

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事第一次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ、同水懸筋注50mgシリンジ、同水懸筋注75mgシリンジ、同水懸筋注100mgシリンジ及び同水懸筋注150mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品タブコム配合点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.2)
- 議題3 医薬品ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL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
(資料No.3)
- 議題4 リツキシマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.4)
- 議題5 Lomitapide mesylateを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.5)
- 議題6 BYM338を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.6)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品レギュニールHCa1.5腹膜透析液、同HCa2.5腹膜透析液、同HCa4.25腹膜透析液、レギュニールLCa1.5腹膜透析液、同LCa2.5腹膜透析液及び同LCa4.25腹膜透析液の製造販売承認について
(資料No.7)
- 議題2 医薬品オラブリス洗口用顆粒11%及びミラノール顆粒11%の製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.8)
- 議題3 医薬品トレリーフ錠25mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.9)
- 議題4 医薬品ホスレノールチュアブル錠250mg、同チュアブル錠500mg、ホスレノール顆粒分包250mg及び同顆粒分包500mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.10)
- 議題5 医療用医薬品の再審査結果について
(ペガシス皮下注90 μ g、同180 μ g及びコペガス錠200mg) (資料No.11-1)
(注射用オノアクト50) (資料No.11-2)

4. その他

議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行う
ことが適当と判断された適応外薬の事前評価について (資料No.12)

議題2 医療用医薬品の販売名の制定について (資料No.13)

5. 閉会

平成25年8月2日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

| 審議・報告 | 販売名 (会社名) | 会社名 | 製造・輸入・製販別 | 承認・一変別 | 成分名 | 効能・効果等 | 備考 | 再審査期間 | 毒・劇薬 |
|-------|--|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|--|----|-----------------------------------|--|
| 審議 | ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ 同 水懸筋注50mgシリンジ 同 水懸筋注75mgシリンジ 同 水懸筋注100mgシリンジ 同 水懸筋注150mgシリンジ | ヤンセンファーマ(株) | 製販 製販 製販 製販 製販 | 承認 承認 承認 承認 承認 | バリペリドパ ルミチン酸エ ステル | 統合失調症を効能・効果とする 新有効成分含有医薬品 | — | 8年 | 原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定) |
| 審議 | タブコム配合点眼液 | 参天製薬(株) | 製販 | 承認 | ①タフルプロ スト ②チモロール マレイン酸塩 | 緑内障、高眼圧症を効能・効果とする新医療用配合剤 | — | 6年 | 原体:①毒薬 (指定済み) ②劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み) |
| 審議 | ルセンチス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL | ノバルティス ファーマ(株) | 製販 | 一変 | ラニビズマブ (遺伝子組換え) | 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害および病的近視に伴う脈絡膜新生血管による視力障害の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 | — | 5年10 カ月 | 原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み) |
| 報告 | レギュニールHCa1.5腹膜透析液 同 HCa2.5腹膜透析液 同 HCa4.25腹膜透析液 レギュニールLCa1.5腹膜透析液 同 LCa.25腹膜透析液 同 LCa4.25腹膜透析液 | バクスター(株) | 製販 製販 製販 製販 製販 | 承認 承認 承認 承認 承認 | 医療用配合 剤のため該当 しない | 慢性腎不全患者における腹膜透析(カルシウム製剤や活性型ビタミンD製剤の投与により高カルシウム血症をきたすおそれのある場合に用いる)を効能・効果とする類似処方医療用配合剤 | — | — | 原体:非該当 製剤:非該当 |
| 報告 | ①オラブリス洗口用顆粒11% ②ミラノール顆粒11% | ①昭和薬品化 工(株) ②東洋製薬化 成(株) | 製販 製販 | 一変 一変 | フッ化ナトリウ ム | 齲蝕の予防を効能・効果とする 新用量医薬品 | — | — | 原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み) |
| 報告 | トレリーフ錠25mg | 大日本住友製 薬(株) | 製販 | 一変 | ゾニサミド | パーキンソン病における症状の日内変動(wearing-off現象)の改善を効能・効果とする 新用量医薬品 | — | — | 原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み) |
| 報告 | ホスレノールチュアブル錠250mg 同 チュアブル錠500mg ホスレノール顆粒分包250mg 同 顆粒分包500mg | バイエル薬品 (株) | 製販 製販 製販 | 一変 一変 一変 | 炭酸ランタン 水和物 | 保存期の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善の効能・効果を追加とする新効能 医薬品 | — | 残余 (平成 28年10 月15日 まで) | 原体:非該当 製剤:非該当 |

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

| No. | 医薬品の名称 | 予定される効能又は効果 | 申請者の名称 |
|-----|--------|--|----------|
| 1 | リツキシマブ | <p>慢性特発性血小板減少性紫斑病</p> <p>※特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は抗血小板自己抗体を原因とする血小板破壊の亢進により、血小板数減少を来す後天性の自己免疫疾患であるとされている。発症後6か月経過した時点で寛解しているものを急性型、寛解していないものを慢性型と分類している。</p> <p>ITPは厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患に認定されており、特定疾患医療受給者証交付件数に基づく、平成20～23年の国内ITP患者数は22,000～23,791人である。慢性型ITPの患者数は、ITP患者総数よりも少ないので、希少疾病用医薬品の指定要件である対象患者数5万人未満を満たしていると考ええる。</p> <p>本邦の治療ガイドラインにおいて、第一選択(副腎皮質ステロイド)、第二選択(脾臓摘出)に次ぐ第三選択として複数の薬剤が挙げられているが、慢性ITPの治療薬として承認されているのはトロンボポエチン受容体作動薬(エルトロンボパグ、ロミプロスチム(遺伝子組換え))のみである。さらに、トロンボポエチン受容体作動薬は継続的な投与が必要で、慢性ITPに対する新たな治療法は、医療上の有用性が高いと考える。</p> <p>海外では既に第Ⅱ相試験が実施され、また、ITPに対する本薬のシステマティックレビューでは完全寛解率46.3%、部分寛解率24.0%と報告されている。さらに本邦では、(社)日本医師会治験促進センターの支援のもと、多施設共同オープンラベル試験が医師主導治験として2011年より実施されており、申請者は当該試験の成績を使用して承認申請を行う予定である。以上から、本薬の開発の可能性は高いと考える。</p> | 全薬工業株式会社 |

| | | |
|------------------------------|--|---------------------------------------|
| <p>2 Lomitapide mesylate</p> | <p>家族性高コレステロール血症ホモ接合型(HoFH)患者に対する治療</p> <p>※家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体の遺伝子変異による遺伝子疾患で、特にFHホモ接合型(HoFH)は、血中LDLコレステロール値の著明な高値と、心臓血管系疾患の発現リスクの増加を特徴としており、致死的な転機をたどる可能性がある。</p> <p>HoFHの患者数は100万人に1人とされており、本邦におけるH22年度の特定疾患医療受給者数交付件数は120件であった。これらのことから、希少疾病用医薬品の指定要件である対象患者数5万人未満を満たしていると考ええる。</p> <p>FHを効能・効果とする既存の薬剤に対するHoFHの治療反応性は非常に悪く、薬物療法は確立していない。ほとんどの患者でLDL-アフェレーシス(血液浄化療法)が必要となるが、実施医療施設が限られ、侵襲的で治療に数時間を要することが課題となっている。本薬は、既存の作用機序の薬剤よりも強いLDLコレステロール低下作用が期待され、医療上の有用性は高いと考える。</p> <p>海外では既存治療でも高コレステロール血症を示すHoFH患者を対象に非盲検非対称第Ⅲ相試験が実施され、LDLコレステロールの有意な低下が確認された。また、米国では希少疾病用医薬品に指定され、HoFH患者に対する補助療法として承認されている。本邦では第Ⅰ相試験が実施中で、その後、HoFH患者を対象とする臨床試験が計画されている。本薬では消化器系の有害事象(下痢、悪心、嘔吐等)が高頻度に発現するため、リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討する必要があるが、本薬の開発の可能性はあると考える。</p> | <p>Aegerion Pharmaceuticals, Inc.</p> |
|------------------------------|--|---------------------------------------|

| | | |
|----------|--|-----------------|
| 3 BYM338 | <p>封入体筋炎</p> <p>※封入体筋炎 (sporadic Inclusion Body Myositis; sIBM) は、炎症性筋疾患及び筋変性疾患としての特徴を有する、主に大腿四頭筋又は手指屈筋の筋力低下及び筋萎縮がみられる疾患である。sIBM患者67人を対象として平成22年に実施された患者アンケートでは、発症から平均して4.6年でしゃがみ立ち不能、6.6年でペットボトル開栓不能、7.3年で車椅子の使用が必要となり、更に進行すると嚥下障害が生じるなど、日常動作や生活の質が著しく低下する疾患である。</p> <p>本邦におけるsIBMの患者数は、平成22年度に実施された国内の神経内科専門医を対象としたsIBM患者数調査から1000～1500人と推定される。以上より、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>sIBMの治療では、ステロイドを始めとする免疫抑制剤による治療効果は認められておらず、有効性が検証されている医薬品はない。また、筋力維持を目的としてリハビリも試みられているが明確な効果は認められていないことから、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>本剤は、アクチビン受容体ⅡB型に対して競合的に結合するモノクローナル抗体であり、骨格筋量を負に制御するシグナルを抑制し、筋肉量を増加させることが期待されており、実際、海外で実施されたsIBM患者を対象とした第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験において、大腿筋容積及び大腿四頭筋力の増加並びに運動機能の低下の抑制が認められている。さらに、2013年よりsIBM患者を対象とした国際共同後期第Ⅱ/Ⅲ相試験が計画されており、日本からも参加する予定であることから、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p> | ノバルティス ファーマ株式会社 |
|----------|--|-----------------|

平成25年8月2日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

| 番号 | 販売名 | 申請者名 | 一般名又は有効成分名 | 再審査に係る効能・効果 | 再審査期間 | 承認年月日 |
|----|---|------------|---|--|--|---|
| 1 | ① ペガシス皮下注90 μ g ② ペガシス皮下注180 μ g ③ コペガス錠200mg | 中外製薬株式会社 | ①② ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え) ③ リバビリン | <p><ペガシス皮下注90μg、同180μg> 1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</p> <p><コペガス錠200mg> 1. ペグインターフェロンアルファ2a(遺伝子組換え)との併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</p> | (1)8年 (2)平成19年1月26日～平成23年10月15日 (①の残余期間) | (1)平成15年10月16日「C型慢性肝炎」の効能・効果、用法・用量の承認(ペガシス皮下注90 μ g、同180 μ g) (2)平成19年1月26日「C型慢性肝炎」併用療法の効能・効果、用法・用量の承認(ペガシス皮下注90 μ g、同180 μ gとコペガス錠200mg 併用) |
| 2 | 注射用オノアクト50 | 小野薬品工業株式会社 | ランジオロール塩酸塩 | 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置:心房細動、心房粗動、洞性頻脈 | 4年 | 平成18年10月20日 |

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

エストラーナテープ 0.72mg（一般名：エストラジオール）

予定される適応：性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エスト
ロゲン症の効能・効果及び用法・用量の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液 レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液 レギュニール HCa 4.25 腹膜透析液 |
| 2 | 一般名 | なし |
| 3 | 申請者名 | バクスター株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | ブドウ糖：1.36/2.27/3.86 (w/v%)，ナトリウムイオン：132 mEq/L，カルシウムイオン：3.5 mEq/L，マグネシウムイオン：0.5 mEq/L，塩素イオン：101 mEq/L，乳酸イオン：10 mEq/L，重炭酸イオン 25 mEq/L |
| 5 | 用法・用量 | 腹腔内に注入し，透析治療を目的とした液として使用する．通常，成人では1回 1.5～2L を腹腔内に注入し，4～8 時間滞液し，効果期待後に排液除去する．以上の操作を1回とし，体液の過剰が 1kg/日以下の場合，通常1日あたりレギュニール HCa 1.5 腹膜透析液のみ 3～4 回の連続操作を継続して行う．体液の過剰が 1kg/日以上認められる場合，通常レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液を 1～4 回，またはレギュニール HCa 4.25 腹膜透析液を 1～2 回処方し，レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり 3～5 回の連続操作を継続して行う．なお，注入量，滞液時間，操作回数は症状，血液生化学値及び体液の平衡異常，年齢，体重などにより適宜増減する．注入及び排液速度は，通常 300mL/分以下とする． |
| 6 | 効能・効果 | 慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合に用いる．） |
| 7 | 備考 | 「添付文書（案）」を別紙として添付 本剤は，ブドウ糖，乳酸ナトリウム液，塩化カルシウム水和物，塩化マグネシウム，塩化ナトリウム及び塩酸を有効成分とする上室液，炭酸水素ナトリウム，塩化ナトリウム及び水酸化ナトリウムを有効成分とする下室液からなり，用時混合して使用する． |

日本標準商品分類番号

87342

201X年X月作成(第1版)

貯法 : 室温保存(ただし、直射日光を避ける。また、
バッグを破るおそれがあるので凍結を起こさ
ない場所で保存する。)

使用期限 : 2年(最終使用年月をバッグ及び外箱に表示)

注意 : [取扱い上の注意]の項参照

承認番号 : XXXXXXXXX

薬価収載 : 201X年X月

販売開始 : 201X年X月

Baxter

腹膜透析用剤

処方せん医薬品[※]

レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液
レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液
レギュニール HCa 4.25 腹膜透析液

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 横隔膜欠損のある患者 [胸腔へ移行し、呼吸困難が誘発されるおそれがある]
- 2) 腹部に挫滅傷又は熱傷のある患者 [挫滅又は熱傷の治療を妨げるおそれがある]
- 3) 高度の腹膜癒着のある患者 [腹膜の透過効率が低下しているため]
- 4) 尿毒症に起因する以外の出血性素因のある患者 [出血により蛋白喪失が亢進し、全身状態が悪化するおそれがある]
- 5) 乳酸代謝障害の疑いのある患者 [乳酸アシドーシスが誘発されるおそれがある]

【組成・性状】

本品は、ブドウ糖、乳酸ナトリウム液、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム及び塩酸を有効成分とする上室液、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム及び水酸化ナトリウムを有効成分とする下室液からなり、用時混合して使用する。

1. 組成

| | レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液 | | | | | レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液 | | | | | レギュニール HCa 4.25 腹膜透析液 |
|---|----------------------|-------|-------|-------|-------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------|
| | 362 | 544 | 725 | 906 | 1812 | 362 | 544 | 725 | 906 | 1812 | 725 |
| 上室 (mL) | 362 | 544 | 725 | 906 | 1812 | 362 | 544 | 725 | 906 | 1812 | 725 |
| <有効成分(g)> | | | | | | | | | | | |
| ブドウ糖(C ₆ H ₁₂ O ₆) | 13.6 | 20.4 | 27.2 | 34.0 | 68.0 | 22.7 | 34.1 | 45.4 | 56.7 | 113.4 | 77.2 |
| 乳酸ナトリウム液 (C ₃ H ₅ NaO ₃) | 1.12 | 1.68 | 2.24 | 2.80 | 5.60 | 1.12 | 1.68 | 2.24 | 2.80 | 5.60 | 2.24 |
| 塩化カルシウム水和 物(CaCl ₂ ·2H ₂ O) | 0.257 | 0.386 | 0.515 | 0.643 | 1.287 | 0.257 | 0.386 | 0.515 | 0.643 | 1.287 | 0.515 |
| 塩化マグネシウム (MgCl ₂ ·6H ₂ O) | 0.051 | 0.076 | 0.102 | 0.127 | 0.254 | 0.051 | 0.076 | 0.102 | 0.127 | 0.254 | 0.102 |
| 塩化ナトリウム (NaCl) | 2.21 | 3.32 | 4.42 | 5.53 | 11.05 | 2.21 | 3.32 | 4.42 | 5.53 | 11.05 | 4.42 |
| 塩酸(HCl) | 0.190 | 0.286 | 0.381 | 0.476 | 0.953 | 0.190 | 0.286 | 0.381 | 0.476 | 0.953 | 0.381 |
| 下室 (mL) | 638 | 956 | 1275 | 1594 | 3188 | 638 | 956 | 1275 | 1594 | 3188 | 1275 |
| <有効成分(g)> | | | | | | | | | | | |
| 炭酸水素ナトリウム (NaHCO ₃) | 2.31 | 3.46 | 4.62 | 5.77 | 11.54 | 2.31 | 3.46 | 4.62 | 5.77 | 11.54 | 4.62 |
| 塩化ナトリウム (NaCl) | 3.15 | 4.72 | 6.30 | 7.87 | 15.75 | 3.15 | 4.72 | 6.30 | 7.87 | 15.75 | 6.30 |
| 水酸化ナトリウム (NaOH) | 0.113 | 0.169 | 0.225 | 0.281 | 0.562 | 0.113 | 0.169 | 0.225 | 0.281 | 0.562 | 0.225 |

