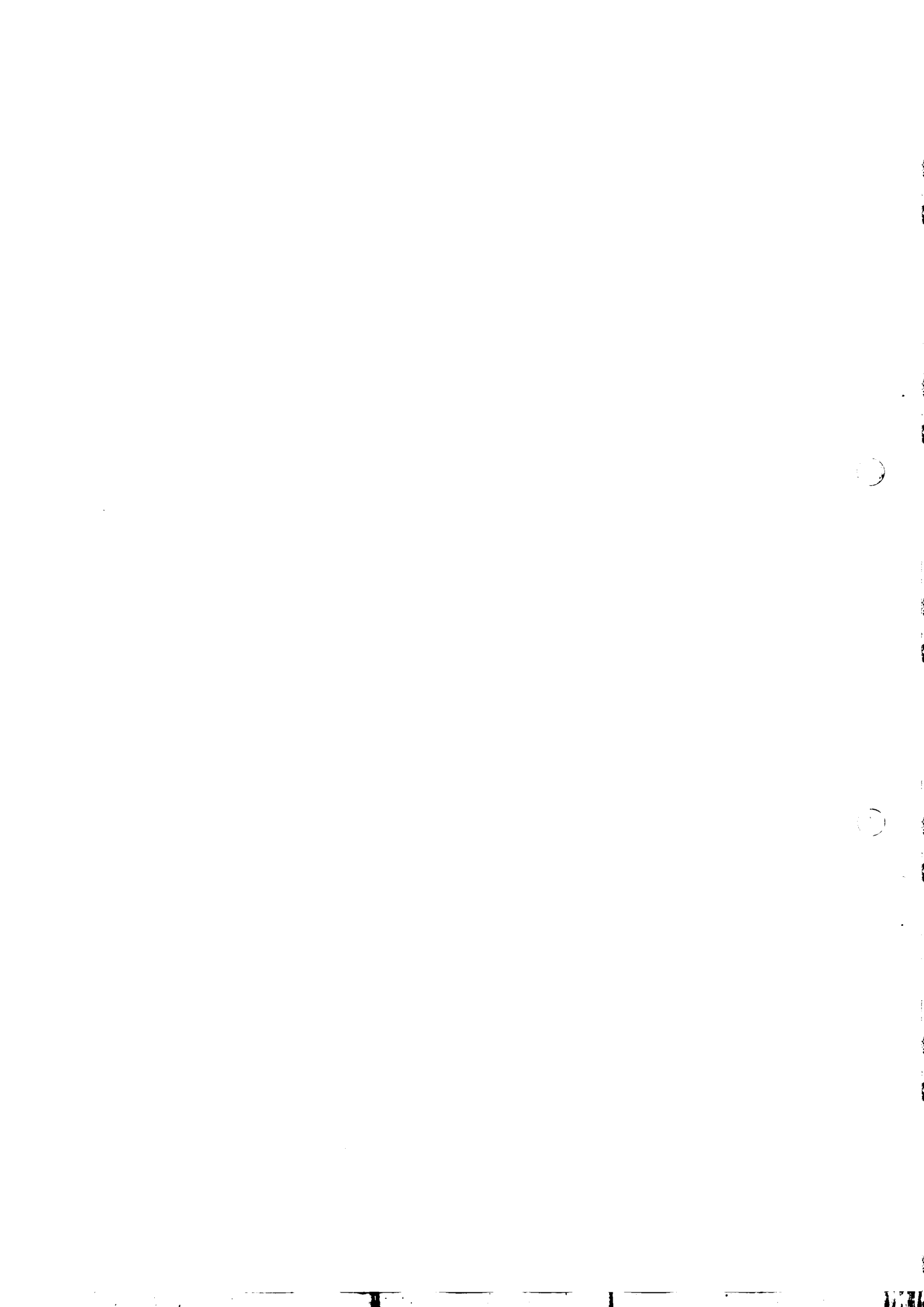


(報道発表用)

1	販 売 名	ビクトーザ皮下注 18mg
2	一 般 名	リラグルチド (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 筒 (3mL) 中に、リラグルチド (遺伝子組換え) を 18.0 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、リラグルチド (遺伝子組換え) として、0.9 mg を 1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 0.9 mg を超えないこと。
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ① 食事療法、運動療法のみ ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
7	備 考	本剤は、ヒト GLP-1 アナログ製剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付



ビクトーザ®皮下注 18mg

VICTOZA®

ヒト GLP-1 アナログ注射液

劇薬

処方せん医薬品^(注)

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

使用期限：製造後 30 カ月

(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号	872499
承認番号	*****
薬価収載	*****年*月
販売開始	*****年*月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者〔インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。〕
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。〕

【組成・性状】

1 筒 (3mL)

容量		3 mL
有効成分	リラグルチド (遺伝子組換え)	18.0 mg
添加物	リン酸水素二ナトリウム二水和物	4.26 mg
	フェノール	16.5 mg
	プロピレングリコール	42.0 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状	注射液 本剤は無色澄明の液であり、濁りを認めない。	
pH		7.90～8.40
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.9～1.1

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ① 食事療法、運動療法のみに
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

【効能・効果に関連する使用上の注意】

2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人には、リラグルチド(遺伝子組換え)として、0.9 mg を1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3 mg から開始し、1週間以上の間隔で0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日0.9 mg を超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。
- (2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。
本剤0.9 mg で良好な忍容性が得られない患者には、0.6 mg への減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。
1～2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、0.9 mg の投与を再開できる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者
〔十分な使用経験がない(【薬物動態】の項参照)〕
- (2) 高齢者(【5. 高齢者への投与】、【薬物動態】の項参照)
- (3) 肺炎の既往歴のある患者(【4. 副作用】の項参照)

- (4) 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者
〔十分な使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (2) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヶ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (3) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (4) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。経口糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなるので、定期的な血糖測定を行うこと。(【3. 相互作用】、【4. 副作用】、【臨床成績】の項参照)
- (5) 急性肺炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性肺炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。(【4. 副作用】の項参照)
- (6) 胃腸障害が発現した場合、急性肺炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。(【4. 副作用】の項参照)
- (7) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。(【10. その他の注意】の項参照)

3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬	スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、
ピグアナイド系薬剤	ピグアナイド系薬剤と併用した際に低血糖
スルホニル塩酸塩等	症状発現の報告があり、その他の糖尿病用薬
スルホニルウレア剤	との併用でもそのおそれがあるため、これら
トリアゾリド [®] 等	の薬剤との併用時には、低血糖症状発現の可
スルホニル系薬剤	能性を考慮し、低用量から投与を開始するな
グリブゾール [®] 等	ど、慎重に投与すること。
速効型インスリン分泌促進剤	スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤
チグリド [®] 等	の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖
α-グルコシダーゼ阻害剤	が発現する可能性が高くなることがある。
ボグリボース [®] 等	低血糖症状が認められた場合には、適切に処
チアゾリジン系薬剤	置を行うこと。(【4. 副作用】の項参照)
ピオグリタゾン塩酸塩	

4. 副作用

国内において実施された臨床試験において、総症例 635 例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が 214 例 404 件(発現症例率 33.7%)認められた。このうち主なものは便秘 35 例 40 件(発現症例率 5.5%、このうち治験中止は 1 例)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 低血糖(頻度不明)：低血糖及び低血糖症状(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)があらわれることがある。特に経口糖尿病用薬と併用した場合、多く発現することが報告されている(【臨床成績】の項参照)。低血糖症状が認められた場合は、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
 2) 肺炎(頻度不明): 急性肺炎があらわれることがあるので、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

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

	副作用発現頻度		
	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症			蕁麻疹、そう痒症
肝臓		ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能異常	
消化器	便秘	悪心、下痢、胃不快感、腹部膨満、逆流性食道炎	上腹部痛、嘔吐、消化不良、胃炎、食欲減退、食欲不振、胃腸炎
神経系		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻
内分泌		甲状腺結節	
眼		糖尿病性網膜症	
注射部位			注射部位反応(紅斑、発疹等)
呼吸器			咳嗽
循環器			心室性期外収縮、高血圧
その他			胸痛、倦怠感

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすいため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。特に経口糖尿病薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるため、注意すること。(「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて最大推奨臨床用量の約21倍の曝露量に相当する1.0 mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大推奨臨床用量の約1.7倍の曝露量に相当する0.05 mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。]
 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

- (1) 徴候・症状
重度の悪心、嘔吐が起こることがある。
- (2) 処置
経過を観察し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 投与時
 - 1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
 - 2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
 - 3) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。
- (2) 保存時
使用開始後は室温に保管し、30日以内に使用すること。
- (3) 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。
 注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より2~3 cm離すこと。

(5) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
- 2) カートリッジに薬液を補充してはならない。
- 3) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]
- 4) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
- 5) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 6) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

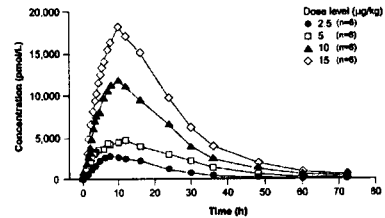
10. その他の注意

- (1) ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。血中カルシウム値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、リラグルチド群(3.3件/100人・年)及びプラセボ群(3.0件/100人・年)で同程度であった。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。
- (3) 本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際にはPT-INRなどのモニタリングの実施等を考慮すること。[薬薬でワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。]

【薬物動態】

1. 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態¹⁾

32例の健康日本人成人男子に本薬2.5、5、10及び15 μ g/kg(体重60 kgとすると、本薬0.15、0.3、0.6及び0.9 mgに相当)又はプラセボを単回皮下投与した。皮下投与された本薬は緩徐に吸収され(t_{max} : 7.5~11時間、中央値)、消失半減期10~11時間(平均値)で血漿中から消失した。



健康日本人成人男子における単回投与後の血漿中濃度(平均±SD)

2. 2型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態¹⁾²⁾

15例の日本人2型糖尿病患者に、本薬5及び10 μ g/kg(体重60 kgとすると、0.3及び0.6 mgに相当)又はプラセボを1週間に5 μ g/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。最終回投与後の t_{max} は9~12時間(中央値)であり、消失半減期は14~15時間(平均値)であった。反復投与後の累積係数は1.6~1.8と算出された。日本人2型糖尿病患者に本薬0.9 mgを1日1回14週間投与した際の14週後の本薬濃度の平均値±標準偏差は10.076±4.213 μ mol/Lであった(n=42)。

3. 吸収(参考:海外臨床試験)³⁾

本薬5 μ g/kg皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55±37%であった(n=6)。

4. 分布(in vitro試験)

本薬のヒト血漿に対するin vitroタンパク結合率は、0.1~1000 nmol/L(10^{-6} ~ 10^{-10} mol/L)の濃度範囲において、98.7~99.2%であった。また、ヒト血清アルブミン及び α -酸性糖タンパクに対するin vitro結合率は、それぞれ99.4%及び99.3%であった。

5. 代謝(参考:海外臨床試験、in vitro試験)

本薬は、GLP-1に比べて緩やかにジペプチジル・ペプチター

ゼ 4 及び中性エンドペプチダーゼにより代謝されることが *in vitro* 試験において示されている。

³H でラベル化した本薬を健康成人に単回投与後、血漿中に検出されたのは主に未変化体であった。その他に 2 つの代謝物が検出され、全放射能の 9% 以下及び 5% 以下に相当した。

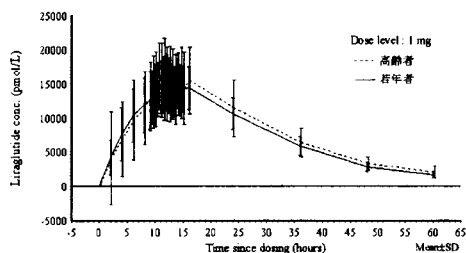
ヒト肝マイクロソームにおいて、CYP 分子種の薬物代謝酵素活性のリラグルトドによる阻害作用を検討した結果、最高 100 μmol/L の濃度まで、CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4) に対するリラグルトドの阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった [50% 阻害濃度 (IC₅₀) > 100 μmol/L]。

6. 排泄 (参考: 海外臨床試験)

³H でラベル化した本薬を健康成人に単回投与後、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。本薬の関連代謝物として排泄された放射能の排泄率は、総放射能に対して尿中で 6%、糞中で 5% であった。これらは 3 種類の代謝物であり、投与後 6 ~ 8 日までに尿又は糞中に排泄された。

7. 高齢者における薬物動態 (参考: 海外臨床試験) ⁴⁾

本薬 1 mg 単回投与後の薬物動態を健康な若年者 (21~45 歳: 平均年齢 33 歳) 及び高齢者 (65~83 歳: 平均年齢 69 歳) で比較した。若年者及び高齢者における本薬の曝露は同程度であった (AUC₀₋₂₄ の比 (高齢者/若年者) の 90% 信頼区間 [0.84; 1.06]) (注: 本剤の承認された一日最大用量は 0.9 mg である)。



若年者及び高齢者における単回投与後の血漿中濃度 (平均 ± SD)

8. 肝機能障害被験者における薬物動態 (参考: 海外臨床試験)

肝機能障害の程度の異なる被験者 [Child-Pugh scores に基づく分類。軽度: Grade A (5~6 ポイント)、中等度: Grade B (7~9 ポイント)、重度: Grade C (10~15 ポイント)] に本薬 0.75 mg を単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は以下のとおりである。

肝機能	AUC ₀₋₂₄ 比 [90% 信頼区間]	C _{max} 比 [90% 信頼区間]
軽度 / 正常	0.77 [0.53, 1.11]	0.89 [0.65, 1.21]
中等度 / 正常	0.87 [0.60, 1.25]	0.80 [0.59, 1.09]
重度 / 正常	0.56 [0.39, 0.81]	0.71 [0.52, 0.97]

正常: n=6, 軽度: n=6, 中等度: n=6, 重度: n=6

年齢、性及び体重で調整した。

9. 腎機能障害被験者における薬物動態 (参考: 海外臨床試験) ⁵⁾

腎機能障害の程度の異なる被験者 [クレアチニンクリアランスに基づく分類。軽度: クレアチニンクリアランス 50 超 ~ 80 mL/min, 中等度: クレアチニンクリアランス 30 超 ~ 50 mL/min, 重度: クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下、末期: 腹膜透析を必要とする被験者] に本薬 0.75 mg を単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は以下のとおりである。

腎機能	AUC ₀₋₂₄ 比 [90% 信頼区間]	C _{max} 比 [90% 信頼区間]
軽度 / 正常	0.67 [0.54, 0.85]	0.75 [0.57, 0.98]
中等度 / 正常	0.86 [0.70, 1.07]	0.96 [0.74, 1.23]
重度 / 正常	0.73 [0.57, 0.94]	0.77 [0.57, 1.03]
末期 / 正常	0.74 [0.56, 0.97]	0.92 [0.67, 1.27]

正常: n=6, 軽度: n=6, 中等度: n=7, 重度: n=5, 末期: n=6

年齢及び体重で調整した。

10. 薬物相互作用 (参考: 海外臨床試験)

本薬の薬物相互作用の検討には、溶解性及び膜透過性の異なる薬剤を用いた。本薬 1.8 mg 又はプラセボ反復投与後の定常状態において、パラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンの単回投与後の薬物動態を比較検討した結果を下表に示す。また、経口避妊薬中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した結果を下表に示す。

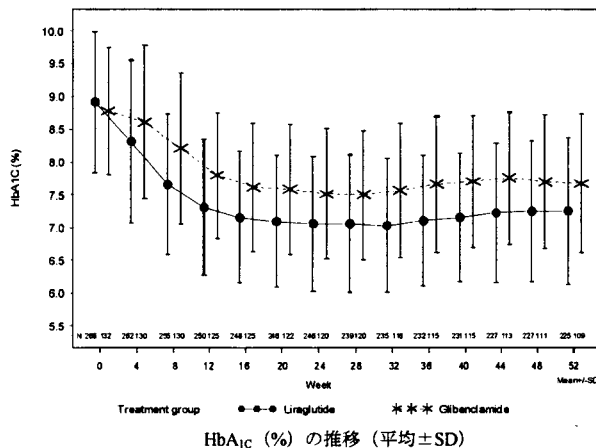
経口薬	投与量	n	AUC ₀₋₂₄		C _{max}		t _{max}	
			比 [90% 信頼区間]	比 [90% 信頼区間]	差 (h) [90% 信頼区間]	差 (h) [90% 信頼区間]		
パラセタモール	1.0 g	18	1.04 [0.97; 1.10]	0.69 [0.56; 0.85]	0.25 [0.00; 1.54]			
アトルバスタチン	40 mg	42	0.95 [0.89; 1.01]	0.62 [0.53; 0.72]	1.25 [1.00; 1.50]			
グリセオフルビン	500 mg	22	1.10 [1.01; 1.19]	1.37 [1.24; 1.51]	0.00 [-7.00; 2.00]			
リシノプリル	20 mg	40	0.85 [0.75; 0.97]	0.73 [0.63; 0.85]	2.00 [2.00; 3.00]			
ジゴキシ	1 mg	27	0.84 [0.72; 0.98]*	0.69 [0.60; 0.79]	1.125 [0.50; 1.25]			
エチニルエストラジオール	0.03 mg	21	1.06 [0.99; 1.13]	0.88 [0.79; 0.97]	1.50 [1.00; 2.50]			
レボノルゲストレル	0.15 mg	14	1.18 [1.04; 1.34]	0.87 [0.75; 1.00]	1.50 [0.50; 2.00]			

* AUC₀₋₂₄ 比: 本薬 / プラセボ, 差: 本薬 - プラセボ

【臨床成績】

1. 単独療法 ⁶⁾

食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の 2 型糖尿病患者 400 例を対象とし、本薬 1 日 0.9 mg (268 例) 又はグリベンクラミド 1 日 1.25-2.5 mg (132 例) を 52 週投与した。本薬は、毎週 0.3 mg ずつ漸増し、0.9 mg まで増量した。プライマリーエンドポイントである投与後 24 週の HbA_{1c} を指標とした血糖コントロールに関して、本薬のグリベンクラミドに対する非劣性が検証された (非劣性マージン: 0.4%)。投与後 24 週の HbA_{1c} が治療目標である 6.5% 未満を達成した被験者の割合は、本薬投与群で 26.9%、グリベンクラミド投与群で 10.6% であった。投与後 24 週の空腹時血糖値は、本薬投与群において 137.2 mg/dL、グリベンクラミド投与群において 150.1 mg/dL であった (p<0.0001)。投与後 24 週の食後血糖値 (AUC_{PG, 0-3h}) は、本薬投与群において 577.54 mg/dL*h、グリベンクラミド投与群において 670.60 mg/dL*h であった (p<0.0001) (下表参照)。



HbA_{1c} (%) の推移 (平均 ± SD)

項目	ベースラインの平均	投与群	投与後 24 週		群差 (95% 信頼区間)
			N	最小二乗平均 (標準誤差)	
HbA _{1c} (%)	8.87	本薬	263	6.99 (0.07)	-0.50 (-0.70, -0.30)
		グリベンクラミド	130	7.50 (0.09)	
FPG (mg/dL)	202.6	本薬	261	137.2 (1.9)	-12.9 (-18.2, -7.5)
		グリベンクラミド	130	150.1 (2.5)	
AUC _{PG, 0-3h} (mg/dL*h)	888.63	本薬	243	577.54 (9.53)	-93.05 (-119.61, -66.50)
		グリベンクラミド	119	670.60 (12.69)	

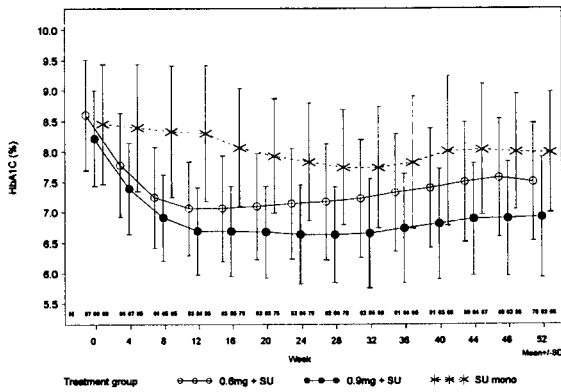
ベースラインから投与後 24 週までの体重の変化量は、本薬投与群において -0.92 kg、グリベンクラミド投与群において 0.99 kg であった。

重大でない低血糖 (血糖値 < 56 mg/dL) の発現は、グリベンクラミド群 (1.10%) に比べて、本薬投与群 (0.19%) で低かった (*: 被験者 1 人 1 年間あたりの低血糖発現件数)。

2. スルホニルウレア薬 (SU 薬) との併用療法 ⁷⁾

グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリドにて治療中の 2 型糖尿病患者 264 例を対象とし、本薬 1 日 0.6 mg (88 例)、0.9 mg (88 例) 又はプラセボ (88 例) を朝又は夕に、投与中の SU 薬と併用して 52 週投与した。プライマリーエンドポイントである投与後 24 週の HbA_{1c} を指標とした血糖コントロールに関して、本薬 0.9 mg と SU 薬との併用療法の SU 薬単独療法に対する優越性が検証された (p<0.0001)。本薬 0.9 mg と SU 薬の併用療法と SU 薬単独療法との間に有意差が認められたため、本薬 0.6 mg と SU 薬の併用療法と SU 薬単独療法との比較を実施し、本薬 0.6 mg と SU 薬との併用療法についても SU 薬単独療法に対する優越性が認められた (p<0.0001)。投与後 24 週の HbA_{1c} が治療目標である 6.5% 未満を達成した被験者の割合は、本薬 0.6 mg + SU 併用療法群で 23.9%、本薬 0.9 mg + SU 併用療法群で 46.6%、SU 単独療法群で 4.5% であった。投与後 24 週の空腹時血糖値は、本薬 0.6 mg + SU 併用療法群において 132.2 mg/dL、本薬 0.9 mg + SU 併用療法群において 126.2 mg/dL、SU 単独療法群において 158.5 mg/dL であった (いずれの用量群も p<0.0001)。投与後 24 週の食後血糖値 (AUC_{PG, 0-3h})

は、本薬 0.6 mg+SU 併用療法群において 614.58 mg/dL*h、本薬 0.9 mg+SU 併用療法群において 575.50 mg/dL*h、SU 単独療法群において 725.72 mg/dL*h であった (いずれの用量群も $p<0.0001$) (下表参照)。



項目	ベースラインの平均	投与群	投与後24週		群差 (95%信頼区間)
			N	最小二乗平均 (標準誤差)	
HbA _{1c} (%)	8.43	本薬0.6mg+SU	86	7.02 (0.10)	-1.09 (-1.24, -0.75)
		本薬0.9mg+SU	87	6.75 (0.11)	-1.27 (-1.51, -1.02)
		SU単独	88	8.02 (0.10)	
FPG (mg/dL)	171.1	本薬0.6mg+SU	85	132.2 (3.5)	-26.4 (-34.5, -18.2)
		本薬0.9mg+SU	86	126.2 (3.5)	-32.4 (-40.5, -24.2)
		SU単独	87	158.5 (3.5)	
AUC _{0-24h} (mg/dL*h)	767.28	本薬0.6mg+SU	83	614.58 (14.75)	-111.15 (-147.61, -74.69)
		本薬0.9mg+SU	84	575.50 (15.01)	-150.22 (-186.32, -114.12)
		SU単独	71	725.72 (15.71)	

ベースラインから投与後 24 週までの体重の変化量は、本薬 0.6 mg+SU 併用療法群において 0.06 kg、本薬 0.9 mg+SU 併用療法群において -0.37 kg、SU 単独療法群において -1.12 kg であった。

重大でない低血糖 (血糖値 < 56 mg/dL) の発現は本薬と SU 薬との併用療法群で差は認められなかった (被験者 1 人 1 年間あたりの低血糖発現件数: 本薬 0.6 mg+SU 併用療法群 1.44、本薬 0.9 mg+SU 併用療法群 1.37、SU 単独療法群 1.29)。

【薬効薬理】

作用機序⁸⁾⁻¹⁰⁾

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させる。本薬はヒト GLP-1 アナログで、GLP-1 受容体を介して作用することにより、cAMP を増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌を抑制する。

本薬は自己会合により緩徐に吸収されること、アルブミンと結合して代謝酵素 (ジペプチジル・ペプチターゼ 4 及び中性エンドペプチダーゼ) に対する安定性を示すことで、作用が持続する。

血糖降下作用^{1), 11)}

(1) 2 型糖尿病モデルである ob/ob マウス及び db/db マウスにおいて、本薬投与により血漿中グルコース濃度が低下し、また db/db マウスにおいて膵臓のβ細胞容積を増加させた。

(2) 15 例の日本人 2 型糖尿病患者に、本薬 5 及び 10 µg/kg (体重 60 kg とすると、0.3 及び 0.6 mg に相当) 又はプラセボを 1 週間に 5 µg/kg ずつ漸増する投与方法にて 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中グルコース濃度 (AUC_{glucose, 0-24h/24}) は、プラセボ投与群に対して 5 µg/kg 投与群で 20%、10 µg/kg 投与群で 31% 低下した。

糖代謝改善作用^{1), 12)}

(1) ZDF ラットにおけるグルコース経口負荷 (1g/kg) 試験において、本薬は糖代謝を改善した。

(2) 15 例の日本人 2 型糖尿病患者に、本薬 5 及び 10 µg/kg (体重 60 kg とすると、0.3 及び 0.6 mg に相当) 又はプラセボを 1 週間に 5 µg/kg ずつ漸増する投与方法にて 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中インスリン濃度 (AUC_{insulin, 0-24h/24}) は、プラセボ投与群に対して 5 µg/kg 投与群で 23%、10 µg/kg 投与群で 99% 増加した。

【有効成分に関する理化学的知見】

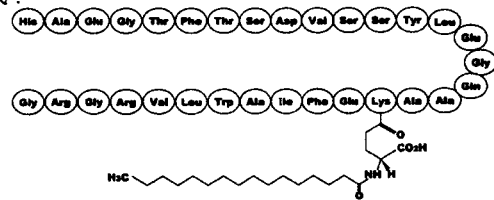
一般名: リラグルチド (遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Liraglutide (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: C₁₇₂H₂₆₅N₄₃O₅₁

