

**アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

アリセプト[®]D錠3mg
アリセプト[®]D錠5mg (案)
アリセプト[®]D錠10mg

〈ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠〉

Aricept[®]D

	D錠3mg	D錠5mg	D錠10mg
承認番号	21900AMZ00405000	21600AMZ00406000	21900AMX01198000
薬価収載	2004年6月	2004年6月	2007年12月
販売開始	2004年7月	2004年7月	2007年12月
再審査結果	2010年3月	2010年3月	—
**効能追加			
国際誕生	1996年11月		

〔貯 法〕 室温保存

PTP包装はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存すること（なお、光により変色することがあるため、PTPにUVカットフィルムを使用している）。

バラ包装はアルミ袋開封後、光を遮り、湿気を避けて保存すること（光により変色、湿気により吸湿することがある）。

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

〔注 意〕 「取扱い上の注意」の項参照

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はヒバリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

錠3mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩3mgを含有する黄色の口腔内崩壊錠である。

添加物として黄色三二酸化鉄、カラギーナン、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール、D-マンニトールを含有する。

錠5mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩5mgを含有する白色の口腔内崩壊錠である。

添加物としてカラギーナン、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール、D-マンニトールを含有する。

錠10mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩10mgを含有する淡赤色の割線入りの口腔内崩壊錠である。

添加物としてカラギーナン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、ポリビニルアルコール、D-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
アリセプト D錠3mg	口腔内崩壊錠				黄 色
	E247	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.0 168 3.3			
アリセプト D錠5mg	口腔内崩壊錠				白 色
	E248	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.0 168 3.3			
アリセプト D錠10mg	口腔内崩壊錠				淡赤色 割線入り
	E250	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.0 168 3.4			

****【効能・効果】**

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

****【効能・効果に関連する使用上の注意】**

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

1. 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

2. アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

****【用法・用量】**

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 3mg 日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。

2. 10mg 日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。

3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

*****【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。

- (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。〕
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者
〔胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。〕
- (3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者
〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕
- (4) 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者
〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

*(1) 本剤の投与により、QT 延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）等があらわれることがあるので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、観察を十分に行うこと。

**(2) レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。

(3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

**(4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

(5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガラントミン等）と併用しないこと。

*** (6) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

(7) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔適用上の注意〕の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロコム塩化物 ピタリコール塩化物 アクトニコムナグ シムル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アノベコム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリピチグミン臭化物 メオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
** CYP3A阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450（CYP3A4）阻害作用による。
** プロモプリピチンメ ジリ酸塩 イストラテフィン キノジニ酸塩水和物等		併用薬剤のチトクローム P450（CYP2D6）阻害作用による。
カルバマゼピ チキサメタゾール フェニトイン フェニバルビタール リファンピリン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450（CYP3A4）の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキソフェニ ジリ酸塩 ピロヘプチン塩化物 マゼチコール 塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ピペリチン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 アチロスコポラ ミン臭化物 アトロピン塩酸 塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例457例中、48例（10.5%）の副作用が報告されている。また、98例（21.4%）の臨床検査値異常変動が報告されている。（承認時）

使用成績調査において、総症例3240例中、346例（10.7%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（再審査終了時）

高度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例386例中、171例（44.3%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

**** レビー小体型認知症**

承認時までの臨床試験において、総症例346例中、169例（48.8%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

(1) 重大な副作用

*** (1) QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神 QT延長（0.1～1%未満）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈（各頻度不明）、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、失神（各0.1～1%未満）があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*2) **心筋梗塞、心不全** 心筋梗塞、心不全 (各0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血**
本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍) (0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **肝炎、肝機能障害、黄疸** 肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1~1%未満)、黄疸 (頻度不明) 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) **脳性発作、脳出血、脳血管障害** 脳性発作 (てんかん、痙攣等) (0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害 (各0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) **錐体外路障害 (アルツハイマー型認知症: 0.1~1%未満、レビー小体型認知症: 9.5%) 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **悪性症候群 (Syndrome malin)** (0.1%未満) 無動緘黙、強度の筋強剛、嘔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

8) **横紋筋融解症** (頻度不明) 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、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

9) **呼吸困難** (0.1%未満) 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **急性膵炎 (0.1%未満) 急性膵炎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。

11) **急性腎不全** (0.1%未満) 急性腎不全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。

12) **原因不明の突然死** (0.1%未満)

*13) **血小板減少** (0.1%未満) 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	1~3%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症^{注)}		発疹、痒痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
** 精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、AI-Pの上昇		
** 循環器		動悸、血圧上昇、血圧低下		心房細動
** 泌尿器		BUNの上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
* 血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		
** * その他		CK (CPK)、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

** 発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。

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、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験 (ラット経口10mg/kg) で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人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。
[ラットに¹⁴C-ドネベジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

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

* (1) 徴候・症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。

(2)処置

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。本剤あるいはその代謝物が透析（血液透析、腹膜透析又は血液濾過）により除去できるかどうかは不明である。

8. 適用上の注意

(1)薬剤交付時

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

(2)服用時

- 1)本剤は舌の上ののせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 2)本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

9. その他の注意

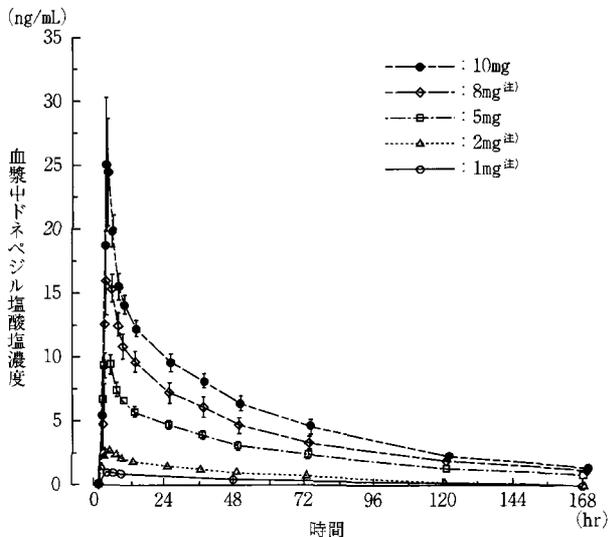
- (1)外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.0%（2/198例）、ドネペジル塩酸塩10mg群2.4%（5/206例）及びプラセボ群3.5%（7/199例）であった。2番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.9%（4/208例）、ドネペジル塩酸塩10mg群1.4%（3/215例）及びプラセボ群0.5%（1/193例）であった。3番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.7%（11/648例）及びプラセボ群0%（0/326例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩（5mg及び10mg）群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。
- (2)動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量の増加に依存して高くなった。5mg又は10mg単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



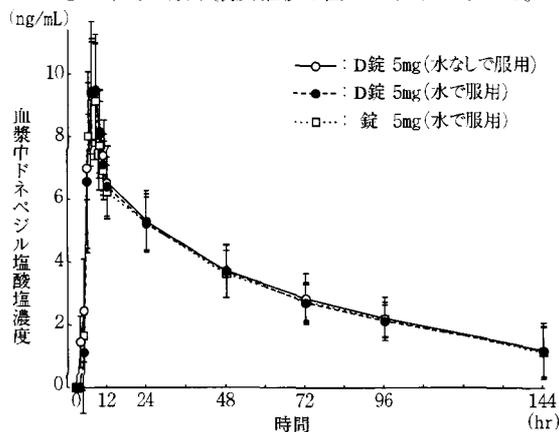
健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移(錠剤)
(Mean ± S.E., n = 6)

健康成人男子に5mg又は10mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	9.97 ± 2.08	3.00 ± 1.10	591.72 ± 155.87	89.3 ± 36.0	0.141 ± 0.040
10mg	28.09 ± 9.81	2.42 ± 1.24	1098.40 ± 304.63	75.7 ± 17.3	0.153 ± 0.043

CL/F: 総クリアランス (Mean ± S.D., n = 6)

健康成人男子を対象に、アリセプトD錠（口腔内崩壊錠：以下D錠）5mg（水なしで服用）、D錠5mg（水で服用）あるいはアリセプト錠（フィルムコーティング錠：以下錠）5mg（水で服用）を絶食下单回投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。



健康成人男子にD錠5mg又は錠5mgを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移

(Mean ± S.D., n = 12)

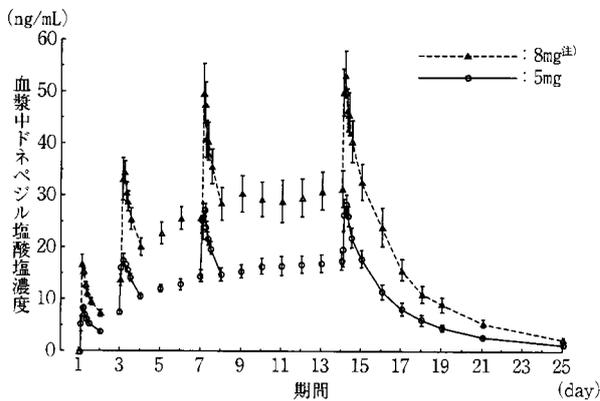
健康成人男子に5mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₄₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
D錠5mg (水なしで服用)	9.83 ± 2.02	3.8 ± 1.0	487.8 ± 113.5	70.66 ± 16.57
D錠5mg (水で服用)	9.88 ± 1.49	3.3 ± 0.7	475.4 ± 96.2	69.78 ± 13.91
錠5mg (水で服用)	9.93 ± 1.90	2.8 ± 0.7	479.7 ± 97.4	69.35 ± 10.11

(Mean ± S.D., n = 12)

(2)反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤5mg又は8mg[※]を1日1回14日間反復経口投与した。図に示すように、反復投与後の血漿中濃度は投与後約2週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。



健康成人男子に5mg又は8mg⁽²⁾を1日1回14日間
反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移(錠剤)
(Mean ± S.E., n = 6)

(3) 食事の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠2mg⁽²⁾で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

(4) 生物学的同等性

健康成人男子を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、錠3mgとD錠3mg(12名)、錠5mgとD錠5mg(12名)はそれぞれ生物学的に同等であることが確認された。また、D錠10mgはD錠5mgと生物学的に同等とみなされた。

2. 蛋白結合

*In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は88.9%であり、*in vivo*での血清蛋白結合率は92.6%であった。

3. 代謝

主代謝経路はN-脱アルキル化反応であり、それに次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された。(1)

4. 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg⁽²⁾を単回経口投与したとき、投与後7日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の9.4%であり、代謝物を含めると29.6%であった。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%、糞中で1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%であり、糞中排泄率は8.4%であった。

5. 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態

(1) 高齢者

高齢者を対象に錠2mg⁽²⁾を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

(2) 肝疾患患者

アルコール性肝硬変患者(米国)を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった。(2)

(3) 腎機能障害患者

腎機能障害患者(英国)を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった。(3)

注) 承認用法・用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。」である。

**【臨床成績】

1. 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象にアリセプト錠5mg(3mg・日を1週間投与後、5mg/日を2週間投与)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。

最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
5mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	1	116
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	
	区分%		(17)	(34)	(31)		(17)			
プラセボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分%		(13)	(9)	(36)		(43)			

認知機能を評価するADAS-Jcog得点の経時変化を表に示す(最終解析対象:205例)。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時の5mg群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は2.44点であった。

ADAS-Jcogの経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}		変化量の群間比較	
		平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*2}	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*2}
12週	5mg	-3.03±0.47(106)	-		
	プラセボ	-0.84±0.50(101)	2.19		
24週	5mg	-3.07±0.50(96)	-		
	プラセボ	-0.11±0.56(86)	2.96		
最終 ^{*3}	5mg	-2.70±0.48(107)	-		
	プラセボ	-0.26±0.52(98)	2.44		

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度であるCDRの経時変化を表に示す(最終解析対象:228例)。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(4)

CDR合計点の経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}		変化量の群間比較	
		平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*2}	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*2}
12週	5mg	-0.12±0.08(113)	-		
	プラセボ	0.23±0.10(109)	0.35		
24週	5mg	-0.14±0.13(104)	-		
	プラセボ	0.72±0.17(95)	0.86		
最終 ^{*3}	5mg	-0.10±0.12(116)	-		
	プラセボ	0.75±0.15(112)	0.85		

(マイナス値は改善を示す。)

*1: [各評価時期の値] - [0週の値]

*2: [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

- [5mg群の0週からの変化量の平均値]

*3: 最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

(裏面につづく)

2. 高度のアルツハイマー型認知症

高度のアルツハイマー型認知症患者302例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を18週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus（全般的臨床症状評価）において10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた（最終解析対象：287例）。

最終時のCIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
10mg	例数	0	7	35	20	19	9	0	0	90
	%	(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	(0)	
5mg	例数	0	4	27	26	30	9	0	0	96
	%	(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	30	34	11	1	1	101
	%	(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(1)	(1)	

認知機能を評価するSIB得点の最終時の変化量を表に示す（最終解析対象：288例）。投与開始時との得点差の平均では、5mg群、10mg群それぞれ、6.7点、9.0点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。（⑤）

最終時のSIB

投与群	0週からの変化量 ^{※2}		変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{※3}	
10mg	4.7±1.1 (92)	9.0	
5mg	2.5±1.0 (95)	6.7	
プラセボ	-4.2±1.0(101)	-	

（プラス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値]-[0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

**3. レビー小体型認知症

(1)レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）140例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）、3mg又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般臨床症状を評価するCIBIC plusにおいて、3mg群、5mg群、10mg群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終時のCIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
10mg	例数	1	3	13	8	1	0	0	26
	%	(4)	(12)	(50)	(31)	(4)	(0)	(0)	
5mg	例数	5	5	10	4	2	2	0	28
	%	(18)	(18)	(36)	(14)	(7)	(7)	(0)	
3mg	例数	1	5	14	6	1	0	1	28
	%	(4)	(18)	(50)	(21)	(4)	(0)	(4)	
プラセボ	例数	0	1	8	5	10	3	0	27
	%	(0)	(4)	(30)	(19)	(37)	(11)	(0)	

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ1.8点、4.1点、2.8点であり、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のMMSE

投与群	0週からの変化量 ^{※2}		変化量の群間比較
	平均値±S.D.(n)	平均差 ^{※3}	
10mg	2.3±3.2(30)	2.8	
5mg	3.5±3.2(30)	4.1	
3mg	1.2±3.8(30)	1.8	
プラセボ	-0.6±2.7(28)	-	

（プラス値は改善を示す。）

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ-2.4点、-3.6点、-5.2点であり、5mg群、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のNPI-2

投与群	0週からの変化量 ^{※2}		変化量の群間比較
	平均値±S.D.(n)	平均差 ^{※3}	
10mg	-5.1±4.6(31)	-5.2	
5mg	-3.4±3.9(30)	-3.6	
3mg	-2.2±6.1(30)	-2.4	
プラセボ	0.2±4.0(28)	-	

（マイナス値は改善を示す。）

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない。

（⑥⑦）

(2)レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）142例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg群、10mg群それぞれ0.8点、1.6点であり、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のMMSE

投与群	0週からの変化量 ^{※2}		変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{※3}	
10mg	2.2±0.4(49)	1.6	
5mg	1.4±0.5(43)	0.8	
プラセボ	0.6±0.5(44)	-	

（プラス値は改善を示す。）

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量では、5mg群、10mg群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終時のNPI-2

投与群	0週からの変化量 ^{※2}		変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{※3}	
10mg	-2.8±0.5(49)	-0.7	
5mg	-1.8±0.6(45)	0.4	
プラセボ	-2.1±0.6(44)	-	

（マイナス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値]-[0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対する本剤の有効性がプラセボと比較して優れているという検証仮説は検証されていない。（⑧）

**【薬効薬理】

**1. 作用機序

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン（ACh）を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する。（⑨⑩⑪⑫）

2. AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

*In vitro*でのAChE阻害作用のIC₅₀値は6.7nmol/Lであり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用のIC₅₀値は7,400nmol/Lであった。AChEに対し選択的な阻害作用を示した。（⑨）

3. 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

経口投与により、ラット脳のAChEを阻害し、また脳内AChを増加させた。(10)(11)

4. 学習障害改善作用

脳内コリン作動性神経機能低下モデル（内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット）において、経口投与により学習障害改善作用を示した。(12)

【有効成分に関する理化学的知見】

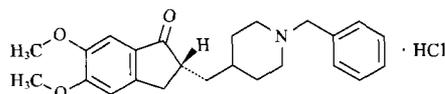
一般名：ドネペジル塩酸塩 (Donepezil Hydrochloride)

化学名：(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one monohydrochloride

分子式：C₂₄H₂₉NO₂ · HCl

分子量：415.95

構造式：



及び鏡像異性体

物理化学的性状：ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：223.5℃(分解)

分配係数：log P=4.27(1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

1. 自動分包機を使用する場合は欠けることがあるため、カセットのセット位置及び錠剤投入量などに配慮すること。
2. 錠剤の特性上、擦れ等により錠剤表面が一部白く見えることがある。
3. D錠10mgは錠剤表面に赤い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

**【承認条件】

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

【包装】

アリセプトD錠 3mg	14錠(PTP14T×1)
	28錠(PTP14T×2)
	100錠(バラ)
	140錠(PTP14T×10)
アリセプトD錠 5mg	56錠(PTP14T×4)
	100錠(バラ)
	140錠(PTP14T×10)
アリセプトD錠 10mg	56錠(PTP14T×4)
	100錠(バラ)
	140錠(PTP14T×10)

**【主要文献】

文献請求番号

- ① 松井賢司ら：薬物動態, 15, 101(2000) ART-0258
- ② Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46(S.1), 51(1998) ART-0032
- ③ Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46(S.1), 56(1998) ART-0033
- ④ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 11, 299(2000) ART-0247
- ⑤ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 25, 399(2008) ART-1700

**⑥ 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験

ART-2876

**⑦ Mori, E. et al. : Ann. Neurol.,

72, 41(2012) ART-2536

**⑧ Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther.,

(under review) ART-2877

⑨ 山西嘉晴ら：薬理と治療, 26, S-1277(1998) ART-0011

⑩ 山西嘉晴ら：薬理と治療, 26, S-1283(1998) ART-0012

⑪ 小笹貴史ら：薬理と治療, 26, S-1303(1998) ART-0014

⑫ 小倉博雄ら：薬理と治療, 26, S-1313(1998) ART-0015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン

フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

**アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

アリセプト®内服ゼリー 3mg
アリセプト®内服ゼリー 5mg
アリセプト®内服ゼリー 10mg **

(ドネペジル塩酸塩製剤) (案)
Aricept®

〔貯 法〕 室温保存
〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。
〔注 意〕 「取扱い上の注意」の項参照
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	内服ゼリー 3mg	内服ゼリー 5mg	内服ゼリー 10mg
承認番号	22100AMX02091000	22100AMX02095000	22100AMX02096000
薬価収載	2009年11月		
販売開始	2009年12月		
効能追加			
国際誕生	1996年11月		

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はビヘリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	成分・含量 1個(10g中)	添加物	剤形	pH
アリセプト 内服ゼリー 3mg	ドネペジル 塩酸塩 3mg	アセチルサリチル酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、カラギーナン、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、乳酸カルシウム水和物、パラオキシ安息香酸エチル、プロピレングリコール、粉末還元麦芽糖水アム、ベクチン、香料、安息香酸ベンジル、エタノール、バニリン	内服 ゼリー 剤	3.2 ~ 4.0
アリセプト 内服ゼリー 5mg	ドネペジル 塩酸塩 5mg			
アリセプト 内服ゼリー 10mg	ドネペジル 塩酸塩 10mg			
販売名	外形 (容器の形状)		性状	
アリセプト 内服ゼリー 3mg			白色～微黄色のゼリー剤ではないか又はわずかに特有なにおいがある。	
アリセプト 内服ゼリー 5mg				
アリセプト 内服ゼリー 10mg				

****【効能・効果】**

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

****【効能・効果に関連する使用上の注意】**

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
1. 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
1. 本剤は、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

1. 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
2. アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

****【用法・用量】**

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 3mg 日投与は有効用量ではなく、消化器副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。
- 10mg 日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
- 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

*****【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。

- (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。〕
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者
〔胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。〕
- (3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者
〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕
- (4) 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者
〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

*(1) 本剤の投与により、QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）等があらわれることがあるので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、観察を十分に行うこと。

**(2) レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。

(3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

**(4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

(5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガランタミン等）と併用しないこと。

**(6) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6で代謝される。〔薬物動態〕の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スミキサリニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロピウム塩化物 ピタリコール塩化物 アタラントニウムナトリウム塩化物 コリンエステラーゼ阻害剤 アトロピン塩化物 シスチコリン臭化物 ピリピチジン臭化物 アトロピン臭化物等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
** CYP3A阻害剤 イトラコナゾール エゾフィロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450（CYP3A4）阻害作用による。
** プロモセチド シメチジン イストラテフィン キノロン抗菌薬水和物等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450（CYP2D6）阻害作用による。
オキサロセビン テキサメタゾン フェニトイン フェニバルビタール リファンピリン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450（CYP3A4）の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキサフルオロシクロペンタジエン塩化物 ピロピチン塩化物 マサコール 塩酸塩水和物 チキセン塩酸塩 ピロピチン塩酸塩等 アトロピン拮抗コリン剤 アチルスコポラミン臭化物 アトロピン塩酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例457例中、48例（10.5%）の副作用が報告されている。また、98例（21.4%）の臨床検査値異常変動が報告されている。（承認時）
使用成績調査において、総症例3240例中、346例（10.7%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（再審査終了時）

高度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例386例中、171例（44.3%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

**** レビー小体型認知症**

承認時までの臨床試験において、総症例346例中、169例（48.8%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

(1) 重大な副作用

***(1) **QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神** QT延長（0.1～1%未満）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈〔各頻度不明〕、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、失神〔各0.1～1%未満〕があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*2) **心筋梗塞、心不全** 心筋梗塞、心不全 (各0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血**
本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍) (0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **肝炎、肝機能障害、黄疸** 肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1~1%未満)、黄疸 (頻度不明) 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) **脳性発作、脳出血、脳血管障害** 脳性発作 (てんかん、痙攣等) (0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害 (各0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) **錐体外路障害 (アルツハイマー型認知症: 0.1~1%未満、レビー小体型認知症: 9.5%) 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **悪性症候群 (Syndrome malin)** (0.1%未満) 無動緘黙、強度の筋強剛、嘔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

8) **横紋筋融解症** (頻度不明) 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、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

9) **呼吸困難** (0.1%未満) 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **急性膵炎 (0.1%未満) 急性膵炎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。

11) **急性腎不全** (0.1%未満) 急性腎不全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。

12) **原因不明の突然死** (0.1%未満)

*13) **血小板減少** (0.1%未満) 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	1~3%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^注		発疹、痒痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
** 精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AI-Pの上昇		
** 循環器		動悸、血圧上昇、血圧低下		心房細動
** 泌尿器		BUNの上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
* 血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		
** 其他		CK (CPK)、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

** 発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症承認時までの臨床試験の結果を合わせて算出した。

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、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔動物実験 (ラット経口10mg/kg) で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人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。

〔ラットに¹⁴C-ドネベジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。〕

6. 小児等への投与

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

* (1) 徴候・症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。

(2)処置

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。本剤あるいはその代謝物が透析（血液透析、腹膜透析又は血液濾過）により除去できるかどうかは不明である。

8.適用上の注意

(1)投与経路

内服用のみに使用させること。

(2)薬剤交付時

1)服用の直前にアルミ袋を開封するよう指導すること（主薬が酸化により分解されることがある）。

2)包装又はカップごと服用しないよう指導すること。

(3)服用時

1)本剤はカップ入りのゼリー製剤であり、スプーン等で投与しやすい大きさにして服用させること。

2)カップ開封後はできるだけ速やかに服用させること。

9.その他の注意

(1)外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.0%（2/198例）、ドネベジル塩酸塩10mg群2.4%（5/206例）及びプラセボ群3.5%（7/199例）であった。2番目の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.9%（4/208例）、ドネベジル塩酸塩10mg群1.4%（3/215例）及びプラセボ群0.5%（1/193例）であった。3番目の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.7%（11/648例）及びプラセボ群0%（0/326例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネベジル塩酸塩（5mg及び10mg）群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。

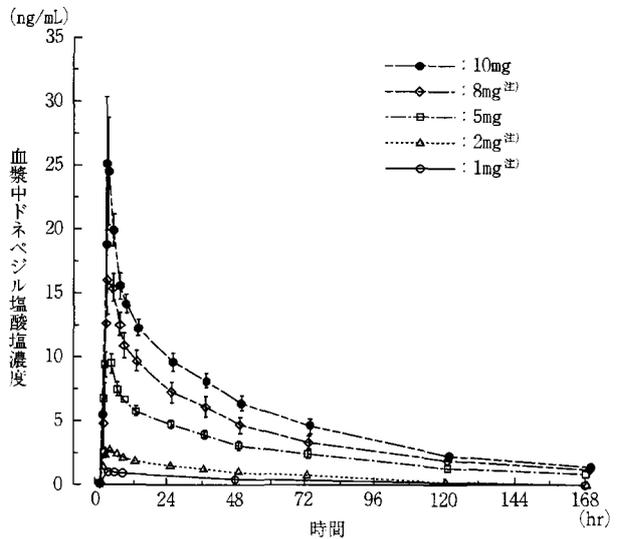
(2)動物実験（イヌ）で、ケタミン・ベントバルビタール麻酔又はベントバルビタール麻酔下にドネベジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中濃度

(1)単回投与

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量の増加に依存して高くなった。5mg又は10mg単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



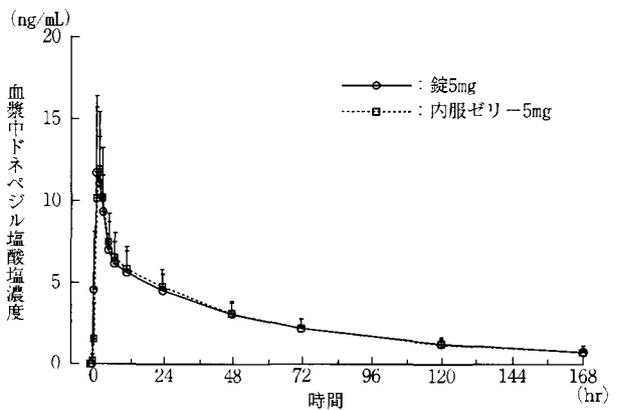
健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移（錠剤）
(Mean ± S.E., n = 6)

健康成人男子に5mg又は10mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（錠剤）

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	9.97 ± 2.08	3.00 ± 1.10	591.72 ± 155.87	89.3 ± 36.0	0.141 ± 0.040
10mg	28.09 ± 9.81	2.42 ± 1.24	1098.40 ± 304.63	75.7 ± 17.3	0.153 ± 0.043

CL/F: 総クリアランス (Mean ± S.D., n = 6)

健康成人男子を対象に、アリセプト内服ゼリー5mg、錠5mgを絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。



健康成人男子に内服ゼリー5mg及び錠5mgを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移
(Mean ± S.D., n = 9)

