサンは単回腹腔内投与により潰瘍発現を用量依存的に抑制し、1日1回3日間の反復腹腔内投与では潰瘍

面積を著しく減少させた。また、ダウノルピシン及びドキシソルピシン誘発皮膚潰瘍モデルにおいて、デクスラゾキサンは静脈内投与においても潰瘍抑制作用を示し、静脈内と腹腔内の投与経路の違いによる効果の差異は認められなかった。

— 有効成分に関する理化学的知見 —

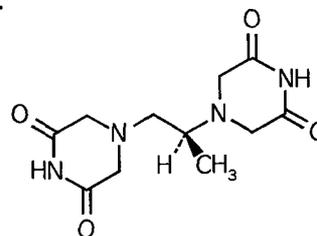
一般名:デクスラゾキサン (Dexrazoxane) (JAN)

化学名:(2S)-4,4'-(Propane-1,2-diyl)bis(piperazine-2,6-dione)

分子式:C₁₁H₁₆N₄O₄

分子量:268.27

構造式:



性 状:白色の結晶性の粉末。水にやや溶けにくい。

— 承 認 条 件 —

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

— 包 装 —

サビーン点滴静注用 500 mg:1バイアル

— 主 要 文 献 —

- 1) Duke DI: Teratology. 11, 119, 1974.
- 2) Tebbi CK, et al.: J Clin Oncol. 25, 493, 2007.
- 3) Salzer WL, et al.: Leukemia. 24, 355, 2010.
- 4) Schwartz CL, et al.: Blood. 114, 2051, 2009.
- 5) Swain SM, et al.: J Clin Oncol. 15, 1318, 1997.
- 6) 海外市販後臨床試験(TT04) (社内資料)
- 7) 国内臨床試験(KDX1101) (社内資料)
- 8) Mouridsen HT, et al.: Ann Oncol. 18, 546, 2006.

— 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。

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
 〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号
 TEL.03-3279-2304 フリーダイヤル 0120-007-622

® 登録商標

製造販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**
松本市芳野19番48号

01-GJ

(新聞発表用)

1	販 売 名	スーグラ錠 25mg, スーグラ錠 50mg
2	一 般 名	イプラグリフロジン L-プロリン
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	スーグラ錠 25mg (イプラグリフロジン 25mg 含有) スーグラ錠 50mg (イプラグリフロジン 50mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお, 効果不十分な場合には, 経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は選択的 SGLT2 阻害剤である。

選択的 SGLT2 阻害剤 - 2 型糖尿病治療剤 -

日本標準商品分類番号

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

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

スーグラ錠 25mg
スーグラ錠 50mg

イブラグリフロジン L-プロリン錠

Suglat® Tablets 25mg・50mg

	錠 25mg	錠 50mg
承認番号	●●●●●	●●●●●
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	●●年●月	

貯 法: 室温保存

使用期限: ケース等に表示（製造後 3 年）

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡〔輸液、インスリン製剤による速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

【組成・性状】
1. 組成

	有効成分（1錠中）	添加物
スーグラ錠 25mg	イブラグリフロジン L-プロリン 32.15mg（イブラグリフロジンとして 25mg）	D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、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、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄
スーグラ錠 50mg	イブラグリフロジン L-プロリン 64.3mg（イブラグリフロジンとして 50mg）	D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、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、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三酸化鉄、黒酸化鉄

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
スーグラ錠 25mg	フィルムコーティング錠	淡黄色	表	裏	側面	▶322
			直径	厚さ	重量	
			約 8.1mm	約 3.6mm	約 186mg	
スーグラ錠 50mg	フィルムコーティング錠	淡紫色	表	裏	側面	▶353
			直径	厚さ	重量	
			約 10.1mm	約 4.7mm	約 370mg	

【効能・効果】

2 型糖尿病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- (2) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「臨床成績」の項参照）
- (3) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「臨床成績」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することがで

きる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。（「慎重投与」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) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・ 栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・ 激しい筋肉運動
 - ・ 過度のアルコール摂取者
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕
- (3) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕
- (4) 尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがあるため、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分にを行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併症等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。
- (7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるため、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。

また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起しやすいため患者(高齢者や利尿剤併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。

- (9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。
- (10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。
- (11) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (12) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (13) 本剤とインスリン製剤、GLP-1アナログ製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

3. 相互作用

本剤は主としてUGT2B7によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬 ピグアナイド系薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1アナログ製剤 DPP-4阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤)との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬 等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	左記薬剤と本剤の併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、1,669例中549例(32.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿149例(8.9%)、口渇71例(4.3%)、便秘53例(3.2%)、尿中β₂ミクログロブリン増加41例(2.5%)、体重減少39例(2.3%)であった。(承認時：●●年●月)

(1) 重大な副作用

1) 低血糖症状：他の糖尿病用薬(特にスルホニルウレア剤(3.6%)、速効型インスリン分泌促進剤(2.5%))との併用で低血糖症状があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症状(1.0%)が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

2) 腎盂腎炎(0.1%)：腎盂腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害			貧血
眼障害			糖尿病網膜症
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満
全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感
肝胆道系障害			肝機能異常
感染症		膀胱炎、外陰部腫カンジダ症	鼻咽頭炎
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症
生殖系及び乳房障害			陰部そう痒症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症
皮膚及び皮下組織障害			蕁麻疹、発疹、尋麻疹
血管障害			高血圧
臨床検査		尿中β ₂ ミクログロブリン増加	尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中α ₁ ミクログロブリン増加

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 高齢者では脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがあるため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]類薬の動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験(ラット)で胎児への移行が報

告されている。]

- (2) 授乳婦：授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG (1,5-アンヒドログルシトール) 低値を示す。尿糖、血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

雌雄ラットに本剤 12.5、40、125、250 mg/kg/日 (250 mg/kg/日群は雌のみで実施) を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、40 mg/kg/日以上雄及び 125 mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤 40 mg/kg/日(雄)又は 125 mg/kg/日(雌)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{24h})は、最大臨床推奨用量(1日1回100mg)の約10倍又は約60倍であった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

- 1) 健康成人男性に本剤 1～300mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後 1～3 時間で C_{max} に達し、その後速やかに消失した¹⁾。

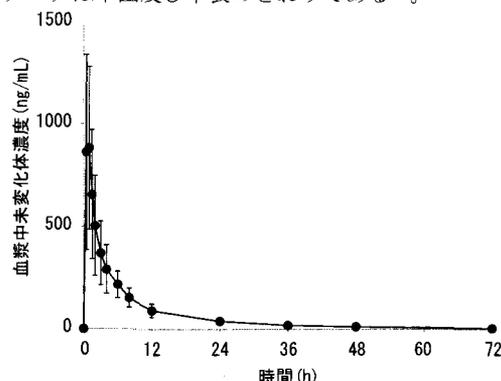
(注) 本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
1mg	6	18 ± 4	0.75 ± 0.27	4.35 ± 1.05	59 ± 11
3mg	6	54 ± 16	0.92 ± 0.20	10.01 ± 2.28	245 ± 35
10mg	6	174 ± 14	0.92 ± 0.20	13.34 ± 4.99	855 ± 168
30mg	6	524 ± 103	1.58 ± 1.11	12.43 ± 5.05	2896 ± 363
100mg	6	1392 ± 423	2.33 ± 1.21	11.71 ± 2.00	9696 ± 2242
300mg	5	3421 ± 690	2.60 ± 1.34	10.34 ± 1.59	27299 ± 4622

(平均値±標準偏差)

- 2) 2型糖尿病患者(8例)に、本剤 50mg を食前単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりである²⁾。



本剤 50mg 単回投与時の血漿中未変化体濃度推移

本剤 50mg 単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
50mg	1045 ± 348	1.43 ± 1.86	14.97 ± 4.58	4821 ± 1558

(平均値±標準偏差、n=8)

(2) 反復投与

2型糖尿病患者(各群9例)に本剤 50 又は 100mg を1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後の C_{max} は 1225 及び 2030ng/mL、AUC_{24h} は 4808 及び 9213ng・h/mL であった³⁾。

(3) 食事の影響

健康成人男性(30例)に本剤 50mg を空腹時、食前又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食前投与の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.23(1.14～1.33)及び 1.04(1.01～1.07)、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比(90%信頼区間)は 0.82(0.76～0.89)及び 1.00(0.97～1.03)であった⁴⁾。

2. 吸収(外国人データ)

健康成人男女(14例)に本剤 25mg を空腹時1時間持続静脈内投与又は 100mg を空腹時単回経口投与したとき、イブラグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティは 90.2% と高く、本剤の吸収は良好と考えられた⁵⁾。

3. 分布

イブラグリフロジンの血漿蛋白結合率は 94.6%～96.5% であり、主要結合蛋白質はアルブミンであった(*in vitro* 試験)⁶⁾⁷⁾。

4. 代謝

イブラグリフロジンは主にグルクロン酸抱合代謝を受け、ヒト血漿中には4種のグルクロン酸抱合代謝物が認められた⁸⁾。また、1種の硫酸抱合代謝物が少量認められた。イブラグリフロジンの主代謝酵素は UGT2B7 であり、UGT2B4、UGT1A8 及び UGT1A9 も寄与することが示された(*in vitro* 試験)⁹⁾。

イブラグリフロジンの各種 CYP 及び UGT 分子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用もほとんど示さなかった(*in vitro* 試験)^{10)～12)}。

5. 排泄

イブラグリフロジンは P-gp の基質であった(*in vitro* 試験)¹³⁾。健康成人男性に本剤 1～300mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約 1% であった¹⁾。

外国人健康成人男性(6例)に¹⁴C-イブラグリフロジン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに大部分(84.4%)の放射能が排泄された。投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 67.9% 及び 32.7%(合計 100.6%)であり、投与した放射能のほとんどは尿中又は糞中に排泄された。呼気中には放射能は検出されなかった¹⁴⁾。

(注) 本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

6. 腎機能低下患者

腎機能の程度が異なる2型糖尿病患者(25例)に、本剤 50mg を食前単回経口投与したとき、腎機能正常患者(8例)に対する軽度腎機能低下患者(eGFR: 60mL/min/1.73m² 以上 90mL/min/1.73m² 未満、9例)の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.12(0.83～1.52)及び 0.94(0.69～1.26)、中等度腎機能低下患者(eGFR: 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満、8例)の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.17(0.85～1.60)及び 1.21(0.89～1.65)であった。1日あたりの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、腎機能正常患者で約 71g、軽度腎機能低下患者で約 61g、中等度腎機能低下患者で約 38g であり、腎機能低下患者で低かった²⁾。一方、腎機能の程度が異なる外国人2型糖尿病患者に本剤 100mg を空腹時単回経口投与したとき、腎機能正常患者(8例)に対する重度腎機能低下患者(8例)の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.05(0.85～1.31)及び 1.47(1.12～1.92)であった。20時間あたりの尿中グルコース排泄量は、腎機能正常患者で約 49g(ベースライン値: 約 1g)であったのに対し、重度腎機能低下患者では約 12g(ベースライン値: 約 2g)であった¹⁵⁾。

7. 肝機能低下患者(外国人データ)

中等度(Child-Pugh 分類 B、スコア 7～9)の肝機能低下患者(8例)に本剤 100mg を空腹時単回経口投与したとき、健康成人(8例)に対する中等度肝機能低下患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.27(0.93～1.73)

及び1.25(0.94～1.66)であった¹⁶⁾。

8. 高齢者(外国人データ)

健康な高齢(25例)及び非高齢(24例)男女に本剤100mgを食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比(90%信頼区間)は0.99(0.84～1.16)及び1.21(1.06～1.38)であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比(90%信頼区間)は1.25(1.06～1.49)及び1.45(1.27～1.67)であった¹⁷⁾。

9. 相互作用

(1) メトホルミン(外国人データ)

2型糖尿病患者(18例)にメトホルミン(850、1000又は1500mg)を1日2回及び本剤300mgを1日1回14日間反復併用投与したとき、メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{10h} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は1.11(1.03～1.19)及び1.18(1.08～1.28)であった¹⁸⁾。

(注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

(2) ミグリトール

健康成人男性(30例)に本剤100mg及びミグリトール75mgを空腹時単回併用投与したとき、ミグリトールの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は0.761(0.672～0.861)及び0.796(0.719～0.881)であった。一方、イブラグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は1.034(0.944～1.132)及び1.015(0.988～1.043)であった¹⁹⁾。

(3) ビオグリタゾン(外国人データ)

健康成人男女(32例)に本剤150mgを8日間食前反復投与及びビオグリタゾン30mgを併用投与(本剤投与5日目に食前単回投与)したとき、ビオグリタゾンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は0.986(0.877～1.108)及び1.017(0.966～1.070)であった。健康成人男女(32例)にビオグリタゾン30mgを10日間食前反復投与及びイブラグリフロジン150mgを併用投与(ビオグリタゾン投与7日目に食前単回投与)したとき、イブラグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は0.935(0.863～1.012)及び1.000(0.981～1.020)であった²⁰⁾。

(注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

(4) シタグリブチン(外国人データ)

健康成人男女(32例)に本剤150mgを7日間食前反復投与及びシタグリブチン100mgを併用投与(本剤投与5日目に食前単回投与)したとき、シタグリブチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は0.924(0.828～1.031)及び1.001(0.969～1.035)であった。健康成人男女(32例)にシタグリブチン100mgを7日間食前反復投与及び本剤150mgを併用投与(シタグリブチン投与4日目に食前単回投与)したとき、イブラグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は0.965(0.904～1.031)及び0.950(0.934～0.966)であった²⁰⁾。

(注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

(5) グリメピリド(外国人データ)

健康成人男女(26例)に本剤150mgを7日間食前反復投与及びグリメピリド2mgを併用投与(本剤投与5日目に食前単回投与)したとき、グリメピリドの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は1.100(1.019～1.188)及び1.051(1.013～1.090)であった。健康成人男女(26例)にグリメピリド1mgを5日間食前反復投与及び本剤150mgを併用投与(グリメピリド投与3日目に単回投与)したとき、イブラグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は0.973(0.892～1.062)及び0.991(0.966～1.016)であった²⁰⁾。

(注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

(6) ミチグリニド

健康成人男性(30例)に本剤100mgを3日間食前反復投与及びミチグリニド10mgを併用投与(本剤投与3日目に食前単回投与)したとき、ミチグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は0.871(0.769～0.986)及び1.011(0.994～1.029)であった。健康成人男性(30例)にミチグリニド10mgを1日3回4日間食前反復投与及び本剤100mgを併用投与(ミチグリニド投与2日目に食前単回投与)したとき、イブラグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は0.946(0.896～0.999)及び1.004(0.982～1.026)であった²¹⁾。

(7) プロセミド(外国人データ)

健康成人男女(24例)に本剤150mgを1日1回5日間及びプロセミド40mgを1日1回7日間併用投与したとき、1日あたりの尿中ナトリウム排泄量のプロセミド単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は、投与開始1日目では1.137(1.091～1.185)、投与開始5日目では0.993(0.926～1.065)であった。また、投与開始5日目のプロセミドの C_{max} 及び AUC_{0-12h} の単独投与時に対する幾何平均比(90%信頼区間)は1.071(0.884～1.296)及び1.062(0.950～1.187)であった²²⁾。

(注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

【臨床成績】

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

1. 単独療法

(1) 第II相二重盲検比較試験²³⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤(12.5、25、50、100mg)又はプラセボを1日1回12週間投与した。本剤12.5～100mg/日のいずれの用量においてもプラセボに比べ有意なHbA1c値(NGSP値)の低下が確認された($P<0.001$)。

(注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

第II相二重盲検比較試験の結果

投与群	HbA1c (%)			空腹時血糖 (mg/dL)	
	ベースライン (標準偏差)	ベースライン からの変化量 (標準偏差)	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^a	ベースライン からの変化量 (標準偏差)	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^b
プラセボ (n=69)	8.36 (0.787)	0.49 (1.004)	—	9.8 (26.17) ^d	—
イブラグリ フロジン 25mg (n=74)	8.32 (0.831)	-0.47 (0.693)	-0.97* [-1.210, -0.721]	-23.0 (33.17)	-35.7* [-44.10, -27.28]
イブラグリ フロジン 50mg (n=72)	8.33 (0.795)	-0.79 (0.567) ^c	-1.29* [-1.536, -1.041]	-31.4 (28.67)	-46.0* [-54.54, -37.55]
イブラグリ フロジン 100mg (n=72)	8.25 (0.764)	-0.79 (0.715)	-1.31* [-1.554, -1.060]	-45.9 (29.68)	-58.9* [-67.37, -50.43]

a: 共分散分析(投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

b: 共分散分析(投与群、ベースラインの空腹時血糖値をモデルに含む)

c: n=71, d: n=68, *: $P<0.001$

(2) 第III相二重盲検比較試験²⁴⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。本剤50mgはプラセボに対して、有意なHbA1c値(NGSP値)の低下が確認された($P<0.001$)。

第III相二重盲検比較試験の結果

投与群	HbA1c (%)			空腹時血糖 (mg/dL)	
	ベースライン (標準偏差)	ベースライン からの変化量 (標準偏差)	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^a	ベースライン からの変化量 (標準偏差)	プラセボとの差 [95%信頼区間] ^b
プラセボ (n=67)	8.25 (0.678)	0.54 (1.003)	—	6.3 (30.05)	—
イブラグリ フロジン 50mg (n=62)	8.40 (0.857)	-0.76 (0.697)	-1.24* [-1.537, -0.950]	-40.2 (33.34)	-45.8* [-55.50, -36.10]

a: 共分散分析(投与群、スクリーニング期間開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

b: 共分散分析(投与群、スクリーニング期間開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインの空腹時血糖値をモデルに含む)

*: $P<0.001$

(3) 長期投与試験(24週)²⁵⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(174例)を対象に、本剤50mgを1日1回24週間投与した結果、HbA1c値(NGSP値: 平均値±標準偏差)のベースライン(7.65±0.663%)からの変化量は-0.32±0.671%であり、安定した血糖コントロールが得られた。

(4) 長期投与試験(52週)²⁶⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(182例)を対象に、本剤50mg又は100mg(増量時)を1日1回52週間投与した結果、HbA1c値(NGSP値: 平均値±標準偏差)のベースライン(7.93±0.791%)からの変化量は-0.51±0.806%であり、安定した血糖コントロールが得られた。また、朝食前及び朝食後投与における検討において、食前・食後の投与による効果に影響はみられなかった。

2. 併用療法

(1) メトホルミン²⁷⁾、ピオグリタゾン²⁸⁾、スルホニルウレア剤²⁹⁾との併用試験

1) 二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えてメトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。本剤50mgの併用投与はメトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤の各単独投与に対して、有意なHbA1c値(NGSP値)の低下が確認された(P<0.001)。併用療法における低血糖症状の副作用発現率は本剤50mg及びプラセボでそれぞれメトホルミン併用時0%(112例中0例)及び0%(56例中0例)、ピオグリタゾン併用時1.0%(97例中1例)及び0%(54例中0例)、スルホニルウレア剤併用時0.6%(166例中1例)及び1.3%(76例中1例)であった。

メトホルミン、ピオグリタゾン、
スルホニルウレア剤との併用試験の結果

試験名 投与群	HbA1c (%)			空腹時血糖 (mg/dL)	
	ベースライン (標準偏差)	ベースライン からの変化量 (標準偏差)	プラセボとの差 [95%信頼区間]*	ベースライン からの変化量 (標準偏差)	プラセボとの差 [95%信頼区間]*
メトホルミン併用試験					
メトホルミン 単独投与 (n=56)	8.38 (0.738)	0.38 (0.708)	-	10.7 (27.46)	-
イブラグリ フロジン 50mg 併用投与 (n=112)	8.25 (0.719)	-0.87 (0.655)	-1.30* [-1.501, -1.095]	-22.2 (26.72)	-39.4* [-46.96, -31.85]
ピオグリタゾン併用試験					
ピオグリ タゾン 単独投与 (n=54)	8.39 (0.644)	0.22 (0.811)	-	6.1 (30.99)	-
イブラグリ フロジン 50mg 併用投与 (n=97)	8.24 (0.670)	-0.64 (0.609)	-0.88* [-1.108, -0.648]	-36.4 (33.35)	-41.0* [-50.34, -31.66]
スルホニルウレア剤併用試験					
スルホニル ウレア剤 単独投与 (n=75)	8.34 (0.727)	0.32 (0.963)	-	-1.0 (40.20)	-
イブラグリ フロジン 50mg 併用投与 (n=165)	8.38 (0.641)	-0.83 (0.717)	-1.14* [-1.348, -0.936]	-41.4 (30.80)	-38.0* [-45.27, -30.75]

a: 共分散分析(投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

b: 共分散分析(投与群、ベースラインの空腹時血糖値をモデルに含む)

*: P<0.001

2) 長期継続投与試験

上記1)の二重盲検比較試験に引き続き、本剤50mg又は100mg(増量時)を1日1回28週間(合計52週間)投与した。ベースラインからのHbA1c値(NGSP値)の変化量(平均値±標準偏差)はメトホルミンを併用した群(112例)で-0.95±0.671%、ピオグリタゾンを併用した群(97例)で-0.74±0.694%、スルホニルウレア剤を投与した群(165例)で-0.84±0.714%であり、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた^{27)~29)}。低血糖症状の副作用発現率はメトホルミン併用時0%(112例中0例)、ピオグリタゾン併用時1.0%(97例中1例)、スルホニルウレア剤併用時3.0%(166例中5例)であった。

(2) α-グルコシダーゼ阻害剤³⁰⁾、DPP-4阻害剤³¹⁾、ナテグリニド³²⁾との併用試験

食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4阻害剤、ナテグリニドで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又は100mg(増量時)を1日1回52週間投与した。ベースラインからのHbA1c値(NGSP値)の変化量(平均値±標準偏差)はα-グルコシダーゼ阻害剤を併用した群(109例)で-0.82±0.712%、DPP-4阻害剤を併用した群(105例)で-0.81±0.617%、ナテグリニドを併用した群(118例)で-0.75±0.720%であり、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた(ベースラインはそれぞれ、7.96±0.820%、7.84±0.767%、7.99±0.801%であった)。低血糖症状の副作用発現率はα-グルコシダーゼ阻害剤併用時0%(113例中0例)、DPP-4阻害剤併用時0.9%(106例中1例)、ナテグリニド併用時2.5%(122例中3例)であった。

3. 腎機能低下患者での効果

(1) 二重盲検比較試験³³⁾

食事療法、運動療法もしくはα-グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分かつ軽度(eGFR: 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)から中等度(eGFR: 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)の腎機能低下を伴う2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。

腎機能低下患者での二重盲検比較試験の結果

HbA1c (%)	全体(軽度~中等度) 腎機能低下患者		軽度 腎機能低下患者		中等度 腎機能低下患者	
	プラセボ (n=46)	イブラグリ フロジン 50mg(n=118)	プラセボ (n=23)	イブラグリ フロジン 50mg(n=60)	プラセボ (n=23)	イブラグリ フロジン 50mg(n=58)
ベースライン (標準偏差)	7.52 (0.536)	7.52 (0.550)	7.57 (0.523)	7.45 (0.485)	7.47 (0.554)	7.59 (0.605)
ベースライン からの変化量 (標準偏差)	-0.17 (0.516)	-0.42 (0.514)	-0.26 (0.522)	-0.56 (0.397)	-0.09 (0.507)	-0.28 (0.581)
プラセボとの差 [95%信頼区間]	-	-0.25* [-0.415, -0.080]	-	-0.35* [-0.545, -0.153]	-	-0.17* [-0.449, 0.103]
P値	-	P=0.004*	-	P<0.001*	-	P=0.215*

a: 共分散分析(投与群、ベースラインのHbA1c値及びeGFRのカテゴリーをモデルに含む)

b: 共分散分析(投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

(2) 長期継続投与試験³³⁾

上記(1)の二重盲検比較試験に引き続き、本剤50mg又は100mg(増量時)を1日1回28週間(合計52週間)投与した。ベースラインからのHbA1c値(NGSP値)の変化量(平均値±標準偏差)は-0.44±0.595%であった。腎機能別にサブグループ解析した結果、軽度腎機能低下患者では-0.54±0.478%、中等度腎機能低下患者では-0.33±0.684%であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

Na⁺/グルコース共輸送担体(SGLT: Na⁺-glucose cotransporter)は、Na⁺の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおけるSGLT1とSGLT2の機能について、消化管におけるグルコース吸収はSGLT1が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収はSGLT2が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている³⁴⁾。イブラグリフロジンは腎近位尿細管に発現するSGLT2を阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。

2. 薬理作用

(1) ヒトSGLT2阻害作用

イブラグリフロジンは、ヒトSGLT2に対して選択的な阻害作用を示し、その50%阻害濃度(IC₅₀値)は、7.38nmol/Lであった。SGLT1に対するIC₅₀値は、1880nmol/Lであった³⁵⁾。

(2) 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用

イブラグリフロジンは、正常マウス、ニコチンアミド/ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウス及び2型糖尿病KK-A^yマウスにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた³⁶⁾。また、イブラグリフロジンは、それらのマウスにおいて単回経口投与により液体栄養剤負荷後の血糖値上昇を抑制した³⁷⁾。更に、イブラグリフロジンは2型糖尿病KK-A^yマウス並びにdb/dbマウスにおいて、1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した³⁸⁾、³⁹⁾。

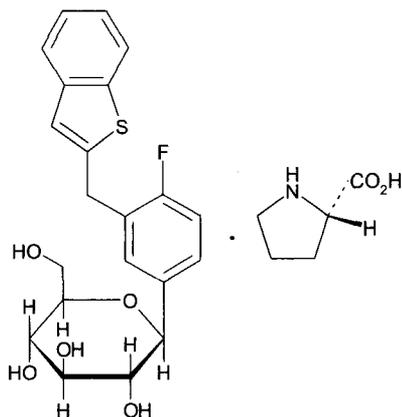
2型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg、100mg 又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量が増加した。また、空腹時血糖値のベースラインからの変化量も増加した³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イブラグリフロジン L-プロリン (Ipragliflozin L-Proline)

化学名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-D-glucitol-(2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

構造式：



分子式：C₂₁H₂₁FO₅S·C₅H₉NO₂

分子量：519.58

融点：約 205 °C (分解)

性状：イブラグリフロジン L-プロリンは白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

錠 25mg：100 錠 (10 錠 × 10)

