

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品フォシーガ錠5 mg及び同錠10 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) 第一1月
- 2 医薬品タペント錠25mg、同錠50 mg及び同錠100 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) 第一2月
- 3 医薬品ルセフィ錠2.5mg及び同錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、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) 第一2月
- 4 医薬品トレプロスト注射液20mg、同注射液50mg、同注射液100mg及び同注射液200mg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) 第一2月
- 5 医薬品デベルザ錠20mg及びアブルウェイ錠20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、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) 第一2月
- 6 医薬品タイサプ点静注300mg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) 第一2月
- 7 医薬品エフィエント錠3.75mg及び同錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、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) 第一2月
- 8 医薬品ロンサーフ配合錠T15及び同配合錠T20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) 第二1月
- 9 医薬品イクスタンジカプセル40mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、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) 第二1月
- 10 医薬品アピガン錠200mg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) 第二1月
- 11 医薬品乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用「化血研」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) 第二2月
- 12 医薬品沈降細胞培養インフルエンザワクチンH5N1筋注30 μ g/mL「北里第一三共」及び同筋注60 μ g/mL「北里第一三共」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) 第二2月
- 13 医薬品テビケイ錠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) 第二2月

- 14 医薬品テノゼット錠300mg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) 第二二月
- 15 希少疾病用医薬品の指定について(乾燥スルホ化人免疫グロブリン、Pralatrexate、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)、タラポルフィンナトリウム)
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一・第二
1・2月
- 16 医薬品ルセンチス硝子体内注射液2.3 mg/0.23 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) 第一一月
- 17 医薬品レグバラ錠25mg及び同錠75mg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) 第一一月
- 18 医薬品アドシルカ錠20mgの再審査期間延長の可否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一一月
- 19 医薬品アテディオ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、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) 第一二月
- 20 医薬品ラジムロ配合錠LD及び同配合錠HD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) 第一二月
- 21 医薬品ザクラス配合錠LD及び同配合錠HD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) 第一二月
- 22 医薬品グラッシュピスタ外用液剤0.03%3mL及び同外用液剤0.03%5mL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) 第一二月
- 23 医薬品サムスカ錠7.5mg及び同錠15mg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、並びにサムスカ錠30mg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) 第一二月
- 24 医薬品ヴォリエント錠200mg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) 第二二月
- 25 医薬品アラミスト点鼻液27.5 μ g56噴霧用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) 第二二月
- 26 医薬品スミスリンローション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) 第二二月
- 27 医薬品ポテリジオ点滴静注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) 第二二月
- 28 医薬品レスピア静注・経口液60mg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) 第二二月
- 29 生物学的製剤基準の一部改正について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二二月
- 30 医薬品プレフェミンの要指導医薬品の指定の要否、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 課長補佐 井上(内線2737) 一般1月

(新聞発表用)

1	販売名	フォシーガ錠 5mg フォシーガ錠 10mg
2	一般名	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
3	申請者名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
4	成分・含量	フォシーガ錠 5mg : 1錠中 ダパグリフロジン 5mg (ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として 6.15mg) フォシーガ錠 10mg : 1錠中 ダパグリフロジン 10mg (ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として 12.3mg)
5	用法・用量	通常、成人にはダパグリフロジンとして 5mg を 1日 1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg 1日 1回に増量することができる。
6	効能・効果	2型糖尿病
7	備考	本剤は、ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) を選択的に阻害する作用を有する 2 型糖尿病治療剤である。

2014年3月作成

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

選択的SGLT2阻害剤—2型糖尿病治療剤—

フォシーガ錠5mg

フォシーガ錠10mg

ダバグリフロジンプロピレングリコール錠
forxiga 5mg・10mg tablets

日本標準商品分類番号

873969

	5mg	10mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2012年10月	

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

【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. 重症ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
成分・含量 (1錠中)	ダバグリフロジン 5mg (ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物として6.15mg)	ダバグリフロジン 10mg (ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物として12.3mg)
添加物	結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄	

2. 性状

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
剤形	淡黄色～黄色の円形の フィルムコーティング錠	淡黄色～黄色の菱形の フィルムコーティング錠
外形表面		
外形裏面		
外形側面		
直径/長径	7.1mm	10.9mm
短径	—	7.9mm
厚さ	3.2mm	4.0mm
重量	130mg	260mg
識別コード	1427	1428

【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。〔「重要な基本的注意(2)」及び「薬物動態」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。〔「重要な基本的注意(2)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人にはダバグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg/日1回に増量することができる。

【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) 中等度の腎機能障害のある患者〔「重要な基本的注意(2)」及び(3)」及び「薬物動態」の項参照〕
- (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、GLP-1受容体作動薬又はインスリン製剤)を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。〕(「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)

- (4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕

- 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 3) 激しい筋肉運動
- 4) 過度のアルコール摂取者

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、GLP-1受容体作動薬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、これらの薬剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (2) 本剤投与中に、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こと。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。〔「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (3) 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。体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害のある患者、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。〔「慎重投与」、「相互作用」、「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (4) 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。
- (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 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ので、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。〔「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕

- (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、それら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。
- (14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。(「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。(「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
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖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、GLP-1受容体作動薬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通常はショ糖を投与し、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。(「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)	糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤)との併用時には、低血糖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 等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
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 アドレナリン 等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	本剤との併用により、利尿作用が増強さ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。	利尿作用が増強される。

4. 副作用

国内の臨床試験において、1012例中172例(17.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例(3.6%)、口渇18例(1.8%)、性器感染17例(1.7%)、尿路感染17例(1.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 低血糖**: 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、GLP-1受容体作動薬)との併用で低血糖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、低血糖があらわれることがある。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。(「臨床成績」の項参照)
- 腎盂腎炎(頻度不明)**: 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(8)」の項参照)

(2) その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
感染症	性器感染(陰カンジダ症等)、 尿路感染(膀胱炎等)	
血液		ヘマトクリット増加
消化器	便秘、口渇	下痢
筋・骨格系		背部痛
皮膚	発疹	
腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、 尿量増加
精神神経系		頭痛、振戦、めまい
眼		眼乾燥
生殖器	陰部そう痒症	
循環器		高血圧
その他		倦怠感、体重減少

5. 高齢者への投与

- 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「重要な基本的注意(3)」の項参照)
- 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

- 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。動物実験(ラット)において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日~90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]
- 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効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。尿糖及び血清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

国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されておらず、非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性6例に本剤2.5²⁾及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、ダバグリフロジンの血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期は約8~12時間であった。

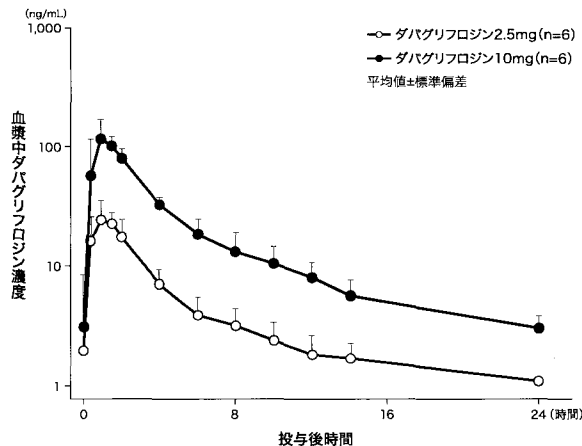


図 健康成人男性に本剤単回経口投与時の血漿中ダバグリフロジン濃度推移(平均±標準偏差, n=6)

表 単回経口投与時のダバグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} (h) ^b	AUC _{inf} ^a (ng·h/mL)	t _{1/2} (h) ^c
2.5	29(14)	1.00(1.00, 2.00)	103(30)	8.1(4.78)
10	124(34)	1.25(1.00, 1.50)	489(19)	12.1(7.79)

a 幾何平均値(変動係数)、b 中央値(最小値, 最大値)、c 算術平均値(標準偏差)

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

(2) 反復投与¹⁾

2型糖尿病患者9例に本剤2.5²⁾及び10mgを1日1回14日間食後反復経口投与したとき、C_{max}は48及び191ng/mL、AUC_τは157及び727ng·h/mL、累積係数は1.28及び1.21であった。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

2. 食事の影響(外国人データ)²⁾

健康成人29例に本剤10mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後(食後)に投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ0.550(0.499, 0.606)及び0.973(0.943, 1.004)であった。食後投与のt_{max}の中央値は、空腹時投与と比べ1.25時間遅延した。

3. 吸収(外国人データ)³⁾

健康成人男性7例に本剤10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に¹⁴Cダバグリフロジン80μgを1分間かけて静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは78%であった。

4. 分布(外国人データ)^{4),5),6)}

In vitroにおけるダバグリフロジン(0.5及び5μg/mL)の血漿蛋白結合率(平衡透析法)は約91%であった。健康被験者、腎機能正常患者及び腎機能障害患者に本剤50mgを投与、健康被験者及び肝機能障害患者に本剤10mgを投与したとき、血漿蛋白結合率(平衡透析法)は健康被験者では約92%、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者では約91%~95%であった。

5. 代謝(外国人データ)

本剤の主代謝物は3-O-グルクロン酸抱合体であり、肝臓及び腎臓でUGT1A9により代謝を受ける⁷⁾。外国人健康成人男性に¹⁴Cダバグリフロジン50mgを単回経口投与したとき、血漿中には3-O-グルクロン酸抱合体(血漿中総放射能の約42%)、未変化体(約39%)、2-O-グルクロン酸抱合体(約5%)及びベンジル水酸化体(約4%)が検出され、尿中には主に3-O-グルクロン酸抱合体(投与量の約61%)が認められた⁸⁾。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

In vitroにおいて、ダバグリフロジンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を誘導しなかった。ダバグリフロジンはUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した(IC₅₀>50μM)⁹⁾。

6. 排泄(外国人データを含む)

外国人健康成人男性に50mgの¹⁴Cダバグリフロジンを投与したとき、総放射能の75%が尿中に、21%が糞中に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された¹⁰⁾。健康成人男性6例に本剤2.5²⁾及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体として投与量の1.0%及び1.1%が投与120時間後までに尿中排泄された¹⁾。2型糖尿病患者9例に本剤2.5²⁾及び10mgを1日1回14日間食後反復投与したとき、未変化体として投与量の1.7%及び1.9%が投与24時間後

までに尿中排泄された¹⁾。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

In vitroにおいて、ダバグリフロジンは有機アニオントランスポーター(OAT3)及び有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP1B1及びOATP1B3)に対して弱い阻害作用を示した(IC₅₀値はそれぞれ33μM、69μM、8μM)。ダバグリフロジンはP-糖蛋白の弱い基質となるが、P-糖蛋白を阻害しなかった¹¹⁾。

7. 特殊集団

(1) 腎機能障害者(外国人データ)^{5),12)}

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50mg²⁾を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者(健康成人(8例)及びCL_{cr}>80mL/minである2型糖尿病患者(12例))に対する、軽度腎機能障害患者(50<CL_{cr}≤80mL/minである2型糖尿病患者(8例))、中等度腎機能障害患者(30≤CL_{cr}≤50mL/minである2型糖尿病患者(8例))及び重度腎機能障害患者(CL_{cr}<30mL/minであり透析を受けていない2型糖尿病患者(4例))のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.142(1.052, 1.239)及び1.278(1.189, 1.374)、1.256(1.091, 1.445)及び1.523(1.346, 1.724)並びに1.355(1.123, 1.633)及び1.753(1.486, 2.068)であった。

2型糖尿病患者に本剤20mg²⁾を1日1回7日間反復投与したとき、定常状態における24時間の尿糖排泄量は、腎機能が正常である2型糖尿病患者では85g/日、軽度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では52g/日、中等度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では18g/日、重度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では11g/日であった。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

(2) 肝機能障害者(外国人データ)^{6),13)}

健康成人及び肝機能障害者に本剤10mgを単回投与したとき、健康成人(6例)に対する軽度(Child-Pugh分類でA(6例))、中等度(Child-Pugh分類でB(6例))及び重度(Child-Pugh分類でC(6例))の肝機能障害者におけるダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.882(0.598, 1.301)及び1.033(0.765, 1.396)、1.122(0.761, 1.654)及び1.359(1.007, 1.836)並びに1.395(0.946, 2.056)及び1.669(1.236, 2.255)であった。

8. 薬物相互作用

健康成人24例に、本剤20mg²⁾をバルサルタン320mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.881(0.796, 0.975)及び1.024(1.000, 1.049)であった^{14),21)}。バルサルタン単独投与時に対するバルサルタンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.938(0.762, 1.156)及び1.046(0.850, 1.286)であった^{14),21)}。

健康成人24例に、本剤50mg²⁾をピオグリタゾン45mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.09(1.00, 1.18)及び1.03(0.98, 1.08)であった¹⁶⁾。ピオグリタゾン単独投与時に対するピオグリタゾンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.93(0.75, 1.15)及び1.00(0.90, 1.13)であった¹⁶⁾。また、代謝物であるヒドロキシピオグリタゾンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.90(0.79, 1.02)及び1.05(0.90, 1.22)であった¹⁷⁾。

健康成人18例に、本剤20mg²⁾をシタグリブチン100mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.958(0.875, 1.049)及び1.081(1.031, 1.133)であった¹⁶⁾。シタグリブチン単独投与時に対するシタグリブチンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.887(0.807, 0.974)及び1.012(0.985, 1.040)であった¹⁶⁾。

健康成人18例に、本剤50mg²⁾をヒドロクロロチアジド25mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.99(0.88, 1.11)及び1.07(1.04, 1.11)であった¹⁹⁾。

健康成人14例に、本剤10mgをリファンピシン600mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.931(0.779, 1.112)及び0.780(0.731, 0.832)であった¹⁵⁾。

健康成人16例に、本剤10mgをメフェナム酸250mgを1日4回と併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.13(1.03, 1.24)及び1.51(1.44, 1.58)であった¹⁵⁾。

健康成人18例に、本剤20mg^(注)をグリメピリド4mgと併用したとき、グリメピリド単独投与時に対するグリメピリドのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.043(0.905, 1.201)及び1.132(0.996, 1.287)であった¹⁶⁾。

健康成人24例に、本剤20mg^(注)をシンバスタチン40mgと併用したとき、シンバスタチン単独投与時に対するシンバスタチンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.936(0.816, 1.073)及び1.193(1.018, 1.399)であった^{14),21)}。また、代謝物であるシンバスタチン酸のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.077(0.931, 1.247)及び1.311(1.146, 1.499)であった^{14),21)}。

健康成人42例に、本剤10mgをブメタニド1mgと反復併用したとき、ブメタニド単独投与時に対するブメタニドのC_{max}及びAUC_cの幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.132(0.979, 1.310)及び1.132(0.985, 1.302)であった²⁰⁾。

健康成人14例に、本剤10mgをワルファリン25mgと併用したとき、ワルファリン単独投与時に対するS-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.030(0.994, 1.124)及び1.068(1.002, 1.138)、R-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.057(0.977, 1.145)及び1.079(1.030, 1.130)であった²¹⁾。

メトホルミン¹⁶⁾、グリメピリド¹⁶⁾、ボグリボース¹⁸⁾、ブメタニド²⁰⁾、シンバスタチン^{14),21)}との併用により、ダバグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。メトホルミン¹⁶⁾、ヒドロクロロチアジド¹⁹⁾、ジゴキシン²¹⁾との併用により、ダバグリフロジンはこれらの薬剤の薬物動態を変化させなかった。

注)本剤の承認用量は5~10mg/日である。

【臨床成績】

1. 用量反応試験(単独療法)²²⁾

本剤1, 2.5, 5及び10mgの12週間投与により、HbA_{1c}及び空腹時血糖はプラセボに比べて有意に低下した(本剤の承認された用量は1日1回5又は10mg)。また、プラセボに比べて体重も減少した(プラセボとの差[平均値±標準誤差]は、5及び10mg群でそれぞれ-2.01±0.26kg及び-1.86±0.27kg)。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(12週時)の結果

	HbA _{1c} (NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)		
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量 ^(注) (SE)	プラセボとの差(SE)	投与前からの変化量 ^(注) (SE)	プラセボとの差(SE)	
プラセボ(n=54)	8.12(0.71)	0.37(0.07)	—	11.17(3.43)	—	
本剤5mg(n=58)	8.05(0.66)	-0.37(0.07)	-0.74*(0.10)	-23.51(3.43)	-34.7*(4.86)	
本剤10mg(n=52)	8.18(0.69)	-0.44(0.07)	-0.80*(0.10)	-31.94(3.57)	-43.1*(4.96)	

*p<0.0001 SD:標準偏差, SE:標準誤差
注)ベースライン値からの調整済み平均変化量

2. プラセボ対照二重盲検比較試験(単独療法)²³⁾

本剤5及び10mgの24週間投与によりHbA_{1c}及び空腹時血糖はプラセボに比べて有意に低下した。また、プラセボに比べて体重も減少した(プラセボとの差[平均値±標準誤差]は、5及び10mg群でそれぞれ-1.29±0.35kg及び-1.38±0.35kg)。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA _{1c} (NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)		
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量 ^(注) (SE)	プラセボとの差(SE)	投与前からの変化量 ^(注) (SE)	プラセボとの差(SE)	
プラセボ(n=87)	7.50(0.63)	-0.06(0.06)	—	5.8(2.17)	—	
本剤5mg(n=86)	7.50(0.72)	-0.41(0.06)	-0.35*(0.09)	-8.6(2.19)	-14.4*(2.90)	
本剤10mg(n=88)	7.46(0.61)	-0.45(0.06)	-0.39*(0.09)	-13.7(2.15)	-19.5*(2.89)	

*p<0.0001 SD:標準偏差, SE:標準誤差
注)ベースライン値からの調整済み平均変化量

中等度腎機能障害患者(eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA_{1c}変化量の結果は以下のとおりであった。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

(中等度腎機能障害患者[eGFR45以上60mL/min/1.73m²未満])

	HbA _{1c} (NGSP値)(%)		
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量 ^(注) (SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=24)	7.34(0.62)	-0.10(0.11)	—
本剤5mg(n=23)	7.44(0.53)	-0.46(0.12)	-0.37(0.16)
本剤10mg(n=24)	7.55(0.70)	-0.31(0.11)	-0.21(0.16)

SD:標準偏差, SE:標準誤差

注)ベースライン値からの調整済み平均変化量

3. 非盲検長期投与試験(単独及び他の糖尿病用薬との併用療法)²⁴⁾

本剤5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA_{1c}及び空腹時血糖の低下は、52週間にわたり持続した。また、体重減少も52週間にわたり持続した(投与前からの変化量[平均値±標準偏差]は、単独療法群-2.58±2.29kg、スルホニルウレア剤併用群-1.75±2.44kg、DPP-4阻害剤併用群-2.42±1.75kg、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群-2.44±3.06kg、ピグアナイド系薬剤併用群-2.25±2.01kg、チアゾリジン系薬剤併用群-0.77±2.90kg、速効型インスリン分泌促進剤併用群-2.47±2.14kg、GLP-1受容体作動薬併用群-2.90±4.38kg)。

表 非盲検長期投与試験(52週時)の結果

	HbA _{1c} (NGSP値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量(SD)	投与前からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=249)	7.53(0.76)	-0.66(0.71)	-14.3(21.4)
スルホニルウレア剤併用群(n=122)	8.02(0.84)	-0.65(0.70)	-18.4(26.1)
DPP-4阻害剤併用群(n=62)	7.80(0.91)	-0.60(0.57)	-17.6(23.9)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=61)	7.59(0.73)	-0.81(0.67)	-16.6(23.2)
ピグアナイド系薬剤併用群(n=69)	7.63(0.85)	-0.63(0.69)	-17.8(30.4)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=64)	7.94(0.92)	-0.86(0.76)	-17.5(25.2)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=49)	7.49(0.73)	-0.76(0.65)	-20.9(24.2)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=50)	8.11(0.92)	-0.49(0.80)	-11.5(30.3)

SD:標準偏差

中等度腎機能障害患者(eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA_{1c}変化量の結果は以下のとおりであった。

表 非盲検長期投与試験(52週時)の結果

(中等度腎機能障害患者[eGFR45以上60mL/min/1.73m²未満])

	HbA _{1c} (NGSP値)(%)	
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=61)	7.28(0.67)	-0.43(0.85)
スルホニルウレア剤併用群(n=25)	7.82(0.80)	-0.50(0.56)
DPP-4阻害剤併用群(n=13)	8.15(1.08)	-0.68(0.48)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=16)	7.54(0.86)	-0.72(0.66)
ピグアナイド系薬剤併用群(n=3)	7.03(0.06)	0.10(0.10)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=12)	7.53(0.92)	-0.59(0.73)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=10)	7.55(0.75)	-0.55(0.33)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=16)	8.06(0.90)	-0.58(0.65)

SD:標準偏差

低血糖の発現割合は、単独療法群2.4%、スルホニルウレア剤併用群6.6%、DPP-4阻害剤併用群3.2%、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群0%、ピグアナイド系薬剤併用群2.8%、チアゾリジン系薬剤併用群1.6%、速効型インスリン分泌促進剤併用群6.1%、GLP-1受容体作動薬併用群6.0%であった。重篤な有害事象と判断された低血糖はなかった。

4. 外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(単独療法)²⁵⁾

外国人の中等度腎機能障害患者(eGFRが30以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA_{1c}変化量の結果は以下のとおりであった。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果
(外国人の中等度腎機能障害患者を対象とした試験)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン値 (SD)	投与前からの 変化量 ^中 (SE)	プラセボとの差 (SE)
全体			
プラセボ(n=82)	8.53(1.29)	-0.32(0.17)	-
本剤5mg(n=83)	8.30(1.04)	-0.41(0.17)	-0.08(0.14)
本剤10mg(n=82)	8.22(0.97)	-0.44(0.17)	-0.11(0.15)
eGFR30以上45mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ(n=33)	8.23(1.20)	-0.52(0.28)	-
本剤5mg(n=41)	8.49(1.16)	-0.47(0.27)	0.05(0.21)
本剤10mg(n=45)	8.12(1.00)	-0.45(0.25)	0.07(0.21)
eGFR45以上60mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ(n=40)	8.78(1.32)	-0.11(0.23)	-
本剤5mg(n=35)	8.13(0.93)	-0.47(0.25)	-0.37(0.23)
本剤10mg(n=32)	8.25(0.89)	-0.44(0.25)	-0.33(0.24)

SD:標準偏差, SE:標準誤差
注)ベースライン値からの調整済み平均変化量

また、eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満の中等度腎機能障害患者における投与開始24週後の本剤5及び10mg群の調整済み平均変化量のプラセボとの差(平均値±標準誤差)は、空腹時血糖でそれぞれ-24.8±12.4mg/dL及び-24.4±12.7mg/dL、体重でそれぞれ-1.9±0.7kg及び-2.3±0.7kgであった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT)2は、腎尿細管に特異的に発現しており、近位尿細管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である²⁶⁾。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である²⁷⁾。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善する。

2. SGLT2に対する阻害作用

*In vitro*試験で、ダパグリフロジンは、ヒトSGLT2を選択的に阻害し(K_i値:0.55nM)、その選択性はSGLT1(K_i値:810nM)との比較で約1400倍高かった²⁷⁾。SGLT1は、腎尿細管のほか、腸内に存在してグルコース吸収に関与する主要な輸送体である²⁸⁾。

3. 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

遺伝的糖尿病モデルのZDFラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた²⁹⁾。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した³⁰⁾。

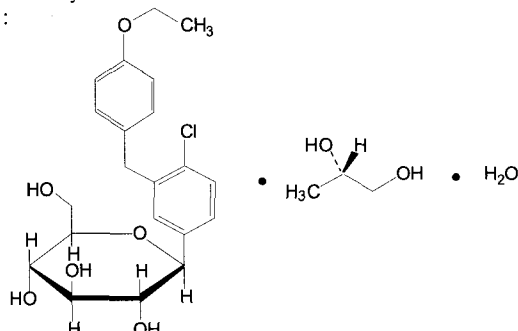
日本人2型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験¹⁾において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与1及び14日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加し、投与13日目のOGTT後の血糖値のAUC_{0-4h}が低下した¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 :ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物(Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate)(JAN)

化学名 : (1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol mono-(2S)-propane-1,2-diolate monohydrate

構造式 :



分子式 : C₂₇H₂₅ClO₆ · C₃H₈O₂ · H₂O

分子量 : 502.98

分配係数:2.45 (pH7.4, 1-オクタノール/水)

性状 :本品は白色～微黄白色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高湿を避けること。

【包装】

フオーシーガ錠5mg : [PTP] 30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

[瓶入り] 500錠

フオーシーガ錠10mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

【主要文献】

- 1) Kasichayanula, S., et al.: Diabetes Obes. Metab., 13(4), 357, 2011
- 2) 社内資料(生物学的同位性と食事の影響, 2010)
- 3) Boulton, D.W., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 75(3), 763, 2013
- 4) 社内資料(蛋白結合率測定試験, 2010)
- 5) Kasichayanula, S., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 76(3), 432, 2013
- 6) Kasichayanula, S., et al.: Clin. Ther., 33(11), 1798, 2011
- 7) 社内資料(腎、肝、小腸マイクロソームによるグルクロン酸抱合, 2009)
- 8) 社内資料(*In vivo*代謝, 2008)
- 9) 社内資料(CYPの誘導及び阻害並びにUGT1A1の阻害, 2011)
- 10) 社内資料(糞尿中排泄率, 2006)
- 11) 社内資料(トランスポーターへの影響, 2011)
- 12) 社内資料(腎機能障害患者における薬物動態, 2010)
- 13) 社内資料(肝機能障害患者における薬物動態, 2009)
- 14) 社内資料(バルサルタン及びシンバスタチンとの薬物相互作用, 2010)
- 15) Kasichayanula, S., et al.: Diabetes Obes. Metab., 15(3), 280, 2013
- 16) Kasichayanula, S., et al.: Diabetes Obes. Metab., 13(1), 47, 2011
- 17) 社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008)
- 18) Imamura, A., et al.: Diabetes Ther., 4(1), 41, 2013
- 19) 社内資料(ヒドロクロチアジドとの薬物相互作用, 2007)
- 20) 社内資料(ブメタニドとの薬物相互作用, 2010)
- 21) Kasichayanula, S., et al.: Adv. Ther., 29(2), 163, 2012
- 22) Kaku, K., et al.: Diabetes Obes. Metab., 15(5), 432, 2013
- 23) 社内資料(単独療法プラセボ対照比較試験, 2012)
- 24) 社内資料(単独又は併用療法による非盲検長期投与試験, 2013)
- 25) 社内資料(外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2010)
- 26) Kanai, Y., et al.: J. Clin. Invest., 93(1), 397, 1994
- 27) 社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
- 28) Wright, E.M., et al.: J. Intern. Med., 261(1), 32, 2007
- 29) 社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
- 30) 社内資料(糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)

【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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

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

【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)に基づき、薬価標準収載から1年を経過する月の末日まで、投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされています。

製造販売元
 **キセイファーマ株式会社**
東京都新宿区西新宿6-5-1

販売提携
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

販売
 **小野薬品工業株式会社**
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

(新聞発表用)

1	販売名	タペンタ錠25 mg、タペンタ錠50 mg、タペンタ錠100 mg
2	一般名	タペンタドール塩酸塩
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	タペンタ錠 25 mg : 1 錠中タペンタドール塩酸塩 29.12 mg (タペンタドールとして 25 mg) 含有 タペンタ錠 50 mg : 1 錠中タペンタドール塩酸塩 58.24 mg (タペンタドールとして 50 mg) 含有 タペンタ錠 100 mg : 1 錠中タペンタドール塩酸塩 116.4 8 mg (タペンタドールとして 100 mg) 含有
5	用法・用量	通常、成人にはタペンタドールとして1日 50~400 mg を2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
6	効能・効果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付。 本剤は、新規の中枢性鎮痛薬であり、オピオイドに分類される持続性癌性疼痛治療剤である。

貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示日本標準商品分類番号
87XXXX

持続性疼痛治療剤

規制区分
麻薬
処方せん医薬品*

タペンタ錠 25mg

タペンタ錠 50mg

タペンタ錠 100mg(案)

Tapenta Tablets

タペンタドール塩酸塩徐放錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	25mg	50mg	100mg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生			

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者[呼吸抑制を増強する。]
- 2) 気管支喘息発作中の患者[呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。]
- 3) 麻痺性イレウスの患者[消化管運動を抑制する。]
- 4) アルコール、睡眠剤、中枢性鎮痛剤、又は向精神薬による急性中毒患者[中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。]
- 5) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後 14 日以内の患者[「相互作用」の項参照]
- 6) 出血性大腸炎の患者[腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な感染性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。]
- 7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】
感染性下痢患者[治療期間の延長を来すおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	タペンタ錠 25mg	タペンタ錠 50mg	タペンタ錠 100mg
成分・含量 (1錠中)	タペンタドール塩酸塩 29.12mg (タペンタドールとして 25mg) 含有	タペンタドール塩酸塩 58.24mg (タペンタドールとして 50mg) 含有	タペンタドール塩酸塩 116.48mg (タペンタドールとして 100mg) 含有
添加物	ポリエチレンオキシド 7000K、ヒプロメロース、マクロゴール 6000NF、トコフェロール、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、食用青色 2号アルミニウムレーキ ^{※1}		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	うすい青色のフィルムコーティング錠
外形	表面	OMJ 25	OMJ 100
	裏面		
	側面		
大きさ	長径(mm)	17	17
	短径(mm)	7	7
	厚さ(mm)	5	5
	重量(mg)	412	412
識別記号	OMJ 25	OMJ 50	OMJ 100

注) 100mg 錠に添加

【効能・効果】

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合にのみ使用すること。

【用法・用量】

通常、成人にはタペンタドールとして 1 日 50～400mg を 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 初回投与
本剤投与開始前のオピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮し、本剤の 1 日投与量を決め、2 分割して 12 時間ごとに投与すること。
1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者に本剤を投与する場合には、タペンタドールとして 25mg 1 日 2 回より開始すること。
2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を定めること。本剤の 1 日投与量は、タペンタドールとして、オキシコドン徐放錠 1 日投与量の 5 倍を目安とするが、初回投与量として 400mg/日を超える用量は推奨されない(タペンタドールとして 400mg/日を超える用量を初回投与量とした使用経験はない)。
3) フェンタニル経皮吸収型製剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル経皮吸収型製剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。
2. 疼痛増強時
本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)が発現した場合には、直ちに速放性オピオイド鎮痛剤の追加投与(レスキュー)により鎮痛を図ること。
3. 増量
本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。50mg/日から 100mg/日への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25～50%増とする。増量は、投与開始又は前回の増量から 3 日目以降とすることが望ましい。
なお、1 日投与量が 500mg を超える使用に関する成績は得られていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
4. 減量
連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。
5. 投与の中止
本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

【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) 呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
 - 2) 肝機能障害のある患者[代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。中等度肝機能障害患者(Child Pugh スコア B)では低用量(1 日 1 回 25mg 等)から開始するなど慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。なお、重度肝機能障害患者(Child Pugh スコア C)における使用経験はない。]
 - 3) 腎機能障害のある患者[本剤の代謝物の排泄が遅延するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]
 - 4) 脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。]

- 5) ショック状態にある患者[循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 6) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]
- 7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子(頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢感染症等)を有する患者[痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。]
- 8) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者[オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。]
- 9) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者[排尿障害を増悪することがある。]
- 10) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者[消化管運動を抑制する。]
- 11) 重篤な炎症性腸疾患のある患者[連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。]
- 12) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は徐放性製剤であることから、服用に際して嚙んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。
- 2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 3) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。特に本剤投与開始時及び用量変更時、並びに飲酒時及び鎮静剤等の併用時には、これらの副作用が増強されるおそれがあるため注意すること。
- 4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- 5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]

3. 相互作用

本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝され、チトクロームP450(CYP)の寄与は小さい(「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
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン (エフビー)	心血管系副作用が増強されるおそれがある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止14日以内の患者には投与しないこと。	相加的に作用が増強されると考えられる。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。減量するなど慎重に投与すること。	中枢神経抑制作用が相加的に増強される。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等	セロトニン症候群(錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射亢進、ミオクローヌス、下痢等)があらわれるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
ブプレノルフィン ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	これらの薬剤は本剤が作用するμ受容体の部分アゴニストである。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネド ¹⁾	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝を阻害する可能性がある。

4. 副作用

癌性疼痛患者を対象に実施した日韓共同試験及び国内臨床試験において、副作用(臨床検査値異常を含む)は296例中142例(48.0%)に認められた。主なものは、便秘53例(17.9%)、悪心49例(16.6%)、傾眠41例(13.9%)、嘔吐37例(12.5%)であった。

1) 重大な副作用

- (1) 呼吸抑制(0.3%):呼吸抑制があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が有効である。
- (2) アナフィラキシー(頻度不明):アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (3) 依存性(頻度不明):連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- (4) 痙攣(頻度不明):痙攣があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (5) 錯乱状態(0.3%)、譫妄(0.3%):錯乱状態、譫妄があらわれることがあるので、このような場合は減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
免疫系障害		薬物過敏症	
代謝および栄養障害	食欲減退		体重減少
精神障害		不安、知覚障害、睡眠障害、異常な夢	抑うつ気分、失見当識、激越、神経過敏、落ち着きのなさ、多幸気分、思考異常、パニック発作
神経系障害	傾眠(13.9%)、浮動性めまい、頭痛	構語障害、感覚鈍麻	振戦、注意力障害、記憶障害、失神寸前の状態、鎮静、運動失調、錯覚、意識レベルの低下、協調運動異常、平衡障害、失神、精神的機能障害
眼障害			視覚障害
心臓障害		心拍数減少、心拍数増加	動悸
血管障害		潮紅	血圧低下
呼吸器、胸部および縦隔障害			酸素飽和度低下、呼吸困難
胃腸障害	便秘(17.9%)、悪心(16.6%)、嘔吐(12.5%)、下痢	腹部不快感、消化不良	口内乾燥、胃排出不全
皮膚および皮下組織障害	そう痒症、発疹	多汗症、蕁麻疹	
筋骨格系障害		筋痙攣	
腎および尿路障害		排尿困難	頻尿
生殖系および乳房障害			性功能不全
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	体温変動感、浮腫	薬剤離脱症候群、異常感、酩酊感、易刺激性、粘膜乾燥

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で発育遅延及び胎児毒性が報告されている。]
- 2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。
- 3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
- 4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動

物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが知られている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

後候・症状：

縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、意識障害(昏睡を含む)、痙攣、呼吸抑制(呼吸停止を含む)があらわれることがある。

処置：

過量投与時には、オピオイド作用薬の副作用に対する対症療法に重点を置き、以下の治療を行うことが望ましい。

- 1) 気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。
- 2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン)投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- (1) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法(子供の手の届かないところに保管する)等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- (2) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- (3) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。
- (4) 本剤が不要となった場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう指導すること。
- (5) 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。]

【薬物動態】

1. 吸収・血清中濃度

1) 単回投与²⁾

健康成人に本剤25mg、50mg、100mg及び200mgを単回経口投与したとき、血清中タベンタドール濃度は投与後5時間(中央値)に最高濃度に達し、約4.7~6.1時間(平均値)の消失半減期で消失した(図1)。血清中タベンタドールのAUC_{0-∞}は用量に比例して増加した。

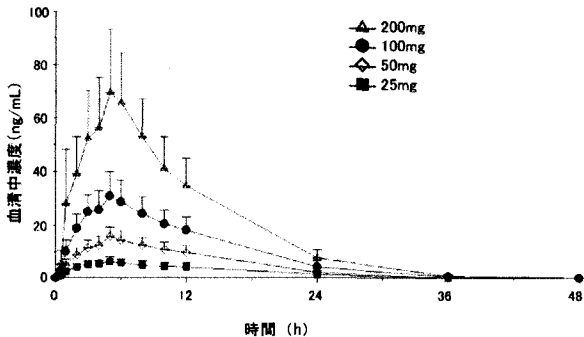


図1 健康成人に本剤25mg~200mgを単回経口投与したときの血清中タベンタドール濃度-時間推移(平均値+標準偏差, n=21~23)

表1 健康成人に本剤25mg~200mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

	25mg	50mg	100mg	200mg ^{a)}
n	23	23	22	21
C _{max} (ng/mL)	6.61(1.67)	16.0(3.59)	32.4(7.95)	72.0(22.3)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	100(26.6) ^{b)}	218(44.6)	428(84.4)	877(213)
t _{max} ^{b)} (h)	5.0(2.0-12.0)	5.0(4.0-8.0)	5.0(2.0-12.0)	5.0(2.0-6.0)
t _{1/2} (h)	6.1(1.7) ^{c)}	5.2(1.0)	5.0(1.1)	4.7(0.7)

- a): 100mg錠を2錠投与
b): 中央値(最小値-最大値)
c): n=18

2) 反復投与³⁾

健康成人(外国人)に本剤250mgを1日2回反復経口投与したとき、3回目の投与後に定常状態に達した。このとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}から算出した累積比は、それぞれ1.86及び1.60であった。

3) 食事の影響⁴⁾

健康成人に本剤100mgを、食後に単回経口投与したときの血清

中タベンタドールのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、空腹時に単回経口投与したときと比較して、それぞれ、12.1%及び54.5%高かった。

2. 分布^{5), 6), 7)}

健康成人(外国人)にタベンタドールを静脈内投与したとき、タベンタドールの最終相の分布容積(V_{d_z})は471~540L(平均値)であり、タベンタドールは、体内で広範に分布すると考えられる。血漿蛋白結合率は、約20%であった(*in vitro*、限外ろ過法)。

3. 代謝^{8), 9), 10), 11)}

タベンタドールは、投与した約97%が代謝される。主要な代謝経路は、グルクロン酸抱合であり、経口投与後、約70%(グルクロン酸抱合体が55%、硫酸抱合体が15%)が抱合体として、3%が未変化体として尿中に排泄された。*In vitro*試験で、タベンタドールのグルクロン酸抱合に関与する主要なUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)分子種は、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7であった。また、CYP2C9及びCYP2C19並びにCYP2D6により、それぞれN-脱メチル化並びに水酸化されるが、これらの代謝物も抱合反応によりさらに代謝され、N-脱メチル体(13%)並びに水酸化体(2%)の抱合体として尿中に排泄された。タベンタドールの代謝へのCYPの寄与は小さかった。なお、大部分の代謝物は鎮痛作用を示さず、鎮痛作用を示す代謝物の生成はわずかであることから、代謝物は鎮痛作用に寄与しないと考えられた。

4. 排泄^{8), 9)}

タベンタドール及びその代謝物は、投与量の99%が尿中に排泄された。健康成人(外国人)にタベンタドールを静脈内投与したときの全身クリアランスは、1531mL/min(平均値)であった。

5. 高齢者(外国人)¹²⁾

高齢者(65歳以上)にタベンタドール速放性(IR)カプセル80mg^{*}を投与したとき、若年者に投与したときと比べ、AUC_{0-∞}は類似していたものの、C_{max}は16%低下した。

6. 肝機能障害患者(外国人)¹³⁾

軽度及び中等度肝機能障害患者にタベンタドールIRカプセル80mg^{*}を経口投与したとき、正常肝機能被験者と比較して血清中タベンタドールのC_{max}は1.4倍及び2.5倍、AUC_{0-∞}は1.7倍及び4.2倍高値を示し、t_{1/2}は1.2倍及び1.4倍延長した。なお、重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。

表2 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にIRカプセル80mg^{*}を単回経口投与したときの血清中タベンタドールの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

肝機能	正常	軽度障害 ^{a)}	中等度障害 ^{a)}
n	10	10	10
C _{max} (ng/mL)	50.9(23.3)	66.9(22.4)	132(58.6)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	257(77.3)	477(266)	1171(516)
t _{max} ^{b)} (h)	1.5(1.0-3.0)	1.5(0.5-2.0)	1.3(0.5-6.0)
t _{1/2} (h)	4.3(0.6)	5.1(0.9)	6.2(1.5)

- a): Child-Pughによる分類: 軽度障害[スコアA]、中等度障害[スコアB]
b): 中央値(最小値-最大値)

7. 腎機能障害患者(外国人)¹⁴⁾

軽度、中等度及び重度腎機能障害患者にタベンタドールIRカプセル80mg^{*}を経口投与したとき、正常腎機能被験者と比較してタベンタドールの腎クリアランス及び尿中排泄率が腎機能の低下に伴い減少した。しかしながら、タベンタドールの尿中排泄率は約3~5%であるため、血清中タベンタドールのC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能障害の影響を受けなかった。一方、グルクロン酸抱合体のC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能の低下に伴い増加し、重度腎機能障害者のt_{1/2}は2.9倍延長した。

表3 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にIRカプセル80mg^{*}を単回経口投与したときの血清中タベンタドール及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

腎機能	正常	軽度障害 ^{a)}	中等度障害 ^{a)}	重度障害 ^{a)}
n	9	10	10	10
タベンタドール				
C _{max} (ng/mL)	58.8(20.4)	65.0(20.7)	56.5(14.1)	59.2(31.8)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	301(53.0)	364(120)	353(122)	354(189)
t _{max} ^{b)} (h)	1.0(1.0-1.5)	1.5(1.0-4.0)	1.5(1.0-4.0)	1.0(1.0-4.0)
t _{1/2} (h)	4.7(0.5)	5.4(2.0)	5.1(0.7)	8.2(2.9)
CL/F(mL/min)	4579(919)	4025(1308)	4432(2243)	4447(1603)
CL _R (mL/min)	105(32.5)	78.6(57.0)	60.7(37.3)	29.3(21.2)
グルクロン酸抱合体				
C _{max} (ng/mL)	2428(624)	3134(1094)	3180(875)	3472(734)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	13916(3123)	21258(6486)	36191(11874)	84942(52258)
t _{max} ^{b)} (h)	1.5(1.0-2.0)	1.5(1.0-2.0)	1.5(1.0-6.0)	3.5(1.5-9.0)
t _{1/2} (h)	4.3(0.2)	5.1(1.6)	6.7(2.0)	14.2(8.0)
CL _R (mL/min)	78.8(32.0)	50.0(26.7)	31.3(14.2)	12.6(7.47)

- a) : クレアチニン・クリアランス (mL/min) による分類: 軽度障害 [50 以上 80 未満]、中等度障害 [30 以上 50 未満] 及び重度障害 [30 未満]
 b) : 中央値 (最小値-最大値)

8. 薬物相互作用 (外国人)

<メトクロプラミド>¹⁵⁾

健康成人を対象に、タベンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びメトクロプラミド 20mg (6 時間間隔で 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タベンタドールの薬物動態に影響は認められなかった。

<オメプラゾール>¹⁶⁾

健康成人を対象に、タベンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びオメプラゾール 40mg (1 日 1 回 4 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タベンタドールの C_{max} は約 11% 低下したが、AUC₀₋₂₄ に影響は認められなかった。

<プロベネシド>¹⁾

健康成人を対象に、タベンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びプロベネシド 500mg (1 日 2 回 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タベンタドールの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ、約 57% 及び約 30% 増加した。

<ナプロキセン>¹⁷⁾

健康成人を対象に、タベンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びナプロキセン 500mg (1 日 2 回 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タベンタドールの AUC₀₋₂₄ は約 17% 増加したが、C_{max} に影響は認められなかった。

<アスピリン>¹⁷⁾

健康成人を対象に、タベンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びアスピリン 325mg (1 日 1 回 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タベンタドールの薬物動態に影響は認められなかった。

<アセトアミノフェン>¹⁸⁾

健康成人を対象に、タベンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びアセトアミノフェン 1000mg (6 時間間隔 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タベンタドールの薬物動態に影響は認められなかった。