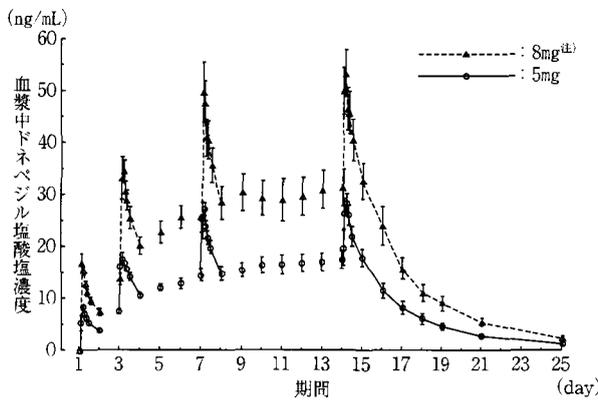
健康成人男子に5mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（内服ゼリー剤及び錠剤）

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
内服ゼリー 5mg	12.70 ± 3.90	3.0 (2.0-4.0)	442.7 ± 102.8	62.2 ± 4.9
錠5mg	12.25 ± 4.13	2.0 (2.0-3.0)	433.4 ± 107.4	64.3 ± 12.7

(Mean ± S.D., ただしt_{max}は中央値（最小値-最大値）、n = 9)

(2)反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤5mg又は8mg^錠を1日1回14日間反復経口投与した。図に示すように、反復投与後の血漿中濃度は投与後約2週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。



健康成人男子に5mg又は8mg^錠を1日1回14日間
反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移(錠剤)
(Mean ± S.E., n = 6)

(3) 食事の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠2mg^錠で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

(4) 生物学的同等性

健康成人男子を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、錠3mgと内服ゼリー3mg(8名)、錠5mgと内服ゼリー5mg(9名)はそれぞれ生物学的に同等であることが確認された。また、内服ゼリー10mgは錠10mgと生物学的に同等とみなされた。

2. 蛋白結合

*In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は88.9%であり、*in vivo*での血清蛋白結合率は92.6%であった。

3. 代謝

主代謝経路はN-脱アルキル化反応であり、それに次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された。(1)

4. 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg^錠を単回経口投与したとき、投与後7日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の9.4%であり、代謝物を含めると29.6%であった。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%、糞中で17%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%であり、糞中排泄率は8.4%であった。

5. 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態

(1) 高齢者

高齢者を対象に錠2mg^錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

(2) 肝疾患患者

アルコール性肝硬変患者(米国)を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった。(2)

(3) 腎機能障害患者

腎機能障害患者(英国)を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった。(3)

注) 承認用法・用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。」である。

**【臨床成績】

1. 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象にアリセプト錠5mg(3mg/日を1週間投与後、5mg/日を23週間投与)又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
5mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	1	116
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	
	区分%		(17)	(34)	(31)		(17)			
プラセボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分%		(13)	(9)	(36)		(43)			

認知機能を評価するADAS-Jcog得点の経時変化を表に示す(最終解析対象:205例)。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時の5mg群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は2.44点であった。

ADAS-Jcogの経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{※1}	変化量の群間比較
		平均値 ± S.E.(n)	平均差 ^{※2}
12週	5mg	-3.03 ± 0.47(106)	-
	プラセボ	-0.84 ± 0.50(101)	2.19
24週	5mg	-3.07 ± 0.50(96)	-
	プラセボ	-0.11 ± 0.56(86)	2.96
最終 ^{※3}	5mg	-2.70 ± 0.48(107)	-
	プラセボ	-0.26 ± 0.52(98)	2.44

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度であるCDRの経時変化を表に示す(最終解析対象:228例)。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(4)

CDR合計点の経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{※1}	変化量の群間比較
		平均値 ± S.E.(n)	平均差 ^{※2}
12週	5mg	-0.12 ± 0.08(113)	-
	プラセボ	0.23 ± 0.10(109)	0.35
24週	5mg	-0.14 ± 0.13(104)	-
	プラセボ	0.72 ± 0.17(95)	0.86
最終 ^{※3}	5mg	-0.10 ± 0.12(116)	-
	プラセボ	0.75 ± 0.15(112)	0.85

(マイナス値は改善を示す。)

※1: [各評価時期の値] - [0週時の値]

※2: [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

- [5mg群の0週からの変化量の平均値]

※3: 最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

(裏面につづく)

2. 高度のアルツハイマー型認知症

高度のアルツハイマー型認知症患者302例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を18週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus（全般的臨床症状評価）において10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた（最終解析対象：287例）。

最終時のCIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
10mg	例数	0	7	35	20	19	9	0	0	90
	%	(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	(0)	
5mg	例数	0	4	27	26	30	9	0	0	96
	%	(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	30	34	11	1	1	101
	%	(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(1)	(1)	

認知機能を評価するSIB得点の最終時の変化量を表に示す（最終解析対象：288例）。投与開始時との得点差の平均では、5mg群、10mg群それぞれ、6.7点、9.0点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。（⑤）

最終時のSIB

投与群	0週からの変化量*2	変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差*3
10mg	4.7±1.1 (92)	9.0
5mg	2.5±1.0 (95)	6.7
プラセボ	-4.2±1.0(101)	-

（プラス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値]-[0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

***3. レビー小体型認知症

(1)レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）140例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）、3mg又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般臨床症状を評価するCIBIC plusにおいて、3mg群、5mg群、10mg群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終時のCIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
10mg	例数	1	3	13	8	1	0	0	26
	%	(4)	(12)	(50)	(31)	(4)	(0)	(0)	
5mg	例数	5	5	10	4	2	2	0	28
	%	(18)	(18)	(36)	(14)	(7)	(7)	(0)	
3mg	例数	1	5	14	6	1	0	1	28
	%	(4)	(18)	(50)	(21)	(4)	(0)	(4)	
プラセボ	例数	0	1	8	5	10	3	0	27
	%	(0)	(4)	(30)	(19)	(37)	(11)	(0)	

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ1.8点、4.1点、2.8点であり、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のMMSE

投与群	0週からの変化量*2	変化量の群間比較
	平均値±S.D.(n)	平均差*3
10mg	2.3±3.2(30)	2.8
5mg	3.5±3.2(30)	4.1
3mg	1.2±3.8(30)	1.8
プラセボ	-0.6±2.7(28)	-

（プラス値は改善を示す。）

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ-2.4点、-3.6点、-5.2点であり、5mg群、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のNPI-2

投与群	0週からの変化量*2	変化量の群間比較
	平均値±S.D.(n)	平均差*3
10mg	-5.1±4.6(31)	-5.2
5mg	-3.4±3.9(30)	-3.6
3mg	-2.2±6.1(30)	-2.4
プラセボ	0.2±4.0(28)	-

（マイナス値は改善を示す。）

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない。

（⑥⑦）

(2)レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）142例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg群、10mg群それぞれ0.8点、1.6点であり、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のMMSE

投与群	0週からの変化量*2	変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差*3
10mg	2.2±0.4(49)	1.6
5mg	1.4±0.5(43)	0.8
プラセボ	0.6±0.5(44)	-

（プラス値は改善を示す。）

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量では、5mg群、10mg群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終時のNPI-2

投与群	0週からの変化量*2	変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差*3
10mg	-2.8±0.5(49)	-0.7
5mg	-1.8±0.6(45)	0.4
プラセボ	-2.1±0.6(44)	-

（マイナス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値]-[0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対する本剤の有効性がプラセボと比較して優れているという検証仮説は検証されていない。（⑧）

**【薬効薬理】

**1. 作用機序

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン (ACh) を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する。(9)(10)(11)(12)

2. AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

*In vitro*でのAChE阻害作用のIC₅₀値は6.7nmol/Lであり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用のIC₅₀値は7,400 nmol/Lであった。AChEに対し選択的な阻害作用を示した。(9)

3. 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

経口投与により、ラット脳のAChEを阻害し、また脳内AChを増加させた。(10)(11)

4. 学習障害改善作用

脳内コリン作動性神経機能低下モデル (内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット)において、経口投与により学習障害改善作用を示した。(12)

【有効成分に関する理化学的知見】

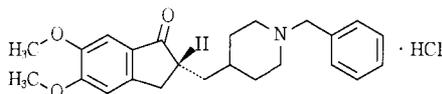
一般名：ドネペジル塩酸塩 (Donepezil Hydrochloride)

化学名：(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl) methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one monohydrochloride

分子式：C₂₄H₂₉NO₂ · HCl

分子量：415.95

構造式：



及び鏡像異性体

物理化学的性状：ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

本品の水溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

融点：223.5℃ (分解)

分配係数：log P=4.27 (1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

1. 誤用を避けるため他の容器に移し替えて保存しないこと。
2. 小児等の手の届かないところに保存すること。
3. 高温を避けて保存すること。
4. 包装に表示している上下の向きに注意して保存すること。
5. アルミ袋の状態での保存すること (アルミ袋内に脱酸素剤を封入している)。
6. ゼリー表面に水分がみられることがあるが、製剤由来のものである。

**【承認条件】

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

【包装】

アリセプト内服ゼリー 3mg14個
アリセプト内服ゼリー 5mg14個
アリセプト内服ゼリー 10mg14個

**【主要文献】

文献請求番号

- ① 松井賢司ら：薬物動態, 15, 101 (2000) ART-0258
- ② Tiseo, P. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 46(S.1), 51 (1998) ART-0032
- ③ Tiseo, P. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 46(S.1), 56 (1998) ART-0033
- ④ Homma, A. et al.: Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 11, 299 (2000) ART-0247
- ⑤ Homma, A. et al.: Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 25, 399 (2008) ART-1700
- **⑥ 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした臨床第II相試験 ART-2876
- **⑦ Mori, E. et al.: Ann. Neurol., 72, 41 (2012) ART-2536
- **⑧ Ikeda, M. et al.: Alzheimers Res. Ther., (under review) ART-2877
- ⑨ 山西嘉晴ら：薬理と治療, 26, S-1277 (1998) ART-0011
- ⑩ 山西嘉晴ら：薬理と治療, 26, S-1283 (1998) ART-0012
- ⑪ 小笹貴史ら：薬理と治療, 26, S-1303 (1998) ART-0014
- ⑫ 小倉博雄ら：薬理と治療, 26, S-1313 (1998) ART-0015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

**アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

(案)

アリセプト[®]ドライシロップ1% Aricept[®]

〈ドネペジル塩酸塩製剤〉

〔貯 法〕 室温保存

バラ包装は開栓後、光を遮り、湿気を避けて保存すること。(光により含量が低下することがある。また、湿気により吸湿することがある。なお、分包はアルミフィルムを使用している。)

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

〔注 意〕 「取扱い上の注意」の項参照

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00067000
薬価収載	2013年6月
販売開始	2013年6月
** 効能追加	
国際誕生	1996年11月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	成分・含量 (1g中)	添加物	剤形	性状
アリセプト ドライシロップ 1%	ドネペジル 塩酸塩10mg	黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、スクラロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール	ドライシロップ剤	淡黄色

**【効能・効果】

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

** (効能・効果に関連する使用上の注意)

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

1. 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

2. アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

**【用法・用量】

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mg(本剤0.3g)から開始し、1~2週間後に5mg(本剤0.5g)に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg(本剤0.5g)で4週間以上経過後、10mg(本剤1.0g)に増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mg(本剤0.3g)から開始し、1~2週間後に5mg(本剤0.5g)に増量し、経口投与する。5mg(本剤0.5g)で4週間以上経過後、10mg(本剤1.0g)に増量する。なお、症状により5mg(本剤0.5g)まで減量できる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 3mg(本剤0.3g) 1日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1~2週間を超えて使用しないこと。
2. 10mg(本剤1.0g) / 日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

***【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。

(1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者

〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。〕

(2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者

〔胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。〕

(3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕

(4) 錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者

〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

* (1) 本剤の投与により、QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)等があらわれることがあるので、特に心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)を有する患者や電解質異常(低カリウム血症等)のある患者等では、観察を十分に行うこと。

(裏面につづく)

** (2) レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分にに行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。

(3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

** (4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

(5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガランタミン等）と併用しないこと。

** (6) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルピロコウム塩化物 ベタネコル塩化物 アクラトニウムナバジニル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベニウム塩化物 ソスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
** CYP3A阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) 阻害作用による。
** プロモクリプテンメシル酸塩 イストラデフィリン キノリン硫酸塩水和物等		併用薬剤のチトクローム P450 (CYP2D6) 阻害作用による。
カルバマゼピ デキサメタゾン フェニトイン フェニバルビタール リアファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ジペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 フチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例457例中、48例（10.5%）の副作用が報告されている。また、98例（21.4%）の臨床検査値異常変動が報告されている。（承認時）

使用成績調査において、総症例3,240例中、346例（10.7%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（再審査終了時）

高度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例386例中、171例（44.3%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

** レビー小体型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例346例中、169例（48.8%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

(1) 重大な副作用

** (1) QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神 QT延長（0.1～1%未満）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈（各頻度不明）、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、失神（各0.1～1%未満）があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

* (2) 心筋梗塞、心不全 心筋梗塞、心不全（各0.1%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血

本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍（胃・十二指腸潰瘍）（0.1%未満）、十二指腸潰瘍穿孔（頻度不明）、消化管出血（0.1%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 肝炎、肝機能障害、黄疸 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）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) 脳性発作、脳出血、脳血管障害 脳性発作（てんかん、痙攣等）（0.1～1%未満）、脳出血、脳血管障害（各0.1%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

** (6) 錐体外路障害（アルツハイマー型認知症：0.1～1%未満、レビー小体型認知症：9.5%） 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満)
無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頰脈、
血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続
き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体
冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに
適切な処置を行うこと。本症発症時には、白
血球の増加や血清CK (CPK)の上昇がみられ
ることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う
腎機能の低下がみられることがある。

8) 横紋筋融解症 (頻度不明) 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、
筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び
尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合
には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症
に注意すること。

9) 呼吸困難 (0.1%未満) 呼吸困難があらわれ
ることがあるので、このような症状があらわ
れた場合には、投与を中止し、適切な処置を
行うこと。

**10) 急性肺炎 (0.1%未満) 急性肺炎があらわれ
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。

11) 急性腎不全 (0.1%未満) 急性腎不全があら
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。

12) 原因不明の突然死 (0.1%未満)

*13) 血小板減少 (0.1%未満) 血小板減少があら
われることがあるので、血液検査等の観察を
十分に行い、異常が認められた場合には、
投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1~3%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹、痒痒感		
消化器	食欲不振、 嘔気、嘔吐、 下痢	腹痛、便秘、 流涎	嚥下障害、 便失禁	
** 精神 神経系		興奮、不穏、 不眠、眠気、 易怒性、幻覚、 攻撃性、せん 妄、妄想、多 動、抑うつ、 無感情	リビドー亢 進、多弁、 躁状態、錯 乱	悪夢
中枢・末 梢神経系		徘徊、振戦、 頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、 AST (GOT)、 ALT (GPT)、 γ-GTP、 ALPの上昇		
** 循環器		動悸、血圧上 昇、血圧低下		心房細 動
** 泌尿器		BUNの上昇、 尿失禁、頻尿		尿閉
* 血液		白血球減少、 ヘマトクリッ ト値減少、貧 血		
** 其他		CK (CPK)、 総コレステロ ール、トリグ リセライド、 アミラーゼ、 尿アミラーゼ の上昇、倦怠 感、むくみ、 転倒、筋痛	顔面紅潮、 脱力感、胸 痛	発汗、 顔面浮 腫、発 熱、縮 瞳

注) このような症状があらわれた場合には、投与を
中止すること。

** 発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認
知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度
のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症
承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。

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
療での有益性が危険性を上回ると判断される場合
にのみ投与すること。

[動物実験 (ラット経口10mg/kg) で出生率の減少、
死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報
告されている。]

(2) 授乳中の婦人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。

[ラットに¹⁴C-ドネベジル塩酸塩を経口投与した
とき、乳汁中へ移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

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

* (1) 徴候・症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔
気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、
虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起
こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸
筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。

(2) 処置

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗
コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用で
きる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期
投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後
の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アン
モニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び
心拍数が不安定になることが報告されている。本
剤あるいはその代謝物が透析 (血液透析、腹膜透
析又は血液濾過) により除去できるかどうかは不
明である。

8. 適用上の注意

服用時

本剤は、服用直前に水で懸濁し速やかに服用するが、
粉末のまま水とともに服用することもできる。

9. その他の注意

(1) 外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致し
た脳血管性認知症 (本適応は国内未承認) と診断
された患者を対象 (アルツハイマー型認知症と診
断された患者は除外) に6カ月間のプラセボ対照
無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の
試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.0% (2
/198例)、ドネベジル塩酸塩10mg群2.4% (5/206
例) 及びプラセボ群3.5% (7/199例) であった。
2番目の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群
1.9% (4/208例)、ドネベジル塩酸塩10mg群1.4% (3
/215例) 及びプラセボ群0.5% (1/193例) であ
った。3番目の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5
mg群1.7% (11/648例) 及びプラセボ群0% (0/326
例) であり両群間に統計学的な有意差がみられた。
なお、3試験を合わせた死亡率はドネベジル塩酸
塩 (5mg及び10mg) 群1.7%、プラセボ群1.1%で
あったが、統計学的な有意差はなかった。

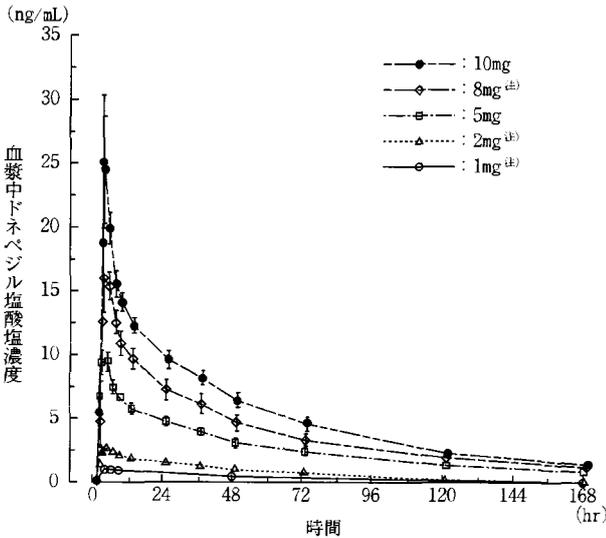
(2) 動物実験 (イヌ) で、ケタミン・ペントバルビタ
ール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネベ
ジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ
死亡に至ったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量の増加に依存して高くなった。5mg又は10mg単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



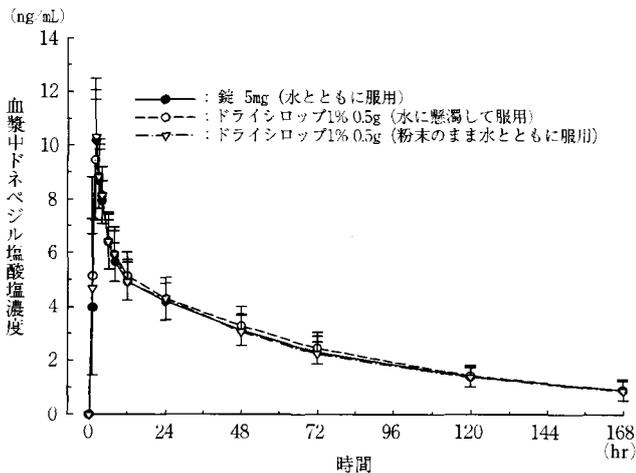
健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (錠剤)
(Mean ± S.E., n = 6)

健康成人男子に5mg又は10mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ(錠剤)

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5 mg	9.97 ± 2.08	3.00 ± 1.10	591.72 ± 155.87	89.3 ± 36.0	0.141 ± 0.040
10mg	28.09 ± 9.81	2.42 ± 1.24	1098.40 ± 304.63	75.7 ± 17.3	0.153 ± 0.043

CL/F: 総クリアランス (Mean ± S.D., n = 6)

健康成人男子を対象に、ドライシロップ1%0.5g、錠5mgを絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。なお、ドライシロップ1%0.5gは、水に懸濁して服用した場合と、粉末のまま水とともに服用した場合で検討した。



健康成人男子にドライシロップ1%0.5g及び錠5mgを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移

(Mean ± S.D., n=12, ただし錠5mgの投与後72hrではn=10, ドライシロップ1%0.5g(粉末のまま水とともに服用)の投与後72hrではn=11)

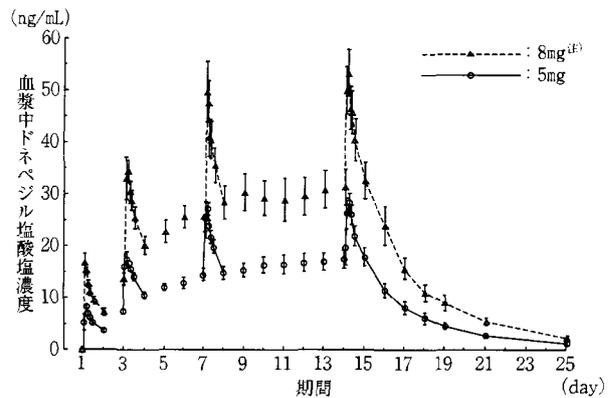
健康成人男子に5mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ (ドライシロップ剤及び錠剤)

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
ドライシロップ1% 0.5g (水に懸濁して服用)	9.97 ± 1.64	2.0 (2.0-3.0)	443.35 ± 90.73	65.43 ± 10.71
ドライシロップ1% 0.5g (粉末のまま水とともに服用)	10.55 ± 1.78	2.0 (1.0-3.0)	428.09 ± 80.41	68.86 ± 12.96
錠5mg	10.36 ± 1.70	2.0 (2.0-3.0)	429.80 ± 75.58	68.47 ± 13.09

(Mean ± S.D., ただし t_{max} は中央値 (最小値-最大値), n=12)

(2) 反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤5mg又は8mg^(*)を1日1回14日間反復経口投与した。図に示すように、反復投与後の血漿中濃度は投与後約2週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。



健康成人男子に5mg又は8mg^(*)を1日1回14日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (錠剤)

(Mean ± S.E., n = 6)

(3) 食事の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠2mg^(*)で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

(4) 生物学的同等性

健康成人男子12名を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、ドライシロップ1%0.5g、錠5mgは生物学的に同等であることが確認された。

2. 蛋白結合

*In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は88.9%であり、*in vivo*での血清蛋白結合率は92.6%であった。

3. 代謝

主代謝経路はN-脱アルキル化反応であり、それに次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された。 (①)

4. 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg^(*)を単回経口投与したとき、投与後7日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の9.4%であり、代謝物を含めると29.6%であった。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%、糞中で1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%であり、糞中排泄率は8.4%であった。

5. 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態

(1) 高齢者

高齢者を対象に錠2mg²⁵⁾を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

(2) 肝疾患患者

アルコール性肝硬変患者（米国）を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった。(2)

(3) 腎機能障害患者

腎機能障害患者（英国）を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった。(3)

注) 承認用法・用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mg（本剤0.3g）から開始し、1～2週間後に5mg（本剤0.5g）に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg（本剤0.5g）で4週間以上経過後、10mg（本剤1.0g）に増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mg（本剤0.3g）から開始し、1～2週間後に5mg（本剤0.5g）に増量し、経口投与する。5mg（本剤0.5g）で4週間以上経過後、10mg（本剤1.0g）に増量する。なお、症状により5mg（本剤0.5g）まで減量できる。」である。

****【臨床成績】**

1. 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象にアリセプト錠5mg（3mg/日を1週間投与後、5mg/日を23週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
5mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	1	116
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	
	区分%		(17)	(34)	(31)		(17)			
プラセボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分%		(13)	(9)	(36)		(43)			

認知機能を評価するADAS-Jcog得点の経時変化を表に示す（最終解析対象：205例）。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時の5mg群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は2.44点であった。

ADAS-Jcogの経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*2}
12週	5mg	-3.03±0.47(106)	-
	プラセボ	-0.84±0.50(101)	2.19
24週	5mg	-3.07±0.50(96)	-
	プラセボ	-0.11±0.56(86)	2.96
最終 ^{*3}	5mg	-2.70±0.48(107)	-
	プラセボ	-0.26±0.52(98)	2.44

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度であるCDRの経時変化を表に示す（最終解析対象：228例）。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(4)

CDR合計点の経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*2}
12週	5mg	-0.12±0.08(113)	-
	プラセボ	0.23±0.10(109)	0.35
24週	5mg	-0.14±0.13(104)	-
	プラセボ	0.72±0.17(95)	0.86
最終 ^{*3}	5mg	-0.10±0.12(116)	-
	プラセボ	0.75±0.15(112)	0.85

(マイナス値は改善を示す。)

※1：[各評価時期の値]-[0週の値]

※2：[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

-[5mg群の0週からの変化量の平均値]

※3：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

2. 高度のアルツハイマー型認知症

高度のアルツハイマー型認知症患者302例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を18週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus（全般的臨床症状評価）において10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた（最終解析対象：287例）。

最終時のCIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
		例数	0	7	35	20	19	9	0	
10mg	%	(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	(0)	90
	区分%									
5mg	例数	0	4	27	26	30	9	0	0	96
	%	(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	30	34	11	1	1	101
	%	(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(1)	(1)	

認知機能を評価するSIB得点の最終時の変化量を表に示す（最終解析対象：288例）。投与開始時との得点差の平均では、5mg群、10mg群それぞれ、6.7点、9.0点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(5)

最終時^{*1}のSIB

投与群	0週からの変化量 ^{*2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*3}
10mg	4.7±1.1(92)	9.0
5mg	2.5±1.0(95)	6.7
プラセボ	-4.2±1.0(101)	-

(プラス値は改善を示す。)

※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値]-[0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]

-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

**3. レビー小体型認知症

(1) レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）140例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）、3mg又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般臨床症状を評価するCIBIC plusにおいて、3mg群、5mg群、10mg群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

(裏面につづく)

最終時のCIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
		例数							
10mg	例数	1	3	13	8	1	0	0	26
	%	(4)	(12)	(50)	(31)	(4)	(0)	(0)	
5 mg	例数	5	5	10	4	2	2	0	28
	%	(18)	(18)	(36)	(14)	(7)	(7)	(0)	
3 mg	例数	1	5	14	6	1	0	1	28
	%	(4)	(18)	(50)	(21)	(4)	(0)	(4)	
プラセボ	例数	0	1	8	5	10	3	0	27
	%	(0)	(4)	(30)	(19)	(37)	(11)	(0)	

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ1.8点、4.1点、2.8点であり、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{※1}のMMSE

投与群	0週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.D.(n)	平均差 ^{※3}
10mg	2.3±3.2(30)	2.8
5 mg	3.5±3.2(30)	4.1
3 mg	1.2±3.8(30)	1.8
プラセボ	-0.6±2.7(28)	-

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ-2.4点、-3.6点、-5.2点であり、5mg群、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{※1}のNPI-2

投与群	0週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.D.(n)	平均差 ^{※3}
10mg	-5.1±4.6(31)	-5.2
5 mg	-3.4±3.9(30)	-3.6
3 mg	-2.2±6.1(30)	-2.4
プラセボ	0.2±4.0(28)	-

(マイナス値は改善を示す。)

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない。(6)(7)