分子量: 3751.20

構造式:



性状: 白色の粉末

【包装】

1 筒 3mL (6.0mg/mL) : 2 本

【主要文献】

- 1) 景山茂ほか: 内分泌・糖尿病科, 24, 95, 2007
- 2) Seino Y. et al.: Diabetes Research and Clinical Practice, 81: 161, 2008
- 3) Agersø H. et al.: Eur J Pharm Sci, 19: 141, 2003
- 4) Damholt B. et al.: J Clin Pharmacol, 46: 635, 2006
- 5) Jacobsen LV. et al.: Br J Clin Pharmacol 掲載予定
- 6) NNC90-1120 第Ⅲ相臨床試験 (NN2211-1700) (社内資料)
- 7) NNC90-1120 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (NN2211-1701) (社内資料)
- 8) Holst JJ: Annu Rev Physiol, 59: 257, 1997
- 9) Knudsen LB: J. Med. Chem. 47: 4128, 2004
- 10) Degn KB. et al: Diabetes, 53: 1187, 2004
- 11) Rolin B. et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab; 283: E745, 2002
- 12) Sturis J. et al: Br J Pharm; 140: 123, 2003

【文献請求先及び問い合わせ先】

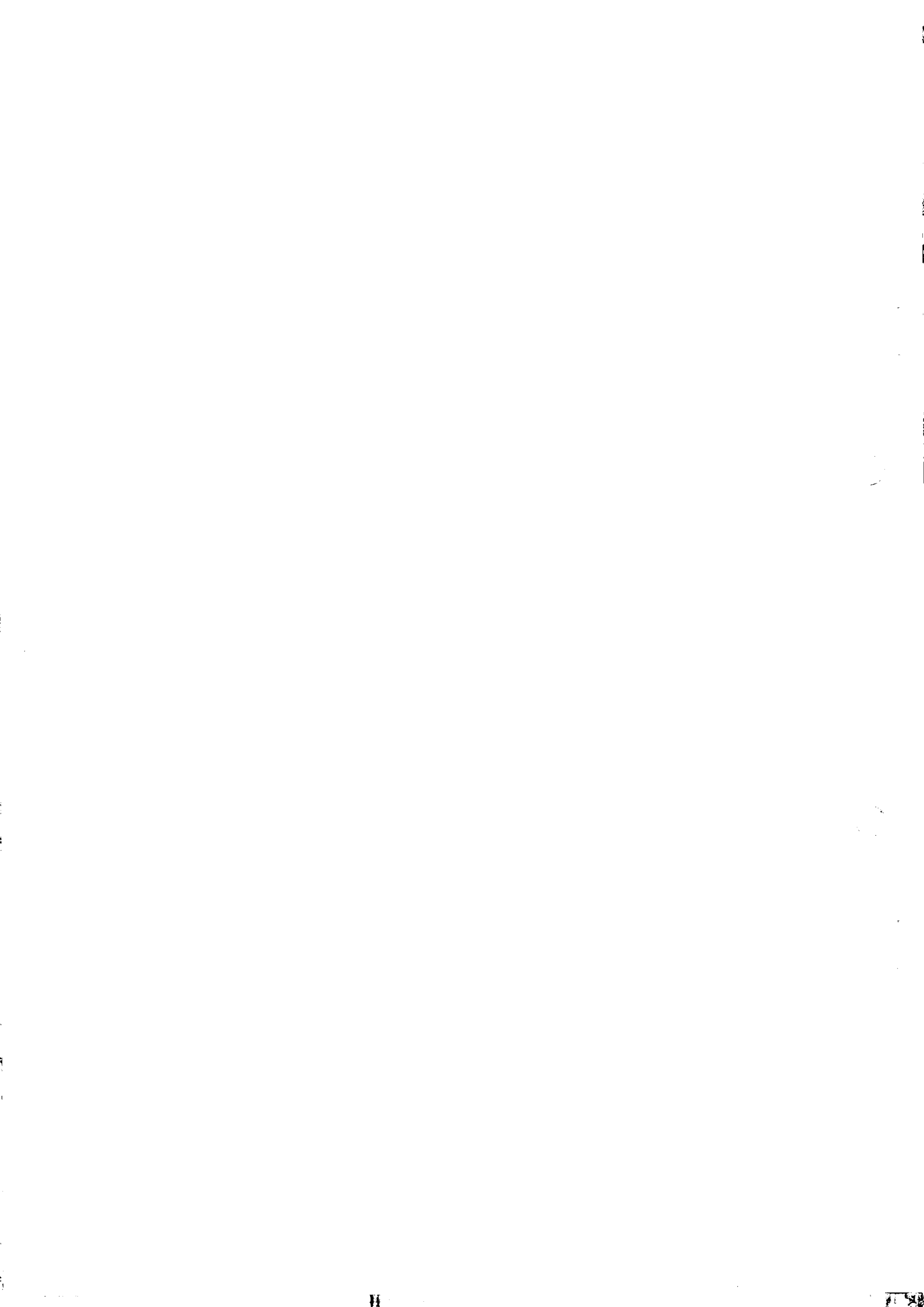
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)
受付: 月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)
午前 9 時～午後 6 時

ビクトーザ (VICTOZA) 及びペンニードルは Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1
www.novonordisk.co.jp

(報道発表用)

1	販売名	デュロテップ MT パッチ 2.1mg、同 4.2mg、同 8.4mg、同 12.6mg、同 16.8mg
2	一般名	フェンタニル
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	1 枚中にフェンタニル 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg 又は 16.8mg を含有する。
5	用法・用量	<p>本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。</p> <p>通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3日毎（約72時間）に貼り替えて使用する。</p> <p>初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、2.1mg（12.5µg/hr）、4.2mg（25µg/hr）、8.4mg（50µg/hr）、12.6mg（75µg/hr）のいずれかの用量を選択する。</p> <p>その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。</p>
6	効能・効果	<p><u>非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）</u></p> <p>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</p> <p><u>中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛</u></p> <p>（下線部は今回追加）</p>
7	備考	本剤はフェンタニルを含有する、経皮吸収型 持続性疼痛治療剤である。



貯 法:室温保存

使用期限:3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号

878219

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

劇薬
麻薬
処方せん医薬品*

デュロテップ®MT パッチ 2.1mg(案)
デュロテップ®MT パッチ 4.2mg
デュロテップ®MT パッチ 8.4mg
デュロテップ®MT パッチ 12.6mg
デュロテップ®MT パッチ 16.8mg

Durotep® MT Patch

フェンタニル経皮吸収型製剤

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg	16.8mg
承認番号	22000AMX01422000	22000AMX01423000	22000AMX01424000	22000AMX01425000	22000AMX01426000
薬価収載	2008年6月				
販売開始	2008年7月				
国際誕生	1994年4月				
効能追加					

【警告】

本剤の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

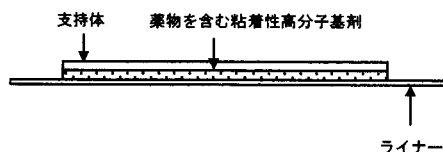
【組成・性状】

本剤は、フェンタニルをアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマーに溶解、固化し、成形した半透明で角が丸い長方形の経皮吸収型製剤である。本剤には、含量の異なる 5 製剤があり、単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。

販売名	デュロテップ MTパッチ 2.1mg	デュロテップ MTパッチ 4.2mg	デュロテップ MTパッチ 8.4mg	デュロテップ MTパッチ 12.6mg	デュロテップ MTパッチ 16.8mg
成分・含量(1枚中)	フェンタニル 2.1mgを含有	フェンタニル 4.2mgを含有	フェンタニル 8.4mgを含有	フェンタニル 12.6mgを含有	フェンタニル 16.8mgを含有
大きさ(縦×横 mm)	20.5×26.1	25.4×41.6	60.8×37.8	60.7×55.1	60.7×72.3
面積(cm ²)	5.25	10.5	21.0	31.5	42.0
放出速度(μg/hr)	12.5	25	50	75	100
添加物	アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマー(基剤) ポリエステル/エチレン酢酸ビニル(支持体) ポリエチレンテレフタレートセパレーター(ライナー)				

外形

断面図(模式図)



本剤は、デュロテップパッチ(2001年10月承認)に製剤的な変更を行い、2008年3月に製造販売承認を取得した製剤である。

【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種痛における鎮痛
- 中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
2. 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3日毎(約72時間)に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、2.1mg(12.5μg/hr)、4.2mg(25μg/hr)、8.4mg(50μg/hr)、12.6mg(75μg/hr)のいずれかの用量を選択する。その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 初回貼付用量

本邦において、初回貼付用量として 12.6mg(75μg/hr)を超える使用経験はない。

初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量 90mg/日(坐剤の場合 45mg/日、注射の場合 30mg/日)、経口オキシコドン量 60mg/日、経口コデイン量 270mg/日以上に対して本剤 4.2mg(25μg/hr; フェンタニル 0.6mg/日)へ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表(オピオイド鎮痛剤1日使用量に基づく推奨貼付用量)

【癌性疼痛における切り替え】

デュロテップ MTパッチ 貼付用量	2.1mg (12.5μg/hr × 72hr)	4.2mg (25μg/hr × 72hr)	8.4mg (50μg/hr × 72hr)	12.6mg (75μg/hr × 72hr)
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30~69	70~112	113~157
モルヒネ注射剤 (mg/日)	<15	15~44	45~74	75~104
オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30~89	90~149	150~209
フェンタニル注射剤 (mg/日)	<0.3	0.3~0.8	0.9~1.4	1.5~2.0

【慢性疼痛における切り替え】

デュロテップ MTパッチ 貼付用量	2.1mg (12.5μg/hr × 72hr)	4.2mg (25μg/hr × 72hr)	8.4mg (50μg/hr × 72hr)	12.6mg (75μg/hr × 72hr)
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
コデイン経口剤 (mg/日)	<270	270~	-	-

2. 初回貼付時

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、初回貼付 24 時間後までフェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の使用方法例を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。

【使用方法例】

使用していたオピオイド鎮痛剤の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例
1日1回投与	投与12時間後に貼付を開始する。
1日2~3回投与	貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4~6回投与	貼付開始と同時に及び4~6時間後に1回量を投与する。
持続投与	貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。

患者により上記表の「使用方法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

3. 用量調整と維持

1) 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

2) 増量

鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、2.1mg（12.5µg/hr）から4.2mg（25µg/hr）への増量の場合を除き、貼付用量の25～50%を目安として貼り替え時に増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が50.4mg（300µg/hr）を超える場合は、他の方法を考慮すること。

3) 減量

運用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4) 投与の継続

慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

4. 投与の中止

- 1) 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2) 本剤の投与を中止し他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【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) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- 2) 喘息患者〔気管支収縮を起こすおそれがある。〕
- 3) 徐脈性不整脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある。〕
- 4) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- 6) 40℃以上の発熱が認められる患者〔本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。〕
- 7) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- 8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。
- 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いため、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に投与すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向が

みられる。

- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 7) 運用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 8) 運用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。
- 9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。
- 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウオーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぼ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。
- 11) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 12) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない。注意すること。
- 13) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン	フェンタニルの AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

<本剤承認時>

癌性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤 2.1mg（12.5µg/hr）に切り替えた臨床試験において、本剤の投与 10 日までに 86 例中 52 例（60.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは傾眠（23.3%）、嘔気（19.8%）、便秘（14.0%）、嘔吐（10.5%）等であった。

慢性疼痛の患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え及び長期投与試験において、本剤の投与 52 週までに 128 例中 121 例（94.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは傾眠（61.7%）、嘔気（59.4%）、便秘（50.0%）等であった。

慢性疼痛の患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え試験において、本剤の投与 4 週までに 58 例中 46 例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは便秘（39.7%）、嘔気（31.0%）、傾眠（19.0%）等であった。

<デュロテップパッチ承認時>

癌性疼痛の患者を対象にモルヒネ製剤から切り替えた臨床試験では、177 例中 134 例（75.7%）に副作用がみられた。主なものは

眠気 (59.3%)、便秘 (52.5%)、嘔気 (41.8%)、嘔吐 (27.1%) 等であった。また、臨床検査値異常例は 169 例中 17 例 (10.1%) にみられ、主なものは Al-P の上昇 (4.5%)、ALT (GPT) の上昇 (3.7%)、AST (GOT) の上昇 (2.5%) 等であった。

<デュロテップパッチ第 9 回安全性定期報告時>

使用成績調査 1687 例中 323 例 (19.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) がみられた。主なものは傾眠 95 例 (5.6%)、悪心 90 例 (5.3%)、便秘 78 例 (4.6%) 等であった。

1) 重大な副作用

- (1) 依存性 (頻度不明) : 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- (2) 呼吸抑制 (頻度不明) : 呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤 (ナロキソン、レバロルフアン等) が有効である。
- (3) 意識障害 (頻度不明) : 意識レベルの低下、意識消失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するなど、適切な処置を行うこと。
- (4) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明[※]) : ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (5) 痙攣 (頻度不明[※]) : 間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注) 国外で報告されており、国内でも発生が予想される副作用

2) その他の副作用

①癌性疼痛患者における副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器		高血圧、頻脈	徐脈、低血圧、チアノーゼ、動悸
精神神経系	眠気、傾眠	不穏、不眠、健忘、めまい、いらいら感	幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯覚、感覚鈍麻、回転性めまい
皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、発疹	そう痒、貼付部位の小水疱	紅斑、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹、貼付部位反応(発疹、湿疹、皮膚炎)
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、口渇、胃部不快感	消化不良、イレウス、腹痛
肝臓		肝機能異常	
泌尿器			尿閉
眼障害			縮瞳
臨床検査		白血球数減少、血小板減少、ALT(GPT)増加	
その他		発熱、倦怠感、発汗、しゃっくり	食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感

②慢性疼痛患者における副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器		動悸、低血圧	頻脈、徐脈、高血圧、チアノーゼ
精神神経系	傾眠、めまい、頭痛、不眠	無感情、注意力障害、味覚異常、記憶障害、振戦、錐体外路障害、感覚鈍麻、回転性めまい	幻覚、うつ病、錯乱、不安、多幸症、激越、健忘、錯覚
皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑、貼付部位皮膚炎、そう痒	湿疹、発疹、貼付部位の発疹	紅斑、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、貼付部位反応(小水疱、湿疹)
消化器	嘔気、嘔吐、便秘、下痢、口渇	腹痛、痔核、胃部不快感、口内炎	消化不良、イレウス
肝臓		肝機能異常	
泌尿器		排尿困難	尿閉
眼障害		結膜炎、複視、霧視	縮瞳
感染症		鼻咽頭炎、膀胱炎、帯状疱疹	
臨床検査	蛋白尿	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、体重減少、白血球数減少、白血球数増加、血中 Al-P 増加、血中尿素窒素上昇	
その他	食欲不振、倦怠感、発汗、薬剤離脱症候群、発熱	貧血、白血球増加症、食欲減退、耳鳴、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、不正子宮出血、胸部不快感、胸痛、悪寒、異常感、末梢性浮腫	性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感

5. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]¹⁾

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。[妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

1) 症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1) 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさませせておく。
- (2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- (3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適

切な呼吸管理を行う。

- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

1) 交付時

- (1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- (2) 包装袋を開封せず交付すること。
- (3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- (4) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- (5) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

2) 貼付部位

- (1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。
- (3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。
- (4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (5) 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押し、本剤の線の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

4) 貼付期間中

- (1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて3日間貼付すること。
- (2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却するよう指導すること。

5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

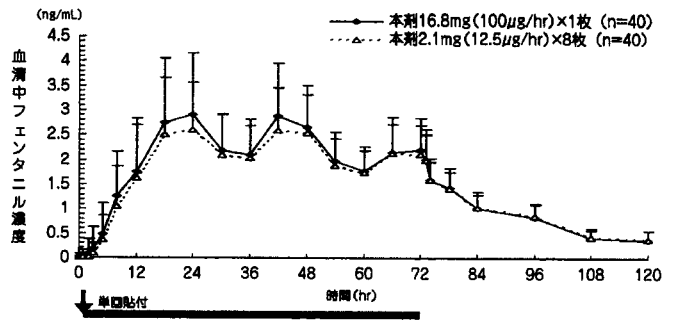
1-1) 健康成人における血中動態 (日本人)²⁾

健康成人に本剤 16.8mg (100µg/hr) 1枚あるいは 2.1mg (12.5µg/hr) 8枚をクロスオーバー法にて72時間単回貼付した。血清中フェンタニル濃度はいずれも類似した推移を示し、貼付後30~36時間にC_{max}に達した後72時間まで有効血清中濃度を維持した。

投与量 (貼付用量)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC(0→120) (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL)
16.8mg (100µg/hr) × 1枚 (n=40)	30.8 ± 12.2	3.31 ± 1.34	21.4 ± 5.8 ³⁾	189.5 ± 58.7	202.0 ± 61.1
2.1mg (12.5µg/hr) × 8枚 (n=40)	36.8 ± 17.8	2.96 ± 1.10	22.9 ± 7.7	180.9 ± 52.6	195.3 ± 56.3

平均±標準偏差

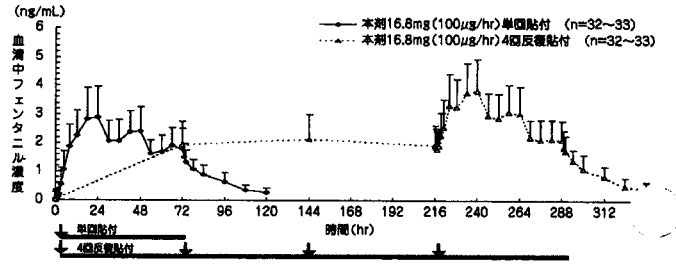
注) n=36



本剤 16.8mg(100µg/hr) 1枚又は 2.1mg(12.5µg/hr) 8枚を単回 (72時間) 貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均±標準偏差)

1-2) 反復貼付時の血中動態 (外国人)³⁾

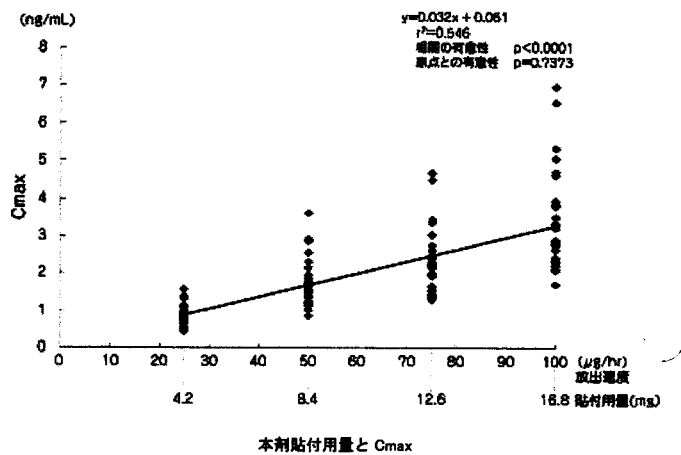
健康成人に本剤 16.8mg (100µg/hr) を反復貼付 (1回72時間×4回、合計288時間) したときの4回目貼付時におけるフェンタニルの曝露量は、1回目貼付時と同程度であり、フェンタニルの血中動態は反復貼付においても大きく変化しなかった。



本剤 16.8mg(100µg/hr) 単回 (72時間) 又は 4回反復 (計288時間) 貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均±標準偏差)

1-3) 用量と血中濃度との関係 (外国人)⁴⁾

健康成人に本剤 4.2mg (25µg/hr)、8.4mg (50µg/hr)、12.6mg (75µg/hr) 及び 16.8mg (100µg/hr) を72時間単回貼付したときのC_{max}と貼付用量は、正の相関 (p<0.0001) を示した。



なお、日本人癌性疼痛患者に本剤 2.1mg (12.5µg/hr) を初回貼付用量とし、以後用量調整 (最高 8.4mg (50µg/hr)) したときの血清中フェンタニル濃度は、用量依存的に増加した⁵⁾。

2) 高齢者における血中動態 (外国人)⁶⁾

健康な高齢者 (65~81歳) に本剤 16.8mg (100µg/hr) 1枚を72時間単回貼付したとき、健康成人 (18~33歳) に比べて、貼付期間 (72時間) にわたって血清中フェンタニル濃度は若干低く推移し、C_{max}は成人群で2.69ng/mLであったのに対して2.48ng/mL、AUC(0→120)は164.1ng·h/mLに対して153.3ng·h/mLであった。t_{1/2}の約10時間の延長が認められた。

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC(0→120) (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
高齢者 (n=21)	49.7 ± 21.4	2.48 ± 1.60	153.3 ± 89.7	190.1 ± 110	34.4 ± 14.1 ³⁾
成人 (n=27)	35.1 ± 17.1	2.69 ± 0.66	164.1 ± 36.7	177.8 ± 41.8	23.9 ± 9.8

平均±標準偏差

注) n=19

3) 肝障害患者における血中動態 (外国人: デュロテップパッチの成績)⁷⁾

肝硬変合併術後疼痛患者 (39~66歳) にデュロテップパッチ 5mg (50µg/hr) 1枚を72時間単回貼付したとき、対照群 (30~65歳) に

比して、C_{max}は1.35倍、AUC(0→144)は1.73倍高く、T_{max}及びt_{1/2}にほとんど相違は認められなかった。

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC(0→144) (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
肝硬変患者(n=9)	40±17	1.52±0.70	123.0±71.9	19.8±10.2
対照群(n=8)	33±5	1.13±0.51	71.0±28.7	20.6±5.7

平均±標準偏差

4) 血中動態に対する温度の影響(外国人)⁸⁾

健康成人に本剤4.2mg(25µg/hr)を36時間単回貼付したときの薬物動態に及ぼす皮膚温の影響を検討した。本剤貼付後0~10時間に電気パッドにて皮膚を加温したとき、フェンタニルのAUC(0→10)は非加温群と比べて約2倍増加したが、貼付後26~36時間に加温したときのAUC(26→36)への影響は小さかった。

	C ₁₀ ²¹⁾ (ng/mL)	AUC(0→10) (ng·hr/mL)	AUC(26→36) (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL)	皮膚温(°C)	
					10(hr)	36(hr)
非加温群 (4.2mg(25µg/hr)) (n=20)	0.379±0.27	1.26±1.12	5.06±1.84	32.3±13.1	32.7±1.42	32.8±0.81
加温群 (4.2mg(25µg/hr)+加温) (n=20)	0.559±0.25	2.18±1.10	5.91±2.02	34.5±14.3	35.5±1.34	36.4±0.66
比 ²¹⁾ (加温群/非加温群、%)	161	220	115	103	-	-

平均±標準偏差

注1) 本剤貼付後10時間の血清中フェンタニル濃度
注2) 最小二乗平均比

2. 分布

1) 組織への分布(参考:ラット)⁹⁾

ラットに³H-フェンタニルを皮下投与したとき、膀胱内尿及び小腸(十二指腸)内容物に高い放射能が認められた。肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、鼻粘膜、生殖器及び骨髄など多くの組織に放射能が認められた。

2) 胎児移行性(参考:ラット)¹⁰⁾

妊娠ラットに³H-フェンタニルを皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2.0倍高く推移した。

3) 乳汁移行性(外国人)¹¹⁾

分娩時にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認された。

4) 血漿蛋白結合率¹²⁾

84.4%(*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL)

3. 代謝(参考:ラット¹⁰⁾、*in vitro*¹³⁾)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物の一つはピペリジン環の酸化的N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

4. 排泄(外国人)¹⁴⁾

健康成人に³H-フェンタニルを静脈内投与したとき、72時間までに投与量の76±3%が尿中に排泄され、そのほとんどが代謝物であり、未変化体は投与量の6.4±1.2%であった。糞中には投与量の1.2±0.3%が未変化体として、7.8±1.0%が代謝物として排泄された。

【臨床成績】

1. 癌性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) 本剤の臨床試験

日本人癌性疼痛患者でオピオイド鎮痛剤(経口モルヒネ換算量として45mg/日未満のモルヒネ製剤、30mg/日未満のオキシコドン経口剤又は0.3mg/日未満のフェンタニル注射剤)を投与されている患者(目標症例数:85例)を対象に、本剤の初回貼付用量(2.1mg(12.5µg/hr))へ切り替え、1~3回(3~9日間)貼付したところ、主要評価項目である治療期終了(中止)日の患者による総合評価において「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は89.4%(76/85例)であった⁵⁾。

「非常に満足」及び「満足」	69.4%(59/85例)
「満足・不満のどちらでもない」	20.0%(17/85例)
「不満」及び「非常に不満」	10.6%(9/85例)

2) デュロテップパッチの臨床試験

モルヒネ製剤からデュロテップパッチへ切り替えた癌性疼痛患者174例に対する臨床成績は以下のとおりである^{15)、16)}。

第I相/前期第II相臨床試験では、デュロテップパッチを1~3回(3~9日間)貼付した。後期第II相臨床試験では、デュロテップパッチの3回(9日間)貼付による「切り替え貼付試験」に引き続き、継続貼付の希望があった患者を対象として最大20回(60日間)貼付による「継続貼付試験」を実施した。

試験	有効率
第I相/前期第II相臨床試験	61.5%(8/13例)
後期第II相臨床試験(切り替え貼付試験)	61.5%(99/161例)
a群:モルヒネ投与時に疼痛管理が良好	68.9%(91/132例)
b群:モルヒネ投与時に疼痛管理が不良	27.6%(8/29例)
後期第II相臨床試験(継続貼付試験)	83.3%(80/96例)
a群:モルヒネ投与時に疼痛管理が良好	86.1%(68/79例)
b群:モルヒネ投与時に疼痛管理が不良	70.6%(12/17例)

a群:モルヒネ投与時の痛みの強さが0~10の11段階評価で0~3であった群
b群:モルヒネ投与時の痛みの強さが0~10の11段階評価で4~10であった群

切り替え貼付試験においては、モルヒネ製剤の使用量に応じてデュロテップパッチの初回貼付用量が選択されたが、3回目貼付日までに43.2%(63/146例)の患者で増量が行われた。また、デュロテップパッチ貼付中にモルヒネ製剤の追加投与(レスキュー)が行われた患者は、1回目貼付日では81.9%(131/160例)、2回目貼付日では56.4%(84/149例)、3回目貼付日では55.8%(77/138例)であった。