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

| 混合後 (mL) | 1000 | 1500 | 2000 | 2500 | 5000 | 1000 | 1500 | 2000 | 2500 | 5000 | 2000 |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <成分・分量(w/v%)> ブドウ糖 | 1.36 | | | | | 2.27 | | | | | 3.86 |
| <電解質濃度(mEq/L)> Na ⁺ | 132 | | | | | 132 | | | | | 132 |
| Ca ²⁺ | 3.5 | | | | | 3.5 | | | | | 3.5 |
| Mg ²⁺ | 0.5 | | | | | 0.5 | | | | | 0.5 |
| Cl ⁻ | 101 | | | | | 101 | | | | | 101 |
| HCO ₃ ⁻ | 25 | | | | | 25 | | | | | 25 |
| 乳酸イオン | 10 | | | | | 10 | | | | | 10 |

2. 性状

混合前

| | レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液 | | レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液 | | レギュニール HCa 4.25 腹膜透析液 | |
|----|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | 上室 | 下室 | 上室 | 下室 | 上室 | 下室 |
| 性状 | 無色～微黄色 澄明の液である。 | 無色澄明の 液である。 | 無色～微黄色 澄明の液である。 | 無色澄明の 液である。 | 無色～微黄色 澄明の液である。 | 無色澄明の液 である。 |
| pH | 3.2～3.8 | 8.8～9.4 | 3.2～3.8 | 8.8～9.4 | 3.2～3.8 | 8.8～9.4 |

混合後

| | レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液 | レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液 | レギュニール HCa 4.25 腹膜透析液 |
|---------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 性状 | 無色～微黄色澄明の液 である。 | 無色～微黄色澄明の液 である。 | 無色～微黄色澄明の液 である。 |
| pH | 6.8～7.8 | 6.8～7.8 | 6.8～7.8 |
| 総浸透圧 (理論値) | 346 | 396 | 484 |
| 浸透圧比 | 1.1～1.2 | 1.3～1.4 | 1.6～1.8 |

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

慢性腎不全患者における腹膜透析(高マグネシウム血症の改善が不十分な場合に用いる。)

【用法・用量】

腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では1回1.5～2Lを腹腔内に注入し、4～8時間滯液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を1回とし、体液の過剰が1kg/日以下の場合、通常1日あたりレギュニール HCa 1.5 腹膜透析液のみ3～4回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が1kg/日以上認められる場合、通常レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液を1～4回、またはレギュニール HCa 4.25 腹膜透析液を1～2回処方し、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり3～5回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滯液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常300mL/分以下とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1)レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液は患者の体液の

過剰が1kg/日以下の場合、これのみを1日に3～4回交換使用すること。レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液は患者の体液の過剰が1kg/日以上の場合に通常1日に1～4回処方し、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて交換使用すること。レギュニール HCa 4.25 腹膜透析液は高浸透圧液であり、これのみを使用する場合には脱水を起こすことがあるので、急速な除水や多量の除水を必要とする時で、患者の体液の過剰が1kg/日以上の場合に、通常、1日に1～2回処方し、レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて交換使用すること。体液過剰の状況は、患者の体重と基準体重とを比較検討し決定する。基準体重は浮腫がなく、細胞外液の過剰に基づくと考えられる心不全等の症状がない状態で測定した体重値である¹⁾。

- 2)本剤の2.5Lは2L貯留を施行しているCAPD患者で透析不足による全身倦怠感、食欲不振、不眠等の尿毒症症状が認められる場合、又は1日5回以上の透析液交換に不都合を感じている場合に、患者の腹腔内容積や肺活量に応じて(体重60kg以上を目安とする)2Lに代え適用する。
- 3)なお、本剤は使用直前に上室液と下室液の2液をよく混合し、混合後は速やかに使用すること。万一誤って下室液のみを注入した場合(特に注入量が1,000mL未満の場合に気付かないおそれがある)には、腹痛又は代謝性アルカローシスの兆候を呈する

おそれがある。

<混合操作>

ツインバッグ、UV ツインバッグ：

- ① バッグを外袋から取り出す。
- ② 混合隔壁及び注液隔壁に開通がないことを確認する。
- ③ 本品のクランプを両方とも閉める。
- ④ 上室側を強くつかみ混合隔壁側へ押し出すように圧力をかけ、混合隔壁を開通する。
- ⑤ さらに圧力をかけ、注液隔壁を開通する。
- ⑥ 両手で交互に押し、十分混合する。

シングルバッグ・機器専用：

- ① バッグを外袋から取り出す。
- ② 混合隔壁及び注液隔壁に開通がないことを確認する。
- ③ 上室側を強くつかみ混合隔壁側へ押し出すように圧力をかけ、混合隔壁を開通する。
- ④ さらに圧力をかけ、注液隔壁を開通する。
- ⑤ 両手で交互に押し、十分混合する。

【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) 腹膜炎、腹膜損傷、腹膜癒着及び腹腔内臓器疾患の疑いのある患者〔腹膜炎、腹膜損傷、腹膜癒着及び腹腔内臓器疾患が悪化又は誘発されるおそれがある〕
- 2) 乳酸アシドーシスのリスクが高まると考えられる患者〔急性腎不全、先天性乳酸代謝障害及び核酸系逆転写酵素阻害剤を使用している患者は乳酸アシドーシスが誘発されるおそれがある〕
- 3) 腹部手術直後の患者〔手術部位の治癒を妨げるおそれがある〕
- 4) 大動脈部位における人工血管使用患者〔細菌感染を起こすおそれがある〕
- 5) 重篤な肺疾患のある患者〔腹圧上昇により肺機能の低下が起こるおそれがある〕
- 6) 糖代謝障害の疑いのある患者〔糖代謝異常が悪化又は誘発されるおそれがある〕
- 7) ジギタリス治療中の患者〔ジギタリス中毒が誘発されるおそれがある〕
- 8) 食事摂取が不良の患者〔栄養状態が悪化するおそれがある〕
- 9) 腹部ヘルニアのある患者〔腹部ヘルニアが悪化するおそれがある〕
- 10) 腰椎障害のある患者〔腰椎障害が悪化するおそれがある〕
- 11) 憩室炎のある患者〔憩室炎が腹膜炎合併の原因となるおそれがある〕
- 12) 人工肛門使用患者〔細菌感染を起こすおそれがある〕
- 13) 利尿剤を投与している患者〔水及び電解質異常が誘発されるおそれがある〕
- 14) 高度の換気障害のある患者〔胸腔圧迫により換気障害が悪化するおそれがある〕
- 15) 高度の脂質代謝異常のある患者〔高コレステロール血症、高トリグリセライド血症が

悪化するおそれがある〕

- 16) 高度の肥満がみられる患者〔肥満を増長させるおそれがある〕
- 17) 高度の低蛋白血症のある患者〔低蛋白血症が悪化するおそれがある〕
- 18) ステロイド服用患者及び免疫不全患者〔易感染性であるため〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 単回使用すること。バッグ内の残存液は廃棄すること。
- 2) 注入液、排液の出納に注意すること。
- 3) 本剤の投与開始は、医療機関において医師により、又は医師の直接の監督により実施すること。通院、自己投与は、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を施したのち、医師自らの管理指導の下に実施すること。
- 4) 腹膜炎を合併することがある²⁾ので、本剤の投与にあたっては特に清潔な環境下で無菌的操作により行うとともに次のことに注意すること。
 - ① 腹膜カテーテルの管理及び腹膜カテーテル出口部分の状態には十分注意すること。
 - ② 腹膜炎が発生すると排液が濁るので、その早期発見のために、毎排液後、液の混濁状態を確認すること（腹膜炎発生時の液の混濁状態は正常排液 2,000mL に対して牛乳 1mL を添加した液の混濁状態を参考とすることができる）。混濁が認められた場合は、直ちに医師又は医療従事者に連絡し指示を受けること。
- 5) 長期の腹膜透析実施において硬化性被嚢性腹膜炎（SEP）を合併することがある³⁾ので、発症が疑われたら直ちに CAPD を中止し、血液透析に変更すること。発症後は経静脈的高カロリー輸液を主体とした栄養補給を行い、腸管の安静を保つ。嘔吐がある場合は胃チューブにより胃液を持続吸引する。本症は必ずイレウス症状を伴うが、診断には次の臨床症状、血液検査所見及び画像診断が参考になる。

臨床症状：低栄養・るいそう・下痢・便秘・微熱・血性排液・局所性もしくはびまん性の腹水貯留・腸管ぜん動音低下・腹部における塊状物触知・除水能の低下・腹膜透過性の亢進

血液検査所見：末梢白血球数の増加・CRP 陽性・低アルブミン血症・エリスロポエチン抵抗性貧血・高エンドトキシン血症

画像診断：X 線検査・超音波検査・CT 検査
- 6) 血漿中重炭酸濃度が 30mEq/L を越える場合は、代謝性アルカローシスの進展、増悪に十分注意すること。
- 7) 定期的に血液生化学検査及び血液学的検査等を実施すること。
- 8) 透析性のある薬剤を使用する場合は、血中濃度に十分注意すること。

3. 副作用

国内で実施された臨床試験（29 施設 50 症例）において、臨床検査値を含む副作用として報告された症例数

は26例であった。主な副作用は、末梢性浮腫(22.0%)、体重増加(14.0%)、体液貯留(12.0%)及び顔面浮腫(10.0%)であった(承認時)。

1) 重大な副作用

(心・血管障害)

急激な脱水による循環血液量の減少、低血圧、ショック等があらわれることがあるので、このような場合には本剤の投与を中止し、輸血、生理食塩液、昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与の中止等必要に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 1~5%未満 |
|-------------------|-----------------------|--|
| 血液およびリンパ系障害 | — | 貧血 |
| 眼障害 | — | 結膜出血 |
| 胃腸障害 | — | 腹部膨満、腹膜炎 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 顔面浮腫、末梢性浮腫 | 胸部不快感、倦怠感、浮腫、疼痛、口渇 |
| 感染症および寄生虫症 | — | 鼻咽頭炎 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | — | 処置合併症 |
| 臨床検査 | C-反応性蛋白増加、心胸郭比増加、体重増加 | β_2 ミクログロブリン増加、血中重炭酸塩減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血液浸透圧上昇、血液pH低下、血中カリウム増加、血圧上昇、血中ナトリウム増加、血中尿素増加、炭酸ガス分圧上昇、白血球数減少、尿量減少 |
| 代謝および栄養障害 | 体液貯留 | 糖尿病、電解質失調 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | — | 筋痙縮 |
| 神経系障害 | — | 頭痛 |
| 生殖系および乳房障害 | — | 乳房腫脹、乳頭痛 |
| 血管障害 | — | 高血圧 |

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦・産婦・授乳婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦あるいは授乳婦には、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。

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立されていない。

6. 適用上の注意

- 1) 静脈内に投与しないこと。
- 2) 下痢、腹痛、悪寒等の予防のため、本剤をあらかじめ体温程度に温めてから注入すること。

- 3) 本剤はカリウムを含まないため、血清カリウム値が正常あるいは低値の場合、またジギタリス治療中の患者では症状に応じて本剤中のカリウム濃度が1~4mEq/Lになるよう補正して使用すること。

【臨床試験】⁴⁾

国内29施設97症例(本剤群47症例、ダイアニールPD-2群50症例)に対して、1日あたり3~5バッグ(2L/バッグ)を8週間連続投与して実施された本剤とダイアニールPD-2を対照薬とした比較臨床試験の成績の概要は次のとおりである。

1. 腹膜クレアチニンクリアランス

本剤とダイアニールPD-2群間の調整済み平均値の差(推定値±標準誤差)は -0.12 ± 0.84 L/週/1.73m²、その95%信頼区間は $-1.78 \sim 1.55$ L/週/1.73m²で、信頼区間の下限が非劣性の下限レベル(-3.2 L/週/1.73m²)を下回らなかった。

| 群 | 投与前 | 投与期(4, 8週目) | 投与後(12週目) |
|-------------|------------|----------------------------|-------------|
| 本剤群 | 50.82±9.03 | 48.87±9.60 ~49.69±9.25 | 50.08±10.55 |
| ダイアニールPD-2群 | 50.10±9.67 | 49.09±9.55 ~49.15±10.01 | 49.62±10.19 |

(L/週/1.73m², 平均値±標準偏差)

2. 除水量

本剤とダイアニールPD-2群間の調整済み平均値の差(推定値±標準誤差)は 0.125 ± 0.051 L/日、その95%信頼区間は $0.023 \sim 0.227$ L/日で、信頼区間の下限が非劣性の下限レベル(-0.12 L/日)を下回らなかった。

| 群 | 投与前 | 投与期(4, 8週目) | 投与後(12週目) |
|-------------|-------------|-----------------------------|-------------|
| 本剤群 | 0.747±0.475 | 0.764±0.572~ 0.838±0.457 | 0.862±0.476 |
| ダイアニールPD-2群 | 0.739±0.394 | 0.687±0.378~ 0.688±0.374 | 0.746±0.385 |

(L/日, 平均値±標準偏差)

3. 腹膜尿素クリアランス

| 群 | 投与前 | 投与期(4, 8週目) | 投与後(12週目) |
|-------------|-----------|-------------------------|-----------|
| 本剤群 | 1.67±0.33 | 1.67±0.37~1.69 ±0.36 | 1.72±0.39 |
| ダイアニールPD-2群 | 1.70±0.33 | 1.66±0.28~1.66 ±0.30 | 1.71±0.28 |

(週, 平均値±標準偏差)

4. 血漿中HCO₃⁻濃度

| 群 | 投与前 | 投与期(2, 4, 8週目) | 投与後(12週目) |
|-------------|------------|---------------------------|------------|
| 本剤群 | 28.55±2.63 | 26.52±2.80~ 27.10±2.84 | 28.42±2.49 |
| ダイアニールPD-2群 | 28.25±2.95 | 27.57±2.94~ 28.63±3.05 | 28.06±3.04 |

(mEq/L, 平均値±標準偏差)

5. 電解質(Na, K, Cl, Ca, Mg, P)

| 項目 | 群 | 投与前 | 投与期 (2, 4, 8 週目) | 投与後 (12 週目) |
|-------------------|---------------|-----------|-------------------------|---------------|
| Na | 本剤群 | 138.4±3.3 | 139.3±3.4~ 139.4±3.2 | 138.2± 3.6 |
| | ダイアニール PD-2 群 | 139.3±3.2 | 138.7±3.5~ 139.1±3.2 | 138.8± 3.3 |
| K | 本剤群 | 4.17±0.65 | 4.23±0.69~ 4.29±0.74 | 4.24± 0.72 |
| | ダイアニール PD-2 群 | 3.97±0.66 | 4.05±0.69~ 4.10±0.74 | 4.06± 0.53 |
| Cl | 本剤群 | 96.3±4.0 | 99.2±3.8~ 99.4±3.6 | 96.3± 3.7 |
| | ダイアニール PD-2 群 | 97.8±4.1 | 97.1±4.1~ 97.4±3.9 | 97.5± 4.0 |
| Ca | 本剤群 | 4.78±0.47 | 4.66±0.39~ 4.72±0.38 | 4.74± 0.38 |
| | ダイアニール PD-2 群 | 4.65±0.36 | 4.65±0.32~ 4.68±0.34 | 4.73± 0.31 |
| (mEq/L, 平均値±標準偏差) | | | | |
| Mg | 本剤群 | 2.21±0.39 | 2.17±0.35~ 2.22±0.36 | 2.18± 0.36 |
| | ダイアニール PD-2 群 | 2.12±0.33 | 2.14±0.35~ 2.16±0.35 | 2.13± 0.36 |
| P | 本剤群 | 5.06±1.20 | 4.86±1.05~ 5.30±1.14 | 5.32± 1.22 |
| | ダイアニール PD-2 群 | 4.97±1.18 | 4.94±1.19~ 5.03±1.28 | 5.08± 1.24 |

(mg/dL, 平均値±標準偏差)

【薬効薬理】^{5,6,7,8,9)}

レギュニール HCa 1.5/2.5/4.25 腹膜透析液は腎によって通常排泄される毒物や代謝物の除去、また、体液及び電解質液平衡の是正を目的として腹腔内へ腹膜カテーテルを通じて注入し、一定時間経過後排液するものである。浸透と拡散は透析液と患者の血漿間の腹膜を介して行われる。これにより、血漿電解質濃度は拡散により正常域に近づき、また高濃度で存在する毒物や代謝物は腹膜を介して透析液に移動する。乳酸及び重炭酸塩は血液の酸塩基平衡維持のために添加されている。重炭酸塩濃度は生理的濃度に近似することから、拡散作用に基づく移動はほとんど生じないと考えられる。透析液中のブドウ糖により血漿と比較して高浸透圧にすることで浸透圧勾配をつくり、患者から腹腔内に水を除去する。