(2)レビー小体型認知症患者(MMSE得点:10点以上26点以下)142例を対象にアリセプト錠10mg(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与)、5mg(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与)又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg群、10mg群それぞれ0.8点、1.6点であり、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{※1}のMMSE

投与群	0週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{※3}
10mg	2.2±0.4(49)	1.6
5 mg	1.4±0.5(43)	0.8
プラセボ	0.6±0.5(44)	-

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量では、5mg群、10mg群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終時^{※1}のNPI-2

投与群	0週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{※3}
10mg	-2.8±0.5(49)	-0.7
5 mg	-1.8±0.6(45)	0.4
プラセボ	-2.1±0.6(44)	-

(マイナス値は改善を示す。)

※1:最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2:[最終の値]-[0週の値]

※3:[各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対する本剤の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない。(8)

**【薬効薬理】

**1.作用機序

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン(ACh)を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する。(9)(10)(11)(12)

2.AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

*In vitro*でのAChE阻害作用のIC₅₀値は6.7nmol/Lであり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用のIC₅₀値は7.400nmol/Lであった。AChEに対し選択的な阻害作用を示した。(9)

3.脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

経口投与により、ラット脳のAChEを阻害し、また脳内AChを増加させた。(10)(11)

4.学習障害改善作用

脳内コリン作動性神経機能低下モデル(内側中間野の破壊により学習機能が障害されたラット)において、経口投与により学習障害改善作用を示した。(12)

【有効成分に関する理化学的知見】

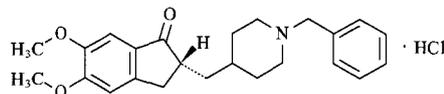
一般名:ドネペジル塩酸塩(Donepezil Hydrochloride)

化学名:(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one monohydrochloride

分子式:C₂₄H₂₉NO₃·HCl

分子量:415.95

構造式:



及び鏡像異性体

物理化学的性状:ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点:223.5℃(分解)

分配係数:log P=4.27(1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

白い粉末がみられることがあるが、本剤由来のものである。

**【承認条件】

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

【包装】

アリセプトドライシロップ1%…8.4g (分包0.3g×2×14)
28g (分包0.5g×2×28)
70g (分包0.5g×2×70)
56g (分包1g×2×28)
100g

**【主要文献】

文献請求番号

- ① 松井賢司ら：薬物動態, 15, 101(2000) ART-0258
② Tisco, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.,
46(S.1), 51(1998) ART-0032
③ Tisco, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.,
46(S.1), 56(1998) ART-0033
④ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord.,
11, 299(2000) ART-0247
⑤ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord.,
25, 399(2008) ART-1700
**⑥ 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした
臨床第Ⅱ相試験 ART-2876
**⑦ Mori, E. et al. : Ann. Neurol.,
72, 41(2012) ART-2536
**⑧ Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther.,
(under review) ART-2877
⑨ 山西嘉晴ら：薬理と治療,
26, S-1277(1998) ART-0011
⑩ 山西嘉晴ら：薬理と治療,
26, S-1283(1998) ART-0012
⑪ 小笹貴史ら：薬理と治療,
26, S-1303(1998) ART-0014
⑫ 小倉博雄ら：薬理と治療,
26, S-1313(1998) ART-0015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

(新聞発表用)

1	販 売 名	①アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL ②アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
2	一 般 名	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 含 量	①1 バイアル (0.278mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 11.12mg を含有する注射剤 ②1 シリンジ (0.165mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 6.6mg を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2mg (0.05mL) を 1 ヶ月 ごとに 1 回、連続 3 回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期に おいては、通常、2 ヶ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状に より投与間隔を適宜調節する。 <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管</u> アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2mg (0.05mL) を硝 子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 <u>病的近視における脈絡膜新生血管</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書 (案) : 別紙として添付 本剤は、眼科用 VEGF 阻害剤である。

(案)

201X年●月改訂(第●版)
2013年X月改訂

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^(注)

貯法：遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存すること
使用期限：外箱に表示

眼科用 VEGF^{*}阻害剤 アイリーア[®]硝子体内注射液 40mg/mL アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液

EYLEA[®] solution for IVT inj. 40mg/ml

日本標準商品分類番号 871319

承認番号	22400AMX01389
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
効能追加	201X年X月
国際誕生	2011年11月

●

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

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

■組成・性状

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

※: チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

■効能・効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管

■用法・用量

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続3回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する。

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり

用法・用量に関連する使用上の注意

[網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]

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

[病的近視における脈絡膜新生血管]

- (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(視力、形態学的所見等)が認められた場合には投与することが望ましい。

[全効能共通]

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

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 緑内障、高眼圧症の患者[一過性に眼圧が上昇することがある。](「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
 - (2) 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中中の危険因子のある患者[脳卒中があらわれることがある。](「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

(3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「副作用」の項参照)

- 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
- 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
- 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。(「適用上の注意」の項参照)
- 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。(「適用上の注意」の項参照)
- 5) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

(4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。

(5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

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

3. 副作用^{注1)}

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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

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

眼痛4例(5.3%),点状角膜炎4例(5.3%)であった。(承認時)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤2mgを投与された146例(本剤群104例,対照群42例)中53例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%),眼圧上昇15例(10.3%),眼痛14例(9.6%),眼刺激8例(5.5%)であった。

うち本剤を投与された日本人症例16例(本剤群13例,対照群3例)中1例に副作用(結膜出血:6.3%)が認められた。

海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤2mgを投与された171例(本剤群114例,対照群57例)中64例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血29例(17.0%),眼痛17例(9.9%)であった。(効能追加承認時)

病的近視における脈絡膜新生血管

国内外で実施された第Ⅲ相試験1試験(48週間)において、本剤2mgを投与された116例(本剤群91例,対照群25例)中25例(21.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血10例(8.6%),点状角膜炎7例(6.0%),眼痛6例(5.2%)であった。

うち本剤を投与された日本人症例85例(本剤群67例,対照群18例)中18例(21.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血10例(11.8%),点状角膜炎7例(8.2%)であった。(効能追加申請時)

(1) 重大な副作用

1) **眼障害**:眼内炎(0.3%),眼圧上昇(4.7%),硝子体剥離(1.5%),外傷性白内障(0.7%),網膜出血(0.7%),網膜色素上皮裂孔(0.6%),硝子体出血(0.3%),網膜剥離(0.1%),網膜裂孔(0.09%),網膜色素上皮剥離(0.04%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **脳卒中**(0.3%):観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)

(2) その他の副作用

		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(a)
眼	前眼部	結膜出血(23.9%)	眼充血、点状角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿	虹彩炎
	後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘻痕、網膜変性。	

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

注1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析〕(日本人症例を含む)及び病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象とした第Ⅲ相試験〔1試験(48週間)〕(日本人症例を含む)を合算した。

注2) 自発報告のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

注3) ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていない。

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

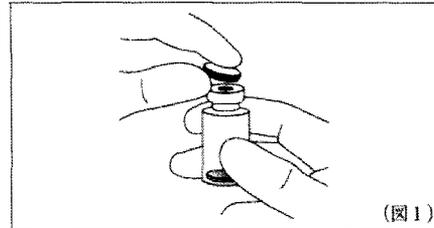
- 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
- 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

(3) 投与时

30ゲージの眼科用針を使用すること。

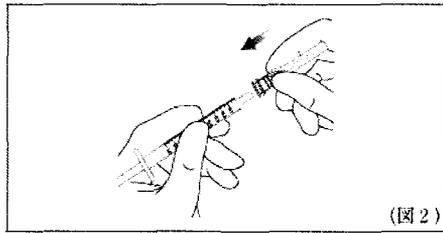
(4) 使用方法

- 1) 1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。
- 2) プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒する。(図1)



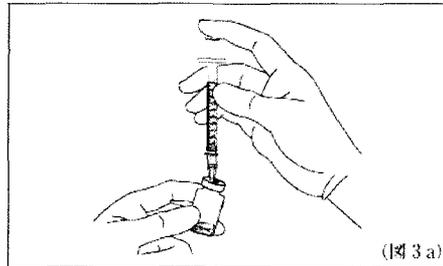
- 3) 箱に同梱された専用フィルター付き採液針(18G、5ミクロンのフィルター針)以下、採液針を滅菌された1mLシリンジに取り付ける。(図2)

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

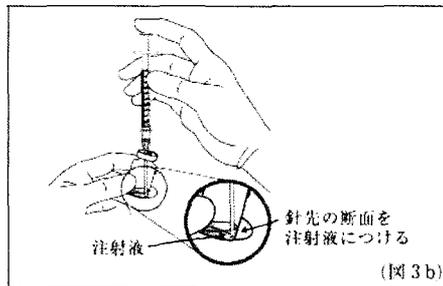


(図2)

- 4) 採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。
- 5) 無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすく若干傾ける。なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないよう注意すること。(図3a, 3b)

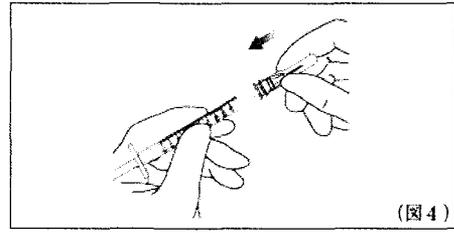


(図3a)



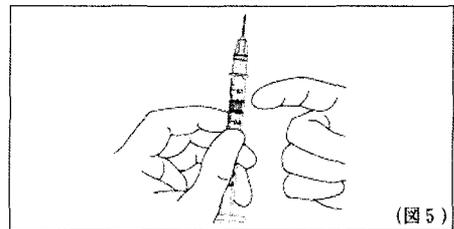
(図3b)

- 6) 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。シリンジを採液針から取りはずす。
- 7) 採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄する。
注意：採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。1回のみで使用で再滅菌・再使用しないこと。
- 8) 無菌的操作により 30 ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。(図4)



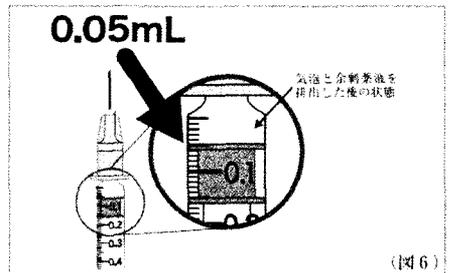
(図4)

- 9) 投与準備ができたなら、注射針のキャップをはずす。
- 10) 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。(図5)



(図5)

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



(図6)

9. その他の注意

- (1) 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析(2 年間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%(1,824 例中 60 例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験(76 週間と 100 週間)の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6%(317 例中 2 例)であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験(48 週間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.9%(116 例中 1 例)であった。

- (2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
- (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- (4) サルに4週間間隔で8ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態における C_{max} 及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

■薬物動態

吸収・分布

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

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

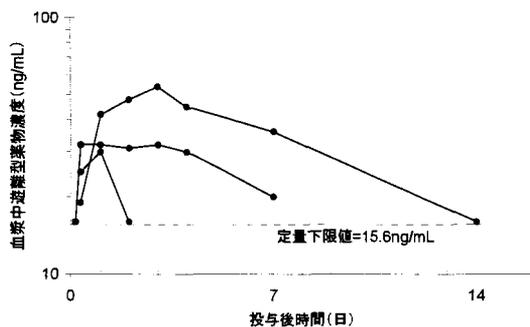


図 本剤2mgを硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移(N=3, 定量下限値を上回った症例)

表 本剤2mgを硝子体内投与後の薬物動態学的パラメータ(N=6)

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

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL(範囲:0-19.6ng/mL, N/N>LLOQ^{※1}=26/3)及び5.20±9.32ng/mL(範囲:0-35.0ng/mL, N/N>LLOQ^{※1}=143/36)であった²⁾。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった²⁾。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL(N/N>LLOQ^{※1}=164/2)、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値(15.6ng/mL)未満となったのは投与8週間後であった(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者及び病的近視における脈絡膜新生血管患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した^{3,4,13,14)}。

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

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

<参考>

分布

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

■臨床成績

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、

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

(1) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW 2 試験)^{2,6,7)}

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

※:ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

表 VIEW2 試験における有効性及び投与回数 (1年目及び2年目の成績)

評価項目	全集団	本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニズマブ4週ごと0.5mg投与群
		割合 (%)	例数	例数	例数
1年目に維持されていた患者の割合 (%)	95.6	95.6	95.6	94.4	94.4
(PPS)	258/270	259/270	239/250	254/269	254/269
日本人	100	100	100	96.0	96.0
集団	234/244	224/234	210/224	224/235	224/235
1年目に維持されていた患者の割合 (%)	95.6	95.6	95.6	94.4	94.4
(PPS)	258/270	259/270	239/250	254/269	254/269
日本人	100	100	100	96.0	96.0
集団	234/244	224/234	210/224	224/235	224/235
1年目に維持されていた患者の割合 (%)	95.6	95.6	95.6	94.4	94.4
(PPS)	258/270	259/270	239/250	254/269	254/269
日本人	100	100	100	96.0	96.0
集団	234/244	224/234	210/224	224/235	224/235
2年目の投与回数	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6
投与回数・標準偏差 (回)	集団	7.6 ± 1.2	7.7 ± 1.3	7.7 ± 1.3	7.8 ± 1.8
日本人	7.7 ± 1.2	7.7 ± 1.3	7.7 ± 1.3	7.8 ± 1.8	7.8 ± 1.8
集団	7.7 ± 1.2	7.7 ± 1.3	7.7 ± 1.3	7.8 ± 1.8	7.8 ± 1.8
2年目の投与回数・標準偏差 (回)	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2
日本人	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2
集団	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

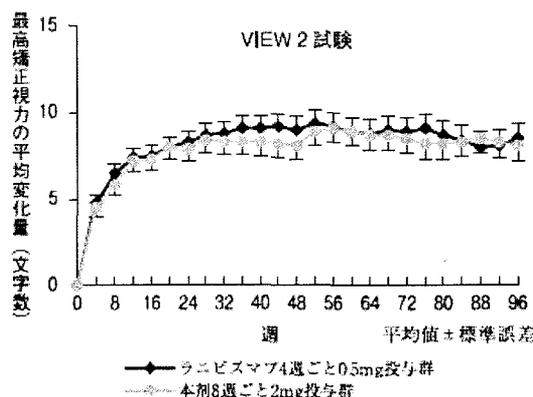


図 VIEW 2 試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

(2) 海外第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験)^{6,8)}

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

※:ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

表 VIEW1 試験における有効性及び投与回数 (1年目及び2年目の成績)

評価項目	全集団	本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニズマブ4週ごと0.5mg投与群
		割合 (%)	例数	例数	例数
1年目に維持されていた患者の割合 (%)	95.1	95.1	95.1	94.4	94.4
(PPS)	258/270	259/270	239/250	254/269	254/269
日本人	95.6	95.6	95.6	96.0	96.0
集団	234/244	224/234	210/224	224/235	224/235
1年目に維持されていた患者の割合 (%)	95.1	95.1	95.1	94.4	94.4
(PPS)	258/270	259/270	239/250	254/269	254/269
日本人	95.6	95.6	95.6	96.0	96.0
集団	234/244	224/234	210/224	224/235	224/235
1年目に維持されていた患者の割合 (%)	95.1	95.1	95.1	94.4	94.4
(PPS)	258/270	259/270	239/250	254/269	254/269
日本人	95.6	95.6	95.6	96.0	96.0
集団	234/244	224/234	210/224	224/235	224/235
1年目に維持されていた患者の割合 (%)	95.1	95.1	95.1	94.4	94.4
(PPS)	258/270	259/270	239/250	254/269	254/269
日本人	95.6	95.6	95.6	96.0	96.0
集団	234/244	224/234	210/224	224/235	224/235
2年目の投与回数	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6
投与回数・標準偏差 (回)	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2
日本人	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2
集団	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2
2年目の投与回数・標準偏差 (回)	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2
日本人	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2
集団	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2	7.6 ± 1.2

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

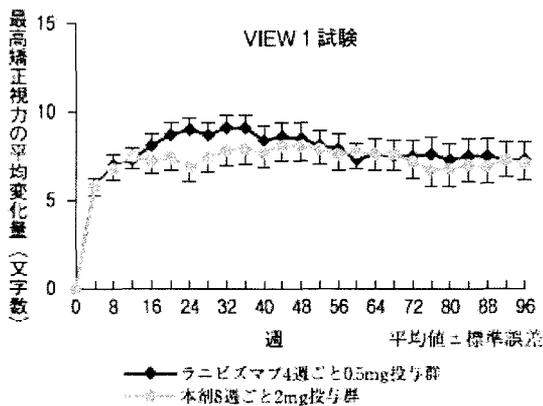


図 VIEW 1 試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

2. 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

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

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

<再投与基準>

悪化した場合(両試験共通)

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

改善した場合(GALILEO試験)

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

改善した場合(COPERNICUS試験)

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

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

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

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

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

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

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

	対照群 ^{※1}	本剤2mg投与群 ^{※2}
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 ^{※3} (%) (FAS)	全集団 22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団 12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団 0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団 4.1±2.1	6.0±0.0
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF, FAS)	全集団 32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団 25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団 3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 10.6±4.2	11.8±2.8
	日本人集団 7.6±5.8	12.2±1.9
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団 29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団 12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団 4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 48週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与

※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与

※3: 24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした。

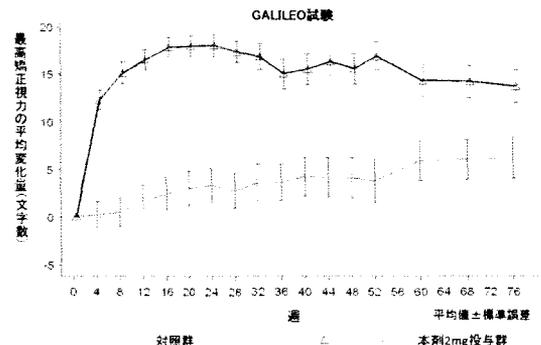


図 GALILEO試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

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

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

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

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

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

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

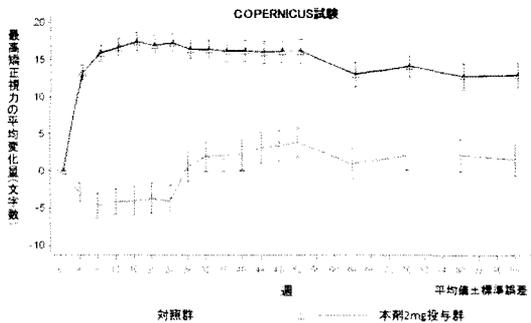


図 COPERNICUS試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

3. 病的近視における脈絡膜新生血管^{13,14)}

病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照Ⅲ相試験1試験を実施した[MYRROR試験(日本人を含むⅢ相国際共同試験)]。本剤投与群は単回投与後、44週目までPRN投与^{*1}、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射^{*2}し、24週目に本剤を単回投与後、44週目までPRN投与^{*1}を行った。

主要評価項目であるETDRS視力表による24週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤2mg投与群12.1文字の視力改善に対し、対照群は2.0文字の減少、群間差は14.1文字(95%信頼

区間:10.8~17.4文字)であり、本剤2mg投与のSham注射に対する優越性が示された(p<0.0001, 共分散分析)。日本人集団においても、本剤2mg投与群10.9文字の視力改善に対し、対照群は3.7文字の減少、群間差は14.8文字(95%信頼区間:10.8~18.8文字)であった。また48週目でも、本剤2mg投与群では13.5文字の視力改善に対し、対照群は3.9文字の改善であり、日本人集団においても、本剤2mg投与群では12.6文字の視力改善に対し、対照群は2.3文字の改善であった(下表参照)。

※1: 4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

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

<再投与基準>

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- ・OCT(光干渉層撮影)による中心網膜厚が前回の検査よりも50µm超増加
- ・新規又は遷延性の網膜の嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剥離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

表 MYRROR 試験における有効性及び投与回数 (24週目, 48週目の成績)

		対照群 ^{*2}	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団	-2.0±9.7 (31)	12.1±8.3 (90)
	日本人集団	-3.7±10.1 (23)	10.9±8.0 (67)
24週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団	9.7 (3/31)	38.9 (35/90)
	日本人集団	8.7 (2/23)	35.8 (24/67)
20週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	0 (31)	2.9±1.6 (90)
	日本人集団	0 (23)	3.2±1.7 (67)
48週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団	3.9±14.3 (31)	13.5±8.8 (90)
	日本人集団	2.3±15.3 (23)	12.6±8.8 (67)
48週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団	29.0 (9/31)	50.0 (45/90)
	日本人集団	21.7 (5/23)	47.8 (32/67)
44週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	3.0±2.2 (31)	4.2±3.1 (90)
	日本人集団	3.3±2.5 (23)	4.7±3.3 (67)

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※3: 20週目まで4週ごとにSham注射し、24週目に本剤を単回投与後は44週目までPRN投与

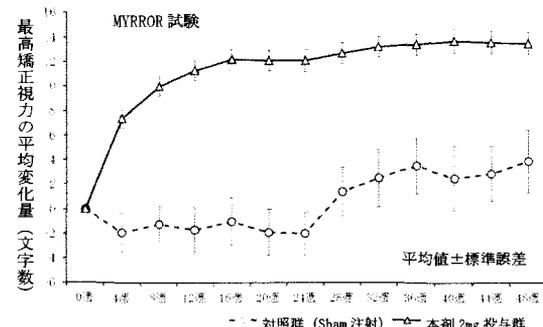


図 MYRROR試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

■薬効薬理

1. 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに結合した組換え融合糖蛋白質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子(PlGF)^{15,16)} に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告¹⁷⁾されている VEGF-B にも結合する。アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数(K_d)は、それぞれ 0.5pM、0.36pM、1.9pM 及び 39pM であった(*in vitro*)^{18,19)}。

2. 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサル(注)の眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した^{20,21,22)}。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成された CNV 病変の血管漏出が改善した²²⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アフリベルセプト(遺伝子組換え)

Aflibercept(Genetical Recombination)

分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₆O₁₃₀₆S₃₂
(蛋白質部分、2量体)

分子量：約 115,000

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

■取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

■包装

アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL

1 バイアル

(専用フィルター付き採液針 1本添付)

■主要文献

- 1) DiCioccio, T. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)](2010)
- 2) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2011)
- 3) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[24週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 4) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[52週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 5) Struble, C. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(分布)](2008)

- 6) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間、併合解析)](2012)
- 7) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間、日本人)](2012)
- 8) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(海外データ)](2011)
- 9) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[76週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2013)
- 10) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(24週、海外データ)](2012)
- 11) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(52週、海外データ)](2012)
- 12) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(100週、海外データ)](2012)
- 13) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[24週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2013)
- 14) Asmus, F. : バイエル薬品社内資料[48週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2014)
- 15) Lutun, A. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428(2002)
- 16) Cao, Y. et al. : Sci. Signal. 2 : rel(2009)
- 17) Zhong, X. et al. : Mol. Vis. 17 : 492(2011)
- 18) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2008)
- 19) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2011)
- 20) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666(2004)
- 21) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009(2010)
- 22) Nork, T.M. et al. : Arch. Ophthalmol. 129 : 1042(2011)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号)大阪市東淀川区下新庄
3-9-19

■製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

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

発売元 参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

(案)

201X年●月作成(第●版)

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^(※)

眼科用 VEGF^(※)阻害剤

アイリーア[®]硝子体内注射用キット 40mg/mL

貯法：遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存すること
使用期限：外箱に表示

アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液

日本標準商品分類番号 871319

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

EYLEA[®] IVT inj.KIT 40mg/mL

D●

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

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

■組成・性状

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

※: チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

■効能・効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管

■用法・用量

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
アフリベルセプト(遺伝子組換え)として 2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続3回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する。

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

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

用法・用量に関連する使用上の注意

【網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫】

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

【病的近視における脈絡膜新生血管】

- (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、本剤投与の要否を判断すること。
- (2) 疾患の活動性を示唆する所見(視力、形態学的所見等)が認められた場合には投与することが望ましい。

【全効能共通】

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

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

- (3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。（「副作用」の項参照）

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

3. 副作用^{注1)}

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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

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

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験（76週間）において、本剤2mgを投与された146例（本剤群104例、対照群42例）中53例（36.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血20例（13.7%）、眼圧上昇15例（10.3%）、眼痛14例（9.6%）、眼刺激8例（5.5%）であった。

うち本剤を投与された日本人症例16例（本剤群13例、対照群3例）中1例に副作用（結膜出血：6.3%）が認められた。

海外で実施された第Ⅲ相試験（100週間）において、本剤2mgを投与された171例（本剤群114例、対照群57例）中64例（37.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血29例（17.0%）、眼痛17例（9.9%）であった。（効能追加承認時）

病的近視における脈絡膜新生血管

国内外で実施された第Ⅲ相試験1試験（48週間）において、本剤2mgを投与された116例（本剤群91例、対照群25例）中25例（21.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血10例（8.6%）、点状角膜炎7例（6.0%）、眼痛6例（5.2%）であった。

うち本剤を投与された日本人症例85例（本剤群67例、対照群18例）中18例（21.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血10例（11.8%）、点状角膜炎7例（8.2%）であった。（効能追加申請時）

(1) 重大な副作用

- 1) **眼障害**：眼内炎（0.3%）、眼圧上昇（4.7%）、硝子体剥離（1.5%）、外傷性白内障（0.7%）、網膜出血（0.7%）、網膜色素上皮裂孔（0.6%）、硝子体出血（0.3%）、網膜剥離（0.1%）、網膜裂孔（0.09%）、網膜色素上皮剥離（0.04%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) **脳卒中**（0.3%）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

(2) その他の副作用

		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
眼	前眼部	結膜出血 (23.9%)	眼充血、 点状角膜炎	白内障、角膜擦傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿	虹彩炎
	後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部嚢腫、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
注射部位		注射部位疼痛, 注射部位出血	注射部位刺激感, 注射部位紅斑, 注射部位不快感, 注射部位乾燥, 注射部位炎症, 注射部位浮腫, 注射部位腫脹, 注射部位血腫	
その他	眼痛	眼の異物感, 眼刺激, 流涙増加, 霧視, 眼部不快感	眼脂, 眼乾燥, 眼痒痒症, 眼の異常感, 眼瞼浮腫, 眼瞼縁痂皮, 眼瞼痛, 眼瞼炎, 眼窩周囲血腫, 眼部腫脹, 高眼圧症, 羞明, 視力障害, 変視症, 光視症, 処置による疼痛, 視力低下	
皮膚			痒痒症, 紅斑	
循環器			高血圧, 収縮期血圧上昇	
精神神経系			会話障害, 頭痛	
消化器			悪心	
泌尿器			蛋白尿, 尿中蛋白/クレアチニン比増加	
その他			不快感, 鼻出血, 薬物過敏症, 針恐怖	

注1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析〕(日本人症例を含む)及び病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象とした第Ⅲ相試験〔1試験(48週間)〕(日本人症例を含む)を合算した。

注2) 自発報告のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているの、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

