

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(平成26年3月24日薬事分科会)

厚生労働省医薬食品局審査管理課

希少疾病用医薬品指定品目

	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	顕微鏡的多発血管炎における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)	一般財団法人化学及血清療法研究所、帝人ファーマ株式会社	H26.2.26
2	Pralatrexate	末梢性T細胞リンパ腫	ムンディファーマ株式会社	H26.2.26
3	タラポルフィンナトリウム	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌	Meiji Seika ファルマ株式会社	指定手続き中
4	ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)	骨髄異形成症候群に伴う貧血	協和発酵キリン株式会社	指定手続き中

(参考)

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1 制度の主旨

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

2 制度の概要

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

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

[指定基準]

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

(1) 助成金の交付

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

(2) 税制措置

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

(3) 指導・助言

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

(4) 優先的な治験相談及び審査

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

(5) 再審査期間の延長

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

希少疾病用医薬品等概要

名称	乾燥スルホ化人免疫グロブリン（販売名：献血ベニロン [®] -I 静注用）
予定される 効能・効果	顕微鏡的多発血管炎における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に 限る）
申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所/ 帝人ファーマ株式会社
対象疾患につ いて	<p>顕微鏡的多発血管炎における神経障害：</p> <p>顕微鏡的多発血管炎（MPA：Microscopic Polyangiitis）は、種々臓器の小血管が障害され、急速進行性糸球体腎炎や肺出血・間質性肺炎を主体とした全身性多臓器障害をきたす壊死性血管炎である。臨床的に多発性単神経炎（約60%）を呈し、手足の麻痺やしびれ等の神経障害がみられる。MPA に対しステロイド剤及び免疫抑制剤による寛解導入療法が行われている。しかし、これらの標準的治療法後に残存する日常生活に支障をきたす神経障害を有する MPA 患者は、20%程度存在すると推定される。</p> <p>MPA は、チャージ・ストラウス症候群（CSS）又はアレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）と同様の小血管を主体とした ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎である。MPA と CSS 又は AGA の神経障害の重症度は同程度であり、日常生活動作の指標である Modified Rankin Scale、筋力の指標である徒手筋力検査（MMT）値が長期フォローアップ期も重度であることが報告されている。</p> <p>患者数：</p> <p>MPA は、厚生労働省 難治性疾患克服研究事業（臨床調査研究分野）の対象疾患に指定されている。本邦における MPA と結節性多発動脈炎（PAN）を合計した結節性動脈周囲炎の特定疾患医療受給者証交付件数は、2011 年度では 8,928 人と報告されている。厚生科学研究特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班の報告より、PAN と MPA の発症比率は 1：7.4 と仮定される。また、難病情報センターの報告では、PAN と MPA の患者比率は 1：20 程度と報告されている。これらの調査報告より、本邦の MPA の年間受療患者数は 7,865～8,503 人と推定される。このうち、難治性の神経障害を有する MPA 患者の割合は 20%程度であることから、本剤が対象となるステロイド剤が効果不十分な神経障害を有する MPA 患者は、本邦では年間 1,600～1,700 人程度と推定され、極めて少ない。</p>
対象疾患に対 する本剤の効 能・効果等に ついて	<p>MPA に対してステロイド剤及び免疫抑制剤が標準的治療法である。海外の BSR/BHPR ガイドラインでは、難治性の病態を有する患者、合併する感染症や重篤な状態にある場合、既存の治療が行えない患者に対する治療法として、IVIg を推奨している。本邦の ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインも、IVIg 療法は難治性症例に対する新たな治療法として記載されている。</p> <p>現在、ステロイド剤に治療抵抗性の MPA では有効な治療薬がなく、日常生活に支障をきたす重度の神経障害が残存することが問題となっている。本剤は CSS 又は AGA の血管炎に対し神経障害の改善効果が認められていることから、MPA に対しても神経障害の改善効果が期待できると考えた。そこで、ステロイド剤が効果不十分な神経障害を有する MPA 患者（11 例）を対象に、非盲検非対照第 II 相探索試験を 2011 年 7 月～2013 年 3 月に実施した。その結果、MMT スコア合計及び MMT スコア 3 以下箇所数の改善効果が示唆された。本剤は代替療法がない難治性の MPA 患者に対し、日常生活に支障をきたす神経障害を改善することが期待される。</p> <p>以上、本剤は MPA 患者に対し、ステロイド剤等の寛解導入療法によっても残存する神経障害を改善する治療薬として位置付けられる。「ステロイド剤が効果不十分な MPA 患者における神経障害の改善」の新効能追加のため、MPA 患者 36 例を対象に、本剤 400 mg/kg 体重/日、5 日間点滴静脈内投与を 1 クールとし、2 クール投与における有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（第 III 相試験）を 2013 年 12 月より実施する計画である。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名称	Pralatrexate
予定される 効能・効果	末梢性 T 細胞リンパ腫
申請者名	ムンディファーマ株式会社
対象疾患について	<p>WHO 分類第 4 版において、悪性リンパ腫である非ホジキンリンパ腫は、B 細胞リンパ腫、T/NK 細胞リンパ腫に大別され、さらに B 細胞リンパ腫および T/NK 細胞リンパ腫は前駆細胞由来（幼若型）と成熟細胞由来（成熟型）に分けられる。対象疾患の末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、PTCL）は、「成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍」に分類される。PTCL は、リンパ節性病変、節外性病変、皮膚病変あるいは白血病を含む全身性病変を有する極めて多様な症患者群である。また、一旦は化学療法により奏効が得られた場合も、再発を繰り返すことの多い疾患である。国内で実施中の再発・難治性 PTCL 患者を対象とした臨床第 I/II 相試験では、WHO 分類第 4 版でリンパ節性病変または節外性病変を有する疾患、および皮膚病変を有する疾患の一つである「形質転換菌状息肉症」を対象疾患とした。</p> <p>GLOBOCAN 2008（世界各国のがん統計データ）の集計によると、日本人の非ホジキンリンパ腫の 5 年有病者数は 38,018 名であり、厚生労働省の平成 23 年患者調査（全国）によると、非ホジキンリンパ腫の総患者数は 54,000 人である。日本でこれまでに報告されている疫学調査の結果から、非ホジキンリンパ腫の約 25%が T/NK 細胞リンパ腫と考えられ、GLOBOCAN 2008 のデータに基づくと、T/NK 細胞リンパ腫の 5 年間の患者数は約 9,500 人と推定、厚生労働省のデータに基づくと、T/NK 細胞リンパ腫の総患者数は約 13,500 人と推定される。よって、Pralatrexate の対象患者数は、5 万人未満と考えられる。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>国内外で PTCL の標準治療として確立された治療法はない。</p> <p>Pralatrexate（以下、本剤）は、還元型葉酸キャリア-1（RFC-1）蛋白質に対して高親和性を有する葉酸アナログであり、ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）の阻害により葉酸代謝拮抗作用を発揮し、DNA 複製を阻害し、細胞増殖を阻害すると考えられている。</p> <p>本剤は、米国において、2006 年 7 月に T 細胞性リンパ腫に対する希少疾病用医薬品に指定され、欧州では、2007 年 4 月に再発又は難治性の末梢性 T 細胞性リンパ腫、皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する希少疾病用医薬品に指定されている。</p> <p>ピボタル試験として実施された海外第 II 相試験（PDX-008 試験）の結果、有効性評価対象 109 例のうち、第三者による中央判定から、有効性評価対象例の 29%（n = 32）は、CR（完全奏功）、CRu（不確定完全奏効）または PR（部分奏功）と判定された。</p>

治験担当医師の判定では、被験者の39% (n = 43) が CR/CRu または PR と評価された。米国では、PDX-008 試験で本剤の有効性が示されたことから、2009年9月に迅速承認され、2009年10月から FOLOTYN[®] の販売名で市販されている。

本邦では、平成24年3月1日に医薬品第I相試験開始前相談（オーファン以外）を受け（番号 P2433）、「日本人の再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とする本剤の第 I/II 相試験のプロトコール（案）に関して」及び「本剤の再発・難治性 PTCL を適応症とする日本での承認申請時の臨床データパッケージ（案）について」に関して助言を受けた。第 I/II 相試験のプロトコールに関しては、医薬品医療機器総合機構の助言を基に修正したプロトコールを用いて平成25年8月1日に治験計画届出書を提出した。臨床データパッケージに関しては、「本試験の結果が得られていないことから、提示された臨床データパッケージについて、確定的な意見を述べるのが困難であるが、PTCL が希少な疾病であること等を踏まえると、提示された臨床データパッケージを以って、承認申請を行える可能性はあると考える。」との助言を得ており、国内第 I/II 相試験の結果が得られた時点で、米国で承認されたパッケージを基に承認申請する計画である。

本邦では、まずは再発・難治性 PTCL での本剤の開発を進め、さらに、米国での承認条件の一つとして実施されている国際共同臨床試験の進捗状況や、日米欧の自家造血幹細胞移植を含む他の臨床試験の動向を踏まえ、初発 PTCL に対する本剤の開発プランを検討する予定である。

希少疾病用医薬品等概要

名称	タラポルフィンナトリウム
予定される 効能・効果	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌
申請者名	Meiji Seika ファルマ株式会社
対象疾患に ついて	<p>【対象疾患の概略】 対象疾患である化学放射線療法（Chemoradiotherapy、以下「CRT」）又は放射線療法（Radiotherapy、以下「RT」）後の局所遺残再発食道癌は、進行性の食道癌に対して実施された CRT 又は RT の後に、食道癌が消失まで至らず遺残した病変、あるいは一旦は病変が消失したものの食道に再発を来たしたものである。</p> <p>【対象患者数】 厚生労働省「平成 23 年（2011）患者調査」によれば、食道癌の国内総患者数は男女合計 28000 人と推計される。また、食道癌の治療である化学療法又は RT の対象となる患者は、食道癌に罹患した患者の 30%程度との報告があり、国内総患者数 28000 人を基に算出すると 8400 人が該当する。さらに、化学療法と RT を組み合わせた CRT を実施した食道癌患者の遺残再発は 34%という報告があり、年間約 3000 人が該当すると考えられる。</p>
対象疾患に 対する本剤 の効能・効果等 について	<p>【医療上の必要性】 現在、食道癌に対する CRT 又は RT 後の局所遺残再発患者に対する確立された標準治療はなく、一般的には救済（サルベージ）外科手術、抗癌剤治療が行われている。しかし、RT 治療患者は、高齢者や合併症を有する患者が多く、局所遺残や再発を来しても実際にはサルベージ外科手術や抗癌剤治療は難しいことが多い。また、CRT 後の局所遺残再発病変に対する抗癌剤治療は、完全奏効（Complete Response、CR）率 0～6%と報告されており根治は極めて難しい。CRT 後のサルベージ外科手術は、現時点で長期生存が期待できる唯一の治療法であり、その成績は 5 年生存率が 25～38%と報告されている。しかし、その一方で術後合併症による在院死亡が 7～22%にのぼり、安全な治療とは言い難く、その侵襲性の大きさから適応が困難な患者や治療拒否症患者も少なくない。このような状況から、より侵襲の少ないサルベージ治療の開発を目指した内視鏡治療の応用が武藤らにより進められており、遺残再発が粘膜固有層にとどまる場合のサルベージ治療として、内視鏡的粘膜切除術（Endoscopic Mucosal Resection、以下「EMR」）による原発巣のコントロールが試みられてきた。しかしながら、サルベージ EMR の治療対象は、その壁深達度が粘膜固有層にとどまる小さな病変に限られることが大きな課題であり、また、RT 後に認められる潰瘍の残存や高度の線維化を伴う患者では、EMR は技術的に困難であることも課題の一つと考えられている。</p> <p>【臨床試験成績（外国を含む）】 武藤らにより臨床研究が実施された結果、局所治療効果判定の CR 率は 61.5%（8 名/13 名、片側 90%信頼区間 40.2%～）となった。発現した有害事象の Grade は 1 又は 2 で、特に問題となる事象は認められなかった。これらの結果より、高い有効性と安全性が示唆され、本治療法は、EMR ではカバーできない対象である、壁深達度が粘膜固有層を超える病変や、潰瘍の残存や高度の線維化を伴う患者への治療の可能性のある有望な治療法と考えられた。</p> <p>【開発状況】 CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対する本剤を用いた PDT については、上記のとおり 2010 年より臨床研究が実施された。この臨床研究結果を基に、京都大学・武藤教授を中心として、医師主導治験を現在実施中である。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名称	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
予定される 効能・効果	骨髄異形成症候群に伴う貧血
申請者名	協和発酵キリン株式会社
対象疾患に ついて	<p>対象疾患の概略：骨髄異形成症候群 (MDS) は AML への進展に伴う疾患の重篤性に加えて、血球減少の重症化が患者の予後に悪影響を及ぼすことが明らかとされている。特に、貧血は、MDS 患者のほとんどで認められる所見であり、予後分類では貧血の重症度が患者の予後因子として特定されている。また、貧血が重症化した際には、赤血球輸血による治療が行われるが、赤血球輸血にはウイルス感染やアナフィラキシーショック等の副作用、鉄過剰症に伴う予後への悪影響等の問題を有する。そのため、血球減少が主たる治療目的となる低リスク群においては、貧血の重症化を防ぎ、赤血球輸血の回避、及び輸血依存からの離脱又は輸血量を減少させる新規薬剤の開発が望まれている。</p> <p>対象患者数：本邦における、MDS の患者数は 11000 人と報告されているが、このうち国内外ガイドライン等においてダルベポエチン アルファの投与が推奨されている IPSS 低リスク又は中間-1 リスク (低リスク群) に分類される患者は約 7000 人と推定される。また、この患者数には、治療を必要としない患者も含まれており、医療現場におけるダルベポエチン アルファの使用に関しては、貧血の重症度や貧血症状の有無等も考慮して判断されるため、ダルベポエチン アルファの投与対象となる患者数は 7000 人を下回ると想定される。以上より、本邦におけるダルベポエチン アルファの投与対象患者数は、希少疾病用医薬品の対象患者数の基準 (5 万人未満) を明らかに満たすと考えられる。</p>
対象疾患に 対する本剤 の効能・効果 等について	<p>医療上の必要性：海外では、MDS 治療ガイドラインにおいて、多数の臨床試験成績及びメタアナリシスの結果に基づき、ダルベポエチン アルファ及び rHuEPO 製剤が IPSS 低リスク群 (血中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下) の標準療法として位置づけられ、広く臨床使用されている。一方、本邦の MDS 診療参照ガイドでは、IPSS の低リスク群に分類される MDS 患者の貧血治療において、ダルベポエチン アルファ及び rHuEPO 製剤はエビデンスレベルの高い薬剤として記載されているが、保険適応が認められていないことから使用が困難である。現状の治療選択肢としては、免疫抑制剤、蛋白同化ホルモン、ビタミン剤、レナリドミド、アザシチジン及び輸血がある。しかし、蛋白同化ホルモン及びビタミン剤に関してはエビデンスレベルが低く、免疫抑制剤や、レナリドミドについては、効果の期待できる患者集団が限定され、アザシチジンは血球減少が高頻度に認められることが問題視されている。このため、本邦における IPSS の低リスク群に分類される MDS 患者の貧血治療では、通常、赤血球輸血による治療が行われており、rHuEPO 製剤と比較して血中半減期が長く、投与頻度の減少が期待されるダルベポエチン アルファの医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>臨床試験成績：ダルベポエチン アルファは、海外臨床試験において無作為化比較試験は報告されていないものの、メタアナリシスの報告において、rHuEPO 製剤の無作為化比較試験及びメタアナリシスで示される臨床的有用性と同等の効果を示すことが明らかとなっている。安全性についても、メタアナリシスを含む海外公表論文等により、生存及び AML への移行に対する影響も含め、懸念は示されていない。一方、本邦において赤血球輸血依存の日本人 MDS 患者を対象に現在実施中の第 II 相臨床試験 (KRN321-401 試験) において、海外公表論文等と同様の有効性及び安全性が認められている。有効性に関して、全体の赤血球反応の割合 (95%CI) は 58.0% (43.2~71.8%) であり、Moyo らのメタアナリシスにおける結果 (59.4% (49.0~69.9%)) と同様の有効性が確認された。また、安全性に関しても特記すべき有害事象の発現は認められておらず、生存及び AML への移行に及ぼす影響に関しても問題は認められていない。</p> <p>開発状況：現在日韓で実施中の第 II 相試験成績に海外臨床試験成績及び海外公表論文を加えた臨床データパッケージにて、「MDS に伴う貧血」の効能追加に係る承認申請を行う予定である。なお、2013 年 11 月 5 日に実施した医薬品申請前相談にて、医薬品医療機器総合機構より、当該臨床データパッケージをもって承認申請を行える可能性はあるとの見解を得ている。</p>

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL
2	一般名	ラニビズマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル (0.23 mL) 中ラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.3 mg 含有
5	用法・用量	<p>効能・効果① ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。</p> <p>効能・効果②、③、④ ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 0.5 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>① 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 ② 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 ③ 病的近視における脈絡膜新生血管 ④ <u>糖尿病黄斑浮腫</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：新効能医薬品 ・添付文書を別紙として添付 本剤は、眼科用 VEGF 阻害剤であり、今回糖尿病黄斑浮腫に関する効能効果について申請したものである。</p>



貯法：

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存する
こと

使用期限：

包装に表示の使用期
限内に使用すること

ルセントイス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL
LUCENTIS® solution for intravitreal injection 2.3mg/0.23mL
ラニズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

*眼科用 VEGF^{注1)} 阻害剤
（ヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体 Fab 断片）

承認番号	22100AMX00399000
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年3月
国際誕生	2006年6月
**効能追加	2014年2月

ルセントイス® 硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL

LUCENTIS® solution for intravitreal injection 2.3mg/0.23mL

ラニズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

NOVARTIS

注1) VEGF：vascular endothelial growth factor（血管内皮増殖因子）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
3. 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

【組成・性状】

品名	ルセントイス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL
成分・含量 ^{注2)}	1バイアル（0.23mL）中の含有量：ラニズマブ（遺伝子組換え）2.3mg 1回の投与量である0.05mL中の含有量：ラニズマブ（遺伝子組換え）0.5mg
添加物 （1バイアル中）	トレハロース 23.0mg L-ヒスチジン塩酸塩 0.382mg L-ヒスチジン 0.074mg ポリソルベート20 0.023mg
性状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧	265～335mOsm/kg

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

**【効能又は効果】

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
3. 病的近視における脈絡膜新生血管
4. 糖尿病黄斑浮腫

**【用法及び用量】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
ラニズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を1ヵ月毎に連続3ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫
ラニズマブ（遺伝子組換え）として1回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

**（用法及び用量に関連する使用上の注意）

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合
維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫の場合

- （1）1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- （2）投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。

病的近視における脈絡膜新生血管の場合

- （1）定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- （2）疾患の活動性を示唆する所見（脈絡膜新生血管、視力低下等）が認められた場合に投与することが望ましい。

全効能共通

- （1）本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- （2）定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- （3）臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （1）緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- （2）脳卒中（脳梗塞、脳出血等）又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者〔脳卒中があらわれることがある。〕（「3. 副作用（1）重大な副作用」、「9. その他の注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- （1）網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- （2）硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。（「3. 副作用」の項参照）
- （3）硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。（「3. 副作用」の項参照）
 - 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）
 - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
 - 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。（「8. 適用上の注意」の項参照）
 - 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。（「8. 適用上の注意」の項参照）
 - 5) 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

**** (6) 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) 又は糖尿病黄斑浮腫 (DME)** に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。

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

**** 3. 副作用**

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

国内臨床試験では総症例88例中21例 (23.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇8例 (9.1%)、視力低下3例 (3.4%)、眼痛3例 (3.4%)、網膜出血2例 (2.3%)、一過性視力低下2例 (2.3%) であった。

外国で実施した比較対照試験では、874例中477例 (54.6%) に眼に発現した副作用が認められた。主な副作用は、眼痛189例 (21.6%)、眼圧上昇142例 (16.2%)、結膜出血117例 (13.4%)、硝子体浮遊物107例 (12.2%)、眼の異物感73例 (8.4%)、流涙増加61例 (7.0%)、眼刺激56例 (6.4%)、眼充血47例 (5.4%)、硝子体炎46例 (5.3%)、虹彩炎40例 (4.6%)、眼部不快感35例 (4.0%)、霧視33例 (3.8%)、眼そう痒症31例 (3.5%)、視覚障害31例 (3.5%)、硝子体剥離19例 (2.2%)、結膜充血15例 (1.7%)、硝子体出血15例 (1.7%)、視力低下14例 (1.6%)、虹彩毛様体炎12例 (1.4%)、眼脂11例 (1.3%)、眼瞼浮腫11例 (1.3%)、角膜擦過傷11例 (1.3%)、注射部位出血10例 (1.1%) であった。また、874例中32例 (3.7%) に眼以外の副作用が認められた。主なものは、頭痛9例 (1.0%)、悪心2例 (0.2%)、予期不安2例 (0.2%)、不安2例 (0.2%) であった。(承認時までの集計)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された31例中11例 (35.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血6例 (19.4%)、点状角膜炎4例 (12.9%) であった。

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、264例中118例 (44.7%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血78例 (29.5%)、眼痛39例 (14.8%)、眼圧上昇15例 (5.7%)、飛蚊症13例 (4.9%)、眼刺激11例 (4.2%)、眼充血11例 (4.2%) であった。

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、261例中96例 (36.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血63例 (24.1%)、眼痛30例 (11.5%)、眼圧上昇18例 (6.9%)、飛蚊症12例 (4.6%)、眼刺激11例 (4.2%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

病的近視における脈絡膜新生血管

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された262例中60例 (22.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血22例 (8.4%)、点状角膜炎9例 (3.4%)、眼痛7例 (2.7%) であった。日本人患者では47例中22例 (46.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血9例 (19.1%)、点状角膜炎9例 (19.1%)、眼圧上昇5例 (10.6%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

糖尿病黄斑浮腫

日本を含むアジアで実施した国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与群 (本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群) 265例中57例 (21.5%) に副作用

が認められた。主な副作用は、結膜出血25例 (9.4%)、硝子体浮遊物10例 (3.8%)、眼痛5例 (1.9%)、眼充血5例 (1.9%)、白内障3例 (1.1%) であった。日本人患者では103例中34例 (33.0%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血16例 (15.5%)、硝子体浮遊物9例 (8.7%)、眼充血4例 (3.9%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

*** (1) 重大な副作用 (頻度不明^[注3])**

- 1) 眼障害:** 網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 脳卒中:** 脳卒中 (脳梗塞、脳出血等) 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「9. その他の注意」の項参照)

注3) 国内外臨床試験における日本人患者では報告されていない又は非重篤な副作用として報告されたため、頻度不明とした。

**** (2) その他の副作用^[注4]**

		頻度不明 ^[注5]	5%以上	1%~5%未満	1%未満
感 染 症	鼻咽頭炎、インフルエンザ、尿路感染 ^[注7]	-	-	-	-
	血 液	貧血	-	-	-
精 神 神 経 系		-	-	頭痛	不安
眼 障 害	炎 症	-	眼炎症 (虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎 ^[注6] 、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症 ^[注6])	-	-
	視力・視覚障害	-	-	霧視、視力低下 ^[注6] 、視覚障害	光視症、羞明
	眼 瞼	-	-	眼瞼浮腫	眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激
	結 膜	-	結膜出血 ^[注6]	-	結膜炎 ^[注6] 、アレルギー性結膜炎、結膜充血 ^[注6]
	注 射 部	-	-	注射部位出血	注射部位疼痛、注射部位刺激感
	網 膜	網膜変性	-	-	網膜障害
	硝 子 体	-	-	硝子体浮遊物 ^[注6]	硝子体障害
	角 膜	-	-	角膜擦過傷、点状角膜炎 ^[注6]	角膜症、角膜沈着物、角膜線条、角膜浮腫 ^[注6]
	そ の 他	-	眼圧上昇 ^[注6] 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加	眼痛 ^[注6] 、眼そう痒症、眼脂、眼部不快感、眼充血 ^[注6]	眼乾燥、白内障 ^[注6] 、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩癒着、後囊部混濁 ^[注6]
	呼 吸 器	-	-	-	咳嗽
消 化 器	-	-	-	悪心	
過 敏 症	そう痒症	-	-	発疹 ^[注6] 、蕁麻疹、紅斑	
筋 骨 格 系	関節痛	-	-	-	

注4) 国内外臨床試験における日本人患者の成績及び外国臨床試験成績に基づき発現頻度を算出した。この内、日本人患者で認められた副作用については、日本人患者における発現頻度に基づき記載した。

注5) 国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を頻度不明とした。

注6) 日本人患者で認められた副作用。

注7) 糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象とした外国臨床試験で発現した副作用。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊婦に対する使用経験がない。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニビズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニビズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。過量投与が起こった際には眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。
- 2) 注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。

(3) 投与时

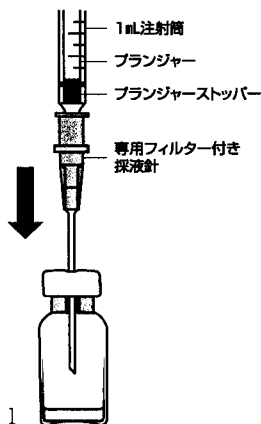
30ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

- 1) 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、1バイアルは1回のみ使用とし、再使用しないこと。
- 2) 硝子体内注射液の調製法

① 添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1mL注射筒に取り付ける。

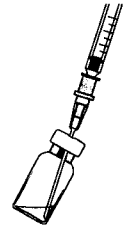
- ・ 採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。
- ・ 採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。
- ・ 採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。



② バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。（図1） 図1

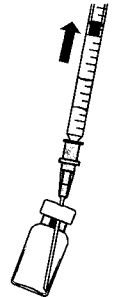
③ バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。（図2）

図2



④ 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。（図3）

図3

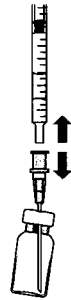


⑤ 採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。（図4）

⑥ バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。

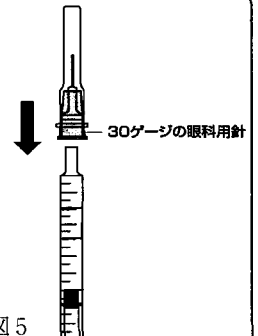
- ・ 硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
- ・ 1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

図4



⑦ 30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。（図5）

図5



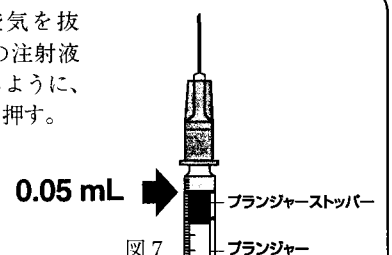
⑧ 注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図6）

図6



⑨ 注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が0.05mLになるように、プランジャーを押し。（図7）

図7



9. その他の注意

* (1) 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群⁽²⁾⁽³⁾における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群⁽²⁾⁽³⁾の1.1%（5例/441例）に比べ、本剤0.5mg群では1.8%（8例/440例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

注8) シヤム注射^(*)群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

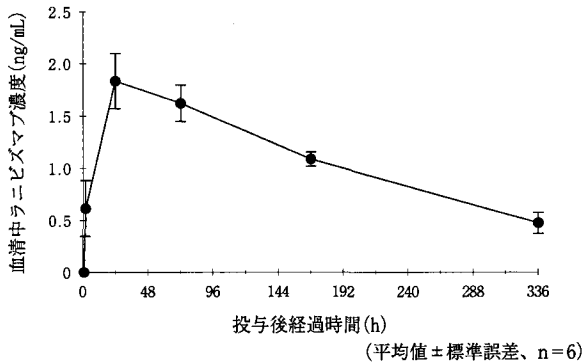
※) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

(2) 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。
 (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

* (4) 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

【薬物動態】

1. 本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約1日後に最高血清中薬物濃度に到達し、Cmaxは1.86±0.61ng/mLであった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す。¹⁾



日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内にラニズマブ0.5mgを1回投与したときの血清中ラニズマブ濃度推移

なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている。²⁾

* 2. 本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した。³⁾ (外国人のデータ)

** 3. 外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、糖尿病黄斑浮腫患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤0.5mg投与後1週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった。⁴⁾ (外国人のデータ)

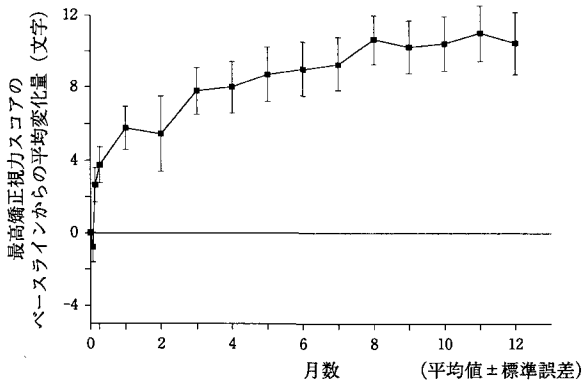
4. 腎機能障害を有する患者を対象にした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者 [200例中136例、軽度 (CrCL50~80mL/min) : 93例、中等度 (CrCL30~50mL/min) : 40例、重度 (CrCL<30mL/min) : 3例] を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。²⁾

【臨床成績】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

1. 国内臨床試験⁵⁾

病変サブタイプpredominantly classic型、minimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、非遮蔽、無対照の第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。41例の患者に本剤0.5mgを月1回、11ヵ月間（計12回）硝子体内に注射した結果、投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアでベースラインから9.0±9.62文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間6.0~12.0文字、以下同様）の増加が認められた。また、ベースラインから投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、15文字未満だった患者の割合は100%（41例/41例）であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後も維持されており、ベースラインから10.5±11.14文字（6.9~14.0文字）の増加であった。



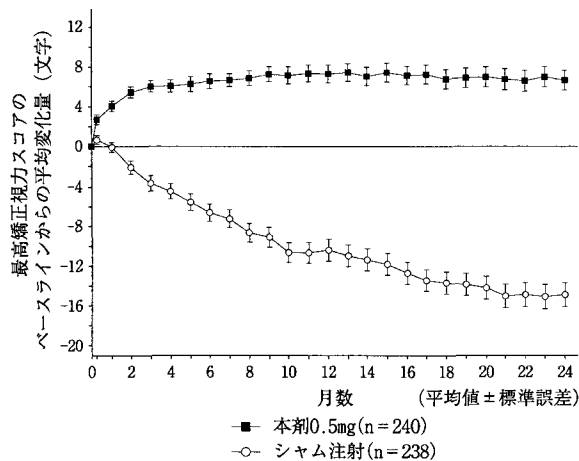
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 [last observation carried forward (LOCF) 法で補填]

2. 外国臨床試験

(1) シヤム注射⁽²⁾⁽³⁾を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 試験)⁽⁵⁻⁷⁾

病変サブタイプminimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と月1回のシヤム注射群を比較した。本剤0.5mg投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから7.2±14.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.4~9.1文字、以下同様）及び6.6±16.5文字（4.5~8.7文字）増加し、シヤム注射群に比べて有意に改善した (p<0.0001、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、シヤム注射群の62%（148例/238例）に対して本剤0.5mg群では95%（227例/240例）と有意に高率であった (p<0.0001、Cochran χ^2 検定)。



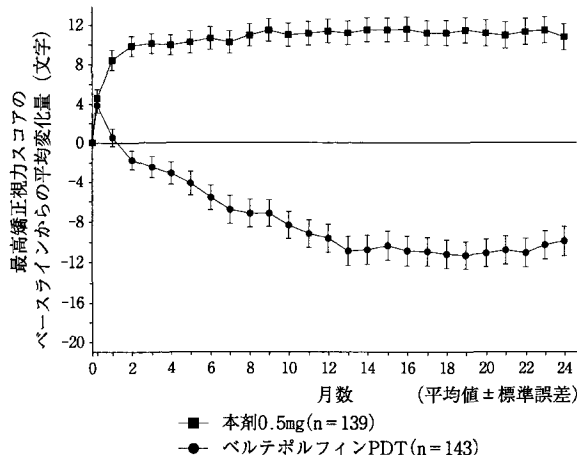


シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

注9) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

(2) ベルテポルフインを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g試験)⁸⁻¹¹⁾

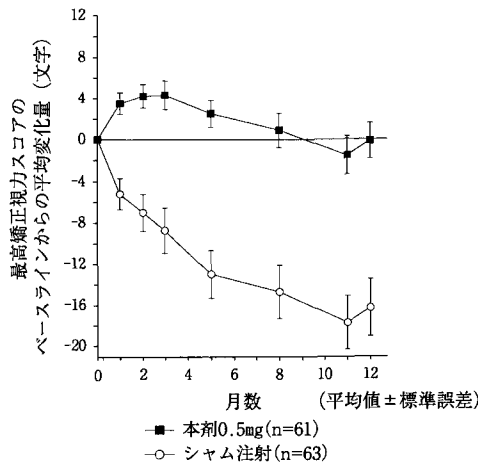
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフインを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテポルフインPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフインPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-12.3~-6.8文字、以下同様) 及び9.8±17.6文字 (-12.7~-6.9文字) 減少したのに対して、本剤0.5mgの投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから11.3±14.6文字 (8.9~13.8文字) 及び10.7±16.5文字 (7.9~13.5文字) 増加し、ベルテポルフインPDT群に比べて有意に改善した (p<0.0001、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、ベルテポルフインPDT群の64% (92例/143例) に対して本剤0.5mg群では96% (134例/139例) であった。この両群の割合の差に関する片側信頼区間の下限値24.5%は、事前に定めた非劣性限界値-7.0%を大きく上回り、ベルテポルフインPDT群に対する非劣性が確認された (p<0.0001、正規近似による片側検定)。



ベルテポルフインPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

(3) シャム注射¹²⁾を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g試験)^{12,13)}

中心窩下CNV (classic型の有無を問わない) を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にシャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgの硝子体内注射又はシャム注射を最初の連続3ヵ月は月1回実施し、その後は3ヵ月に1回実施した。投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアは、本剤0.5mgの投与によりベースラインから0.2±13.1文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-3.5~3.2文字、以下同様) の減少であったが、16.3±22.3文字 (-21.9~-10.7文字) 減少したシャム注射群に比べて、スコアの減少は有意に抑制された (p<0.0001、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合はシャム注射群の49% (31例/63例) に対して本剤0.5mg群では90% (55例/61例) と有意に高率であった (p<0.0001、Cochran χ^2 検定)。



シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

* 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

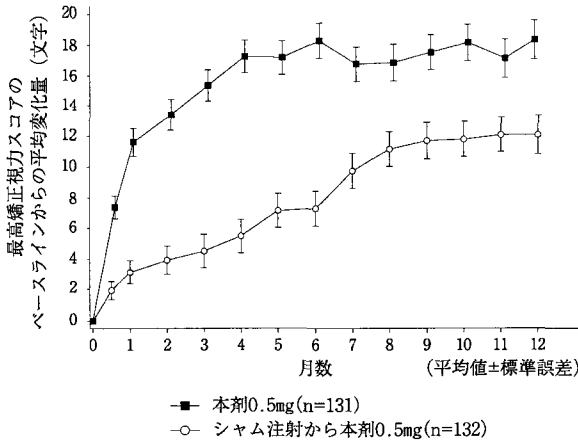
1. 外国臨床試験

(1) シャム注射¹⁴⁾を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験)¹⁴⁻¹⁶⁾

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者397名を対象に、シャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて¹⁰⁾必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.4±2.4回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多12回) であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて¹⁰⁾必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.1±1.7回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多6回) であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから7.3±13.0文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間5.1~9.5文字、以下同様) の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では18.3±13.2文字 (16.0~20.6文字) の増加であり、本剤0.5mg群はシャム注射群と比べて有意な増加であった (p<0.0001、分散分析)。

また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で 12.1 ± 14.4 文字（9.6~14.6文字）、本剤0.5mg群で 18.3 ± 14.6 文字（15.8~20.9文字）の増加であった。

注10) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 ・中心領域網膜厚の平均値が $250\mu\text{m}$ 以上

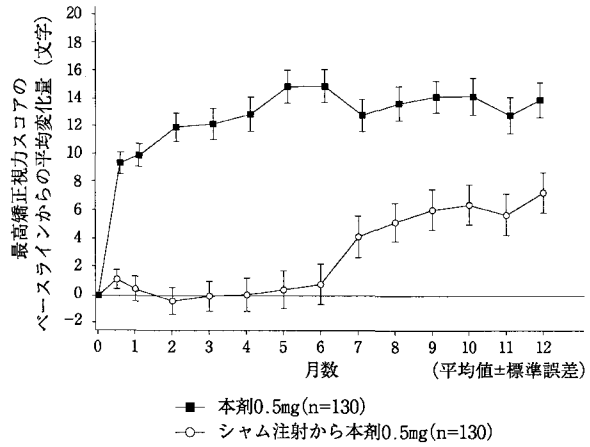


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

(2) シヤム注射^{注10)}を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）¹⁷⁻¹⁹⁾

網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者392名を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシヤム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注10)}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は 8.9 ± 2.7 回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シヤム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシヤム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注10)}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シヤム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は 4.4 ± 1.7 回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。シヤム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから 0.8 ± 16.2 文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-2.0~3.6文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では 14.9 ± 13.2 文字（12.6~17.2文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった（ $p < 0.0001$ 、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で 7.3 ± 15.9 文字（4.5~10.0文字）、本剤0.5mg群で 13.9 ± 14.2 文字（11.5~16.4文字）の増加であった。