【取扱い上の注意】

- 1) 誤用を避けるため、他の外箱カートンへ入れ替えないこと。
- 2) 幼児の手の届かないところへ保管すること。
- 3) 外袋は水蒸気の過度の透過を防ぐためのものであるため、万一破れている場合は使用しないこと。
- 4) バッグは軟らかいプラスチック製のため、液漏れの原因となることから鋭利なもの等で傷つけないように取扱いに注意すること。冬期等の低温下ではバッグが破損しやすくなるので注意すること。また、高所から落とすと破損する場合があるので、取扱いに注意すること。
- 5) 外袋内に水滴が観察されるが、蒸気滅菌のためであり、液漏れによるものではない。
- 6) 注液隔壁及び混合隔壁が不慮に開通しないよう取扱いに注意すること。また、使用前に隔壁が開通している場合は使用しないこと。

- 7) ポートやチューブをバッグからはがす時に、バッグを破り、液漏れを起こすおそれがあるので丁寧にはがすこと。
 - 8) 低温で注液をすると腹痛を起こすおそれがあるため、製品は専用の医療用加温器を用いて、体温程度に用時加温すること。
 - 9) 本剤を過量投与した場合は、腹部不快感、腹痛及び息切れを起こすおそれがあるため、直ちに排液し、医師又は医療従事者に連絡すること。
 - 10) 注液準備手順及びツインバッグ操作方法の概略 (詳細については必ず対象医療機器の取扱説明書及び操作手順マニュアルを参照のこと)
 1. 交換準備がすべて整ってから、外袋を破って開封し、本剤を取り出す。
 2. 液が無色～微黄色の澄明で異常が認められないこと、及び各部の接合が完全であることを確認すること。そうでない場合は無菌性が損なわれているおそれがあるので使用しないこと。
 3. 使用前に注液隔壁及び混合隔壁が開通していないことを確認すること。開通が認められる場合は使用しないこと。
 4. 本品のクランプを2個共閉めること。
 5. 使用直前に上室側を強くつかみ、混合隔壁を開通させること。
 6. 再度上室側からバッグを強くつかみ、注液隔壁を開通すること。
 7. 上室液と下室液の2液をよく混合すること。
 8. その際、バッグを強く押して漏れの有無を調べる。万一漏れがみられる場合には無菌性が損なわれているおそれがあるので使用しないこと。
 9. 混合後は速やかに使用すること。
 10. 万一誤って下室液のみを注入した場合は、速やかに排液し、新しい透析液バッグに取り替え、上室液と下室液の2液をよく混合し再注入した後、病院に連絡すること。
 11. 容器下部の注入口から保護キャップを取り除き、患者側チューブ又は対象医療機器の注・排液セットと接続する。
 12. バッグ上部の穴を用いて、容器をつり下げ注液する。
 13. ツインバッグの注・排液方法は次のとおり行う。患者側の接続チューブ先端のキャップを外す。本品の接続チューブコネクターを患者側の接続チューブ先端と接続する。本品の排液側チューブと接続チューブのクランプを開け、腹腔内貯留液を本品の排液側チューブ経由で排液バッグに排出する。排出後、患者側の接続チューブと本品の排液側チューブをクランプし、本品の注液側チューブと排液側チューブのクランプを開け、新しい透析液で回路内を洗浄し、排液側チューブ経由で排液バッグに流す。その際、チューブの亀裂や漏れがみられる場合には、使用を中止し、医師又はその他医療従事者に連絡する。
- 次に、本品の排液側チューブと注液側チューブをクランプし、本品の注液側チューブのクランプと患者側の接続チューブのクランプを開け、

新しい透析液を腹腔内に注入する。注入後患者側の接続チューブと本品の注液側チューブのクランプを閉めた上で、本品の接続チューブコネクターとの接続を外す。患者側の接続チューブ先端にキャップを取り付けて交換操作を完了する。

11) 在宅医療にて本品を使用する場合は以下の注意事項を参考にすること。

- (1) バッグの交換操作はマニュアルに従って行わせること。
- (2) トラブル発生時の対処法は、次の表を参考にすること。

| トラブル | 対処法 |
|------------------------------|---|
| 注液隔壁開通後の透析液バッグ及びチューブの亀裂又は液漏れ | 直ちにクランプを閉め、新しいキャップをして、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けてください。 |
| 接続部及びチューブの亀裂又は液漏れ | 直ちに亀裂又は液漏れの発生部分より、患者側に近い接続チューブを2又は3カ所しぼり、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けてください。 |

【包装】

| 品目 | 規格 | 容器 | 包装単位 |
|--|---------|---------|------|
| レギュニール HCa 1.5 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用 | 2,500mL | 2.5Lバッグ | 4 |
| | 5,000mL | 5.0Lバッグ | 2 |
| レギュニール HCa 2.5 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用 | 2,500mL | 2.5Lバッグ | 4 |
| | 5,000mL | 5.0Lバッグ | 2 |
| レギュニール HCa 4.25 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用 | 2,000mL | 2.0Lバッグ | 4 |
| レギュニール HCa 1.5 [†] 腹膜透析液 ツインバッグ | 1,000mL | 1.5Lバッグ | 6 |
| | 1,500mL | 1.5Lバッグ | 5 |
| | 2,000mL | 2.0Lバッグ | 4 |
| レギュニール HCa 2.5 [†] 腹膜透析液 ツインバッグ | 1,000mL | 1.5Lバッグ | 6 |
| | 1,500mL | 1.5Lバッグ | 5 |
| | 2,000mL | 2.0Lバッグ | 4 |
| レギュニール HCa 1.5 [†] 腹膜透析液 UV ツインバッグ | 1,000mL | 1.5Lバッグ | 6 |
| | 1,500mL | 1.5Lバッグ | 5 |
| | 2,000mL | 2.0Lバッグ | 4 |
| レギュニール HCa 2.5 [†] 腹膜透析液 UV ツインバッグ | 1,000mL | 1.5Lバッグ | 6 |
| | 1,500mL | 1.5Lバッグ | 5 |
| | 2,000mL | 2.0Lバッグ | 4 |

†薬価基準収載名：(排液用バッグ付)

【主要文献】

- 1) 太田和夫：人工腎臓の実際（改訂第3版），南江堂.1980; 294-295

- 2) 秋葉隆：腹膜炎の予防と治療,太田和夫・中川成之輔 編：CAPDの臨床; 南江堂, 1984; 149-163
- 3) 野本保夫 他：硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulating peritonitis, SEP) 診断・治療指針 (案) —1995年におけるコンセンサス—, 透析会誌; 1996; 29(2): 155-163
- 4) バクスター株式会社：CAPD (連続携行式腹膜透析) 療法施行中の慢性腎不全患者を対象として、BLR350の有効性(非劣性)を、ダイアニール PD-2を対照薬とした無作為割付並行群間比較法により検証する試験(国内試験 BLR-350, 社内資料)
- 5) Pyle,W.K., et al.:Peritoneal transport evaluation in CAPD, In edited by Moncrief,J.W.,et al: CAPD Update,p35-52
- 6) 中川成之輔：腹膜灌流とCAPDの原理, 太田和夫・中川成之輔編：CAPDの臨床, p5-17, 南江堂, 1984
- 7) Nolph,K.D., et al: Multicenter evaluation of new peritoneal dialysis solution with a high lactate and a low magnesium concentration, Peritoneal Dialysis Bulletin,3(2):p63-65, 1983
- 8) Mandelbaum,J.M., et al: Six month's experience with PD-2 solution, Dialysis and Transplantation,12(4):p359-260
- 9) Heimburger O., et al: Buffer transport in peritoneal dialysis, Kidney International,64(Suppl.88):S37-42, 2003

【文献請求先】

バクスター株式会社 透析製品事業部
〒102-8468 東京都中央区晴海一丁目8番10号
TEL 03 (6204) XXXX

【製造販売元】

バクスター株式会社
東京都中央区晴海一丁目8番10号

BAXTER (第2184826号, 第2215178号, 第2260838号, 第2260841号) 及びXXXXXXXXXXXXはバクスター・インターナショナル・インクの登録商標です。

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液 レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液 レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液 |
| 2 | 一般名 | なし |
| 3 | 申請者名 | バクスター株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | ブドウ糖：1.36/2.27/3.86 (w/v%)，ナトリウムイオン：132 mEq/L，カルシウムイオン：2.5 mEq/L，マグネシウムイオン：0.5 mEq/L，塩素イオン：100 mEq/L，乳酸イオン：10 mEq/L，重炭酸イオン 25 mEq/L |
| 5 | 用法・用量 | 腹腔内に注入し，透析治療を目的とした液として使用する。通常，成人では1回 1.5～2L を腹腔内に注入し，4～8 時間滯液し，効果期待後に排液除去する。以上の操作を1回とし，体液の過剰が 1kg/日以下の場合，通常1日あたりレギュニール LCa 1.5 腹膜透析液のみ 3～4 回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が 1kg/日以上認められる場合，通常レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液を1～4 回，またはレギュニール LCa 4.25 腹膜透析液を1～2 回処方し，レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり 3～5 回の連続操作を継続して行う。なお，注入量，滯液時間，操作回数は症状，血液生化学値及び体液の平衡異常，年齢，体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は，通常 300mL/分以下とする。 |
| 6 | 効能・効果 | 慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合で，かつカルシウム製剤や活性型ビタミン D 製剤の投与により高カルシウム血症をきたすおそれのある場合に用いる。） |
| 7 | 備考 | 「添付文書（案）」を別紙として添付 本剤は，ブドウ糖，乳酸ナトリウム液，塩化カルシウム水和物，塩化マグネシウム，塩化ナトリウム及び塩酸を有効成分とする上室液，炭酸水素ナトリウム，塩化ナトリウム及び水酸化ナトリウムを有効成分とする下室液からなり，用時混合して使用する。 |

日本標準商品分類番

87342

201X年X月作成(第1版)

貯法 : 室温保存(ただし、直射日光を避ける。また、
バッグを破るおそれがあるので凍結を起こさ
ない場所で保存する。)

使用期限 : 2年(最終使用年月をバッグ及び外箱に表示)

注意 : [取扱い上の注意]の項参照

承認番号 : XXXXXXXXX

薬価収載 : 201X年X月

販売開始 : 201X年X月

Baxter

腹膜透析用剤

処方せん医薬品^{注)}

レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液
レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液
レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 横隔膜欠損のある患者 [胸腔へ移行し、呼吸困難が誘発されるおそれがある]
- 2) 腹部に挫滅傷又は熱傷のある患者 [挫滅又は熱傷の治療を妨げるおそれがある]
- 3) 高度の腹膜癒着のある患者 [腹膜の透過効率が低下しているため]
- 4) 尿毒症に起因する以外の出血性素因のある患者 [出血により蛋白喪失が亢進し、全身状態が悪化するおそれがある]
- 5) 乳酸代謝障害の疑いのある患者 [乳酸アシドーシスが誘発されるおそれがある]

【組成・性状】

本品は、ブドウ糖、乳酸ナトリウム液、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム及び塩酸を有効成分とする上室液、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム及び水酸化ナトリウムを有効成分とする下室液からなり、用時混合して使用する。

1. 組成

| | レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液 | | | | | レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液 | | | | | レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液 |
|---|----------------------|-------|-------|-------|-------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------|
| | 362 | 544 | 725 | 906 | 1812 | 362 | 544 | 725 | 906 | 1812 | 725 |
| 上室 (mL) | 362 | 544 | 725 | 906 | 1812 | 362 | 544 | 725 | 906 | 1812 | 725 |
| <有効成分(g)> | | | | | | | | | | | |
| ブドウ糖(C ₆ H ₁₂ O ₆) | 13.6 | 20.4 | 27.2 | 34.0 | 68.0 | 22.7 | 34.1 | 45.4 | 56.7 | 113.4 | 77.2 |
| 乳酸ナトリウム液 (C ₃ H ₅ NaO ₃) | 1.12 | 1.68 | 2.24 | 2.80 | 5.60 | 1.12 | 1.68 | 2.24 | 2.80 | 5.60 | 2.24 |
| 塩化カルシウム水和物 (CaCl ₂ ·2H ₂ O) | 0.184 | 0.276 | 0.368 | 0.459 | 0.919 | 0.184 | 0.276 | 0.368 | 0.459 | 0.919 | 0.368 |
| 塩化マグネシウム (MgCl ₂ ·6H ₂ O) | 0.051 | 0.076 | 0.102 | 0.127 | 0.254 | 0.051 | 0.076 | 0.102 | 0.127 | 0.254 | 0.102 |
| 塩化ナトリウム (NaCl) | 2.21 | 3.32 | 4.42 | 5.53 | 11.05 | 2.21 | 3.32 | 4.42 | 5.53 | 11.05 | 4.42 |
| 塩酸(HCl) | 0.190 | 0.286 | 0.381 | 0.476 | 0.953 | 0.190 | 0.286 | 0.381 | 0.476 | 0.953 | 0.381 |
| 下室 (mL) | 638 | 956 | 1275 | 1594 | 3188 | 638 | 956 | 1275 | 1594 | 3188 | 1275 |
| <有効成分(g)> | | | | | | | | | | | |
| 炭酸水素ナトリウム (NaHCO ₃) | 2.31 | 3.46 | 4.62 | 5.77 | 11.54 | 2.31 | 3.46 | 4.62 | 5.77 | 11.54 | 4.62 |
| 塩化ナトリウム (NaCl) | 3.15 | 4.72 | 6.30 | 7.87 | 15.75 | 3.15 | 4.72 | 6.30 | 7.87 | 15.75 | 6.30 |
| 水酸化ナトリウム (NaOH) | 0.113 | 0.169 | 0.225 | 0.281 | 0.562 | 0.113 | 0.169 | 0.225 | 0.281 | 0.562 | 0.225 |

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

| 混合後 (mL) | 1000 | 1500 | 2000 | 2500 | 5000 | 1000 | 1500 | 2000 | 2500 | 5000 | 2000 |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <成分・分量(w/v%)> ブドウ糖 | 1.36 | | | | | 2.27 | | | | | 3.86 |
| <電解質濃度(mEq/L)> Na ⁺ | 132 | | | | | 132 | | | | | 132 |
| Ca ²⁺ | 2.5 | | | | | 2.5 | | | | | 2.5 |
| Mg ²⁺ | 0.5 | | | | | 0.5 | | | | | 0.5 |
| Cl ⁻ | 100 | | | | | 100 | | | | | 100 |
| HCO ₃ ⁻ | 25 | | | | | 25 | | | | | 25 |
| 乳酸イオン | 10 | | | | | 10 | | | | | 10 |

2. 性状

混合前

| | レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液 | | レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液 | | レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液 | |
|----|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | 上室 | 下室 | 上室 | 下室 | 上室 | 下室 |
| 性状 | 無色～微黄色 澄明の液である。 | 無色澄明の 液である。 | 無色～微黄色 澄明の液である。 | 無色澄明の 液である。 | 無色～微黄色 澄明の液である。 | 無色澄明の液 である。 |
| pH | 3.2～3.8 | 8.8～9.4 | 3.2～3.8 | 8.8～9.4 | 3.2～3.8 | 8.8～9.4 |

混合後

| | レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液 | レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液 | レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液 |
|---------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 性状 | 無色～微黄色澄明の液 である。 | 無色～微黄色澄明の液 である。 | 無色～微黄色澄明の液 である。 |
| pH | 6.8～7.8 | 6.8～7.8 | 6.8～7.8 |
| 総浸透圧 (理論値) | 344 | 395 | 483 |
| 浸透圧比 | 1.1～1.2 | 1.3～1.4 | 1.6～1.8 |

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

慢性腎不全患者における腹膜透析（高マグネシウム血症の改善が不十分な場合で、かつカルシウム製剤や活性型ビタミンD製剤の投与により高カルシウム血症をきたすおそれのある場合に用いる。）

【用法・用量】

腹腔内に注入し、透析治療を目的とした液として使用する。通常、成人では1回1.5～2Lを腹腔内に注入し、4～8時間滯液し、効果期待後に排液除去する。以上の操作を1回とし、体液の過剰が1kg/日以下の場合、通常1日あたりレギュニール LCa 1.5 腹膜透析液のみ3～4回の連続操作を継続して行う。体液の過剰が1kg/日以上認められる場合、通常レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液を1～4回、またはレギュニール LCa 4.25 腹膜透析液を1～2回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて1日あたり3～5回の連続操作を継続して行う。なお、注入量、滯液時間、操作回数は症状、血液生化学値及び体液の平衡異常、年齢、体重などにより適宜増減する。注入及び排液速度は、通常300mL/分以下とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液は患者の体液の過剰が1kg/日以下の場合、これのみを1日に3～4回交換使用すること。レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液は患者の体液の過剰が1kg/日以上の場合に通常1日に1～4回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて交換使用すること。レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液は高浸透圧液であり、これのみを使用する場合には脱水を起こすことがあるので、急速な除水や多量の除水を必要とする時で、患者の体液の過剰が1kg/日以上の場合に、通常、1日に1～2回処方し、レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液と組み合わせて交換使用すること。体液過剰の状況は、患者の体重と基準体重とを比較検討し決定する。基準体重は浮腫がなく、細胞外液の過剰に基づくと考えられる心不全等の症状がない状態で測定した体重値である¹⁾。
- 本剤の2.5Lは2L貯留を施行しているCAPD患者で透析不足による全身倦怠感、食欲不振、不眠等の尿毒症症状が認められる場合、又は1日5回以上の透析液交換に不都合を感じている場合に、患者の腹腔内容積や肺活量に応じて（体重60kg以上を目安とする）2Lに代え適用する。
- なお、本剤は使用直前に上室液と下室液の2液をよく混合し、混合後は速やかに使用すること。万一誤って下室液のみを注入した場合（特に注入量が