錠 50mg：100 錠 (10 錠 × 10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2 (4) : 172, 2011 [UUU-00020]
- 2) 社内報告書(腎機能低下患者・薬物動態試験) (DIR130189)
- 3) 社内報告書(2型糖尿病患者・血糖日内変動試験) (DIR130199)
- 4) 社内報告書(健康成人・食事の影響試験) (DIR130184)
- 5) 社内報告書(健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験) (DIR130185)
- 6) 社内報告書(血漿蛋白結合率・薬物動態) (DIR130172)
- 7) 社内報告書(血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態) (DIR130173)
- 8) 社内報告書(代謝物の検索及び同定・薬物動態) (DIR130174)
- 9) 社内報告書(UGT 分子種同定・薬物動態) (DIR130175)
- 10) 社内報告書(CYP 阻害作用・薬物動態) (DIR130176)
- 11) 社内報告書(UGT 阻害作用・薬物動態) (DIR130177)
- 12) 社内報告書(CYP 誘導作用・薬物動態) (DIR130178)
- 13) 社内報告書(P-gp 基質性・薬物動態) (DIR130212)

- 14) 社内報告書(健康成人・マスバランス試験) (DIR130187)
- 15) 社内報告書(海外腎機能低下患者・薬物動態試験) (DIR130190)
- 16) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 33 (7) : 489, 2013 [UUU-00015]
- 17) 社内報告書(海外健康成人・高齢者性差試験) (DIR130188)
- 18) Veltkamp, S.A. et al. : Clin. Ther. 34 (8) : 1761, 2012 [MED-01740]
- 19) 社内報告書(健康成人・薬物相互作用試験(ミグリトール)) (DIR130195)
- 20) Smulders, R.A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 14 (10) : 937, 2012 [UUU-00018]
- 21) 社内報告書(健康成人・薬物相互作用試験(ミチグリニド)) (DIR130197)
- 22) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用試験(フロセמיד)) (DIR130198)
- 23) 社内報告書(2型糖尿病患者・第II相用量設定試験) (DIR130200)
- 24) 社内報告書(2型糖尿病患者・第III相単独療法試験) (DIR130201)
- 25) 社内報告書(2型糖尿病患者・長期投与試験) (DIR130210)
- 26) 社内報告書(2型糖尿病患者・長期投与試験) (DIR130209)
- 27) 社内報告書(2型糖尿病患者・メトホルミン併用試験) (DIR130202)
- 28) 社内報告書(2型糖尿病患者・ピオグリタゾン併用試験) (DIR130203)
- 29) 社内報告書(2型糖尿病患者・スルホニルウレア剤併用試験) (DIR130204)
- 30) 社内報告書(2型糖尿病患者・α-GI併用試験) (DIR130206)
- 31) 社内報告書(2型糖尿病患者・DPP-4阻害剤併用試験) (DIR130207)
- 32) 社内報告書(2型糖尿病患者・ナテグリニド併用試験) (DIR130208)
- 33) 社内報告書(2型糖尿病患者・腎機能低下患者試験) (DIR130205)
- 34) Wright, E.M. et al. : J. Intern. Med. 261 (1) : 32, 2007 [UUU-00028]
- 35) Tahara, A. et al. : Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 385 (4) : 423, 2012 [UUU-00019]
- 36) 社内報告書(尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験) (DIR130161)
- 37) 社内報告書(液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験) (DIR130162)
- 38) 社内報告書(KK-Ay マウス反復投与試験・薬理試験) (DIR130163)
- 39) 社内報告書(db/db マウス反復投与試験・薬理試験) (DIR130164)

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましては下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DIセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎ 0120-189-371

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまでは、1回14日分を超える投薬は認められていない。

製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

販売提携



寿製薬株式会社
長野県埴科郡埴科町大字上五郎字東田原 198

販売提携

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

(新聞発表用)

1	販売名	サイスタダン原末
2	一般名	ベタイン
3	申請者名	株式会社レクメド
4	成分・含量	本剤1g中にベタイン1gを含む
5	用法・用量	通常、ベタインとして11歳以上には1回3g、11歳未満には1回50mg/kgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態、血漿中総ホモシステイン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。
6	効能・効果	ホモシスチン尿症
7	備考	<ul style="list-style-type: none">• 本剤は、ベタイン-ホモシステインメチル基転移酵素 (BHMT) の基質として、ホモシステインをメチオニンにすることによって、体液中のホモシステインを低下させる薬剤である。• 添付文書 (案) は別紙として添付• 希少疾病用医薬品 (平成24年3月19日付 薬食審査発0319第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

別紙 添付文書（案）平成 25 年 10 月 30 日（第 0.3 版）

ホモシスチン尿症治療剤
サイスタダン®原末
 ベタイン製剤
 Cystadane®

規制区分：処方せん医薬品
 (医師等の処方せんにより使用すること)
 貯法：気密容器、室温保存
 (開封後は吸湿に注意して保管すること)
 使用期限：製品および外箱に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1996 年 10 月

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

【組成・性状】

販売名	サイスタダン原末	
成分・含有量	有効成分	ベタイン (本剤 1g 中にベタイン 1g を含む)
	添加物	なし
剤形	経口用散剤	
性状	白色の粉末で、わずかに特異な臭いがある	

【効能・効果】

ホモシスチン尿症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

臨床症状及び臨床検査値等により、ホモシスチン尿症(シスタチオンβ合成酵素(CBS)欠損症、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症、コバラミン(cbl)補酵素代謝異常)と診断された患者に投与すること。

【用法・用量】

通常、ベタインとして 11 歳以上には 1 回 3 g、11 歳未満には 1 回 50 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態、血漿中総ホモシステイン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は食事療法を含めた十分な栄養管理の下に投与する必要がある。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 定期的には血漿中総ホモシステイン値及び血漿中メチオニン値を測定し、血漿中総ホモシステイン値については可能な限り低く抑えるよう注意し、血漿中メチオニン値については上昇に注意すること。
- 海外において本剤投与後に血漿中メチオニン値の上昇(1000~3000 μmol/L : mg/dL 換算で約 15~45 mg/dL に相当)を伴う脳浮腫が報告されているため、本剤を投与する際には下記の点に注意すること。(「3.副作用(1)重大な副作用」の項参照)

- 脳浮腫が疑われる症状(頭痛、嘔吐、視覚異常等)の発現に十分注意し、これらの症状が発現した場合には速やかに診察を受けるように指導すること。また、脳浮腫が発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 投与再開により脳浮腫が再発した場合は、本剤の投与を決して行わないこと。

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
アミノ酸配合剤 胎盤加水分解物 胎盤絨毛分解物 総合アミノ酸製剤 [ES ポリタミン顆粒]	左記の薬剤との併用時の安全性は検討されていないが、服用間隔は 30 分以上空けることが推奨される。	本剤による GABA 取り込み阻害作用により、左記の薬剤の GABA 作用が増強される可能性が考えられる。「[薬物動態]」の項参照)
催眠鎮静剤・抗不安剤 ベンゾジアゼピン系 バルビツール酸系 非ベンゾジアゼピン系		
抗てんかん剤 バルビツール酸系 ヒダントイン系 ベンゾジアゼピン系 分岐脂肪酸系等		

3. 副作用

国内第Ⅲ相試験(32 週時)における副作用の発現率は 33.3% (2/6 例)であった。発現した副作用は、発熱、感染性腸炎(各 1 例 [16.7%])であった。

海外で実施された市販後の調査(欧州 280 例、米国 113 例)において、14 例(3.6%)に 21 件の副作用が報告された。全体で 2 件以上報告された副作用は悪心(6 件 [1.5%^(注)])、下痢(3 件 [0.8%^(注)])、嘔吐、変色歯(2 件 [0.5%^(注)])であった。

注) 海外の市販後の調査では、各副作用の発現例数が示されていないため、発現件数=例数として発現頻度を算出した。

(1) 重大な副作用

脳浮腫(頻度不明^(注))：血漿中メチオニン値の上昇を伴う脳浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。「1.重要な基本的注意」の項参照)

注) 自発報告等によるため

(2) その他の副作用

国内及び外国における副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明 ²⁾
精神神経系		激越 ¹⁾ 、うつ病 ¹⁾ 、易刺激性 ¹⁾ 、人格障害 ¹⁾ 、睡眠障害 ¹⁾ 、嗜眠	痙攣、頭痛、筋緊張亢進
消化器系	悪心 ¹⁾	歯の障害 ¹⁾ 、下痢 ¹⁾ 、舌炎 ¹⁾ 、腹部不快感 ¹⁾ 、嘔吐 ¹⁾ 、食欲減退 ¹⁾ 、胃腸障害、変色歯	腹痛、便秘、胃腸炎
皮膚		毛髪脱落 ¹⁾ 、蕁麻疹 ¹⁾ 、皮膚異常臭 ¹⁾	発疹
呼吸器系			鼻咽頭炎
循環器系			高脂血症
腎臓		尿失禁 ¹⁾	
臨床検査	血中メチオニン値上昇 ¹⁾		体重増加
感染		感染性腸炎	インフルエンザ
その他		発熱	無力症、メラノサイト性母斑

1) 欧州添付文書の記載

2) 自発報告でのみ認められた副作用

頻度については、国内の臨床試験または海外の調査で報告された副作用は、併合した結果を記載した。国内の臨床試験又は海外の調査では報告されていない副作用は、海外添付文書に記載されている頻度で記載した。

4. 小児等への投与

小児等に対する使用経験は限られているので、慎重に投与すること。

5. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[本剤の動物での生殖発生毒性試験は実施されていない。]

(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、授乳を避けること。[経口投与後の乳汁中への移行については検討されていない]

7. 過量投与

過量投与に関する報告例はない。過量投与が判明した場合、患者を十分観察する等、適切な処置を講ずること。

8. 適用上の注意

本剤を水に溶かして服用する場合は、溶解後速やかに服用すること。

9. その他の注意

外国人ホモシスチン尿症患者(6例)を対象に、ベタイン 100 mg/kg 単回経口投与時の血漿中ベタイン濃度及び血漿中総ホモシスチン値の関係から、ベタイン 1日2回の用量(10

~1000 mg/kg/日)と血漿中総ホモシスチン値の関係をシミュレーションによって解析した結果、用量が 150 mg/kg/日を超えた場合、血漿中総ホモシスチン値の減少作用は頭打ちの傾向であった²⁾。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 日本人ホモシスチン尿症患者¹⁾

日本人ホモシスチン尿症患者(6例)を対象にベタインを経口投与した時の定常状態における血漿中ベタイン濃度のトラフ値は、以下のとおりであった。

定常状態における血漿中ベタイン濃度のトラフ値

病型	年齢(歳)	性別	体重(kg)	評価時期	用法・用量	血漿中濃度(μmol/L)
CBS欠損	42	女性	47.0	4週	8g/日、分2	152
				8週		645
CBS欠損	19	男性	77.0	4週	7.5g/日、分2	343
				8週		366
CBS欠損	17	女性	53.0	4週	6g/日、分2	259
				8週		138
MTHFR欠損	38	女性	95.7	4週	15g/日、分2	544
				8週		460
CBS欠損	4	女性	15.0	4週	1.5g/日、分2	53.3
				8週		72.6
CBS欠損	37	女性	63.4	4週	6g/日、分2	76.8
				8週		104

各評価時期の試験薬投与前の血漿中濃度

(2) 健康成人(外国人データ)³⁾

外国人健康成人男性12例を対象に、ベタイン 50 mg/kg を空腹時に単回経口投与後及びベタイン 50 mg/kg を1日2回(100 mg/kg/日)空腹時に5日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ及び血漿中ベタイン濃度推移は、以下のとおりであった。

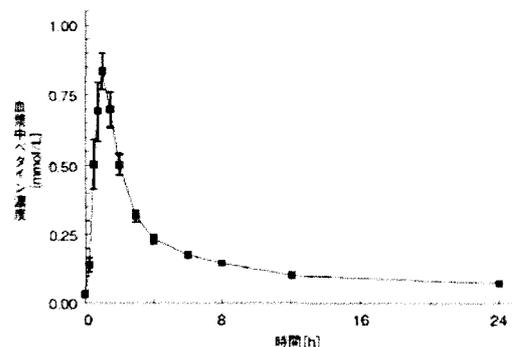
初回投与時及び最終投与時の薬物動態パラメータ

評価時期	C _{max} (mmol/L)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (mmol·h/L)
初回投与時	0.939±0.194	0.899±0.33	3.974±0.732
最終投与時	1.456±0.308	0.90±0.25	12.528±4.498

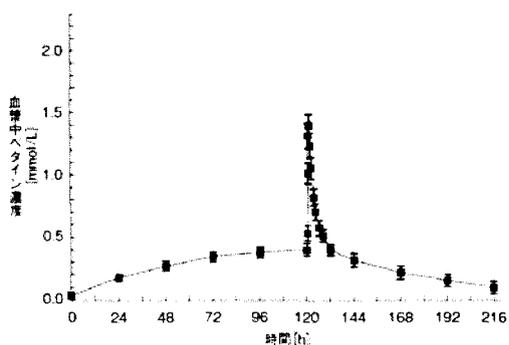
評価時期	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL _R (mL/h/kg)	X _{0-24h} (mg)
初回投与時	0.59±0.21	14.38±7.17	4.4±3.66	156.5±130.1
最終投与時	1.77±0.75	41.17±13.50	4.5±2.24	510.2±246.3

平均値±標準偏差(n=12)

X_{0-24h}:投与後24時間までの尿中排泄量



単回経口投与時の血漿中ベタイン濃度推移(平均値±標準偏差)



反復経口投与時の血漿中ベタイン濃度推移（平均値±標準偏差）

2. 代謝

ベタインは非可逆的に亜鉛金属酵素であるベタインホモシステインメチル基転移酵素（BHMT）によって代謝される。

3. 薬物相互作用（*in vitro*データ）⁴⁾

ヒト結腸腺癌由来 Caco-2 細胞を用いて、 γ -アミノ酪酸（以下、「GABA」）の3H 標識体（13 nmol/L）の膜透過性に対する各種化合物の阻害作用が検討された結果、グリシルサルコシン、ロイシン、ガボキサドール、サルコシン、リジン、5-ヒドロキシトリプトファン、プロリン及びグリシンはGABA の取り込みをコントロールに対して約44~70%（平均値）まで減少させ、ベタインはコントロールに対して54.6%（平均値）まで減少させた。

（注）本剤の承認された用法・用量は、通常、11歳以上にはベタインとして1回3gを1日2回経口投与する。通常、11歳未満にはベタインとして1回50mg/kgを1日2回経口投与である。

【臨床成績】¹⁾

国内第Ⅲ相試験としてホモシチン尿症患者6例（CBS欠損患者5例、MTHFR欠損1例）を対象にベタインを32週間投与したときの血漿中総ホモシステイン値の推移は以下のとおりであった。試験前にベタイン（試薬）の治療を受けていた患者（CBS欠損患者4例、MTHFR欠損1例）では投与前値から悪化しなかった。新規にベタインの投与を受けた患者（CBS欠損患者1例）では、投与16及び24週において血漿中総ホモシステイン値が基準値内（15 μmol/L）まで減少した。

血漿中総ホモシステイン値の推移

病型	CBS欠損	CBS欠損	CBS欠損	
年齢	42歳	19歳	17歳	
性別	女性	男性	女性	
体重	47.0 kg	77.0 kg	53.0 kg	
用法・用量	8 g/日、分2	7.5 g/日、分2	6 g/日、分2	
切り替え/新規の別	切り替え	切り替え	切り替え	
治験薬投与開始前（-4週）	79.0	255.1	129.0	
治験薬投与開始前（0週）	6.5	218.4	76.2	
治験薬投与開始後	1週	—	—	
	2週	4.3	212.1	90.9
	4週	82.7	210.7	79.0
	8週	10.3	194.1	124.4
	16週	42.0	204.4	113.0
	24週	67.7	168.9	77.3
32週	15.6	204.4	80.0	

病型	MTHFR欠損	CBS欠損	CBS欠損	
年齢	38歳	4歳	37歳	
性別	女性	女性	女性	
体重	95.7 kg	15.0 kg	63.4 kg	
用法・用量	15 g/日、分2	1.5~2.2 g/日、分2	6 g/日、分2	
切り替え/新規の別	切り替え	新規	切り替え	
治験薬投与開始前（-4週）	100.0	105.9	55.3	
治験薬投与開始前（0週）	110.8	15.1	45.5	
治験薬投与開始後	1週	—	42.2	—
	2週	113.7	119.6	75.7
	4週	104.5	23.7	58.0
	8週	103.5	38.1	42.5
	16週	104.8	1.7	31.9
	24週	112.8	1.4	40.0
	32週	90.3	84.2	44.4

濃度単位：μmol/L、—：該当せず

【薬効薬理】

ホモシチン尿症では、主にメチオニン代謝経路のシスタチオニンβ合成酵素（CBS）欠損、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）欠損、コバラミン補酵素代謝異常により、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血液や組織中に蓄積する。ベタインは、メチオニン代謝経路において、ベタイン-ホモシステインメチル基転移酵素

（BHMT）の基質としてホモシステインにメチル基を供与し、ホモシステインをメチオニンにすることによって体液中のホモシステインを低下させる^{5,6,7,8)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

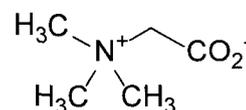
一般名：ベタイン（Betaine）（JAN）

化学名：2-(トリメチルアンモニオ)酢酸（2-(Trimethylammonio)acetate）

分子式：C₅H₁₁NO₂

分子量：117.15

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。水に非常に溶けやすい。吸湿性である。

【取り扱い上の注意】

1. 開封後は、蓋をしっかりと閉め、吸湿に注意して保管すること。
2. 本剤は92日間、毎日朝夕にボトルの蓋を開け、粉末を採取し、再び蓋を閉める作業を繰り返した状態で、安定性が検討され、3ヶ月間安定であった。
3. グラシン紙等水分透過性の高い包材で分包して投薬する場合には、気密性の高い容器に入れるなどして湿気を避けて保存すること（グラシン紙を用いた分包を開放状態で保存した場合、吸湿及び潮解が認められている）。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の

適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

サイスタダン原末：180 g （チャイルドレジスタンスプラスチック容器）

【主要文献】

- 1) 社内資料：ホモシチン尿症患者を対象とした RM-003 の第 III 相臨床試験—継続投与期 32 週目評価時—
- 2) Matthews A, et al. Br J Clin Pharmacol. **54**: 140, 2002
- 3) Schwahn, B.C., et al. Br. J. Clin. Pharmacol. **55**: 6, 2003
- 4) Nielsen CU, et al. Eur J Pharm Biopharm. **81**: 458, 2012
- 5) Maclean, K.N., et al. Mol Genet Metab. **101**: 153, 2010
- 6) Van der Westhuyzen, J., et al. B. J. Nutr. **53**: 657, 1985
- 7) Schwahn B.C., et al. Atherosclerosis **195**: 100, 2007
- 8) Schwahn B.C., et al. Biochem J. **382**: 831, 2004

【製造販売】

株式会社レクメド
〒194-0022 東京都町田市森野一丁目 7 番 23 号

【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。

株式会社レクメド
〒194-0022 東京都町田市森野一丁目 7 番 23 号
電話：042-732-2209
FAX：042-732-2208

(新聞発表用)

1	販 売 名	アデムパス錠 0.5mg、アデムパス錠 1.0mg、アデムパス錠 2.5mg
2	一 般 名	リオシグアト
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アデムパス錠 0.5mg [1 錠中、リオシグアト 0.5 mg含有] アデムパス錠 1.0mg [1 錠中、リオシグアト 1.0 mg含有] アデムパス錠 2.5mg [1 錠中、リオシグアト 2.5 mg含有]
5	用 法 ・ 用 量	用量調節期 通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。 用量維持期 用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。
6	効 能 ・ 効 果	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
7	備 考	添付文書(案):別紙として添付 本剤は、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤である。

201X年X月作成(第1版)
貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示

日本標準商品分類番号

劇 薬
処方せん医薬品^{注)}

可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤

アデム[®]バズ錠0.5mg

アデム[®]バズ錠1.0mg

アデム[®]バズ錠2.5mg

(リオシグアト錠)

(案)

承認 番号	0.5mg
	1.0mg
	2.5mg
薬価 収載	0.5mg
	1.0mg
	2.5mg
販売 開始	0.5mg
	1.0mg
	2.5mg
国際 誕生	2013年9月



Adempas[®]Tablets 0.5mg / Adempas[®]Tablets 1.0mg / Adempas[®]Tablets 2.5mg

■ 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (3) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。]
- (4) 重度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 15mL/min 未満) のある又は透析中の患者 [使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。]
- (5) 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]
- (6) ホスホジエステラーゼ (PDE) 5阻害剤を投与中の患者 [症候性低血圧を起こすことがある。(「相互作用」の項参照)]
- (7) アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール)、HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル) を投与中の患者 [本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。(「相互作用」の項参照)]

■ 組成・性状

販売名	アデムバズ錠 0.5 mg	アデムバズ錠 1.0 mg	アデムバズ錠 2.5 mg
成分・含量	1錠中、リオシグアト0.5 mg含有	1錠中、リオシグアト1.0 mg含有	1錠中、リオシグアト2.5 mg含有
添加物	結晶セルロース、クロスボピドン、ヒプロメロース、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、酸化チタン		
	-	黄色三酸化鉄	黄色三酸化鉄、三酸化鉄
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	微黄色のフィルムコーティング錠	赤橙色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)			
直径(mm)	6	6	6
厚さ(mm)	2.8	2.8	2.8
重さ(mg)	87.5	87.5	87.5

■ 効能・効果

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

■ 用法・用量

用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0 mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5 mg ずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 患者の状態に応じて1回1.0mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること。[「慎重投与」、「相互作用」の項参照]
- (2) 投与間隔は約6～8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次の服用時刻に1回用量を服用させる。
- (3) 3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、「用法・用量」に従い用量調節を行う。

■ 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) 抗凝固療法中の患者〔気道出血が起こる可能性が高くなる。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
 - (2) 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類 A又はB）のある患者〔血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕
 - (3) 腎機能障害（クレアチニン・クリアランス15～80ml/min未満）のある患者〔血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与するとともに、1回1.0mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること。（「薬物動態」の項参照）〕
 - (4) 投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者〔使用経験がなく、過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤を投与する場合は、用量調節期において患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〕
 - (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 2. 重要な基本的注意**
- (1) 肺静脈閉塞性疾患の患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。
 - (2) 抗凝固療法中の患者では咯血が起こりやすく、本剤の投与により重篤で致死的な咯血の危険性が高まる可能性がある。患者毎に本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。[「重大な副作用」の項参照]
 - (3) 本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性患者に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。
 - ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。
 - ・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。
 - ・妊娠した場合もしくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。
 - (4) 本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患

- 者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるかどうかを十分検討すること。
- (5) 臨床試験において、めまい等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) 喫煙者では非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下するので、禁煙させることが望ましい。[「薬物動態」の項参照]

3. 相互作用

本剤は、主にCYP1A1, CYP2C8, CYP2J2及びCYP3Aにより代謝される。本剤はP-gp/BCRPの基質であるため、これらの阻害薬もしくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物M-1はCYP1A1阻害作用がある（*in vitro*）。

(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	本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに、プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので、併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強する。
PDE5阻害剤 シルденаフィルクエン酸塩 バイアグラ レバチオ タダラフィル シアリス アドシルカ バルデナフィルクエン酸塩水和物 レビトラ	症候性低血圧を起こすことがあるので、これら薬剤と併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール イトリゾール ポリコナゾール ブイフェンド HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア カレトラ インジナビル クリキシパ	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が150%増加し、C _{max} は46%上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。これら薬剤と併用しないこと。[「薬物動態」の項参照]	複数のCYP分子種（CYP1A1, CYP3A等）及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。

ン アタザナビル レイアタツ ツ サキナビル インビラー ゼ		
--	--	--

(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
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ, ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること。	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。
CYP1A1で代謝される薬剤 イストラデフィリン, グラニセトロン, エルロチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用には注意すること。	本剤及びM-1のCYP1A1阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する。
シクロスポリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること。	P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
制酸剤 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等	水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤のAUCが34%減少し、C _{max} は56%低下した。 制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること。 [「薬物動態」の項参照]	消化管内pHの上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。
CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン, エリスロマイシン, ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。
ボセンタン	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤のAUCが27%減少した。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3Aの誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導薬 フェニトイン, カルバマゼピ ン, フェノバル ビタール, セイ ヨウオトギリソ ウ (St. John's Wort, セント・ ジョーンズ・ワ ート) 含有食品 等	強いCYP3A誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

4. 副作用

国際共同第Ⅲ相試験2試験[慢性血栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び肺動脈性肺高血圧症(国内未承認)患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験]において、本剤が投与された490例(日本人30例を含む)中304例(62.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は頭痛93例(19.0%)、消化不良72例(14.7%)、浮動性めまい65例(13.3%)、低血圧43例(8.8%)等であった。(承認時)

副作用の発現頻度は上記2試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

咯血(0.2%)、**肺出血**(頻度不明)：重度の咯血又は肺出血があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛, 浮動性めまい			
感覚器		鼻閉	鼻出血	
消化器	消化不良	悪心, 胃・腹部痛, 下痢, 嘔吐, 胃食道逆流, 便秘, 嚥下障害, 胃炎, 腹部膨満		胃腸炎
循環器		低血圧, 動悸, 潮紅, 失神		
呼吸器		呼吸困難		
血液		貧血		
その他		末梢性浮腫, 疲労, 顔面浮腫		

5. 高齢者への投与

血中濃度の上昇が認められているので、用量調節期においては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験において、ラットで心室中隔欠損、骨化遅延（胸骨分節）及び全胚吸収がヒトの8.1倍の全身曝露量で発現することが報告されている¹⁾。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現することが報告されている²⁾。〕
- (2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている³⁾。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：過度の血圧低下等が起こる可能性がある。
 処置：過量投与時は、症状に応じて適切な処置を行うこと。過度の血圧低下の場合は、昇圧剤投与等の支持療法を必要に応じて行う。なお、蛋白結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

9. 適用上の注意

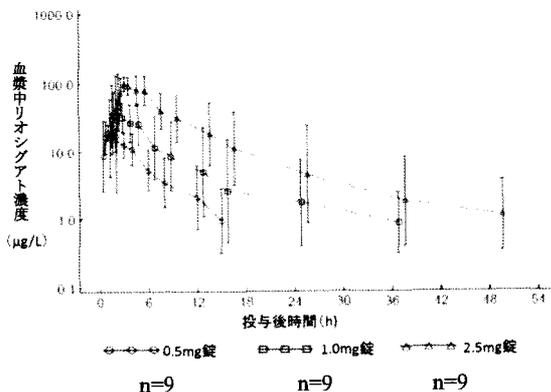
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■ 薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与1~1.5時間後にピークに達し、C_{max}及びAUCは用量に応じて増加した⁴⁾。



