

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔一般配布用資料〕

- 1 医薬品エンブレル皮下注用25mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 2 医薬品アズマネックスツイストヘラー100 μ g60吸入及び同200 μ g60吸入の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 3 医薬品グロウジェクト注射用1.33mg、同注射用8mg及び同BC注射用8mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 4 医薬品カデュエット配合錠1番、同配合錠2番、同配合錠3番及び同配合錠4番の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 5 医薬品プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mg及び同カプセル5mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 6 医薬品アボルブカプセル0.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 7 医薬品ルミガン点眼液0.03%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 8 医薬品レメロン錠15mg及びリフレックス錠15mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 9 医薬品レミケード点滴静注用100の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 10 医薬品ラジレス錠150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 11 医薬品ゴナールエフ皮下注用75、同皮下注ペン300、同皮下注ペン450及び同皮下注ペン900の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 12 生物学的製剤基準の一部改正等について
- 13 希少疾病用医薬品の指定について(レボドパ、カルビドパ及びカルムスチン脳内留置用製剤)
- 14 第十五改正日本薬局方第二追補について
- 15 細胞・組織を利用した医療機器の品質及び安全性の確認について
- 16 医薬品アラセナS、コールドシール、コールドソアの製造販売承認の可否について
- 17 医薬部外品クリーム TXの製造販売承認の可否について
- 18 医薬部外品ミサイルジェルD(殺虫剤)の製造販売承認の可否について
- 19 化粧品基準の一部改正について

(報道発表用)

| | | |
|---|---------|---|
| 1 | 販 売 名 | エンブレル皮下注用25mg |
| 2 | 一 般 名 | エタネルセプト (遺伝子組換え) |
| 3 | 申 請 者 名 | ワイス株式会社 |
| 4 | 成分・分量 | 1バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として25mgを含有 |
| 5 | 用法・用量 | <u>関節リウマチ</u> 本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として10~25mgを1日1回、週に2回、皮下注射する。 <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> 本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として0.2~0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。(小児の1回投与量は成人の標準用量(1回25mg)を上限とすること) (下線部は今回追加) |
| 6 | 効能・効果 | 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</u> (下線部は今回追加) |
| 7 | 備 考 | 本剤は、完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤であり、今回多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎について申請したものである。 |

完全ヒト型可溶性TNF α / LT α レセプター製剤

日本標準商品分類番号

873999

貯法:凍結を避け、2~8℃で保存
 使用期限:表示の使用期限内に使用すること。(表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

生物由来製品 劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品 (注1)

エンブレル®皮下注用25mg

ENBREL® 25mg for S.C. Injection

エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21700AMY00005 |
| 薬価収載 | 2005年3月 |
| 販売開始 | 2005年3月 |

【警告】*

- 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。
 また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
- * (2) 結核
 播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
 また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
 ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。
- (1) 関節リウマチ
 本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
- (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
 本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者[敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照]
- 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照]

【組成・性状】**

| | |
|--------------------------|--|
| 販売名 | エンブレル皮下注用25mg |
| 成分・含量 (1バイアル中) | エタネルセプト(遺伝子組換え) 25mg |
| 添加物 (1バイアル中) | D-マンニトール 40mg 精製白糖 10mg トロメタモール 1.2mg 塩酸 適量 |
| 色・性状 | 白色の塊(凍結乾燥製剤) |
| pH | 7.1~7.7 [25mg/mL 日局注射用水] |
| 浸透圧比 (生理食塩液に 対する比) | 約1 [25mg/mL 日局注射用水] |

【効能・効果】

関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。

全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立されていないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。

【用法・用量】

関節リウマチ

本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、成人にはエタネルセプト(遺伝子組換え)として10~25mgを1日1回、週に2回、皮下注射する。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、小児にはエタネルセプト(遺伝子組換え)として0.2~0.4 mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。(小児の1回投与量は成人の標準用量(1回25mg)を上限とすること)

(注1) 処方せん医薬品:注意一医師等の処方せんにより使用すること

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2. 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。

【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
 - (4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〕〔「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕
 - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- ** (7) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕〔「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- * (2) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- (3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。〔「副作用」の「その他の副作用」の項参照〕
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の中枢神経系の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患を有する患者へは本剤を投与しないこと。また、脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価を含めて慎重に危険性と有益性を評

価した上で本剤投与の適切性を判断すること。

- (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕
また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (8) 臨床試験及びその後 5 年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。〔「その他の注意」の項参照〕
- (10) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

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 |
|-------------|--|-----------|
| サラゾスルファピリジン | サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。 | 機序は不明である。 |

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。

関節リウマチ

〈国内臨床試験成績〉

国内の臨床試験において、安全性評価対象 145 例中 134 例 (92.4%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注2) 99 例 (68.3%)、注射部位反応^(注3) 65 例 (44.8%)、発疹^(注4) 56 例 (38.6%)、めまい 14 例 (9.7%)、そう痒症 14 例 (9.7%) 等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇 9 例 (6.2%)、血中コレステロール増加 7 例 (4.8%) 等であった。

(注2) 鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎、結膜炎、胃腸炎、足部白癬、帯状疱疹、敗血症、扁桃炎、膀胱炎等

(注3) 注射部位の紅斑、出血、皮膚炎等

(注4) 湿疹、皮膚炎、紅斑等の累計

〈海外臨床試験成績における有害事象^(注5)〉

海外（米国）の第Ⅲ相二重盲比較試験において、安全性評価対象 154 例中、感染症 88 例 (57.1%)、注射部位反応 71 例 (46.1%)、その他 118 例 (76.6%) の有害事象が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応 70 例 (45.5%)、頭痛 8 例 (5.2%)、発疹 5 例 (3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各 4 例 (2.6%) 等であった。