1,000mL未満の場合に気付かないおそれがある)には、腹痛又は代謝性アルカローシスの兆候を呈するおそれがある。

<混合操作>

ツインバッグ，UV ツインバッグ：

- ① バッグを外袋から取り出す。
- ② 混合隔壁及び注液隔壁に開通がないことを確認する。
- ③ 本品のクランプを両方とも閉める。
- ④ 上室側を強くつかみ混合隔壁側へ押し出すように圧力をかけ、混合隔壁を開通する。
- ⑤ さらに圧力をかけ、注液隔壁を開通する。
- ⑥ 両手で交互に押し、十分混合する。

シングルバッグ・機器専用：

- ① バッグを外袋から取り出す。
- ② 混合隔壁及び注液隔壁に開通がないことを確認する。
- ③ 上室側を強くつかみ混合隔壁側へ押し出すように圧力をかけ、混合隔壁を開通する。
- ④ さらに圧力をかけ、注液隔壁を開通する。
- ⑤ 両手で交互に押し、十分混合する。

【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) 腹膜炎、腹膜損傷、腹膜癒着及び腹腔内臓器疾患の疑いのある患者〔腹膜炎、腹膜損傷、腹膜癒着及び腹腔内臓器疾患が悪化又は誘発されるおそれがある〕
- 2) 乳酸アシドーシスのリスクが高まると考えられる患者〔急性腎不全、先天性乳酸代謝障害及び核酸系逆転写酵素阻害剤を使用している患者は乳酸アシドーシスが誘発されるおそれがある〕
- 3) 腹部手術直後の患者〔手術部位の治癒を妨げるおそれがある〕
- 4) 大動脈部位における人工血管使用患者〔細菌感染を起こすおそれがある〕
- 5) 重篤な肺疾患のある患者〔腹圧上昇により肺機能の低下が起こるおそれがある〕
- 6) 糖代謝障害の疑いのある患者〔糖代謝異常が悪化又は誘発されるおそれがある〕
- 7) ジギタリス治療中の患者〔ジギタリス中毒が誘発されるおそれがある〕
- 8) 食事摂取が不良の患者〔栄養状態が悪化するおそれがある〕
- 9) 腹部ヘルニアのある患者〔腹部ヘルニアが悪化するおそれがある〕
- 10) 腰椎障害のある患者〔腰椎障害が悪化するおそれがある〕
- 11) 憩室炎のある患者〔憩室炎が腹膜炎合併の原因となるおそれがある〕
- 12) 人工肛門使用患者〔細菌感染を起こすおそれがある〕
- 13) 利尿剤を投与している患者〔水及び電解質異常が誘発されるおそれがある〕
- 14) 高度の換気障害のある患者〔胸腔圧迫により換気障害が悪化するおそれがある〕

- 15) 高度の脂質代謝異常のある患者〔高コレステロール血症、高トリグリセライド血症が悪化するおそれがある〕
- 16) 高度の肥満がみられる患者〔肥満を増長させるおそれがある〕
- 17) 高度の低蛋白血症のある患者〔低蛋白血症が悪化するおそれがある〕
- 18) ステロイド服用患者及び免疫不全患者〔易感染性であるため〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 単回使用すること。バッグ内の残存液は廃棄すること。
- 2) 注入液、排液の出納に注意すること。
- 3) 本剤の投与開始は、医療機関において医師により、又は医師の直接の監督により実施すること。通院、自己投与は、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を施したのち、医師自らの管理指導の下に実施すること。

- 4) 腹膜炎を合併することがある²⁾ので、本剤の投与にあたっては特に清潔な環境下で無菌的操作により行うとともに次のことに注意すること。

①腹膜カテーテルの管理及び腹膜カテーテル出口部分の状態には十分注意すること。

②腹膜炎が発生すると排液が濁るので、その早期発見のために、毎排液後、液の混濁状態を確認すること（腹膜炎発生時の液の混濁状態は正常排液2,000mLに対して牛乳1mLを添加した液の混濁状態を参考とすることができる）。混濁が認められた場合は、直ちに医師又は医療従事者に連絡し指示を受けること。

- 5) 長期の腹膜透析実施において硬化性被嚢性腹膜炎（SEP）を合併することがある³⁾ので、発症が疑われたら直ちにCAPDを中止し、血液透析に変更すること。発症後は経静脈的高カロリー輸液を主体とした栄養補給を行い、腸管の安静を保つ。嘔吐がある場合は胃チューブにより胃液を持続吸引する。本症は必ずイレウス症状を伴うが、診断には次の臨床症状、血液検査所見及び画像診断が参考になる。

臨床症状：低栄養・るいそう・下痢・便秘・微熱・血性排液・局所性もしくはびまん性の腹水貯留・腸管ぜん動音低下・腹部における塊状物触知・除水能の低下・腹膜透過性の亢進

血液検査所見：末梢白血球数の増加・CRP陽性・低アルブミン血症・エリスロポエチン抵抗性貧血・高エンドトキシン血症

画像診断：X線検査・超音波検査・CT検査

- 6) 血漿中重炭酸濃度が30mEq/Lを越える場合は、代謝性アルカローシスの進展、増悪に十分注意すること。
- 7) 定期的に血液生化学検査及び血液学的検査等を実施すること。
- 8) 透析性のある薬剤を使用する場合は、血中濃度に十分注意すること。

3. 副作用

国内で実施された臨床試験（28施設 50症例）において、臨床検査値を含む副作用として報告された症例数は13例であった。主な副作用は、末梢性浮腫（12.0%）、体重増加（6.0%）及び体液貯留（6.0%）であった（承認時）。

1) 重大な副作用

（心・血管障害）

急激な脱水による循環血液量の減少、低血圧、ショック等があらわれることがあるので、このような場合には本剤の投与を中止し、輸血、生理食塩液、昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与の中止等必要に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 1～5%未満 |
|-------------------|-------|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 末梢性浮腫 | 顔面浮腫、倦怠感 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | — | 処置合併症 |
| 臨床検査 | 体重増加 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血圧上昇、血中トリグリセリド減少、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、C-反応性蛋白増加、心胸郭比増加、繊維素溶解減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、 |
| 代謝および栄養障害 | 体液貯留 | 低血糖 |
| 皮膚および栄養障害 | — | そう痒症 |
| 血管障害 | — | 高血圧 |

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦・産婦・授乳婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦あるいは授乳婦には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立されていない。

6. 適用上の注意

- 1) 静脈内に投与しないこと。
- 2) 下痢、腹痛、悪寒等の予防のため、本剤をあらかじめ体温程度に温めてから注入すること。
- 3) 本剤はカリウムを含まないため、血清カリウム値が正常あるいは低値の場合、またジギタリス治療

中の患者では症状に応じて本剤中のカリウム濃度が1～4mEq/Lになるよう補正して使用すること。

【臨床試験】⁴⁾

国内28施設95症例（本剤群44症例、ダイアニールPD-4群51症例）に対して、1日あたり3～5バッグ（2L/バッグ）を8週間連続投与して実施された本剤とダイアニールPD-4を対照薬とした比較臨床試験の成績の概要は次のとおりである。

1. 腹膜クレアチニンクリアランス

本剤とダイアニールPD-4群間の調整済み平均値の差（推定値±標準誤差）は -0.39 ± 0.99 L/週/1.73m²、その95%信頼区間は $-2.36 \sim 1.59$ L/週/1.73m²で、信頼区間の下限が非劣性の下限レベル（ -3.2 L/週/1.73m²）を下回らなかった。

| 群 | 投与前 | 投与期（4, 8週目） | 投与後（12週目） |
|-------------|--------------|------------------------------|--------------|
| 本剤群 | 53.29 ± 8.48 | 53.24 ± 8.81 ~ 53.28 ± 8.17 | 53.42 ± 9.85 |
| ダイアニールPD-4群 | 56.41 ± 9.76 | 55.97 ± 9.50 ~ 55.97 ± 10.38 | 57.19 ± 9.27 |

（L/週/1.73m²、平均値±標準偏差）

2. 除水量

本剤とダイアニールPD-4群間の調整済み平均値の差（推定値±標準誤差）は 0.075 ± 0.047 L/日、その95%信頼区間は $-0.019 \sim 0.168$ L/日で、信頼区間の下限が非劣性の下限レベル（ -0.12 L/日）を下回らなかった。

| 群 | 投与前 | 投与期（4, 8週目） | 投与後（12週目） |
|-------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| 本剤群 | 0.698 ± 0.524 | 0.736 ± 0.427 ~ 0.767 ± 0.459 | 0.746 ± 0.410 |
| ダイアニールPD-4群 | 0.692 ± 0.548 | 0.677 ± 0.569 ~ 0.739 ± 0.475 | 0.766 ± 0.535 |

（L/日、平均値±標準偏差）

3. 腹膜尿素クリアランス

| 群 | 投与前 | 投与期（4, 8週目） | 投与後（12週目） |
|-------------|-------------|---------------------------|-------------|
| 本剤群 | 1.79 ± 0.29 | 1.81 ± 0.34 ~ 1.82 ± 0.33 | 1.82 ± 0.38 |
| ダイアニールPD-4群 | 1.88 ± 0.36 | 1.90 ± 0.44 ~ 1.91 ± 0.37 | 1.97 ± 0.39 |

（週、平均値±標準偏差）

4. 血漿中HCO₃⁻濃度

| 群 | 投与前 | 投与期（2, 4, 8週目） | 投与後（12週目） |
|-------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| 本剤群 | 29.62 ± 2.72 | 27.62 ± 2.58 ~ 28.20 ± 2.46 | 29.26 ± 2.93 |
| ダイアニールPD-4群 | 29.28 ± 2.69 | 29.48 ± 2.52 ~ 29.82 ± 2.75 | 29.15 ± 2.62 |

（mEq/L、平均値±標準偏差）

5. 電解質（Na, K, Cl, Ca, Mg, P）

| 項目 | 群 | 投与前 | 投与期（2, 4, 8週目） | 投与後（12週目） |
|----|-------------|-------------|---------------------------|-------------|
| Na | 本剤群 | 137.5 ± 3.4 | 139.2 ± 2.4 ~ 139.7 ± 2.8 | 138.2 ± 2.7 |
| | ダイアニールPD-4群 | 138.3 ± 4.1 | 138.0 ± 4.1 ~ 138.4 ± 3.3 | 138.0 ± 4.4 |
| K | 本剤群 | 4.08 ± 0.72 | 4.01 ± 0.56 ~ 4.13 ± 0.65 | 3.96 ± 0.57 |
| | ダイアニールPD-4群 | 3.83 ± 0.66 | 3.82 ± 0.68 ~ 3.86 ± 0.63 | 3.84 ± 0.52 |
| Cl | 本剤群 | 95.1 ± | 98.0 ± 3.1 ~ 99.1 ± | 95.0 ± 3.2 |

| | | | | |
|----|-------------------|-----------|---------------------|-----------|
| | | 3.3 | 3.3 | |
| | ダイアニール PD-4 群 | 95.6±3.6 | 95.1±3.3~95.2±4.2 | 95.2±4.1 |
| Ca | 本剤群 | 4.66±0.46 | 4.56±0.42~4.62±0.49 | 4.68±0.43 |
| | ダイアニール PD-4 群 | 4.76±0.54 | 4.63±0.46~4.66±0.46 | 4.62±0.44 |
| | (mEq/L, 平均値±標準偏差) | | | |
| Mg | 本剤群 | 2.19±0.44 | 2.15±0.30~2.18±0.44 | 2.22±0.37 |
| | ダイアニール PD-4 群 | 2.05±0.33 | 2.10±0.43~2.15±0.38 | 2.08±0.39 |
| | (mg/dL, 平均値±標準偏差) | | | |
| P | 本剤群 | 5.11±1.23 | 5.01±1.21~5.11±1.20 | 5.22±1.27 |
| | ダイアニール PD-4 群 | 5.07±1.23 | 5.03±1.19~5.32±1.16 | 5.08±0.97 |
| | (mg/dL, 平均値±標準偏差) | | | |

【薬効薬理】^{5,6,7,8,9)}

レギュニール LCa 1.5/2.5/4.25 腹膜透析液は腎によって通常排泄される毒物や代謝物の除去、また、体液及び電解質液平衡の是正を目的として腹腔内へ腹膜カテーテルを通じて注入し、一定時間経過後排液するものである。浸透と拡散は透析液と患者の血漿間の腹膜を介して行われる。これにより、血漿電解質濃度は拡散により正常域に近づき、また高濃度で存在する毒物や代謝物は腹膜を介して透析液に移動する。乳酸及び重炭酸塩は血液の酸塩基平衡維持のために添加されている。重炭酸塩濃度は生理的濃度に近似することから、拡散作用に基づく移動はほとんど生じないと考えられる。透析液中のブドウ糖により血漿と比較して高浸透圧にすることで浸透圧勾配をつくり、患者から腹腔内に水を除去する。

【取扱い上の注意】

- 1) 誤用を避けるため、他の外箱カートンへ入れ替えないこと。
- 2) 幼児の手の届かないところへ保管すること。
- 3) 外袋は水蒸気の過度の透過を防ぐためのものであるため、万一破れている場合は使用しないこと。
- 4) バッグは軟らかいプラスチック製のため、液漏れの原因となることから鋭利なもの等で傷つけないように取扱いに注意すること。冬期等の低温下ではバッグが破損しやすくなるので注意すること。また、高所から落とすと破損する場合があるので、取扱いに注意すること。
- 5) 外袋内に水滴が観察されるが、蒸気滅菌のためであり、液漏れによるものではない。
- 6) 混合隔壁及び注液隔壁が不慮に開通しないよう取扱いに注意すること。また、使用前に隔壁が開通している場合は使用しないこと。
- 7) ポートやチューブをバッグからはがす時に、バッグを破り、液漏れを起こすおそれがあるので丁寧にはがすこと。
- 8) 低温で注液をすると腹痛を起こすおそれがあるため、製品は専用の医療用加温器を用いて、体温程度に用時加温すること。
- 9) 本剤を過量投与した場合は、腹部不快感、腹痛及び息切れを起こすおそれがあるため、直ちに排液し、医師又は医療従事者に連絡すること。

- 10) 注液準備手順及びツインバッグ操作法の概略（詳細については必ず対象医療機器の取扱説明書及び操作手順マニュアルを参照のこと）

1. 交換準備がすべて整ってから、外袋を破って開封し、本剤を取り出す。
2. 液が無色～微黄色の澄明で異常が認められないこと、及び各部の接合が完全であることを確認すること。そうでない場合は無菌性が損なわれているおそれがあるので使用しないこと。
3. 使用前に注液隔壁及び混合隔壁が開通していないことを確認すること。開通が認められる場合は使用しないこと。
4. 本品のクランプを2個共閉めること。
5. 使用直前に上室側を強くつかみ、混合隔壁を開通させること。
6. 再度上室側からバッグを強くつかみ、注液隔壁を開通すること。
7. 上室液と下室液の2液をよく混合すること。
8. その際、バッグを強く押して漏れの有無を調べる。万一漏れがみられる場合には無菌性が損なわれているおそれがあるので使用しないこと。
9. 混合後は速やかに使用すること。
10. 万一誤って下室液のみを注入した場合は、速やかに排液し、新しい透析液バッグに取り替え、上室液と下室液の2液をよく混合し再注入した後、病院に連絡すること。
11. 容器下部の注入口から保護キャップを取り除き、患者側チューブ又は対象医療機器の注・排液セットと接続する。
12. バッグ上部の穴を用いて、容器をつり下げ注液する。
13. ツインバッグの注・排液方法は次のとおり行う。患者側の接続チューブ先端のキャップを外す。本品の接続チューブコネクターを患者側の接続チューブ先端と接続する。本品の排液側チューブと接続チューブのクランプを開け、腹腔内貯留液を本品の排液側チューブ経由で排液バッグに排出する。排出後、患者側の接続チューブと本品の排液側チューブをクランプし、本品の注液側チューブと排液側チューブのクランプを開け、新しい透析液で回路内を洗浄し、排液側チューブ経由で排液バッグに流す。その際、チューブの亀裂や漏れがみられる場合には、使用を中止し、医師又はその他医療従事者に連絡する。
次に、本品の排液側チューブと注液側チューブをクランプし、本品の注液側チューブのクランプと患者側の接続チューブのクランプを開け、新しい透析液を腹腔内に注入する。注入後患者側の接続チューブと本品の注液側チューブのクランプを閉めた上で、本品の接続チューブコネクターとの接続を外す。患者側の接続チューブ先端にキャップを取り付けて交換操作を完了する。
- 11) 在宅医療にて本品を使用する場合は以下の注意事項を参考にすること。