注3) ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていない。

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

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

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

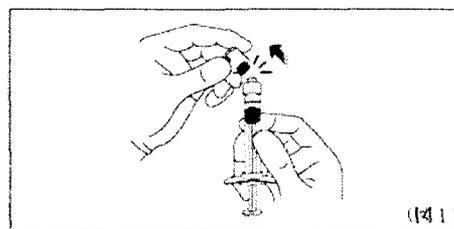
(3) 投与時

30ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

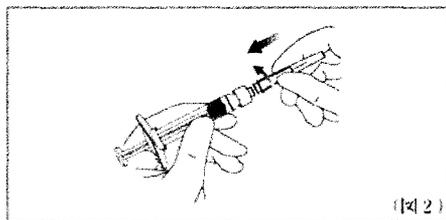
- 1) 1シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。
- 2) 本剤投与の準備ができれば、外箱を開封し、プリスター包装(滅菌)を取り出す。無菌状態を保ちながら、注意してプリスター包装を開封する。シリンジは組立の準備が整うまで取り出さないこと。
- 3) 無菌的操作により、シリンジを滅菌のプリスター包装から取り出す。
- 4) シリンジを片手に持ち、もう一方の手でシリンジキャップを折ってはずす。

注意：シリンジキャップは回したりねじったりせず、折ること。(図1)

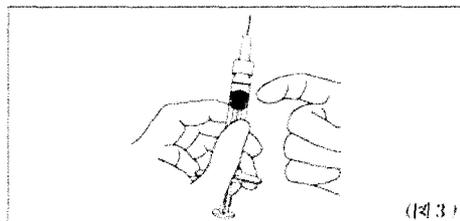


- 5) 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。

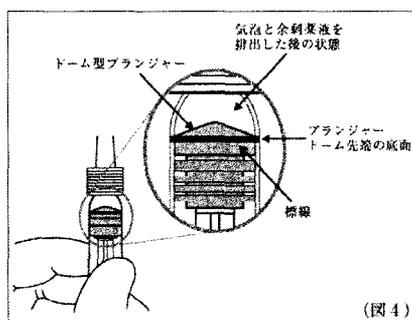
- 6) 無菌的操作により 30 ゲージの眼科用針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。(図 2)



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



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



9. その他の注意

- (1) 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析(2年間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%(1,824 例中 60 例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験(76 週間と 100 週間)の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で

0.6%(317 例中 2 例)であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験(48 週間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.9%(116 例中 1 例)であった。

- (2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
(3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
(4) サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で 2mg を硝子体内反復投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した。

■薬物動態

吸収・分布

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

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

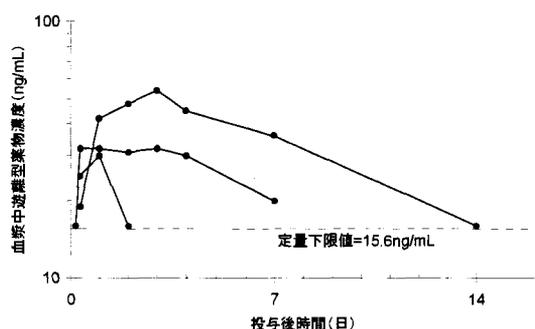


図 本剤 2mg を硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移 (N=3, 定量下限値を上回った症例)

表 本剤2mgを硝子体内投与後の薬物動態学的パラメータ (N=6)

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

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤 2mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与 1 週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ 2.21±6.24ng/mL (範囲: 0-19.6ng/mL, N/N>LLQ^{※1}=26/3) 及び 5.20±9.32ng/mL (範囲: 0-35.0ng/mL, N/N>LLQ^{※1}=143/36) であった²⁾。4 週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった²⁾。また、本剤 2mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、3 回目投与 4 週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大 27.8ng/mL (N/N>LLQ^{※1}=164/2)、13 回又は 14 回投与した後、全例が定量下限値 (15.6ng/mL) 未満となったのは投与 8 週間後であった (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者及び病的近視における脈絡膜新生血管患者に本剤 2mg を硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した^{3, 4, 13, 22)}。

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

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

<参考>

分布

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

■臨床成績

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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

(1) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW 2 試験)^{2, 6, 7)}

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

※: ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が 15 文字未満

表 VIEW2 試験における有効性及び投与回数 (1年目及び2年目の成績)

評価項目 (評価尺度)	評価法	評価例数			
		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤8週ごと0.5mg投与群	対照群
12週目 (1年目) の患者が維持されていた患者の割合 (%)	全集団	95.6 (276)	95.6 (292)	96.5 (298)	94.4 (289)
1年目	日本入	100	100	100	98.0
1年目	海外	94.4 (276)	94.4 (292)	96.5 (298)	94.4 (289)
12週目 (1年目) の最高矯正視力の平均変化量 (文字数)	全集団	8.9 ± 14.4 (284)	7.8 ± 12.9 (292)	9.7 ± 14.1 (298)	9.1 ± 13.5 (291)
変化量 (標準偏差)	日本入	14.0 ± 14.1 (27)	8.5 ± 8.4 (27)	10.9 ± 10.4 (27)	9.4 ± 13.9 (27)
1年目	海外	8.9 ± 14.4 (284)	7.8 ± 12.9 (292)	9.7 ± 14.1 (298)	9.1 ± 13.5 (291)
12週目 (1年目) の最高矯正視力の平均変化量 (文字数)	全集団	8.1 ± 15.6 (186)	6.9 ± 14.2 (186)	8.1 ± 15.8 (186)	8.5 ± 15.0 (186)
変化量 (標準偏差)	日本入	10.7 ± 15.2 (23)	5.5 ± 15.0 (23)	10.8 ± 14.5 (23)	7.3 ± 16.2 (23)
1年目	海外	8.1 ± 15.6 (186)	6.9 ± 14.2 (186)	8.1 ± 15.8 (186)	8.5 ± 15.0 (186)
1年目	全集団	7.5 ± 11.2 (121)	12.2 ± 2.2 (121)	12.6 ± 2.1 (121)	12.4 ± 1.5 (121)
投与回数 (標準偏差)	日本入	7.7 ± 1.2 (1)	11.5 ± 1.1 (1)	11.1 ± 2.1 (1)	12.8 ± 0.8 (1)
1年目	海外	7.5 ± 11.2 (121)	12.2 ± 2.2 (121)	12.6 ± 2.1 (121)	12.4 ± 1.5 (121)
2年目	全集団	4.9 ± 11.8 (186)	5.9 ± 11.9 (186)	4.5 ± 11.6 (186)	4.7 ± 11.4 (186)
投与回数 (標準偏差)	日本入	3.4 ± 6.7 (23)	3.4 ± 6.7 (23)	5.6 ± 1.7 (23)	4.0 ± 2.4 (23)
2年目	海外	4.9 ± 11.8 (186)	5.9 ± 11.9 (186)	4.5 ± 11.6 (186)	4.7 ± 11.4 (186)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

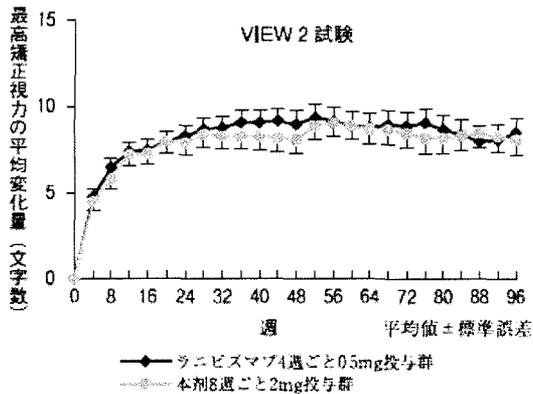


図 VIEW 2 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数) の推移

(2) 海外第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験) (6, 8)

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

^{*}: ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

表 VIEW1 試験における有効性及び投与回数 (1年目及び2年目の成績)

評価項目 (評価尺度)	評価法	評価例数			
		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤8週ごと0.5mg投与群	対照群
12週目 (1年目) の患者が維持されていた患者の割合 (%)	全集団	95.1 (292)	95.1 (292)	95.9 (292)	94.4 (289)
1年目	日本入	100	100	100	98.0
1年目	海外	94.4 (292)	94.4 (292)	95.9 (292)	94.4 (289)
12週目 (1年目) の最高矯正視力の平均変化量 (文字数)	全集団	7.9 ± 14.0 (292)	10.9 ± 13.7 (292)	6.9 ± 13.4 (292)	8.1 ± 15.0 (291)
変化量 (標準偏差)	日本入	20.1	19.4	19.1	19.4
1年目	海外	7.9 ± 14.0 (292)	10.9 ± 13.7 (292)	6.9 ± 13.4 (292)	8.1 ± 15.0 (291)
12週目 (1年目) の最高矯正視力の平均変化量 (文字数)	全集団	7.3 ± 16.6 (186)	9.6 ± 16.9 (186)	7.1 ± 14.9 (186)	7.3 ± 17.1 (186)
変化量 (標準偏差)	日本入	18.1	18.4	19.3	19.4
1年目	海外	7.3 ± 16.6 (186)	9.6 ± 16.9 (186)	7.1 ± 14.9 (186)	7.3 ± 17.1 (186)
1年目	全集団	7.6 ± 11 (121)	11.5 ± 1.1 (121)	12.1 ± 1.2 (121)	12.4 ± 1.2 (121)
投与回数 (標準偏差)	日本入	4.0 ± 1.7 (1)	4.0 ± 1.7 (1)	4.3 ± 1.8 (1)	4.7 ± 1.7 (1)
2年目	海外	7.6 ± 11 (121)	11.5 ± 1.1 (121)	12.1 ± 1.2 (121)	12.4 ± 1.2 (121)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

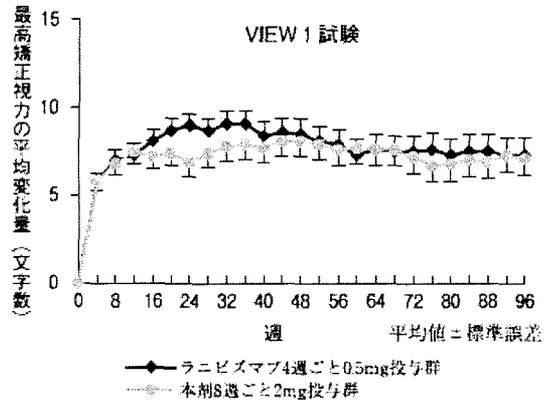


図 VIEW 1 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数) の推移

2. 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

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

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

<再投与基準>

悪化した場合 (両試験共通)

- OCT (光干渉断層撮影) による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下
- OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50µmを超える増加

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

改善した場合 (GALILEO 試験)

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

改善した場合 (COPERNICUS 試験)

・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

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

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

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

※1: 48週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与
 ※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与
 ※3: 24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした。

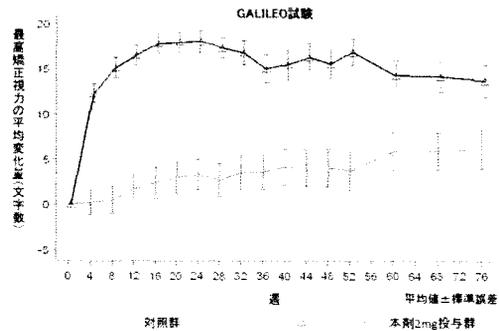


図 GALILEO試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

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

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

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

	対照群 ^{※1)}	本剤2mg投与群 ^{※2)}
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 ^{※3)} (%) (FAS)	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団 12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団 9.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団 4.1±2.1	6.0±0.9
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF, FAS)	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団 25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団 3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	10.6±4.2	11.8±2.8
	日本人集団 7.6±5.8	12.2±1.9
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団 12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団 4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

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

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

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

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

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

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

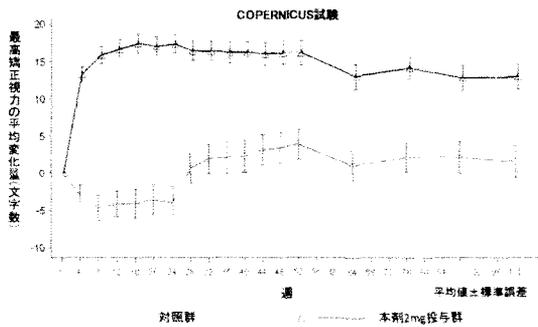


図 COPERNICUS試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

3. 病的近視における脈絡膜新生血管^{13, 14)}

病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重盲検比較対照第Ⅲ相試験1試験を実施した[MYRROR試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験)]. 本剤投与群は単回投与後、44週目までPRN投与^{※1)}、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射^{※2)}し、24週目に本剤を単回投与後、44週目までPRN投与^{※1)}を行った。

主要評価項目であるETDRS視力表による24週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤2mg投与群12.1文字の視力改善に対し、対照群は2.0文字の減少、群間差は14.1文字(95%信頼区間: 10.8~17.4文字)であり、本剤2mg投与のSham注射に対する優越性が示された($p < 0.0001$, 共分散分析). 日本人集団においても、本剤2mg投与群10.9文字の視力改善に対し、対照群は3.7文字の減少、群間差は14.8文字(95%信頼区間: 10.8~18.8文字)であった. また48週目でも、本剤2mg投与群では13.5文字の視力改善に対し、対照群は3.9文字の改善であり、日本人集団においても、本剤2mg投与群では12.6文字の視力改善に対し、対照群は2.3文字の改善であった(下表参照).

※1: 4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

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

<再投与基準>

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- ・OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚が前回の検査よりも50 μ m超増加
- ・新規又は遷延性の網膜の嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剝離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

表 MYRROR試験における有効性及び投与回数(24週目, 48週目の成績)

		対照群 ^{※3)}	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(LOCF, FAS)	全集団	-2.0±9.7 (31)	12.1±8.3 (90)
	日本人集団	-3.7±10.1 (23)	10.9±8.0 (67)
24週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団	9.7 (3/31)	38.9 (35/90)
	日本人集団	8.7 (2/23)	35.8 (24/67)
20週目までの平均投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	0 (31)	2.9±1.6 (90)
	日本人集団	0 (23)	3.2±1.7 (67)
48週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(LOCF, FAS)	全集団	3.9±14.3 (31)	13.5±8.8 (90)
	日本人集団	2.3±15.3 (23)	12.6±8.8 (67)
48週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団	29.0 (9/31)	50.0 (45/90)
	日本人集団	21.7 (5/23)	47.8 (32/67)
44週目までの平均投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	3.0±2.2 (31)	4.2±3.1 (90)
	日本人集団	3.3±2.5 (23)	4.7±3.3 (67)

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※3: 20週目まで4週ごとにSham注射し、24週目に本剤を単回投与後は44週目までPRN投与

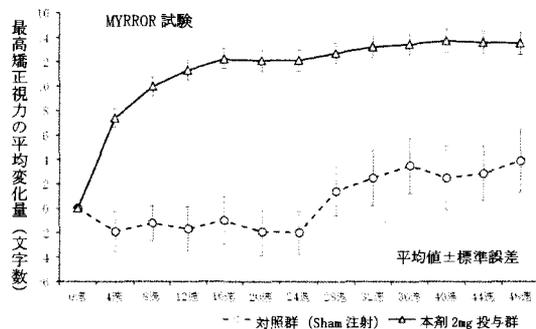


図 MYRROR試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

■薬効薬理

1. 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は、ヒト VEGF 受容体1及び2の細胞外ドメインをヒト IgG1 のFcドメインに結合した組換え融合糖蛋白質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子(PiGF)^{15,16)}に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告¹⁷⁾されている VEGF-B にも結合する。アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅, VEGF-A₁₂₁, VEGF-B 及び PiGF-2 に対する結合の解離定数(K_d)は、それぞれ 0.5pM, 0.36pM, 1.9pM 及び 39pM であった(*in vitro*)^{18,19)}。

2. 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサル(霊長類)の眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した^{20,21,22)}。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプト

トの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した²²⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アフリベルセプト(遺伝子組換え)

Aflibercept(Genetical Recombination)

分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂
(蛋白質部分、2量体)

分子量：約115,000

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

■取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

■包装

アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL

1キット

■主要文献

- 1) DiCioccio, T. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)](2010)
- 2) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2011)
- 3) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[24週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 4) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[52週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 5) Struble, C. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(分布)](2008)
- 6) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間、併合解析)](2012)
- 7) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間、日本人)](2012)
- 8) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(海外データ)](2011)
- 9) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[76週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2013)
- 10) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(24週、海外データ)](2012)
- 11) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(52週、海外データ)](2012)
- 12) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(100週、海外データ)](2012)
- 13) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[24週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2013)
- 14) Asmus, F. : バイエル薬品社内資料[48週、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2014)
- 15) Luttun, A. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428(2002)
- 16) Cao, Y. et al. : Sci. Signal. 2 : re1(2009)

- 17) Zhong, X. et al. : Mol. Vis. 17 : 492(2011)
- 18) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2008)
- 19) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2011)
- 20) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666(2004)
- 21) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009(2010)
- 22) Nork, T.M. et al. : Arch. Ophthalmol. 129 : 1042(2011)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号)大阪市東淀川区下新庄3-9-19

■製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

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

発売元 参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

(新聞発表用)

1	販売名	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
2	一般名	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
3	申請者名	サノフィ株式会社
4	成分・分量	サイモグロブリン点滴静注用 25mg (1バイアル中抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg 含有)
5	用法・用量	<p>中等症以上の再生不良性貧血</p> <p>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5~3.75mg を、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。</p> <p><u>造血幹細胞移植の前治療</u></p> <p>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5mg を、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植 5 日前より 4 日間とする。</p> <p><u>造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病</u></p> <p>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5~3.75mg を、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 5 日間とする。</p> <p><u>臓器移植後の急性拒絶反応の治療</u></p> <p><u>腎移植の場合</u></p> <p>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 1.5mg を、1 バイアル (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg) あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mL で希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は 7~14 日間とする。</p> <p><u>肝移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合</u></p> <p><u>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 1.5mg を、1 バイアル (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg) あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mL で希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大 14 日間とする。</u></p> <p><u>心移植の場合</u></p> <p>通常、1日1回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブ</p>

		<p><u>リンとして 1.5~2.5mg を、1 バイアル (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg) あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mL で希釈して、6 時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大 14 日間とする。</u></p> <p>(下線部追加、波線部変更)</p>
6	効能・効果	<p>中等症以上の再生不良性貧血 造血幹細胞移植の前治療 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 <u>下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療</u> <u>腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植</u></p> <p>(下線部追加、波線部変更)</p>
7	備考	<p>添付文書 (案) を別紙として添付</p> <p>本剤は、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤であり、今回、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に関する効能追加について申請したものである。</p>

生物由来製品・劇薬・
処方箋医薬品[※]

免疫抑制剤

サイモグロブリン[®] 点滴静注用 25mg

Thymoglobuline[®]

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

承認番号	22000AMY00004000
薬価収載	2008年9月
販売開始	2008年11月
国際誕生	1984年4月
効能追加	2014年●月

【貯法】凍結を避け、2～8℃で遮光保存

【使用期限】外箱及びラベルに表示

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者〔**〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉**の項参照〕
2. 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある。〕
3. 妊婦〔**〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕**の項参照〕
4. 弱毒生ワクチンを投与中の患者〔**〔3. 相互作用(1)〕**の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者〔ショックを起こすおそれがある。〕
 2. ウイルス感染症の患者
 3. 細菌感染症の患者
 4. 真菌感染症の患者
- 〔2～4. 本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

成分	【パナル中の分量】	備考
有効成分	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	25mg ウサギ血液由来
添加物	グリシン	50mg －
	D-マンニトール	50mg －
	ポリソルベート80	2.5mg －
	塩化ナトリウム	10mg －
pH調節剤 2成分		

性状	白色ないし乳白色の凍結乾燥製剤である。本剤を日局注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。
pH ^(注1)	6.5～7.2
浸透圧比 ^(注2)	約0.9（生理食塩液に対する比）

注) 日局注射用水 5 mLで溶解後
本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

【効能又は効果】

- 中等症以上の再生不良性貧血
- 造血幹細胞移植の前治療
- 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 中等症以上の再生不良性貧血の場合
本剤は下記の重症度基準による**中等症以上の再生不良性貧血患者**に使用すること。

再生不良性貧血の重症度基準
(厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準
(平成16年度修正))¹⁾

最重症	好中球200/μL未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL未満 血小板 20,000/μL未満
重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL未満 好中球 500/μL未満 血小板 20,000/μL未満
やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/μL未満 好中球 1,000/μL未満 血小板 50,000/μL未満
中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/μL未満 好中球 1,000/μL未満 血小板 50,000/μL未満
軽症	それ以外のもの

注) 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要などを指す。

- 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の場合
ステロイド療法によっても十分な効果が得られない場合にのみ適用を考慮すること。
- 臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合
本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。

【用法及び用量】

- 中等症以上の再生不良性貧血
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5~3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。
- 造血幹細胞移植の前治療
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植5日より4日間とする。
- 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5~3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。
- 臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は7~14日間とする。
肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。
心移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5~2.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の試験投与を行うこと。
試験投与は通常、本剤1バイアルを日局注射用水5mLにて溶解後、その0.5mL（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mg）を100mLの生理食塩液で希釈して、1時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。
2. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無を確認する等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと投与すること。

3. 臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。
(1) 血小板数が50,000~75,000/mm³又は白血球数が2,000~3,000/mm³の場合、本剤の減量を考慮すること。
(2) 持続的で重度の血小板減少症（<50,000/mm³）又は白血球減少症（<2,000/mm³）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。
4. 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギー素因のある患者
- (3) 肝障害のある患者[肝機能を悪化させるおそれがある。]
- (4) 腎障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。]
- (5) 心疾患のある患者[心機能を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。ショック症状があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、適切な救急処置を行うこと。[[(1) 重大な副作用 1)]の項参照]
- (2) 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が発症する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な治療を行うこと。[[(1) 重大な副作用 3) ~ (6)]の項参照]
- (3) 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。[[(1) 重大な副作用 7)]の項参照]
- (4) 本剤投与の初期に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、重度のinfusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。[[(1) 重大な副作用 2)]の項参照]
- (5) 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるため、定期的に血小板数を測定し、患者の状態を十分に観察すること。[[(1) 重大な副作用 8) , (9)]の項参照]
- (6) 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。
- (7) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの

再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。【(1) 重大な副作用 3】の項参照】

- (8) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合、原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱毒生ワクチン おたふくかぜ、麻疹、風疹及びこれらの混合ワクチン等	本剤投与後、弱毒生ワクチンを接種する場合には、発病するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。

(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
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	過度の免疫抑制による感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起する危険性があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。

4. 副作用

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例160例中159例(99.4%)に3,443件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発熱145例(90.6%)、熱感120例(75.0%)、白血球減少120例(75.0%)、CRP増加113例(70.6%)、好中球減少87例(54.4%)等であった。(承認時)

外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例(100%)に940件の副作用(関連性がunlikelyのものを含む)が認められた。主な副作用は、悪寒40例(48.8%)、疼痛38例(46.3%)、白血球減少32例(39.0%)、腹痛31例(37.8%)、高血圧30例(36.6%)、末梢性浮腫28例(34.1%)、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例(26.8%)、発熱20例(24.4%)、貧血19例(23.2%)等であった。(腎移植適応追加時)

肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療における副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明^(注))、アナフィラキシー(0.4%)…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重度のinfusion associated reaction(サイトカイン放出症候群を含む)(頻度不明^(注))…重度のinfusion associated reaction(サイトカイン放出症候群を含む)があらわれ、重篤な心障害や肺障害(心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫)に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の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) 感染症(肺炎、敗血症等)(11.2%)…ウイルス(アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等)、細菌、真菌(アスペルギルス等)等による重篤な感染症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 発熱性好中球減少症(頻度不明^(注))…発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明^(注))…進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) BKウイルス腎症(頻度不明^(注))…BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎(2.1%)…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、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常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。
- 8) 血小板減少(31.0%)、白血球減少(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、定期的に血液検査を行い、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。
- 9) 出血傾向…脳出血(1.7%)、下血、胃腸出血(いずれも1.2%)、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血(いずれも0.4%)等の出血があらわれることがあるので、臨床症状を十分に観察し、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。
- 10) 重篤な肝障害(6.2%)…AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、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) リンパ増殖性疾患(1.2%)…リンパ増殖性疾患があらわれることがあるので、発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) 国内における承認時までの臨床試験及び外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(2) 重大な副作用 (類薬)

急性腎不全…静注用免疫グロブリンの投与により、急性腎不全があらわれることが報告されているので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少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、急性腎不全の危険性の高い患者においては、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。

(3) その他の副作用

	40%以上	10~40%未満	10%未満
過敏症 ^(注1)		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病 ^(注2)
発熱及びインフルエンザ様症状 ^(注2)	発熱、熱感	頭痛、関節痛、悪寒	胸痛

	40%以上	10~40%未満	10%未満
血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
精神神経系			感覚減退、筋硬直、めまい
消化器		悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加	Al-P増加、ビリルビン増加
循環器		動悸、血圧上昇	血圧低下、頻脈
血管			静脈炎
その他	CRP増加	脱力、疼痛、末梢性浮腫	耳鳴、呼吸困難、無力症、倦怠感、投与部位反応(疼痛、腫脹、紅斑)

注1) 副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。

注2) 副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。

注3) 発熱、発疹、関節痛、筋肉痛などの症状を伴う。なお、これらの症状は自然に消退する場合があるが、副腎皮質ホルモン剤の投与で速やかに軽減される。

発現頻度は、国内における承認時までの臨床試験及び外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験の結果をあわせて算出した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

(1) 小児に投与する場合は、慎重に投与すること。

(2) **中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病**：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

(3) **臓器移植後の急性拒絶反応の治療**：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[肺及び脾移植に対する使用経験がなく、腎、肝、心及び小腸移植に対する使用経験が少ない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はウサギ抗体を用いたイムノアッセイなどの検査結果に影響を及ぼす可能性がある。

9. 過量投与

本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。本剤の過量投与が疑わ

れた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

10. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 溶解

①本剤に日局注射用水5mLを加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないように静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。

②本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めただけの場合には使用しないこと。

③本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。

2) 希釈

①中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に本剤を投与するにあたっては、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。

②臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈すること。

③生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。

(2) 投与時

1) 1回の投与は6時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。

2) 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター(ポアサイズ0.2ミクロン)を使用すること。

3) 注入後に残った残液は廃棄すること。

11. その他の注意

(1) 2週間反復静脈内投与試験(サル)において赤血球パラメータ(赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン)の減少がみられた。

(2) 海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査でB型肝炎ウイルスが陽性であった症例が1例報告されている。

【薬物動態】²⁾

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第II相臨床試験において、サイモグロブリン2.5mg/kg/日及び3.75mg/kg/日を、5日間、12時間以上かけて点滴静注したときの薬物動態を検討した結果は以下のとおりであった。各投与量におけるCmaxは、投与量の増加に伴った上昇が認められた。血中サイモグロブリン濃度は、投与期間中徐々に上昇し、最終投与終了後から緩やかに消失した。また、サイモグロブリン投与後、両投与群の11症例において14日目以降から抗体の出現が認められた。

再生不良性貧血患者における薬物動態学的パラメータ

投与群		Cmax(μg/mL)	T _{1/2} (day)
2.5mg/kg/日群 (n=6)	平均	119.0	8.1 ^{a)}
	最小-最大	46.7-234.0	3.9-14.3 ^{b)}
3.75mg/kg/日群 (n=9)	平均	173.5	7.8
	最小-最大	52.0-500.0	2.0-16.0