日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差）

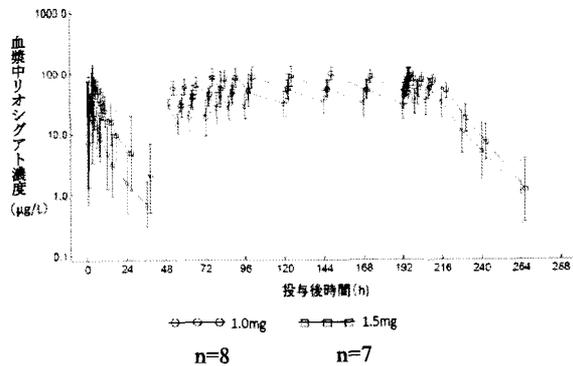
日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

投与量	C _{max} (µg/L)	t _{max} * (h)	AUC (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
0.5mg	22.9/31.5	1.0 (0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0mg	49.7/23.6	1.0 (0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5mg	126/17.1	1.5 (0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

※：中央値（範囲）

(2) 反復投与

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始7日後までに定常状態に達した。定常状態におけるC_{max}は初回投与に比べて1.18~1.25倍増加したが、AUCはほとんど変動しなかった⁵⁾。



日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態における血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差）

日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態におけるリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

投与量	C _{max} (µg/L)	t _{max} * (h)	AUC ₍₀₋₇₎ (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
1.0mg 1日3回	59.9/35.8	1.50 (0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5mg 1日3回	101/27.6	1.50 (0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

※：中央値（範囲）

2. 吸収・分布・排泄（外国人での成績）

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった。本剤の定常状態での分布容積は30Lである。本剤の血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白と結合した。

3. 代謝

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3A3によって脱メチル化され、主代謝物M-1が生成される（*in vitro*）。その後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される。肝臓及び肺において主代謝物の生成に関わるCYP1A1は、タバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって誘導されることが報告されている。

4. 食事の影響 (外国人での成績)

健康成人23例に本剤2.5mgを高脂肪食・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、本剤のC_{max}はおよそ35%低下したが、AUCは低下しなかった。

5. 慢性血栓性肺高血圧症患者

母集団薬物動態の結果、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた慢性血栓性肺高血圧症患者の定常状態のAUCは、健康成人の約3倍と推定された。

6. 高齢者 (外国人での成績)

高齢者(65歳以上)では、全身及び腎クリアランスの低下により、若年者よりもAUCが約40%高かった⁶⁾。

7. 肝機能障害 (外国人での成績)

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ72%及び62%増加した⁷⁾。

8. 腎機能障害 (外国人での成績)

軽度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス50~80mL/min未満)、中等度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30~50mL/min未満)、重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)のある非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%、128%、72%増加した⁸⁾。

9. 喫煙者 (外国人での成績)

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50~60%低下する。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる⁹⁾。

10. 薬物相互作用試験 (外国人での成績)

(1) ニトログリセリン

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5mg単回投与8及び24時間後の各時点でニトログリセリン0.4mg又はプラセボを舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時でも、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた¹⁰⁾。

(2) シルденаフィルクエン酸塩

シルденаフィルクエン酸塩20mg1日3回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象として、本剤0.5mgをシルденаフィルクエン酸塩20mg投与3時間後、さらに1.0mgを2時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルденаフィルクエン酸塩に乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた¹¹⁾。

(3) ケトコナゾール (経口剤: 国内未発売)

健康成人16例を対象としたクロスオーバー試験により本剤0.5mgを単独又はケトコナゾール400mgを1日1回4日間投与後に併用して空腹時単回投与した。ケトコナゾール併用により本剤のC_{max}が46%上昇し、AUCが約150%増加した。なお、代謝物M-1のC_{max}は49%低下し、AUCは24%減少した¹²⁾。

(4) 制酸剤

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤10mLと併用して、それぞれ空腹時単回投与した。制酸剤との併用により本剤のC_{max}が56%低下し、

AUCは34%減少した。なお、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した¹³⁾。

(5) ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態におけるAUCが27%低かった¹⁴⁾。

(6) オメプラゾール

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又はオメプラゾール40mgを1日1回4日間投与後に空腹時単回投与した。オメプラゾール併用による本剤のC_{max}及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった¹⁵⁾。

(7) クラリスロマイシン

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0mgを単独又はクラリスロマイシン500mgを1日2回4日間投与後に併用して空腹時単回投与した。クラリスロマイシン併用により本剤のC_{max}が4%上昇し、AUCが41%増加した¹⁶⁾。

(8) その他の薬剤

アセチルサリチル酸、ミダゾラム又はワルファリンとの併用において、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

■ 臨床成績

1. プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓性肺高血圧症患者261例(日本人16例を含む)を対象とした比較試験において、本剤(用量調節法:被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0~2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに8週間投与)又はプラセボを16週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった(p<0.0001, 層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)、WHO機能分類]においても、本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった¹⁷⁾。

有効性評価項目の投与開始前から16週後の変化

評価項目 (単位)	本剤投与群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m) 平均値±SD	38.9±79.3 [173]	-5.5±84.3 [88]
投与群間の比較:	45.69(24.74~66.63) ^{注1)}	p<0.0001 ^{注2)}
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dyn·sec/cm ⁵) 平均値±SD	-225.7±247.5 [151]	23.1±273.5 [82]
投与群間の比較:	-246.43(-303.33~-189.53) ^{注1)}	p<0.0001 ^{注2)}
NT-proBNP (pg/mL) 平均値±SD	-290.7±1716.9 [150]	76.4±1446.6 [73]
投与群間の比較:	-443.99(-842.95~-45.03) ^{注1)}	p<0.0001 ^{注2)}
WHO機能分類 ^{注3)} 症例数 (%) 改善	57 (32.9%)	13 (14.9%)

不変	107 (61.8%)	68 (78.2%)
悪化	9 (5.2%)	6 (6.9%)
投与群間の比較: $p=0.0026^{(注2)}$		

SD: 標準偏差

注1): ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差 (本剤投与群-プラセボ投与群) とその95%信頼区間

注2): 国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

注3): WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量 (治験終了時のクラス-開始時のクラス) を用いた。

日本人部分集団は少数例 (本剤群: 11例, プラセボ群5例) であり, ばらつきが大きく, 主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は, 本剤投与群で $31.9 \pm 148.6\text{m}$ (中央値: 64.0m), プラセボ投与群で $36.0 \pm 36.4\text{m}$ (中央値: 14.0m) であった。しかしながら, 主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は, 本剤投与群で -129.6 ± 122.5 ($\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$), プラセボ投与群では 15.7 ± 120.8 ($\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$) であり, 全体集団と同様に血行動態改善効果が認められた¹⁷⁾。

2. 長期継続投与試験 (国際共同Ⅲ相試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者237例を対象に, 本剤0.5~2.5mg 1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。237例 (日本人14例を含む) を対象とした中間解析の結果, 6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は, 6ヵ月後 (218例) で 56.5m , 9ヵ月後 (215例) で 49.7m , 12ヵ月後 (172例) で 51.3m , 18ヵ月後 (114例) で 51.1m であった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は, 長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団 (14例) においては, 6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は, 6ヵ月後 (11例) で 86.3m , 9ヵ月後 (12例) で 80.9m , 12ヵ月後 (12例) で 62.9m , 18ヵ月後 (9例) で 89.6m であった¹⁸⁾。

■ 薬効薬理

1. 作用機序

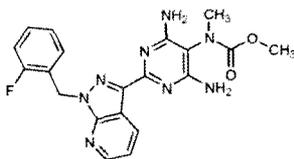
内因性一酸化窒素 (NO) に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し, 環状グアノシンリン酸 (cGMP) の産生を促進する¹⁹⁾。

2. 肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル及びモノクローリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて, 経口投与で右室収縮期圧の上昇, 右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した¹⁹⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: リオシグアト (Riociguat) JAN
(riociguat) INN

化学名: Methyl N-(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)-N-methylcarbamate

分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_2$

分子量: 422.42

性状: 本品は白色~帯黄色の粉末である。

本品はN,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく, アセトニトリル又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

■ 包装

錠剤

0.5mg PTP包装	100錠 (10錠×10)
1.0mg PTP包装	100錠 (10錠×10)
2.5mg PTP包装	100錠 (10錠×10)

■ 主要文献

- 1) Klaus, A. M.: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2006)
- 2) Langewische, F. W.: バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2006)
- 3) Schwarz, T.: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける乳汁中分泌に関する試験] (2010)
- 4) 金谷久美子ら: バイエル薬品社内資料 [健康成人における単回投与試験] (2011)
- 5) 金谷久美子ら: バイエル薬品社内資料 [健康成人における反復投与試験] (2011)
- 6) Nadel, A. et al.: バイエル薬品社内資料 [外国人高齢者における薬物動態試験] (2012)
- 7) Frey, R. et al.: バイエル薬品社内資料 [外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験] (2012)
- 8) Frey, R. et al.: バイエル薬品社内資料 [外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験] (2012)
- 9) Unger, S. et al.: バイエル薬品社内資料 [外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート] (2012)
- 10) Frey, R. et al.: バイエル薬品社内資料 [ニトログリセリンとの薬物相互作用試験] (2011)
- 11) Frey, R. et al.: バイエル薬品社内資料 [シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験] (2010)
- 12) Weimann, G. et al.: バイエル薬品社内資料 [ケトコナゾールとの薬物相互作用試験] (2010)
- 13) Frey, R. et al.: バイエル薬品社内資料 [制酸剤との薬物相互作用試験] (2012)
- 14) Frey, R. et al.: バイエル薬品社内資料 [肺動脈性肺高血圧症患者におけるⅢ相試験の母集団PK/PD解析レポート] (2012)
- 15) Frey, R. et al.: バイエル薬品社内資料 [オメプラゾールとの薬物相互作用試験] (2012)
- 16) Frey, R. et al.: バイエル薬品社内資料 [クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験] (2010)

- 17) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料[プラセボ対照二重盲検比較試験] (2013)
- 18) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料[長期継続投与試験] (2013)
- 19) Schermuly, R.T. et al. : Eur Respir J 32, 881 (2008)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

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

(報道発表用)

1	販売名	ジオトリフ錠 20mg ジオトリフ錠 30mg ジオトリフ錠 40mg ジオトリフ錠 50mg
2	一般名	アファチニブマレイン酸塩
3	申請者名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成分・含量	ジオトリフ錠 20mg : 1 錠中アファチニブマレイン酸塩 29.56 mg (アファチニブとして 20 mg) を含有 ジオトリフ錠 30mg : 1 錠中アファチニブマレイン酸塩 44.34 mg (アファチニブとして 30 mg) を含有 ジオトリフ錠 40mg : 1 錠中アファチニブマレイン酸塩 59.12 mg (アファチニブとして 40 mg) を含有 ジオトリフ錠 50mg : 1 錠中アファチニブマレイン酸塩 73.9 mg (アファチニブとして 50 mg) を含有
5	用法・用量	通常、成人にはアファチニブとして1日1回40 mg を空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50 mg まで増量できる。
6	効能・効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
7	備考	本剤は、上皮成長因子受容体 (EGFR) など ErbB ファミリーのチロシンキナーゼを不可逆的に阻害する薬剤であり、今回、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に関する効能・効果について申請した。 添付文書 (案) を別紙として添付。

【用法・用量】

通常、成人にはアフアチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること〔「重大な副作用」の項参照〕。

副作用のグレード ^{注1)}	休薬及び減量基準
グレード1又は2	同一投与量を継続
グレード2(症状が持続的 ^{注2)} 又は忍容できない場合)若しくはグレード3以上	症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10mg減量して再開する ^{注3)、4)} 。

注1)グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。

注2)48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害

注3)1日1回20mg投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。

注4)一旦減量した後は、増量を行わないこと。

(2)1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

(3)食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること〔「薬物動態」の項参照〕。

(4)他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
〔間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)〕
- 重度の肝機能障害のある患者
〔安全性は確立していない。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照)〕
- 重度の腎機能障害のある患者
〔安全性は確立していない。(「薬物動態」の項参照)〕
- 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者
〔症状が悪化するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)〕
- 左室駆出率が低下している患者
〔症状が悪化するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺泡気動脈血酸素分圧較差($A-aDO_2$)、肺拡散能力(DL_{CO})等の検査を行うこと。
- ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。

3. 相互作用

本剤はP-糖蛋白(P-gp)の基質である。また、*in vitro*試験において、本剤は乳糖耐性蛋白(BCRP)の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素P-450の関与は低いことが示唆された。〔「薬物動態」の項参照〕

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤： リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等	本剤20mgの投与1時間前にP-糖蛋白の阻害剤であるリトナビルを投与したときの本剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は48%及び39%上昇した ¹⁾ 。一方、本剤40mgとリトナビルを同時併用したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の上昇はそれぞれ19%及び4%、本剤投与6時間後にリトナビルを併用投与したときにはそれぞれ11%及び5%であった ²⁾ 。 本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-糖蛋白阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時に又は本剤投与後に投与すること。	本剤はP-糖蛋白の基質であり、本剤服用前にP-糖蛋白阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。
P-糖蛋白誘導剤： リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)等	本剤40mg服用前にP-糖蛋白の誘導剤であるリファンピシンを投与したとき、本剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、それぞれ34%及び22%低下した ³⁾ 。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤はP-糖蛋白の基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。

4. 副作用

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象229例(日本人54例を含む)中228例(99.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢218例(95.2%)、発疹141例(61.6%)、爪囲炎130例(56.8%)等であった。(承認時)

化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の第Ⅱ相部分において、安全性評価対象62例中全例(100.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢62例(100.0%)、発疹52例(83.9%)、爪囲炎42例(67.7%)、口内炎40例(64.5%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

- 間質性肺疾患(3.1%)**：間質性肺疾患(間質性肺炎、肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胸膜炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も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投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- 重度の下痢(27.3%)**：重度の下痢があらわれることがある。また、重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬・減量又は投与中止を考慮すること。

3) 重度の皮膚障害(22.7%)：重度の発疹、ざ瘡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休薬・減量等の適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。

4) 肝不全(頻度不明^{注5)}、肝機能障害(6.3%)：ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の休薬・減量又は投与中止など、適切な処置を行うこと。

5) 心障害(0.8%)：左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{注5)})：皮膚粘膜眼症候群等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚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。

7) 消化管潰瘍、消化管出血(頻度不明^{注5)})：消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上 又は頻度不明	1%以上 10%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害 ^{注6)}	全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮膚疹(88.3%)、爪囲炎(74.2%)、皮膚乾燥(38.3%)、ざ瘡(19.5%)、そう痒症(10.9%)	爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、皮膚亀裂、ざ瘡様皮膚炎、ひび・あかざれ、過角化、嵌入爪、色素沈着障害、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、脱毛症、多毛症	膿痂疹、脂漏性皮膚炎、紅斑、後天性魚鱗癬
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	背部痛、筋力低下、肋骨痛、肩痛、筋肉痛、シェーグレン症候群、開口障害
神経系障害	味覚異常(16.4%)	頭痛、感覚鈍麻	振戦、末梢性感覚ニューロパチー
眼障害 ^{注7)}	結膜炎(14.8%)	角膜炎、眼乾燥、眼脂、白内障、眼瞼炎、睫毛乱生	硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、眼痛、眼瞼障害、虹彩毛様体炎、網膜変性、霧視
耳及び迷路障害			耳鳴
精神障害		不眠症	不安、激越
胃腸障害	下痢(98.4%)、口内炎(71.1%)、悪心(28.9%)、口唇炎(26.6%)、嘔吐(20.3%)	舌炎、歯肉炎、口唇症、口内乾燥、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、消化不良、肛門周囲痛、肛門の炎症、痔核	口唇乾燥、口唇腫脹、食道炎、腹部不快感、心窩部不快感、急性腓腸炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎、便秘

	10%以上 又は頻度不明	1%以上 10%未満	1%未満
生殖系及び乳房障害			萎縮性外陰陰炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(46.9%)	脱水、低カリウム血症、高尿酸血症	低ナトリウム血症
心臓障害			上室性期外収縮
血管障害		高血圧	低血圧、ほてり、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血(23.4%)、鼻の炎症(14.1%)	発声障害、鼻漏、しゃっくり、口腔咽頭不快感	鼻閉、鼻乾燥、口腔咽頭痛、湿性咳嗽
腎及び尿路障害	腎機能障害 ^{注5)}	蛋白尿、尿中血陽性	排尿困難、血尿
感染症及び寄生虫症		膀胱炎、蜂巣炎、毛包炎、感染症(皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪)、真菌感染症(皮膚、足部)	ウイルス感染、帯状疱疹、鼓膜炎、敗血症
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、好酸球増加症、貧血	鉄欠乏性貧血
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労(25.0%)、粘膜の炎症(20.3%)	発熱、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫、粘膜乾燥、粘膜障害	胸部不快感、悪寒、顔面浮腫、炎症
臨床検査	体重減少(25.8%)、肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等)(11.7%)	血中クレアチニン増加、総蛋白減少、尿中白血球陽性、CK(CPK)上昇、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血中アルブミン減少	アミラーゼ増加、トロポニンT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、CK(CPK)-MB上昇、心電図T波逆転
傷害、中毒及び処置合併			挫傷、創し開

非小細胞肺癌患者を対象とする臨床試験において日本人患者に認められた発現頻度に基づいて記載した。

注5) 海外臨床試験にて報告された副作用については頻度不明とした。

注6) 必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。
注7) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加(ラット)、胎児体重の減少、矮小児、四肢の彎曲、大動脈弓及び右又は左頸動脈における過剰血管並びに矮小精巢等の変異(ウサギ)が認められている。]

(2)授乳中の婦人には投与することを避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中へ移行することが認められている(ラット)。]

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

海外の第I相臨床試験において、本剤160mgを1日1回3日間及び本剤100mgを1日1回14日間経口投与したときの主な副作用は、皮膚症状(発疹/ざ瘡)と消化管症状(特に下痢)であった。本剤360mgを単回経口投与したときの主な副作用は、悪心、嘔吐、無力症、浮動性めまい、腹痛、アミラーゼ増加であった。

本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。過量投与が認められた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

(1)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。]

(2)本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存すること。また、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

10. その他の注意

細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性が認められているが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、Mutaマウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性であった。

【薬物動態】

1. 血中濃度(日本人のデータ)

(1)単回投与及び反復投与

日本人非小細胞肺癌患者12例に本剤20、40、50mgを空腹時(服薬前2時間及び服薬後1時間は絶食)単回経口投与若しくは1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び血漿中未変化体濃度推移を以下に示す。AUC₀₋₂₄及びC_{max}は、本剤20~50mgの範囲で用量比をわずかに上回って増加する。投与開始後8日目には定常状態に到達していると考えられ⁴⁾、本剤の累積係数はAUC_{0-∞}では2.8、C_{max}では2.1であった。

表 本剤経口投与後のアファチニブの薬物動態パラメータ

単回投与				反復投与			
幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=6	幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=5
AUC ₀₋₂₄ [ng·h/mL]	147 (84.5)	299 ^{c)} (6.01)	539 (59.0)	AUC _{t,ss} ^{d)} [ng·h/mL]	409 (16.5)	1240 (9.73)	1010 (71.5)
C _{max} [ng/mL]	12.4 (101)	18.9 (45.8)	44.4 (60.6)	C _{max,ss} [ng/mL]	26.9 (24.9)	83.3 (30.1)	66.8 (71.6)
t _{max} ^{b)} [h]	3.87 (3.00-4.98)	4.05 (2.00-8.95)	3.00 (2.02-4.95)	t _{max,ss} ^{b)} [h]	3.97 (2.92-4.95)	2.97 (1.98-4.02)	3.00 (0.983-5.03)
t _{1/2} [h]	21.3 (63.1)	37.9 ^{c)} (24.9)	14.8 (20.0)	t _{1/2,ss} [h]	38.5 (14.4)	40.4 (11.9)	33.5 (22.2)

a) gCVは幾何変動係数を表す

b) 中央値(最小値-最大値)

c) N=2

d) τは24時間、ssは定常状態のパラメータを表す

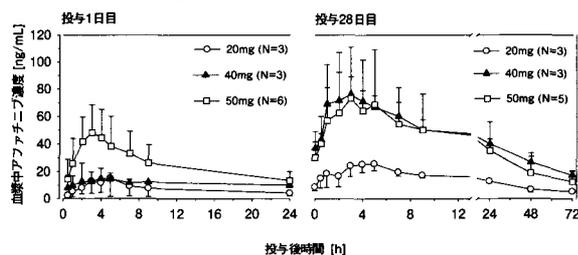


図 本剤経口投与後の血漿中アファチニブ濃度推移(算術平均±SD)

(2)食事の影響(外国人のデータ)

固形癌患者に本剤40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べてAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ39及び50%低下した⁵⁾。

2. 分布

ヒトにおける*in vitro*血漿蛋白結合率は95%であった⁶⁾。本剤はヒト血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白(AAG)と結合し、AAGとの結合は蛋白質濃度に依存していた⁷⁾。また、ヒト*in vitro*における¹⁴C標識アファチニブの血球移行(C_c/C_p)は、1.02~2.21であった⁶⁾。また、*in vitro*において本剤はP-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であることが示唆されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。

3. 代謝

アファチニブは*in vivo*において酵素を介する酸化的代謝はほとんど受けず、血漿中の主要な代謝物は蛋白質との共有結合付加体であった¹¹⁾。

4. 排泄(外国人のデータ)

¹⁴C標識アファチニブ15mg溶液を健康成人に経口投与したとき、投与放射能の85.4%が糞便中に、4.3%が尿中に排泄された¹²⁾。回収された放射能の約88%(糞便中:85.6%、尿中:2.5%)が未変化体であった¹¹⁾。

5. 肝機能障害(外国人のデータ)

軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害者に本剤50mgを単回経口投与したとき、健康被験者と比較して曝露量に有意な変化はみられなかった^{13)、14)}。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害のある患者における薬物動態は検討されていない。

6. 腎機能障害

腎機能低下者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。本剤単独投与を受けた癌患者927例(血漿中アファチニブ濃度4460時点)を対象に母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因及び外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した^{13)、15)}。癌患者927例のうち、軽度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min以下)は528例(2051時点)、中等度の腎機能障害患者(30mL/min以上50mL/min未満)は161例(554時点)、重度の腎機能障害患者(30mL/min未満)は10例(21時点)であった。クレアチニンクリアランスが79mL/min(中央値)の患者と比較して、60mL/min及び30mL/minの患者ではAUC_{t,ss}はそれぞれ13%及び42%の上昇、90mL/min及び120mL/minの患者ではそれぞれ6%及び20%の低下が示された。

※承認された用法・用量は、「通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減可能で、1日1回50mgまで増量できる。」である[「用法・用量」の項参照]。

【臨床成績】

1. 国際共同第III相臨床試験成績(LUX-Lung 3)

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon19の欠失変異(Del19)、Exon21のL858R変異等)陽性の非小細胞肺癌(腺癌)患者を対象に、本剤40mgを1日1回空腹時(食事の1時間以上前又は食後3時間以降)投与した際の有効性及び安全性について、ペモトレキセド+シスプラチン(PEM+CDDP)の併用療法を対照として評価した。有効性評価対象例は345例(本剤群230例、PEM+CDDP群115例)であり、このうち83例(本剤群54例、PEM+CDDP群29例)が日本人であった¹⁶⁾。

主要評価項目である独立判定委員会判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は、本剤群で11.1カ月、PEM+CDDP群で6.9カ月であり、本剤群のPFSはPEM+CDDP群と比較して有意に延長した(ハザード比0.58、95%信頼区間:0.43-0.78、p値=0.0004、両側層別ログランク検定)。また、EGFR遺伝子変異の種類(Del19、L858R、その他)別による部分集団解析の結果は、下表のとおりであった。

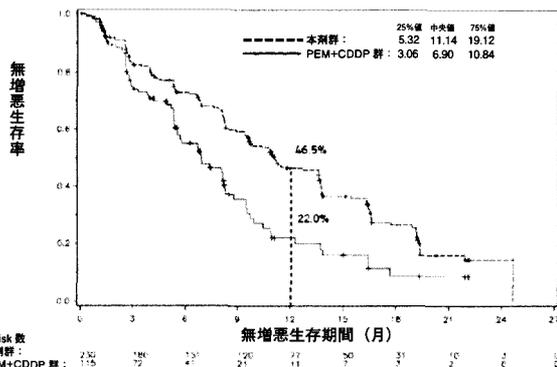


図 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

表 EGFR遺伝子変異の種類別によるPFS(中央値)の結果

EGFR 遺伝子変異	本剤群	PEM+ CDDP群	ハザード比	95%信頼区間
Del19	13.7カ月 (n=113)	5.6カ月 (n=57)	0.28	0.18-0.44
L858R	10.8カ月 (n=91)	8.1カ月 (n=47)	0.73	0.46-1.17
その他	2.8カ月 (n=26)	9.9カ月 (n=11)	1.89	0.84-4.28

副次評価項目である全生存期間(OS)(2013年1月21日データカットオフ、ただし事前に解析時期を規定していた中間解析ではない)の中央値は、本剤群で28.1カ月、PEM+CDDP群で28.2カ月であった(ハザード比0.91、95%信頼区間:0.66-1.25)。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*試験において、EGFR(*ErbB1*)遺伝子野生型を有する非小細胞肺癌由来H1666細胞株、EGFR遺伝子のL858R変異を有する非小細胞肺癌由来NCI-H3255細胞株及びL858R変異とT790M変異を有する非小細胞肺癌由来NCI-H1975細胞株の増殖を抑制した^{17), 18)}。

2. 作用機序

本剤は、EGFR及びEGFR変異だけではなく、ErbB受容体ファミリーに属する他の受容体HER2(*ErbB2*)及びErbB4(HER4)のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害し、ErbB受容体ファミリー(EGFR、HER2、ErbB3(HER3)並びにErbB4)が形成するホモ及びヘテロダイマーの活性を阻害することにより、異常シグナルを遮断し、腫瘍細胞の増殖を抑制する^{19)~22)}。

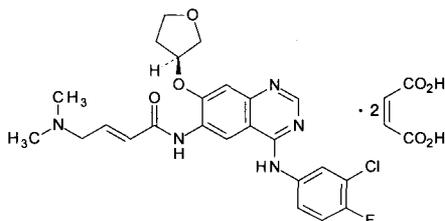
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アフチニブマレイン酸塩(JAN)

Afatinib Maleate(JAN)

化学名：(2*E*)-*N*-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-7-[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy]quinazolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide dimaleate

化学構造式：



分子式：C₂₄H₂₆ClFN₅O₃ · 2C₄H₄O₄

分子量：718.08

性状：白色～黄褐色の粉末である。本品は水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。

分配係数：log P=4.7(pH9以上)、log D=3.8(pH7.4)