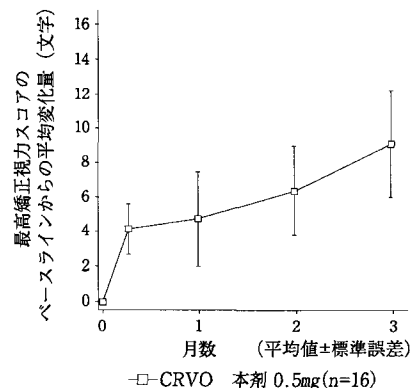
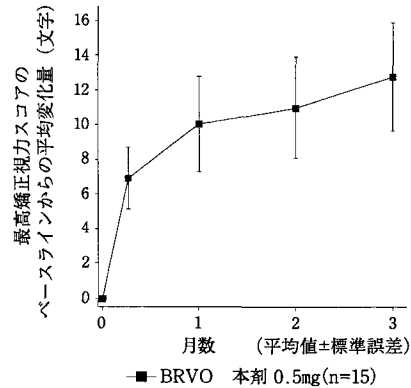
注10) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 ・中心領域網膜厚の平均値が $250\mu\text{m}$ 以上



シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

2. 国内臨床試験（E2301試験）²⁰⁾

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者（BRVO患者15名、CRVO患者16名）を対象に、無対照、非遮蔽の第Ⅲ相試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、連続3回（投与開始時、1ヵ月後、2ヵ月後）硝子体内注射した。投与開始1~3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、BRVO患者で 11.3 ± 11.0 文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.2~17.4文字、以下同様）の増加、CRVO患者で 6.7 ± 10.2 文字（1.3~12.2文字）の増加と、それぞれベースラインから有意に増加した（BRVO患者 $p = 0.001$ 、CRVO患者 $p = 0.019$ 、t検定）。また、投与開始3ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、BRVO患者で 12.8 ± 12.1 文字（6.1~19.5文字）の増加、CRVO患者で 9.1 ± 10.5 文字（3.5~14.6文字）の増加であった。



第Ⅲ相試験（E2301試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

***病的近視における脈絡膜新生血管**

ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験)²¹⁾

病的近視におけるCNVを有する患者（最大の解析対象集団：276名）を対象に、ベルテポルフィンPDT（本適応は国内未承認）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準^{注11)}」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅰ群）、及び「疾患の活動性の基準^{注12)}」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅱ群）をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は「視力安定化の基準^{注11)}」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅰ群における12ヵ月間の注射回数は4.6±2.6回（平均値±標準偏差、最少1回～最多11回）であった。本剤Ⅱ群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始1ヵ月後以降は「疾患の活動性の基準^{注12)}」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は3.5±2.9回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポルフィンPDT（本剤0.5mg投与）群における12ヵ月間の本剤注射回数は3.2±2.5回（平均値±標準偏差、最少1回～最多9回）であった。投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.2±9.5文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では10.5±8.2文字、本剤Ⅱ群では10.6±7.3文字の増加であり、ベルテポルフィンPDT群に比べて本剤Ⅰ群及び本剤Ⅱ群で有意に増加した（ $p < 0.00001$, Cochran-Mantel-Haenszel検定）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で9.3±11.3文字、本剤Ⅰ群で13.8±11.4文字、本剤Ⅱ群で14.4±10.2文字の増加であった。

注11) 視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月1回の注射を再開し、「視力安定化の基準」を再度満たすまで月1回の注射を継続した。

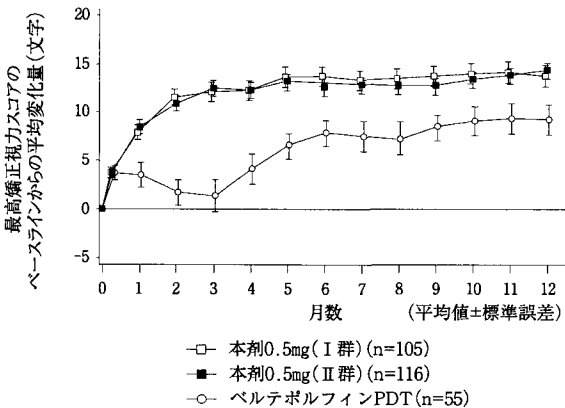
<視力安定化の基準>

連続する過去2回の月1回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。

注12) 「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致しなくなるまで治療を継続した。

<疾患の活動性の基準>

OCT（光干渉層撮影法）又はFA（フルオレセイン蛍光眼底造影法）による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。



ベルテポルフィンPDTを対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (modified LOCF法で補填)
なお、ベルテポルフィンPDT群では、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。

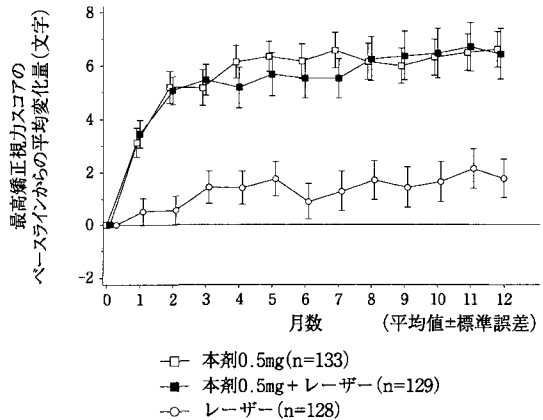
同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 50名 (本剤Ⅰ群: 21名、本剤Ⅱ群: 20名、ベルテポルフィンPDT群:

9名)] の投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.5±8.2文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では12.7±8.7文字、本剤Ⅱ群では11.9±5.1文字の増加であった。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で10.9±9.7文字、本剤Ⅰ群で15.7±12.1文字、本剤Ⅱ群で15.5±8.4文字の増加であった。

****糖尿病黄斑浮腫**

1. レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験)²²⁾

糖尿病黄斑浮腫 (DME) アジア人患者 (日本人を含む) 396名を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1～12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから1.4±6.49文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間0.2～2.5文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では5.9±6.02文字 (4.8～6.9文字) の増加、併用群では5.7±7.20文字 (4.4～6.9文字) の増加であった。



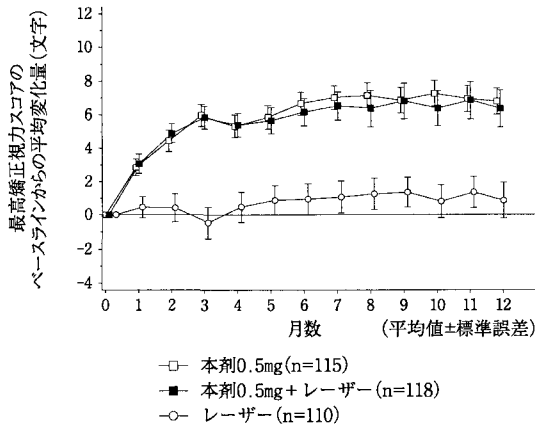
レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 151名 (本剤0.5mg群: 51名、併用群: 50名、レーザー網膜光凝固療法群: 50名)] の投与開始1～12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、レーザー網膜光凝固療法群で0.2±5.49文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±5.74文字、併用群では6.7±6.65文字の増加であった。

2. レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2301試験)²³⁾

DMEの外国人患者345名を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。

併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1~12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから0.8±8.56文字(平均値±標準偏差、95%信頼区間-0.8~2.4文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±6.43文字(4.9~7.3文字)の増加、併用群では5.9±7.92文字(4.4~7.3文字)の増加であり、レーザー網膜光凝固療法群に比べてそれぞれ有意な増加であった(p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラニズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFに対するヒトモノクローナル抗体のFab断片であり、CNVの形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしているVEGFを阻害する。

ラニズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFの2種のアイソフォーム (VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅) 及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF₁₆₅に結合親和性を示した (*in vitro*)²⁴⁾ また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞 (ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)) の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した (*in vitro*)^{24,25)} 更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した (*in vivo*)²⁴⁾ ラニズマブ(遺伝子組換え)は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった (*in vitro*)²⁶⁾

2. カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用 (*in vivo*)

レーザー誘発CNVモデルに対するラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニズマブ(遺伝子組換え)によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された。²⁷⁾ 更に、光線力学的療法 (PDT) と2.0mgのラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与 (初回0.5mg) の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール (1週間毎に交互に治療及び2週間毎に同一日に治療) による効果の違いは認められなかった。²⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラニズマブ(遺伝子組換え)

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式: C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂

分子量: 約48,000

本質: ヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体のFab断片で、445個のアミノ酸残基からなるたん白質

【包装】

ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL 1バイアル
(専用フィルター付き採液針 1本添付)

【主要文献】

- 1) 社内資料: 国内臨床試験 [LUCU00001]
- 2) 社内資料: 母集団薬物動態解析(1): 脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00002]
- * 3) 社内資料: 母集団薬物動態解析(2): 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00014]
- ** 4) 社内資料: 母集団薬物動態解析(3): 糖尿病黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00020]
- 5) 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 12ヵ月) [LUCU00003]
- 6) 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 24ヵ月) [LUCU00004]
- 7) Rosenfeld, P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006 [LUCM00025]
- 8) 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 12ヵ月) [LUCU00005]
- 9) 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 24ヵ月) [LUCU00006]
- 10) Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006 [LUCM00026]
- 11) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 116(1), 57, 2009 [LUCM00205]
- 12) 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g) [LUCU00007]
- 13) Regillo, C. D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145(2), 239, 2008 [LUCM00109]
- * 14) 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g) [LUCU00015]
- * 15) Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 117(6), 1102, 2010 [LUCM00447]
- * 16) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 118(8), 1594, 2011 [LUCM00817]
- * 17) 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g) [LUCU00016]
- * 18) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 117(6), 1124, 2010 [LUCM00446]
- * 19) Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 118(10), 2041, 2011 [LUCM00887]
- * 20) 社内資料: 国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301) [LUCU00017]
- * 21) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301) [LUCU00018]
- ** 22) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相比較試験 (D2303) [LUCU00019]
- ** 23) Mitchell, P. et al. : Ophthalmology 118(4), 615, 2011 [LUCM00702]
- 24) Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 85(4), 425, 2007 [LUCM00083]
- 25) 社内資料: ヒトVEGFで誘発されるHUVECの組織因子発現に対する作用 [LUCU00008]
- 26) 社内資料: ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性 [LUCU00009]
- 27) Krzystolik, M. G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002 [LUCF00003]
- 28) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005 [LUCM00477]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間: 月~金 9:00~17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(08)

7416124 D00000

(新聞発表用)

1	販 売 名	レグパラ錠 25 mg レグパラ錠 75 mg
2	一 般 名	シナカルセト塩酸塩
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	レグパラ錠 25 mg : 1 錠中にシナカルセト (シナカルセト塩酸塩のフリー一体) として 25 mg 含有 レグパラ錠 75 mg : 1 錠中にシナカルセト (シナカルセト塩酸塩のフリー一体) として 75 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</u> 開始用量としては、成人には 1 日 1 回シナカルセトとして 25mg を経口投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン (PTH) 及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 日 1 回 25~75mg の間で適宜用量を調整し、経口投与する。ただし、PTHの改善が認められない場合には、1回100mgを上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を 25mg とし、3 週間以上の間隔をあけて行うこと。</p> <p><u>2. 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症</u> 開始用量としては、成人にはシナカルセトとして 1 回 25mg を 1 日 2 回経口投与する。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 25~75mg の間で適宜用量を調整し、1 日 2 回経口投与する。増量を行う場合は 1 回の増量幅を 25mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。なお、血清カルシウム濃度の改善が認められない場合は、1 回 75mg を 1 日 3 回又は 4 回まで経口投与できる。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p><u>1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</u> <u>2. 下記疾患における高カルシウム血症</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>副甲状腺癌</u> ・ <u>副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症</u> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備 考	<p>添付文書 (案) を別紙として添付</p> <p>本剤は、副甲状腺細胞表面のカルシウム受容体に作用することにより、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌を抑制し、血中 PTH 濃度を低下させる作用を有する。</p> <p>今回、既承認「レグパラ錠 25 mg、レグパラ錠 75 mg」について、副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症の新効能・新用量の追加を目的として申請したものである。</p> <p>また、本剤は、「副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症」を予定される効能・効果として、平成 24 年 12 月 11 日付で希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (24 薬) 第 294 号) されている。</p>

添付文書 (案)

貯法
室温保存

カルシウム受容体作動薬

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

使用期限
包装に表示の期限内に使用すること

レグパラ[®]錠 25mg
レグパラ[®]錠 75mg
REGPARA[®] TABLETS


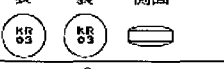
シナカルセト塩酸塩錠

	25mg	75mg
承認番号	21900AMX01750	21900AMX01751
薬価収載	2007年12月	
販売開始	2008年1月	
国際誕生	2004年3月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	レグパラ錠 25mg	レグパラ錠 75mg
有効成分 (1錠中)	シナカルセト塩酸塩 27.55mg (シナカルセトとして 25mg)	シナカルセト塩酸塩 82.65mg (シナカルセトとして 75mg)
添加物	部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄、青色 2 号アルミニウムレーキ	部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄
色・剤型	淡緑色～淡黄緑色のフィルムコート錠	淡黄色のフィルムコート錠
外形		
直径	8mm	8mm
厚さ	4mm	4mm
総重量	約 207mg	約 207mg
識別コード	KR02	KR03

【効能・効果】

1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
2. 下記疾患における高カルシウム血症
 - ・副甲状腺癌
 - ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症

【用法・用量】

1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
開始用量としては、成人には 1 日 1 回シナカルセトとして 25mg を経口投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン (PTH) 及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 日 1 回 25～75mg の間で適宜用

量を調整し、経口投与する。ただし、PTH の改善が認められない場合には、1 回 100mg を上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を 25mg とし、3 週間以上の間隔をあけて行うこと。

2. 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症
開始用量としては、成人にはシナカルセトとして 1 回 25mg を 1 日 2 回経口投与する。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 25～75mg の間で適宜用量を調整し、1 日 2 回経口投与する。増量を行う場合は 1 回の増量幅を 25mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。なお、血清カルシウム濃度の改善が認められない場合は、1 回 75mg を 1 日 3 回又は 4 回まで経口投与できる。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
- (1) 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと (目安として 9.0mg/dL 以上) を確認して投与を開始すること。
 - (2) 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週 1 回測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること。血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以下に低下した場合は、下表のように対応すること。

血清カルシウム濃度	対 応			増量・再開
	処 置		検 査	
8.4mg/dL 以下	原則として本剤の増量は行わない。(必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週 1 回以上測定する。 心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、8.4mg/dL 以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5mg/dL 以下	直ちに休薬する。			再開する場合には、8.4mg/dL 以上に回復したことを確認後、休薬

				前の用量か、それ以下の用量から再開すること。
--	--	--	--	------------------------

血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満）の場合には、補正值*を指標に用いることが望ましい。

(3)PTH が管理目標値に維持されるように、定期的にPTHを測定すること。PTHの測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から3ヶ月程度）は月2回とし、PTHがほぼ安定したことを確認した後は月1回とすることが望ましい。なお、PTHの測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

2. 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症

血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL以下に低下した場合は、必要に応じて減量又は休業し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。ただし、血清カルシウム濃度が7.5mg/dL以下に低下した場合は、直ちに休業すること。また、低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満）の場合には、補正值*を指標に用いることが望ましい。

***補正カルシウム濃度算出方法：**

補正カルシウム濃度(mg/dL)=血清カルシウム濃度(mg/dL)-血清アルブミン濃度(g/dL)+4.0

【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)低カルシウム血症の患者〔低カルシウム血症を悪化させるおそれがある〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2)痙攣発作のある患者又はその既往歴のある患者〔海外臨床試験において、痙攣発作の既往歴を有する患者等で、痙攣発作が発現したとの報告がある〕
- (3)肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるので、曝露量が増加する〕
- (4)消化管出血や消化管潰瘍又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。低カルシウム血症が発現あるいは発現のおそれがある場合には、本剤の減量等も考慮するとともにカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること（＜用法及び用量に關する使用上の注意＞の項参照）。また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。なお、低カルシウム血症との関連の可能性が考えられる症状として、本剤の臨床試験ではQT延長、しびれ、筋痙攣、気分不

- 良、不整脈、血圧低下及び痙攣等が報告されている。
- (2)本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

**3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 アミオダロン塩酸塩 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。本剤とケトコナゾールを併用したとき、本剤のAUCが約2倍増加した ¹⁾ 。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
三環系抗うつ薬 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩等 ブチロフェノン系抗精神病薬 ハロペリドール等 フレカイニド酢酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とデキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物を併用したとき、デキストロメトर्फアンのAUCが約11倍増加した ²⁾ 。	本剤のCYP2D6阻害作用により左記のようなCYP2D6基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
カルシトニンビスホスホン酸塩系骨吸収抑制剤 パミドロン酸二ナトリウム水和物 アレンドロン酸ナトリウム水和物 インカドロン酸二ナトリウム水和物等 副腎皮質ホルモン コルチゾン プレドニゾン デキサメタゾン等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
ジギトキシン ジアゼパム等	本剤の血中濃度に影響を与えるお	血漿たん白結合率が高いことによ

	それがあ る。	る (【薬物動 態】の項参 照)。
--	------------	----------------------------

4. 副作用

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

国内臨床試験において、安全性評価対象 573 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 393 例（68.6%）に認められた。そのうち主な副作用は、悪心・嘔吐 124 例（21.6%）、胃不快感 107 例（18.7%）、食欲不振 56 例（9.8%）、腹部膨満 34 例（5.9%）等の消化器症状、低カルシウム血症・血清カルシウム減少 84 例（14.7%）、QT 延長 33 例（5.8%）であった。

[承認時]

○副甲状腺腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症

国内臨床試験において、安全性評価対象 7 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 7 例（100%）に認められた。そのうち主な副作用は、悪心・嘔吐 4 例（57.1%）、胃食道逆流性疾患 2 例（28.6%）であった。海外臨床試験において、安全性評価対象 46 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 39 例（84.8%）に認められた。そのうち主な副作用は、悪心・嘔吐 29 例（63.0%）、錯感覚 7 例（15.2%）、体重減少 4 例（8.7%）、食欲減退 4 例（8.7%）であった。

[申請時]

(1) 重大な副作用

- 1) 低カルシウム血症・血清カルシウム減少 (13.7%) 低カルシウム血症に基づくと考えられる症状（QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等）があらわれることがあるので、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項を参照の上、血清カルシウム濃度を定期的に測定すること。異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。また、必要に応じて本剤を減量又は中止すること。
- 2) QT 延長 (5.3%) QT 延長が起こることがあるので、異常が認められた場合は、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。また、必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること。
- 3) 消化管出血、消化管潰瘍（頻度不明） 消化管出血、消化管潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 意識レベルの低下 (0.2%)、一過性意識消失 (0.2%) 意識レベルの低下、一過性意識消失等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。
- 5) 突然死 (0.3%) 本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

* 頻度不明

	副作用頻度(%)		
	5%以上	1~5%未満	1%未満又は頻度不明
消化器	悪心・嘔吐 (25.1%)、胃不快感 (17.1%)、食欲不振、腹部膨満	上腹部痛、下痢、便秘、胃・十二指腸炎、消化不良、腹部不快感、胃腸障害、逆流性食道炎、腹痛	胃潰瘍、口内炎、心窩部不快感、胃腸炎、痔核、裂孔ヘルニア
循環器		血圧上昇、不整脈	血圧低下、心筋梗塞、心室性期外収縮、心房細動、動悸、心筋虚血、上室性期外収縮、頻脈
精神・神経		頭痛、しびれ、めまい、錯感覚、不眠症	
筋骨格		筋痙攣、四肢痛、関節痛	筋痛、こわばり
代謝			CK(CPK) 上昇、LDH 上昇、血糖上昇、脱水、高脂血症、総コレステロール上昇
感覚器		味覚異常	
肝臓		ALP 上昇	肝機能異常 [AST(GOT)・ALT(GPT) 上昇、ビリルビン上昇*、γ-GTP 上昇*]
眼			結膜出血、眼乾燥
皮膚		そう痒	発疹、脱毛、皮下出血
内分泌			甲状腺腫
血液		貧血	血小板減少
その他		倦怠感、浮腫	気分不良、脱力、胸部不快感、口渇、体重減少、シャント閉塞、胸痛、発熱、勃起不全

5. 高齢者への投与

65 歳以上の患者における副作用（特に QT 延長）の発現頻度は 65 歳未満の患者に比較して高い傾向が認められているため、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。

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投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には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。動物実験（ラット及びウサギ）で母動物の低カルシウム血症、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児重量の減少が観察されている。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎盤を通過することが報告されている〕。
- (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されており、授乳期新生児の体重増加抑制が認められている〕。

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

本剤の過量投与は低カルシウム血症を発現させると考えられる。過量投与の場合、低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。なお、本剤はたん白結合率が高いので、血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服薬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

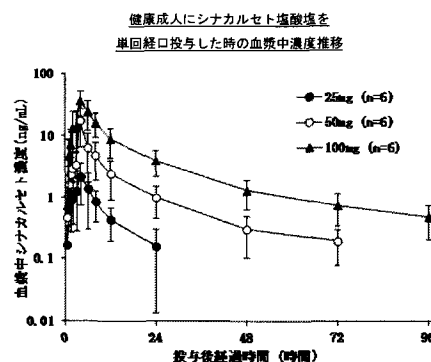
- (1)透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者に本剤を投与した海外臨床試験において、透析施行中の患者に比べて血中カルシウム濃度が正常下限（8.4mg/dL）未満になりやすいとの報告がある³⁾。なお、透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者への投与は承認外である。
- (2)海外において、本剤による過度の PTH の低下により、無形成骨症が生じたとの報告がある。
- (3)海外において、本剤投与後の急激な PTH の低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）を発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 単回経口投与時の血中濃度

(1)健康成人⁴⁾

健康成人（日本人）に本剤 25、50 及び 100mg を空腹時に単回経口投与した時の血漿中シナカルセト濃度は投与量に依存して高くなっており、二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは下表のとおりであった。



健康成人にシナカルセト塩酸塩を単回投与した時の薬物動態パラメータ

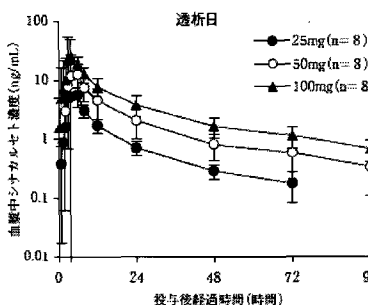
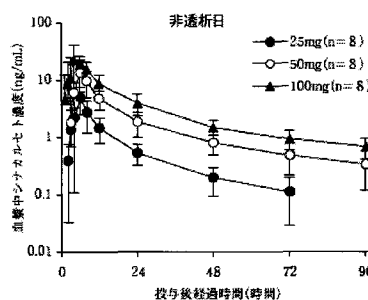
投与量 (mg)	薬物動態パラメータ	
25	C _{max} (ng/mL)	2.63 ± 1.23
	t _{max} (hr)	3.9 ± 1.4
	AUC ₀₋₉₆ (ng·hr/mL)	18.5 ± 10.5
	t _{1/2} (hr)	7.70 ± 3.54
50	C _{max} (ng/mL)	17.73 ± 10.89
	t _{max} (hr)	4.0 ± 0.0
	AUC ₀₋₉₆ (ng·hr/mL)	117.7 ± 65.7
	t _{1/2} (hr)	24.81 ± 9.41
100	C _{max} (ng/mL)	41.88 ± 12.19
	t _{max} (hr)	4.0 ± 1.3
	AUC ₀₋₉₆ (ng·hr/mL)	409.8 ± 160.3
	t _{1/2} (hr)	32.22 ± 5.63

n=6 平均値 ± 標準偏差

(2)血液透析患者⁵⁾

血液透析患者（日本人）に本剤 25、50 及び 100mg を空腹時に単回経口投与した時の非透析日及び透析日における血漿中シナカルセト濃度は投与量に依存して高くなっており、二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは下表のとおりであり、透析の影響は認められなかった。

血液透析患者にシナカルセト塩酸塩を単回投与した時の血漿中濃度推移



血液透析患者にシナカルセト塩酸塩を単回投与した時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	薬物動態パラメータ	非透析日	透析日
25	C _{max} (ng/mL)	5.16±2.34	9.92±6.64
	t _{max} (hr)	5.6±1.1	4.8±1.4
	AUC(ng·hr/mL)	57.6±25.1	85.4±26.0
	t _{1/2} (hr)	28.45±14.24	32.94±14.52
50	C _{max} (ng/mL)	17.89±10.00	20.71±13.71
	t _{max} (hr)	6.0±1.1	4.6±1.6
	AUC(ng·hr/mL)	207.1±91.8	218.6±99.6
	t _{1/2} (hr)	38.58±20.19	33.96±10.23
100	C _{max} (ng/mL)	26.92±15.80	36.70±26.09
	t _{max} (hr)	4.8±1.8	4.4±1.8
	AUC(ng·hr/mL)	383.3±126.5	408.4±125.8
	t _{1/2} (hr)	38.47±8.62	40.12±7.50

C_{max}, t_{max}はn=8、それ以外はn=7 平均値±標準偏差

2. 反復経口投与時の血中濃度

健康成人（日本人）に本剤 50mg を 7 日間反復経口投与した時の血漿中シナカルセトのトラフ濃度推移より、7 日間の投与期間中にほぼ定常状態に達していることが確認された。

血液透析患者（日本人）を対象に、反復投与時の血漿中シナカルセトのトラフ濃度推移について最長 53 週間検討しているが、経時的な上昇又は低下傾向は認められず、反復投与により血漿中シナカルセト濃度は定常状態に到達していることが確認された。

3. 食事の影響¹⁹⁾

健康成人（日本人）を対象に本剤 50mg を単回経口投与した時の本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果、空腹時及び食後投与時における本剤の薬物動態パラメータはほぼ同様な値を示しており、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいものと考えられた。

4. たん白結合率

健康成人の血漿を使用した *in vitro* 試験でのシナカルセト（25～100ng/mL）の血漿たん白結合率は男性で 96.67～97.67%、女性で 94.33～97.67%と高く、男女間に差は認められなかった²¹⁾。また、本剤を単回経口投与した時のシナカルセトの血漿たん白結合率は、肝機能正常者及び肝機能障害者（外国人）を対象とした試験²²⁾において 94.7～97.1%、腎機能正常者及び腎機能障害者（外国人）を対象とした試験²²⁾で 92.7～95.1%とほぼ同じ値を示した。結合たん白種としてアルブミンが考えられ²¹⁾、サイト II に対する親和性が高いことが示唆された¹⁰⁾。

5. 代謝

健康成人（外国人）を対象として ¹⁴C 標識体 75mg を単回経口投与した結果、シナカルセトは N-脱アルキル化又はナフタレン環の酸化により速やかに代謝されることが確認された¹¹⁾。

6. 排泄

健康成人（日本人）を対象とした試験における本剤の未変化体の尿中排泄率は非常に低く、反復投与による尿中排泄に対する影響は認められなかった¹²⁾。健康成人（外国人）を対象として ¹⁴C 標識体 75mg を単回経口投与した結果より、本剤は主に代謝物として尿中に排泄されることが確認された¹¹⁾。

7. 薬物相互作用

健康成人（外国人）を対象に胃内 pH を変動させる薬剤（炭酸カルシウム）の影響について検討した結果、これらの薬剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された¹³⁾。また、リン吸着剤（セベラマ一塩酸塩）の影響について検討した結果、セベラマ一塩酸塩は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された¹⁴⁾。

健康成人（外国人）を対象に本剤がワルファリンの薬物動態及び薬力学に与える影響を検討した結果、本剤は R-及び S-ワルファリンの薬物動態及びワルファリンの薬力学（プロトンポンプ時間及び第 VII 血液凝固因子活性）に影響を与えないことが確認された¹⁵⁾。

【臨床成績】

1. プラセボ対照二重盲検比較試験（血液透析）

〈国内臨床試験〉¹⁶⁾

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 143 例（本剤 72 例、プラセボ 71 例）を対象に、本剤又はプラセボを 1 日 1 回 25mg より投与開始し、100mg までの範囲で用量調整を行い 14 週間経口投与した。その結果、投与終了時において血清 intact PTH 濃度が目標値（250pg/mL 以下）に達した被験者の割合は、本剤で 51.4%、プラセボで 2.8%であり、本剤ではプラセボと比較し有意に高かった（ $\chi^2=42.521$, $p<0.001$ ）。

2. 長期投与試験（血液透析）

〈国内臨床試験〉^{17～19)}

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 369 例を対象に、本剤を 1 日 1 回 12.5mg¹⁷⁾又は 25mg より投与開始し、100mg までの範囲で用量調整を行い 1 年間経口投与した。その結果、本剤の血清 intact PTH 濃度低下効果は長期にわたり維持され、終了時に目標値（250pg/mL 以下）に達した被験者の割合は 48.2%であった。

注）維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に対する本剤の開始用量は 1 日 1 回 25mg である。

3. 一般臨床試験（腹膜透析）

〈国内臨床試験〉²⁰⁾

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 29 例を対象に、本剤を 1 日 1 回 25mg より投与開始し、100mg までの範囲で用量調整を行い 16 週間経口投与した。その結果、投与終了時において血清 intact PTH 濃度が目標値（250pg/mL 以下）に達した被験者の割合は 24.1%であり、腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者における本剤の血清 intact PTH 濃度低下効果が確認された。

4. 一般臨床試験（副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症）

〈国内臨床試験〉²¹⁾

副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症患者 5 例、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症患者 2 例を対象に、本剤 1 回 25mg を 1 日 2 回より投与開始し、1 回 75mg 1 日 3 回までの範囲で用量調整を行い経口投与した。用量調整終了時（投与期間 4～13 週間）には、補正血清カルシウム濃度は 7 例中 5 例でベースライン値から 1.0mg/dL 以上減少し、5 例で 10.3mg/dL 以下に低下した。

〈海外臨床試験〉^{22,23)}

副甲状腺癌患者 29 例、副甲状腺摘出術が禁忌又は摘出後に再発し、血清カルシウム濃度が 12.5mg/dL を超えた原発性副甲状腺機能亢進症患者 17 例を対象に、本剤 1 回 30mg を 1 日 2 回より投与開始し、1 回 90mg 1 日 4 回までの範囲²²⁾で用量調整を行い経口投与した。用量調整終了時（投与期間 1～22 週間）には、血清カルシウム濃度は 46 例中 33 例（71.7%）でベースライン値から 1.0mg/dL 以上減少し、14 例（30.4%）で 10.3mg/dL 以下に低下した。

注）副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症に対する本剤の開始用法・用量は 1 回 25mg を 1 日 2 回であり、最高用法・用量は 1 回 75mg を 1 日 4 回である。

【薬効薬理】

1. 作用・効果

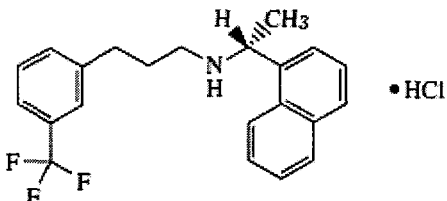
- (1)PTH分泌抑制作用(*in vitro*)
本剤は、ウシ副甲状腺細胞²⁴⁾及びヒト副甲状腺細胞²⁵⁾からのPTH分泌を濃度依存的に抑制した。
- (2)副甲状腺細胞増殖抑制作用
本剤は、部分腎摘ラットへの反復経口投与により副甲状腺細胞増殖を抑制し、副甲状腺過形成の進展を抑制した²⁶⁾。
- (3)血清PTH及びカルシウム濃度低下効果
本剤は、正常ラット²⁴⁾及び部分腎摘ラットへの単回経口投与により血清PTH及びカルシウム濃度を投与量依存的に低下させた。
- (4)骨障害抑制効果
二次性副甲状腺機能亢進症では、血清PTH濃度の上昇による骨障害が発症する。本剤は、部分腎摘ラットへの反復経口投与により血清PTH濃度の上昇による骨障害の症状である骨髄線維化、皮質骨粗鬆化、皮質骨骨密度低下及び骨強度低下を抑制した。

2. 作用機序²⁴⁻²⁶⁾

本剤は、副甲状腺細胞表面のカルシウム受容体を介して作用を発現する。カルシウム受容体はPTH分泌に加え、PTH生合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している。本剤は、カルシウム受容体に作動し、主としてPTH分泌を抑制することで、血清PTH濃度を低下させる。また、反復投与では本剤の副甲状腺細胞増殖抑制作用も血清PTH濃度低下に寄与すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シナカルセット塩酸塩(Cinacalcet Hydrochloride)(JAN)
化学名：N-[(1R) -1- (Naphthalen-1-yl) ethyl] -3- [3- (trifluoromethyl) phenyl] propan-1-amine monohydrochloride
分子式：C₂₂H₂₂F₃N・HCl
分子量：393.87
構造式：



性状：白色～帯微黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

融点：約181℃

【承認条件】

○副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症

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

【包装】

レグバラ錠 25mg 100錠(PTP)
レグバラ錠 75mg 100錠(PTP)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Harris R.Z. et al.: Clin.Pharmacokinet.46,495 (2007)
- 2) Nakashima D. et al.: J.Clin.Pharmacol.47,1311 (2007)
- 3) Health Canada Endorsed Important Safety Information on Sensipar® (cinacalcet hydrochloride).June 19 (2007)
- 4) 社内資料：健康成人を対象とした本剤の単回経口投与試験
- 5) Ohashi N. et al.: Br.J.Clin.Pharmacol.57,726 (2004)
- 6) 社内資料：本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響に関する検討
- 7) 社内資料：本剤の血漿たん白結合に関する検討
- 8) Padhi D. et al.: Clin. Drug Investig. 28, 635(2008)
- 9) Padhi D. et al.: Clin. Pharmacokinet. 44, 509 (2005)
- 10) 社内資料：本剤の血漿たん白に対する結合部位の検討
- 11) Kumar G.N. et al.: Drug Metab.Dispos.32,1491 (2004)
- 12) 東純一ほか：薬理と治療 35,953 (2007)
- 13) 社内資料：本剤の薬物動態に対する炭酸カルシウムの影響に関する検討
- 14) 社内資料：本剤の薬物動態に対するセベラマー塩酸塩の影響に関する検討
- 15) Padhi D. et al.: Drugs RD.8,79 (2007)
- 16) Fukagawa M. et al.: Nephrol.Dial.Transplant.23,328 (2008)
- 17) 秋澤忠男ほか：腎と透析 63,119 (2007)
- 18) 田原英樹ほか：腎と透析 63,275 (2007)
- 19) Shigematsu T. et al.: Am. J. Nephrol. 29, 230(2009)
- 20) 窪田実ほか：腎と透析 63,423 (2007)
- 21) 社内資料：副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症患者を対象とした本剤の効果
- 22) Silverberg S.J. et al.: J.Clin.Endocrinol.Metab.92,3803 (2007)
- 23) Marcocci C. et al.: J.Clin.Endocrinol.Metab.94,2766 (2009)
- 24) Nemeth E.F. et al.: J.Pharmacol.Exp.Ther.308,627 (2004)
- 25) Kawata T. et al.: J.Bone Miner.Metab.24,300 (2006)
- 26) Colloton M. et al.: Kidney Int.67,467 (2005)

〈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。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03 (3282) 0069 FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1

(新聞発表用)

1	販 売 名	アドシルカ錠 20 mg
2	一 般 名	タダラフィル
3	申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
4	成分・分量	1錠中、タダラフィルとして 20mg 含有
5	用法・用量	通常、成人には 1日 1回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。
6	効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
7	備 考	本剤は、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤であり、肺動脈性肺高血圧症の効能・効果で承認されている。 添付文書を別紙として添付。

※2012年3月改訂(第2版)
2009年10月作成

日本標準商品分類番号
87 2190

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)

ホスホジエステラーゼ5阻害剤

アドシルカ錠20mg

Adcirca®

タダラフィル錠

承認番号	22100AMX02266
薬価収載	2009年12月
販売開始	2009年12月
国際誕生	2009年5月

貯 法:室温保存
使用期限:外箱等に表示

【警告】

本剤と硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与前に、硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤が投与されないよう十分注意すること。〔禁忌〕の項参照

ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】*

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)を投与中の患者〔相互作用〕の項参照
3. 重度の腎障害のある患者〔重度の腎障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇すること、使用経験が限られていること及び透析によるクリアランスの促進は期待されないため。〕
4. 重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。〕
5. チトクロームP450 3A4(CYP3A4)を強く阻害する薬剤(イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、テラプレビル)を投与中の患者〔相互作用〕の項参照
6. CYP3A4を強く誘導する薬剤(リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール)を長期的に投与中の患者〔相互作用〕の項参照

【組成・性状】

販売名	アドシルカ錠20mg		
成分・含量 (1錠中)	タダラフィルとして20mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三酸化鉄、トリアセチン、三酸化鉄、タルク		
性状・剤形	赤褐色のフィルムコート錠		
外形	表面	裏面	側面
寸法・重量	長径:約12.3mm 短径:約 7.6mm 厚さ:約 5.0mm 重量:約0.36g		
識別コード	4467		