注) n=4

【臨床成績】

1. 中等症以上の再生不良性貧血

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(登録症例数:41例)における有効性解析対象は28例であり、6ヵ月目の有効率(「著効」+「有効」/症例数)は、2.5mg/kg/日群が13.3%(2/15例)、3.75mg/kg/日群が23.1%(3/13例)であり、全体では17.9%(5/28例)であった。

2. 造血幹細胞移植の前治療

骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(登録症例数:再登録2例を含む107例)における急性GVHD抑制の有効性解析対象は71例、生着の有効性解析対象は70例であった。急性GVHDの抑制効果は、グレードⅡ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で18.3%(13/71例)であった。グレードⅢ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で9.9%(7/71例)であった。生着率は2.5mg/kg/日投与で81.4%(57/70例)であった。

3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(登録症例数:40例)における有効性解析対象は既存療法無効例と考えられた急性GVHD患者24例であり、有効率(「著効」+「有効」/症例数)は2.5mg/kg/日群が61.5%(8/13例)、3.75mg/kg/日群が72.7%(8/11例)であり、全体では66.7%(16/24例)であった。

4. 腎移植後の急性拒絶反応の治療

(1) 海外臨床試験³⁾

腎移植後に急性拒絶反応が発生した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを1日1回静脈内投与した結果、血清クレアチニン値を指標とした寛解率は87.8%(72/82例)であった。なお、本剤の投与日数(中央値[最小値、最大値])は10日[3日、14日]であった。

(2) 国内臨床研究

腎移植後にステロイド抵抗性の急性拒絶反応が発現した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを1日1回静脈内投与した結果、投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は85.7%(6/7例)であった。なお、本剤の投与日数(中央値[最小値、最大値])は7日[5日、10日]であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、T細胞表面抗原(CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$)並びに白血球表面抗原(CD11a)に対し親和性を示した^{4,5)}。また、ヒトリンパ球細胞傷害性試験において補体存在下リンパ球を溶解させた⁶⁾。以上のことから、本剤は、ヒトT細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞傷害を惹起させることにより、再生不良性貧血並びにGVHDに関与しているT細胞を減少させ、その結果これらの疾患に対して効果を示すと考えられる。

2. 免疫抑制作用

(1) ヒトリンパ球細胞傷害性試験 (*in vitro*)⁶⁾

ヒトリンパ球に対する補体依存性の細胞傷害性を検討した結果、本剤約20 μ g/mLは陰性対照と比較してリンパ球の溶解を25%増加させた。

(2) E-ロゼット形成阻止作用 (*in vitro*)⁶⁾

ヒトリンパ球を用いたE-ロゼット形成阻止作用を検討した結果、本剤約15 μ g/mLは陰性対照と比較してE-ロゼット形成を50%抑制した。

(3) サルにおける皮膚移植片生着延長試験 (*in vivo*)⁶⁾

本剤(25mg/匹)は、サルにおける皮膚移植片が拒絶されるまでの日数を延長させ、*in vivo*での拒絶反応を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

(Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit)

本質:ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリンGに属するたん白質

分子量:約160,000

【承認条件】

○中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

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。

○腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験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。

○肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療

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

【包装】

サイモグロブリン[®]点滴静注用25mg:1バイアル

【主要文献】

- 1) 中尾眞二 他:臨床血液, **47**(1), 27, 2006 [THY0001]
- 2) 社内資料(再生不良性貧血患者での薬物動態, 2002) [THY-07]
- 3) Gaber, AO, et al.: Transplantation, **66**, 29, 1998 [THY0002]
- 4) 社内資料(ヒトT細胞表面抗原親和性, 1999) [THY-05]
- 5) Tsuge, I, et al.: Current Therapeutic Research, **56**(7), 671, 1995 [THY0003]
- 6) 社内資料(効力薬理試験, 2000) [THY-06]

【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。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売:

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

1	販 売 名	リクシアナ錠 15 mg、リクシアナ錠 30 mg、リクシアナ錠 60 mg
2	一 般 名	エドキサバントシル酸塩水和物
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	<p>リクシアナ錠 15 mg 1 錠中エドキサバントシル酸塩水和物を 20.2 mg 含有する。 (エドキサバンとして 15 mg)</p> <p>リクシアナ錠 30 mg 1 錠中エドキサバントシル酸塩水和物を 40.4 mg 含有する。 (エドキサバンとして 30 mg)</p> <p><u>リクシアナ錠 60 mg</u> <u>1 錠中エドキサバントシル酸塩水和物を 80.8 mg 含有する。</u> (エドキサバンとして 60 mg)</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
5	用 法 ・ 用 量	<p>○ <u>非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制</u></p> <p>○ <u>静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制</u> 通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。 <u>体重 60 kg 以下 30 mg</u> <u>体重 60 kg 超: 60 mg</u> なお、腎機能、併用薬に応じて 1 日 1 回 30 mg に減量する。</p> <p>○ <u>下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制</u> 通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。 (下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>○ <u>非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制</u></p> <p>○ <u>静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制</u></p> <p>○ <u>下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制</u> 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術 (下線部は今回追加)</p>
7	備 考	<p>本剤は経口投与可能な活性化血液凝固第 X 因子阻害剤(経口 FXa 阻害剤)である。</p> <p>添付文書(案)を別紙として添付する。</p>

日本標準商品分類番号
8 7 3 3 9

貯 法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に 使用すること。

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品*

	錠15mg	錠30mg	**錠60mg
承認番号	22300AMX00547	22300AMX00548	
*薬価収載	2011年7月	2011年7月	
*販売開始	2011年7月	2011年7月	
**効能追加			
国際誕生		2011年4月	

リクシアナ[®]錠15mg リクシアナ[®]錠30mg リクシアナ[®]錠60mg

LIXIANA[®] TABLETS

エドキサバントシル酸塩水和物錠

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【 警 告 】

- **1. 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと〔禁忌〕、〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔慎重投与〕及び〔重要な基本的注意〕の項参照。
2. 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、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〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

〈全効能共通〉

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 出血している患者(頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等)[出血を助長するおそれがある。]
3. 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

**〔非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〕

1. 腎不全(クレアチニンクリアランス15mL/min未満)のある患者[使用経験がない。また、ベネフィットを上回る出血のリスクが生じるおそれがある。]
2. 凝血異常を伴う肝疾患の患者[出血の危険性が增大するおそれがある。]

〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〕

高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者[使用経験が少ない。また、静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクを生じるおそれがある。]

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
リクシアナ錠15mg	エドキサバントシル酸塩水和物 20.2mg (エドキサバンとして15mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
リクシアナ錠30mg	エドキサバントシル酸塩水和物 40.4mg (エドキサバンとして30mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、三二酸化鉄、カルナウバロウ
**リクシアナ錠60mg	エドキサバントシル酸塩水和物 80.8mg (エドキサバンとして60mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形等			識別コード
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
リクシアナ錠15mg	フィルムコーティング錠	黄色	 6.8(直径)	約3.6	約105	DSC 471
リクシアナ錠30mg	フィルムコーティング錠(割線入)	淡赤色	 8.6(直径)	約3.8	約210	DSC 472
**リクシアナ錠60mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	黄色	 13.5(長径) 7.1(短径)	約5.0	約416	DSC 475

**【効 能 ・ 効 果】

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制
- 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

****〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制)

1. ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、本剤は血行動態安定後に投与すること。[有効性及び安全性は確立していない。]
2. 本剤は急性期への適切な初期治療(ヘパリン投与等)がなされた後に投与すること(「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照)。

〈参考〉

効能・効果	錠15mg	錠30mg	錠60mg
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	○ ^{注)}	○	○
静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	○ ^{注)}	○	○
下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	○	○	—

○：効能あり、—：効能なし
注)本剤からワルファリンへの切り替え時(「重要な基本的注意」の項参照)

****【用法・用量】**

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

○静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制

通常、成人には、エドキサパンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重60kg以下：30mg

体重60kg超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。

○下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
通常、成人には、エドキサパンとして30mgを1日1回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

****〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制)**

1. 体重60kgを超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30mgを1日1回経口投与すること。
 - (1) キニジン硫酸塩水和物、ペラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用(「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
 - (2) クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min以下(「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
2. クレアチニンクリアランスが15mL/min以上30mL/min未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、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ので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30mgを1日1回経口投与すること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。
3. プロトロンビン時間-国際標準比(PT-INR)や活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察すること。

〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制)

1. 原則として、術後の入院中に限って使用すること。
2. 本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しないこと。なお、国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
3. 本剤の初回投与は、手術後12時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。
4. 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から12時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次の

投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。

5. 腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満)のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15mg 1日1回に減量することを考慮すること(「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)。
6. プロトロンビン時間-国際標準比(PT-INR)や活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみ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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - ** (1) 出血する可能性が高い患者(出血傾向、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往、胃腸管血管異形成、糖尿病性網膜症、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等)[出血を生じるおそれがある。]
 - (2) 高度の肝機能障害のある患者[凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。]
 - (3) 腎機能障害のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- ** (5) 体重40kg未満の患者[使用経験が少ない。低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値及び血小板数)及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい(「副作用」の項参照)。
 - ** (2) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、臨床的に問題となる出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)。
 - ** (3) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。
 - ** (4) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。服用を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、直ちに本剤を1回分服用し、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。
 - ** (5) アスピリン、クロビドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること(「相互作用」の項参照)。
 - ** (6) 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制及び静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制に対し本剤を用いる場合は、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること(「相互作用」の項参照)。
 - ** (7) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えの際は、次の事項に留意すること。
 - 1) ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。
 - 2) 未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止4 ± 1時間後に本剤の投与を開始すること。

3)他の抗凝固剤(ワルファリン及び未分画ヘパリン以外)から本剤へ切り替える場合は、次の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。[健康成人にリバーロキサパン又はアピキサパンを3日間投与後、本剤単回投与に切り替えたときのプロトロンビン時間(PT)、APTT又は抗FXa活性への影響は、本剤反復投与4日目と同程度であった。同様に、ダビガトランから本剤に切り替えたときのAPTTは、ダビガトラン反復投与3日目と同程度であった。]

4)本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤30mgを投与している患者では15mg1日1回とワルファリン、60mgを投与している患者では30mg1日1回とワルファリンを併用投与すること。もしくは、本剤の投与終了後、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと非経口抗凝固剤(ヘパリン等)を併用投与すること(「臨床成績」の項参照)。なお、本剤の投与終了後24時間を経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INRは本剤の次回投与前に測定する必要がある。

5)本剤からワルファリン以外の他の抗凝固剤に切り替える場合は、本剤の投与を中止し、次の本剤投与が予定される時間に抗凝固剤の投与を開始すること。

** (8)本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与再開は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに行うこと。なお、必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン硫酸塩、クロピドグレル硫酸塩、非ステロイド性消炎鎮痛剤等		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等		

** P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キニジン 硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン	<p><非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制></p> <p>本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があり、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤30mg1日1回経口投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p><下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制></p> <p>本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤15mg1日1回に減量することを考慮すること。</p>	P糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる(「薬物動態」の項参照)。
** P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)等	<p><非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制></p> <p>本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがあるため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と判断される患者にのみ併用すること。併用する場合には本剤30mg1日1回経口投与することを考慮すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p><下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制></p> <p>本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤15mg1日1回に減量することを考慮すること。</p>	P糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる(「薬物動態」の項参照)。

4. 副作用

** (非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制)

国際共同第Ⅲ相試験において、7,012例(国内症例336例を含む)中、2,024例(28.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血434例(6.2%)、血尿247例(3.5%)、挫傷149例(2.1%)等であった。 [承認時]

** (静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制)

国際共同第Ⅲ相試験において、4,118例(国内症例106例を含む)中、1,029例(25.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血134例(3.3%)、月経過多85例(2.1%)、肝酵素上昇82例(2.0%)等であった。 [承認時]

(下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制)

国内、並びに国内及び台湾で実施した第Ⅲ相試験において、総症例716例(国内685例、台湾31例)中、278例(38.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、出血(尿中血陽性35例、皮下出血35例、創傷出血20例等)120例(16.8%)、 γ -GTP上昇71例(9.9%)、ALT(GPT)上昇46例(6.4%)等であった。 [承認時]

(1) 重大な副作用

** 出血：消化管出血(1.24%)、頭蓋内出血(0.35%)、眼内出血(0.18%)、創傷出血(0.08%)、後腹膜出血(頻度不明)等の重大な出血があらゆる組織及び器官に生じることがあり、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと(「臨床成績」の項参照)。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}
** 血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多
** 出血傾向	鼻出血、血尿(尿中血陽性等)、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫
** 肝臓	肝機能異常	γ -GTP上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇
精神神経系		頭痛
消化器		下痢
** 過敏症		発疹、そう痒
その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱

注) 副作用発現頻度は心房細動患者及び急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内、並びに国内及び台湾で実施した第Ⅲ相試験の成績を合算している。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。

** 処置：本剤の抗凝固作用を選択的に中和する薬剤は知られていない。また、本剤は血液透析により除去されにくい¹⁾。出血が認められた場合には、適切な処置を行うこと。症状に応じて、外科的止血、血液製剤(濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注)等の適切な治療の開始を検討すること。

9. 適用上の注意

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

【薬物動態】

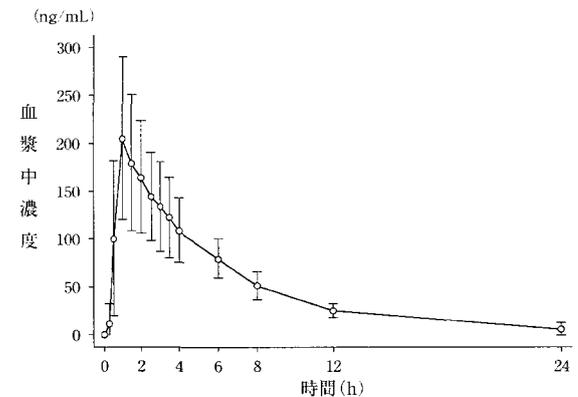
1. 血中濃度^{2,3)}

(1) 単回投与

健康成人男性にエドキサバン30mgを空腹時単回経口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以下のとおりであった。また、食後に投与したときCmaxは13%上昇したが、AUCに影響は認められなかった。

エドキサバン単回経口投与時の血漿中濃度推移(空腹時)

(mean ± SD, n = 34)



単回経口投与時のエドキサバンの薬物動態パラメータ(空腹時)

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
30mg	34	218.9 (34.1)	1.0 (0.5~3.0)	4.9 (19.2)	1,187.0 (21.7)

幾何平均値(幾何CV%)、a: 中央値(最小値~最大値)、t_{1/2}は投与後24時間までの血漿中濃度データに基づく

健康成人45例にエドキサバン30~150mgを単回経口投与したとき、Cmax及びAUCは概ね投与量に比例して上昇した。

(2) 反復投与

健康成人男性9例にエドキサバン120mgを8日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった。

2. 血漿蛋白結合率

健康成人男性18例にエドキサバン90mg及び120mgを単回経口投与したとき、投与2、6及び12時間後のex vivo血漿蛋白結合率は40.0~58.9%であった。(外国人データ)

** 3. 吸収

健康成人35例にエドキサバン60mgを経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは61.8%であった。(外国人データ)

** 4. 分布・代謝・排泄

健康成人男性35例にエドキサバン30mgを単回静脈内投与したとき、本剤の分布容積は107Lであった。全身クリアランスは21.8L/hであり、その約50%(10.7L/h)が腎クリアランスであった。健康成人男性6例にエドキサバン60mgを単回経口投与したマウスバランス試験において、投与後168時間までに投与された放射能の35.4%及び62.2%が、それぞれ尿中及び糞中へ排泄され、その大部分(それぞれ23.8%、49.1%)はエドキサバンであった。血漿中にも主にエドキサバンとして存在した。

エドキサバンはカルボキシエステルゼ1による加水分解、抱合及びCYP3A4による代謝を受け、CYP3A4による代謝は投与量の10%未満であった。

投与後72時間までの血漿中濃度データに基づくt_{1/2}は10~14時間であった。(外国人データ)

5. 腎機能障害患者における薬物動態

** (1) 腎機能障害患者⁴⁾

腎機能障害患者24例にエドキサパン15mgを単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス(C_{CR})の低下に伴いt_{1/2}の遅延とAUC_{0-inf}の上昇が認められた。(外国人データ)

腎機能障害患者に15mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害程度(C _{CR} : mL/min)				腹膜透析
	C _{CR} >80	80≥C _{CR} ≥50 (軽度)	50>C _{CR} ≥30 (中等度)	30>C _{CR} (高度)	
C _{max} (ng/mL)	81.2 (31.7)	104 (46.7)	108 (38.5)	87.4 (34.1)	91.7 (57.0)
C _{24h} (ng/mL)	2.34 (28.1)	3.44 (62.5)	5.90 (38.4)	6.88 (36.2)	8.24 (53.9)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	443 (22.3)	620 (24.5)	794 (25.6)	835 (25.1)	963 (42.5)
t _{1/2a)} (h)	8.60 (3.83)	8.15 (2.82)	9.44 (2.12)	16.9 (10.4)	12.2 (5.29)
CL/F (mL/min)	564 (22.3)	403 (24.5)	315 (25.6)	299 (25.1)	260 (42.5)
CL _R (mL/min)	197 (16.5)	121 (37.8)	67.4 ^{b)} (37.8)	32.5 (49.3)	—

幾何平均値(幾何CV%), n = 8

a: 算術平均値(SD) b: n = 7

注) 本剤の承認用量は30mg及び60mgである。

** (2) 高度腎機能障害患者⁵⁾

高度腎機能障害(15mL/min≤C_{CR}<30mL/min)を有する非弁膜症性心房細動患者での定常状態でのAUCとC_{max}は、腎機能正常又は軽度腎機能障害(50mL/min≤C_{CR})を有する非弁膜症性心房細動患者に同じ用量を投与したときと比べて、それぞれ2倍、1.6倍と推定された。

6. 肝機能障害患者における薬物動態⁶⁾

軽度及び中等度の肝機能障害患者16例にエドキサパン15mgを単回経口投与したとき、健康成人と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった。(外国人データ)

7. 高齢者における薬物動態

健康高齢男性(平均年齢70歳)9例にエドキサパン90mgを1日1回8日間反復経口投与したとき、健康成人男性と比較しAUC_{0-inf}は28%高値を示した。(外国人データ)

8. 薬物相互作用

エドキサパンは臨床用量で想定される血漿中濃度で主要なヒトCYP分子種を阻害あるいは誘導しなかった。エドキサパンはP糖蛋白の基質であることが示唆された。(in vitro 試験データ)

- (1) ジゴキシ(0.25mg/日)とエドキサパン(60mg/日)を併用したとき、ジゴキシ及びエドキサパンの薬物動態への影響はわずかであった。
- (2) ケトコナゾール(400mg/日、経口剤: 国内未承認)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、ともに1.9倍に上昇した。
- (3) キニジン(300mg×3/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.9倍、1.8倍に上昇した。
- (4) ベラパミル(240mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、ともに1.5倍に上昇した。
- (5) エリスロマイシン(500mg×4/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.9倍に上昇した。

** (6) シクロスポリン(500mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、ともに1.7倍に上昇した。

** (7) アミオダロン(400mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.4倍に上昇した。

** (8) リファンピシン(600mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのAUCは約34%低下したが、PT及びAPTTには影響が認められなかった。

(9) アスピリン(100mg/日あるいは325mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、単独投与時に比べて出血時間が1.3~1.6倍に延長した。

** (10) ワルファリンナトリウム(国内未承認)を反復経口投与しPT-INRが2.0~3.0となるように調整後、ワルファリン最終投与の24時間後にエドキサパン60mg 1日1回投与に切り替えたとき、エドキサパン投与1時間後にPT-INRは投与前の2.31(算術平均)から3.83まで上昇したが、24時間後にはプラセボ群と同程度

(1.81)まで低下した。なお、薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

(外国人データ)

注) 本剤の承認用量は30mg及び60mgである。

【臨床成績】

** 1. 心房細動患者を対象とした臨床試験成績⁷⁾

日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験において、心房細動患者(有効性評価21,105例、安全性評価21,026例)に、エドキサパン30mg(低用量群、減量基準^{注)})を満たす患者では15mg)又は60mg(高用量群、減量基準^{注)})を満たす患者では30mg)、もしくは対照薬としたワルファリンナトリウムを1日1回経口投与した。観察期間の中央値は2.8年であった。主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症の発現率について、対照薬群に対する各エドキサパン群の非劣性が検証された。

注) 無作為割付時の体重60kg以下、C_{CR}30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン(国内未承認)併用

心房細動患者における有効性エンドポイント及び大出血の発現率(国際共同第Ⅲ相試験/全体集団)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (年間発現率)		
	ワルファリン群に対するハザード比 (信頼区間)		
	エドキサパン 低用量群 ^{注1)}	エドキサパン 高用量群	ワルファリン群
脳卒中 ^{注2)} (全身性塞栓症 ^{注2)}	253/7,002 (1.61%)	182/7,012 (1.18%)	232/7,012 (1.50%)
	1.07 ^{a)} (0.87-1.31) ^{b)}	0.79 ^{a)} (0.63-0.99) ^{b)}	—
虚血性脳卒中 ^{注2)}	226/7,002 (1.43%)	135/7,012 (0.87%)	144/7,012 (0.93%)
	1.54 (1.25-1.90) ^{c)}	0.94 (0.75-1.19) ^{c)}	—
出血性脳卒中 ^{注2)}	18/7,002 (0.11%)	40/7,012 (0.26%)	76/7,012 (0.49%)
	0.23 (0.14-0.39) ^{c)}	0.53 (0.36-0.78) ^{c)}	—
全身性塞栓症 ^{注2)}	11/7,002 (0.07%)	8/7,012 (0.05%)	13/7,012 (0.08%)
	0.83 (0.37-1.85) ^{c)}	0.62 (0.26-1.50) ^{c)}	—
心血管死 ^{注3)}	527/7,034 (2.71%)	530/7,035 (2.74%)	611/7,036 (3.17%)
	0.85 (0.76-0.96) ^{c)}	0.86 (0.77-0.97) ^{c)}	—
全死亡 ^{注3)}	737/7,034 (3.80%)	773/7,035 (3.99%)	839/7,036 (4.35%)
	0.87 (0.79-0.96) ^{c)}	0.92 (0.83-1.01) ^{c)}	—
重大な心血管系イベント ^{d)} , ^{注3)}	913/7,034 (4.90%)	827/7,035 (4.41%)	926/7,036 (4.98%)
	0.98 (0.87-1.11) ^{e)}	0.89 (0.78-1.00) ^{e)}	—
非致死性心筋梗塞 ^{注3)}	148/7,034 (0.78%)	117/7,035 (0.62%)	125/7,036 (0.66%)
	1.18 (0.93-1.49) ^{c)}	0.93 (0.72-1.20) ^{c)}	—
大出血 ^{注4)}	254/7,002 (1.61%)	418/7,012 (2.75%)	524/7,012 (3.43%)
	0.47 (0.41-0.55) ^{c)}	0.80 (0.71-0.91) ^{c)}	—

注1) 本適応の承認用量は30mg(体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者)及び60mgである。

注2) mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

注3) ITT(全被験者)、無作為割付日から最終来院日までの期間を対象とした解析

注4) 安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

a: 非劣性の許容限界値はハザード比1.38と設定した。

b: 97.5%信頼区間(用量ごとの非劣性検証のための多重性調整)

c: 95%信頼区間

d: 非致死性心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管疾患又は出血による死亡の複合エンドポイント

e: 99%信頼区間

試験終了時、PT-INRが2.0以上で安定するまでワルファリンと本剤30mg(本剤を減量している患者では15mg) 1日1回を併用してエドキサパン高用量群からワルファリンへ切り替えた際、切り替えから30日間の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、ワルファリン群と同程度であった。

日本人集団(有効性評価1,010例、安全性評価1,010例)では次の成績が得られ、有効性・安全性ともに試験全体の成績と同様の傾向が認められた。

心房細動患者における有効性エンドポイント及び大出血の発現率 (国際共同第Ⅲ相試験/日本人集団)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (年間発現率)		
	ワルファリン群に対するハザード比 (95%信頼区間)		
	エドキサパン 低用量群 ^{注1)}	エドキサパン 高用量群	ワルファリン群
脳卒中/全身性血栓症 ^{注2)}	18/337 (2.24%)	12/336 (1.47%)	13/337 (1.56%)
	1.46 (0.65-3.31)	0.95 (0.39-2.34)	—
大出血 ^{注3)}	14/337 (1.74%)	27/336 (3.38%)	33/337 (4.03%)
	0.44 (0.24-0.82)	0.84 (0.51-1.40)	—

注1) 本適応の承認用量は30mg(体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者)及び60mgである。

注2) mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

注3) 安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

**2. 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした臨床試験成績⁸⁾

日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験において、急性症候性静脈血栓塞栓症患者(有効性評価8,240例、安全性評価8,240例)に、ヘパリンによる初期治療^{注1)}後、エドキサパン60mg(減量基準^{注2)}を満たす患者では30mg)又は対照薬としたワルファリンナトリウムを1日1回、3~12ヵ月間経口投与した^{注3)}。主要評価項目とした無作為割付後12ヵ月間での症候性静脈血栓塞栓症の再発(深部静脈血栓症、非致死性肺塞栓症、致死性肺塞栓症の複合エンドポイント)について、対照薬群に対するエドキサパン群の非劣性が検証された。

注1) エドキサパン群では低分子量ヘパリン(エノキサパリンナトリウム[以下、エノキサパン、本適応は国内未承認])又は未分画ヘパリン、ワルファリン群では低分子量ヘパリン(エノキサパン[本適応は国内未承認])又は未分画ヘパリンとワルファリンナトリウムを、PT-INRが規定の値に達するまで5~12日間投与した後、各治験薬に切り替えた。

注2) 無作為割付時の体重60kg以下、CLcr30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル又はキニジン併用、及び無作為割付後のケトコナゾール(経口剤: 国内未承認)、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、又はドロネダロン(国内未承認)併用

注3) 試験全体の投与終了日後にワルファリンに切り替える場合、PT-INRが2.0~3.0に到達するまで低分子量ヘパリン(エノキサパン[本適応は国内未承認、日本では未分画ヘパリン])又はフォンダパリヌクス[静脈血栓塞栓症の再発抑制は国内未承認]とワルファリンを併用した。

急性症候性静脈血栓塞栓症患者における症候性静脈血栓塞栓症再発及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国際共同第Ⅲ相試験/全体集団)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (発現率)		ハザード比 (95%信頼区間)
	エドキサパン群	ワルファリン群	
症候性VTE再発 ^{注1)}	130/4,118 (3.2%)	146/4,122 (3.5%)	0.89 ^{a)} (0.70-1.13)
登録時: 症候性DVT ^{注1)}	83/2,468 (3.4%)	81/2,453 (3.3%)	1.02 (0.75-1.38)
登録時: 症候性PE ^{注1)}	47/1,650 (2.8%)	65/1,669 (3.9%)	0.73 (0.50-1.06)
大出血/臨床的に重要な出血 ^{注2)}	349/4,118 (8.5%)	423/4,122 (10.3%)	0.81 (0.71-0.94)