(注5) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

若年性特発性関節炎

〈国内臨床試験成績〉

国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 35 例中 35 例 (100%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注6) 34 例 (97.1%)、注射部位反応^(注7) 27 例 (77.1%)、

発疹^(注6) 18例(51.4%)、頭痛 17例(48.6%)、腹痛 13例(37.1%)等であった。また、臨床検査値異常変動は、白血球増加 8例(22.9%)、ヘモグロビン減少 6例(17.1%)等であった。

(注6) 鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、膿瘍、咽頭炎、麦粒腫、扁桃炎等

(注7) 注射部位反応、注射部位出血

(注8) 湿疹、皮膚炎、紅斑等の累計

(海外臨床試験成績)

海外(米国)の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 69例中 60例(87.0%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注9) 47例(68.1%)、注射部位反応 26例(37.7%)、頭痛 11例(15.9%)、鼻炎 9例(13.0%)、嘔吐 6例(8.7%)等であった。

(注9) 上気道感染、咽頭炎、胃腸炎、耳炎、インフルエンザ症候群、皮膚感染、副鼻腔炎、感染性結膜炎等

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症(1%未満)、肺炎(ニューモシスティス・カリニ肺炎を含む)(1~5%未満)、真菌感染症等の日和見感染症(5%以上)
このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- 2) 結核(頻度不明^(注10))
本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重篤なアレルギー反応(頻度不明^(注10))
血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 重篤な血液障害(頻度不明^(注10))
再生不良性貧血及び汎血球減少(致命的な転帰に至った例を含む)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状(発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等)があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。
- 5) 脱髄疾患(頻度不明^(注10))
多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の脱髄疾患があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(1~5%未満)
間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス・カリニ肺炎との鑑別診断(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。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。
- 7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明^(注10))
抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- *8) 肝機能障害(頻度不明^(注10))
AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *9) 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)、多形紅斑(いずれも頻度不明^(注10))
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)、多形紅斑があらわれることがあるので、

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

- *10) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明^(注10))
抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管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。
- *11) 急性腎不全、ネフローゼ症候群(いずれも頻度不明^(注10))
急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- **12) 心不全(頻度不明^(注10))
心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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)。

| 頻度種類 | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^(注10) |
|-------|---|--|---------------------------------|-------------------------------------|
| 呼吸器 | 感冒(50%以上)、上気道感染、咽頭炎、気管支炎、咳嗽、鼻炎 | 扁桃炎、喀痰、鼻閉、喘息 | 気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、血痰、副鼻腔炎、嚔声 | |
| *皮膚 | 発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)(50%以上)、そう痒症、白癬、蕁麻疹 | 皮膚乾燥、脱毛、爪の異常、膿瘍、爪感染、凍瘡 | 光線過敏症、色素性母斑、爪囲炎、肝臓 | 皮膚血管炎(白血球破砕性血管炎を含む)、乾癬、乾癬様皮膚疹、膿疱性乾癬 |
| 消化器 | 胃腸炎、腹痛、下痢、便秘、悪心、口内炎、嘔吐 | 咽喉頭疼痛、食欲不振、振、胃部不快感、齦歯、歯周炎、歯肉炎、口唇炎(口角炎等)、軟便、消化性潰瘍、咽頭不快感、腹部膨満、歯痛 | 口腔感染、歯の知覚過敏、歯髓炎、歯肉腫脹、舌苔、腭炎 | |
| 投与部位 | 注射部位反応 ^(注11) (紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等)(50%以上) | | | |
| 泌尿器 | 尿路感染(膀胱炎等)、尿沈渣、BUN増加 | 血尿、蛋白尿、残尿感、頻尿 | クレアチニン上昇、腎結石、腎盂腎炎、尿糖 | |
| 精神神経系 | 頭痛、浮動性めまい | 感覚減退(しびれ感等)、不眠、眠気、手根管症候群 | 錯感覚(ビリビリ感等)、不安、味覚異常、嗅覚異常 | |
| 肝臓 | ALT(GPT)上昇 | AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、肝機能異常 | | |
| 循環器 | | 期外収縮、高血圧、血圧上昇、動悸 | 潮紅、頻脈 | |

| 頻度 種類 | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 (注10) |
|----------|---------------------|--|--|----------------|
| 血液 | 白血球増加、ヘモグロビン減少 | ヘマトクリット減少、好酸球増加、貧血(鉄欠乏性を含む)、赤血球減少、白血球減少、リンパ球増加、血小板増加 | 血小板減少、好中球減少、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加、血沈亢進 | |
| 眼 | 結膜炎 | 麦粒腫、眼精疲労、眼乾燥、結膜充血、白内障、ブドウ膜炎 | 角膜潰瘍、眼のちらつき、眼の異常感、眼痛 | |
| 筋・骨格系 | | 疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)、筋痛、化膿性関節炎、関節痛、靭帯障害、肩こり | 滑膜炎、関節脱臼、脊椎症 | ループス様症候群 |
| 抵抗機構 | インフルエンザ | 膿瘍、創傷感染 | 化膿性リンパ節炎、蜂巣炎 | 带状疱疹 |
| 生殖器 | | 月経不順 | 乳腺炎 | |
| その他 | 出血、発熱、浮腫(局所性を含む)、胸痛 | コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、倦怠感、アルブミン減少、四肢不快感、気分不良、口渇、総蛋白増加、難聴、体重減少、中耳炎 | CRP増加、総蛋白減少、脱水、脱力感 | 痙攣、自己抗体陽性(注12) |

(注10) 自発報告あるいは海外からの報告

(注11) 注射部位反応は、投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

(注12) 「その他の注意」参照のこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

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。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で本剤の乳汁移行が認められている。]