- (1) バッグの交換操作はマニュアルに従って行うこと。
 (2) トラブル発生時の対処法は、次の表を参考にすること。

【包装】

| 品目 | 規格 | 容器 | 包装単位 |
|--|---------|----------|------|
| レギュニール LCa 1.5 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用 | 2,500mL | 2.5L バッグ | 4 |
| | 5,000mL | 5.0L バッグ | 2 |
| レギュニール LCa 2.5 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用 | 2,500mL | 2.5L バッグ | 4 |
| | 5,000mL | 5.0L バッグ | 2 |
| レギュニール LCa 4.25 腹膜透析液 シングルバッグ・機器専用 | 2,000mL | 2.0L バッグ | 4 |
| | | | |
| レギュニール LCa 1.5 [†] 腹膜透析液 ツインバッグ | 1,000mL | 1.5L バッグ | 6 |
| | 1,500mL | 1.5L バッグ | 5 |
| レギュニール LCa 2.5 [†] 腹膜透析液 ツインバッグ | 1,000mL | 1.5L バッグ | 4 |
| | 1,500mL | 1.5L バッグ | 5 |
| | 2,000mL | 2.0L バッグ | 4 |
| レギュニール LCa 1.5 [†] 腹膜透析液 UV ツインバッグ | 1,000mL | 1.5L バッグ | 6 |
| | 1,500mL | 1.5L バッグ | 5 |
| | 2,000mL | 2.0L バッグ | 4 |
| レギュニール LCa 2.5 [†] 腹膜透析液 UV ツインバッグ | 1,000mL | 1.5L バッグ | 6 |
| | 1,500mL | 1.5L バッグ | 5 |
| | 2,000mL | 2.0L バッグ | 4 |

†薬価基準収載名：(排液用バッグ付)

【主要文献】

- 1) 太田和夫：人工腎臓の実際（改訂第3版），南江堂,1980; 294-295
- 2) 秋葉隆：腹膜炎の予防と治療,太田和夫・中川成之輔 編：CAPD の臨床; 南江堂, 1984; 149-163
- 3) 野本保夫 他：硬化性被嚢性腹膜炎（sclerosing encapsulating peritonitis, SEP）診断・治療指針（案）—1995年におけるコンセンサス—, 透析会誌; 1996; 29(2): 155-163
- 4) バクスター株式会社：CAPD（連続携行式腹膜透析）療法施行中の慢性腎不全患者を対象として、BLR250の有効性（非劣性）を、ダイアニール PD-4を対照薬とした無作為割付並行群間比較法により検証する試験（国内試験 BLR-250, 社内資料）
- 5) Pyle, W.K., et al.: Peritoneal transport evaluation in CAPD, In edited by Moncrief, J.W., et al: CAPD Update, p35-52
- 6) 中川成之輔：腹膜灌流と CAPD の原理, 太田和夫・中川成之輔編：CAPD の臨床, p5-17, 南江堂, 1984
- 7) Nolph, K.D., et al: Multicenter evaluation of new peritoneal dialysis solution with a high lactate and a low magnesium concentration, Peritoneal Dialysis Bulletin, 3(2): p63-65, 1983

- 8) Mandelbaum, J.M., et al: Six month's experience with PD-2 solution, Dialysis and Transplantation, 12(4): p359-260
- 9) Heimbürger O., et al: Buffer transport in peritoneal

| トラブル | 対処法 |
|------------------------------|---|
| 注液隔壁開通後の透析液バッグ及びチューブの亀裂又は液漏れ | 直ちにクランプを閉め、新しいキャップをして、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けてください。 |
| 接続部及びチューブの亀裂又は液漏れ | 直ちに亀裂又は液漏れの発生部分より、患者側に近い接続チューブを2又は3カ所しぼり、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けてください。 |

dialysis, Kidney International, 64(Suppl.88): S37-42, 2003

【文献請求先】

バクスター株式会社 透析製品事業部
 〒102-8468 東京都中央区晴海一丁目8番10号
 TEL 03 (6204) XXXX

【製造販売元】

バクスター株式会社
 東京都中央区晴海一丁目8番10号

BAXTER (第2184826号, 第2215178号, 第2260838号, 第2260841号) 及びXXXXXXXXXXはバクスター・インターナショナル・インクの登録商標です。

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | オラブリス洗口用顆粒 11% |
| 2 | 一般名 | フッ化ナトリウム |
| 3 | 申請者名 | 昭和薬品化工株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1g 中フッ化ナトリウム 110mg を含む |
| 5 | 用法・用量 | <p>1.毎日法 通常フッ化ナトリウムとして 0.05～0.1%溶液 5～10mL を用い、1日 1回食後又は就寝前に洗口する。</p> <p><u>2.週 1回法</u> <u>通常フッ化ナトリウムとして 0.2%溶液 5～10mL を用い、週 1回食後又は就寝前に洗口する。</u></p> <p><洗口方法> 薬液を口に含み、約 30 秒間薬液が十分に歯面にゆきわたるように含み洗いさせる。次に薬液を十分に吐き出させる。</p> <p>1 回に口に含む液量は、年齢等による口腔の大きさを考慮して定めるが、通常未就学児で 5mL、学童以上で 7～10mL が適当である。</p> <p>(下線部は今回追加)</p> |
| 6 | 効能・効果 | 齲蝕の予防 |
| 7 | 備考 | <p>平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく申請である。</p> <p>添付文書(案)は別紙として添付</p> <p>今回用法・用量の追加について申請した。</p> |

※※20xx年xx月改訂(第x版)

※2008年12月改訂

日本標準商品分類番号

87279

う蝕予防フッ化物洗口剤

オラブリス® 洗口用顆粒11%

※※規制区分: 劇薬

ORA-BLISS Gargle Gran. 11%

※※

貯法 : 室温保存

(フッ化ナトリウム洗口剤)

使用期限: 3年(外箱に表示)

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22100AMX01591000 |
| 販売開始 | 1998年6月 |

※※【組成・性状】

〈組成〉

| 有効成分 | 1g中 | 添加物 |
|----------|-------|---|
| フッ化ナトリウム | 110mg | D-マンニトール、マクロゴール6000、ポビドン、クエン酸水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸プロピル、赤色3号 |

〈製剤の性状〉

本剤は、淡赤色の易溶性顆粒でわずかに特異なおいがある。また、本剤1gに水10mLを加え振とうするとき1分以内に溶解する。

【効能・効果】

齲蝕の予防

【用法・用量】

1. 毎日法

通常フッ化ナトリウムとして0.05~0.1%溶液5~10mLを用い、1日1回食後又は就寝前に洗口する。

2. 週1回法

通常フッ化ナトリウムとして0.2%溶液5~10mLを用い、週1回食後又は就寝前に洗口する。

〈洗口方法〉

薬液を口に含み、約30秒間薬液が十分に歯面にゆきわたるように含み洗いさせる。次に薬液を十分に吐き出させる。

1回に口に含む液量は、年齢等による口腔の大きさを考慮して定めるが、通常未就学児で5mL、学童以上で7~10mLが適当である。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 使用に際しては間違いなく洗口ができることを確認してから使用させること。洗口ができない場合には、水で洗口を練習させること。飲み込む恐れのある幼・小児には使用しないこと。
2. 飲み込まないように指導すること。
3. 顆粒のままでは劇薬であるので、必ず洗口液をつくり使用するように指導すること。また、指定した使用量を守るよう指導すること。
4. 使用方法(洗口液の作り方、洗口方法)については十分に保護者に対して説明し、家庭での幼・小児の洗口は保護者の監督下で行わせること。

5. 洗口液の調製法

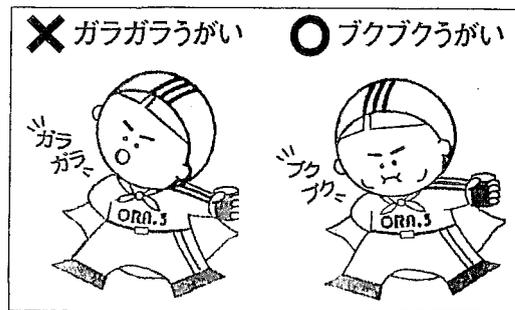
オラブリス洗口用顆粒11%は易溶性顆粒であり、水を加えて軽くふりまぜることにより容易に溶解して微かにピンク色の洗口液となる。

| オラブリス洗口用顆粒11%の量 | 用法 | 水の量 | 洗口液 | | |
|-----------------|------|-------|------------|-----------|-----------------|
| | | | フッ化ナトリウム濃度 | フッ化物イオン濃度 | 1mL中のフッ化ナトリウムの量 |
| 1包 1.5g | 毎日法 | 300mL | 0.055% | 約250ppm | 0.55mg |
| | | 167mL | 0.099% | 約450ppm | 0.99mg |
| | 週1回法 | 83mL | 0.199% | 約900ppm | 1.99mg |

6. 洗口の仕方

- (1) 調製した洗口液から1回量を量り取る。
- (2) 口に含み、約30秒間洗口液が十分に歯面にゆきわたるように、口を閉じ頬を動かす「ブクブクうがい」を行う。(洗口図参照)
- (3) 洗口は、嚥下を避ける目的で、下を向いて行う。(洗口図参照)

洗口図



7. 洗口時の注意

- (1) 洗口の前には、歯をみがくか、水で口をすすぐこと。
- (2) 洗口液1回の量は一度で口に含むこととし、口に含めなかった洗口液は捨てること。
- (3) 洗口後の洗口液は十分に吐き出すこと。
- (4) 洗口後30分間はうがいや飲食物をとらないようにすること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 歯科医師の指導により使用すること。
- (2) 誤って飲用し、嘔吐、腹痛、下痢などの急性中毒症状を起こした場合には、牛乳、グルコン酸カルシウムなどのカルシウム剤を応急的に服用させ、医師の診療を受けさせること。

2.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。

その他副作用

以下の副作用があらわれた場合には、洗口を中止するなど、適切な処置を行うこと。

| | |
|-----|------|
| | 頻度不明 |
| 過敏症 | 過敏症状 |

3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中及び授乳中の使用に関する安全性は確立していない。

4.過量投与

歯の形成期～萌出期にあたる6歳未満の小児が繰返し誤飲した場合、フッ化物の過量摂取による斑状歯が発現する可能性がある。

【臨床成績】

0.05～0.1%フッ化ナトリウム溶液の毎日法、又は0.2%フッ化ナトリウム溶液の週1回法に関する臨床試験は実施されていない。

【薬効薬理】

フッ化物洗口法の効果として(1)萌出後のエナメル質の耐酸性を増強する(2)再石灰化を促進する(3)歯垢細菌の代謝活性を抑制する作用があげられており、その機序として歯の主成分であるハイドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 、以下HAPと略す)に、フッ化物イオン(F^-)が作用し、水酸基(OH^-)と置換することにより、HAPよりも耐酸性の強いフルオロアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$)を生成して、齲蝕予防の効果を示すとされている¹⁾。それらのことをふまえ、ヒト矯正抜去小臼歯を用い、オラプリス洗口用顆粒11%のエナメル質へのフッ化物イオンの取り込み量を測定した²⁾。

| フッ化物イオン濃度 | 第一層 | 第二層 | 第三層 |
|-----------|----------|----------|----------|
| 250ppm | 2,006ppm | 2,474ppm | 1,999ppm |
| 450ppm | 5,707ppm | 3,325ppm | 2,409ppm |

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:フッ化ナトリウム

分子式:NaF

分子量:41.99

性状:白色の結晶性の粉末で、においはない。水にやや溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない。

※【取扱い上の注意】

- (1)オラプリス洗口用顆粒11%の溶解・洗口液の保存にはプラスチック製容器を使用すること。(ガラス容器はフッ化物物によって腐食する)
- (2)洗口液は使用後すぐにフタを閉めること。
- (3)洗口液は、冷蔵庫に保管すること。
- (4)子供が誤って飲まないように保管すること。
- (5)洗口液の外観に変化が見られた場合には、その洗口液は捨て、よく洗った容器に新しい洗口液を作ること。

＜安定性試験＞³⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、オラプリス洗口用顆粒11%は室温保存において3年間安定であることが推測された。

【包装】

1.5g×60包、120包

※【主要文献】

- 1)高江洲義矩監修:フッ化物と口腔保健—WHOのフッ化物応用と口腔保健に関する新しい見解—、一世出版、1995
- 2)昭和薬品化工(株) 社内資料:オラプリス洗口用顆粒11%の同等性試験
- 3)昭和薬品化工(株) 社内資料:オラプリス洗口用顆粒11%の安定性試験

※【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。

昭和薬品化工株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋二丁目17番11号

電話 0120-369873

FAX 03-3567-9580



製造販売元

昭和薬品化工株式会社

東京都中央区京橋二丁目17番11号

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | ミラノール顆粒 11% |
| 2 | 一般名 | フッ化ナトリウム |
| 3 | 申請者名 | 東洋製薬化成株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1g 中フッ化ナトリウム 110mg を含む |
| 5 | 用法・用量 | <p>1.毎日法 通常フッ化ナトリウムとして 0.05～0.1%溶液 5～10mL を用い、1日1回食後又は就寝前に洗口する。</p> <p><u>2.週1回法</u> <u>通常フッ化ナトリウムとして 0.2%溶液 5～10mL を用い、週1回食後又は就寝前に洗口する。</u></p> <p><洗口方法> 薬液を口を含み、約 30 秒間薬液が十分に歯面にゆきわたるように含み洗いさせる。次に薬液を十分に吐き出させる。</p> <p>1 回に口を含む液量は、年齢等による口腔の大きさを考慮して定めるが、通常未就学児で 5mL、学童以上で 7～10mL が適当である。</p> <p>(下線部は今回追加)</p> |
| 6 | 効能・効果 | 齲蝕の予防 |
| 7 | 備考 | <p>平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく申請である。</p> <p>添付文書(案)は別紙として添付</p> <p>今回用法・用量の追加について申請した。</p> |

**2013年 月改訂 (第7版)
*2009年 7月改訂

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 87279 |

う蝕予防フッ化物洗口剤

* 劇薬

ミラノール[®]顆粒11%
(フッ化ナトリウム洗口剤)

| | |
|-------|---------------|
| 承認番号 | 21700AMZ00612 |
| 薬価収載 | 薬価基準対象外 |
| 販売開始 | 1968年 5月 |
| 再評価結果 | 1985年 7月 |

貯 法：遮光した気密容器
使用期限：外箱に表示

【組成・性状】

1. 組成

1g中

| | |
|------|--|
| 有効成分 | フッ化ナトリウム 110mg |
| 添加物 | D-マンニトール、キシリトール、マクロゴール6000、リン酸二水素ナトリウム、セチルピリジニウム塩化物水和物、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ヒドロキシプロピルセルロース、ケイヒ油、l-メントール、香料 |

2. 性状

白色の顆粒で芳香がある。

【効能・効果】

齲蝕の予防

**【用法・用量】

1. 毎日本法

通常フッ化ナトリウムとして0.05~0.1%溶液 5~10mLを用い、1日1回食後又は就寝前に洗口する。

**2. 週1回法

通常フッ化ナトリウムとして0.2%溶液 5~10mLを用い、週1回食後又は就寝前に洗口する。

<洗口方法>

薬液を口に含み、約30秒間薬液が十分に歯面にゆきわたるように含み洗いさせる。次に薬液を十分に吐き出させる。

1回に口に含む液量は、年齢等による口腔の大きさを考慮して定めるが、通常未就学児で5mL、学童以上で7~10mLが適当である。

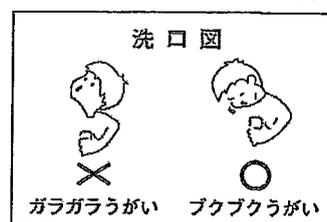
**<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 使用に際しては間違いなく洗口が出来ることを確認してから使用させること。洗口ができない場合には、水で洗口を練習させること。飲み込むおそれのある幼・小児には使用しないこと。
2. 飲み込まないようによく指導すること。
3. 顆粒のままでは劇薬であるので、必ず洗口液をつくり使用するよう指導すること。また、指定した使用量を守るよう指導すること。
4. 使用方法（洗口液の作り方、洗口方法）については十分に保護者に対して説明し、家庭での幼・小児の洗口は保護者の監督下で行わせること。
5. 洗口液の調製法
ミラノール顆粒11%は易溶性顆粒であり、水を加えて軽くふりまぜることにより容易に溶解して無色・芳香性の洗口液となる。

| ミラノール顆粒 11%の量 | 用法 | 水の量 | 洗 口 液 | | |
|---------------------|------|-------|------------|------------|-----------------|
| | | | フッ化ナトリウム濃度 | フッ化物・イオン濃度 | 1mL中のフッ化ナトリウムの量 |
| 1包 1g (黄色分包) | 毎日本法 | 200mL | 0.055% | 約 250ppm | 0.55mg |
| 1包 1.8g (ピンク色分包) | 毎日本法 | 200mL | 0.099% | 約 450ppm | 0.99mg |
| 1包 1.8g (ピンク色分包) | 週1回法 | 100mL | 0.198% | 約 900ppm | 1.98mg |