3) デュロテップパッチの使用成績調査結果

使用成績調査1665例における有効率は、83.1%(1384/1665例)であった。各オピオイド製剤から切り替えた際の有効率は下表のとおりである(第9回安全性定期報告時)。

モルヒネ製剤	オキシコドン経口剤	フェンタニル注射剤
83.6%(1027/1228例)	78.0%(156/200例)	75.0%(15/20例)

投与開始時と最終判定時との疼痛スコアを比較し、1段階以上悪化した症例及び「3:重度」又は「2:中等度」から改善しなかった症例以外を有効例とした。

2. 慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) 第III相臨床試験¹⁷⁾

慢性疼痛患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え貼付試験において、「安静時疼痛強度VAS変化量が+15mm以下」及び「レスキュー・ドーズ投与回数が1日2回以下であり、投与回数の差が1日あたり1回以下」である患者を疼痛コントロールが達成された患者と定義し評価した結果、4週後の疼痛コントロール達成率は86.3%(44/51例)であった。

疼痛コントロール達成率	86.3%(44/51例)
「VASの変化量が+15mm以下」	98.0%(50/51例)
「レスキュー・ドーズ投与回数が1日2回以下であり、投与回数の差が1日あたり1回以下」	88.2%(45/51例)

また、4週後の「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は90.0%(45/50例)であった。

「非常に満足」及び「満足」	62.0%(31/50例)
「満足・不満のどちらでもない」	28.0%(14/50例)
「不満」及び「非常に不満」	10.0%(5/50例)

2) 長期投与試験¹⁸⁾

慢性疼痛患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え貼付試験において、52週後の「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は75.2%(79/105例)であった。

「非常に満足」及び「満足」	35.2%(37/105例)
「満足・不満のどちらでもない」	40.0%(42/105例)
「不満」及び「非常に不満」	24.8%(26/105例)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{19)、20)、21)}

- 機械的侵害刺激法の一つであるマウス尾根部のピンチによる発痛に対して、フェンタニル(皮下投与)は鎮痛作用を示し、ED₅₀は0.07mg/kgであった。モルヒネ硫酸塩水和物(皮下投与)のED₅₀は9mg/kgであった。
- 化学的侵害刺激法の一つであるラットのブラジキニン発痛法において、フェンタニルは皮下投与15分後に最大作用を示し、そのED₅₀は0.010mg/kgであった。フェンタニルの鎮痛活性は、モルヒネ硫酸塩水和物(皮下投与後30~60分にED₅₀が2~3mg/kg)に比べて、約200倍強い効力比を示した。
- 電気的侵害刺激法のウサギ歯髄刺激誘発脳波覚醒反応試験において、デュロテップパッチ(2.5mg(25µg/hr))は1回の貼付で3~72時間まで持続的な鎮痛作用を示した。
- 神経障害性疼痛モデルの一つであるスナネズミの絞扼性神経損傷モデルにおいて、フェンタニルは0.04mg/kg以上の皮下投与で冷的アロディニアを有意に抑制した。

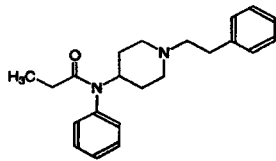
2. 作用機序(*in vitro*)^{22)、23)}

受容体結合試験の結果、フェンタニルはヒト・クローン化µ(ミュー)オピオイド受容体に対してKi=1.02nmol/L、δ(デルタ)オピオイド受容体に対してKi=1530nmol/L及びκ(カッパ)オピオイド受容体に対してKi=1080nmol/Lの親和性を示した。また、モルモット全脳膜組織を用いた検討では、フェンタニルはµオピオイド受容体に対してKi=2.11nmol/L、δ

オピオイド受容体に対して $K_i=109\text{nmol/L}$ 及び μ オピオイド受容体に対して $K_i=308\text{nmol/L}$ の親和性を示した。これらの結果から、フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示した。したがって、フェンタニルは μ オピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェンタニル (JAN)、fentanyl (JAN, INN)
 化学名：*N*-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide
 分子式： $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$
 分子量：336.47
 化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 溶解性：メタノール、エタノール (95) に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、0.1mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、0.01mol/L 硫酸試液に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
 融点：85～87°C
 分配係数：logP=2.96 (1-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液)

【承認条件】

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。

【包装】

デュロテップMTパッチ 2.1mg (12.5 $\mu\text{g/hr}$) : 5枚 (1枚×5)
 デュロテップMTパッチ 4.2mg (25 $\mu\text{g/hr}$) : 5枚 (1枚×5)
 デュロテップMTパッチ 8.4mg (50 $\mu\text{g/hr}$) : 5枚 (1枚×5)
 デュロテップMTパッチ 12.6mg (75 $\mu\text{g/hr}$) : 5枚 (1枚×5)
 デュロテップMTパッチ 16.8mg (100 $\mu\text{g/hr}$) : 5枚 (1枚×5)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Bentley, J. B., et al. : Anesth. Analg., 61, 968, 1982
- 2) Thipphawong, J., : 日本人における JNS005 の薬物動態の検討 (社内資料)
- 3) Albrecht, D. F., : JNS005 の単回及び反復貼付時の薬物動態の検討 (社内資料)
- 4) Albrecht, D. F., : JNS005 の用量相関性の検討 (社内資料)
- 5) 鈴木康正 : JNS005 の慢性疼痛に対する第Ⅱ相臨床試験 (社内資料)
- 6) Albrecht, D. F., : JNS005 の民族間及び年齢層間での薬物動態の比較 (社内資料)
- 7) Levron, J. C., et al. : フェンタニルパッチの肝障害患者における薬物動態の検討 (社内資料)
- 8) Jones, D., : JNS005 の薬物動態に対する温度の影響の検討 (社内資料)
- 9) フェンタニルの薬物動態試験 (社内資料)
- 10) 大塚宏之, 他 : 薬理と治療, 29, 865, 2001
- 11) Leuschen, M. P., : Clin. Pharmacy, 9, 336, 1990
- 12) Meuldermans, W. E. G., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 257, 4, 1982
- 13) Feierman D. E., : Drug Metab. Dispos., 24, 932, 1996
- 14) McClain, D. A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 28, 106, 1980
- 15) 水口公信, 他 : 医薬ジャーナル, 37, 2389, 2001
- 16) 水口公信, 他 : 医薬ジャーナル, 37, 2403, 2001
- 17) 鈴木康正 : JNS005 の慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験 (社内資料)
- 18) 鈴木康正 : JNS005 の慢性難治性疼痛に対する臨床試験 (社内資料)
- 19) フェンタニルの一般薬理作用 (社内資料)
- 20) 塩崎静男, 他 : 薬理と治療, 29, 849, 2001
- 21) Vissers, K., et al. : Anesth. Analg., 101, 457, 2005
- 22) フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性 (社内資料)
- 23) Maguire, P., et al. : Eur. J. Pharmacol., 213, 219, 1992

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
 フリーダイヤル 0120-23-6299
 FAX 03-4411-5031
 受付時間 9:00～18:00 (土・日・祝日を除く)

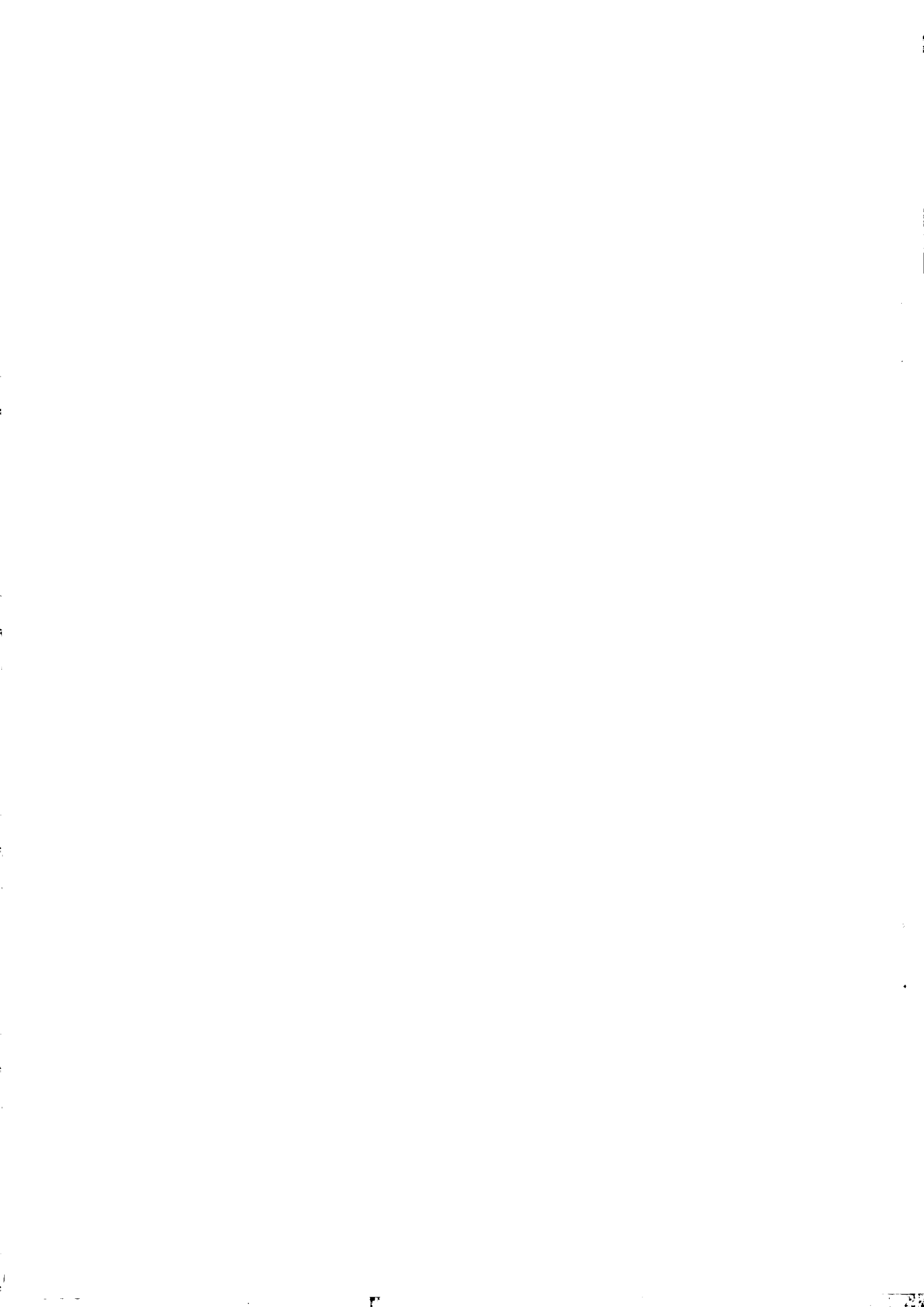
製造販売元

 ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

(新聞発表用)

1	販 売 名	エックスフォージ配合錠
2	一 般 名	バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中バルサルタン 80 mg 及びアムロジピンベシル酸塩(日局)6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	成人には1日1回1錠 (バルサルタンとして 80 mg 及びアムロジピンとして 5 mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	本剤はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤であるバルサルタンとジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤であるアムロジピンベシル酸塩の配合剤であり、高血圧症に関する効能効果について申請したものである。



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

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

選択的AT₁受容体ブロッカー/
持続性Ca拮抗薬合剤
劇薬、処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

エックスフォージ®配合錠

Exforge® Combination Tablets
バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2006年12月




 **NOVARTIS**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(赤枠)

【組成・性状】

品名	エックスフォージ配合錠		
成分・含量	1錠中バルサルタン80 mg及びアムロジピンベシル酸塩（日局）6.93 mg（アムロジピンとして5 mg）を含有する。		
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三酸化鉄		
性状	帯黄白色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	NV 140		
大きさ（約）	直径：8.5 mm 厚さ：3.9 mm 質量：0.21 g		

【効能又は効果】

高血圧症

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法及び用量】

成人には1日1回1錠（バルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして5mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 以下のバルサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

バルサルタン

通常、成人にはバルサルタンとして40～80 mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160 mgまで増量できる。

アムロジピン

・高血圧症

®登録商標

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

- (2) 原則として、バルサルタン80 mg及びアムロジピン5 mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「2. 重要な基本的注意」(2)の項参照）
 - (2) 高カリウム血症の患者（「2. 重要な基本的注意」(3)の項参照）
 - (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0 mg/dL¹⁾ 以上の場合には、慎重に投与すること。〕
 - (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔バルサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。また、アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。〕
 - (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
 - (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、バルサルタン80 mg及びアムロジピン5 mgの配合剤であり、バルサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。（<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照）
- (2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
- (3) バルサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けるこ

と。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

- (4) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態を十分に注意すること。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）〕
 - 3) 嚴重な減塩療法中の患者
- (5) バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつき等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (8) アムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので血清カリウム濃度に注意する。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
リトナビル	アムロジピンのAUCが上昇するおそれがある。	リトナビルのチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、アムロジピンの代謝が阻害される可能性が考えられる。
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用が増強されるおそれがある。	共に降圧作用を有するため。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、バルサルタンとアムロジピンの配合剤が投与された患者で副作用が報告されたのは848例中112例（13.2%）であり、そのうち自他覚的副作用は81例（9.6%）、臨床検査値異常は40例（4.7%）であった。主な自他覚的副作用は、めまい9例（1.1%）、高脂血症5例（0.6%）、高尿酸血症4例（0.5%）、発疹4例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値異常は、γ-GTP増加11例（1.3%）、CK（CPK）増加7例（0.8%）、ALT（GPT）増加6例（0.7%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。
- 6) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 房室ブロック（頻度不明）：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	頻度不明	0.5%以上	0.5%未満
皮膚障害	紅斑、多形紅斑、脱毛症、多汗症、皮膚変色、光線過敏症	発疹	そう痒症、蕁麻疹
精神神経系障害	しびれ、味覚異常、異常感覚、気分動揺、不安、振戦	めまい	頭痛、頭重、傾眠、不眠症、錯感覚、末梢神経障害
血液及びリンパ系障害	紫斑	—	貧血、好酸球数増加、白血球数増加
心臓障害	頻脈、徐脈、洞房ブロック、洞停止	—	期外収縮、心房細動、動悸

	頻度不明	0.5%以上	0.5%未満
--	------	--------	--------

血管障害	起立性低血圧、血管炎	—	低血圧、ほてり
胃腸障害	嘔気、嘔吐、膝炎、口内乾燥、排便回数増加	—	便秘、下痢、腹痛、口内炎、消化不良、腹部膨満、胃腸炎
肝胆道系障害	腹水、ALP 増加、LDH 増加	γ-GTP 増加、ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、血中ビリルビン増加
呼吸器障害	咳嗽、咽喉頭疼痛、呼吸困難、鼻出血	—	鼻咽頭炎
腎及び尿路障害	排尿障害、多尿、BUN 増加、尿管結石	尿中血陽性	頻尿、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性
代謝及び栄養障害	食欲不振、高血糖、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性、血中カリウム減少	高脂血症、高尿酸血症、糖尿病	—
筋骨格系障害	筋肉痛、関節痛、関節腫脹、筋緊張亢進、四肢重感	—	腰背部痛、筋痙縮
その他	胸痛、疲労、口渇、体重増加、体重減少、疼痛、発熱、視力異常、視覚障害、歯肉肥厚、女性化乳房、勃起障害、インフルエンザ、過敏症	CK (CPK) 増加	浮腫、耳鳴、無力症（脱力感等）、けん怠感

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。¹⁾ また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。²⁾ また、アムロジピンにおける動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔バルサルタンにおけ

る動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3 mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告があり、また、アムロジピンも動物実験で乳汁中へ移行することが認められている。更に、バルサルタンにおける動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の600 mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200 mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：バルサルタンの過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。また、アムロジピンの過量投与により、過度の末梢血管拡張が起こり、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

処置：通常、次のような処置を行う。

- 1) 催吐及び活性炭投与〔アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であるとの報告がある。〕
- 2) 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。
注意：バルサルタン及びアムロジピンの血漿蛋白結合率はそれぞれ93～96%、98%であり、血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

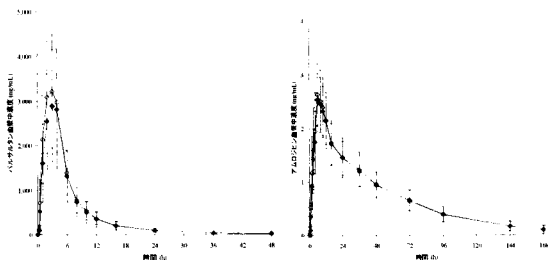
因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子に本剤を空腹時に単回経口投与したとき、バルサルタン及びアムロジピンは、それぞれ投与後3及び6時間で最高濃度に到達し、消失半減期はそれぞれ8.5及び38.2時間であった。本剤投与時におけるバルサルタンのC_{max}は、バルサルタン80 mg及びアムロジピン5 mgの併用投与時と比較して若干低かったものの、他のパラメータ及び血漿中濃度推移は同様であった。⁴⁾

健康成人男子に本剤及びバルサルタン/アムロジピン併用を単回経口投与した時のバルサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度推移



◆本剤投与時、◇バルサルタン 80 mg 及びアムロジピン 5 mg の併用投与時
 平均値 ± 標準偏差 (n = 64)

健康成人男子に本剤及びバルサルタン/アムロジピン併用を単回経口投与した時のバルサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータ

		バルサルタン	アムロジピン
本剤投与時 (n = 64)	Cmax (ng/mL)	3,260 ± 1,330	2.63 ± 0.462
	Tmax (h)	3.0 (1.0~4.0)	6.0 (4.0~12.0)
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	20,000 ± 7,890	126 ± 32.9
	T _{1/2} (h)	8.5 ± 2.2	38.2 ± 7.2
バルサルタン 80 mg 及びア ムロジピン 5 mg の併用 投与時(n = 64)	Cmax (ng/mL)	3,630 ± 1,200	2.75 ± 0.584
	Tmax (h)	2.0 (1.0~6.0)	6.0 (3.0~12.0)
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	22,000 ± 7,230	129 ± 33.7
	T _{1/2} (h)	8.4 ± 2.4	38.1 ± 6.6

平均値 ± 標準偏差、Tmaxに関しては中央値(最小値~最大値)

2. 食事の影響

健康成人男子に本剤を単回経口投与したとき、バルサルタンのCmax及びAUCは空腹時投与に比べて食後投与でそれぞれ9%及び16%低下し、アムロジピンは食事の影響を受けなかった。⁵⁾

3. 蛋白結合

バルサルタン及びアムロジピンの血漿蛋白結合率はそれぞれ93~96%及び98%であった。^{6, 7)}

4. 代謝

健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80 mgを空腹時単回経口投与8時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、そのほかに代謝物として4-ヒドロキシ体が認められ⁸⁾、in vitroの試験において主としてCYP2C9の関与が示唆されている。⁹⁾ (外国人のデータ)

アムロジピンは主にCYP3A4により代謝されると考えられる。¹⁰⁾

5. 排泄

健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後168時間までに投与量の13%及び86%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄され、そのうちほとんどが未変化体であった。⁸⁾ (外国人のデータ)

健康成人男子に¹⁴Cアムロジピン15 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後12日までに投与量の59%及び23%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄され、尿中放射能の9%が未変化体であった。¹¹⁾ (外国人のデータ) (本剤の申請された1日用量は【用法及び用量】の項参照)

6. 薬物相互作用

健康成人男子にバルサルタン160 mg及びアムロジピン5 mgを併用単回投与したときのバルサルタン及びアム

ロジピンの薬物動態は各単剤投与後と差はなく、バルサルタンとアムロジピンの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。¹²⁾ (外国人のデータ) (本剤の申請された1日用量は【用法及び用量】の項参照)

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

軽症から中等症の本態性高血圧症患者を対象に国内で実施した二重盲検比較試験(要因試験)において、本剤を1日1回8週間経口投与した時のレスポンス率(最終評価時の拡張期血圧が90 mmHg未満に低下した又はベースラインと比較して10 mmHg以上低下した患者の割合)、及び血圧の変化量は、次のとおりである。

二重盲検比較試験におけるレスポンス率及び血圧の変化量

薬剤	レスポンス率	最終評価時における収縮期血圧/拡張期血圧のベースラインからの変化量(平均値)
本剤	86.4% (140/162)	-23.6/-17.0 mmHg
プラセボ	36.1% (60/166)	-4.7/-4.8 mmHg

本臨床試験成績より、本剤の優れた降圧効果が確認された。¹³⁾

2. 長期投与試験

二重盲検比較試験(要因試験)からの継続投与長期試験として、バルサルタン80 mg又はアムロジピン5 mgを2週間投与した後、収縮期血圧130 mmHg以上又は拡張期血圧85 mmHg以上の患者に本剤を52週間投与した。

バルサルタン80 mg又はアムロジピン5 mgを2週間投与した後の収縮期血圧及び拡張期血圧(平均値)は138.6/89.1 mmHgであり、本剤に切り替えた後2週間で129.4/81.7 mmHgまで低下し、単剤から本剤に切り替えることにより更なる降圧が認められた。また、本剤52週間投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧は126.7/79.3 mmHgであり、長期にわたる安定した降圧効果が認められた。¹⁴⁾

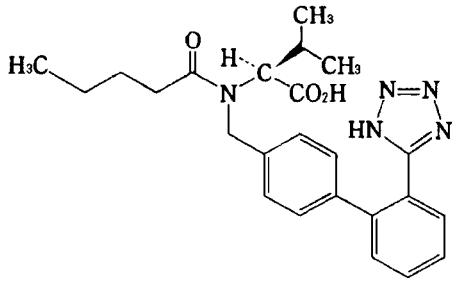
【薬効薬理】

本剤は、バルサルタン及びアムロジピンの配合剤である。バルサルタンは、アンジオテンシンII受容体のサブタイプであるAT₁受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンIIに対して拮抗することによって降圧効果を発揮する。アムロジピンは、電位依存性カルシウムチャネルに結合し、細胞内へのカルシウム流入を抑制することで末梢血管の平滑筋を弛緩させて降圧効果を発揮する。アムロジピンの降圧効果によって交感神経系が活性化されることで、血圧調節におけるレニン・アンジオテンシン系への依存度が増大するため、バルサルタンの降圧効果が増強されるものと考えられる。

高血圧自然発症ラットにバルサルタンとアムロジピンを併用して投与すると、それぞれの単独投与を上回る降圧効果が示された。¹⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：バルサルタン (Valsartan)

化学名：(-)-N-[4-[2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-L-valine

分子式：C₂₄H₂₉N₅O₃

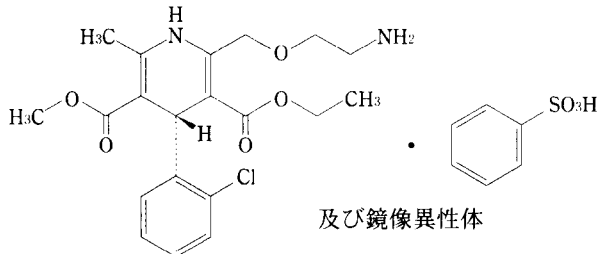
分子量：435.52

性状：白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール (95) に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約103°C

分配係数：3.62 (1-オクタノール/水)、0.46 (1-オクタノール/pH7.0緩衝液) [pH7.0緩衝液の組成 (mol/L)：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 (0.164)、クエン酸一水和物 (0.018)、塩化カリウム (0.573)]

構造式：



一般名：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

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

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量：567.05

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：約198°C (分解)

【包装】

エックスフォージ配合錠 140錠 (PTP)
500錠 (PTP)
700錠 (PTP)
500錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : Arch. Intern. Med. 157(24), 2413, 1997 [DIOS00476]
- 2) Briggs, G.G. et al. : Ann. Pharmacother. 35(7), 859, 2001 [DIOS01486]
- 3) Cooper, W.O. et al. : N. Engl. J. Med. 354(23), 2443, 2006 [CIBS00362]
- 4) 社内資料：配合剤投与時と併用投与時の生物学的同等性の検討 [EXFU00001]
- 5) 社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響の検討 [EXFU00002]
- 6) Colussi, D.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 37(3), 214, 1997 [DIOM00100]
- 7) Meredith, P.A. et al. : Clin. Pharmacokinet. 22(1), 22, 1992 [DIOS03701]
- 8) Waldmeier, F. et al. : Xenobiotica 27(1), 59, 1997 [DIOM00094]
- 9) Nakashima, A. et al. : Xenobiotica 35(6), 589, 2005 [DIOM01536]
- 10) Guengerich, F.P. et al. : J. Med. Chem. 34(6), 1838, 1991 [DIOS03700]
- 11) Beresford, A.P. et al. : Xenobiotica 18(2), 245, 1988 [DIOS03699]
- 12) 社内資料：バルサルタンとアムロジピンの薬物間相互作用の検討 [EXFU00003]
- 13) 社内資料：本態性高血圧症に対する二重盲検比較試験 (要因試験) [EXFU00004]
- 14) 社内資料：本態性高血圧症に対する長期試験 [EXFU00005]
- 15) 社内資料：高血圧自然発症ラットの血圧に対する作用 (経口投与試験) [EXFU00006]