9. QT 間隔への影響 (外国人)^{19), 20)}

タベンタドール IR 錠 100mg* 及び 150mg* を反復経口投与、又は徐放錠 86mg* 及び 172mg* を反復経口投与したとき、両試験で、QTc 間隔 (Friederica 法) のベースラインからの変化量は 10ms 未満 (平均値) であり、影響は認められなかった [プラセボ及び陽性対照 (モキシフロキサシン 400mg 又は 800mg 1 日 1 回) を用いた無作為割付クロスオーバー試験]。

*国内未承認製剤

【臨床成績】

1. 実薬対照二重盲検比較試験 (日韓共同試験)²¹⁾

非オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られずオピオイド鎮痛剤の投与が必要と判断された癌性疼痛患者 340 例 (日本人 221 例を含む) を対象に、本剤 25mg 1 日 2 回又はオキシコドン塩酸塩徐放錠 5mg 1 日 2 回から投与開始し、適宜増減しながら 4 週間投与した時の有効性と安全性を検討した。有効性主要評価項目である 11 ポイント NRS (Numerical Rating Scale) による平均疼痛強度スコアのベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの平均変化量は、本剤群 -2.69、オキシコドン群 -2.57 で、最小二乗平均値の群間差の 95% 信頼区間の上限が非劣性限界値の 1 を下回ったことから、オキシコドン塩酸塩徐放錠に対する本剤の非劣性が検証された。

ベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの NRS 変化量 (PPS)

	本剤群	オキシコドン群
例数	126	139
平均値 (標準偏差)	-2.69 (2.223)	-2.57 (2.027)
最小二乗平均値の差 ²⁾ (標準誤差)	-0.06 (0.226)	
95% 信頼区間	(-0.506; 0.383)	

PPS: 治験実施計画書に適合した集団

注) 本剤群 - オキシコドン群

2. 非盲検試験 (国内試験)²²⁾

中等度から高度の癌性疼痛に対してオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ徐放性製剤、オキシコドン徐放性製剤、フェンタニル経皮吸収型製剤) を定時投与している癌性疼痛患者 50 例を対象に、既に投与されているオピオイド鎮痛剤の 1 日投与量に基づき本剤に変更し、適宜増減しながら 8 週間投与した。有効性主要評価項目である変更後 1 週以内に疼痛コントロールが達成された被験者の割合は 84.0% であった。また、本剤への変更前の 11 ポイント NRS の平均値 (標準偏差) は 1.5 (1.11)、変更後 8 週目は 1.5

(1.12) であり、本剤の鎮痛効果は維持された。

疼痛コントロールが達成された被験者の割合 (FAS)

例数	50
疼痛コントロールが達成された被験者数	42 (84.0%)
95% 信頼区間	(70.89; 92.83)

FAS: 最大の解析対象集団

疼痛コントロールが達成された被験者 = 治験薬投与期 1 週目の任意の連続する 3 日間で以下の両方の基準を満たした被験者

- ・任意の連続する 3 日間における 24 時間 NRS スコアの平均値のベースラインからの変化量が +1.5 未満
- ・3 日間の各日のレスキュー投与回数が 2 回以下

【薬効薬理】

1. 作用機序²³⁾

タベンタドールは *in vitro* において、 μ オピオイド受容体作動作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用を示した。

2. 鎮痛作用^{23), 24)}

- 1) マウス又はラットの各種動物モデル (急性侵害刺激、炎症性疼痛及び神経障害性疼痛モデル) において、タベンタドール (静脈内又は腹腔内投与) は用量依存的な鎮痛作用を示した。
- 2) ラットの Tail-flick テスト (急性侵害刺激) 及び神経障害性疼痛モデルに対するタベンタドール (静脈内投与) の鎮痛作用は、それぞれオピオイド受容体拮抗薬ナロキソン及びアドレナリン α_2 受容体拮抗薬ヨヒンビンによって強く阻害された。これらのことから、タベンタドールの鎮痛作用には、主に μ オピオイド受容体作動作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用に基づくアドレナリン α_2 受容体作動作用が寄与していると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

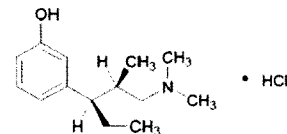
一般名: タベンタドール塩酸塩、Tapentadol Hydrochloride (JAN)

化学名: 3-[(1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol monohydrochloride

分子式: C₁₄H₂₃NO·HCl

分子量: 257.80

化学構造式:



性状: 白色〜オフホワイトの粉末

溶解性: 水 380mg/mL

エタノール 50mg/mL

メタノール 31mg/mL

アセトン 0.76mg/mL

融点: 204~210°C

分配係数: LogP=2.89 (1-オクタノール/水)

【包装】

タベンタ錠 25mg : 40 錠 (10 錠×4)

タベンタ錠 50mg : 40 錠 (10 錠×4)

タベンタ錠 100mg : 40 錠 (10 錠×4)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) タベンタドールとプロベネシドの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1010/HP21)
- 2) タベンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1064)
- 3) タベンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1036)
- 4) タベンタドールの薬物動態に及ぼす食事の影響 (社内資料 PAI-1052/HP51)
- 5) タベンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 HP04)
- 6) タベンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 HP08)
- 7) タベンタドールの蛋白結合率の検討 (社内資料 PK582)
- 8) タベンタドールの代謝及び排泄の検討 (社内資料 HP05)
- 9) タベンタドールの代謝酵素の検討 (社内資料 PKN233)
- 10) タベンタドールの代謝の検討 (社内資料 PK581K)
- 11) タベンタドールの代謝物の鎮痛作用の検討 (社内資料 PH628)
- 12) 高齢者におけるタベンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1019/HP30)
- 13) 肝機能障害患者におけるタベンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1002/HP16)
- 14) 腎機能障害患者におけるタベンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1006/HP15)

- 15) タベンタドールとメトクロプラミドの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1008/HP19)
- 16) タベンタドールとオメプラゾールの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1009/HP20)
- 17) タベンタドールとナプロキセン及びアスピリンの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1011/HP22)
- 18) タベンタドールとアセトアミノフェンの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1013/HP23)
- 19) タベンタドールの QT 間隔に対する作用の検討 (社内資料 PAI-1018/HP25)
- 20) タベンタドールの QT 間隔に対する作用の検討 (社内資料 HP10)
- 21) タベンタドールの日韓共同第 III 相試験成績 (社内資料 KAJ-C02)
- 22) タベンタドールの国内第 III 相試験成績 (社内資料 JPN-C03)
- 23) Tzschenke, T.M., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **323**, 265, 2007
- 24) Schröder, W., et al.: Eur. J. Pain, **14**, 814, 2010

(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

(新聞発表用)

1	販 売 名	ルセフィ錠 2.5mg、ルセフィ錠 5mg
2	一 般 名	ルセオグリフロジン水和物
3	申 請 者 名	大正製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ルセフィ錠 2.5mg (1錠中ルセオグリフロジンとして 2.5mg) ルセフィ錠 5mg (1錠中ルセオグリフロジンとして 5mg)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5mg 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 5mg 1 日 1 回に増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病
7	備 考	取扱い区分：1- (1) 新有効成分含有医薬品 ・ 本剤は、SGLT2 阻害剤である。 ・ 添付文書（案）を別紙として添付する。

日本標準商品分類番号
873969

貯法: 気密容器、室温・遮光保存
 使用期限: 外箱及び容器に表示

	錠 2.5mg	錠 5mg
承認番号	●●	●●
薬価収載	●年●月	●年●月
販売開始	●年●月	●年●月
国際誕生	●年●月	

選択的 SGLT2 阻害剤
 — 2 型糖尿病治療剤 —

処方せん医薬品^注

ルセフィ錠 2.5mg

処方せん医薬品^注

ルセフィ錠 5mg

Lusefi[®] tab. 2.5mg / Lusefi[®] tab. 5mg

ルセオグリフロジン水和物製剤

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- 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	ルセフィ錠 2.5mg	ルセフィ錠 5mg
成分	ルセオグリフロジン水和物	
含量	1錠中ルセオグリフロジンとして2.5mg	1錠中ルセオグリフロジンとして5mg
添加物	乳糖水和物 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 酸化チタン マクロゴール 400 カルナウバロウ 軽質無水ケイ酸	

【効能・効果】

2 型糖尿病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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。
(「重要な基本的注意(6)」及び「薬物動態」の項参照)
- 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ので投与の必要性を慎重に判断すること。(「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5mg 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 5mg 1 日 1 回に増量することができる。

【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)

- 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、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
- 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア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)]
- 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ので、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

- 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

販売名	剤形	外形・サイズ等		
		上面	下面	側面
ルセフィ錠 2.5mg	白色 フィルムコーティング錠			
		直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
		約 7.1	約 3.2	約 144
ルセフィ錠 5mg	白色 フィルムコーティング錠			
		直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
		約 8.6	約 5.0	約 286

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

処方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又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。

(「慎重投与」、「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ヵ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、血糖値、感染症の有無等に留意の上、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。(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)

(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ので、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。体液量減少を起こしやすい患者(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。(「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照)

(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) 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。

(12) 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。

(13) 重度の肝機能障害のある患者について、使用経験がなく安全性が確立していない。

(14) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。

(15) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

3. 相互作用

本剤は主として CYP3A4/5、4A11、4F2、4F3B 及び UGT1A1 により代謝される。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 ビグアナイド薬 チアゾリジン薬 DPP-4 阻害薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 速効型インスリン 分泌促進薬 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤 等	低血糖を起こすおそれがあるので、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。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合は、スルホニルウレア剤又はインスリン製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又はインスリン製剤の減量を検討すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照) 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸系薬剤 MAO 阻害薬 フィブラート系薬剤 等	左記薬剤の血糖降下作用によりさらに血糖が低下するおそれがあるため、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。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	左記薬剤の血糖上昇作用により、血糖降下が減弱するおそれがあるため、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。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	本剤との併用により、利尿作用が増強さ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。	利尿作用が増強される。

4. 副作用

国内臨床試験において、1262例中236例(18.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿 35例(2.8%)、低血糖症 30例(2.4%)、尿中β2ミクログロブリン増加 26例(2.1%)であった。

(1) 重大な副作用

1) **低血糖**: 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤(8.7%))との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合においても低血糖(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薬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。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照)

- (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**

	1~3%未満	0.3~1%未満
感染症	膀胱炎	外陰部陰カンジダ症
胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患
腎及び尿路障害	頻尿	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症
一般・全身障害		口渇
臨床検査	血中ケトン体増加、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中白血球陽性、尿中アルブミン陽性	CRP 増加、白血球数増加、尿中ケトン体陽性、尿細菌検査陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、NAG 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ので、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ので、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。本剤の動物実験(ラット)において、妊娠動物に150 mg/kg/日(最大臨床推奨用量(1日1回5mg))を投与した場合の曝露量(AUC)の約47倍)以上を経口投与した場合に、母動物の体重低下に起因した骨格変異、骨化遅延又は心室中隔膜部欠損が報告されている。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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

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**

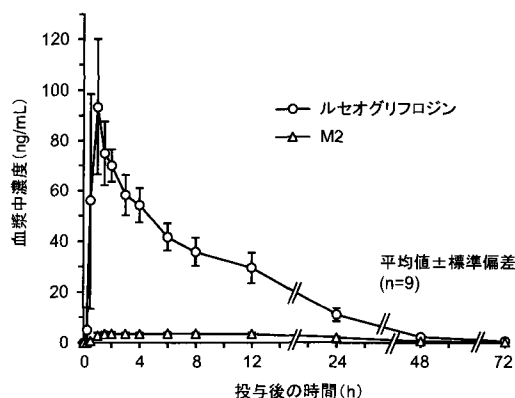
雌雄ラットに本剤4、20、100 mg/kg/日を104週間反復経口投与したがん原性試験において、雄に100 mg/kg/日(最大臨床推奨用量(1日1回5mg))を投与した場合の曝露量(AUC)の約18倍)を投与したとき、副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。

【薬物動態】

1. **血中濃度**

(1) **単回投与¹⁾**

健康成人男性にルセオグリフロジン 2.5mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体及び活性代謝物 M2 の濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



投与量	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
2.5mg (n=9)	ルセオグリフロジン	100 ± 22.3	1.11 ± 0.546	11.2 ± 1.05	1000 ± 163
	M2	3.98 ± 0.538	5.44 ± 4.21	13.4 ± 1.11	122 ± 15.9

平均値±標準偏差

(2) **反復投与²⁾**

2型糖尿病患者にルセオグリフロジン 2.5mg 又は 5mg を1日1回7日間反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。なお、投与7日目のAUC_{0-24h}から算出した活性代謝物 M2 の未変化体に対するモル比は、2.5mg 及び 5mg 投与においてそれぞれ 14.0 及び 14.8%であった。

投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC [*] (ng·h/mL)
2.5mg (n=8)	1日目	119 ± 27.0	0.625 ± 0.354	9.24 ± 0.928	864 ± 132
	7日目	136 ± 42.0	1.00 ± 0.886	9.20 ± 0.710	899 ± 148
5mg (n=8)	1日目	243 ± 45.7	0.625 ± 0.231	8.96 ± 1.11	1690 ± 271
	7日目	299 ± 50.3	0.688 ± 0.259	9.54 ± 1.26	1880 ± 318

平均値±標準偏差

※:1日目はAUC_{0-∞}、7日目はAUC_{0-24h}

(3) **食事の影響¹⁾**

健康成人男性(9例)にルセオグリフロジン 2.5mg を空腹時、朝食5分前(食前)又は朝食30分後(食後)に単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、食後/食前で0.790[0.670, 0.933]及び0.986[0.958, 1.01]、空腹時/食前で0.922[0.781, 1.09]及び0.980[0.953, 1.01]、食後/空腹時で0.857[0.726, 1.01]及び1.01[0.977, 1.04]、食前/空腹時で1.08[0.919, 1.28]及び1.02[0.991,

1.05]であった。

2. タンパク結合率³⁾

ヒト血漿におけるタンパク結合率は、50~5000ng/mLの範囲で96.0~96.3%であった(*in vitro*、超遠心法)。

3. 代謝⁴⁾⁻⁹⁾

健康成人男性にルセオグリフロジンを経口投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物として、O-脱エチル体(M2)、エチル基末端の水酸化のち酸化されたカルボン酸体(M17)、ルセオグリフロジンのグルクロン酸抱合体(M8)及びM2のグルクロン酸抱合体(M12)が認められた。なお、M2はSGLT2阻害作用を有する活性代謝物であり、ヒトSGLT2を介したグルコース取り込み活性(SGLT2過剰発現細胞)に対する未変化体及びM2の50%阻害濃度(IC₅₀値)は、それぞれ2.26及び4.01nmol/Lであった(*in vitro*)。

ルセオグリフロジンの代謝には主としてCYP3A4/5、4A11、4F2、4F3B及びUGT1A1が関与することが示された(*in vitro*)。

ルセオグリフロジンはCYP2C19に対して弱い阻害作用(IC₅₀値:58.3µmol/L)を示したが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用は示さなかった(IC₅₀>100µmol/L)(*in vitro*)。ルセオグリフロジンはCYP1A2及び2B6を誘導せず、CYP3A4に対し弱い誘導作用を示したが(*in vitro*)、2型糖尿病患者において尿中6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、CYP3A4を誘導しなかった(外国人のデータ)。

4. 排泄^{1),10)}

健康成人男性(9例)にルセオグリフロジン2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率(平均値)は4.47%であった。

ルセオグリフロジンはP-糖タンパク質(P-gp)の基質であったが、乳がん耐性タンパク質(BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP1B1、OATP1B3)、有機アニオントランスポーター(OAT1、OAT3)及び有機カチオントランスポーター(OCT2)の基質ではなかった。また、ルセオグリフロジンはOATP1B3に対し弱い阻害作用(IC₅₀値:93.1µmol/L)を示したが、P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3及びOCT2に対する阻害作用は示さなかった(IC₅₀>100µmol/L)(*in vitro*)。

5. 腎機能障害者¹¹⁾

腎機能障害を伴う2型糖尿病患者及び正常腎機能を有する2型糖尿病患者にルセオグリフロジン5mgを単回経口投与したとき、C_{max}は腎機能の低下に伴い低下する傾向を示した。

腎機能障害の程度[eGFR ^{※1}]	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	尿糖排泄量 ^{※2} (g)	
正常[90以上](n=11)	272 ± 86.4	0.545 ± 0.151	10.4 ± 0.832	2010 ± 508	88.3 ± 36.9	
軽度[60~89](n=17)	244 ± 53.4	1.01 ± 1.43	10.9 ± 0.752	2070 ± 395	69.7 ± 19.1	
中等度	[45~59](n=10)	252 ± 67.5	0.650 ± 0.337	11.2 ± 2.68	2160 ± 878	57.3 ± 14.9
	[30~44](n=13)	211 ± 62.5	1.58 ± 3.16	11.0 ± 1.49	2060 ± 414	35.3 ± 10.8
重度[15~29](n=6)	195 ± 63.1	2.00 ± 1.64	13.1 ± 3.62	2420 ± 657	21.8 ± 7.10	

平均値±標準偏差

※1: 推算糸球体濾過量(mL/min/1.73m²)

※2: 投与24時間後までの累積尿糖排泄量のベースライン(投与前日)からの変化量

6. 肝機能障害者¹²⁾

中等度までの肝機能障害者及び正常肝機能を有する被験者に

ルセオグリフロジン5mgを単回経口投与したとき、C_{max}は正常肝機能を有する被験者と比較して中等度肝機能障害者で約23%低下した。

肝機能障害の程度[Child-Pugh分類]	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
正常(n=6)	228 ± 80.6	1.17 ± 1.40	11.0 ± 1.17	1800 ± 427
軽度[Class A](n=8)	228 ± 54.9	0.500 ± 0.00	10.9 ± 1.14	1720 ± 523
中等度[Class B](n=5)	170 ± 28.4	0.500 ± 0.00	12.9 ± 1.85	1780 ± 260

平均値±標準偏差

7. 高齢者^{4),13)}

高齢者(65歳以上の男女24例)にルセオグリフロジン5mgを単回経口投与したときのC_{max}及びAUC_{0-∞}(平均値±標準偏差)は256±63.6ng/mL及び2050±307ng·h/mLであり、別試験での検討から20~40歳の健康成人男性(8例)にルセオグリフロジン5mgを単回経口投与したときのC_{max}及びAUC_{0-∞}は205±53.5ng/mL及び1930±290ng·h/mLであった。

8. 薬物間相互作用¹⁴⁾⁻²¹⁾

健康成人男性にルセオグリフロジンと各種薬剤を併用投与した場合、薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	測定対象	幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)	
				C _{max} 比[90%信頼区間]	AUC _{0-∞} 比[90%信頼区間]
グリメピリド	1mg単回	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.00 [0.898, 1.12]	1.00 [0.977, 1.03]
			グリメピリド(n=12)	1.03 [0.949, 1.12]	1.07 [1.04, 1.10]
メトホルミン	250mg単回	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	0.925 [0.845, 1.01]	0.985 [0.964, 1.01]
			メトホルミン(n=12)	0.999 [0.897, 1.11]	1.04 [0.953, 1.14]
ボグリボース	0.2mg 1日3回 7日間	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.09 [0.984, 1.21]	0.999 [0.957, 1.04]
ミグリトール	50mg単回	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	0.851 [0.761, 0.952]	0.953 [0.931, 0.975]
			ミグリトール(n=12)	1.02 [0.915, 1.14]	1.04 [0.938, 1.16]
ピオグリタゾン	30mg 1日1回 7日間	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.16 [1.04, 1.30]	0.939 [0.897, 0.982]
			ピオグリタゾン(n=12)	0.884 [0.746, 1.05]	0.896 [*] [0.774, 1.04]
			ピオグリタゾン代謝物M-III(n=12)	1.04 [0.973, 1.11]	1.01 [*] [0.945, 1.07]
			ピオグリタゾン代謝物M-IV(n=12)	1.01 [0.947, 1.07]	1.03 [*] [0.977, 1.09]
シタグリプチン	50mg単回	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	0.967 [0.914, 1.02]	0.986 [0.948, 1.03]
			シタグリプチン(n=12)	0.983 [0.922, 1.05]	1.03 [1.01, 1.05]
フロセミド	40mg 1日1回 4日間	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.07 [0.980, 1.17]	1.13 [1.08, 1.18]
			フロセミド(n=12)	1.36 [1.19, 1.54]	1.14 [*] [1.07, 1.21]
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回 4日間	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.16 [1.04, 1.31]	1.11 [1.07, 1.16]
			ヒドロクロロチアジド(n=12)	1.09 [0.974, 1.23]	1.11 [*] [1.08, 1.15]

※: AUC_{0-24h}

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)²²⁾

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(280例)を対象に、ルセオグリフロジン1mg、2.5mg、5mg、

10mg 又はプラセボを1日1回12週間朝食前に経口投与した。投与前からの変化量について、ルセオグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c(NGSP 値)を有意に低下させた。

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖値(mg/dL)		食後2時間血糖値(mg/dL)	
	投与前開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ(n=57)	7.92 ± 0.84	0.22 [0.10, 0.34]	-	8.1 [2.6, 13.6]	-	3.7 [-6.8, 14.3]	-
ルセオグリフロジン 2.5mg (n=56)	8.05 ± 0.75	-0.39 [-0.51, -0.27]	-0.61* [-0.78, -0.44]	-16.8 [-22.3, -11.3]	-24.9* [-32.7, -17.1]	-52.7 [-63.5, -41.9]	-56.4* [-71.6, -41.3]
ルセオグリフロジン 5mg (n=54)	7.86 ± 0.69	-0.46 [-0.58, -0.34]	-0.68* [-0.85, -0.51]	-21.0 [-26.7, -15.3]	-29.1* [-37.0, -21.2]	-55.4 [-66.5, -44.3]	-59.2* [-74.5, -43.8]

投与前開始時: 平均値±標準偏差

投与前からの変化量、プラセボとの差: 最小二乗平均値

#: p<0.001, []は両側95%信頼区間

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験(検証試験)²³⁾

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(158例)を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg 又はプラセボを1日1回24週間朝食前に経口投与した。投与前からの変化量について、ルセオグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c(NGSP 値)を有意に低下させた。

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖値(mg/dL)		食後2時間血糖値(mg/dL)	
	投与前開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ(n=79)	8.17 ± 0.80	0.13 [-0.04, 0.29]	-	-0.8 [-5.4, 3.7]	-	1.1 [-8.0, 10.1]	-
ルセオグリフロジン 2.5mg (n=79)	8.14 ± 0.91	-0.63 [-0.79, -0.46]	-0.75* [-0.99, -0.52]	-28.3 [-32.9, -23.8]	-27.5* [-33.9, -21.1]	-55.8 [-64.7, -46.8]	-56.8* [-69.6, -44.1]

投与前開始時: 平均値±標準偏差

投与前からの変化量、プラセボとの差: 最小二乗平均値

#: p<0.001, []は両側95%信頼区間

(3) 長期投与試験²⁴⁾

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(299例)を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg 又は 5mg(増量時)を1日1回52週間朝食前に経口投与した[投与前開始時 HbA1c(NGSP 値): 7.67±0.66%]。ルセオグリフロジンは投与前開始初期より HbA1c(NGSP 値)を低下させ、52週時における投与前開始時からの HbA1c(NGSP 値)変化量(平均値(両側95%信頼区間))は-0.50(-0.6, -0.4)%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。低血糖症の副作用発現率は、1.3%(4例/299例)であった。

2. 併用療法^{25),26)}

食事・運動療法及び経口血糖降下薬の単独療法[スルホニル尿素剤(150例)、ピグアナイド薬(117例)、チアゾリジン薬(95例)、α-グルコシダーゼ阻害薬(105例)、DPP-4阻害薬(111例)、速効型インスリン分泌促進薬(59例)]にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg 又は 5mg(増量時)を1日1回52週間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンは投与前開始初期より HbA1c(NGSP 値)を低下させ、いずれの経口血糖降下薬との併用においても52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。

併用薬剤	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前開始時	投与前52週時における投与前からの変化量
スルホニル尿素剤(n=150)	8.07 ± 0.85	-0.63 [-0.8, -0.5]
ピグアナイド薬(n=117)	7.84 ± 0.71	-0.61 [-0.7, -0.5]
α-グルコシダーゼ阻害薬(n=105)	7.85 ± 0.77	-0.68 [-0.8, -0.5]
チアゾリジン薬(n=95)	7.95 ± 0.92	-0.60 [-0.8, -0.4]
DPP-4阻害薬(n=111)	7.88 ± 0.78	-0.52 [-0.6, -0.4]
速効型インスリン分泌促進薬(n=59)	8.00 ± 0.88	-0.59 [-0.8, -0.4]

投与前開始時: 平均値±標準偏差

投与前からの変化量: 平均値 []は両側95%信頼区間

低血糖症の副作用発現率は、スルホニル尿素剤併用時: 8.7%(13例/150例)、ピグアナイド薬併用時: 2.6%(3例/117例)、チアゾリジン薬併用時: 2.1%(2例/95例)、DPP-4阻害薬併用時: 0.9%(1例/111例)、速効型インスリン分泌促進薬併用時: 1.7%(1例/59例)であった。α-グルコシダーゼ阻害薬との併用では低血糖症は認められなかった。

3. 腎機能障害患者における有効性²⁷⁾

中等度の腎機能障害(eGFRが30mL/min/1.73m²以上59mL/min/1.73m²以下)を伴う2型糖尿病患者(145例)を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg 又はプラセボを1日1回24週間朝食前に経口投与した結果、HbA1c 変化量の結果は以下のとおりであった。

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ(n=50)	7.69 ± 0.65	0.09 [-0.1, 0.3]	-
ルセオグリフロジン 2.5mg (n=95)	7.72 ± 0.68	-0.11 [-0.2, 0.0]	-0.19 ^b [-0.4, 0.0]

投与前開始時: 平均値±標準偏差

投与前からの変化量、プラセボとの差: 最小二乗平均値

b: p<0.05, []は両側95%信頼区間

さらに、ルセオグリフロジン 2.5mg 又は 5mg(増量時)を1日1回28週間(合計52週間)投与したとき(95例)[投与前開始時 HbA1c(NGSP 値): 7.72±0.68%]、投与前開始時からの HbA1c(NGSP 値)変化量(平均値(両側95%信頼区間))は-0.30(-0.4, -0.2)%であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{28),29)}

腎臓の近位尿管においてグルコースの再吸収を担うナトリウム-グルコース共輸送体2(sodium glucose cotransporter 2; SGLT2)の活性を阻害し、血中の過剰なグルコースを尿中に排泄することで血糖値を低下させる。

2. SGLT2 阻害作用^{30),31)}

ヒト SGLT2 を介したグルコース取り込み活性(SGLT2 過剰発現細胞)を選択的に阻害した(Ki 値: 1.1nmol/L)(*in vitro*)。

3. 尿糖排泄作用^{2),29),32),33)}

(1) 肥満2型糖尿病モデル(Zucker Fatty ラット及び db/db マウス)において、単回経口投与により尿糖排泄量(投与後8又は24時間)を増加させた。また、非肥満2型糖尿病モデル(GK ラット)において、20週間の混餌投与により尿糖排泄量(投与後24時間)を増加させた。

(2) 2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg、5mg 又はプラセボを1日1回7日間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンはプラセボに比べ投与後24時間までの尿糖排泄量を増加させた。

4. 血糖降下作用^{2),29),33),34)}

(1) 肥満2型糖尿病モデル(Zucker Fatty ラット)において、単回経口投与により糖負荷後の血糖値上昇を抑制した。また、肥満2型糖尿病モデル(db/db マウス)において、4週間の1日1回反復経口投与により糖化ヘモグロビンのベースラインからの変化量を低下させた。さらに、非肥満2型糖尿病モデル(GK ラット)において、20週間の混餌投与により糖化ヘモグロビン値を低下させた。

(2) 2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg、5mg 又はプラセボを1日1回7日間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンはプラセボに比べ朝食、昼食及び夕食の各食後4時間における血糖値AUC、並びに空腹時血糖値を改善させた。

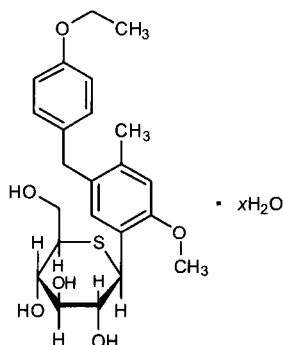
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ルセオグリフロジン水和物(Luseogliflozin Hydrate)
(JAN)

luseogliflozin (INN)

化学名：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-2-methoxy-4-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)thiane-3,4,5-triol hydrate

構造式：



分子式：C₂₃H₃₀O₆S · xH₂O

分子量：434.55(無水物として)

性状：白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に微黄白色となる。

融点：159.0°C

【包装】

ルセフィ錠 2.5mg: PTP100錠、PTP140錠、PTP500錠、
バラ500錠

ルセフィ錠 5mg: PTP100錠、PTP140錠、バラ500錠

【主要文献】

- 1) 社内資料(健康成人を対象とした臨床薬理試験)
- 2) 社内資料(2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験)
- 3) 社内資料(タンパク結合率に関する検討: *in vitro*)
- 4) 社内資料(健康成人を対象とした単回投与試験)
- 5) 社内資料(SGLT2に対する阻害作用)
- 6) 社内資料(代謝酵素に関する検討: *in vitro*)
- 7) 社内資料(CYP阻害に関する検討: *in vitro*)
- 8) 社内資料(CYP誘導に関する検討: *in vitro*)
- 9) 社内資料(外国人2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験)
- 10) 社内資料(薬物トランスポーターに関する検討: *in vitro*)
- 11) 社内資料(腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験)
- 12) 社内資料(肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験)
- 13) 社内資料(高齢者を対象とした臨床薬理試験)
- 14) 社内資料(グリメピリドとの薬物相互作用試験)
- 15) 社内資料(メホルミンとの薬物相互作用試験)
- 16) 社内資料(ボグリボースとの薬物相互作用試験)
- 17) 社内資料(ミグリトールとの薬物相互作用試験)
- 18) 社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験)
- 19) 社内資料(シタグリプテンとの薬物相互作用試験)
- 20) 社内資料(フロセミドとの薬物相互作用試験)
- 21) 社内資料(ヒドロクロチアジドとの薬物相互作用試験)
- 22) 社内資料(プラセボ対照二重盲検比較試験: 用量設定試験)
- 23) 社内資料(プラセボ対照二重盲検比較試験: 検証試験)
- 24) 社内資料(単剤長期投与試験)
- 25) 社内資料(グリメピリドとの併用長期投与試験)
- 26) 社内資料(経口血糖降下薬との併用長期投与試験)
- 27) 社内資料(腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験)
- 28) Kanai Y., et al. : J. Clin. Invest. 93, 397 (1994)
- 29) Yamamoto K., et al. : Br. J. Pharmacol. 164, 181 (2011)
- 30) 社内資料(SGLT2阻害様式の推定及びK_i値の算出)
- 31) 社内資料(SGLT1に対する阻害作用)
- 32) 社内資料(db/dbマウスにおける尿糖排泄作用)
- 33) 社内資料(GKラットにおける抗糖尿病作用)
- 34) 社内資料(db/dbマウスにおける糖化ヘモグロビン低下作用)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室

〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

電話 0120-591-818

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)に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1

製造販売
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

(新聞発表用)

1	販売名	トレプロスト [®] 注射液 20mg トレプロスト [®] 注射液 50mg トレプロスト [®] 注射液 100mg トレプロスト [®] 注射液 200mg
2	一般名	トレプロスチニル
3	申請者名	持田製薬株式会社
4	成分・含量	トレプロスト [®] 注射液 20mg (1 バイアル (20mL) 中トレプロスチニル 20mg 含有) トレプロスト [®] 注射液 50mg (1 バイアル (20mL) 中トレプロスチニル 50mg 含有) トレプロスト [®] 注射液 100mg (1 バイアル (20mL) 中トレプロスチニル 100mg 含有) トレプロスト [®] 注射液 200mg (1 バイアル (20mL) 中トレプロスチニル 200mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625ng/kg/分に減量する。 患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて 1 週間あたり最大 2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1 週間あたり 1.25 又は 2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。
6	効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II、III 及び IV)
7	備考	取扱い区分： (I) 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、プロスタグランジン I ₂ 誘導体である。

プロスタグランジン₂誘導体制剤
劇薬、処方せん医薬品^(注)

トレプロスト®注射液 20mg
トレプロスト®注射液 50mg
トレプロスト®注射液 100mg
トレプロスト®注射液 200mg
TREPROST® 20mg for injection
TREPROST® 50mg for injection
TREPROST® 100mg for injection
TREPROST® 200mg for injection

（トレプロスチニル・水性注射液）

	20mg	50mg	100mg	200mg
承認番号				
薬価収載				
販売開始				

貯 法：室温保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 右心不全の急性増悪時の患者〔本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがあるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。〕
3. 重篤な左心機能障害を有する患者〔本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 重篤な低血圧患者〔本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1バイアル（20ml）中に下記成分を含む。

販売名		トレプロスト® 注射液 20mg	トレプロスト® 注射液 50mg	トレプロスト® 注射液 100mg	トレプロスト® 注射液 200mg
成分・含量	トレプロスチニル	20mg	50mg	100mg	200mg
添加物	クエン酸ナトリウム水和物	126mg	126mg	126mg	126mg
	水酸化ナトリウム	4.8mg	6.4mg	12.4mg	24mg
	m-クレゾール	60mg	60mg	60mg	60mg
	塩化ナトリウム	106mg	106mg	106mg	80mg
	pH調整剤*	適量	適量	適量	適量
	注射用水	適量	適量	適量	適量

*塩酸又は水酸化ナトリウム

2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の水性注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH : 6.1～6.6

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

（効能・効果に関連する使用上の注意）

1. 本剤は肺動脈性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。
2. 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。
3. 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。
4. 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはトレプロスチニルとして1.25ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を0.625ng/kg/分に減量する。

患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の4週間は、1週間あたり最大1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて1週間あたり最大2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1週間あたり1.25又は2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

1. 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。
2. 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突如の投与中止又は急激な減量避けること。
3. 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。
4. 本剤の消失半減期は0.8～4.6時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。
5. 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。
6. 肝障害のある患者において、本剤の血中濃度が上昇するため、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
7. 国内外において290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。

<投与方法>

1. 持続静脈内投与

本剤は日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈し、外科的に留置された中心静脈カテーテルを介し、フィルターを接続した精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)を用いて持続静脈内投与する。まず投与流量を決定し、決定した投与流量(mL/hr)、投与速度(ng/kg/分)及び患者の体重(kg)から、本剤の希釈濃度(mg/mL)を算出する。投与流量の決定にあたっては、精密持続点滴装置の薬液容器の交換まで最大48時間であるため、投与期間が48時間以内になるよう選択する。本剤の希釈濃度は0.004mg/mL以上とすること。

本剤希釈濃度の計算方法

$$\text{本剤希釈濃度(mg/mL)} = \frac{\text{投与速度(ng/kg/分)} \times \text{体重(kg)} \times 0.00006^*}{\text{投与流量(mL/hr)}}$$

*換算係数0.00006=60分/hr×0.000001mg/ng

算出された本剤の希釈濃度の薬液を、使用する薬液容器サイズに合わせて調製するために必要な本剤注射液の量は、以下の式より算出する。

本剤注射液量の計算方法

$$\text{本剤注射液量(mL)} = \frac{\text{本剤希釈濃度(mg/mL)}}{\text{本剤注射液濃度(mg/mL)}} \times \text{薬液容器サイズ(本剤の希釈液量:mL)}$$

算出された量の本剤注射液を、希釈液(日局注射用水又は日局生理食塩液)とともに薬液容器に加え、必要量に調製する。

参考計算例

例1)

ステップ1

体重60kgの患者に対し、投与速度5ng/kg/分、投与流量1mL/hrで、薬液容器50mLを使用して投与する場合、本剤の希釈濃度は以下のように計算される。

$$\text{本剤希釈濃度(mg/mL)} = \frac{5\text{ng/kg/分} \times 60\text{kg} \times 0.00006}{1\text{mL/hr}} = 0.018\text{mg/mL}$$

ステップ2

本剤の希釈濃度0.018mg/mLで、薬液を50mLに調製するために必要な本剤の注射液量は、20mgバイアル(本剤注射液濃度1mg/mL)を使用した場合、以下のように計算される。

$$\text{本剤注射液量(mL)} = \frac{0.018\text{mg/mL}}{1\text{mg/mL}} \times 50\text{mL} = 0.9\text{mL}$$

例2)

ステップ1

体重75kgの患者に対し、投与速度30ng/kg/分、投与流量2mL/hrで、薬液容器100mLを使用して投与する場合、本剤の希釈濃度は以下のように計算される。

$$\text{本剤希釈濃度(mg/mL)} = \frac{30\text{ng/kg/分} \times 75\text{kg} \times 0.00006}{2\text{mL/hr}} = 0.0675\text{mg/mL}$$

ステップ2

本剤の希釈濃度0.0675mg/mLで、薬液を100mLに調製するために必要な本剤の注射液量は、50mgバイアル(本剤注射液濃度2.5mg/mL)を使用した場合、以下のように計算される。

$$\text{本剤注射液量(mL)} = \frac{0.0675\text{mg/mL}}{2.5\text{mg/mL}} \times 100\text{mL} = 2.7\text{mL}$$

2. 持続皮下投与

本剤は、精密持続点滴装置(注射筒輸液ポンプ)を使用し、自己挿入型皮下カテーテルを経由して持続皮下投与する。本剤は希釈せずに、投与速度(ng/kg/分)、体重(kg)、本剤注射液の濃度(mg/mL)に基づき計算された投与流量(μL/hr)で投与する。

投与流量の計算方法

$$\text{投与流量}(\mu\text{L/hr}) = \frac{\text{投与速度(ng/kg/分)} \times \text{体重(kg)} \times 0.06^*}{\text{本剤注射液濃度(mg/mL)}}$$

*換算係数0.06=60分/hr×0.000001mg/ng×1000μL/mL

参考計算例

例1)

体重50kgの患者に対し、20mgバイアル(本剤注射液濃度1mg/mL)を使用し、投与速度1.25ng/kg/分で投与を行う場合

$$\text{投与流量}(\mu\text{L/hr}) = \frac{1.25\text{ng/kg/分} \times 50\text{kg} \times 0.06}{1\text{mg/mL}} = 4\mu\text{L/hr}$$

例2)

体重60kgの患者に対し、100mgバイアル(本剤注射液濃度5mg/mL)を使用し、投与速度15ng/kg/分で投与を行う場合

$$\text{投与流量}(\mu\text{L/hr}) = \frac{15\text{ng/kg/分} \times 60\text{kg} \times 0.06}{5\text{mg/mL}} = 11\mu\text{L/hr}$$

3. 精密持続点滴装置は以下の条件を満たすものを使用すること。

- (1) 閉塞/投与不能、残量、電池の消耗、プログラムエラー及びモーターの機能故障のアラームがあること。
- (2) 送達精度は±6%より優れること。
- (3) 陽圧駆動であること。
- (4) 薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレンあるいはガラス製であること。
- (5) 約2μL/hr刻みの調節が可能であること(皮下投与のみ)。

【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) 高度に肺血管抵抗が上昇している患者[肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では、心機能も著しく低下していることから、観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- (2) 出血傾向のある患者[本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。]
- (3) 低血圧の患者[本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。]
- (4) 肝障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝障害のある患者での使用経験はない。](「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)

(5) 腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。
- (2) 自己投与に移行する前に、自己投与方法（薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等）について予め患者に十分教育を行い、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ投与を開始すること。
- (3) 持続皮下投与にあたっては、下記の点に注意すること。
 - 1) 神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、瘰癧、浮腫、結節、ペルトライン等の部位は避けること。
 - 2) 注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は、直ちに注射針を抜き、部位を変えて刺入すること。
 - 3) 注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間内の繰り返し注射を避けること。なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた。
 - 4) 国内臨床試験において、持続皮下投与時に注射部位の局所反応が高頻度に認められた。注射部位の局所反応（特に注射部位疼痛）があらわれた場合には、適切な処置（NSAIDs内服、クーリング/ヒーティング等）を実施すること。持続皮下投与の継続が困難な場合、本剤の投与中止又は持続静脈内投与への変更を検討すること。
- (4) 持続静脈内投与にあたっては、敗血症などの重篤な感染症があらわれることがあるので、下記の点に注意すること。
 - 1) 薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。
 - 2) 注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。
 - 3) 注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けるよう患者に指導すること。
 - 4) 中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血栓性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。
- (5) 肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。
- (6) 本剤は血管拡張作用を有するため、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）にあるのかを十分検討すること。
- (7) 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。

3. 相互作用

本剤は主にCYP2C8により代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、過度の血圧低下が起こることがある。併用薬もしくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。
CYP2C8誘導剤 リファンピシン等	本剤のAUC及びC _{max} が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に行うこと。	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP2C8阻害剤 デフェラシロクス	本剤のAUC及びC _{max} が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる。

4. 副作用

<国内>

皮下投与又は静脈内投与時の国内臨床試験において、総症例38例中、38例334件（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、痒痒感等）31例（82%）、頭痛14例（37%）、下痢13例（34%）、ほてり11例（29%）、四肢痛9例（24%）、悪心8例（21%）、潮紅6例（16%）、顎痛6例（16%）、倦怠感5例（13%）、不眠症4例（11%）、血小板減少4例（11%）、浮腫4例（11%）等であった。

なお、投与経路別では、皮下投与時で31例中31例205件（100%）、静脈内投与時で23例中20例129件（87%）に副作用が認められた（集計は副作用発現時の投与経路別とした）。その主なものは、皮下投与時で注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、痒痒感等）31例（100%）、静脈内投与時で頭痛10例（43%）、下痢9例（39%）、ほてり8例（35%）、四肢痛8例（35%）、顎痛6例（26%）、倦怠感5例（22%）等であった。（承認時）

<海外>

皮下投与時の海外臨床試験（236例）における主な副作用は、注射部位疼痛200例（85%）、注射部位反応196例（83%）、頭痛55例（23%）、下痢51例（22%）、注射部位出血/挫傷50例（21%）、悪心44例（19%）、顎痛30例（13%）、発疹27例（11%）等であった。

静脈内投与時の海外臨床試験（30例）における主な副作用は、頭痛11例（37%）、四肢痛10例（33%）、嘔吐9例（30%）、顎痛8例（27%）、下痢6例（20%）、悪心6例（20%）、排便回数増加3例（10%）、疼痛3例（10%）等であった。

(1) 重大な副作用

1) 血圧低下、失神（頻度不明^(注1)）

過度の血圧低下、失神があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 出血（頻度不明^(注1)）

消化管出血、鼻出血、皮下注射部位又はカテーテル留置部位の出血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、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

3) 血小板減少（10.5%）、好中球減少（2.6%）

血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

4) 血流感染（21.7%）

持続静脈内投与時に中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として重篤な血流感染があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

5) 注射部位の局所反応（100%^(注2)）

持続皮下投与時に注射部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感等）が高頻度にあらわれることがある。特に持続皮下投与の継続が困難な疼痛があらわれることがあるため、これらの症状があらわれた場合には、適切な処置（NSAIDs内服、クーリング／ヒーティング等）を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注1)
出血傾向		不正子宮出血、結膜出血、鼻出血、紫斑	
循環器	潮紅、ほてり	動悸、低血圧	
消化器	下痢、悪心	嘔吐、上腹部痛	
筋骨格	四肢痛、顎痛	筋骨格痛	
精神神経系	頭痛、不眠症	浮動性めまい、異常感	
皮膚		発疹、痒痒症	
投与部位 ^(注3)	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位痒痒感	注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎	蜂巣炎 ^(注4)
その他	浮腫、倦怠感	血管障害（血管痛）	

注1) 自発報告又は海外での報告のため頻度不明

注2) 重篤性にかかわらず、注射部位の局所反応すべての頻度を算出した。

注3) 発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

注4) 注射部位に膿瘍が発現することがあるため、注射部位の観察を十分に行い、必要に応じて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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ま

た、動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の出現率の増加がヒトでの推定最高全身曝露量（推定最高臨床用量525ng/kg/分投与時）の0.1倍で認められている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。過量投与は、精密持続点滴装置の誤操作あるいは投与流量を変更せずに本剤注射液の濃度を変更した場合等に偶発的に生じる可能性がある。

海外において小児患者1例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤7.5mgが投与された。症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、並びに数分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は本剤の休薬及び酸素吸入により回復した。

(2) 処置

症状が消失するまで、直ちに本剤を減量又は投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。減量又は投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とすこと。投与再開にあたっては、医師の監視の下で慎重に行い、症状の再発に注意すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は静脈内投与又は皮下投与にのみ使用すること。

(2) 使用時

1) 本剤の変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。

2) 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。

3) 静脈内投与の場合、日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈して投与する。皮下投与の場合、希釈せずそのまま投与する。

(3) 保存及び取扱い

1) 本剤を希釈した場合、37℃では48時間以内に投与を終了すること。また、本剤を希釈せずに薬液容器に入れた場合、37℃では72時間以内に投与を終了すること。

2) 薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。

3) 穿刺後のバイアルは30日以内に使用すること。

(4) 投与时

1) 精密持続点滴装置の誤操作により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるため、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるため、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。（投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。）

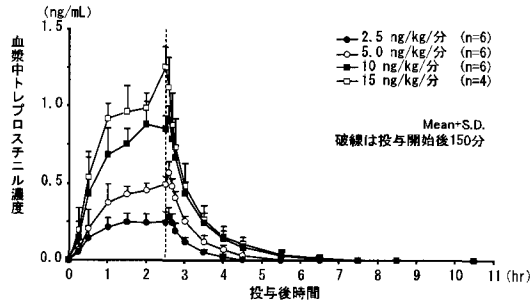
2) カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

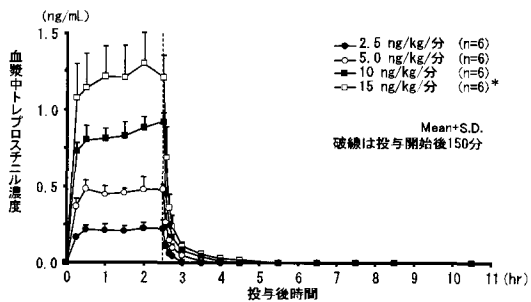
1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人24例に、本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与(2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間)したときの薬物動態パラメータ(C_{max}、C_{ss}、t_{max}、AUC及びt_{1/2})は以下のとおりであった。皮下投与及び静脈内投与ともにC_{max}及びAUCは投与量(投与速度)にほぼ比例して増加した。皮下投与時の生物学的利用率は99~124%であった¹⁾。



健康成人に150分間持続皮下投与したときの血漿中濃度推移



*静脈内投与の15ng/kg/分: 0~2hr; n=6、2.5~8.5hr; n=5、10.5hr; n=4

健康成人に150分間持続静脈内投与したときの血漿中濃度推移

健康成人に150分間持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータ^(注1)

投与経路	投与速度 (ng/kg/分)	n	C _{max} (ng/mL)	C _{ss} ^(注2) (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} ^(注3) (hr)
皮下	2.5	6	0.29±0.06	0.27±0.06	2.4±0.3	0.67±0.15	0.53±0.16
	5	6	0.57±0.07	0.51±0.06	2.6±0.0	1.26±0.15	0.61±0.18
	10	6	0.95±0.13	0.94±0.09	2.5±0.2	2.35±0.22	0.82±0.15
	15	4	1.25±0.13	1.15±0.11	2.5±0.0	2.89±0.27	0.82±0.21
静脈内	2.5	6	0.24±0.04	0.22±0.04	2.1±0.6	0.54±0.09	0.14±0.04
	5	6	0.54±0.03	0.48±0.04	1.4±1.0	1.19±0.11	0.29±0.10
	10	6	0.93±0.06	0.87±0.06	2.3±0.3	2.18±0.16	0.52±0.16
	15	5	1.30±0.20	1.25±0.23	1.8±0.6	3.12±0.57	0.79±0.27

(Mean±S.D.)