6. 洗口の方法

- (1) 調製した洗口液から1回量を量り取る。
- (2) 口に含み、約30秒間洗口液が十分に歯面にゆきわたるように、口を閉じ頬を動かす「ブクブクうがい」を行う。(洗口図参照)
- (3) 洗口は、嚥下を避ける目的で、下を向いて行う。(洗口図参照)



7. 洗口時の注意

- (1) 洗口の前後には、歯をみがくか、水で口をすすぐこと。
- (2) 洗口液1回の量は一度で口に含むこととし、口に含めなかった洗口液は捨てること。
- (3) 洗口後の洗口液は十分に吐き出すこと。
- (4) 洗口後30分間はうがいや飲食物をとらないようにすること。

**【使用上の注意】

**1. 重要な基本的注意

- (1) 歯科医師の指導により使用すること。
- (2) 誤って飲用し、嘔吐、腹痛、下痢などの急性中毒症状を起こした場合には、牛乳、グルコン酸カルシウムなどのカルシウム剤を応急的に服用させ、医師の診察を受けさせること。

2. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。

その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、洗口を中止するなど、適切な処置を行うこと。

| | |
|-----|------|
| | 頻度不明 |
| 過敏症 | 過敏症状 |

**3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中及び授乳中の使用に関する安全性は確立していない。

**4. 過量投与

歯の形成期~萌出期にあたる6歳未満の小児が繰返し誤飲した場合、フッ化物の過量摂取による斑状歯が発現する可能性がある。

**【臨床成績】

0.05~0.1%フッ化ナトリウム溶液の毎日本法、又は0.2%フッ化ナトリウム溶液の週1回法に関する臨床試験は実施されていない。

【薬効薬理】

フッ化物洗口法の効果として (1) 萌出後のエナメル質の耐酸性を増強する (2) 再石灰化を促進する (3) 歯垢細菌の代謝活性を抑制する作用があげられており、その機序として歯の主成分であるヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) に、フッ化物イオン (F^-) が作用し、水酸基 (OH^-) と置換することにより、ヒドロキシアパタイトよりも耐酸性の強いフルオロアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) が生成して、う蝕予防の効果を示すとされている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フッ化ナトリウム

分子式：NaF

分子量：41.99

性状：白色の結晶性粉末で、においはない。水にやや溶けやすい。

【取り扱い上の注意】

- (1) 規制区分：劇薬
- (2) ミラノール顆粒 11%の溶解・洗口液の保存にはプラスチック製容器を使用すること。〔ガラス容器はフッ化物によって腐蝕する。〕
- (3) 洗口液は使用後すぐにフタを閉めること。
- (4) 洗口液は出来るだけ清潔でずしい所に保管すること。
- (5) 本剤及びその洗口液は子供の手の届かない所に保管すること。
- (6) 洗口液の外観に変化が見られた場合には、その洗口液は捨て、よく洗った容器に新しい洗口液を作ること。

【包装】

1g × 9包、90包、180包

1.8g × 90包、180包、450包

【文献請求先】

株式会社ビーブランド・メディコーデンタル

〒533-0031 大阪市東淀川区西淡路5丁目20番19号

電話 (06) 6370-4182 (代) FAX (06) 6370-4184 (代)

)：登録商標

：ラノール®は(株)ビーブランド・メディコーデンタルの登録商標です。

発売元



株式会社ビーブランド・メディコーデンタル
大阪市東淀川区西淡路5丁目20番19号

製造販売元



東洋製薬化成株式会社
大阪市鶴見区鶴見2丁目5番4号

(報道発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | トレリーフ錠 25mg |
| 2 | 一 般 名 | ゾニサミド |
| 3 | 申 請 者 名 | 大日本住友製薬株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | トレリーフ錠 25mg (1錠中ゾニサミド 25mg 含有) |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。 通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg を経口投与する。なお、 <u>パーキンソン病における症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善には、1日1回 50mg を経口投与する。</u> (下線部は今回追加) |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | パーキンソン病 (レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合) (変更なし) |
| 7 | 備 考 | ・「添付文書 (案)」を別紙として添付 本剤は、ゾニサミドを有効成分とするパーキンソン病治療薬である。 |

レボドパ賦活型パーキンソン病治療薬

劇薬
処方せん医薬品^注

トレリーフ錠25mg

TRERIEF®

ゾニサミド錠

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載
注意：開封後は湿気を避けて保存すること。

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

871169

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22100AMX00397 |
| 薬価収載 | 2009年3月 |
| 販売開始 | 2009年3月 |
| 国際誕生 | 1989年3月 |

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)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)
- (2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

| | | | |
|-------|---|--------|--------|
| 販売名 | トレリーフ錠 25mg | | |
| 有効成分 | 1錠中ゾニサミド 25mg | | |
| 添加物 | 乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄 | | |
| 色・剤形 | 淡黄色のフィルムコート錠 | | |
| 外形 | | | |
| 大きさ | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重さ(mg) |
| | 6.6 | 3.1 | 104 |
| 識別コード | DS024 | | |

効能・効果

パーキンソン病(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

用法・用量*

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。
通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。
なお、パーキンソン病における症状の日内変動(wearing-off現象)の改善には、1日1回50mgを経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】*

1. ゾニサミドをてんかん(本剤の承認外効能・効果)の治療目的で投与する場合には、てんかんの効能・効果を有する製剤(エクセグラン等)を用法・用量どおりに投与すること。
2. 本剤の1日50mg投与において、1日25mg投与時を上回るon時の運動機能の改善効果は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照)

使用上の注意*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意*
 - (1)*本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがあるので注意すること。〔重大な副作用〕の項参照)
 - (2)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
 - (3)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。
 - (4)発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕、「小児等への投与」の項参照)
 - (5)*本剤投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する

こと。〔その他の副作用〕、「その他の注意」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。〔薬物動態〕の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| 抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等 | 本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。 | フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。 |
| フェニトイン | 眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。 | 本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。 |
| 三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 | MAO-B阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。 | 相加・相乗作用によると考えられる。 |
| レセルピン誘導体 レセルピン等 | 本剤の作用が減弱される可能性がある。 | 脳内ドパミンを減少させる。 |
| フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド | | 脳内ドパミン受容体を遮断する。 |

4. 副作用*

<パーキンソン病の場合>*

用量追加承認までの臨床試験 842 例中 393 例(46.7%)に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは眠気(8.4%)、食欲不振(6.7%)、ジスキネジア(5.7%)、悪心(4.8%)、幻覚(4.4%)、気力低下(4.2%)等であった。(用量追加承認時)

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量の場合)>

承認までの臨床試験 1,008 例及び使用成績調査・特別調査 5,368 例の合計 6,376 例中 1,575 例(24.7%)に副作用がみられた。主なものは眠気(11.7%)、食欲不振(4.9%)、γ-GTP・ALP・ALT(GPT)・AST(GOT)の上昇等(2.1%)、無気力・自発性低下(3.8%)、運動失調(3.0%)、悪心・嘔吐(2.7%)、倦怠・脱力感(2.2%)、精神活動緩慢化(2.1%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用 *

1) 悪性症候群(1%未満) *

本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。〔重要な基本的注意〕の項参照)

2) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満^{注1)}、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(頻度不明) *

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) 過敏症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆(頻度不明)、血小板減少 (0.1%未満^{注1)})

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。

5) 急性腎不全(頻度不明)

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

6) 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害(0.1%未満^{注1)}、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 横紋筋融解症(1%未満)

観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

9) 腎・尿路結石(1%未満)

観察を十分に行い、腎疝痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 発汗減少に伴う熱中症(頻度不明)

発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕、「小児等への投与」の項参照)

11) 幻覚(1%以上)、妄想(1%未満)、錯乱(1%未満)、せん妄(1%未満)等の精神症状 *

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

注1) てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)に使用した場合の頻度

(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、投与中止等の適切な処置を行うこと。

<パーキンソン病の場合> *

| | 1%以上 | 1%未満 |
|-------------|--|---|
| 過敏症 (注2) | | 発疹、湿疹、そう痒感 |
| 精神神経系 * | 眠気(5%以上)、ジスキネジア ^{注2)} (5%以上)、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、精神活動緩慢化、不安・不穏、幻視・幻聴 | 無気力・自発性低下、興奮、しびれ感、異常な夢、異常感、感覚異常、行動異常、自殺企図 |
| 循環器 * | | 血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮 |
| 消化器 * | 食欲不振(5%以上)、悪心、口渇、胃不快感、便秘 | 胸やけ、嘔吐、下痢、腹部不快感、腹部膨満感、胃炎、胃痛、味覚異常、流涎、口内炎、嚥下障害、胃潰瘍 |
| 血液 * | 白血球減少 | ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、貧血、白血球増加、血小板減少、顆粒球減少、好酸球増多 |
| 肝臓 | AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTP上昇 | 肝機能異常 |
| 腎・泌尿器 * | BUN上昇、排尿障害 | 頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性 |
| その他 * | 体重減少、立ちくらみ、CK(CPK)上昇、浮腫、倦怠感、脱力感、発熱 | 視覚障害、脱水、呼吸困難、四肢痛、転倒、打撲、骨折、腰痛、汗疹、顔面潮紅、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中尿酸上昇、血糖上昇、血中カリウム減少、気管支炎、脱毛 |

注2) 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。

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

| | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------|--|---|---------|------|
| 過敏症 (注3) | 発疹、そう痒感 | | | |
| 皮膚 | | | 多形紅斑、脱毛 | |
| 精神神経系 | 眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦燥、記憶・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調 | 眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様症状、被害念慮、不随意運動・振戦、感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害 | 不機嫌、離人症 | |

| | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------------|--|--|---------------------------|
| 眼 | 複視・視覚異常 | 眼振 | 眼痛 | |
| 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐 | 胃痛・腹痛、下痢、流涎、口渇 | 口内炎、しゃっくり、便秘 | |
| 血液 | | 白血球減少、貧血、血小板減少 | | 好酸球增多 |
| 腎・泌尿器 | | 排尿障害・失禁 | 蛋白尿、BUN上昇、クレアチニン上昇、血尿、結晶尿、頻尿 | |
| その他 | 体重減少、倦怠・脱力感 | 発汗減少 ^{注4)} 、発熱、胸部圧迫感、免疫グロブリン低下(IgA, IgG等) | 動悸、喘鳴、乳腺腫脹、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下、高アンモニア血症 | 代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、味覚異常 |

注3) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注4) 「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
〔妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が奇形(心室中隔欠損、心房中隔欠損等)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(マウス、ラット、イヌ、サル)で流産、催奇形作用(口蓋裂、心室中隔欠損等)が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

<パーキンソン病の場合>

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。〕

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。〕「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

8. 過量投与

症状 昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。

処置 特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常があらわれることがある。

<パーキンソン病の場合>*

(3) パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、本剤を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の発現割合は0.24%(2/842例)であった。

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

(4) 海外で実施されたゾニサミド製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1,000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1,000人あたり2.4人多いと計算されている。なお、海外臨床試験におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は0.45%であり、プラセボ群では0.23%であった。

■薬物動態*

1. 血中濃度

(1) 単回投与

(健康成人12例、25mg空腹時1回投与)

| Tmax(h) ^{a)} | Cmax(μg/mL) ^{b)} | t _{1/2} (h) ^{b)} | AUC _{0-∞} (μg・h/mL) ^{b)} |
|-----------------------|---------------------------|------------------------------------|--|
| 4.0(1-10) | 0.118±0.018 | 94.0±26.3 | 6.68±1.57 |

a) 中央値(最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差

(2) 反復投与*

パーキンソン病患者に1日1回25mgまたは50mgを反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ1.14±0.48μg/mL(108例の平均値±標準偏差)、2.57±0.86μg/mL(105例の平均値±標準偏差)であった。

(3) 食事の影響

健康成人12例において、空腹時及び食後に25mg単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった。

2. 血清蛋白結合率¹⁾

48.6% (in vitro、ヒト血清、限外過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路²⁾

主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路: 主として尿中

排泄率²⁾: 投与後2週間における尿中排泄率は、未変化体として28.9~47.8%、主代謝物(イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体)として12.4~18.7%であった。これらは投与量の47.6~60.2%であった。〔健康成人、200mg1回又は2回及び400mg2回(承認外用量)投与〕

5. 代謝酵素³⁾

チトクロームP-450分子種: 主としてCYP3A

6. 腎機能障害患者における薬物動態⁴⁾

〔外国人、300mg1回(承認外用量)投与〕

| クレアチンクリアランス(mL/min) | Tmax(h) | Cmax(μg/mL) | t _{1/2} (h) | CL _R ^{a)} (mL/min) | Ae ^{b)} (%) |
|---------------------|---------|-------------|----------------------|--|----------------------|
| >60 | 3.3 | 3.64 | 58 | 3.42 | 16.8 |
| 20~60 | 4.3 | 3.73 | 58 | 2.50 | 11.9 |
| <20 | 2.9 | 4.08 | 63 | 2.23 | 13.3 |

a) 腎クリアランス

b) 尿中排泄率(投与後8日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)

腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

■臨床成績*

1. 後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験*

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤25mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)Part III合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量(最終評価時-ベースライン)

| 投与群 | 症例数 | ベースライン | 最終評価時 | 変化量 | | 検定 ^{b)} |
|--------|-----|--------|-------|---------------------|--------------------|------------------|
| | | | | 調整平均値 ^{a)} | 標準誤差 ^{a)} | |
| プラセボ群 | 81 | 22.9 | 21.0 | -2.0 | 0.8 | - |
| 25mg 群 | 76 | 26.5 | 19.9 | -6.3 | 0.8 | p<0.001 |
| 50mg 群 | 82 | 22.5 | 16.9 | -5.8 | 0.8 | p=0.003 |

投与期間：12週間

- a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。
b) Dunnett検定(vsプラセボ群)

2. 第III相試験(運動機能スコアによる評価)*

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者(UPDRS Part III 合計スコア10点以上)を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤25mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)Part III 合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量(最終評価時-ベースライン)

| 投与群 | 症例数 | ベースライン | 最終評価時 | 変化量 | | 検定 ^{b)} |
|--------|-----|--------|-------|---------------------|--------------------|------------------|
| | | | | 調整平均値 ^{a)} | 標準誤差 ^{a)} | |
| プラセボ群 | 63 | 21.5 | 18.7 | -2.9 | 0.9 | - |
| 25mg 群 | 61 | 21.4 | 15.6 | -5.9 | 0.9 | p=0.029 |
| 50mg 群 | 60 | 23.3 | 17.6 | -5.5 | 0.9 | p=0.073 |

投与期間：12週間

- a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。
b) Dunnett検定(vsプラセボ群)

3. 第III相試験(off時間による評価)*

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていない、wearing-off現象を発現したパーキンソン病患者(off時間が1日2時間以上発現)を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤50mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたoff時間が短縮し、有効性が認められた。

off時間(時間/日)及び変化量(最終評価時-ベースライン)

| 投与群 | 症例数 | ベースライン | 最終評価時 | 変化量 | | 検定 ^{b)} |
|--------|-----|--------|-------|---------------------|--------------------|------------------|
| | | | | 調整平均値 ^{a)} | 標準誤差 ^{a)} | |
| プラセボ群 | 129 | 6.303 | 6.300 | -0.011 | 0.173 | - |
| 25mg 群 | 125 | 6.435 | 5.991 | -0.436 | 0.176 | p=0.086 |
| 50mg 群 | 121 | 6.377 | 5.657 | -0.719 | 0.179 | p=0.005 |

投与期間：12週間

- a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。
b) 閉検定手順(vsプラセボ群)

■薬効薬理

1. レボドパ作用の増強効果⁵⁾

レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起運動亢進に対して増強効果を示す。

2. レボドパ作用の延長効果⁶⁾

6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体のドパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット(片側6-OHDA処置ラット)におけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示す。

3. 実験的wearing-off現象の改善効果⁷⁾

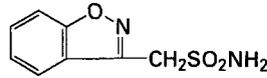
片側6-OHDA処置ラットへの高用量塩酸メチルドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)反復投与により惹起した実験的wearing-off現象に対して改善効果を示す。

4. 作用機序⁸⁾

作用機序はまだ完全に解明されていないが、片側6-OHDA処置ラットを用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラット及びサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中のMAO活性を阻害し、その阻害作用は比較的MAOのB型に選択性を示す。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：ゾニサミド Zonisamide