【文献請求先】

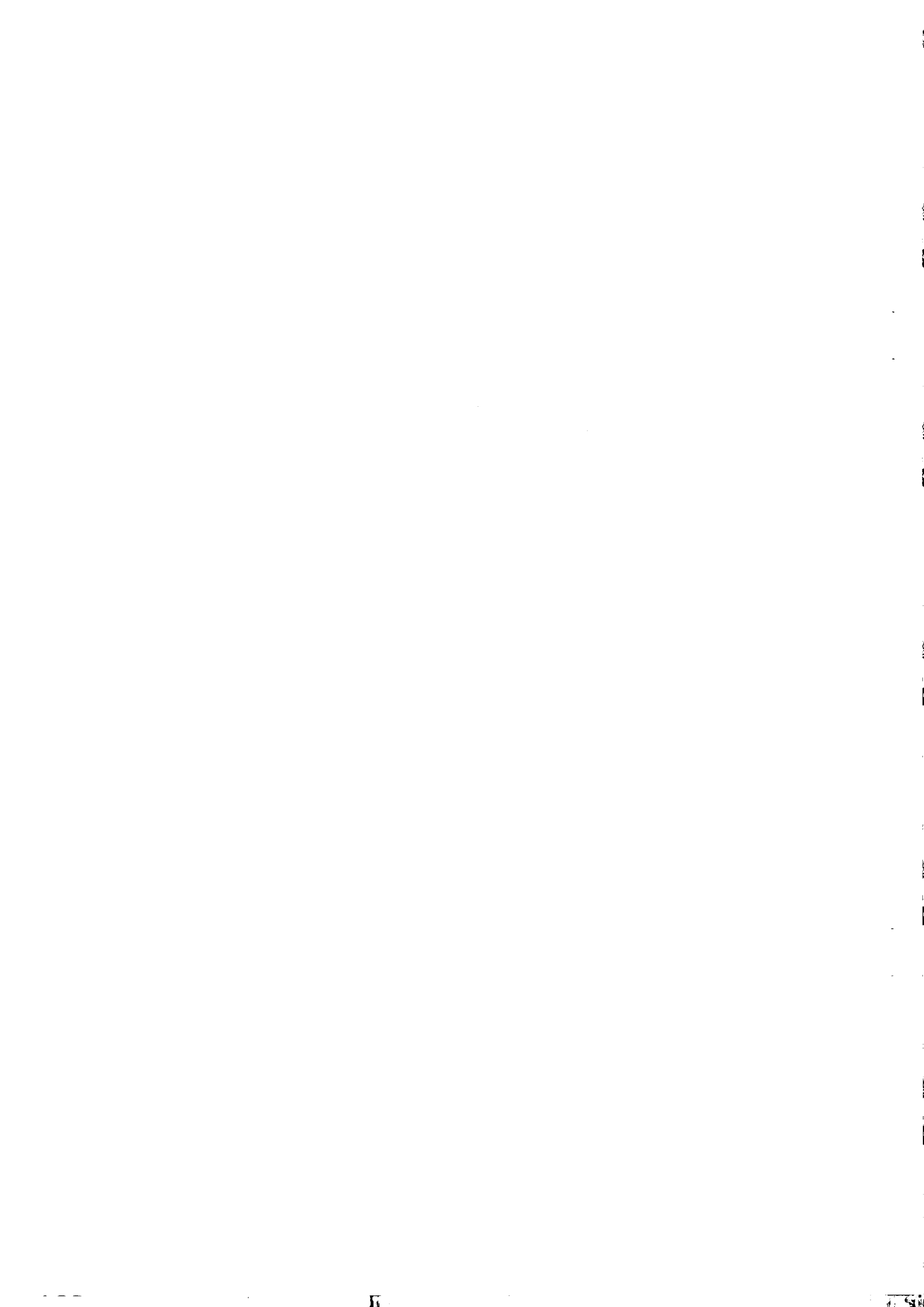
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(報道発表用)

1	販 売 名	レザルタス配合錠 LD レザルタス配合錠 HD
2	一 般 名	オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピン
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	レザルタス配合錠 LD : 1 錠中にオルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピンとして 10mg/8mg を含有。 レザルタス配合錠 HD : 1 錠中にオルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピンとして 20mg/16mg を含有。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (オルメサルタン メドキシミル／アゼルニジピンとして 10mg/8mg 又は 20mg/16mg) を朝食後経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
10	備 考	本剤は、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤であるオルメサルタン メドキシミルとカルシウム拮抗剤であるアゼルニジピンとの配合降圧剤である。



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。

処方せん医薬品*

レザルタス®配合錠LD

レザルタス®配合錠HD

REZALTAS® COMBINATION TABLETS

オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン配合錠

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

	配合錠LD	配合錠HD
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、サキナビル、インジナビル等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)







【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
レザルタス配合錠LD	オルメサルタンメドキシミル 10mg アゼルニジピン 8mg	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、乳糖水和物、D-マンニトール、炭酸水素ナトリウム、ポリソルベート80、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000
レザルタス配合錠HD	オルメサルタンメドキシミル 20mg アゼルニジピン 16mg	

2. 製剤の性状

販売名	剤形※	色	外形			識別コード
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
レザルタス配合錠LD	円形フィルムコート錠	片面白色 片面白色～ 帯黄白色				DSC 372
			9.7	約4.9	約393	
レザルタス配合錠HD	長円形フィルムコート錠	片面白色 片面白色～ 帯黄白色				DSC 373
			14.2(長径) 6.7(短径)	約5.3	約493	

※においては、又はわずかに特異なおいがある。

【効能・効果】

高血圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

過度の血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(オルメサルタンメドキシミル/アゼルニジピンとして10mg/8mg又は20mg/16mg)を朝食後経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- ①以下のオルメサルタンメドキシミルとアゼルニジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。

オルメサルタンメドキシミル

通常、成人にはオルメサルタンメドキシミルとして10～20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5～10mgから投与を開始し、

年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。

アゼルニジピン

通常、成人にはアゼルニジピンとして8～16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまでとする。

- ②原則として、オルメサルタンメドキシミル及びアゼルニジピンを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

- ③原則として、増量は1つの有効成分ずつ行うこと。

【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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがあるので、血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。]
- (4) 肝機能障害のある患者[外国において、軽度又は中等度の肝機能障害患者でオルメサルタンメドキシミル単独投与時のオルメサルタンの血漿中濃度(AUC)が、健康な成人と比較してそれぞれ1.1倍と1.7倍に上昇することが報告されている。また、アゼルニジピンは肝臓で代謝される(「薬物動態」の項参照)。]
- (5) 脳血管障害のある患者[過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。]
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はオルメサルタンメドキシミルとアゼルニジピンの配合剤であり、オルメサルタンメドキシミルとアゼルニジピン双方の副作用が発現するおそれがあり、本剤の適切な使用を検討すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- (2) オルメサルタンメドキシミルで両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) 高カリウム血症の患者においては、オルメサルタンメドキシミル投与により高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

- (4) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 1) 血液透析中の患者
 - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
 - 3) 厳重な減塩療法中の患者
- (5) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (8) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

3. 相互作用

アゼルニジピンは、主としてチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール (イトリゾール)、 ミコナゾール (フロリード)等	イトラコナゾールとの併用によりアゼルニジピンのAUCが2.8倍に上昇することが報告されている。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、アゼルニジピンのクリアランスが低下すると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リナビル(ノービア)、 サキナビル(インビラーゼ)、 インジナビル(クリキシバン)等	併用によりアゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。	

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン等 カルウム補給剤 塩化カルウム等	オルメサルタンメドキシミルとの併用により、血清カルウム値が上昇することがある。	併用によりオルメサルタンメドキシミルのカルウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：腎機能障害のある患者
他の降圧剤	過度の降圧が起こるおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用メカニズムの異なる降圧剤の併用により薬理作用が増強される。
ジゴキシン	アゼルニジピンとの併用によりジゴキシンのCmaxが1.5倍、AUCが1.3倍に上昇することが報告されている。必要があればジゴキシンを減量すること。	ジゴキシンの腎排泄(尿細管分泌)及び腎外からの排泄を阻害するためと考えられる。
シメチジン イマチネブメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 マクロライド系 抗生物質 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン 等	併用によりアゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジピンを減量した処方へ切り替えること、あるいはこれらの薬剤の投与を中止すること。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、アゼルニジピンのクリアランスが低下すると考えられる。

シンバスタチン	アゼルニジピンとの併用によりシンバスタチンのAUCが2.0倍に上昇することが報告されている。必要があれば本剤又はシンバスタチンの投与を中止すること。	アゼルニジピンとこれらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。腎機能障害のある患者は特に注意すること。
シクロスポリン	併用によりアゼルニジピン又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジピンを減量した処方へ切り替えること、又はこれらの薬剤を減量すること。	アゼルニジピンとこれらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム、 ミダゾラム、 トラiazolam等		
経口黄体・卵胞ホルモン 経口避妊薬等		
タンドスピロンクエン酸塩	併用によりアゼルニジピンの作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤の成分であるアゼルニジピンを減量した処方へ切り替えること、あるいはタンドスピロンクエン酸塩の投与を中止すること。	セロトニン受容体を介した中枢性の血圧降下作用が降圧作用を増強する。
リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール	併用によりアゼルニジピンの作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アゼルニジピンのクリアランスが上昇すると考えられる。
グレープフルーツジュース	アゼルニジピンの血中濃度が上昇することが報告されている。降圧作用が増強されるおそれがあることから、本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4によるアゼルニジピンの代謝を阻害し、クリアランスを低下させるためと考えられる。

4. 副作用

総症例998例中54例(5.4%)に自覚症状の副作用が認められた。その主なものは、めまい(1.1%)、頭痛(0.6%)であった。臨床検査値異常変動の副作用は4.6%(46/994例)に認められ、その主なものはALT(GPT)上昇(1.3%)、 γ -GTP上昇(0.9%)、CK(CPK)上昇(0.6%)、尿酸上昇(0.6%)であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用(頻度不明^(注1))

- 1) 血管浮腫：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 2) 腎不全：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 高カリウム血症：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) ショック、失神、意識消失：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 6) 血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 低血糖：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 房室ブロック、洞停止、徐脈：房室ブロック、洞停止、徐脈があらわれることがあるので、めまい、ふらつき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) その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明 ^(注1)
過敏症 ^(注2)		蕁麻疹、発疹	そう痒
血液		好酸球増多、白血球数増加	貧血、血小板数減少
精神神経系	めまい、ふらつき感、立ちくらみ、頭痛、頭重感		眠気、浮遊感
消化器		下痢、便秘、嘔気・嘔吐、胃部不快感、腹痛	口渇
循環器		ほてり、動悸、顔面紅潮	心房細動
肝臓	ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇	肝機能異常、AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇	LDH上昇、ALP上昇
泌尿器		BUN上昇、尿蛋白陽性	クレアチニン上昇、尿沈渣陽性、尿硝子円柱増加
口腔			歯肉肥厚
その他	CK(CPK)上昇、尿酸上昇	全身倦怠感、浮腫、総コレステロール上昇、カリウム上昇、CRP上昇、しびれ	カリウム低下、咳嗽、トリグリセリド上昇、筋肉痛、脱力感、疲労

注1) オルメサルタンメドキシミル又はアゼルニジピンの自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、アゼルニジピンの類薬では光線過敏症が報告されている。

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- (2) 65歳未満の非高齢者と65歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。アゼルニジピンでは動物実験(ラット)で妊娠前～初期の投与において着床前及び着床後胚死亡率の増加、出生児の体重低下、妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。また、妊娠末期の投与において妊娠期間及び分娩時間の延長が認められている。]

- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[オルメサルタンメドキシミルでは動物実験(ラット)の5mg/kg/日で乳汁中への移行が認められている。また、動物実験(ラット)周産期及び授乳期経口投与)の20mg/kg/日で出生仔に腎盂拡張を伴う死亡及び体重減少が、8mg/kg/日で出生仔に体重増加抑制及び生後分化の遅延が認められている。アゼルニジピンでは動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- (1) 因果関係は明らかではないが、アゼルニジピンによる治療中に心筋梗塞、心不全や不整脈(心房細動等)がみられたとの報告がある。
- (2) アゼルニジピンによりCAPD(持続的外来腹膜透析)施行中の患者の透析排液が白濁することが報告されているので、腹膜炎等との鑑別に留意すること。

【薬物動態】

1. 吸収

健康な成人男子12例に本剤(オルメサルタンメドキシミル20mg/アゼルニジピン16mg)を単回経口投与(食後投与)したとき、活性代謝物オルメサルタン及びアゼルニジピンは、それぞれ投与後3.5及び3.0時間に最高血漿中濃度(C_{max})に達し、消失半減期(t_{1/2})5.9及び11.2時間で消失した。

パラメータ	オルメサルタン	アゼルニジピン
C _{max} (ng/mL)	842 (20)	26.8 (42)
T _{max} ¹⁾ (hr)	3.5 (2.0~6.0)	3.0 (2.0~6.0)
t _{1/2} (hr)	5.9 (8.1)	11.2 (11.7)
AUC ₀₋₄₂ (ng·hr/mL)	4258 (16)	174 (28)

n=12、幾何平均(幾何CV%)

1) 中央値(最小値～最大値)

本剤を空腹時に投与したとき、オルメサルタンの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は食後投与と差がなく、アゼルニジピンのAUCは食後投与の57%であった。

2. 配合有効成分間の相互作用

オルメサルタンメドキシミル20mg投与時のオルメサルタンのAUC及びC_{max}は、アゼルニジピン16mgの併用投与により影響を受けなかった。アゼルニジピン16mg投与時のアゼルニジピンのC_{max}は、オルメサルタンメドキシミル20mgの併用投与により単独投与と比較して22%低下したが、AUCは影響を受けなかった。

3. 生物学的同等性

健康成人男子に本剤(オルメサルタンメドキシミル/アゼルニジピンとして10mg/8mg又は20mg/16mg)1錠と、オルメサルタンメドキシミル錠(本剤と同量のオルメサルタンメドキシミルを含有)及びアゼルニジピン錠(本剤と同量のアゼルニジピンを含有)各1錠を空腹時単回経口投与した結果、オルメサルタン及びアゼルニジピンの血漿中濃度推移は本剤投与と併用投与で類似し、生物学的に同等であった。本剤投与時及び各単剤併用時のオルメサルタン及びアゼルニジピンの薬物動態パラメータを示す。

パラメータ	LD錠(N=24) (OLM10mg/AZ 8mg)		単剤併用(N=24) (OLM10mg及びAZ 8mg)	
	オルメサルタン	アゼルニジピン	オルメサルタン	アゼルニジピン
C _{max} (ng/mL)	339(15)	4.6(34)	324(13)	4.5(33)
T _{max} ¹⁾ (hr)	2.0(1.0~4.0)	2.5(2.0~4.0)	2.0(1.0~4.0)	3.0(2.0~6.0)
t _{1/2} (hr)	6.3(12.1)	11.2(11.9)	6.4(12.4)	11.0(14.3)
AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	2109(24)	35(37)	1977(21)	36(37)

パラメータ	HD錠 (N=23) (OLM20mg/AZ16mg)		単剤併用 (N=23) (OLM20mg及びAZ16mg)	
	オルメサルタン	アゼルニジピン	オルメサルタン	アゼルニジピン
C _{max} (ng/mL)	622 (20)	10.5 (39)	581 (23)	11.0 (41)
T _{max} ¹⁾ (hr)	2.0 (1.0~4.0)	3.0 (2.0~6.0)	3.0 (1.0~6.0)	3.0 (2.0~10.0)
t _{1/2} (hr)	6.6 (11.5)	11.2 (14.8)	6.3 (12.6)	10.8 (10.2)
AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	4282 (20)	102 (42)	4274 (26)	102 (44)

幾何平均(幾何CV%)

1) 中央値(最小値~最大値) OLM: オルメサルタン メドキシミル, AZ: アゼルニジピン

4. 血清蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率はオルメサルタンが99%であり、アゼルニジピンが93%であった。

5. 代謝

オルメサルタン メドキシミルは、経口投与後、腸管及び肝臓あるいは血漿において加水分解され活性代謝物オルメサルタンに代謝される。

アゼルニジピンは、経口投与後、主に小腸及び肝臓で代謝され、CYP3A4によりジヒドロピリジン環が酸化される。

6. 排泄

健康な成人男子6例に¹⁴C-オルメサルタン メドキシミル20mgを単回経口投与したところ、総放射能排泄率は、尿中が12.6%(240時間後まで)、糞中が77.2%(312時間後まで)であった。

(外国データ)

健康な成人男子4例に¹⁴C-アゼルニジピン4mgを単回経口投与したところ、総放射能排泄率は、尿中が26%、糞中が63%であった(投与後7日目まで)。

(外国データ)

7. 高齢者における薬物動態

高齢高血圧症患者(75歳以上)18例にオルメサルタン メドキシミル10mgを1日1回14日間反復経口投与したところ、非高齢者に比較しAUCが1.4倍高値を示したが、蓄積性はほとんど認められなかった¹⁾。

(外国データ)

高齢高血圧症患者(65~84歳)5例にアゼルニジピン8mgを1日1回朝食後7日間反復経口投与したところ、投与7日目のC_{max}は25.7ng/mL、AUC₀₋₂₄は242.8ng·hr/mLであり、投与1日目(C_{max}: 15.8ng/mL、AUC₀₋₂₄: 107.0ng·hr/mL)に比べ有意に高かった。

8. 腎機能障害患者における薬物動態

重症度別に8~9例ずつ3群に分けた腎機能障害患者26例に対し、オルメサルタン メドキシミル10mgを1日1回7日間反復経口投与したところ、7日目のオルメサルタンのAUCは、腎機能正常者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ1.6倍、1.8倍、2.8倍であった¹⁾。

(外国データ)

腎機能低下を伴う高血圧症患者6例(血清クレアチニン1.5~5.3mg/dL)にアゼルニジピン8mgを1日1回朝食後7日間反復経口投与したところ、投与7日目のC_{max}は17.1ng/mL、AUC₀₋₂₄は154.5ng·hr/mLであり、投与1日目(C_{max}: 8.6ng/mL、AUC₀₋₂₄: 67.3ng·hr/mL)に比べ有意に高かった。

9. 肝機能障害患者における薬物動態

軽度及び中等度肝機能障害患者12例にオルメサルタン メドキシミル10mgを空腹時単回経口投与したところ、肝機能正常者と比較してオルメサルタンのAUCはそれぞれ1.1倍、1.7倍であった¹⁾。

(外国データ)

軽度及び中等度の肝機能障害患者及び健康人各8例にアゼルニジピン8mgを単回経口投与したところ、ほぼ同様の血漿中濃度推移を示した。

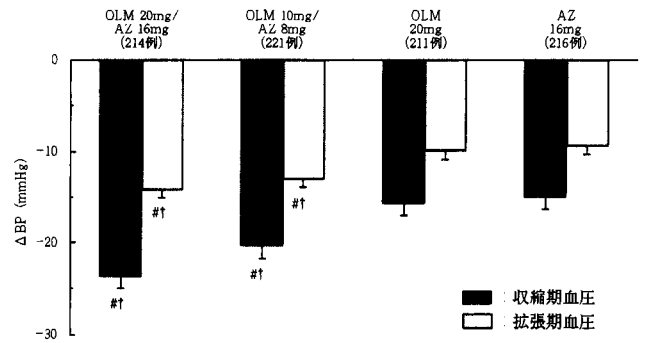
(外国データ)

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

軽症・中等症高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、オルメサルタン メドキシミル20mg/アゼルニジピン16mg投与(高用量群: OLM20mg/AZ16mg)及びオルメサルタン メドキシミル10mg/アゼルニジピン8mg投与(低用量群: OLM10mg/AZ8mg)により、オルメサルタン メドキシミル20mg投与(OLM単独群: OLM20mg)又はアゼルニジピン16mg投与(AZ単独群: AZ16mg)よりも有意に優れた降圧効果が認められた(P<0.001)。投与12週時におけるトラフ時座位血圧の血圧下降度(投与終了時血圧と観察期基準血圧の差: ΔBP)は下図のとおりであった。

また、高用量群及び低用量群の副作用発現率は、OLM単独群及びAZ単独群と同程度であった。



調整済み平均値(95%信頼区間)

OLM: オルメサルタン メドキシミル

AZ: アゼルニジピン

#P<0.001 vs OLM20mg, †P<0.001 vs AZ16mg: 収縮期血圧及び拡張期血圧それぞれのΔBP(調整済み平均値)の群間差について、観察期の血圧値、性別、体重を共変量とした共分散分析を実施

2. 長期投与試験

オルメサルタン メドキシミル又はアゼルニジピン投与にて血圧コントロール不十分な本態性高血圧症患者を対象に、オルメサルタン メドキシミル20mg/アゼルニジピン16mg又はオルメサルタン メドキシミル10mg/アゼルニジピン8mgを52週間投与した結果、安定した長期の降圧効果が得られた。

3. 血圧日内変動

軽症・中等症本態性高血圧症を対象に、オルメサルタン メドキシミル20mg/アゼルニジピン16mg又はオルメサルタン メドキシミル10mg/アゼルニジピン8mgを12週間投与し、自由行動下血圧測定による24時間血圧日内変動を検討した結果、オルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの併用は1日1回投与において、血圧日内変動に影響を及ぼすことなく、また昼間・夜間・早朝の時間帯にかかわらず24時間持続した降圧効果を示すことが確認された。

【薬効薬理】

本剤の配合有効成分であるオルメサルタン メドキシミルは、プロドラッグであり、経口投与後、主に小腸上皮においてエステラーゼにより加水分解を受け、活性代謝物であるオルメサルタンに変換される。血漿中にはほとんどオルメサルタンとして存在し、アンジオテンシンⅡ(AⅡ)タイプ1(AT₁)受容体に選択的に作用してAⅡの結合を競合的に阻害し、昇圧系であるAⅡの薬理作用を強力に抑制することにより、持続的な降圧作用を示す。オルメサルタン メドキシミルは、レニン・アンジオテンシン系(RAS)が活性化されている高レニン性高血圧モデルにおいて著明な降圧作用を示し、逆に、RASの関与が少くない低レニン性高血圧モデルにおける降圧作用は弱いことが知られている²⁾。

一方の配合有効成分であるアゼルニジピンはL型Caチャネル拮抗作用に基づき、血管を拡張させることにより降圧作用を発現する。アゼルニジピンは、肝初回通過効果の影響を受けにくく、降圧作用は緩徐で持続的である。アゼルニジピンは、オルメサルタン メドキシミルとは異なり、高レニン性高血圧モデルよりも低レニン性高血圧モデルにおいて強い降圧作用を示す³⁾。

本剤は高レニン性の高血圧で著明な降圧作用を示すオルメサルタン メドキシミルと低レニン性の高血圧に強い降圧作用を示すアゼルニジピンとの配合剤であるため、高血圧の成因にかかわらず安定した降圧作用を示すと考えられる。

降圧作用

高血圧自然発症ラットにオルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンを併用経口投与することにより、各配合有効成分の単独投与に比較して降圧作用の増強が認められた⁴⁾。また、オルメサルタン メドキシミルあるいはアゼルニジピンの単独投与で十分な降圧作用が得られなかった高血圧モデル(腎性高血圧ラット・DOCA食塩高血圧ラット)においても、オルメサルタン メドキシミルとアゼルニジピンの併用投与により有意な降圧作用を示した⁴⁾。

(新聞発表用)

1	販売名	献血ベニロン-I 静注用 500mg
2	一般名	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
3	申請者名	財団法人 化学及血清療法研究所
4	成分・含量	1バイアル中 スルホ化人免疫グロブリン G を 500mg 含有
5	用法・用量	<p>本剤は、添付の日局注射用水（500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。</p> <p>(1) 低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリン G2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリン G50～150mg（1～3mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> <p>(2) 特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> <p>(3) 川崎病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200mg（4mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg（40mL）/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。</p> <p>(4) ギラン・バレー症候群に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注する。</p> <p><u>(5) チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部 今回追加）</p>

6	<p>効能・効果</p>	<p>1. 低又は無ガンマグロブリン血症</p> <p>2. 重症感染症における抗生物質との併用</p> <p>3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）</p> <p>4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）</p> <p>5. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）</p> <p>6. <u>次の疾患における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）</u></p> <p><u>チャージ・ストラウス症候群</u></p> <p><u>アレルギー性肉芽腫性血管炎</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部 今回追加）</p>
7	<p>備 考</p>	<p>本剤は既承認の静注用人免疫グロブリン製剤である。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付。</p> <p>本申請については、当初「献血ベニロン-I」（500 mg、1,000 mg、2,500 mg 及び 5,000 mg を含有する 4 規格の製剤）に係る承認事項一部変更承認申請として申請したが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、「献血ベニロン-I」の販売名を「献血ベニロン-I 静注用 500mg」、「献血ベニロン-I 静注用 1000mg」、「献血ベニロン-I 静注用 2500mg」及び「献血ベニロン-I 静注用 5000mg」に変更したため、「献血ベニロン-I 静注用 500mg」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えた。本申請の審査に際しては、「献血ベニロン-I 静注用 1000mg」、「献血ベニロン-I 静注用 2500mg」及び「献血ベニロン-I 静注用 5000mg」についても、併せて審査が行われた。</p>

日本標準商品分類番号

876343

特定生物由来製品
処方せん医薬品

注意-医師等の処方せんにより使用すること

血漿分画製剤
静注用人免疫グロブリン製剤
献血ベニロン[®]-I 静注用500mg
献血ベニロン[®]-I 静注用1000mg
献血ベニロン[®]-I 静注用2500mg
献血ベニロン[®]-I 静注用5000mg
生物学的製剤基準 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
Kenketsu Venilon[®]-I

承認番号	500mg 製剤	22100AMX01040000
	1000mg 製剤	22100AMX01041000
	2500mg 製剤	22100AMX01042000
	5000mg 製剤	22100AMX01043000
薬価収載	2009年9月	
販売開始	500mg 製剤	1992年1月
	1000mg 製剤	
	2500mg 製剤	
	5000mg 製剤	2001年11月
再審査結果	2003年6月	
再評価結果	2001年8月	
効能追加	〇〇年〇月	
用量追加	2003年7月	

貯法：30℃以下に凍結を避けて保存

有効期間：国家検定合格の日から2年

(最終有効年月日は容器及び外箱に表示)

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「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)】

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

pH 6.4~7.2

浸透圧比 約2 (生理食塩液に対する比)

【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)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
4. 川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
5. ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)
6. 次の疾患における神経障害の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)
チャージ・ストラウス症候群
アレルギー性肉芽腫性血管炎

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、スルホ化人免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中に各々下記の成分を含有する。