注1) モデルに依存しない解析により算出

注2) 投与速度と全身クリアランスから算出した定常状態における血漿中濃度(推定値)

注3) 検出された最終消失相の消失半減期

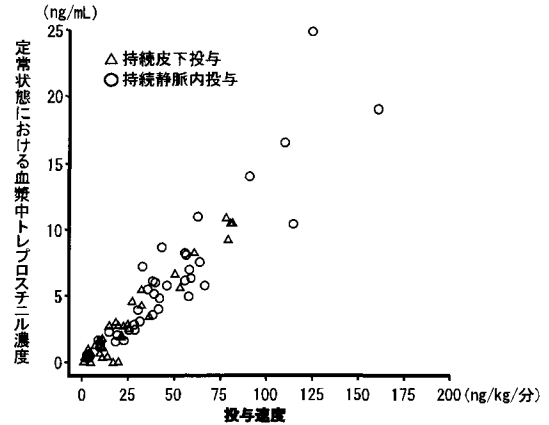
(2) 生物学的同値性

健康成人51例に本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与(10ng/kg/分、72時間)したときの定常状態(投与開始から48~72時間)におけるC_{max}及びAUCは生物学的に同等であることが確認された(外国人データ)²⁾。

(3) 肺動脈性肺高血圧症患者

WHO機能分類クラスII~IVの肺動脈性肺高血圧症患者38例に本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの定常状態における血漿中濃度は、皮下投与が定量下限未満(<0.025)~10.944ng/mL(投与速度の範囲: 1.250~81.942ng/kg/

分)、静脈内投与が0.480~24.861ng/mL(投与速度の範囲: 3.125~161.000ng/kg/分)であった。各被験者の血漿中濃度は概ね投与速度に比例して増加した¹⁾。



肺動脈性肺高血圧症患者に持続皮下投与又は持続静脈内投与したときの定常状態における血漿中濃度

2. 分布

*In vitro*試験において、トレプロスチニルのヒト血漿たん白結合率は、96.1~96.3%(平衡透析法)、91.0%(限外ろ過法)であり、結合率に濃度依存性は認められなかった³⁾。

健康成人24例に、本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与(15ng/kg/分、150分間)したときの消失相の分布容積(V_d及びV_d/F)は、皮下投与では926mL/kg、静脈内投与では815mL/kgであった¹⁾。

3. 代謝・排泄

*In vitro*試験において、トレプロスチニルは主にCYP2C8(一部CYP2C9)により代謝されることが示唆された。トレプロスチニルは各種CYP分子種(CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A及び3A4)に対して顕著な阻害は示さなかった。また、ヒト肝細胞を用いた試験において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4の顕著な誘導は認められなかった⁴⁾。

健康成人24例に、本剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与(2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間)したとき、投与開始後48時間までに、未変化体及び未変化体のグルクロナイドとして、皮下投与ではそれぞれ投与量の5.4~6.8%及び11.2~15.0%、静脈内投与ではそれぞれ投与量の4.5~6.1%及び11.0~13.5%が尿中に排泄された¹⁾。

健康成人6例に¹⁴Cで標識した本剤を持続皮下投与(15ng/kg/分、8時間)したとき、投与開始後224時間までに、投与放射能の78.6%が尿中に、13.4%が糞中に排泄された。尿中には、未変化体として投与放射能の3.7%が排泄され、5種の代謝物(3種のトレプロスチニル3-ヒドロキシオクチル側鎖の酸化体、未変化体のグルクロナイド、1種の構造未同定代謝物)が、それぞれ投与放射能の10.2~15.5%排泄された(外国人データ)⁵⁾。

4. 相互作用(外国人データ)

(1) 本剤を用いた試験の成績

1) アセトアミノフェン

健康成人26例にアセトアミノフェン100mgを6時間ごとに7回反復経口投与し、5回目の投与の後、本剤を15ng/kg/分で6時間併用持続皮下投与したとき、本剤の薬物動態に影響は認められなかった⁶⁾。

2) ワルファリン

健康成人15例に本剤を5ng/kg/分(1日目)及び10ng/kg/分(2~9日目)で持続皮下投与し、3日目にワルファリン25mgを併用経口投与したとき、血清中R-ワルファリン及びS-ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。また、ワルファリンの抗凝固作用(プロトロンビン時間の国際標準比(INR)値)に影響は認められなかった⁷⁾。

(2) 本剤の有効成分であるトレプロスチニルの経口剤を用いた海外臨床試験の成績

1) ボセンタン

健康成人23例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日2回とボセンタン125mgを1日2回、4.5日間反復併用経口投与した

とき、トレプロスチニル及びボセンタンの薬物動態に影響は認められなかった⁹⁾。

2) シルデナフィル

健康成人18例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日2回とシルデナフィル20mgを1日3回、4.5日間反復併用経口投与したとき、トレプロスチニル及びシルデナフィルの薬物動態に影響は認められなかった⁹⁾。

3) リファンピシン

健康成人20例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日目(単独投与)及び11日目(併用投与)に経口投与し、リファンピシン600mgを3日目から12日目に反復経口投与したとき、11日目のトレプロスチニルのC_{max}及びAUCはそれぞれ16.6%及び21.7%低下した¹⁰⁾。

4) ゲムフィブロジル (国内未承認)

健康成人20例にゲムフィブロジル600mgを1日2回、4日間反復経口投与し、3日目にトレプロスチニルの経口剤1mgを併用経口投与したとき、トレプロスチニルのC_{max}及びAUCはそれぞれ96.4%及び91.6%上昇した¹¹⁾。

5) フルコナゾール

健康成人20例にフルコナゾールを7日間反復経口投与(1日目400mg、引き続き200mgを6日間)し、6日目にトレプロスチニルの経口剤1mgを併用経口投与したとき、AUCがやや低下したものの(14.6%低下)、トレプロスチニルの薬物動態に顕著な影響は認められなかった¹¹⁾。

5. 肝機能障害患者 (外国人データ)

軽度又は中等度 (Child-Pugh分類クラスA又はB) の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者9例に本剤を持続皮下投与(10ng/kg/分、150分間)したとき、軽度(5例)及び中等度(4例)の肝機能障害患者におけるC_{max}及びAUCは、健康成人に比べて、軽度肝機能障害患者がそれぞれ127%及び161%、中等度肝機能障害患者がそれぞれ340%及び412%上昇した¹²⁾。

【臨床成績】

＜国内臨床試験における成績＞

国内において、肺動脈性肺高血圧症の主な疾患である特発性肺動脈性肺高血圧症、家族性肺動脈性肺高血圧症又は膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象として実施された非盲検非対照臨床試験の成績を以下に示す。

(1) 静脈内投与試験¹⁾

本剤を静脈内投与した肺動脈性肺高血圧症患者5例において、投与1、6、12週時の投与速度(中央値、範囲)はそれぞれ16.0(4.6-20.0, n=5)、80.0(5.0-99.0, n=5)、120.0(110.0-161.0, n=4) ng/kg/分であった。肺血管抵抗係数及び平均肺動脈圧の低下など心肺血行動態の改善が認められ、運動耐容能の評価である6分間歩行距離の改善が認められた。また、5例中4例で、肺血管抵抗係数及び6分間歩行距離が共に改善した。

静脈内投与試験における主要評価項目の変化

主要評価項目	開始時	変化量(12週時)
6分間歩行距離(m)	350.0[240.0-375.0] (n=5)	72.0[30.0-75.0] (n=5)
肺血管抵抗係数(mmHg・min・m ² /L)	20.2[18.1-35.8] (n=5)	-1.2[-7.4-1.2] (n=5)

中央値 [25%点-75%点]

(2) 皮下投与又は静脈内投与試験¹⁾

本剤を静脈内又は皮下投与した肺動脈性肺高血圧症患者のうち、エボprostetノール未使用の集団15例において、投与1、6、12週時の投与速度(中央値、範囲)はそれぞれ1.25(1.25-1.25, n=15)、5.0(1.25-10.0, n=13)、10.3(1.25-20.0, n=10) ng/kg/分であった。運動耐容能の評価である6分間歩行距離の延長が認められたが、心係数、肺血管抵抗係数、平均肺動脈圧など心肺血行動態の改善は認められなかった。皮下投与で開始した症例12例中、注射部位の局所反応により、6例が投与を中止し1例が静脈内投与に切り替えた。また、2例が死亡(不整脈及び気胸)、1例が効果不十分により投与を中止した。静脈内投与で開始した症例3例中1例が気胸及び皮下血腫により皮下投与に切り替えたのち注射部位の局所

反応により静脈内投与に切り替えた(承認時)。

皮下投与又は静脈内投与試験における主要評価項目の変化

主要評価項目	開始時	変化量(12週時)
6分間歩行距離(m)	370.0[225.0-420.0] (n=15)	45.0[12.0-75.0] (n=13)
心係数(L/min/m ²)	2.96[2.17-4.04] (n=15)	-0.14[-0.28-0.46] (n=9)
平均肺動脈圧(mmHg)	48.0[38-67] (n=15)	0.5[-3-10] (n=10)
肺血管抵抗係数(mmHg・min・m ² /L)	14.3[10.9-20.5] (n=15)	0.7[0.0-2.2] (n=9)

中央値 [25%点-75%点]

日本人における臨床試験は例数が少ないため、参考までに欧米での臨床試験結果を以下に記す。

＜海外において実施された比較試験の成績¹³⁾＞

肺動脈性肺高血圧症患者(469例)を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多国間多施設共同並行群間比較試験(2試験)において、本剤を12週間持続皮下投与した。投与1、6、12週時の投与速度(中央値、範囲)はそれぞれ2.3(0.0-2.5, n=233)、5.5(0.0-12.5, n=215)、8.2(0.0-22.5, n=202) ng/kg/分であった。

本剤投与群はプラセボ群に比較して、心係数及び混合静脈酸素飽和度は有意に増加し、平均右心房圧、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数及び体血管抵抗係数は有意に低下した。また、プラセボ群に比較して、本剤投与群において、運動耐容能、修正ボルグスケール、呼吸困難-疲労度評定及び身体的側面QOLに有意な改善が認められた。

海外において実施された比較試験における評価項目の変化

評価項目	投与群	開始時	変化量(12週時)
6分間歩行距離(m)	トレプロスチニル	346.2[265.6-395.0] (n=232) ^{注1)}	10.0[-24.5-47.5] (n=232) ^{注1)}
	プラセボ	341.5[272.0-396.7] (n=236)	0.0[-44.5-32.5] (n=236)
肺血管抵抗係数(mmHg・min・m ² /L)	トレプロスチニル	23.5[16.5-33.2] (n=204)	-2.5[-6.6-0.8] (n=163)
	プラセボ	23.0[17.1-30.7] (n=216)	0.2[-3.5-5.2] (n=187)

中央値 [25%点-75%点]

注1) 試験を中止し、投与後のデータがない1例を除く

【薬効薬理】

プロスタサイクリンと同様に、トレプロスチニルは、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用により、肺動脈の収縮及び血栓形成を抑制し、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性を示すと考えられる。

1. 肺高血圧症モデルにおける有効性

- 麻酔ネコにおける低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した¹⁴⁾。
- 麻酔ブタ新生児における低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した¹⁵⁾。

2. 血管拡張作用

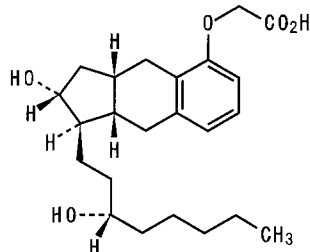
- トロンボキサンのA₂誘導体であるU-46619により収縮させたウサギ腸間膜動脈血管平滑筋を弛緩させた (*in vitro*) ¹⁶⁾。
- イヌ及びネコへの持続静脈内投与により、肺動脈圧、肺血管抵抗、血圧及び全末梢血管抵抗が低下した¹⁷⁾。

3. 血小板凝集抑制作用

- コラーゲンによるヒト血小板凝集及びADPによるラット血小板凝集を抑制した (*in vitro*) ¹⁸⁾。
- 持続静脈内投与により、ADPによるウサギ血小板凝集を抑制した。また、皮下投与及び経口投与により、ADPによるラット血小板凝集を抑制した¹⁹⁾。
- 持続静脈内投与により、イヌの冠動脈狭窄による血小板凝集に伴う冠血流量減少を抑制した¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トレプロスチニル (Treprostinil)
化学名：{[(1*R*, 2*R*, 3*aS*, 9*aS*)-2-Hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-2, 3, 3*a*, 4, 9, 9*a*-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-5-yl]oxy}acetic acid
分子式：C₂₃H₃₄O₅
分子量：390.51
構造式：



性状：トレプロスチニルは白色～淡黄色の粉末である。本品はメタノール、エタノール(99.5)及び2-プロパノールに溶けやすく、水及びヘキサンにほとんど溶けない。

【包装】

トレプロスト®注射液20mg：1バイアル
トレプロスト®注射液50mg：1バイアル
トレプロスト®注射液100mg：1バイアル
トレプロスト®注射液200mg：1バイアル

【主要文献】

- 1) 大森庸子 他：Prog Med. 34 (2), 333 (2014)
- 2) Laliberte, K. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 44 (2), 209 (2004)
- 3) 持田製薬社内資料 (薬物動態試験—トレプロスチニルのたん白結合の検討—)
- 4) 持田製薬社内資料 (薬物動態試験—トレプロスチニルの代謝に関する検討 (*in vitro*) —)
- 5) 持田製薬社内資料 (海外臨床薬物動態試験—トレプロスチニルのマスバランス—)
- 6) 持田製薬社内資料 (海外臨床薬物動態試験—アセトアミノフェンとの薬物相互作用—)
- 7) Wade, M. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 41 (6), 908 (2003)
- 8) Gotzkowsky, S. K. et al. : J Clin Pharmacol. 50 (7), 829 (2010)
- 9) 持田製薬社内資料 (海外臨床薬物動態試験—シルデナフィルとの薬物相互作用—)
- 10) 持田製薬社内資料 (海外臨床薬物動態試験—リファンピシンの薬物相互作用—)
- 11) 持田製薬社内資料 (海外臨床薬物動態試験—ゲムフィブロジル及びフルコナゾールとの薬物相互作用—)
- 12) 持田製薬社内資料 (海外臨床薬物動態試験—肝機能障害患者におけるトレプロスチニルの薬物動態—)
- 13) Simonneau G. et al. : Am J Respir Crit Care Med. 165, 800 (2002)
- 14) 持田製薬社内資料 (薬理試験—低酸素負荷によるネコ肺高血圧症モデルにおける有効性—)
- 15) 持田製薬社内資料 (薬理試験—低酸素負荷によるブタ肺高血圧症モデルにおける有効性—)
- 16) 持田製薬社内資料 (薬理試験—ウサギ摘出腸間膜動脈における血管拡張作用 (*in vitro*) —)
- 17) 持田製薬社内資料 (薬理試験—イヌ及びネコにおける肺動脈圧及び肺血管抵抗に及ぼす影響—)
- 18) 持田製薬社内資料 (薬理試験—ヒト、ラット及びウサギ血小板凝集に及ぼす影響 (*in vitro*及び*in vivo*) —)
- 19) 持田製薬社内資料 (薬理試験—イヌにおける冠動脈狭窄による冠血流量減少に及ぼす影響—)

【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。

持田製薬株式会社 学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

トレプロスト®及びTreprost®はUnited Therapeutics Corporationの登録商標です。

製 造 販 売 元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

(新聞発表用)

1	販売名	① デベルザ錠 20mg ② アプルウェイ錠 20mg
2	一般名	トホグリフロジン水和物
3	申請者名	① 興和株式会社 ② サノフィ株式会社
4	成分・分量	1錠中にトホグリフロジン水和物をトホグリフロジンとして 20 mg 含有
5	用法・用量	通常、成人にはトホグリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。
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 SGLT 2 阻害剤である。

規制区分：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
貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

選択的 SGLT2 阻害剤
-2 型糖尿病治療剤-

デベルザ[®]錠 20mg

DEBERZA[®]

トホグリフロジン水和物錠

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

【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の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕





【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。〕
 - 1)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3)激しい筋肉運動
 - 4)過度のアルコール摂取者
 - (2)他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア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）〕
 - (3)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ので、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。〕
 - (4)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）〕

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又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「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、薬剤の効果を確認、3ヵ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があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、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ので、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。
- (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

【組成・性状】

販売名		デベルザ錠 20 mg
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	トホグリフロジン水和物 (トホグリフロジンとして 20 mg)
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク、黄色三二酸化鉄
色・剤形		うすい黄色のフィルムコーティング錠 (円形・割線入り)
識別コード		 122
外形	上面	
	下面	
	側面	
直径		約 6.1 mm
厚さ		約 3.3 mm
重量		約 105 mg

【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。（「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「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。（「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはトホグリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

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。体液量減少を起こしやすい患者（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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照）

- (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 受容体作動薬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。
- (14)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

3. 相互作用

本薬は主としてCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B 及びアルコール脱水素酵素等により代謝される。（「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
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビッグアニド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 GLP-1 受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には低血糖が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、併用に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	更に血糖が低下するおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
利尿作用を有する薬	利尿作用が増強さ	本剤との併用

剤 ループ利尿剤 チアジド系利尿剤等	れるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。	により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意すること。
プロベネド	併用すると本剤のC _{max} が1.22倍、AUCが2.33倍に増加する。（「薬物動態」の項参照）	機序不明

4. 副作用

臨床試験において、1,060 例中 397 例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は血中ケトン体増加 117 例（11.0%）、口渇 80 例（7.5%）、頻尿 80 例（7.5%）等であった。〔承認時〕

(1)重大な副作用

低血糖:他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤（14.7%）との併用で低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）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（3.3%）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させ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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症			発疹
腎臓	頻尿	尿路感染、尿量増加、尿中ケトン体陽性	尿路結石、夜間頻尿、尿中β ₂ ミクログロブリン増加
消化器		便秘、空腹	下痢、腹痛
精神神経系		めまい	頭痛
生殖器		性器感染	
循環器			血圧上昇、起立性低血圧
呼吸器			上気道炎
その他	血中ケトン体増加、口渇		倦怠感、体重減少、脱水

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ので、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していない。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、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕
- (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性（15例）にトグリフロジン 20 mg を絶食時単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を示す。

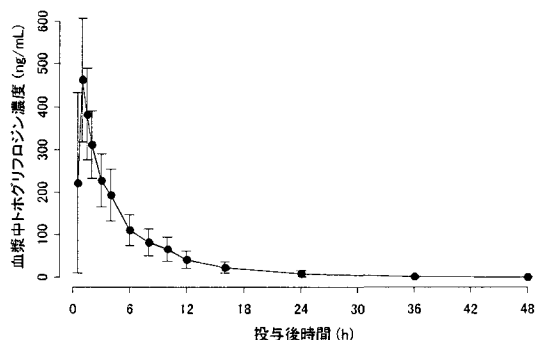


図 健康成人男性における絶食時単回経口投与後の

平均血漿中濃度推移 (n=15, 平均値±標準偏差)

表 健康成人男性における絶食時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
509 ± 118	2,140 ± 656	1.10 ± 0.431	5.40 ± 0.622

n=15, 平均値±標準偏差

(2) 反復投与²⁾

健康成人男性（6例）にトグリフロジン 20 mg を1日1回7日間食前に反復経口投与した場合、血中濃度は2日目で定常状態に達した。AUC_{0-24h}及びC_{max}に関する累積係数（反復投与時/初回投与時）は、それぞれ0.924及び0.861であった。

(3) 食事の影響¹⁾

健康成人男性（15例）にトグリフロジン 20 mg を単回経口投与した場合、絶食投与時に対する食前15分投与時又は食後30分投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%信頼区間）は、0.879（0.763-1.01）及び0.886（0.846-0.927）又は0.672（0.566-0.797）及び0.926（0.886-0.969）であった。

2. 吸収³⁾

外国人の健康成人男性（6例）において放射性標識体のトグリフロジン 0.1 mg 静脈内投与及び20 mg 単回経口投与時のAUC_{inf}より算出した絶対的バイオアベイラビリティは97.5%であった。

注) 本剤の承認された投与経路は経口投与である（「用法・用量」の項参照）。

3. 蛋白結合率⁴⁾

ヒト血漿に放射性標識体のトグリフロジン 0.1~10 µg/mL を添加した *in vitro* の検討で、トグリフロジンの血漿蛋白結合率は82.3~82.6%であった。また、主要代謝物であるカルボン酸体は52.7~55.0%であった（平衡透析法）。

4. 代謝³⁾⁻⁵⁾

(1) 外国人の健康成人男性（6例）に放射性標識体のトグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、トグリフロジン及びカルボン酸体のAUC_{1-24h}は血漿中総放射能の42%及び52%であった。カルボン酸体はCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B及びアルコール脱水素酵素等によって生成されると推定された。

(2) トグリフロジンは、*in vitro* において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4/5を阻害せず（IC₅₀>50 µmol/L）、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった（濃度: 0.5~50 µmol/L）。

5. 排泄³⁾⁴⁾

(1) 外国人の健康成人男性（6例）に放射性標識体のトグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、投与放射能のうち投与48時間後までに尿中に76.2%が、投与96時間後までに糞便中に21.4%が排泄された。

(2) トグリフロジンは、*in vitro* において、P-糖タンパク質の基質であるが、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送は阻害しなかった（IC₅₀>500 µmol/L）。トグリフロジンは有機アニオントランスポーターOAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及び有機カチオントランスポーターOCT2による能動的な輸送は認められず、OATP1B1の基質（シンバスタチン及びフルバスタチン）の取り込みに対して弱い阻害作用を示した（IC₅₀: 各480、370 µmol/L）。

6. 薬物相互作用

(1) プロベネシドとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15例）においてトグリフロジン 10 mg（単回）にプロベネシド 1,000 mg を1日2回、2.5日間併用投与した場合、トグリフロジン単独投与時に対するトグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%信頼区間）は1.22（1.06-1.40）及び2.33（2.22-2.44）であった。

(2) ケトコナゾールとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15例）においてトグリフロジン 10 mg（単回）にケトコナゾール 400 mg を1日1回、5日間併用投与した場合、トグリフロジン単独投与時に対するトグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%信頼区間）は1.22（1.06-1.40）及び1.26（1.20-1.32）であった。

(3) その他の薬剤との併用⁷⁾⁸⁾

健康成人男性（各15~18例）においてトグリフロジン 40 mg にグリメピリド 1 mg、メトホルミン 750 mg、シタグリブチン 100 mg、ピオグリタゾン 45 mg、ナテグリニド 90 mg、ボグリボース 0.3 mg、ミグリトール 75 mg、バルサルタン 160 mg、フロセミド 80 mg、アトルバスタチン 40 mg 又はワルファリン 5 mg を併用投与した場合の単独投与時に対する併用投与時のトグリフロジン及び各薬剤のC_{max}及びAUC_{inf}の比は次表のとおりであった。

表 トホグリフロジン単独投与時に対する各薬剤併用投与時の
トホグリフロジンの C_{max}及び AUC_{inf}の幾何平均の比 (90%信頼区間)

	C _{max}	AUC _{inf}
グリメピリド	1.09 (0.963 - 1.22)	1.01 (0.973 - 1.06)
メトホルミン	1.08 (0.967 - 1.20)	1.02 (0.975 - 1.07)
シタグリブチン	0.956 (0.860 - 1.06)	1.02 (0.998 - 1.05)
ピオグリタゾン	1.04 (0.915 - 1.19)	1.01 (0.983 - 1.04)
ナテグリニド	0.959 (0.891 - 1.03)	1.08 (1.04 - 1.11)
ボグリボース	1.03 (0.932 - 1.13)	0.996 (0.956 - 1.04)
ミグリトール	0.935 (0.892 - 0.980)	0.972 (0.946 - 0.999)
バルサルタン	1.02 (0.908 - 1.14)	1.01 (0.979 - 1.05)
フロセミド	1.00 (0.900 - 1.11)	1.14 (1.10 - 1.19)
アトルバスタチン	1.08 (0.986 - 1.18)	1.02 (0.980 - 1.06)
ワルファリン	1.12 (0.998 - 1.26)	0.999 (0.975 - 1.02)

表 各薬剤単独投与時に対するトホグリフロジン併用投与時の
各薬剤の C_{max}及び AUC_{inf}の幾何平均の比 (90%信頼区間)

	C _{max}	AUC _{inf}
グリメピリド	0.990 (0.905-1.08)	1.09 (1.06-1.13)
メトホルミン	1.09 (1.00 - 1.19)	1.08 (1.01 - 1.16)
シタグリブチン	0.877 (0.783 - 0.982)	1.03 (1.00 - 1.05)
ピオグリタゾン		
未変化体	1.14 (1.01 - 1.29)	1.08 (0.981 - 1.18)
代謝物(M-III)	1.20 (1.07 - 1.35)	1.11 (1.02 - 1.21)
代謝物(M-IV)	1.14 (1.03 - 1.27)	1.08 (0.986 - 1.18)
ナテグリニド	1.01 (0.841 - 1.22)	1.00 (0.961 - 1.05)
ミグリトール	1.04 (0.909 - 1.19)	1.06 (0.912 - 1.24)
バルサルタン	0.965 (0.845 - 1.10)	0.975 (0.881 - 1.08)
フロセミド	0.949 (0.881 - 1.02)	1.05 (0.987 - 1.11)
アトルバスタチン		
未変化体	0.981 (0.767 - 1.25)	1.00 (0.912 - 1.11)
代謝物(M-II)	0.975 (0.773 - 1.23)	1.05 (0.976 - 1.12)
ワルファリン		
(R 体)	0.969 (0.881 - 1.07)	1.10 (1.06 - 1.15)
(S 体)	0.959 (0.869 - 1.06)	1.06 (1.03 - 1.09)

注) 本剤の承認された1回用量は20 mgである(「用法・用量」の項参照)。

7. 肝機能障害患者での薬物動態⁹⁾

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 Class B、9例) にトホグリフロジン 40 mg を単回経口投与した場合、健康成人 (8例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} は 1.47 倍、AUC_{inf} は 1.70 倍であった。

注) 本剤の承認された1回用量は20 mgである(「用法・用量」の項参照)。

8. 腎機能障害を有する2型糖尿病患者での薬物動態^{10) 11)}

外国人の軽度 (50 ≤ eGFR ≤ 80 mL/min/1.73 m²)、中等度 (30 ≤ eGFR < 50 mL/min/1.73 m²) 及び重度 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) 腎機能障害を有する2型糖尿病患者 (各8~9例) にトホグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、腎機能が正常な2型糖尿病患者 (11例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} はそれぞれ 0.917、0.980 及び 0.863 倍、AUC_{inf} はそれぞれ 1.16、1.22 及び 1.17 倍であった。また、上記の軽度、中等度、重度腎機能障害を有する2型糖尿病患者及び腎機能が正常な2型糖尿病患者における24時間累積尿糖排泄量 (平均値 ± 標準偏差、g) は、ベースラインで 8.80 ± 17.0、2.00 ± 3.76、0.553 ± 0.247 及び 6.71 ± 8.77、投与1日目で 47.2 ± 29.9、21.2 ± 8.86、11.9 ± 7.27 及び 81.5 ± 34.0 であった。(単回投与試験)

日本人の中等度腎機能障害 (30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) を有する2型糖尿病患者 (7例) にトホグリフロジン 40 mg を経口投与した場合、腎機能が正常な2型糖尿病患者 (8例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} は 1.33 倍、AUC_{inf}

は 1.48 倍であった。また、腎機能が正常な2型糖尿病患者及び中等度腎機能障害を有する2型糖尿病患者における24時間累積尿糖排泄量 (平均値 ± 標準偏差、g) は、ベースラインで 38.6 ± 40.4 及び 2.46 ± 3.17、投与1日目で 138 ± 41.7 及び 47.0 ± 14.5 であった。(24週間投与試験の初回投与時)

注) 本剤の承認された1回用量は20 mgである(「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、プラセボ、トホグリフロジン 10 mg、20 mg 又は 40 mg のいずれかを1日1回24週間経口投与した。24週時 (最終評価時) における結果は次表のとおりであった。HbA1c の投与前からの変化量において、トホグリフロジン群はプラセボ群と比べ有意な低下が認められた。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験 (24週時) の結果

投与群 及び 投与前 HbA1c (NGSP) ⁻¹⁾	主要評価項目		副次的評価項目	
	HbA1c (NGSP) ⁻²⁾ (%)		空腹時血糖 ²⁾ (mg/dL)	食後2時間 血糖 ¹⁾ (mg/dL)
	投与前からの 変化量	プラセボとの 差	投与前からの 変化量	投与前からの 変化量
プラセボ 8.41 ± 0.78 n=56	-0.028 ± 0.083	-	-8.561 ± 2.378	-3.3 ± 47.6 n=48
トホグリフ ロジン 10 mg 8.45 ± 0.75 n=57	-0.797 ± 0.083	-0.769* [-1.000, -0.538]	-31.868 ± 2.358	-63.5 ± 49.0 n=53
トホグリフ ロジン 20 mg 8.34 ± 0.81 n=58	-1.017 ± 0.082	-0.990* [-1.220, -0.759]	-35.899 ± 2.337	-71.0 ± 63.7 n=56
トホグリフ ロジン 40 mg 8.37 ± 0.77 n=58	-0.870 ± 0.082	-0.842* [-1.072, -0.612]	-32.327 ± 2.337	-60.2 ± 47.2 n=53

#1: 平均値 ± 標準偏差

#2: LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

最小二乗平均 ± 標準誤差、[両側 95% 信頼区間]

*P < 0.0001 (共分散分析)

また、投与前からの体重変化量 (最小二乗平均 ± 標準誤差、kg) は、プラセボ群 -0.356 ± 0.243、トホグリフロジン 20 mg 群 -2.851 ± 0.238 であり、トホグリフロジン群で体重減少が認められた。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、プラセボ群で 0% (0例/56例)、トホグリフロジン 10 mg 群で 1.7% (1例/58例)、20 mg 群で 0% (0例/58例)、40 mg 群で 1.7% (1例/58例) であった。

注) 本剤の承認された1回用量は20 mgである(「用法・用量」の項参照)。

(2) 長期投与試験¹³⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、トホグリフロジン 20 mg を1日1回52週間経口投与した。24週時及び52週時における結果は次表のとおりであり、安定した血糖コントロールが得られた。

表 単独長期投与試験の結果

投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量			
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時 血糖 (mg/dL)	食後2時間 血糖 (mg/dL)
7.83±0.96 n=63	24週 時	-0.69±0.79 n=56	-32.0±36.3 n=56	-57.3±49.8 n=52
	52週 時	-0.67±0.67 n=51	-23.1±26.8 n=51	-59.6±55.8 n=51

平均値±標準偏差

また、投与前からの体重変化量(平均値±標準偏差、kg)は24週時-2.72±1.44、52週時-3.06±2.15であり、体重減少が持続した。最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、6.3%(4例/64例)であった。

2. 併用療法¹⁴⁾

食事療法・運動療法に加えて、経口血糖降下薬1剤の治療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、トグリフロジン20mgと経口血糖降下薬の2剤を52週間併用投与した。24週時及び52週時における結果は次表のとおりであり、トグリフロジン投与により安定した血糖コントロールが得られた。

表 併用療法長期投与試験の結果

投与前 及び 投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量		
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
全例 8.13±0.93 n=172	24週時	-0.80±0.68 n=162	-35.0±30.2 n=162
	52週時	-0.77±0.72 n=152	-31.2±27.4 n=151
スルホニルウレア剤 併用 8.24±0.82 n=34	24週時	-0.83±0.68 n=30	-43.4±30.2 n=30
	52週時	-0.70±0.60 n=29	-31.5±28.5 n=29
速効型インスリン分泌促進薬併用 8.18±0.68 n=8	24週時	-0.62±0.38 n=6	-39.5±13.9 n=6
	52週時	-0.74±0.48 n=5	-33.6±8.5 n=5
ビッグアナイド系薬剤 併用 7.70±0.69 n=32	24週時	-0.76±0.47 n=31	-24.9±21.0 n=31
	52週時	-0.71±0.55 n=29	-22.9±17.4 n=29
チアゾリジン系薬剤 併用 8.13±1.06 n=32	24週時	-0.71±0.80 n=32	-29.0±33.2 n=32
	52週時	-0.84±0.85 n=30	-30.4±28.5 n=30
α-グルコシダーゼ阻 害剤併用 8.14±1.06 n=31	24週時	-0.89±0.73 n=29	-38.4±33.6 n=29
	52週時	-0.84±0.72 n=27	-32.6±31.7 n=26
DPP-4 阻害薬併用 8.38±0.95 n=35	24週時	-0.83±0.73 n=34	-38.6±31.7 n=34
	52週時	-0.78±0.88 n=32	-37.6±30.5 n=32

平均値±標準偏差

また、24週時及び52週時の体重変化量(平均値±標準偏差、kg)は、スルホニルウレア剤併用で-2.08±1.71及び-1.50±2.27、速効型インスリン分泌促進薬併用で-2.53±1.77及び-2.46±1.61、ビッグアナイド系薬剤併用で-3.07±1.78及び-2.94±2.05、チアゾリジン系薬剤併用で-2.85±2.77及び-2.42±2.76、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で-3.37±1.84及び-3.03±2.34、DPP-4阻害薬併用で-2.40±1.43及び-2.69±2.81であった。最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、トグリフ

ロジンとスルホニルウレア剤併用で14.7%(5例/34例)、速効型インスリン分泌促進薬併用で0%(0例/8例)、ビッグアナイド系薬剤併用で0%(0例/33例)、チアゾリジン系薬剤併用で3.0%(1例/33例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で0%(0例/32例)、DPP-4阻害薬併用で2.9%(1例/35例)であった。

3. 腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした試験¹¹⁾

食事療法・運動療法のみ、若しくは食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬1剤の治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(腎機能正常群及び中等度腎機能障害群(30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²))にトグリフロジン40mgを1日1回24週間経口投与した。24週時における結果は次表のとおりであり、HbA1c(NGSP)の減少幅は腎機能正常群に比べて中等度腎機能障害患者では小さかった。

表 腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした試験の結果

投与前 及び 投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量	
	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
腎機能正常群 (n=12) 8.23±0.779	-0.68[-1.24, -0.13]	-31.9±31.4
中等度腎機能障害群 (n=30) 7.63±0.984	-0.24[-0.48, 0.01]	-16.3±22.0

平均値±標準偏差又は平均値[95%信頼区間]

注) 本剤の承認された1回用量は20mgである(「用法・用量」の項参照)。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁾¹⁵⁾

トグリフロジンは腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターであるナトリウム・グルコース共輸送体-2(sodium-glucose cotransporter-2、SGLT2)を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖を低下させる。

2. 薬理作用⁵⁾¹⁶⁾

(1) *in vitro* において、トグリフロジンのヒトSGLT2に対する阻害活性(Ki値:0.0029 μmol/L)は、ヒトSGLT1に対する阻害活性(Ki値:6.0 μmol/L)の2,100倍強かった。一方、主要代謝物であるカルボン酸体のSGLT2阻害活性(IC₅₀値:2.7 μmol/L)はトグリフロジン(IC₅₀値:0.0039 μmol/L)の1/70と弱かった。

(2) 2型糖尿病モデル動物のZDFラットにトグリフロジンを単回経口投与した結果、投与後12時間までの4時間ごとの各期間のグルコース腎排泄クリアランス値は溶媒投与群と比べて有意に高値であった。

(3) 2型糖尿病モデル動物のGKラットにトグリフロジンを単回経口投与した結果、食餌負荷による血糖値の上昇を溶媒投与群に比べて有意に抑制した。

(4) 2型糖尿病モデル動物のdb/dbマウスにトグリフロジンを4週間反復経口投与した結果、糖化ヘモグロビン値が溶媒投与群に比べて有意に低下した。

(5) 日本人の2型糖尿病患者にトグリフロジン2.5、5、10、20、40mgを1日1回12週間投与(国際共同第Ⅱ相試験)した結果、最終投与日の1日累積尿糖排泄量の初回投与前からの変化量は20mg投与でほぼ最大になった。また、HbA1c及び空腹時血糖が用量依存的に低下した。

注) 本剤の承認された1回用量は20mgである(「用法・用量」の項参照)。

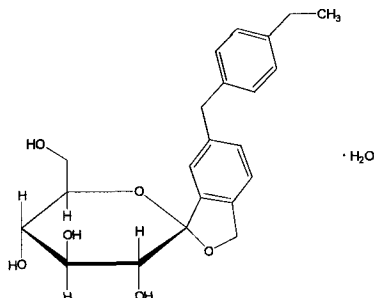
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トホグリフロジン水和物 (Tofogliflozin Hydrate) (JAN)

化学名：

(1*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6-[(4-Ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro[2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triole monohydrate

構造式：



分子式：C₂₂H₂₆O₆·H₂O

分子量：404.45

融点：71～92℃

性状：白色の粉末で、吸湿性はない。N,N-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、水に溶けにくい。

【包装】

PTP：100錠、140錠、500錠、700錠

プラスチックボトル：500錠

【主要文献】

- 1) 興和 (株) 社内資料：第 I 相 食事の影響試験
- 2) 興和 (株) 社内資料：第 I 相 反復投与試験
- 3) 興和 (株) 社内資料：第 I 相 マスバランス試験 (海外)
- 4) 興和 (株) 社内資料：非臨床試験 薬物動態試験
- 5) 興和 (株) 社内資料：非臨床試験 薬理試験
- 6) 興和 (株) 社内資料：第 I 相 薬物相互作用試験 (海外)
- 7) 興和 (株) 社内資料：第 I 相 薬物相互作用試験 (1)
- 8) 興和 (株) 社内資料：第 I 相 薬物相互作用試験 (2)
- 9) 興和 (株) 社内資料：第 I 相 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験
- 10) 興和 (株) 社内資料：第 I 相 腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験 (海外)
- 11) 興和 (株) 社内資料：第 II 相 腎機能の異なる2型糖尿病患者対象24週間投与試験
- 12) 興和 (株) 社内資料：第 II/III 相 単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験
- 13) 興和 (株) 社内資料：第 III 相 単独療法長期投与試験
- 14) 興和 (株) 社内資料：第 III 相 併用療法長期投与試験
- 15) Chao EC, Henry RR. Nat Rev Drug Discov 2010;9:551-9.
- 16) 興和 (株) 社内資料：第 II 相 2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験

【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。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部

〒103 - 8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

【製品情報お問い合わせ先】

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9：00～17：00 (土・日・祝日を除く)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第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、薬価基準への掲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日分を限度として投薬すること。

製造販売元 興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元 興和創薬株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

規制区分：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
貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

選択的 SGLT2 阻害剤
-2 型糖尿病治療剤-
アプルーエイ®錠 20mg
Apleway®

トログリフロジン水和物錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【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. 重症ケトアシトシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

【組成・性状】

販売名		アプルーエイ錠 20 mg
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	トログリフロジン水和物 (トログリフロジンとして 20 mg)
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク、黄色三酸化鉄
色・剤形		うすい黄色のフィルムコーティング錠 (円形・割線入り)
識別コード		saTOF
外形	上面	
	下面	
	側面	
直径		約 6.1 mm
厚さ		約 3.3 mm
重量		約 105 mg

【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。（「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「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。（「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはトログリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