【包装】

ジオトリフ錠20mg：14錠(7錠×2)PTP

ジオトリフ錠30mg：14錠(7錠×2)PTP

ジオトリフ錠40mg：14錠(7錠×2)PTP

ジオトリフ錠50mg：14錠(7錠×2)PTP

【主要文献】

- 1) Jungnik A et al：社内資料 リトナビルとの相互作用
- 2) Giessmann T et al：社内資料 リトナビルとの相互作用
- 3) Brand T et al：社内資料 リファンピシンの相互作用
- 4) Sarashina A et al：社内資料 国内第I/II相臨床試験(LUX-Lung 4) 薬物動態の検討(第I相)
- 5) Stopfer P et al：社内資料 海外第I相試験 食事の影響
- 6) Fuchs H：社内資料 非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)
- 7) Engelmann P：社内資料 非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)
- 8) Floetotto T：社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 9) Ishiguro N et al：社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 10) Kishimoto W：社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 11) Ebner T et al：社内資料 *in vitro*における代謝の検討
- 12) Stopfer P et al：社内資料 臨床薬物動態試験
- 13) Freiwald M et al：社内資料 母集団薬物動態解析
- 14) Koenen R et al：社内資料 肝機能障害者における薬物動態の検討
- 15) Freiwald M et al：社内資料 母集団薬物動態解析
- 16) Jones H et al：社内資料 国際共同第III相試験(LUX-Lung 3)
- 17) Solca F：社内資料 薬効薬理の検討(EGFR変異株に対する阻害作用)
- 18) Li D et al：Oncogene 27(34), 4702, 2008

19) Meel Jv：社内資料 薬効薬理の検討(受容体結合実験)

20) Solca F：社内資料 薬効薬理の検討(EGFR、HER2キナーゼ等に対する作用)

21) Solca F：社内資料 薬効薬理の検討(種々の蛋白質キナーゼに関する選択性)

22) Solca F：社内資料 薬効薬理の検討(HER4キナーゼアッセイ)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779

<受付時間>9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

【投与期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第75号(平成24年3月5日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていない。

製造販売元(輸入発売元)

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	ノボエイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
2	一般名	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
5	用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1~2 mL/分で緩徐に静脈内に注射する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 20~40 国際単位を隔日投与、又は 20~50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1 kg 当たり 25~50 国際単位を隔日投与、又は 25~60 国際単位を週 3 回投与する。
6	効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
7	備考	

遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤

生物由来製品
処方せん医薬品^(注)

- ノボエイト[®] 静注用 250
 - ノボエイト[®] 静注用 500
 - ノボエイト[®] 静注用 1000
 - ノボエイト[®] 静注用 1500
 - ノボエイト[®] 静注用 2000
 - ノボエイト[®] 静注用 3000
- NovoEight[®]

ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

貯法:凍結を避け、2~8℃で遮光して保存
使用期限:外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号	876349
承認番号	250
	500
	1000
	1500
	2000
	3000
薬価収載	
販売開始	

【組成・性状】

本剤は薬剤バイアルと添付溶解液シリンジ (プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL) からなる。

1 バイアル中

製剤		ノボエイト [®] 静注用					
		250	500	1000	1500	2000	3000
有効成分	ツロクトコグ アルファ (遺 伝子組換え)	250 国際 単位	500 国際 単位	1000 国際 単位	1500 国際 単位	2000 国際 単位	3000 国際 単位
	L-ヒスチジン	6 mg					
添加物	精製白糖	12 mg					
	ポリソルベ ート 80	0.4 mg					
	塩化ナトリウ ム	36 mg					
	L-メチオニン	0.22 mg					
	塩化カルシウ ム二水和物	1.0 mg					
	水酸化ナトリ ウム	適量					
	塩酸	適量					
性状・剤型	本剤は凍結乾燥した白色~微黄色の粉末又は塊である。本剤は、用時溶解して用いる注射剤である。						
添付溶解液シリンジ (1シリンジ中)	日局 生理食塩液 4 mL						
溶解後の有効成分濃度 (IU/mL)	62.5	125	250	375	500	750	
pH	6.9						
浸透圧比*	約 1 (生理食塩液に対する比)						

*生理食塩液の浸透圧を 240 mOsm/kg 以上として算出

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーでチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。

【効能・効果】

血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1~2 mL/分で緩徐に静脈内に注射する。

通常、1回体重 1 kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 20~40 国際単位を隔日投与、又は 20~50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1 kg 当たり 25~50 国際単位を隔日投与、又は 25~60 国際単位を週 3 回投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1 国際単位(IU)の第VIII因子活性は健康人の血漿 1 mL 中の第VIII因子活性に相当する。必要量は、体重 1 kg 当たり 1 IU の第VIII因子の投与により血漿第VIII因子活性が 2 IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。

必要な単位(IU)=体重(kg)×第VIII因子の目標上昇値(%又はIU/dL)×0.5(IU/kg/IU/dL)

出血症状の程度に応じて必要な期間、以下の表に示す第VIII因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する。用量及び投与の間隔は臨床的な効果が得られるように個々の症例に応じて調整すること。

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

出血の程度/ 外科手術の種類	必要な第VIII 因子活性値 (%) (IU/dL)	投与の間隔 (時間): 治療期間 (日)
出血		
軽度 関節内出血、筋 肉内出血又は口 腔内出血の早期	20~40	12~24 時間毎: 疼痛が 改善し、出血エピソードが回復するまで
中等度 より進行した関 節内出血、筋肉 内出血又は血腫	30~60	12~24 時間毎: 疼痛や 急性の障害が回復する まで 3~4 日又はそれ以上
重度 生命を脅かす出 血	60~100	8~24 時間毎: 危機的 状況から脱するまで
外科手術		
小手術 抜歯を含む	30~60	24 時間毎: 必要に応じ て回復するまで
大手術	80~100 (手術前~ 術後)	8~24 時間毎に注射し、 第VIII因子レベルを創 傷が治癒するまで維持 する。引き続き 7 日間、 第VIII因子レベルを 30~60% (IU/dL)に維持する

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本剤の成分又は他の第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。（「3. 副作用」の項参照）
- (2) 患者の血中に血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常の認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

3. 副作用

国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象症例 214 例（国内 9 例、海外 205 例）中 17 例（国内 2 例、海外 15 例）（7.9%）に 26 件の副作用が認められた。その主なものは注射部位紅斑 3 件/3 例（発現症例率 1.4%）、肝酵素上昇 4 件/3 例（発現症例率 1.4%）及び発熱 2 件/2 例（発現症例率 0.9%）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

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、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧、過敏症等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
過敏症		発疹
肝臓	肝酵素（ALT、AST 等）上昇	
循環器		高血圧、心拍数増加、洞頻脈
精神神経系		めまい、頭痛、不眠症
筋・骨格		筋骨格硬直
注射部位	注射部位反応（紅斑等）	
その他		浮腫、発熱、疲労、熱感

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で、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。
- 2) 他の製剤と混注しないこと。
- 3) 溶解後は直ちに使用すること。
- 4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 保存時（溶解後）

- 1) 溶解後、2～8℃で保存する場合は 24 時間以内に使用すること。30℃以下で保存する場合は 4 時間以内に使用すること。30℃以下で 4 時間を超えて保存する場合、分解物が認められる可能性がある。
- 2) 溶解した液はバイアル中にて保存すること。
- 3) 溶解時に沈殿・混濁が認められるものや溶解後に凍結したものは使用しないこと。

(3) 在宅自己注射

- 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 6 ヶ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 2) 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。
- 3) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 4) 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

7. その他の注意

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

【薬物動態】

1) 12 歳以上の日本人及び外国人の重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）を対象に、本剤（50 IU/kg）を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	日本人 ¹⁾	外国人 ²⁾
例数	6	20
回収率 (IU/mL)/(IU/kg)	0.024 ± 0.005	0.020 ± 0.002
AUC (IU・h/mL)	23.14 ± 10.81	14.22 ± 3.75
t _{1/2} (h)	12.61 ± 5.07	10.83 ± 4.95
C _{max} (IU/mL)	1.38 ± 0.37	1.07 ± 0.16

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD

2) 外国人小児の重症型血友病 A 患者 (FVIII 活性が 1%以下) を対象に、本剤 (50 IU/kg) を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	6 歳未満 ³⁾	6 歳以上 12 歳未満 ³⁾
例数	14	14
回収率 (IU/mL) / (IU/kg)	0.018 ± 0.007	0.020 ± 0.004
AUC (IU・h/mL)	9.89 ± 4.14	11.09 ± 3.73
t _{1/2} (h)	7.65 ± 1.84	8.02 ± 1.89
C _{max} (IU/mL)	1.00 ± 0.58	1.07 ± 0.35

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD

【臨床成績】

治療歴のある重症型血友病 A 患者 (FVIII 活性が 1%以下) を対象とした、定期補充療法及び出血時治療における本剤の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、非対照試験を 3 試験^{3),4),5)}実施した。

これら 3 試験の治療歴のある重症型血友病 A 患者 (FVIII 活性が 1%以下) 213 例 (インヒビターを保有しない 12 歳以上の青年及び成人患者が 150 例、12 歳未満の小児患者が 63 例) において、第 VIII 因子インヒビターの発生は認められなかった。

213 例中 158 例/991 件の出血において、外傷性出血は小児患者で多く、自然出血は青年及び成人患者で多かった。出血の大部分は、重症度が軽度又は中等度の出血であり、最も出血が多かった部位は関節であった。

止血効果は 991 件の出血のうち、838 件 (84.6%) が「著効」又は「有効」、111 件 (11.2%) が「やや有効」、17 件 (1.7%) が無効、25 件 (2.5%) が「不明」であり、898 件 (90.6%) は 1~2 回の投与で止血した。

出血部位別の止血の成功率

出血部位	出血件数	成功率 ^{a)}
関節	717	84.4%
皮下	41	87.8%
筋肉	70	85.7%
胃腸	5	60.0%
粘膜	10	90.0%
関節血症+その他部位	19	78.9%
その他	104	86.5%
不明	25	80.0%
合計	991	84.6%

^{a)} 成功率：止血効果が「著効」又は「有効」とされた出血の件数/全出血件数

出血抑制治療 (定期補充療法) における年換算の推定出血率は 4.89 回/人・年であった。

外国人患者 11 例 (青年 1 例及び成人 10 例) において 11 件の手術が行われ (大手術 10 件及び小手術 1 件)、すべての手術において止血治療は「著効」又は「有効」であった⁴⁾。

【薬効薬理】

血友病 A マウス (FVIII ノックアウト: FVIII-KO) の尾出血モデル及び膝部損傷モデルにおいて止血効果が認められた⁶⁾。また、血友病 A イヌにおいて全血凝固時間が正常化した⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

[Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)] JAN

分子式：C₇₄₈₀H₁₁₃₇₉N₁₉₉₉O₂₁₉₄S₆₈

本質：ツロクトコグ アルファは遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体であり、ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1~750 番目及び 1638~2332 番目のアミノ酸に相当する。ツロクトコグ アルファは 761 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質 (分子量：約 176,000) である。ツロクトコグ アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

【取扱い上の注意】

記録の保存

本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に投与 (処方) した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与 (処方) した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

【包装】

ノボエイト[®] 静注用 250×1 バイアル
[プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
ノボエイト[®] 静注用 500×1 バイアル
[プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
ノボエイト[®] 静注用 1000×1 バイアル
[プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
ノボエイト[®] 静注用 1500×1 バイアル
[プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
ノボエイト[®] 静注用 2000×1 バイアル
[プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
ノボエイト[®] 静注用 3000×1 バイアル
[プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]

【主要文献】

- 1) 第 1 相臨床試験 (NN7008-3600) (社内資料)
- 2) 第 1 相臨床試験 (NN7008-3522) (社内資料)
- 3) 第 3 相臨床試験 (NN7008-3545) (社内資料)
- 4) 第 3 相臨床試験 (NN7008-3543) (社内資料)
- 5) 第 3 相臨床試験 (NN7008-3568) (社内資料)
- 6) Elm T. et al, Haemophilia 2012;18:139-145
- 7) 血友病 A イヌにおける PK/PD (社内資料)

【文献請求先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)
受付：月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)
午前 9 時～午後 6 時

ノボエイト[®]及び NovoEight[®]は Novo Nordisk Health Care AG の商標登録です。

製造発売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

東京都千代田区丸の内 2-1-1

(報道発表用)

1	販売名	アドセトリス点滴静注用 50mg
2	一般名	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) (Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)) [JAN]
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中 ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) 55mg 含有
5	用法・用量	通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として3週間に1回 1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患 者の状態に応じて適宜減量する。
6	効能・効果	再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付。

貯 法：遮光保存。凍結を避け、2～8℃で保存。
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
 （使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

承認番号	薬価収載	販売開始
	20XX年YY月	20XX年YY月

抗悪性腫瘍剤／
 微小管阻害薬結合抗 CD30 モノクローナル抗体

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

アドセトリス[®]点滴静注用 50 mg（案）
 「タケダ」
 ADCETRIS[®]

プレントキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注

【警告】

1. 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、慎重投与¹⁾及び【薬物動態】の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
- (2) プレオマイシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

成分		1バイアル中の分量
有効成分	プレントキシマブ ベドチン（遺伝子組換え） ^{注2)}	55 mg ^{注3)}
添加物	トレハロース水和物	770 mg
	クエン酸水和物	2.3 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	61.7 mg
	ポリソルベート 80	2.2 mg
性状	白色～灰白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	
pH	約 6.6（日局注射用水 10.5 mL にて溶解時）	
浸透圧比 ^{注4)}	約 1（日局注射用水 10.5 mL にて溶解時）	

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
 注3) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50 mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5 mLで溶解した時に5 mg/mLとなる。
 注4) 日局生理食塩液に対する比

【効能・効果】

再発又は難治性のCD30陽性の下記疾患：
 ホジキンリンパ腫
 未分化大細胞リンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (2) 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設におい

て実施すること。

【用法・用量】

通常、成人には、プレントキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8 mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）1バイアルを日局注射用水10.5 mLで溶解した後、必要量を0.4～1.2 mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
- (3) 肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE（MMAE）の血中濃度が上昇するため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【警告】、慎重投与¹⁾及び【薬物動態】の項参照）
- (4) 本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休業、減量、中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

末梢神経障害

Grade ^{注5)}	処置
Grade 1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで休業する。回復した場合は、1.2 mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade 3（日常生活に支障がある）	投与中止する。
Grade 4（障害をきたす感覚ニューロパシー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパシー）	

好中球減少症

Grade ^{注5)}	処置
Grade 1（LLN未満1500/mm ³ 以上）又はGrade 2（1500未満1000/mm ³ 以上）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 3（1000未満500/mm ³ 以上）又はGrade 4（500/mm ³ 未満）	ベースライン又はGrade2以下に回復するまで休業する。回復後は、同一用法・用量で投与を再開する。

LLN：基準値下限

注5) GradeはNCI-CTCAE v3.0に基づく。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）
 - (2) 末梢神経障害のある患者〔末梢神経障害が増悪するおそれがある。〕（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照）
 - (3) 肝機能障害のある患者〔外国臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に

注1) 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

真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。また、MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。】（【警告】、＜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）

- (4) 重度の腎機能障害のある患者〔MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕（＜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）

2. 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシー、悪寒、悪心、呼吸困難、痒痒症、咳嗽、蕁麻疹、低酸素症等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (2) 好中球減少症やリンパ球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、ニューモシステス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

*in vitro*試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。また、MMAEはP-糖蛋白の基質である。【薬物動態】の項参照）

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プレオマイシン（プレオ）	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、プレオマイシンを含む併用化学療法（ABVD療法 ^{注6)} ）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた。 ^{1)~3)}

注6) ABVD：ドキソルビシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン

(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 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度のAUC _{0-∞} 及びC _{max} が34%及び25%増加した。 ⁴⁾ 本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

4. 副作用

＜国内臨床試験＞

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第I/II相試験では、20例中20例（100%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用（20%以上）は、リンパ球減少症15例（75%）、好中球減少症13例（65%）、白血球減少症13例（65%）、末梢性感覚ニューロパチー12例（60%）、貧血7例（35%）、疲労6例（30%）、鼻咽頭炎6例（30%）、LDH増加5例（25%）、発疹5例（25%）、食欲減退4例（20%）、悪心4例（20%）、ALT（GPT）増加4例（20%）、AST（GOT）増加4例（20%）、下痢4例（20%）及び上気道感染4例（20%）であった（承認時）。

＜外国臨床試験＞

外国における再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第II相試験

では、160例中146例（91%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、末梢性感覚ニューロパチー67例（42%）、悪心51例（32%）及び疲労48例（30%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用^{注7)}

1) 末梢神経障害（53%）

末梢性感覚ニューロパチー（42%）、末梢性運動ニューロパチー（9%）、錯感覚（5%）、脱髄性多発ニューロパチー（2%）、神経痛（1%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

2) 感染症（17%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3%）、敗血症（頻度不明^{注8)}）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

3) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明^{注8)}）

進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 骨髄抑制（21%）

好中球減少症（18%）、血小板減少症（5%）、貧血（4%）、リンパ球減少症（頻度不明^{注8)}）、発熱性好中球減少症（頻度不明^{注8)}）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照）

5) Infusion reaction（11%）

アナフィラキシー（頻度不明^{注8)}）、悪寒（4%）、悪心（3%）、呼吸困難（3%）、痒痒症（3%）、咳嗽（2%）、蕁麻疹（1%）、低酸素症（頻度不明^{注8)}）等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

6) 腫瘍崩壊症候群（0.6%）

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

7) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.6%）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 急性膵炎（頻度不明^{注8)}）

急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 劇症肝炎（頻度不明^{注8)}）、肝機能障害（4%）

劇症肝炎、ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、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等、適切な処置を行うこと。

10) 肺障害（頻度不明^{注8)}）

肺臓炎（0.6%）、呼吸不全（頻度不明^{注8)}）、肺浸潤（頻度不明^{注8)}）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明^{注8)}）、間質性肺疾患（頻度不明^{注8)}）、器質性肺炎（頻度不明^{注8)}）等の肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注7) 発現頻度は外国第II相試験結果に基づく。

注8) 外国第II相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満	頻度不明
1) 精神・神経系		頭痛、浮動性めまい	不眠症、味覚異常、知覚過敏、記憶障害	
2) 消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘	腹痛、口腔内痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、吐血、口内炎	
3) 呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻出血、鼻閉、肺塞栓症、咽喉絞扼感	
4) 血液/リンパ系			白血球減少症、リンパ節腫大	好酸球増加症
5) 皮膚	脱毛症、痒疹	発疹	皮膚乾燥、紅斑、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、痒疹性皮疹、尋麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹	
6) 眼			眼充血	
7) 代謝異常		食欲減退	高血糖	低リン酸血症
8) その他	疲労、筋肉痛、発熱	関節痛、悪寒、上気道感染、疼痛	筋痙攣、四肢痛、腫瘍フレア、背部痛、帯状疱疹、骨痛、筋骨格痛、末梢性浮腫、無力症、ほてり、潮紅、毛包炎、低血圧、頭痛、尿路感染、体重減少	LDH増加、ALP増加

発現頻度は外国第Ⅱ相試験結果に基づく。
外国第Ⅱ相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。[妊婦における使用経験はない。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8 mg/kgを3週に1回投与）と同程度の曝露量となる3 mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた。⁵⁾
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている。⁶⁾
- (3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験では、本剤3.6 mg/kgまでの用量が投与されている。本剤の過量投与時に認められた主な症状は、前立腺炎、発熱性好中球減少症、高血糖、敗血症性ショック疑いであり、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック疑いによる死亡例の報告もある。

9. 適用上の注意

(1) 溶解

1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5 mLを加えると、濃度5 mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明〜わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。

<必要量の計算>

必要量(mL) = 1.8 (mg/kg) × 体重※ (kg) / 5 (mg/mL)
※体重が100 kgを超える場合は100 kgとして計算する。

2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2~8℃（凍結させないこと）で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(2) 希釈

- 1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4~1.2 mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。
- 2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2~8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(3) 投与时

- 1) 本剤は点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。
- 2) 投与終了後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

10. その他の注意

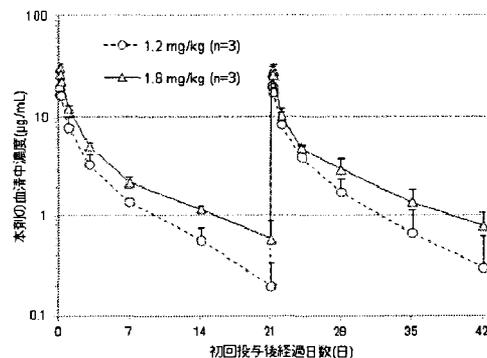
- (1) 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) 単回投与と毒性試験（ラット）及び反復投与と毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。
- (3) 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁷⁾

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者に本剤を点滴静注したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比は1.07~1.12及び0.94~1.08であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった。

本剤の血中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

投与量*	投与回数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2 mg/kg (n=3)	1	18.89 (34)	40.17 (29)	4.94 (41)
	2	20.31 (40)	44.94 (47)	5.06 (65)
1.8 mg/kg (n=3)	1	31.47 (9.6)	66.76 (1.5)	7.42 (49)
	2	29.60 (13)	71.42 (13)	7.29 (13)

幾何平均 (%変動係数)。
※本剤の承認用量は1.8 mg/kgを3週間に1回投与である（【用法・用量】の項参照）。

2. 分布^{4, 7, 8)}

本剤の定常状態における分布容積は6~10 Lであった。MMAEのヒト血漿蛋白に対する *in vitro* 結合率は68~82%であった。また、*in vitro* 試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された。

3. 代謝⁸⁾

in vitro 試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された。

4. 排泄⁴⁾

造血器腫瘍患者に本剤1.8 mg/kgを点滴静注したとき、投与後1週間までに投与量の約24%がMMAEとして尿糞中に排泄された（外国人のデータ）。

5. 腎機能障害患者⁴⁾

軽度から重度の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者（10名）に本剤1.2 mg/kgを投与したとき、重度の腎機能障害患者（3名）におけるMMAEのAUC及びC_{max}は腎機能正常患者より約1.9及び2.1倍高値であった（外国人のデータ）。

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計 (n=10)
	軽度 (n=4)	中等度 (n=3)	重度 (n=3)	
AUC _{0-∞}	0.85	1.09	1.90	1.16
C _{max}	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比。

腎機能障害 (クレアチニンクリアランス値): 軽度 (>50-80 mL/min)、中等度 (30-50 mL/min)、重度 (<30 mL/min)

6. 肝機能障害患者⁴⁾

軽度から重度の肝機能障害を有する造血器腫瘍患者（7名）に本剤1.2 mg/kgを投与したとき、肝機能障害患者におけるMMAEのAUC及びC_{max}は肝機能正常患者より約2.3及び1.7倍高値であった（外国人のデータ）。

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害			総計 (n=7)
	軽度 (n=1)	中等度 (n=5)	重度 (n=1)	
AUC _{0-∞}	3.51	2.21	1.77	2.29
C _{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比。

肝機能障害 (Child-Pugh分類): 軽度 (A)、中等度 (B)、重度 (C)

【臨床成績】

1. 国内臨床試験⁷⁾

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8 mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は以下のとおりであった。

国内試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (N=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (N=5)
完全寛解 (CR) n (%)	5 (56)	4 (80)
部分寛解 (PR) n (%)	1 (11)	1 (20)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	67% (29.9, 92.5)	100% (54.9, 100.0)

2. 外国臨床試験⁹⁾

<ホジキンリンパ腫（第Ⅱ相試験、SG035-0003試験）>

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者（自家造血幹細胞移植後）102例に本剤1.8 mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は以下のとおりであった。

<全身性未分化大細胞リンパ腫（第Ⅱ相試験、SG035-0004試験）>

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）58例に本剤1.8 mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は以下のとおりであった。

外国第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (N=102)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (N=58)
完全寛解 (CR) n (%)	34 (33)	34 (59)
部分寛解 (PR) n (%)	42 (41)	16 (28)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	75% (64.9, 82.6)	86% (74.6, 93.9)

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁰⁾

ブレンツキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAEと

抗CD30 IgG1型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体 (ADC) である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まずCD30発現細胞にADCが結合し、ADC-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によってMMAEが遊離することによって発現する。遊離したMMAEがチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される。

2. 抗腫瘍作用

(1) *In vitro*試験¹¹⁾

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L540cy細胞株及びCD30陽性未分化大細胞リンパ腫由来Karpas 299細胞株の増殖を阻害した。

(2) *In vivo*試験¹²⁾

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L428細胞株及びL540cy細胞株、又はKarpas 299細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）

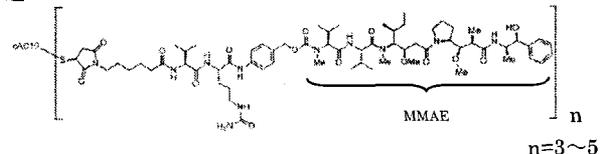
(Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination))

〔JAN〕

本質：ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3~5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン

(1-(6-[(2S)-1-((2S)-5-カルバモイルアミノ-1-[4-[(2S)-{(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ]-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル]-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]メチル)アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ)メチルフェニル)アミノ]-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ)-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基; C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅; 分子量: 1317.63)が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体 (cAC10) で、マウス抗ヒトCD30抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2分子及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ鎖) 2分子で構成される糖タンパク質である。

構造式:



【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【包装】

点滴静注用50 mg: 1バイアル

【主要文献】

- 1) Duggan DB et al.: J Clin Oncol., 21(4):607-14, 2003.
- 2) Martin WG et al.: J Clin Oncol., 23(30):7614-20, 2005.
- 3) Hoskin PJ et al.: J Clin Oncol., 27(32):5390-6, 2009.
- 4) ブレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績（社内）

- 資料)
- 5) プレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験 (社内資料)
 - 6) プレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験 (社内資料)
 - 7) プレンツキシマブ ベドチンの国内第 I / II 相試験成績 (社内資料)
 - 8) プレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績 (社内資料)
 - 9) プレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績 (社内資料)
 - 10) Katz J et al. : Clin Cancer Res. , 17(20) : 6428-36, 2011.
 - 11) プレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績 (In vitro試験) (社内資料)
 - 12) プレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績 (In vivo試験) (社内資料)

【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。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(平成25年12月19日薬事分科会)