成分		500mg 製剤	1,000mg 製剤	2,500mg 製剤	5,000mg 製剤
有効成分	スルホ化人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加物	グリシン	225mg	450mg	1,125mg	2,250mg
	人血清アルブミン	25mg	50mg	125mg	250mg
	D-マンニトール	100mg	200mg	500mg	1,000mg
	塩化ナトリウム	90mg	180mg	450mg	900mg

添付溶剤： 日本薬局方注射用水	10mL	20mL	50mL	100mL
--------------------	------	------	------	-------

本剤の有効成分であるスルホ化人免疫グロブリンG及び添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血液 (採血国：日本、採血方法：献血) を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分 (ヘパリン) を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3) チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療 (原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で40 mg/日を4週間以上投与) によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること (【臨床成績】(6)の項参照)。

【用法・用量】

本剤は、添付の日局注射用水（500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

- (1) 低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 50～150mg（1～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (3) 川崎病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200mg（4mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg（40mL）/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。
- (4) ギラン・バレー症候群に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注する。
- (5) チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。（特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。）
- (2) 投与速度¹⁾：
 - 1) 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。
 - 2) 川崎病に対し2,000mg（40mL）/kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。
- (3) チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害の治療において、本剤投与後4週間は再投与を行わないこと（4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕

- (3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (5) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- (6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
- (7) 心機能の低下している患者〔大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV、HAV及びヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。（<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照）
- (3) 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したが

って、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、**溶血性貧血**を起こすことがある。

- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分（発熱の持続等）で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと（本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない）。
- (7) ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。
- (8) チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）。

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
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病、ギラン・バレー症候群、チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎に対する大量療法（200mg/kg以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上）延期すること ²³⁾ 。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロン-Iの使用成績調査等の総症例 13,339 例中 165 例（1.24%）に副作用が認められており、効果別の副作用発現状況は次のとおりである。主な副作用は、発熱 33 件（0.25%）、頭痛 27 件（0.20%）、発疹 20 件（0.15%）等であった。いずれも一過性で自然に消

失するか、又は抗ヒスタミン剤、ステロイド剤等で治療している。

- 1) 低又は無ガンマグロブリン血症：
264症例中11例（4.17%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱3件（1.14%）、悪寒2件（0.76%）、血圧低下2件（0.76%）等であった。（承認時及び使用成績調査終了時）
- 2) 重症感染症における抗生物質との併用：
10,881症例中37例（0.34%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹8件（0.07%）、悪寒6件（0.06%）、発熱6件（0.06%）、蕁麻疹5件（0.05%）、呼吸困難5件（0.05%）、悪心5件（0.05%）等であった。（承認時及び使用成績調査終了時）
- 3) 特発性血小板減少性紫斑病：
709症例中53例（7.48%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛18件（2.54%）、発熱17件（2.40%）、そう痒症5件（0.71%）、悪心5件（0.71%）、嘔吐4件（0.56%）、発疹4件（0.56%）等であった。（承認時及び再審査終了時）
- 4) 川崎病：
1,389症例中15例（1.08%）に副作用が認められた。主な副作用は、チアノーゼ3件（0.22%）、蕁麻疹3件（0.22%）、ALT（GPT）上昇3件（0.22%）、AST（GOT）上昇3件（0.22%）、振戦2件（0.14%）、悪寒2件（0.14%）、発熱2件（0.14%）、血圧低下2件（0.14%）等であった。（承認時及び再審査終了時）
- 5) ギラン・バレー症候群：
65例中30例（46.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少8件（12.3%）、ALT（GPT）上昇8件（12.3%）、AST（GOT）上昇7件（10.8%）、発疹6件（9.2%）、顆粒球数減少6件（9.2%）等であった。（承認時）
- 6) チャージ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎：
31例中19例（61.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛5件（16.1%）、ALT（GPT）上昇3件（9.7%）、血小板減少症2件（6.5%）、倦怠感2件（6.5%）、白血球数減少2件（6.5%）等であった。（承認時）

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は1.14%（12例/1,053例）で、そのうちショック0%（0例0件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）0.28%（3例4件）であり、重篤な副作用の発現率は0%（0例0件）であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は2.8例/1,000kg（7例12件）で、そのうちショック1.6例/1,000kg（4例4件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）1.6例/1,000kg（4例4件）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：
ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、

頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) **肝機能障害、黄疸** (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) **無菌性髄膜炎** (頻度不明) : 大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **急性腎不全** (頻度不明) : 急性腎不全があらわれることがあるので、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、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。
- 5) **血小板減少** (頻度不明) : 血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) **肺水腫** (頻度不明) : 肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難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。
- 7) **血栓塞栓症** (頻度不明) : 大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状 (めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[「慎重投与」(3) (4) および「高齢者への投与」(2) の項参照]
- 8) **心不全** (頻度不明) : 主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少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。
なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[「慎重投与」(7) の項参照]

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1~5% 未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発赤、腫脹 水疱、汗疱	発疹	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等
循環器	血圧低下、 血圧上昇		
肝臓		AST(GOT)、 ALT(GPT) 等 の上昇	
消化器			悪心、嘔吐、 食欲不振、腹痛
血液	白血球減少、 好中球減少、 好酸球増多、 溶血性貧血、 貧血		
その他	胸痛、体温低 下、CK (CPK) 上 昇、喘息様症 状	頭痛、発熱、 悪寒、戦慄	倦怠感

注)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性がある。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

投与時 :

- 1) 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと (本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。
- 2) 他の製剤との混注は避けること。

【薬物動態】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症患者7例にスルホ化人免疫グロブリンGを100mg/kg体重投与した場合の平均血中濃度（投与前149mg/dL）は投与24時間後では313mg/dL、2週間後では206mg/dLであった⁴⁾。
2. 健康成人及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者における投与試験から、スルホ化人免疫グロブリンGの血中半減期は約25日であることが確認されている⁴⁾⁵⁾。

【臨床成績】

1. 臨床効果

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症：

低又は無ガンマグロブリン血症患者に維持療法（投与期間は60～220日）を実施し、効果を判定しえた27症例における有効率は88.9%（24例/27例）であった。

(2) 重症感染症における抗生物質との併用：

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%（163/265）、対照群47.3%（113/239）であった⁶⁾。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病（ITP）：

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤が無効な症例及び摘脾後再発し、薬剤が無効な症例又は主治医が適当と認めた症例の計177症例（成人75例、小児102例）のうち400mg/kg/日の5日間投与された93例（成人33例、小児60例）での成績の概要は以下の通りであった。

- 1) 有効率は68.8%（64例/93例）であった。
- 2) 血小板数は、投与前2.7万/mm³、投与1日後3.8万/mm³、投与2日後6.6万/mm³、投与3日後7.8万/mm³、投与4日後10.2万/mm³、投与5日後13.2万/mm³、投与7日後12.8万/mm³と増加した。
- 3) 93例のうち、副腎ステロイド剤が無効であった60例に対する有効率は63.3%（38例/60例）であった。また、摘脾の効果が一過性あるいは無効であった12例に対する有効率は66.7%（8例/12例）であった。

(4) 川崎病：

- 1) 200mg/kg/日、5日間投与された151症例のうち冠動脈障害が認められなかった有効以上の症例は127例であり、有効率は84.1%（127例/151例）であった。
上記川崎病に対する効果はベニロンとアスピリンを併用した100症例（有効率84.0%）、ベニロン単独の51症例（有効率84.3%）から得られたものである。

- 2) 信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例（95.8%）であった⁷⁾。

(5) ギラン・バレー症候群：

- 1) 400mg/kg体重/日、5日間投与された重症成人患者23例において、Hughesの運動機能尺度が1段階以上改善した治療開始4週目の改善率は60.9%（14例/23例）であった⁸⁾。
- 2) 重症小児患者11例では、同じく治療開始4週目の改善率は81.8%（9例/11例）であった。

(6) チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎：

ステロイド抵抗性（ステロイド剤を寛解導入療法としてプレドニゾロン換算で40mg/日以上を4週間以上投与、漸減後に維持療法としてプレドニゾロン換算で5～20mg/日の一定用量を4週間以上投与）で、MMTスコア合計が130以下、かつMMTスコアが3以下となる神経障害箇所を有する患者23例に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。その結果、本剤投与開始2週間後の徒手筋力検査（MMT）スコア合計変化量が本剤投与前に比し有意に改善した（表1）。なお、第1期でのMMTスコア合計変化量は本剤群でプラセボ群の変化量を上回った（本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）（表2）⁹⁾。

表1 本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

本剤投与開始直前	本剤投与開始2週間後	変化量	p値*
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差（23例）

*対応のあるt検定

表2 第1期の本剤及びプラセボ投与開始2週間後のベースラインからのMMTスコア合計変化量

第1期投与薬剤	ベースライン	投与開始2週間後	変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤 (A群、8例)	110.00±12.56	118.13±11.15	8.13±9.49	4.99 [-0.64, 10.63]
プラセボ (B+C群、15例)	109.97±16.95	113.10±17.42	3.13±3.52	

平均値±標準偏差

本試験では、3つの投与期を設定し、A、B及びC群の各投与期における投与薬剤は以下のとおり設定した。

A群：第1期 本剤、第2期 プラセボ、第3期 プラセボ

B群：第1期 プラセボ、第2期 本剤、第3期 プラセボ

C群：第1期 プラセボ、第2期 プラセボ、第3期 本剤

2. 反復投与

本剤を1年以上にわたってくり返し投与した症例においても本剤に対する特異的な抗体産生は見られていない¹⁰⁾。

【薬効薬理】

1. 抗体活性

10,000人以上の健康成人血漿から精製濃縮された高純度の免疫グロブリンGを原料としているため、種々の細菌、毒素、ウイルス等に対する抗体を有している¹¹⁾。

2. オプソニン効果

大腸菌を用いて検討した結果、スルホ化人免疫グロブリンGは生体本来の免疫グロブリンGと同様、食細胞の貪食能、殺菌能の増強効果等のオプソニン効果が認められている¹²⁾¹³⁾。

3. 溶菌活性

スルホ化人免疫グロブリンGは正常な補体の活性化にもとづく溶菌活性を有している¹⁴⁾¹⁵⁾。

4. 血小板減少抑制効果

抗血小板抗血清を投与したラットの実験的血小板減少症において、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、血小板減少抑制作用が認められている¹⁶⁾。

5. 冠動脈障害抑制効果

離乳期ウサギに馬血清をくり返し投与することによって作成した冠動脈障害モデルに対して冠動脈障害抑制効果が認められている¹⁷⁾。

6. 末梢神経障害抑制効果

ウシ末梢神経抗原の免疫により惹起されたラットアレルギー性神経炎モデルにおいて、ラット免疫グロブリン又はスルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより末梢神経障害の抑制作用が認められている¹⁸⁾¹⁹⁾。

【取扱い上の注意】

〔記録の保存〕

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

1. 急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。
2. チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

献血ベニロン-I静注用500mg：1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水)10mL添付

献血ベニロン-I静注用1,000mg：1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水)20mL、薬液調整用針(溶解移注針)、通気針添付

献血ベニロン-I静注用2,500mg：1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水)50mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

献血ベニロン-I静注用5,000mg：1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水)100mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

【主要文献】

- 1) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624,1998
- 2) Hall,C.B. et al. : Pediatrics, **93** (4), 682,1994
- 3) 菌部友良：小児内科、**26** (11), 1929,1994
- 4) 安保 亘ほか：臨牀小児医学、**26** (2), 147,1978
- 5) 岸本 進ほか：基礎と臨床、**12** (3), 493,1978
- 6) 正岡 徹ほか：日本化学療法学会雑誌、**48** (3), 199,2000
- 7) Sato,N. et al. : Pediatr. Int., **41** (1), 1, 1999
- 8) 野村恭一ほか：神経治療学、**18** (1), 69,2001
- 9) 社内資料：臨床試験(チャージ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎)、2009
- 10) 小菅啓司ほか：日本小児科学会雑誌、**83** (10), 1356,1979
- 11) 岩村善利ほか：臨牀と研究、**55** (6), 1900,1978
- 12) 増保安彦ほか：臨牀と研究、**55** (11), 3722,1978
- 13) 笹田昌孝ほか：日本血液学会雑誌、**46** (3), 671,1983
- 14) 鈴木洋二ほか：日本薬学会第101年会、講演要旨集 p306,1981
- 15) 新井俊彦：感染症学雑誌、**59** (1), 41,1985
- 16) 斉藤典之ほか：ITPに対する免疫グロブリン療法、ライフサイエンス・メディカ(東京) p59,1982
- 17) 田宮 寛ほか：Prog. Med., **9** (1), 49,1989
- 18) 社内資料：末梢神経障害抑制効果(ラット)、1996
- 19) Miyagi,F. et al. : J.Neuroimmunol., **78** (1), 127,1997

【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。

財団法人 化学及血清療法研究所
営業管理部学術第一課
熊本市大窪一丁目6番1号
TEL 096 (345) 6500

帝人ファーマ株式会社 学術情報部
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
☎03-3506-4053

<溶解方法>

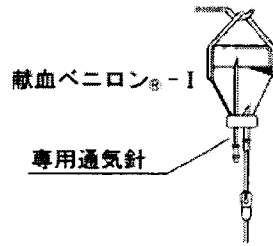
冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤（日本薬局方注射用水）バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

500mg 製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 注射器で溶剤を全量抜き取り、製剤バイアルに突き刺し、溶剤の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
3. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する（激しく振盪しないこと）。

1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 添付の薬液調整用針の保護キャップのついている側を上にし、針に指を触れないようにして溶剤バイアル1にまっすぐにさし込む（図1）。
3. 薬液調整用針の保護キャップを外した後、薬液調整用針を溶剤バイアルにさしたまま逆さまにし、針に指を触れないようにして製剤バイアル2にまっすぐにすばやくさし込む（図2）。
4. 溶剤が全量注入されたら、製剤バイアルから薬液調整用針を溶剤バイアルとともに抜き去る。
5. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する（激しく振盪しないこと）。

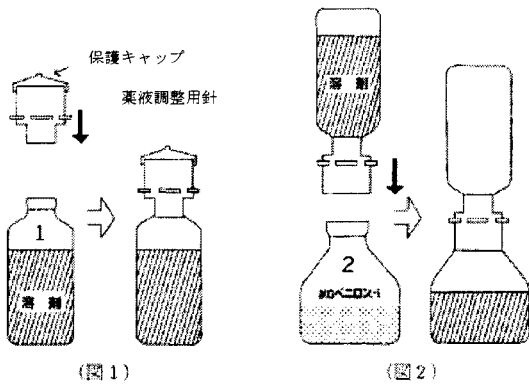


*1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤に添付している通気針は、献血ベニコロン®-Iを点滴静注する時に気泡が生じないように、特別に針が長く設計されたものです。
*市販の輸液セットに組み込まれた通気針は針が短く、液面から出ないために液面の薬気泡が生じますので、添付の通気針をご使用下さい。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売
化血研 化学及血清療法研究所
熊本市大塚一丁目6番1号

販売
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号



注：なお、誤って、先に製剤バイアルに薬液調整用針を取り付けると、製剤バイアル内の陰圧が解除され、溶剤を移注出来ません。この場合は 500mg 製剤の溶解方法に準じて、注射器を使用して移注して下さい。

<通気針の使用法>

(1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤)

1. 製剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにつるしておく。
2. 通気針のフィルター部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を製剤バイアルにさし込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指を放す。

(報道発表用)

1	販 売 名	テモダール点滴静注用 100mg
2	一 般 名	テモゾロミド (Temozolomide) (JAN)
3	申 請 者 名	シエリング・プラウ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	注射用水 41mL で溶解した溶液 40mL 中にテモゾロミドとして 100mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。 1. 初発の場合： 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。 その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。 2. 再発の場合： 通常、成人ではテモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	悪性神経膠腫
7	備 考	本剤は、アルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付

添付文書（案）

2008年 5月作成
2009年 11月改訂

日本標準商品分類番号
874219

〈規制区分〉

抗悪性腫瘍剤

テモダール®点滴静注用 100 mg

TEMODAL® Injection 100 mg

注射用テモゾロミド

貯 法：凍結を避け、
2～8℃で保存
使用期限：外箱等に記載

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999.01



【警告】

- 本剤による治療は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
- 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名		テモダール®点滴 静注用 100 mg
剤形		凍結乾燥注射剤
有効成分	テモゾロミド	1バイアル中の含有量
		104.5 mg
添加物 (1バイアル中の含有量)	D-マンニトール	627 mg
	L-トレオニン	167 mg
添加物 (1バイアル中の含有量)	ポリソルベート 80	125 mg
	その他	クエン酸ナトリウム水和物、塩酸を含有する。

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品であり、日本薬局方「注射用水」41 mLで溶解したときのテモゾロミド濃度は2.5 mg/mLである。

2. 性状

本剤は白色～微紅色の粉末で、用時溶解して用いる注射剤である。注射用水で溶解したときの溶状、pH及び浸透圧比は以下のとおりである。

溶 状	pH	浸 透 圧 比
澄 明	3.0～4.5	約 0.9（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

悪性神経腫腫

【用法・用量】

下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。

- 初発の場合：
放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして75 mg/m²（体表面積）を1日1回42日間投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして150 mg/m²（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200 mg/m²に増量することができる。
- 再発の場合：
通常、成人ではテモゾロミドとして150 mg/m²（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m²に増量することができる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 一般的注意
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

2. 初発の場合
放射線照射との併用時

- 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
1)好中球数が1,500/mm³以上
2)血小板数が100,000/mm³以上
- 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

項目	継続基準	休薬基準	中止基準
好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、 1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、 100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満
非血液学的な副作用 ^{注1)} (NCI-CTC Grade)	Grade 0又は1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3又は4)

注1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

- 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、
(2)の継続基準の条件を満たしたときに限り、42日間連日点滴静注を最長49日まで延長することができる。

放射線照射後の単剤投与時

- 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
1)好中球数が1,500/mm³以上
2)血小板数が100,000/mm³以上
- 第1クールの期間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を200mg/m²/日に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。
1)好中球数の最低値が1,500/mm³以上
2)血小板数の最低値が100,000/mm³以上
3)脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade 2（中等度）以下
- 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が

1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。

(4)各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50 mg/m²減量とすること。

- 1)好中球数の最低値が1,000/mm³未満
- 2)血小板数の最低値が50,000/mm³未満
- 3)脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

(5)次の場合は本剤の投与を中止すること。

- 1)脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 4の非血液学的な副作用が出現した場合
- 2)100 mg/m²/日未満に減量が必要となった場合
- 3)脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じGrade 3の非血液学的な副作用が再度出現した場合

3. 再発の場合

(1)本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。

- 1)好中球数が1,500/mm³以上
- 2)血小板数が100,000/mm³以上

(2)第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を200mg/m²/日に増量することができる。

- 1)好中球数の最低値が1,500/mm³以上
- 2)血小板数の最低値が100,000/mm³以上

(3)各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。

(4)各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50 mg/m²減量とすること。

- 1)好中球数の最低値が1,000/mm³未満
- 2)血小板数の最低値が50,000/mm³未満
- 3)脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

(5)100 mg/m²/日未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

<注射液の調製法及び投与方法>

本剤1バイアルに注射用水41 mLを加え、穏やかに円を描くように回して溶解する(テモゾロミド2.5 mg/mL)。その際、振り混ぜないこと。体表面積より計算した必要量を無菌的に輸液バッグに移し、90分間かけて点滴静注する(「適用上の注意」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増強するおそれがある。〕
- (2)重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕(【薬物動態】「血中濃度」肝機能障害患者、腎機能障害患者の項参照)
- (3)感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。〕
- (4)小児(「重要な基本的注意」,「小児等への投与」の項参照)
- (5)水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕
- (6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2)感染症・出血傾向の発現又は増悪には十分に注意すること。
- (3)カプセル剤による治療後に、骨髄異形成症候群(MDS)や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。
- (4)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

(5)本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復(Grade 1以下)するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること(【臨床成績】「放射線とカプセル剤との併用療法での成績(海外臨床試験)」の項参照)。

(6)本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと(【臨床成績】「単独経口投与での成績(国内臨床試験)」,「放射線とカプセル剤との併用療法での成績(海外臨床試験)」の項参照)。

3. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

カプセル剤での副作用発現頻度は以下のとおりである。

国内の承認時までの臨床試験38例(単剤投与)において、副作用は37例(97%)に認められた。主な副作用は、リンパ球減少16例(42%)、好中球減少16例(42%)、便秘16例(42%)、白血球減少13例(34%)、悪心12例(32%)、血小板減少10例(26%)、ALT(GPT)上昇10例(26%)であった。海外の臨床試験400例(単剤投与)において認められた主な副作用は、悪心158例(40%)、嘔吐136例(34%)、疲労89例(22%)であった。

海外の臨床試験で放射線照射との併用時288例において認められた主な有害事象^{注2)}(カプセル剤との因果関係に関わりなく発現した事象)は、脱毛199例(69%)、疲労156例(54%)、悪心105例(36%)、嘔吐57例(20%)であった。また、併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は、疲労137例(61%)、脱毛124例(55%)、悪心110例(49%)、嘔吐66例(29%)、食欲不振61例(27%)、頭痛51例(23%)、便秘49例(22%)であった。(カプセル剤の承認時)

注2) 本試験で副作用は集計されていない。

(1) 重大な副作用

- 1)骨髄機能抑制(頻度不明^{注3)}): 汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回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適切な処置を行うこと。
- 2)ニューモシスチス肺炎(10%未満^{注4)}): ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腎不全、呼吸不全等が報告されている。
- 3)間質性肺炎(頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。
- 4)脳出血(10%未満^{注4)}): カプセル剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 5)アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注5)}): アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注3) 海外の臨床試験(カプセル剤)では、Grade 3又は4の臨床検査値異常として好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、白血球減少が10%以上認められている。

注4) 国内臨床試験(カプセル剤)での頻度

注5) 海外での頻度(カプセル剤): 0.01%未満

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

〔国内で認められた副作用〕^{注6)}

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注7)}
全身症状	倦怠感		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠	
血液	貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少）、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少	単球減少、白血球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇	γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン 上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常	
循環器		胸部不快感、動悸、心嚢液貯留	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢	腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎	消化不良
皮膚		点状出血、帯状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹	脱毛、多形紅斑
神経・筋		しびれ、痙攣、振戦、片麻痺	無力症
呼吸器		上気道炎、胸水、しゃっくり	
眼		霧視、眼瞼炎	
投与部位			注射部反応（疼痛、刺激感、紅斑、腫脹、熱感、そう痒感）
その他	疲労	浮腫、熱感、CRP 上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA _{1c} 上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症	味覚異常、体重減少、疼痛、血腫

注6) 副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

注7) 海外のみで認められている副作用(注射剤における臨床薬物動態試験結果を含む)で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした

〔海外臨床試験（カプセル剤投与時）で認められた副作用（単剤投与）（400例）〕

	10%以上	10%未満 ^{注8)}
全身症状		発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病
血液		血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛
皮膚		脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、紫斑、帯状疱疹
神経・筋		痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症
呼吸器		呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血
その他	疲労	浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症

注8) 4例（1%）以上の発現が認められた副作用

〔放射線照射併用時の海外臨床試験（初発膠芽腫、カプセル剤投与時）で認められた有害事象^{注9)}（288例）〕

	10%以上	10%未満 ^{注10)}
全身症状		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、傾眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害
血液		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AI-P 上昇
腎臓		尿失禁、頻尿
循環器		高血圧、動悸、潮紅
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振	腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇
皮膚	脱毛、発疹	皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏症、色素沈着、そう痒、皮膚障害
神経・筋		無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染
眼		眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損
その他	疲労	状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、静脈血栓症

注9) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注10) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

〔併用後の単剤投与時（カプセル剤投与時）のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象^{注11)}〕

発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便秘、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、膣出血、膣炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、菌の障害

注11) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

4. 高齢者への投与

海外の臨床試験（カプセル剤投与時）において、高齢者（70歳超）では、70歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること¹⁾。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。〔ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形（50 mg/m²/日）が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。[国内における使用経験がない。]
 (【薬物動態】「血中濃度」小児における薬物動態の項参照)

7. 過量投与

徴候、症状：海外において、カプセル剤の過量投与(10,000 mg, 5日間の同一クールでの総投与量)により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、カプセル剤の長期投与(連続5日間以上、最長で連続64日間)により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

処置：過量投与が起こった場合は、血液検査を行うとともに、必要に応じて対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤を調製する際、手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、直ちに水及び石鹸で十分に洗うこと。
- 2) 本剤は室温(約25°C)で用時調製し、調製後は14時間以内に投与を終了すること。また、残液は使用しないこと。
- 3) 溶解後、溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

(2) 投与时

- 1) 本剤は必ず静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。また、皮下、筋肉内には投与しないこと(【用法・用量】の項参照)。
- 2) 本剤は輸液ポンプを用い、90分間かけて点滴静注すること。投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
- 3) 本剤と他の注射剤の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと(他の注射剤との適合性試験は実施していない)。
- 4) 直接末梢静脈に投与すると局所の組織障害を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

9. その他の注意

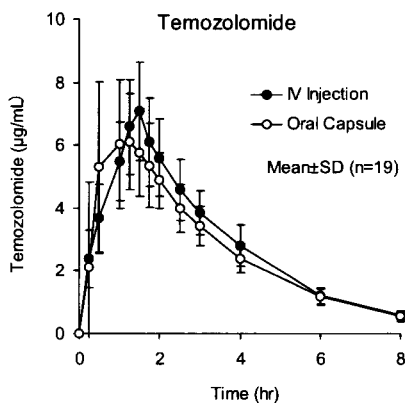
- (1) カプセル剤の投与後に再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある²⁾。
- (2) 動物実験(ラット、経口投与)で乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある³⁾。
- (3) 動物実験(ラット及びビヌ、経口投与)で、精巣毒性を認めたとの報告がある^{3,4)}。