7. 小児等への投与

4歳未満の幼児等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

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に60 mg/m²までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32 mg/m²の静脈内投与〔その後は皮下投与16 mg/m²(~25 mg)を1週間に2回投与〕であった。本剤の解毒薬は知られていない。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 調製時

- 日局注射用水 1mL をゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を泡立て過ぎないように注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から10分程度の時間を要する。
- 溶解後は速やかに使用すること(なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2~8℃で保存し、6時間以内に使用すること)。

(3) 投与時

- 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短時間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
- 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

10. その他の注意

- 本剤の臨床試験は、国内では52週間(長期試験の投与期間3週~112週の中央値)まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化(ANA)(≥1:40)、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。
また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。
- 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。
- 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な暴露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%(10/33例)、本剤0.15mg/kg群で30%(9/30例)、0.45mg/kg群で48%(14/29例)、1.5mg/kg群で53%(26/49例)であった¹⁾。
- 海外でうつ血性心不全患者(NYHA心機能分類Ⅱ~Ⅳ)を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された(追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7カ月、5.7カ月であった)。最初の試験では、本剤25mg週2回群(308例)及び本剤25mg週3回群(308例)のいずれも、プラセボ群(309例)と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、本剤25mg週2回群が89例(29%)、25mg週3回群が83例(27%)、プラセボ群が62例(20%)であった。また最終死亡例数は、本剤25mg週2回群が55例(18%)、25mg週3回群61例(20%)、プラセボ群が44例(14%)であった。2番目の試験では、1123例が本剤25mg週1回群、本剤25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった²⁾。
なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある³⁾。
- 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

1) 日本人における成績⁴⁾

8名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト10mg及び25mgを単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

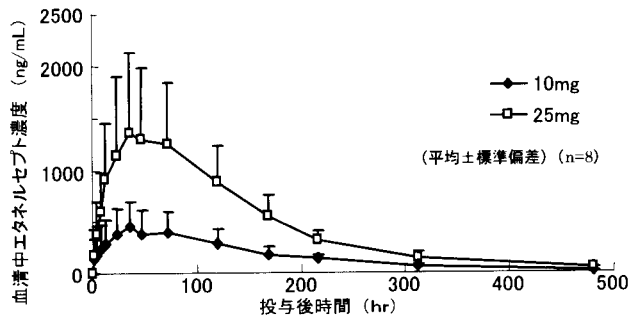


図1 エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表1 薬物動態パラメータ (n=8)

| | AUC ₀₋₄₈₀ (µg·hr/mL) | AUC _{0-∞} (µg·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | CL/F (mL/hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 10mg S.C. | 76.5 ±33.4 | 78.6 ±33.7 | 474 ±230 | 43.5 ±19.2 | 153.1 ±73.5 | 87.6 ±18.1 |
| 25mg S.C. | 222.3 ±91.9 | 227.3 ±91.9 | 1415 ±761 | 52.5 ±16.9 | 134.5 ±78.1 | 86.3 ±22.5 |

平均値±標準偏差

さらに8名の健康成人男子に、50mgを単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した。

2) 外国人における成績⁵⁾

米国の健康成人に、エタネルセプト10mg又は25mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表2の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった。

表2 薬物動態パラメータ

| | n | AUC ₀₋₄₈₀ (µg·hr/mL) | AUC _{0-∞} (µg·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | CL/F (mL/hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------|----|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------------------|
| 10mg S.C. | 6 | 79.0 ±24.4 | 81.7 ±24.6 | 425 ±205 | 66 ±22 | 132 ±41 | 92 ±8 |
| 25mg S.C. | 26 | 241.7 ±76.0 | 245.2 ±76.6 | 1650 ±660 | 49 ±17 | 113.8 ±42 | 72.1 ±13.6 |

平均値±標準偏差

(2) 反復投与

1) 関節リウマチ患者における成績

日本人関節リウマチ患者99名に10mg又は25mgのエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度(トラフ値)は、投与開始1カ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった(表3)。

2) 若年性特発性関節炎患者における成績

日本人若年性特発性関節炎患者13名に0.2mg/kg、21名に0.4mg/kgのエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度(トラフ値)は、投与開始2週間後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった(表3)。

0.2mg/kg又は0.4mg/kg投与における日本人若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度のトラフ値の範囲は、それぞれ関節リウマチ患者の10mg及び25mg投与とほぼ同様であった。0.2mg/kg週2回投与におけるトラフ濃度は0.4mg/kg週2回投与のほぼ1/2であった。

表3 エタネルセプト反復投与における関節リウマチ患者及び若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度(トラフ値)

| | 試験 (投与量) | 血清中エタネルセプト濃度(トラフ値)(ng/mL) | | | |
|-----------------|----------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 2週評価日 | 4週評価日 | 8週評価日 | 12週評価日 |
| 関節リウマチ患者 | 202-JA (10mg) | - | 950±476 (48) | 1017±572 (45) | 982±415 (45) |
| | 202-JA (25mg) | - | 2221±1124 (48) | 2447±993 (47) | 2590±1000 (47) |
| 若年性特発性 関節炎患者 | 208-JA (0.2mg/kg) | 1299±449 (13) | 1005±723 (12) | 1057±481 (12) | 1183±442 (11) |
| | 204 (0.4mg/kg) | 2941±875 (21) | 2217±1169 (21) | 2871±1052 (20) | 3269±1265 (21) |

(平均±標準偏差)(n)

2. 代謝・排泄

エタネルセプトがTNFに結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。なお、エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 関節リウマチ(第Ⅱ相用量反応試験)

DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数147例)における12週評価日の「ACR改善基準による有効率(ACR20)^(注13)」を、表4に示す。本剤投与群におけるACR20は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表4 12週評価日のACR20

| 投与量(×2/週) | プラセボ | 10mg | 25mg |
|------------------------|--------|---------|---------|
| ACR20 ^(注13) | 6.3% | 64.0% | 65.3% |
| [改善基準に達した症例数/総症例数] | [3/48] | [32/50] | [32/49] |

(注13) ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

(2) 若年性特発性関節炎患者

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者(5~17歳)を対象としたオープン試験における12週評価日の「ACR改善基準による有効率(JRA30%DOI)^(注14)」を、表5に示す。

表5 12週評価日のJRA30%DOI

| 投与量(×2/週) | 208-JA 試験 0.2 mg/kg | 204-JA 試験 0.4 mg/kg |
|----------------------------|------------------------|------------------------|
| JRA30%DOI ^(注15) | 92.3% | 90.9% |
| [改善基準に達した症例数/総症例数] | [12/13] | [20/22] |

(注14) JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある:

- JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
- JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

2. 海外(米国)臨床試験

(1) 関節リウマチ

1) 第Ⅱ相用量反応試験⁶⁾

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数180例)において、投与開始85日後のACR20を表6に示す。有効性と投与用量との間に相関性が認められ、本剤16mg/m²群のACR20は他群と比較して有意に高かった。

表6 投与開始85日後のACR20

| 体表面積あたり 投与量(×2/週) | プラセボ | 0.25 mg/m ² | 2 mg/m ² | 16 mg/m ² |
|------------------------|------|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| 症例数 | 44 | 46 | 46 | 44 |
| ACR20 ^(注13) | 14% | 33% | 46% | 75% |

(注13) ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中

3項目が20%以上改善した症例の割合

2) 第Ⅲ相二重盲検比較試験⁷⁾

DMARD の効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数 229 例) において、投与開始 2 週、3 カ月及び 6 カ月後の ACR20 を表 7 に示す。本剤投与群の ACR20 は 2 週、3 カ月及び 6 カ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2 週間後から効果の発現が認められた。

表 7 投与開始 2 週、3 カ月、6 カ月後の ACR20

| 投与量 (2/週) | プラセボ | | |
|-------------------------|------|-------|------|
| | 79 | 10 mg | 25mg |
| 症例数 | 79 | 73 | 77 |
| ACR20 ^(注 13) | 2 週 | 1% | 18% |
| | 3 カ月 | 23% | 47% |
| | 6 カ月 | 11% | 53% |

(注 13) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合

(2) 若年性特発性関節炎患者⁸⁾

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者 (4~17 歳) を対象にエタネルセプトの有効性を検討した。

パート 1:

オープン試験における 12 週評価日の「ACR 改善基準による有効率 (JRA30%DOI) (注 15)」を、表 8 に示す。

表 8 12 週評価日の JRA30%DOI

| 投与量 (2/週) | 0.4mg/kg |
|-----------------------------|----------|
| JRA30%DOI ^(注 14) | 74% |
| [改善基準に達した症例数/総症例数] | [51/69] |

(注 14) JRA30%DOI を達成したと判断するには、以下の 2 項目全てを満たす必要がある:

- JRA コアセット 6 項目中 3 項目以上でベースラインから 30%以上の改善が認められる
- JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの 30%以上の悪化が 6 項目中 1 項目までであること

パート 2:

パート 1 でレスポンドと判定された被験者 (JRA30%DOI の基準を満たした被験者 51 例) を対象に、エタネルセプト 0.4 mg/kg の週 2 回皮下投与をプラセボ投与 (最大 210 日間) に切り替えたときの「ACR 改善基準による有効率 (JRA30%DOI) (注 14)」を、表 9 に示す。本剤投与群ではプラセボ群に比較し効果の持続性が認められた。

表 9 投与後 210 日までの JRA30%DOI

| 投与量 (2/週) | プラセボ | 0.4mg/kg |
|-----------------------------|--------|----------|
| JRA30%DOI ^(注 14) | 35% | 80% |
| [改善基準に達した症例数/総症例数] | [9/26] | [20/25] |

(注 14) JRA30%DOI を達成したと判断するには、以下の 2 項目全てを満たす必要がある:

- JRA コアセット 6 項目中 3 項目以上でベースラインから 30%以上の改善が認められる
- JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの 30%以上の悪化が 6 項目中 1 項目までであること

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

米国における DMARD 無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での 5 年間の安全性報告において、本剤を投与した 783 例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が 26 例、非黒色腫皮膚癌が 15 例報告されている。

(1) 悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く)

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表 10 に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに National Cancer Institute SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベース (SEER1992~1999 年; 2002 年 4 月版) から推定した値を用いた。

その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の

観察例数は、予測例数 23,594 例に対し 26 例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数 0.914 例に対し 5 例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数 0.259 例、0.010 例に対して 0 例であった。

表 10 悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の観察例数及び予測例数

| | プラセボ投与群 ^{(注 15) (注 16)} | | エンブレル投与群 ^(注 16) | |
|----------|----------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| | 全例の追跡期間 (人・年) | 悪性腫瘍 観察例数 予測例数 | 全例の追跡期間 (人・年) | 悪性腫瘍 観察例数 予測例数 |
| 悪性リンパ腫 | 41 | 0 0.010 | 2855 | 5 0.914 |
| 悪性リンパ腫以外 | 41 | 0 0.249 | 2855 | 21 22.680 |
| 悪性腫瘍合計 | 41 | 0 0.259 | 2855 | 26 23.594 |