【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)次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 1)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3)激しい筋肉運動
 - 4)過度のアルコール摂取者
 - (2)他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア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）〕
 - (3)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。〕
 - (4)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）〕
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又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「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があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、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ので、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。
 - (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。体液量減少を起こしやすい患者（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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照）

- (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 受容体作動薬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。
- (14)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

3. 相互作用

本薬は主としてCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B 及びアルコール脱水素酵素等により代謝される。（「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
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 GLP-1 受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には低血糖が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、併用に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	更に血糖が低下するおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
利尿作用を有する薬	利尿作用が増強さ	本剤との併用

利尿剤 ループ利尿剤 チアジド系利尿剤等	れるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。	により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意すること。
プロベネド	併用すると本剤のC _{max} が1.22倍、AUCが2.33倍に増加する。（「薬物動態」の項参照）	機序不明

4. 副作用

臨床試験において、1,060 例中 397 例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は血中ケトン体増加 117 例（11.0%）、口渇 80 例（7.5%）、頻尿 80 例（7.5%）等であった。[承認時]

(1) 重大な副作用

低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤（14.7%））との併用で低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）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（3.3%）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させ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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症			発疹
腎臓	頻尿	尿路感染、尿量増加、尿中ケトン体陽性	尿路結石、夜間頻尿、尿中β ₂ ミクログロブリン増加
消化器		便秘、空腹	下痢、腹痛
精神神経系		めまい	頭痛
生殖器		性器感染	
循環器			血圧上昇、起立性低血圧
呼吸器			上気道炎
その他	血中ケトン体増加、口渇		倦怠感、体重減少、脱水

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ので、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ので、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していない。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、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]
- (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性（15例）にトグリフロジン 20 mg を絶食時単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を示す。

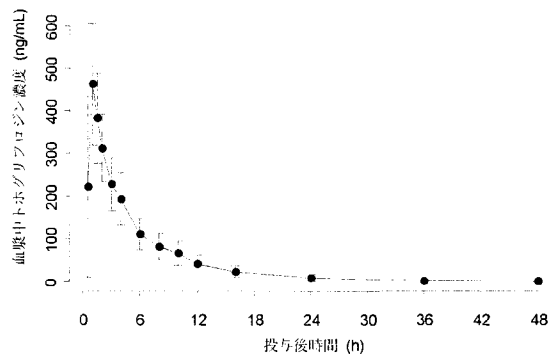


図 健康成人男性における絶食時単回経口投与後の

平均血漿中濃度推移 (n=15, 平均値±標準偏差)

表 健康成人男性における絶食時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
509 ± 118	2,140 ± 656	1.10 ± 0.431	5.40 ± 0.622

n=15, 平均値±標準偏差

(2) 反復投与²⁾

健康成人男性（6例）にトグリフロジン 20 mg を1日1回7日間食前に反復経口投与した場合、血中濃度は2日目まで定常状態に達した。AUC_{0-24h}及びC_{max}に関する累積係数（反復投与時/初回投与時）は、それぞれ0.924及び0.861であった。

(3) 食事の影響¹⁾

健康成人男性（15例）にトグリフロジン 20 mg を単回経口投与した場合、絶食投与時に対する食前15分投与時又は食後30分投与時のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%信頼区間）は、0.879（0.763-1.01）及び0.886（0.846-0.927）又は0.672（0.566-0.797）及び0.926（0.886-0.969）であった。

2. 吸収³⁾

外国人の健康成人男性（6例）において放射性標識体のトグリフロジン 0.1 mg 静脈内投与及び20 mg 単回経口投与時のAUC_{inf}より算出した絶対的バイオアベイラビリティは97.5%であった。

注) 本剤の承認された投与経路は経口投与である（「用法・用量」の項参照）。

3. 蛋白結合率⁴⁾

ヒト血漿に放射性標識体のトグリフロジン 0.1~10 µg/mL を添加した *in vitro* の検討で、トグリフロジンの血漿蛋白結合率は82.3~82.6%であった。また、主要代謝物であるカルボン酸体は52.7~55.0%であった（平衡透析法）。

4. 代謝^{3)~5)}

(1) 外国人の健康成人男性（6例）に放射性標識体のトグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、トグリフロジン及びカルボン酸体のAUC_{1-24h}は血漿中総放射能の42%及び52%であった。カルボン酸体はCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B及びアルコール脱水素酵素等によって生成されると推定された。

(2) トグリフロジンは、*in vitro* において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4/5を阻害せず（IC₅₀>50 µmol/L）、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった（濃度：0.5~50 µmol/L）。

5. 排泄³⁾⁴⁾

(1) 外国人の健康成人男性（6例）に放射性標識体のトグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、投与放射能のうち投与48時間後までに尿中に76.2%が、投与96時間後までに糞便中に21.4%が排泄された。

(2) トグリフロジンは、*in vitro* において、P-糖タンパク質の基質であるが、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送は阻害しなかった（IC₅₀>500 µmol/L）。トグリフロジンは有機アニオントランスポーター-OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及び有機カチオントランスポーター-OCT2による能動的な輸送は認められず、OATP1B1の基質（シンバスタチン及びフルバスタチン）の取り込みに対して弱い阻害作用を示した（IC₅₀: 各480、370 µmol/L）。

6. 薬物相互作用

(1) プロベネシドとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15例）においてトグリフロジン 10 mg（単回）にプロベネシド 1,000 mg を1日2回、2.5日間併用投与した場合、トグリフロジン単独投与時に対するトグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%信頼区間）は1.22（1.06-1.40）及び2.33（2.22-2.44）であった。

(2) ケトコナゾールとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15例）においてトグリフロジン 10 mg（単回）にケトコナゾール 400 mg を1日1回、5日間併用投与した場合、トグリフロジン単独投与時に対するトグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%信頼区間）は1.22（1.06-1.40）及び1.26（1.20-1.32）であった。

(3) その他の薬剤との併用⁷⁾⁸⁾

健康成人男性（各15~18例）においてトグリフロジン 40 mg にグリメピリド 1 mg、メトホルミン 750 mg、シタグリブチン 100 mg、ピオグリタゾン 45 mg、ナテグリニド 90 mg、ボグリボース 0.3 mg、ミグリトール 75 mg、バルサルタン 160 mg、フロセミド 80 mg、アトルバスタチン 40 mg 又はワルファリン 5 mg を併用投与した場合の単独投与時に対する併用投与時のトグリフロジン及び各薬剤のC_{max}及びAUC_{inf}の比は次表のとおりであった。

表 トホグリフロジン単独投与時に対する各薬剤併用投与時の
トホグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)

	C _{max}	AUC _{inf}
グリメピリド	1.09 (0.963 - 1.22)	1.01 (0.973 - 1.06)
メトホルミン	1.08 (0.967 - 1.20)	1.02 (0.975 - 1.07)
シタグリブチン	0.956 (0.860 - 1.06)	1.02 (0.998 - 1.05)
ピオグリタゾン	1.04 (0.915 - 1.19)	1.01 (0.983 - 1.04)
ナテグリニド	0.959 (0.891 - 1.03)	1.08 (1.04 - 1.11)
ボグリボース	1.03 (0.932 - 1.13)	0.996 (0.956 - 1.04)
ミグリトール	0.935 (0.892 - 0.980)	0.972 (0.946 - 0.999)
バルサルタン	1.02 (0.908 - 1.14)	1.01 (0.979 - 1.05)
フロセミド	1.00 (0.900 - 1.11)	1.14 (1.10 - 1.19)
アトルバスタチン	1.08 (0.986 - 1.18)	1.02 (0.980 - 1.06)
ワルファリン	1.12 (0.998 - 1.26)	0.999 (0.975 - 1.02)

表 各薬剤単独投与時に対するトホグリフロジン併用投与時の
各薬剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)

	C _{max}	AUC _{inf}
グリメピリド	0.990 (0.905-1.08)	1.09 (1.06-1.13)
メトホルミン	1.09 (1.00 - 1.19)	1.08 (1.01 - 1.16)
シタグリブチン	0.877 (0.783 - 0.982)	1.03 (1.00 - 1.05)
ピオグリタゾン		
未変化体	1.14 (1.01 - 1.29)	1.08 (0.981 - 1.18)
代謝物(M-III)	1.20 (1.07 - 1.35)	1.11 (1.02 - 1.21)
代謝物(M-IV)	1.14 (1.03 - 1.27)	1.08 (0.986 - 1.18)
ナテグリニド	1.01 (0.841 - 1.22)	1.00 (0.961 - 1.05)
ミグリトール	1.04 (0.909 - 1.19)	1.06 (0.912 - 1.24)
バルサルタン	0.965 (0.845 - 1.10)	0.975 (0.881 - 1.08)
フロセミド	0.949 (0.881 - 1.02)	1.05 (0.987 - 1.11)
アトルバスタチン		
未変化体	0.981 (0.767 - 1.25)	1.00 (0.912 - 1.11)
代謝物(M-II)	0.975 (0.773 - 1.23)	1.05 (0.976 - 1.12)
ワルファリン		
(R 体)	0.969 (0.881 - 1.07)	1.10 (1.06 - 1.15)
(S 体)	0.959 (0.869 - 1.06)	1.06 (1.03 - 1.09)

注) 本剤の承認された1回用量は20 mgである(「用法・用量」の項参照)。

7. 肝機能障害患者での薬物動態⁹⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類Class B、9例)にトホグリフロジン40 mgを単回経口投与した場合、健康成人(8例)と比較してトホグリフロジンのC_{max}は1.47倍、AUC_{inf}は1.70倍であった。

注) 本剤の承認された1回用量は20 mgである(「用法・用量」の項参照)。

8. 腎機能障害を有する2型糖尿病患者での薬物動態¹⁰⁾¹¹⁾

外国人の軽度(50≤eGFR<80 mL/min/1.73 m²)、中等度(30≤eGFR<50 mL/min/1.73 m²)及び重度(eGFR<30 mL/min/1.73 m²)腎機能障害を有する2型糖尿病患者(各8~9例)にトホグリフロジン20 mgを経口投与した場合、腎機能が正常な2型糖尿病患者(11例)と比較してトホグリフロジンのC_{max}はそれぞれ0.917、0.980及び0.863倍、AUC_{inf}はそれぞれ1.16、1.22及び1.17倍であった。また、上記の軽度、中等度、重度腎機能障害を有する2型糖尿病患者及び腎機能が正常な2型糖尿病患者における24時間累積尿糖排泄量(平均値±標準偏差、g)は、ベースラインで8.80±17.0、2.00±3.76、0.553±0.247及び6.71±8.77、投与1日目で47.2±29.9、21.2±8.86、11.9±7.27及び81.5±34.0であった。(単回投与試験)

日本人の中等度腎機能障害(30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²)を有する2型糖尿病患者(7例)にトホグリフロジン40 mgを経口投与した場合、腎機能が正常な2型糖尿病患者(8例)と比較してトホグリフロジンのC_{max}は1.33倍、AUC_{inf}

は1.48倍であった。また、腎機能が正常な2型糖尿病患者及び中等度腎機能障害を有する2型糖尿病患者における24時間累積尿糖排泄量(平均値±標準偏差、g)は、ベースラインで38.6±40.4及び2.46±3.17、投与1日目で138±41.7及び47.0±14.5であった。(24週間投与試験の初回投与時)

注) 本剤の承認された1回用量は20 mgである(「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、プラセボ、トホグリフロジン10 mg、20 mg又は40 mgのいずれかを1日1回24週間経口投与した。24週時(最終評価時)における結果は次表のとおりであった。HbA1cの投与前からの変化量において、トホグリフロジン群はプラセボ群と比べ有意な低下が認められた。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

投与群 及び 投与前 HbA1c (NGSP) ^{#1}	主要評価項目		副次的評価項目	
	HbA1c (NGSP) ^{#2} (%)		空腹時血糖 ^{#2} (mg/dL)	食後2時間 血糖 ^{#1} (mg/dL)
	投与前からの 変化量	プラセボとの 差	投与前からの 変化量	投与前からの 変化量
プラセボ 8.41±0.78 n=56	-0.028± 0.083	-	-8.561± 2.378	-3.3±47.6 n=48
トホグリ フロジン10 mg 8.45±0.75 n=57	-0.797± 0.083	-0.769* [-1.000, -0.538]	-31.868± 2.358	-63.5±49.0 n=53
トホグリ フロジン20 mg 8.34±0.81 n=58	-1.017± 0.082	-0.990* [-1.220, -0.759]	-35.899± 2.337	-71.0±63.7 n=56
トホグリ フロジン40 mg 8.37±0.77 n=58	-0.870± 0.082	-0.842* [-1.072, -0.612]	-32.327± 2.337	-60.2±47.2 n=53

#1: 平均値±標準偏差

#2: LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

最小二乗平均±標準誤差、[両側95%信頼区間]

*P<0.0001(共分散分析)

また、投与前からの体重変化量(最小二乗平均±標準誤差、kg)は、プラセボ群-0.356±0.243、トホグリフロジン20 mg群-2.851±0.238であり、トホグリフロジン群で体重減少が認められた。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、プラセボ群で0%(0例/56例)、トホグリフロジン10 mg群で1.7%(1例/58例)、20 mg群で0%(0例/58例)、40 mg群で1.7%(1例/58例)であった。

注) 本剤の承認された1回用量は20 mgである(「用法・用量」の項参照)。

(2) 長期投与試験¹³⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、トホグリフロジン20 mgを1日1回52週間経口投与した。24週時及び52週時における結果は次表のとおりであり、安定した血糖コントロールが得られた。

表 単独長期投与試験の結果

投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量			
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時 血糖 (mg/dL)	食後 2 時間 血糖 (mg/dL)
7.83± 0.96 n=63	24 週 時	-0.69 ± 0.79 n=56	-32.0 ± 36.3 n=56	-57.3 ± 49.8 n=52
	52 週 時	-0.67 ± 0.67 n=51	-23.1 ± 26.8 n=51	-59.6 ± 55.8 n=51

平均値±標準偏差

また、投与前からの体重変化量(平均値±標準偏差、kg)は 24 週時-2.72±1.44、52 週時-3.06±2.15 であり、体重減少が持続した。最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、6.3%(4 例/64 例)であった。

2. 併用療法¹⁴⁾

食事療法・運動療法に加えて、経口血糖降下薬 1 剤の治療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、トホグリフロジン 20 mg と経口血糖降下薬の 2 剤を 52 週間併用投与した。24 週時及び 52 週時における結果は次表のとおりであり、トホグリフロジン投与により安定した血糖コントロールが得られた。

表 併用療法長期投与試験の結果

投与前 及び 投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量		
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
全例 8.13±0.93 n=172	24 週時	-0.80±0.68 n=162	-35.0 ± 30.2 n=162
	52 週時	-0.77 ± 0.72 n=152	-31.2 ± 27.4 n=151
スルホニルウレア剤 併用 8.24 ± 0.82 n=34	24 週時	-0.83 ± 0.68 n=30	-43.4 ± 30.2 n=30
	52 週時	-0.70 ± 0.60 n=29	-31.5 ± 28.5 n=29
速効型インスリン分 泌促進薬併用 8.18 ± 0.68 n=8	24 週時	-0.62 ± 0.38 n=6	-39.5 ± 13.9 n=6
	52 週時	-0.74 ± 0.48 n=5	-33.6 ± 8.5 n=5
ビッグアナイド系薬剤 併用 7.70± 0.69 n=32	24 週時	-0.76 ± 0.47 n=31	-24.9 ± 21.0 n=31
	52 週時	-0.71 ± 0.55 n=29	-22.9 ± 17.4 n=29
チアゾリジン系薬剤 併用 8.13± 1.06 n=32	24 週時	-0.71 ± 0.80 n=32	-29.0 ± 33.2 n=32
	52 週時	-0.84 ± 0.85 n=30	-30.4 ± 28.5 n=30
α-グルコシダーゼ阻 害剤併用 8.14± 1.06 n=31	24 週時	-0.89 ± 0.73 n=29	-38.4 ± 33.6 n=29
	52 週時	-0.84 ± 0.72 n=27	-32.6 ± 31.7 n=26
DPP-4 阻害薬併用 8.38± 0.95 n=35	24 週時	-0.83 ± 0.73 n=34	-38.6 ± 31.7 n=34
	52 週時	-0.78 ± 0.88 n=32	-37.6 ± 30.5 n=32

平均値±標準偏差

また、24 週時及び 52 週時の体重変化量(平均値±標準偏差、kg)は、スルホニルウレア剤併用で-2.08±1.71 及び-1.50±2.27、速効型インスリン分泌促進薬併用で-2.53±1.77 及び-2.46±1.61、ビッグアナイド系薬剤併用で-3.07±1.78 及び-2.94±2.05、チアゾリジン系薬剤併用で-2.85±2.77 及び-2.42±2.76、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で-3.37±1.84 及び-3.03±2.34、DPP-4 阻害薬併用で-2.40±1.43 及び-2.69±2.81 であった。最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、トホグリフ

ロジンとスルホニルウレア剤併用で 14.7% (5 例/34 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用で 0% (0 例/8 例)、ビッグアナイド系薬剤併用で 0% (0 例/33 例)、チアゾリジン系薬剤併用で 3.0% (1 例/33 例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で 0% (0 例/32 例)、DPP-4 阻害薬併用で 2.9% (1 例/35 例)であった。

3. 腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験¹¹⁾

食事療法・運動療法のみ、若しくは食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬 1 剤の治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者(腎機能正常群及び中等度腎機能障害群(30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²))にトホグリフロジン 40 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した。24 週時における結果は次表のとおりであり、HbA1c (NGSP) の減少幅は腎機能正常群に比べて中等度腎機能障害患者では小さかった。

表 腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験の結果

投与前 及び 投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量	
	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
腎機能正常群 (n=12) 8.23± 0.779	-0.68[-1.24, -0.13]	-31.9 ± 31.4
中等度腎機能障害群 (n=30) 7.63± 0.984	-0.24[-0.48, 0.01]	-16.3 ± 22.0

平均値±標準偏差又は平均値[95%信頼区間]

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である(「用法・用量」の項参照)。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁾¹⁵⁾

トホグリフロジンは腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターであるナトリウム・グルコース共輸送体-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖を低下させる。

2. 薬理作用⁵⁾¹⁶⁾

(1) *in vitro* において、トホグリフロジンのヒト SGLT2 に対する阻害活性 (Ki 値: 0.0029 μmol/L) は、ヒト SGLT1 に対する阻害活性 (Ki 値: 6.0 μmol/L) の 2,100 倍強かった。一方、主要代謝物であるカルボン酸体の SGLT2 阻害活性 (IC₅₀ 値: 2.7 μmol/L) はトホグリフロジン (IC₅₀ 値: 0.0039 μmol/L) の 1/700 と弱かった。

(2) 2 型糖尿病モデル動物の ZDF ラットにトホグリフロジンを単回経口投与した結果、投与後 12 時間までの 4 時間ごとの各期間のグルコース腎排泄クリアランス値は溶媒投与群と比べて有意に高値であった。

(3) 2 型糖尿病モデル動物の GK ラットにトホグリフロジンを単回経口投与した結果、食餌負荷による血糖値の上昇を溶媒投与群に比べて有意に抑制した。

(4) 2 型糖尿病モデル動物の db/db マウスにトホグリフロジンを 4 週間反復経口投与した結果、糖化ヘモグロビン値が溶媒投与群に比べて有意に低下した。

(5) 日本人の 2 型糖尿病患者にトホグリフロジン 2.5、5、10、20、40 mg を 1 日 1 回 12 週間投与(国際共同第 II 相試験)した結果、最終投与日の 1 日累積尿糖排泄量の初回投与前からの変化量は 20mg 投与でほぼ最大になった。また、HbA1c 及び空腹時血糖が用量依存的に低下した。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である(「用法・用量」の項参照)。

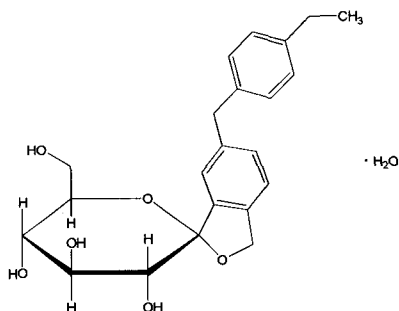
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トログリフロジン水和物 (Tofogliflozin Hydrate) (JAN)

化学名：

(1*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6-[(4-Ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro[2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triol monohydrate

構造式：



分子式：C₂₂H₂₆O₆·H₂O

分子量：404.45

融点：71～92℃

性状：白色の粉末で、吸湿性はない。N,N-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、水に溶けにくい。

【包装】

PTP：100錠、140錠、500錠

プラスチックボトル：500錠

【主要文献】

- 社内資料：第I相 食事の影響試験
- 社内資料：第I相 反復投与試験
- 社内資料：第I相 マスバランス試験 (海外)
- 社内資料：非臨床試験 薬物動態試験
- 社内資料：非臨床試験 薬理試験
- 社内資料：第I相 薬物相互作用試験 (海外)
- 社内資料：第I相 薬物相互作用試験 (1)
- 社内資料：第I相 薬物相互作用試験 (2)
- 社内資料：第I相 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験
- 社内資料：第I相 腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験 (海外)
- 社内資料：第II相 腎機能の異なる2型糖尿病患者対象24週間投与試験
- 社内資料：第II/III相 単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験
- 社内資料：第III相 単独療法長期投与試験
- 社内資料：第III相 併用療法長期投与試験
- Chao EC, Henry RR. Nat Rev Drug Discov 2010;9:551-9.
- 社内資料：第II相 2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

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

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日分を限度として投薬すること。

製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	タイサブリ点滴静注 300 mg
2	一般名	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
3	申請者名	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
4	成分・含量	1 バイアル（15 mL）中にナタリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有
5	用法・用量	通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として1回 300 mg を4週に1回1時間かけて点滴静注する。
6	効能・効果	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
7	備考	<p>・「添付文書（案）」は、別紙として添付</p> <p>本剤は、ヒト $\alpha 4$ インテグリンに特異的に結合する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、今回多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制に関する効能効果について申請したものである。</p>

201●年●月作成 (第1版)

承認番号	
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月
国際誕生	2004年11月23日

多発性硬化症治療剤

ヒト化抗 α 4インテグリン抗体
生物由来製品 劇薬・処方せん医薬品^(注)

タイサブリ®点滴静注 300 mg

TYSABRI® for I.V. Infusion
ナタリズマブ (遺伝子組換え) 製剤

【貯 法】凍結を避け、2～8°C (冷蔵庫内) で保存

【使用期限】直接容器及び外箱に表示

注) 医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症 (PML)、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合のみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること[「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]。
- PML発症のリスク因子として、抗JCウイルス (JCV) 抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗JCV抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与もPML発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること[「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]。
- 本剤の投与に際しては、PMLを示唆する徴候・症状 (片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等) の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PMLの発症の有無を確認すること。なお、PMLの発症が確認できなかったが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること[「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 進行性多巣性白質脳症 (PML) の患者又はその既往歴のある患者 [PMLが増悪又は再発するおそれがある] [「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]
- 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者 [PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある] [「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]
- 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となるおそれがある] [「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]

【組成・性状】

販 売 名		タイサブリ点滴静注300mg	
成分・分量	有効成分 1バイアル15mL中	ナタリズマブ (遺伝子組換え)	300mg
	添加物 1バイアル15mL中	リン酸二水素ナトリウム水和物	17.0 mg
		リン酸水素二ナトリウム七水和物	7.24 mg
		塩化ナトリウム	123 mg
		ポリソルベート80	3.00 mg
性状	外観	無色澄明～微白色の液剤	
	pH	5.8～6.4	
	浸透圧	268～308 mOsm/kg	

本剤は、マウス骨髄腫 (NS/O) 細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 本剤は、他の多発性硬化症治療薬で十分な効果が得られない又は忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは疾患活動性が高い場合にのみ使用すること。
- 進行型多発性硬化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。

【用法・用量】

通常、成人にはナタリズマブ (遺伝子組換え) として1回300mgを4週に1回1時間かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤による治療は単剤で行い、他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤とは併用しないこと (急性増悪の治療を目的とした短期のステロイド剤の使用を除く) [本剤の投与中及び投与中止後12週間は免疫系への相加的な抑制作用により、PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある。なお、本剤に他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤を上乗せしたときの効果の増強は検討されていない]。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 抗JCウイルス（JCV）抗体陽性の患者〔PMLの発症リスクが高いことが確認されている〕〔「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が増悪するおそれがある〕〔「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症が誘発されるおそれがある〕〔「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕
- (4) 抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる患者〔本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (5) 本剤の短期間投与後に長期間投与を中断している患者〔本剤の再投与時に過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されているため、本剤の投与開始前、投与中及び投与中止後は以下の点に注意すること〔「警告」「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」の項参照〕。
 - 1) 本剤によるPML発症のリスク因子として、抗JCウイルス（JCV）抗体陽性、免疫抑制剤による治療歴、長期間の投与が認められ、これらのすべての因子を有する患者においてPMLの発症リスクが最も高いことが報告されている。リスクとベネフィットの考慮に際しては、最新の各リスク因子保有患者別のPML発症状況（適正使用ガイド¹⁾）を確認すること。
 - 2) 抗JCV抗体陽性であることが明らかな場合を除き、投与開始前に抗JCV抗体の検査を行い、検査結果を入手してから投与を開始すること。また、抗JCV抗体陰性患者では、新規感染又は偽陰性の可能性等を考慮し、6ヵ月ごとに再検査を行うこと。
 - 3) PMLの診断に有用であるため、投与開始前及び投与中は定期的に最新のMRI画像を入手すること。
 - 4) 投与後はPMLを示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分に注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断すること。また、本剤投与中止時にPMLを示唆する所見が認められなかった患者において、投与中止後にPMLが発症したという報告があるため、本剤投与中止後少なくとも6ヵ月は、PMLを示唆する徴候・症状の発現に十分に注意すること。
 - 5) PMLを発症した本剤投与例の大半で、本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後数日から数週間以内に免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）の発症が認められている。IRISは神経症状の増悪として急速に発症することがあり、重篤な神経症状を来し、死亡に至る可能性がある。本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後はIRISの発症に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) 重篤な全身性過敏症（アナフィラキシー等）を含む過敏症があらわれることがあるので、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与開始後は患者の状態を十分に観察し、過敏症の徴候・症状（低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等）があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

臨床試験においてそれらの反応の多くは投与開始から2時間以内に発現している〔「禁忌」「重大な副作用」の項参照〕。

- (3) 本剤に対する抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる場合（6週間以上の測定間隔で2回検出）は、本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている。抗ナタリズマブ抗体の産生が疑われる場合は、持続的陽性の有無を確認し、持続的陽性が認められた場合は、本剤の投与を継続することのリスク及びベネフィットを慎重に考慮すること。また、本剤を短期間投与後に長期間休薬した患者では、再投与時に過敏症の発症リスク及び抗体産生リスクが高くなることが報告されている。再投与時はそれらのリスクを考慮し、慎重に投与すること〔「慎重投与」の項参照〕。
- (4) 本剤は、マスターセルバンク作成前のクローニング時及びセルバンクの保存時において、ウシ胎児血清を、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの調製時にウシ血液由来成分（血清アルブミン）を用いて製造されたものである。これらは、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価基準に適合している。なお、本剤の製造工程に使用されたウシ由来成分は、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。しかしながら、TSE伝播の理論的リスクを完全に否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。
- (5) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの作製時に、培地成分の一部としてヒト血液由来成分であるヒトトランスフェリンを使用しているが、本剤の製造工程で使用されておらず、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分に対して原血漿を対象とした核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びナタリズマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒトトランスフェリンの製造に米国で採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

3. 相互注意

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒性ワクチン（BCGワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等）	摂取した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
不活性ワクチン（日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等）	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	

4. 副作用

国内で実施された第Ⅱ相試験及び長期継続投与試験において、本剤を投与された90例中31例（34.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労3例（3.3%）、発熱3例（3.3%）、鼻咽

頭炎2例(2.2%)、不規則月経2例(2.2%)、湿疹2例(2.2%)、帯状疱疹2例(2.2%)、血中アルカリホスファターゼ増加2例(2.2%)、アナフィラキシー反応2例(2.2%)、好酸球増加症2例(2.2%)、マイコプラズマ感染2例(2.2%)であった。

海外で実施された第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験において、本剤を投与された886例中343例(38.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛79例(8.9%)、疲労34例(3.8%)、悪心32例(3.6%)、浮動性めまい23例(2.6%)、鼻咽頭炎20例(2.3%)、過敏症16例(1.8%)、蕁麻疹16例(1.8%)、発疹15例(1.7%)、多発性硬化症再発14例(1.6%)、上気道感染14例(1.6%)であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、特に記載のない限り、上記の主要な国内外臨床試験の結果を合算した。

(1) 重大な副作用

1) 進行性多巣性白質脳症(PML)(0.4%^{注1}) : PMLがあらわれることがあるので、本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の症状があらわれた場合は、直ちに投与を中断し、MRIによる画像診断、脳脊髄液検査等によりPML発症の有無を確認するとともに血漿交換等の適切な処置を行うこと。また、本剤投与中止後又は血漿交換による本剤除去後は免疫再構築炎症反応症候群の発症に十分注意すること[「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照]。

注1 : 頻度は承認時までに実施されたすべての海外臨床試験の結果に基づく

2) 感染症(11.9%) : 日和見感染症、ヘルペス感染を含む感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休業又は中止し、適切な処置を行うこと。海外市販後には、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている[「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照]。

3) 過敏症(3.6%) : アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等の過敏症の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと[「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項参照]。

4) 肝障害(0.2%) : 肝硬変、肝不全、脂肪肝、黄疸等の重篤な肝障害がまれにあらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの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、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	>5%	1%~5%	<1%	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、便秘	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒 ^{注2}	発熱	

感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎、尿路感染		
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、発疹	蕁麻疹	
筋骨格および結合組織障害		関節痛、四肢痛		
その他		不規則月経		好酸球増加症 ^{注3}

注2 : 主要な国内外臨床試験以外の海外臨床試験で発現した副作用を記載

注3 : 海外自発報告に基づくため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験において、臨床用量の18倍(累積曝露量換算)で、受胎能の低下及び新生児の生存率の低下(モルモット)が報告されており、臨床用量の5倍(投与量換算)で流産率の増加(サル)が報告されている。また、臨床用量の18倍(累積曝露量換算)を投与された母動物から生まれた胎児(サル)において、軽度の貧血、血小板数の減少、脾臓重量の増加、並びに脾臓の髄外造血の増加、胸腺の萎縮及び肝臓の髄外造血の減少と関連した肝臓及び胸腺重量の減少が報告されている。]

(2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。本剤の乳汁からの消失時間に関するデータは得られていないが、血漿中での消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後12週間は授乳を中止するよう指導すること。(「薬物動態」の項参照)]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は無色澄明～微白色の濃縮液である。使用前にバイアル中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。
- 2) 本剤は用時生理食塩液100mLに希釈調製し使用すること。希釈液として、生理食塩液以外は使用しないこと。
- 3) 本剤を希釈調製する時は無菌的に操作すること。
- 4) 希釈時及び希釈後に激しく振とうしないこと。
- 5) 他剤と混合しないこと。
- 6) 希釈後は直ちに投与するか、又は2~8℃の冷蔵庫で保存した場合は8時間以内に使用すること。冷蔵庫から取り出したら投与前に室温に戻すこと。凍結しないこと。

(2) 投与時

- 1) 希釈液中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。
- 2) 希釈液を約2mL/分の速度で、約1時間かけて点滴静注すること。
- 3) 急速静注又は静脈内大量投与をしないこと。
- 4) 投与終了後、生理食塩液で点滴ラインのフラッシングを行うこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 多発性硬化症（日本人における成績）

再発寛解型多発性硬化症患者を対象に本剤300mgを4週に1回、計6回点滴静注したとき、血清中ナタリズマブ濃度推移並びに1及び6回目投与後の薬物動態パラメータは図1及び表1のとおりであった。

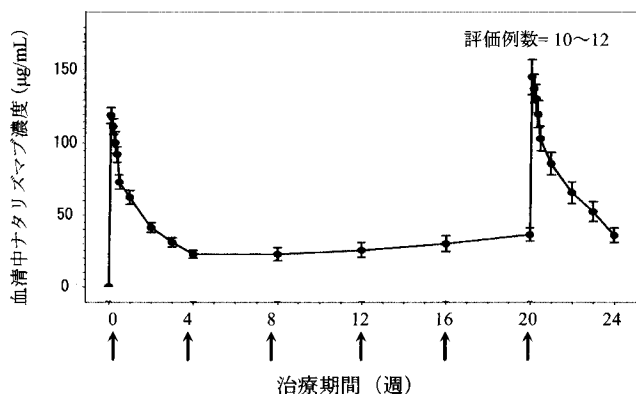


図1 日本人再発寛解型多発性硬化症患者における反復投与時の血清中ナタリズマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

矢印は本剤投与時点を示す。
2～5回目投与時についてはトラフ濃度を示す。

表1 日本人再発寛解型多発性硬化症患者における1及び6回目投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与回数	評価例数	C _{max} , µg/mL	AUC _{last} , µg·h/mL	AUC _{inf} , µg·h/mL	t _{1/2} , h	CL, mL/h	Vd, L
1	12	121 ± 22.3	32379 ± 8027	45203 ± 14152	365 ± 132	7.28 ± 2.33	3.51 ± 0.84
6	10	149 ± 37.5	48165 ± 15251		397 ± 109		3.70 ± 1.08

(2) 多発性硬化症（外国人における成績）

多発性硬化症の患者627例に本剤300 mgを4週に1回24ヵ月間点滴静注したときの平均最高血清中濃度は、抗ナタリズマブ抗体陰性患者のみを対象（517例）として48週目に測定した場合110 ± 52 µg/mLであった。定常状態時の平均トラフ濃度は、抗体陰性患者のみを対象（473～538例）として36週から試験終了時に測定した場合23～29 µg/mLであった。また、定常状態到達時間は36週と推定された。

(3) 抗ナタリズマブ抗体の影響（外国人における成績）

多発性硬化症の患者625例に本剤300mgを4週に1回24ヵ月間点滴静注したとき、20例（3%）は一時的陽性例であり、37例（6%）は持続的陽性例であった。陽性例の大多数は、投与開始後初めての測定時点である12週時に抗体が検出された。

一時的抗体陽性及び持続的抗体陽性の場合には、血清中ナタリズマブ濃度の低下が認められた。この血清中ナタリズマブ濃度の低下は、持続的陽性例では本剤投与期間をとおして認められたものの、一時的陽性例では継続しなかった（表2）。

表2 抗ナタリズマブ抗体の発現状況別の血清中ナタリズマブ濃度（µg/mL）（平均値±標準偏差）

測定時点（週）	抗体陰性患者（568例）	一時的抗体陽性患者（20例）	持続的抗体陽性患者（37例）
0	0.30±6.84	7.50±33.54	0.00±0.00
12	14.91±12.77	1.56±5.99	1.14±5.33
24	21.34±15.29	6.39±6.11	0.00±0.00
48	23.17±14.17	20.19±13.81	4.92±12.79
72	25.95±17.39	17.39±13.91	2.59±6.02
96	27.91±14.03	26.19±15.89	7.91±14.13
120	25.42±13.67	24.80±12.90	7.41±13.30

測定時期0週以外はトラフ濃度を示す。

(4) 血漿交換の影響（外国人における成績）

多発性硬化症患者12例を対象とした試験において、血漿交換を5～8日間にわたって3回実施したところ、血清中ナタリズマブ濃度は低下したが、αインテグリン受容体結合が依然として高い患者もあり、ナタリズマブの除去のためには更なる血漿交換が必要と考えられた。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験²⁾

(1) 第Ⅱ相試験

再発寛解型多発性硬化症患者（各群 47 例）（体重 38～96kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は本剤 300 mg を 4 週に 1 回 24 週間点滴静注した結果、本剤群における 24 週間の新規活動性病巣の発生率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 0.352 ± 0.565、本剤群 0.058 ± 0.075 であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった（p < 0.001、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無で層別した Mann-Whitney U 検定）。

(2) 長期投与試験

第Ⅱ相試験を完了した症例（97例）を対象に実施した継続長期投与試験において、1年間の投与における年間再発率（回/人・年、平均値 [95%信頼区間]）は、0.366 [0.233, 0.577] であった。

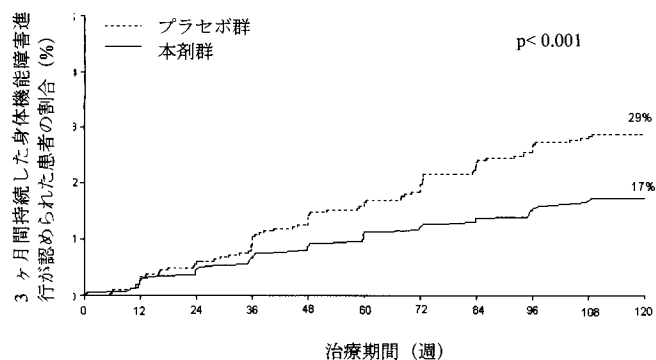
2. 外国臨床試験³⁾

第Ⅲ相試験として、外国人再発寛解型多発性硬化症患者（体重 40～145kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は本剤300 mgを4週に1回2年間点滴静注した結果、本剤群における投与1年目の年間再発率は表3のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（p < 0.001、Hochberg の方法により検定の多重性を調整）。また、2年間の投与期間中のEDSS評価に基づく3ヵ月間持続する身体的障害進行が発現するまでの時間は図2 のとおりであり、プラセボ群と比較して延長し、統計学的な有意差が認められた（ハザード比0.58、p < 0.001、Hochberg の方法により検定の多重性を調整）。

表3 投与1年目の年間再発率（有効性解析対象集団）

	評価例数	年間再発率（回/人・年）	群間比（本剤群/プラセボ群）	p 値
プラセボ群	315	0.805 [0.669, 0.969]		
本剤群	627	0.261 [0.211, 0.323]	0.325 [0.256, 0.412]	P<0.001

投与群、ベースライン時の EDSS スコア（≤3.5, >3.5）、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無及び年齢（<40 歳, ≥40 歳）を因子、試験登録前1年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95%信頼区間]。年間再発率は、各群における再発の総回数を、各群の総暴露人・年で除して算出した。



被危険者数 (at Risk 数)

プラセボ群	315	296	283	264	248	240	229	216	208	200
本剤群	627	601	582	567	546	525	517	503	490	478

図2 3か月間持続した身体機能障害進行が発現するまでの時間 (有効性解析対象集団)

【薬効薬理】

1. 作用機序⁴⁾

多発性硬化症の病巣は、Tリンパ球を含む活性化炎症細胞が血液脳関門を通過することにより形成されると考えられる。白血球の血液脳関門通過には、炎症細胞表面の $\alpha 4\beta 1$ インテグリンと血管内皮細胞表面のVCAM-1との相互作用が関与する。ナタリズマブは、ヒトインテグリン $\alpha 4$ サブユニットに特異的に結合し、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンとVCAM-1との相互作用を阻害することにより、炎症性組織への免疫細胞の動員を阻害して、多発性硬化症の病巣形成を阻止すると考えられる。また、ナタリズマブは、 $\alpha 4$ インテグリンを発現する白血球と細胞外マトリックス等との相互作用を阻害することにより、病巣で進行している炎症反応を抑制する可能性がある。

2. 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)^{5, 6, 7)}

モルモットの多発性硬化症動物モデルにおいて、ナタリズマブ又は親抗体を皮下又は心臓内投与したとき、臨床症状の発現遅延及び改善、MRI解析における浮腫及び炎症の減少並びに血液脳関門透過性の減少を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ナタリズマブ (遺伝子組換え)

Natalizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：ヒト $\alpha 4$ インテグリンに対する遺伝子組換えモノクローナル抗体である。マウス骨髄腫 (NS/O) 細胞を用いて産生される450個のアミノ酸残基からなるH鎖 ($\gamma 4$ 鎖) 2分子及び213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。

分子式： $C_{6486}H_{9992}N_{1720}O_{2036}S_{48}$ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量：146,178.16

【承認条件】

- 製造販売後、一定数の症例にかか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じること。
- 本剤の投与が、多発性硬化症の診断、治療に精通し、進行性多巣性白質脳症を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

タイサブリ点滴静注300 mg 1バイアル/箱

【主要文献】

- 1) タイサブリ®点滴静注300mg適正使用ガイド
- 2) 社内資料：国内第II相臨床試験 [101MS203]
- 3) Polman CH et al, N Engl J Med 354: 899-910 (2006)
- 4) Rudick RA et al, Expert Rev Neurother 4: 571-80 (2004)
- 5) Kent SJ et al, J Neuroimmunol 58: 1-10 (1995)
- 6) Kent SJ et al, J Magn Reson Imaging 5: 535-40 (1995)
- 7) 社内資料：モルモットEAEモデルにおける有効性 [AL078]

【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。

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社 くすり相談室
〒105-6226 東京都港区愛宕二丁目5番1号
電話：0120-560-086
受付時間 9:00~17:00
(祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで)

製造販売元

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

〒105-6226 東京都港区愛宕二丁目5番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	エフィエント錠 3.75 mg、エフィエント錠 5 mg
2	一 般 名	プラスグレル塩酸塩
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	エフィエント錠 3.75 mg 1 錠中プラスグレル塩酸塩として 4.12 mg を含有する。 (プラスグレルとして 3.75 mg) エフィエント錠 5 mg 1 錠中プラスグレル塩酸塩として 5.49 mg を含有する。 (プラスグレルとして 5 mg)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
7	備 考	本剤は ADP 受容体 P2Y ₁₂ を選択的かつ非可逆的に阻害して血小板凝集を抑制する抗血小板剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付する。

日本標準商品分類番号

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

抗血小板剤

処方せん医薬品*

	錠3.75mg	錠5mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		
国際誕生	2009年2月	

エフィエント[®]錠3.75mg エフィエント[®]錠5mg

EFIENT[®] TABLETS

プラスグレル塩酸塩錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 出血している患者(血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)[出血を助長するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者







【組成・性状】

1. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
エフィエント錠3.75mg	プラスグレル塩酸塩 4.12mg (プラスグレルとして3.75mg)	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、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄
エフィエント錠5mg	プラスグレル塩酸塩 5.49mg (プラスグレルとして5mg)	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、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
エフィエント錠3.75mg	フィルムコーティング錠(楕円形)	微赤白色	 7.3(長径) 5.1(短径)	 約3.2	 約107.5
			 8.7(長径) 4.7(短径)	 約2.9	 約107.5

【効能・効果】

経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患
急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。
冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与を控えること。