厚生労働省医薬食品局審査管理課

希少疾病用医薬品指定品目

	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	プロプラノロール塩酸塩	乳児血管腫	マルホ株式会社	H25. 11. 15
2	ヒトC1インヒビター	遺伝性又は自然突然変異によるヒトC1インヒビター（C1 INH）欠損症患者における血管性浮腫発作の予防及び治療	ViroPharma Incorporated	H25. 12. 4
3	バンデタニブ	甲状腺癌	アストラゼネカ株式会社	H25. 12. 4
4	MEK162	<i>NRAS</i> 又は <i>BRAF</i> ^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫	ノバルティスファーマ株式会社	H25. 12. 4
5	LGX818	<i>BRAF</i> ^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫	ノバルティスファーマ株式会社	H25. 12. 4
6	ボスチニブ水和物	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病	ファイザー株式会社	H25. 12. 4
7	NPR-01	クローン病性瘻孔（外瘻（痔瘻を含む））	日本製薬株式会社	指定手続き中
8	JR-031	急性移植片対宿主病	日本ケミカルリサーチ株式会社	指定手続き中
9	モダフィニル	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気	アルフレッサファーマ株式会社	指定手続き中

(参考)

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1 制度の主旨

難病、エイズ等を対象とする医薬品や医療機器（以下、「医薬品等」という。）は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことにより十分にその研究開発が進んでいない状況にある。このため、国としてもこうした医薬品等について特別の支援措置を講じることとした。

2 制度の概要

厚生労働大臣は、企業からの申請に基づき、指定基準に合致するものを希少疾病用医薬品等として指定することができる。希少疾病用医薬品等として指定されたものについては、助成金の交付、税制措置、試験研究に関する指導・助言、税額控除、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。

なお、希少疾病用医薬品等の指定が、直ちに医薬品等としての製造販売承認（平成17年3月31日以前に承認申請された医薬品等については製造又は輸入承認をいう。）に結びつくものではない。

[指定基準]

- ① 本邦における対象患者数が5万人未満であること。
- ② 医療上、特にその必要性が高いこと。
- ③ 開発の可能性が高いこと。

(1) 助成金の交付

希少疾病用医薬品等の開発に係る経費の負担を軽減するため、独立行政法人医薬基盤研究所を通じて助成金の交付を行う。（平成23年度：6億4千7百万円の助成金を交付）

(2) 税制措置

希少疾病用医薬品等の試験研究費の15%相当額を増加試験研究費の控除限度額に加算（法人税の14%が限度）する。

(3) 指導・助言

独立行政法人医薬基盤研究所及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、希少疾病用医薬品等に関する試験研究について指導及び助言を行う。

(4) 優先的な治験相談及び審査

希少疾病用医薬品等に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるよう、他の医薬品等に優先して治験相談及び承認審査を行う。

(5) 再審査期間の延長

希少疾病用医薬品等に指定され、承認された医薬品等については、再審査期間を最長10年間（医療機器については最長7年間）に延長する。

希少疾病用医薬品等概要

名称	プロプラノロール塩酸塩
予定される 効能・効果	乳児血管腫
申請者名	マルホ株式会社
対象疾患に ついて	<p>乳児血管腫 (Infantile Hemangiomas:IH) は生後1~4週に出現し、1年以内に急速に増殖する良性血管腫瘍である。1歳を超えると通常退縮期に入り、発症後数年で自然消褪するが、病変の状態 [部位、大きさ、潰瘍化 (部位によらず) 等] によっては生命や重要感覚器官あるいは運動機能を脅かす可能性がある他、顔面及び手足などの露出部に生じる巨大病変は退縮後も永続的な外貌障害を引き起こし、患児及び保護者のQOLを著しく低下させる恐れがあるとされている (Frieden 1997)。</p> <p>IHの発症率は本邦では0.8% (血管腫・血管奇形診療ガイドライン第1版 2013) や1.7% (Hidano 1986) との報告がある。乳幼児では1% (Miyasaka 2006) との報告もある。なお、台湾では0.7%、欧米では8.7~10.1% (Tsai 1993, Bivings 1954, Jacobs 1976) と言われている。また、本剤の投与対象はIHの増殖期であり、通常、生後数週間~1歳までである。したがって、本邦における0~1歳児の人口とIH発症率から算出される約8,300~17,700人が本剤の投与対象患者数となり、5万人未満である。</p> <p>本邦における出生数104万人 (総務省統計局人口推計) ×0.8~1.7% (発症率) =約8,300~17,700人</p>
対象疾患に 対する本剤 の効能・効果 等について	<p><医療上の必要性></p> <p>現在、本邦においてIHを適応疾患として有する医薬品は無く、副腎皮質ステロイド等の薬物療法やレーザー療法、持続圧迫療法等の治療方法があるものの、安全性の問題やエビデンスの不足等、それぞれに課題が残されている。2008年に公表されたプロプラノロール経口剤の臨床試験報告 (Leaute-Labreze 2008) で乳児血管腫に対する優れた有効性が示されたことを契機に、国内外の医療現場においてプロプラノロール経口剤の適応外使用が広まる形となった。2011年に実施された第2回未承認薬・適応外薬開発要望の募集においても、日本小児耳鼻咽喉科学会からプロプラノロール経口剤の小児血管腫の開発要望書が提出されている。</p> <p><これまでの臨床試験成績及び開発状況></p> <p>M7031 (海外コード名: V0400SB、以下、本剤) は、フランスのPierre Fabre Dermatologieが開発したプロプラノロールの経口服液剤である。</p> <p>本剤の開発において、海外にてIHを対象とした臨床薬理試験及びPII/III試験の2試験が実施されている。欧州、北米、中南米、オセアニアにおいて2010年1月より実施されていたIHを対象としたPII/III試験によって、プロプラノロールのプラセボ群に比して有意に高い有効性が示され、また安全性に大きな問題が無いことが示された。</p> <p>なお、本剤は現時点では海外で承認を受けている国はないが、米国、オーストラリア、スイスにおいて希少疾病用医薬品に指定されており、上記の海外治療成績をもって欧米で承認申請が行われ、現在、承認審査中である。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名称	INN: ヒト C1 インヒビター 海外での商品名: CINRYZE
予定される 効能・効果	遺伝性又は自然突然変異による ヒト C1 インヒビター (以下、C1 INH) 欠損症患者における血管性浮腫発作の予防及び治療
申請者名	ViroPharma Incorporated (米国) 国内業務委託機関 (予定): パレクセル・インターナショナル・ ジャパン株式会社
対象疾患について	<p>C1 INH 欠損症患者では C1 INH タンパク又は機能性 C1 INH 活性のいずれかが欠損している。C1 INH 欠損症は、1 型 (量的欠損) 又は 2 型 (機能的欠損) に細分される遺伝性血管性浮腫 (以下、HAE) 又は後天性血管性浮腫 (以下、AAE) (例えば、C1 INH タンパクに対する自己抗体の存在) に分類することができる。C1 INH は、凝固系カスケードとともに接触系 (キニン・ブラジキニン) カスケードを調節するタンパクである。機能性 C1 INH 活性が欠損している患者は、皮膚又は粘膜にそう痒感を伴わない腫脹、又は衰弱するほどの激しい痛み (身体のあらゆる部分に生じ、同時に複数の箇所が生じうる) を伴う皮下及び粘膜下組織の腫脹を特徴とする血管性浮腫の再発性発作を起こしやすい。発現部位から他の部位に腫脹が広がる場合や真っ先に喉頭浮腫が起こる可能性があるため、血管性浮腫はしばしば緊急処置が必要となる場合もある。</p> <p>喉頭浮腫は生命を脅かす可能性があり C1 INH 欠損症の主要な致死的风险とされる。C1 INH 欠損症患者の半数が生涯で少なくとも 1 回は喉頭の発作を起こす (Weis, 2009)。顔面の発作は、極度の腫脹によって典型的には唇、眼瞼、及び舌に一時的な外観損傷を引き起こすという特徴がある (Nzeako et al., 2001)。顔面や頸部の発作を起こした患者は、浮腫が喉頭に及ぶリスクが高い。</p> <p>喉頭、頸部、顔面だけでなく、消化管、泌尿生殖器系、又は指・足指を含む四肢に腫脹が発現することがある。血管性浮腫の発作は、一般に 2~5 日間持続し、非常の激しい痛み、外観損傷、機能障害を引き起こすことがある (Zuraw, 2008; Nzeako et al., 2001)。消化器系に関しては嘔気、嘔吐、下痢を伴う重度の腹痛が生じ、緊急外科手術が必要と誤診されやすく、不要な手術が</p>

	<p>実施されて正常な虫垂や胆嚢を切除する結果となることがある (Weis, 2009)。</p> <p>HAE 患者の治療に関してコンセンサスの得られている国際的及び国内ガイドラインによると、HAE による C1 INH 欠損症の罹患率は世界的には 1 人/1 万人~1 人/15 万人の範囲と推測される。しかし、日本の罹患率は欧米に比べて低い。国内の C1 INH 欠損症の患者数は、少なくとも 52 例 (Iwamoto et al., 2011) から 132 例 (Yamamoto, et.al 2012) と報告されている。AAE は極めて稀 (罹患率は 1 人/10 万人~1 人/50 万人) で、結果として、疫学的研究及び臨床試験は、主に遺伝性の患者に集中して実施されている (Cicardi and Zanichelli, 2010)。</p> <p>包括的な情報は申請書添付資料に記載している。</p>
<p>対象疾患に対する本剤の効能・効果等について</p>	<p>1990年以降、本邦ではベリナート[®]P 静注用 500 (血漿由来の C1 INH濃縮製剤) の承認によりHAE発作の急性期治療が可能となっており、HAE及びC1 INH欠損症に詳しい本邦の医師によく知られている。本邦のベリナート[®]Pは病院内でのみ処方され冷蔵条件下での保管が必要である。発作の頻度が極めて少ない患者や生命を脅かす発作 (例えば喉頭など) の既往がない患者は、病院、応急処置、緊急治療室のような状況下で投与する必要はあるものの、急性期治療薬により適切に管理できると考えられる。しかし、本邦にも、頻回の再発性発作 (例えば、月2回以上) を繰り返す、又は生命を脅かす発作 (例えば、喉頭の発作、又は顔面や頸部に及ぶ発作) の既往があるC1 INH欠損症患者がおり、こうした患者にはアンメットメディカルニーズが存在する。こうした患者は頻りに病院の緊急治療室を受診する必要があるなど、急性期治療のみでは適切に管理することができない可能性がある。また、2008年以降の海外での使用経験によると、長期C1 INHタンパク補充療法を受けている患者のほとんど (81% [825/1020]、アメリカのデータ) は自己投与や自宅での投与を好み、室温で保管でき、血管性浮腫発作に対して予防及び治療の両方に使用できる薬剤を好む傾向にある。</p> <p>現在、本邦には血管性浮腫発作の予防及び治療の両方に対して承認されている製剤はない。発表文献から、本邦ではこれらの</p>

患者は、トラネキサム酸、抗線溶薬、合成タンパク質同化ステロイドのダナゾールにより適応外治療されていることが示唆されている。しかし、日本人 C1 INH 欠損症患者におけるこれら適応外薬の安全性データは十分ではない。また、これらの薬剤による治療は、重度の機能性 C1 INH タンパクの欠損という病態生理に対する根本的、直接的な対処とは言えない。

CINRYZE (ヒト C1 INH) は、C1 INH 欠損症患者での血管性浮腫発作の予防及び治療に安全且つ有効であることが立証されている世界で唯一の C1 INH タンパク補充療法である。これらの結果に基づき、CINRYZE (ヒト C1 INH) は、C1 INH 欠損症患者に対する C1 INH タンパク補充療法 (通常予防) について、米国、EU、オーストラリア、カナダ、インド、スイス及びイスラエルにおいて承認され、急性血管性浮腫発作の治療及び発作の短期予防について、EU、オーストラリア、インド、スイス及びイスラエルにおいて承認された。

C1 INH 欠損症患者の特定の集団 (例えば、血管性浮腫発作の予防及び治療が必要、自己投与や自宅での投与が必要など) のアンメットメディカルニーズを満たし、有効性及び安全性の立証された薬剤で、室温での保管や持ち運びが可能な薬剤の必要性は非常に高いと考える。

VIROPHARMA 社は医薬品医療機器総合機構 (以下、総合機構) と対面助言 (2013 年 2 月 15 日) を実施し、C1 INH 欠損症患者の血管性浮腫発作の予防及び治療の 2 つの適応症の取得を目的とした国内試験の実施に関する合意を得た。また、VIROPHARMA 社は、総合機構の指示に従い、自己投与や自宅での投与を希望する C1 INH 欠損症患者のための訓練を確実に実施することを予定している。計画中の国内臨床試験は、アンメットメディカルニーズが存在する C1 INH 欠損症患者の特定の集団にフォーカスする。

包括的な情報は申請書添付資料に記載している。

- (注)
1. 様式は A4 判とすること。
 2. 詳細についてさらに説明を要する場合には、別添として添付することは差し支えない。

希少疾病用医薬品等概要

名称	バンデタニブ (Vandetanib)
予定される 効能・効果	甲状腺癌
申請者名	アストラゼネカ株式会社
対象疾患について	<p>甲状腺悪性腫瘍を組織型で分類すると、分化癌（乳頭癌、濾胞癌）、低分化癌、未分化癌、髄様癌、悪性リンパ腫となる。</p> <p>甲状腺癌は乳頭癌が圧倒的に多く、続いて濾胞癌、髄様癌、未分化癌、悪性リンパ腫、その他の順である。2004年の統計によると、乳頭癌 92.5%、濾胞癌 4.8%、髄様癌 1.3%、未分化癌 1.4%であった。</p> <p>甲状腺癌の国内患者数は 2011 年度の厚生労働省の患者調査によると、総患者数は 29,000 とされている。</p> <p>切除不能な局所進行又は転移性の甲状腺癌に対しては、現時点では本邦において有効な治療薬が存在しないのが現状であるが、欧米ではバンデタニブ (CAPRELSA)、さらに米国では cabozantinib (Cometriq) が、甲状腺髄様癌の適応を取得している。そのため、経口投与が可能で長期間にわたって病勢進行を遅らせる薬剤が本邦にあれば、これらの患者にとって臨床的ベネフィットは高いと考えられる。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>VEGFR、EGFR、及び RET は、甲状腺癌の発病において生物学的に重要なシグナル伝達に関わる受容体チロシンキナーゼであり、バンデタニブは小分子の VEGFR、EGFR 及び RET 受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。この3つを介するシグナル伝達経路を阻害すること、特に RET のシグナル伝達経路を阻害することが、甲状腺癌患者において、臨床的ベネフィットをもたらす可能性がある。</p> <p>海外においては、バンデタニブの臨床試験として、固形腫瘍患者を対象とした第 I 相試験及び、甲状腺髄様癌患者を対象とした第 II 相試験が実施され、切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者を対象とした海外第 III 相試験では、統計学的に有意な有効性のベネフィットが認められた。これらの結果を基に、米国、欧州、及びカナダ等において甲状腺髄様癌に対する承認を取得している。</p> <p>国内においては、海外第 III 相試験への日本人甲状腺髄様癌患</p>

者の組み入れはなかったが、日本人甲状腺髄様癌患者を対象に第Ⅰ/Ⅱ相試験を現在実施中であり、追加のエビデンスが得られる予定である。

局所進行/転移性甲状腺乳頭癌又は濾胞性甲状腺癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、バンデタニブ 300 mg/日の有用性が示唆されたことから、甲状腺分化癌についても適応症を追加する予定であり、現在、分化癌及び低分化癌患者（日本人患者を含む）を対象とした第Ⅲ相国際共同試験を計画中である。以上より、局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者、及び局所進行又は転移性甲状腺乳頭癌又は濾胞性甲状腺癌患者を対象とした臨床試験において、バンデタニブの有効性のベネフィットが認められていることから、国内においてもバンデタニブを甲状腺癌の治療薬として開発することは、甲状腺癌患者数が極めて少なく、治療選択肢もない現状から、医療上のニーズに応えるものであり、その意義は極めて高いと考えられる。

希少疾病用医薬品等概要

<p>名称</p>	<p>開発記号 MEK162 医薬品一般的名称 (JAN) : 未収載 国際一般名 (INN) : 未収載</p>
<p>予定される 効能・効果</p>	<p>NRAS 又は BRAF^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫</p>
<p>申請者名</p>	<p>ノバルティス ファーマ株式会社</p>
<p>対象疾患について</p>	<p>悪性黒色腫は、メラニン色素を産生する細胞であるメラノサイトが癌化して生じる腫瘍であり、進行が最も早い悪性腫瘍の1つである。公益財団法人がん研究復興財団（2012）の報告によると、2011年の日本人の皮膚癌による死亡数は1453名、うち悪性黒色腫による死亡数は649名であり、皮膚癌による死亡の45%を悪性黒色腫が占めていた。</p> <p>悪性黒色腫では、細胞の増殖、分化、及び生存に関与する主要なシグナル伝達経路であるRAS/RAF/MEK/ERK経路のシグナル伝達異常が報告されており、本経路の異常は、RAS及びRAFの1つであるNRAS及びBRAFの活性化突然変異などから生じ、細胞の形質転換及び無秩序な細胞増殖を引き起こすことが明らかとなっている。</p> <p>平成23年患者調査から、日本人の悪性黒色腫の総患者数は約5000人と推定される。日本人の悪性黒色腫患者のうち、NRAS又はBRAF変異陽性患者の頻度は約35%と推定されたことから、NRAS又はBRAF変異陽性の日本人悪性黒色腫の患者数は約1750人と推定された。</p> <p>国内では、悪性黒色腫に対してダカルバジン以上の効果を示す治療薬はない。また、NRAS変異陽性の悪性黒色腫患者に対しては、ダカルバジン及びIpilimumabを含めて有用性が認められた治療薬は国内外でなく、NRAS変異陽性の悪性黒色腫は、BRAF変異陽性又は遺伝子変異のない悪性黒色腫と比べて予後不良であることから、新たな治療法の開発が求められている。BRAF変異陽性の悪性黒色腫患者に対しては、Vemurafenib、Dabrafenib及びTrametinibが海外で承認され、欧米ではBRAF変異陽性の悪性黒色腫患者に対する治療が大きく進歩しているが、これらの阻害剤の単剤投与でのPFS中央値は4.8～5.3ヵ月で、さらなる治療成績の向上が求められており、BRAF阻害剤とMEK阻害剤の併用投与が有望と報告されている。さらに、Vemurafenib及びDabrafenibなどのBRAF阻害剤では、皮膚扁平上皮癌及びケラトアクトーマを含む二次発癌が問題となっている。</p>

<p>対象疾患に対する本剤の効能・効果等について</p>	<p>以下の理由から、効能・効果を「<i>NRAS</i> 又は <i>BRAF</i>^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫」として、希少疾病用医薬品指定申請するものである。</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEK162 は、<i>NRAS</i> 及び <i>BRAF</i> の下流に位置する MEK を強力に阻害する薬剤であり、非臨床試験では、<i>NRAS</i> 又は <i>BRAF</i> 変異陽性のヒト悪性黒色腫細胞株において、ERK のリン酸化阻害作用及び <i>in vitro</i> で細胞増殖抑制作用を示し、<i>in vivo</i> 異種移植マウスモデルでも腫瘍の増殖を抑制した。 • MEK162 の <i>BRAF</i> 又は <i>NRAS</i> 変異陽性で切除不能の局所進行性又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 (CMEK162X2201) 成績では、<i>NRAS</i> 変異陽性患者 31 名中 7 名が PR、13 名が SD と判定され、奏効率は 22.6%、疾患コントロール率は 64.5% であり、PFS の中央値 (95%信頼区間) は 3.65 (2.53~5.36) カ月であった。また、本試験での MEK162 に対する忍容性は良好であった。<i>NRAS</i> 変異陽性の悪性黒色腫に対してダカルバジンの PFS を評価した報告はないが、<i>BRAF</i> 変異を有する治療歴のない切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対するダカルバジンの PFS は 1.6~2.7 カ月であった。<i>NRAS</i> 変異陽性の悪性黒色腫は、<i>BRAF</i> 変異陽性の悪性黒色腫と比べて予後不良であること、海外第 II 相臨床試験に登録された被験者の 78% が悪性黒色腫に対する前治療歴があったことを考慮すると、<i>NRAS</i> 変異陽性患者に対する海外第 II 相臨床試験の治療成績は非常に有望と考えられる。 • MEK162 と <i>BRAF</i> 阻害剤である LGX818 を併用投与した海外第 Ib/II 相臨床試験 (CMEK162X2110) 成績では、用量漸増試験での結果ではあるが、<i>BRAF</i> 阻害剤治療歴のない <i>BRAF</i> 変異陽性の悪性黒色腫患者に対して、8 名中 1 名が CR、6 名が PR と判定され、奏効率は 87.5% であった。治療歴のない <i>BRAF</i> 変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対する Vemurafenib の奏効率が 48% であることを考慮すると、本試験の成績は非常に有望と考えられる。 • <i>NRAS</i> 変異陽性で切除不能な局所進行性又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、MEK162 とダカルバジンを比較する第 III 相臨床試験 (CMEK162A2301) が実施中である。また、<i>BRAF</i> 変異陽性で切除不能な局所進行性又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、MEK162 と LGX818 の併用投与及び LGX818 の単剤投与を、それぞれ Vemurafenib 投与と比較する第 III 相臨床試験 (CMEK162B2301) が 2013 年 9 月から海外で実施中であり、国内からも 2013 年 10 月頃より参加予定である。
------------------------------	--

希少疾病用医薬品等概要

<p>名称</p>	<p>開発記号 LGX818 医薬品一般的名称 (JAN) : 未収載 国際一般名 (INN) : 未収載</p>
<p>予定される 効能・効果</p>	<p><i>BRAF</i>^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫</p>
<p>申請者名</p>	<p>ノバルティス ファーマ株式会社</p>
<p>対象疾患について</p>	<p>悪性黒色腫は、メラニン色素を産生する細胞であるメラノサイトが癌化して生じる腫瘍であり、進行が最も早い悪性腫瘍の1つである。公益財団法人がん研究復興財団 (2012) の報告によると、2011年の日本人の皮膚癌による死亡数は1453名、うち悪性黒色腫による死亡数は649名であり、皮膚癌による死亡の45%を悪性黒色腫が占めていた。</p> <p>悪性黒色腫では、セリン・スレオニンプロテインキナーゼである <i>BRAF</i> の変異が特に多く認められる。<i>BRAF</i> は、低分子量グアノシン三リン酸分解酵素である RAS/RAF/MEK/ERK 経路のメンバーであり、通常、正常な細胞増殖及び生存に関与している。<i>BRAF</i> 変異のほとんどは600番目のアミノ酸であるバリンのグルタミン酸への置換であり (V600E 変異)、野生型プロテインキナーゼと比較して活性が500倍に増加している。<i>BRAF</i> 変異陽性の悪性黒色腫では、この変異により下流のシグナル伝達が恒常的に活性化され、無秩序な細胞増殖及び生存が生じている。</p> <p>日本人の悪性黒色腫の総患者数は約5000人と推定され、希少疾病に該当する。なお、<i>BRAF</i> 変異陽性の悪性黒色腫の日本人患者数は約1500名と推定される。</p> <p>外科的切除が適応とならない悪性黒色腫患者では薬物療法が適応される。現在、国内ではダカルバジンが標準治療とされているが、その治療成績は満足できるものではない。また、欧米では Ipilimumab 及び Vemurafenib により、治療が大きく進歩しており、さらに最近 Dabrafenib 及び Trametinib が承認され、治療選択肢が増えていくが、これらの有効性も十分とはいえず、新たな薬剤の開発が求められている。</p>
<p>対象疾患に対する本剤の効能・効果等について</p>	<p>以下の理由から、効能・効果を「<i>BRAF</i>^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫」として、希少疾病用医薬品指定申請するものである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 非臨床試験では、LGX818 は強力かつ持続的な RAF/MEK/ERK 阻害作用により <i>BRAF</i> V600E ヒト黒色腫異種移植腫瘍を退縮させる

ことが示唆されている。また、LGX818+MEK162 併用では、*in vitro* 及び *in vivo* 試験成績で、それぞれの単剤投与と比較して、*BRAF* 変異陽性黒色腫に対するより強力な腫瘍増殖抑制や再発遅延効果が示されている。

- 予備的な有効性の臨床成績では、*BRAF* 阻害剤治療歴のない *BRAF* 変異陽性の悪性黒色腫患者における奏効率は、LGX818 単剤は 58%、LGX818+MEK162 併用は 87.5%であり、標準療法であるダカルバジン（奏効率 15~25%）を大きく上回することは十分に期待できる。さらに、欧米で承認されており、国内で開発中の *BRAF* 阻害剤である Vemurafenib 及び Dabrafenib の同様の患者層における奏効率がそれぞれ、48%及び 50%であることを踏まえても、これらの成績は非常に有望と考えられる。また、同様の患者層における PFS 中央値は、ダカルバジンは 1.6~2.7 ヶ月、Vemurafenib は 5.3 ヶ月、Dabrafenib は 5.1 ヶ月と報告されているが、LGX818 単剤の予備的な有効性の臨床成績では、これらを上回る 7.1 ヶ月であった。LGX818 と MEK 阻害剤である MEK162 の併用の成績は得られていないものの、単剤の予備的成績をさらに上回る可能性もあると考える。
- LGX818 と MEK162 の併用投与によって、単剤ごとの投与と比較して安全性プロファイルの悪化を示唆する知見は認められておらず、同等又はより良好であることも期待できる。LGX818 単剤の第 I 相臨床試験における皮膚扁平上皮癌及びケラトアkantoma の発現頻度はいずれも 3.7%（54 名中 2 名）で、他の *BRAF* 阻害剤に比べ低く、LGX818+MEK162 併用の第 I 相臨床試験では、これらの有害事象は認められていない。また、発熱、及び光線過敏症も同様であった。
- 海外で実施中である LGX818 単剤の第 I 相臨床試験に本年 6 月より日本も参加し、日本人患者における LGX818 単剤投与の薬物動態、耐容性及び安全性に関する情報を収集している。
- *BRAF* 変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫患者に対する LGX818 単剤、LGX818+MEK162 併用の有効性及び安全性を Vemurafenib と比較する国際共同第 III 相臨床試験を 2013 年 9 月から海外で実施中であり、日本も 2013 年 10 月頃より参加する予定である。