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

肺高血圧症に関するWHO機能分類クラスIにおける有効性・安全性は確立されていない。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回タダラフィルとして40mgを経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 軽度又は中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、1日1回20mgを投与する。〔薬物動態〕の項参照
2. 軽度又は中等度の肝障害のある患者では、本剤の投与経験は限られていることから、リスク・ベネフィットを考慮し、本剤を投与する際には1日1回20mg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) 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕
- (2) コントロール不良の不整脈、低血圧(血圧<90/50mmHg)又はコントロール不良の高血圧(安静時血圧>170/100mmHg)のある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕
- (3) α 遮断剤を投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- (4) 網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ(PDE)の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。〕
- (5) 高齢者(65歳以上)〔高齢者への投与〕の項参照
- (6) 陰茎の構造上欠陥(屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等)のある患者〔本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。〕
- (7) 持続勃起症の素因となり得る疾患(鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等)のある患者
- (8) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔*in vitro*試験でニトログリセリンナトリウム(NO供与剤)の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の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おける有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。
- (2) 他のPDE5阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。患者が重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する場合には、本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合があるため、十分な観察を行うこと。

- (3) 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起(6時間以上持続する痛みを伴う勃起)が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰莖組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
- (4) 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (5) 出血の危険因子(ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法)を有する患者においては、出血の危険性が高まるおそれがあるので投与にあたっては注意すること。
- (6) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]
- (7) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴(耳鳴り、めまいを伴うことがある)があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]

3. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及びNO供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある ⁹⁴⁾ 。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介するNOの降圧作用が増強する。
CYP3A4を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、テラプレビル)	強いCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール(400mg/日)経口剤、国内未発売)との併用により、本剤(20mg)のAUC及びC _{max} が312%及び22%増加するとの報告がある ⁹⁵⁾ 。また、リトナビル(200mg/日2回投与)との併用により、本剤(20mg)のAUCが124%増加するとの報告がある ⁹⁶⁾ 。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、肺動脈性肺高血圧症患者における併用の経験が少ない。
CYP3A4を強く誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール)	リファンピシン(600mg/日)との併用により、本剤(10mg)のAUC及びC _{max} がそれぞれ88%及び46%低下するとの報告がある ⁹⁷⁾ 。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 (ホスアンブレナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル、グレープフルーツジュース等)	本剤との併用により、本剤のAUC及びC _{max} が増加するおそれがある。	CYP3A4阻害によるクリアランスの減少。
CYP3A4を誘導する薬剤	本剤との併用により、本剤のAUC及びC _{max} が低下するおそれがある。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加。
ボセンタン	ボセンタン(125mg/日2回投与)との10日間併用により、本剤(40mg)の10日目におけるAUC及びC _{max} が初日と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下するとの報告がある ⁹⁸⁾ 。本剤によるボセンタンのAUC及びC _{max} に対する影響はみられなかった。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下する。
α遮断剤 (ドキサゾシン、テラゾン等)	ドキサゾシン(8mg)と本剤(20mg)の併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ9.81mmHg及び5.33mmHg下降するとの報告がある ⁹⁹⁾ 。また、α遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 (アムロジピン、メトプロロール、エナラプリル、カンデサルタン等)	アンジオテンシンII受容体拮抗剤(単剤又は多剤)と本剤(20mg)の併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ8mmHg及び4mmHg下降するとの報告がある ⁹⁾ 。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
カルベリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 (ワルファリン)	本剤(10及び20mg/日)との併用において、ワルファリン(25mg)の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかった ¹⁰⁰⁾ が、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。	ビタミンK拮抗薬などの抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。

4. 副作用

承認時までに、肺動脈性肺高血圧患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤2.5〜40mg群に割り付けられた総症例323例(日本人患者23例を含む)中185例(57.3%)に副作用が認められた。また、それに続く長期継続試験において、本剤20〜40mg群に割り付けられた総症例357例(日本人患者22例を含む)中176例(49.3%)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛(27.6%)、潮紅(6.2%)、浮動性めまい(5.3%)、筋痛(5.0%)等であった。

(1) 重大な副作用

過敏症(発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群)(頻度不明):本剤の投与により(男性勃起不全治療剤としての投与を含む)、発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群等の過敏症が、ごくまれに報告されている。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用分類	5%以上	1%〜5%未満	1%未満	頻度不明 ¹⁰⁾
循環器	潮紅	ほてり、動悸	低血圧、胸痛、失神、レイノー現象、血腫、心不全	心筋梗塞 ¹⁰¹⁾ 、心突然死 ¹⁰²⁾ 、頻脈、高血圧
感覚器	霧視	霧視	眼充血、視覚障害、回転性めまい、眼乾燥、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感	非動脈炎性前部虚血性視神経症 ¹⁰³⁾ 、網膜静脈閉塞、視野欠損
消化器		下痢、悪心、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛	腹部膨満、胃炎、口内乾燥、鼓腸、腹部不快感、胃不快感	腹痛
肝臓				AST(GOT)増加
筋骨格	筋痛	背部痛、四肢痛、筋痙攣、関節痛	関節炎、筋骨格硬直、四肢不快感	
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい		睡眠障害、うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯覚	脳卒中 ¹⁰⁴⁾ 、片頭痛
泌尿・生殖器		月経過多		持続勃起症、勃起延長
呼吸器		鼻閉、鼻出血、呼吸困難	副鼻腔うっ血	
皮膚		発疹	そう痒症	多汗症
血液		貧血	INR増加	
その他		末梢性浮腫、体重増加、疲労	顔面浮腫、挫傷、疼痛、腫脹、食欲不振、浮腫、食欲細胞性組織球症	

注1) 自発報告等を含む情報であるため、頻度不明。
 注2) 心筋梗塞、心突然死、脳卒中等の重篤な有害事象が本剤の投与後に報告されている。しかし、これらのほとんどの症例が本剤投与前から心血管系障害等の危険因子を有していたことが報告されており、これらの事象が本剤、性行為又は患者が以前から有していた心血管系障害の危険因子に起因して発現したものなのか、又は、これらの要因の組合せにより発現したものなのかを特定することはできない。
 注3) 「その他の注意」の項参照

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

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

(2) 処置

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

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

- (1) 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。
- (2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用された本剤を含むPDE5阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている^{8),9)}。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子[年齢(50歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等]を有していた¹⁰⁾。
- (3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている^{11),12)}。
- (4) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。
- (5) アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験(本剤10mg、20mg)において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量(0.7g/kg)飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された^{13),14)}。
- (6) 25mg/kg/day以上の用量でタダラフィルをイヌに3~12か月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった^{15),16)}。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

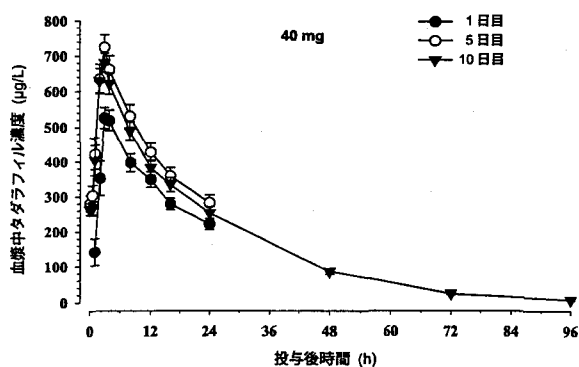
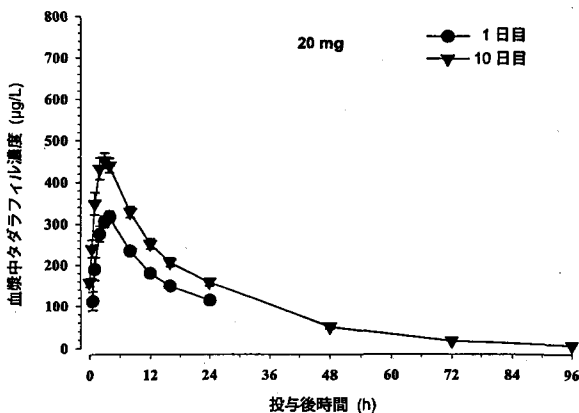
日本人健康成人にタダラフィル20mg(18例)又は40mg(18例)を1日1回10日間反復経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与日に関係なく投与後1~4時間(T_{max}の中央値=3時間)にピークに達した。また、タダラフィルの血漿中濃度は、反復投与5日目までに定常状態に達した^{17),18)}。血漿中濃度の消失半減期は約14~15時間であった。タダラフィル20mg又は40mgを投与したときのAUC及びC_{max}の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。定常状態でのタダラフィルのAUC及びC_{max}は、初回投与時と比べて20mg及び40mgでそれぞれ約40%及び約30%増加した。

<健康成人にタダラフィル20mg又は40mgを1日1回10日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ>

投与量(mg)	日数	n	AUC(μg・h/L) ¹⁸⁾	C _{max} (μg/L)	T _{max} (h) ¹⁸⁾	T _{1/2} (h)
20	1日目	18	4478(14.9)	339(16.3)	3.00(1.00~4.00)	—
	10日目	17	6430(18.7)	461(18.4)	3.00(2.00~4.00)	14.5(17.9)
40	1日目	18	7570(24.5)	557(19.0)	3.00(2.00~4.00)	—
	5日目	15	10300(23.8)	732(19.3)	3.00(2.00~4.00)	—
	10日目	15	9630(20.5)	688(16.1)	3.00(2.00~4.00)	14.3(12.1)

幾何平均値(変動係数%)

注1)投与間隔(24時間)での血漿中薬物濃度下面積
注2)中央値(範囲)



<健康成人にタダラフィル20mg又は40mgを1日1回10日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移(平均値±標準誤差)>

(注:国内承認用量は40mgである。)

2. 血漿蛋白結合率

タダラフィルの血漿蛋白結合率は94%(in vitro、平衡透析法)であり¹⁹⁾、主にアルブミン及びα₁-酸性糖蛋白と結合する²⁰⁾。

3. 吸収・代謝・排泄(外国人での成績)

健康成人6例に²¹⁾C-タダラフィル100mgを単回経口投与したときの、投与後312時間までの放射能回収率は糞便中60.5%、尿中36.1%であった。糞便中には主にメチルカテコール体、カテコール体、尿中には主にメチルカテコールグルクロン酸抱合体及びカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた²²⁾。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸抱合体の10%未満であった²³⁾。(注:国内承認用量は40mgである。)

4. 食事の影響(外国人での成績)

健康成人15例にタダラフィル40mgを食後(高脂肪食)又は空腹時に単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}共に食事摂取による影響は認められなかった。また、T_{max}は食後投与と空腹時投与で同程度であった²⁴⁾。

5. 肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析

プラセボ対照二重盲検比較試験における母集団薬物動態解析の結果、肺動脈性肺高血圧症患者²⁵⁾に40mgを1日1回反復経口投与(ボセンタン非併用時)したときのAUC_{0-∞}の推定値は、外国人健康成人の値と比べて約26%高値であったが、C_{max}に顕著な差はなかった²⁶⁾。健康成人と同様に患者でもタダラフィル20mg又は40mgを投与したときのAUC及びC_{max}の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。[血漿中濃度]の項参照]また、タダラフィルとボセンタンを併用投与すると、タダラフィルの曝露量が低下した。[薬物相互作用試験]の項参照]

注)肺動脈性肺高血圧症患者389例、日本人患者22例を含む。

アドシルカ (4)

<肺動脈性肺高血圧症患者にタグラフィル20mg及び40mgを1日1回反復投与したときの曝露量の推定値>

投与量 (mg)	タグラフィルの曝露量[AUC ₀₋₂₄ (μg·h/L)] ²⁰⁾	
	タグラフィル単独投与	タグラフィル+ボセンタン併用投与
20	11524.5 (6179.6-15449.0)	6874.60 (4390.0-10595.0)
40	14825.5 (10017.0-26792.0)	9600.0 (5906.3-17306.0)

中央値(10-90パーセンタイル)

注) 定常状態における投与間隔(24時間)での血漿中薬物濃度下面積

(注: 国内承認用量は40mgである。)

6. 高齢者(外国人での成績)

健康高齢者12例(65-78歳)及び健康若年者12例(19-45歳)にタグラフィル10mgを単回経口投与したとき、C_{max}は高齢者と若年者とではほぼ同様であったが、高齢者のAUC₀₋₂₄は若年者に比べ約25%高値であった²⁰⁾。

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

	n	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/L)	C _{max} (μg/L)	T _{max} (h) ²⁰⁾	T _{1/2} (h)
高齢者	12	4881(31.7)	196(26.9)	2.00(1.00-4.00)	21.6(39.0)
若年者	12	3896(42.6)	183(25.5)	2.50(1.00-6.00)	16.9(29.1)

幾何平均値(変動係数%)

注) 中央値(範囲)

(注: 国内承認用量は40mgである。)

7. 腎障害患者(外国人での成績)

(1) 軽度及び中等度腎障害患者

健康成人12例、軽度腎障害患者(C_{Cr}=51-80mL/min)8例、中等度腎障害患者(C_{Cr}=31-50mL/min)8例にタグラフィル5mg及び10mgを単回経口投与したとき、AUC₀₋₂₄及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約100%及び20-30%増加した²⁰⁾。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

(2) 血液透析を受けている末期腎不全患者

血液透析を受けている末期腎不全患者16例にタグラフィル5mg、10mg及び20mgを単回経口投与したとき、AUC₀₋₂₄及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約109%及び41%増加した²⁰⁾。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

8. 肝障害患者(外国人での成績)

健康成人8例及び肝障害患者25例²⁰⁾にタグラフィル10mgを単回経口投与したとき、軽度肝障害患者(Child-Pugh class A)と中等度肝障害患者(Child-Pugh class B)のAUC₀₋₂₄は健康成人とほぼ同様であった²⁰⁾。

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

(注: 国内承認用量は40mgである。)

9. 薬物相互作用試験(外国人での成績)

(1) 経口ケトコナゾール

健康成人12例にケトコナゾール400mg(1日1回経口投与、国内未発売)とタグラフィル20mgを併用投与したとき、タグラフィルのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、それぞれ312%及び22%増加した²⁰⁾。健康成人11例にケトコナゾール200mg(1日1回経口投与)とタグラフィル10mgを併用投与したとき、タグラフィルのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はそれぞれ107%及び15%増加した²⁰⁾。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

(2) リトナビル

健康成人16例にリトナビル500mg又は600mg(1日2回)とタグラフィル20mgを併用投与したとき、タグラフィルのC_{max}は30%低下したが、AUC₀₋₂₄は32%増加した²⁰⁾。健康成人8例にリトナビル200mg(1日2回)とタグラフィル20mgを併用投与したとき、タグラフィルのC_{max}は同程度であったが、AUC₀₋₂₄は124%増加した²⁰⁾。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

(3) ボセンタン

健康成人15例にタグラフィル40mg(1日1回)及びボセンタン125mg(1日2回)を10日間併用投与した。投与1日目におけるタグラフィルのAUC及びC_{max}は本剤を単独投与時の値と同程度であったが、投与10日目におけるタグラフィルのAUC及びC_{max}は本剤を単独投与時の値と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下した。一方、本剤によるボセンタンのAUC及びC_{max}に対する影響は認められなかった²⁰⁾。

(4) ジゴキシシン

健康成人20例にジゴキシシン0.25mgを1日1回反復経口投与時の定常状態で、タグラフィル40mgを1日10回反復経口投与した結果、本剤によるジゴキシシンのAUC、C_{max}及びC_{min}に対する明らかな影響は認められなかった²⁰⁾。

(5) α遮断剤

1) ドキサソジン

健康成人18例にドキサソジン8mgを反復経口投与時の定常状態で、タグラフィル20mgを単回経口投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ9.81mmHg及び5.33mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ3.64mmHg及び2.78mmHgであった²⁰⁾。健康成人45例にドキサソジン(4mgまで漸増)とタグラフィル5mgを1日1回反復経口投与したとき、ドキサソジンの血圧降下作用に増強がみられた。この試験において、失神等の症状を伴う血圧変化に関する有害事象がみられた。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

2) タムスロシン

健康成人18例にタムスロシン0.4mgを反復経口投与時の定常状態で、タグラフィル10mg又は20mgを単回投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ2.3mmHg及び2.2mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ3.2mmHg及び3.0mmHgであり、明らかな血圧への影響は認められなかった²⁰⁾。健康成人39例にタムスロシン0.4mgとタグラフィル5mgを1日1回反復経口投与したとき、明らかな血圧への影響は認められなかった²⁰⁾。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

(6) 経口避妊薬

健康成人26例に経口避妊薬(エチニルエストロジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mg含有製剤)とタグラフィル40mgを21日間併用投与した結果、エチニルエストロジオールのAUC及びC_{max}は、経口避妊薬とプラセボを併用投与したときの値とくらべてそれぞれ26%及び70%増加した。タグラフィル併用投与時とプラセボ併用投与時でレボノルゲストレルの血漿中濃度に統計学的に有意な差は認められなかった²⁰⁾。

その他、他剤(ニザチジン、制酸配合剤)又はアルコールが本剤(10又は20mg)に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤(10又は20mg)が他剤(ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン)又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、本剤によるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった^{19), 20), 21)-26)}。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

【臨床成績】

1. プラセボ対照二重盲検比較試験(国際共同第Ⅲ相試験)

肺動脈性肺高血圧症患者(405例、日本人患者26例を含む)を対象に本剤2.5mg、10mg、20mg、40mg又はプラセボのいずれかを1日1回投与する18週間(16週間の投与期間)の多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。その結果、運動耐容能を評価する6分間歩行距離の投与開始前から16週後の変化量において、本剤40mg群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善した(p=0.0004)。臨床症状の悪化(死亡、肺移植、心房中隔裂開術、肺動脈性肺高血圧症悪化による入院、肺動脈性肺高血圧症に対する新たな治療の開始又はWHO機能分類の悪化を臨床症状の悪化と定義した)が認められた被験者数はプラセボ群で13例(15.9%)に対し、本剤40mg群で4例(5.1%)であった。また、本剤40mg群は、一部の被験者で測定された肺行動態パラメータの平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数、心係数及び心拍出量において、投与開始前と比較し改善が認められた。

なお、本試験ではQOLを評価するため、8項目の健康概念(身体機能、日常役割機能(身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康)からなるSF-36v2健康調査票、及び5つの質問(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み)と健康状態のQOLを判定するためのビジュアルアナログスケール(VAS)からなるEuroQol質問票を使用した。本剤40mg群は、SF-36v2健康調査票の6項目(身体機能、日常役割機能(身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能)において、またEuroQol質問票の効用値[Index Score (US)及びIndex Score (UK)]及びVASにおいて、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた(p<0.05)²⁰⁾。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

<投与開始前から16週後の変化量>

評価項目	統計量	プラセボ群	タグラフィル40mg群
6分間歩行距離 (m)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	9.21 (-4.22-22.65) [79]	41.14 (29.85-52.42) [76]
平均肺動脈圧 (mmHg)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-2.21 (-7.24-2.82) [14]	-4.27 (-7.53--1.01) [15]
肺血管抵抗係数 (dyne·sec/cm ⁵ /m ²)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	4.13 (-101.22-109.48) [12]	-117.05 (-244.79-10.68) [14]
心係数 (L/min/m ²)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-0.01 (-0.44-0.41) [12]	0.36 (0.09-0.63) [14]
平均動脈圧 (mmHg)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-5.00 (-13.74-3.74) [14]	-2.00 (-9.64-5.64) [15]

本試験では、エンドセリン受容体拮抗剤であるボセンタンとの併用による影響を評価するため、ボセンタン治療の有無別に6分間歩行距離の変化量の部分集団解析を実施した(ボセンタン併用被験者:53.3%)。その結果、本剤40mg群ではボセンタン非併用被験者のみプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

<投与開始前から16週後の変化量>

評価項目	統計量	プラセボ群	タグラフィル40mg群
6分間歩行距離 (m) [ボセンタン非併用]	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-2.89 (-22.84-17.06) [35]	42.18 (26.67-57.69) [37]
6分間歩行距離 (m) [ボセンタン併用]	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	18.84 (0.50-37.19) [44]	40.15 (23.11-57.19) [39]

2. 長期継続試験(国際共同第Ⅲ相試験)

先行するプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者(357例、日本人患者22例を含む)を対象に本剤20mg又は40mgを1日1回投与する52週間の長期継続試験を実施した。その結果、プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤40mg投与による6分間歩行距離の改善は、52週後においても維持されていることが示された。

(注: 国内承認用量は40mgである。)

<6分間歩行距離 (m)>

統計量	タグラフィル40mg群				
	投与前	16週後	28週後	40週後	52週後
平均値 (95%信頼区間) [症例数]	403.31 (383.08-423.54) [69] ²¹⁾	404.24 (382.95-425.52) [66]	404.32 (381.93-426.71) [61]	404.90 (382.85-426.95) [60]	410.01 (389.74-430.28) [59]

注) 先行試験で本剤40mgを16週間投与し、本試験で40mg群に割り付けられた被験者数

【薬効薬理】

1. PDE5阻害作用 (*in vitro*)

タダラフィルは選択的PDE5阻害剤である。ヒト遺伝子組み換えPDE5を約1nMのIC₅₀値で阻害し、PDE6及びPDE11と比較するとそれぞれ700及び14倍、その他のPDEサブタイプと比較すると9000倍以上の選択性を示した³⁸⁾。

2. 肺高血圧症モデルに対する作用³⁹⁾ (*in vivo*)

肺高血圧進展抑制作用:モノクロタリン誘発肺高血圧ラットモデルにおいて、タダラフィルは全身血圧に有意な影響を与えず、肺動脈圧、右心室圧を有意に抑制した。

延命作用:タダラフィルはモノクロタリン誘発肺高血圧ラットの生存率を有意に改善した。

3. 作用機序 (*ex vivo*)

肺血管平滑筋における主要なcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することにより、肺組織中のcGMPを有意に増加させ血管弛緩反応を発現する³⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: タダラフィル(JAN)

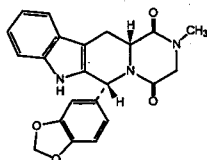
Tadalafil

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

分子式: C₂₂H₁₈N₄O₄

分子量: 389.40

構造式:



性状: 白色の粉末である。

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

分配係数: 2.89(1-オクタノール/水系)

【承認条件】

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

【包装】

錠剤20mg:60錠PTP(10錠×6)

【保険給付上の注意】

1. 本製剤の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。
2. 本製剤が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Kloner, R. A. et al.: Am. J. Cardiol., 92(9A), 37M (2003)
- 2) Patterson, D. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 60(5), 459 (2005)
- 3) Kloner, R. A. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 42(10), 1855 (2003)
- 4) 社内資料: リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用
- 5) 社内資料: リファンピシジン及びケトコナゾールとの薬物相互作用
- 6) Kloner, R. A. et al.: J. Urol., 172(5 Pt 1), 1935 (2004)
- 7) Kloner, R. A. et al.: Am. J. Cardiol., 92(Suppl.), 47M (2003)
- 8) Pomeranz, H. D. et al.: J. Neuro Ophthalmol., 25(1), 9 (2005)
- 9) McGwin, G. et al.: Br. J. Ophthalmol., 90, 154 (2006)
- 10) Lee, A. G. et al.: Am. J. Ophthalmol., 140(4), 707 (2005)
- 11) Gilad, R. et al.: BMJ, 325(7369), 869 (2002)
- 12) Striano, P. et al.: BMJ, 333(7572), 785 (2006)
- 13) 社内資料: アルコールとの薬物相互作用(タダラフィル10mg)
- 14) 社内資料: アルコールとの薬物相互作用(タダラフィル20mg)
- 15) Hellstrom, W. J. G. et al.: J. Urol., 170(3), 887 (2003)
- 16) 社内資料: 精液特性に及ぼす影響
- 17) 社内資料: 健康成人における反復投与時薬物動態(タダラフィル20mg)
- 18) 社内資料: 健康成人における反復投与時薬物動態(タダラフィル40mg)
- 19) 社内資料: 蛋白結合 (*in vitro*: ラット、イヌ及びヒト血漿)
- 20) 社内資料: 蛋白結合 (*in vitro*: ヒト血漿蛋白)
- 21) 社内資料: 放射性標識体投与時の薬物動態
- 22) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態
- 23) 社内資料: 食事の影響
- 24) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析
- 25) Forgue, S. T. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. Jan; 63(1): 24 (2007)
- 26) 社内資料: リトナビルとの薬物相互作用
- 27) 社内資料: ボセンタンとの薬物相互作用
- 28) 社内資料: ジゴキシンの薬物相互作用
- 29) 社内資料: タムスロシンの薬物相互作用
- 30) 社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用
- 31) 社内資料: 制酸剤及びH2受容体拮抗剤との薬物相互作用
- 32) 社内資料: ミダゾラムとの薬物相互作用
- 33) 社内資料: テオフィリンとの薬物相互作用
- 34) 社内資料: ワルファリンとの薬物相互作用(タダラフィル10mg)
- 35) 社内資料: ワルファリンとの薬物相互作用(タダラフィル20mg)
- 36) 社内資料: アムロジピンの薬物相互作用
- 37) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験

- 38) Saenz de Tejada, I. et al.: Int. J. Impot. Res., 14(Suppl 4), S20 (2002)
- 39) Sawamura, F. et al.: Eur. Heart J., 29(Suppl), 561 (2008)

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ください。

日本新薬株式会社 医薬情報部 くすり相談担当
 〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
 フリーダイヤル 0120-321-372
 TEL 075-321-9064
 FAX 075-321-9061

アドシルカ®およびAddcirca®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

発売元

 **日本新薬株式会社**

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PV0620JJAP

(報道発表用)

1	販売名	アテディオ配合錠
2	一般名	バルサルタン / シルニジピン
3	申請者名	味の素製薬株式会社
4	成分・分量	アテディオ配合錠 (1錠中、バルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg 含有)
5	用法・用量	成人には1日1回1錠 (バルサルタンとして 80 mg 及びシルニジピンとして 10 mg) を朝食後に経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
6	効能・効果	高血圧症
7	備考	<ul style="list-style-type: none">・本剤は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるバルサルタンとカルシウム拮抗薬であるシルニジピンを有効成分とする配合剤である。・添付文書 (案) を別紙として添付。

添付文書（案）

選択的 AT₁ 受容体ブロッカー／持続性 Ca 拮抗薬合剤

処方せん医薬品^注

アテディオ[®]配合錠

ATEDIO[®] Combination Tab.

バルサルタン／シルニジピン配合錠

貯 法： 室温保存

使用期限： 直接容器、シート及び外箱に表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号 872149




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. 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）
3. アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕（「重要な基本的注意」(4)の項参照）

【組成・性状】

・本剤は1錠中にバルサルタンを80mg、シルニジピンを10mg含有する淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

販売名	外形			サイズ 平均重量
	表面	裏面	側面	
アテディオ 配合錠				長径 約 16.3mm 短径 約 7.2mm 厚さ 約 5.0mm 重量 約 0.52g

・添加物として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、マクロゴール400、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄及びカルナウバロウを含有する。

【効能・効果】

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

成人には1日1回1錠（バルサルタンとして80mg及びシルニジピンとして10mg）を朝食後に経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 以下のバルサルタンとシルニジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。
バルサルタン
通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。

シルニジピン

通常、成人にはシルニジピンとして1日1回5～10mgを朝食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分の場合には、1日1回20mgまで増量することができる。

ただし、重症高血圧患者には1日1回10～20mgを朝食後経口投与する。

2. 原則として、バルサルタン 80mg 及びシルニジピン 10mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に本剤への切り替えを検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」(2)の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」(3)の項参照）
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が $3.0\text{mg/dL}^{1)}$ 以上の場合には慎重に投与すること。〕
- (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔バルサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。また、シルニジピンは主として肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者ではシルニジピンの血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) カルシウム拮抗剤による重篤な副作用発現の既往のある患者
- (7) 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、バルサルタン 80mg 及びシルニジピン 10mg の配合剤であり、バルサルタンとシルニジピン双方の副作用が発現するおそれがあるので、適切に本剤

の使用を検討すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

- (2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
- (3) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (4) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
（「相互作用」の項参照）
- (5) 本剤の成分であるバルサルタンの投与によって、初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では、患者の状態を十分に観察すること。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）〕
 - 3) 嚴重な減塩療法中の患者
- (6) 本剤の成分であるバルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施する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適切な処置を行うこと。
- (7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (8) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。
- (9) 本剤の成分であるシルニジピンを含むカルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は他剤に変更する等の処置を行い、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

3. 相互作用

本剤の成分であるシルニジピンは、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C19 で代謝される²⁾。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので血清カリウム濃度に注意する。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール		バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等	バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs・COX-2 選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、バルサルタンの降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがあるので、併用する場合には腎機能を十分に観察すること。	NSAIDs・COX-2 選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
ビキサロマー	併用により、バルサルタンの血中濃度が約 30～40%に低下したとの報告がある。バルサルタンの作用が減弱するおそれがあるので、併用する場合には十分に観察すること。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	バルサルタンのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。

他の降圧薬	血圧が過度に低下するおそれがある。	相加的あるいは相乗的に作用を増強することが考えられている。
ジゴキシン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）でジゴキシンの血中濃度を上昇させることが報告されている。 ジゴキシン中毒症状（悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等）が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）の作用が増強されることが報告されている。	シメチジンが肝血流量を低下させ、カルシウム拮抗剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、カルシウム拮抗剤の吸収を増加させるためと考えられている。
リファンピシン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）の作用が減弱されることが報告されている。	リファンピシンにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクローム P-450）がカルシウム拮抗剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、ミコナゾール等	シルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	アゾール系抗真菌剤がシルニジピンの薬物代謝酵素の CYP3A4 を阻害するためと考えられる。
グレープフルーツジュース	シルニジピンの血中濃度が上昇することが確認されている ³⁾ 。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がシルニジピンの薬物代謝酵素の CYP3A4 を抑制するためと考えられる。

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では 459 例中 55 例（12.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は高尿酸血症 6 例（1.3%）、ALT（GPT）増加 5 例（1.1%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状として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) 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP 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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 4) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血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、直ちに適切な処置を行うこと。
 - 5) ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。
 - 6) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
 - 7) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 8) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 9) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 10) 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）、多形紅斑（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。
 - 11) 天疱瘡、類天疱瘡（いずれも頻度不明）：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用
- 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応

じて適切な処置を行うこと。

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
肝臓 ^{注1)}	肝機能異常、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	ALP 増加、 γ -GTP 増加	LDH 増加、ビリルビン増加
腎臓	高尿酸血症	尿素窒素増加、尿蛋白陽性	クレアチニン増加、尿酸値減少、尿沈渣陽性
精神神経系	頭痛	めまい	頭重感、立ちくらみ、眠気、不眠、手指振戦、もの忘れ、しびれ
循環器	顔面潮紅(ほてり)	動悸、血圧低下	熱感、冷感、胸痛、心胸郭比増加、頻脈、心電図異常 (ST 低下、T 波逆転)、房室ブロック、期外収縮、心房細動
消化器	便秘	腹部不快感、胸やけ	嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、口渇、歯肉肥厚
過敏症 ^{注2)}		発疹	発赤、そう痒、光線過敏症
血液		白血球数増加、好酸球数増加、貧血	好酸球数減少、好中球数変動、リンパ球数変動、ヘモグロビン変動、赤血球数変動、ヘマトクリット変動
呼吸器			咳嗽、咽頭炎
電解質	血中 K 増加	血中 K 減少、血中 Ca 減少、血中 P 増加	血中 Ca 増加、血中 P 減少、低ナトリウム血症
筋骨格系		肩こり	筋肉痛、腰背部痛、関節痛、腓腸筋痙直(こむら返り)
その他	高脂血症(血中コレステロール、トリグリセリド増加)	CK (CPK) 増加、CK (CPK) 減少、血糖増加、頻尿	浮腫(顔、下肢等)、脱力感、倦怠感、疲労感、味覚異常、目の充血刺激感、眼周囲の乾燥、発熱、耳鳴、尿糖陽性、総蛋白の変動、CRP の変動

注 1) : このような症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注 2) : このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)ので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
- バルサルタン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、バルサルタンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[バルサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある^{1), 4)}。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある⁵⁾。また、シルニジピンにおける動物実験(ラット)で、胎児毒性並びに妊娠期間及び分娩時間の延長が報告されている^{6) ~ 8)}。]

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[バルサルタンにおける動物実験(ラットの授乳期経口投与)の 3mg/kg/日、乳汁中へ移行するとの報告がある。シルニジピンも動物実験(ラット)で、母乳中へ移行することが報告されている⁹⁾。また、バルサルタンにおける動物実験(ラットの周産期及び授乳期経口投与)の 600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。]

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

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分であるバルサルタンの過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。

(2) 処置

通常、次のような処置を行う。

- 催吐及び活性炭投与
- 著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。

注意：バルサルタンの血漿タンパクとの結合率は 93%以上であり、血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲に

より、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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. 血中濃度

健康成人男性に本剤を食後に単回経口投与した時、血中のバルサルタン及びシルニジピンは、それぞれ投与後3及び2時間で最高濃度に達し、それぞれ半減期5.4及び7.7時間で消失した。

	本剤投与時	
	バルサルタン	シルニジピン
例数	13	13
Cmax(ng/mL)	2697±879	16.1±5.9
Tmax(hr)	3.0(1.0~4.0)	2.0(1.0~6.0)
AUC _{24hr} (ng·hr/mL)	13508±4995	61.1±10.5
t _{1/2} (hr)	5.4±0.6	7.7±1.5

平均値±標準偏差、Tmax：中央値(最小値～最大値)

2. 食事の影響

健康成人男性14例に本剤を単回経口投与した時、バルサルタンは空腹時投与と比較して食後投与でCmaxは約0.8倍、AUC_{24hr}は約0.6倍であった。一方、シルニジピンは空腹時投与と比較して食後投与でCmaxは約2.8倍、AUC_{24hr}は約1.6倍であった。

3. 生物学的同等性

健康成人男性に本剤を空腹時に単回経口投与した時、血中のバルサルタン及びシルニジピンは、それぞれ投与後2及び3時間で最高濃度に達し、それぞれ半減期5.6及び7.0時間で消失した。本剤投与時とバルサルタン80mg錠・シルニジピン10mg錠の併用投与時とのCmax及びAUC_{last}はいずれも同様であり、本剤と各単剤の併用は生物学的に同等であることが確認された。

	本剤投与時		バルサルタン 80mg 錠・シルニジピン 10mg 錠併用投与時	
	バルサルタン	シルニジピン	バルサルタン	シルニジピン
例数	102	102	100	100
Cmax(ng/mL)	3566±1244	7.0±3.4	3608±1234	7.0±3.2
Tmax(hr)	2.0(1.0~4.0)	3.0(1.0~8.0)	3.0(1.0~4.0)	2.5(0.5~6.0)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	20479±6733	40.3±15.7	20632±6944	38.3±15.0
t _{1/2} (hr)	5.6±1.0	7.0±1.3	5.5±0.9	6.8±1.4

平均値±標準偏差、Tmax：中央値(最小値～最大値)

4. 薬物相互作用試験

健康成人男性18例に、バルサルタン80mg錠とシルニジピン10mg錠を併用で単回経口投与した時の各成分の薬物動態は各単剤単独投与時と違いはなく、バルサルタンとシルニジピンの間に薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

5. 代謝

バルサルタン：健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80mgを

空腹時単回経口投与した時、投与8時間後の血漿中には、主に未変化体が存在し、代謝物として4-ヒドロキシ体が認められた¹⁰⁾。なお、4-ヒドロキシ体への代謝にはCYP2C9が関与することが報告されている¹¹⁾。

シルニジピン：健康成人男子における血漿中及び尿中で認められた代謝物¹²⁾から、主代謝経路はメトキシエチル基の脱メチル化、それに続くシンナミルエステル基の加水分解及びジヒドロピリジン環の酸化と考えられている。なお、代謝過程におけるメトキシエチル基の脱メチル化反応には主としてCYP3A4が関与し、また、一部CYP2C19が関与しているものと考えられている²⁾。

6. 排泄

バルサルタン：健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与した時、投与後168時間までに投与放射能の13%が尿中に、86%が糞中に排泄され、ほとんどが未変化体であった¹⁰⁾。

シルニジピン：健康成人男子にシルニジピン10mgを1日2回7日間反復経口投与した時、尿中に未変化体は検出されず、代謝物として総投与量の5.2%が排泄された¹²⁾。(本剤の承認された用法は、1日1回朝食後経口投与である。)

【臨床成績】

1. 第III相試験(検証試験)

本態性高血圧症患者を対象に実施した二重盲検比較試験の結果、本剤を1日1回朝食後に8週間投与したときの血圧下降度は、バルサルタン80mg単剤投与及びシルニジピン10mg単剤投与と比較して有意に優れていた。