【用法・用量】

通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして20mgを1日1回経口投与し、その後、維持用量として1日1回3.75mgを経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. アスピリン(81~100mg/日、なお初回負荷投与では324mgまで)と併用すること。
2. ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
3. PCI施行前に本剤3.75mgを5日間程度投与されている場合、初回負荷投与(投与開始日に20mgを投与すること)は必須ではない。(本剤による血小板凝集抑制作用は5日間で定常状態に達することが想定される。)
4. 空腹時の投与は避けることが望ましい(初回負荷投与を除く)。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 出血傾向及びその素因のある患者(頭蓋内出血の既往のある患者)[出血を生じるおそれがある。]
 - (2) 高度の肝機能障害のある患者[凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。]
 - (3) 高度の腎機能障害のある患者[出血の危険性が增大するおそれがある。]
 - (4) 高血圧が持続している患者(「重要な基本的注意」の項参照)
 - (5) 高齢者[出血の危険性が增大するおそれがある(「高齢者への投与」の項参照)。]
 - (6) 低体重の患者[出血の危険性が增大するおそれがある。なお、体重50kg以下の患者では、年齢、腎機能等の他の出血リスク因子及び血栓性イベントの発現リスクを評価した上で、必要に応じて維持用量1日1回2.5mgへの減量も考慮すること(「臨床成績」の項参照)。]
 - (7) 脳梗塞又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者[海外臨床試験で、初回負荷用量60mg、維持用量10mg/日投与でアスピリンと併用した場合に、出血の危険性が増大したとの報告がある。]
注)本剤の承認用量は初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日である。
 - (8) 他のチエノピリジン系薬剤(クロピドグレル等)に対し過敏症の既往歴のある患者[本剤投与後に血管浮腫を含む過敏症の発現が報告されている。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 初回負荷投与及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。
- (2) 冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、本剤の血小板凝集抑制作用による出血のリスクが高まるので、穿刺部位等からの出血に十分注意すること。[非ST上昇心筋梗塞患者を対象とした海外臨床試験(ACCOAST試験¹⁾)において、初回負荷用量60mgをPCI施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前(平均約4時間前)に30mg及びPCI施行時に30mgと分割投与した場合に、さらなる有効性は認められずPCI施行に関連した重大な出血リスクが増大したとの報告がある。]
注)本剤の承認用量は初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日である。

- (3) 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい(「臨床成績」の項参照)。なお、十分な休薬期間を設けることができない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。
- (4) 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。
- (5) 経口抗凝固剤、アスピリン及び本剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるので十分注意すること。
- (6) 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合には、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること(「副作用」の項参照)。
- (7) 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。また、他院(他科)を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。
- (8) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること(「副作用」の項参照)。

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
抗凝固剤 ワルファリン、ヘパリン、 エドキサバン等 血小板凝集抑制作用 を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、 アルテプラザーゼ等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
非ステロイド性消炎 鎮痛剤 ロキソプロフェン、 ナプロキセン等		

4. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例1,055例中487例(46.2%)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、皮下出血109例(10.3%)、鼻出血72例(6.8%)、血尿58例(5.5%)、血管穿刺部位血腫44例(4.2%)及び皮下血腫41例(3.9%)等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用

- 出血：頭蓋内出血(初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)、消化管出血、心嚢内出血等の出血(1.2%)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。
- 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明^{注)})：TTP(初期症状：倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等)が認められた場合には、直ちに投与を中止し、血液検査(網赤血球、破碎赤血球の同定を含む)を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。
- 過敏症(頻度不明^{注)})：血管浮腫を含む過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類案)

他の抗血小板剤で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 肝機能障害、黄疸
- 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症

(3) その他の副作用

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

	1%以上	0.1~1%未満
血液	貧血	血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少
出血傾向	皮下出血(10.3%)、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、処置による出血、歯肉出血、便潜血、結膜出血、痔出血、創傷出血	咯血、胃腸出血、網膜出血、出血、上部消化管出血、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、紫斑、硝子体出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、点状出血、血管偽動脈瘤
肝臓	肝機能障害	γ-GTP上昇、ALP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇
腎臓		腎機能障害
精神神経系		浮動性めまい
消化器		下痢、便秘、悪心・嘔吐、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部不快感、胃炎
過敏症	発疹	紅斑
その他		尿酸上昇、末梢性浮腫、背部痛、血管穿刺部位腫脹、血中甲状腺刺激ホルモン増加、狭心症

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児への移行が認められている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、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

本剤の過量投与により出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を行うこと。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

9. 適用上の注意

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

マウスに2年間経口投与した試験で、雄マウスの300mg/kg/日以上、雌マウスの100mg/kg/日以上の投与群で、肝腫瘍の発現増加が認められている。一方、ラットに2年間経口投与した試験では腫瘍の発生は認められていない。

【薬物動態】

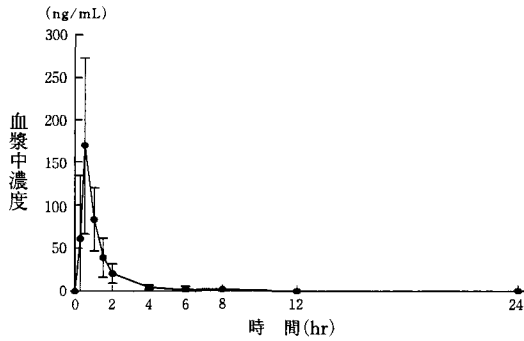
1. 血漿中濃度

プラスグレルは経口投与後に速やかに代謝されるため、血漿中に本剤の未変化体は検出されず、活性代謝物R-138727の血漿中濃度を測定した。

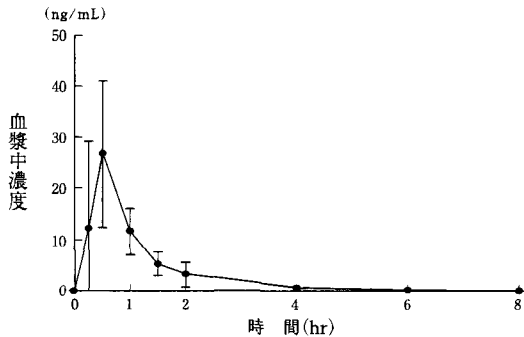
(1) 健康成人²⁾

健康成人に、投与1日目にプラスグレル20mg及び投与2~7日目にプラスグレル3.75mgを1日1回経口投与したときの活性代謝物R-138727の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。

20mg投与時(投与1日目)の活性代謝物R-138727の血漿中濃度推移



3.75mg投与時(投与7日目)の活性代謝物R-138727の血漿中濃度推移



活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg (投与1日目)	23	177.1±96.3	0.6±0.2	185.1±66.5	4.9±5.8
3.75mg (投与7日目)	23	29.2±15.5	0.6±0.4	26.3±9.2	0.9±0.4

mean ± SD

(2) 腎機能障害患者³⁾

中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30~50mL/min)にプラスグレル60mgを単回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、健康成人と比較して差は認められなかった。透析を必要とする末期腎機能障害患者では、健康成人と比較して活性代謝物R-138727のAUCが約31~47%及びC_{max}が約20~52%低下した。(外国人データ)

(3) 肝機能障害患者⁴⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)に、投与1日目にプラスグレル60mg及び投与2~6日目にプラスグレル10mgを1日1回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、健康成人と比較して差は認められなかった。(外国人データ)

(4) 高齢者²⁾

高齢者(75歳以上)に、投与1日目にプラスグレル20mg及び投与2~7日目にプラスグレル3.75mgを1日1回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、非高齢者と比較して差は認められなかった。

2. 分布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-プラスグレルを単回経口投与した場合、組織中放射能濃度は多くの組織で投与1時間後に最高値を示し、胃、小腸、肝臓、腎臓及び膀胱では血液中よりも高い放射能濃度を認めた。これらに加え、投与72時間後では甲状腺及び大動脈でも血液中よりも高い放射能濃度を認めた。その他の組織では、血液中と同程度かそれ以下であった。また、反復投与した場合、投与14日目には組織への分布がほぼ定常状態に達した。

3. 代謝

経口投与されたプラスグレル塩酸塩は、小腸細胞でヒトカルボキシエステラーゼにより速やかにR-95913に代謝され、さらに小腸及び肝臓の薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)により代謝され、活性代謝物であるR-138727が生成する。*in vitro*試験からR-138727への代謝には、CYP3A及びCYP2B6が主たる酵素として関与することが示唆されている。

4. 排泄

健康成人男性に¹⁴C-プラスグレル15mgを単回経口投与した場合、投与240時間以内に放射能の累積排泄率は95%以上に達し、放射能の約68%が尿中から、約27%が糞中から排泄された。(外国人データ)

5. 食事の影響

健康成人男性にプラスグレル20mgを単回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、空腹時では食後投与と比較してC_{max}が約3.3倍に増加したが、AUCに顕著な差は認められなかった。

6. 薬物相互作用

プラスグレル塩酸塩とCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールを併用投与した場合の活性代謝物R-138727の薬物動態は、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較してC_{max}が初回負荷用量(60mg)投与時で約46%及び維持用量(15mg)投与時で約34%低下したが、AUC_{0-24h}への影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制率(20μM ADP惹起)は初回負荷用量及び維持用量投与時のいずれもケトコナゾールの併用による影響を受けなかった。CYP3A4の誘導剤であるリファンピシンの前投与は、R-138727の曝露に影響を及ぼさなかった。

プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと併用した場合及びH₂受容体拮抗剤であるラニチジンと併用した場合、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較してR-138727のC_{max}がプラスグレル60mg投与時で約14~29%低下したが、AUCへの影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制作用(血小板活性化の抑制)は併用による影響を受けなかった^{5,6)}。(外国人データ)

注)本剤の承認用量は初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日である。

【臨床成績】

1. 国内臨床成績

(1) 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)⁷⁾

PCIが適用される予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)患者1,385例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における投与24週後までの主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった。

PCI適用予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)患者における投与24週後までの主要心血管イベント^{a)}の発現率(国内第Ⅲ相臨床試験)

	プラスグレル群 ^{b)}	クロビドグレル群 ^{c)}	ハザード比 (95%信頼区間)
発現率(例数)	9.3%(64/685)	11.8%(80/678)	0.773(0.557,1.074)

a) 心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント

b) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日

c) アスピリン81~100mg/日を併用し、クロビドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日

冠動脈バイパス術(CABG)に関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル群で5.7%(39/685例)、クロビドグレル群で4.3%(29/678例)であった。このうち、PCIの合併症の発現率は、プラスグレル群で2.8%(19/685例)、クロビドグレル群で1.8%(12/678例)であった。

CABGに関連しない、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群で9.6%(66/685例)、クロビドグレル群で9.6%(65/678例)であった。なお、投与終了後14日以内にCABGが施行された患者での、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血は、プラスグレル群で10例中9例に、クロビドグレル群で9例中7例に発現した。

なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。

(2) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞⁸⁾

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者774例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における投与24週後までの主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった。

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者における投与24週後までの主要心血管イベント^{a)}の発現率(国内第Ⅲ相臨床試験)

	プラスグレル群 ^{b)}	クロビドグレル群 ^{c,d)}
発現率(例数)	4.1%(15/370)	6.7%(25/372)

a) 心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント

b) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日又は初回負荷投与せずに維持用量3.75mg/日

c) アスピリン81~100mg/日を併用し、クロビドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日又は初回負荷投与せずに維持用量75mg/日

d) 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

CABGに関連しない、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群で5.4%(20/370例)、クロビドグレル群で6.2%(23/372例)であった。なお、投与終了後14日以内にCABGが施行された患者での、大出血、小出血及び

臨床的に重要な出血は、プラスグレル群で3例中3例に、クロビドグレル群で1例中1例に発現した。なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。

また、国内第Ⅱ相臨床試験における高齢(75歳以上)又は低体重(50kg以下)の患者での投与12週後までの主要心血管イベント(全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、再入院を要する心筋虚血及び血行再建術の複合エンドポイント)の発現率は、プラスグレル25mg群^{a)}で5.4%(2/37例)、プラスグレル3.75mg群^{b)}で10.8%(4/37例)、クロビドグレル群^{c,d)}で11.1%(4/36例)であった。

CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル25mg群で0%(0/37例)、プラスグレル3.75mg群で2.7%(1/37例)、クロビドグレル群で2.8%(1/36例)であった。

- a) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量2.5mg/日
 b) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日
 c) アスピリン81~100mg/日を併用し、クロビドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日
 d) 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

2. 海外臨床成績⁹⁾

PCIが適用される予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)患者13,619例を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験における主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった。

PCI適用予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)患者における主要心血管イベント^{a)}の発現率(海外第Ⅲ相臨床試験)

	発現率(例数)		ハザード比 (95%信頼区間)	p値 ^{d)}
	プラスグレル群 ^{b)}	クロビドグレル群 ^{c)}		
急性冠症候群全体	9.44%(643/6,813) 11.49%(781/6,795)		0.812 (0.732,0.902)	p<0.001
不安定狭心症、 非ST上昇心筋梗塞	9.30%(469/5,044) 11.23%(565/5,030)		0.820 (0.726,0.927)	p=0.002
ST上昇心筋梗塞	9.84%(174/1,769) 12.24%(216/1,765)		0.739 (0.649,0.968)	p=0.019

- a) 心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の複合エンドポイント
 b) アスピリン75~325mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量60mg、維持用量10mg/日を6~15ヵ月間投与した。
 c) アスピリン75~325mg/日を併用し、クロビドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日を6~15ヵ月間投与した。
 d) Gehan-Wilcoxon検定。最初に不安定狭心症/非ST上昇心筋梗塞患者を対象とした解析を実施し、プラスグレルの優越性が検証された場合に、ST上昇心筋梗塞患者を含めたすべての急性冠症候群患者を対象とした解析を実施することとした。

CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル群で4.5%(303/6,741例)、クロビドグレル群で3.4%(231/6,716例)であった。なお、CABGが施行された患者での大出血の発現率は、プラスグレル群で11.3%(24/213例)、クロビドグレル群で3.6%(8/224例)であった。

注)本剤の承認用量は初回負荷用量20mg、維持用量3.75mg/日である。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁰⁻¹³⁾

プラスグレル塩酸塩はプロドラッグであり、生体内で活性代謝物に変換された後、血小板膜上のADP受容体P2Y₁₂を選択的かつ非可逆的に阻害することで血小板凝集を抑制する。

2. 抗血小板作用^{2,10,13,14)}

各種実験動物(ラット、イヌ、サル)に経口投与したプラスグレルは、ADPにより惹起される血小板凝集を抑制した。

健康成人23例に初回負荷用量としてプラスグレル20mgを初日に投与し、翌日から維持用量3.75mg/日を6日間投与したとき、血小板凝集抑制作用は、初回負荷投与1時間後から速やかに発現した。20mgの初回負荷用量により、血小板凝集抑制率は、初回負荷投与1時間後に34%、8時間後に最高値52%を示し、維持用量投与期間中はほぼ同様な値で推移した。

3. 抗血栓作用^{10,14)}

ラット動静脈シャント血栓モデル及び電気刺激による動脈血栓モデルにおいて、プラスグレルは経口投与により、用量に依存して血栓形成を抑制した。ラット動静脈シャント血栓モデルにおけるプラスグレルの抗血栓作用は、アスピリンとの併用により増強された。

4. 病態モデルにおける作用^{13,15)}

ラット心筋梗塞モデルにおいて、プラスグレル塩酸塩を経口投与すると、心筋梗塞サイズが減少した。プラスグレルは経口投与により、ラット血栓性及び塞栓性脳梗塞モデルにおいて脳梗塞サイズを減少させ、ラット末梢動脈閉塞症モデルにおいて下肢の病変進行を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

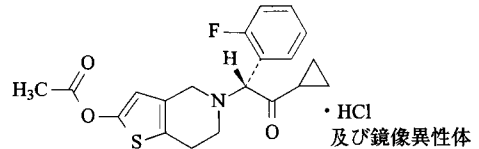
一般名：プラスグレル塩酸塩(Prasugrel Hydrochloride)

化学名：5-[(1*R,S*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride

分子式：C₂₀H₂₀FNO₃S · HCl

分子量：409.90

構造式：



性状：白色～帯褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、N, N-ジメチルホルムアミド及びエタノール(99.5)にやや溶けにくい。

わずかに吸湿性である。

融点：178~179℃(分解)

分配係数：log D(HPLC法)；3.23(pH4.5)

【包装】

エフィエント錠3.75mg

(瓶) 100錠 500錠

(PTP) 100錠 140錠 500錠 700錠

(14錠×10)

(14錠×50)

エフィエント錠5mg

(PTP) 100錠

【主要文献】

- Gilles M, et al. : N Engl J Med. 2013;369(11) :999-1010
- 社内資料：後期高齢者と非高齢者との薬物動態及び薬力学比較試験
- Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009;34(5) :585-594
- Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009;34(5) :575-583
- Small DS, et al. : J Clin Pharmacol. 2008;48(4) :475-484
- Small DS, et al. : Curr Med Res Opin. 2008;24(8) :2251-2257
- 社内資料：経皮的冠動脈インターベンションを施行予定の急性冠症候群患者におけるクロビドグレル硫酸塩を対照とした二重盲検比較試験
- 社内資料：待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者におけるクロビドグレル硫酸塩を参照薬とした二重盲検比較試験
- Wiviott SD, et al. : N Engl J Med. 2007;357(20) :2001-2015
- Niitsu Y, et al. : Semin Thromb Hemost. 2005;31(2) :184-194
- Hasegawa M, et al. : Thromb Haemost. 2005;94(3) :593-598
- Sugidachi A, et al. : J Thromb Haemost. 2007;7(7) :1545-1551
- Sugidachi A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2011;58(3) :329-334
- Niitsu Y, et al. : Eur J Pharmacol. 2008;579(1-3) :276-282
- Ogawa T, et al. : Eur J Pharmacol. 2009;612(1-3) :29-34

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-189-132

製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

技術提携

UBE / 宇部興産株式会社

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	ロンサーフ配合錠 T15, ロンサーフ配合錠 T20																				
2	一般名	トリフルリジン・チピラシル塩酸塩																				
3	申請者名	大鵬薬品工業株式会社																				
4	成分・含量	ロンサーフ配合錠 T15 (1錠中 トリフルリジン 15 mg 及びチピラシル塩酸塩 7.065 mg 含有) ロンサーフ配合錠 T20 (1錠中 トリフルリジン 20 mg 及びチピラシル塩酸塩 9.42 mg 含有)																				
5	用法・用量	<p>通常, 成人には初回投与量 (1 回量) を体表面積に合わせて次の基準量とし (トリフルリジンとして約 35 mg/m²/回), 朝食後及び夕食後の 1 日 2 回, 5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬する. これを 2 回繰り返したのち 14 日間休薬する. これを 1 コースとして投与を繰り返す. なお, 患者の状態により適宜減量する.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体 表 面 積(m²)</th> <th>初回基準量 (トリフルリジン相当量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.07 未満</td> <td>35 mg/回 (70 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.07 以上~1.23 未満</td> <td>40 mg/回 (80 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.23 以上~1.38 未満</td> <td>45 mg/回 (90 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.38 以上~1.53 未満</td> <td>50 mg/回 (100 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.53 以上~1.69 未満</td> <td>55 mg/回 (110 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.69 以上~1.84 未満</td> <td>60 mg/回 (120 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.84 以上~1.99 未満</td> <td>65 mg/回 (130 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.99 以上~2.15 未満</td> <td>70 mg/回 (140 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>2.15 以上</td> <td>75 mg/回 (150 mg/日)</td> </tr> </tbody> </table>	体 表 面 積(m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)	1.07 未満	35 mg/回 (70 mg/日)	1.07 以上~1.23 未満	40 mg/回 (80 mg/日)	1.23 以上~1.38 未満	45 mg/回 (90 mg/日)	1.38 以上~1.53 未満	50 mg/回 (100 mg/日)	1.53 以上~1.69 未満	55 mg/回 (110 mg/日)	1.69 以上~1.84 未満	60 mg/回 (120 mg/日)	1.84 以上~1.99 未満	65 mg/回 (130 mg/日)	1.99 以上~2.15 未満	70 mg/回 (140 mg/日)	2.15 以上	75 mg/回 (150 mg/日)
体 表 面 積(m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)																					
1.07 未満	35 mg/回 (70 mg/日)																					
1.07 以上~1.23 未満	40 mg/回 (80 mg/日)																					
1.23 以上~1.38 未満	45 mg/回 (90 mg/日)																					
1.38 以上~1.53 未満	50 mg/回 (100 mg/日)																					
1.53 以上~1.69 未満	55 mg/回 (110 mg/日)																					
1.69 以上~1.84 未満	60 mg/回 (120 mg/日)																					
1.84 以上~1.99 未満	65 mg/回 (130 mg/日)																					
1.99 以上~2.15 未満	70 mg/回 (140 mg/日)																					
2.15 以上	75 mg/回 (150 mg/日)																					
6	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)																				
7	備考	<p>・添付文書 (案) は, 別紙として添付.</p> <p>本剤は, ヌクレオシド系抗癌剤であり, トリフルリジンとチピラシル塩酸塩をモル比 1:0.5 に配合した経口剤である.</p>																				

貯 法：室温保存，気密容器
使用期限：30 箇月(外箱に表示)

	ロンサーフ 配合錠 T15	ロンサーフ 配合錠 T20
承認番号	●	●
薬価収載	●	●
販売開始	●	●
国際誕生	●	●

抗悪性腫瘍剤

劇薬，処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ロンサーフ配合錠 T15 ロンサーフ配合錠 T20

Lonsurf combination tablet T15・T20
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠

【 警 告 】

1. 本剤を含むがん化学療法は、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本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフル・ウラシル療法等）、抗真菌剤フルシトシン又は葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサート及びベメトレキサドナトリウム水和物）との併用により、重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがあるので注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」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篤な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	ロンサーフ配合錠 T15			ロンサーフ配合錠 T20		
成分・含量	1錠中 トリフルリジン 15 mg チピラシル塩酸塩 7.065 mg			1錠中 トリフルリジン 20 mg チピラシル塩酸塩 9.42 mg		
添加物	乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ヒプロメロース，ステアリン酸，マクロゴール6000，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム			乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ヒプロメロース，ステアリン酸，マクロゴール6000，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，三二酸化鉄		
性状	白色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。			淡赤色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
大きさ・重	直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
	7.1	2.7	122.7	7.6	3.2	163.6

【 効 能 ・ 効 果 】

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 検証的な試験成績は得られていない。
2. 本剤の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【 用 法 ・ 用 量 】

通常，成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて次の基準量とし(トリフルリジンとして約 35 mg/m²/回)，朝食後及び夕食後の1日2回，5日間連続経口投与したのち2日間休薬する。これを2回繰り返したのち14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

なお，患者の状態により適宜減量する。

体表面積(m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)
1.07 未満	35 mg/回 (70 mg/日)
1.07 以上～1.23 未満	40 mg/回 (80 mg/日)
1.23 以上～1.38 未満	45 mg/回 (90 mg/日)
1.38 以上～1.53 未満	50 mg/回 (100 mg/日)
1.53 以上～1.69 未満	55 mg/回 (110 mg/日)
1.69 以上～1.84 未満	60 mg/回 (120 mg/日)
1.84 以上～1.99 未満	65 mg/回 (130 mg/日)
1.99 以上～2.15 未満	70 mg/回 (140 mg/日)
2.15 以上	75 mg/回 (150 mg/日)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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。
2. 空腹時に本剤を投与した場合，食後投与と比較してトリフルリジン(FTD)のC_{max}の上昇が認められることから，空腹時投与を避けること(「薬物動態」の項参照)。
3. 本剤の投与にあたっては，以下の基準を参考に必要に応じて，減量又は休薬すること。

(1)各コース開始時，「投与開始基準」を満たさない場合は本剤を投与しない。また，「休薬基準」に該当する有害事象が発現した場合は本剤を休薬し，「投与再開基準」まで回復を待って投与を再開する。

	投与開始基準 投与再開基準	休薬基準
血色素量	8.0 g/dL 以上	7.0 g/dL 未満
好中球数	1,500 /mm ³ 以上	1,000 /mm ³ 未満
血小板数	75,000 /mm ³ 以上	50,000 /mm ³ 未満
総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下	2.0 mg/dL を超える
AST(GOT), ALT(GPT)	施設基準値上限の2.5倍(肝転移症例では5倍)以下	施設基準値上限の2.5倍(肝転移症例では5倍)を超える
クレアチニン	1.5 mg/dL 以下	1.5 mg/dL を超える
末梢神経障害	Grade 2 以下	Grade 3 以上
非血液毒性	Grade 1 以下(脱毛，味覚異常，色素沈着，原疾患に伴う症状は除く)	Grade 3 以上

(GradeはCTCAE v3.0に基づく。)

- (2)前コース(休薬期間を含む)中に，「減量基準」に該当する有害事象が発現した場合には，本剤の投与再開時において，コース単位で1日単位量として10mg/日単位で減量する。ただし，最低投与量は30mg/日までとする。

減量基準	
好中球数	500 /mm ³ 未満
血小板数	50,000 /mm ³ 未満

4. 本剤 50mg/日 を投与する場合は，朝食後に 20mg を，夕食後に 30mg を投与する。

【 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)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- (2)感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- (3)腎機能障害のある患者[骨髄抑制等の副作用が強くなるおそれがある。]
- (4)中等度及び重度の肝機能障害のある患者[使用経験がない。]
- (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)本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2)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。

3.相互作用

In vitro 試験で、トリフルリジン(FTD)はラット濃縮型ヌクレオシドトランスポーターCNT1の基質、チピラシル塩酸塩(TPI)はヒト有機カチオントランスポーターOCT2の基質であることが示された。

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
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (カベシタピン、テガフル、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、テガフル・ウラシル配合剤、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤) ホリナート・テガフル・ウラシル療法 レボホリナート・フルオロウラシル療法 抗真菌剤フルシトシン 薬酸代謝拮抗剤 (メトトレキサート、ペメトトレキサードナトリウム水和物)	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	チミジル酸合成酵素阻害作用を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の併用により、トリフルリジン(FTD)のDNA取り込みが増加する可能性がある。 本剤中のチピラシル塩酸塩(TPI)がチミジンホスホリラーゼ(TPase)を阻害することにより、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	骨髄抑制、消化管障害等が増強することがある。患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	骨髄抑制、消化管障害等が相互に増強される。

4.副作用

国内臨床試験における副作用発現率は96.6% (115/119例)であった。主な副作用は、白血球減少76.5% (91例)、好中球減少73.1% (87例)、ヘモグロビン減少63.9% (76例)、悪心63.0% (75例)、食欲減退55.5% (66例)、疲労52.9% (63例)、血小板減少41.2% (49例)、リンパ球減少33.6% (40例)、下痢33.6% (40例)、赤血球減少31.9% (38例)、嘔吐28.6% (34例)、ヘマトクリット減少28.6% (34例)、血中ビリルビン増加19.3% (23例)、感染症15.1% (18例)、口内炎15.1% (18例)であった(承認時)。

(1)重大な副作用

- 1)骨髄抑制：白血球減少(76.5%)、好中球減少(73.1%)、リンパ球減少(33.6%)、貧血(63.9%)、血小板減少(41.2%)、発熱性好中球減少症(4.2%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に

観察し、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。

- 2)感染症(15.1%)：敗血症(0.8%)、肺炎(2.5%)等の感染症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。
- 3)間質性肺疾患(頻度不明)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度	10%以上	5~10%未満	5%未満
消化器		下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、口内炎	腹痛	便秘、イレウス
全身症状		疲労	発熱	浮腫、脱水
肝胆道系		血中アルブミン減少、血中ビリルビン増加		
腎臓		尿中蛋白陽性		
感染症			インフルエンザ様疾患	
循環器				心房細動、心房粗動、心筋虚血
精神神経			頭痛	めまい、末梢性感覚障害
筋骨格系				筋肉痛
皮膚皮下組織			皮疹	脱毛症、手足症候群、痒痒症
その他		体重減少	血中ナトリウム減少	鼻出血、尿糖陽性

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、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で胎児への影響(胎児発育抑制及び胚致死作用)及び催奇形性が報告されている。]
- (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中移行が報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。動物実験(ラット)で終生成長する切歯への影響が報告されている。]

8.過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法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

- (1)本剤に含まれるトリフルリジン(FTD)はヌクレオシド系抗腫瘍剤であり、抗ウイルス薬のうちチミジン誘導体(ジドブジン、サニルブジン等)と同様の活性化経路を有しており、本剤と他のチミジン誘導体を併用した場合、両剤の効果が減弱される可能性が考えられる。
- (2)遺伝毒性に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、陽性の結果が報告されている。
- (3)ラットに反復投与した場合に、黄体数の増加が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{1,2)}

(1) 日本人固形癌患者に本剤を 15~35 mg/m²/回の用量で 1 日 2 回(朝・夕食後) 5 日間連続経口投与した後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返したときの FTD 及び TPI の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図表に示す。血漿中 FTD 濃度は反復投与により増加し、単回投与時と比較して C_{max} は 1.4 倍、AUC は 2.6 倍に増加したが、血漿中 TPI 濃度に蓄積は認められなかった。15~35 mg/m²/回の用量範囲で FTD 及び TPI の C_{max} 及び AUC_{0-10 hr} は概ね用量に応じて増加した。¹⁾

本剤を 15~35 mg/m²/回で単回投与及び 1 日 2 回反復投与したときの午前投与後の血漿中 FTD の薬物動態パラメータ

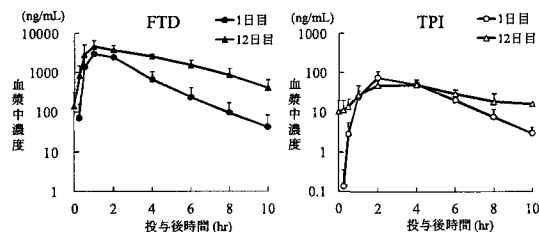
用量 (mg/m ² /回)	日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10 hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
15	1	6	1009±491	1.7±1.3	2037±773	1.39±0.38 ^{a)}
	12	6	1205±421	1.6±0.7	5478±2849	2.44±1.57
20	1	3	1840±737	1.2±0.8	4347±535	1.17±0.15
	12	3	2747±610	1.7±0.6	9994±2109	1.52±0.34
25	1	3	2450±1021	1.5±0.9	4281±1380	1.49±0.59
	12	3	2757±1173	1.3±0.6	8656 ^{b)}	1.96±0.10
30	1	3	3677±1459	1.2±0.8	8229±1441	1.88±0.73
	12	3	5437±1685	1.3±0.6	23672±7844	2.33±1.26
35	1	6	3338±767	1.3±0.5	8678±1786 ^{a)}	1.41±0.38
	12	6	4752±1697	1.9±1.6	20950±2237	1.97±0.51

平均値±標準偏差, a) n=5, b) n=2

本剤を 15~35 mg/m²/回で単回投与及び 1 日 2 回反復投与したときの午前投与後の血漿中 TPI の薬物動態パラメータ

用量 (mg/m ² /回)	日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10 hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
15	1	6	25.8±14.7	2.6±1.6	117±84	2.27±0.74
	12	6	44.1±51.8	2.8±1.5	234±283	2.89±0.83
20	1	3	43.1±6.5	1.7±0.6	166±29	1.53±0.17
	12	3	41.8±14.7	2.7±1.2	161±41	1.82±0.18
25	1	3	54.2±28.5	1.7±0.6	214±79	1.78±0.27
	12	3	50.2±13.1	2.7±1.2	300 ^{b)}	4.01±3.57
30	1	3	136±77	2.7±1.2	521±338	1.66±0.37
	12	3	99.6±43.8	2.7±1.2	447±278	2.21±0.62
35	1	6	76.6±32.1	2.3±0.8	281±99 ^{a)}	1.67±0.22
	12	6	70.0±43.4	2.3±0.8	317±182	2.37±0.93

平均値±標準偏差, a) n=5, b) n=2



本剤を 35 mg/m²/回で単回投与及び 1 日 2 回反復投与したときの午前投与後の血漿中 FTD 及び TPI 濃度推移

平均値±標準偏差 (n=6)

(2) 食事の影響: 日本人固形癌患者(14 例)に本剤を 35 mg/m²/回で食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して FTD の AUC は変化しなかったが、FTD の C_{max}、TPI の C_{max} 及び AUC は食事によりそれぞれ 61%、56%及び 56%に低下した。²⁾

2. 分布

In vitro 試験において FTD のヒト血漿蛋白結合率は 96.7~97.3%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった。TPI の蛋白結合率は 1.3~7.1%であった。*In vitro* 試験で、FTD はラット rCNT1 の基質であることが示された。

3. 代謝

FTD はチミジンホスホリラーゼ(TPase)によりトリフルオロチミン(FTY)に代謝され、更に 5-カルボキシウラシルに代謝される。ヒト血漿及び尿中で TPI の代謝物はほとんど認められなかった。

4. 排泄¹⁾

日本人固形癌患者 21 例を対象に、本剤を 15~35 mg/m²/回の用量で単回投与したときの FTD 及び TPI の投与後 10 時間ま

での尿中排泄率はいずれの用量においても概ね一定であり、それぞれ 0.963~7.64%及び 19.0~22.9%であった。FTY の尿中排泄率は FTD の用量の 11.9~27.2%であり、FTD は主に FTY に代謝され尿中に排泄された。*In vitro* 試験で、TPI はヒト OCT2 の基質であることが示された。

【臨床成績】

進行又は再発結腸・直腸癌を対象とした臨床第II相試験³⁾

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン及びオキサリプラチンを含む前治療2レジメン以上^{注1)}の進行又は再発結腸・直腸癌(本剤112例、プラセボ57例)を対象に、全生存期間を主要評価項目とし、本剤のプラセボ投与に対する優越性の検討を目的とした第II相比較試験を実施した。その結果、全生存期間において、本剤のプラセボ投与に対する優越性が確認された。本剤投与群における全生存期間の中央値は9.0ヶ月であった。

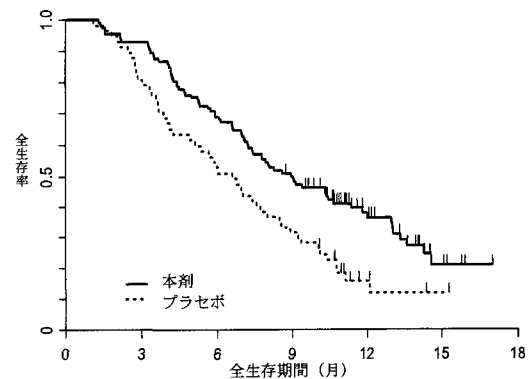
全生存期間の結果

治療群	症例数	全生存期間 中央値(月) (95%信頼区間)	P 値(片側) 注2)	ハザード比 ^{注3)} (95%信頼区間)
本剤	112	9.0 (7.3, 11.3)	0.0005	0.56 (0.39, 0.81)
プラセボ	57	6.6 (4.9, 8.0)		

注1) KRAS 遺伝子が野生型の患者の 90%以上は、抗 EGFR モノクローナル抗体製剤の前治療歴を有していた。

注2) ECOG performance status (0, 1 又は 2)を層とした層別 log-rank 検定の片側 P 値として算出した。有意水準は片側 0.10 であった。(両側 P 値は 0.0011³⁾)

注3) ECOG performance status (0, 1 又は 2)を層とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。



	112	104	77	55	23	6
本剤	112	104	77	55	23	6
プラセボ	57	46	31	18	4	1

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{4,5)}

ヒト結腸・直腸癌由来 COL-1細胞株及びHCT-116細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本剤は腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株を腹腔内移植したヌードマウスにおいて、本剤は延命効果を示した。

2. 作用機序⁶⁻⁸⁾

ヒト腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DNAに取り込まれたFTDの量と腫瘍増殖抑制効果が相関したことから、本剤の腫瘍増殖抑制効果はFTDに基づき、また、DNAにFTDが取り込まれることによって腫瘍増殖抑制効果が発揮されると推測される。

また、サルにFTDを単独で経口投与した場合、血中にFTDはほとんど認められないが、FTDの分解酵素であるTPaseを阻害するTPIを併用することによりFTDの血中濃度が維持された。

【有効成分に関する理化学的知見】

成分名	トリフルリジン	チピラシル塩酸塩
構造式		
一般名	トリフルリジン (Trifluridine)	チピラシル塩酸塩 (Tipiracil Hydrochloride)
化学名	2'-Deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine	5-Chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione monohydrochloride
分子式	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₅	C ₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ ·HCl
分子量	296.20	279.12
融点	約 182°C(分解)	約 241°C(分解)
性状	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 メタノールに溶けやすく、水及びエタノール(99.5)にやや溶けやすい。	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水にやや溶けやすく、メタノール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。

【承認条件】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性の検証を目的として実施中の第III相試験について、その評価を行うために当該試験終了後速やかにその結果を提出すること。

【包装】

ロンサーフ配合錠 T15

PTP包装：20錠(10錠×2)、60錠(10錠×2×3)

ロンサーフ配合錠 T20

PTP包装：20錠(10錠×2)、60錠(10錠×2×3)

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1) Doi, T. et al. : Br. J. Cancer, **107**, 429 (2012)
- 2) TAS-102 の食事の影響に関する臨床薬理試験, 社内資料, 研究報告書 No.447 (2013)
- 3) Yoshino, T. et al. : Lancet Oncol., **13**, 993 (2012)
- 4) ヒト大腸癌由来株 COL-1 及び HCT-116 のヌードマウス皮下移植モデルに対する TAS-102 の抗腫瘍効果「11TA01 試験」, 社内資料, 研究報告書 No.423 (2012)
- 5) ヒト大腸癌由来株 KM20C のヌードマウス腹腔内移植モデルにおける TAS-102 の延命効果「11TA05 試験」, 社内資料, 研究報告書 No.424 (2012)
- 6) Emura, T. et al. : Int. J. Mol. Med., **13**, 249 (2004)
- 7) Fukushima, M. et al. : Biochem. Pharmacol., **59**, 1227 (2000)
- 8) Emura, T. et al. : Int. J. Oncol., **27**, 449 (2005)

2.文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-245

(新聞発表用)

1	販 売 名	イクスタンジカプセル 40mg
2	一 般 名	エンザルタミド
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	イクスタンジカプセル 40 mg (1カプセル中エンザルタミド 40 mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	去勢抵抗性前立腺癌
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤はアンドロゲン受容体シグナル伝達阻害薬である。

前立腺癌治療剤

規制区分: ●●

イクスタンジ®カプセル40mg

エンザルタミドカプセル

Xtandi® capsules 40mg

日本標準商品分類番号

承認番号	XXXXXXXXXXXX
薬価収載	●年●月
販売開始	●年●月
国際誕生	●年●月

貯法: 室温保存[開封後は多湿を避けて保存すること。]
 使用期限: ケース等に表示(製造後2年) [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。]
 注意: 【取扱上の注意】の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分 (1カプセル中)	添加物
エンザルタミド 40mg	カプリロカプロイルポリオキシグリセリド、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキソトルエン、ゼラチン、コハク化ゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン、酸化チタン

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量		
		長径	短径	重量
軟カプセル剤	白色〜微帯黄白色	イクスタンジ40		
		約21mm	約10mm	約1.4g

【効能・効果】

去勢抵抗性前立腺癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣発作を起こすおそれがある。]
- (2) 痙攣発作を起こしやすいため患者(脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等) [痙攣発作を誘発するおそれがある。(「相互作用」の項参照)]
- (3) 重度の肝機能障害のある患者[本剤は肝臓で代謝を受けるため、血漿中濃度が上昇するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2) 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用^{1)~5)}

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6[※]、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)[※]及びP糖蛋白(P-gp)[※] に対して誘導作用を示し、P-gp[※]、乳癌耐性蛋白(BCRP)[※]、有機カ

チオントランスポーター1(OCT1)[※]及び有機アニオントランスポーター3(OAT3)[※]に対して阻害作用を示した(*: *in vitro* データ)。本剤の消失半減期は長いため(4.7~8.4日)、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル (国内未承認) 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物(N-脱メチル体)の合計のAUCinfは単独投与時と比べ2.17倍に上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるため、強力なCYP2C8阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力なCYP2C8阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤はCYP2C8を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	本剤の作用が減弱するおそれがあるため、慎重に投与すること。	これらの薬剤はCYP2C8を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムのAUCinf及びCmaxは単独投与と比べそれぞれ0.14倍及び0.23倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9の基質であるS-ワルファリンのAUCinf及びCmaxはワルファリン単独投与時と比べそれぞれ0.44倍及び0.93倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールのAUCinf及びCmaxはオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ0.30倍及び0.38倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

4. 副作用

<国内臨床試験>

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された47例中31例(66.0%)に副作用が認められた。主な副作用は高血圧(14.9%)、便秘(14.9%)、疲労(12.8%)、食欲減退(12.8%)、体重減少(10.6%)及び心電図QT延長(10.6%)等であった。

(承認時：●年●月)

<海外臨床試験>

ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験で本剤を投与された800例中554例(69.3%)に副作用が認められた。主な副作用は疲労(21.5%)、悪心(20.1%)、ほてり(15.0%)、食欲減退(12.6%)及び無力症(10.0%)等であった。

(承認時：●年●月)

以下の副作用の頻度は承認時までに実施された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

痙攣発作 (0.2%)：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症
心臓			心電図QT延長
腎臓			頻尿
耳			回転性めまい
眼			流涙増加
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘	口内乾燥、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、腹痛、鼓腸	胃炎、口内炎、腹部不快感
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、筋骨格痛	筋痙攣、四肢痛、筋骨格硬直
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯覚	感覚鈍麻、嗜眠、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚
生殖系及び乳房			女性化乳房
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血
皮膚		皮膚乾燥、発疹、そう痒症、多汗症、寝汗	脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹
血管	ほてり	高血圧	潮紅
その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折(病的骨折を除く)

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ことが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 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していない。(使用経験がない。)

7. 過量投与

症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。

処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。

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) 去勢抵抗性前立腺癌患者⁵⁾

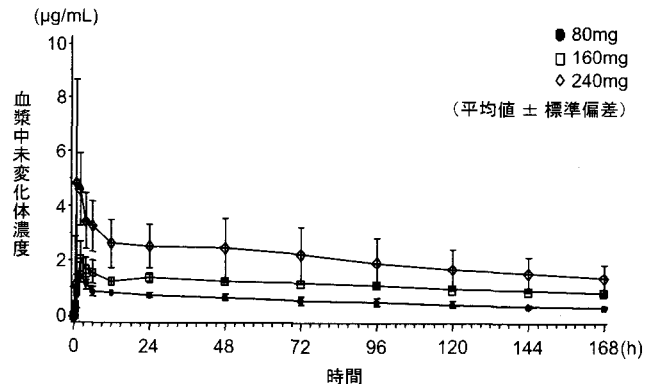
1) 単回投与

去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤80mg、160mg、240mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後1～2時間で最大値を示し、 $t_{1/2}$ は113～202時間であった。未変化体のCmax及びAUC_{0-∞}は用量の増加に伴って上昇した。活性代謝物(N-脱メチル体)濃度は緩やかに上昇し本剤投与後144～168時間で最大値を示した。活性代謝物(N-脱メチル体)のCmax及びAUC_{0-∞}は用量の増加に伴って上昇した。

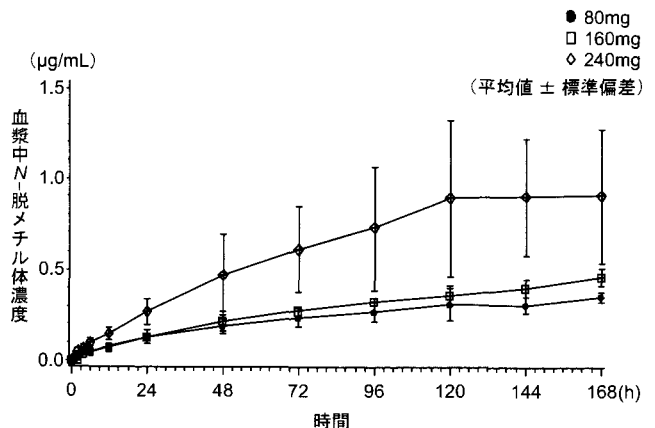
単回投与時の未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

用量(mg)	例数	Cmax(μg/mL)	Tmax(h)	AUC ^{a)} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体					
80	3	1.42 ± 0.17	2.10 (1.95 ~ 3.95)	141 ± 26	113 ± 11
160	3	2.17 ± 0.55	2.00 (1.83 ~ 3.97)	425 ± 27	202 ± 25
240	3	5.72 ± 2.30	1.08 (0.92 ~ 2.00)	653 ± 268	151 ± 35
N-脱メチル体					
80	3	0.358 ± 0.030	167.55 (120.10 ~ 167.92)	31.3 ± 6.7	-
160	3	0.463 ± 0.049	168.00 (167.25 ~ 168.03)	36.5 ± 5.0	-
240	3	0.952 ± 0.384	144.00 (118.08 ~ 167.92)	82.8 ± 35.0	-

a) 未変化体はAUC_{0-∞}、N-脱メチル体はAUC_{0-7d}
(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))