希少疾病用医薬品等概要

名称	ボスチニブ水和物 (Bosutinib Hydrate)
予定される 効能・効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病
申請者名	ファイザー株式会社
対象疾患について	<p>白血病は急性リンパ性白血病 (ALL), 急性骨髄性白血病 (AML), 慢性リンパ性白血病 (CLL), 慢性骨髄性白血病 (CML) の4つに大別される。細胞学的には急性白血病は未熟な芽球が増加した白血病であり, 慢性白血病は分化成熟し, ある程度の機能を有する細胞が増加した白血病である。</p> <p>CMLは骨髄増殖疾患のなかで最も一般的な疾病であり, 白血病全体の20%を占める。世界的にみても, 発生頻度は10万人あたり1~1.5人程度とされ人種間では差はみられない¹。各種白血病の構成比に関しては, 年度ごとで大きな変動はなく, 一定の比率で推移していると考えられている。</p> <p>2005年, 2008年および2011年に実施された厚生労働省患者調査によると, 白血病の患者数は2005年に約24,000人, 2008年に約29,000人, 2011年には約30,000人と報告されており, 近年増加傾向にある²。白血病の患者数を2011年の厚生労働省患者調査に基づき約30,000人とし, 上述した白血病の構成比 (全体の20%がCML) を適用すると, CMLの患者数は約6,000人となる。一方, Decision Resources社によるCMLに関するレポートによると, 本邦におけるCMLの患者数は2009年では5,760人であり, 2013年には6,490人になることが予想されている³。</p> <p>以上の調査より, CML患者数は国内で6,000~6,500人程度であり, Social Survey Research Information Co., Ltd で実施した市場調査⁴より, 初発治療のCML患者が2次治療に移行する割合は約30%, 3次治療に移行する割合は約10%弱であることを勘案すると本剤の対象となる2次治療に移行するCML患者数は国内で1,800~1,950人, 3次治療に移行する患者数は600~650人弱と推定される。</p> <p>現在, 実地医療において多くのCML患者は最も早く承認された選択的Bcr-Abl TKIであるイマチニブ (2001年承認) による治療を受けている。しかし, 1次治療で十分な治療効果が得られないイマチニブ抵抗性の患者が15%~25%存在し, また, 一度は治療効果が得られても, 治療開始6~18ヵ月後に15%~25%の患者に再発が認められることも報告されている⁵。加えて, イマチニブが有するc-kitの抑制作用に起因すると考えられる副作用によりイマチニブ不耐容となる患者が存在する。以上のことから, イマチニブ抵抗性または不耐容のCMLに対する新たな治療選択肢として, イマチニブとは作用機序や安全性プロファイルの異なる治療薬の必要性は高いと考えられる。</p>

	<p>2009年にダサチニブおよびニロチニブがイマチニブ抵抗性または不耐容のCMLに対する適応を取得し、2次治療の選択肢となっている。しかし、イマチニブ抵抗性または不耐容のCP CML患者に対する両剤の有効性は細胞遺伝学的大寛解 (major cytogenetic response : MCyR) 率で50%未満、APおよびBP CML患者に対する有効性は血液学的大寛解 (major hematologic response : MHR) 率で60%~70%であり^{6,7}、2次治療に対する医療上のニーズは未だ満たされていない⁸。さらに、ダサチニブおよびニロチニブは高い有効性を示す一方、骨髄抑制または体液貯留などの副作用が強いことが知られており、加えてニロチニブの適応は慢性期と移行期に限られ、1日2回の投与が必要であり、膵炎の既往のある患者や糖尿病患者への使用に制限があることを考慮すると、それらの制限を補完することのできる2次および3次治療薬のニーズは高いと考えられる。</p> <p>また、2010年にニロチニブ、2011年にダサチニブが1次治療としての適応を取得したことから、昨今、ダサチニブおよびニロチニブの1次治療としての使用が増加しており、最近CMLと診断された患者においてはさらにその割合が増加している。以上のことから、1次治療としてニロチニブあるいはダサチニブを使用した場合、これら薬剤の抵抗性または不耐容のCMLに対する2次治療以降の新たな治療選択肢が求められている。</p> <p>以上、複数の有効なCML治療薬が開発され医療現場で使用されているものの、特に2次治療および3次治療以降は、いまだ新たな治療法に対するメディカルニーズは高いといえる。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>ボスチニブ (開発番号 : SKI-606/PF-05208763) は、4-アニリノキノリン-3-カルボニトリル基を有する経口投与剤であり、SrcおよびAblチロシンキナーゼを選択的に阻害する。非臨床薬理試験にて様々なキナーゼアッセイおよび細胞系アッセイを用いてボスチニブの効力および選択性を検討した結果、ボスチニブはSrcおよびAblチロシンキナーゼに対して選択的で、かつ強力な阻害剤であることが示された。また、国内および外国臨床試験において、ボスチニブは、イマチニブ抵抗性または不耐容のCML患者およびイマチニブに加えてダサチニブまたはニロチニブのいずれかの投与に抵抗性または不耐容であったCML患者に対して、有効性を示した。安全性においては、下痢、発疹、肝機能検査値の上昇が多く認められたが、発現した事象の多くは休薬、用量減量および適切な処置により管理可能であった。非臨床試験においてもc-KITおよびPDGFRに対する阻害作用が既存のTKIより低いことが確認されており、骨髄抑制および体液貯留に起因する副作用の発現率が既存のTKIより低く、既存のTKIとは異なる安全性プロファイルを持つ薬剤であるといえる。</p> <p>以上、ボスチニブは、2次治療に加えて3次治療以降の成績を含む既治療のCMLに対する有効性と、適切に管理することで忍容可能な既存薬と異なる安全性を有していることから、前治療薬に抵抗性または不耐容のCMLの治療薬として承認申請を実施する予定である。</p>

	<p>なお、米国では2012年9月4日に「前治療に抵抗性または不耐容の慢性期、移行期もしくは急性転化期のフィラデルフィア染色体陽性 (Ph+) 慢性骨髄性白血病成人患者の治療」の適応症で承認され、欧州では2013年3月27日に「1剤以上のチロシンキナーゼ阻害薬により治療を受けたことがあり、またイマチニブ、ニロチニブおよびダサチニブが適切な治療選択肢であると考えられない慢性期、移行期および急性転化期の Ph+ 慢性骨髄性白血病の成人患者の治療」の適応症で承認された。</p>
--	--

参考文献

- 1) 押味和夫 監修『WHO 分類第 4 版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学』
中外医学社 2009 年
- 2) 厚生労働省「平成 17・20・23 年度 患者調査の概況」：
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167>
- 3) Strategic overview of chronic and acute leukemias: expert insights, patient populations, R&D pipeline, and brand sales July 2010. Decision Resources.
- 4) 慢性骨髄性白血病 (CML) に関する調査 Report 2013 年 4 月.
Social Survey Research Information Co., Ltd.
- 5) Shah NP. Medical management of CML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 371-5.
- 6) Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2006; 354(24): 2531-41.
- 7) Kantarjian HM, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med 2006; 354(24): 2542-51.
- 8) Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia: a review of tyrosine kinase inhibitors. Cancer 2011; 117(5): 897-906.

希少疾病用医薬品等概要

名称	NPR-01
予定される効能・効果	クローン病性瘻孔（外瘻（痔瘻を含む））
申請者名	日本製薬株式会社
対象疾患について	<p>【疾患概要】</p> <p>クローン病は、主として若年者（10歳代後半～20歳代）に発症する原因不明の肉芽腫性炎症性疾患で、日本では難病に指定されている。小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない。</p> <p>クローン病は持続する全層性炎症を特徴とするため、腸管の狭窄や閉塞、瘻孔（内瘻・外瘻）形成、膿瘍、出血、肛門周囲病変（痔核、痔瘻、肛門周囲膿瘍）といった腸管合併症を高率にきたす。</p> <p>瘻孔はクローン病の病態を最も特徴的に表す合併症で、裂溝から全層性炎症、腸管外への炎症波及により隣接臓器との交通をきたした状態を示す。</p> <p>瘻孔のうち、体表（皮膚）と交通したものを外瘻、隣接臓器（腸管同士、膀胱、尿管など）と交通したものを内瘻と呼ぶ。</p> <p>クローン病に特徴的な合併症である肛門周囲病変の痔瘻は、多発する二次口と複数の瘻管を持つ複雑痔瘻が多く、二次口は肛門周囲のどの位置にも生ずる。潰瘍底が肛門括約筋まで達し、感染が括約筋や周囲の坐骨直腸窩に広がり難治性痔瘻となり、難治性痔瘻は腸管病変と同様に再発・再燃を繰り返し、手術治療を要することも多い。</p> <p>【患者数】</p> <p>クローン病の平成22年度医療受給者証交付件数は31,652人が登録されており、人口対10万人の罹患率は1.4人、有病率は25.6人、家族内発症は1.5%（平成21年～22年度の医療受給者証交付件数より推定）であった。平成23年度医療受給者証交付件数は34,721人が登録されている。</p> <p>また、文献などからクローン病患者におけるクローン病性瘻孔（外瘻・痔瘻）の発症率は約41.8%と推定され、クローン病患者約35,000人のうちの「約14,600人」が、本剤の対象となるクローン病性瘻孔（外瘻・痔瘻）患者と推定される。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>クローン病性瘻孔（外瘻・痔瘻）に対する現在の薬物治療は瘻孔閉鎖率も低く、重大な副作用が生じる可能性が高いこと、投与に関する患者の負担が大きいこと、さらに継続投与を行うことで効果が減弱することなどが指摘されており、安全で効果の高い薬剤の開発が望まれている。</p> <p>また、クローン病性瘻孔（痔瘻）の治療の第一選択肢はシートン法であるが、対症療法であるため、クローン病性瘻孔（痔瘻）の根治治療の開発が望まれている。</p> <p>近年、クローン病性瘻孔の根治術として、自己脂肪由来幹細胞の用いた治療法がヨーロッパや韓国で報告されている。本治療法は、自己の脂肪組織から分離・培養された自己脂肪由来幹細胞を投与することで長期にわたり効果が得られることから、クローン病性瘻孔の新たな根治治療薬として期待されている。</p> <p>本剤は、韓国アンテロジェン社からの技術導入品であり、韓国で2008年にオーファン医薬品指定を受け、2012年1月にクローン病性瘻孔に対する治療薬として承認を得ている（販売名：Cupistem[®]、韓国開発時の名称：Adipoplus）。</p> <p>韓国における臨床試験において、主要評価項目である投与8週間後の瘻孔の完全閉鎖率は、81.8%（27/33例）、投与12ヶ月後は、79.31%（23/29例）であった。また、安全性に関して、有害事象発生率は81.40%であったが、術後疼痛（60.47%）、肛門痛（18.61%）、肛門出血（6.98%）など、いずれも本剤との因果関係が認められた有害事象はなかった。</p> <p>本剤は、クローン病性瘻孔（外瘻・痔瘻）の改善が長期にわたり見られない患者、治療に難渋している患者に対し、クローン病性瘻孔（外瘻・痔瘻）の治療に新たな治療の選択肢を提供するとともに瘻孔の根治が期待できる画期的な治療薬であると考えられる。</p> <p>[薬事戦略相談（対面助言）] 2013年5月27日（品質） 2013年6月28日（非臨床）</p>

⑤ 希少疾病用医薬品の概要

名称	JR-031
予定される効能又は効果	急性移植片対宿主病
申請者名	日本ケミカルリサーチ株式会社
対象疾患について	<p>同種造血幹細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）は、再生不良性貧血、骨髄異型性症候群をはじめとする骨髄不全症候群や白血病、悪性リンパ腫などの造血器悪性疾患に対する有効かつ根治的な治療として広く行われている。急性移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）は、この移植に伴う主要な合併症の一つであり、患者の予後に多大な影響を及ぼす問題である。GVHDを予防するための適切な免疫抑制療法を行わなかった場合、ほとんどの患者で重症の急性GVHDを発症する。このため、同種造血幹細胞移植を行う際には、GVHDの予防措置が講じられるが、それでも約35%の患者に治療が必要な急性GVHD（グレードⅡ以上）が発症する。また、発症した場合、副腎皮質ステロイド剤による初期治療が行われるものの、約半数の症例では無効であり（標準治療抵抗性急性GVHD）、これに対する確立された治療法はない。国内では、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン点滴静注用25mg）が承認されているが、過度の免疫抑制による感染症の併発などが多いと言われている。標準治療抵抗性急性GVHDの非再発死亡率は70%に上ると言われている。</p> <p>なお、本邦における2011年度の自家移植を除く同種骨髄移植は、末梢血幹細胞移植と臍帯血移植を合わせると3,395名に実施されており、治療が必要な急性GVHD患者は約1,200名と見積もられる。自家移植を除く同種骨髄移植は増加傾向にあるものの、患者数は蓄積するものではないため、本剤の治療対象となる患者総数は1,000名から1,500名程度と見積もられる。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>本薬（JR-031）はヒト骨髄液から分離し、拡大培養することによって得られるヒト間葉系幹細胞（human mesenchymal stem cell: hMSC）である。hMSCは、骨髄などに僅かに存在する未分化の細胞であり、骨、軟骨、筋や脂肪を含むほとんどの中胚葉系の組織に分化する多能性を有することが知られている。それ以外にもhMSCには多様な作用があり、T細胞活性化レベルを低下させ、同種異系間の免疫反応を抑制する免疫調節作用を持つこと、hMSC自身は免疫原性が低いことなどが知られている。</p> <p>2004年、Le Blancらは、非血縁者からの末梢血幹細胞移植（HLA3/6一致）を受けた後、重篤な（グレードⅣ）急性GVHDを発症し、標準的なステロイド治療をはじめ、あらゆる治療に反応しなかった小児患者に、母親の骨髄由来hMSCを投与し、著明な改善を見たと報告した。さらに、2006年のアメリカ血液学会での報告では、症名数は40名となっており、28名に改善（19名では症状の完全消失）を認めている。</p> <p>こうした知見を基に、日本ケミカルリサーチ株式会社の間葉系幹細胞の培養技術導入元であるOsiris社でも、間葉系幹細胞（Prochymal）を用いて、GVHDを対象とした治療薬の開発を行っている。Osiris社は、いくつかの治験を実施した結果、まず、</p>

	<p>小児において高い反応性が示されたことから、小児を対象とした承認申請を行い、2012年5月にカナダにおいて、同年6月にニュージーランドにおいて承認を取得した。また、現在、米国、欧州においてオーファン指定を受け、スイスにおいては優先審査の指定を受け、開発中である。</p> <p>日本ケミカルリサーチ株式会社は、国内において間葉系幹細胞の製造技術を確立して治験薬を製造し、2008年から実施したGVHDに対する第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果、良好な成績が得られたことから、更に第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施中であり、これらの結果を併せて、製造販売承認申請を行う予定である。</p>
--	---

希少疾病用医薬品等概要

名称	モダフィニル/Modafinil
予定される 効能又は効果	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気
申請者名	アルフレッサ ファーマ株式会社 代表取締役社長 岩谷 健一郎
対象疾患について	別添（１）のとおり
対象疾患に対する 本剤の効能・効果等 について	別添（２）のとおり

対象疾患について

1) 特発性過眠症の病態について

特発性過眠症は、睡眠障害国際分類第2版（ICSD-2：2005年）では、ナルコレプシーと同じ中枢性過眠症群に分類されているが、その病因は特定されていない。

特発性過眠症の日中の過度の眠気（EDS）は、ナルコレプシーに伴うEDSと比べると症状の重症度は低い、ナルコレプシーと異なり数時間以上遷延し、社会生活に大きな制限を伴う。また、睡眠発作が作業中の事故の原因となったり、覚醒後に錯乱状態（睡眠酩酊）がみられたり、目覚まし時計だけでは覚醒することができないことなどが知られている。このため職場・学校での能力低下、低収入、失業などの多大な社会的不利益を被っていることが多い。さらに、一日15～6時間の睡眠が数ヵ月持続する重症例もみられ、日常生活に必要な身体機能の低下を含めQOLの著しい障害が生じている。

このように特発性過眠症は日常生活に著しい影響を及ぼすことから、重篤性のある疾患と考えられる。

2) 対象患者数について

厚生労働省の平成23年度患者調査において、特発性過眠症は「過度の傾眠〔過眠症〕」に分類されている可能性が最も高いが、患者数は0千人である。また、情動脱力発作を伴わないナルコレプシーに特発性過眠症が含まれる可能性もあるが、情動脱力発作を伴わないナルコレプシーはナルコレプシー患者の10～50%という報告もあり、この場合の患者数は「ナルコレプシーおよびカタプレキシー」（患者数2千人）の10～50%としても0.2～1千人であり、さらに、「睡眠障害、詳細不明」（患者数8千人）に分類されているか否かは不明であるが、この8千人を加えたとしても8.2～9千人である。

また、専門家によるアンケート結果や文献情報より、特発性過眠症の患者数は希少疾患に指定されたナルコレプシーよりも少ないと報告されている。

以上より、本邦における特発性過眠症の患者数は5万人には満たず、その希少性が推測される。

対象疾患に対する本剤の効能・効果等について

1) 医療上の必要性について

特発性過眠症は過眠症状を呈することから、治療は経験的にメチルフェニデートやペモリンなどの中枢神経刺激薬を用いた対症療法が行われている。しかしながら、国内ではメチルフェニデートは、適応がナルコレプシーのみであり、適正使用のための厳しい制限があるため、特発性過眠症に処方することはできない。ペモリンは「ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」の適応を有し、国内で唯一特発性過眠症に使用可能な薬剤であるが、海外では重篤な肝障害による死亡例が報告されており、安全性上の問題が指摘されている。一方、本剤はナルコレプシーを対象とした国内使用成績調査において致死的な肝障害の報告はない。

また、睡眠障害国際分類初版(ICSD:1990年)ではナルコレプシーと診断されていた患者のうち、MSLTのREM睡眠期(SOREMP)が2回未満であった患者が、ICSD-2では「長時間睡眠を伴わない特発性過眠症」に分類されることになったため、保険適応内での治療を受けられないといった不利益を被っており、医療現場から本剤の特発性過眠症に対する効能追加が強く要望されている。

2) 作用機序

本剤は覚醒促進作用を有する薬剤であり、その化学構造は類似の覚醒作用を有する既存の薬剤(メチルフェニデート、ペモリン)と異なる。覚醒作用機序の詳細は明らかではないが、主として視床下部及びその近傍を作用点とするものと考えられ、またドパミントランスポーターにも弱い親和性を有している。薬理作用的には γ -アミノ酪酸(GABA)の遊離を抑制すると共にグルタミン酸及びヒスタミンの遊離を増大させ、視床下部におけるGABA系の抑制は結節乳頭核を脱抑制させ、ヒスタミン神経系の興奮を発現すると推定される。また、各種拮抗薬を用いた検討から、GABA系に対する抑制作用の発現過程において、ノルアドレナリン及びセロトニン神経系の関与が示唆されている。

3) 海外での承認状況

海外では「ナルコレプシーに伴うEDS」に対する治療薬として現在32カ国で承認されており、米国では「ナルコレプシーに伴うEDS」に加え、「閉塞性睡眠時無呼吸症候群及び交代勤務睡眠障害に伴う過度の眠気」に対する効能が追加されている。

特発性過眠症に対する適応は、フランスをはじめとして、これまで欧州を含む9カ国で承認されていた。しかしながら、欧州連合加盟国では、欧州医薬品庁(EMA)による本剤の適応症の見直しが行われ、ナルコレプシー以外の効能の削除勧告が2011年1月に決議された結果、本剤の適応症は「ナルコレプシーに伴うEDS」のみとなった。その結果を受け、現在特発性過眠症に対する適応を取得している国は、メキシコ、イスラエルの2カ国のみである。なお、特発性過眠症の適応が削除されたのは、比較対照臨床試験における特発性過眠症の例数が6例(うち2例はOSAS)と限定されているため十分な評価がなされておらず、更なる臨床試験で検討されるべきとされたためであり、有効性が否定されたわけではない。

別添（2）

4) 臨床試験成績（海外）

海外では特発性過眠症を対象とした臨床試験が5試験（比較対照試験1試験、オープンラベル試験4試験）実施され、本剤の有効性と安全性が認められていた。

しかしながら、比較対照試験では対象が6例と少ないこと及び他の試験もICSD制定前（1990年以前）に開始した試験であり、特発性過眠症の診断基準が明確ではないことから、上述のEMAによる勧告が発出され、現在に至っている。

5) 国内状況

(1) 開発要望について

本剤の特発性過眠症の適応については、国内開発当初より「なるこ会」からの早期承認の要望があり、近年では2009年8月17日付で本多真医師（東京都精神医学総合研究所）より開発要望が提出された。これを受け、第6回未承認薬・適応外薬検討会議（2010年11月10日）において、特発性過眠症は「重篤性あり」（日常生活に著しい影響を及ぼす疾患）と判断されたものの、上記EMAの適応制限勧告を踏まえ、欧米では特発性過眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていないと考えられていることから、医療上の必要性が高いとまでは言えないとされた。

(2) 国内開発について

国内において唯一特発性過眠症に使用可能なペモリンは安全性上の問題（重篤な肝障害）があること、本剤は海外では多くの専門家により特発性過眠症に対するfirst-line treatmentと考えられ、米国睡眠医学会の診療ガイドラインでは特発性過眠症の治療薬として推奨されていること、本剤の当該適応症に対する専門医からの要望が強いこと、欧州連合加盟国では適切な臨床試験が実施されていないために適応症が削除されたことなどを考慮の上、当該適応の開発を決定し、本剤の有効性及び安全性を検討するために臨床試験を実施することとした。

なお、2013年2月28日に医薬品医療機器総合機構との医薬品第II相試験終了後相談を実施し、機構の助言に従い、特発性過眠症患者を対象とするプラセボを対象とした第III相試験（二重盲検比較試験）及び長期投与試験を計画している。

以上、特発性過眠症は希少疾患であるナルコレプシーよりも患者数が少ないと推測されており、また主症状のEDSは日常生活に著しい影響を及ぼすことから、重篤な疾患に該当すると考えられる。本剤はナルコレプシーのEDSに対して有効性が確認されており、一方、特発性過眠症のEDSはナルコレプシーよりも重症度が低いことが想定されることから、ナルコレプシーの類縁疾患である特発性過眠症のEDSに対しても有効である可能性が高いと考えられる。

(新聞発表用)

1	販 売 名	トピナ錠 25mg トピナ錠 50mg トピナ錠 100mg トピナ細粒 10%
2	一 般 名	トピラマート
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	トピナ錠 25mg (1 錠中トピラマート 25mg 含有) トピナ錠 50mg (1 錠中トピラマート 50mg 含有) トピナ錠 100mg (1 錠中トピラマート 100mg 含有) トピナ細粒 10% (1 g 中トピラマート 100mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>成人：通常、成人にはトピラマートとして1回量 50mg を1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量 200~400mg を2回に分割経口投与する。</p> <p>なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 600mg までとする。</p> <p>小児：通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量 1mg/kg の経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量 2mg/kg に増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として 2mg/kg 以下ずつ漸増し、維持量として1日量 6mg/kg を経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 9mg/kg 又は 600mg のいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与すること。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付。 本剤は、fructopyranose 骨格に sulfamate 構造を有する抗てんかん薬であり、今回の申請は、既承認の「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法」に対する小児用量の追加、並びに剤形追加(細粒 10%)に係るものである。

添付文書 (案)

※※20**年*月改訂 (用法・用量追加に伴う改訂) <第8版>

※2011年11月改訂

貯 法: 室温保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤

処方せん医薬品*

トピナ®錠25mg
トピナ®錠50mg
トピナ®錠100mg

TOPINA® Tablets
トピラマート錠

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

※※

	25mg錠	50mg錠	100mg錠
承認番号	22200AMX00376	21900AMZ00073	21900AMZ00074
薬価収載	2010年 9月	2007年 9月	2007年 9月
販売開始	2010年10月	2007年 9月	2007年 9月
用法追加	小児: 年 月		
国際誕生	1995年 7月		

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

品名	トピナ錠25mg	トピナ錠50mg	トピナ錠100mg
有効成分	1錠中トピラマート25mg	1錠中トピラマート50mg	1錠中トピラマート100mg
添加物	日局カルナバロウ、日局クロスカルメロースナトリウム、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース(置換度タイプ: 2910)、日局マクロゴール6000		

2. 製剤の性状

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別 記号
トピナ錠 25mg	6.1	2.8	0.08	KH 115	○	○	白色 フィルムコ ーティング 錠	KH115 錠剤本体、 PTPシートに 表示
トピナ錠 50mg	7.1	3.3	0.13	KH 116	○	○	白色 フィルムコ ーティング 錠	KH116 錠剤本体、 PTPシートに 表示
トピナ錠 100mg	8.1	3.6	0.19	KH 117	○	○	白色 フィルムコ ーティング 錠	KH117 錠剤本体、 PTPシートに 表示

【効能・効果】

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

※※【用法・用量】

成人: 通常、成人にはトピラマートとして1回量50mgを1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量200~400mgを2回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は600mgまでとする。

小児: 通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1mg/kgの経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量2mg/kgに増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2mg/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6mg/kgを経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は9mg/kg又は600mgのいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与するこ

と。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 海外では、成人てんかん患者を対象とした試験において1日量50mgで開始し、1週間ごとに50mgずつ増量するなど、開始用量及び増量幅を低減することで、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから、本剤の投与開始にあたっては、患者の状態に応じて、成人には1日1回50mgから開始すること又は増量幅を1日100mgではなく1日50mgに低減することについても考慮すること。[「臨床成績」の項参照]
- 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
- 本剤は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるため、クレアチニンクリアランスが70mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与すること。[「慎重投与」、「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 閉塞隅角緑内障の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者[高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。]
- 腎機能障害、肝機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下することがある。] (「薬物動態」の項参照)
- 自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者[症状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]

※※ 2. 重要な基本的注意

- 腎・尿路結石があらわれることがあるので、結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。[「重大な副作用」の項(2)、 「小児等への投与」の項2) 参照]
- 代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。[「重大な副作用」の項(3)、 「小児等への投与」の項2) 参照]
- 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるため、本剤投与中は体温の上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお、あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。[「重大な副作用」の項(4)、 「小児等への投与」の項2) 参照]
- 体重減少を来すことがあるため、本剤投与中、特に長期投与時には、定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるため、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注

- 意すること。
- 6) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 7) 本剤は血液透析により除去されるので、透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- 8) 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

3. 相互作用

本剤の代謝に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝代謝酵素(CYP3A4)誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン等	併用中の左記薬剤を減量又は中止する場合には本剤の血中濃度が上昇することがある。 ^{注)}	左記薬剤により肝代謝酵素(CYP3A4)が誘導され、併用により本剤の血中濃度は非併用時に比べ低下する。
フェニトイン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがある。 ^{注)}	本剤が左記薬剤の代謝を阻害することがある。
中枢抑制薬 バルビツール酸誘導体等	相互に作用が増強されることがある。	本剤及び左記薬剤の中枢神経抑制作用による。
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	腎・尿路結石を形成するおそれがある。	本剤は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有する。
リスペリドン	左記薬剤の血中濃度が低下することがある。 ^{注)}	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
メトホルミン	左記薬剤の血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。 ^{注)}	左記薬剤のクリアランスが低下することがある。
ピオグリタゾン	左記薬剤のAUCが低下し、血糖降下作用が減弱するおそれがある。 ^{注)}	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
アミトリプチリン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて用量を調節すること。 ^{注)}	機序は不明である。
リチウム	左記薬剤の血中濃度が上昇又は低下することがある。 ^{注)}	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンのAUCが低下することがある。 ^{注)}	機序は不明である。
ヒドロクロロチアジド	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。 ^{注)}	左記薬剤により本剤の腎排泄が低下し、血中濃度が上昇すると考えられる。
経口避妊薬 エチニルエストラジオール等	左記薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。 ^{注)}	機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	左記含有食品により誘導された代謝酵素(CYP3A4)が本剤の代謝を促進することがある。