【薬物動態】

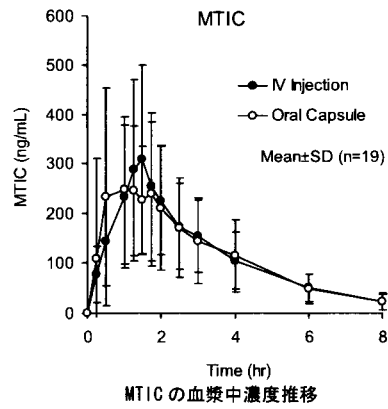
1. 血中濃度

(1) 注射剤とカプセル剤の生物学的同等性⁵⁾

中枢神経系悪性腫瘍患者(19名、外国人)にテモゾロミド注射剤及びカプセル剤150 mg/m²をそれぞれクロスオーバー法により静脈内投与(1.5時間持続注入)及び経口投与(空腹時)したとき、血漿中未変化体及び活性代謝物 MTIC (5-[(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide) 濃度推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。「注射剤の1.5時間静脈内持続注入」は「カプセル剤の経口投与」と生物学的に同等であることが確認された。



テモゾロミドの血漿中濃度推移



MTICの血漿中濃度推移

中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータ

テモゾロミド

製剤 (投与経路)	t _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄ (µg·hr/mL)
注射剤 (静脈内)	1.50 (0.92-2.00)	7.44 (21)	1.81 (12)	23.4 (18)
カプセル剤 (経口)	1.00 (0.25-2.00)	7.68 (19)	1.91 (13)	22.0 (14)
点推定値(%) ^{a)} (90%信頼区間)	—	97 (91-102)	—	106 (103-109)

MTIC

製剤 (投与経路)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)
注射剤 (静脈内)	1.50 (1.25-1.75)	320 (61)	1.80 (16)	941 (53)
カプセル剤 (経口)	1.00 (0.25-2.00)	333 (62)	1.77 (11)	944 (60)
点推定値(%) ^{a)} (90%信頼区間)	—	98 (91-105)	—	103 (98-108)

平均値(%CV, n=19) [但し t_{max} は中央値(範囲)]
 a: 注射剤(静脈内投与) / カプセル剤(経口投与)

(2) カプセル剤の単回及び反復投与^{6~8)}

悪性神経膠腫の再発患者(6名)にカプセル剤の150又は200 mg/m²を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したときの投与1日目及び5日目における未変化体及びMTICの薬物動態パラメータは以下に示すとおりであり、未変化体及びMTICともに反復投与による蓄積性は認められなかった。

悪性神経膠腫の再発患者におけるカプセル剤の薬物動態パラメータ

分析対象	投与量 (mg/m ²)	投与 (日)	t _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} λ _z (hr)	AUC ₀₋₄ (µg·hr/mL)	R*
テモゾロミド	150 (6名)	1	1.42 (52)	7.87 (38)	2.14 (25)	25.7 (15)	—
		5	0.96 (53)	8.38 (36)	2.29 (35)	25.2 (10)	0.986 (8)
	200 (3名)	1	0.58 (25)	15.3 (5)	2.03 (4)	35.1 (6)	—
		5	0.92 (57)	14.0 (30)	2.02 (5)	36.0 (4)	1.03 (3)
MTIC	150 (6名)	1	1.42 (52)	0.145 (38)	1.98 (24)	0.426 (15)	—
		5	1.08 (43)	0.154 (28)	1.83 (12)	0.425 (12)	1.00 (16)
	200 (3名)	1	0.75 (33)	0.272 (15)	1.93 (6)	0.594 (7)	—
		5	0.92 (57)	0.284 (33)	1.87 (3)	0.636 (7)	1.07 (1)

*: AUC_{0-24h}に基づく累積係数

平均値(%CV)

また、進行性癌患者（26名、外国人）に100, 150, 200, 250, 500, 750又は1,000 mg/m²を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のC_{max}及びAUCは用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。

(3) 肝機能障害患者⁹⁾

軽度及び中等度（Child-Pugh分類I及びII）の肝機能障害患者（肝細胞癌患者9名、外国人）にカプセル剤の150 mg/m²を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びMTIC濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった。なお、重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されていない。

(4) 腎機能障害患者¹⁰⁾

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第I相及び第II相試験で得られた総計445名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、カプセル剤のクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかった。なお、重度の腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されていない。

(5) 小児における薬物動態^{7,11)}

小児の進行性癌患者（年齢：3～17歳、19名、外国人）にカプセル剤の100, 120, 160, 200又は240 mg/m²を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目の血漿中未変化体濃度のt_{max}は1.3～1.9時間、t_{1/2}は1.4～1.8時間であり、C_{max}及びAUCはいずれも投与量に比例して上昇した。200 mg/m²投与群のAUCについて同用量投与時の成人と比較すると、小児で成人の約1.4倍高値を示した。

(6) クリアランスに及ぼす生体側の影響因子¹²⁾

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第I相及び第II相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、カプセル剤のクリアランスは、体のサイズ（体表面積、体重）及び性別（女性は男性より5%程度クリアランスが低下した）による影響を受けるが、年齢（19～78歳）、喫煙、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、Al-P、AST(GOT)、ALT(GPT)及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合¹³⁾

ヒトに¹⁴C-テモゾロミドの200 mgを単回経口投与したとき、放射能の血漿蛋白結合率（in vivo）は12%～16%であった。

(2) 脳脊髄液中への移行^{14,15)}

神経膠腫患者（外国人）にカプセル剤の75 mg/m²を放射線治療との併用により1日1回42～49日間反復経口投与したとき（23名）及び200 mg/m²を1日1回5日間反復経口投与したとき（32名）、脳脊髄液中への未変化体の移行が認められ、脳脊髄液/血漿のAUC比はそれぞれ20.6%及び20.3%であった。また、脳転移を有する悪性黒色腫患者（1名、外国人）にカプセル剤の150 mg/m²を1日1回5日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とほぼ平行して推移し、脳脊髄液/血漿のAUC比は約30%であった。

3. 代謝^{13,16)}

テモゾロミドの主要な生体内変換は、テトラジン環の4位のカルボニル基におけるpH依存的な加水分解と脱炭酸によるMTICへの変換と、続いて起こるAIC（5-amino-1H-imidazole-4-carboxamide）への分解であり、このMTICからAICへの分解過程でDNAのアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンが産生される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である。

4. 排泄¹³⁾

進行性癌患者（6名、外国人）に¹⁴C-テモゾロミドの200 mgを単回経口投与したとき、投与後7日間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射線量の約38%及び約0.8%が回収された。

5. 薬物相互作用

(1) クリアランスに及ぼす併用薬の影響¹²⁾

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第I相及び第II相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸との併用ではクリアランスが約4.7%低下したが、デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、H₂受容体拮抗薬、オンダンセトロン又はプロクロロールパジンとの併用により影響を受けなかった。

【臨床成績】

1. 単独経口投与での成績（国内臨床試験）¹⁷⁾

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、カプセル剤単剤投与によるオープン試験を実施した。すべての患者は前治療に化学療法を受けていた。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量としてカプセル剤1回150 mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、カプセル剤1回150又は200 mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。なお、治験薬投与前の予防的な制吐剤の使用は必須としたが、制吐剤の種類は限定しなかった。ただし、制吐剤のステロイド使用は不可とした。その結果、退形成性星細胞腫患者を対象とした海外臨床試験成績のうち、化学療法既治療群と比較した場合、国内臨床試験の奏効率（著効+有効）は34%（9%+25%）であり、海外試験成績の30%（6%+24%）とほぼ同等であった。（【臨床成績】「単独経口投与での成績（海外臨床試験）」の項参照）

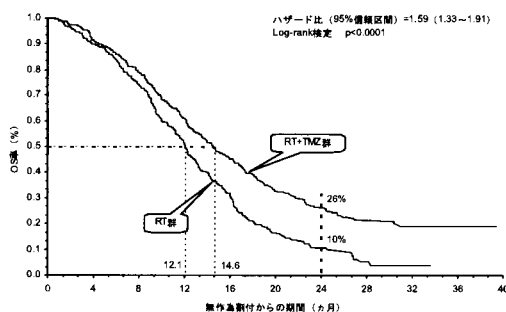
2. 単独経口投与での成績（海外臨床試験）¹⁸⁾

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、カプセル剤単剤投与によるオープン試験を実施した。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与量として、化学療法既治療群ではカプセル剤1回150 mg/m²を、化学療法未治療群では1回200 mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、カプセル剤1回100, 150又は200 mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。投与は最長2年間にわたって実施された。その結果、奏効率（著効+有効）は、化学療法既治療群では30%（6%+24%）、化学療法未治療群で43%（11%+32%）であった。

臨床試験	患者	n	奏効率 (著効+有効) 95%信頼区間	無増悪生存 (PFS)	
				中央値 (月)	6ヵ月生存率 95%信頼区間
国内第II相 臨床試験	全登録患者 (FAS)	32	34% 18.6%～53.2%	4.1	40.6% 23.6%～57.6%
	退形成性 星細胞腫患者	22	27% 10.7%～50.2%	3.9	31.8% 12.4%～51.3%
海外第II相 臨床試験	全登録患者 (ITT)	162	35% 28%～43%	5.4	46% 38%～54%
	化学療法 既治療群	97	30% 21%～40%	4.8	44% 34%～54%
	化学療法 未治療群	65	43% 31%～56%	6.2	50% 38%～63%
海外第II相 臨床試験	退形成性 星細胞腫患者	111	35% 26%～45%	5.5	48% 39%～58%
	化学療法 既治療群	69	26% 16%～38%	4.8	45% 33%～57%
海外第II相 臨床試験	化学療法 未治療群	42	50% 34%～66%	6.3	54% 39%～69%

3. 放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）¹⁹⁾

初発の膠芽腫と診断された患者 573 名を対象に、放射線単独療法を対照群 (n=286) とし、カプセル剤と局所放射線併用療法 (n=287) による初発時の膠芽腫患者を対象とした第 III 相臨床試験を実施した。局所放射線療法は 1 日 1 回 2Gy 週 5 日間の 6 週間照射とした。放射線照射時はカプセル剤 1 日 1 回 75 mg/m² を 6 週間連日経口投与し (最長 49 日)、放射線療法終了後 4 週間の休薬期間を設けた。その後、第 1 クールではカプセル剤 1 回 150 mg/m²、第 2 クール以降は、100、150 又は 200 mg/m²/日 を 1 日 1 回 5 日間経口投与後、23 日間休薬の計 28 日を 1 クールとし、6 クール施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置 (ペンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与) を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する (CTC Grade 1 以下) まで予防処置を継続することとした。なお、局所放射線との併用前には、5-HT₃ 受容体拮抗薬又はメトクロプラミドによる制吐予防療法が推奨された。また、カプセル剤単独の投与中にも 5-HT₃ 受容体拮抗薬による制吐予防療法が必要とされた。その結果、カプセル剤との併用群は放射線単独群に比べ、全生存期間 (Overall Survival: OS) を有意に延長させた。中央値はカプセル剤との併用群で 14.6 カ月、放射線単独群で 12.1 カ月であった (p<0.0001)。ハザード比は、放射線単独群に対して 1.59 (95%信頼区間=1.33~1.91) であり、2 年生存率はカプセル剤との併用群で 26%、放射線単独群で 10%であった。また、無増悪生存 (PFS) 期間の中央値はカプセル剤との併用群で 6.9 カ月、放射線単独群で 5.0 カ月であった (p<0.0001)。



OSの生存曲線 (海外第Ⅲ相比較試験)

【薬効薬理】

本剤は一価アルキル化薬であり、生理的 pH 条件下で非酵素的に MTIC に分解され、メチルジアゾニウムイオンとなり、DNA をメチル化することにより抗腫瘍作用を示す。

1. 抗腫瘍作用^{20~22)}

本剤は *in vitro* においてヒト悪性神経膠腫由来細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した。また、本剤はヒト悪性神経膠腫由来細胞頭蓋内移植マウスにおいて生存日数を延長させた (*in vivo*)。

2. 作用機序^{23,24)}

本剤は DNA のグアニンの 6 位の酸素原子をメチル化することにより DNA 損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより細胞増殖抑制作用を示す (*in vitro*)。

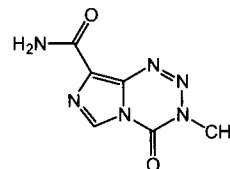
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テモゾロミド (JAN)

Temozolomide (JAN)

化学名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide

化学構造式：



分子式：C₆H₆N₆O₂

分子量：194.15

性状：白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末で、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水、メタノール、アセトン、又はアセトニトリルに溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくい。

融点：約 206°C (分解)

分配係数 (1-オクタノール / 水系) : 20.8 ~ 22.4

0.1 mol/L リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) : 22.0

0.1 mol/L 塩酸試液 : 20.8

水 : 22.4

【包装】

テモゾロミド点滴静注用 100 mg : 1 パイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) シェリング・ブラウ資料 (好中球減少・血小板減少の年齢別頻度 (海外試験)) <<200607003S>>
- 2) Doyle TJ, et al.: J Clin Oncol 2005, 23, 125s <<200520039S>>
- 3) シェリング・ブラウ資料 (ラット反復投与毒性試験) <<200607004S>>
- 4) シェリング・ブラウ資料 (イヌ反復投与毒性試験) <<200607002S>>
- 5) Diez BD, et al.: Cancer Chemother Pharmacol (in press) <<200907031S>>
- 6) Aoki T, et al.: Int J Clin Oncol 2007, 12, 341 <<200710006S>>
- 7) Brada M, et al.: Br J Cancer 1999, 81, 1022 <<199906010S>>
- 8) Rudek MA, et al.: Pharmacotherapy 2004, 24, 16 <<200401037S>>
- 9) シェリング・ブラウ資料 (肝細胞癌患者における血中動態 (海外試験)) <<200607006S>>
- 10) Jen JF, et al.: Pharm Res 2000, 17, 1284 <<200010009S>>
- 11) Estlin EJ, et al.: Br J Cancer 1998, 78, 652 <<199805014S>>
- 12) シェリング・ブラウ資料 (母集団薬物動態試験 (海外試験)) <<200607007S>>
- 13) Baker SD, et al.: Clin Cancer Res 1999, 5, 309 <<199902006S>>
- 14) Ostermann S, et al.: Clin Cancer Res 2004, 10, 3728 <<200406026S>>
- 15) シェリング・ブラウ資料 (脳脊髄液中への移行 (海外試験)) <<200607009S>>
- 16) Denny BJ, et al.: Biochemistry 1994, 33, 9045 <<199420270S>>
- 17) 西川 亮ほか：癌と化学療法 2006, 33, 1279 <<200609012S>>
- 18) Yung WK, et al.: J Clin Oncol 1999, 17, 2762 <<199909005S>>
- 19) Stupp R, et al.: N Engl J Med 2005, 352, 987 <<200503018S>>
- 20) シェリング・ブラウ資料 (*in vitro* 細胞増殖抑制作用 / *in vivo* 抗腫瘍作用) <<200607010S>>
- 21) Wedge SR, et al.: Br J Cancer 1996, 73, 482 <<199604057S>>
- 22) Plowman J, et al.: Cancer Res 1994, 54, 3793 <<199407037S>>
- 23) シェリング・ブラウ資料 (*in vitro* におけるヒト腫瘍由来細胞株の増殖に対する作用) <<200607011S>>
- 24) D'Atri S, et al.: Mol Pharmacol 1998, 54, 334 <<199802007S>>

<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。

シェリング・プラウ株式会社 カスタマーセンター
〒163-1033 東京都新宿区西新宿 3-7-1
フリーダイヤル：0120-037-189 Fax：03-6901-1288

®：登録商標

製造販売元

シェリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

(報道発表用)

1	販売名	メロペン点滴用バイアル 0.25g メロペン点滴用バイアル 0.5g メロペン点滴用キット 0.5g
2	一般名	メロペネム水和物
3	申請者名	大日本住友製薬株式会社
4	成分・分量	メロペン点滴用バイアル 0.25g : (1 バイアル中にメロペネム水和物 0.25g (力価) を含有) メロペン点滴用バイアル 0.5g (1 バイアル中にメロペネム水和物 0.5g (力価) を含有) メロペン点滴用キット 0.5g (1 キット中にメロペネム水和物 0.5g (力価) を含有)
5	用法・用量	<p>本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。</p> <p>さらに、本剤の投与期間は、原則として 14 日以内とすること。</p> <p><u>1. 一般感染症</u> 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 0.5~1g (力価) を 2~3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 2g (力価) まで増量することができる。</p> <p>通常、小児にはメロペネムとして、1 日 30~60mg (力価) /kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 120mg (力価) /kg まで増量することができる。ただし、成人における 1 日最大用量 2g (力価) を超えないこととする。</p> <p><u>2. 発熱性好中球減少症</u> 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 3g (力価) を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>通常、小児にはメロペネムとして、1 日 120mg (力価) /kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 日用量 3g (力価) を超えないこととする。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>

	6 効能・効果	<p><u>1. 一般感染症</u> (適応菌種) メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p>(適応症) 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎</p> <p><u>2. 発熱性好中球減少症</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>・「添付文書（案）」を別紙として添付</p> <p>本薬はカルバペネム系抗生物質製剤であり、今回、発熱性好中球減少症に関する効能・効果と当該効能に対する用法・用量の追加について申請したものである。</p>

**2009年●月改訂(第13版)
*2009年10月改訂

日本標準商品分類番号
876139

処方せん医薬品^{注)}

カルバペネム系抗生物質製剤

*日本薬局方 注射用メロペネム

メロペン[®]点滴用バイアル0.25g
メロペン[®]点滴用バイアル0.5g
メロペン[®]点滴用キット0.5g
Meropen[®]

	点滴用バイアル 0.25g	点滴用バイアル 0.5g	点滴用キット 0.5g
承認番号	21900AMX01780	21900AMX01781	21900AMX01782
薬価取載	2008年6月	2008年6月	2008年6月
販売開始	1995年9月		2001年6月
再審査結果	2004年9月		
再評価結果	2004年9月		
効能追加	20●年●月		
同意誕生	1994年8月		

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2)バルプロ酸ナトリウム投与中の患者〔相互作用〕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)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	メロペン点滴用バイアル0.25g	メロペン点滴用バイアル0.5g
剤形	バイアル	
有効成分・含量	1バイアル中メロペネム水和物 0.25g(力価)	1バイアル中メロペネム水和物 0.5g(力価)
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 52mg	乾燥炭酸ナトリウム 104mg
性状	白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤	

販売名	メロペン点滴用キット0.5g	
剤形	キット	
	上室	下室
	注射用メロペネム (用時溶解・粉末)	生理食塩液 (溶解液)
有効成分・含量	1キット中メロペネム水和物 0.5g(力価)	—
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 104mg	—
溶解液・含量	—	生理食塩液 100mL (100mL中 塩化ナトリウム 0.9g含有)
性状	白色～淡黄色の結晶性の 粉末の注射用製剤	無色澄明の注射液

生理食塩液に溶解後のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

単位/容量	pH	浸透圧比*
0.25g(力価)/100mL	6.7～8.7	約1
0.5g(力価)/100mL		
1g(力価)/100mL		

*生理食塩液に対する比

■効能・効果

**1. 一般感染症

(適応菌種)

メロペネムに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、シュドモナス属、緑膿菌、バークホルデルリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属

(適応症)

敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

**2. 発熱性好中球減少症

**【効能・効果に関連する使用上の注意】

発熱性好中球減少症

- (1)本剤は、以下の2条件を満たす症例に投与すること。
 - ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
 - ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
- (2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドラインを参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- (3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。
- (4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

■用法・用量

本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。
さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とする。

**1. 一般感染症

通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g(力価)を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日2g(力価)まで増量することができる。
通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量2g(力価)を超えないこととする。

**2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはメロペネムとして、1日3g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。
通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g(力価)を超えないこととする。

**注射液の調製法

(バイアル)

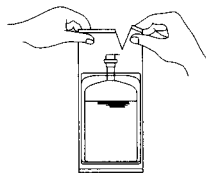
通常0.25g～1.0g(力価)当たり100mL以上の日局生理食塩液等に溶解する。ただし、注射用水は等張にならないので使用しないこと。

(キット)

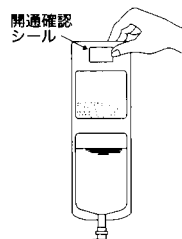
添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

(溶解操作方法)

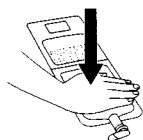
①使用直前に外袋を開封する。



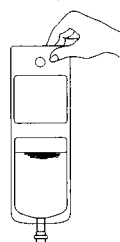
②本品を展開する。



③溶解液部分を手のひらで押して隔壁を開放させ、さらに溶解液部分を繰り返して押し薬剤を完全に溶解する。



④溶解を確認する。開通確認シールをはがす。



【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 高度の腎機能障害(例えばクレアチニンクリアランス値:30mL/分以下等)の患者では、投与量を減ずるか、投与間隔をあげるなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕
- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

■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)メロペネム水和物に関する注意

- カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害等の中樞神経症状が起りやすい。〕「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照。〕
- 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。〕
- てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中樞神経症状が起りやすい。〕

(2)生理食塩液に関する注意(キットでは生理食塩液100mLを含有)

- 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
- 腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

- 投与後3～5日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。
- 本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後3日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。
- 患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められない時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。
- 患者の状態などから判断して、7日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。
- AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがあるので、1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。

** (7)発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。

- 本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

3. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン バレリン ハイセレニン等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。

4. 副作用

**○一般感染症

承認時までの臨床試験における調査例数2683例中47例(1.8%)に副作用が、また、399例(14.9%)に臨床検査値の異常変動が認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇(7.9%:203例/2573例)、AST(GOT)上昇(6.9%:178例/2573例)、好酸球増多(3.5%:82例/2345例)等であった。市販後の使用成績調査5242例中567例(10.8%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇(3.3%:174件)、AST(GOT)上昇(3.0%:155件)等であった。(再審査終了時)
小児の用法・用量追加時の国内臨床試験では臨床検査値の異常変動を含む副作用が52例中23例(44.2%)に、海外の小児臨床試験では703例中107例(15.2%)に認められた。主な副作用は下痢(4.5%:34例/755例)、ALT(GPT)上昇(3.8%:29例/754例)、AST(GOT)上昇(3.1%:23例/754例)等であった。

**○発熱性好中球減少症

承認時までの国内臨床試験(成人及び小児)では臨床検査値の異常変動を含む副作用が107例中50例(46.7%)に認められた。主な副作用は肝機能障害(9.3%:10例)、ALT(GPT)上昇(8.4%:9例)、下痢(6.5%:7例)、AST(GOT)上昇(4.7%:5例)等であった。

(1)重大な副作用

- ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明*)
観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻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。
- 急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)
定期的な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。
- 劇症肝炎(頻度不明*)、肝機能障害(0.1～5%未満)、黄疸(0.1%未満)
劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な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。

- 4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)
観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎、PIE症候群(0.1%未満)
観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状(0.1%未満)
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。
- 7) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{*1)})
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(頻度不明^{*1)})、白血球減少、血小板減少(0.1%未満)
定期的に血液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。

(2) 重大な副作用(類案)

血栓性静脈炎

他のカルバペネム系抗生物質で、まれに血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{*1)}
過敏症^{*2)}	発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱、発赤等	熱感
**血液^{*2)}	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少等	好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、異型リンパ球出現等	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇、コリンエステラーゼ低下等	黄疸	
**腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	尿中 β_2 -マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性	
**消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振
菌交代症		口内炎	カンジダ症
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
**その他	血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、血清カリウム低下、CK(CPK)上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加	ミオクローヌス、せん妄

^{*1)} 市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。

^{*2)} このような症状又は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. 高齢者への投与

- 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
(1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
(2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわ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。〕
(2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。国内の小児臨床試験では、軽度のAST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。〔副作用〕の項参照

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
(2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。
(3) ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。

(2) 調製時

1) 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では6時間以内に、5°C保存では24時間以内に使用すること。

0.5g バイアル製剤を、25±2°Cで主な輸液に溶解した時の残存力価が90%以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。

2) 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。

10. その他の注意

- (1) 化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。
(2) 動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kgおよび1000mg/kg共に腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kgおよび500mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値(ALP、 γ -GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿細管障害像が認められた。
(3) ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST(GOT)活性の上昇が雌の120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST(GOT)およびALT(GPT)上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。

■薬物動態

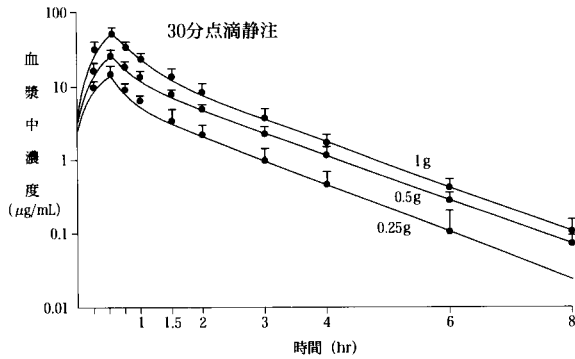
**1. 血中濃度

健康成人に30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、血漿中濃度は投与量に依存して推移した。健康成人において連続投与時の体内動態は単回投与時とほとんど同等であり、蓄積性は認められなかった。^{2),3)}

健康成人における薬物動態パラメータ

投与量(例数)	Cmax(μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC(μg·hr/mL)	CL _r ^{*1)} (L/hr)	CL _r ^{*2)} (L/hr)
0.25g(6例)	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g(6例)	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g(6例)	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50

^{*1)} 血漿クリアランス ^{*2)} 腎クリアランス



メロペン単回点滴静注時の血漿中濃度 (健康成人)

小児一般感染症患者に30分点滴静注した場合の血漿中濃度を用いて、ポピュレーションPK解析により得られたモデルは次表のとおりであった。

小児一般感染症患者におけるポピュレーションPKモデル

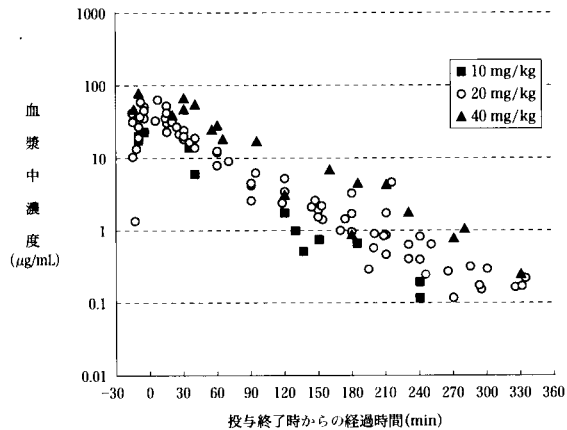
パラメータ	推定値 ± 標準偏差	CV %
クリアランス(L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス(L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