化学名：1,2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide

分子式：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：164～168℃

分配係数：1.04(クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温)

■包装

トレリーフ錠25mg：[PTP]30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

■主要文献

- 1)Matsumoto, K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 33 : 961, 1983
- 2)Ito, T. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 32 : 1581, 1982
- 3)Nakasa, H. et al. : Mol. Pharmacol., 44 : 216, 1993
- 4)大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 5)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の増強効果
- 6)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の延長効果
- 7)大日本住友製薬資料：Wearing-off現象の改善効果
- 8)大日本住友製薬資料：作用機序に関する資料

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
☎0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

®登録商標

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | ホスレノールチュアブル錠 250mg、ホスレノールチュアブル錠 500mg ホスレノール顆粒分包 250mg、ホスレノール顆粒分包 500mg |
| 2 | 一 般 名 | 炭酸ランタン水和物 |
| 3 | 申 請 者 名 | バイエル薬品株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | ホスレノールチュアブル錠 250mg [1錠中、ランタン 250mg (炭酸ランタン水和物として 477mg) 含有] ホスレノールチュアブル錠 500mg [1錠中、ランタン 500mg (炭酸ランタン水和物として 954mg) 含有] ホスレノール顆粒分包 250mg [1包中、ランタン 250mg (炭酸ランタン水和物として 477mg) 含有] ホスレノール顆粒分包 500mg [1包中、ランタン 500mg (炭酸ランタン水和物として 954mg) 含有] |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはランタンとして1日 750mg を開始用量とし、1日 3回に分割して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 2,250mg とする。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | <u>慢性腎臓病患者における高リン血症の改善</u> (下線部は今回変更) |
| 7 | 備 考 | 添付文書(案)：別紙として添付 本剤は、炭酸ランタン水和物である。 |

201X年X月改訂(第X版)
2011年4月改訂

日本標準商品分類番号87219

貯法: 室温, 気密容器
に保存
使用期限: 外箱に表示
注意: 取扱い上の注意
の項参照

高リン血症治療剤
ホスレノール[®]チュアブル錠250mg
ホスレノール[®]チュアブル錠500mg
(炭酸ランタン水和物チュアブル錠)
処方せん医薬品^注

| | | |
|------|---------|---------------|
| 承認番号 | 250mg | 22000AMX02371 |
| | 500mg | 22000AMX02372 |
| 薬価収載 | 250mg | 2008年12月 |
| | 500mg | 2008年12月 |
| 販売開始 | 250mg | 2009年3月 |
| | 500mg | 2009年3月 |
| 効能追加 | 201年月 | |
| 国際誕生 | 2004年3月 | |

(案)



Fosrenol[®] Chewable Tablets 250mg / Fosrenol[®] Chewable Tablet 500mg

■ 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 | ホスレノール チュアブル錠250mg | ホスレノール チュアブル錠500mg |
|---------------|---|---|
| 成分・含量 | 1錠中, ランタン250mg (炭酸ランタン水和物として477mg)含有 | 1錠中, ランタン500mg (炭酸ランタン水和物として954mg)含有 |
| 添加物 | デキストレイト, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム | |
| 色・剤形 | 白色~わずかに黄味を帯びた灰白色の錠剤 (チュアブル錠) | |
| 外形 (識別コード) | | |
| 直径(mm) | 13 | 18 |
| 厚さ(mm) | 4.8 | 5.1 |
| 重さ(mg) | 1.042 | 2.084 |

■ 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, 成人にはランタンとして1日750mgを開始用量とし, 1日3回に分割して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2,250mgとする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤投与開始時又は用量変更時には, 1週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
- (2) 増量を行う場合は増量幅をランタンとして1日あたりの用量で750mgまでとし, 1週間以上の間隔をあけて行うこと。
- (3) 本剤は噛み砕かずに服用すると溶けにくく, 腸管穿孔, イレウスを起こした例の中には噛み砕いていない例もあるので, 口中で十分に噛み砕き, 唾液又は少量の水で飲み込むよう指導すること。なお, 噛み砕くことが困難な患者(高齢者等)には, 本剤を粉砕して投与することが望ましい。[「重大な副作用」, 「適用上の注意」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) 重度の肝機能障害のある患者 [重度の肝機能障害を有する患者における使用経験がない。本剤は主に胆汁中に排泄されるため, 胆汁排泄が著しく低下しているおそれのある重度の肝機能障害患者では, 注意深く観察すること。]
- (2) 活動性消化性潰瘍, 潰瘍性大腸炎, クロウン病, 腸管狭窄のある患者 [本剤の主な副作用は消化器症状のため, これらの疾患に影響を及ぼすおそれがある。]
- (3) 腸管憩室のある患者 [腸管穿孔を起こした例が報告されている。]
- (4) 腹膜炎又は腹部外科手術の既往歴のある患者 [イレウスを起こした例が報告されている。]
- (5) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者 [症状が悪化又は再発した例が報告されている。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 本剤の投与にあたっては, 定期的に血清リン, カルシウム及びPTH濃度を測定しながら慎重に投与すること。血清リン及びカルシウム濃度の管理目標値は学会のガイドライン¹⁾等, 最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは発現のおそれがある場合には, ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与あるいは他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
- (3) 2週間で効果が認められない場合には, 他の適切な治療法に切り替えること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|---|
| テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン, ドキシサイクリン等 ニューキノロ | 左記薬剤の吸収が低下し, 効果が減弱されるおそれがある。で, 本剤服用後2時間以上あけて投与すること。 | ランタンと難溶性の複合体を形成し, 左記薬剤の腸管からの吸収を妨げることが考えられる。 |

- 1 -

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

| | | |
|-----------------------------------|--|--|
| ン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物、塩酸シプロフロキサシン等 | | |
| 甲状腺ホルモン剤 レボチロキシシンナトリウム水和物等 | 左記薬剤の吸収が低下するおそれがあるので、併用する場合には本剤との投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。 | |

4. 副作用^{注1) 注2)}

国内で実施された透析中の慢性腎不全患者を対象とした臨床試験において、305例中82例(26.9%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、嘔吐38例(12.5%)、悪心31例(10.2%)、胃不快感9例(3.0%)、便秘7例(2.3%)であった。(承認時、短期併合データ)また、透析中の慢性腎不全患者を対象とした3年間長期投与試験では、42例中26例(61.9%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、嘔吐16例(38.1%)、悪心15例(35.7%)、胃不快感9例(21.4%)、上腹部痛7例(16.7%)、消化不良4例(9.5%)、下痢3例(7.1%)であった。

国内で保存期の慢性腎臓病患者を対象として実施された比較試験において、87例中20例(23.0%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、便秘9例(10.3%)、悪心9例(10.3%)、嘔吐5例(5.7%)であった。(効能追加申請時、短期試験)また、保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験では、123例中29例(23.6%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、便秘10例(8.1%)、悪心7例(5.7%)、嘔吐6例(4.9%)であった。

(1) 重大な副作用

1) 腸管穿孔、イレウス(頻度不明)：腸管穿孔、イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。これらの病態を疑わせる持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部の診察やCT、腹部X線、超音波等を実施し、適切な処置を行うこと。また、これらの中には画像検査等により本剤が嘔み砕かれていない状態で腸管内に認められた例も報告されている。

2) 消化管出血、消化管潰瘍(頻度不明)：吐血、下血及び胃、十二指腸、結腸等の潰瘍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、腹部の診察や内視鏡、腹部X線、CT等を実施し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-----|--------|-------------|-------------|------|
| 消化器 | 嘔吐、悪心、 | 胃不快感、腹痛、下痢、 | 腹部不快感、放屁増加、 | |

| | 便秘 | 逆流性食道炎、腹部膨満感、食欲不振、消化不良 | 胃潰瘍、胃炎 | |
|-----|----|------------------------|-------------------------------|----------|
| 過敏症 | | | 発疹、掻痒 | |
| 肝臓 | | | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇 | |
| 血液 | | 貧血 | 好酸球増多 | |
| 内分泌 | | 副甲状腺機能亢進症 | | |
| その他 | | Al-P 上昇 | 胸痛、背部痛、倦怠感、めまい、高カルシウム血症、低リン血症 | 低カルシウム血症 |

注1) 発現頻度は透析中の慢性腎不全患者及び保存期の慢性腎臓病患者を対象としたチュエプル錠による国内臨床試験に基づく

注2) 頻度不明：国内外の自発報告等に基づく

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒトにおいてランタンの乳汁への移行が報告されている²⁾。〕

7. 小児等への投与

小児等には投与しないことが望ましい。〔小児等に対する安全性は確立していない。〕

8. 適用上の注意

(1) 服用時：本剤は口中で十分に噛み砕いて服用させること。〔十分に噛み砕かず服用し、本剤を誤嚥した症例が報告されている。腸管穿孔、イレウスを起こした例の中には噛み砕いていない例もある。〕

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

9. その他の注意

(1) 本剤服用患者の腹部X線撮影時には、ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。

(2) 動物における薬物動態試験において、本剤の反復経口投与により、他の組織に比べて特に骨、消化管及び肝臓でランタン濃度が高く推移し、消失も遅延していた。

■ 薬物動態

1. 吸収・排泄

日本人健康成人男子8例に本剤250及び1,000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態学的パラメータを表に示

した。単回投与時における尿中ランタン濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった³⁾。

日本人健康成人に本剤250及び1,000mgを単回投与した際のランタン薬物動態学的パラメータ (n= 8, 幾何平均値)

| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} * (h) | t _{1/2} (h) | AUC (ng・h/mL) | 糞中回収率** (%) |
|---------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|----------------|
| 250mg | 0.156 | 4.00 | 7.8 | 1.56 | 59.5 |
| 1,000mg | 0.192 | 5.25 | 19.2 | 3.69 | 66.9 |

*中央値 **算術平均値

日本人健康成人男子9例に本剤1,000mgを1日3回10日間反復投与した時の定常状態における血漿中ランタン濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、C_{max}及びAUC₀₋₆はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった。最終投与後48時間までにすべての被験者から平均で投与量の0.0000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの59.8%が糞中から回収された⁴⁾。また、本剤1,000mg単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは0.002%未満であった(外国人の成績)⁵⁾。

日本人透析患者に本剤を最大4,500mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後28, 52及び156週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0.406ng/mL, 0.463ng/mL及び0.558ng/mLであった⁶⁾。

(注: 本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。)

日本人の保存期慢性腎臓病患者に本剤を最大2,250mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後32及び60週目の平均血漿中ランタン濃度(幾何平均値)はそれぞれ0.564ng/mL及び0.797ng/mLであった⁷⁾。

2. 分布

高リン血症を呈する血液透析患者15例を対象として本剤を1日750mgから投与を開始し、1日4,500mgまで適宜増減して最長3年間投与した国内骨生検試験において、本剤投与開始前及び投与開始3年後に骨生検を行った結果、骨中ランタン濃度は投与開始前の57.3±33.5ng/gに対して、投与3年後には4100.6±2297.2ng/gと、血漿中ランタン濃度の0.60±0.41ng/mL(投与開始前: 検出感度以下)よりも高く、骨に蓄積する傾向が認められた⁸⁾。また、血液透析患者1,359例を対象として本剤を1日3,000mgまで2年間投与した海外長期投与試験においても、測定が可能であった28例における骨中ランタン濃度は投与開始前80.9±59.8ng/g、投与開始2年後1855.3±1338.3ng/gであり、同患者の血漿中ランタン濃度(投与開始前: 0.0±0.07ng/mL、投与開始2年後: 0.5±0.65ng/mL)よりも高かった⁹⁾。

(注: 本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。)

3. 代謝

本剤は体内で代謝を受けない。in vitro 代謝試験において、ランタンは1A2, 2C9/10, 2C19, 2D6及び3A4/5の各CYP分子種に対して阻害作用を示さなかった¹⁰⁾。

4. 血漿蛋白結合率

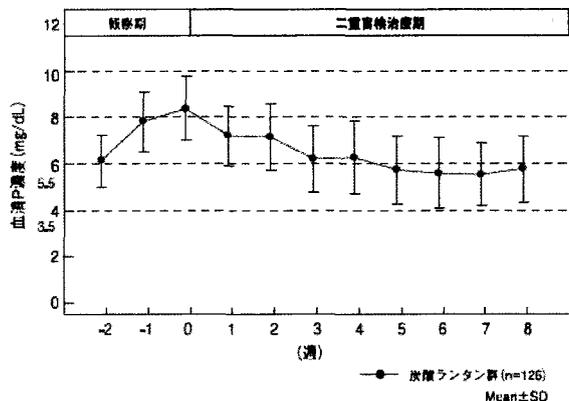
in vitro 試験において、ランタンのヒト血漿蛋白結合率は高かった(>99.7%)¹¹⁾。

■ 臨床成績

1. 透析中の慢性腎不全患者を対象とした試験

1) 比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者259例(本剤126例, 沈降炭酸カルシウム133例)を対象とした比較試験において、本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、投与開始時8.35±1.38mg/dLから投与終了時5.78±1.44mg/dLと低下が認められた。また、血清カルシウム濃度(Mean±SD)は、投与開始時9.02±0.69mg/dL、投与終了時9.22±0.61mg/dLと変化は認められず、本剤の臨床的有用性が確認された¹²⁾。



血清リン濃度の推移

2) 一般臨床試験

高リン血症を呈する腹膜透析患者45例を対象として本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度(Mean±SD)が投与開始時7.16±1.21mg/dLから投与終了時5.54±1.31mg/dLと低下した¹³⁾。

3) 長期投与試験

高リン血症を呈する血液透析患者145例を対象として本剤を1日750mgから投与を開始し、1日4,500mgまで適宜増減して3年間投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた⁶⁾。

(注: 本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。)

2. 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした試験

1) 比較試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者141例(本剤86例, プラセボ55例)を対象とした比較試験において、本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、本剤投与群において、投与開始時6.17±1.30mg/dLから投与終了時5.14±1.43mg/dLと低下が認められた。一方、プラセボ投与群では、投与開始時は6.15±1.04mg/dL、投与終了時は6.10±1.05mg/dLであった。

投与開始時から終了時(8週時)の血清リン濃度変化量の最小二乗平均値の差[95%信頼区間]は-0.97mg/dL [-1.37mg/dL, -0.58mg/dL]であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された(P<0.0001, 共分散分析モデル)¹⁴⁾。

2) 長期投与試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者123例を対象とした長期投与試験において、本剤を1日750mgから投与開始し、最高1日2,250mgまで投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。なお、本剤の投与期間(平均値±標準偏差)は173.6±121.6日であった⁷⁾。

■ 薬効薬理

1. 作用機序

炭酸ランタンは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管からのリン吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させる¹⁵⁾。

2. リン結合作用

in vitro 試験において、炭酸ランタンをリン酸ナトリウム溶液中で反応させた結果、リン除去率はpH3で97.5%、pH5で97.1%及びpH7で66.6%であった¹⁶⁾。

3. 血清リン濃度低下作用

5/6腎摘出ラットに炭酸ランタンを6週間反復投与したとき、血清リン濃度は溶媒対照群に比して有意に低下した¹⁷⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：炭酸ランタン水和物 (Lanthanum Carbonate Hydrate) JAN

化学名：Lanthanum carbonate hydrate

分子式： $La_2(CO_3)_3 \cdot xH_2O$ (x=主として4)

分子量：529.90 (4水和物)

性状：本品は白色〜ほとんど白色の粉末である。

本品は水又は有機溶媒にはほとんど溶けない。

■ 取扱い上の注意

湿気により、製品の品質が影響を受けるので、PTPシートの状態で保存すること。

■ 包装

錠剤

250mg PTP包装 100錠 (10錠×10)

500錠 (10錠×50)

500mg PTP包装 90錠 (6錠×15)

600錠 (6錠×100)

■ 主要文献

- 1) 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン, 2012
- 2) Wappelhorst, O. et al. : Nutrition, 18 (4), 316 (2002)
- 3) 高原由姫他：バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (単回投与)] (2008)
- 4) 高原由姫他：バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (反復投与)] (2008)
- 5) Pennick, M. et al. : J. Clin. Pharmacol., 46 (7), 738 (2006)
- 6) 重松隆他：バイエル薬品社内資料 [長期投与試験] (2008)
- 7) 重松隆他：バイエル薬品社内資料 [保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験] (2013)

8) 重松隆他：バイエル薬品社内資料 [骨生検試験] (2009)

9) Finn, W. F. : バイエル薬品社内資料 [海外長期投与試験] (2005)

10) Matthews, A. : バイエル薬品社内資料 [チトクロームP450 (CYP) 分子種 (*in vitro*)] (2000)

11) Bullivant, C. A. : バイエル薬品社内資料 [血漿蛋白結合 (*in vitro*)] (2000)

12) 重松隆他：バイエル薬品社内資料 [二重盲検比較試験] (2007)

13) 重松隆他：バイエル薬品社内資料 [腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験] (2007)