VTE: 静脈血栓塞栓症、DVT: 深部静脈血栓症、PE: 肺塞栓症

注1) mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、無作為割付日から12ヵ月後までを対象とした解析

注2) 安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

a: 非劣性の許容限界値はハザード比1.5と設定した。

なお、日本人集団(有効性評価209例、安全性評価209例)では次に示す成績が得られた。

急性症候性静脈血栓塞栓症患者における症候性静脈血栓塞栓症再発及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国際共同第Ⅲ相試験/日本人集団)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (発現率)		ハザード比 (95%信頼区間)
	エドキサパン群	ワルファリン群	
症候性VTE再発 ^{注1)}	5/106 (4.7%)	5/103 (4.9%)	1.00 (0.28-3.66)
大出血/臨床的に重要な出血 ^{注2)}	11/106 (10.4%)	16/103 (15.5%)	0.67 (0.31-1.47)

VTE: 静脈血栓塞栓症

注1) mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、無作為割付日から12ヵ月後までを対象とした解析

注2) 安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

3. 人工膝関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績⁹⁾

日本及び台湾で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工膝関節全置換術施行患者(有効性評価594例、安全性評価703例)に、エドキサパン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2,000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサパン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサパン群で大出血は4例に発現し、その内訳は、ヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例が3例、4単位を超える輸血を必要とし、かつ、ヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例が1例であった。

人工膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(日台第Ⅲ相試験)

		エドキサパン群	エノキサパリン群
		(例数)	(例数)
全体集団	静脈血栓塞栓症発現率 (例数)	7.4% (22/299)	13.9% (41/295)
	[95%信頼区間]	[4.9~10.9]	[10.4~18.3]
	静脈血栓塞栓症発現率の群間差 [95%信頼区間]	-6.5% [-11.6~-1.6]	
日本人集団	大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	6.2% (22/354) [4.1~9.2]	3.7% (13/349) [2.2~6.3]
	静脈血栓塞栓症発現率 (例数)	7.3% (20/273)	12.2% (33/270)
	[95%信頼区間]	[4.8~11.0]	[8.8~16.7]
日本人集団	静脈血栓塞栓症発現率の群間差 [95%信頼区間]	-4.9% [-10.0~0.1]	
	大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	6.2% (20/323) [4.0~9.4]	4.0% (13/323) [2.4~6.8]

非劣性の許容限界値は5%と設定した。

4. 人工股関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績¹⁰⁾

国内で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工股関節全置換術施行患者(有効性評価503例、安全性評価604例)に、エドキサパン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2,000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサパン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサパン群で大出血は2例に発現し、いずれもヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった。

人工股関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国内第Ⅲ相試験)

	エドキサパン群	エノキサパリン群
静脈血栓塞栓症発現率 (例数) [95%信頼区間]	2.4% (6/255) [1.1~5.0]	6.9% (17/248) [4.3~10.7]
静脈血栓塞栓症発現率の群間差 [95%信頼区間]	-4.5% [-8.6~-0.9]	
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	2.6% (8/303) [1.3~5.1]	3.7% (11/301) [2.1~6.4]

非劣性の許容限界値は8%と設定した。

5. 股関節骨折手術施行患者を対象とした臨床試験成績¹¹⁾

国内で実施した第Ⅲ相試験において、股関節骨折手術施行患者(有効性評価73例、安全性評価88例)に、オープンラベルでエドキサパン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、もしくはエノキサパリン2,000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率と、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、次のとおりであった。エドキサパン群で大出血は1例に発現し、ヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった。

股関節骨折手術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国内第Ⅲ相試験)

	エドキサバン群	エノキサパリン群 ^{a)}
静脈血栓塞栓症発現率(例数) [95%信頼区間]	6.5% (3/46) [2.2~17.5]	3.7% (1/27) [0.7~18.3]
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	3.4% (2/59) [0.9~11.5]	6.9% (2/29) [1.9~22.0]

a: 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹²⁾

エドキサバンは*in vitro*でヒトの活性化血液凝固第X因子(FXa)を競合的かつ選択的に阻害した。トロンビンなど、他の凝固関連因子のセリンプロテアーゼに対する阻害活性は弱かった。

2. 抗凝固作用¹²⁾

エドキサバンは*in vitro*でヒト血漿におけるPT、APTT及びトロンビン時間(TT)を延長した。その凝固時間延長作用の強さはPT>APTT>TTの順であった。

3. 血栓モデルにおける抗血栓作用¹³⁾

ラットの静脈血栓モデル、静脈うっ血血栓モデル、動静脈シャントモデル及び組織因子誘発DICモデルにおいて、エドキサバンは単回経口投与により用量依存的に血栓形成を抑制した。ラット静脈血栓モデルにおいて、エドキサバンは抗血栓作用を示す用量でAPTTに影響せずにPTを延長した。

**4. 止血に及ぼす影響¹⁴⁾

ラット尾出血モデルにおいて、抗血栓用量よりも高い用量のエドキサバン、ワルファリン及びエノキサパリンは出血時間を有意に延長した。出血時間2倍延長用量(BT2)とラットの静脈血栓モデルにおける血栓形成50%抑制用量(ED₅₀)との比(BT2/ED₅₀)は、エドキサバンが10.5より大きく、エノキサパリンは3.4であった。

5. 血液凝固因子製剤による抗凝固作用のリバース¹⁵⁾

ヒト血漿でのエドキサバンによる*in vitro* PT延長作用は、遺伝子組換え活性化血液凝固第Ⅷ因子、血液凝固因子抗体迂回活性複合体及び血液凝固第Ⅸ因子複合体により抑制された。

【有効成分に関する理化学的見聞】

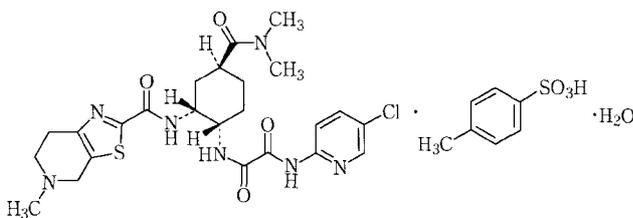
一般名: エドキサバントシル酸塩水和物(Edoxaban Tosilate Hydrate)

化学名: N-(5-Chloropyridin-2-yl)-N'-[(1S, 2R, 4S)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydro[1, 3]thiazolo[5, 4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

分子式: C₂₄H₃₀ClN₇O₄S · C₇H₈O₃S · H₂O

分子量: 738.27

構造式:



性状: 白色～微黄白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

融点: 約249℃(分解)

分配係数: 1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH4.0); -0.91

1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH8.0); 1.72

【包装】

リクシアナ錠15mg (プラスチックボトル)	100錠	140錠 (14錠×10)
(PTP)	100錠	
リクシアナ錠30mg (プラスチックボトル)	100錠	140錠 (14錠×10)
(PTP)	100錠	
**リクシアナ錠60mg (プラスチックボトル)	100錠	140錠 (14錠×10)
(PTP)	100錠	

【主要文献】

- **1) 社内資料: 血液透析患者における薬物動態
- 2) 社内資料: 健康成人男性を対象とした単回投与試験
- 3) 社内資料: 健康成人男性を対象とした反復投与試験
- 4) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態
- **5) 社内資料: 高度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 6) 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態
- **7) 社内資料: 心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験成績(ENGAGE AF-TIMI 48)
- **8) 社内資料: 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験成績(Hokusai-VTE)
- 9) 社内資料: 人工膝関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 10) 社内資料: 人工股関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 11) 社内資料: 股関節骨折手術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 12) 社内資料: エドキサバンのXa酵素阻害作用
- 13) 社内資料: ラット各種血栓モデルにおける抗血栓作用
- 14) 社内資料: 出血時間に及ぼす影響
- 15) 社内資料: 血液凝固因子製剤による抗凝固活性のリバース

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL: 0120-189-132



Daiichi-Sankyo

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

(新聞発表用)

1	販売名	ルティナス錠 100 mg
2	一般名	プロゲステロン
3	申請者名	フェリング・ファーマ株式会社
4	成分・含量	1錠中にプロゲステロンを 100 mg 含有する。
5	用法・用量	プロゲステロンとして1回 100 mg を1日2回又は3回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。
6	効能・効果	生殖補助医療における黄体補充
7	備考	取扱い区分：1-(3) 新投与経路医薬品 添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、天然型の黄体ホルモン剤である。

貯法
室温(1~30℃)
使用期限
外箱に表示(3年)

ルティナス[®] 錠錠 100 mg

LUTINUS[®] Vaginal Tablets 100 mg

プロゲステロン錠錠

	100 mg
承認番号	
薬価基準	未収載
販売開始	
国際誕生	2002年7月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 診断未確定の性器出血のある患者〔病因を見のがすおそれがある。〕
3. 稽留流産又は子宮外妊娠の患者〔妊娠維持作用により死亡している胎児の排出が困難になるおそれがある。〕
4. 重度の肝機能障害のある患者〔作用が増強されるおそれがある。〕
5. 乳癌又は生殖器癌の既往歴又は疑いがある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
6. 動脈又は静脈の血栓塞栓症あるいは重度の血栓性静脈炎の患者又は既往歴のある患者〔血栓症を起こすおそれがある。〕
7. ボルフィリン症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

- (5) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕
- (6) 35歳以上の喫煙者で、アテローム性動脈硬化症の危険因子を有する患者〔網膜血管障害の危険性が増加するおそれがある〕

2. 重要な基本的注意

- (1) うつ病又はその既往歴のある患者は注意深く観察し、症状の悪化を認めた場合は投与を中止するなど注意すること。
- (2) 投与の中止により、不安、気分変化、発作感受性の増大を引き起こす可能性があるため、投与中止の際には注意するよう患者に十分説明すること。
- (3) 傾眠状態や浮動性めまいを引き起こすことがあるため、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分説明すること。

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
他の錠錠(抗真菌剤など)	本剤の作用が増強又は減弱する可能性がある。	本剤からのプロゲステロン放出及び吸収を変化させる可能性がある。

【組成・性状】

成分・含量	日局 プロゲステロン 100 mg
添加物	軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ポビドン、アジピン酸、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
性状・剤形	白色の錠錠
外形	
大きさ	長径: 約 22 mm、短径: 約 13 mm、厚さ: 約 5 mm、質量: 約 1.25 g
識別コード	FPI、100
アプリケータ	1錠につきポリエチレン製アプリケータ 1本を添付

【効能・効果】

生殖補助医療における黄体補充

【用法・用量】

プロゲステロンとして1回100 mgを1日2回又は3回、採卵日(又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点)から最長10週間(又は妊娠12週まで)腔内に投与する。

【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) 中等度以下の肝機能障害のある患者〔作用が増強されるおそれがある。〕
- (2) てんかん、うつ病又はその既往歴のある患者〔副腎皮質ホルモン様作用により病態に影響を及ぼすおそれがある。〕
- (3) 片頭痛、喘息又はその既往歴のある患者〔病態に影響を及ぼすおそれがある。〕
- (4) 心機能障害又は腎機能障害のある患者〔体液貯留を引き起こすおそれがある。〕

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、12件の副作用及び臨床検査値異常が、108症例中9症例(発現率8.3%)で発現した。主な副作用は頭痛、傾眠、性器出血各2例(1.9%)であった。

(1) 重大な副作用

血栓症(頻度不明): 本剤成分の投与で、心筋梗塞、脳血管障害、動脈又は静脈の血栓塞栓症(静脈血栓塞栓症又は肺塞栓症)、血栓性静脈炎、網膜血栓症があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状又は初期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

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

器官別大分類	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
神経系障害	頭痛、傾眠		浮動性めまい、不眠、疲労
胃腸障害		腹部膨満、下痢、便秘	腹痛、悪心、嘔吐
皮膚および皮下組織障害			蕁麻疹、発疹、過敏症反応
生殖系および乳房障害	性器出血		子宮痙攣、外陰腫障害、腔

			真菌症、乳房障害、陰部痒痒症
その他		肝機能検査異常	末梢性浮腫

*：海外で認められている副作用のため頻度不明

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

授乳婦：ヒト母乳中へ移行することがあるので、授乳中の婦人には投与しないこと。

6. 過量投与

傾眠状態があらわれることがあるので、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を講ずること。

7. 適用上の注意

- 本剤は腔に適用する製剤のため、内服させないこと。
- 本剤を投与するときは、以下の手順にて、添付されている専用のアプリケータを用いて腔内に直接挿入すること。
 - アプリケータを包装から取り出す。
 - アプリケータの先端の装着部に錠剤を確実にはめ込み、落下しないように注意する。
 - 立位、座位又は仰向けになり、膝を曲げた状態で錠剤とともに、アプリケータをゆっくりと腔内に挿入する。
 - アプリケータの押し出し棒を押し、錠剤を放出する。

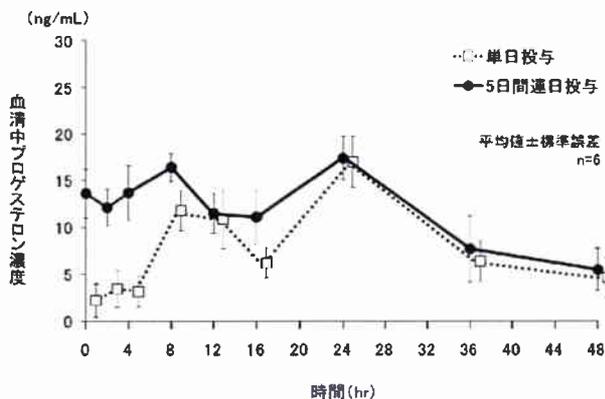
8. その他の注意

- 海外の臨床試験において、本剤の曝露を受けた新生児426例中14例に胎児性形成異常が報告されている。(1日2回投与群：新生児203例中7例(3.4%)に口蓋裂、二分脊椎/脊髄髄膜瘤、大動脈弁狭窄、臍ヘルニア、胃腸形成異常、心臓弁膜疾患、先天性心臓欠陥症がみられた。1日3回投与群：新生児223例中7例(3.1%)に食道瘻、発育不全耳/尿道下裂、大動脈弁逆流症/鼻中隔彎曲、手指奇形、口唇裂、水頭症、全前脳症/象鼻奇形/多指症がみられた。)
- 海外の臨床試験において自然流産が4.3%、子宮外妊娠が0.6%の患者で報告されている。

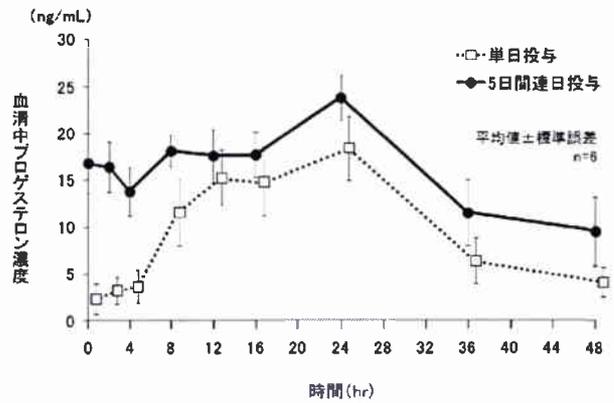
【薬物動態】

1. 吸収^{1), 2)}

閉経前の健康な外国人女性（白人、ヒスパニック）12例に本剤1錠を1日2回又は1日3回単日投与及び5日間連日投与した。単日投与では、1日2回及び1日3回投与時のC_{max}はそれぞれ17.0 ng/mL並びに19.8 ng/mLであった。連日投与では、本剤投与開始後約1日で定常状態に達し、いずれの投与方法でも投与5日目の血清中プロゲステロン濃度は10 ng/mL以上であった。



外国人女性における1日2回単日及び5日間連日投与後の血清中プロゲステロン濃度推移



外国人女性における1日3回単日及び5日間連日投与後の血清中プロゲステロン濃度推移

体外受精・胚移植又は卵細胞質内精子注入法を受ける日本人女性108例に、採卵日翌日から本剤1錠を1日2回又は1日3回腔内に最大10週間投与した。その結果、評価可能な94例における本剤投与5日目の血清中プロゲステロン濃度（平均値±標準偏差）は74.1±48.9 ng/mLであった。

2. 分布³⁾

プロゲステロンは血中で主にアルブミン又はコルチコステロイド結合グロブリン（CBG）に結合しており、ヒト血清タンパク結合率は95～98%である。

3. 代謝³⁾

プロゲステロンは50%が肝臓でプレグナンジオールあるいはプレグナノロンに代謝され、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として血液中に存在する。胆汁中へ排泄されたプロゲステロン代謝物の一部は胆汁中で脱抱合を、消化管では還元、脱水酸化、エピマー化を受ける。

4. 排泄^{4), 5)}

プロゲステロン代謝物の約50～60%は腎を経由して排泄され、10%は胆汁を経由して排泄される。胆汁中に排泄されたプロゲステロン代謝物の一部は腸肝循環し、一部はそのまま糞中に排泄される。

【臨床成績】²⁾

体外受精・胚移植又は卵細胞質内精子注入法を受ける日本人女性108例を対象に、採卵日翌日から本剤1錠を1日2回又は1日3回腔内に最大10週間投与した。本剤投与により黄体ホルモンは適切に補充され、胚移植例あたりの継続妊娠率は22.2%（20/90例、1日2回投与時：14.0%（6/43例）、1日3回投与時：29.8%（14/47例））であることが確認された。

【薬効薬理】

1. 子宮腺発達作用⁶⁾

ウサギに、エストラジオール5 µg/日を7日間皮下投与後、5日間プロゲステロン50～1000 µg/動物/日を投与したところ、プロゲステロンは子宮腺を発達させ、子宮内膜に受精卵が着床しやすい状態にした。

2. 妊娠継続作用⁶⁾

妊娠8日目のラットの卵巣を切除し、妊娠21日目まで、卵胞ホルモン補充を目的としたエストロン1.0 µg/日とともにプロゲステロン0、0.3、1.0、3.0及び5.0 mg/日を連日投与した結果、妊娠継続率はそれぞれ0、0、40、60及び100%であったことから、プロゲステロンの妊娠継続作用が示された。

3. 子宮収縮抑制作用⁷⁾

妊娠 37～41 週で帝王切開したヒトの子宮を用い、*in vitro* でプロゲステロンの子宮筋の自動収縮に対する作用を検討したところ、プロゲステロンは濃度依存的に自動収縮力を抑制し 100 μM では 82%抑制した。

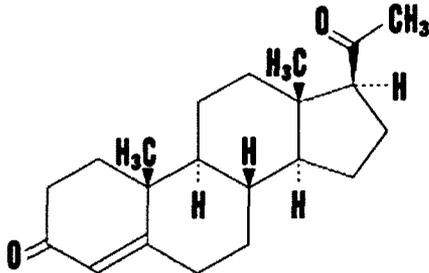
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 プロゲステロン (Progesterone)

分子式 C₂₁H₃₀O₂

分子量 314.46

構造式



化学名 Pregn-4-ene-3,20-dione

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) にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

21錠 (3錠×7: プリスター、専用アプリケーター 21本添付)

【主要文献】

- 1) 社内資料 (外国人女性を対象とした薬物動態試験) [2005-08]
- 2) 社内資料 (日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験) [000072]
- 3) Pfeifer SM, Strauss JF III. Progestins. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds). Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:493-504.
- 4) Progesterone. Drug information provided by Gold Standard, Inc. 2006. <http://cp.gsm.com>
- 5) Goodman and Gilman's Pharmacology, Chapter 57, Estrogens and Progestins. Progestins. McGraw-Hill's Access Medicine. <http://www.accessmedicine.com>
- 6) Kumar, N., Koide, S.S., Tsong, Y., Sundaram, K. Nestorone®: a progestin with a unique pharmacological profile. Steroids. 2000;65:629-636.
- 7) Anderson, L., Martin, W., Higgins, C., Nelson, S.M., Norman, J.E. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tokolytic efficacy. Reprod Sci. 2009;16:1052-1061.

【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。

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

虎ノ門2丁目タワー

電話: 03-3596-1109 Fax: 03-3596-1107

製造販売元 (輸入)

FERRING
PHARMACEUTICALS

フェリング・ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

ノボセブン HI 静注用 8mg シリンジの劇薬の指定からの除外について

平成 26 年 7 月
審 査 管 理 課

1 現行の規定について

エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え) *については、平成 12 年の「注射用ノボセブン 1.2mg 及び同 4.8mg」及び平成 21 年に「ノボセブン HI 静注用 5mg」が承認され、それらに伴い、薬事法施行規則において原体及びその製剤は劇薬に指定され、ただし書きとして、「1 バイアル中本成分 5.2mg 以下を含有する注射剤」は劇薬から除外されている。

※ 遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子

2 劇薬への該当性について

今般申請があった「ノボセブン HI 静注用 8mg シリンジ」は、本成分を 1 バイアル中に 8.3mg 含有し、現行の規定では劇薬に該当する。

しかしながら、本剤の臨床薬用量 (概ね 16mg 程度) における副作用の発現率及び重篤性が高くないこと等から、既承認製剤と同様、劇性が強いものとは認められない。よって、本剤についても、劇薬の指定から除外することが適切であると考えられる。

3 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

	薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及びその製剤の項 第 75 の 23
(旧)	ヒト肝癌細胞 (HepG 二細胞株) の mRNA に由来するヒト第Ⅶ因子 cDNA の発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される四百六個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質 (別名エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)) 及びその製剤。ただし、一バイアル中ヒト肝癌細胞 (HepG 二細胞株) の mRNA に由来するヒト第Ⅶ因子 cDNA の発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される四百六個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質として <u>五・二 mg</u> 以下を含有する注射剤を除く。
(新)	ヒト肝癌細胞 (HepG 二細胞株) の mRNA に由来するヒト第Ⅶ因子 cDNA の発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される四百六個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質 (別名エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)) 及びその製剤。ただし、一バイアル中ヒト肝癌細胞 (HepG 二細胞株) の mRNA に由来するヒト第Ⅶ因子 cDNA の発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される四百六個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質として <u>八・三 mg</u> 以下を含有する注射剤を除く。

1	販売名	①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg ②ブイフェンド 200mg 静注用 ③ブイフェンドドライシロップ 2800mg
2	一般名	ポリコナゾール
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	①1錠中にポリコナゾール 50mg 又は 200mg を含有する錠剤 ②1バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する注射剤 ③1瓶 (42g) 中にポリコナゾール 2800mg を含有するドライシロップ剤
5	用法・用量	<p>①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg</p> <p>・成人 (体重 40kg 以上) 通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。</p> <p>・成人 (体重 40kg 未満) 通常、ポリコナゾールとして初日は1回 150mg を1日2回、2日目以降は1回 100mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回 150mg 1日2回まで増量できる。</p> <p>・小児 (2歳以上 12歳未満及び12歳以上で体重 50kg 未満) ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 9mg/kg を1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kg ずつ減量する (最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する)。 ただし、1回 350mg 1日2回を上限とする。</p> <p>・小児 (12歳以上で体重 50kg 以上) ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回 300mg 1日2回まで増量できる。</p> <p>②ブイフェンド 200mg 静注用</p> <p>・成人 通常、ポリコナゾールとして初日は1回 6mg/kg を1日2回、2日目以降は1回 3mg/kg 又は1回 4mg/kg を1日2回点滴静注する。</p> <p>・小児 (2歳以上 12歳未満及び12歳以上で体重 50kg 未満) 通常、ポリコナゾールとして初日は1回 9mg/kg を1日2回、2日目以降は1回 8mg/kg を1日2回点滴静注する。 なお、効果不十分の場合には1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kg ずつ減量する。</p> <p>・小児 (12歳以上で体重 50kg 以上) 通常、ポリコナゾールとして初日は1回 6mg/kg を1日2回、2日目以降は1回 4mg/kg を1日2回点滴静注する。</p> <p>③ブイフェンドドライシロップ 2800mg</p> <p>・成人 (体重 40kg 以上) 通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400mg 1</p>

		<p>日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。</p> <p>・成人 (体重 40kg 未満) 通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。</p> <p>・小児 (2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満) ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する (最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する)。 ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。</p> <p>・小児 (12 歳以上で体重 50kg 以上) ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。</p> <p>(下線部変更)</p>
6	効能・効果	<p>①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg 下記の重症又は難治性真菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none">・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症・フサリウム症・スケドスポリウム症 <p>②ブイフェンド 200mg 静注用 下記の重症又は難治性真菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none">・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症・フサリウム症・スケドスポリウム症 <p>(変更なし)</p>
7	備考	<p>添付文書 (案) を別紙として添付 本剤は、トリアゾール系の抗真菌薬である。</p>

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品^注

バイフェンド[®]錠50mg バイフェンド[®]錠200mg

VFEND[®] Tablets
 ポリコナゾール錠

時 法：室温保存
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	50 mg	200 mg
承認番号	21700AMY00171	21700AMY00172
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	
国際誕生	2002年3月	

【警告】

- (1) 本剤の使用にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- (2) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「副作用」の項参照〕
- (3) 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド (エルゴタミン含有製剤)、トリアゾラム〔「相互作用」の項参照〕
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

成分	バイフェンド錠50mg	バイフェンド錠200mg
有効成分	ポリコナゾール 50.000 mg	ポリコナゾール 200.000 mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ホビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ホビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
バイフェンド錠50mg		Pfizer VOR50	白色フィルムコート錠
バイフェンド錠200mg		Pfizer VOR200	白色フィルムコート錠

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

【用法・用量】

成人 (体重 40kg 以上)	通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400 mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。
成人 (体重 40kg 未満)	通常、ポリコナゾールとして初日は1回 150mg を1日2回、2日目以降は1回 100mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回 150mg 1日2回まで増量できる。
小児 (2歳以上 12歳未満及び 12歳以上で体重 50kg 未満)	ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 9 mg/kg を1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する (最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する)。ただし、1回 350mg 1日2回を上限とする。
小児 (12歳以上で体重 50kg 以上)	ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回 300mg 1日2回まで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。なお、小児においては、症状の改善がみられ、経口投与可能であると医師が判断し

た場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。〔「薬物動態」の項参照〕

- (2) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- (3) 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (4) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、治療上必要な最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の肝機能低下のある患者〔重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〕
- (3) 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者〔重要な基本的注意、「副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- (2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- (4) 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
- (5) 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、前癌病変の早期発見に留意すること〔「その他の注意」の項参照〕。
- (6) 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること〔「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕。

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。
CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(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
リファンピシン（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC _{max} は93%、AUCは、96%減少した ¹⁾ 。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

リファブチン（ミコブチン）	リファブチンとの併用により、本剤のC _{max} は69%、AUCは78%減少した ¹⁾ 。 本剤との併用によりリファブチンのC _{max} は3.0倍、AUCは4.3倍増加した ²⁾ 。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC _{max} は61%、AUCは77%減少した ³⁾ 。 本剤との併用によりエファビレンツのC _{max} は1.4倍、AUCは1.4倍増加した ³⁾ 。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル（ノービア） リトナビル含有製剤（カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC _{max} は66%、AUCは82%減少した ⁴⁾ 。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン（テグレート） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ヒモジド（オーラップ） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC _{max} は49%、AUCは69%減少した ⁵⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのC _{max} は1.7倍、AUCは1.8倍増加した ⁵⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁶⁾ 。 <i>In vitro</i> 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁶⁾ 。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁷⁾ 。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁷⁾ 。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC _{max} は1.1倍、AUCは1.7倍増加した ⁸⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスのC _{max} は2.2倍、AUCは3.2倍増加した ⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した ¹⁰⁾ 。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。

プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC _{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した ¹¹⁾ 。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	In vitro試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害した ^{7)、12)} 。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した ¹³⁾ 。	本剤はジアゼパムの代謝酵素(CYP3A4及びCYP2C19)を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC _{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した ¹⁴⁾ 。	本剤はゾルピデムの代謝酵素(CYP3A4及びCYP2C9)を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC _{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁵⁾ 。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁶⁾ 。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ^{17)、18)} 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加した ¹⁹⁾ 。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C19)を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した ²⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。

4. 副作用²¹⁾

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時(錠及び静注用)における国内臨床試験での副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例100例中80例(80.0%)であった。主な副作用は、羞明(25.0%)、視覚障害(24.0%)、γ-GTP増加(11.0%)、悪心(8.0%)、嘔吐(8.0%)、肝機能異常(8.0%)、頭痛(8.0%)、AST(GOT)増加(7.0%)、ALP増加(7.0%)、ALT(GPT)増加(6.0%)、霧視(5.0%)、肝障害(5.0%)、食欲不振(5.0%)、不眠症(5.0%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注)}): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明^{注)})、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{注)})、多形紅斑(頻度不明^{注)}): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝障害(5.0%): 重篤な肝障害(肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等)があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検

査を定期的(月に1~2回)に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) 心電図QT延長(頻度不明^{注)})、心室頻拍(1.0%)、心室細動(頻度不明^{注)})、不整脈(頻度不明^{注)})、完全房室ブロック(頻度不明^{注)}): 心電図QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図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。
- 5) 心不全(3.0%): 心不全があらわれることがあるので、心機能に関する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) 腎障害(1.0%): 重篤な腎障害(急性腎不全、腎炎、腎尿細管壊死等)があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 呼吸窮迫症候群(頻度不明^{注)}): 呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) ギラン・バレー症候群(頻度不明^{注)}): ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 血液障害(2.0%): 骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 偽膜性大腸炎(頻度不明^{注)}): 偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢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。
- 11) 痙攣(頻度不明^{注)}): 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 12) 横紋筋融解症(頻度不明^{注)}): 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、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。
- 13) 間質性肺炎(頻度不明^{注)}): 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 14) 低血糖(頻度不明^{注)}): 重篤な低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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 意識障害(頻度不明^{注)}): 意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注: 自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

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

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症	貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留	肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈	
内分泌障害		ADH不適合分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症

	5%以上	1~5%未満	頻度不明注)
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管痛、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、肺炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所状態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇	悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害			胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症			副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎、骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、激越
腎及び尿路障害			血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		咯血	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅	低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、尿酸増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

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、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{22, 23)}

- 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、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。〔ラット10 mg/kg以上投与において催奇形性(口蓋裂、水腎症/尿管水腫)、ウサギ100 mg/kg投与において胎児毒性(胎児死亡率増加、骨格変異等)が認められた。〕
- 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される

場合のみ投与すること(母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること)。

7. 小児等への投与

- 未熟児、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(本剤の使用経験はない)。
- 小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与^{24), 25)}

外国で健康成人に本剤(錠剤)を1600 mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- 外国人患者において、ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 µg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 µg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。
- 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- 健康成人における単回投与時の血漿中濃度²⁶⁾

日本人健康成人男性(各用量6例)に、ポリコナゾール100、200、300及び400 mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

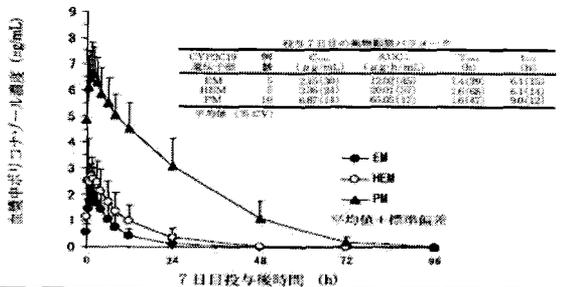
投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値(%CV)

- 健康成人における反復投与時の血漿中濃度²⁷⁾

ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的(EM: Extensive Metabolizer)、やや低い(HEM: Heterozygous Extensive Metabolizer)及び低い(PM: Poor Metabolizer)酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、本剤1回200 mg 1日2回反復投与(負荷投与: 初日に1回400 mg 1日2回)したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した。



(3) 小児患者における反復投与時の血漿中濃度²⁸⁾

日本人小児患者 (3~14歳、18例) にボリコナゾール1回8 mg/kg 1日2回 (負荷投与: 初日に1回9 mg/kg 1日2回) を7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9 mg/kg 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC₀₋₉₆の幾何平均値 (範囲) はそれぞれ7.22 (2.03~18.3) µg/mL及び45.8 (10.0~156) µg·h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C _{max} (µg/mL) ^{注1)}	AUC ₀₋₉₆ (µg·h/mL) ^{注1)}	T _{max} (h) ^{注2)}
EM	6	5.49 (2.03-11.0)	31.2 (10.0-80.8)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (4.45-18.3)	49.3 (14.5-156)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

注1) 幾何平均値 (範囲) 又は幾何平均値 (個々の値) で示した。

注2) 中央値 (範囲) 又は中央値 (個々の値) で示した。

12歳以上15歳未満で体重50 kg以上の小児1例には、成人と同様にボリコナゾール1回4 mg/kg 1日2回 (負荷投与: 初日に1回6 mg/kg 1日2回) を7日間静脈内投与した後、1回200 mg 1日2回を7日間反復経口投与した。

CYP2C19 遺伝子型は、下記遺伝子型より予測される表現型である。

EM: CYP2C19 *1/*1 又は CYP2C19*1/*17

HEM: CYP2C19 *1/*2 又は CYP2C19 *1/*3

PM: CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3 又は CYP2C19*3/*3

2. 生物学的利用率^{29)、30)}

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. 食事の影響 (外国データ)³¹⁾

外国人健康成人男性に、高脂肪食 (約1000 kcal) を取った直後にボリコナゾールを200 mg 1日2回7日間反復経口投与したとき、定常状態におけるC_{max}及びAUC₀₋₉₆は空腹時投与と比較し、それぞれ34%及び24%低下した。T_{max}は食事により1.4時間遅延した。

4. 分布²⁹⁾

日本人及び外国人健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6 L/kgと推定された。

(1) 組織内移行 (外国データ)³²⁾

ボリコナゾール投与後1~10時間の血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は0.22~1.0 (中央値0.46) であった。

(2) 蛋白結合率³³⁾

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5. 代謝^{33)、34)}

In vitro試験において、ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキンドである。

6. 排泄³³⁾

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

7. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者 (外国データ)³⁵⁾

健康成人にボリコナゾール1回200 mg 1日2回 (負荷投与1回400 mg 1日2回) 及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh分類クラスB) にボリコナゾール1回100 mg 1日2回 (負荷投与1回200 mg 1日2回) を反復経口投与したときの最終投与後のAUCは両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) 腎機能の低下した被験者 (外国データ)³⁶⁾

中等度の腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス30~50 mL/min) にボリコナゾールを反復静脈内投与 (1回6 mg/kg 1日2回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与) したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) 血液透析³⁷⁾

4時間の血液透析により血漿中ボリコナゾールの8%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果^{21)、38)~40)}

開発時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は下記のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相 (治験No.) 有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501/001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	—	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	—	23/38	—
	カンジダ腹膜炎	4/4	—	—	—
	気管支・肺カンジダ症	1/1	—	1/2	—
	小計	11/12 (91.7%)	—	35/61 (57.4%)	162/248 (65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	—
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	—	—	—
	肺アスペルギローマ	14/18	—	—	—
	小計	27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	—
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	—	1/4	—
	肺クリプトコックス症	7/7	—	—	—
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	—	—	1/2	—
	小計	8/8 (100%)	—	2/6 (33.3%)	—
フサリウム属	フサリウム血症	—	—	1/2	—
	フサリウム副鼻腔炎	—	—	1/1	—
	フサリウム眼内炎	—	—	—	—
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	—	—	2/4	—
	その他のフサリウム症	—	—	0/1	—
小計	0/1	—	1/3 (45.5%)	—	
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	—	—	0/3	—
	肺スケドスポリウム症	—	—	1/2	—
	スケドスポリウム皮下感染症	—	—	2/2	—
	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	—	—	0/1	—
	スケドスポリウム血症	—	—	—	—
	その他のスケドスポリウム症	—	—	0/1	—
小計	—	—	3/10 (30.0%)	—	
合計		46/60 (76.7%)	67/119 (56.3%)	85/174 (48.9%)	162/248 (65.3%)

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{41)~51)}

- (1) ポリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し *in vitro* で抗真菌活性を示した。
- (2) ポリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。
- (3) 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序⁵²⁾

ポリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ポリコナゾールのエルゴステロール合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ポリコナゾール (voriconazole)

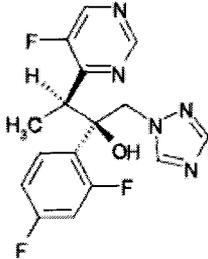
略号：VRCZ

化学名：(2*R*, 3*S*)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1, 2, 4-triazol-1-yl) butan-2-ol

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

構造式：



性状：ポリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数 (logD)：1.69 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

【承認条件】

安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

【包装】

ブイフェンド錠50 mg：50錠 (PTP)

ブイフェンド錠200 mg：50錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]
- 2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310038]
- 3) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファピレンツの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310039]
- 4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナベルの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310040]
- 5) Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56 (Suppl.1) : 37, 2003 [L20040707053]
- 6) 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310041]

- 7) 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310042]
- 8) Romero, A.J.et al. : Clin Pharmacol Ther 71 (4) : 226, 2002 [L20040707176]
- 9) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) [L20050310043]
- 10) Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56 (Suppl. 1) : 24, 2003 [L20040707054]
- 11) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) [L20050310044]
- 12) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310045]
- 13) Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 63 (10) : 941, 2007 [L20071002034]
- 14) Saari, T.I.et al. : Br J Clin Pharmacol 63 (1) : 116, 2007 [L20070313251]
- 15) Hageberg, N.M.et al. : Eur J Clin Pharmacol 65 (3) : 263, 2009 [L20090225001]
- 16) Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 64 (1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 17) Hynninen, V.V.et al. : Antimicrob Agents Chemother 50 (6) : 1967, 2006 [L20060606012]
- 18) Hynninen, V.V.et al. : Fundam Clin Pharmacol 21 (6) : 651, 2007 [L20071203097]
- 19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
- 20) Rengelshausen, J.et al. : Clin Pharmacol Ther 78 (1) : 25, 2005 [L20050812016]
- 21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性 (国内第Ⅲ相試験) [L20041124004]
- 22) 社内資料：生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験 (海外*in vivo*試験) [L20050310046]
- 23) 社内資料：生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (国内*in vivo*試験) [L20050310047]
- 24) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験) [L20050310048]
- 25) 社内資料：健康成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響 (海外試験) [L20050310049]
- 26) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性 (国内第Ⅰ相試験) [L20050317019]
- 27) 社内資料：健康成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態 (国内第Ⅰ相試験) [L20050317020]
- 28) 社内資料：小児患者における薬物動態
- 29) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
- 30) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
- 31) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
- 32) Lutsar, I.et al. : Clin Infect Dis 37 (5) : 728, 2003 [L20040707110]
- 33) Roffey, S.J.et al. : Drug Metab Dispos 31 (6) : 731, 2003 [L20040707072]
- 34) Hyland, R.et al. : Drug Metab Dispos 31 (5) : 540, 2003 [L20040707074]
- 35) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験) [L20050310055]
- 36) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験) [L20050310056]
- 37) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響 (海外薬物動態試験) [L20050310057]
- 38) Herbrecht, R.et al. : N Engl J Med 347 (6) : 408, 2002 [L20020909325]
- 39) Perfect, J.R.et al. : Clin Infect Dis 36 (9) : 1122, 2003 [L20040707126]
- 40) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験 (海外第Ⅲ相試験) [L20050310058]
- 41) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性 (海外*in vitro*試験) [L20041124005]
- 42) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310059]
- 43) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310060]
- 44) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310061]
- 45) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310062]

- 46) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310063]
- 47) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
- 48) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310065]
- 49) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310066]
- 50) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスクエドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310067]
- 51) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスクエドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310068]
- 52) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外*in vitro*試験） [L20050310069]

【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。

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル0120-664-467

FAX 03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品^注

ブイフェンド[®]200mg静注用

VFEND[®] for Intravenous Use

注射用ポリコナゾール

貯法：室温保存

使用期限：最終年月をラベル・外箱等に記載

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21700AMY00173
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年6月
国際誕生	2002年3月

【警告】

- (1) 本剤の使用にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- (2) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「副作用」の項参照〕
- (3) 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム〔「相互作用」の項参照〕
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス <30 mL/min）

〔重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、経口剤の投与を考慮すること。〕

【組成・性状】

1. 組成

1 パリアル中：

成分	販売名	ブイフェンド200mg静注用
有効成分		ポリコナゾール200 mg
添加物		スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム3200 mg

2. 性状

本剤は白色の固形物で、白色の粉末を含むことがある（凍結乾燥品）。

pH	5.5～7.0（19 mL注射用水にて溶解した濃度10 mg/mLの溶液）
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約2（19 mL注射用水にて溶解した濃度10 mg/mLの溶液）

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

【用法・用量】

成人	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回9 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8 mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお、効果不十分の場合には1 mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。

＜点滴静脈内注射溶液の調製法＞

本剤を注射用水 19 mL に溶解し、必要量の溶解液を配合変化がないことが確認されている輸液に加えて希釈して用いる。〔「適用上の注意」の項参照〕

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。なお、小児においては、症状の改善がみられ、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。〔「薬物動態」の項参照〕

- (2) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- (3) 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日日以降は通常の2日日以降投与量の半量とすること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (4) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、治療上必要な最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の肝機能低下のある患者〔重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〕
- (3) 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕
- (4) 中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス30mL/min～50mL/min）〔腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤又はドライシロップへの切り替えを考慮すること。〔「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照〕〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- (2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- (4) 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
- (5) 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、前癌病変の早期発見に留意すること〔「その他の注意」の項参照〕。
- (6) 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること〔「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕。
- (7) 本剤の投与にあたっては、添加物SBECDの血漿中濃度の急激な上昇に伴い、ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与速度は1時間あたり3 mg/kgを超えない速度で投与すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。

CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(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
リファンピシン (リマクタン、アプテシ、リファジン)	リファンピシンとの併用により、本剤のC _{max} は93%、AUCは、96%減少した ¹⁾ 。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン (ミコブチン)	リファブチンとの併用により、本剤のC _{max} は69%、AUCは78%減少した ¹⁾ 。 本剤との併用によりリファブチンのC _{max} は3.0倍、AUCは4.3倍増加した ²⁾ 。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ (ストックリン)	エファビレンツとの併用により、本剤のC _{max} は61%、AUCは77%減少した ³⁾ 。 本剤との併用によりエファビレンツのC _{max} は1.4倍、AUCは1.4倍増加した ⁴⁾ 。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル (ノービア) リトナビル含有製剤 (カレトラ)	リトナビルとの併用により、本剤のC _{max} は66%、AUCは82%減少した ⁴⁾ 。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン (テグレート) 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ビモジド (オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン)	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
変角アルコール エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、変角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム (ハルシオン)	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC _{max} は49%、AUCは69%減少した ⁵⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのC _{max} は1.7倍、AUCは1.8倍増加した ⁵⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁶⁾ 。 <i>In vitro</i> 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁶⁾ 。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁷⁾ 。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁷⁾ 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC _{max} は1.1倍、AUCは1.7倍増加した ⁸⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスのC _{max} は2.2倍、AUCは3.2倍増加した ⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した ¹⁰⁾ 。	本剤はワルファリンの代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC _{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した ¹¹⁾ 。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害した ^{7)、12)} 。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した ¹³⁾ 。	本剤はジアゼパムの代謝酵素(CYP3A4及びCYP2C19)を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC _{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した ¹⁴⁾ 。	本剤はゾルピデムの代謝酵素(CYP3A4及びCYP2C9)を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ピンクリスチン硫酸塩 ピンプラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC _{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁵⁾ 。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁶⁾ 。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ^{17)、18)} 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加した ¹⁹⁾ 。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C19)を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した ²⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。

4. 副作用²¹⁾

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時(錠及び静注用)における国内臨床試験での副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例100例中80例(80.0%)であった。主な副作用は、羞明(25.0%)、視覚障害(24.0%)、γ-GTP増加(11.0%)、悪心(8.0%)、嘔吐(8.0%)、肝機能異常(8.0%)、頭痛(8.0%)、AST(GOT)増加(7.0%)、ALP増加(7.0%)、ALT(GPT)増加(6.0%)、霧視(5.0%)、肝障害(5.0%)、食欲不振(5.0%)、不眠症(5.0%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明²²⁾): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、点滴静注時の投与速度に注意すること。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) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明²²⁾)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明²²⁾)、多形紅斑(頻度不明²²⁾): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝障害(5.0%): 重篤な肝障害(肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等)があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的(月に1~2回)に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 心電図QT延長(頻度不明²²⁾)、心室頻拍(1.0%)、心室細動(頻度不明²²⁾)、不整脈(頻度不明²²⁾)、完全房室ブロック(頻度不明²²⁾): 心電図QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図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。

5) 心不全(3.0%): 心不全があらわれることがあるので、心機能に関する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) 腎障害(1.0%): 重篤な腎障害(急性腎不全、腎炎、腎尿管壊死等)があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 呼吸窮迫症候群(頻度不明²²⁾): 呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) ギラン・バレー症候群(頻度不明²²⁾): ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 血液障害(2.0%): 骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 偽膜性大腸炎(頻度不明²²⁾): 偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢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。

11) 痙攣(頻度不明²²⁾): 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。

12) 横紋筋融解症(頻度不明²²⁾): 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、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。

13) 間質性肺炎(頻度不明²²⁾): 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

14) 低血糖(頻度不明²²⁾): 重篤な低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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) 意識障害(頻度不明²²⁾): 意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注): 自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

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

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症	貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留	肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈	
内分泌障害		ADH不適分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、肺炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇	悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害			胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症			副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎、骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、難体外路症候群、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、激越
腎及び尿路障害			血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応 ^{注)} 、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚脱落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅	低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、γ-GTP 増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH 増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、藤アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

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、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{22, 23)}

- (1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、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。[ラット 10 mg/kg以上投与において催奇形性(口蓋裂、水腎症/尿管水腫)、ウサギ 100 mg/kg投与において胎児毒性(胎児死亡率増加、骨格変異等)が認められた。]
- (2) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること(母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること)。

7. 小児等への投与

- (1) 未熟児、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(本剤の使用経験はない)。
- (2) 小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与^{24), 25)}

外国で健康成人に本剤(錠剤)を1600 mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) **調製時:** 本剤を注射用水19mLに溶解した液(濃度10 mg/mL)は、通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して、点滴静脈内投与する(希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度0.5~5 mg/mL)。この他に現在まで配合変化がないことが確認されている輸液は、以下のとおりである。
5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、ソリタ-T1号、ソリタ-T3号、ソリタ-T3号G、ソリタ-T4号、ヴィーンF注、ヴィーンD注、ソルデム3、フィジオゾール・3号、アクチット注、ラクテックG注、ポタコールR
上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。
本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。
- (2) 本剤は内容が減圧になっているので、容易に注射用水19 mLを注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるため使用しないこと。

10. その他の注意

- (1) 外国人患者において、ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 µg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 µg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。
- (2) 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

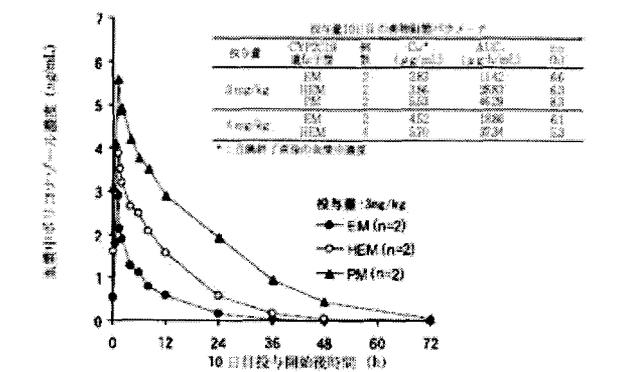
(1) 健康成人における単回投与時の血漿中濃度²⁶⁾

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ポリコナゾールを1.5、3及び6 mg/kg単回静脈内点滴投与したとき、点滴終了直後のポリコナゾールの血漿中濃度の平均値はそれぞれ0.89、2.11及び4.53 µg/mL、消失半減期の平均値はそれぞれ3.2、4.4及び6.4時間であった。AUCの平均値は2.39、6.41及び18.14 µg・h/mLであり、用量に対して非線形の増加を示した。

(2) 健康成人における反復投与時の血漿中濃度²⁷⁾

ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、反復投与初日に負荷用量としてポリコナゾールを6 mg/kg 1日2回静脈内点滴投与した後、3又は4 mg/kg 1日2回を10日間反復静脈内点滴投与したとき、ポリコナゾールの血漿中濃度は反復投与の開始後速やかに定常状態に達した。



(3) 小児患者における反復投与時の血漿中濃度²⁸⁾

日本人小児患者（3～14歳、20例）に、反復投与初日に負荷用量としてポリコナゾール9 mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、8 mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与したとき、最終投与後のC_{max}及びAUC₀₋₇₂の幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.32 (2.32～19.6) µg/mL及び51.1 (14.2～177) µg・h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C _{max} (µg/mL) ^{注1)}	AUC ₀₋₇₂ (µg・h/mL) ^{注1)}
EM	8	5.32 (2.32-8.31)	36.0 (14.2-70.0)
HEM	10	8.12 (4.62-12.5)	56.4 (23.0-103)
PM	2	15.7 (12.6, 19.6)	127.5 (91.8, 177)
全例	20	7.32 (2.32-19.6)	51.1 (14.2-177)

注1) 幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した

12歳以上15歳未満で体重50 kg以上の小児2例には、成人と同様に反復投与初日に負荷用量としてポリコナゾール6 mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、4 mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与した。

CYP2C19 遺伝子型は、下記遺伝子型より予測される表現型である。

EM：CYP2C19 *1/*1 又は CYP2C19 *1/*17

HEM：CYP2C19 *1/*2 又は CYP2C19 *1/*3

PM：CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3 又は CYP2C19 *3/*3

2. 生物学的利用率^{29, 30)}

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のポリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. 分布²⁹⁾

日本人及び外国人健康成人のポリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6 L/kgと推定された。

(1) 組織内移行（外国データ）³¹⁾

ポリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) 蛋白結合率³²⁾

ポリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

4. 代謝^{32, 33)}

*In vitro*試験において、ポリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

5. 排泄³²⁾

ポリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

6. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）³⁴⁾

健康成人にポリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与1回400 mg 1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child Pugh分類クラスB）にポリコナゾール1回100 mg 1日2回（負荷投与1回200 mg 1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC₀₋₇₂は両群で同じであった。このとき血漿中ポリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）³⁵⁾

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50 mL/min）にポリコナゾールを反復静脈内投与（1回6 mg/kg 1日2回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) SBECD [スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（添加物）]³⁵⁾

SBECDは、未変化体として尿中に排泄され、全身クリアランスは糸球体ろ過速度と一致した。反復投与により、腎機能が正常な被験者においてSBECDの蓄積はみられなかったが、中等度（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）の腎機能低下者では、蓄積がみられ、AUC₀₋₇₂及びC_{max}は腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ約5及び1.5倍上昇した。

(4) 血液透析³⁶⁾

4時間の血液透析により血漿中ポリコナゾール及びSBECD量のそれぞれ8%及び46%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果^{21, 37) ~39)}

開発時における国内55例及び外国503例の臨床試験成績は下記のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相 (治験No.) 有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
カンジダ属	カンジダ血症 カンジダ腹膜炎 気管支・肺カンジダ症	1/2 4/4 1/1	— — —	11/21 — 1/2	162/248 — —
	小計	6/7 (85.7%)	—	12/23 (52.2%)	162/248 (65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症 慢性壊死性肺アスペルギルス症 肺アスペルギロマ	10/16 3/5 14/18	67/119 — —	40/86 — —	— — —
	小計	27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	—
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎 肺クリプトコックス症 クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	1/1 7/7 —	— — —	1/4 — 1/2	— — —
	小計	8/8 (100%)	—	2/6 (33.3%)	—
フサリウム属	フサリウム血症 フサリウム副鼻腔炎 フサリウム眼内炎 肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発 その他のフサリウム症	— — — — 0/1	— — — — —	1/2 1/1 2/4 0/1 1/3	— — — — —
	小計	0/1	—	5/11 (45.5%)	—
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症 肺スケドスポリウム症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発 スケドスポリウム血症 その他のスケドスポリウム症	— — — — — —	— — — — — —	0/3 1/2 2/2 0/1 0/1 0/1	— — — — — —
	小計	—	—	3/10 (30.0%)	—
合計		41/55 (74.5%)	67/119 (56.3%)	62/136 (45.6%)	162/248 (65.3%)

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{40~50)}

- ポリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し *in vitro* で抗真菌活性を示した。
- ポリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。
- 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序⁵¹⁾

ポリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ポリコナゾールのエルゴステロール合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ポリコナゾール (voriconazole)

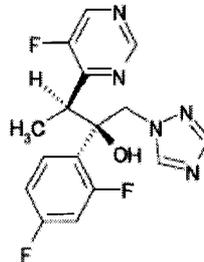
略号：VRCZ

化学名：(2R, 3S) -2- (2, 4-difluorophenyl) -3- (5-fluoropyrimidin-4-yl) -1- (1, 2, 4-triazol-1-yl) butan-2-ol

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O

分子量：349.31

構造式：



性状：ポリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数 (logD)：1.69 (pH7.4, 1-オクタノール/水系)

【承認条件】

安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

【包装】

ブイフェンド200mg静注用：10バイアル

【主要文献】

- 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]
- 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310038]
- 社内資料：薬物動態に及ぼすエファピレンツの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310039]
- 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310040]
- Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56 (Suppl.1) : 37,2003 [L20040707053]
- 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310041]
- 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310042]
- Romero, A.J.et al. : Clin Pharmacol Ther 71 (4) : 226,2002 [L20040707176]
- 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) [L20050310043]
- Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56 (Suppl. 1) : 24, 2003 [L20040707054]
- 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) [L20050310044]
- 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310045]
- Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 63 (10) : 941,2007 [L20071002034]
- Saari, T.I.et al. : Br J Clin Pharmacol 63 (1) : 116,2007 [L20070313251]
- Hageberg, N.M.et al. : Eur J Clin Pharmacol 65 (3) : 263,2009 [L20090225001]
- Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 64 (1) : 25,2008 [L20080117022]
- Hynninen, V.V.et al. : Antimicrob Agents Chemother 50 (6) : 1967,2006 [L20060606012]
- Hynninen, V.V.et al. : Fundam Clin Pharmacol 21 (6) : 651,2007 [L20071203097]