(注 15) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注 16) メトトレキサート併用例を含む。

(2) 非黒色腫皮膚癌

本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表 11 に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。なお参照データは、非黒色腫皮膚癌が National Cancer Institute SEER データベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry (Harris et al, 2001) のデータを使用した。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数 41.745 例に対し、15 例 (皮膚扁平上皮癌 4 例、基底細胞癌 11 例) であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数 0.573 例に対し、0 例であった。

表 11 非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

| | プラセボ投与群 ^{(注 15) (注 16)} | | エンブレル投与群 ^(注 16) | |
|-----------|----------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| | 全例の追跡期間 (人・年) | 悪性腫瘍 観察例数 予測例数 | 全例の追跡期間 (人・年) | 悪性腫瘍 観察例数 予測例数 |
| 皮膚扁平上皮癌 | 41 | 0 0.107 | 2618 | 4 8.221 |
| 基底細胞癌 | 41 | 0 0.466 | 2618 | 11 33.524 |
| 非黒色腫皮膚癌合計 | 41 | 0 0.573 | 2618 | 15 41.745 |

(注 15) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注 16) メトトレキサート併用例を含む。

【薬効薬理】

1. 関節炎抑制作用

(1) ラット抗原誘発関節炎モデル

エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、5 μg/joint 以上の関節内投与により膝関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。

(2) マウス II 型コラーゲン関節炎モデル

エタネルセプトはトリ II 型コラーゲン関節炎モデルに対して、1 μg/body 以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、150 μg/body の腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシ II 型コラーゲン関節炎モデルに対しては、50 μg/body の腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗 II 型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタ II 型コラーゲン関節炎モデルに対しても、10 μg/body の腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

2. 作用機序

本剤は、ヒト TNF 可溶性レセプター部分が、過剰に産生され

た TNF α 及び LT α を、おとりレセプターとして捕捉し（レセプター結合反応）、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤と TNF α 及び LT α との結合は可逆的であり、いったん捕捉した TNF α 及び LT α は再び遊離される。エタネルセプトは U937 細胞表面の TNF 受容体に対する TNF の結合を阻害した（解離定数(Ki)= 1×10^{-10} M）。

3. TNF ファミリーに対する結合親和性

エタネルセプトは TNF α 及び LT α のいずれに対しても結合親和性を有するが、LT β に対する結合親和性は持たない。

4. TNF の細胞傷害に対する抑制作用 (*in vitro*)

L929 細胞の TNF 誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは 10 ng/mL 以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した。

5. IL-1 α 併用 TNF 誘発致死に対する抑制作用 (*in vivo*)

マウスの IL-1 α (30 μ g/body) 併用 TNF(3 μ g/body)誘発致死に対して、エタネルセプトは 30 μ g/body 以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した。

6. 細胞傷害活性 (*in vitro*)

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エタネルセプト(遺伝子組換え)

Etanercept (genetical recombination)

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236 -467 - immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer

本質：チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa (p75) のヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体 (TNFR-II) の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。

分子量：約 150,000

総アミノ酸数：934 個

【承認条件】

関節リウマチ

1. 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。
2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。
3. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。

多関節に活動性を有する若年性特異性関節炎

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、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】

〔バイアル〕 25mg \times 4

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Fisher,C.J.,et al. : N.Eng.J.Med.,334:1697 (1996)
- 2) Mann,D.L.,et al. : Circulation,109:1594 (2004)
- 3) Chung,E.S.,et al. : Circulation,107:3133 (2003)
- 4) Kawai,S.,et al. : J.Clin.Pharmacol.,46:418 (2006)
- 5) Korth-Bradley,J.,et al. : Ann Pharmacother.,34:161 (2000)
- 6) Moreland,L.W.,et al. : N.Eng.J.Med.,337:141 (1997)
- 7) Moreland,L.W.,et al. : Ann.Intern.Med.,130:478 (1999)
- 8) Lovell D.J.,et al. : N.Eng.J.Med.,342:763 (2000)

〈文献請求先〉

ワイス株式会社

ワイスクすりの情報室

〒104-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号

TEL 0120-007013, 03-3561-8720

製造販売元 ワイス株式会社
東京都品川区大崎一丁目2番2号

販売 武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新開発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入 アズマネックスツイストヘラー200 µg 60 吸入 |
| 2 | 一般名 | モメタゾンフランカルボン酸エステル |
| 3 | 申請者名 | シェリング・プラウ株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1回噴射量中にモメタゾンフランカルボン酸エステルを100 µg又は200 µg含有する定量式吸入用散剤 |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして1回100 µgを1日2回吸入投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800 µgを限度とする。 |
| 6 | 効能・効果 | 気管支喘息 |
| 7 | 備考 | 本剤は合成副腎皮質ステロイドであるモメタゾンフランカルボン酸エステルを有効成分とする定量式吸入用散剤である。 添付文書(案)を別紙として添付 |

2009年5月作成

<規制区分>

吸入ステロイド喘息治療剤

日本標準商品分類番号

87229

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示

注意: 「取扱上の注意」の項参照

アズマネックス® ツイストヘラー®

100 µg 60 吸入

アズマネックス® ツイストヘラー®

200 µg 60 吸入

Asmanex® Twisthaler® 100 µg 60 doses

Asmanex® Twisthaler® 200 µg 60 doses

モメタゾンフランカルボン酸エステル

ドライパウダーインヘラー

Schering-Plough

| | ツイストヘラー 100 µg60 吸入 | ツイストヘラー 200 µg60 吸入 |
|------|------------------------|------------------------|
| 承認番号 | | |
| 薬価収載 | | |
| 販売開始 | | |
| 国際誕生 | 年 月 | 年 月 |