投与群	本剤	バルサルタン 80mg	シルニジピン 10mg	
例数	195 例	187 例	189 例	
収縮期血圧	ベースライン	160.5±9.6	160.3±9.0	160.7±9.5
	血圧下降度	-21.3 (-22.9~-19.7)	-17.1 (-18.7~-15.4)	-16.5 (-18.2~-14.9)
拡張期血圧	ベースライン	100.9±4.9	100.1±4.8	100.5±5.0
	血圧下降度	-13.9 (-15.1~-12.8)	-9.7 (-10.8~-8.6)	-10.6 (-11.8~-9.5)

単位：mmHg

ベースライン：平均値±標準偏差

血圧下降度：調整済み最小二乗平均値(両側 95%信頼区間)

収縮期血圧下降度は0週におけるトラフ時座位収縮期血圧、拡張期血圧下降度は0週におけるトラフ時座位拡張期血圧を共変量とした共分散分析を実施

2. 長期投与試験

バルサルタン80mg単剤投与又はシルニジピン10mg単剤投与にて血圧コントロールが不十分な本態性高血圧症患者、又はバルサルタン80mg及びシルニジピン10mgの併用で血圧が安定している本態性高血圧症患者を対象に、本剤を1日1回朝食後に52週間経口投与したところ、長期間にわたり安定した降圧効果が認められた。

【薬効薬理】

(1) 作用機序

本剤はバルサルタン及びシルニジピンの配合剤である。バルサルタンはアンジオテンシンII受容体のサブタイプであるAT₁受容体に結合し、昇圧系として

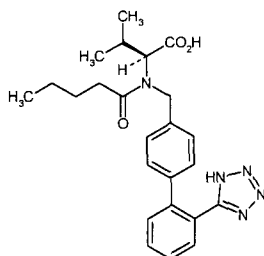
作用するアンジオテンシン II に対して拮抗することによって降圧効果を発揮する。シルニジピンはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であり、血管平滑筋細胞膜の L 型 Ca チャネルに作用して Ca^{2+} の流入をブロックすることにより血管収縮を抑制し降圧効果を発揮する^{13), 14)}。さらにシルニジピンは交感神経の終末に存在する N 型 Ca チャネルも同時にブロックすることにより、降圧時の交感神経興奮によって引き起こされるノルアドレナリンの放出を抑制し、心拍数の上昇やストレス性昇圧を抑制する^{15)~20)}。

(2) 降圧作用

高血圧自然発症ラットに、バルサルタン及びシルニジピンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与すると、両薬剤の併用投与はそれぞれの単独投与を上回る降圧作用を示し、その作用は投与期間を通して安定していた。この試験において、バルサルタン及びシルニジピンの併用投与による心拍数への影響は認められなかった²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

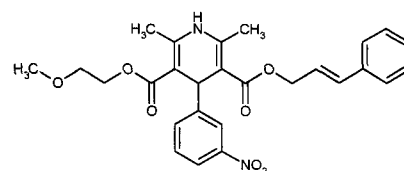
1. 一般名：バルサルタン (JAN)
Valsartan (JAN)
2. 化学名：(2S)-3-Methyl-2-(N-{{2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl}methyl}pentanamido)butanoic acid
3. 化学構造式：



4. 分子式： $C_{24}H_{29}N_5O_3$
5. 分子量：435.52
6. 性状：白色の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。
7. 融点：約 103°C
8. 分配係数 logP：3.62 (1-オクタノール/水)、0.46 (1-オクタノール/pH7.0 緩衝液) [pH7.0 緩衝液の組成 (mol/L)：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 (0.164)、クエン酸一水和物 (0.018)、塩化カリウム (0.573)]

1. 一般名：シルニジピン (JAN)
Cilnidipine (JAN)
2. 化学名：(±)-2-Methoxyethyl 3-phenyl-2(E)-propenyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate

3. 化学構造式：



4. 分子式： $C_{27}H_{28}N_2O_7$
5. 分子量：492.52
6. 性状：淡黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。アセトニトリル、アセトン、クロロホルム又は 1,4-ジオキサンに溶けやすく、メタノール又はエタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に変化する。クロロホルム溶液 (1→100) は旋光性を示さない。
7. 融点：107~112°C
8. 分配係数 logP：5.7 (pH3 及び 7)、5.9 (pH11)
1-オクタノール/Britton-Robinson Buffer (20±2°C)

【包装】

アテディオ. 配合錠

- PTP：100 錠、140 錠、500 錠
バラ：500 錠

【主要文献】

- 1) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: Arch. Intern. Med. 157(21), 2413 (1997)
- 2) 松本一ほか：薬理と治療, 28 (4), 253 (2000)
- 3) 味の素製薬株式会社：社内資料 (グレープフルーツ摂取の薬物動態への影響の検討)
- 4) Briggs, G. G. et al.: Ann. Pharmacother. 35(7-8), 859 (2001)
- 5) Cooper, W. O. et al.: N. Engl. J. Med. 354(23), 2443 (2006)
- 6) 荻原定彦ほか：薬理と治療, 20 (Suppl. 7), 1905 (1992)
- 7) 舘田智昭ほか：薬理と治療, 20 (Suppl. 7), 1925 (1992)
- 8) 和田重次ほか：薬理と治療, 20 (Suppl. 7), 1975 (1992)
- 9) 味の素製薬株式会社：社内資料 (乳汁移行性に関する検討)
- 10) Waldmeier, F. et al.: Xenobiotica, 27(1), 59 (1997)
- 11) Nakashima, A. et al.: Xenobiotica, 35(6), 589 (2005)
- 12) 石井當男ほか：薬理と治療, 21 (Suppl. 1), 23 (1993)
- 13) Oike, M. et al.: Circ. Res., 67 (4), 993 (1990)
- 14) Hosono, M. et al.: J. Pharmacobio-Dyn., 15, 547 (1992)
- 15) Fujii, S. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 280(3), 1184 (1997)
- 16) 細野昌宏ほか：薬理と治療, 23 (11), 3029 (1995)
- 17) 南順一ほか：Therapeutic Research, 19 (1), 45 (1998)
- 18) Hosono, M. et al.: Jpn. J. Pharmacol., 69(2), 119 (1995)
- 19) 細野昌宏ほか：薬理と治療, 23 (12), 3187 (1995)
- 20) 栽原伸一郎ほか：薬理と治療, 21 (Suppl. 1), 271 (1993)

21) 味の素製薬株式会社：社内資料（高血圧自然発症ラット（SHR/Izm）におけるシルニジピン、バルサルタン及び両薬物の併用による降圧作用試験）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。


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

製造販売元 AJINOMOTO.
味の素製薬株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

販売
 持田製薬株式会社
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

(報道発表用)

1	販 売 名	ラジムロ配合錠 LD、ラジムロ配合錠 HD
2	一 般 名	アリスキレンフマル酸塩/アムロジピンベシル酸塩
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ラジムロ配合錠 LD 1 錠中アリスキレンフマル酸塩 165.75mg (アリスキレンとして 150mg) 及びアムロジピンベシル酸塩 (日局) 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg) を含有する。 ラジムロ配合錠 HD 1 錠中アリスキレンフマル酸塩 165.75mg (アリスキレンとして 150mg) 及びアムロジピンベシル酸塩 (日局) 6.94mg (アムロジピンとして 5mg) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	成人には 1 日 1 回 1 錠 (アリスキレン/アムロジピンとして 150mg/2.5mg 又は 150mg/5mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	「添付文書 (案)」を別紙として添付。 本剤は、直接レニン阻害薬であるアリスキレンフマル酸塩と、カルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩を有効成分とする配合剤であり、高血圧症に関する効能・効果について申請したものである。

[年 月作成 (新様式第1版)]

日本標準商品分類番号	872149
------------	--------

貯法：

室温保存
 (【取扱い上の注意】の項参照)

直接的レニン阻害剤／持続性Ca拮抗薬合剤

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)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2010年 8 月

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
 使用すること

ラジムロ®配合錠 LD
ラジムロ®配合錠 HD

アリスキレンフマル酸塩／アムロジピンベシル酸塩錠



【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. ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
4. イトラコナゾール、シクロスポリンを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
5. アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与中の糖尿病患者(ただし、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)〔本剤の配合成分であるアリスキレンで、非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕(「2. 重要な基本的注意」(2)、(4)及び(6)、「3. 相互作用」の項参照)

大きさ(約)	長径：16mm 短径：6.3mm 厚さ：5.7mm 質量：0.51g
--------	---------------------------------------

【効能又は効果】
高血圧症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法及び用量】

成人には1日1回1錠(アリスキレン/アムロジピンとして150mg/2.5mg又は150mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

(1) 以下のアリスキレンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者ごとに用量を決めること。

アリスキレン

通常、成人にはアリスキレンとして150mgを1日1回経口投与する。

なお、効果不十分な場合は、300mgまで増量することができる。

アムロジピン

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

(2) 原則として、アリスキレン150mg及びアムロジピン2.5～5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

(3) 本剤はアリスキレンを含有する製剤であるため、本剤の投与に際しては患者ごとの背景を十分に考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断すること。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照)

(4) 本剤服用時期は患者ごとに食後又は食前(空腹時)のいずれかに規定し、原則として毎日同じ条件で服用するよう指導すること。アリスキレンから本剤に切り替える場合は、アリスキレン服用時と同じ条件で服用するよう指導すること。また、食前(空腹時)投与で食後投与に比べアリスキレンの血中濃度が高

【組成・性状】

		成分・含量
ラジムロ 配合錠LD	成分・含量	1錠中アリスキレンフマル酸塩165.75mg(アリスキレンとして150mg)及びアムロジピンベシル酸塩(日局)3.47mg(アムロジピンとして2.5mg)を含有する。
	添加物	セルロース、クロスボビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、酸化鉄
	性状	帯紫白色の楕円形のフィルムコート錠
	外形	
	識別コード	NVR T1
		大きさ(約)
		長径：16mm 短径：6.3mm 厚さ：5.7mm 質量：0.51g
ラジムロ 配合錠HD	成分・含量	1錠中アリスキレンフマル酸塩165.75mg(アリスキレンとして150mg)及びアムロジピンベシル酸塩(日局)6.94mg(アムロジピンとして5mg)を含有する。
	添加物	セルロース、クロスボビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄
	性状	うすい黄色の楕円形のフィルムコート錠
	外形	
	識別コード	NVR T2

くなること等を踏まえ、アムロジピンから本剤に切り替える場合は、食後投与での開始を考慮すること。本剤服用時期を変更する場合には症状の変化に特に注意すること。（【薬物動態】の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 両側性もしくは片側性の腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「2. 重要な基本的注意」(3)の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「2. 重要な基本的注意」(5)及び(6)の項参照）
- (3) 腎機能障害のある患者（「2. 重要な基本的注意」(4)の項参照）
- (4) 肝機能障害のある患者〔アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。〕（「4. 副作用」、【薬物動態】の項参照）
- (5) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はアリスキレン150mgとアムロジピン2.5mg又はアムロジピン5mgの配合剤であり、アリスキレンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- (2) 体液量又は塩分が明らかに減少している患者（例えば、血液透析中の患者、高用量の利尿剤の投与を受けている患者、嚴重な減塩療法中の患者）、レニン-アンジオテンシン系阻害剤を併用している患者においては、症候性の低血圧を起こすおそれがある。症候性低血圧が生じた場合には適切な処置を行うこと。
- (3) 両側性もしくは片側性の腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
- (4) 腎機能障害のある患者においては、血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンII受容体拮抗剤との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (5) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
- (6) レニン-アンジオテンシン系阻害剤併用時、腎機能障害患者、糖尿病患者、高齢者等では血清カリウム値が高くなりやすく、高カリウム血症が発現又は増悪するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、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。

(8) アリスキレンはバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）が低く、個体間及び個体内変動が大きいため、種々の要因により臨床用量で推定される血中濃度を上回る可能性がある。（「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）

(9) アリスキレン、アムロジピンともに血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール（イトリゾール等）	併用によりアリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。アリスキレンとの併用投与（空腹時）によりアリスキレンのC _{max} が約5.8倍、AUCが約6.5倍に上昇した。 ¹⁾	アリスキレンのP糖蛋白（Pgp）を介した排出がこれらの薬剤により抑制されると考えられる。
シクロスポリン（サディミュン、ネオール等）	併用によりアリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。アリスキレンとの併用投与（空腹時）によりアリスキレンのC _{max} が約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。 ²⁾	

(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
フロセミド	フロセミドの効果が減弱されるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。アリスキレンとの併用投与（空腹時）によりフロセミドのC _{max} が49%、AUCが28%低下した。 ³⁾	機序は不明である。
ベラパミル	併用によりアリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。アリスキレンとの併用投与（空腹時）によりアリスキレンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ約2倍に上昇した。 ⁴⁾	アリスキレンのPgpを介した排出がこれらの薬剤により抑制されると考えられる。
アトルバスタチン	併用によりアリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。アリスキレンとの併用投与（空腹時）によりアリスキレンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ約1.5倍に上昇した。 ⁵⁾	

カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム等 抗アルドステロン剤 エプレレノン等	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので血清カリウム値に注意すること。	アリスキレンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害、糖尿病
レニン-アンジオテンシン系阻害剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので血清カリウム値に注意すること。	アリスキレンを含むレニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがあるので腎機能に注意すること。	アリスキレンを含むレニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤により、糸球体濾過圧が低下し、腎機能を悪化させる可能性がある。
	低血圧を起こすおそれがあるので血圧に注意すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等	アリスキレンの降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs・COX-2 選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、アリスキレンの降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDs・COX-2 選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
バソプレシン受容体拮抗剤 トルバプタン	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので血清カリウム値に注意すること。	バソプレシン受容体拮抗剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル等	アムロジピンとエリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。

グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンとシンバスタチン 80 mg (国内未承認の高用量)との併用により、シンバスタチンの AUC が 77% 上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	共に降圧作用を有するため。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、アリスキレンとアムロジピンの配合剤が投与された患者で副作用が報告されたのは413例中33例 (8.0%) であり、そのうち自他覚的副作用は23例 (5.6%)、臨床検査値異常は10例 (2.4%) であった。主な自他覚的副作用は、肝機能異常3例 (0.7%) であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT (GPT) 増加4例 (1.0%)、AST (GOT) 増加3例 (0.7%) であった。

(承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

- 1) 血管浮腫** (頻度不明^{注)})：呼吸困難、嚥下困難及び顔面、口唇、咽頭、舌、四肢の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) アナフィラキシー** (頻度不明^{注)})：アナフィラキシー (喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 高カリウム血症** (0.5%未満)：重篤な高カリウム血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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) 腎機能障害** (頻度不明^{注)})：重篤な腎機能障害があらわれることがあり、アリスキレン投与中に慢性腎不全が増悪した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害** (0.5%以上)、**黄疸** (頻度不明^{注)})：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 血小板減少、白血球減少** (いずれも頻度不明^{注)})：血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 房室ブロック** (頻度不明^{注)})：房室ブロック (初期症状：徐脈、めまい等) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	頻度不明 ⁽²⁾	0.5%以上	0.5%未満
血液及びリンパ系障害	白血球数増加	-	貧血
代謝及び栄養障害	血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、血中カリウム減少	-	血中尿酸増加
精神障害	気分動揺、不眠症	-	-
神経系障害	傾眠、振戦、しびれ、味覚異常、異常感覚、失神、筋緊張亢進	-	めまい、頭痛、頭重、末梢神経障害
眼障害	視力異常	-	-
耳及び迷路障害	耳鳴	-	-
心血管障害	ほてり（熱感、顔面潮紅等）、動悸、期外収縮、洞房ブロック、房室ブロック、洞停止、心房細動、徐脈、血管炎、頻脈	-	低血圧
呼吸器障害	咳嗽、呼吸困難、鼻出血、鼻炎	-	-
胃腸障害	腹痛、嘔気、嘔吐、消化不良、排便回数増加、口内炎、腹部膨満、歯肉肥厚、膵炎、腹水	-	下痢、便秘、口渇、胃腸炎
肝胆道系障害	-	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	γ-GTP 増加、ALP 増加、LDH 増加
皮膚障害	発疹、そう痒症、蕁麻疹、光線過敏症、多汗症、紫斑、多形紅斑、脱毛症、皮膚変色	-	-
筋骨格系障害	筋痙縮、背部痛、関節痛、筋肉痛	-	CK (CPK) 増加
腎及び尿路障害	BUN 増加、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、頻尿、夜間頻尿、尿管結石、排尿障害	-	尿中血陽性
生殖器障害	勃起障害、女性化乳房	-	-
全身障害	末梢性浮腫、浮腫、全身けん怠感、無力症（脱力感等）、発熱、胸痛、体重増加、体重減少、疼痛	-	疲労

注) 本剤において外国でのみ認められた副作用又はアリスキレン、アムロジピン単剤でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- アリスキレン単剤投与による高齢者での薬物動態試験で、アリスキレンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。また、アムロジピン単剤投与による高齢者での薬物動態試験で、アムロジピンの血漿中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので⁽⁶⁾、本剤へ切り替える際は、低用量（アリスキレン150 mg/アムロジピン2.5 mg）から投与するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（【薬物動態】の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊婦への投与に関する情報は得られていない。アンジオテンシンII受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。アムロジピンの動物実験では妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。⁽⁷⁾〕
- 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔アリスキレンの動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行するとの報告があり、また、アムロジピンも動物実験で乳汁中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分であるアムロジピンの過量投与による、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。また、アリスキレンの過量投与に関するデータは少ないが、過量投与時にみられる主な症状はアリスキレンの降圧作用による低血圧であると考えられる。

処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。ア

ムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アリスキレンは血液透析では少量しか除去されない。

アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。⁸⁾

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

因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- 健康成人男子に本剤150/5mgを単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中のアリスキレン及びアムロジピンは、それぞれ投与後約1及び約6時間で最高濃度に到達し、消失半減期はそれぞれ51及び40時間であった。⁹⁾
- 健康成人男子に本剤150/5mgを食後に単回経口投与したとき、アリスキレンのC_{max}及びAUCは、空腹時投与に比べ、それぞれ90%及び82%低下した。¹⁰⁾ また、T_{max}は食後投与では3時間であり、空腹時投与の1時間に比べて延長した。アムロジピンの薬物動態は食事の影響を受けなかった。
- アリスキレンの絶対バイオアベイラビリティ(生物学的利用率)は約2~3%であった。健康成人男子にアリスキレン150mg経口投与(空腹時)したとき、個体内変動の変動係数(CV%)はC_{max}で53%、AUCで34%であり、個体間変動のCV%はC_{max}で76%、AUCで54%であった。^{11,12)} (外国人のデータ)

健康成人男子に本剤150/5mg、及びアリスキレンとアムロジピン併用(150及び5mg)を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ(空腹時)

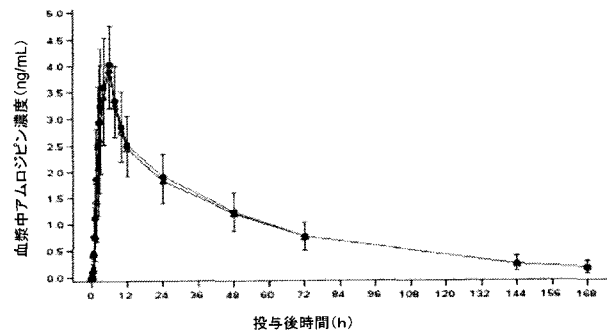
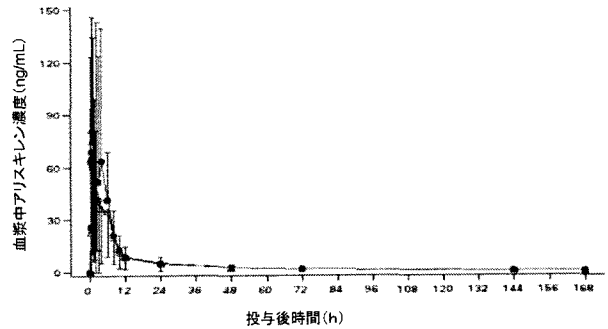
成分	アリスキレン		アムロジピン	
	本剤投与時	併用投与時	本剤投与時	併用投与時
C _{max} (ng/mL)	109±84.0	133±113	4.05±0.777	4.17±0.808
T _{max} * (h)	1 (0.25~6)	1 (0.25~6)	6 (2~8)	6 (2~10)
AUC _{last} (ng·h/mL)	666±405	751±434	159±42.0	164±42.9
T _{1/2} (h)	51.0±17.7	53.4±16.4	40.1±6.72	39.8±6.54

n = 142、平均±標準偏差、※：中央値(範囲)

健康成人男子に本剤150/5mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ(空腹時及び食後)

成分	アリスキレン		アムロジピン	
	空腹時	食後	空腹時	食後
C _{max} (ng/mL)	113±72.1	10.6±5.83	4.34±0.895	4.35±0.941
T _{max} * (h)	1 (0.5~6)	3 (0.25~6)	6 (3~8)	6 (2.5~10)
AUC _{last} (ng·h/mL)	633±328	112±56.2	182±48.8	190±50.0

n = 40、平均±標準偏差、※：中央値(範囲)



△：本剤150/5mg投与時、●：アリスキレン+アムロジピン(150mg及び5mg)の併用投与時

健康成人男子に本剤150/5mg、及びアリスキレンとアムロジピン(150mg及び5mg)を単回経口投与した時のアリスキレン及びアムロジピンの平均血漿中濃度推移(空腹時)(平均値±標準偏差、n=142)

2. 生物学的同等性

健康成人男子に本剤150/5mgを投与し、アリスキレンとアムロジピン(150mg及び5mg)併用投与と比較したとき、両成分とも生物学的に同等であることが確認された。⁹⁾

3. 分布

ヒトにおけるアリスキレン及びアムロジピンの血漿蛋白結合率はそれぞれ約50%及び98%であった。^{13,14)}

4. 代謝・排泄

健康成人にアリスキレンの¹⁴C標識体300mgを単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中には主として未変化体が存在した。投与後168時間までに、投与量の約0.6%(未変化体は投与量の約0.4%)が尿中に、約91%(未変化体は投与量の約78%)が糞中に排泄された。アリスキレンを経口投与したとき、ほとんど体内で代謝を受けないが、代謝には主にCYP3A4が関与した。^{15,16)} (外国人のデータ)

アムロジピンとして2.5mg又は5mgを健康成人に単回経口投与したとき、投与後6日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約8%であった。また2.5 mgを1日1回14日間連続投与した場合の尿中排泄率は投与開始6日目でほぼ定常状態に達し、6日目以降の1日あたりの未変化体の尿中排泄率は6.3~7.4%であった。アムロジピンは主にCYP3A4により代謝されると考えられる。^{17,18)}

〈参考〉

健康成人にアムロジピンの¹⁴C標識体15mgを単回経口投与したとき、投与12日目までに投与放射能の59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中放射能の9%は未変化体であり、その他に9種の代謝物が認められた。¹⁹⁾ (外国人のデータ)

5. 薬物間相互作用

(1) 健康成人にアリスキレン300mg及びアムロジピン10mgを併用投与したとき、アリスキレン及びアムロジピンの薬物動態は各単剤投与後と大きな差はなく、アリスキレンとアムロジピンの間に臨床的に問題となる薬物間相互作用は認められなかった。²⁰⁾ (外国人のデータ)

(2) P糖蛋白 (Pgp) 阻害作用を有する薬剤との薬物間相互作用

1) イトラコナゾール

健康成人にイトラコナゾール100mgとアリスキレン150mgを併用投与 (空腹時) したとき、アリスキレンのCmaxは約5.8倍、AUCは約6.5倍に増加した。¹⁾ (外国人のデータ)

2) シクロスポリン

健康成人にシクロスポリン200又は600mgとアリスキレン75mgを併用投与 (空腹時) したとき、アリスキレンのCmaxは約2.5倍、AUCは約5倍に増加した。²⁾ (外国人のデータ)

3) ベラパミル

健康成人にベラパミル240mgとアリスキレン300mgを併用投与 (空腹時) したとき、アリスキレンのCmax及びAUCは約2倍に増加した。一方、ベラパミル及びその代謝物のAUCは約10~25%減少した。⁴⁾ (外国人のデータ)

4) アトルバスタチン

健康成人にアトルバスタチン80mgとアリスキレン300mgを併用投与 (空腹時) したとき、アリスキレンのCmax及びAUCは約1.5倍に増加したが、アトルバスタチン及びその代謝物の薬物動態に大きな変化はみられなかった。⁵⁾ (外国人のデータ)

5) ケトコナゾール (経口剤は国内未発売)

健康成人にケトコナゾール200mgとアリスキレン300mgを併用投与 (空腹時) したとき、アリスキレンのCmax及びAUCは約1.8倍に増加した。⁵⁾ (外国人のデータ)

6. 患者背景の影響

(1) 腎機能障害患者での試験

腎機能障害患者 (軽症~重症) にアリスキレン 300 mg を経口投与 (空腹時) したとき、アリスキレンの暴

露量 (Cmax 及び AUC) は、単回投与及び定常状態において、健康成人の約 0.8~2.3 倍であり、暴露量と腎機能障害の重症度との関連はみられなかった。²¹⁾ 血液透析を受けている末期腎不全患者にアリスキレン 300mg を経口投与したときの Cmax 及び AUC は、健康成人のそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.6 倍であった。

(外国人のデータ)

(2) 肝機能障害患者での試験

肝機能障害患者 (軽症~重症) にアリスキレン 300mg を経口投与 (空腹時) したとき、軽症、中等症及び重症肝機能障害患者との間に薬物動態パラメータの差は認められなかった。また、健康成人と比較して薬物動態パラメータに差は認められなかった。²²⁾ (外国人のデータ)

肝硬変患者 (Child 分類 A、B) 5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与したとき、健康成人に比べ、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、T_{1/2}、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった。²³⁾

(3) 高齢者での試験

65 歳以上の高齢者にアリスキレン 300mg を単回経口投与 (空腹時) したとき、アリスキレンの暴露量 (Cmax 及び AUC) は、非高齢者 (18~45 歳) の約 1.3~1.6 倍であった。高齢者において暴露量が増加する傾向が認められたものの、非高齢者と比べて有効性及び安全性に差はみられなかった。²⁴⁾ (外国人のデータ)

高齢高血圧患者 6 例 (男性 2 例、女性 4 例、平均年齢 79.7 歳) にアムロジピン 5mg を単回、及び 8 日間連続投与したとき、非高齢者 (男性 6 例、平均年齢 22.3 歳) と比べ、Cmax、AUC は有意に高値を示した。⁶⁾

7. 薬力学的効果

軽症から中等症本態性高血圧患者にアリスキレン 150 又は 300mg を経口投与 (食後) したとき、血漿レニン活性 (PRA) は低下した。²⁵⁾

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象に国内で実施した二重盲検比較試験において、本剤を 1 日 1 回 8 週間経口投与した時の血圧の変化量は、次表のとおりである。

本臨床試験成績より、本剤の有効性が確認された。²⁶⁾

二重盲検比較試験における血圧のベースラインからの変化量（最終評価時）

投与群	N	トラフ時坐位血圧（単位：mmHg）			
		収縮期		拡張期	
		ベースライン ¹⁾	変化量 ²⁾	ベースライン ¹⁾	変化量 ²⁾
アリスキレン/ アムロジピン					
150mg/5mg	159	155.54 (0.84)	- 25.49 (0.96)	99.22 (0.32)	- 16.43 (0.68)
150mg/2.5mg	159	154.63 (0.79)	- 18.15 (0.96)	99.37 (0.32)	- 12.40 (0.68)
150mg/0mg	157	156.30 (0.78)	- 10.63 (0.96)	99.26 (0.31)	- 7.49 (0.68)
0mg/5mg	158	156.99 (0.82)	- 17.98 (0.96)	99.51 (0.32)	- 11.90 (0.68)
0mg/2.5mg	158	155.76 (0.77)	- 13.16 (0.96)	99.24 (0.33)	- 9.46 (0.68)
0mg/0mg (プラセボ)	153	155.83 (0.82)	- 4.57 (0.97)	99.75 (0.33)	- 5.21 (0.69)

1) 平均値（標準誤差）

2) 共分散分析モデルに基づいて求めた最小二乗平均値（標準誤差）

2. 長期投与試験

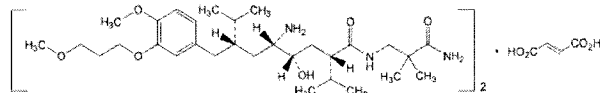
二重盲検比較試験からの継続投与長期試験として、本態性高血圧症患者に本剤を1日1回52週間経口投与した。本剤単独投与、利尿剤との併用投与のいずれにおいても、長期にわたる安定した降圧効果が認められた。²⁷⁾

【薬効薬理】

本剤は、アリスキレン及びアムロジピンの配合剤である。アリスキレンは、直接的レニン阻害剤であり、レニン-アンジオテンシン系サイクルの起点となるレニンを強力かつ選択的に阻害することにより、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンIへの変換を遮断し、PRA、アンジオテンシンI及びアンジオテンシンIIの濃度を低下させ、持続的な降圧効果を発揮する。アムロジピンは、電位依存性カルシウムチャンネルに結合し、細胞内へのカルシウム流入を抑制することで末梢血管の平滑筋を弛緩させて降圧効果を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： アリスキレンフマル酸塩 (Aliskiren Fumarate)

化学名： Bis[(2*S*, 4*S*, 5*S*, 7*S*)-5-amino-*N*-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-(1-methylethyl)-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide] monofumarate

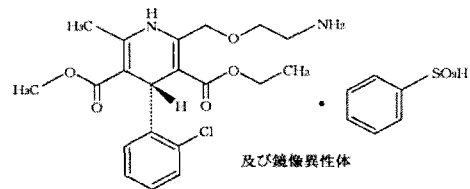
分子式： $2C_{30}H_{53}N_3O_6 \cdot C_4H_4O_4$

分子量： 1,219.59

性状： 白色～微黄白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルに極め

て溶けにくい。

構造式：



一般名： アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

化学名： 3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式： $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

分子量： 567.05

性状： 白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に溶けにくい。メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

融点：約198℃（分解）

【取扱い上の注意】

1. PTPシートから取り出して調剤しないこと（服用時にPTPから取り出すよう指示すること）。
2. 本剤を分割、粉砕しないこと。

【包装】

ラジムロ配合錠LD	100錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
ラジムロ配合錠HD	100錠 (PTP)
	500錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) Tapaninen, T. et al. : J. Clin. Pharmacol. 51(3), 359, 2011 [RASFO0064]
- 2) Rebello, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 51, (11) 1549, 2011 [RASFO0111]
- 3) Vaidyanathan, S. et al. : Cardiovasc. Ther. 26(4), 238, 2008 [RASM00252]
- 4) Rebello, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 51(2), 218, 2011 [RASFO0063]
- 5) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(11), 1323, 2008 [RASM00239]
- 6) 桑島 巖ほか : Geriatric Medicine 29(6), 899, 1991 [DIOS00271]
- 7) 堀本政夫ほか : 応用薬理 42(2), 167, 1991 [DIOS00293]
- 8) Laine, K. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 43(1), 29, 1997 [DIOS04120]
- 9) 社内資料：生物学的同等性 [RAMU00002]
- 10) 社内資料：日本人健康成人男子における食事の影響 [RAMU00003]

- 11) 社内資料：外国人健康成人男子における絶対バイオアベイラビリティ [RASU00004]
- 12) 社内資料：生物学的同等性 [RASU00005]
- 13) 社内資料：In vitroにおける血球移行及び蛋白結合 [RASU00006]
- 14) Meredith, P. A. et al. : Clin. Pharmacokinet. 22(1), 22, 1992 [DIOS3701]
- 15) Waldmeier, F. et al. : Drug. Metab. Dispos. 35(8), 1418, 2007 [RASM00105]
- 16) Vaidyanathan, S. et al. : Clin. Pharmacokinet. 47(8), 515, 2008 [RASM00209]
- 17) 中島光好ほか：臨床医薬 7(7), 1407, 1991 [DIOS00269]
- 18) Guengerich, F.P. et al. : J. Med. Chem. 34(6), 1838, 1991 [DIOS3700]
- 19) Beresford, A. P. et al. : Xenobiotica 18(2), 245, 1988 [DIOS03699]
- 20) Vaidyanathan, S. et al. : Int. J. Clin. Pract. 60(11), 1343, 2006 [DIOM01840]
- 21) Vaidyanathan, S. et al. : Clin. Pharmacokinet. 46(8), 661, 2007 [RASM00110]
- 22) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(2), 192, 2007 [RASM00058]
- 23) 足立幸彦ほか：薬理と治療 19(7), 2923, 1991 [DIOS00262]
- 24) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(4), 453, 2007 [RASM00077]
- 25) 社内資料：高血圧患者における薬物動態及び薬力学 [RASU00007]
- 26) 徳植純也ほか：新薬と臨床 62(8), 1363, 2013 [RAMJ00001]
- 27) 社内資料：I度又はII度の高血圧患者に対する長期投与時の有効性及び安全性 (SPA100A1302) [RAMU00001]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(01)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(報道発表用)

1	販 売 名	ザクラス配合錠 LD、ザクラス配合錠 HD
2	一 般 名	(日本名) アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩 (英 名) Azilsartan/Amlodipine Besilate
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ザクラス配合錠 LD : 1 錠中、アジルサルタンとして 20 mg 及びアムロジピンとして 2.5 mg 含有 ザクラス配合錠 HD : 1 錠中、アジルサルタンとして 20 mg 及びアムロジピンとして 5 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	成人には 1 日 1 回 1 錠 (アジルサルタン/アムロジピンとして 20 mg/2.5 mg 又は 20 mg/5 mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として 用いない。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	取扱い区分：医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤 ・ 本剤は、持続性アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるアジルサルタン と、Ca拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩との配合剤である。 ・ 添付文書 (案) を別紙として添付。

劇薬 処方せん医薬品^甲

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用にすること。
 (使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること)

ザクラス[®]配合錠 LD

ザクラス[®]配合錠 HD

「タケダ」

ZACRAS[®] Combination Tablets LD&HD







アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
LD		薬価基準未収載	
HD		薬価基準未収載	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分あるいは他のジヒドロピリジン系薬剤に対する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)
- (3) アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。]
(「重要な基本的注意」の項参照)

【組成・性状】

	ザクラス配合錠 LD			ザクラス配合錠 HD		
1錠中の有効成分	アジルサルタン 20mg 及びアムロジピンとして 2.5mg(アムロジピンベシル酸塩 3.47mg)			アジルサルタン 20mg 及びアムロジピンとして 5mg(アムロジピンベシル酸塩 6.93mg)		
剤形	フィルムコーティング錠					
錠剤の色	微赤色			微黄色		
識別コード	△274			△275		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直径(mm)	8.2			8.2		
厚さ(mm)	約 4.7			約 4.7		

添加物：乳糖水和物、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン(以上、全製剤に含有)、三二酸化鉄(ザクラス配合錠 LD にのみ含有)、黄色三二酸化鉄(ザクラス配合錠 HD にのみ含有)

【効能・効果】

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

成人には 1 日 1 回 1 錠(アジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 以下のアジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意等を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

アジルサルタン

用法・用量

通常、成人にはアジルサルタンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 40mg とする

用法・用量に関連する使用上の注意

アジルサルタンの降圧効果を考慮し、アジルサルタン適用の可否を慎重に判断するとともに、20 mg より低用量からの開始も考慮すること。

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

用法・用量

通常、成人にはアムロジピンとして 2.5~5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10 mg まで増量することができる。

- (2) 原則として、アジルサルタン 20mg 及びアムロジピンとして 2.5~5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者[アジルサルタンは腎機能を悪化させるおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 高カリウム血症の患者[アジルサルタンは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。]
- (4) 肝機能障害のある患者[①外国において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度(AUC)は、健康成人と比較して 64%上昇することが報告されている。②アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度(AUC)が増大することがある。](【薬物動態】の項参照)
- (5) 脳血管障害のある患者[過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。]
- (6) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (7) 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、アジルサルタン 20 mg とアムロジピンとして 2.5 mg あるいは 5 mg との配合剤であり、アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) アジルサルタンは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) アジルサルタンは、高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を

観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

- (5) アジルサルタンの投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

- ア. 血液透析中の患者
- イ. 嚴重な減塩療法中の患者
- ウ. 利尿降圧剤投与中の患者

- (6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。

- (7) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある)。

- (8) アムロジピンベシル酸塩は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

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
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強するおそれがある。用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
アルドステロン拮抗剤・カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン、エプレレノン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	アジルサルタンのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等	利尿降圧剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので注意すること。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、アジルサルタンが奏効しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
リチウム	アジルサルタンとの併用において、リチウム中毒が起こるおそれがあるので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	アジルサルタンにより腎尿管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) ・ COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン又は ジルチアゼムとの併用 により、アムロジピンの 血中濃度が上昇したと の報告がある。	アムロジピンの代謝が 競合的に阻害される可 能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃 度が低下するおそれ がある。	アムロジピンの代謝が 促進される可能性が考 えられる。
グレープフルーツジ ュース	降圧作用が増強され るおそれがある。同時服用 をしないように注意す ること。	グレープフルーツに含 まれる成分がアムロジ ピンの代謝を阻害し、 アムロジピンの血中濃 度が上昇する可能性が 考えられる。
シンバスタチン	アムロジピンベシル酸 塩とシンバスタチン 80mg(国内未承認の高用 量)との併用により、シ ンバスタチンのAUCが 77%上昇したとの報告 がある。	機序は不明である。