単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移



単回投与後の平均血漿中活性代謝物(N-脱メチル体)濃度推移

(注)本剤の承認された用法・用量は、160mgを1日1回投与である。

2) 反復投与

去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤160mgを1日1回反復経口投与したときの未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿中濃度は、それぞれ約1カ月及び約2カ月で定

常状態に達した。反復投与 85 日目の薬物動態パラメータは以下のとおりである。定常状態において、活性代謝物(N-脱メチル体)のトラフ濃度は未変化体と同程度であった。未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)のピーク/トラフ比(PTR)は、それぞれ 1.26 及び 1.07 であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった。

反復投与時の未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

	例数	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{24h} (µg·h/mL)	C _{24h} st (µg/mL)	PTR st
未変化体	25	14.5 ± 2.9	1.00 (0.00 ~ 22.92)	296 ± 55	11.2 ± 2.1	1.26 ± 0.17
N-脱メチル体	25	13.9 ± 2.6	0.00 (0.00 ~ 22.92)	293 ± 48	12.9 ± 2.3	1.07 ± 0.07

a) n=21 (平均値±標準偏差、Tmax は中央値(範囲))

(2) 肝機能障害患者⁶⁾(外国人データ)

本剤 160 mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者(Child-Pugh A、6 例)では健康成人男性(6 例)と比較して、未変化体と活性代謝物(N-脱メチル体)の合計の AUCinf は 13% 高く、Cmax は 23% 高かった。中等度肝機能障害者(Child-Pugh B、8 例)では健康成人男性(8 例)と比較して、未変化体と活性代謝物(N-脱メチル体)の合計の AUCinf は 18% 高く、Cmax は 11% 低かった。

(3) 腎機能障害患者⁷⁾(外国人データ)

健康成人男性(59 例)及び去勢抵抗性前立腺癌患者(873 例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害患者(60 ≤ Ccr < 90 mL/min、332 例)及び中等度腎機能障害患者(30 ≤ Ccr < 60 mL/min、88 例)の未変化体のクリアランス(CL/F)の中央値は、腎機能正常者(Ccr ≥ 90 mL/min、512 例)と比較してそれぞれ 0.95 倍及び 0.91 倍と推定された。なお、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施していない。

(4) 食事の影響⁸⁾(外国人データ)

健康成人男性(60 例)に本剤 160mg を単回経口投与したとき、空腹時投与(30 例)に比べ食後投与(高脂肪食、30 例)では、未変化体の AUCinf は同程度であったが Cmax は 0.70 倍であり、Tmax の中央値は約 1 時間遅かった。活性代謝物(N-脱メチル体)の AUCinf 及び Cmax は、それぞれ 8% 及び 6% 高く、Tmax の中央値は同程度であった。

空腹時及び食後投与時の未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUCinf (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体				
空腹時投与	5.25 ± 1.06 (20%)	1.02 (0.75 ~ 3.07)	292 ± 88 (30%)	94.3 ± 30.0 (32%)
食後投与	3.74 ± 1.15 (31%)	2.00 (0.50 ~ 6.00)	285 ± 73 (26%)	87.4 ± 24.7 (28%)
N-脱メチル体				
空腹時投与	0.791 ± 0.226 (29%)	144 (48.1 ~ 312)	389 ± 90 (23%)	206 ± 43 (21%)
食後投与	0.824 ± 0.168 (20%)	144 (48.0 ~ 312)	425 ± 119 (28%)	197 ± 50 (25%)

(平均値±標準偏差、Tmax は中央値(範囲))

2. 吸収⁹⁾(外国人データ)

健康成人男性 6 例に ¹⁴C で標識した本剤を単回投与したとき、用量の少なくとも 84.2% が吸収されると考えられた。

3. 分布¹⁰⁾⁽¹¹⁾

去勢抵抗性前立腺癌患者における未変化体のみかけの分布容積の平均値は 110L であった(外国人データ)。本剤の血漿蛋白結合率は 97% ~ 98% で、主結合蛋白はアルブミンであった。代謝物であるカルボン酸体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿蛋白結合率は、それぞれ 98% 及び 95% であった(*in vitro* 試験)。

4. 代謝¹²⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹²⁾⁽³⁾

ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物(N-脱メチル体)であった。活性代謝物(N-脱メチル体)は、*in vitro* 試験において未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性に本剤 160mg を単回経口投与したとき、カルボン酸体は投与後 3 ~ 7 日、活性代謝物

(N-脱メチル体)は投与後 5 ~ 9 日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐であった。本剤の代謝は主に CYP2C8 が、また一部 CYP3A4/5 が関与し、ともに活性代謝物(N-脱メチル体)を生成することが示された。

5. 排泄⁹⁾(外国人データ)

健康成人男性 6 例に ¹⁴C で標識した本剤を単回経口投与したとき、総放射能として用量の 71.0% が尿中に排泄された。尿中に排泄された放射能は主にカルボン酸体であり、未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の尿中排泄率は 0.42% 以下であった。糞中に用量の 13.6% が排泄され、未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の糞中排泄率は用量のそれぞれ 0.39% 及び 0.98% であった。

【臨床成績】

1. 国内臨床成績¹⁴⁾

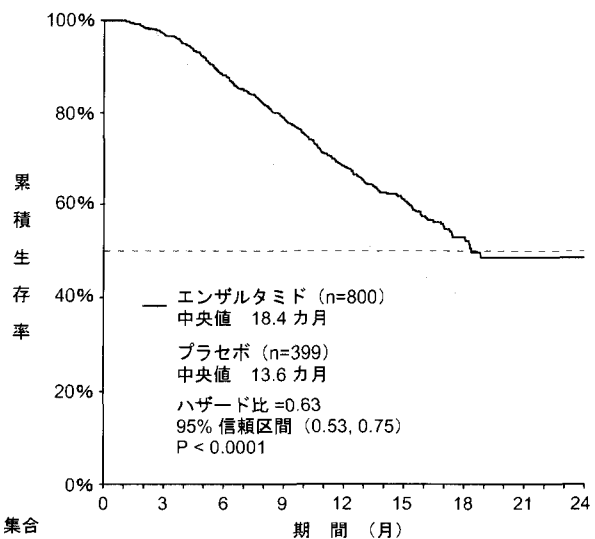
国内第 I / II 相試験の Phase 2 パートにおいて、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、本剤 160mg/ 日を 38 例に連日投与した。主要評価項目である Day85 までの画像診断上の奏効割合は 5.3% (2/38 例、90% 信頼区間: 0.9% ~ 15.7%) であり、90% 信頼区間の下限値は閾値奏効割合(5%)を下回っていた。PSA 奏効割合(最大低下時に PSA 値がベースラインから 50% 以上低下した患者の割合)は 28.9% (11/38 例、90% 信頼区間: 17.2% ~ 43.3%) であった。

2. 海外臨床成績¹⁵⁾

海外第 III 相試験において、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者¹²⁾を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤 160mg/ 日を 800 例に連日投与した。なお、両側除手術を実施していない患者には、GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。主要評価項目である全生存期間(OS)の中間解析(目標イベント数である 650 イベントのうち、520 イベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群で 18.4 カ月、プラセボ群で 13.6 カ月であり、本剤群の OS はプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比 0.631、95% 信頼区間: 0.529-0.752、p 値 < 0.0001、層別ログランク検定)。

注) 外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行(下記の 3 つのうち 1 つ以上当てはまる)があった患者

- ・ 1 週間以上の間隔で測定された 3 回以上の PSA 上昇が認められ、スクリーニング時の PSA が 2µg/L (2ng/mL) 以上
- ・ RECIST (ver. 1.1) で定義される軟部組織病変の病勢進行
- ・ 骨シンチグラフィーで 2 つ以上の新規骨病変が出現



リスク集合	0	3	6	9	12	15	18	21	24
エンザルタミド	800	775	701	627	400	211	72	7	0
プラセボ	399	376	317	263	167	81	33	3	0

海外第 III 相試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】

1. 作用機序^{16) ~ 18)}

本剤は、アンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達阻害薬であ

る。AR へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、また、AR の核内移行及び AR と DNA 上の転写因子結合領域との結合を阻害する。

2. 抗腫瘍作用^{19)~22)}

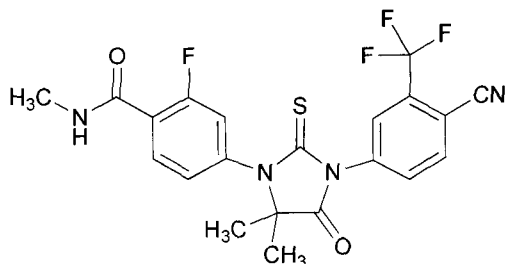
本剤は、*in vitro* において、ヒト前立腺癌細胞株に対し、AR 依存性の遺伝子発現を阻害し、細胞の増殖を抑制するとともに、細胞死を誘導した。また、ヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株に AR を高発現させた LNCaP/AR 細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エンザルタミド (Enzalutamide)

化学名：4-{3-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide

構造式：



分子式：C₂₁H₁₆F₃N₄O₂S

分子量：464.44

性状：エンザルタミドは白色の結晶又は粉末である。1-メチル-2-ピロリジノン及びアセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

注意：本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は多湿を避けて保存すること。

【包装】

56 カプセル(14 カプセル× 4)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用試験)(DIR140017)
- 社内報告書(前立腺癌患者・薬物相互作用試験)(DIR140018)
- 社内報告書(ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験)(DIR140019)
- 社内報告書(ヒトトランスポーター発現細胞・薬物動態試験)(DIR140020)
- 社内報告書(前立腺癌患者・国内第 I/II 相試験)(DIR140021)
- 社内報告書(海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験)(DIR140022)
- 社内報告書(海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態)(DIR140023)
- 社内報告書(海外健康成人・食事の影響試験)(DIR140024)
- 社内報告書(海外健康成人・マスバランス試験)(DIR140025)
- 社内報告書(前立腺癌患者・海外第 1 相試験)(DIR140026)
- 社内報告書(ヒト血漿・蛋白結合試験)(DIR140027)
- 社内報告書(海外健康成人・薬物動態)(DIR140028)

- 社内報告書(ヒト CYP 分子種発現系ミクロソーム・薬物動態試験)(DIR140029)
- 社内報告書(前立腺癌患者・国内第 I/II 相試験)(DIR140030)
- 社内報告書(前立腺癌患者・第 III 相二重盲検試験)(DIR140031)
- 社内報告書(ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験)(DIR140032)
- 社内報告書(ヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140033)
- 社内報告書(ヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140034)
- Tran, C. et al. : Science 324(5928) : 787, 2009(DIR140035)
- 社内報告書(ヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140036)
- 社内報告書(ヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140037)
- 社内報告書(マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140038)

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も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

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

(新聞発表用)

1	販売名	アビガン錠 200mg
2	一般名	ファビピラビル
3	申請者名	富山化学工業株式会社
4	成分・含量	アビガン錠 200mg (1錠中ファビピラビルを 200mg 含有)
5	用法・用量	通常, 成人にはファビピラビルとして1日目は1回 1600 mg を1日2回, 2日目から5日目は1回 600 mg を1日2回経口投与する。総投与期間は5日間とすること。
6	効能・効果	新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症 (ただし, 他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)
7	備考	添付文書 (案) は別紙として添付 本剤は, 抗インフルエンザウイルス剤である。

20XX年X月作成(第1版)

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示の期限内に使用すること

抗インフルエンザウイルス剤

劇薬・処方せん医薬品^{注)}アビガン[®]錠 200mg

ファビピラビル錠

AVIGAN[®]

承認番号	
薬価収載	20XX年X月
販売開始	20XX年X月
国際誕生	20XX年X月

本剤は、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。

新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の投与経験はない。添付文書中の副作用、臨床成績等の情報については、承認用法及び用量より低用量で実施した国内臨床試験に加え海外での臨床成績に基づき記載している。

【 警 告 】

- 動物実験において、本剤は初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、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（「禁忌」及び「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。
- 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること（「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。
- 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後7日間まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）するよう指導すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと（「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」及び「薬物動態 2.分布」の項参照）。
- 治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に文書にて説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること（「禁忌」、「2.重要な基本的注意」及び「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）。
- 本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。

【 禁忌(次の患者には投与しないこと) 】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔動物実験において初期胚の致死及び催奇形性が認められている（「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

注) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

販売名	アビガン [®] 錠 200 mg
成分・含量 (1錠中)	ファビピラビル 200 mg
添加物	ポビドン、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ(mm)	直径：約 8.7、厚さ：約 4.3

【 効能又は効果 】

新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤は、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である。本剤の使用に際しては、国が示す当該インフルエンザウイルスへの対策の情報を含め、最新の情報を随時参照し、適切な患者に対して使用すること。
- 本剤は細菌感染症には効果がない（「2.重要な基本的注意」の項参照）。
- 小児等に対する投与経験はない（「7.小児等への投与」の項参照）。

【 用法及び用量 】

通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回 1600 mgを1日2回、2日目から5日目は1回 600 mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間とすること。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

インフルエンザ様症状の発現後速やかに投与を開始すること。

【 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）

痛風又は痛風の既往歴のある患者及び高尿酸血症のある患者

〔血中尿酸値が上昇し、症状が悪化するおそれがある（「4.副作用」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1)承認用法及び用量における本剤の有効性及び安全性が検討された臨床試験は実施されていない。承認用法及び用量は、インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照第Ⅰ/Ⅱ相試験成績及び国内外薬物動態データに基づき推定（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。
- (2)因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一の事故を防止するための予防的な対応として、抗インフルエンザウイルス薬による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (3)細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照）。

3. 相互作用

本剤はチトクローム P-450 (CYP) で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO)、一部はキサンチンオキシダーゼ (XO) により代謝される。また、AO 及び CYP2C8 を阻害するが、CYP の誘導作用はない（「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
ピラジナミド	血中尿酸値が上昇する。 ピラジナミド 1.5g 1日1回、本剤 1200/400mg 1日2回が投与されたとき、血中尿酸値は、ピラジナミド単独投与時及び本剤併用投与時でそれぞれ 11.6 及び 13.9 mg/dL であった。	腎尿細管における尿酸の再吸収を相加的に促進させる。
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、レバグリニドの副作用が発現するおそれがある。	CYP2C8 を阻害することにより、レバグリニドの血中濃度を上昇させる。
テオフィリン	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	XO を介した相互作用により本剤の血中濃度を上昇させることが考えられる。
ファムシクロビル	これらの薬剤の効果	本剤が AO を阻害す

スリンダク	を減弱させるおそれがある。	ることにより、これらの薬剤の活性化体の血中濃度を低下させることが考えられる。
-------	---------------	--

4. 副作用

承認用法及び用量における投与経験はない。

なお、国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験（承認用法及び用量より低用量で実施された試験）では、安全性評価対象症例 501 例中、副作用が 100 例（19.96%）に認められた（臨床検査値異常を含む）。主な副作用は、血中尿酸増加 24 例（4.79%）、下痢 24 例（4.79%）、好中球数減少 9 例（1.80%）、AST (GOT) 増加 9 例（1.80%）、ALT (GPT) 増加 8 例（1.60%）等であった（「臨床成績」の項参照）。

(1) 重大な副作用（類薬）

他の抗インフルエンザウイルス薬で次のような重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー
- 2) 肺炎
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
- 4) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)
- 5) 急性腎不全
- 6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少
- 7) 精神神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
- 8) 出血性大腸炎

(2) その他の副作用^{注1)}

次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。

種 類	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
過 敏 症		発疹	湿疹、そう痒症
肝 臓	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加		血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加
消 化 器	下痢 (4.79%)	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、十二指腸潰瘍、血便排泄、胃炎
血 液	好中球数減少、白血球数減少		白血球数増加、網状赤血球数減少、単球数増加
代謝異常	血中尿酸増加 (4.79%)、血中トリグリセリド増加	尿中ブドウ糖陽性	血中カリウム減少
呼 吸 器			喘息、口腔咽頭痛、鼻炎、鼻咽頭炎
そ の 他			血中 CK (CPK) 増加、尿中血陽性、扁桃腺ポリープ、色素沈着、味覚異常、挫傷、霧視、眼痛、回転性めまい、上室性期外収縮

注 1) 国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験（承認用法及び用量より低用量で実施された試験）で認められた副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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投与しないこと。

[動物実験において、臨床曝露量と同程度又は下回る用量で初期胚の致死(ラット)及び催奇形性(サル、マウス、ラット及びウサギ)が認められている]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

[本剤の主代謝物である水酸化体がヒト母乳中へ移行することが認められている]

7. 小児等への投与

小児等に対する投与経験はない。

[動物実験において、幼若イヌ [8週齢]に1ヵ月間投与した試験では、若齢イヌ [7~8ヵ月齢]の致死量より低用量 (60 mg/kg/日) で投与20日以降に途中死亡例が認められている。幼若動物 (ラット [6日齢]及びイヌ [8週齢]) では、異常歩行、骨格筋線維の萎縮及び空胞化、心乳頭筋の変性/壊死及び鉍質沈着などが認められている]

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)。

9. その他の注意

(1)海外で実施した肝機能障害患者での薬物動態及び安全性を検討した臨床試験において、肝機能障害患者では本剤の血漿中濃度が上昇することが認められている。

(2)動物実験において、ラット [12週齢]及び若齢イヌ [7~8ヵ月齢]で精巣の病理組織学的変化、マウス [11週齢]で精子の異常が認められている。なお、いずれも休薬により回復又は回復傾向が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人6名に本剤を1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から6日目は1回400 mgを1日2回 (6日目は1回のみ) 経口投与 (1600 mg/400 mg BID) 注2)したとき及び本剤を1日目は1回1200 mgを1日2回、2日目から6日目は1回600 mgを1日2回 (6日目は1回のみ) 経口投与 (1200 mg/600 mg BID) 注2)したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

注2) 本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から5日目は1回600 mgを1日2回経口投与」

本剤の薬物動態パラメータ

投与方法		C _{max} 注3) (µg/mL)	AUC 注3),6) (µg·hr/mL)	T _{max} 注4) (hr)	T _{1/2} 注5) (hr)
1600 mg/ 400 mg BID	1日目	59.43 [15.1]	397.79 [30.3]	1.0 [0.5, 1.5]	4.6±1.2
	6日目	30.56 [13.4]	193.69 [27.1]	1.0 [0.5, 2]	4.5±0.2
1200 mg/ 600 mg BID	1日目	47.86 [28.9]	229.65 [50.1]	0.9 [0.5, 1.5]	3.4±1.5
	6日目	61.50 [41.4]	470.53 [54.8]	0.8 [0.5, 1.5]	5.8±2.0

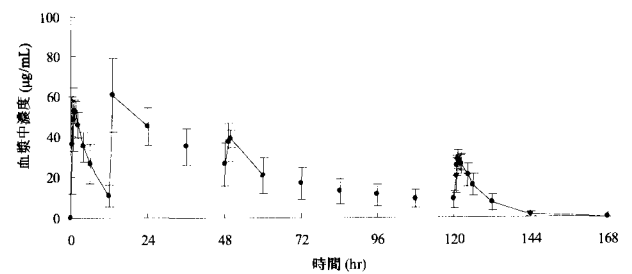
注3) 幾何平均 [CV%]

注4) 中央値 [最小値, 最大値]

注5) 平均値±標準偏差

注6) 1日目はAUC_{0-∞}、6日目はAUC₀₋₂₄

1600, 400 mg (BID)



1200, 600 mg (BID)

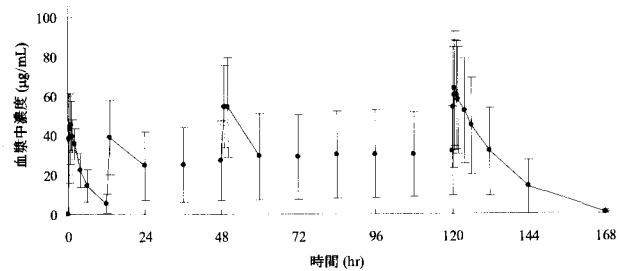


図1 本剤の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

本剤の承認用法及び用量での血漿中濃度推移は検討されていない。なお、承認用法及び用量と外国での臨床試験において有効性が認められた用法及び用量注7)における血漿中濃度推移を、国内外薬物動態データに基づき推定したところ、同様の血漿中濃度推移を示すと考えられた。

注7) 1日目は1回1800 mgを1日2回、2日目から5日目は1回800 mgを1日2回経口投与した (1800 mg/800 mg BID)。

AO活性がほとんどないと考えられる健康成人1名に本剤を7日間反復経口投与注8)したとき、投与1日目及び投与7日目の未変化体のAUCの推定値は、それぞれ1452.73 µg·hr/mL及び1324.09 µg·hr/mLであった。

注8) 1日目初回は1200 mg、1日目2回目は400 mg、2日目から6日目は1回400 mgを1日2回、7日目は400 mgを1回投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1日目は1回1600 mgを1日2回、2日目から5日目は1回600 mgを1日2回経口投与」である。

2. 分布

(外国人データ)

健康成人男性 20 名に本剤を 1 日目は 1 回 1200 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与 (1200 mg/800 mg BID) ^{注 9)}したときの本剤の精液中濃度 (幾何平均) は投与 3 日目及び投与終了後 2 日目でそれぞれ 18.341 µg/mL 及び 0.053 µg/mL であり、投与終了後 7 日目にはすべての被験者で定量下限 (0.02 µg/mL) 未満となった。また、精液/血漿中濃度比 (平均値) は投与 3 日目及び投与終了後 2 日目でそれぞれ 0.53 及び 0.45 であった。

注 9) 本剤の承認用法及び用量は、「1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与」

本剤のヒト血清蛋白結合率は、0.3~30 µg/mL の濃度において、53.4~54.4%であった (*in vitro*、遠心限外濾過法)。

<参考>動物でのデータ

サルに ¹⁴C-ファビピラビルを単回経口投与したとき、各組織に広く移行した。各組織の放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高値を示した後、血漿中放射能濃度と平行した推移を示した。投与後 0.5 時間の肺内放射能濃度の血漿中濃度比は 0.51 であり、投与後、感染部位と考えられる呼吸器系組織に速やかに移行した。また、投与後 0.5 時間の腎臓中放射能濃度は血漿中よりも高く、血漿中濃度比は 2.66 であった。骨を除く各組織の放射能濃度は、投与後 24 時間までに最高濃度の 2.8%以下に低下した。

3. 代謝

本剤はチトクローム P-450 (CYP) で代謝されず、主にアルデヒドオキシダーゼ (AO)、一部はキサンチンオキシダーゼ (XO) により水酸化体に代謝された。ヒト肝サイトゾルを用いて本剤の代謝を検討した結果、水酸化体の生成は 3.98~47.6 pmol/mg protein/min であり、AO 活性には最大で 12 倍の個体間差が認められた。また、水酸化体以外の代謝物として、ヒト血漿中及び尿中にグルクロン酸抱合体が認められた。

4. 排泄

本剤は主に水酸化体として尿中に排泄され、未変化体はわずかであった。健康成人 6 名に本剤を 7 日間反復経口投与 ^{注 10)}したときの最終投与後 48 時間までの未変化体及び水酸化体の累積尿中排泄率は、それぞれ 0.8%及び 53.1%であった。

注 10) 1 日目初回は 1200 mg、1 日目 2 回目は 400 mg、2 日目から 6 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回、7 日目は 400 mg を 1 回投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与」

5. 薬物相互作用

In vitro: 本剤は *in vitro* で濃度及び時間依存的に AO 活性を不可逆的に阻害し、また、濃度依存的に CYP2C8 を阻害した。一方、本剤の XO に対する阻害作用は認められず、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対する阻害作用も弱かった。本剤の代謝物である水酸化体の CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対する阻害作用は弱かった。本剤の CYP に対する誘導作用は認められなかった。

臨床相互作用試験:

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	本剤の薬物動態パラメータの比[90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				C _{max}	AUC
テオフィリン 1~9 日目に 200mg 1 日 2 回、10 日目に 200mg 1 日 1 回	6 日目に 600mg 1 日 2 回、7~10 日目に 600mg 1 日 1 回	10	6 日目	1.33 [1.19, 1.48]	1.27 [1.15, 1.40]
			7 日目	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]
オセルタミビル 1~5 日目に 75mg 1 日 2 回、6 日目に 75mg 1 日 1 回	5 日目に 600mg 1 日 2 回、6 日目に 600mg 1 日 1 回	10	6 日目	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
ラロキシフェン 1~3 日目に 60mg 1 日 1 回 ^{注 11)}	1 日目に 1200mg 1 日 2 回、2 日目に 800mg 1 日 2 回、3 日目に 800mg 1 日 1 回	17	1 日目	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
			3 日目	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
ヒドラルジン 1、5 日目に 5mg 1 日 1 回	1 日目初回に 1200mg、2 回目に 400mg、2~4 日目に 400mg 1 日 2 回、5 日目に 400mg 1 日 1 回	14	1 日目	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
			5 日目	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

注 11) 外国人データ

併用薬剤の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	投与時期	併用薬剤の薬物動態パラメータの比[90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
				C _{max}	AUC
テオフィリン 1~9 日目に 200mg 1 日 2 回、10 日目に 200mg 1 日 1 回	6 日目に 600mg 1 日 2 回、7~10 日目に 600mg 1 日 1 回	10	7 日目	0.93 [0.85, 1.01]	0.92 [0.87, 0.97]
			10 日目	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.91, 1.03]
オセルタミビル 1~5 日目に 75mg 1 日 2 回、6 日目に 75mg 1 日 1 回	5 日目に 600mg 1 日 2 回、6 日目に 600mg 1 日 1 回	10	6 日目	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]
アセトアミノフェン 1.5 日目に 650mg 1 日 1 回 ^{注 12)}	1 日目に 1200mg 1 日 2 回、2~4 日目に 800mg 1 日 2 回、5 日目に 800mg 1 日 1 回	28	1 日目	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
			5 日目	1.08 [0.96, 1.22]	1.14 [1.04, 1.26]
ノルエチンドロン/ エチニルエスト ラジオール配合剤 1~5 日目に 1mg/0.035mg 1 日 1 回 ^{注 12)}	1 日目に 1200mg 1 日 2 回、2~4 日目に 800mg 1 日 2 回、5 日目に 800mg 1 日 1 回	25	12 日目 ^{注 13)}	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
			12 日目 ^{注 14)}	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]
レバグリニド 13 日目に 0.5mg 1 日 1 回 ^{注 12)}	1 日目に 1200mg 1 日 2 回、2~4 日目に 800mg 1 日 2 回、5 日目に 800mg 1 日 1 回	17	13 日目	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
ヒドラルジン 1、5 日目に 5mg 1 日 1 回	1 日目初回に 1200mg、2 回目に 400mg、2~4 日目に 400mg 1 日 2 回、5 日目に 400mg 1 日 1 回	14	1 日目	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
			5 日目	0.79 [0.71, 0.88]	0.91 [0.82, 1.01]

注 12) 外国人データ

注 13) ノルエチンドロン

注 14) エチニルエストラジオール

【臨床成績】

(外国人データ)

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした第 1/II 相試験 [本剤を 1 日目は 1 回 1800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与 (1800 mg/800 mg BID) 及び本剤を 1 日目初回は 2400 mg、2 回目及び 3 日目は 1 回 600 mg、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 3 回経口投与 (2400 mg/600 mg TID) ^{注 15)} を実施した。主要評価項目である罹病期間 ^{注 16)} について、プラセボ群 (88 例) と本剤 1800 mg/800 mg BID 群 (101 例) との対比較では、統計学的に有意な差が認め

られたが (p=0.01、Gehan-Wilcoxon test)、本剤 2400 mg/600 mg TID 群 (82 例) との対比較では、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.414、Gehan-Wilcoxon test)。

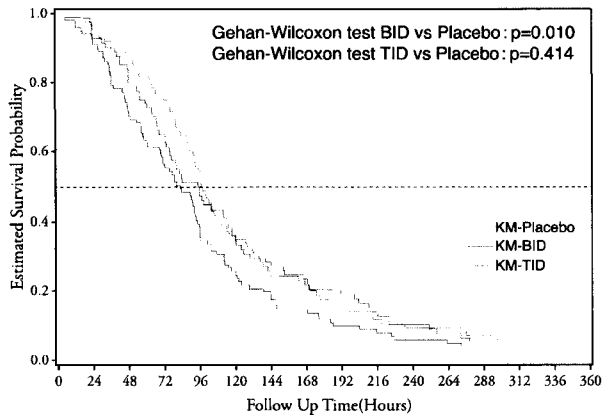


図2 インフルエンザ主要症状罹病期間

注 15) 本剤の承認用法及び用量は、「1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与」

注 16) インフルエンザ主要 6 症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) 及び発熱の持続時間

<参考：国際共同第 III 相試験 (成人)>

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、オセルタミビルリン酸塩 (1 回 75 mg 1 日 2 回、5 日間) を対照とした国際共同第 III 相試験 (成人、承認用法及び用量とは異なる用法及び用量^{注 17)}) を実施した [640 例 (日本 467 例、韓国 55 例、台湾 118 例)]。インフルエンザ主要症状罹病期間^{注 18)}の中央値 [95%信頼区間] は、本剤群 (377 例) で 63.1 [55.5, 70.4] 時間、オセルタミビルリン酸塩群 (380 例) で 51.2 [45.9, 57.6] 時間であり、オセルタミビルリン酸塩群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は、0.818 [0.707, 0.948] であり、本剤の有効性は示されなかった (p=0.007、log-rank test)。

注 17) 1 日目初回は 1200 mg、1 日目 2 回目は 400 mg、2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与した。なお、本剤の承認用法及び用量は、「1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与」

注 18) 治験薬投与開始後から 7 つのインフルエンザ主要症状 [咳嗽、咽喉頭痛、頭痛、鼻閉、熱感、筋肉痛及び全身倦怠感] がすべて「改善」するまでの時間 (すべてのスコアが「1」以下に達した時点)。患者日誌をもとに治験責任医師又は治験分担医師がスコア化したインフルエンザ症状が「1」以下となつてから 21.5 時間以上そのスコアを維持した状態を「改善」と定義。

<参考：海外第 II 相試験 (成人)>

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、プラセボを対照とした海外第 II 相試験 [本剤を 1 日目は 1 回 1000 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与 (1000 mg/400mg BID)、本剤を 1 日目は 1 回 1200 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与 (1200 mg/800 mg BID) 及びプラセボを 1 日 2 回経口投与]^{注 19)}を実施した。インフルエンザ主要症

状罹病期間^{注 20)}の中央値 [95%信頼区間] は、本剤 1000 mg/400 mg BID 群 (88 例) で 100.4 [82.4, 119.8] 時間、本剤 1200 mg/800 mg BID 群 (121 例) で 86.5 [79.2, 102.1] 時間、プラセボ群 (124 例) で 91.9 [70.3, 105.4] 時間であり、プラセボ群との対比較において、本剤群のいずれにおいても、統計学的に有意な差は認められなかった (p>0.05、Gehan-Wilcoxon test、検定の多重性は Step-down 法で調整)。

注 19) 本剤の承認用法及び用量は、「1 日目は 1 回 1600 mg を 1 日 2 回、2 日目から 5 日目は 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与」

注 20) インフルエンザ主要 6 症状 (咳嗽、咽頭痛、頭痛、鼻閉、筋肉痛、全身倦怠感) がすべて「改善」するまでの時間 (すべてのスコアが「1」以下に低下した時点) 及び発熱が 20 歳以上 65 歳未満の患者では 38℃以下、65 歳以上の患者では 37.8℃以下を 21.5 時間以上維持した状態。

【薬効薬理】

1. *In vitro* 抗ウイルス活性

A 型及び B 型インフルエンザウイルス実験室株に対する EC₅₀ 値は、0.014~0.55 µg/mL であり、抗ウイルス活性を示した。

アダマンタン (アマンタジン及びリマンタジン)、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む季節性の A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する EC₅₀ 値は、それぞれ 0.03~0.94 µg/mL 及び 0.09~0.83 µg/mL であった。

豚由来 A 型及び高病原性株を含む鳥由来 A 型 (H5N1、H7N9 株を含む) をはじめとする A 型インフルエンザウイルス (アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル耐性株を含む) に対する EC₅₀ 値は、0.06~3.53 µg/mL であった。

アダマンタン、オセルタミビル及びザナミビル全てに耐性の A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する EC₅₀ 値は 0.09~0.47 µg/mL であり、交差耐性を示さなかった。

2. 動物モデルにおける治療効果

インフルエンザウイルス A (H7N9)、A (H1N1) pdm09 及び A (H3N2) によるマウス感染モデルにおいて、60 mg/kg/日以下の 5 日間経口投与により肺内ウイルス量を低下させた。

インフルエンザウイルス A (H3N2) 及び A (H5N1) によるマウス感染モデルにおいて、30 mg/kg/日の 5 日間経口投与により治療効果を示した。

また、インフルエンザウイルス A (H3N2) による重症複合型免疫不全マウス感染モデルにおいて、30 mg/kg/日の 14 日間の経口投与により治療効果を示した。

3. 作用機序

細胞内でリポシル三リン酸体 (ファビピラビル RTP) に代謝され、ファビピラビル RTP がインフルエンザウイルスの複製に関与する RNA ポリメラーゼを選択的に阻害すると考えられている。ヒト由来 DNA ポリメラーゼ α、β 及び γ に対して、ファビピラビル RTP (1000 µmol/L) は、α への阻害作用は示さず、β に対して 9.1~13.5%、γ に対して 11.7~41.2% の阻害作用を示した。また、ファビピラビル RTP のヒト由来 RNA ポリメラーゼ II に対する阻害作用 (IC₅₀ 値) は、905 µmol/L であった。

4. 耐性

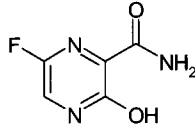
ファビピラビル存在下で 30 代まで継代した A 型インフルエンザウイルスのファビピラビルに対する感受性に変化はなく、耐性ウイルスは選択されなかった。なお、国際共同第 III 相試験をはじめとする臨床試験において、本剤耐性インフルエンザウイルスの出現状況に関する情報は得られていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ファビピラビル (Favipiravir)

化学名：6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

構造式：



分子式：C₅H₄FN₃O₂

分子量：157.10

性状：白色～淡黄色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくい。

融点：187～193℃

【承認条件】

- 1.我が国において、承認用法・用量における薬物動態試験を実施し、終了後速やかに、かつ、製造販売の承認を受けた日から1年を経過する日までに、試験成績及び解析結果を提出すること。
- 2.通常のインフルエンザウイルス感染症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
- 3.1及び2の試験成績及び解析結果を提出し、それに応じた措置がなされるまでの期間は、厚生労働大臣の要請がない限りは、製造等を行わないこと。
- 4.製造販売する際には、通常のインフルエンザウイルス感染症に使用されることのないよう厳格な流通管理及び十分な安全対策を実施すること。
- 5.本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

【包装】

アピガン錠 200mg：100錠 (PTP)

【主要文献】

【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。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1

電話 0120-591-818



発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1



製造販売
富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿 3-2-5
®登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」
2	一般名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)
3	申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	本剤は、抗原製剤と免疫補助剤を含有する添付の専用混和液を混合するとき、1回接種量 0.5 mL 中にインフルエンザウイルス (H5N1 株) HA 画分を 3.75 µg (HA 含量) 含有する乳濁性注射剤である。
5	用法・用量	抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5 mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。
6	効能・効果	新型インフルエンザ (H5N1) の予防
7	備考	本剤は、インフルエンザウイルス (H5N1 株) HA 画分を有効成分とするワクチンである。 取扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書 (案) を別紙として添付

生物由来製品 ウイルスワクチン類
 劇薬 生物学的製剤基準
 処方せん医薬品
注意一医師等の処方せんにより使用すること
 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)

乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」

貯 法：遮光して、2～8℃に保存【取扱上の注意】参照
 有効期間：製造日から 12 箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	—
国際誕生	

【製法の概要及び組成・性状】

1.製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルス H5N1 株をアヒル胚性幹細胞由来株化細胞 (EB66 細胞) で増殖させ、しょ糖密度勾配遠心等により精製後、ウイルス粒子を不活化し、更に界面活性剤で分解処理した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いてウイルスのヘマグルチニン (HA) が規定量含まれるよう希釈調製し、抗原製剤とする。

【効能・効果】

新型インフルエンザ (H5N1) の予防

【用法・用量】

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5 mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。

2.組成

抗原製剤は、0.25 mL 中に次の成分及び分量を含有する。

抗原製剤		
	成分	分量
有効成分 (製造株)	インフルエンザウイルス (A/○○○○○(H5N1)/○○○○○株) HA 画分	HA 含量 (相当値) 3.75 µg
添加物	塩化ナトリウム	2.05 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.74 mg
	リン酸二水素カリウム	0.06 mg
	コハク酸 d-α-トコフェロール	5.25 µg
	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	3.75 µg
	ポリソルベート 80	28.75 µg
	チメロサル	5 µg
	エタノール	適量

専用混和液は、0.25 mL 中に次の成分及び分量を含有する。

専用混和液		
	成分	分量
添加物	スクワレン	10.69 mg
	トコフェロール	11.86 mg
	ポリソルベート 80	4.86 mg
	塩化ナトリウム	1.77 mg
	塩化カリウム	0.04 mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	0.25 mg
	リン酸二水素カリウム	0.04 mg
	pH 調節剤	

3.製剤の性状

抗原製剤は、澄明又はわずかに白濁した液剤である。専用混和液は白色～淡黄白色の均質な乳濁液である。抗原製剤に添付の専用混和液を加えると、白色の均質な乳濁性注射剤となる。

pH (専用混和液と混合するとき)：約 7

浸透圧比 (生理食塩液に対する比)

(専用混和液と混合するとき)：約 1

用法・用量に関連する接種上の注意

標準として、1 回目の接種から 3 週間後に 2 回目の接種を行うこと。

【接種上の注意】

1.接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者及び本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- (4) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (5) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (6) 過去にけいれんの既往のある者
- (7) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (8) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (9) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

2.重要な基本的注意

- (1) 「**新型インフルエンザ等対策政府行動計画**」及び「**新型インフルエンザ等対策ガイドライン**」に準拠して使用すること。
- (2) 本剤の免疫原性は確認されており、インフルエンザ (H5N1) に対する防御あるいは症状の低減が期待できるものの、臨床的な有効性は評価されていない。
- (3) 被接種者又はその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- (4) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**

- (視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (5) 本剤は添加物としてチメロサル(水銀化合物)を含有している。チメロサル含有製剤の投与(接種)により、過敏症(発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等)があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (6) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係¹⁾
 免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4.副反応

成人を対象とした第III相試験において、筋肉内接種2回接種による副反応は、局所の副反応が369例中330例(89.4%)、全身の副反応が369例中245例(66.4%)であった。主な局所の副反応は、**疼痛**320例(86.7%)、**紅斑**126例(34.1%)、**腫脹**106例(28.7%)、**硬結**82例(22.2%)であった。主な全身の副反応は、**疲労**156例(42.3%)、**頭痛**131例(35.5%)、**筋肉痛**122例(33.1%)、**関節痛**96例(26.0%)、**悪寒**93例(25.2%)、**発熱**85例(23.0%)、**多汗症**44例(11.9%)であった。

接種回毎の局所反応の発現頻度は、1回目が疼痛81.6%、紅斑23.6%、腫脹18.2%、硬結15.7%、2回目が疼痛78.6%、紅斑25.5%、腫脹22.5%、硬結14.8%であった。接種回毎の全身反応の発現頻度は、1回目が疲労17.1%、頭痛11.1%、筋肉痛15.7%、関節痛5.7%、悪寒3.8%、発熱2.4%、多汗症3.5%、2回目が疲労40.1%、頭痛31.3%、筋肉痛27.2%、関節痛23.9%、悪寒23.9%、発熱22.3%、多汗症9.6%であった(承認時)。

(1) 重大な副反応(類薬)

以下は、インフルエンザHAワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)**: ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(0.1%未満)**: 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明)**: ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん(頻度不明)**: けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)**: AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作(頻度不明)**: 喘息発作を誘発することがあ

るので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)**: 血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明)**: 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎(頻度不明)**: 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明)**: 脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)**: 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 12) ネフローゼ症候群(頻度不明)**: ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応(第III相試験)

	5%以上	1%~5%未満	0.3%~1%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、紅斑、腫脹、硬結、そう痒感、熱感	血腫	発疹、湿疹
皮膚			冷汗、発疹、湿疹、そう痒症
精神神経系	頭痛		浮動性めまい、感覚鈍麻、傾眠
耳			頭位性回転性めまい
筋・骨格	筋肉痛、関節痛		筋骨格硬直、筋骨格痛、四肢痛
呼吸器			鼻咽頭炎、上気道の炎症
消化器		悪心、下痢	嘔吐、食欲減退、腹部不快感
その他	疲労、悪寒、発熱、多汗症、倦怠感	無力症、熱感	リンパ節痛、末梢血管障害、注射に伴う反応、ほてり

5.高齢者への接種

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、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

7.小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。また、小児には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること（「9.その他の注意」参照）。

8.接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤は、専用混和液とのみ混合し、他の薬剤とは混合しないこと（本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していない）。
- 2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスガーザブル品を用いる。
- 3) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 4) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 5) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 筋肉内注射のみに使用し、皮下注射はしないこと。筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - a) 神経走行部位を避けること。
 - b) 注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

<注射液の調製法及び接種法>

- (1) 抗原製剤及び専用混和液を混合する前に室温に戻し、穏やかに振り混ぜ、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認する。
 - (2) 乳濁した専用混和液の内容物全量を注射器で吸引し、抗原製剤のバイアルに加える。
 - (3) この混合物を穏やかに振り混ぜると、白色の均質な乳濁液となる。
 - (4) 得られた混合物は、5 mL のワクチン（10 回接種分）となる。
 - (5) ワクチンは使用前に穏やかに振り混ぜ、0.5 mL（1 回接種量）を注射器で吸引し、筋肉内に接種する。混合後、接種分を吸引する際には毎回異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、万一異常が見られた場合は使用しないこと。
- （「取扱い上の注意」の項参照）

9.その他の注意

ワクチン接種との因果関係は明確ではないが、海外において、本剤の専用混和液と同じ成分を含有するインフルエンザワクチン（H1N1 株）を接種した若年齢層で、ナルコレプシー発症リスクの増加が認められたとの報告^{2) 3) 4)}がある。

【臨床成績】

1.ワクチンのウイルス株に対する臨床試験成績

第 I 相試験は、20 歳～40 歳の健康成人志願者 20 例を対象に、本剤を 3 週間（±2 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

第 II 相試験は、20 歳～64 歳の健康成人 62 例を対象に、本剤を 3 週間（±7 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

第 III 相試験は、20 歳～64 歳の健康成人 364 例を対象に、本剤を 3 週間（±7 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

1 回目接種及び 2 回目接種 21 日後の、ワクチンのウイルス株（ワクチンウイルス株、A/Indonesia/05/2005(H5N1)/PR8-JBCDC-RG2 株）に対する赤血球凝集抑制（HI）抗体価（ウマ血球）を測定した。HI 抗体の抗体陽転率、幾何平均抗体価（GMT）変化率、抗体保有率は、以下のとおりであった。

ワクチンウイルス株に対する HI 抗体反応

	第 I 相試験	第 II 相試験	第 III 相試験	
例数	20	62	364	
HI 抗体	抗体陽転率 ^{注1)}			
	1 回目接種 21 日後	0.0%	27.4%	40.7%
	2 回目接種 21 日後	100.0%	100.0%	100.0%
	GMT 変化率 ^{注2)}			
	1 回目接種 21 日後	1.32 倍	3.42 倍	4.87 倍
	2 回目接種 21 日後	25.99 倍	33.90 倍	43.73 倍
抗体保有率 ^{注3)}				
	1 回目接種 21 日後	0.0%	27.4%	40.7%
2 回目接種 21 日後	100.0%	100.0%	100.0%	

注 1) 接種前の抗体価が 1:10 未満で、接種後の抗体価が、1:40 以上に上昇、あるいは接種前の抗体価が 1:10 以上で、接種後の抗体価が接種前抗体価の 4 倍以上上昇の条件を満たす被接種者の割合

注 2) 接種後 GMT と接種前 GMT の比

注 3) 抗体価が 1:40 以上の被接種者の割合

2.ワクチンのウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株に対する臨床試験成績（交差免疫反応）

第 I 相試験において、ワクチンウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株（ヘテロウイルス株、下表参照）に対する HI 抗体価（ウマ血球）を測定した。HI 抗体の抗体陽転率、GMT 変化率、抗体保有率は、以下のとおりであった。

ヘテロウイルス株に対する HI 抗体反応

	A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株	A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005(H5N1)株	A/Anhui/1/2005(H5N1)株	
例数	20	20	20	
HI 抗体	抗体陽転率 ^{注1)}			
	1 回目接種 21 日後	20.0%	30.0%	0.0%
	2 回目接種 21 日後	95.0%	100.0%	100.0%
	GMT 変化率 ^{注2)}			
	1 回目接種 21 日後	2.30 倍	2.93 倍	1.74 倍
	2 回目接種 21 日後	8.57 倍	21.11 倍	17.15 倍
抗体保有率 ^{注3)}				
1 回目接種 21 日後	45.0%	55.0%	0.0%	
2 回目接種 21 日後	100.0%	100.0%	100.0%	

注 1) 接種前の抗体価が 1:10 未満で、接種後の抗体価が、1:40 以上に上昇、あるいは接種前の抗体価が 1:10 以上で、接種後の抗体価が接種前抗体価の 4 倍以上上昇の条件を満たす被接種者の割合

注 2) 接種後 GMT と接種前 GMT の比

注 3) 抗体価が 1:40 以上の被接種者の割合

【薬効薬理】

フェレットへの 2 回目接種 21 日後に、ワクチンウイルス

株 (A/Indonesia/05/2005(H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 株) 又は、ヘテロウイルス株である A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株、A/turkey/Turkey/01/2005(H5N1)株に対する HI 抗体価及び中和抗体価を測定し、高い免疫原性が示された。また、フェレットへの 2 回目接種後、ワクチンウイルス株の野性株である A/Indonesia/05/2005(H5N1)株を致死量でウイルス攻撃したときの、感染死亡に対する防御率は、100%であった。

【取扱い上の注意】

1.保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2.接種前

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。万一異常が見られた場合は使用しないこと。

3.接種時

本剤の混合は接種直前に行い、混合後は 24 時間以内に使用すること。混合したものは、貯法（遮光して、2～8℃に保存）に従って保存し、接種前に室温に戻すこと。

【包装】

抗原製剤 1 バイアル 2.5 mL : 1 バイアル
(専用混和液 1 バイアル 2.5 mL : 1 バイアル)

【主要文献】

- 1) Versluis,D.J.et al.: Antiviral Res., (suppl. 1): 289(1985)
- 2) Nohynek H, et al. : PLoS One.,7(3): e33536(2012).
- 3) Medical Products Agency.: Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations- Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009-2010. June 30, 2011.
http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallinveringsrapport_pandemrix_110630.pdf
- 4) Miller E, et al.: BMJ., 346: f794(2013).