注) 薬物動態の項参照。

※※4. 副作用

<成人>

トピナ錠承認時までの国内第II/III相及び長期投与試験における安全性解析対象例303例中、副作用が228例(75.2%)に認められた。主な副作用は傾眠90例(29.7%)、体重減少75例(24.8%)、浮動性めまい44例(14.5%)、無食欲及び大食症候群32例(10.6%)等であった。また主な臨床検査値異常はγ-GTP増加24例(7.9%)、血中塩化物増加22例(7.3%)、血中重炭酸塩減少19例(6.3%)、血中リン減少16例(5.3%)等であった。〔トピナ錠承認時〕

<小児>

トピナ錠又はトピナ細粒の国内臨床試験における安全性解析対象例86例中、副作用が66例(76.7%)に認められた。主な副作用は傾眠28例(32.6%)、乏汗症13例(15.1%)、食欲減退12例(14.0%)、発汗障害11例(12.8%)、体重減少8例(9.3%)等であった。また主な臨床検査値異常は血中重炭酸塩減少26例(30.2%)であった。〔小児用法追加承認時〕

1) 重大な副作用

- 1) 続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視 (頻度不明)**
続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視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、視力の急激な低下、眼痛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。なお、投与1ヵ月以内にあらわれることが多い。
- 2) 腎・尿路結石 (2.3%)**
腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎仙痛、腹部痛等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項1)、「小児等への投与」の項2)参照〕
- 3) 代謝性アシドーシス (1.8%)**
高クロール性の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、過換気、不整脈、昏睡等の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。なお、疲労、食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重炭酸イオン濃度の測定を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項2)、「小児等への投与」の項2)参照〕
- 4) 乏汗症及びそれに伴う高熱 (0.3%)**
乏汗症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発汗減少、体温上昇等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項3)、「小児等への投与」の項2)参照〕

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注)}
※ 精神神経系	傾眠、めまい、摂食異常	しびれ感、頭痛、思考力低下	会話障害、不安、易刺激性、抑うつ、歩行異常、不眠、記憶力低下、妄想、幻覚、振戦、味覚異常、動作緩慢、眼振、けいれん・てんかん増悪、筋緊張、自殺企図、気分不良、平衡障害、感覚異常、躁状態、思考異常、協調運動異常、多動、昏迷、認知障害	錯乱、離人症、興奮

消化器			腹痛、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、口内炎、胃腸炎、歯肉腫脹	鼓腸、腸放屁、嘔下障害、唾液分泌過多、便秘
代謝及び栄養	血中重炭酸塩減少、電解質（カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム）異常		トリグリセリド上昇、血中アンモニウム値上昇、血中コレステロール増加、総蛋白減少	低血糖
眼			複視、視覚異常、眼痛、視力低下、羞明、眼精疲労、涙液減少	
肝臓	肝機能異常〔AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, ALP, LDHの上昇〕		ウロビリノーゲン陽性、胆石症	
血液			白血球分画異常、白血球減少、貧血、血小板減少、白血球増加	プロトロンビ量増加、出血
腎臓・泌尿器			尿沈渣陽性、血尿、尿蛋白陽性、頻尿、尿中リン増加、尿失禁	
循環器			胸痛、心電図異常、起立性低血圧、動悸	徐脈、血圧上昇
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻炎	
皮膚	発汗減少		発疹、脱毛、皮膚炎、多汗、多毛	脂漏
感覚器			耳鳴、聴力低下	
筋骨格			筋肉痛、関節痛、四肢重感、筋痙攣	
内分泌			月経異常	乳房痛
その他	体重減少	倦怠感	発熱、CK (CPK) 上昇、脱力、浮腫、口渇、熱感、四肢冷感、体重増加	悪寒、性欲減退、体臭

注)承認時までの国内の臨床試験では発現が見られていない。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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（母体でのんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者が奇形（口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂）を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（ラット、ウサギ）で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤を通過することが認められている。〕（参考）

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ラット400 mg/kg/日、ウサギ120 mg/kg/日の経口投与で、外部、内部あるいは骨格異常が認められた。

また、同試験において、ラット30 mg/kg/日の経口投与で胎児体重減少及び出生児体重増加抑制、ウサギ120 mg/kg/日の経口投与で胎児死亡率上昇及び内部・骨格異常が認められたことから、各試験の次世代の発生に関する無毒性量は、ラット2.5 mg/kg/日、ウサギ35 mg/kg/日であった。

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）で乳汁中への移行が報告されている。〕（参考）

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、1 mg/kg/日の経口投与で出生児体重増加抑制が認められたことから、本試験の次世代の発生に関する無毒性量は0.5 mg/kg/日であった。

※7. 小児等への投与

1) 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

2) 市販後の自発報告において、小児における腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、多汗症（発汗減少）の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので、観察を十分に行うこと。〔「重要な基本的注意」の項1）、2）及び3）、「重大な副作用」の項（2）、（3）及び（4）参照〕

8. 過量投与

症状：痙攣、傾眠、精神障害、昏迷、激越、めまい、抑うつ、会話障害、代謝性アシドーシス、協調運動異常、霧視、複視、低血圧、腹痛等があらわれることがある。

処置：過量投与後早期の場合は、催吐、胃洗浄、活性炭投与、十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて血液透析を行う。なお、*in vitro*では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

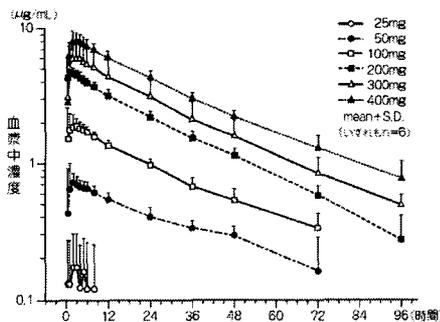
【薬物動態】

1. 吸収

1) 成人

(1) 単回投与

健康成人にトピラマート25～400mgを絶食下单回経口投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。



薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
25	0.25 ± 0.03	2.4 ± 1.6	— ^{a)}	1.7 ± 2.2 ^{b)}
50	0.84 ± 0.25	1.4 ± 0.9	46.7 ± 10.9	40.9 ± 7.7
100	2.12 ± 0.39	2.0 ± 1.4	30.9 ± 6.2	76.2 ± 15.1
200	5.10 ± 0.47	0.8 ± 0.3	25.3 ± 2.2	159.1 ± 17.5
300	6.20 ± 2.04	2.3 ± 1.4	28.9 ± 7.4	222.0 ± 65.0
400	8.27 ± 1.27	3.0 ± 1.1	28.5 ± 4.3	315.2 ± 47.0

a) 算出せず mean ± S. D., n=6
b) AUC₀₋₁₂

(2) 反復投与

健康成人にトピラマート1回50mgを1日2回13日間(計25回投与)反復経口投与した場合、血漿中濃度は5日目以降ほぼ定常状態に達し、単回投与後の12時間値と最終回投与後の12時間値の比(蓄積率)は5.20であった。

(3) 腎機能障害患者 (外国人データ)

中等度(クレアチンクリアランス30~69 mL/min/1.73 m²)及び重度(クレアチンクリアランス<30 mL/min/1.73 m²)の腎機能障害患者にトピラマート100mgを単回経口投与した。トピラマートの見かけの全身クリアランス(CL/F)は、腎機能が正常な患者(クレアチンクリアランス≥70 mL/min/1.73 m²)と比べ、中等度の腎機能障害患者では42%、重度の腎機能障害患者では54%低下した。したがって、中等度若しくは重度の腎機能障害患者に対しては、通常用量の半量の使用が推奨される。

(4) 血液透析患者 (外国人データ)

血液透析患者にトピラマート100mgを単回経口投与後、400 mL/minの速度で血液透析を3時間行ったところ、3時間後の血漿中トピラマート濃度は約半分に低下した。トピラマートの透析時間中のCL/Fは約7.2 L/hr (120 mL/min)であり、これは健康成人におけるCL/F 1.2 ~ 1.8 L/hr (20 ~ 30 mL/min)よりも大きく、血液透析によりトピラマートは血漿から急速に除去される。

(5) 肝機能障害患者 (外国人データ)

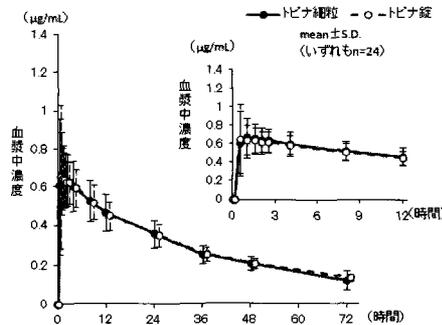
中等度から重度 (Child-Pugh スコア 5~9) の肝機能障害患者では、健康成人と比較してAUC_{0-∞}は29%増加し、CL/Fは26%低下した。

(6) 高齢者 (外国人データ)

健康高齢者(65~81歳)にトピラマート100mgを単回経口投与した場合、健康高齢者では健康成人に比べC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ23%及び25%増加し、T_{1/2}が約13%延長した。

(7) 生物学的同等性¹⁾

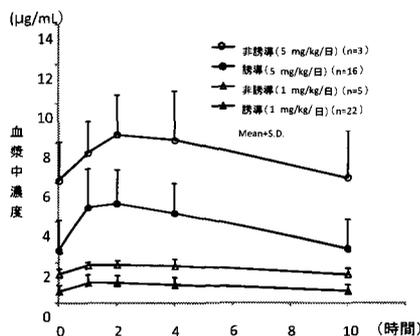
トピナ細粒又はトピナ錠(それぞれトピラマートとして50mg)をそれぞれ絶食下にて水とともに単回経口投与した生物学的同等性試験では、C_{max}及びAUC₀₋₁₂のトピナ錠に対するトピナ細粒の比の90%信頼区間はそれぞれ86.1~103.5%及び96.0~100.9%であり、両製剤の同等性が確認された。



2) 小児

(1) 反復投与 (1日2回)²⁾

2~15歳の症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児に、トピナ細粒を1日2回開始用量1mg/kg/日から1週ごとに2mg/kg/日ずつ、9mg/kg/日まで漸増投与した。1及び5mg/kg/日投与における血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。肝代謝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬(カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、フェノバルビタール)と併用(誘導例)した場合に比べ、非併用(非誘導例)では、C_{max}で約1.6倍、AUC₀₋₁₂で約2.0倍(いずれも5mg/kg/日投与時)であった。



薬物動態パラメータ

群	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ ^{e)} (μg·hr/mL)
誘導 (2~15歳) (n=22)	1	1.05 ± 0.38	2.0 ± 2.0	9.8 ± 4.0 ^{a)}	9.3 ± 4.1
誘導 (2~15歳) (n=16)	5	5.31 ± 1.69	1.8 ± 0.9	9.1 ± 3.7 ^{b)}	44.3 ± 18.0
非誘導 (12~15歳) (n=5)	1	1.95 ± 0.27	2.4 ± 1.5	17.3 ± 4.4 ^{c)}	19.9 ± 3.3
非誘導 (12~15歳) (n=3)	5	8.51 ± 2.14	2.6 ± 1.1	23.4 ^{d)}	86.6 ± 26.9

mean ± S. D.
a) n=13, b) n=10, c) n=2, d) n=1, e) 血漿中濃度の0時間値を12時間値として算出

2. 分布

● 体組織への分布(参考:ラットでのデータ)³⁾

雄性ラットに¹⁴C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、大部分の組織では投与後30分以内で最も高い放射能濃度を示した。投与後30分では胃>膀胱>肝臓>腎臓>副腎>血液の順に放射能濃度が高かった。

● 透過性・移行性(参考:ラットでのデータ)³⁾

血液-脳関門透過性	雄性ラットに ¹⁴ C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、投与後4時間までの脳内(大脳・小脳)放射能濃度は、血漿中放射能濃度の0.4~0.5倍であった。
-----------	--

血液-胎盤関門通過性	妊娠ラットに ¹⁴ C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、胎盤及び胎児への放射能の移行が認められ、胎盤及び胎児全身の放射能濃度は、ほぼ母体血漿中放射能濃度と同程度であった。
母乳中への移行性	授乳期のラットに ¹⁴ C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の0.07~0.73倍であった。

●蛋白結合率 (in vitro、ヒト血漿、限外ろ過法)

添加濃度 (μg/mL)	0.5	10	200
血漿蛋白結合率 (%)	41	24	15

3. 代謝・排泄

- 代謝酵素(ヒト発現系ミクロソーム)
トピラマートのヒト代謝に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。
- 健康成人に¹⁴C-トピラマート100mgを単回経口投与後、10日目までに主に尿中に未変化体として(投与量の約60%)排泄される。血漿中、尿中及び糞中には6種の代謝物(水酸化体、加水分解体及びグルクロン酸抱合体)が認められたが、いずれも投与量の2.5%未満である。(外国人データ)

4. 相互作用 (外国人データ)

健康成人あるいはてんかん患者を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。

1) フェニトイン

フェニトイン単剤(130~300mgを1日2回若しくは360~480mgを1日1回)で治療を受けている部分てんかん患者12例にトピラマート(100、200、400mgを1日2回)を反復投与したとき、トピラマートの血漿中濃度はトピラマート単独投与時(400mgを1日2回)に比べ48%低下した。一方、12例の患者のうち6例で、トピラマートの併用によりフェニトインのAUCが25%程度上昇した。

2) カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤(300~800mgを1日3回)で治療を受けている部分てんかん患者12例にトピラマート(100、200、400mgを1日2回)を反復投与したとき、トピラマートの血漿中濃度はトピラマート単独投与時(400mgを1日2回)に比べ40%低下した。一方、トピラマートはカルバマゼピンの体内動態に影響を及ぼさなかった。

3) リスペリドン

健康成人12例にリスペリドン(2mg)を単回投与したとき、リスペリドンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、トピラマート(50~100mgを1日2回)の併用により、それぞれ29%及び23%低下した。

4) メトホルミン

健康成人25例にメトホルミン(500mgを1日2回)を反復投与したとき、メトホルミンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、トピラマート(100mgを1日2回)の併用により、それぞれ18%及び25%増加した。

5) ピオグリタゾン

健康成人26例にピオグリタゾン(30mg/日)を反復投与したとき、ピオグリタゾンのAUC₀₋₂₄は、トピラマート(16~96mgを1日2回)の併用により15%低下した。一方、ピオグリタゾンはトピラマートの体内動態に影響を及ぼさなかった。

6) アミトリプチリン

健康成人18例にアミトリプチリン(25mg/日)を反復投与したとき、アミトリプチリンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、トピラマート(25~100mgを1日2回)の併用により、それぞれ12%及び13%増加した。

7) リチウム

健康成人12例にリチウム(300mgを1日3回)を反復投与したとき、リチウムのAUC₀₋₈は、トピラマート(50~100mgを1日2回)の併用により12%低下した。一方、リチウムで治療を受けている双極性障害患者32例のリチウムのAUC₀₋₁₂は、低用量のトピラマート(200mg/日)の併用では影響を受けなかったが、高用量のトピラマート(600mg/日)の併用により26%増加した。

8) ジゴキシン

健康成人男性12例にジゴキシン(0.6mg)を単回投与したとき、ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、トピラマート(100mgを1日2回)の併用により、それぞれ16%及び12%低下した。

9) ヒドロクロロチアジド

健康成人24例にヒドロクロロチアジド(25mg/日)を反復投与したとき、ヒドロクロロチアジドの体内動態は、トピラマート(64~96mgを1日2回)の併用により影響を受けなかった。一方、トピラマート(64~96mgを1日2回)を反復投与したとき、トピラマートのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、ヒドロクロロチアジド(25mg/日)の併用により、それぞれ27%及び29%増加した。

10) 経口避妊薬

バルプロ酸単剤(375~1250mgを1日2回)で治療を受けているてんかん女性患者12例にノルエチステロン(1mg/日)及びエチニルエストラジオール(0.035mg/日)を反復投与したとき、ノルエチステロンの体内動態は、トピラマート(100、200、400mgを1日2回)の併用により影響を受けなかったが、エチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は、トピラマートの併用により18~30%減少した。

※※【臨床成績】

1. 国内における臨床成績

1) 成人

(1) 第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)⁴⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者127例(プラセボ群65例、トピラマート群62例)を対象とした二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)において、トピラマート群(400mg/日)はプラセボ群と比較し、発作発現頻度の有意な減少が認められた。

発作発現頻度減少率 ^{a)}	プラセボ群 (65例 ^{b)})	トピラマート群 (61例 ^{b)})	優越性 検定 ^{c)}
中央値	13.7%	33.4%	0.006
最小値~最大値	-102.2~82.3%	-178.3~96.6%	

a) 発作発現頻度減少率は、観察期(12週間)と有効性評価期(漸増期3週間+固定期12週間)の期間中に発現した発作回数を、それぞれ28日あたりの発現頻度に換算して算出した。

b) 有効性評価症例

c) Wilcoxonの二標本検定のp値を示した。

(2) 第Ⅱ相試験(非盲検試験)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られないてんかん患者を対象として、非盲検試験3試験(他の抗てんかん薬との併用療法)を実施した。各試験の部分てんかん患者における最終全般改善度の改善割合(「中等度改善」以上)は以下のとおりであった。

試験	用量 (mg/日)	投与 例数	最終全般改善度 改善割合 ^{a)}
前期第Ⅱ相試験	100~400	39	41.2%(14/34例)
前期第Ⅱ相試験その2	200~600	18 ^{b)}	50.0%(6/12例)
後期第Ⅱ相試験 ^{c)}	100~600	122 ^{b)}	41.1%(39/95例)

a) 全般てんかん4例含む

b) 全般てんかん7例含む

c) 部分てんかん患者での有効性評価症例における最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の割合

(3) 発作型別レスポンス率

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験成績を統合した結果、部分発作を有するてんかん患者210例における発作型別レスポンス率(発作発現頻度が50%以上減少した症例の割合)は以下のとおりであった。

発作型 ^{a)}	レスポンス率
単純部分発作	33.8%(27/80例)
複雑部分発作	32.0%(58/181例)
二次性全般化強直間代発作	27.8%(10/36例)

a) 観察期に発現した発作型(重複あり)

(4) 長期投与試験

第Ⅱ相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患者58例を対象として、長期投与試験(最高用量600mg/日、最長569週)を実施した。評価例数は1年目が51例、2年目が42例、3年目が27例、4年目が24例、5年目が19例であり、5年目の最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の改善割合は84.2%(16/19例)であった。また、副作用発現率は72.4%(42/58例)であった。

第Ⅲ相試験(延長投与を含む)における本剤の長期投与(最高用量600mg/日、最長233週)の有効性評価症例(124例)では、「投与開始~6ヵ月目」は124例、「6ヵ月目~1年目」は102例、「1年目~2年目」は36例であり、「1年目~2年目」の発作発現頻度減少率の中央値は47.15%であった。また、副作用発現率は97.6%(122/125例)であった。

2) 小児

(1) 第Ⅲ相試験(非盲検試験)⁶⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない2歳から15歳のてんかん患児59例を対象とした非盲検試験(他の抗てんかん薬との併用療法)において、有効性評価期間(漸増期8週間及び用量維持期間8週間)における観察期間からの4週あたりの部分発作発現頻度減少率の中央値[95%信頼区間]は34.0[16.3, 50.3]%であり、部分発作発現頻度の減少が認められた。

(2) 長期投与試験⁷⁾

第III相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患児48例を対象として、長期投与試験(最高用量9mg/kg/日又は600mg/日のいずれか低い投与量まで、最長36週)を実施した。各評価期間の部分発作発現頻度減少率の中央値は、12週後で46.2%、24週後で49.5%、36週後で55.6%であった。

2. 海外における臨床成績(成人、参考)

海外で部分てんかん患者188例を対象として、通常の漸増法(開始用量100mg/日、1週ごとに200、400mg/日と増量)と緩徐な漸増法(開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量)とで目標用量を400mg/日とした二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施された。その結果、最終来院時点における発作発現頻度減少率の中央値は、通常の漸増法33.3%(92例)及び緩徐な漸増法42.0%(93例)であった。また、副作用発現率は通常の漸増法95.7%(89/93例)及び緩徐な漸増法88.4%(84/95例)であった。トピラマートの治療を変更(中止、中断又は減量)した有害事象発現率は、通常の漸増法37.6%(35/93例)及び緩徐な漸増法25.3%(24/95例)であり、変更までの投与期間を考慮したとき緩徐な漸増法で有意に低かった(p=0.048)。

海外で既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者263例を対象に、緩徐な漸増法(開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量)とより緩徐な漸増法(開始用量25mg/日、1週ごとに25mg/日ずつ増量)とで目標用量を200mg/日としたプラセボ対照二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施された。その結果、トピラマート群(168例)の発作発現頻度減少率の中央値はプラセボ群(91例)よりも有意に高く(p<0.001)、緩徐な漸増法(83例)とより緩徐な漸増法(85例)では有意差は認められなかった(p=0.065)。また、副作用発現率は緩徐な漸増法64.0%(55/86例)、より緩徐な漸増法58.8%(50/85例)であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{8)~13)}

- 1) 最大電撃痙攣を抑制する(ラット、マウス)。
- 2) 部分てんかんモデルのキンドリリング痙攣を抑制する(ラット)。
- 3) 遺伝性てんかんモデルの強直性痙攣及び欠伸様発作(自然発症てんかんラット)、聴原発作(DBA/2マウス)を抑制する。
- 4) 一過性全脳虚血及び出生後低酸素負荷誘発痙攣を抑制する(ラット)。

2. 作用機序^{14)~18)}

本剤により、持続性脱分極パルスによって起こる頻回発火の抑制、L型カルシウム電流の抑制、カイニン酸誘発内向き電流の抑制、GABA_A受容体を介したGABAによるクロライドイオン流入の促進及びヒト炭酸脱水酵素(II型及びIV型)の阻害が認められた。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は電位依存性ナトリウムチャネル抑制作用、電位依存性L型カルシウムチャネル抑制作用、AMPA(α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用、GABA存在下におけるGABA_A受容体機能増強作用及び炭酸脱水酵素阻害作用に基づくものと推定されている。

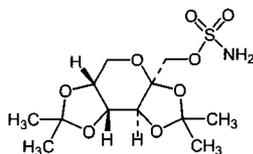
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トピラマート Topiramate

化学名：(-)-2,3:4,5-Di-O-isopropylidene- β -D-fructopyranose sulfamate

分子式：C₁₂H₂₁N₃O₈S = 339.36

化学構造式：



性状：白色の結晶であり、においはなく、味は苦い。

溶解性：メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数：logP¹ oct=0.59

(測定法：フラスコシェイキング法)

α -オクタノール/pH7緩衝溶液)

【包装】

トピナ錠25mg：[PTP]100錠(10錠×10)

[バラ]500錠

トピナ錠50mg：[PTP]100錠(10錠×10)

[バラ]500錠

トピナ錠100mg：[PTP]100錠(10錠×10)

[バラ]500錠

※※ 【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 1) 社内資料：細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験
- 2) 社内資料：小児てんかん患者の薬物動態試験(細粒剤)
- 3) Oiwa H., et al.: Jpn. Pharmacol. Ther., **36**, (6), 493, (2008) 017-852
- 4) 松田一己, 他: 新薬と臨床, **56**, (9), 1385, (2007) 017-532
- 5) 大沼悌一, 他: 新薬と臨床, **56**, (10), 1659, (2007) 017-683
- 6) 大塚頌子: てんかん研究, **31**, (1), 19, (2013) 023-947
- 7) 社内資料：部分発作を有する小児てんかん患者の長期投与試験
- 8) Shank R.P., et al.: Epilepsia, **35**, (2), 450, (1994) 016-560
- 9) Wauquier A., Zhou S.: Epilepsy Res., **24**, (2), 73, (1996) 016-561
- 10) Kanda T., et al.: Life Sci., **59**, (19), 1607, (1996) 016-562
- 11) Nakamura J., et al.: Eur. J. Pharmacol., **254**, (1-2), 83, (1994) 016-563
- 12) Edmonds H.L. Jr., et al.: Life Sci., **59**, (10), PL127, (1996) 016-564
- 13) Koh S., Jensen F.E.: Ann. Neurol., **50**, (3), 366, (2001) 016-565
- 14) DeLorenzo R.J., et al.: Epilepsia, **41** (Suppl. 1), 40, (2000) 016-566
- 15) Zhang X., et al.: Epilepsia, **41** (Suppl. 1), 52, (2000) 016-567
- 16) Gibbs J.W. 3rd, et al.: Epilepsia, **41** (Suppl. 1), 10, (2000) 016-568
- 17) White H.S., et al.: Epilepsy Res., **28**, (3), 167, (1997) 016-569
- 18) Dodgson S.J., et al.: Epilepsia, **41** (Suppl. 1), 35, (2000) 016-570

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03 (3282) 0069 FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30

(土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

添付文書（案）

20**年*月作成

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

抗てんかん剤

日本標準商品分類番号

871139

処方せん医薬品*

トピナ®細粒10%

TOPINA® Fine Granules

トピナ®細粒

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

	10%細粒
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1995年 7月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

品名	トピナ細粒10%
有効成分	1 g中トピラマート100mg
添加物	日局乳糖水和物、日局結晶セルロース、日局沈降炭酸カルシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、エチルセルロース水分散液、日局D-マンニトール、日局タルク、日局軽質無水ケイ酸

2. 製剤の性状

品名	外観
トピナ細粒10%	白色・フィルムコーティング細粒

【効能・効果】

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

【用法・用量】

成人：通常、成人にはトピラマートとして1回量50mgを1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量200～400mgを2回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は600mgまでとする。

小児：通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1mg/kgの経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量2mg/kgに増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2mg/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6mg/kgを経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は9mg/kg又は600mgのいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 海外では、成人てんかん患者を対象とした試験において1日量50mgで開始し、1週間ごとに50mgずつ増量するなど、開始用量及び増量幅を低減することで、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから、本剤の投与開始にあたっては、患者の状態に応じて、成人には1日1回50mgから開始すること又は増量幅を1日100mgではなく1日50mgに低減することについても考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。

〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕

- 本剤は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるため、クレアチニンクリアランスが70 mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者〔高クロール血症の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。〕
- 腎機能障害、肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下することがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- 自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者〔症状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〕