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、669 例中 78 例(11.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

(1) 重大な副作用 (いずれも頻度不明)

- 1) **血管浮腫**：顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック、失神、意識消失**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中あるいは利尿降圧剤投与中の患者では、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
- 3) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **血小板減少、白血球減少**：血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **房室ブロック**：房室ブロック (初期症状：徐脈、めまい等) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	頻度不明
1) 過敏症	湿疹	発疹、掻痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎
2) 循環器	めまい、ふらつき、浮腫、心房細動、徐脈、動悸、血圧低下、ほてり (熱感、顔面潮紅等)、期外収縮	胸痛、洞房又は房室ブロック、洞停止、頻脈
3) 精神神経系	頭痛	頭重、眠気、振戦、末梢神経障害、気分動揺、不眠

4) 代謝異常	血中尿酸上昇、糖尿病	血中カリウム上昇、血清コレステロール上昇、高血糖、尿中ブドウ糖陽性
5) 消化器	下痢、心窩部痛、便秘、口内炎	軟便、嘔気、嘔吐、口渇、消化不良、排便回数増加、腹部膨満、胃腸炎、痔炎
6) 肝臓	ALT (GPT)、AST (GOT)、AL-P、 γ -GTP の上昇	LDH 上昇、腹水
7) 血液	ヘモグロビン減少	赤血球減少、白血球増加、紫斑
8) 腎臓	クレアチニン上昇	BUN 上昇、頻尿、夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、排尿障害
9) その他	血中 CK (CPK) 上昇、(連用により) 歯肉肥厚	筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感、しびれ、脱力感、耳鳴、鼻出血、味覚異常、疲労、咳、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、多汗、血中カリウム減少、女性化乳房、脱毛、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。
- (2) アムロジピンベシル酸塩は高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔①妊娠中期及び末期にアジルサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②アムロジピンベシル酸塩は動物試験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔①ラットの周産期及び授乳期にアジルサルタンを強制経口投与すると、0.3mg/kg/日以上以上の群で出生児に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。②アムロジピンベシル酸塩は動物試験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、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

症状：本剤を過量に服用した場合、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤の配合成分であるアジルサルタン及びアムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

9. 適用上の注意

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

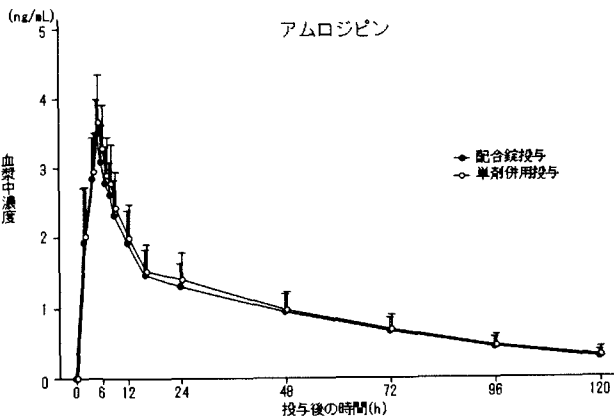
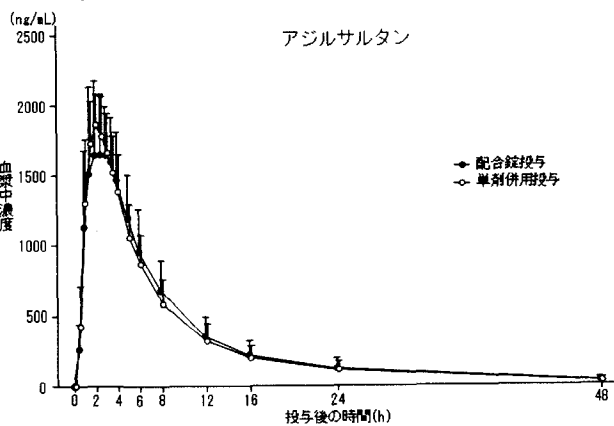
因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与（生物学的同等性）¹⁾

健康成人（26例）にアジルサルタン/アムロジピンとして20mg/5mg配合錠又はアジルサルタン20mg及びアムロジピンとして5mg（単剤併用）を絶食下で単回投与した時、アジルサルタンとアムロジピンのそれぞれの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



測定物質	投与方法	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
アジルサルタン	配合錠投与	1,963.1±270.3	2.5±0.9	15,987.4±4,216.7	10.4±1.2
	単剤併用投与	1,939.9±226.8	1.9±0.4	15,374.4±4,042.3	10.5±1.6
アムロジピン	配合錠投与	3.5±0.5	5.1±0.4	130.2±33.6	38.8±6.3
	単剤併用投与	3.7±0.7	5.0±0.0	138.9±38.1	41.6±7.5

(平均値±標準偏差)

(2) 食事の影響²⁾

健康成人（12例）にアジルサルタン/アムロジピンとして20mg/5mg配合錠を絶食下又は朝食後に単回投与した時、アジルサルタン、アムロジピンのCmax、AUCに食事による影響はみられなかった。

2. 代謝

(1) アジルサルタンは脱炭酸により代謝物M-Iに、CYP2C9により代謝物M-IIに代謝される。なお、M-I及びM-IIのAT₂受容体の阻害作用は未変化体の約1/1,000であった（*in vitro*）。また、アジルサルタンはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4を阻害せず、CYP3Aを誘導し

なかった（*in vitro*）。³⁾

(2) カルシウム拮抗薬のアムロジピンは主にCYP3A4により代謝される。

3. 尿中排泄²⁾

健康成人（12例）にアジルサルタン/アムロジピンとして20mg/5mg配合錠を絶食下で単回投与した時、投与120時間までの累積尿中排泄率はアジルサルタンは16.6%、アムロジピンは6.6%であった。

4. 腎機能障害時の動態^{4,5)}

腎機能障害の程度が異なる高血圧症患者（eGFR*が15~30未満の重度腎機能障害者4例、30~60未満の中等度腎機能障害者10例、60以上の正常~軽度腎機能障害者8例）にアジルサルタン20mgを1日1回7日間反復投与した時、正常~軽度腎機能障害者と比較して中等度腎機能障害者のCmax、AUCはそれぞれ17.3%、16.7%増加し、重度腎機能障害者のCmax、AUCはそれぞれ8.9%、39.3%増加した。また、腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験において、中等度腎機能障害者と比較して重度腎機能障害者のトラフ時血漿中薬物濃度は35.1~61.3%増加し、重篤な腎機能障害者（eGFR*が15未満）のトラフ時血漿中薬物濃度は51.0~91.9%増加した。

*男性のeGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287}
女性のeGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739

5. 肝機能障害時の動態

(1) 軽度~中等度肝機能障害者（Child-Pugh*スコアが5~6の軽度肝機能障害者8例、7~9の中等度肝機能障害者8例、計16例）及び健康成人（16例）にアジルサルタンメドキンミル**として40mgを5日間反復投与した時、健康成人と比較して軽度肝機能障害者のCmaxは7.7%減少、AUCは27.9%増加、中等度肝機能障害者のCmax、AUCはそれぞれ17.9%、64.4%増加した（「慎重投与」の項参照）（外国人データ）。⁶⁾

*：ビリルビン、アルブミン、PT又はINR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

**：アジルサルタンのプロドラッグ体（国内未承認）

（国内承認用量は、アジルサルタン/アムロジピンとして20mg/2.5mg又は20mg/5mgである。）

(2) 肝硬変患者（Child分類A、B、計5例）にアムロジピンとして2.5mgを単回投与した時、健康成人と比較して投与72時間後の血中濃度が有意に上昇し、T_{1/2}は若干延長し、AUCはやや高値を示したが、いずれも有意差は認められなかった。⁷⁾

6. 加齢の影響

(1) 健康な高齢者24例（65歳以上85歳以下）及び非高齢者24例（18歳以上45歳以下）にアジルサルタン40mgを1日1回5日間反復投与した時、高齢者のCmax、AUC（8日目）は、非高齢者と比較してそれぞれ15.6%、9.0%減少した（外国人データ）。⁸⁾（国内承認用量は、アジルサルタン/アムロジピンとして20mg/2.5mg又は20mg/5mgである。）

(2) 高齢高血圧症患者6例（平均年齢79.7歳）にアムロジピンとして5mgを単回投与及び1日1回8日間反復投与した時、若年健康者6例（平均年齢22.3歳）と比較して単回投与時のCmax、AUC、反復投与最終時のCmaxのいずれも有意に高値を示したが、Tmax及びT_{1/2}に有意差は認められなかった。⁹⁾

7. 薬物間相互作用

(1) アジルサルタン及びアムロジピン¹⁰⁾

健康成人（18例）にアジルサルタン40mg及びアムロジピンとして5mgを単回単独投与及び単回併用投与した時、アジルサルタン、アムロジピンのCmax、AUCに併用投与による影響はみられなかった。

(2) アジルサルタン及びフルコナゾール（外国人データ）¹¹⁾

健康成人（18例）にフルコナゾール（CYP2C9阻害剤）200mgを1日1回7日間反復投与及びアジルサルタン40mgを単回併用投与（フルコナゾール投与7日目）した時、アジルサルタンのCmax、AUCは、単独投与時と比較してそれぞれ14.1%、42.1%増加した。（国内承認用量は、アジルサルタン/アムロジピンとして20mg/2.5mg又は20mg/5mgである。）

【臨床試験】

1. 二重盲検比較試験¹²⁾

I度又はII度本態性高血圧症患者を対象に、アジルサルタン/アムロジピン（例数）として20mg/0mg（151例）、20mg/2.5mg（151例）、20mg/5mg（150例）、0mg/2.5mg（76例）又は0mg/5mg（75例）を1日1回8週間投与した二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである。

治療期終了時のトラフ時座位拡張期/収縮期血圧変化量(mmHg:平均値±標準偏差)は、20mg/0mg 投与群は-13.9±8.47/-21.5±12.23、20mg/2.5mg 投与群は-19.2±8.78/-31.4±13.26、20mg/5mg 投与群は-22.3±8.47/-35.3±11.50、0mg/2.5mg 投与群は-11.6±7.38/-19.3±11.65 及び 0mg/5mg 投与群は-15.5±7.97/-26.4±10.07 であった。

また、トラフ時座位拡張期血圧変化量は 20mg/2.5mg 投与群は 20mg/0mg 投与群及び 0mg/2.5mg 投与群に比べ、又 20mg/5mg 投与群は 20mg/0mg 投与群及び 0mg/5mg 投与群に比べ有意な差が認められ、トラフ時座位収縮期血圧変化量も同様の有意な差がみられた(全て $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析モデルを用いた対比検定)。なお、投与前のトラフ時座位拡張期/収縮期血圧(mmHg:平均値)は 99.9~101.0/160.2~161.1 であった。

2. 長期投与試験¹³⁾

I 度又は II 度本態性高血圧症患者(368 例)を対象に、アジルサルタン/アムロジピンとして 20mg/2.5mg 又は 20mg/5mg 配合錠を投与した長期投与試験(52 週)でも、降圧効果は持続し、安定した血圧コントロールが得られている。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アジルサルタンはアンジオテンシン II タイプ 1 (AT₁) 受容体に結合してアンジオテンシン II と拮抗し、主にその強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下により降圧作用を示す。

アムロジピンベシル酸塩はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬として作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性 L 型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。¹⁴⁾

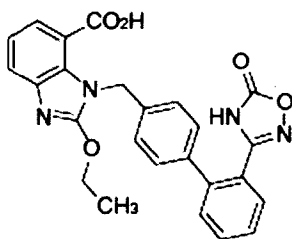
2. レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響¹⁵⁾

健康成人(12 例)にアジルサルタン 20mg を 1 日 1 回 7 日間投与した時、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシン I 濃度及びアンジオテンシン II 濃度の増加が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

アジルサルタン

化学構造式:



一般名: アジルサルタン (Azilsartan) [JAN]

化学名: 2-Ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid

分子式: C₂₅H₂₀N₄O₅

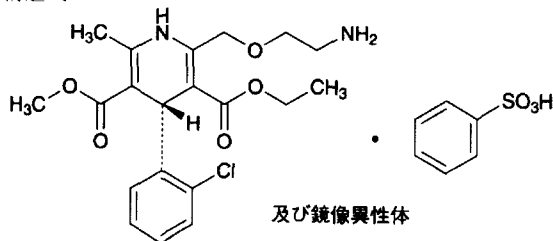
分子量: 456.45

融点: 190℃

性状: アジルサルタンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

アムロジピンベシル酸塩

化学構造式:



及び鏡像異性体

一般名: アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate) [JAN]

化学名: 3-Ethyl 5-methyl(4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式: C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量: 567.05

融点: 198℃ (分解)

性状: アムロジピンベシル酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【包装】

配合錠 LD: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
700錠(14錠×50)

配合錠 HD: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
700錠(14錠×50)

【主要文献】

- 1) アジルサルタン/アムロジピン配合錠の薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2) アジルサルタン/アムロジピン配合錠の薬物動態試験成績②(社内資料)
- 3) アジルサルタンの代謝に関する検討(社内資料)
- 4) アジルサルタンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 5) アジルサルタンの臨床試験成績①(社内資料)
- 6) アジルサルタンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 7) 足立幸彦他: 薬理と治療, 19(7): 2923, 1991
- 8) アジルサルタンの薬物動態試験成績④(社内資料)
- 9) 桑島巖: Geriatr Med, 29(6): 899, 1991
- 10) アジルサルタンとアムロジピンの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 11) アジルサルタンとフルコナゾールの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 12) アジルサルタン/アムロジピン配合錠の臨床試験成績①(社内資料)
- 13) アジルサルタン/アムロジピン配合錠の臨床試験成績②(社内資料)
- 14) 第十六改正日本薬局方解説書, C-282, 2011. 廣川書店
- 15) アジルサルタンの薬物動態試験成績②(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は下記にご請求ください。

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

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	グラッシュビスタ外用液剤 0.03%3mL グラッシュビスタ外用液剤 0.03%5mL
2	一般名	ビマトプロスト
3	申請者名	アラガン・ジャパン株式会社
4	成分・含量	3mL 製剤 (1mL 中ビマトプロスト 0.3mg 含有) 5mL 製剤 (1mL 中ビマトプロスト 0.3mg 含有)
5	用法・用量	片眼ごとに、1滴を本剤専用のアプリケーターに滴下し、1日1回就寝前に上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。
6	効能・効果	睫毛貧毛症
7	備考	取扱い区分：(3) 新投与経路医薬品 ・ 「添付文書(案)」は別紙として添付 本剤は、プロスタマイド誘導体であるビマトプロストを有効成分とした外用液剤であり、今回睫毛貧毛症を効能・効果として申請したものである。

(案)

2014年 月作成 (新様式第1版)

日本標準商品分類番号	872679
------------	--------

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示 (使用期限内であっても、開封後は速やかに使用すること)。

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2001年3月

プロスタマイド誘導体

処方せん医薬品^(注)

グラッシュビスタ[®]外用液剤 0.03% 3mL

グラッシュビスタ[®]外用液剤 0.03% 5mL

GLASH VISTA[®] CUTANEOUS SOLUTION 0.03% 3mL

GLASH VISTA[®] CUTANEOUS SOLUTION 0.03% 5mL

ビマトプロスト外用液剤 注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には使用しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成 / 性状】

成分・含量 (1 mL中)	ビマトプロスト 0.3 mg
添加物	ベンザルコニウム塩化物、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム七水和物、クエン酸水和物、塩酸、水酸化ナトリウム
剤形	外用液剤
色	無色澄明
pH	6.8~7.8
浸透圧比	生理食塩液に対する比: 約1

【効能・効果】

睫毛貧毛症

効能・効果に関連する使用上の注意

- ・ 発毛可能な毛包が存在しない部位における本剤の有効性は期待できない。

【用法・用量】

片眼ごとに、1滴を本剤専用のアプリケータに滴下し、1日1回就寝前に上眼瞼辺縁部の睫毛基部に塗布する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- ・ 本剤の塗布には同梱の専用アプリケータを使用し、片眼ごとに新しいアプリケータを使用すること (「適用上の注意」の項参照)。
- ・ がん化学療法による睫毛貧毛症の患者では、本剤の投与はがん化学療法終了4週間後以降に開始することが望ましい [がん化学療法施行中及び終了4週間後までの間における本剤投与に関する安全性及び有効性は確立していない (【臨床成績】の項参照)]

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 無水晶体眼あるいは眼内レンズ挿入眼の患者又は硝子体手術等の内眼手術の既往のある患者 [嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素過剰 (メラニンの増加) があらわれることがある。これらは投与の継続により徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色素過剰については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色素

過剰については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色素過剰は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者 (日本人に多い) においても変化が認められている。これらの症状について患者に十分説明するとともに、患者を定期的に診察し、症状に応じて投与継続の可否を検討すること。

- (2) 本剤投与中に角膜上皮障害 (点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん) があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに眼科医を受診するように患者に十分に指導すること。
- (3) 本剤投与により、内眼部及び外眼部の炎症や角膜上皮障害が悪化する可能性、及び眼圧が影響を受ける可能性があるため、眼疾患又は眼手術後で治療中の患者に本剤を投与する際は、眼科医に相談することが望ましい。
- (4) 眼瞼色素過剰、接触皮膚炎、眼周囲の多毛化等の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が上眼瞼辺縁部以外に付着した場合には、よくふき取るか洗い流すよう患者を指導すること (「適用上の注意」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
プロスタグランジン系点眼剤 ラタノプロスト含有点眼剤	眼圧低下作用が減弱する可能性がある ¹⁾ 。	機序不明

4. 副作用

特発性睫毛貧毛症を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象 87 例中、14 例 (16.1%) に副作用が認められた。その主な副作用は、結膜充血 3 例 (3.4%)、眼脂 3 例 (3.4%)、皮膚色素過剰 3 例 (3.4%) であった (申請時)。

また、がん化学療法による睫毛貧毛症を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象 18 例中、3 例 (16.7%) に副作用が認められた。その主な副作用は、皮膚色素過剰 2 例 (11.1%)、眼瞼紅斑 1 例 (5.6%) であった (申請時)。

(1) 重大な副作用

虹彩色素過剰：海外臨床試験において、安全性評価対象 541 例中、1 例 (0.2%) に虹彩色素過剰が認められた。虹彩色素過剰があらわれた場合には症状に応じて投与継続の可否を検討すること。

眼瞼溝深化：海外臨床試験において、安全性評価対象 541 例中、1 例 (0.2%) に眼瞼溝深化が認められた。眼瞼溝深化があらわれた場合には症状に応じて投与継続の可否を検討すること。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	2%以上	2%未満	頻度不明 ^注
眼	結膜充血、眼脂、眼乾燥、点状角膜炎、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、眼瞼刺激、眼刺激	結膜濾胞、眼瞼障害、睫毛乱生、眼瞼炎	眼痛、眼瞼痛、眼部腫脹、眼瞼浮腫、流涙増加、霧視
皮膚	皮膚色素過剰		毛髪成長異常、灼熱感（眼瞼）、眼窩周囲紅斑、裂毛（一時的な睫毛の裂毛）、発疹（眼瞼及び眼窩周囲に限定された斑状発疹、紅斑性発疹、そう痒性発疹を含む）、皮膚変色（眼窩周囲）
その他		顔面痛、麦粒腫、毛質異常、睫毛眉毛脱落症（部分的な一時的睫毛眉毛の脱落も含む）	頭痛、過敏症（局所的アレルギー反応）

注：自発報告または海外でのみ認められた副作用は頻度不明

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ので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊娠中の投与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、原則として投与しないこと。〔動物実験では、妊娠動物（マウス・ラット）において 0.3 または 0.6 mg/kg/日以上を経口投与した場合に流産及び早産が認められ、0.3 mg/kg/日以上で、母体毒性や胎児毒性（胎児死亡等）が認められた。なお、これら所見が発現した際の親動物における曝露量（AUC）はヒト点眼時の 64 倍以上であった。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒトの母乳中に移行するかどうかは不明だが、動物実験では乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

(1) 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ので、投与しないことが望ましい。

8. 適用上の注意

(1) **投与経路、使用部位**：本剤は点眼剤として使用しないこと。本剤は上眼瞼辺縁部の睫毛基部にのみ塗布し、下眼瞼には使用しないこと。

(2) **投与时**：患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 塗布する前に洗顔して上眼瞼辺縁部を清潔にしてから使用すること。
- 塗布時に、容器やアプリケータの先端が周囲の物や指などの表面に触れないよう注意すること。
- アプリケータを水平に持ち、アプリケータの先端に最も近い部分に 1 滴滴下すること。
- 滴下後直ぐに、アプリケータを片方の目の上眼瞼辺縁部に内側から外側に向けて慎重に沿わせること。
- 塗布したときに液が上眼瞼辺縁部以外についた場合は、ティッシュ等吸収性の素材ですぐにふき取るか、洗い流すこと。
- 一度使用したアプリケータは廃棄すること。
- 新しいアプリケータを使い、もう片方の目の上眼瞼辺縁部に同様に繰り返すこと。
- ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、塗布する前に一旦レンズを外し、塗布 15 分以上経過後に再装着すること。

9. その他の注意

特発性及びがん化学療法による睫毛貧症以外の睫毛貧症患者に対する有効性は確立されていない（【臨床成績】の項参照）。

【薬物動態】

（参考）

皮膚組織内濃度（マウス）

含水アルコール性カルボポールゲル製剤（ビマトプロスト 0.03%を含む）0.1mL を雌マウスの背部皮膚（12cm²）に単回塗布したとき、約 4 時間後に皮膚組織内濃度が最高濃度（平均値±標準偏差）6.74±5.86（μg/g）に達した。また、1 日 1 回 21 日間反復塗布したとき、21 日目の投与 24 時間後の皮膚組織内濃度（平均値±標準偏差）は、3.61±0.90μg/g であった。血中のビマトプロスト濃度は単回塗布および反復塗布いずれにおいても皮膚組織内濃度の 0.1%程度であり、代謝物（17-フェニルトリノルプロスタグランジン F_{2a}）は皮膚組織内および血中のいずれにおいても検出されなかった。

【臨床成績】

国内第 III 相臨床試験：

特発性睫毛貧症成人患者 173 例又はがん化学療法による睫毛貧症成人患者（がん化学療法終了後 4 週間以上が経過した患者が対象とされた）36 例を対象とした 2 つのプラセボ対照二重盲検比較試験において、投与 4 ヶ月後の GEA-J* スケールで 1 段階以上の改善が認められた場合を有効と評価した場合の有効率の結果は下表のとおりであり、いずれの試験でも本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に優れていた。

* 日本人用画像数値化ガイド付き総合的睫毛評価スケール：標準写真を参考に、医師が患者の上睫毛の全般的な印象を 4 段階（1「低い」、2「普通」、3「高い」、4「著しく高い」）で評価

	特発性睫毛貧毛症		がん化学療法による睫毛貧毛症	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
有効率	17.6% (15/85 例)	77.3% (68/88 例)	27.8% (5/18 例)	88.9% (16/18 例)

【薬効薬理】

1. 睫毛に対する作用

マウスの片側眼瞼部にピマトプロスト 0.03%溶液を反復塗布したとき、睫毛の太さの増大が認められた。また、毛幹二本を有する毛包数を増すことにより、睫毛の本数を増加させたが、総毛包数の増加は認められなかった^{2),3)}。

2. 作用機序

ピマトプロストは睫毛の毛包に作用し、毛周期における成長期を延長することにより、睫毛の成長を促進させると考えられている³⁾。

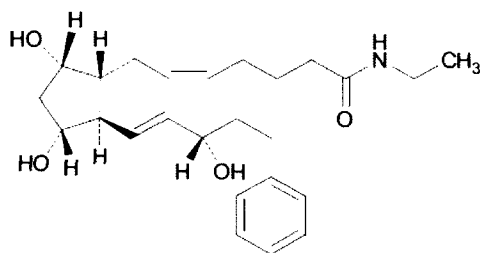
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ピマトプロスト (Bimatoprost) [JAN]

化学名:

(5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-((1E,3S)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-en-1-yl)cyclopentyl)-N-ethylhept-5-enamide

構造式:



分子式: C₂₅H₃₇NO₄

分子量: 415.57

性状: ピマトプロストは白色～微黄白色の粉末である。エタノール又はメタノールに極めて溶けやすく、水に溶けにくい。吸湿性である。

【包装】

3.0 mL×1 (アプリケータ 80 本同梱)
5.0 mL×1 (アプリケータ 140 本同梱)

【主要文献】

- 1) Herndon, L.W. et al.: Arch. Ophthalmol. 2002; 120(6), 847-849
- 2) アラガン・ジャパン株式会社 社内資料: Effect of Bimatoprost on the eyelashes of mice
- 3) Tauchi M, et al.: Br J Dermatol., 2010; 162, 1186-1197.

【文献請求先】

<文献請求先 / 製品情報お問い合わせ先>

アラガン・ジャパン株式会社
東京都渋谷区恵比寿四丁目 20 番 3 号
恵比寿ガーデンプレイスタワー35 階
TEL
FAX
受付時間: 9:00-17:30

製造販売元:

アラガン・ジャパン株式会社
東京都渋谷区恵比寿四丁目 20 番 3 号
恵比寿ガーデンプレイスタワー35 階

(新聞発表用)

1	販 売 名	サムスカ錠 7.5 mg サムスカ錠 15 mg サムスカ錠 30 mg
2	一 般 名	トルバプタン
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中にトルバプタンを 7.5 mg 含有 1 錠中にトルバプタンを 15 mg 含有 <u>1 錠中にトルバプタンを 30 mg 含有</u> (下線部は今回追加)
5	用 法 ・ 用 量	●心不全における体液貯留の場合 通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ●肝硬変における体液貯留の場合 通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ●常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合 <u>通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回 (朝 45 mg, 夕方 15 mg)</u> <u>に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性</u> <u>がある場合には、1 日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg), 1 日 120mg (朝 90 mg,</u> <u>夕方 30 mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に</u> <u>応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	サムスカ錠 7.5 mg ・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留 ・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留 <u>・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性</u> <u>多発性のう胞腎の進行抑制</u> サムスカ錠 15 mg ・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留 <u>・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性</u> <u>多発性のう胞腎の進行抑制</u> サムスカ錠 30 mg <u>・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性</u> <u>多発性のう胞腎の進行抑制</u> (下線部は今回追加)

7	備 考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 取扱い区分 サムスカ錠 7.5 mg, 同錠 15mg : 新効能医薬品, 新用量医薬品 サムスカ錠 30mg : 新効能医薬品, 新用量医薬品, 剤型追加に係る医薬品 ・ 添付文書 (案) は別紙として添付。 ・ 本剤は, 非ペプチド性バソプレシンV₂-受容体拮抗薬であり, 今回, 常染色体優性多発性のう胞腎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>[承認条件]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し, 投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され, さらに, 医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう, 製造販売にあたって必要な措置を講じること。 2. 製造販売後, 一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は, 本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより, 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。また, 集積された結果については定期的に報告すること。 <p>[特記事項]</p> <p>希少疾病用医薬品 (指定番号 (18 薬) 第 193 号, 平成 18 年 8 月 11 日付薬食審査発第 0811002 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)</p>
---	--------	--

※※2014年3月改訂(部分、第13版)
 ※※2013年9月改訂(部分、第12版)

1.8添付文書(案)

日本標準商品分類番号
87 2139 (錠7.5mg、15mg)
87 249 (錠7.5mg、15mg、30mg)

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方せん医薬品
 注意-医師等の処方せんにより使用すること

※※
サムスカ® 錠7.5mg
サムスカ® 錠15mg
 ※※**サムスカ® 錠30mg**

※※

	錠7.5mg	錠15mg	錠30mg
承認番号	22500AMX 00010	22200AMX 00956	
薬価収載	2013年5月	2010年12月	
販売開始	2013年6月	2010年12月	
効能追加			
国際誕生	2009年5月		

トルパブタン錠

Samsca® tablets

貯 法：室温保存

※※使用期限：サムスカ錠7.5mg 製造後2年(外箱に表示)
 サムスカ錠15mg・錠30mg 製造後3年(外箱に表示)

※※ **【警告】**

I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合	本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。(「2. 重要な基本的注意 I-(4)、II-(6)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照)
II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	<p>II-1. 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること、適切な水分摂取及び定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、同意を得ること。</p> <p>II-2. 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月1回は血清ナトリウム濃度を測定すること。(「2. 重要な基本的注意 III-(5)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照)</p> <p>II-3. 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「【禁忌】II-5.」の項、</p>

「2. 重要な基本的注意 III-(2)、III-(3)」の項、「4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意 (1)」の項参照)

※※ **【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**




I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合	<p>I-1. 本剤の成分又は類似化合物(モザブタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>I-2. 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]</p> <p>I-3. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者 [循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]</p> <p>I-4. 高ナトリウム血症の患者 [本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]</p> <p>I-5. 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者 [適切な水分補給が困難なため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]</p> <p>I-6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p>
II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	<p>II-1. 本剤の成分又は類似化合物(モザブタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>II-2. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者 [循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]</p> <p>II-3. 高ナトリウム血症の患者 [本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]</p> <p>II-4. 重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者 [本剤の効果が期待できない。]</p> <p>II-5. 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害(常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く)又はその既往歴のある患者 [肝障害を増悪させるおそれがある。]</p> <p>II-6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p>

※※〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
サムス力錠 7.5mg	1錠中トルバプタン 7.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、 結晶セルロース、ヒドロキシプロピル セルロース、青色2号アルミニウム レーキ、ステアリン酸マグネシウム
サムス力錠 15mg	1錠中トルバプタン 15mg	
サムス力錠 30mg	1錠中トルバプタン 30mg	

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
サムス力錠 7.5mg	青色の割線 入りの変形 長方形の素錠		7.7 (長径) 4.4 (短径)	2.6	約90
サムス力錠 15mg	青色の割線 入りの素錠		8 (直径)	3.1	約180
サムス力錠 30mg	青色の割線 入りの四角 形の素錠		7.4 (一辺)	3.1	約174

※※〔効能・効果〕

サムス力錠7.5mg

- ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
- ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留
- 腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

サムス力錠15mg

- ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
- 腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

サムス力錠30mg

- 腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

<参考>

効能・効果	錠7.5mg	錠15mg	錠30mg
心不全における体液貯留	○	○	—
肝硬変における体液貯留	○	—	—
常染色体優性多発性のう胞腎	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

《効能・効果に関連する使用上の注意》

I. 心不全 及び肝硬 変におけ る体液貯 留の場合	本剤は他の利尿薬(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等)と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。 (〔2. 重要な基本的注意 I-(1)、II-(3)〕の項参照)
II. 常染色 体優性多 発性のう 胞腎の場 合	II-1. 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。 II-① 両側総腎容積が750mL以上であること。 II-② 腎容積増大速度が概ね5%/年以上であること。[臨床試験には、両側腎容積750mL以上で、腎容積の増加が早いと推定される患者を組み入れた。] (〔臨床成績〕の項参照) II-2. 投与開始時のクレアチンクリアランスが60mL/min未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[臨床試験には、投与開始時のクレアチンクリアランスが60mL/min以上の患者を組み入れた。] (〔臨床成績〕の項参照)

※※〔用法・用量〕

●心不全における体液貯留の場合

通常、成人にはトルバプタンとして15mgを1日1回経口投与する。

●肝硬変における体液貯留の場合

通常、成人にはトルバプタンとして7.5mgを1日1回経口投与する。

●常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合

通常、成人にはトルバプタンとして1日60mgを2回(朝45mg、夕方15mg)に分けて経口投与を開始する。1日60mgの用量で1週間以上投与し、忍容性がある場合には、1日90mg(朝60mg、夕方30mg)、1日120mg(朝90mg、夕方30mg)と1週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は1日120mgまでとする。

<参考>

用法・用量	投与方法	投与量
心不全における 体液貯留	1日1回	15mg
肝硬変における 体液貯留	1日1回	7.5mg
常染色体優性多 発性のう胞腎	1日2回	開始用量 1日60mg(朝45mg、夕方15mg) ↓ 1日90mg(朝60mg、夕方30mg) (漸増) 1日120mg(朝90mg、夕方30mg)

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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

II-(3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔**臨床成績**〕の項参照)

II-(4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(3.75mg)から開始することが望ましい。〔**1. 慎重投与** I-(1)、I-(2)〕の項参照)

II-(5) 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。〔**2. 重要な基本的注意** II-(5)〕の項参照)

II-(6) CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔**本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。**〕〔**3. 相互作用**〕の項及び〔**薬物動態**〕の項参照)

II-(7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

III-(1) 夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前4時間以上空けることが望ましい。

III-(2) 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。〔**2. 重要な基本的注意** III-(1)〕の項参照)

III-(3) CYP3A4阻害剤との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。〔**本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。**〕〔**3. 相互作用**〕の項及び〔**薬物動態**〕の項参照)

通常の用法・用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻害剤との併用時の用法・用量(通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤との併用時の用法・用量(通常用量の1/4量)
1日60mg (朝45mg、夕方15mg)	1日30mg (朝22.5mg、夕方7.5mg)	1日15mg (朝11.25mg、夕方3.75mg)
1日90mg (朝60mg、夕方30mg)	1日45mg (朝30mg、夕方15mg)	1日22.5mg (朝15mg、夕方7.5mg)
1日120mg (朝90mg、夕方30mg)	1日60mg (朝45mg、夕方15mg)	1日30mg (朝22.5mg、夕方7.5mg)

III-(4) 重度の腎機能障害のある患者では減量すること。〔**クレアチニンクリアランス30mL/min未満の患者で本剤の血漿中濃度が増加する。**〕〔**薬物動態**〕の項参照)

※※〔**使用上の注意**〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合

I-(1) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者〔急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。〕〔**2. 重要な基本的注意** I-(5)、II-(7)〕の項参照)

I-(2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕〔**4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症**〕の項及び〔**5. 高齢者への投与**〕の項参照)

I-(3) 高カリウム血症の患者〔本剤の利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕〔**2. 重要な基本的**

注意 I-(6)、II-(8)〕の項参照)

I-(4) 重篤な腎障害のある患者〔利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。〕〔**4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 腎不全**〕の項参照)

I-(5) 肝性脳症を有するかその既往のある患者〔意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。〕

II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

II-(1) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕〔**4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症**〕の項及び〔**5. 高齢者への投与**〕の項参照)

II-(2) 高カリウム血症の患者〔本剤の利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕〔**2. 重要な基本的注意** III-(7)〕の項参照)

II-(3) 腎機能が低下している患者〔利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。〕〔**4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 腎不全**〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

I. 心不全における体液貯留の場合

I-(1) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。

I-(2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるため、口渴感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。

I-(3) 本剤の利尿作用に伴い、口渴、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。〔**4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**〕の項参照)

I-(4) 本剤投与開始後24時間以内に利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。〔**4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**〕の項参照)

I-(5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。〔**1. 慎重投与** I-(1)〕の項参照)

I-(6) 本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。〔**1. 慎重投与** I-(3)〕の項参照)

I-(7) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤

	<p>投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意 (1)」の項参照)</p> <p>I-(8) めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p>		<p>II-(9) 肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>II-(10) めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p>
<p>II. 肝硬変における体液貯留の場合</p>	<p>II-(1) 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることに留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。</p> <p>II-(2) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意 (1)」の項参照)</p> <p>II-(3) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。</p> <p>II-(4) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渴感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。</p> <p>II-(5) 本剤の利尿作用に伴い、口渴、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照)</p> <p>II-(6) 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～8時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始2日後並びに3～5日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照)</p> <p>II-(7) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。(「1. 慎重投与 I-(1)」の項参照)</p> <p>II-(8) 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。(「1. 慎重投与 I-(3)」の項参照)</p>	<p>III. 常染色体優性多発性嚢腎の場合</p>	<p>III-(1) 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、次の点に注意すること。</p> <p>III-① 飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合は、本剤を減量あるいは休薬すること。</p> <p>III-② 用量を増量又は減量する時は、急激な体重変化に注意すること。</p> <p>III-③ 増量直後には特に口渴、脱水などの症状に注意すること。</p> <p>III-(2) 本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1日120mg投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。</p> <p>III-(3) 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意 (1)」の項参照)</p> <p>III-(4) 投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始すること。</p> <p>III-(5) 高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月1回は測定すること。異常が認められた場合は、減量又は中止すること。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照)</p> <p>III-(6) 投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。</p> <p>III-(7) 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。(「1. 慎重投与 II-(2)」の項参照)</p> <p>III-(8) 本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるため、本剤投</p>

<p>与中は血中尿酸値に注意すること。</p> <p>Ⅲ-(9)失神、意識消失、めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p>Ⅲ-(10)本剤の投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。</p>
--

3. 相互作用

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

併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

心不全における体液貯留の場合

国内臨床試験において、安全性解析対象症例213例中143例(67.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認めら

れている。主な副作用は、口渇65件(30.5%)、BUN上昇28件(13.1%)、血中尿酸上昇20件(9.4%)等であった。(承認時)

肝硬変における体液貯留の場合

国内臨床試験において、安全性解析対象症例266例中162例(60.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇83件(31.2%)、頻尿45件(16.9%)等であった。(効能追加時)