【文献請求先】

一般財団法人化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号
Tel 096 (345) 6500

一般財団法人
製造販売 **化学及血清療法研究所**
熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号

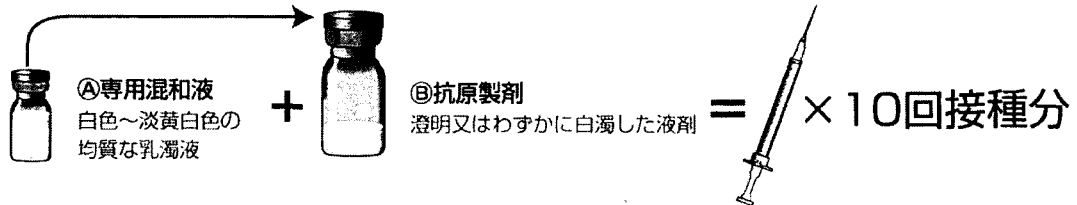
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン H5N1 筋注用「化血研」の使用法

筋肉内接種

用時調製

留意事項

1. 誤って凍結させたものは使用しないでください。
2. 下記の手順で、④専用混和液を③抗原製剤1バイアルと混合することで、10回接種分のワクチンが調製できます。



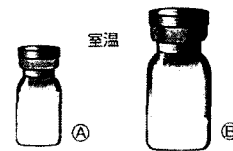
調製前の確認

1

【準備するもの】

- ④専用混和液 (小さいバイアル) 1本
- ③乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン
抗原製剤 (大きいバイアル) 1本
- ⑤混合用注射筒・注射針 (23G推奨) 1本
- ⑥接種用注射筒・注射針 (23～27G推奨) 必要人数分
- ⑦消毒用アルコール 適宜
- ⑧予診票 必要人数分

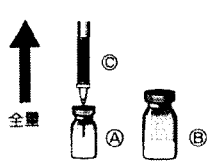
2



バイアルを室温に戻し、穏やかに振り混ぜ、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認します。異常が見られた場合は使用しないでください。

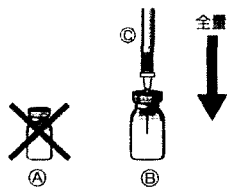
調製方法

1



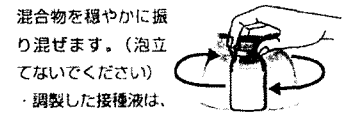
バイアルに注射針を刺す前に、バイアルの栓をアルコールで消毒し、乾燥させてください。乳濁した専用混和液④の内容物全量を混合用注射筒・注射針⑤で吸引します。

2



吸引した専用混和液を抗原製剤の入った大きいバイアルに加えます。加えた後、混合用注射筒・注射針は誤刺等に留意し安全な方法で廃棄してください。

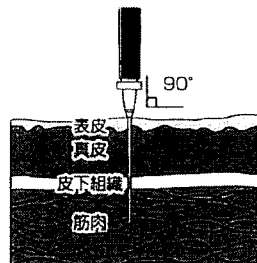
3



混合物を穏やかに振り混ぜます。(泡立ってないでください)
・調製した接種液は、穏やかに振り混ぜると、白色の均質な乳濁液となります。
・異常がみられた場合は使用しないでください。
・混合したものは、貯法(遮光して、2～8℃に保存)に従って保存し、24時間以内に使用して下さい。

筋肉内接種方法

- ワクチンは使用前に穏やかに振り混ぜます。
- 接種法
 - ・注射筒を持つ反対の手で皮膚ごと大きくつまむようにして、皮膚面に対して90度の角度で針を刺します。
 - ・指先のしびれ、放散痛がないことを確認して、薬液を注入します。
 - ・刺入部と同じ角度ですばやく抜針します。



本剤は筋肉内接種用です。
(皮下接種はしないでください。)

- 注射針
筋肉内接種では、注射針は長いものを使用した方が深く筋肉内に刺せるため、発赤や腫脹をきたすことが少ないとされています。針の長さは皮下組織にワクチンが漏れないよう、筋肉内に十分に達する長さのものを選びますが、長すぎて筋肉組織下の神経や血管、骨に達することのないようにします。

(新聞発表用)

1	販売名	沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL 「北里第一三共」 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 60 μ g/mL 「北里第一三共」
2	一般名	沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)
3	申請者名	北里第一三共ワクチン株式会社
4	成分・含量	1mL 中に、有効成分として不活化インフルエンザウイルス (H5N1 株) を 30 μ g 又は 60 μ g (HA 含量相当値) 含有する。
5	用法・用量	通常、1mL を 2 週間以上の間隔において、筋肉内に 2 回注射する。
6	効能・効果	新型インフルエンザ (H5N1) の予防
7	備考	<ul style="list-style-type: none">・取扱区分：新有効成分含有医薬品・本剤は、細胞培養法により製造し、不活化したインフルエンザウイルスに、水酸化アルミニウムゲルを加えて不溶性とした液剤である。・添付文書 (案) を別紙として添付・希少疾病用医薬品 (平成 24 年 12 月 11 日付 薬食審査発 1211 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	—

(案)

ウイルスワクチン類

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

生物学的製剤基準

沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）

沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μg/mL 「北里第一三共」

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）

有効期間：製造日から15箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意-医師等の処方せんにより使用すること

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルス株をイヌ腎臓由来細胞（MDCK細胞）で培養し、培養上清中に増殖したウイルスを不活化剤（β-プロピオラクトン）にて不活化した後、ゾーナル遠心機を用いたしょ糖密度勾配遠心法による精製並びにホルマリン処理を施したワクチン原液に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を添加して濃度を調整し、更に水酸化アルミニウムゲルを加えて不溶性とした液剤である。なお、本剤の製造には遺伝子組換えインスリン（製造工程でブタ膵臓由来のトリプシンを使用）を含む培地、及びDNA分解酵素（製造工程でウシ乳由来成分のカゼイン加水分解物を使用）を原料として使用している。

2. 組成

本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量
有効成分（製造株）	不活化インフルエンザウイルス（H5N1株） HA含有量（相当値）は、30 μg
アジュバント	乾燥炭酸ナトリウム 2.39mg 硫酸アルミニウムカリウム水和物 5.27mg 塩化ナトリウム 2.70mg
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 2.5mg リン酸二水素カリウム 0.4mg 塩化ナトリウム 8.3mg
安定剤	ホルマリン（ホルムアルデヒド換算） 0.003w/v%以下
保存剤	チメロサル 0.001w/v%

本剤は1バイアルあたり9回接種分である

3. 性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。
pH：7.0～7.4、浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.1

【効能・効果】

新型インフルエンザ（H5N1）の予防

【用法・用量】

通常、1mLを2週間以上の間隔をおいて、筋肉内に2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

接種間隔

標準として、1回目の接種から3週間後に2回目の接種を行うこと。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- 明らかな発熱を呈している者
- 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者及び本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 過去にけいれんの既往のある者
- 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「新型インフルエンザ等対策政府行動計画」及び「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」に準拠して使用すること。
- 本剤は、免疫原性は確認されており、インフルエンザ（H5N1）に対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性はまだ評価されていない。
- 類薬の沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）において、小児では発熱の副反応発現率が高いことが報告されている。¹⁾²⁾
- 被接種者又はその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、**過敏症**（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係³⁾
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

承認時までの臨床試験（第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験）において、本剤（製造株：A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (CDC-RG2)）1mL（HA含有量 30 μ g）を接種した健康成人 298 例中 240 例（80.5%）に副反応が認められた。⁴⁾

主な副反応は、以下のとおりである。

- ・局所反応（注射部位）：298 例中 229 例（76.8%）
疼痛 210 例（70.5%）、紅斑 77 例（25.8%）、熱感 52 例（17.4%）、腫脹 43 例（14.4%）、硬結 19 例（6.4%）、そう痒感 19 例（6.4%）
- ・全身反応：298 例中 100 例（33.6%）
倦怠感 76 例（25.5%）、頭痛 48 例（16.1%）

(1) 重大な副反応（類案）

以下は、インフルエンザ H A ワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) ショック、アナフィラキシー（0.1% 未満）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1% 未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 12) ネフローゼ症候群（頻度不明）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

承認時までの臨床試験において認められた副反応⁴⁾

種類	副反応発現頻度 ⁴⁾	
	5%以上	5%未満
局所反応（注射部位）	疼痛、紅斑、熱感、腫脹、硬結、そう痒感	不快感
皮膚	-	そう痒症、皮膚のつっぱり感、蕁麻疹、発疹、急性痘瘡状苔癬状秕糠疹
精神神経系	頭痛	感覚鈍麻、傾眠、顔面神経麻痺、浮動性めまい
筋・骨格	-	関節痛、背部痛、筋肉痛、筋骨格硬直、筋骨格不快感
呼吸器	-	咳嗽、口腔咽頭痛、湿性咳嗽、鼻漏、上気道の炎症
消化器	-	下痢、悪心、腹痛、胃腸障害、嘔吐、口内炎
血液	-	好中球数増加、白血球数増加
肝臓	-	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加、血中ビリルビン増加、A/G 比増加、血中尿素増加
腎臓	-	尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリノーゲン増加
過敏症	-	過敏症
その他	倦怠感	発熱、熱感、結膜炎、眼充血、鼻咽頭炎、鼻炎、急性扁桃炎／扁桃炎、悪寒、異常感、疲労

※ 1 本剤（製造株：A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (CDC-RG2)）を HA 含有量としてそれぞれ 15 μ g（400 例）、30 μ g（298 例）、及び 60 μ g（302 例）接種した際に発現が認められた事象

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

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

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌された使い捨て製品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、通常、上腕部三角筋とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。また、筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

- (a) 神経走行部位を避けること。
 (b) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 9mL × 1本、9mL × 2本、9mL × 10本
 (9mL : 9回接種分)

【臨床成績】

承認時までの臨床試験（第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験）において、健康成人を対象として、本剤（製造株：A/Indonesia/5/2005（H5N1）（CDC-RG2））1mL（HA含有量30μg）を3週間±7日の間隔において2回筋肉内接種した。
 本剤接種後の本製造株に対するSRH抗体価を測定した結果は以下のとおりであった。⁴⁾

免疫原性結果

製剤(HA含有量)		30μg/mL
時期	評価項目	SRH抗体価
1回目接種後	解析対象被験者数	296
	抗体陽転率 (%) ^{a)}	25.3
	GMT 変化率 ^{b)}	1.86
	抗体保有率 (%) ^{c)}	19.6
2回目接種後	解析対象被験者数	288
	抗体陽転率 (%) ^{a)}	66.0
	GMT 変化率 ^{b)}	5.60
	抗体保有率 (%) ^{c)}	66.0

- a) SRH抗体価が接種前4mm²以下で接種後25mm²以上となった被験者の割合又は接種前4mm²より大きく接種後50%以上の面積増となった被験者の割合
 b) 接種前後の幾何平均抗体価（GMT）の増加倍率
 c) SRH抗体価が25mm²より大きい被験者の割合

【薬効・薬理】

本剤（製造株：A/Indonesia/5/2005（H5N1）（CDC-RG2））をマウスに2回投与することにより、本製造株に対するHI抗体価及び中和抗体価が上昇した。また、本剤に含まれる水酸化アルミニウムゲルは、アジュバント効果を示すことが確認された。⁵⁾
 本剤をマウスに2回投与することにより、本製造株の経鼻感染に対して、肺でのウイルスの増殖を抑制すること、また、致死量のインフルエンザウイルス野生株（A/Indonesia/5/2005（H5N1））の感染に対して、発症を予防することが認められた。加えて、H5N1亜型内の本剤と異なる抗原性のインフルエンザウイルス株（A/whooper swan/Mongolia/3/2005（H5N1, clade2.2）, A/whooper swan/Hokkaido/4/2011（H5N1, clade2.3.2.1）及びA/muscovy duck/Vietnam/OIE-559/2011（H5N1, clade1.1））の感染に対しても、本剤は肺でのウイルス増殖を抑制するとともに発症予防することが認められた。⁵⁾

以上のことから、本剤を2回接種することにより、新型インフルエンザ（H5N1）の感染に対して、発症又は重症化、死亡を予防する効果が期待できると考えられる。

【取り扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
 (2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

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

【主要文献】

- 1) 神谷 齋. 沈降不活化プレバパンデミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験. 厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究治験推進研究事業）「沈降不活化インフルエンザワクチン（H5N1株）」平成21年度総括研究報告書.
- 2) Kamiya H. Immunogenicity and Safety Evaluation of H5N1 Influenza Vaccines in Japanese Healthy Children. Poster session presented at: 49th ICAAC; 2009 Sep 12-15; San Francisco, USA.
- 3) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res., (suppl. 1): 289 (1985)
- 4) KIB-PCIの臨床試験成績（社内資料）
- 5) KIB-PCIの非臨床試験成績（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。

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

製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目111番地

販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

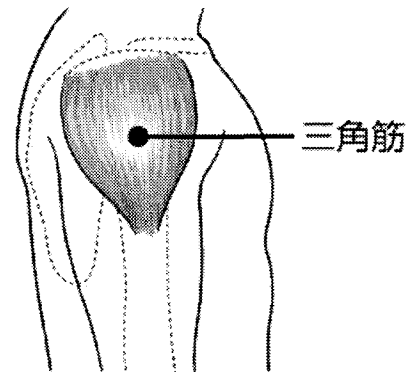
【沈降細胞培養インフルエンザワクチンH5N1筋注 30 μ g/mL「北里第一三共」】 筋肉内接種の方法

注意：本剤は筋注用(1回接種用量は1mL)です。皮下注射又は静脈内注射はしないでください。

● 接種部位

肩峰先端から3横指下の三角筋中央を目安に、年齢及び筋肉の発達状況に応じて接種部位を選択します。

図1

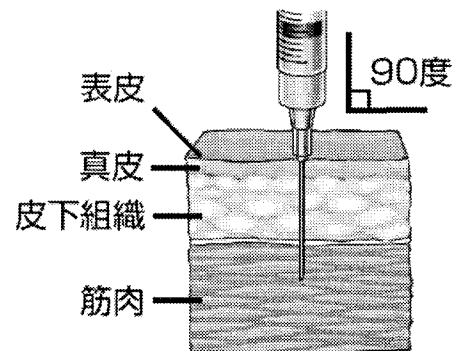


● 注射針

筋肉内接種では、注射針の長さは皮下組織にワクチンが漏れないよう、筋肉内に十分に達する適切な長さのものを選びます。

なお、長すぎて筋肉組織下の神経や血管、骨に達することのないよう注意します。

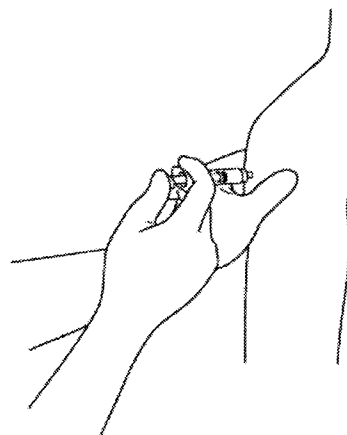
図2



● 接種法

- ① 皮膚面に対して90度の角度で、針を刺します。
- ② 指先のしびれ、放散痛がないことを確認して、薬液を注入します。
- ③ 刺入部と同じ角度ですばやく抜針します。

図3



日本標準商品分類番号	8 7 6 3 1 3
承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	—

(案)

ウイルスワクチン類

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

生物学的製剤基準

沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）

沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 60 μg/mL 「北里第一三共」

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：製造日から15箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意-医師等の処方せんにより使用すること

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルス株をイヌ腎臓由来細胞（MDCK細胞）で培養し、培養上清中に増殖したウイルスを不活化剤（β-プロピオラクトン）にて不活化した後、ゾーナル遠心機を用いたしょ糖密度勾配遠心法による精製並びにホルマリン処理を施したワクチン原液に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を添加して濃度を調整し、更に水酸化アルミニウムゲルを加えて不溶性とした液剤である。なお、本剤の製造には遺伝子組換えインスリン（製造工程でブタ膵臓由来のトリプシンを使用）を含む培地、及びDNA分解酵素（製造工程でウシ乳由来成分のカゼイン加水分解物を使用）を原料として使用している。

2. 組成

本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量
有効成分（製造株）	不活化インフルエンザウイルス（H5N1株） HA含有量（相当値）は、60 μg
アジュバント	乾燥炭酸ナトリウム 2.39mg 硫酸アルミニウムカリウム水和物 5.27mg 塩化ナトリウム 2.70mg
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 2.5mg リン酸二水素カリウム 0.4mg 塩化ナトリウム 8.3mg
安定剤	ホルマリン（ホルムアルデヒド換算） 0.003w/v%以下
保存剤	チメロサル 0.001w/v%

本剤は1バイアルあたり9回接種分である

3. 性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。
pH：7.0～7.4、浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.1

【効能・効果】

新型インフルエンザ（H5N1）の予防

【用法・用量】

通常、1mLを2週間以上の間隔において、筋肉内に2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

接種間隔

標準として、1回目の接種から3週間後に2回目の接種を行うこと。

【接種上の注意】

1. 接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- 明らかな発熱を呈している者
- 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者及び本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 過去にけいれんの既往のある者
- 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「新型インフルエンザ等対策政府行動計画」及び「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」に準拠して使用すること。
- 本剤は、免疫原性は確認されており、インフルエンザ（H5N1）に対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性はまだ評価されていない。
- 類薬の沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）において、小児では発熱の副反応発現率が高いことが報告されている。^{1,2)}
- 被接種者又はその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係³⁾
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

承認時までの臨床試験（第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験）において、本剤（製造株：A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (CDC-RG2)）1mL (HA含有量 60 μg) を接種した健康成人 302 例中 257 例 (85.1%) に副反応が認められた。⁴⁾

主な副反応は、以下のとおりである。

- ・局所反応（注射部位）：302 例中 240 例 (79.5%)
疼痛 226 例 (74.8%)、紅斑 78 例 (25.8%)、熱感 55 例 (18.2%)、腫脹 44 例 (14.6%)、硬結 23 例 (7.6%)、そう痒感 21 例 (7.0%)
- ・全身反応：302 例中 118 例 (39.1%)
倦怠感 87 例 (28.8%)、頭痛 57 例 (18.9%)

(1) 重大な副反応（類薬）

以下は、インフルエンザ H A ワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) ショック、アナフィラキシー (0.1% 未満)：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) (0.1% 未満)：急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 12) ネフローゼ症候群（頻度不明）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

承認時までの臨床試験において認められた副反応⁴⁾

種類	副反応発現頻度 ⁵⁾	
	5%以上	5%未満
局所反応 (注射部位)	疼痛、紅斑、熱感、腫脹、硬結、そう痒感	不快感
皮膚	-	そう痒症、皮膚のつっぱり感、蕁麻疹、発疹、急性痘瘡状苔癬状批癩疹
精神神経系	頭痛	感覚鈍麻、傾眠、顔面神経麻痺、浮動性めまい
筋・骨格	-	関節痛、背部痛、筋肉痛、筋骨格硬直、筋骨格不快感
呼吸器	-	咳嗽、口腔咽頭痛、湿性咳嗽、鼻漏、上気道の炎症
消化器	-	下痢、悪心、腹痛、胃腸障害、嘔吐、口内炎
血液	-	好中球数増加、白血球数増加
肝臓	-	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、A/G 比増加、血中尿素増加
腎臓	-	尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリノーゲン増加
過敏症	-	過敏症
その他	倦怠感	発熱、熱感、結膜炎、眼充血、鼻咽頭炎、鼻炎、急性扁桃炎 / 扁桃炎、悪寒、異常感、疲労

※ 1 本剤（製造株：A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (CDC-RG2)）を HA 含有量としてそれぞれ 15 μg (400 例)、30 μg (298 例)、及び 60 μg (302 例) 接種した際に発現が認められた事象

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

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

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、通常、上腕部三角筋とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。また、筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

- (a) 神経走行部位を避けること。
 (b) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 9mL × 1本、9mL × 2本、9mL × 10本
 (9mL : 9回接種分)

【臨床成績】

承認時までの臨床試験（第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験）において、健康成人を対象として、本剤（製造株：A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (CDC-RG2)）1mL (HA含有量 60μg) を3週間±7日の間隔において2回筋肉内接種した。
 本剤接種後の本製造株に対するSRH抗体価を測定した結果は以下のとおりであった。⁴⁾

免疫原性結果

製剤(HA含有量)		60μg/mL
時期	評価項目	SRH抗体価
1回目接種後	解析対象被験者数	297
	抗体陽転率 (%) ^{a)}	32.7
	GMT 変化率 ^{b)}	2.14
	抗体保有率 (%) ^{c)}	29.6
2回目接種後	解析対象被験者数	288
	抗体陽転率 (%) ^{a)}	78.1
	GMT 変化率 ^{b)}	7.01
	抗体保有率 (%) ^{c)}	77.1

- a) SRH抗体価が接種前4mm²以下で接種後25mm²以上となった被験者の割合又は接種前4mm²より大きく接種後50%以上の面積増となった被験者の割合
 b) 接種前後の幾何平均抗体価 (GMT) の増加倍率
 c) SRH抗体価が^{a)}25mm²より大きい被験者の割合

【薬効・薬理】

本剤（製造株：A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (CDC-RG2)）をマウスに2回投与することにより、本製造株に対するHI抗体価及び中和抗体価が上昇した。また、本剤に含まれる水酸化アルミニウムゲルは、アジュバント効果を示すことが確認された。⁵⁾
 本剤をマウスに2回投与することにより、本製造株の経鼻感染に対して、肺でのウイルスの増殖を抑制すること、また、致死量のインフルエンザウイルス野生株 (A/Indonesia/5/2005 (H5N1)) の感染に対して、発症を予防することが認められた。加えて、H5N1亜型内の本剤と異なる抗原性のインフルエンザウイルス株 (A/whooper swan/Mongolia/3/2005 (H5N1, clade2.2), A/whooper swan/Hokkaido/4/2011 (H5N1, clade2.3.2.1) 及び A/muscovy duck/Vietnam/OIE-559/2011 (H5N1, clade1.1)) の感染に対しても、本剤は肺でのウイルス増殖を抑制するとともに発症予防することが認められた。⁵⁾

以上のことから、本剤を2回接種することにより、新型インフルエンザ (H5N1) の感染に対して、発症又は重症化、死亡を予防する効果が期待できると考えられる。

【取り扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
 (2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

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

【主要文献】

- 1) 神谷 齋. 沈降不活化プレバシドミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験. 厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究治験推進研究事業) 「沈降不活化インフルエンザワクチン (H5N1 株)」平成 21 年度総括研究報告書.
- 2) Kamiya H. Immunogenicity and Safety Evaluation of H5N1 Influenza Vaccines in Japanese Healthy Children. Poster session presented at: 49th ICAAC; 2009 Sep 12-15; San Francisco, USA.
- 3) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res., (suppl. 1) : 289 (1985)
- 4) KIB-PCI の臨床試験成績 (社内資料)
- 5) KIB-PCI の非臨床試験成績 (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。

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

製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目111番地

販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

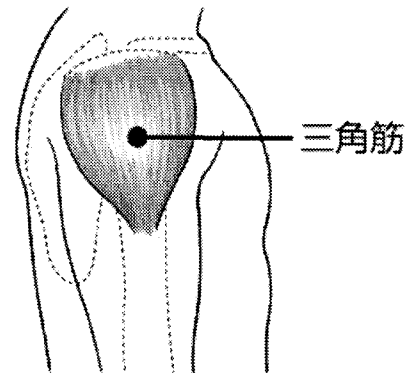
【沈降細胞培養インフルエンザワクチンH5N1筋注 60 μ g/mL「北里第一三共」】 筋肉内接種の方法

注意：本剤は筋注用(1回接種用量は1mL)です。皮下注射又は静脈内注射はしないでください。

● 接種部位

肩峰先端から3横指下の三角筋中央を目安に、年齢及び筋肉の発達状況に応じて接種部位を選択します。

図1

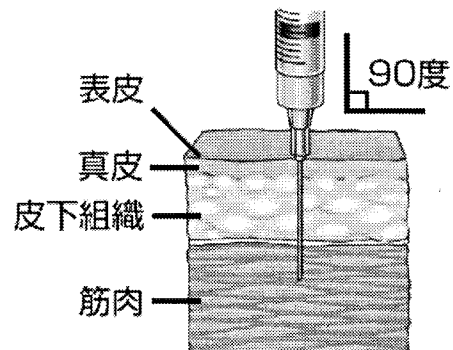


● 注射針

筋肉内接種では、注射針の長さは皮下組織にワクチンが漏れないよう、筋肉内に十分に達する適切な長さのものを選びます。

なお、長すぎて筋肉組織下の神経や血管、骨に達することのないよう注意します。

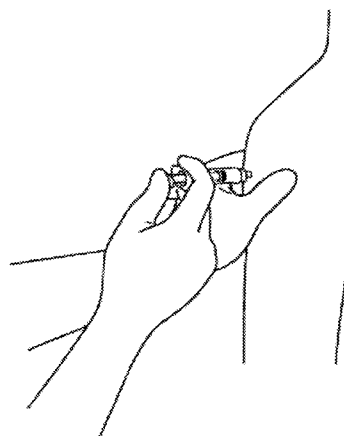
図2



● 接種法

- ① 皮膚面に対して90度の角度で、針を刺します。
- ② 指先のしびれ、放散痛がないことを確認して、薬液を注入します。
- ③ 刺入部と同じ角度ですばやく抜針します。

図3



(新聞発表用)

1	販売名	テノゼット錠 300 mg
2	一般名	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	1錠中にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg を含有する錠剤
5	用法・用量	通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として1回300 mgを1日1回経口投与する。
6	効能・効果	B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制
7	備考	本剤は、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を有効成分として含有する核酸アナログ製剤であり、B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制に関する効能・効果について申請したものである。 添付文書（案）を別紙として添付

規制区分:

抗ウイルス化学療法剤

テノゼット錠 300mg

Tenozet® Tablets

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩錠

貯 法: 乾燥剤を同封した気密容器、室温保存
開栓後は湿気を避けて保存すること
使用期限: 包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

【警 告】

本剤を含む B 型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。そのため、B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヶ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B 型肝炎に対する再治療が必要となることもある。

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者




【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1 錠中にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg を含有する。
添加物	部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

2. 性状

本剤は白色のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表	裏	側面	質量
テノゼット錠 300 mg	GSK 300	 長径: 17.0 mm 短径: 10.5 mm		 厚さ: 5.3 mm	693 mg

【効能・効果】

B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝炎患者における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA 定量により、ウイルスの増殖を確認すること。

【用法・用量】

通常、成人にはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤は、投与中止により肝機能の悪化若しくは肝炎の重症化を起すことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること（「警告」の項参照）。
- 本剤の投与開始時期、投与期間、併用薬、他の抗ウイルス剤に対する耐性がみられた患者への使用等については、国内外のガイドライン等を参考にすること。
- 本剤の有効成分であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。

4. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するので、腎機能の低下に応じて次の投与方法を目安とする（外国人による薬物動態試験成績による）。

クレアチニンクリアランス	投与方法
50mL/min 以上	300mg を 1 日 1 回
30~49mL/min	300mg を 2 日に 1 回
10~29mL/min	300mg を 3~4 日に 1 回
血液透析患者	300mg を 7 日に 1 回 ^(注) 又は累積約 12 時間の透析終了後に 300mg を投与

注) 血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが 10mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

【使用上の注意】

- 慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)
 - 腎機能障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある (「用法・用量」に関連する使用上の注意、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - 非代償性肝硬変患者 [国内における使用経験がない。]
- 重要な基本的注意**
 - 本剤による B 型慢性肝炎の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要のため、B 型慢性肝炎の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。
 - 本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい (「用法・用量」に関連する使用上の注意、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。
 - HIV/HBV 重複感染患者では、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、本剤のみの投与は避けること。また、本剤を投与する前に HIV 感染の有無を確認すること。
 - 海外臨床試験において、本剤の 96 週間投与により、腰椎と大腿骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎では投与開始後 24 週時にかけて、大腿骨では投与開始後 72 週時にかけて発現した。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 相互作用**
テノホビル ジソプロキシル及びテノホビルはいずれもチトクローム P450 の基質ではない。
また、テノホビルは、糸球体濾過と尿管への能動輸送により腎排泄される (「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
逆転写酵素阻害剤 ジダノシン	肺炎、乳酸アシドーシス等のジダノシンによる副作用を増強するおそれがあるので、ジダノシンの減量を考慮すること。	機序不明だが、ジダノシンの AUC 及び C _{max} が上昇する。
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩	アタザナビルの治療効果が減弱するおそれがあるので、本剤とアタザナビル硫酸塩を併用する場合には、本剤とアタザナビル 300 mg をリトナビル 100 mg とともに投与することが望ましい。また、本剤による副作用を増強するおそれがある。	機序不明だが、アタザナビルの AUC が 25%、C _{max} が 21%、C _{min} が 40% 低下し、テノホビルの AUC が 24%、C _{max} が 14%、C _{min} が 22% 上昇する。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ロピナビル/リトナビル	本剤による副作用を増強するおそれがある。	機序不明だが、テノホビルの AUC が 32%、C _{min} が 51% 上昇する。
抗ウイルス化学療法剤 アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 抗サイトメガロウイルス化学療法剤 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩 等	これらの薬剤又は本剤による副作用を増強するおそれがある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により、排泄が遅延し、これらの薬剤又は本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

4. 副作用

国内臨床試験 (投与期間 48 週間) において、総症例 143 例中 33 例 (23.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、肝機能検査値異常 (AST、ALT 及びγ-GTP 増加等) 7 例 (4.9%)、クレアチニン増加 4 例 (2.8%)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び悪心各 3 例 (2.1%)、腹痛 2 例 (1.4%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

1) 腎不全等の重度の腎機能障害 (頻度不明^{注1)}) : 腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

2) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 (脂肪肝) (頻度不明^{注1)}) : 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 (脂肪肝) が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 肺炎 (頻度不明^{注1)}) : 肺炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられ、肺炎と診断された場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	悪心、腹痛		下痢 ^{注2)} 、嘔吐 ^{注2)} 、鼓腸 ^{注2)}
腎臓			蛋白尿、多尿
肝臓			肝炎
過敏症			アレルギー反応 (血管浮腫)
代謝			低カリウム血症、低リン酸血症、後

	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
筋骨格			天性リポジストロフィー
臨床検査	肝機能検査値異常 (AST、ALT 及びγ-GTP 増加等)、クレアチニン増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加		
その他		発疹	浮動性めまい ^{注2)} 、呼吸困難、無力症

注 1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2) HIV 患者を対象とした海外臨床試験のみで認められている副作用。

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。テノホビルはサルにおいて胎盤を通過することが認められているが、胎児組織への蓄積は認められていない。また、ラット及びウサギの胚・胎児発生に悪影響は認められなかった。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔テノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている¹⁾。〕

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 (国内における使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤を過量投与した症例は報告されておらず、過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用 (「副作用」の項参照) について十分に観察を行い、必要に応じた対症療法を行うこと。本剤は血液透析により一部除去される (「薬物動態」の項参照)。腹膜透析によるテノホビル除去については、検討されていない。

9. その他の注意

(1) マウスを用いたがん原性試験 (2 年間) において、臨床用量における全身曝露量 (日本人健康成人男性) の 23 倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。

(2) *In vitro* 遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験の一菌株で不確か (equivocal)、マウスリンフォーマ TK 試験及び不定期 DNA 合成試験でそれぞれ陽性及び弱陽性を示したが、*in vivo* マウス小核試験では陰性であった。

【薬物動態】

<日本人における成績>²⁾

日本人健康成人男性に本剤 300 mg を空腹時に経口投与した場合、本剤の活性成分であるテノホビルの血清中濃度は 1.2±0.5 時間後に最高値に達し、C_{max} 及び AUC はそれぞれ 212±43 ng/mL 及び 2197±516 ng·hr/mL であった。テノホビルの消失は二相性を示し、最終相の半減期は 15.1±2.3 時間であった。また、投与後 48 時間までのテノホビルの尿中排泄率は 24±4% であり、腎クリアランス (CL_r) は 287±64 mL/min であった。

<外国人における成績>

1. 吸収

健康成人に本剤 300 mg を空腹時に経口投与した場合、テノホビルの血清中濃度はそれぞれ 1.0±0.4 時間後に最高値に達し、C_{max} 及び AUC は、それぞれ 296±90 ng/mL 及び 2287±685 ng·hr/mL であった。空腹時に本剤を投与したときの経口バイオアベイラビリティ

いは25%であった。HIV感染患者に本剤300mgを1日1回食後反復投与したときのC_{max}は326±119 ng/mLであった。テノホビルの薬物動態は、本剤の投与量が75~600 mgの範囲において用量に比例し、また、反復投与による影響を受けなかった。

2. 食事の影響

健康被験者に本剤300mgを軽食とともに経口投与したときの血清中テノホビルの全身曝露量は空腹時投与と同程度であったものの、健康被験者に本剤300mgを高脂肪食(食事内容:1055 kcal、脂肪54%)摂取後に単回経口投与したときの血清中テノホビルのAUC(0-t)は空腹時に比べて約40%、C_{max}は約14%上昇した。

3. 分布

テノビル1.0 mg/kg及び3.0 mg/kgを静脈内投与後の定常状態での分布容積は、それぞれ1.3±0.6 L/kg及び1.2±0.4 L/kgであった。テノビルのヒト血漿及び血清蛋白結合率(*in vitro*)は、0.01~25 µg/mLのテノビル濃度範囲においてそれぞれ0.7%未満及び7.2%未満であった。

4. 代謝

*In vitro*試験から、テノビル ジソプロキシル及びテノビルはいずれもチトクロームP450の基質ではないことが示されている。

5. 排泄

テノビルを静脈内投与した場合は、投与量の70~80%が未変化体として尿中に排泄された。テノビルは、糸球体濾過と尿細管への能動輸送により腎排泄される。

6. 腎機能低下者における薬物動態

腎機能低下者を対象に、本剤300mgを単回投与した場合、クレアチニンクリアランス(CL_{cr})が50 mL/min未満の患者あるいは透析を必要とする末期腎不全患者において、テノビルのC_{max}及びAUCが上昇した(表-1)。

表-1 腎機能低下を有する患者に本剤300mgを単回経口投与した後の血清中テノビルの薬物動態パラメータ

CL _{cr} (mL/min)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)	CL _r (mL/min)
>80	3	335.5±31.8	2184.5±257.4	1043.7±115.4	243.5±33.3
50~80	10	330.4±61.0	3063.8±927.0	807.7±279.2	168.6±27.5
30~49	8	372.1±156.1	6008.5±2504.7	444.4±209.8	100.6±27.5
<30 (12~28) 注1)	11	601.6±185.3	15984.7±7223.0	177.0±97.1	43.0±31.2
末期腎不全 患者 (透析前)	9	1061±252.8	44900.8±12956.8 ^{注2)}	-	-
末期腎不全 患者 (透析後)	8	904.5±326.3	15768.1±5366.3 ^{注2)}	-	-

Mean±SD

注1) CL_{cr}が10mL/min未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

注2) AUC(0-t)

なお、血液透析による除去率は54%で、本剤300mg単回投与時には4時間の血液透析により投与量の約10%が除去された。

7. 薬物相互作用

*In vitro*試験において、*in vivo*において認められる濃度よりもはるかに高濃度(約300倍)において、テノビルはヒトチトクロームP450分子種(CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2E1又はCYP1A1/2)を阻害しなかったが、テノビル ジソプロキシルはCYP1A1/2をわずかに(6%)阻害した。

また、テノビル ジソプロキシルはPgp及びBCRPの、テノビルはOAT1、OAT3及びMRPの基質であり、テノビル ジソプロキシルはMRP、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2及びMATE1を、テノビルはPgp、MRP、BCRP、OAT3、OCT2及びMATE1を介した輸送を阻害しないと考えられた。

臨床薬物相互作用試験結果を表-2及び表-3に示す。

表-2 併用薬投与時のテノビルの薬物動態パラメータ

併用薬剤	用法・用量		例数	テノビルの薬物動態のパラメータの最小二乗平均値の比(90%信頼区間);影響なし=1.00		
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノシン	400 mg 単回	ジダノシン 投与2時間後 300 mg 1日1回	26	0.98 [0.93, 1.04]	1.02 [0.98, 1.05]	0.96 [0.90, 1.01]
	400 mg 単回	300 mg 1日1回	26	1.03 [0.97, 1.09]	1.05 [1.00, 1.09]	1.05 [0.98, 1.12]
アバカビル	300 mg 単回	300 mg 単回	8	0.92 [0.76, 1.12]	1.04 [0.86, 1.26]	-
ロピナビル/リトナビル配合剤	400/100mg 1日2回	300 mg 1日1回	27	1.15 [1.07, 1.22]	1.32 [1.25, 1.38]	1.51 [1.37, 1.66]
サキナビル/リトナビル	1000/100mg 1日2回	300 mg 1日1回	35	1.15 [1.07, 1.22]	1.14 [1.09, 1.19]	1.23 [1.16, 1.30]
ネルフィナビル	1250mg 1日2回	300 mg 1日1回	29	0.98 [0.91, 1.05]	1.01 [0.95, 1.07]	1.09 [1.02, 1.17]
ラミブジン	150mg 1日2回	300 mg 1日1回	15	1.02 [0.96, 1.09]	0.96 [0.85, 1.08]	-
インジナビル	800mg 1日3回	300 mg 1日1回	13	1.14 [0.97, 1.33]	1.07 [0.95, 1.19]	-
エファビレンツ	600mg 1日1回	300 mg 1日1回	29	1.07 [0.94, 1.22]	0.99 [0.92, 1.06]	-

表-3 本剤投与時の併用薬剤の薬物動態パラメータ

併用薬剤	用法・用量		例数	テノビルの薬物動態のパラメータの最小二乗平均値の比(90%信頼区間);影響なし=1.00		
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC	C _{min}
ジダノシン	400 mg 単回	ジダノシン 投与2時間後 300 mg 1日1回	26	1.48 [1.25, 1.76]	1.48 [1.31, 1.67]	1.09 [0.79, 1.52]
	400 mg 単回	300 mg 1日1回	26	1.64 [1.41, 1.89]	1.60 [1.44, 1.79]	1.10 [0.77, 1.58]
アバカビル	300 mg 単回	300 mg 単回	8	1.12 [0.99, 1.26]	1.11 [1.04, 1.19]	-
ロピナビル/リトナビル配合剤 ^{a)}	400/100mg 1日2回	300 mg 1日1回	24	1.03 [0.97, 1.10]	1.03 [0.96, 1.11]	1.11 [0.98, 1.25]
ノルゲステマト/エチニルエストロール配合剤 ^{b)}	0.035/0.25mg 1日1回	300 mg 1日1回	20	0.95 [0.73, 1.24]	0.96 [0.69, 1.34]	-
				0.94 [0.88, 1.00]	0.60 [0.48, 0.74]	-
				0.94 [0.88, 1.00]	0.96 [0.91, 1.01]	-

併用薬剤	用法・用量		例数	テノホビル薬物動態のパラメータの最小二乗平均値の比(90%信頼区間); 影響なし=1.00		
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC	C _{min}
リバビリン	600 mg 単回	300mg 単回	22	0.95 [0.89, 1.01]	1.12 [1.06, 1.17]	-
サキナビル/リトナビル ^o	1000/100mg 1日2回	300 mg 1日1回	32	1.22 [1.06, 1.41]	1.29 [1.12, 1.48]	1.47 [1.23, 1.76]
ネルフィナビル ^o	1250mg 1日2回	300 mg 1日1回	29	1.10 [0.95, 1.28]	1.11 [1.00, 1.22]	1.23 [1.03, 1.46]
エファレンツ	600mg 1日1回	300 mg 1日1回	30	0.92 [0.85, 0.99]	0.93 [0.85, 1.02]	1.01 [0.85, 1.19]
ラミブジン	150mg 1日2回	300 mg 1日1回	15	0.92 [0.84, 1.00]	0.93 [0.83, 1.05]	0.98 [0.84, 1.15]
インジナビル	800mg 1日3回	300 mg 1日1回	12	0.76 [0.66, 0.88]	0.97 [0.82, 1.15]	-
エファレンツ	600mg 1日1回	300 mg 1日1回	30	0.88 [0.70, 1.12]	0.95 [0.82, 1.10]	-
エファレンツ	600mg 1日1回	300 mg 1日1回	30	0.96 [0.91, 1.02]	0.96 [0.93, 1.00]	-