また、上記のモデルを用いて推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータ (投与条件: 30分点滴静注)

投与量(例数)	薬物動態パラメータ		
	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
10mg/kg (6例)	23.34 ± 0.96	0.97 ± 0.03	21.91 ± 2.42
20mg/kg (36例)	47.65 ± 1.70	0.99 ± 0.04	46.83 ± 6.04
40mg/kg (8例)	97.33 ± 5.22	1.01 ± 0.04	101.55 ± 14.29

平均値 ± 標準偏差



メロペン点滴静注時の血漿中濃度 (小児一般感染症患者)

**2. 排泄

主として腎より排泄され、健康成人及び小児一般感染症患者に30分点滴静注後8時間までの尿中排泄率は、健康成人では投与量にかかわらず60~65%²⁾であり、小児一般感染症患者では平均61%⁴⁾であった。

**3. 組織内移行

喀痰⁵⁾ 肺組織⁶⁾ 胆汁、胆のう⁷⁾ 腹腔内滲出液⁸⁾ 髄液⁴⁾等に良好な移行を示した。

**4. 腎機能障害時の血中濃度、尿中排泄

腎機能障害を有する患者に0.5gを30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、腎機能の低下に伴い尿中への排泄速度が低下した⁹⁾。従って、本剤を腎障害患者に投与する場合は、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

腎機能障害を有する患者における薬物動態パラメータ

C _{cr} * ¹⁾ (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CL _R * ²⁾ (L/hr)	CL _R * ³⁾ (L/hr)
50 ≤ C _{cr} (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
30 ≤ C _{cr} < 50 (4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
C _{cr} < 30 (5例)	5.00	186.8	2.99	0.92

*1) クレアチニンクリアランス *2) 血漿クリアランス *3) 腎クリアランス

■臨床成績

**1. 一般感染症

(1)成人

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験のうち承認適応症例を対象とした臨床成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、82.7% (1501例/1816例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
敗血症		78/118 (66.1)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	31/32 (96.9)
	肛門周囲膿瘍	13/13 (100)
外科・整形外科領域感染症	骨髄炎	25/33 (75.8)
	関節炎	11/14 (78.6)
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	51/62 (82.3)
呼吸器感染症	扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)	21/23 (91.3)
	慢性呼吸器病変の二次感染	169/205 (82.4)
	肺炎	412/471 (87.5)
	肺膿瘍	17/20 (85.0)
	膿胸	5/8 (62.5)
尿路感染症	腎盂腎炎	122/158 (77.2)
	複雑性膀胱炎	222/278 (79.9)
肝・胆道感染症	胆嚢炎	19/20 (95.0)
	胆管炎	34/38 (89.5)
	肝膿瘍	5/9 (55.6)
腹膜炎		89/113 (78.8)
婦人科領域感染症	子宮付属器炎	19/20 (95.0)
	子宮内感染	44/44 (100)
	子宮旁結合織炎	10/12 (83.3)
眼科領域感染症	眼内炎(全眼球炎を含む)	2/3 (66.7)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	36/46 (78.3)
	副鼻腔炎	27/29 (93.1)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	25/25 (100)
	顎骨周辺の蜂巣炎	14/22 (63.6)
合計		1501/1816 (82.7)

(2)小児

国内で実施された臨床試験の成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、95.9% (47例/49例)であった⁴⁾。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
敗血症		2/2 (-)
敗血症(疑い)		4/4 (-)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	4/5 (-)
呼吸器感染症	肺炎	25/25 (100)
	肺膿瘍	0/1 (-)
尿路感染症	腎盂腎炎	3/3 (-)
化膿性髄膜炎		5/5 (-)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	3/3 (-)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	1/1 (-)
合計		47/49 (95.9)

海外で実施された臨床試験の成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、98.6% (290例/294例)であった。また、化膿性髄膜炎については別試験で投与終了時の生存率で評価されており、97.3% (109例/112例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
敗血症(疑い)		37/37 (100)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	37/38 (97.4)
外科・整形外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	2/2 (-)
呼吸器感染症	肺炎	95/96 (99.0)
	肺膿瘍	1/1 (-)
尿路感染症	腎盂腎炎	71/72 (98.6)
腹腔内感染症	腹膜炎	6/6 (100)
化膿性髄膜炎		41/42 (97.6)
合計		290/294 (98.6)

**2. 発熱性好中球減少症

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床成績の概要は次表のとおりであった。

	解熱効果			
	有効率*			
	投与4日目		投与7日目	
	例数	(%)	例数	(%)
成人	40/100	(40.0)	42/100	(42.0)
小児	4/6	(-)	3/6	(-)

*1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

■薬効薬理

**1. 抗菌作用

グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。特に、グラム陰性菌に対する抗菌力が強く、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性を示す。種々のグラム陽性・陰性菌により産生されるβ-ラクタマーゼに対しても安定である。また、従来のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒトの腎デヒドロペプチダーゼ-1に安定である。^{10~19)}

2. 作用機序

ペニシリン結合蛋白(PBPs)に高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカンの架橋形成)を阻害する。¹⁾

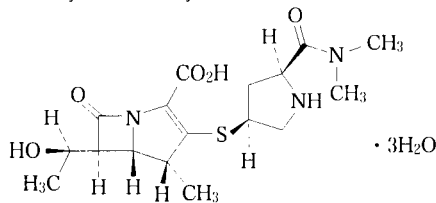
■有効成分に関する理化学的知見

一般名：メロペネム水和物(Meropenem Hydrate)

略号：MEPM

化学名：(4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate

構造式：



分子式：C₁₇H₂₅N₃O₅S · 3H₂O (437.51)

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約170℃付近から黄色に着色し始め、230℃付近で黒色となって液化(分解)した。

分配係数：1-オクタノール：水系において本品は1-オクタノール層にほとんど分配されない。

■取扱い上の注意

(1)キットでは、下記の点に注意すること。

- 1)製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- 2)次の場合には使用しないこと。
 - ①外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
 - ②隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
 - ③抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。
- 3)容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

(2)主な輸液との配合変化

0.5gバイアル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解した時、本剤の残存力価が90%以上を示した時間は下表の通りである。

輸液	容量 (mL)	残存力価 90%以上を示した時間 (hr)
生理食塩液	10 100	6 24
5%ブドウ糖注射液	10 100	1 3
キリット注5%	500	3
5%フルクトン注	500	3
アクチット注	200	6
10%EL-3号輸液	500	6
KN3号輸液	200 500	3 6

輸液		残存力価 90%以上を示した時間 (hr)
名称	容量 (mL)	
ソリタ-T3号輸液	200・500	3
ソリタ-T3号G輸液	200 500	1 3
フィジオゾール・3号	500	6
フルクトラクト注	200 500	3 6
ヴィーンD注	500	6
ハルトマン液	500	3
ポタコールR輸液	500	6
ラクテック注	250・500	6
ラクテックG輸液	500	3

■包装

メロペネム点滴用バイアル0.25g：10バイアル
メロペネム点滴用バイアル0.5g：10バイアル
メロペネム点滴用キット0.5g：10キット

■主要文献

- 1) 射場一彦^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：132, 1992.
- 2) 中島光好^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：258, 1992.
- **3) 大日本住友製薬資料：第1相高用量反復投与試験
- **4) 豊永義清^{ほか}：日本化学療法学会雑誌, 51(12)：762, 2003.
- 5) 山崎透^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：432, 1992.
- 6) 本田芳宏^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：302, 1992.
- 7) 由良二郎^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：520, 1992.
- 8) 小野成夫^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：500, 1992.
- 9) Chimata, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 37(2)：229, 1993.
- 10) 深澤万左友^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：74, 1992.
- 11) 住田能弘^{ほか}：Chemotherapy, 40(S-1)：90, 1992.
- 12) 出口浩^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 49：175, 1996.
- 13) 鈴木由美子^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 52：695, 1999.
- 14) 鈴木由美子^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 54：145, 2001.
- **15) 金澤勝則^{ほか}：日本化学療法学会雑誌, 52(1)：1, 2004.
- **16) 山口恵^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 57(1)：70, 2004.
- **17) 山口恵^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 58(6)：655, 2005.
- **18) 山口恵^{ほか}：Jpn. J. Antibiotics, 60(6)：344, 2007.
- **19) 渡辺祐子^{ほか}：感染症学雑誌, 81(6)：669, 2007.

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大日本住友製薬株式会社
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
☎0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

(報道発表用)

1	販売名	アブラキサン点滴静注用 100 mg
2	一般名	パクリタキセル
3	申請者名	大鵬薬品工業株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中 パクリタキセル 100 mg 含有
5	用法・用量	通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260 mg/m ² (体表面積)を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	乳癌
7	備考	本剤は、パクリタキセルのアルブミン懸濁型注射剤である。 今後、GMP 調査の実施を含め、出荷製品の品質に関する確認を行い、その結果を踏まえて承認の可否を決定する予定。

200●年●月作成

貯法：遮光、室温保存
 使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
 注意：「取扱上の注意」の項参照

抗悪性腫瘍剤

特定生物由来製品、毒薬、処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

アブラキサン[®]点滴静注用 100mg

Abraxane[®], I.V. Infusion 100mg

バクリタキセル注射剤(アルブミン懸濁型)

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制(主に好中球減少)等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
3. 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の投与方法、適応症、薬物動態等が他のバクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity)であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。]
2. 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
3. 本剤又はバクリタキセル、アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	アブラキサン点滴静注用100mg
成分・含量	1バイアル中 バクリタキセル 100mg
添加物(1バイアル中)	人血清アルブミン 800mg
性状	用時懸濁して用いる白色ないし黄色の凍結乾燥注射剤
pH ^{注1)}	6.0~7.5
浸透圧比 ^{注1)}	約1(生理食塩液に対する比)
備考	本剤の添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血漿(採血国：米国、採血方法：非献血)を原材料としている。

注1) 本剤を生理食塩液 20mLにて調製したとき。

【効能・効果】

乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはバクリタキセルとして、1日1回 260mg/m²(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

日本標準商品分類番号 87 424

	アブラキサン点滴静注用 100 mg
承認番号	●
薬価収載	200●年●月
販売開始	200●年●月

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。
 好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が1,500/mm³未満又は血小板数が100,000/mm³未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、好中球数が7日間以上にわたって500/mm³未満となった場合、血小板数が50,000/mm³未満となった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合は次回の投与量を減量すること。
 また、高度(Grade 3)な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復(Grade 1以下)するまで投与を延期し、次回の投与量を減量して投与すること。

<減量の目安>

減量段階	投与量
通常投与量	260mg/m ²
1段階減量	220mg/m ²
2段階減量	180mg/m ²

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
 - (2) 肝障害のある患者[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (3) 腎障害のある患者[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (5) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状を増悪させるおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 患者への説明及び人血清アルブミンについて
 - i) 【患者への説明】本剤の使用にあたっては、下記を患者に説明し、理解を得よう努めること。
 - ・ 疾病の治療における本剤の必要性
 - ・ 本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しているため、感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないこと
 - ii) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿でNATを実施し、10⁵ IU/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。人血清アルブミンの製造工程である、Cohn低温エタノール分画法及び60±0.5℃10~11時間の液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、除去・不活化効果を有することが確認されているが、本剤投与による感染

症発生の発現は否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

iii) 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 などのウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

iv) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)などが伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJDなどの伝播のリスクを完全には排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2) 骨髄抑制などの重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休業等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

(3) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状(しびれなど)があらわれた場合には減量、休業等の適切な処置を行うこと。使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと(「用法・用量」に関連する使用上の注意」の項参照)。

(4) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(5) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与中は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(6) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。

(7) 発熱が起こることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。

(8) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(9) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。

(10) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 及び CYP3A4 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)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Rows include 放射線照射, 抗悪性腫瘍剤, and シスプラチン.

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Rows include チン, ドキソルピシン, and ビタミンA, アゾール系抗真菌剤.

4. 副作用

<国内副作用の概要>

総症例12例における副作用の発現率は100.0%(12/12例)であり、主な副作用は白血球減少(83.3%)、好中球減少(83.3%)、末梢神経障害(83.3%)、脱毛(83.3%)、筋肉痛(75.0%)、リンパ球減少(66.7%)、関節痛(58.3%)、単球減少(50.0%)、発疹(50.0%)、赤血球減少(41.7%)、無力症(41.7%)、運動障害(41.7%)、貧血(33.3%)、ヘマトクリット減少(33.3%)、悪心(33.3%)、食欲不振(33.3%)であった。

<海外副作用の概要>

海外第III相試験の総症例229例における副作用の発現率は98.7%(226/229例)であり、主な副作用は脱毛(90.4%)、好中球減少(80.1%)、白血球減少(71.7%)、末梢神経障害(71.2%)、貧血(46.5%)、リンパ球減少(45.6%)、疲労(38.9%)、関節痛(31.9%)、悪心(29.3%)、筋肉痛(26.6%)、下痢(24.9%)であった。

(1) 重大な副作用注2)

- 1) 白血球減少などの骨髄抑制: 好中球減少(80.1%)、白血球減少(71.7%)、リンパ球減少(45.6%)、貧血[ヘモグロビン減少(46.5%)、ヘマトクリット値減少(0.4%)、赤血球減少*等]、血小板減少(11.9%)、汎血球減少*等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休業等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、発熱性好中球減少症等の感染症の併発が報告されている。
2) 末梢神経障害、麻痺: しびれなどの末梢神経障害(71.2%)、麻痺(0.4%)、片麻痺*、不全麻痺*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、減量、休業等適切な処置を行うこと。
3) 脳神経麻痺: 顔面神経麻痺、声帯麻痺等の脳神経麻痺(0.4%)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、減量、休業、中止等適切な処置を行うこと。
4) ショック、アナフィラキシー様症状: ショック*、アナフィラキシー様症状(1.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗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。
5) 間質性肺炎、肺線維症: 間質性肺炎*、肺線維症*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、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処

(案)

置を行うこと。

- 6) **急性呼吸窮迫症候群**：急性呼吸窮迫症候群^{**}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線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。
- 7) **心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫**：心筋梗塞^{**}、うっ血性心不全(0.4%)、心伝導障害(0.9%)、肺塞栓^{*}、血栓性静脈炎^{*}、脳卒中(0.4%)、肺水腫^{*}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 8) **難聴、耳鳴**：難聴^{*}、耳鳴(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 9) **消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍**：消化管壊死^{**}、消化管穿孔^{*}、消化管出血^{*}、消化管潰瘍^{*}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **重篤な腸炎**：出血性大腸炎^{**}、偽膜性大腸炎^{*}、虚血性大腸炎^{*}等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢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。
- 11) **腸管閉塞、腸管麻痺**：腸管閉塞^{*}、腸管麻痺^{*}(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 12) **肝機能障害、黄疸**：肝機能障害(0.9%)、黄疸(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 13) **脾炎**：脾炎^{**}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 14) **急性腎不全**：急性腎不全^{*}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)**：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 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。
- 16) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**：播種性血管内凝固症候群(DIC)^{**}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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 2) 頻度は海外第Ⅲ相試験に基づき記載した。

* 頻度不明：海外第Ⅲ相試験以外(海外製造販売後情報を含む)で認められた情報であり、頻度不明とした。

**他のパクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。

(2)その他の副作用^{注3)}

分類\頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	脱毛(症)	発疹	そう痒症、爪の異常、光線過敏症、顔面腫脹、蕁麻疹	手足症候群
神経系障害	感覚異常		嗜眠、めまい、頭痛、味覚異常、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害	
全身障害及び投与局所様態	無力症	倦怠感、発熱、浮腫	疼痛、胸痛、注射部位反応	
胃腸障害	悪心、下痢、口内炎	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、腹部膨満(感)、舌痛、口内乾燥	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	四肢痛、骨痛	背部痛、胸壁痛、筋力低下	
代謝及び		食欲不振	脱水(症)	

栄養障害			
臨床検査		γ-GTP 上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、体重減少、Al-P 上昇	クレアチニン上昇
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、鼻炎、鼻出血	
眼障害		視力異常、眼痛、眼乾燥	角膜炎、結膜炎、流涙
精神障害		不眠症、不安	
血管障害		高血圧、潮紅、低血圧	
腎及び尿路障害		尿失禁	
心臓障害		頻脈、不整脈	徐脈
耳及び迷路障害		耳痛	
生殖系及び乳房障害		乳房痛	

注 3) 事象及び頻度は海外第Ⅲ相試験に基づき記載し、海外第Ⅲ相試験以外(海外製造販売後情報を含む)の情報は、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で催奇形性作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が類薬にて報告されている。]

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

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、バイタルサイン等を十分に監視すること。

9. 適用上の注意

(1)調製時

- 1) 懸濁液の調製に当たっては、必ず生理食塩液を使用すること。また、本懸濁液は他の薬剤とは混注しないこと。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に本剤又は懸濁液が付着した場合は、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。
- 3) 懸濁液は調製後速やかに使用するか、又は箱に戻し、冷蔵庫(2~8℃)に遮光保存して8時間以内に使用すること。
- 4) 点滴バッグ中に入れた懸濁液は速やかに使用すること。
- 5) 使用前に懸濁液に未懸濁物、沈殿物が認められ、再懸濁させても沈殿物が認められた場合は使用しないこと。

(2)投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

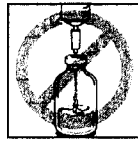
(3)投与時

- 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を出現した注射部位とは異なる部位にパクリタキセルを再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。
- 2) 本剤投与時には、インラインフィルターは使用しないこと。
- 3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

(案)

＜懸濁液調製方法＞

- 1)無菌的環境下にて、患者の体表面積にあわせ必要なバイアルを準備し、アルコールでゴム栓を拭う。
- 2)注射針を装着した注射筒を用い、1バイアル当たり生理食塩液 20mL を、1分以上の時間をかけ、バイアルの内壁伝いに静かにバイアルに注入する。このとき、生理食塩液を直接、凍結乾燥ケーキにかけないようにする(この操作は、気泡の発生を最小限にするために重要である)。
- 3)内容物が確実に濡れるよう5分間以上バイアルを静置する。
- 4)内容物が十分に濡れていることを確認した後、内容物がすべて均質な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、2分間以上にわたって、静かに円弧を描くように回したり、緩やかに上下に転倒を繰り返したりして混合する(気泡が立たないようにする)。



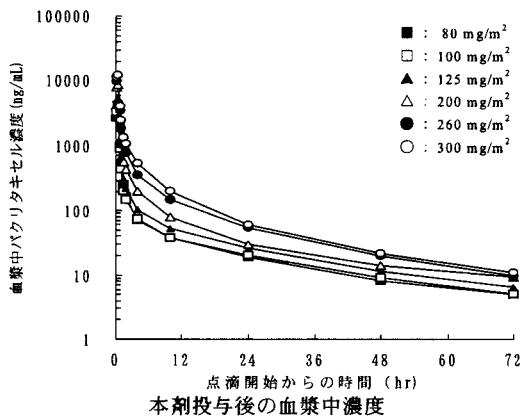
10.その他の注意

- (1)放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者にバクリタキセルを投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- (2)バクリタキセルと他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中動態¹⁾

日本人進行固形癌患者に本剤 80~300 mg/m² を 30 分間点滴静注したときの血漿中バクリタキセル濃度は多相性の消失を示し、AUC 及び C_{max} は 80~300 mg/m² まで用量依存的な増加を示した。消失半減期は 16.5~40.2 時間であった。



2.分布²⁾

(参考) ラットに本剤の³H標識体を投与した24時間後における組織内放射能濃度は、脳を除く各臓器・組織で高く、速やかに移行した。また、前立腺、肝臓、肺、精囊、膵臓、脾臓、消化管、腎臓で血液・血漿より高かった。120時間後における放射能が高かった組織は肝臓、肺、精巣及び卵巣であった。

3.代謝^{3),4)}

(参考)ヒトにおいては、バクリタキセルは主に CYP2C8 により 6 α -ヒドロキシバクリタキセルに代謝され、CYP3A4 により 3'-p-ヒドロキシバクリタキセルに代謝される。また、これら2種の代謝物はそれぞれ CYP3A4 及び CYP2C8 により更に 6 α , 3'-p-ジヒドロキシバクリタキセルに代謝されることが知られている。これらの代謝物は、外国人乳癌患者の尿中、糞中及び血漿中にも認められた。

4.排泄⁴⁾

外国人乳癌患者に本剤 260 mg/m² を 30 分間点滴静注したときの未変化体バクリタキセルの尿中排泄量の平均値は約 4%であり、これは腎外での消失が主な排泄経路であることを示している。代謝物である 6 α -ヒドロキシバクリタキセル

及び 3'-p-ヒドロキシバクリタキセルの尿中排泄率は総投与量の 1%以下であった。糞中には総投与量の約 20%が排泄された。

5.肝機能障害患者⁵⁾

AST 及びビリルビンに基づいて肝機能障害の程度を分類し、その障害の程度に応じ3用量(130mg/m²、200mg/m²、260mg/m²)を設定し、本剤の薬物動態について検討した。

肝機能障害の程度		投与量 (n)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (L/h/m ²)
AST	ビリルビン			
>ULN - <10×ULN	>ULN - ≤1.25×ULN	260mg/m ² (5)	11983±4335	23.8±7.5
	1.26 - 2.0×ULN	200mg/m ² (4)	8660±2891	24.9±7.0
	2.01 - 5.0×ULN	130mg/m ² (5)	7146±1326	18.7±3.1

ULN: 基準値上限。AUC_{inf}及び CL は平均±標準偏差を示した。AST>10×ULN あるいはビリルビン>5.0×ULN の肝機能障害患者については検討されていない。

【臨床成績】

海外臨床試験成績⁶⁾

海外で実施した本剤と他のバクリタキセル製剤との第 III 相試験の臨床試験成績は以下のとおりである。

	本剤(260mg/m ²) (30分点滴静注, 3週ごと投与)	他のバクリタキセル製剤 (175mg/m ²) (3時間点滴静注, 3週ごと投与)
症例数(例)	229	225
奏効例(例)	55	25
標的病変奏効率(%)	24.0	11.1
95%信頼区間(%)	18.48~29.55	7.00~15.22

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果⁷⁾

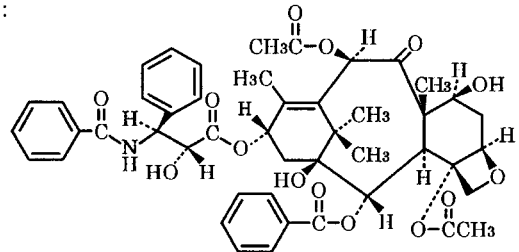
ヌードマウス可移植性ヒト乳癌(MX-1)の皮下移植腫瘍に対して、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

2.作用機序^{8),9)}

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: バクリタキセル(Paclitaxel)

化学名: (-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate

分子式: C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量: 853.91

【取扱い上の注意】

1.記録の保存

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

2.包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

【承認条件】

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

(案)

性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【包装】

アブラキサン 点滴静注用 100mg：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 山谷英利：社内資料「臨床第1相試験における ABI-007 投与後の薬物動態データを用いた用量比例性の解析」(2008)
- 2) Sparreboom et al. :Clin Cancer Res., **11**(11), 4136(2005)
- 3) Rochat B. :Clin Pharmacokinet., **44**(4), 349(2005)
- 4) Barnett :社内資料(2004)

- 5) Iglesias :社内資料(2009)
- 6) 臨床第III相試験, 社内資料(2009)
- 7) Neil Desai, et al. :Clin Cancer Res., **12**(4), 1317(2006)
- 8) Schiff PB, et al. :Nature, **277**, 665(1979)
- 9) Schiff PB, et al. :Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **77**, 1561(1980)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

製造販売元



大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

提携先



®登録商標

YM10A01

(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	アフィニトール錠 5mg
2	一 般 名	エベロリムス
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中, エベロリムス 5mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはエベロリムスとして1日1回 10 mg を空腹時に経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
7	備 考	本剤は mTOR 阻害剤である。



日本標準承認分類番号

874291

貯法：

室温保存

光及び湿気を避けるため、

PTP包装のまま保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に

使用すること

抗悪性腫瘍剤

(mTOR阻害剤)

劇薬、処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

アフィニトール錠[®]5mgAfinitor[®] Tablets 5mg

エベロリムス錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2009年3月

 NOVARTIS

【警告】

- 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 臨床試験において、本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照）
- 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「(1) 重大な副作用」の項参照）




(赤字・赤枠)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(赤枠)

【組成・性状】

品名	アフィニトール錠 5mg		
成分・含量	1錠中エベロリムス 5mg		
添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスボイドン、ステアリン酸マグネシウム、ジブチルヒドロキシトルエン		
性状	白色～微黄白色の素錠		
外形			
識別コード	NVR 5		

大きさ (約)	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g
---------	---

【効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 高脂肪食及び低脂肪食の食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、空腹時に投与すること。（【薬物動態】の項参照）
- 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード ^(注1) (症状)	投与の可否等
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続
グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、1日1回5mgの投与とする。
グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ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、1日1回5mgで投与再開可能とする。
グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止

注1)： NCI-CTCAE v.3.0

- 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスB) のある患者では、減量を考慮すること。（「2. 慎重投与」、「【薬物動態】」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (3) 中等度（Child-Pugh分類クラスB）又は重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。なお、Child-Pugh分類クラスC患者における使用経験はない。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）
- (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (5) 肝炎ウイルス、結核等の既感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照）

1) 投与開始前

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

2) 投与開始後

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。また、本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って感染の有無を確認すること。感染症に罹患している場合には、本剤投与前に適切な処置しておくこと。本剤投与中には感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

- (3) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。

- (4) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、血小板減少及び好中球減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