常染色体優性多発性のう胞腎の場合

国際共同試験において、安全性解析対象症例961例中(日本人118例を含む)851例(日本人117例を含む)(88.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇677件(70.4%)、頻尿503件(52.3%)、多尿366件(38.1%)、頭痛135件(14.0%)、多飲症100件(10.4%)等であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

- 腎不全(1%未満)：腎不全等の重度の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血栓塞栓症(1%未満)：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 高ナトリウム血症(1～5%未満)：本剤の利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意Ⅰ-(3)、Ⅰ-(4)、Ⅱ-(5)、Ⅱ-(6)、Ⅲ-(5)〕の項参照
- 肝機能障害(5%以上)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔2. 重要な基本的注意Ⅰ-(7)、Ⅱ-(2)、Ⅲ-(3)〕の項参照
- ショック、アナフィラキシー(頻度不明*)：ショック、アナフィラキシー(全身発赤、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 過度の血圧低下(頻度不明*)、心室細動(頻度不明*)、心室頻拍(1%未満)：過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝性脳症(1%未満)：肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明**
精神神経系	頭痛、めまい	不眠症	失神、意識消失、睡眠障害、嗜眠、傾眠、ナルコレプシー、注意力障害、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、錯覚、不安、うつ病、リビド一減退、神経過敏、パニック発作	
消化器	口渇、便秘	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、味覚異常、消化不良、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、食道炎、裂孔ヘルニア、腹部不快感、心窩部不快感、口唇乾燥、鼓腸、胃腸炎、胃炎、胃腸障害、憩室炎、結腸ポリープ、嚥下障害、消化管運動障害、舌痛、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、膈ヘルニア、食欲亢進、呼吸臭、痔核	過敏性腸症候群
循環器		血圧上昇、血圧低下、動悸	頻脈、期外収縮、不整脈、起立性低血圧、不安定血圧	
血液			貧血、ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球増多、好酸球増多	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高カリウム血症、糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風	血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK(CPK)上昇	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿、多尿、血中クレアチニン上昇	腎臓痛、BUN上昇、腎機能障害、血尿	尿浸透圧低下、尿失禁、尿意切迫、排尿困難、尿閉、乏尿、尿路感染、膀胱痛、腎結石、シスタチンC上昇	
過敏症		発疹、痒疹	蕁麻疹	
皮膚		皮膚乾燥	脱毛、ざ瘡、皮膚炎、色素沈着障害、爪の障害、多汗、乏汗、寝汗	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻咽頭炎、上気道感染、扁桃炎、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、鼻乾燥、鼻出血、発声障害	
眼			眼乾燥、緑内障、霧視、結膜出血	
その他	疲労、多飲症	体重変動(増加、減少)、無力症、倦怠感、浮腫、筋骨格痛、筋痙縮、胸痛	背部痛、関節痛、四肢痛、疼痛、側腹部痛、冷感、発熱、ほてり、熱感、粘膜乾燥、ウイルス感染、カンジダ症、真菌感染、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房囊胞、易刺激性、LDH上昇、耳鳴	不正子宮出血

*: 自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

** : 常染色体優性多発性のう胞腎の国内臨床試験のみで認められた副作用を頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験(ウサギ)で催

奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている¹⁾。また、動物実験(ウサギ¹⁾、ラット²⁾)で胚あるいは胎児移行が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている³⁾。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候・症状：多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

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

(2) 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(国際共同試験)³⁾において、本剤投与群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった[基底細胞癌(本剤投与群0.8%(8/961例)、プラセボ群0.2%(1/483例)、悪性黒色腫(本剤投与群0.2%(2/961例)、プラセボ群0%(0/483例)]。本剤との関連性は全ての症例で否定され、日本人での発現はなかった。

※※〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人における薬物動態

1) 単回投与

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

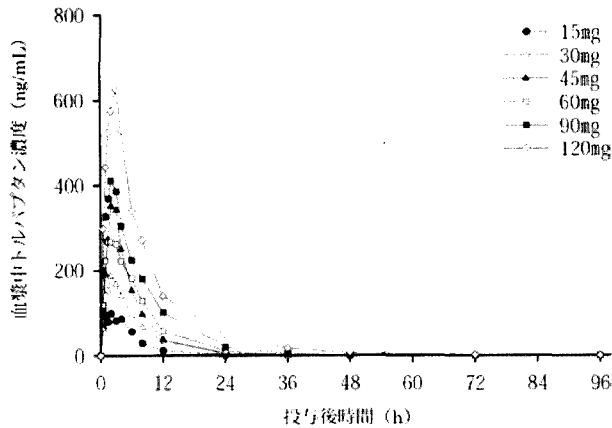


図1 健康成人におけるトルバプタン投与時の血漿中濃度推移(平均値)
6例、30mg群のみ12例

表1 トルバプタン単回投与時の薬物動態パラメータ

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

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

2) 反復投与

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

注) 本剤の承認された1日用量と異なる((用法・用量)の項参照)。

(2) 患者における薬物動態

1) 心性浮腫患者

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

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

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

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、10例)

2) 肝性浮腫患者

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

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

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

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、20例)

3) 常染色体優性多発性のう胞腎患者(外国人による成績)

常染色体優性多発性のう胞腎患者に1日120mgを2回(90mg、30mg)に分けて7日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを表4に示す⁷⁾。

表4 常染色体優性多発性のう胞腎患者にトルバプタン1日120mgを7日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
投与7日目	2.0(1.0~9.0)	716±344	6,570±3,230

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、12例)

(3) 食事の影響

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

健康成人(外国人による成績)に本剤60mg⁸⁾又は90mg⁹⁾を単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では C_{max} はそれぞれ1.4倍及び2.0倍、 AUC はそれぞれ1.1倍及び1.0倍であった。

(4) 絶対的バイオアベイラビリティ(外国人による成績)

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは56%であった¹⁰⁾。

2. 蛋白結合率

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

3. 代謝酵素

本剤は、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4により代謝される(*in vitro*)¹¹⁾。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に、¹⁴C-トルバプタン60mgを空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の58.7%及び40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の18.7%及び1%未満であった¹²⁾。

5. 相互作用(外国人による成績)

- 健康成人において、強力なCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった¹³⁾。
- 健康成人において、本剤60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった¹⁴⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤240mgの併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ1/6及び1/8になった¹⁵⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の基質であるロバスタチン80mgと本剤90mgの併用により、ロバスタチンの C_{max} 及び AUC は1.3倍及び1.4倍になった¹⁶⁾。ロバスタチン80mgと本剤60mgの併用により本剤の C_{max} と AUC はいずれも1.2倍になった¹⁶⁾。
- 不整脈患者において、CYP3A4の基質であるアミオダロン200mgと本剤90mgの併用によるアミオダロンの薬物動態の変化は5%未満であった¹⁷⁾。
- 健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン25mgと本剤60mgの併用により、R-ワルファリンとS-ワルファリンの薬物動態は影響を受けなかった¹⁸⁾。
- 健康成人において、P糖蛋白質の基質であるジゴキシン0.25mgと本剤60mgの併用により、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。本剤の C_{max} と AUC は、いずれも1.1倍になった¹⁹⁾。
- 健康成人において、本剤30mgとフロセミド80mgとの併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はいずれも1.2倍になった。ヒドロクロロチアジド100mgとの併用により、本剤の C_{max} 及び AUC は変化しなかった。本剤はフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった²⁰⁾。

6. その他

腎障害(外国人による成績)：腎機能の程度異なる被験者($C_{cr} < 30\text{mL/min}$ 、 $C_{cr} = 30\sim 60\text{mL/min}$ 及び $C_{cr} > 60\text{mL/min}$)に本剤60mgを投与した時の AUC は、それぞれ7,360ng·h/mL、6,980ng·h/mL及び3,890ng·h/mLであった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ1.2%、0.6%及び1.0%であった。血漿中遊離型分率を用いて算出した血漿中遊離型濃度の AUC は、 $C_{cr} < 30\text{mL/min}$ 、 $C_{cr} = 30\sim 60\text{mL/min}$ 及び $C_{cr} > 60\text{mL/min}$ でそれぞれ71.8ng·h/mL、36.4ng·h/mL及び37.5ng·h/mLであった²¹⁾。

肝障害：肝性浮腫患者に本剤15mgを投与した時の AUC は、中等度肝障害患者(Child-pugh分類AまたはB)で1618ng·h/mL、重度肝障害患者(Child-pugh分類C)で2172ng·h/mLであった²²⁾。

高齢者(65歳以上)、性別：トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった²³⁾。

※※[臨床成績]

1. 心性浮腫

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、本剤15mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し有効性を検討した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、本剤15mg群-1.54±1.61kg(ベースライン：59.42±12.30kg、53例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.45±0.93kg(ベースライン：55.68±12.60kg、57例)であり、本剤投与群では、プ

ラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた($p < 0.0001$, t 検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した(図2)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見(頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫)が改善した(表5)²⁴⁾。

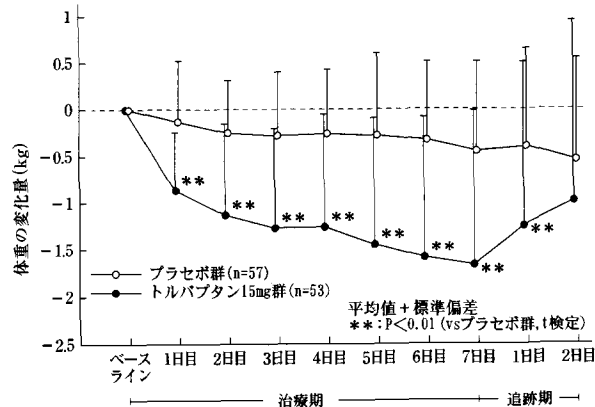


図2 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

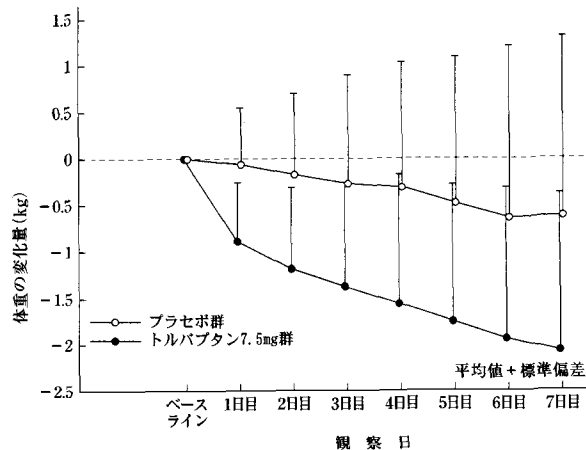
表5 心性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

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

(平均値±標準偏差)

2. 肝性浮腫

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者を対象に、本剤7.5mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し有効性を検討した。主要評価項目で、 -1.95 ± 1.77 kg(ベースライン: 59.35 ± 12.69 kg, 82例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群 -0.44 ± 1.93 kg(ベースライン: 59.15 ± 13.15 kg, 80例)であり、本剤投与群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた($p < 0.0001$, t 検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した(図3)。最終投与時における肝性浮腫に伴う所見(頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫)が改善した(表6)。また、臨床症状(腹部膨満感、倦怠感、臥位での圧迫感、呼吸困難感、全身状態)も改善した²⁵⁾。



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

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

表6 肝性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

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

(平均値±標準偏差)

3. 常染色体優性多発性のう胞腎

第Ⅲ相二重盲検比較試験(国際共同試験)²⁶⁾において、常染色体優性多発性のう胞腎患者(1,444例、日本人患者177例を含む)を対象に、本剤45mg/15mg、60mg/30mg、90mg/30mg又はプラセボを朝、夕1日2回3年間経口投与し有効性を検討した。

対象とした常染色体優性多発性のう胞腎患者は、以下の条件を満たした。①20歳(海外は18歳)以上50歳以下、②無作為割付前31日以内のクレアチニンクリアランスが60mL/min以上、③無作為割付時のMRIにより腎容積の増加が速いと推定される患者(両側腎容積750mL以上)。

投与は、1日60mg(朝45mg、夕15mg)より開始し、忍容性が認められれば、1日90mg(朝60mg、夕30mg)、1日120mg(朝90mg、夕30mg)と1週ごとに漸増し、各被験者が長期間服用可能な最大用量を3年間投与した。

主要評価項目である両側腎容積の変化率の群間差は -2.7% /年(本剤投与群: 2.8% /年の増加、プラセボ群: 5.5% /年の増加)となり、プラセボ群に比べ本剤投与群で変化率が有意に減少させた($p < 0.001$) (図4)。また、常染色体優性多発性のう胞腎の臨床症状に関する複合評価項目(腎機能悪化、腎臓痛、高血圧悪化、アルブミン尿悪化)においても、複合イベントの発現リスクを有意に減少させた(表7)。複合評価項目の各項目及び腎機能の変化の結果については、表7に示す。日本人部分集団においても同様な結果であった。

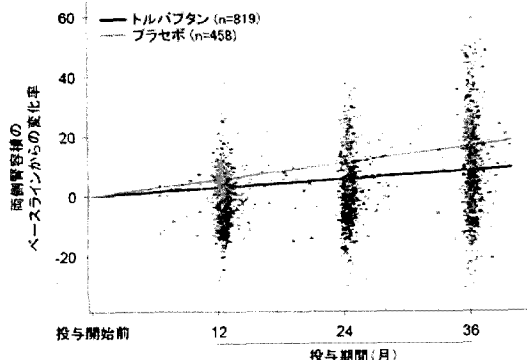


図4 常染色体優性多発性のう胞腎患者における両側腎容積の変化率に対する影響(プラセボとの二重盲検比較試験)
腎容積のベースラインの平均値: トルバブタン群 1,704.8mL、プラセボ群 1,667.5mL

表7 常染色体優性多発性のう胞腎における各評価項目の結果²⁶⁾

		全体集団		日本人集団		
		トルバプタン群	プラセブ群	トルバプタン群	プラセブ群	
腎容積の変化率	変化率 ¹⁾	2.80 (n=819)	5.51 (n=458)	1.27 (n=106)	5.04 (n=58)	
	群間差(p値) ⁵⁾	-2.708 (p<0.0001)		-3.770 (p<0.0001)		
複合評価項目	イベント数 ²⁾	43.94 (n=961)	50.04 (n=483)	40.98 (n=118)	51.87 (n=59)	
	ハザード比(p値) ³⁾	0.865 (p=0.0095)		0.771 (p=0.1281)		
複合評価項目における各項目	腎機能悪化	イベント数 ²⁾	1.85 (n=961)	4.84 (n=483)	1.33 (n=118)	8.25 (n=59)
	ハザード比(p値) ³⁾	0.386 (p<0.0001)		0.167 (p=0.0011)		
腎臓痛	イベント数 ²⁾	4.73 (n=961)	7.30 (n=483)	2.33 (n=118)	2.95 (n=59)	
	ハザード比(p値) ³⁾	0.642 (p=0.0071)		0.767 (p=0.6564)		
高血圧悪化	イベント数 ²⁾	30.74 (n=961)	32.05 (n=483)	28.32 (n=118)	31.83 (n=59)	
	ハザード比(p値) ³⁾	0.942 (p=0.4223)		0.863 (p=0.5248)		
アルブミン尿悪化	イベント数 ²⁾	8.17 (n=961)	7.75 (n=483)	9.00 (n=118)	8.84 (n=59)	
	ハザード比(p値) ³⁾	1.037 (p=0.7420)		0.994 (p=0.9827)		
腎機能 ³⁾ の変化	変化量 ⁴⁾	-2.609 (n=842)	-3.812 (n=464)	-4.837 (n=108)	-6.279 (n=58)	
	群間差(p値) ⁵⁾	1.203 (p<0.0001)		1.442 (p=0.0119)		

1)%/年、2)イベント/100観察人年、3)血清クレアチニンの逆数

4) (mg/mL)⁻¹/年

5)線形混合モデルによる投与群と時間の交互作用項の検定により算出

6)イベント発生までの時間(再発を含む)について、投与群を因子とした proportional rates/means modelを用いて算出

※※(薬効薬理)

1. 薬理作用

(1) バソプレシンV₂-受容体拮抗作用^{27, 28)}

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

(2) 利尿作用^{28, 29)}

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

(3) 抗浮腫作用^{30, 31)}

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

(4) 腹水減少作用³²⁾

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

(5) のう胞腎進行抑制作用^{33~35)}

トルバプタンは、多発性のう胞腎の動物モデルであるpcvマウス、Pkd2^{flx25}/マウス及びPCKラットにおいて腎容積の増大を抑制した。

2. 作用機序

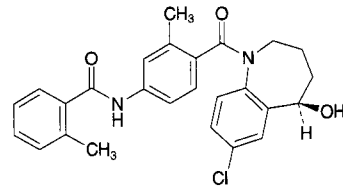
トルバプタンは、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。また、多発性のう胞腎においてはバソプレシンによる細胞内cAMPの上昇を抑制することにより、腎容積及び腎のう胞の増大を抑制する。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：トルバプタン [Tolvaptan (JAN)].

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

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₆H₂₆ClN₂O₃

分子量：448.94

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

融点：224~228℃

※※(承認条件)

腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

- 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
- 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、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。また、集積された結果については定期的に報告すること。

※※(包装)

サムス錠7.5mg：[PTP]20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

サムス錠15mg：[PTP]20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

サムス錠30mg：[PTP]10錠(10錠×1)

※※(主要文献及び文献請求先)

主要文献

- Oi, A. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S91-S99, 2011
- Furukawa, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S83-S89, 2011
- Torres, V. E. et al. : N. Engl. J. Med., 367(25), 2407-2418, 2012
- Kim, S. R. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S5-S17, 2011
- 社内資料(心性浮腫患者における臨床薬理試験)
- 社内資料(肝性浮腫患者における臨床薬理試験)
- 社内資料(常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした臨床薬理試験)
- 社内資料(食事の影響試験60mg)
- 社内資料(食事の影響試験90mg)
- Shoaf, S. E. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 50(2), 150-156, 2012
- 社内資料(ヒトにおける推定代謝経路)
- 社内資料(吸収、分布、代謝、排泄試験)
- Shoaf, S. E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 73(4), 579-587, 2011
- Shoaf, S. E. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 68(2), 207-211, 2012
- 社内資料(ロバスタチンとの相互作用1)
- 社内資料(ロバスタチンとの相互作用2)
- Shoaf, S. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 10(3), 165-171, 2005
- Shoaf, S. E. et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development, 1(2), 67-75, 2012
- Shoaf, S. E. et al. : J. Clin. Pharmacol., 51(5), 761-769, 2011
- Shoaf, S. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 50(2), 213-222, 2007
- Shoaf, S. E. et al. : Kidney Int. 2013[doi:10.1038/ki.2013.350]
- 社内資料(肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析)
- 社内資料(年齢、性別による影響)
- Matsuzaki, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S33-S45, 2011

- 25) 社内資料(肝性浮腫患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験)
- 26) 社内資料(常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第三相二重盲検比較試験:国際共同試験)
- 27) Yamamura, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 287 (3), 860-867, 1998
- 28) Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc. Drug Rev., 25 (1), 1-13, 2007
- 29) Hirano, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 292 (1), 288-294, 2000
- 30) Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25 (Suppl. 1), S77-S82, 2011
- 31) Onogawa, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25 (Suppl. 1), S67-S76, 2011
- 32) Miyazaki, T. et al. : Hepatol. Res., 43 (11), 1224-1230, 2013
- 33) Aihara, M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2014 [doi: 10.1124/jpet.114.213256]
- 34) Wang, X. et al. : J. Am. Soc. Nephrol., 16, 846-851, 2005
- 35) 社内資料(*Pkd2*^{TS25}/マウスにおける作用)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

(新聞発表用)

1	販売名	ヴォトリエント錠 200mg
2	一般名	パゾパニブ塩酸塩
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	1錠中パゾパニブとして 200mg 含有
5	用法・用量	通常、成人にはパゾパニブとして 1日 1回 800mg を食事の 1時間以上前又は食後 2時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	悪性軟部腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (下線部は今回追加)
7	備考	本剤は、チロシンキナーゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬であり、今回、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に関する効能・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。

※※2014年3月改訂(第3版)(____:改訂箇所)
 ※2012年12月改訂(第2版)

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

ヴォトリエント錠200mg

Votrient® Tablets 200mg

パゾパニブ塩酸塩錠

規制区分:

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)

貯 法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示

承認番号	22400AMX01405
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
※効能追加	2014年3月
国際誕生	2009年10月

【警告】

- 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の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。
- 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照)
- 中等度以上の肝機能障害を有する患者では、本剤の最大耐用量が低いことから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに、本剤を投与する場合には減量すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「薬物動態」「臨床成績」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
- 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】

1. 組成

成分・含量	1錠中にパゾパニブ塩酸塩216.7mg(パゾパニブとして200mg)を含有する。
添加物	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、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、ポリソルベート80、三二酸化鉄

2. 性状

本剤は淡紅色カプセル形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	形状			質量
		表	裏	側面	
ヴォトリエント錠200mg	GS JT	GS JT 長径: 14.3mm 短径: 5.6mm			330mg

※※【効能・効果】

悪性軟部腫瘍
 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 悪性軟部腫瘍

- 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。(「臨床成績」の項参照)

2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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。

【用法・用量】

通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 他の抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、用法・用量を遵守して服用すること。(「薬物動態」の項参照)
- 副作用の発現により用量を減量して投与を継続する場合は、症状、重症度等に応じて、200mgずつ減量すること。また、本剤を減量後に増量する場合は、200mgずつ増量すること。ただし、800mgを超えないこと。
- 臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては本剤200mgを超える用量の投与は、最大耐用量を超えるため推奨されない。中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(「警告」「慎重投与」「薬物動態」「臨床成績」の項参照)
- 本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

肝機能検査値異常に対する休薬、減量及び中止基準

肝機能検査値	処置
3.0×ULN ≤ ALT ≤ 8.0×ULN	投与継続(Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで1週間毎に肝機能検査を実施)
ALT > 8.0×ULN	Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し、投与を再開する場合は、400mgの投与とする。再開後、肝機能検査値異常(ALT > 3.0×ULN)が再発した場合は、投与を中止する。
ALT > 3.0×ULN、かつ総ビリルビン > 2.0×ULN (直接ビリルビン > 35%)	投与中止(Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで経過を観察)

GradeはNCI CTCAEによる。
 ULN: 基準値上限

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度の腎機能障害患者〔使用経験がない。〕
- (2) 中等度以上の肝機能障害のある患者〔臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量が200mgであることが確認されている。〕〔警告〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕〔薬物動態〕〔臨床成績〕の項参照
- (3) 高血圧の患者〔高血圧や心機能障害が悪化するおそれがある。〕〔重要な基本的注意〕及び〔重大な副作用〕の項参照
- (4) 心機能障害のリスク因子を有する患者(特に、アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤、及び放射線治療による治療歴のある患者)〔症状が悪化するおそれがある。〕〔重要な基本的注意〕及び〔重大な副作用〕の項参照
- (5) QT間隔延長の既往のある患者、抗不整脈薬や他のQT間隔を延長させる可能性のある薬剤を投与中の患者〔QT間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがある。〕〔重要な基本的注意〕及び〔重大な副作用〕の項参照
- (6) 血拴塞栓症又はその既往歴のある患者〔本剤投与により血拴塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。〕〔重大な副作用〕の項参照
- (7) 脳転移を有する患者〔臨床試験において、転移部位からの出血が報告されている。〕〔重大な副作用〕の項参照
- (8) 肺転移を有する患者〔気胸が悪化又は発現するおそれがある。また、臨床試験において、転移部位からの出血が報告されている。〕〔重大な副作用〕の項参照
- (9) 外科的処置後、創傷が治癒していない患者〔創傷治癒遅延があらわれることがある。〕〔重大な副作用〕の項参照

2. 重要な基本的注意

- (1) AST、ALT及びビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が発現し、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し、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。〔警告〕〔重大な副作用〕の項参照
- (2) 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。〔重大な副作用〕の項参照
- (3) 心機能不全が発現することから、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照
- (4) QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、必要に応じて、電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム)を補正するとともに、QT間隔延長等の不整脈が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照
- (5) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。〔重大な副作用〕の項参照
- (6) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照
- (7) ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照

- (8) 毛髪変色又は皮膚の色素脱失があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、剥脱性皮膚炎、手足症候群等の皮膚障害があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。

※※3. 相互作用

In vitro試験で、本剤の代謝には主にチトクロームP450(CYP)3A4が、一部CYP1A2及び2C8が関与することから、CYP3A4阻害剤及び誘導剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。また、本剤はCYP(2B6、2C8、2E1及び3A4)、UGT1A1及びOATP1B1を阻害し、P-糖蛋白質(Pgp)及びBCRPの基質であった。

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
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ約40%及び42%低下したとの報告があるので、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。	プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することで、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾールとの併用により、本剤のAUC及びCmaxは、それぞれ約66%及び45%増加した。CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ (ジュース)	本剤投与時はグレープフルーツ(ジュース)を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4誘導剤 カルバマゼピン、フェニトイン等	カルバマゼピン、フェニトイン等との併用により、本剤のAUC及びCmaxは、それぞれ約54%及び35%低下した。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A4活性を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
パクリタキセル	本剤は血漿中パクリタキセルのAUC及びCmaxをそれぞれ約26%及び31%増加させた。	本剤がCYP3A4及びCYP2C8活性を阻害することにより、パクリタキセルの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブ	ラパチニブとの併用により本剤のAUC及びCmaxは、それぞれ約59%及び51%増加した。	ラパチニブはCYP3A4、Pgp及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。
シンバスタテン	併用によりALT(GPT)が上昇するおそれがある。	機序は不明である。

※※4. 副作用

悪性軟部腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤を投与された240例中(日本人31例を含む)219例(91.3%)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、下痢130例(54.2%)、疲労126例(52.5%)、悪心116例(48.3%)、高血圧94例(39.2%)、毛髪変色93例(38.8%)、食欲減退82例(34.2%)、体重減少73例(30.4%)、味覚異常65例(27.1%)、嘔吐61例(25.4%)であった。(承認時)

腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験及び第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤を投与された844例中(日本人29例を含む)795例(94.2%)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、下痢451例(53.4%)、高血圧361例(42.8%)、疲労324例(38.4%)、肝機能障害296例(35.1%)、悪心286例(33.9%)、毛髪変色278例(32.9%)、食欲減退244例(28.9%)、味覚異常184例(21.8%)、嘔吐181例(21.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群175例(20.7%)であった。(承認時)

以下に示す副作用の頻度については、悪性軟部腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験並びに腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験及び第Ⅲ相海外臨床試験の結果をあわせて算出した。なお、これらの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

- 1) 肝不全(頻度不明)、肝機能障害(28.4%)：肝不全、AST、ALT、ビリルビン及びγ-GTP上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至る例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減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。
- 2) 高血圧(42.0%)、高血圧クリーゼ(0.6%)：高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は血圧を十分観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心機能障害(2.8%)：うっ血性心不全及び左室駆出率低下等の心機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬等、適切な処置を行うこと。
- 4) QT間隔延長(0.6%)、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(0.1%)：QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)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) 動脈血栓性事象(1.8%)：心筋梗塞、狭心症、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋虚血等の動脈血栓性事象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。
- 6) 静脈血栓性事象(1.1%)：静脈血栓症及び肺塞栓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。
- 7) 出血(13.2%)：腫瘍関連出血を含む、脳出血(0.5%)、喀血(1.3%)、消化管出血(4.1%)、血尿(1.8%)、肺出血(0.1%)、鼻出血(4.9%)等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 8) 消化管穿孔(頻度不明)、消化管瘻(0.5%)：消化管穿孔、消化管瘻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) 甲状腺機能障害(12.6%)：甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 10) ネフローゼ症候群(0.1%)、蛋白尿(12.5%)：ネフローゼ症候群、蛋白尿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、投与を中止する等適切な処置を行うこと。
- 11) 感染症(8.6%)：好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症があらわれることがあり、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) 創傷治癒遅延(0.4%)：創傷治癒遅延があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創

傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

- 13) 間質性肺炎(0.1%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 14) 血栓性微小血管症(0.1%)：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等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。
 - 15) 可逆性後白質脳症候群(頻度不明)：可逆性後白質脳症候群(RPLS)があらわれることがあるので、RPLSに一致する徴候や症状(高血圧(伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など)が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。
 - 16) 肺炎(3.8%)：肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、肺炎を唆唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満	頻度不明
代謝	食欲減退	体重減少	高カリウム血症、高血糖	
神経系		味覚異常、頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	
循環器			徐脈(無症候性)	
呼吸器		発声障害	呼吸困難、咳嗽、気胸	
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、消化不良、口内炎、便秘	口内乾燥、腹部膨満、口腔咽頭痛、胃炎、しゃっくり、痔核、嚥下障害、鼓腸	
皮膚	毛髪変色	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚乾燥	剥脱性発疹、そう痒症、皮膚障害、爪の障害、ざ瘡、皮膚潰瘍、毛髪成長異常	
筋骨格		筋骨格痛	筋肉痛、関節痛、筋痙攣	
血液		血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血	リンパ球減少症	
臨床検査			血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、LDH異常、血中ナトリウム減少、血中カルシウム減少、血中マグネシウム減少、血中尿素増加、血中リン減少、血中ブドウ糖減少	血中アルブミン上昇
その他	疲労	粘膜炎、無力症	末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛、霧視、ほてり、発熱、多汗症、脱水、腫瘍疼痛、浮腫、悪寒、挫傷、不規則月経	

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、投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中は避妊を行うよう指導すること。[動物実験では、ラットで母体毒性及び催奇形性(心血管奇形及び骨化遅延)(3mg/kg/日以上)、胎児体重の低値及び胚致死作用(10mg/kg/日以上)、雌受胎率の低値(300mg/kg/日)、ウサギで母体毒性、流産(30mg/kg/日以上)及び胎児体重の低値(3mg/kg/日以上)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。[ヒトで乳汁移行に関するデータはない。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。(本剤の作用機序より、出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがある。)

8. 過量投与

徴候・症状：1000mg/日及び2000mg/日投与を行った患者において、疲労及び高血圧が観察された。
処置：本剤の腎排泄の寄与は小さく、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) マウスを用いた反復投与毒性試験において、1000mg/kg/日の雌で増殖性変化(好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腫瘍がそれぞれ2及び1例)が認められた。
- (2) 幼若ラットの生後9～21日まで投与した試験において、30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び早期死亡が認められ、生後21～62日まで投与した試験においては、10mg/kg/日以上で大腿骨の短小が認められた(これらの用量はいずれも成熟ラットにおいて同様の影響がみられた用量よりも低用量)。
- (3) 本剤とベムトレキセド及びブラバチニブを併用した固形癌患者を対象とした臨床試験において、毒性の増大、死亡率の増加が懸念されたため早期に中止されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

固形癌患者13例に本剤を1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。本剤の投与量と1日目のCmax及びAUC₀₋₂₄との間に、用量比例性は認められなかった。また、本剤の血漿中からの消失は緩やかであり、反復投与で蓄積性を示すと考えられた⁹⁾。

表-1 日本人固形癌患者に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	400/800mg (N=3)		800mg (N=7)		1000mg (N=3)	
	1日目	22日目	1日目	22日目	1日目	22日目
Cmax (µg/mL)	25.1 (34.0%)	55.8 (35.2%)	22.9 (69.5%)	40.6 (47.7%)	21.3 (118.1%)	53.9 (55.4%)
tmax (hr)	4.00 (3.00-23.72)	2.50 (2.00-3.00)	2.98 (1.97-5.95)	2.52 (1.92-3.97)	3.00 (2.97-3.00)	4.00 (3.00-4.05)
AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	402 (17.7%)	962 (46.3%)	325 (76.7%)	677 (45.5%)	305 (128.6%)	759 (63.8%)
t _{1/2} (hr)	28.4 (35.9%)	40.1 (67.2%)	42.5 (31.6%)	37.8 (47.2%)	33.0 (23.8%)	21.4 (60.7%)
C ₂₄ (µg/mL)	14.8 (12.7%)	34.6 (47.2%)	9.1 (90.1%)	22.0 (48.4%)	8.5 (139.6%)	21.1 (80.5%)

幾何平均値(CV%)、tmax：中央値(範囲)
400/800mg：1日目に400mgを投与し、2日目以降は800mgを投与

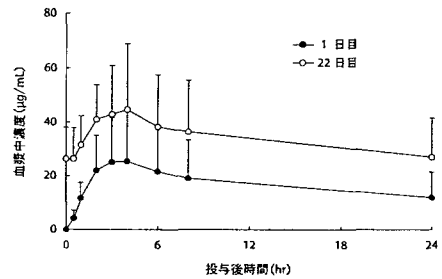


図-1 日本人固形癌患者に本剤800mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中パゾパニブ濃度推移(平均値+標準偏差、n=7)

外国人固形癌患者3例に承認用法・用量とは異なる5mgを静脈内投与後のCLは0.206～0.347L/hr、Vssは9.2～13.1Lであった⁹⁾。

2. 食事の影響(外国人)⁹⁾

固形癌患者35例を対象に本剤800mgを単回経口投与したときのAUC及びCmaxは絶食下に比べて、高脂肪食摂取後のAUCは絶食下の約2.3倍に、低脂肪食摂取後では約1.9倍に増加し、高脂肪食及び低脂肪食摂取後のCmaxはいずれも約2.1倍に増加した。

3. 分布(外国人)

本剤(10～100µg/mL)のヒト血漿蛋白結合率はin vitroで99%超であった⁹⁾。また、本剤は主に血清アルブミン(99%超)及びα₁-酸性糖蛋白(96%超)に結合すると考えられた⁹⁾。固形癌患者3例に¹⁴C-標識体400mgを単回経口投与したときの放射能の血液/血漿比は0.59～0.93と血球移行性は低かった⁹⁾。In vitro試験で、本剤はPgp及びBCRPの基質であった^{6,7)}。

4. 代謝

In vitro試験で、本剤の一部は酸化的に代謝され、この代謝には主にCYP3A4が、一部CYP1A2及びCYP2C8が関与する⁹⁾。固形癌患者13例に本剤800mg並びに、承認用量とは異なる400及び1000mgを経口投与後の血漿中には、おもに未変化体が検出された。代謝物である脱メチル体及びβ-酸化体なども検出されたが、個体間のばらつきが大きく、未変化体に対する割合はいずれも5%未満であった¹⁾。

5. 排泄(外国人)⁹⁾

固形癌患者3例に¹⁴C-標識体を単回経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞中であり、投与後168時間までの排泄率は糞で約82.2%、尿で約2.6%であった。糞中の主成分は未変化体であり、投与量の平均67%であった。

6. 肝機能障害(外国人)⁹⁾

肝機能障害患者98例(肝機能正常者23例、軽度肝機能低下者23例、中等度肝機能低下者20例、重度肝機能低下者32例)に本剤を1日1回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態について評価した(薬物動態解析対象例69例)。軽度の肝機能低下患者12例に本剤800mgを1日1回反復経口投与したときのCmax及びAUC₀₋₂₄は肝機能正常者18例と同程度であった。外国人肝機能低下患者(中等度11例及び重度14例)に200mgを1日1回反復経口投与したときのCmax及びAUC₀₋₂₄の中央値は肝機能正常者に800mgを1日1回反復経口投与したときのCmax及びAUC₀₋₂₄のそれぞれ約43%及び29%、約18%及び15%であった。[臨床成績]の項参照

表-2 外国人の肝機能低下患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態パラメータ

群 (N)	投与量 (mg)	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	C ₂₄ (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)
A (18)	800	52.0 (17.1-85.7)	2.8 (1.0-24.2)	29.8 (10.3-75.0)	888.2 (345.5-1482)
B (12)	800	33.5 (11.3-104.2)	3.0 (0.5-24.4)	24.0 (8.3-74.6)	774.2 (214.7-2034.4)
C (11)	200	22.2 (4.2-32.9)	2.0 (0.0-4.0)	16.2 (3.1-24.2)	256.8 (65.7-487.7)
D (14)	200	9.4 (2.4-24.3)	3.0 (1.0-8.0)	5.7 (1.5-18.4)	130.6 (46.9-473.2)

中央値(範囲)、A：肝機能正常者、B：軽度肝機能低下患者、C：中等度肝機能低下患者、D：重度肝機能低下患者
上記とは異なる用量で投与された14例については記載を省略

7. 腎機能障害(外国人)

腎機能低下者における本剤の特別な薬物動態は検討していない。クレアチニンクリアランス30～150mL/minの健康被験者及び癌患者408例で母集団薬物動態を解析した結果、腎機能による本剤のクリアランスに有意な影響はみられていない¹⁰⁾。

8. 相互作用(外国人)

*In vitro*試験で、本剤はCYP(1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及び3A4)及びUGT1A1を阻害し、IC₅₀はそれぞれ7.9~18μM(3.5~7.9μg/ml)及び1.2μM(0.5μg/ml)であった¹³⁾。
固形癌患者30例を対象に本剤がCYP代謝に及ぼす影響について、各種CYPプローブを用いて検討した結果、本剤800mgの1日1回投与ではカフェイン(CYP1A2の基質)、ワルファリン(CYP2C9の基質)及びオメプラゾール(CYP2C19の基質)の薬物動態に有意のある影響を及ぼさなかった¹²⁾。一方、本剤はミダゾラム(CYP3A4の基質)のAUC及びC_{max}を約30%増加させ、デキストロメトルフアン(CYP2D6の基質)を経口投与後の尿中のデキストロメトルフアン/デキストルフアン比を33~64%増加させた。
また、*in vitro*試験で、本剤はOATP1B1を阻害し、IC₅₀は0.79μM(0.3μg/ml)であった¹³⁾。