- 19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態
[L20070115007]
- 20) Rengelshausen, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 78 (1) : 25,2005 [L20050812016]
- 21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験）
[L20041124004]
- 22) 社内資料：生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験（海外*in vivo*試験）
[L20050310046]
- 23) 社内資料：生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（国内*in vivo*試験）
[L20050310047]
- 24) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験）
[L20050310048]
- 25) 社内資料：健康成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験）
[L20050310049]
- 26) 社内資料：健康成人における単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験）
[L20050310050]
- 27) 社内資料：健康成人における反復静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験）
[L20050310051]
- 28) 社内資料：小児患者における薬物動態
- 29) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス
[L20050310052]
- 30) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス
[L20050310053]
- 31) Lutsar, I. et al. : Clin Infect Dis 37 (5) : 728,2003 [L20040707110]
- 32) Roffey, S.J. et al. : Drug Metab Dispos 31 (6) : 731,2003 [L20040707072]
- 33) Hyland, R. et al. : Drug Metab Dispos 31 (5) : 540,2003 [L20040707074]
- 34) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験）
[L20050310055]
- 35) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験）
[L20050310056]
- 36) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験）
[L20050310057]
- 37) Herbrecht, R. et al. : N Engl J Med 347 (6) : 408,2002 [L20020909325]
- 38) Perfect, J. R. et al. : Clin Infect Dis 36 (9) : 1122,2003 [L20040707126]
- 39) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験）
[L20050310058]
- 40) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験）
[L20041124005]
- 41) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310059]
- 42) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310060]
- 43) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310061]
- 44) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310062]
- 45) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310063]
- 46) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310064]
- 47) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310065]
- 48) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310066]
- 49) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310067]
- 50) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験）
[L20050310068]
- 51) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外*in vitro*試験）
[L20050310069]

【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。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

深在性真菌症治療剤

日本標準商品分類番号

876179

劇薬、処方箋医薬品^注

バイフェンド[®]ドライシロップ

2800mg

VFEND[®] Dry Syrup

ポリコナゾールドライシロップ

貯法：2～8℃で保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

	2800mg
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002年3月

【警告】

- (1) 本剤の使用にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- (2) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「副作用」の項参照〕
- (3) 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キノジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム〔「相互作用」の項参照〕
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

1 瓶中：

成分	販売名	バイフェンドドライシロップ2800mg
有効成分		ポリコナゾール 2800 mg
添加物		精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料

2. 性状

白色の粉末又は塊（懸濁して用いるシロップ剤）

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

【用法・用量】

成人（体重 40kg 以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400 mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。
成人（体重 40kg 未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回 150mg を1日2回、2日目以降は1回 100mg を1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回 150mg 1日2回まで増量できる。
小児（2歳以上 12歳未満及び12歳以上で体重 50kg 未満）	ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 9 mg/kg を1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として350mg を用いた場合は50mg ずつ減量する）。ただし、1回 350mg 1日2回を上限とする。
小児（12歳以上で体重 50kg 以上）	ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回 300mg 1日2回まで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。なお、小児においては、症状の改善がみられ、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (2) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- (3) 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。〔「薬物動態」の項参照〕

- (4) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。
[「その他の注意」の項参照]
- (5) 小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、治療上必要な最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。
- (6) 懸濁液調製法：本剤は1瓶について46 mLの水を加えて懸濁すると濃度は40 mg/mLとなる。[「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）

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 重度の肝機能低下のある患者 [重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分にすること。]
- 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者 [「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
- 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者

2. 重要な基本的注意

- 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
- 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、前癌病変の早期発見に留意すること [「その他の注意」の項参照]。
- 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること [「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照]。

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(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
リファンピシン (リマクタン、アプテシ、リファジン)	リファンピシンとの併用により、本剤のC _{max} は93%、AUCは、96%減少した ¹⁾ 。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン (ミコブチン)	リファブチンとの併用により、本剤のC _{max} は93%、AUCは78%減少した ¹⁾ 。 本剤との併用によりリファブチンのC _{max} は3.0倍、AUCは4.3倍増加した ²⁾ 。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファピレンツ (ストックリン)	エファピレンツとの併用により、本剤のC _{max} は61%、AUCは77%減少した ³⁾ 。 本剤との併用によりエファピレンツのC _{max} は1.4倍、AUCは1.4倍増加した ³⁾ 。	エファピレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファピレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル (ノービア) リトナビル含有製剤 (カレトラ)	リトナビルとの併用により、本剤のC _{max} は66%、AUCは82%減少した ⁴⁾ 。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン (テグレート) 長時間作用型バルビツール誘導体 バルピタール、フェノバルピタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド (オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン)	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
変角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、変角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム (ハルシオン)	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC _{max} は49%、AUCは69%減少した ⁵⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのC _{max} は1.7倍、AUCは1.8倍増加した ⁵⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩、アンブレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁶⁾ 。 <i>In vitro</i> 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁶⁾ 。
非スクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁷⁾ 。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁷⁾ 。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC _{max} は1.1倍、AUCは1.7倍増加した ⁸⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスのC _{max} は2.2倍、AUCは3.2倍増加した ⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC _{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した ¹¹⁾ 。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害した ^{7)、12)} 。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した ¹³⁾ 。	本剤はジアゼパムの代謝酵素(CYP3A4及びCYP2C19)を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC _{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した ¹⁴⁾ 。	本剤はゾルピデムの代謝酵素(CYP3A4及びCYP2C9)を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ピンクリスチン硫酸塩 ピンプラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC _{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁵⁾ 。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁶⁾ 。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ^{17)、18)} 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニル エストラジオール・エチニル エストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加した ¹⁹⁾ 。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C19)を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ ジョーンズ・ワート)含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した ²⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。

4. 副作用²¹⁾

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時(錠及び静注用)における国内臨床試験での副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例100例中80例(80.0%)であった。主な副作用は、羞明(25.0%)、視覚障害(24.0%)、γ-GTP増加(11.0%)、悪心(8.0%)、嘔吐(8.0%)、肝機能異常(8.0%)、頭痛(8.0%)、AST(GOT)増加(7.0%)、ALP増加(7.0%)、ALT(GPT)増加(6.0%)、霧視(5.0%)、肝障害(5.0%)、食欲不振(5.0%)、不眠症(5.0%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注)}): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明^{注)})、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{注)})、多形紅斑(頻度不明^{注)}): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝障害(5.0%): 重篤な肝障害(肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等)があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的(月に1~2回)に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) 心電図QT延長(頻度不明^{注)})、心室頻拍(1.0%)、心室細動(頻度不明^{注)})、不整脈(頻度不明^{注)})、完全房室ブロック(頻度不明^{注)}): 心電図QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図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。
- 5) 心不全(3.0%): 心不全があらわれることがあるので、心機能に関する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) 腎障害(1.0%): 重篤な腎障害(急性腎不全、腎炎、腎尿管細管壊死等)があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 呼吸窮迫症候群(頻度不明^{注)}): 呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) ギラン・バレー症候群(頻度不明^{注)}): ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 血液障害(2.0%): 骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 偽膜性大腸炎(頻度不明^{注)}): 偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢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。
- 11) 痙攣(頻度不明^{注)}): 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 12) 横紋筋融解症(頻度不明^{注)}): 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、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。
- 13) 間質性肺炎(頻度不明^{注)}): 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 14) 低血糖(頻度不明^{注)}): 重篤な低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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 意識障害(頻度不明^{注)}): 意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注): 自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

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

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症	貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留	肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈	
内分泌障害		ADH不適合分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症

	5%以上	1~5%未満	頻度不明注)
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇	悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害			胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症			副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎、骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、激越
腎及び尿路障害			血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		咯血	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応 ²⁾ 、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅	低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、γ-GTP 増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH 増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、尿酸ミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN 増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

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、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{22, 23)}

(1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、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。[ラット 10 mg/kg 以上投与において催奇形性(口蓋裂、水腎症/尿管水腫)、ウサギ 100 mg/kg 投与において胎児毒性(胎児死亡率増加、骨格変異等)が認められた。]

(2) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断され

る場合のみ投与すること(母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること)。

7. 小児等への投与

- (1) 未熟児、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(本剤の使用経験はない)。
- (2) 小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与^{24), 25)}

外国で健康成人に本剤(錠剤)を1600 mg 単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

- (1) 調製方法
固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、46 mL の水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は40 mg/mL となる。
- (2) 投与時
十分に振り混ぜてから、正確に1回量を測り取る。
- (3) 保存時
懸濁液に調製後は、凍結を避け、30℃以下で保存し、2週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること。

10. その他の注意

- (1) 外国人患者において、ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 µg/mL 以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 µg/mL 以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。
- (2) 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人における単回投与時の血漿中濃度²⁶⁾

日本人健康成人男性(各用量6例)に、ポリコナゾール100、200、300及び400 mg を空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

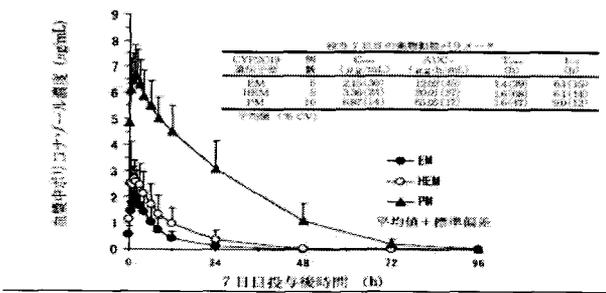
投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値 (%CV)

(2) 健康成人における反復投与時の血漿中濃度²⁷⁾

ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19に

は遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的 (EM : Extensive Metabolizer)、やや低い (HEM : Heterozygous Extensive Metabolizer) 及び低い (PM : Poor Metabolizer) 酵素活性を有する被験者に分けて解析した。日本人健康成人男性に、ポリコナゾール1回200 mg 1日2回反復投与 (負荷投与 : 初日に1回400 mg 1日2回) したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した。



(3) 小児患者における反復投与時の血漿中濃度²⁸⁾

日本人小児患者 (3~14歳、18例) にポリコナゾール1回8 mg/kg 1日2回 (負荷投与 : 初日に1回9 mg/kg 1日2回) を7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9 mg/kg 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_τの幾何平均値 (範囲) はそれぞれ7.22 (2.03~18.3) µg/mL及び45.8 (10.0~156) µg·h/mLであった。

CYP2C19	例数	C _{max}	AUC _τ	T _{max}
遺伝子型		(µg/mL) ^{注1)}	(µg·h/mL) ^{注1)}	(h) ^{注2)}
EM	6	5.49 (2.03-11.0)	31.2 (10.0-80.8)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (4.45-18.3)	49.3 (14.5-156)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

注1) 幾何平均値 (範囲) 又は幾何平均値 (個々の値) で示した。
注2) 中央値 (範囲) 又は中央値 (個々の値) で示した。

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児1例には、成人と同様にポリコナゾール1回4 mg/kg 1日2回 (負荷投与 : 初日に1回6 mg/kg 1日2回) を7日間静脈内投与した後、1回200 mg 1日2回を7日間反復経口投与した。

CYP2C19 遺伝子型は、下記遺伝子型より予測される表現型である。
EM : CYP2C19 *1/*1 又は CYP2C19 *1/*17
HEM : CYP2C19 *1/*2 又は CYP2C19 *1/*3
PM : CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3 又は CYP2C19 *3/*3

2. 生物学的利用率^{29~31)}

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のポリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。外国人健康成人に、ポリコナゾール200 mg錠又はドライシロップを40 mg/mLの経口懸濁液としてポリコナゾール1回200 mg 1日2回 (負荷投与 : 初日に1回400 mg 1日2回) を7日間反復投与したときの薬物動態成績から、200 mg錠とドライシロップが生物学的に同等であることが示された。

3. 食事の影響 (外国データ)³²⁾

外国人健康成人に、高脂肪食 (約1000 kcal) を取った直後にポリコナゾールを錠剤又はドライシロップとして200 mg 1日2回7日間反復

経口投与した。定常状態におけるC_{max}及びAUC_τは空腹時投与と比較し、錠剤ではそれぞれ34%及び24%低下し、ドライシロップではそれぞれ58%及び37%低下した。T_{max}は食事により錠剤では1.4時間遅延し、ドライシロップでは1.5時間遅延した。

4. 分布²⁹⁾

日本人及び外国人健康成人のポリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6 L/kgと推定された。

(1) 組織内移行 (外国データ)³³⁾

ポリコナゾール投与後1~10時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール濃度の比は0.22~1.0 (中央値0.46) であった。

(2) 蛋白結合率³⁴⁾

ポリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5. 代謝^{34,35)}

In vitro 試験において、ポリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキサイドである。

6. 排泄³⁴⁾

ポリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

7. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者 (外国データ)³⁶⁾

健康成人にポリコナゾール1回200 mg 1日2回 (負荷投与1回400 mg 1日2回) 及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh分類クラスB) にポリコナゾール1回100 mg 1日2回 (負荷投与1回200 mg 1日2回) を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ポリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) 腎機能の低下した被験者 (外国データ)³⁷⁾

中等度の腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス30~50 mL/min) にポリコナゾールを反復静脈内投与 (1回6 mg/kg 1日2回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与) したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) 血液透析³⁸⁾

4時間の血液透析により血漿中ポリコナゾールの8%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果^{21), 39) ~41)}

開発時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は下記のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相 (治験No.) 有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150- 307/602)	外国第Ⅲ相 (150- 309/604)	外国第Ⅲ相 (150- 608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	-	11/21	162/248
	食道カンジダ症 カンジダ腹膜炎 気管支・肺カンジダ症	5/5 4/4 1/1	- - -	23/38 - 1/2	- - -
	小計	11/12 (91.7%)	-	35/61 (57.4%)	162/248 (65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症 慢性壊死性肺アスペルギルス症 肺アスペルギローマ	10/16 3/5 14/18	67/119 - -	40/86 - -	- - -
	小計	27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	-
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎 肺クリプトコックス症 クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	1/1 7/7 -	- - -	1/4 - 1/2	- - -
	小計	8/8 (100%)	-	2/6 (33.3%)	-
フサリウム属	フサリウム血症 フサリウム副鼻腔炎 フサリウム眼内炎 肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発 その他のフサリウム症	- - - - 0/1	- - - -	1/2 1/1 2/4 0/1 1/3	- - - - -
	小計	0/1	-	5/11 (45.5%)	-
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症 肺スケドスポリウム症 スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発 スケドスポリウム血症 その他のスケドスポリウム症	- - - - - - -	- - - -	0/3 1/2 2/2 0/1 0/1 0/1	- - - - - -
	小計	-	-	3/10 (30.0%)	-
	合計	46/60 (76.7%)	67/119 (56.3%)	85/174 (48.9%)	162/248 (65.3%)

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{42~52)}

- ポリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し *in vitro* で抗真菌活性を示した。
- ポリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。
- 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序⁵³⁾

ポリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ポリコナゾールのエルゴステロール合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ポリコナゾール (voriconazole)

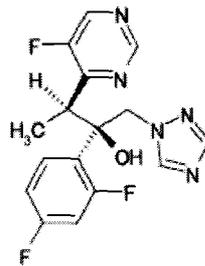
略号：VRCZ

化学名：(2*R*, 3*S*) -2- (2, 4-difluorophenyl) -3- (5-fluoropyrimidin-4-yl) -1- (1, 2, 4-triazol-1-yl) butan-2-ol

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

構造式：



性状：ポリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数 (logD) : 1.69 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

【包装】

ブイフェンドドライシロップ2800mg : 1瓶

【主要文献】

- 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]
- 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310038]
- 社内資料：薬物動態に及ぼすエファピレンツの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310039]
- 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響 (海外薬物動態試験) [L20050310040]
- Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56 (Suppl.1) : 37,2003 [L20040707053]
- 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310041]
- 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310042]
- Romero, A.J.et al. : Clin Pharmacol Ther 71 (4) : 226,2002 [L20040707176]
- 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) [L20050310043]
- Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56 (Suppl. 1) : 24, 2003 [L20040707054]
- 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (海外薬物動態試験) [L20050310044]
- 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用 (海外*in vitro*試験) [L20050310045]
- Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 63 (10) : 941,2007 [L20071002034]
- Saari, T.I.et al. : Br J Clin Pharmacol 63 (1) : 116,2007 [L20070313251]
- Hagelberg, N.M.et al. : Eur J Clin Pharmacol 65 (3) : 263,2009 [L20090225001]
- Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 64 (1) : 25,2008 [L20080117022]
- Hynninen, V.V.et al. : Antimicrob Agents Chemother 50 (6) : 1967,2006 [L20060606012]
- Hynninen, V.V.et al. : Fundam Clin Pharmacol 21 (6) : 651,2007 [L20071203097]
- 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
- Rengelshausen, J.et al. : Clin Pharmacol Ther 78 (1) : 25,2005 [L20050812016]
- 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性 (国内第Ⅲ相試験) [L20041124004]

- 22) 社内資料：生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験 (海外*in vivo*試験) [L20050310046]
- 23) 社内資料：生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (国内*in vivo*試験) [L20050310047]
- 24) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験) [L20050310048]
- 25) 社内資料：健康成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響 (海外試験) [L20050310049]
- 26) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性 (国内第I相試験) [L20050317019]
- 27) 社内資料：健康成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態 (国内第I相試験) [L20050317020]
- 28) 社内資料：小児患者における薬物動態
- 29) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
- 30) 社内資料：国内第III相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
- 31) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性
- 32) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
- 33) Lutsar, I.et al. : Clin Infect Dis 37 (5) : 728,2003 [L20040707110]
- 34) Roffey, S.J.et al. : Drug Metab Dispos 31 (6) : 731,2003 [L20040707072]
- 35) Hyland, R.et al. : Drug Metab Dispos 31 (5) : 540,2003 [L20040707074]
- 36) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験) [L20050310055]
- 37) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性 (海外薬物動態試験) [L20050310056]
- 38) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響 (海外薬物動態試験) [L20050310057]
- 39) Herbrecht, R.et al. : N Engl J Med 347 (6) : 408,2002 [L20020909325]
- 40) Perfect, J.R.et al. : Clin Infect Dis 36 (9) : 1122,2003 [L20040707126]
- 41) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験 (海外第III相試験) [L20050310058]
- 42) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性 (海外*in vitro*試験) [L20041124005]
- 43) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310059]
- 44) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310060]
- 45) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310061]
- 46) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310062]
- 47) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310063]
- 48) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310064]
- 49) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310065]
- 50) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310066]
- 51) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310067]
- 52) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果 (海外*in vivo*試験) [L20050310068]
- 53) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響 (海外*in vitro*試験) [L20050310069]

【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。
 ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
 東京都渋谷区代々木3-22-7

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・食品衛生審議会において、「インフルエンザ菌b型による感染症の予防」を効能・効果とする「沈降ヘモフィルスb型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」の承認の可否等について審議することとなり、併せて当該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ヘモフィルスb型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）の基準を追加する改正を行うもの。

4 公布日

当該ワクチン製剤の承認日と同日に公布予定

沈降ヘモフィルスb型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

1 本質及び性状

本剤は、*Haemophilus influenzae* type b（以下「インフルエンザ菌b型」という。）から抽出精製した^{きょう}莢膜多糖体に無毒性変異ジフテリア毒素（以下「CRM₁₉₇」という。）を共有結合させた無毒性変異ジフテリア毒素結合インフルエンザ菌b型多糖を含む液に、アルミニウム塩を加えた液剤である。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 製造用株

インフルエンザ菌b型株及びジフテリア菌CRM₁₉₇産生株を用いる。

2. 1. 2 培地

インフルエンザ菌b型の培養に用いる培地には、高分子量の多糖又は人体に高度にアレルギーを起こすおそれのあるものを使用してはならない。

ジフテリア菌CRM₁₉₇産生株の培養に用いる培地には、馬肉、人体に由来する材料、ヒト血液型物質を含む可能性のあるものその他人体に高度のアレルギーを起こすおそれのあるものを用いてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 インフルエンザ菌b型多糖体

2. 2. 1. 1 菌の培養

インフルエンザ菌b型株を培養する。培養終了後、鏡検及び適当な培養法によって検査するとき、培養液に他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 1. 2 不活化、精製及び乾燥

培養液にホルマリン等を加え不活化する。次に、遠心操作によって得られた培養上清から^{きょう}莢膜多糖体を抽出し、エタノール処理等によって精製後乾燥し、乾燥インフルエンザ菌b型多糖体とする。

2. 2. 1. 3 アミノ化

乾燥インフルエンザ菌b型多糖体を酢酸で加水分解後、限外ろ過等により一定の重合度とし、還元的アミノ化反応によりアミノ化し、アミノ化インフルエンザ菌b型多糖体とする。

2. 2. 1. 4 活性化

アミノ化インフルエンザ菌b型多糖体にイミドで活性化されたエステルを加え活性化し、精製及び乾燥させたものを、活性化インフルエンザ菌b型多糖体とする。

2. 2. 2 CRM₁₉₇

2. 2. 2. 1 菌の培養

ジフテリア菌CRM₁₉₇産生株を培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、培養液に他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 2 精製

遠心分離、ろ過等により菌体を除き、クロマトグラフィー等により精製CRM₁₉₇を得る。精製CRM₁₉₇について3. 1の試験を行う。

2. 2. 3 CRM₁₉₇結合インフルエンザ菌b型多糖体

精製CRM₁₉₇に活性化インフルエンザ菌b型多糖体を加え、結合させ、限外ろ過等により精製し、原液とする。原液について、3. 2の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液にリン酸緩衝液等を加えて希釈し、アルミニウム塩を加えて最終バルクとする。

3 試験

3. 1 精製CRM₁₉₇の試験

3. 1. 1 特異毒性試験

3. 1. 1. 1の試験法又はこれと同等の方法により試験するとき、ジフテリア毒素活性を認めてはならない。

3. 1. 1. 1 試験法

検体を500Lf/mLに希釈し、体重250~350gの健康なモルモット5匹を用い、1匹当たり1.0mLを皮下に注射して42日間観察する。この間、いずれの動物もジフテリア毒素による中毒死、壊死、麻痺等の中毒症状又は著しい体重減少がなく、かつ、4匹以上が生存する場合は適合とする。

3. 1. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィー又はこれと同等の方法により試験するとき、検体に含まれるCRM₁₉₇の割合は90%以上でなければならない。

3. 2 原液の試験

3. 2. 1 多糖/たん白質比試験

3. 3. 5の試験法により多糖含量を求める。また、BCA法により検体中のたん白質含量を測定する。たん白質含量に対する多糖含量の割合を求めるとき、0.3~0.7でなければならない。

3. 2. 2 分子サイズ分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーによりK_dを求めるとき、0.3~0.6でなければならない。

3. 2. 3 遊離CRM₁₉₇含量試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法等により遊離CRM₁₉₇含量を求めるとき、2%以下でなければならない。

3. 2. 4 遊離多糖含量試験

3. 3. 5の試験法により多糖含量を求める。また、限外ろ過等により、検体から得た遊離多糖分画を試料溶液として、3. 3. 5の試験法により遊離多糖含量を求める。多糖含量に対する遊離多糖含量の割合を求めるとき、25%以下でなければならない。

3. 2. 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. 3 小分製品の試験

3. 3. 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、6. 5~7. 5でなければならない。

3. 3. 2 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. 3 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. 3. 4 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、5 EU/mL以下でなければならない。

3. 3. 5 多糖含量試験

検体をビアル反応で呈色した液につき、波長580nm及び670nmにおける吸光度を測定し、検体中のリボース含量を求め、リボース含量から多糖含量を算出するとき、16~24µg/mLでなければならない。

3. 3. 6 アルミニウム含量試験

一般試験法のアルミニウム含量試験法を準用して試験するとき、0. 48~0. 72mg/mLでなければならない。

3. 3. 7 表示確認試験

免疫電気泳動法等の適当な方法によってインフルエンザ菌b型多糖及びCRM₁₉₇の確認を行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、凍結を避け、10°C以下とする。

有効期間は、承認された期間とする。

(新聞発表用)

1	販売名	ザオール / アース殺虫ネットP / ベーパプロM
2	一般名	プロフルトリン
3	申請者名	住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社 / アース製薬株式会社 / アース・バイオケミカル株式会社
4	成分・分量	1g 中プロフルトリン 0.12g を含有する。
5	用法・用量	1. 開封して、以下の要領に従い使用する。 使用場所：浄化槽、下水槽 使用量：容積 1 m ³ あたり樹脂蒸散剤 1 枚 使用方法：浄化槽等の蓋、蓋枠の溝等から水面につかないように吊り下げる。 2. 開封した本品は、3 カ月間有効である。
6	効能・効果	蚊成虫の駆除
7	備考	本剤は、プロフルトリンを新規有効成分とする新医薬部外品である。 取扱い区分：医薬部外品 区分(1)

注意-人体に使用しないこと

【使用上の注意】

※本剤は業務用です。

相談すること

本剤の設置作業中に、頭痛、目や喉の痛み、咳、めまい、吐気が生じたり、気分が悪くなった場合などは、直ちに作業を中止し、清浄な空気の場所で安静にして、医師の診療を受けること。その際には、本剤がピレスロイド系の殺虫剤であることを医師に告げること。

〈本剤の設置に際しての注意〉

『取扱者の注意事項』

- ①本剤を設置する前に必ずラベルをよく読み、十分理解した上で使用すること。
- ②定められた使用場所で使用すること。
- ③薬剤によってアレルギー症状やかぶれなどを起こしやすい特異体質の人は、本剤の設置作業には従事しないこと。
- ④本剤を設置する際は、保護具は必ず着用し、身体の露出部を少なくして、直接本剤ネット部分に触れたり、できるだけ吸い込んだりしないように注意すること。
- ⑤本剤を設置する際は喫煙、飲食をしないこと。設置作業中又は設置作業後にトイレに行くときは、手や顔をよく洗ってから行くこと。
- ⑥本剤を設置した後は必ず手や指などを石けんと水でよく洗うこと。

『使用上の注意事項』

- ①本剤を設置する際は、針金の一端を本剤枠にある穴に通して固定し、もう一端を浄化槽等の蓋裏面のフック等もしくは蓋枠の溝等に固定して吊り下げ、本剤が落下しないようにすること。なお、本剤設置の前に、本剤が浄化槽もしくは下水槽の水面につかないように針金の長さは適宜調節すること。
- ②本剤を設置する直前に開封し、3カ月間はそのまま吊り下げておくこと。

『保護具の注意事項』

- ①保護具(長袖の作業衣、作業帽、保護メガネ、保護マスク、保護靴、ゴム手袋など)は、あらかじめよく点検整備しておくこと。
- ②作業時の衣服は、他の衣服と区別して洗濯し、保護具も洗剤でよく洗うこと。

〈保管及び取扱い上の注意〉

保管場所は食品、食器、飼料などと区別し、小児の手の届かない所で、直射日光が当たらない乾燥した涼しい場所にする。

〈その他の注意〉

本剤を廃棄する場合、産業廃棄物として適切に処分すること。



Best Quality

製造販売元 大塚グループ

アース・バイオケミカル株式会社

〒771-0130 徳島市川内町加賀須野 923

(お問合せ先) TEL 088-665-5353