2. 重要な基本的注意

- 腎・尿路結石があらわれることがあるので、結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。〔「重大な副作用」の項(2)、「小児等への投与」の項2) 参照〕
- 代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。〔「重大な副作用」の項(3)、「小児等への投与」の項2) 参照〕
- 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は体温の上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお、あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。〔「重大な副作用」の項(4)、「小児等への投与」の項2) 参照〕
- 体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるため、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 本剤は血液透析により除去されるので、透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

3. 相互作用

本剤の代謝に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝代謝酵素(CYP3A4)誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン等	併用中の左記薬剤を減量又は中止する場合には本剤の血中濃度が上昇することがある。 ^{注)}	左記薬剤により肝代謝酵素(CYP3A4)が誘導され、併用により本剤の血中濃度は非併用時に比べ低下する。
フェニトイン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがある。 ^{注)}	本剤が左記薬剤の代謝を阻害することがある。
中枢抑制薬 バルビツール酸誘導体等	相互に作用が増強されることがある。	本剤及び左記薬剤の中枢神経抑制作用による。
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	腎・尿路結石を形成するおそれがある。	本剤は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有する。
リスペリドン	左記薬剤の血中濃度が低下することがある。 ^{注)}	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
メトホルミン	左記薬剤の血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。 ^{注)}	左記薬剤のクリアランスが低下することがある。
ピオグリタゾン	左記薬剤のAUCが低下し、血糖降下作用が減弱するおそれがある。 ^{注)}	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
アミトリプチリン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがあるため、必要に応じて用量を調節すること。 ^{注)}	機序は不明である。
リチウム	左記薬剤の血中濃度が上昇又は低下することがある。 ^{注)}	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンのAUCが低下することがある。 ^{注)}	機序は不明である。
ヒドロクロロチアジド	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、必要に応じて本剤の用量を調節すること。 ^{注)}	左記薬剤により本剤の腎排泄が低下し、血中濃度が上昇すると考えられる。
経口避妊薬 エチニルエストラジオール等	左記薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。 ^{注)}	機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	左記含有食品により誘導された代謝酵素(CYP3A4)が本剤の代謝を促進することがある。

注) 薬物動態の項参照。

4. 副作用

<成人>

トピナ錠承認時までの国内第II/III相及び長期投与試験における安全性解析対象例303例中、副作用が228例(75.2%)に認められた。主な副作用は傾眠90例(29.7%)、体重減少75例(24.8%)、浮動性めまい44例(14.5%)、無食欲及び大食症候群32例(10.6%)等であった。また主な臨床検査値異常はγ-GTP増加24例(7.9%)、血中塩化物増加22例(7.3%)、血中重炭酸塩減少19例(6.3%)、血中リン減少16例(5.3%)等であった。[トピナ錠承認時]

<小児>

トピナ錠又はトピナ細粒の国内臨床試験における安全性解析対象例86例中、副作用が66例(76.7%)に認められた。主な副作用は傾眠28例(32.6%)、乏汗症13例(15.1%)、食欲減退12例(14.0%)、発汗障害11例(12.8%)、体重減少8例(9.3%)等であった。また主な臨床検査値異常は血中重炭酸塩減少26例(30.2%)であった。[小児用法承認時]

1) 重大な副作用

- 1) 続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視**
(頻度不明)
続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視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、視力の急激な低下、眼痛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。なお、投与1ヵ月以内にあらわれることが多い。
- 2) 腎・尿路結石** (2.3%)
腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎仙痛、腹部痛等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項1)、「小児等への投与」の項2)参照]
- 3) 代謝性アシドーシス** (1.8%)
高クロール性の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、過換気、不整脈、昏睡等の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。なお、疲労、食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重炭酸イオン濃度の測定を行うこと。[「重要な基本的注意」の項2)、「小児等への投与」の項2)参照]
- 4) 乏汗症及びそれに伴う高熱** (0.3%)
乏汗症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発汗減少、体温上昇等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項3)、「小児等への投与」の項2)参照]

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	5~10%未満	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	傾眠、めまい、摂食異常	しびれ感、頭痛、思考力低下	会話障害、不安、易刺激性、抑うつ、歩行異常、不眠、記憶力低下、妄想、幻覚、振戦、味覚異常、動作緩慢、眼振、けいれん・てんかん増悪、筋緊張、自殺企図、気分不良、平衡障害、感覚異常、躁状態、思考異常、協調運動異常、多動、昏迷、認知障害	錯乱、離人症、興奮
消化器			腹痛、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、口内炎、胃腸炎、歯肉腫脹	鼓腸、放屁、嚥下障害、唾液分泌過多、便秘
代謝及び栄養	血中重炭酸塩減少、電解質(カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム)異常		トリグリセリド上昇、血中アンモニア上昇、血中コレステロール増加、総蛋白減少	低血糖

眼			複視、視覚異常、 眼痛、視力低下、 羞明、眼精疲労、 涙液減少	
肝臓	肝機能異常 〔AST(GOT) , ALT(GPT) , γ -GTP, Al-P, LDH の上昇〕		ウロビリノーゲン 陽性、胆石症	
血液			白血球分画異 常、白血球減少、 貧血、血小板減 少、白血球増加	プロトロン ビン量 増加、鼻 出血
腎臓・ 泌尿器			尿沈渣陽性、血 尿、尿蛋白陽性、 頻尿、尿中リン 増加、尿失禁	
循環器			胸痛、心電図異 常、起立性低血 圧、動悸	徐脈、血 圧上昇
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、 鼻炎	
皮膚		発汗減 少	発疹、脱毛、皮 膚炎、多汗、多 毛	脂漏
感覚器			耳鳴、聴力低下	
筋骨格			筋肉痛、関節痛、 四肢重感、筋痙 攣	
内分泌			月経異常	乳房痛
その他	体重減少	倦怠感	発熱、CK (CPK) 上昇、脱力、浮 腫、口渴、熱感、 四肢冷感、体重 増加	悪寒、性 欲減退、 体臭

注)承認時までの国内の臨床試験では発現が見られていない。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。
なお、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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(母体でのんかん発作頻発を防止、胎児を低酸素状態から守る)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。〔妊娠中に本剤を投与された患者が奇形(口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎盤を通過することが認められている。〕

(参考)

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ラット400mg/kg/日、ウサギ120mg/kg/日の経口投与で、外部、内部あるいは骨格異常が認められた。

また、同試験において、ラット30mg/kg/日の経口投与で胎児体重減少及び出生児体重増加抑制、ウサギ120mg/kg/日の経口投与で胎児死亡率上昇及び内部・骨格異常が認められたことから、各試験の次世代の発生に関する無毒性量は、ラット2.5mg/kg/日、ウサギ35mg/kg/日であった。

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)で乳汁中への移行が報告されている。〕

(参考)

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、1mg/kg/日の経口投与で出生児体重増加抑制が認められたことから、本試験の次世代の発生に関する無毒性量は0.5mg/kg/日であった。

7. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。
- 2) 市販後の自発報告において、小児における腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、乏汗症(発汗減少)の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので、観察を十分に行うこと。〔「重要な基本的注意」の項1)、2)及び3)、〔「重大な副作用」の項(2)、(3)及び(4)参照〕

8. 過量投与

症状：痙攣、傾眠、精神障害、昏迷、激越、めまい、抑うつ、会話障害、代謝性アシドーシス、協調運動異常、霧視、複視、低血圧、腹痛等があらわれることがある。

処置：過量投与後早期の場合は、催吐、胃洗浄、活性炭投与、十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて血液透析を行う。
なお、*in vitro*では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。

9. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

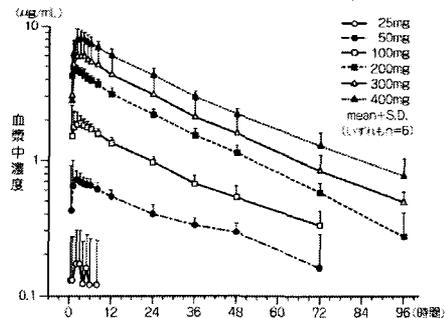
【薬物動態】

1. 吸収

1) 成人

(1) 単回投与

健康成人にトピラマート25~400mgを絶食下单回経口投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。



薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot hr/mL)
25	0.25 \pm 0.03	2.4 \pm 1.6	— ^{a)}	1.7 \pm 2.2 ^{b)}
50	0.84 \pm 0.25	1.4 \pm 0.9	46.7 \pm 10.9	40.9 \pm 7.7
100	2.12 \pm 0.39	2.0 \pm 1.4	30.9 \pm 6.2	76.2 \pm 15.1
200	5.10 \pm 0.47	0.8 \pm 0.3	25.3 \pm 2.2	159.1 \pm 17.5
300	6.20 \pm 2.04	2.3 \pm 1.4	28.9 \pm 7.4	222.0 \pm 65.0
400	8.27 \pm 1.27	3.0 \pm 1.1	28.5 \pm 4.3	315.2 \pm 47.0

a) 算出せず

mean \pm S. D., n=6

b) AUC_{0-t}

(2) 反復投与

健康成人にトピラマート1回50mgを1日2回13日間(計25回投与)反復経口投与した場合、血漿中濃度は5日目に降ほぼ定常状態に達し、単回投与後の12時間値と最終回投与後の12時間値の比(蓄積率)は5.20であった。

(3) 腎機能障害患者 (外国人データ)

中等度(クレアチニンクリアランス30~69 mL/min/1.73 m²)及び重度(クレアチニンクリアランス<30 mL/min/1.73 m²)の腎機能障害患者にトピラマート100mgを単回経口投与した。トピラマートの見かけの全身クリアランス(CL/F)は、腎機能が正常な患者(クレアチニンクリアランス≥70 mL/min/1.73 m²)と比べ、中等度の腎機能障害患者では42%、重度の腎機能障害患者では54%低下した。したがって、中等度若しくは重度の腎機能障害患者に対しては、通常用量の半量の使用が推奨される。

(4) 血液透析患者 (外国人データ)

血液透析患者にトピラマート100mgを単回経口投与後、400 mL/minの速度で血液透析を3時間行ったところ、3時間後の血漿中トピラマート濃度は約半分に低下した。トピラマートの透析時間中のCL/Fは約7.2 L/hr (120 mL/min)であり、これは健康成人におけるCL/F 1.2 ~ 1.8 L/hr (20 ~ 30 mL/min)よりも大きく、血液透析によりトピラマートは血漿から急速に除去される。

(5) 肝機能障害患者 (外国人データ)

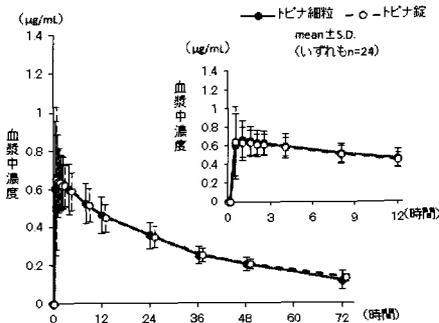
中等度から重度(Child-Pugh スコア 5~9)の肝機能障害患者では、健康成人と比較してAUC_{0-∞}は29%増加し、CL/Fは26%低下した。

(6) 高齢者 (外国人データ)

健康高齢者(65~81歳)にトピラマート100mgを単回経口投与した場合、健康高齢者では健康成人に比べC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ23%及び25%増加し、T_{1/2}が約13%延長した。

(7) 生物学的同等性¹⁾

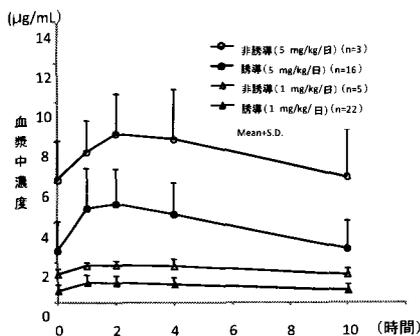
トピナ細粒又はトピナ錠(それぞれトピラマートとして50 mg)をそれぞれ絶食下にて水とともに単回経口投与した生物学的同等性試験では、C_{max}及びAUC₀₋₁₂のトピナ錠に対するトピナ細粒の比の90%信頼区間はそれぞれ86.1 ~ 103.5%及び96.0 ~ 100.9%であり、両製剤の同等性が確認された。



2) 小児

(1) 反復投与 (1日2回)²⁾

2~15歳の症候性又は潜伏性局在関連性てんかん患児に、トピナ細粒を1日2回開始用量1mg/kg/日から1週ごとに2mg/kg/日ずつ、9mg/kg/日まで漸増投与した。1及び5mg/kg/日投与における血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。肝代謝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬(カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、フェノバルビタール)と併用(誘導例)した場合に比べ、非併用(非誘導例)では、C_{max}で約1.6倍、AUC₀₋₁₂で約2.0倍(いずれも5mg/kg/日投与時)であった。



薬物動態パラメータ

群	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ ^{e)} (µg·hr/mL)
誘導 (2~15歳) (n=22)	1	1.05 ± 0.38	2.0 ± 2.0	9.8 ± 4.0 ^{a)}	9.3 ± 4.1
誘導 (2~15歳) (n=16)	5	5.31 ± 1.69	1.8 ± 0.9	9.1 ± 3.7 ^{b)}	44.3 ± 18.0
非誘導 (12~15歳) (n=5)	1	1.95 ± 0.27	2.4 ± 1.5	17.3 ± 4.4 ^{c)}	19.9 ± 3.3
非誘導 (12~15歳) (n=3)	5	8.51 ± 2.14	2.6 ± 1.1	23.4 ^{d)}	86.6 ± 26.9

mean ± S.D.

a) n=13, b) n=10, c) n=2, d) n=1, e) 血漿中濃度の0時間値を12時間値として算出

2. 分布

● 体組織への分布 (参考: ラットでのデータ)³⁾

雄性ラットに¹⁴C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、大部分の組織では投与後30分に最も高い放射能濃度を示した。投与後30分では胃>膀胱>肝臓>腎臓>副腎>血液の順に放射能濃度が高かった。

● 透過性・移行性 (参考: ラットでのデータ)³⁾

血液-脳関門透過性	雄性ラットに ¹⁴ C-トピラマート40 mg/kgを単回経口投与したところ、投与後4時間までの脳内(大脳・小脳)放射能濃度は、血漿中放射能濃度の0.4~0.5倍であった。
血液-胎盤関門透過性	妊娠ラットに ¹⁴ C-トピラマート40 mg/kgを単回経口投与したところ、胎盤及び胎児への放射能の移行が認められ、胎盤及び胎児全身の放射能濃度は、ほぼ母体血漿中放射能濃度と同程度であった。
母乳中への移行性	授乳期のラットに ¹⁴ C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の0.07~0.73倍であった。

● 蛋白結合率 (in vitro、ヒト血漿、限外ろ過法)

添加濃度 (µg/mL)	0.5	10	200
血漿蛋白結合率 (%)	41	24	15

3. 代謝・排泄

1) 代謝酵素(ヒト発現系ミクロソーム)

トピラマートのヒト代謝に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。

2) 健康成人に¹⁴C-トピラマート100mgを単回経口投与後、10日までに主に尿中に未変化体として(投与量の約60%)排泄される。血漿中、尿中及び糞中には6種の代謝物(水酸化体、加水分解体及びグルクロン酸抱合体)が認められたが、いずれも投与量の2.5%未満である。(外国人データ)

4. 相互作用 (外国人データ)

健康成人あるいはてんかん患者を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。

1) フェニトイン

フェニトイン単剤(130~300mgを1日2回若しくは360~480mgを1日1回)で治療を受けている部分てんかん患者12例にトピラマート(100、200、400mgを1日2回)を反復投与したとき、トピラマートの血漿中濃度はトピラマート単独投与時(400mgを1日2回)に比べ48%低下した。一方、12例の患者のうち6例で、トピラマートの併用によりフェニトインのAUCが25%程度上昇した。

2) カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤(300~800mgを1日3回)で治療を受けている部分てんかん患者12例にトピラマート(100、200、400mgを1日2回)を反復投与したとき、トピラマートの血漿中濃度はトピラマート単独投与時(400mgを1日2回)に比べ40%低下した。一方、トピラマートはカルバマゼピンの体内動態に影響を及ぼさなかった。

3) リスペリドン

健康成人12例にリスペリドン(2mg)を単回投与したとき、リスペリドンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、トピラマート(50~100mgを1日2回)の併用により、それぞれ29%及び23%低下した。

4) メトホルミン

健康成人25例にメトホルミン(500mgを1日2回)を反復投与したとき、メトホルミンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、トピラマート

(100mgを1日2回)の併用により、それぞれ18%及び25%増加した。

5) ピオグリタゾン

健康成人26例にピオグリタゾン(30mg/日)を反復投与したとき、ピオグリタゾンのAUC₀₋₂₄は、トピラマート(16~96mgを1日2回)の併用により15%低下した。一方、ピオグリタゾンはトピラマートの体内動態に影響を及ぼさなかった。

6) アミトリプチン

健康成人18例にアミトリプチン(25mg/日)を反復投与したとき、アミトリプチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、トピラマート(25~100mgを1日2回)の併用により、それぞれ12%及び13%増加した。

7) リチウム

健康成人12例にリチウム(300mgを1日3回)を反復投与したとき、リチウムのAUC₀₋₈は、トピラマート(50~100mgを1日2回)の併用により12%低下した。一方、リチウムで治療を受けている双極性障害患者32例のリチウムのAUC₀₋₁₂は、低用量のトピラマート(200mg/日)の併用では影響を受けなかったが、高用量のトピラマート(600mg/日)の併用により26%増加した。

8) ジゴキシン

健康成人男性12例にジゴキシン(0.6mg)を単回投与したとき、ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、トピラマート(100mgを1日2回)の併用により、それぞれ16%及び12%低下した。

9) ヒドロクロロチアジド

健康成人24例にヒドロクロロチアジド(25mg/日)を反復投与したとき、ヒドロクロロチアジドの体内動態は、トピラマート(64~96mgを1日2回)の併用により影響を受けなかった。一方、トピラマート(64~96mgを1日2回)を反復投与したとき、トピラマートのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、ヒドロクロロチアジド(25mg/日)の併用により、それぞれ27%及び29%増加した。

10) 経口避妊薬

バルプロ酸単剤(375~1250mgを1日2回)で治療を受けているてんかん女性患者12例にノルエチステロン(1mg/日)及びエチニルエストラジオール(0.035mg/日)を反復投与したとき、ノルエチステロンの体内動態は、トピラマート(100、200、400mgを1日2回)の併用により影響を受けなかったが、エチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は、トピラマートの併用により18~30%減少した。

【臨床成績】

1. 国内における臨床成績

1) 成人

(1) 第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)⁴⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者127例(プラセボ群65例、トピラマート群62例)を対象とした二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)において、トピラマート群(400mg/日)はプラセボ群と比較し、発作発現頻度の有意な減少が認められた。

発作発現頻度減少率 ^{a)}	プラセボ群(65例 ^{b)})	トピラマート群(61例 ^{b)})	優越性検定 ^{c)}
中央値	13.7%	33.4%	0.006
最小値~最大値	-102.2~82.3%	-178.3~96.6%	

a) 発作発現頻度減少率は、観察期(12週間)と有効性評価期(漸増期3週間+固定期12週間)の期間中に発現した発作回数を、それぞれ28日あたりの発現頻度に換算して算出した。

b) 有効性評価症例

c) Wilcoxonの二標本検定のp値を示した。

(2) 第Ⅱ相試験(非盲検試験)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られないてんかん患者を対象として、非盲検試験3試験(他の抗てんかん薬との併用療法)を実施した。各試験の部分てんかん患者における最終全般改善度の改善割合(「中等度改善」以上)は以下のとおりであった。

試験	用量(mg/日)	投与例数	最終全般改善度改善割合 ^{c)}
前期第Ⅱ相試験	100~400	39	41.2%(14/34例)
前期第Ⅱ相試験その2	200~600	18 ^{a)}	50.0%(6/12例)
後期第Ⅱ相試験 ^{b)}	100~600	122 ^{b)}	41.1%(39/95例)

a) 全般てんかん4例含む

b) 全般てんかん7例含む

c) 部分てんかん患者での有効性評価症例における最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の割合

(3) 発作型別レスポンス率

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験成績を統合した結果、部分発作を有するてんかん患者210例における発作型別レスポンス率

(発作発現頻度が50%以上減少した症例の割合)は以下のとおりであった。

発作型 ^{a)}	レスポンス率
単純部分発作	33.8%(27/80例)
複雑部分発作	32.0%(58/181例)
二次性全般化強直間代発作	27.8%(10/36例)

a) 観察期に発現した発作型(重複あり)

(4) 長期投与試験

第Ⅱ相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患者58例を対象として、長期投与試験(最高用量600mg/日、最長569週)を実施した。評価例数は1年目が51例、2年目が42例、3年目が27例、4年目が24例、5年目が19例であり、5年目の最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の改善割合は84.2%(16/19例)であった。また、副作用発現率は72.4%(42/58例)であった。

第Ⅲ相試験(延長投与を含む)における本剤の長期投与(最高用量600mg/日、最長233週)の有効性評価症例(124例)では、「投与開始~6ヵ月目」は124例、「6ヵ月目~1年目」は102例、「1年目~2年目」は36例であり、「1年目~2年目」の発作発現頻度減少率の中央値は47.15%であった。また、副作用発現率は97.6%(122/125例)であった。

2) 小児

(1) 第Ⅲ相試験(非盲検試験)⁶⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない2歳から15歳のてんかん患児59例を対象とした非盲検試験(他の抗てんかん薬との併用療法)において、有効性評価期間(漸増期間8週間及び用量維持期間8週間)における観察期間からの4週あたりの部分発作発現頻度減少率の中央値[95%信頼区間]は34.0[16.3, 50.3]%であり、部分発作発現頻度の減少が認められた。

(2) 長期投与試験⁷⁾

第Ⅲ相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患児48例を対象として、長期投与試験(最高用量9mg/kg/日又は600mg/日のいずれか低い投与量まで、最長36週)を実施した。各評価期間の部分発作発現頻度減少率の中央値は、12週後で46.2%、24週後で49.5%、36週後で55.6%であった。

2. 海外における臨床成績(成人、参考)

海外で部分てんかん患者188例を対象として、通常の漸増法

(開始用量100mg/日、1週ごとに200、400mg/日と増量)と緩徐な漸増法(開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量)とで目標用量を400mg/日とした二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施された。その結果、最終来院時点における発作発現頻度減少率の中央値は、通常の漸増法33.3%(92例)及び緩徐な漸増法42.0%(93例)であった。また、副作用発現率は通常の漸増法95.7%(89/93例)及び緩徐な漸増法88.4%(84/95例)であった。トピラマートの治療を変更(中止、中断又は減量)した有害事象発現率は、通常の漸増法37.6%(35/93例)及び緩徐な漸増法25.3%(24/95例)であり、変更までの投与期間を考慮したとき緩徐な漸増法で有意に低かった(p=0.048)。

海外で既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者263例を対象に、緩徐な漸増法(開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量)とより緩徐な漸増法(開始用量25mg/日、1週ごとに25mg/日ずつ増量)とで目標用量を200mg/日としたプラセボ対照二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施された。その結果、トピラマート群(168例)の発作発現頻度減少率の中央値はプラセボ群(91例)よりも有意に高く(p<0.001)、緩徐な漸増法(83例)とより緩徐な漸増法(85例)では有意差は認められなかった(p=0.065)。また、副作用発現率は緩徐な漸増法64.0%(55/86例)、より緩徐な漸増法58.8%(50/85例)であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{8)~13)}

- 1) 最大電撃痙攣を抑制する(ラット、マウス)。
- 2) 部分てんかんモデルのキンドリング痙攣を抑制する(ラット)。
- 3) 遺伝性てんかんモデルの強直性痙攣及び欠伸様発作(自然発症てんかんラット)、聴原発作(DBA/2マウス)を抑制する。

4)一過性全脳虚血及び出生後低酸素負荷誘発痙攣を抑制する(ラット)。

2. 作用機序(14)~(18)

本剤により、持続性脱分極パルスによって起こる頻回発火の抑制、L型カルシウム電流の抑制、カイン酸誘発内向き電流の抑制、GABA_A受容体を介したGABAによるクロライドイオン流入の促進及びヒト炭酸脱水酵素(II型及びIV型)の阻害が認められた。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は電位依存性ナトリウムチャネル抑制作用、電位依存性L型カルシウムチャネル抑制作用、AMPA(α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)/カイン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用、GABA存在下におけるGABA_A受容体機能増強作用及び炭酸脱水酵素阻害作用に基づくと推定されている。

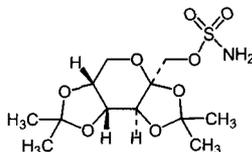
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トピラマート Topiramate

化学名：(-)-2,3:4,5-Di-O-isopropylidene- β -D-fructopyranose sulfamate

分子式：C₁₂H₂₁NO₅S = 339.36

化学構造式：



性状：白色の結晶であり、においはなく、味は苦い。

溶解性：メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数：logP' oct=0.59

〔測定法：フラスコシェイキング法

n-オクタノール/pH7緩衝溶液〕

【包装】

トピナ細粒10%：[バラ]100 g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 社内資料：細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験
- 社内資料：小児てんかん患者の薬物動態試験(細粒剤)
- Oiwa H., et al.: Jpn. Pharmacol. Ther., **36**, (6), 493, (2008) 017-852
- 松田一己, 他：新薬と臨床, **56**, (9), 1385, (2007) 017-532
- 大沼梯一, 他：新薬と臨床, **56**, (10), 1659, (2007) 017-683
- 大塚頌子：てんかん研究, **31**, (1), 19, (2013) 023-947
- 社内資料：部分発作を有する小児てんかん患者の長期投与試験
- Shank R.P., et al.: Epilepsia, **35**, (2), 450, (1994) 016-560
- Wauquier A., Zhou S.: Epilepsy Res., **24**, (2), 73, (1996) 016-561
- Kanda T., et al.: Life Sci., **59**, (19), 1607, (1996) 016-562
- Nakamura J., et al.: Eur. J. Pharmacol., **254**, (1-2), 83, (1994) 016-563
- Edmonds H.L. Jr., et al.: Life Sci., **59**, (10), PL127, (1996) 016-564
- Koh S., Jensen F.E.: Ann. Neurol., **50**, (3), 366, (2001) 016-565
- DeLorenzo R.J., et al.: Epilepsia, **41** (Suppl. 1), 40, (2000) 016-566
- Zhang X., et al.: Epilepsia, **41** (Suppl. 1), 52, (2000) 016-567
- Gibbs J.W. 3rd., et al.: Epilepsia, **41** (Suppl. 1), 10, (2000) 016-568
- White H.S., et al.: Epilepsy Res., **28**, (3), 167, (1997) 016-569
- Dodgson S.J., et al.: Epilepsia, **41** (Suppl. 1), 35, (2000) 016-570

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03 (3282) 0069 FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30

(土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1