【臨床成績】

※※1. 悪性軟部腫瘍

(1) 第III相臨床試験(国際共同試験)¹⁴⁾

アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して病勢進行が認められた転移病変を有する悪性軟部腫瘍患者に本剤800mgを1日1回経口投与した時の有効性及び安全性について、プラセボを対照として評価した。本試験では、脂肪肉腫、横紋筋肉腫(多形型又は胞巣型を除く)、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組入れ対象から除外した。有効性解析対象例は369例(本剤群246例、プラセボ群123例)であり、このうち47例(本剤群31例、プラセボ群16例)が日本人であった。

主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)の中央値は、本剤群で20.0週、プラセボ群で7.0週であり、本剤群のPFSはプラセボ群と比して有意に延長した(ハザード比:0.35、95%信頼区間:0.26~0.48、 $p<0.001$ 、両側層別ログランク検定)。

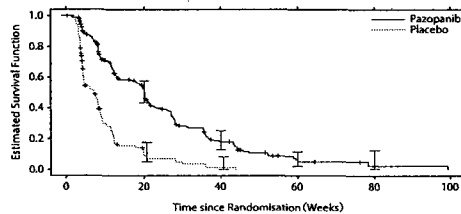


図2 PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団、独立判定)
副次的評価項目である全生存期間(OS)の中央値は、本剤群で12.6ヵ月、プラセボ群で10.7ヵ月であり、事前に規定した有意水準($p\leq 0.04434$)には至らなかった(ハザード比:0.87、95.57%信頼区間:0.67~1.13、 $p=0.256$ 、両側層別ログランク検定)。

(2) 第II相臨床試験(海外試験)¹⁵⁾

再発又は難治性の悪性軟部腫瘍患者に本剤800mg(製造販売用製剤とは異なる製剤)を1日1回経口投与した時の有効性及び安全性について、腫瘍組織型別(脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、その他)に評価した。本試験では、胎児型横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組入れ対象から除外した。有効性解析対象例は138例であった。主要評価項目である投与12週時のprogression-free rate(PFR: その時点の評価がCR、PR又はSDであった被験者の割合)¹⁶⁾は以下のとおりであった。

表-3 投与12週時のPFR率

	脂肪肉腫 (N=19)	平滑筋肉腫 (N=41)	滑膜肉腫 (N=37)	その他 (N=41)
12週時評価				
CR	0	0	0	0
PR	0	1	4	1
SD	5	16	14	16
PFR率(%)	26	41	49	41
(90%信頼区間)	(11.0, 47.6)	(28.4, 55.5)	(34.3, 63.2)	(28.4, 55.5)

※※2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(1) 第III相臨床試験(国際共同試験)¹⁷⁾

全身治療による治療歴のない局所進行性又は転移性腎細胞癌患者に本剤800mgを1日1回経口投与した時の有効性及び安全性について、スニチニブ(50mgを1日1回4週間経口投与後に2週間休薬の6週間を1サイクルとして投与)を対照として評価した。有効性解析対象例は1110例¹⁸⁾(本剤群557例、スニチニブ群553例)であり、このうち60例(本剤群29例、スニチニブ群31例)が日本人であった。組織学的分類では有効性解析対象1110例のうち1031例(92.9%)が透明細胞型であった。
主要評価項目であるPFSの中央値は、本剤群で8.4ヵ月、スニチニブ群で9.5ヵ月であり、事前に規定した本剤群のスニチニブ群に対する非劣性の判断基準(ハザード比の95%信頼区間の上限値が1.25を下回る)を満たした(ハザード比:1.0466、95%信頼区間:0.8982~1.2195)。

注1)本試験に準じてアジア(中国、韓国及び台湾)で実施された第II相臨床試験の被験者183例(本剤群93例、スニチニブ群90例)を含む。

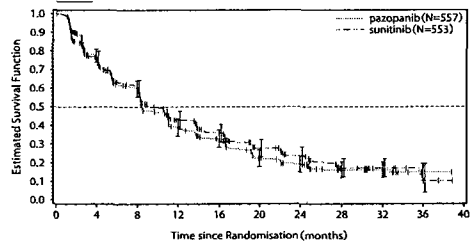


図-3 PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団、独立判定)

副次的評価項目であるOSの中間解析(2012年5月時点)では、OSの中央値は、本剤群で28.4ヵ月、スニチニブ群で29.3ヵ月であった(ハザード比:0.908、95%信頼区間:0.762~1.082、 $p=0.275$ 、両側層別ログランク検定)。

(2) 第III相臨床試験(海外試験)¹⁸⁾

局所進行性又は転移性腎細胞癌患者(未治療の患者又は1レジメンのサイトカイン治療歴のある患者)に本剤800mgを1日1回経口投与した時の有効性及び安全性について、プラセボを対照として評価した。有効性解析対象例は435例(本剤群290例、プラセボ群145例)であり、組織学的分類ではこのうち434例(99.8%)が透明細胞型であった。
主要評価項目であるPFSの中央値は、本剤群で9.2ヵ月、プラセボ群で4.2ヵ月であり、本剤群のPFSはプラセボ群と比して有意に延長した(ハザード比:0.46、95%信頼区間:0.34~0.62、 $p<0.0000001$ 、片側層別ログランク検定)。

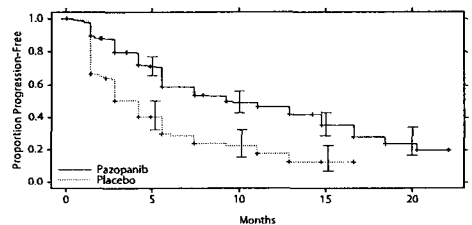


図-4 PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団、独立判定)

副次的評価項目であるOSの中央値は、本剤群で22.9ヵ月、プラセボ群で20.5ヵ月であり、有意な差は認められなかった(ハザード比:0.91、95%信頼区間:0.71~1.16、 $p=0.224$ 、片側層別ログランク検定)。

3. 肝機能障害(外国人)¹⁹⁾

肝機能障害患者98例(肝機能正常者23例、軽度肝機能低下者23例、中等度肝機能低下者20例、重度肝機能低下者32例)に本剤を1日1回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態について評価した(安全性解析対象例97例)。400mgコホートの中等度肝機能障害患者2/4例で用量制限毒性(Grade 4のAST増加1例、Grade 4のAST増加、Grade 4のALT増加及びGrade 3の高ビリルビン血症が1例)が認められ、中等度以上の肝機能障害患者での最大耐用量は200mgであった。〔薬物動態〕の項参照

表-4 肝機能障害患者での用量制限毒性

投与量 (mg)	肝機能			
	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
100	—	—	—	1/6例 ・ビリルビン増加 (Grade 4)
200	—	—	1/12例 ・ビリルビン増加 (Grade 3)	1/11例 ・下痢 (Grade 3)
400	—	1/6例 ・AST増加 (Grade 4)	2/4例 ・AST増加 (Grade 4) ・AST増加 (Grade 4)、 ALT増加 (Grade 4)、 ビリルビン増加 (Grade 3)	—
800	0/18例	1/13例 ・胃出血 (Grade 5)	—	—

用量制限毒性が評価できなかった27例は記載を省略

【薬効薬理】

※※1. 抗腫瘍効果

(1) *In vitro*

パゾパニブは、ヒト滑膜肉腫由来SYO-1細胞株、HS-SY-II細胞株、1273/99細胞株及びFujii細胞株に対して細胞増殖抑制作用を示した¹⁹⁾。

(2) *In vivo*

1) パゾパニブはヒト脂肪肉腫由来SW-872細胞株及びヒト滑膜肉腫由来SYO-1細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した^{19,20)}。

2) パゾパニブはヒト腎細胞癌由来Caki-2細胞株、ACHN細胞株又はA498細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した²¹⁾。

2. 作用機序²²⁾

(1) パゾパニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR-1、VEGFR-2及びVEGFR-3)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR- α 及びPDGFR- β)、並びに幹細胞因子受容体 (c-Ki) のリン酸化を阻害した。また、パゾパニブは、マウスに投与した時に肺のVEGFR-2のリン酸化を阻害した。

(2) パゾパニブは、マウス脈絡膜にレーザー照射で誘発した血管新生、並びにウサギ脈絡膜に血管内皮細胞増殖因子及び塩基性線維芽細胞増殖因子で誘発した血管新生に対して、阻害作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パゾパニブ塩酸塩

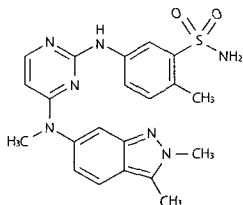
(Pazopanib Hydrochloride)

化学名：5-(4-[(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-メチルベンゼンスルホンアミド 一塩酸塩

分子式：C₁₇H₁₈N₄O₂S・HCl

分子量：473.98

構造式：



性状：パゾパニブ塩酸塩は白色～わずかに黄色の粉末である。pH1.0の緩衝液に溶けにくく、pH7.0の緩衝液にほとんど溶けない。また、メタノールに溶けにくく、水又はエタノールに極めて溶けにくい。

【承認条件】

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

【包装】

ヴォトリエント錠200mg：20錠(10錠×2)PTP

※※【主要文献】

- 社内資料：国内第I相試験 (VEG109693)
- 社内資料：海外第I相試験 (VEG10005)
- 社内資料：分布に関する試験 (1)
- 社内資料：分布に関する試験 (2)
- 社内資料：海外第I相試験 (VEG10004)
- 社内資料：分布に関する試験 (3)
- 社内資料：分布に関する試験 (4)
- 社内資料：代謝に関する試験 (1)
- 社内資料：海外第I相試験 (NCI-8063)
- 社内資料：海外第I、II及びIII相試験(母集団薬物動態)
- 社内資料：相互作用に関する試験 (1)
- 社内資料：海外第I相試験 (VEG10007)
- 社内資料：相互作用に関する試験 (2)
- 社内資料：国際共同第III相試験 (VEG110727)
- 社内資料：海外第II相試験 (VEG20002)
- van Glabbeke, M., et al. : Eur J Cancer, 38, 543-549 (2002)
- 社内資料：国際共同第III相試験 (VEG108844)
- 社内資料：海外第III相試験 (VEG105192)
- Hosaka, S., et al. : J Orthop Res, 30, 1493-1498 (2012)
- 社内資料：薬効薬理試験 (1)
- 社内資料：薬効薬理試験 (2)
- Kumar, R., et al. : Mol Cancer Ther, 6, 2012-2021 (2007)

【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
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)



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 4-6-15
http://www.glaxosmithkline.co.jp

®登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用
2	一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
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 噴霧中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 μ g 含有
5	用法・用量	<p>成人には、通常1 回各鼻腔に2噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5μgを含有）を1日1回投与する。</p> <p><u>小児には、通常1 回各鼻腔に1噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5μgを含有）を1日1回投与する。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
6	効能・効果	アレルギー性鼻炎
7	備考	<p>本剤はステロイド骨格を有する新規のグルココルチコイド受容体アゴニスト点鼻製剤であり、今回小児に対するアレルギー性鼻炎に関する効能・効果について申請したものである。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付。</p>

定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤
アラミスト[®]点鼻液27.5μg 56噴霧用
Allermist[®] 27.5μg 56 metered Nasal Spray
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液

規制区分：
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)
 貯 法：室温保存
 使用期限：包装に表示
 注意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	22100AMX00662
薬価収載	2009年6月
販売開始	2009年6月
効能追加	
国際誕生	2007年4月

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)
 (1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [症状を増悪するおそれがある]
 (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】

フルチカゾンフランカルボン酸エステル含量		1容器の噴霧回数	pH	性状
1g中	1回噴霧中	56回	5.0~7.0	定量噴霧式の点鼻液で、内容物は白色の均一な懸濁液である。
0.5mg	27.5μg			

添加物として結晶セルロース、カルメロースナトリウム、ブドウ糖、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物液、エデト酸ナトリウム水和物を含有する。

【効能・効果】
 アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

成人には、通常1回各鼻腔に2噴霧 (1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5μgを含有) を1日1回投与する。
 小児には、通常1回各鼻腔に1噴霧 (1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5μgを含有) を1日1回投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。
2. 新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い (6回程度)、液が完全に霧状になることを確認した後に使用するよう患者に指導すること。なお、同じ噴霧器を2回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は30日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 鼻咽喉感染症の患者 [症状を増悪するおそれがある]
 - (2) 反復性鼻出血の患者 [出血を増悪するおそれがある]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。
 - (2) 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、

- 抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
- (3) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (4) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (5) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、定期的に身長等の経過の観察を行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。
- (6) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある (このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。
- (7) 通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。
- (8) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用 (クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む) が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝チトクロームP-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用 を有する 薬剤 リトナビル 等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)

4. 副作用

成人：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験(2週間投与)において、80例中6例(7.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少2例(2.5%)であった。また、12週間投与した長期試験において、65例中1例(1.5%)に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加1例(1.5%)が報告された(承認時)。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験(2週間投与)において、149例中9例(6.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加2例(1.3%)であった(承認時)。

アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査1592例中9例(0.6%)に副作用が報告された。その主なものは鼻出血3例(0.2%)であった(第6回安全性定期報告時)。

小児：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験(2週間投与)において、131例中1例(0.7%)に鼻部不快感が報告された。また、12週間投与した長期試験において、61例中1例(1.6%)に発声障害が報告された(承認時)。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある(頻度不明^{注1)})ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.3%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	発疹	血管浮腫、蕁麻疹
鼻腔	鼻出血、鼻症状(刺激感、疼痛、乾燥感)	鼻潰瘍
精神神経系		頭痛、睡眠障害
その他	血中コルチゾール減少、白血球数増加	眼圧上昇

発現頻度は承認時までの臨床試験及び現在進行中の製造販売後調査の中間結果を合わせて算出した。

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。

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。[グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット(91µg/kg/日まで)及びウサギ(8µg/kg/日まで)において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

9. その他の注意

レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に本剤110、220、440µgの単回及び1日1回(440µg/日)7日間反復鼻腔内投与した時の血中濃度は、220µgまでの単回投与では定量下限(10pg/mL)未満であった。440µgでは単回投与で8例中1例、反復投与で8例中3例に定量下限値をわずかに超える値がみられた。定量下限値を超えた単回投与の1例と反復投与の3例の最高血漿中濃度は、10.7~14.6pg/mLであった。

小児通年性アレルギー性鼻炎患者に本剤55µgを1日1回12週間鼻腔内投与した時の最終投与日の投与0.5~2.0時間後の血中濃度は、大部分の被験者において定量下限(10pg/mL)未満であった。定量下限値を超えた2歳以上6歳未満の2例の血漿中濃度は10.9及び13.1pg/mL、6歳以上15歳未満の3例は14.9~23.7pg/mLであった。

2. 分布・代謝・排泄(外国人データ)

血漿蛋白結合率は99%以上であった。本剤は主に肝臓でCYP3A4により代謝を受け、健康成人における経口投与時の血中主要代謝物は17β-カルボン酸体であった。主な排泄経路は糞中であり、尿中排泄率は経口投与で約1%、静脈内投与で約2%であった。

3. 肝障害患者における薬物動態データ(外国人データ)

本剤の肝障害患者への鼻腔内投与は検討していない。なお、中等度肝機能障害患者に本剤400µgを単回吸入投与した結果、C_{max}及びAUCの増加が認められている。

4. 相互作用(外国人データ)

強力なCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール(200mgを1日1回経口投与、国内未発売)との7日間併用投与により、本剤110µgを反復鼻腔内投与した時の血中濃度は20例中6例で定量可能であり、プラセボとの併用投与時の20例中1例より増加した。併用投与7日後の24時間血清コルチゾール値の加重

平均値の比 (90%信頼区間) は、プラセボ投与時と比較して0.95 (0.86-1.04) であった。

【臨床成績】

1. 成人

(1)用量反応試験

国内において通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤110µg/日、220µg/日又はプラセボを1日1回2週間投与する用量反応試験を実施した¹⁾。くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の3鼻症状の程度をスコア化 (各症状0~3点、合計0~9点) し、ベースラインと全投与期間 (2週間) における、3鼻症状合計スコア平均の差を変化量として評価した。その結果、3鼻症状合計スコア平均の変化量 (調整済み平均値) は、本剤110µg群で-1.95、220µg群で-2.14、プラセボ群で-1.16であり、本剤群はプラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた (表-1)。

表-1 3鼻症状合計スコア平均の変化量 (国内用量反応試験)

投与群	症例数	ベースライン (平均値 ±SD)	全投与期間 (平均値 ±SD)	変化量 (調整済み平均値 ^{注1)} ±SE)	プラセボ群との差 (調整済み平均値の差)
本剤110µg群	80	6.3±1.17	4.3±1.48	-1.95±0.163	-0.791*
本剤220µg群	81	5.8±0.96	3.9±1.47	-2.14±0.160	-0.985*
プラセボ群	79	6.5±1.07	5.2±1.50	-1.16±0.165	—

注1) 共変量にて調整

*p<0.001 (共分散分析, Dunnettの多重比較)

海外において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤55、110、220、440µg又はプラセボを1日1回、2週間投与する用量反応試験を実施した²⁾。全ての用量でプラセボと比較して4鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) 合計スコアの有意な減少が認められた。なお、110µg以上の用量で眼症状 (眼のかゆみ、流涙、眼の赤み) 合計スコアの有意な減少が認められた。

(2)比較試験

国内において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 (110µg/日、1日1回)、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP、200µg/日、1日2回) 又はプラセボを2週間投与する比較試験を実施した³⁾。その結果、3鼻症状合計スコア平均の変化量 (調整済み平均値) は、本剤110µg群で-1.23、FP 200µg群で-1.06であり、本剤のFPに対する非劣性が検証された (表-2)。本剤110µg群の効果発現までの日数 (プラセボと比較し、有意差が認められた最初の日までの日数) は1日であり、FP 200µg群の効果発現までの日数は2日であったことから、本剤ではFPより早い効果の発現が確認された。さらに、本剤110µg群と本剤プラセボ群の3鼻症状合計スコア平均の変化量を比較した結果、調整済み平均値の差は-1.689であり、本剤プラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた (表-3)。

表-2 3鼻症状合計スコア平均の変化量 (本剤110µg群とFP 200µg群との比較)

投与群	症例数	ベースライン (平均値 ±SD)	全投与期間 (平均値 ±SD)	変化量 (調整済み平均値 ^{注1)} ±SE)	調整済み平均値の差 (両側95%信頼区間)
本剤110µg群	147	5.8±1.33	4.4±1.73	-1.23±0.140	-0.173 (-0.51、 0.17 ^{注2)})
FP 200µg群	144	5.9±1.43	4.6±1.55	-1.06±0.142	

注1) 共変量にて調整

注2) 非劣性の同等限界値 (Δ) =0.75。両側95%信頼区間の上限が0.75未満の場合に非劣性が検証されたと判断する。

表-3 3鼻症状合計スコア平均の変化量 (本剤110µg群と本剤プラセボ群との比較)

投与群	症例数	ベースライン (平均値 ±SD)	全投与期間 (平均値 ±SD)	変化量 (調整済み平均値 ±SE)	調整済み平均値の差
本剤110µg群	147	5.8±1.33	4.4±1.73	-1.27±0.151	-1.689*
本剤プラセボ群	70	5.9±1.28	6.1±1.62	0.42±0.201	

*p<0.001 (共分散分析)

(3)視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響

海外の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において、本剤110µgを1日1回6週間投与した場合、視床下部-下垂体-副腎皮質系機能への影響は認められなかった⁴⁾。

2. 小児

(1)比較試験

国内において6歳以上15歳未満の小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 (55µg/日、1日1回) 又はプラセボを2週間投与する二重盲検比較試験を実施した。その結果、全投与期間における3鼻症状合計スコア平均の変化量 (調整済み平均値) は、本剤55µg群で-1.98、プラセボ群で-0.89、変化量の差は-1.089であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された (表-4)。

表-4 3鼻症状合計スコア平均の変化量

投与群	症例数	ベースライン (平均値 ±SD)	全投与期間 (平均値 ±SD)	変化量 (調整済み平均値 ^{注1)} ±SE)	調整済み平均値の差 (両側95%信頼区間)
本剤55µg群	131	5.0±0.94	3.1±1.53	-1.98±0.12	-1.089* (-1.41、 -0.76)
プラセボ群	130	5.2±1.06	4.2±1.55	-0.89±0.12	

注1) 共変量にて調整

*p<0.001 (共分散分析)

(2)成長への影響

海外において思春期前の小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 (110µg/日^{注1)}、1日1回) の成長に対する影響を検討することを目的とした二重盲検比較試験を実施した (投与期間: 52週間)。投与52週間における成長速度 (cm/年) のベースラインからの変化量は、本剤110µg群で-0.534、プラセボ群で-0.287、群間差 [95%信頼区間] は-

0.270 [-0.48, -0.06] であり、群間差の 95%信頼区間は、事前に規定した値 (0.5cm) の範囲内であった。

注 1) 国内で承認されている小児の用量は 55µg/日 (1 日 1 回) である。

【薬効薬理】

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは強力かつ選択的なグルココルチコイド受容体アゴニストであり、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びモメタゾンフランカルボン酸エステルと同程度の薬理活性を示す。

1. アレルギー性鼻炎抑制作用⁵⁾

ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻腔内投与により鼻症状 (くしゃみ、鼻掻き行動) を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。また、作用の持続時間は、鼻掻き行動に対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であり、くしゃみに対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも長い。

2. 好酸球浸潤抑制作用

能動感作ラットにおいて、気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

3. 抗炎症作用

ラット及びマウスの遅延型過敏症モデルにおいて、耳介塗布により抗原誘発耳介浮腫を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

【有効成分に関する理化学的知見】

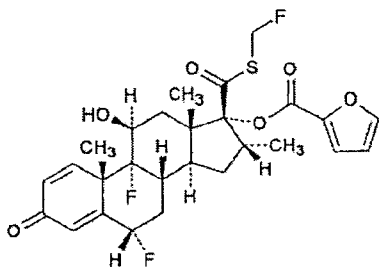
一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
(Fluticasone Furoate)

化学名：6α,9-Difluoro-17β-[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11β-hydroxy-16 α-methyl- 3-oxoandrosta-1,4-dien-17α-yl furan-2-carboxylate

分子式：C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量：538.58

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

- 1.定められた用法・用量を守るよう、患者に指示すること。
- 2.患者には添付の鼻用定量噴霧器の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- 3.本剤の使用前に容器を上下によく振ること。

【包装】

アラミスト点鼻液27.5µg 56噴霧用：6g×1

【主要文献】

- 1) Okubo K., et al. : Curr Med Res Opin, **24**, 3393-3403 (2008)
- 2) Martin BG., et al. : Allergy Asthma Proc, **28**, 216-225 (2007)
- 3) Okubo K., et al. : Allergy Asthma Proc, **30**, 84-94 (2009)

4) Patel D., et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, **100**, 490-496 (2008)

5)中野祥行ほか：薬理と治療, **36**, 1119-1122 (2008)

【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)

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4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®：登録商標

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	スミスリンローション5%
2	一般名	フェノトリン
3	申請者名	クラシエ製薬株式会社
4	成分・含量	1g 中にフェノトリン 50mg を含有するローション剤。
5	用法・用量	通常、1 週間隔で、1 回 1 本 (30g) を頸部以下 (頸部から足底まで) の皮膚に塗布し、塗布後 12 時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。
6	効能・効果	疥癬
7	備考	本剤は、ピレスロイド系の殺ダニ剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

Kracie

2014年〇月 作成

日本標準分類番号	
876429	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	

駆虫剤

スミスリン®ローション5%

Sumithrin® Lotion 5%
フェノトリンローション

貯 法：室温保存
 使用期限：製造後3年（容器に表示）
 規制区分：処方せん医薬品
 （医師等の処方せんにより使用すること）

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

【組成・性状】

販売名	スミスリン®ローション5%	
剤型	ローション剤	
有効成分	名称	フェノトリン
	含量	1g中フェノトリン50mgを含有
添加物	ミリスチン酸イソプロピル、流動パラフィン、グリセリン、ポリオキシエチレンセチルエーテル、モノステアリン酸グリセリン、ジブチルヒドロキソトルエン、パラオキシ安息香酸メチルカルボキシビニルポリマー、水酸化ナトリウム、精製水	
色調・性状	白色の乳液状製剤で特異なおいがある	

【効能・効果】

疥癬

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

(1) 疥癬については、確定診断された患者又はその患者と接触の機会があり、かつ疥癬の症状を呈する者に使用すること。
 (2) 角化型疥癬及び爪疥癬における有効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない）

【用法・用量】

通常、1週間隔で、1回1本（30g）を頸部以下（頸部から足底まで）の皮膚に塗布し、塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

(1) ヒゼンダニを確実に駆除するため、少なくとも2回の塗布を行うこと。
 (2) 2回目塗布以降は1週ごとに検鏡を含めて効果を確認し、再塗布を考慮すること。
 (3) 疥癬は多くの場合そう痒を伴うが、本剤による治

療初期に一過性に増悪することがある。

(4) ヒゼンダニの死滅後もアレルギー反応として全身のそう痒が遷延することがある。そう痒が持続しても、特徴的な皮疹の発生や感染が認められない場合には、漫然と再塗布しないこと。

(5) 小児では体表面積が小さいことから、1回塗布量を適宜減量すること。

【使用上の注意】**1. 副作用**

承認時の臨床試験での安全性評価対象症例102例中、臨床検査値の異常を含む副作用の発現は8例（7.8%）に認められた。主な副作用は皮膚炎2例（2.0%）、AST（GOT）上昇2例（2.0%）、ALT（GPT）上昇2例（2.0%）であった。（承認時）

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

種類/頻度	1%～5%未満
皮膚	皮膚炎、接触性皮膚炎、ひびあかぎれ（皮膚亀裂）、水疱、末梢性浮腫
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇
血液	血小板増加
末梢神経系	ヒリヒリ感（錯感覚）

2. 高齢者への投与

一般に高齢者は合併症を有し、もしくは他の薬剤を併用している場合が多いため、注意して使用すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕
 (2) 授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合は授乳を避けさせること。

4. 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)

5. 適用上の注意

使用部位：潰瘍、びらん面への塗布を避けること。
眼、粘膜には使用しないこと。

【薬物動態】

健康成人男性(6例)に本剤1本30gを1週間隔で2回塗布し、薬物動態を測定した。洗浄・除去までの時間(適用時間)は初回塗布時24時間、2回目塗布時は72時間とした。本剤の塗布によりフェノトリンは皮膚角質内へ移行し、角質内および体内に吸収されたフェノトリンは洗浄・除去後、適用時間にかかわらず速やかに消失することが確認された¹⁾。

1. 角質層内濃度

初回塗布後24時間時点での皮膚角質中の未変化体(cis-フェノトリン及びtrans-フェノトリン)の濃度の平均値は3.567 µg/cm²であり、洗浄後、速やかに減少した。

2. 血漿中濃度

初回塗布後、未変化体(cis-フェノトリン及びtrans-フェノトリン)の血漿中濃度はわずかに認められる程度(10ng/mL未満)で、主に代謝物である3-phenoxybenzoic acid(3-PB)として存在した。3-PBの血漿中濃度は24時間後にC_{max}(160.7±51.3ng/mL)に達し、その後は速やかに減少して168時間後には全例で定量下限値(5ng/mL)未満となった。2回目塗布後、適用時間の増加に伴いAUCの増加傾向が認められたが、初回塗布時と比べC_{max}、T_{max}には変化は認められなかった。

表 未変化体及び3-PBの血漿中の薬物動態パラメータ

	例数	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL)
初回塗布時				
cis-フェノトリン*	2	24.0, 24.0	0.6, 2.6	11, 74
trans-フェノトリン	6	14.3±19.0	2.0±2.5	50±71
3-PB	6	24.0±0.0	160.7±51.3	6807±2181
2回目塗布時				
cis-フェノトリン	5	25.6±14.3	0.9±0.5	48±56
trans-フェノトリン	6	17.5±10.3	1.7±1.4	1134±133
3-PB	6	21.3±6.5	150.7±24.3	9583±1964

平均値±標準偏差 *cis-フェノトリンは2例の測定値を記載

3. 尿中排泄

尿中には3-phenoxybenzoic acidおよび3-(4'-hydroxy)phenoxybenzoic acidとして排出され、適用時間にかかわらず塗布7日後にはほぼ消失した。

【臨床成績】

疥癬(通常疥癬)患者(102例)を対象とした非盲検非対照試験において、本剤30gを頸部以下の全身に1週間隔で2回塗布したときの本剤の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である有効率*は、92.6%(88/95例、PPS)であった²⁾。

*:ヒゼンダニ(虫体、虫卵、卵の殻、糞のいずれも)を検出できず、疥癬トンネルの新生がない場合を治癒状態と定義した上で、1週間隔で2回連続して治癒状態と判定された被験者の割合。

【薬効薬理】

フェノトリンを含むピレスロイド系化合物は、神経細胞のNa⁺チャンネルに作用し、その閉塞を遅らせることにより

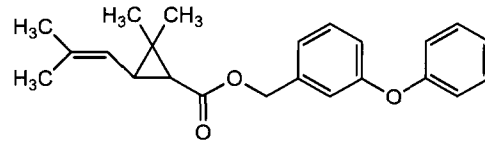
反復的な脱分極あるいは神経伝導を遮断する³⁾ことで殺虫作用を示すとされている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェノトリン

化学名：3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-2,2-ジメチル-3-(2-メチルプロパ-1-エニル)シクロプロパンカルボキシレート

化学構造式：



分子式：C₂₃H₂₆O₃

分子量：350.45

性状：微黄色～黄褐色の澄明な油状の液で、わずかに特異なおいがある。

溶解性：エタノール(99.5)、アセトンおよびヘキサンにきわめて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

スミスリン[®]ローション5% 30g×2本(ボトル)

【主要文献】

- 1) 第I相皮膚曝露試験(社内資料)
- 2) 第II/III相試験(社内資料)
- 3) Hutson DH, Roberts TR. Insecticides. New York: John Wiley & Sons Ltd; 1985. 28p.

【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。

クラシエ薬品株式会社 医薬学術部
〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20
TEL03(5446)3352 FAX03(5446)3371

【製品情報お問い合わせ先】

クラシエ薬品株式会社 お客様相談センター
〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20
TEL03(5446)3334 FAX03(5446)3374
<受付時間>10:00~17:00(土、日、祝日、弊社休業日を除く)

発売元 **クラシエ薬品株式会社**
〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20
製造販売元 **クラシエ製薬株式会社**
〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

(新聞発表用)

1	販 売 名	ポテリジオ点滴静注 20mg
2	一 般 名	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル (5mL) 中 モガムリズマブ (遺伝子組換え) 20mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回量 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。
6	効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫</u> <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は、ヒト化抗 CCR4 抗体の抗悪性腫瘍剤である。

※※20●●年●月改訂(効能追加、下線部分)(第3版)

※2012年12月改訂

貯 法: 遮光下、2~8℃に保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗 CCR4^{注2)}モノクローナル抗体生物由来製品、劇薬、
処方せん医薬品^{注1)}

ポテリジオ®点滴静注 20mg

POTELIGEO® Injection

モガムリズマブ(遺伝子組換え)製剤

承認番号	22400AMX00660
薬価収載	2012年5月
販売開始	2012年5月
効能追加	20●●年●月
国際誕生	2012年3月

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

※※

注2) CCR4: CC chemokine receptor 4(CCケモカイン受容体4)

【警告】

- 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 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)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。(「重大な副作用」の項参照)
 - 重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
 - 皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		ポテリジオ点滴静注 20 mg	
成分・含量 (1 バイアル 5 mL 中)	有効成分	モガムリズマブ(遺伝子組換え)	20 mg
	添加物	グリシン	112.5 mg
		ポリソルベート80	1 mg
		塩酸	(適量)
		水酸化ナトリウム	(適量)
		クエン酸水和物	
色・性状	無色澄明の注射液		
pH	pH 5.2~5.8		
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)		

本剤の有効成分モガムリズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

※※【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。
再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫	
再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫	

※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- CCR4 抗原は、フローサイトメトリー(FCM)又は免疫組織化学染色(IHC)法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること(【臨床成績】の項参照)。
- 再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)又は皮膚 T 細胞性リンパ腫(CTCL)の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤投与時にあらわれることがある Infusion reaction(発熱、悪寒、頻脈等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。
- 患者の状態を十分に観察し、Infusion reactionを認められた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後に Infusion reaction が再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。
- 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び

安全性は確立していない。

4. 注射液の調製方法及び点滴時間

本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL～250mLの日局生理食塩液に添加し、2時間かけて点滴静注する(「適用上の注意」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症を合併している患者[好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)
- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)
- (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者[肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。](「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与は、重度の **Infusion reaction**(発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等)に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。**Infusion reaction**は初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投与時にも **Infusion reaction**があらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)

- ※※ (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の **Infusion reaction** があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 本剤の投与により、**B型肝炎ウイルス**の増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前に **B型肝炎ウイルス**感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤投与開始前に **HBs**抗原陰性かつ **HBc**抗体陽性患者において、**B型肝炎ウイルス**の増殖により肝炎に至った症例が報告されている。(「重大な副作用」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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	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。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種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。	

※※4. 副作用

国内の臨床試験(第I相臨床試験1試験、第II相臨床試験2試験)の安全性評価対象80例中、79例(98.8%)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(10.0%以上)は、リンパ球減少 71例(88.8%)、**Infusion reaction** 47例(58.8%)、発熱 45例(56.3%)、白血球減少 45例(56.3%)、好中球減少 38例(47.5%)、血小板減少 37例(46.3%)、悪寒 26例(32.5%)、**ALT(GPT)**上昇 25例(31.3%)、**AST(GOT)**上昇 21例(26.3%)、**Al-P**上昇 19例(23.8%)、発疹 19例(23.8%)、**LDH**上昇 14例(17.5%)、頻脈 13例(16.3%)、悪心 11例(13.8%)、血中アルブミン減少 10例(12.5%)、ヘモグロビン減少 10例(12.5%)、血圧上昇 9例(11.3%)、血中リン減少 9例(11.3%)、低酸素血症 9例(11.3%)、そう痒症 9例(11.3%)、鼻咽喉炎 8例(10.0%)、低アルブミン血症 8例(10.0%)であった。[**CCR4 陽性 PTCL**、**CCR4 陽性 CTCL** 効能追加承認時]

(1) 重大な副作用*

- 1) **Infusion reaction**(58.8%)：発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の **Infusion reaction** を認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。
- ※ 2) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症(**Toxic Epidermal Necrolysis: TEN**) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(**Stevens-Johnson 症候群**) (1.3%)、発疹(6.3%)、丘疹性皮膚疹(1.3%)、紅斑性皮膚疹(1.3%)等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症(13.8%)：細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **B型肝炎ウイルス**による劇症肝炎(頻度不明)、肝炎(1.3%)：**B型肝炎ウイルス**の増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 腫瘍崩壊症候群(1.3%)：本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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は直ちに投与を中断し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 6) 重度の血液毒性：リンパ球減少(71.3%)、白血球減少(18.8%)、好中球減少(18.8%)、血小板減少(7.5%)、発熱性好中球減少症(2.5%)及びヘモグロビン減少(1.3%)があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 肝機能障害：**ALT(GPT)**上昇(31.3%)、**AST(GOT)**上昇(26.3%)、**Al-P**上昇(23.8%)、**LDH**上昇(17.5%)、**γ-GTP**上昇(6.3%)、高ビリルビン血症(3.8%)及び肝機能異常(2.5%)等を伴う肝機能障害

があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。

- 8) 間質性肺疾患:肺臓炎(1.3%)、間質性肺炎(頻度不明)等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本剤の投与を中止し、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。
- 9) 高血糖(2.5%):高血糖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) その他の副作用*

	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	感覚鈍麻、不眠症
血液			ヘマトクリット減少、赤血球減少、好酸球百分率増加
循環器	血圧上昇、頻脈	血圧低下、左室機能不全、潮紅、ほてり	洞性頻脈、心室性期外収縮、心電図QT延長、心拍数増加
呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水、喘鳴、鼻閉、口腔咽頭痛
消化器	悪心	嘔吐、便秘	口内炎、下痢
泌尿器		クレアチニン上昇、蛋白尿	尿中ウロビリノーゲン増加、血中尿素増加、腹痛、尿中血陽性
皮膚	そう痒症		湿疹、多汗症
筋・骨格系			関節痛、頸部痛
感染症	鼻咽頭炎		
代謝	低アルブミン血症、電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム)、低リン酸血症	高尿酸血症	尿中ブドウ糖陽性、総蛋白減少
その他	発熱、悪寒	倦怠感、食欲減退、疲労、体重増加、浮腫	体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

*国内の臨床試験(第I相臨床試験1試験、第II相臨床試験2試験)で認められた副作用を集計

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) 本剤の妊娠中の投与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投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。[本剤を用いた動物実験(サル)において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胎・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に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(使用経験がない)。