<用法・用量に関連する使用上の注意>

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

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

結核性疾患の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕

【組成・性状】

| 販売名 | アズマネックスツイストヘラー100 µg 60吸入 | アズマネックスツイストヘラー200 µg 60吸入 |
|-----------------|---|---|
| 成分・含量 (1容器中) | モメタゾンフランカルボン酸エステル 19.8 mg | モメタゾンフランカルボン酸エステル 35.3 mg |
| 添加物 | 無水乳糖* | |
| 1回の吸入量 | モメタゾンフランカルボン酸エステルとして100 µg | モメタゾンフランカルボン酸エステルとして200 µg |
| 1容器の吸入回数 | 60回 | |
| 性状 | 下部が灰色である白色の吸入器に充てんされた定量式吸入用散剤で、内容物は白色の粒である。 | 下部がピンク色である白色の吸入器に充てんされた定量式吸入用散剤で、内容物は白色の粒である。 |

* 夾雑物として乳蛋白を含む。

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして1回100 µgを1日2回吸入投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800 µgを限度とする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
感染症（急性呼吸器感染症を除く）の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は急性の発作に対して使用しないこと。〔本剤は気管支拡張剤や全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。〕
 - (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
 - (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用するとよい。
 - (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、発作発現時に短時間作動型吸入β₂刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、ピークフロー値が低下するなど効果が十分でなくなってきたと感じられたら、喘息の管理が十分でないことが考えられるため、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与え、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
 - (5) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起すことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。
 - (6) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。国内臨床試験においては本剤の1日最大用量（800 µg/日）を長期投与した場合の安全性についての情報は限られており、また、日本人に本剤800 µg/日を反復投与したときのC_{max}、AUCは外国人と比べて高かったとの報告があることから、本剤の1日最大用量投与時には患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと（【薬物動態】の項参照）。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
 - (7) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後、症状の安

定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。[急激な減量により、抑制されていた既存のアレルギーが顕在化される可能性があるため、症状が出現した場合、適切な処置を行うこと。]

- (8) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者、あるいは全身性ステロイド剤から吸入ステロイド剤に切り替えた患者では、副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行い、患者の全身状態を観察しながら、症状の改善に伴い徐々に減量していくこと。
- (9) 一般的に吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、吸入ステロイド剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。
- (10) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、うつ、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (11) ステロイド剤又は他の免疫抑制剤の投与により、水痘、麻疹等の感染症があらわれる可能性があるため、定期的に医師の診察を受けるよう患者に注意を与えること。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素 CYP3A4 が関与している。

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|--|
| CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 イトルコナゾール リトナビル等 | 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 | CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 〔【薬物動態】の項参照〕 |

4. 副作用

承認時までの臨床試験において、本剤における副作用は 645 例中 128 例(19.8%)に認められた。主なものは、口腔カンジダ症 39 例(6.0%)、嘔声 37 例(5.7%)、咽喉頭症状(不快感、疼痛、乾燥、刺激感)16 例(2.5%)であった。また、臨床検査値の異常変動は 645 例中 104 例(16.1%)に認められた。主なものは、コルチゾール減少 41 例(6.4%)、オステオカルシン減少 29 例(4.5%)、尿糖 7 例(1.1%)であった。なお、副作用の発現頻度は比較対照薬群と同程度であった。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状 (頻度不明)^{注1)}: アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|----------|---|---------------------------|---------------------|
| 口腔並びに呼吸器 | 口腔カンジダ症 ^{注2)} 、嘔声、咽喉頭症状(不快感、疼痛、乾燥、刺激感) | 味覚異常、口内炎、咳嗽、発声困難、咽頭炎 | |
| 肝臓 | | ALT(GPT)上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇 | |
| 精神神経系 | | 頭痛 | |
| 眼 | 白内障 | | 緑内障、眼圧亢進 |
| 血液 | | 白血球増多、好中球増多、リンパ球減少 | |

| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|-----|-----------------------------|--------------------|---------------------|
| その他 | 不正出血、オステオカルシン減少、コルチゾール減少、尿糖 | 帯状疱疹、月経異常、血圧上昇、蛋白尿 | |

注1) 海外での市販後等の報告であり、頻度不明

注2) 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

5. 高齢者への投与

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

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。[ヒトでの安全性は確立していない。経皮又は経口投与による動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用^{1,2)}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が望ましい。[経口投与による動物実験(ラット)³⁾で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[国内における使用経験がない。]

8. 過量投与

長期間の過量投与により、副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には、全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路: 本剤は口腔からの吸入投与にのみ使用すること。

(2) 吸入後: 局所的な副作用(口腔カンジダ症又は嘔声等)を予防するため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、口腔内をすすぐよう指導すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与時の血漿中濃度

健康成人男性(各群 6 例)に本剤 100~1200 μg^{注3)}を単回吸入投与したとき、400 μg 以下の投与量では血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステルの濃度は極めて低く、薬物動態パラメータを算出することは不可能であった。800~1200 μg の用量範囲では、投与量の増加に応じて AUC の上昇が確認された⁴⁾。

健康成人男性に単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (μg) | t _{max} (hr) | C _{max} (pg/mL) | AUC _{0-t} (pg·hr/mL) |
|----------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 800 | 2.50 (40) | 178 (34) | 1018 (48) |
| 1000 | 2.33 (22) | 356 (48) | 1993 (48) |
| 1200 | 2.92 (27) | 342 (23) | 2905 (41) |