- (5) 血清クレアチニンの増加があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血中尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン等の腎機能検査を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白（PgP）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgPに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

CYP3A4又はPgP阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgPに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。

(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
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

（赤枠）

(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
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ポリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考え

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等	者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	られる。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、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の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4 等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

4. 副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与274例中、副作用は244例

(89.1%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)116例(42.3%)、発疹77例(28.1%)、貧血69例(25.2%)、疲労63例(23.0%)、無力症61例(22.3%)、下痢58例(21.2%)、食欲不振51例(18.6%)、悪心50例(18.2%)、高コレステロール血症49例(17.9%)、粘膜の炎症47例(17.2%)、嘔吐41例(15.0%)、高トリグリセリド血症40例(14.6%)、咳嗽37例(13.5%)、感染症36例(13.1%)、末梢性浮腫36例(13.1%)、皮膚乾燥33例(12.0%)、鼻出血33例(12.0%)、そう痒症32例(11.7%)、呼吸困難28例(10.2%)等であった。(承認時までの集計)

進行性胃癌(国内未承認)患者を対象とした第II相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例

(98.1%)にみられた。主な副作用は、口内炎38例(71.7%)、食欲不振25例(47.2%)、発疹23例(43.4%)、疲労22例(41.5%)、悪心13例(24.5%)、そう痒症10例(18.9%)、味覚異常9例(17.0%)、血小板減少症8

例(15.1%)、下痢8例(15.1%)、肺臓炎8例(15.1%)、発熱6例(11.3%)等であった。(承認時までの集計)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」については、転移性腎細胞癌患者を対象とした第III相国際共同臨床試験の集計に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患 (11.7%)** : 間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む)があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(用法及び用量に関連する使用上の注意>、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **感染症 (13.1%)** : 細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症(肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等)や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。^{注2)} これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) **高血糖 (7.7%)、糖尿病の発症又は増悪 (1.5%)** : 高血糖の発現、糖尿病の発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 4) **ヘモグロビン減少 (1.1%)、リンパ球減少 (6.6%)、血小板減少 (6.2%)、好中球減少 (1.1%)** : ヘモグロビン減少、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **口内炎 (42.3%)** : 口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **アナフィラキシー様症状 (頻度不明^{注3)})** : アナフィラキシー様症状(呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **悪性腫瘍(二次発癌)^{注4)} (頻度不明)** : 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)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) **進行性多巣性白質脳症 (PML)^{注4)} (頻度不明)** : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の

状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **BKウイルス腎症^{注4)}**（頻度不明）：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。

10) **血栓性微小血管障害^{注4)}**（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害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。

11) **肺胞蛋白症^{注4)}**（頻度不明）：肺胞蛋白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するなど適切な処置を行うこと。

12) **心嚢液貯留^{注4)}**（頻度不明）：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 転移性腎細胞癌患者を対象とした臨床試験以外からの報告

注3) 転移性腎細胞癌患者を対象とした臨床試験以外からの報告を含む

注4) 本剤と同一成分の薬剤（サーティカン錠）を移植における拒絶反応の抑制に使用した場合にあらわれることがある副作用であるが、本剤を投与する場合にも同様の副作用が発現するおそれがある

(2) その他の副作用

	5%以上	1%~5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症	—	—
代謝及び栄養障害	食欲不振、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	低リン酸血症、脱水	—
精神障害	—	不眠症	—
神経系障害	味覚異常、頭痛	—	味覚消失
眼障害	—	眼瞼浮腫	—
心臓障害	—	—	うっ血性心不全
血管障害	—	高血圧	—
呼吸器障害	咳嗽、鼻出血、呼吸困難	喀血	—
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、口内乾燥	腹痛、消化不良、嚥下障害	—
肝胆道系障害	—	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	—
皮膚障害	発疹、皮膚乾燥、そう痒症	手足症候群、紅斑	—
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加	昼間頻尿	—

	5%以上	1%~5%未満	1%未満
全身障害	疲労、無力症、粘膜の炎症、末梢性浮腫、発熱	胸痛	創傷治癒不良
臨床検査	体重減少	—	—
その他	—	—	出血（網膜出血、メレナ、血尿、臍出血等） ^{注5)}

注5) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

5. 高齢者への投与

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

妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において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

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

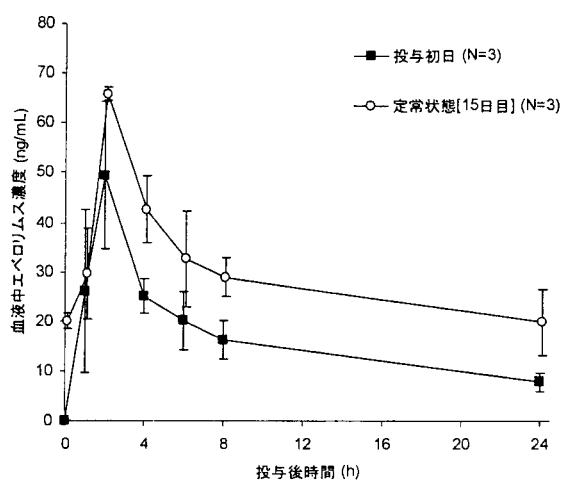
ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巢の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1~2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるC_{max}及びAUC_tは用量に比例して増加し

た。初回投与及び定常状態のAUC₀₋₂₄比から計算した累積率は1.6~2.6であった。¹⁾



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血液中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5~10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

		投与量		
薬物動態パラメータ		2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)
投与初日	T _{max} (h)	1.98 (0.98~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
	C _{max} (ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態 (Day 15)	T _{max} (h)	1.92 (1.00~1.98)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
	C _{max} (ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113

T_{max}は中央値(最小値~最大値)、他は平均値±標準差

2. 食事の影響

健康被験者に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのT_{max}は、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、C_{max}は54%低下し、AUC_{0-inf}は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、T_{max}は空腹時に比べて1時間遅延し、C_{max}は42%低下、AUC_{0-inf}は32%低下した。T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。²⁾

(外国人のデータ)

3. 分布

本剤の血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した(*in vitro*のデータ)。³⁾本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機

能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。⁴⁾

(外国人のデータ)

4. 代謝

本剤は主としてCYP3A4によって代謝される(*in vitro*のデータ)。⁵⁾腎移植(国内未承認)患者に¹⁴C標識した本剤を単回経口投与したとき、本剤は主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体、及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。⁶⁾

(外国人のデータ)

5. 排泄

腎移植(国内未承認)患者に¹⁴C標識した本剤を単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。⁶⁾

(外国人のデータ)

6. 肝機能障害

中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスB)を有する被験者に本剤2mgを単回経口投与したときのAUC_{0-inf}は、健康被験者よりも約2倍高値であった。なお、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスC)の影響は評価していない。⁴⁾

(外国人のデータ)

7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス(25~178mL/min)は本剤の見かけの全身クリアランス(CL/F)に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。⁷⁾

(外国人のデータ)

8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢(27~85歳)は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。⁷⁾

(外国人のデータ)

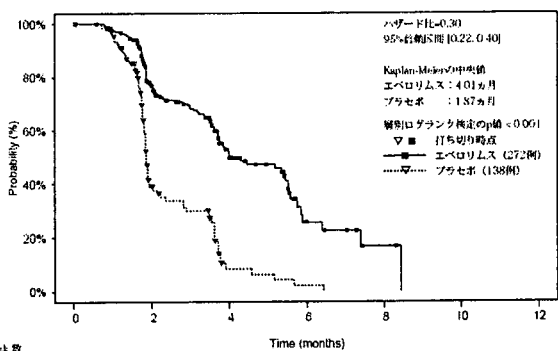
【臨床成績】

転移性腎細胞癌患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験)^{8),9)}

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgの連日経口投与を行った。

合計410例(組織分類は淡明細胞癌が95.9%)がエベロリムス群(272例)又はプラセボ群(138例)に無作為割付けされた。主要評価項目である無増悪生存期間(PFS;中央値)は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた(ハザード比0.30、95%信頼区間0.22~0.40;MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定p<0.001)。

(第2回中間解析時のデータ:2007年10月カットオフ)



独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、本剤はヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。^{10,11}また、*in vivo*試験において、本剤はヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス^{12~21}、同系腫瘍移植マウス²²及び同系腫瘍移植ラット^{23,24}において、腫瘍増殖を抑制した。

2. 血管新生阻害作用

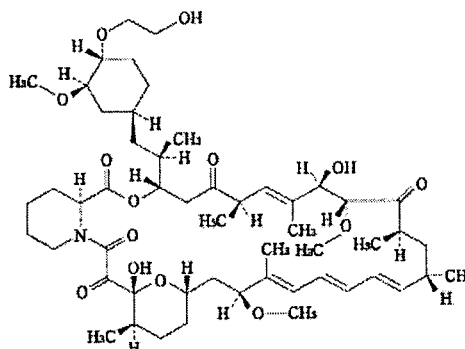
*In vitro*試験において、本剤は血管内皮増殖因子(VEGF)及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。²⁵また、本剤は腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。²⁶*In vivo*試験において、本剤はマウスに皮下移植したVEGF含有チャンバー内の血管新生を阻害した。²⁷B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、本剤は移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。²²

3. 作用機序

本剤は、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。²⁸本剤とFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。本剤を投与された担癌マウス²⁹及び担癌ラット³⁰の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、本剤を投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。³¹

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： エベロリムス (Everolimus)

化学名： (1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式： C₅₃H₈₃NO₁₄

分子量： 958.22

性状： 白色～淡黄色の粉末で、エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によるみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

アフィニートール錠5mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn J Clin Oncol, 2009
- 2) 社内資料：食事の影響 (2120試験)
- 3) 社内資料： [³H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 4) Kovarik, J.M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70 (5), 425, 2001
- 5) 社内資料： *In vitro*代謝
- 6) 社内資料：維持期腎移植患者における [¹⁴C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 7) 社内資料：母集団薬物動態解析

- 8) 社内資料：国際共同臨床試験の結果（2240試験）
- 9) Motzer, R.J.et al. : Lancet 372(9637),449,2008
- 10) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用
- 11) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用
- 12) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵臓癌細胞株）
- 13) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB31細胞株）
- 14) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（大腸癌HCT116細胞株）
- 15) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌A549細胞株）
- 16) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H596細胞株）
- 17) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H520細胞株）
- 18) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB-8511細胞株）
- 19) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腫瘍組織）
- 20) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腎細胞癌組織）
- 21) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（腎癌Caki-1細胞株）
- 22) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（メラノーマB16/BL6細胞株）
- 23) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵臓癌CA20948細胞株）
- 24) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株）
- 25) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用
- 26) 社内資料：エベロリムスとVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬の併用による腫瘍増殖抑制作用
- 27) 社内資料：*In vivo* 血管新生阻害作用
- 28) 社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能
- 29) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子へ影響
- 30) 社内資料：腫瘍及び皮膚のp70S6キナーゼ阻害作用
- 31) 社内資料：末梢血単核球のp70S6キナーゼ阻害作用

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

※連絡先ロゴ

毒劇薬、生物由来製品の指定に関する議題について

No.19	医薬品スピリーバ2.5 μgレスピマット60吸入の毒薬又は劇薬の指定の要否について
概要	<p>今般、吸入用液剤の新規承認に伴い、既承認製剤(粉末吸入剤)と同様に、「劇薬」の指定を除外するもの</p> <p>※本品目の承認については、11月27日に開催された医薬品第一部会にて報告済み 販売名(一般名):スピリーバ2.5 μgレスピマット60吸入(チオトロピウム臭化物水和物) 効能・効果:慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 申請者名:日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</p>
No.20	医薬品エポエチナルファBS注750シリンジ「JCR」、同BS注1500シリンジ「JCR」及び同BS注3000シリンジ「JCR」並びに同BS注750「JCR」、同BS注1500「JCR」及び同BS注3000「JCR」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
概要	<p>本剤は、エポエチナルファ(遺伝子組換え)製剤のバイオ後続品として新規承認されるもの。先行バイオ医薬品であるエポエチナルファ(遺伝子組換え)製剤と同様に、「劇薬」及び「生物由来製品」として指定するもの。</p> <p>※本品目の承認については、11月27日に開催された医薬品第一部会にて報告済み 販売名(一般名):エポエチナルファBS注750シリンジ「JCR」、同BS注1500シリンジ「JCR」、同BS注3000シリンジ「JCR」、同BS注750「JCR」、同BS注1500「JCR」、同BS注3000「JCR」 (エポエチン カップ(遺伝子組換え)[エポエチナルファ後続1]) 効能・効果:1. 透析施行中の腎性貧血 2. 未熟児貧血 申請者名:日本ケミカルリサーチ株式会社</p>

希少疾病用医薬品の指定に関する議題について

	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
No.21	ベンダムスチン塩酸塩 (新有効成分)	<p>再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫</p> <p>※上記の2疾患は、悪性リンパ腫のうちB細胞性非ホジキンリンパ腫に含まれる、予後不良の疾患である。推定患者数は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫が約7800人、マントル細胞リンパ腫が約1200人。本剤は、DNAアルキル化作用をもち、リツキシマブ等の既存治療適用後に再発または既存治療抵抗性の2疾患患者に対して、既存の治療薬に係る試験結果と比較して高い割合で有効性を示した。本剤は、1971年に東独で承認(2005年に独として再度評価を行い承認)、米国で2008年に承認され、米独の2カ国で承認されている。</p>	シンバイオ製薬株式会社	H21.10.28

**医薬品ジクロフェナクナトリウムテープ15mg「ユートク」他5品目の
毒薬又は劇薬の指定の要否について**

1. 現行の規定について

ジクロフェナク(2-(2・6-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸)については、平成16年4月23日厚生労働省令96号をもって一部改正された薬事法施行規則において、その化合物及びその製剤が劇薬に指定されている。なお、平成18年7月26日厚生労働省令第142号をもってただし書きにおいて除外規定を設けており、「(1) 2-(2・6-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸 0.1%以下を含有する点眼剤、(2) 2-(2・6-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸 1%以下を含有する塗布剤及び貼付剤」は劇薬から除外されている。

2. 劇薬への該当性について

ジクロフェナクナトリウムテープ15mg他2品目は、ジクロフェナク1.9%(14mg)を含有する貼付剤であり、除外規定に該当しないため現在の規定では劇薬に該当する。しかしながら、劇薬の指定から除外されている先発薬(「ボルタレンテープ 15mg」:ジクロフェナク0.9%(14mg)を含有する貼付剤)と本剤との間に生物学的同等性が確認されていることより、劇薬の指定から除外することが妥当であると考える。

ジクロフェナクナトリウムテープ30mg他2品目についても同様であり、劇薬の指定から除外されている先発薬(「ボルタレンテープ 30mg」:ジクロフェナク1.9%(28mg)を含有する貼付剤)と本剤の間に生物学的同等性が確認されている。

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 有機薬品及び製剤 第36の19
(旧)	三十六の十九 二-(二・六-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸(別名 ジクロフェナク)、その塩類及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。 (1) 二-(二・六-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸0.1%以下を含有する点眼剤 (2) 二-(二・六-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸1%以下を含有する塗布剤及び貼付剤
(新)	三十六の十九 二-(二・六-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸(別名 ジクロフェナク)、その塩類及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。 (1) 二-(二・六-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸0.1%以下を含有する点眼剤 (2) 二-(二・六-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸1%以下を含有する塗布剤 (3) 二-(二・六-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸1.9%以下を含有する貼付剤

(新聞発表用)

ニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸 (別名ロキソプロフェン) として 22.05%以下を含有する内用剤の劇薬の要否について

1. 現行の規定について

ロキソプロフェン (ニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸) については、昭和61年3月1日厚生労働省令第5号をもって一部改正された薬事法施行規則において、その原体及び製剤が劇薬に指定されている。なお、平成18年1月23日厚生労働省令第5号のただし書きにおいて除外規定を設けており、「ただし、一枚中にニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸百 mg 以下を含有する貼付剤を除く」は、劇薬から除外されている。

2. 劇薬への該当性について

ロキソニン錠(ロキソプロフェンとして55.12mg含有)で実施した単回経口投与毒性試験では、劇薬指定基準に照らし劇薬相当ではなかった。また、ロキソプロフェンを含む細粒剤及び液剤は、錠剤よりもさらに製剤中の原体濃度が低く(それぞれ9.18%及び0.55%)、承認の際にロキソニン錠との生物学的同等性が認められていることを勘案すると、ロキソプロフェンを含む錠剤、細粒剤及び液剤について劇薬の指定から除外することは妥当であると考えられる。

3. 薬事法施行規則の改正案

改正案を以下の新旧対照表に示す。

	薬事法施行規則 別表第三 劇薬 有機薬品及びその製剤 第71の3
(旧)	ニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸(別名ロキソプロフェン)、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一枚中にニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸百 mg 以下を含有する貼付剤を除く。
(新)	ニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸(別名ロキソプロフェン)、その塩類及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。 (1) 一枚中ニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸百 mg 以下を含有するもの貼付剤 (2) 一錠中ニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸として五五・一二mg 以下を含有するもの (3) ニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸として九・一八%以下を含有する細粒剤 (4) ニ- [パラ- (ニ-オキシシクロペンチルメチル) フェニル] プロピオン酸として〇・五五%以下を含有する内用液剤

(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	エスタック鼻炎24 エスタック鼻炎錠24
2	一 般 名	エピナスチン塩酸塩
3	申 請 者 名	エスエス製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1日量 1錠中 エピナスチン塩酸塩 10mg
5	用 法 ・ 用 量	成人（15歳以上）1回1錠を1日1回就寝前に服用する。
6	効 能 ・ 効 果	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
7	備 考	取扱い区分：新一般用成分医薬品 添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、新一般用成分としてエピナスチン塩酸塩を配合したアレルギー用薬である。

この説明書は、本剤とともに保管し、
服用の際には、必ずお読みください。

エピナスチン塩酸塩製剤

アレルギー用薬

第1類医薬品

エスタック鼻炎24

エスタック鼻炎24は、エピナスチン塩酸塩を配合した製剤で、1日1回の服用ですぐれた効果をあらわします。

⚠ 【 使用上の注意 】

⊗ してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

1. 次の人は服用しないこと

- (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。^{*}
- (3) 15歳未満の小児。
- (4) 次の診断を受けた人。
肝臓病

2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと

他のアレルギー用薬（皮ふ疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬）

3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないこと

（眠気があらわれることがある。）

4. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けること

5. 服用時は飲酒しないこと

^{*}本剤と同じ成分を含む医療用医薬品の添付文書では、妊婦への注意が次のようになっています。

「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。」

本剤を誤って妊娠中に服用しても過度に心配する必要はありません。



相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談すること

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 高齢者。
- (3) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (4) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること

(1) 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤, はれ, かゆみ
消化器	悪心・嘔吐, 口内炎, 胃部不快感, 腹痛, 胃重感, 胃もたれ感, 腹部膨満感, 食欲不振
精神神経系	めまい, 不眠, 頭痛, 頭がボーッとする, しびれ感
その他	むくみ, 排尿困難, 頻尿, 血尿, 蛋白尿, ほてり, 胸痛, 動悸, 痰がからむ, 息苦しい, 倦怠感, 鼻づまり, 月経異常, 苦味を感じる, 味覚が弱くなる

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けること。

症状の名称	症 状
肝機能障害	全身のだるさ, 黄疸 (皮ふや白目が黄色くなる) 等があらわれる。
血小板減少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより, 鼻血, 歯ぐきからの出血, 青あざ等の出血症状があらわれる。

(2) 1週間位服用しても症状がよくなる場合

3. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること

口のかわき, 便秘, 下痢, 眠気

4. 症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談すること

【 効能・効果 】

花粉, ハウスダスト (室内塵) などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：
くしゃみ, 鼻みず, 鼻づまり

【用法・用量】

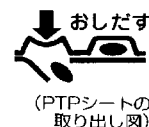
次の1回量を1日1回就寝前に服用する。

年齢	成人（15歳以上）	15歳未満
1回量	1錠	服用しないこと

<用法・用量に関連する注意>

- (1)用法・用量を厳守すること。
- (2)花粉など季節性のアレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの服用が効果的です。
- (3)錠剤の取り出し方。

右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。（誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながります。）



【成分】 1錠中

エピナスチン塩酸塩 10mg

添加物として、無水ケイ酸、ポビドン、ステアリン酸Mg、乳糖、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、マクロゴール、タルク、酸化チタン、シリコーン樹脂を含有します。

【保管及び取扱い上の注意】

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管すること。
- (2)小児の手の届かない所に保管すること。
- (3)他の容器に入れかえないこと。（誤用の原因になったり品質が変わることがある。）
- (4)使用期限をすぎたものは服用しないこと。

【お問い合わせ先】

お買い求めのお店、又はお客様相談室にお問い合わせください。
エスエス製薬株式会社 お客様相談室
フリーダイヤル 0120-028-193
受付時間：9時から17時30分まで（土、日、祝日を除く）

製造販売元

エスエス製薬株式会社

〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町2-12-4

(新聞発表用)

1	販売名	ロキソニンS ロキソ リファインS
2	一般名	ロキソプロフェンナトリウム水和物
3	申請者名	第一三共ヘルスケア株式会社
4	成分・含量	1日最大量750mg(3錠)中 ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3mg (無水物として 180mg)
5	用法・用量	成人(15歳以上)症状があらわれた時、1回1錠を、なるべく空腹時を さけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状があらわれた 場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。
6	効能・効果	○頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・ 筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・ 外傷痛の鎮痛 ○悪寒・発熱時の解熱
7	備考	本剤は、非ステロイド性鎮痛消炎剤(NSAIDs)であるロキソプロフ ェンナトリウム水和物を一般用医薬品の有効成分として初めて含有す る新一般用医薬品である。 取扱い区分：新一般用有効成分含有医薬品 ・添付文書(案)を別紙として添付 ・毒薬・劇薬には該当しない(予定)

添付文書(案)

使用前にこの説明文書を必ずお読み下さい。
また、必要などきに読めるよう大切に保管して下さい。

解熱鎮痛薬
第1類医薬品

ロキソニンS

特 徴

- ・
- ・
- ・

使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないで下さい

- (1)本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2)本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。
- (3)15歳未満の小児。
- (4)医療機関で次の治療を受けている人。
胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、心臓病
- (5)医師から赤血球数が少ない(貧血)、血小板数が少ない(血が止まりにくい、血が出やすい)、白血球数が少ない等の血液異常(血液の病気)を指摘されている人。
- (6)出産予定日12週以内の妊婦。

2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないで下さい

他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬

3. 服用時は飲酒しないで下さい

4. 長期連用しないで下さい

相談すること

1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい

- (1)医師又は歯科医師の治療を受けている人。
- (2)妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3)授乳中の人。
- (4)高齢者。
- (5)本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (6)薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7)次の診断を受けた人。
気管支ぜんそく、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病
- (8)次の病気にかかったことがある人。
胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、血液の病気

2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい

- (1)本剤のような非ステロイド性消炎・鎮痛剤(NSAID)を服用後、過度の体温低下、虚脱(力がでない)、四肢冷却(手足が冷たい)などの症状があらわれることがあります。その場合には、直ちに服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい。
- (2)服用後、消化性潰瘍、むくみがあらわれた場合には、直ちに服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい。また、まれに消化管出血(血を吐く、悪心・嘔吐、腹痛、黒いタール状の便、血便等があらわれる。)、消化管穿孔(消化管に穴があくこと。悪心・嘔吐、激しい腹痛等があらわれる。)の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けて下さい。
- (3)服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、腹部膨満、胸やけ、口内炎、消化不良
循環器	血圧上昇、動悸
精神神経系	眠気、しびれ、めまい、頭痛
その他	胸痛、倦怠感、顔面のほてり、発熱、貧血、血尿

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けて下さい。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。
血液障害	のどの痛み、発熱、全身のだるさ、顔やまぶたのうらが白っぽくなる、出血しやすくなる(歯茎の出血、鼻血等)、青あざができる(押しでも色が消えない)等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる。
腎機能障害	尿量が減り、全身のむくみやびこれらに伴って息苦しさ、だるさ、悪心・嘔吐、血尿・蛋白尿等があらわれる。
うっ血性心不全	全身のだるさ、動悸、息切れ、胸部の不快感、胸が痛む、めまい、失神等があらわれる。
間質性肺炎	空せき(たんを伴わないせき)を伴い、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれる。(これらの症状は、かぜの諸症状と区別が難しいこともあり、空せき、発熱等の症状が悪化した場合にも、服用を中止するとともに、医師の診療をうけること。)
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮ふや白目が黄色くなる)等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、悪心・嘔吐等の症状があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている。)
ぜんそく	

(4)1～2回服用しても症状がよくならない場合(他の疾患の可能性も考えられる)

3. 次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい

口のかわき、便秘、下痢

効能・効果

- 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛
- 悪寒・発熱時の解熱

用法・用量

症状があらわれた時、次の量を、なるべく空腹時をさけて水又はお湯で服用して下さい。

年齢	1回量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1錠	2回まで ただし、再度症状があらわれた場合には 3回目を服用できる。 (服用間隔は4時間以上おいて下さい)
15歳未満		服用しないで下さい

<用法・用量に関連する注意>

1. 用法・用量を厳守して下さい。
2. 錠剤の取り出し方
図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押し、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用して下さい。
(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



成分・分量

本剤は、1錠中に次の成分を含有します。

成分	含有量
ロキソプロフェンナトリウム水和物	68.1mg (無水物として60mg)

添加物:ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、乳糖水和物、三酸化鉄

保管および取扱い上の注意

1. 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管して下さい。
2. 小児の手の届かない所に保管して下さい。
3. 他の容器に入れ替えないで下さい。(誤用の原因になったり品質が変わります。)
4. 外箱に記載の使用期限を過ぎた製品は服用しないで下さい。

本品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店、又は下記にお願い致します。

第一三共ヘルスケア株式会社 お客様相談室

〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1-8

電話 03(6667)3232

受付時間 9:00～17:00(土、日、祝日を除く)

ホームページ <http://www.daiichisankyo-hc.co.jp/>

製造販売元

第一三共ヘルスケア株式会社

東京都中央区日本橋小網町1-8