8. 過量投与

臨床試験では1回1 mg/kgを超える用量での使用経験がない。

9. 適用上の注意

- (1) 調製時
- バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。
 - ※ 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液 200 mL~250mL に添加する。
 - 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
 - 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
 - 他の薬剤との混注はしないこと。
- (2) 投与経路
- 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与时
- 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
 - 本剤は、2時間かけて点滴静注すること。

10. その他の注意

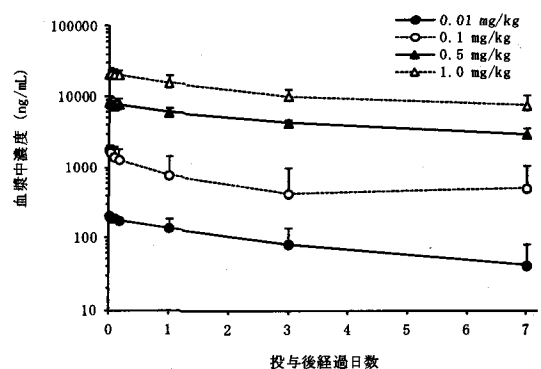
海外臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。

※【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

CCR4 陽性 ATL 日本人患者、CCR4 陽性 PTCL 日本人患者又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者に本剤 0.01~1 mg/kg を単回投与したとき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る。



単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数 n=2~6)

単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

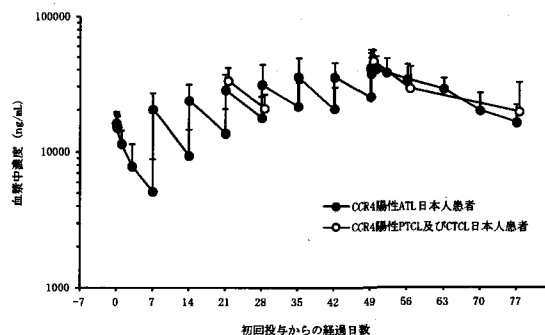
対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7 days} (µg·h/mL)
CCR4 陽性 ATL 日本人患者	0.01(n=3)	206.0 ±23.1	41.0 ±39.0	14.9 ±7.7
	又は 0.1(n=4)	1831.7 ±334.1	254.9 ±447.4	87.6 ±93.7
CCR4 陽性 PTCL 日本人患者	0.5(n=3)	8353.2 ±1993.4	2985.0 ±605.8	761.9 ±130.8
	又は 1(n=6)	21758.0 ±3495.4	7544.2 ±3008.8	1901.2 ±466.6

平均値±標準偏差

*本剤の承認用量は1回1 mg/kgである(【用法・用量】の項参照)。

(2) 反復投与^{2,3)}

CCR4陽性ATL日本人患者、CCR4陽性PTCL日本人患者又はCCR4陽性CTCL日本人患者に本剤1 mg/kgを1週間間隔で8回反復静脈内投与したとき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る。



1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数 n=3~27)

1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7 days} (µg h/mL)	t _{1/2} (h)
CCR4陽性ATL 日本人患者	1 (n=5)	42943.2 ±14239.5	33638.3 ±10572.2 ^{a)}	6297.4 ±1812.5 ^{a)}	422 ±147
CCR4陽性PTCL 日本人患者 又は CCR4陽性CTCL 日本人患者	1 (n=9)	45940.7 ±9251.2	29017.4 ±13328.6	=	=

平均値±標準偏差
a) n=4

2. 分布¹⁾

CCR4陽性ATL日本人患者、CCR4陽性PTCL日本人患者又はCCR4陽性CTCL日本人患者に本剤0.01~1 mg/kgを1週間間隔で4回反復静脈内投与したときの分布容積は102.7~115.8 mL/kgであり、おおむね血液容量に相当した。

(参考) 動物実験の結果

分布²⁾

¹²⁵I 標識したモガムリズマブを雄性カニクイザルに単回静脈内投与したところ、血漿と血液を除く組織への放射能の分布量は最大で投与量の4.86%であり、血漿中濃度に対する組織中濃度比は最大で0.26(脾臓)であった。

※※【臨床成績】

再発・再燃ATLを対象とした第II相臨床試験²⁾

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(LDH高値、BUN高値及びアルブミン低値)を有する慢性型のCCR4陽性*の再発・再燃ATL日本人患者27例を対象に、本剤1 mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象26例を対象とした奏効率は50.0%(95%信頼区間:29.9~70.1%)であった。26例の内訳は、急性型14例、リンパ腫型6例、予後不良因子を有する慢性型6例であり、病型別での奏効率は、急性型42.9%(6/14例)、リンパ腫型33.3%(2/6例)、予後不良因子を有する慢性型83.3%(5/6例)であった。

対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	部分寛解	奏効被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
26	8	0	5	13	50.0% (29.9~70.1%)

第II相臨床試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再燃した1例に本剤が再投与され、部分寛解を認めた。また、副作用は、Infusion reaction、リンパ球減少、白血球減少、頻脈、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、発熱及び体重増加であった。

なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外した。

*: CCR4抗原検査はFCM又はIHC法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

再発・再燃PTCL及びCTCLを対象とした第II相臨床試験³⁾

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除くCCR4陽性*の再発・再燃PTCL日本人患者29例及びCTCL日本人患者8例(合計37例)を対象に、本剤1 mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象37例を対象とした奏効率は35.1%(95%信頼区間:20.2~52.5%)であった。

対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	部分寛解	奏効被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
合計: 37	4	1	8	13	35.1% (20.2~52.5%)
PTCL: 29	4	1	5	10	34.5% (17.9~54.3%)
未梢性T細胞リンパ腫 非特定期型: 16	1	0	2	3	18.8%
血管免疫芽球形T細胞リンパ腫: 12	3	0	3	6	50.0%
未分化大細胞型リンパ腫、未分化リンパ腫 リン酸化酵素陰性: 1	0	1	0	1	100.0%
CTCL: 8	0	0	3	3	37.5% (8.5~75.5%)
菌状糸肉腫: 7	0	0	2	2	28.6%
皮膚原発CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症: 1	0	0	1	1	100.0%

第II相臨床試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再発又は再燃した6例に本剤が再投与された。6例のうち3例(PTCL2例及びCTCL1例)は再投与を含め治療を完了し、うち2例に部分寛解を認めた。また、副作用は、リンパ球減少及び丘疹性皮疹(各2例)、Al-P上昇、そう痒症、電解質異常(カリウム)、多汗症、白血球減少、好中球減少、紅斑性皮疹及び血小板減少(各1例)であった。なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外としたが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は2例(いずれもPTCL)であった。

*: CCR4抗原検査は原則としてIHC法により実施し、セザリ-症候群で末梢血に異常リンパ球が多い場合はFCM法による検査も可能としていた。本試験ではセザリ-症候群の患者は登録されなかったため、FCM法による検査の経験はない。

※※【薬効薬理】

1. 作用機序^{5,6)}

モガムリズマブは、主に抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を介して、CCR4陽性細胞を傷害すると考えられる。

2. 抗腫瘍作用

(1) in vitro試験^{5,6)}

1)モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株(TL-Om1、ATN-1及びATL102)及びCTCL由来細胞株(HH及びHut78)(ターゲット細胞)に対して、ヒト末梢血単核細胞(エフェクター細胞)存在下でADCC活性を示した。

2)モガムリズマブは、ATL患者由来のCD3陽性細胞*(ターゲット細胞)に対して、同一患者由来のCD3陰性細胞(autologousなエフェクター細胞)存在下でADCC活性を示した。更に、モガムリズマブは、PTCL-NOS患者由来のCD3陽性*(ターゲット細胞)に対して、健康成人由来のCD3陰性細胞(allogeneicなエフェクター細胞)存在下でADCC活性を示した。

*: CCR4陽性細胞を含む。

(2) *in vivo* 試験²⁾

モガムリズマブは、CCR4 陽性のヒト ATL 由来細胞株 (TL-Om1) 及び CTCL 由来細胞株 (HH) を皮下移植した重症複合免疫不全マウスモデル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 : モガムリズマブ (遺伝子組換え)
Mogamulizumab (Genetical Recombination)
分子量 : 約 149,000
本質 : ヒト CC ケモカイン受容体 4 に対する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 449 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子で構成される糖タンパク質である。

【承認条件】

○再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

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

【包装】

ボテリジオ点滴静注 20 mg:1 バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

<文献請求 No.>

- 1) 社内資料: 国内第 I 相臨床試験の薬物動態
- 2) Ishida T, et al: J Clin Oncol., 30, 837 (2012)
- 3) 社内資料: CCR4 陽性の国内再発・再燃 PTCL・CTCL 第 II 相臨床試験
- 4) 社内資料: 薬物動態試験 (分布: カニクイザル組織分布試験)
- 5) 社内資料: 薬理試験 (抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 試験)
- 6) Ishii T, et al: Clin Cancer Res., 16, 1520 (2010)
- 7) 社内資料: 薬理試験 (抗腫瘍効果試験)

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03(3282)0069
FAX 03(3282)0102
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-6-1

(新聞発表用)

1	販売名	レスピア静注・経口液 60mg
2	一般名	無水カフェイン
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル (3 mL) 中、無水カフェインを 30 mg (カフェインクエン酸塩として 60 mg) 含有する。
5	用法・用量	初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として 20 mg/kg (本剤 1 mL/kg) を 30 分かけて静脈内投与する。 維持投与：初回投与から 24 時間後以降に、通常、カフェインクエン酸塩として 5 mg/kg (本剤 0.25 mL/kg) を 1 日 1 回、10 分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10 mg/kg (本剤 0.5 mL/kg) まで増量できる。
6	効能・効果	早産・低出生体重児における原発性無呼吸 (未熟児無呼吸発作)
7	備考	本剤は、無水カフェインを有効成分とする注射剤・経口液剤であり、投与方法は、静脈内投与又は経口投与のいずれも選択可能な薬剤である。 希少疾病用医薬品

未熟児無呼吸発作治療剤

日本標準商品分類番号
87225X処方せん医薬品^㉔レスピア[®] 静注・経口液 60mgRespia[®] Injection or oral solution 60mg

(カフェインクエン酸塩注射液・経口液)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年12月

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又はメチルキサンチン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患児
2. 壊死性腸炎又はその疑いのある患児〔壊死性腸炎が悪化又は発症するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	レスピア静注・経口液 60mg	
成分・含量 ^{注1}	無水カフェイン	30.0mg (カフェインクエン酸塩として 60mg)
添加物 ^{注1}	クエン酸水和物	15.0mg
	クエン酸ナトリウム水和物	24.9mg
性状	無色澄明の注射液剤・経口液剤	
pH	4.2～5.2	
浸透圧比	0.5 (生理食塩液に対する比)	

注1：1バイアル(3mL)中

【効能・効果】

早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は、原発性無呼吸に対する治療薬であるので、本剤投与前に二次性無呼吸の除外診断を行うこと。二次性無呼吸を呈する患児には、原疾患に応じ適切な処置を行うこと。

【用法・用量】

初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として 20mg/kg (本剤 1mL/kg) を 30 分かけて静脈内投与する。
維持投与：初回投与から 24 時間後以降に、通常、カフェインクエン酸塩として 5mg/kg (本剤 0.25mL/kg) を 1 日 1 回、10 分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg (本剤 0.5mL/kg) まで増量できる。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

早産・低出生体重児では、カフェインのクリアランスは、体重、生後日齢により影響することが報告されているので、臨床症状に応じて投与量を調節することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 心血管系疾患のある患児〔心拍数及び心拍出量が増加し症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (2) 肝機能又は腎機能障害のある患児〔安全性は確立していない。〕
 - (3) 出産前にカフェインを日常的又は大量に摂取している母親及びメチルキサンチン系薬剤(テオフィリン

ン、アミノフィリン、カフェイン) を投与されている母親から生まれた患児〔カフェインを含むメチルキサンチン系薬剤は胎盤を通過し、胎児に移行する。〕

- (4) メチルキサンチン系薬剤(テオフィリン、アミノフィリン、カフェイン) を投与されている授乳婦から授乳されている患児〔カフェインを含むメチルキサンチン系薬剤は乳汁に移行する。〕
- (5) 痙攣、てんかん様症状等を合併している患児〔カフェインの過量投与時に痙攣等があらわれたとの報告がある。「過量投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤以外のメチルキサンチン系薬剤との同時投与を避けること。〔カフェイン及び他のメチルキサンチン系薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。「相互作用」の項参照〕
- (2) メチルキサンチン系薬剤から本剤の治療への切り替えにより、メチルキサンチン系薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるので注意すること。〔「相互作用」の項参照〕
- (3) 外国で血中カフェイン濃度が 50mg/L を超えると重篤な副作用が発現したという報告がある。副作用の発現が疑われる場合、慎重投与に該当する患者に投与する場合等には、血中カフェイン濃度の測定を考慮すること。〔「慎重投与」の項参照〕

3. 相互作用

早産・低出生体重児では、肝薬物代謝酵素系が未発達のため、カフェインの大部分は未変化体で排泄される。しかし、生後、肝薬物代謝酵素系が急速に発達するため、肝薬物代謝酵素に影響を与える薬剤との併用においては、相互作用が生じるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕

以下に、主に小児・成人で報告されているカフェインの相互作用を示すので、他剤による治療中に本剤を併用する場合、あるいは本剤による治療中に他の薬剤を併用する場合には、患児の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

(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
他のメチルキサンチン系薬剤 テオフィリン アミノフィリン水和物	カフェイン及びテオフィリンのクリアランスを減少させ、血中濃度を増加させる。	カフェインと他のメチルキサンチン系薬剤(テオフィリン等)との間に相互変換が生じる。
交感神経刺激剤 (β刺激剤) イソプレナリン塩酸塩 クレンブテロール塩	低カリウム血症、心・血管症状(頻脈、不整脈等)等のβ刺激剤の副作用症状を増強させることがあ	心刺激作用をももに有しており、β刺激剤の作用を増強するためと考えられる。

酸塩 ソプロテロール塩酸塩 テルブタリン硫酸塩 ブロカテロール塩酸塩水和物等	る。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
抗真菌剤 フルコナゾール ケトコナゾール テルビナフィン塩酸塩 H ₂ -受容体拮抗剤 シメチジン キノロン系抗菌剤 ノフロキサシン シプロフロキサシン塩酸塩 オフロキサシン等	カフェインの血中濃度が増加し、副作用が発現するおそれがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	これらの薬剤は、肝薬物代謝酵素 CYP1A2 を阻害し、カフェインのクリアランスを減少させる。
エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン デフェラシロクス		これらの薬剤は、肝薬物代謝酵素を阻害し、カフェインのクリアランスを減少させる。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩		カフェインの血中濃度の上昇による考えられる。
ザフィルルカスト	カフェインの血中濃度が増加し、副作用が発現するおそれがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 また、ザフィルルカストの血中濃度を低下させることがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、カフェインのクリアランスが低下するため、カフェインの血中濃度が上昇すると考えられる。 ザフィルルカストの血中濃度低下についての機序は不明である。
グレープフルーツジュース ナリンゲニン	カフェインの血中濃度が増加し、カフェインの作用が増強されるおそれがある。	これらの食品等は、肝薬物代謝酵素 CYP1A2 を阻害し、カフェインのクリアランスを減少させる。
リファンピシム フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール	カフェインの効果が減弱することがある。 カフェイン血中濃度が低下するので、適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素の誘導により、カフェインのクリアランスが増加するため、カフェインの血中濃度が低下すると考えられる。
解熱鎮痛消炎剤 ケトプロフェン	ケトプロフェンの血中濃度が増加する。 尿量が減少する。	ケトプロフェンの溶解度を上昇させ、吸収を亢進する。
アセトアミノフェン	これらの薬剤のクリアランスを減少する。 鎮痛作用等を増強することがある。	不明
アスピリン		胃酸分泌を亢進することにより、アスピリンの吸収を増加させることが推察される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム ロラゼパム	ベンゾジアゼピン系薬剤の血中濃度が減少することがある。	不明

鉄剤	鉄の吸収を減少する。	カフェインによる胃酸分泌亢進によるものと推察される。
----	------------	----------------------------

4. 副作用

原発性無呼吸の早産児を対象とした国内第Ⅲ相試験において安全性を評価した 23 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は 2 例（8.7%）で、副作用は、胃出血 1 例（4.3%）及び高血圧 1 例（4.3%）であった。（承認時）

外国第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検試験）では、63 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は 10 例（15.9%）で、副作用は、壊死性腸炎、胃残渣の増加が各 2 例（3.2%）、貧血、低ナトリウム血症、頻脈、肺水腫、胃食道逆流、注射部位反応、注射部位炎症、薬物濃度増加が各 1 例（1.6%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

壊死性腸炎（2.3%）：本剤の投与により、壊死性腸炎が発現するおそれがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が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。

分類	頻度 1～5%未満	頻度不明 ^{注2}
過敏症		発疹、蕁麻疹、紅斑、薬疹
精神・神経		神経過敏（興奮、不機嫌、いらいら感）、振戦、筋攣縮、落ち着きのなさ
呼吸器	肺水腫	頻呼吸
循環器	高血圧、頻脈	心拍数増加、心拍出量増加
消化器	胃出血、胃食道逆流、胃残渣の増加	嘔吐、下痢、便秘
泌尿器		尿量増加
代謝異常		CK（CPK）の上昇、低血糖、高血糖
血液	貧血	ヘモグロビン減少
その他	注射部位反応、注射部位炎症、低ナトリウム血症	尿中ナトリウム増加、尿中カルシウム増加

注2：外国の添付文書に記載のある副作用については頻度不明とした。

5. 小児等への投与

在胎週数 28 週未満（投与時）の早産児に対する有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

6. 過量投与

外国で血中カフェイン濃度が 50mg/L を超えると重篤な副作用が発現したという報告がある。

症状：高度の筋攣縮、高度の易刺激性、振戦、弓なり緊張、痙攣、頻呼吸、頻脈、循環不全、代謝異常等が発現しやすくなる。カフェイン過量投与の 1 例は頭蓋内出血を合併し、長期にわたる神経系の後遺症が報告されている。早産児でのカフェイン過量投与による死亡は報告されていない。

処置：過量投与時には、血中カフェイン濃度のモニタリング、対症療法等の処置を行うこと。カフェイン濃度は交換輸血後に低下することが示されている。痙攣が発現した場合には、抗痙攣薬（ジアゼパム又はペントバルビ

タールナトリウム、フェノバルビタール等)の使用を考慮すること。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

静脈内投与又は経口投与すること。

なお、静脈内以外の注射経路(筋肉内、皮下、皮内、髄腔内、腹腔内等)に投与しないこと。

(2) 調製方法

- 1) 開封後はできるだけ速やかに使用する。使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。〔本剤は保存剤を含有していない。〕
- 2) 本剤は必要に応じ、使用直前に注射用水、生理食塩液、ブドウ糖注射液等で、適宜希釈すること。
- 3) 本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。
フロセミド注射液、注射用ピペラシリンナトリウム、注射用バンコマイシン塩酸塩
- 4) 使用時に変色あるいは混濁を生じている場合には使用しないこと。

8. その他の注意

胎児期若しくは新生児期にカフェインを投与されたラットでは、行動異常が認められ、その影響は成熟期まで持続することが報告されている。

【薬物動態】

1. 吸収

原発性無呼吸の日本人早産児 23 例〔在胎週数(週)31.4±1.7、出生時体重(kg)1.5±0.4(いずれも平均値±標準偏差)〕に本剤20mg/kgを静脈内投与し、24時間後から維持投与として5~10mg/kg/日を静脈内又は経口投与した時の血中未変化体濃度は、7.2~29.9 mg/Lであり、薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

C _{max} (mg/L)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	V _d (L)
12.41 ±2.26	133.1 ±27.4	0.0062 ±0.0018	1.153 ±0.302

・母集団薬物動態解析により得られたモデル式より、ベイズ推定により算出

・C_{max}は、20 mg/kg 単回投与時の推定値

早産児に本剤を経口投与したときの、最高血中濃度到達時間は、30分~2時間であり、速やかに吸収される²⁾。

早産児の経口投与時のバイオアベイラビリティは、約100%と報告があり³⁾、国内外の臨床試験成績^{1,4)}を用い推定した経口投与時の結果も同様(バイオアベイラビリティ:90%[90%信頼区間:78~101%])であった。

2. 分布

早産・低出生体重児における報告は確認できていないものの、成人では、カフェインは速やかに吸収された後、全身に分布し⁵⁾、血漿タンパク質結合率は、約35%と報告されている⁶⁾。
早産児の脳脊髄液にも、血中濃度とほぼ同様に分布する^{7~9)}。

3. 代謝

カフェインの代謝は、成人では、肝薬物代謝酵素のCYP1A2、CYP2E1、CYP3A4等により行われるが、主としてCYP1A2により代謝され、テオフィリン、テオブロミン、パラキサンチン等に代謝される。
早産児におけるこれらの肝薬物代謝酵素は未発達であり、本剤20mg/kgを静脈内投与し、24時間後から維持投与として5~10mg/kg/日を静脈内又は経口投与した時、これらの代謝物の血中濃度のほとんどは、定量下限値(0.5mg/L)未満であった¹⁾。しかしながら、カフェインの代謝は、生後、急速に発達し、生後7~9ヵ月で成人とほぼ同様になる。これに伴い、早産児における消失半減期(約100時間)は、生後29週以降では成人の値(2.5~4.5時間)近くに短縮する¹⁰⁾。

4. 排泄

早産児においては、主排泄経路は腎臓であり、大部分が未変化体として尿中に排泄される¹¹⁾。

【臨床成績】

原発性無呼吸の日本人早産児 23 例を対象にした非盲検試験において、本剤20mg/kgを静脈内投与し、24時間後から維持投与として5~10mg/kg/日を静脈内又は経口投与した時、24時間の無呼吸発作抑制率(無呼吸発作回数が初回投与開始前24時間から50%以上減少した患児の割合)は、投与1日目及び2日目とも60.9%であり、3~10日目において43.5~56.5%の範囲内であった¹⁾。

【薬効薬理】

1. カフェインは新生児ウサギ、ヒツジ、早産児ヒヒ及び成熟サル(self)の自発呼吸に対し呼吸機能改善作用を示した^{12~15)}。
2. カフェインは新生児ブタ、ラット及び成熟サル(self)の低酸素負荷モデルにおいて呼吸機能改善作用を示した^{16~18)}。
3. カフェインの呼吸促進作用は、直接的な延髄呼吸中枢興奮作用、間接的なHering-Breuer呼吸誘発反射増強作用及び末梢化学受容体増強作用(血中の酸素濃度、二酸化炭素濃度及びpHに反応する作用)等に基づいていると考えられる^{12,14)}。
4. カフェインの呼吸促進作用機序としては、アデノシン受容体結合阻害作用及びホスホジエステラーゼ阻害作用などが考えられている^{15,19)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

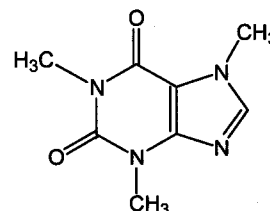
一般名: 無水カフェイン (Anhydrous Caffeine)

化学名: 1,3,7-Trimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione

分子式: C₈H₁₀N₄O₂

分子量: 194.19

構造式:



性状: 白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくい。

融点: 235~238℃

【包装】

レスピア静注・経口液 60mg:10 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第Ⅲ相試験
- 2) Aranda JV, et al.: J Pediatr. 1979; 94(4): 663-668
- 3) Charles BG, et al.: Ther Drug Monit. 2008; 30(6): 709-716
- 4) 社内資料：米国 Study OPR-001
- 5) Arnaud MJ.: Prog Drug Res. 1987; 31: 273-313
- 6) Blanchard J.: J Pharm Sci. 1982; 71(12): 1415-1418
- 7) Turmen T, et al.: J Pediatr. 1979; 95(4): 644-646
- 8) Somani SM, et al.: J Pediatr. 1980; 96(6): 1091-1093
- 9) 川瀬淳, 他.: 日本新生児学会雑誌. 1983; 19(3): 422-426
- 10) Le Guennec JC, et al.: Pediatrics 1985; 76(5): 834-840
- 11) De Carolis MP, et al.: Dev Pharmacol Ther. 1991; 16: 117-122
- 12) Trippenbach T, et al.: Respir Physiol. 1980; 40: 211-225
- 13) Yoder B, et al.: Acta Paediatr. 2005; 94: 92-98
- 14) Blanchard PW, et al.: J Appl Physiol. 1986; 61: 133-137
- 15) Howell LL, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1990; 254(3): 786-791
- 16) Lopes JM, et al.: Pediatr Pulmonal. 1994; 17: 50-55
- 17) Howell LL.: J Pharmacol Exp Ther. 1993; 265(2): 971-978
- 18) Julien CA, et al.: Pediatr Res. 2010; 68(2): 105-111
- 19) Ukena D, et al.: Biochem Pharmacol. 1993; 45(4): 847-851

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10
TEL: 03-5651-1329

製造販売元 **ノーベルファーマ株式会社**
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

®: ノーベルファーマ株式会社 登録商標

生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

1 制度の概要

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

2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会において承認の可否等について御審議いただいた、「新型インフルエンザ（H5N1）の予防」を効能・効果とする「沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）」及び「乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）」について、併せてこれらのワクチン製剤の品質確保の観点から、当該ワクチン製剤に係る基準を生物学的製剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部に沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）及び乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）の基準を追加する改正を行うもの。

具体的な改正の内容は、別紙のとおり。

沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)

1 本質及び性状

本剤は、不活化したインフルエンザウイルス (H5N1 株) (以下「ウイルス」という。) を含む液にアルミニウム塩を加えて、不溶性とした液剤である。振り混ぜるとき均等に白濁する。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 ウイルス・シードロット

別に定めるウイルス株を用いる。その株を用いてシードロットを作製する。ただし、定められた条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 2 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められた株化細胞を用いてセル・バンクを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養に使用する培地は、血清、抗生物質その他人体に高度のアレルギーを起こすおそれのある成分を用いてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、セル・バンクから行い、継代数が所定の継代数を超えてはならない。培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ウイルス培養上清

培養細胞にウイルス・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させ、ウイルス培養上清を得る。

ウイルス培養上清について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 ろ過、不活化及び精製

ウイルス培養上清をろ過し、適切な条件で不活化処理し、精製濃縮したものを原液とする。安定性を保持するためにホルマリン又はこれと同等な作用を有する物質を加えることができる。

原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、アルミニウム塩を加え、最終バルクを作る。適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞の一部を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時にモルモット赤血球を添加するとき、赤血球吸着を認めてはならない。

3. 2 ウイルス培養上清の試験

3. 2. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 2 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ否定試験を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 3 原液の試験

3. 3. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 3. 2 力価試験

一元放射免疫拡散試験又は HA 含量試験を行う。

3. 3. 2. 1 一元放射免疫拡散試験

標準抗原及び参照抗インフルエンザ HA 抗血清を用いて HA の含量（相当値）を測定する。

3. 3. 2. 1. 1 材料

検体、標準インフルエンザ HA 抗原（一元放射免疫拡散試験用）（以下「標準抗原」という。）及び本剤に含まれるウイルス株に対応する特定量の参照抗インフルエンザ HA 抗血清を含むアガロースゲル（以下「SRD プレート」という。）を用いる。

3. 3. 2. 1. 2 試験

検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う。0.05w/v%アジ化ナトリウム加 Dulbecco リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.4）を用いて、検体及び標準抗原についてそれぞれ適当な希釈列を作り、SRD プレート上に調製されたウエルに適当な一定量ずつ分注して SRD プレートが乾燥しないように湿った容器中に 20～25℃で 18 時間以上置く。次いで、SRD プレートを水洗し、乾燥させた後染色処理をし、染色された拡散円の直径を測定する。

3. 3. 2. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中の HA の含量（相当値）を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2. 2 HA 含量試験

一元放射免疫拡散試験法の標準抗原又は参照インフルエンザ HA 抗血清が利用できない場合に行う。

3. 3. 2. 2. 1 試験

一般試験法のたん白質定量法により求めたたん白質含量に別に定める方法により求めた HA 含有率を乗じることにより HA の含量（相当値）を求める。

3. 3. 2. 2. 2 判定

3. 3. 2. 2. 1 で求めた HA の含量（相当値）は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 不活化試験

検体を製造に用いる細胞に接種し、適当量の培地を加えて 3 日間以上培養する。次いで培養上清を集め、これを 1 代目試料とする。1 代目試料を細胞に接種し、適当量の培地を加えて 3 日間以上培養した後、培養上清を集め、これを 2 代目試料とする。2 代目試料について更に 1 回同様の操作を行い、得られた試料を 3 代目試料とする。

3代目試料に赤血球を添加するとき、赤血球凝集を認めてはならない。なお、本試験には、同等の感受性のある他の適当な培養細胞を用いることができる。

3. 3. 4 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 発熱試験

検体を生理食塩液にて希釈し、1mL中のたん白質含量を最終バルク1mL中のたん白質含量の1/2以上としたものを試料とする。動物の体重1kgにつき1mLを接種して、一般試験法の発熱試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 3. 6 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 4. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法を準用して試験するとき、1mL中240 μ g以下でなければならない。

3. 4. 3 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 チメロサール含量試験

保存剤としてチメロサールを用いる場合は、一般試験法のチメロサール定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

3. 4. 5 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

3. 4. 6 アルミニウム含量試験

一般試験法のアルミニウム定量法又はこれと同等の方法により試験するとき、アルミニウム含量は1mL中0.5mg以下でなければならない。

3. 4. 7 異常毒性否定試験

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

3. 4. 8 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、15.0EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 9 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、遮光して、10 $^{\circ}$ C以下に凍結を避けて保存する。

有効期間は、承認された期間とする。

乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)

1 本質及び性状

本剤は、不活化したインフルエンザウイルス (H5N1 株) (以下「ウイルス」という。) のヘムアグルチニン (以下「HA」という。) を含む抗原製剤 (澄明又はわずかに白濁した液剤) に、免疫補助剤である専用混和液 (白色～淡黄白色の乳濁液) を混和させた白色の均質な乳濁剤である。

2 製法

2. 1 抗原製剤

2. 1. 1 原材料

2. 1. 1. 1 ウイルス・シードロット

別に定めるウイルス株を用いる。その株を用いてシードロットを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 1. 2 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められた細胞株を用いてセル・バンクを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 1. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養に使用する培地には、適当な細胞増殖因子、0.002w/v% 以下のフェノールレッド及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリン及び他のβ-ラクタム系抗生物質を加えてはならない。

2. 1. 2 原液

2. 1. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、セル・バンクから行い、継代数が所定の継代数を超えてはならない。培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 1. 2. 2 ウイルス浮遊液

培養細胞にウイルス・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させたものをウイルス浮遊液とする。

ウイルス浮遊液について、3. 2の試験を行う。

2. 1. 2. 3 不活化及び精製

ウイルス浮遊液を適当な方法で不活化及び精製したものを原液とする。

原液について、3. 3の試験を行う。

2. 1. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、最終バルクを作る。適当な保存剤及び安定剤等を用いることができる。

2. 2 専用混和液

スクワレン及びトコフェロールと緩衝液を混合した乳濁液を乳剤バルクとし、乳剤バルクを集めて専用混和液の最終バルクとする。

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞 500mL 以上に相当する量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時に、モルモット又はニワトリ血球を添加するとき、血球吸着を認めてはならない。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

一般試験法の無菌試験法及びマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、それぞれに適合しなければならない。

3. 3 原液の試験

3. 3. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 3. 2 不活化試験

発育鶏卵を用いた不活化試験又は培養細胞を用いた不活化試験を行う。

3. 3. 2. 1 発育鶏卵を用いた不活化試験

10~12 日齢の発育鶏卵 6 個以上を用い、1 個当たり検体 0.2mL を尿膜腔内に注射して $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に 3 日間置いた後、それぞれの卵の尿膜腔液を集め、これを試料として再び同様に操作する。

試料を注射した卵の尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。ただし、陽性の卵のある場合には、その尿膜腔液を等量ずつ混合し、その 0.2mL ずつを卵 6 個以上の尿膜腔内に注射して $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に 3 日間置いた後、その尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。

3. 3. 2. 2 培養細胞を用いた不活化試験

検体を製造に用いる細胞に接種し、7 日間培養する。この培養上清を集め、これを 1 代目試料とする。1 代目試料を細胞に接種し、7 日間培養した後、培養上清を集め、これを 2 代目試料とする。

これらの試料について赤血球凝集試験を行うとき、2 代目試料の赤血球凝集価は、1 代目試料と比較して、増加してはならない。なお、本試験には、同等の感受性のある他の適当な培養細胞を用いることができる。

3. 3. 3 力価試験

一元放射免疫拡散試験又は HA 含量試験を行う。

3. 3. 3. 1 一元放射免疫拡散試験

標準抗原及び参照抗インフルエンザ HA 抗血清を用いて HA の含量（相当値）を測定する。

3. 3. 3. 1. 1 材料

検体、標準インフルエンザ HA 抗原（一元放射免疫拡散試験用）（以下「標準抗原」という。）及び本剤に含まれるウイルス株に対応する特定量の参照抗インフルエンザ HA 抗血清を含むアガロースゲル（以下「SRD プレート」という。）を用いる。

3. 3. 3. 1. 2 試験

検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う。

0.05w/v% アジ化ナトリウム加 Dulbecco リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.4) を用いて、検体及び標準抗原についてそれぞれ適当な希釈列を作り、SRD プレート

上に調製されたウエルに適量な一定量ずつ分注して SRD プレートが乾燥しないように湿った容器中に 20~25°C で 18 時間以上置く。次いで、SRD プレートを水洗し、乾燥させた後染色処理をし、染色された拡散円の直径を測定する。

3. 3. 3. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中の HA の含量（相当値）を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3. 2 HA 含量試験

一元放射免疫拡散試験法の標準抗原又は参照インフルエンザ HA 抗血清が利用できない場合に行う。

3. 3. 3. 2. 1 試験

一般試験法のたん白質定量法により求めたたん白質含量に別に定める方法により求めた HA 含有率を乗じることにより HA の含量（相当値）を求める。

3. 3. 3. 2. 2 判定

3. 3. 3. 2. 1 で求めた HA の含量（相当値）は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 分画試験

密度勾配用遠心管（規格は直径 1/2、長さ 2 インチ）に、20% 及び 50% 分画用白糖試液を用いて全量 4.8 mL の 20~50% しょ糖直線濃度勾配を作る。

検体を 20% 分画用白糖試液で約 300CCA/mL（ミラー・スタンレー変法による）又は HA の含量が約 30 μ g/mL となるように希釈したもの 0.2 mL を遠心管に重層し、スイングバケット型ローターを用い、 $4 \pm 1^\circ\text{C}$ 、最大径における加重約 100000 g で 90 分間遠心する。遠心直後、遠心管内容を 0.25 mL ずつに分画し、各画分の赤血球凝集価としょ糖濃度を測定し、そのときの遠心分画像からウイルス粒子の分解を確認する。遠心管内容の上層 2.5 mL と下層 2.5 mL 中の画分に分布する赤血球凝集価をそれぞれ合計したとき、又は上層及び下層のそれぞれを合わせたものについて赤血球凝集価を測定したとき、上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなければならない。以上の成績からウイルス粒子の分解度に疑問がある場合は、電子顕微鏡により観察し、ウイルス粒子の分解が確認された場合、試験に適合するものとする。

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1 抗原製剤の試験

小分製品のうち、抗原製剤について、別に規定する場合を除き、専用混和液と混和する前に次の試験を行う。

3. 4. 1. 1 pH 試験

一般試験法の pH 測定法を準用して試験するとき、7.1~7.6 でなければならない。

3. 4. 1. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法を準用して試験するとき、1 mL 中 95 μ g 以下でなければならない。

3. 4. 1. 3 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、0.001~0.003w/v% でなければならない。

3. 4. 1. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 4. 1. 6 異常毒性否定試験

専用混和液との混和液を検体とする。一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。ただし、検体の量は、動物1匹当たり0.5mLとする。

3. 4. 1. 7 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、20EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 1. 8 力価試験

3. 3. 3を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 1. 9 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

3. 4. 2 専用混和液の試験

小分製品のうち、専用混和液について、抗原製剤と混和する前に次の試験を行う。

3. 4. 2. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 4. 2. 2 スクワレン含量試験

液体クロマトグラフ法によりスクワレン含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2. 3 トコフェロール含量試験

液体クロマトグラフ法によりトコフェロール含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

4. 貯法及び有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

(新聞発表用)

1	販 売 名	プレフェミン
2	一 般 名	チェストベリー乾燥エキス
3	申 請 者 名	ゼリア新薬工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1日量 (1錠中) チェストベリー乾燥エキス 40mg
5	用 法 ・ 用 量	成人女性 (18歳以上) 1回1錠、1日1回服用する。
6	効 能 ・ 効 果	月経前の次の諸症状 (月経前症候群) の緩和： 乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調
7	備 考	本剤は、チェストベリー乾燥エキスを有効成分とする新有効成分含有医薬品である。 取り扱い区分 一般用医薬品 区分 (1) ・添付文書 (案) を別紙として添付