平均値 (%CV), n=6

注3) 本剤の承認用量は 1 日最大 800 μg である。

(2) 喘息患者における反復投与時の血漿中濃度

喘息患者(13 例)に本剤 400 μg を 1 日 2 回 28 日間反復吸入投与したとき、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度には大きな個体間変動及び日間変動が認められたが、平均値の経日変化については投与 7 日目以降、明らかな上昇を認めず定常状態が確認された。また、定常状態における C_{max} は 192~222 pg/mL、AUC は 1293~1589 pg·hr/mL であった⁵⁾。日本人喘息患者におけるこれらの値は同用量を外国人喘息患者に投与した試験⁶⁾の結果と比較して C_{max} で約 2 倍、AUC で約 3 倍高かった。

2. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では広範な代謝が認められ、生成する複数の代謝物の1つとして6β水酸化体が確認された⁷⁾。6β水酸化体の生成に關するP450分子種はCYP3A4であることが確認されている⁸⁾。

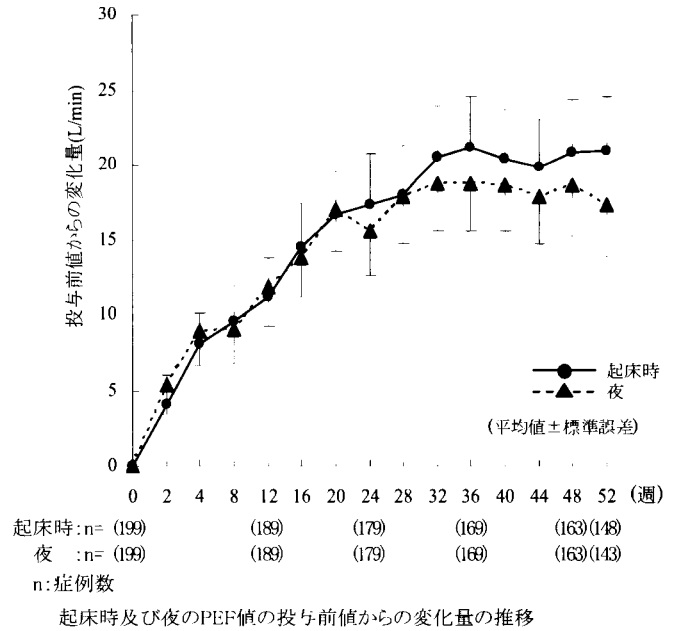
3. 排泄

健康成人男性(外国人6例)に³H-モメタゾンフランカルボン酸エステル約971μg^{注3)}を単回吸入投与したとき、放射能は主に糞中に排泄され(73.5%)、尿中放射能排泄率は7.57%であった⁹⁾。
注3) 本剤の承認用量は1日最大800μgである。

4. 薬物相互作用

健康成人男性(外国人)に本剤400μgを1日2回9日間の連続吸入投与期間中、4日目から9日目に強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール^{注4)}200mgを1日2回併用経口投与した結果、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度の明らかな上昇を示す例が認められた¹⁰⁾。
注4) 経口剤国内未発売

5. 血漿蛋白結合率：99.0%～99.5%(海外データ)¹¹⁾



【臨床成績】

国内で実施された、比較試験を含む本剤の臨床試験の結果は以下のとおりであった。

1. 中等症の気管支喘息患者200例を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダー剤(FP-DPI)を対照薬とした非盲検比較試験において、本剤1日量200μgを1日2回又はFP-DPI 1日量200μgを1日2回、8週間投与したとき、起床時ピークフロー(PEF)値の投与前値からの変化量は次のとおりであった。本試験の結果、起床時PEF値の最終評価時における変化量において本剤の対照薬に対する非劣性が検証された(非劣性マージンΔ=20L/min)¹²⁾。

起床時PEF値の投与前値からの変化量

| 投与群 | 変化量 ^{注5)} (L/min) | 対照薬との差と 95%両側信頼区間 |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------|
| 本剤 (99例) | 8.2±3.1 | 2.6 [-6.0, 11.3] |
| 対照薬(FP-DPI) (101例) | 5.5±3.1 | |

注5) 最終評価時における変化量(調整済み平均値±標準誤差)

2. 各種吸入ステロイド剤を4週間以上使用している中等症の気管支喘息患者199例に、本剤1日量400μgを1日2回にて12週間投与後、さらに症状に応じて本剤1日量200μg又は400μgを1日2回にて40週間、計52週間投与したとき、起床時及び夜のPEF値の投与前値からの変化量は、下図のとおりであった¹³⁾。

【薬効薬理】

モメタゾンフランカルボン酸エステルは合成副腎皮質ステロイド薬であり、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を有する。気管内投与により抗原誘発喘息モデルにおいて喘息反応抑制作用を示した。

1. 喘息反応抑制作用

モメタゾンフランカルボン酸エステルは能動感作ラットの抗原誘発気道狭窄反応に対して、気管内投与により抑制作用を示した(*in vivo*)¹⁴⁾。

2. 局所抗炎症作用

モメタゾンフランカルボン酸エステルは亜急性炎症モデルであるマウスクローン油耳浮腫に対して、局所投与により抑制作用を示し、その作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルよりも低用量で発現した(*in vivo*)¹⁵⁾。

3. 作用機序

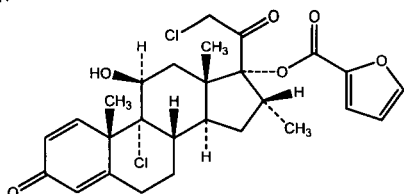
モメタゾンフランカルボン酸エステルはヒトのヘルパーT(Th)細胞からのインターロイキン-4(IL-4)及びIL-5産生(Th2細胞の活性化)を抑制した(*in vitro*)¹⁶⁾。皮下投与により能動感作マウスのIgE及びIgG1抗体産生を抑制した(*in vivo*)¹⁷⁾。ラット好酸球の走化性因子による遊走能を低下させた(*in vitro*)¹⁸⁾。さらに、能動感作マウスにおいて、抗原惹起による気管支肺胞洗浄液又は肺組織中における好酸球等の炎症細胞数増加、肺組織におけるIL-4及びIL-5のmRNA発現に対して、吸入投与により抑制作用を示した(*in vivo*)¹⁹⁾。これらの機序によりモメタゾンフランカルボン酸エステルは喘息モデルにおいて喘息反応抑制作用を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：モメタゾンフランカルボン酸エステル (Mometasone Furoate) (JAN)
化学名：(+)-9,21-Dichloro-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione 17-(2-furoate)