14) 重松隆他：バイエル薬品社内資料 [保存期の慢性腎臓病患者を対象とした二重盲検試験] (2012)

15) Harrison, T. S. et al. : Drugs, 64 (9), 985 (2004)

16) Fenn, P. D. : バイエル薬品社内資料 [リン結合作用 (*in vitro*)] (2001)

17) Shen, V. : バイエル薬品社内資料 [血清リン濃度低下作用] (2001)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

貯法: 室温, 気密容器
に保存
使用期限: 外箱に表示
注意: 取扱い上の注意
の項参照

処方せん医薬品^注

高リン血症治療剤

ホスレノール[®]顆粒分包250mg

ホスレノール[®]顆粒分包500mg

(炭酸ランタン水和物顆粒剤)

(案)

| | |
|----------|--|
| 承認番号 | 250mg 22400AMX00068 500mg 22400AMX00128 |
| 薬価 収載 | 250mg 2012年5月 500mg 2012年5月 |
| 販売開始 | 250mg 2012年5月 500mg 2012年5月 |
| 効能追加 | 201年 月 |
| 国際誕生 | 2004年3月 |



Fosrenol[®] Granules 250mg / Fosrenol[®] Granules 500mg

■ 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 | ホスレノール 顆粒分包 250mg | ホスレノール 顆粒分包 500mg |
|-------|--|--|
| 成分・含量 | 1包中, ランタン 250mg (炭酸ランタン水和物 として 477mg) 含有 | 1包中, ランタン 500mg (炭酸ランタン水和物 として 954mg) 含有 |
| 添加物 | デキストレイト, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸 マグネシウム | |
| 色・剤形 | 白色~微帯黄白色の顆粒剤 | |

■ 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, 成人にはランタンとして1日 750mg を開始用量とし,
1日 3回に分割して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
2, 250mg とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤投与開始時又は用量変更時には, 1週間後を目安
に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
- (2) 増量を行う場合は増量幅をランタンとして1日あたり
の用量で750mg 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

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度の肝機能障害のある患者 [重度の肝機能障害を有
する患者における使用経験がない。本剤は主に胆汁中
に排泄されるため, 胆汁排泄が著しく低下しているお
それのある重度の肝機能障害患者では, 注意深く観察
すること。]
- (2) 活動性消化性潰瘍, 潰瘍性大腸炎, クロウン病, 腸管
狭窄のある患者 [本剤の主な副作用は消化器症状のため,
これらの疾患に影響を及ぼすおそれがある。]
- (3) 腸管憩室のある患者 [腸管穿孔を起こした例が報告さ
れている。]
- (4) 腹膜炎又は腹部外科手術の既往歴のある患者 [イレウス
を起こした例が報告されている。]
- (5) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者 [症状が悪化又
は再発した例が報告されている。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。

(2) 本剤の投与にあたっては, 定期的に血清リン, カルシウム
及びPTH濃度を測定しながら慎重に投与すること。血
清リン及びカルシウム濃度の管理目標値は学会のガイド
ライン¹⁾等, 最新の情報を参考にすること。低カルシウム
血症及び二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは発
現のおそれがある場合には, ビタミンD製剤やカルシウム
製剤の投与あるいは他の適切な治療法に切り替えるこ
とを考慮すること。

(3) 2週間で効果が認められない場合には, 他の適切な治療
法に切り替えること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・ 措置方法 | 機序・ 危険因子 |
|--|---|--|
| テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン, ド キシサイクリン等 ニューキノロン 系抗菌剤 レボフロキサシン水和 物, 塩酸シ プロフロキサシン等 | 左記薬剤の吸収が低 下し, 効果が減弱さ れるおそれがあるの で, 本剤服用後2時 間以上あけて投与す ること。 | ランタンと難溶性 の複合体を形成し, 左記薬剤の腸管から の吸収を妨げること が考えられる。 |
| 甲状腺ホルモ ン剤 レボチロキ シンナトリ ウム水和物 等 | 左記薬剤の吸収が低 下するおそれがある ので, 併用する場 合には本剤との投与間 隔をできる限りあけ るなど慎重に投与す ること。 | |

4. 副作用^{注1) 注2)}

国内で実施された透析中の慢性腎不全患者を対象とした臨
床試験において, 305例中 82例 (26.9%) に副作用が認め
られた。主な副作用の発現例数 (発現率) は, 嘔吐 38
例 (12.5%), 悪心 31例 (10.2%), 胃不快感 9例
(3.0%), 便秘 7例 (2.3%) であった。(チュアブル錠
承認時, 短期併合データ) また, 透析中の慢性腎不全患者
を対象とした3年間長期投与試験では, 42例中 26例
(61.9%) に副作用が認められた。主な副作用の発現例数
(発現率) は, 嘔吐 16例 (38.1%), 悪心 15例
(35.7%), 胃不快感 9例 (21.4%), 上腹部痛 7例
(16.7%), 消化不良 4例 (9.5%), 下痢 3例
(7.1%) であった。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

国内で保存期の慢性腎臓病患者を対象として実施された比較試験において、87例中20例(23.0%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、便秘9例(10.3%)、悪心9例(10.3%)、嘔吐5例(5.7%)であった。(効能追加申請時、短期試験)また、保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験では、123例中29例(23.6%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、便秘10例(8.1%)、悪心7例(5.7%)、嘔吐6例(4.9%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 腸管穿孔、イレウス(頻度不明)：腸管穿孔、イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。これらの病態を疑わせる持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部の診察やCT、腹部X線、超音波等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 2) 消化管出血、消化管潰瘍(頻度不明)：吐血、下血及び胃、十二指腸、結腸等の潰瘍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、腹部の診察や内視鏡、腹部X線、CT等を実施し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-----|----------|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| 消化器 | 嘔吐、悪心、便秘 | 胃不快感、腹痛、下痢、逆流性食道炎、腹部膨満感、食欲不振、消化不良 | 腹部不快感、放屁増加、胃潰瘍、胃炎 | |
| 過敏症 | | | 発疹、瘙痒 | |
| 肝臓 | | | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇 | |
| 血液 | | 貧血 | 好酸球増多 | |
| 内分泌 | | 副甲状腺機能亢進症 | | |
| その他 | | Al-P上昇 | 胸痛、背部痛、倦怠感、めまい、高カルシウム血症、低リン血症 | 低カルシウム血症 |

注1) 発現頻度は透析中の慢性腎不全患者及び保存期の慢性腎臓病患者を対象としたチュアブル錠による国内臨床試験に基づく

注2) 頻度不明：国内外の自発報告等に基づく

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を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、投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトにおいてランタンの乳汁への移行が報告されている²⁾。]

7. 小児等への投与

小児等には投与しないことが望ましい。[小児等に対する安全性は確立していない。]

8. その他の注意

- (1) 本剤服用患者の腹部X線撮影時には、ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。
- (2) 動物における薬物動態試験において、本剤の反復経口投与により、他の組織に比べて特に骨、消化管及び肝臓でランタン濃度が高く推移し、消失も遅延していた。

■ 薬物動態

1. 吸収・排泄

日本人健康成人男子8例に本剤^{*)}250及び1,000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態学的パラメータを表に示した。単回投与時における尿中ランタン濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった³⁾。

日本人健康成人に本剤250及び1,000mgを単回投与した際のランタン薬物動態学的パラメータ(n=8, 幾何平均値)

| 投与量 | Cmax (ng/mL) | tmax ^{*)} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (ng・h/mL) | 費中回収率 ^{**} (%) |
|---------|--------------|------------------------|----------------------|---------------|-------------------------|
| 250mg | 0.156 | 4.00 | 7.8 | 1.56 | 59.5 |
| 1,000mg | 0.192 | 5.25 | 19.2 | 3.69 | 66.9 |

※中央値 ※※算術平均値

日本人健康成人男子9例に本剤^{*)}1,000mgを1日3回10日間反復投与した時の定常状態における血漿中ランタン濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、Cmax及びAUC₀₋₈はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった。最終投与後48時間までにすべての被験者から平均で投与量の0.0000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの59.8%が糞中から回収された⁴⁾。また、本剤^{*)}1,000mg単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは0.002%未満であった(外国人の成績)⁵⁾。

日本人透析患者に本剤^{*)}を最大4,500mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後28, 52及び156週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0.406ng/mL, 0.463ng/mL及び0.558ng/mLであった⁶⁾。

(注：本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。)日本人の保存期慢性腎臓病患者に本剤^{*)}を最大2,250mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後32及び60週目の平均血漿中ランタン濃度(幾何平均値)はそれぞれ0.564ng/mL及び0.797ng/mLであった⁷⁾。

2. 分布

高リン血症を呈する血液透析患者15例を対象として本剤^{*)}を1日750mgから投与を開始し、1日4,500mgまで適宜増減して最長3年間投与した国内骨生検試験において、投与開始前及び投与開始3年後に骨生検を行った結果、骨中ランタン濃度は投与開始前の57.3±33.5ng/gに対して、投与3年後には4100.6±2297.2ng/gと、血漿中ランタン濃度の0.60±0.41ng/mL(投与開始前：検出感度以下)よりも高く、骨に蓄積する傾向が認められた⁸⁾。また、血液透析患者1,359例を対象として本剤^{*)}を1日3,000mgまで2年間投与した海外長期投与試験においても、測定が可能

であった 28 例における骨中ランタン濃度は投与開始前 80.9±59.8ng/g、投与開始 2 年後 1855.3±1338.3ng/g であり、同患者の血漿中ランタン濃度（投与開始前：0.0±0.07ng/mL、投与開始 2 年後：0.5±0.65ng/mL）よりも高かった⁹⁾。

(注：本剤の承認された最高用量は 1 日 2,250mg である。)

3. 代謝

本剤は体内で代謝を受けない。in vitro 代謝試験において、ランタンは 1A2, 2C9/10, 2C19, 2D6 及び 3A4/5 の各 CYP 分子種に対して阻害作用を示さなかった¹⁰⁾。

4. 血漿蛋白結合率

in vitro 試験において、ランタンのヒト血漿蛋白結合率は高かった (>99.7%)¹¹⁾。

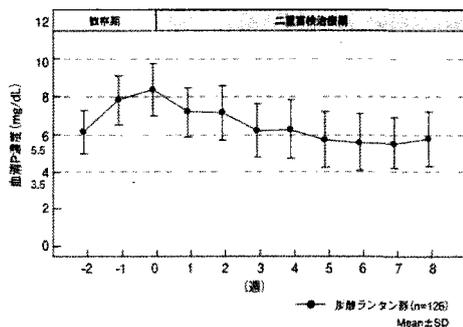
*) チュアブル錠

■ 臨床成績

1. 透析中の慢性腎不全患者を対象とした試験

1) 比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者 259 例 (本剤*)126 例、沈降炭酸カルシウム 133 例) を対象とした比較試験において、本剤を 1 日 750mg から投与を開始し、1 日 2,250mg まで適宜増減した。その結果、血清リン濃度 (Mean±SD) は、投与開始時 8.35±1.38mg/dL から投与終了時 5.78±1.44mg/dL と低下が認められた。また、血清カルシウム濃度 (Mean±SD) は、投与開始時 9.02±0.69mg/dL、投与終了時 9.22±0.61mg/dL と変化は認められず、本剤の臨床的有用性が確認された¹²⁾。



血清リン濃度の推移

2) 一般臨床試験

高リン血症を呈する腹膜透析患者 45 例を対象として本剤*)を 1 日 750mg から投与を開始し、1 日 2,250mg まで適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度 (Mean±SD) が投与開始時 7.16±1.21mg/dL から投与終了時 5.54±1.31mg/dL と低下した¹³⁾。

3) 長期投与試験

高リン血症を呈する血液透析患者 145 例を対象として本剤*)を 1 日 750mg から投与を開始し、1 日 4,500mg まで適宜増減して 3 年間投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた⁶⁾。

(注：本剤の承認された最高用量は 1 日 2,250mg である。)

2. 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした試験

1) 比較試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者 141 例 (本剤*) 86 例、プラセボ 55 例) を対象とした比較試験において、本剤を 1 日 750mg から投与を開始し、1 日 2,250mg まで適宜増減した。その結果、血清リン濃度 (Mean±SD) は、本

剤投与群において、投与開始時 6.17±1.30mg/dL から投与終了時 5.14±1.43mg/dL と低下が認められた。一方、プラセボ投与群では、投与開始時は 6.15±1.04mg/dL、投与終了時は 6.10±1.05mg/dL であった。

投与開始時から終了時 (8 週時) の血清リン濃度変化量の最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は -0.97mg/dL [-1.37mg/dL, -0.58mg/dL] であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された (P<0.0001, 共分散分析モデル)¹⁴⁾。

2) 長期投与試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者 123 例を対象とした長期投与試験において、本剤*)を 1 日 750mg から投与を開始し、最高 1 日 2,250mg まで投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。なお、本剤の投与期間 (平均値±標準偏差) は 173.6±121.6 日であった⁷⁾。

*) チュアブル錠

■ 薬効薬理

1. 作用機序

炭酸ランタンは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管からのリン吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させる¹⁵⁾。

2. リン結合作用

in vitro 試験において、炭酸ランタンをリン酸ナトリウム溶液中で反応させた結果、リン除去率は pH3 で 97.5%、pH5 で 97.1% 及び pH7 で 66.6% であった¹⁶⁾。

3. 血清リン濃度低下作用

5/6 腎摘出ラットに炭酸ランタンを 6 週間反復投与したとき、血清リン濃度は溶媒対照群に比して有意に低下した¹⁷⁾。

4. 生物学的同等性試験

顆粒剤 500mg とチュアブル錠 500mg を、クロスオーバー法により日本人健康成人男子に 1 日 3 回 4 日間食直後に経口投与し (4 日目のみ朝食直後に単回投与)、生物学的同等性を検討した。

その結果、顆粒剤 500mg はチュアブル錠 500mg と生物学的に同等であることが示された¹⁸⁾。

投与開始前値及び治験 1 日目から 3 日目 (3 日間) の平均 24 時間尿中リン排泄量 (n=59, 算術平均値±算術標準偏差)

(単位: mmol)

| | 顆粒剤 500mg | チュアブル錠 500mg |
|--------------------|--------------|-----------------|
| 投与開始前値* | 22.67±3.25 | 22.41±3.18 |
| 治験 1 日目から 3 日目の平均値 | 18.17±3.43 | 17.88±3.29 |

* : 治験-2 日目及び-1 日目の平均 24 時間尿中リン排泄量

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：炭酸ランタン水和物 (Lanthanum Carbonate Hydrate) JAN

化学名：Lanthanum carbonate hydrate

分子式：La₂(CO₃)₃·xH₂O (x=主として 4)

分子量：529.90 (4 水和物)

性状：本品は白色～ほとんど白色の粉末である。

本品は水又は有機溶媒にはほとんど溶けない。

■ 取扱い上の注意

湿気により、製品の品質が影響を受けるので、アルミニウム袋の状態での保存すること。

■ 包装

顆粒剤

| | | |
|-------|---------|-----------------|
| 250mg | アルミニウム袋 | 120包 (3包 × 40) |
| | | 600包 (3包 × 200) |
| 500mg | アルミニウム袋 | 120包 (3包 × 40) |
| | | 600包 (3包 × 200) |

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

■ 主要文献

- 1) 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン, 2012
- 2) Wappelhorst, O. et al. : Nutrition, **18** (4), 316 (2002)
- 3) 高原 由姫他 : バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (単回投与)] (2008)
- 4) 高原 由姫他 : バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (反復投与)] (2008)
- 5) Pennick, M. et al. : J. Clin. Pharmacol., **46** (7), 738 (2006)
- 6) 重松 隆他 : バイエル薬品社内資料 [長期投与試験] (2008)
- 7) 重松隆他 : バイエル薬品社内資料 [保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験] (2013)
- 8) 重松 隆他 : バイエル薬品社内資料 [骨生検試験] (2009)
- 9) Finn, W. F. : バイエル薬品社内資料 [海外長期投与試験] (2005)
- 10) Matthews, A. : バイエル薬品社内資料 [チトクローム P450 (CYP) 分子種 (*in vitro*)] (2000)
- 11) Bullivant, C. A. : バイエル薬品社内資料 [血漿蛋白結合 (*in vitro*)] (2000)
- 12) 重松 隆他 : バイエル薬品社内資料 [二重盲検比較試験] (2007)
- 13) 重松 隆他 : バイエル薬品社内資料 [腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験] (2007)
- 14) 重松隆他 : バイエル薬品社内資料 [保存期の慢性腎臓病患者を対象とした二重盲検試験] (2012)
- 15) Harrison, T. S. et al. : Drugs, **64** (9), 985 (2004)
- 16) Fenn, P. D. : バイエル薬品社内資料 [リン結合作用 (*in vitro*)] (2001)
- 17) Shen, V. : バイエル薬品社内資料 [血清リン濃度低下作用] (2001)
- 18) 金谷久美子他 : バイエル薬品社内資料 [生物学的同等性] (2010)

■ 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