- a) 上段: ロビナビル, 下段: リトナビル
b) 上段: ノルゲスチメート, 中段: ジアセチルノルゲスチメート
下段: エチニルエストラジオール
c) 上段: サキナビル, 下段: リトナビル
d) 上段: ネルフィナビル, 下段: M8 [ネルフィナビル活性代謝物]

【臨床成績】

1. 核酸アナログ製剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者

核酸アナログ製剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対し、本剤 300 mg を 1 日 1 回投与した国内 1 試験 (LOC115409 試験、48 週時) 及び海外 2 試験 (GS-US-174-0102 及び 0103 試験、48 週時) におけるウイルス学的、生化学的及び血清学的効果を表-4 に示す。

表-4 核酸アナログ製剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤 300 mg 1 日 1 回投与時のウイルス学的、生化学的及び血清学的効果

	国内臨床試験 LOC115409	海外臨床試験 GS-US-174- 0102****	海外臨床試験 GS-US-174- 0103****
評価時点	48 週時 (109 例)	48 週時 (250 例)	48 週時 (176 例)
投与前 HBe 抗原	陽性及び陰性	陰性	陽性
投与前平均 HBV-DNA 値 ± 標準偏差 (log ₁₀ copies/mL)	7.00 ± 1.498 (109 例)	6.86 ± 1.308 (250 例)	8.64 ± 1.076 (176 例)
HBV-DNA の投与前値からの平均変化量 ± 標準偏差 (log ₁₀ copies/mL)	-4.86 ± 1.353 (109 例)	-4.57 ± 1.347 (241 例)	-6.17 ± 1.067 (160 例)
HBV-DNA 陰性化率*	77% (84/109)	91.2% (228/250)	68.8% (121/176)
ALT 正常化率**	75% (62/83)	76.3% (180/236)	68.0% (115/169)
セロコンバージョン率***	9% (4/43)	-	20.9% (32/153)

* 国内試験: 2.1 log₁₀ copies/mL (コバス TaqMan HBV 「オート」 v2.0 の定量下限) 未満、海外試験: 169 copies/mL (Roche COBAS TaqMan HBV Test の定量下限) 未満

** 投与前に ALT 値が基準範囲上限を超えていた患者のみ対象

*** HBe 抗原の消失かつ HBe 抗体の出現

**** GS-US-174-0102 及び 0103 試験では、ラミブジン又はエムトリシタビン前治療例をそれぞれ 17.2%、4.5%含む

LOC115409 試験では、二重盲検下で本剤 300 mg 又はエンテカビル 0.5 mg を 24 週時まで投与し、引き続き非盲検下でそれぞれ 48 週時まで投与した。本剤投与の 24 週時における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量 (標準偏差) は -4.57 (1.122) log₁₀ copies/mL であり、HBV-DNA 陰性化率は 54% (59/109)、ALT 正常化率は 70% (58/83)、HBe 抗原/抗体セロコンバージョンは認められなかった (0/43)。なお、48 週時までに HBs 抗原の消失は認められなかったが、48 週時の HBs 抗原の投与前値からの平均変化量 (標準偏差) は -0.208 (0.4625) log₁₀ IU/mL であった。

主に未治療患者を対象とした海外臨床試験 (GS-US-174-0102 及び 0103 試験) では、二重盲検下で本剤又はアデホビルを 48 週間投与した後、非盲検下で全例に本剤を 192 週間投与した。GS-US-174-0102 試験では、240 週時における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量 (標準偏差) は -4.65 (1.294) log₁₀ copies/mL であり、HBV-DNA 陰性化率は 98.6% (291/295)、ALT 正常化率は 85.2% (236/277) であった。GS-US-174-0103 試験では、240 週時における HBV-DNA の投与前値からの平均変化量 (標準偏差) は -6.30 (1.141) log₁₀ copies/mL であり、HBV-DNA 陰性化率は 96.6% (169/175)、ALT 正常化率は 73.4% (124/169)、HBe 抗原/抗体セロコンバージョン率は 40.2% (66/164) であった。さらに、HBs 抗原の消失及びセロコンバージョンがそれぞれ 23 例及び 18 例に認められ、それらのカプラン・マイヤー推定に基づく割合は 10.8% 及び 8.9% であった。

また、GS-US-174-0102 及び 0103 試験の肝生検結果において、投与前に肝硬変 (Ishak 線維化スコアが 5 以上) であった患者の 73.4% (69/94) が 240 週時に肝硬変の病期ステージから回復 (Ishak 線維化スコアが 4 以下に改善) した。

なお、GS-US-174-0102 及び 0103 試験において、本剤に対する耐性ウイルスの出現は 240 週時点で認められていない。

2. 核酸アナログ製剤既治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者

核酸アナログ製剤既治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対し、本剤 300 mg を 1 日 1 回投与した国内 1 試験 (LOC115912 試験、48 週時) 及び海外 2 試験 (GS-US-174-0106 及び 0121 試験、それぞれ 48 週時及び 96 週時) におけるウイルス学的、生化学的及び血清学的効果を表-5 に示す。

LOC115912 試験はラミブジン/アデホビル、エンテカビル、エンテカビル/アデホビルに効果不良の患者を対象とし、前治療薬がラミブジン/アデホビルの患者にはラミブジンと本剤を、エンテカビル又はエンテカビル/アデホビルの患者にはエンテカビルと本剤を併用投与した。GS-US-174-0106 試験はアデホビル投与中に持続的なウイルス増殖を認めた患者、0121 試験はラミブジン耐性を有する患者を対象とし、本剤を単独投与した。

表-5 核酸アナログ製剤既治療の代償性 B 型慢性肝疾患患者に対する本剤 300 mg 1 日 1 回投与時のウイルス学的、生化学的及び血清学的効果

	国内臨床試験 LOC115912	海外臨床試験 GS-US-174- 0106	海外臨床試験 GS-US-174- 0121
評価時点	48 週時 (34 例)	48 週時 (53 例)	96 週時 (141 例)
投与前 HBe 抗原	陽性及び陰性	陽性及び陰性	陽性及び陰性
投与前平均 HBV-DNA 値 ± 標準偏差 (log ₁₀ copies/mL)	5.57 ± 1.739 (34 例)	6.06 ± 1.430 (53 例)	6.40 ± 1.826 (141 例)
HBV-DNA の投与前値からの平均変化量 ± 標準偏差 (log ₁₀ copies/mL)	-3.26 ± 1.586 (34 例)	-3.58 ± 1.290 (52 例)	-4.16 ± 1.785 (132 例)
HBV-DNA 陰性化率*	62% (21/34)	75.5% (40/53)	85.8% (121/141)
ALT 正常化率**	53% (8/15)	40.7% (11/27)	62.0% (49/79)

	国内臨床試験 LOC115912	海外臨床試験 GS-US-174- 0106	海外臨床試験 GS-US-174- 0121
セロコンバージョン率***	0% (0/28)	5.3% (2/38)	10.8% (7/65)

* 国内試験：2.1 log₁₀ copies/mL (コバス TaqMan HBV「オート」v2.0の定量下限)未満、海外試験：169 copies/mL (Roche COBAS TaqMan HBV Testの定量下限)未満

** 投与前にALT値が基準範囲上限を超えていた患者のみ対象

*** HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現

LOC115912試験では、24週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-3.09(1.432)log₁₀ copies/mLであり、HBV-DNA陰性化率は59%(20/34)、ALT正常化率は60%(9/15)であった。48週時までにHBs抗原の消失は認められなかったが、48週時のHBs抗原の投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-0.313(0.3402)log₁₀ IU/mLであった。なお、48週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は、前治療がラミブジン/アデホビルでは-2.88(1.357)log₁₀ copies/mL、エンテカビルでは-4.33(2.079)log₁₀ copies/mL、エンテカビル/アデホビルでは-2.66(0.505)log₁₀ copies/mLであり、48週時におけるHBV-DNA陰性化率は、前治療がラミブジン/アデホビルでは69%(9/13)、エンテカビルでは40%(4/10)、エンテカビル/アデホビルでは73%(8/11)であった。

GS-US-174-0106試験では、168週時におけるHBV-DNAの投与前値からの平均変化量(標準偏差)は-3.79(1.305)log₁₀ copies/mLであり、HBV-DNA陰性化率は80.4%(41/51)、ALT正常化率は68.0%(17/25)であった。さらに、HBe抗原/抗体セロコンバージョン率は13.5%(5/37)に認められた。

なお、アデホビル効果不良患者(GS-US-174-0106試験)及びラミブジン耐性患者(GS-US-174-0121試験)においても、それぞれ168週時、96週時点で、本剤に対する耐性ウイルスの出現は認められていない。

3. 非代償性B型慢性肝疾患患者

非代償性B型慢性肝疾患患者に対する本剤の臨床効果は海外臨床試験(GS-US-174-0108試験)で評価された。48週時のHBV-DNA陰性化率(169 copies/mL未満)は62.8%(27/43)、ALT正常化率は48.0%(12/25)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は体内でジエステルの加水分解によりテノホビルに代謝され、さらに細胞内でテノホビルニリン酸に代謝される³⁾。テノホビルニリン酸は天然基質であるデオキシアデノシン5'-三リン酸と競合的に働きHBV-DNAポリメラーゼを阻害し、DNAに取り込まれた後は、チェーンターミネーターとしてHBV-DNA複製を阻害する²⁾。テノホビルニリン酸は、哺乳類DNAポリメラーゼα、β及びミトコンドリアのDNAポリメラーゼγに対して弱い阻害作用を示す。

2. 抗ウイルス活性

テノホビルはHepG2 2.2.15細胞が発現するHBVに対して、0.14~1.5 μMのIC₅₀で抗HBV活性を示した。一方、ヒト細胞に対する細胞傷害作用のCC₅₀は100 μM超であった。また、*in vitro*でHBV-DNAポリメラーゼ阻害薬のエンテカビル、ラミブジン及びtelbivudine(国内未発売)、ならびにHIV-1逆転写酵素阻害薬エムトリシタビンによる抗HBV活性に対して、相加作用を示し拮抗作用は認められなかった。

3. 耐性

海外臨床試験(GS-US-174-0102、0103、0106、0108及び0121試験)において、毎年の最終検査時(又は治療中止時)にウイルス血症(HBV-DNA ≥ 400 copies/mL)を示した患者のHBVのテノホビル感受性を検討した結果、最長240週間、本剤に耐性を示す特異的な遺伝子変異は認められていない。

4. 交叉耐性

(1) *In vitro*試験

*In vitro*でのテノホビル感受性は、ラミブジン及びtelbivudine耐性変異(rtV173L、rtL180M及びrtM204I/V)HBVで野生型の0.7~3.4倍低下しており、そのうち2重変異(rtL180M+rtM204I/V)HBVでは3.4倍低下していた。エンテカビル耐性変異(rtL180M、rtT184G、rtS202G/I、rtM204V及びrtM250V)HBVでは野生型の0.6~6.9倍低下しており、アデホビル耐性変異(rtA181V及びrtN236T)HBVでは2.9~10倍低下していた。また、本剤の治療中

での発現が知られているrtA181T変異HBVのテノホビル感受性は野生型の0.9~1.5倍の低下であった。

(2) *In vivo*試験(臨床試験成績)

国内臨床試験(LOC115912試験)において、投与開始時に核酸アログ製剤に対する既知の耐性関連変異HBVを認めるB型慢性肝疾患患者29例[アデホビル耐性関連変異(rtA181T/V、rtN236T又はrtA181T/V+rtN236T):1例、ラミブジン耐性関連変異(rtM204I/V±rtL180M):5例、ラミブジン及びアデホビル耐性関連変異:1例、エンテカビル耐性関連変異(rtT184I/L/F/M、rtS202I/G又はrtM250V/L):20例、ラミブジン、アデホビル及びエンテカビル耐性関連変異:2例]が、最長48週間のラミブジン又はエンテカビルと本剤の併用投与を受けた。その結果、48週時までに持続的なHBV-DNAの陰性化(2.1 log₁₀ copies/mL未満)を指標とするウイルス学的効果が得られた患者は、ラミブジン耐性関連変異HBVを認める5例中4例、エンテカビル耐性関連変異HBVを認める20例中12例、ならびにラミブジン、アデホビル及びエンテカビル耐性関連変異HBVを認める2例中2例であった。なお、アデホビル耐性関連変異HBVを認める1例、ラミブジン及びアデホビル耐性関連変異HBVを認める1例では、48週時までにHBV-DNAの陰性化は認められなかった。

海外臨床試験(GS-US-174-0102、0103、0106、0108及び0121試験)では、投与開始時に既知の耐性関連変異HBVを認めるB型慢性肝疾患患者152例[アデホビル耐性関連変異(rtA181S/T/V、rtN236T又はrtA181S/T/V+rtN236T):14例、ラミブジン耐性関連変異(rtM204I/V):135例、アデホビル及びラミブジン耐性関連変異:3例]が本剤の投与を受けた。最長240週間の本剤の治療において、アデホビル耐性関連変異HBVを認める14例中11例、ラミブジン耐性関連変異HBVを認める135例中124例、ならびにアデホビル及びラミブジン耐性関連変異HBVを認める3例中2例で、持続的なHBV-DNAの陰性化(400 copies/mL未満)を指標とするウイルス学的効果が得られた。なお、アデホビル耐性関連変異であるrtA181S/T/V及びrtN236Tの両変異HBVを認める5例中3例では、HBV-DNAの陰性化は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

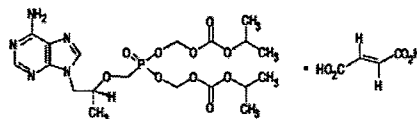
一般名：テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩
(Tenofovir Disoproxil Fumarate)

化学名：Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl){[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl} phosphonate monofumarate

分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P・C₄H₄O₄

分子量：635.51

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、メタノール、エタノールにやや溶けやすく、アセトン、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けない。

融点：112~119℃

分配係数：1.25 (1-オクタノール/pH6.5のリン酸塩緩衝液)

【包装】

テノゼット錠 300mg：30錠(瓶)

【主要文献】

- 1) Benaboud, S, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 55, 1315-1317 (2011)
- 2) 中道昇：新薬と臨床, 54(8), 941-948 (2005)
- 3) Perry, C. M, et al.: Drugs, 69, 2245-2256 (2009)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

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

FAX：0120-561-047 (24時間受付)

(報道発表用)

1	販 売 名	テビケイ錠 50 mg
2	一 般 名	ドルテグラビルナトリウム
3	申 請 者 名	ヴィーブヘルスケア株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg (ドルテグラビルとして 50mg) を含有する錠剤
5	用 法 ・ 用 量	<p>通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 <p>なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。</p>
6	効 能 ・ 効 果	HIV 感染症
7	備 考	<p>本剤は、HIV インテグラーゼ阻害剤である。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付。</p>

規制区分：
劇薬

HIV インテグラーゼ阻害剤
テビケイ[®]錠 50mg
TIVICAY[®] Tablets
ドルテグラビルナトリウム錠

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2013年8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

成分・含量	1錠中にドルテグラビルナトリウム 52.6mg (ドルテグラビルとして 50mg) 含有する。
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール、タルク、黄色酸化鉄

2. 性状

本剤は黄色のフィルムコート錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
テビケイ錠 50mg	SV572	 (約 9.1 mm)		 (約 4.7 mm)	309mg

【効能・効果】

HIV 感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査 (遺伝子型解析あるいは表現型解析) を参考にすること。

【用法・用量】

通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者
ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。
2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者
ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。

【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)

B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者 [肝機能の悪化 (トランスアミナーゼ上昇又は増悪) のおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - 2) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。[「相互作用」の項参照] また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。
 - 3) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - 4) 本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 5) 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。[「相互作用」の項参照]
- (2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症 (マイコプラズマ肺炎、ニューモシスチス等によるもの) 等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患 (甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等) が発現すると報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (3) B 型及び C 型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かったことから、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

本剤は主に UGT1A1 の基質であり、CYP3A4 でもわずかに代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター 2 (OCT2) 及び Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) を阻害する。[「使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]

(1) 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
ピルシカイニド	ピルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ピルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。	本剤の OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ピルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
エトラビルン	本剤の血漿中濃度を C _{max} で 52%、C _e で 88% 低下させたとの報告がある ¹⁾ 。本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナ	これらの薬剤が CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ビルのいずれかを併用投与すること。	
エファビレンツ	本剤の血漿中濃度をC _{max} で39%、C _t で75%低下させたとの報告がある ²⁾ 。未治療患者及びHIVインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
ネビラビン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	
ホスアンプルナビル/リトナビル	本剤の血漿中濃度をC _{max} で24%、C _t で49%低下させたとの報告がある ³⁾ ため、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	ホスアンプルナビルがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
フェニトイン フェノバルビ タル カルバマゼピ ン 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	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
リファンピシ ン	本剤の血漿中濃度をC _{max} で43%、C _t で72%低下させたとの報告がある ⁴⁾ 。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。	リファンピシンがCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
多価カチオン(Mg, Al等)含有製剤	本剤の血漿中濃度をC _{max} で72%、C ₂₄ で74%低下させる ⁵⁾ 。本剤は多価カチオン含有制酸剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。
鉄剤、カルシウム含有製剤	本剤の血漿中濃度をC _{max} で35%、C ₂₄ で	鉄、カルシウムと錯体を形成するこ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(サブプリメント等)	32%低下させる ³⁾ 。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。	とにより、本剤の吸収が阻害される。
メトホルミン	メトホルミンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。特に併用療法の開始時及び終了時は、注意深く観察すること。	本剤のOCT2及びMATE1の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。

4. 副作用

<本剤1日1回投与を検討した試験>

海外の臨床試験(ING11762、ING11276、ING112961、ING113086、ING114467)において、抗HIV薬による治療経験のない患者と治療経験がある患者を対象として、本剤50mgを1日1回投与した場合の副作用は33%(1,364例中452例)に認められ、主な副作用は悪心(8%)、下痢(6%)及び頭痛(4%)であった。(承認時)

<本剤1日2回投与を検討した試験>

海外の臨床試験(ING112574、ING112961)において、抗HIV薬による治療経験があり、かつHIVインテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象として、本剤50mgを1日2回投与した場合の副作用は27%(207例中56例)に認められ、主な副作用は悪心(5%)、下痢(5%)及び頭痛(5%)であった。(承認時)
副作用の頻度については、成人HIV感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。なお、自発報告又は上記臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

薬剤性過敏症候群(1%未満)：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多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、投与中止後も発疹、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。

(2) その他の副作用

	2%以上	1~2%未満	1%未満	頻度不明
免疫系			免疫再構築炎症反応症候群	
精神・神経系	頭痛、不眠症、めまい、異常な夢			
消化器	悪心、下痢、嘔吐	上腹部痛、鼓腸	腹部不快感、腹痛	
肝臓			肝炎	
皮膚		発疹、そう痒		
全身症状	疲労			
臨床検査			ビリルビン上昇、クレアチニン上昇	CPK上昇

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている⁶⁾。]
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験(ラット)に基づく、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される⁶⁾。また、一般に乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満又は体重 40kg 未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤 1 回 250mg まで健康成人に投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。

処置：本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には、注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。

【薬物動態】

〈日本人における成績〉

日本人健康成人男性(6例)及び女性(4例)に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移を図-1 に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-1 に示す。ドルテグラビルは投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約 15 時間であった。また、日本人における薬物動態は外国人における薬物動態と同様であった⁷⁾。

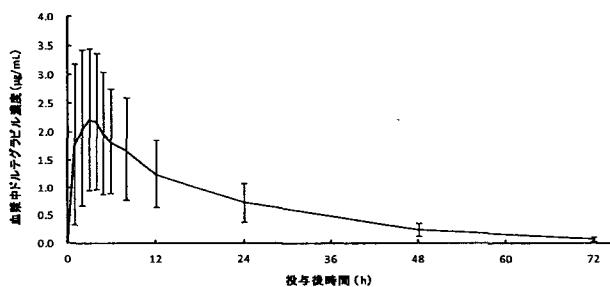


図-1 日本人健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値±標準偏差、n=10)

表-1 日本人健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C ₂₄ (µg/mL)
2.37±1.23	3.0(2.0-4.0)	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

平均値±標準偏差(n=10)、T_{max}: 中央値(範囲)

〈外国人における成績〉

1. 吸収

- (1) 本剤は経口投与により速やかに吸収され、投与後約 2~3 時間で最高血漿中濃度に達した。本剤を経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの曝露量は、2~100mg の範囲では投与量増加の割合を下回って増加したが、25~50mg の範囲では投与量にほぼ比例して増加した。
- (2) 本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。健康成人に対し、低、中又は高脂肪食(それぞれ 7%脂肪/300kcal、30%脂肪/600kcal 又は 53%脂肪/870kcal)を摂取後に本剤 50mg を単回経口投与した場合、血漿中ドルテグラビルの AUC_{0-inf} は絶食下と比較してそれぞれ 33、41 及び 66%増加し、C_{max} はそれぞれ 46、52 及び 67%増加した。また、T_{max} はそれぞれ 3、4 及び 5 時間であり、食事によりドルテグラビルの吸収量は増加し、吸収速度が低下した。

2. 分布

ドルテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は約 99.3%であった(in vitro)⁸⁾。健康成人男性にドルテグラビル 20mg(懸濁液)を単回経口投与した時の見かけの分布容積は 12.5L であった。血液/血漿比(平均値)は 0.441~0.535 であり、ドルテグラビルの血球移行性は低かった(5%未満)。In vitro において、ドルテグラビルはヒト P 糖蛋白質及びヒト Breast Cancer Resistance Protein の基質である^{9,10)}。血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約 0.2~1.1%、中等度の肝機能障害患者で約 0.4~0.5%、重度の腎機能障害患者で約 0.8~1.0%、HIV 感染症患者で 0.5%であった。

ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する。本剤 50mg 及びアバカビル/ラミブジン(600/300mg)が併用投与された抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者(11 例)において、ドルテグラビルの脳脊髄液中濃度(中央値)は 18ng/mL であり、血漿中濃度の 0.11~0.66%であった。

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器官に分布する。健康成人女性に本剤 50mg/日を 5~7 日間経口投与した時の子宮頸腔液、子宮頸部組織及び陰組織におけるドルテグラビルの AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 6~10%であった。また、健康成人男性に本剤 50mg/日を 8 日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビル AUC は定常状態での血漿中ドルテグラビルの AUC の 7 及び 17%であった。

3. 代謝

ドルテグラビルは主に肝臓で UGT1A1 でグルクロン酸結合される¹¹⁾。また、ドルテグラビルは CYP3A でわずかに代謝され¹²⁾、健康成人に ¹⁴C-ドルテグラビル 20mg(懸濁液)を単回経口投与した時の総投与量の約 9.7%が酸化的代謝物として尿糞中に回収された。

4. 排泄

健康成人にドルテグラビル 20mg を単回経口投与した時の主な排泄経路は糞であり、経口投与量の 53%が未変化体として糞中に排泄された。また、尿中には経口投与量の 31%が排泄され、その内訳は 18.9%がエーテル型グルクロン酸結合体、3.6%が N-脱アルキル体、3.0%がベンジル位の酸化体であり、未変化体は 1%未満であった。In vitro において、ドルテグラビルはヒト有機アニオントランスポーター-1(OAT1)、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送を阻害した(IC₅₀: それぞれ 2.12、1.97、1.93、6.34 及び 24.8µM)^{13,14)}。

5. 成人 HIV 感染症患者への投与

成人 HIV 感染症患者における後期第 II 相及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析で推定した定常状態におけるドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-2 に示す。

表-2 成人 HIV 感染症患者における定常状態でのドルテグラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	50mg 1 日 1 回	50mg 1 日 2 回
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	53.6(27)	75.1(35)
C _{max} (µg/mL)	3.67(20)	4.15(29)
C _τ (µg/mL)	1.11(46)	2.12(47)

母集団薬物動態解析に基づく推定値
幾何平均値(%CV)

6. 小児等への投与

抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者(12~18 歳未満、10 例)に本剤 50mg を 1 日 1 回経口投与した時の薬物動態は成人と同様であった。小児患者での血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-3 に示す。

表-3 抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者(12~18 歳未満、10 例)に本剤 50mg を 1 日 1 回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

年齢/体重	用量	薬物動態パラメータの推定値		
		AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C ₂₄ (µg/mL)
12 歳以上 18 歳未満 体重 40kg 以上*	50mg* 1 日 1 回	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

* 体重が 37kg であった 1 例には 35mg を 1 日 1 回投与した。
幾何平均値(CV%)

7. 腎機能障害患者¹⁵⁾

重度の腎機能障害 (8 例、クレアチニンクリアランス: 30mL/min 未満) を有する患者に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-4 に示す。重度の腎機能障害患者における薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかったことから、腎機能障害患者に対して本剤の用量調節を行う必要はない。なお、透析患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-4 重度の腎機能障害患者及び健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	Cmax (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
重度の腎機能障害患者	1.50 (34)	23.5 (48)	12.7 (31)
健康成人	1.86 (45)	37.1 (58)	15.4 (15)

幾何平均値 (%CV)

8. 肝機能障害患者¹⁶⁾

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害 (8 例、Child-Pugh 分類: B) を有する患者に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-5 に示す。中等度の肝機能障害患者における薬物動態は健康成人と同様であったことから、中等度の肝機能障害に対して本剤の用量調節の必要はない。なお、重度の肝機能障害患者での本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-5 中等度の肝機能障害患者及び健康成人に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	Cmax (µg/mL)	C ₂₄ (µg/mL)
中等度の肝機能障害患者	38.5 (30)	1.78 (17)	0.59 (36)
健康成人	37.3 (47)	1.80 (49)	0.57 (44)

幾何平均値 (%CV)

9. その他の要因

(1) 性別

健康成人にドルテグラビル 250mg (懸濁液) を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータは、男性 (17 例) よりも女性 (24 例) の方がわずか (最大約 20%) に高い傾向がみられた。

成人 HIV 感染症患者を対象とした後期第 II 相及び第 III 相試験での母集団薬物動態解析の結果、性別はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった。

(2) 人種

成人 HIV 感染症患者を対象とした後期第 II 相及び第 III 相試験での母集団薬物動態解析の結果、人種はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響は認められなかった。

(3) B 型肝炎及び C 型肝炎のウイルス重複感染患者

C 型肝炎ウイルス重複感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、C 型肝炎ウイルス重複感染はドルテグラビルの曝露量に対して臨床的な影響を及ぼさなかった。なお、B 型肝炎ウイルス重複感染患者における本剤投与時の薬物動態データは限られている。

10. 相互作用

本剤を併用薬剤と投与した時の薬物動態パラメータの変化を、表-6 及び表-7 に示す。

表-6 併用薬剤の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	本剤併用時/非併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間); 影響なし=1.00		
			Cr 又は C ₂₄	AUC	Cmax
エチルエストラジオール 0.035mg	50mg 1日2回	15	1.02 (0.93, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)	0.99 (0.91, 1.08)
メサドン 20-150mg	50mg 1日2回	11	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
ミダゾラム 3mg	25mg 1日1回	10	—	0.95 (0.79, 1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
リルピビルン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.21 (1.07, 1.38)	1.06 (0.98, 1.16)	1.10 (0.99, 1.22)

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	本剤併用時/非併用時の併用薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間); 影響なし=1.00		
			Cr 又は C ₂₄	AUC	Cmax
テノホビル 300mg 1日1回	50mg 1日1回	15	1.19 (1.04, 1.35)	1.12 (1.01, 1.24)	1.09 (0.97, 1.23)

表-7 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤及び用量	本剤の用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均比 (90%信頼区間); 影響なし=1.00		
			Cr 又は C ₂₄	AUC	Cmax
アタザナビル 400mg 1日1回	30mg 1日1回	12	2.80 (2.52, 3.11)	1.91 (1.80, 2.02)	1.50 (1.40, 1.59)
アタザナビル/リトナビル 300/100mg 1日1回	30mg 1日1回	12	2.21 (1.97, 2.47)	1.62 (1.50, 1.74)	1.33 (1.25, 1.42)
テノホビル 300mg 1日1回	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82, 1.04)	1.01 (0.91, 1.11)	0.97 (0.87, 1.08)
ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回	30mg 1日1回	15	0.62 (0.56, 0.69)	0.78 (0.72, 0.85)	0.89 (0.83, 0.97)
エファビレンツ 600mg 1日1回	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18, 0.34)	0.43 (0.35, 0.54)	0.61 (0.51, 0.73)
エトラビルン 200mg 1日2回	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)
エトラビルン+ダルナビル/リトナビル 200mg+600/100mg 1日2回	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)
ホスアンブレナビル/リトナビル 700mg+100mg 1日2回	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41, 0.63)	0.65 (0.54, 0.78)	0.76 (0.63, 0.92)
ロビナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85, 1.05)	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.94, 1.07)
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20 mL 単回	50mg 単回	16	0.26 (0.21, 0.31)	0.26 (0.22, 0.32)	0.28 (0.23, 0.33)
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20 mL 投与後 2 時間 単回	50mg 単回	16	0.70 (0.58, 0.85)	0.74 (0.62, 0.90)	0.82 (0.69, 0.98)
総合ビタミン剤 1錠 1日1回	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
オメプラゾール 40mg 1日1回	50mg 単回	12	0.95 (0.75, 1.21)	0.97 (0.78, 1.20)	0.97 (0.75, 1.11)
prednisone (国内未発売) 60mg 1日1回 (漸減)	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06, 1.28)	1.11 (1.03, 1.20)	1.06 (0.99, 1.14)
リファンピシン ^a 600mg 1日1回	50mg 1日2回	11	0.28 (0.23, 0.34)	0.46 (0.38, 0.55)	0.57 (0.49, 0.65)
リファンピシン ^b 600mg 1日1回	50mg 1日2回	11	1.22 (1.01, 1.48)	1.33 (1.15, 1.53)	1.18 (1.03, 1.37)
リファブチン 300mg 1日1回	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
リルピビルン 25mg 1日1回	50mg 1日1回	16	1.22 (1.15, 1.30)	1.12 (1.05, 1.19)	1.13 (1.06, 1.21)
Tipranavir (国内未発売)/リトナビル 500/200mg 1日2回	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21, 0.27)	0.41 (0.38, 0.44)	0.54 (0.50, 0.57)
テラプレビル 750mg 8時間ごと	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29, 1.45)	1.25 (1.20, 1.31)	1.19 (1.11, 1.26)
Boceprevir (国内未発売) 800mg 8時間ごと	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91, 1.28)	1.07 (0.95, 1.20)	1.05 (0.96, 1.15)

a ドルテグラビル 50mg 1日2回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル 50mg 1日2回投与との比較

b ドルテグラビル 50mg 1日1回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル 50mg 1日2回投与との比較

【臨床成績】

(外国人における成績)

海外で実施された抗 HIV 薬による治療経験のない患者、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者、HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象とした5つの検証試験の概要は以下の通りである。

1. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (SPRING-2 : ING113086)¹⁷⁾

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 822 例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル 50mg を 1 日 1 回投与した群 (ドルテグラビル投与群) と、ラルテグラビル 400mg を 1 日 2 回投与した群 (ラルテグラビル投与群) に、それぞれ 411 例の患者が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の 85% に対して、ドルテグラビル投与群は 88% であり、ドルテグラビル投与群の非劣性が示された。投与 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の 76% に対して、ドルテグラビル投与群は 81% であった。なお、本試験における試験成績の要約を表-8 に示した。

表-8 試験成績の要約

結果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + ヌクレオシド系逆転写 酵素阻害剤 2 剤 (411 例)		ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + ヌクレオシド系逆転写 酵素阻害剤 2 剤 (411 例)	
	48 週	96 週	48 週	96 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	361 例(88%)	332 例(81%)	351 例 (85%)	314 例 (76%)
両群間の差 ^{注1)} (95%信頼区間)	2.5% (-2.2%, 7.1%)	4.5% (-1.1%, 10.0%)	-	
ウイルス学的な治療 失敗 ^{注2)}	20 例(5%)	22 例(5%)	31 例(8%)	43 例(10%)

注 1) ベースラインの層別因子により調整

注 2) ウイルス学的効果が不十分のため、投与 48 週又は 96 週後までに背景療法との組合せを変更又は試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは 48 週又は 96 週目に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例

2. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした二重盲検比較試験 (SINGLE : ING114467)¹⁸⁾

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症患者 833 例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル 50mg (1 日 1 回投与) とアバカビル/ラミブジンによる併用投与群 (ドルテグラビル投与群) に 414 例、エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン投与群 (対照群) に 419 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、対照群の 81% に対して、ドルテグラビル投与群は 88% であった。また、投与 96 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、対照群の 72% に対して、ドルテグラビル投与群は 80% であった。なお、本試験における試験成績の要約を表-9 に示した。

表-9 試験成績の要約

結果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + アバカビル/ラミブジン ^{注1)} (414 例)		エファビレンツ/ テノホビル/ エムトリシタビン ^{注2)} 1 日 1 回 (419 例)	
	48 週	96 週	48 週	96 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	364 例(88%)	332 例(80%)	338 例 (81%)	303 例 (72%)
両群間の差 ^{注3)} (95%信頼区間)	7.4% (2.5%, 12.3%)	8.0% (2.3%, 13.8%)	-	
ウイルス学的な治療失敗 ^{注4)}	21 例(5%)	31 例(7%)	26 例(6%)	33 例(8%)

注 1) アバカビル 600mg、ラミブジン 300mg をエプジコム[®]配合錠として 1 日 1 回投与

注 2) エファビレンツ 600mg、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 200mg、エムトリシタビン 300mg を Atripla[®]配合錠として 1 日 1 回投与

注 3) ベースラインの層別因子により調整

注 4) ウイルス学的効果が不十分のため、投与 48 週又は 96 週後までに試験薬剤の投与を中止した症例、若しくは 48 週又は 96 週目に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例

3. 抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (SAILING : ING111762)¹⁹⁾

抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない成人 HIV 感染症患者 715 例を対象とした二重盲検比較試験において、背景療法とドルテグラビル 50mg 1 日 1 回投与を併用した群 (ドルテグラビル投与群) と、背景療法とラルテグラビル 400mg 1 日 2 回投与を併用した群 (ラルテグラビル投与群) に、それぞれ 354 例及び 361 例の患者が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、ラルテグラビル投与群の 64% に対して、ドルテグラビル投与群は 71% であった。なお、本試験における試験成績の要約を表-10 に示した。

表-10 試験成績の要約

結果	ドルテグラビル 50mg 1 日 1 回 + 背景療法 (354 例) ^{注1)}	ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + 背景療法 (361 例) ^{注1)}
	48 週	48 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	251 例(71%)	230 例(64%)
両群間の差 ^{注2)} (95%信頼区間)	7.4% (0.7%, 14.2%)	
ウイルス学的な治療 失敗	71 例(20%)	100 例(28%)

注 1) 1 実施施設において、データ整合性のため 4 例が有効性解析から除外

注 2) ベースラインの層別因子により調整

4. HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者を対象とした非盲検非対照試験 (VIKING-3 : ING112574)²⁰⁾

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する成人 HIV 感染症患者 183 例を対象とした非盲検非対照試験において、ドルテグラビル 50mg 1 日 2 回投与による有効性及び安全性を検討した。ドルテグラビルと併用する背景療法は、投与 7 日目までは試験開始前からの治療法を継続し、8 日目以降は最適な背景療法を行った。対象患者 183 例のうち 133 例で試験開始時に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異が認められた。その他の 50 例には試験開始時に HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴があったが、試験開始時には耐性が確認されなかった。試験開始時から投与 8 日目までの HIV-1 RNA の変化量 (平均値) は、 $-1.4 \log_{10} \text{copies/mL}$ (95%信頼区間: $-1.5 \sim -1.3 \log_{10} \text{copies/mL}$) であり、試験開始時と比較して有意に減少した ($p < 0.001$)。HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表-11 に示す。

表-11 投与 8 日目における HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果 (HIV RNA 変化量)

HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	症例数	HIV-1 RNA の変化量 ($\log_{10} \text{copies/mL}$) 平均 (標準偏差)	HIV-1 RNA 量が 1.0 \log_{10} 以上減少 した症例の割合 ^{注1)}
Q148H/K/R 変異なし ^{注2)}	124	-1.60 (0.52)	114 (92%)
Q148 及び 二次変異 ^{注3)} 1 ヲ所	35	-1.18 (0.52)	25 (71%)
Q148 及び 二次変異 ^{注3)} 2 ヲ所以上	20	-0.92 (0.81)	9 (45%)

注 1) 投与 8 日目に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった症例を含む

注 2) HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異 (N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q) 若しくは試験開始前から HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴のみがあった場合

注 3) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

データカットオフ時には、組み入れ症例 (183 例) の全例が投与後 24 週を経過していた。主要評価項目である投与 24 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合は、183 例中 126 例 (69%) であった。HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果を表-12 に示す。投与 24 週後の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合が最も少なかったのは、Q148 変異に加えて 2 ヲ所以上の変異をもつ患者であった。

表-12 投与 24 週後における HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異毎のウイルス学的効果 (50copies/mL 未満への低下)

HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異	HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった患者の割合
Q148H/K/R 変異なし ^{注1)}	96/114 (84%)
Q148 及び 二次変異 ^{注2)} 1 ヲ所	20/31 (65%)
Q148 及び 二次変異 ^{注2)} 2 ヲ所以上	4/16 (25%)

注 1) HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異 (N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q) 若しくは試験開始前から HIV インテグラーゼ阻害剤に対する耐性を示す治療歴のみであった場合

注 2) G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

【薬効薬理】

1. 作用機序

ドルテグラビルはレトロウイルスの複製に必要な酵素である HIV インテグラーゼの活性部位と結合し、DNA への組込みの際の HIV-DNA 鎖のトランスファーを阻害することにより、HIV インテグラーゼを阻害する。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

HIV-1 BaL 株及び HIV-1 NL432 株に感染させた末梢血単核球では、ウイルス増殖に対するドルテグラビルの抗ウイルス活性の 50% 阻害濃度 (IC_{50}) は、それぞれ 0.51nM、0.53nM であった。HIV-1 IIB 株に感染させた MT-4 細胞にドルテグラビルを添加して 4 日又は 5 日培養した場合の抗ウイルス活性の IC_{50} は、それぞれ 0.71nM、2.1nM であった。また、精製した HIV-1 インテグラーゼと前処置した基質 DNA を用いたストランドトランスファー生化学アッセイフォーマットでは、抗ウイルス活性の IC_{50} は、それぞれ 2.7nM、12.6nM であった。

13 種の臨床的に多様なサブタイプ B 分離株からのインテグラーゼ・コード領域を用いたウイルス・インテグラーゼ感染性分析法では、 IC_{50} は 0.52nM であり、高い抗ウイルス活性を示した。また

ドルテグラビルは実験株に匹敵する抗ウイルス作用を示した。24種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) とグループ O] と 3 種の HIV-2 臨床分離株からなるパネル株に対する末梢血単核球分析試験では、HIV-1 株の IC₅₀ は 0.20nM であり、0.02~2.14nM の範囲であった。一方、HIV-2 株の IC₅₀ は 0.18nM であり、0.09~0.61nM の範囲であった。

3. 薬剤耐性

ラルテグラビル [Fold Change (FC) >81] に対する遺伝子型及び表現型の耐性を有する 30 種の臨床分離株について、Monogram Biosciences 社の PhenoSense 分析を用いてドルテグラビル (FC=1.5) に対する感受性を調べた。G140S+Q148H 分離株では、ドルテグラビルの FC 値は 3.75 であり、G140S+Q148R 分離株では 13.3、T97A+Y143R 分離株では 1.05、N155H 分離株では 1.37 であった。ラルテグラビルの投与経験のある患者から分離した 705 種のラルテグラビル耐性株について、Monogram Biosciences 社の PhenoSense 分析を用いて、ドルテグラビルに対する感受性を調べた。ドルテグラビルは、705 種の臨床分離株の 93.9% に対して FC が 10 未満であった。

抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤の投与経験のない患者を対象とした SAILING 試験 (ドルテグラビル投与群 354 例) において、投与 48 週後にウイルス学的な治療失敗例の 17 例中 4 例で HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性が認められた。これら 4 例中 2 例に特有の R263K インテグラーゼ変異が認められ、FC の最大値は 1.93 であった。もう 1 例には、多型の V151V/I インテグラーゼ変異が認められ FC の最大値は 0.92 であり、残り 1 例には試験前からインテグラーゼ変異の存在が認められており、既にインテグラーゼ阻害剤の投与経験があるか、又はインテグラーゼ耐性ウイルスに感染したものと推定された。

HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象とした VIKING-3 試験では、投与 24 週後までに 183 例中 36 例でウイルス学的な治療失敗が認められた。このうち 31 例については、試験開始時及びウイルス学的な治療失敗時の両時点で解析用耐性データがあり、31 例中 16 例 (52%) で投与に伴う変異が認められた。確認された治療下での変異又は混合変異は L74L/M (1 例)、E92Q (2 例)、T97A (8 例)、E138K/A (7 例)、G140S (2 例)、Y143H (1 例)、S147G (1 例)、Q148H/K/R (4 例)、N155H (1 例) 及び E157E/Q (1 例) であった。また、治療下で変異の出現が認められた 16 例中 14 例において、試験開始時又はそれ以前から Q148 の変異を有していた。

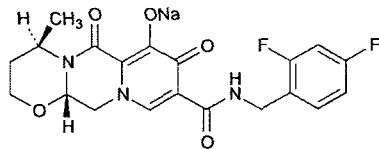
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ドルテグラビルナトリウム (Dolutegravir Sodium)
化学名：Monosodium (4R,12aS)-9-[[[2-(4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl]-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate

分子式：C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

分子量：441.36

構造式：



性状：白色～淡黄白色の粉末。水に溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

融点：1 型結晶は約 350°C で溶融と同時に分解する。

分配係数：2.16 ± 0.01 (23°C)

【包装】

デビケイ錠 50 mg：30 錠 (瓶)

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111603)
- 2) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING114005)
- 3) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113068)
- 4) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING113099)
- 5) 社内資料：薬物相互作用に関する試験 (ING111602)
- 6) 社内資料：分布に関する試験(1)
- 7) 社内資料：国内第 I 相試験(ING115381)
- 8) 社内資料：分布に関する試験(2)
- 9) 社内資料：分布に関する試験(3)
- 10) 社内資料：分布に関する試験(4)
- 11) 社内資料：代謝に関する試験(1)
- 12) 社内資料：代謝に関する試験(2)
- 13) 社内資料：排泄に関する試験(1)
- 14) 社内資料：排泄に関する試験(2)
- 15) 社内資料：海外第 I 相試験(ING113125)
- 16) 社内資料：海外第 I 相試験(ING113097)
- 17) 社内資料：海外臨床試験(ING113086)
- 18) 社内資料：海外臨床試験(ING114467)
- 19) 社内資料：海外臨床試験(ING111762)
- 20) 社内資料：海外臨床試験(ING112574)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス
TEL：0120-066-525 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-128-525 (24 時間受付)

製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-1 5
<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html>

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-1 5
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®：登録商標