添付文書 (案)

化学構造式:



分子式: $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$

分子量: 521.43

性状: 白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド, アセトン又はジクロロメタンにやや溶けやすく, アセトニトリルにやや溶けにくく, メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

融点: 約 218°C (分解)

<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。

シエリング・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

シエリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

【取扱い上の注意】

1. 患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. 本剤は防湿のためにアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封すること。アルミ包装開封後は、防湿のため、使用時以外はキャップを閉めておくこと。
3. マウスピース(吸入口)は常に清浄な乾燥状態を保つために、使用後に乾いた布かティッシュペーパー等で拭くよう指導すること。(水で洗ったり、湿ったもので拭いたりしないこと)
4. 本剤はキャップ開閉の一連の操作により次回吸入分の薬剤を充填する構造になっているので、使用後はキャップを完全に閉めること。また、本剤は吸入の有無にかかわらず、キャップ開閉操作を 60 回行くとキャップがロックされ使用できなくなるので、吸入時以外はキャップを開閉しないよう指導すること。
5. 本剤には残量計がついており、その目盛は残りのキャップ開閉操作の可能回数を示している。患者には残量計の目盛が“01”から“00”に変わると、使用できなくなることをあらかじめ説明すること。

【包装】

アズマネックスツイストヘラー100 μ g 60 吸入: 1本, 10本

アズマネックスツイストヘラー200 μ g 60 吸入: 1本, 10本

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 社内資料(ラット胎児の器官形成期投与試験. 1985)
- 2) 社内資料(ウサギ胚・胎児発生に関する試験. 1995)
- 3) 社内資料(ラット乳汁移行性. 1996)
- 4) 社内資料(第 I 相単回投与試験. 1996)
- 5) 社内資料(喘息患者における臨床薬理試験. 1998)
- 6) 社内資料(外国人喘息患者における臨床薬理試験. 1997)
- 7) 社内資料(*In vitro* 代謝試験. 1996)
- 8) 社内資料(代謝酵素の同定. 1997)
- 9) 社内資料(放射性標識体による体内動態. 1998)
- 10) 社内資料(クトコナゾール併用試験. 1998)
- 11) 社内資料(血漿蛋白結合. 1995)
- 12) 宮本昭正 ほか: アレルギー・免疫, 5, 716 (2009)
- 13) 宮本昭正 ほか: アレルギー・免疫, 5, 732 (2009)
- 14) 社内資料(ラットでの喘息反応に対する作用の検討. 2006)
- 15) 社内資料(マウスでの抗炎症作用の検討. 1992)
- 16) Umland SP, et al.: J Allergy Clin Immunol, 100, 511 (1997)
- 17) 社内資料(IgE 抗体産生抑制作用の機序の検討. 2006)
- 18) Sugimoto Y, et al.: Int Immunopharmacol, 3, 845 (2003)
- 19) Chapman RW, et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res, 48, 384 (1998)

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名 | グロウジェクト注射用 1.33mg グロウジェクト注射用 8mg グロウジェクト BC 注射用 8mg |
| 2 | 一 般 名 | ソマトロピン (遺伝子組換え) |
| 3 | 申 請 者 名 | 日本ケミカルリサーチ株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | <ul style="list-style-type: none">・ グロウジェクト注射用 1.33mg 1 バイアル中ソマトロピン (遺伝子組換え) として 1.33mg 含有・ グロウジェクト注射用 8mg 1 バイアル中ソマトロピン (遺伝子組換え) として 8mg 含有・ グロウジェクト BC 注射用 8mg 1 筒中ソマトロピン (遺伝子組換え) として 9mg 含有 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 効能・効果① 通常1週間に体重kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として0.175 mgたん 白質を2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7 回に分けて皮下に注射 する。 効能・効果② 通常1週間に体重kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として0.35 mgたん 白質を2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7 回に分けて皮下に注射 する。 効能・効果③ <u>通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え)</u> <u>として0.021 mg を6~7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1 週</u> <u>間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に6~7 回に分けて皮下</u> <u>に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I (IGF-I)</u> <u>濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として1 mg を超えない</u> <u>こと。</u> (実線下線部は今回追加、点線下線部は今回削除) |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | ①骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 ②骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 ③成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) (実線下線部は今回追加) |
| 7 | 備 考 | 本剤は、ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え) 製剤であり、今回成人成長ホルモン分 泌不全症 (重症に限る) に関する効能・効果について申請したものである。 |

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品
処方せん医薬品

グロウジェクト®注射用 1.33mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

| | |
|-------|------------------|
| 承認番号 | 22100AMX00467000 |
| 薬価収載 | 2000年7月 |
| 販売開始 | 2000年7月 |
| 国際誕生 | 1987年3月 |
| 再審査結果 | 2004年3月 |
| 効能追加 | 200□年○月 |

貯法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
2. 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
3. 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

本剤は国内で製剤化した凍結乾燥製剤であり、1バイアル中に下記成分を含有する。

| 成分 | | 含量 | |
|-------|----------------|---------------|--------|
| 有効成分 | ソマトロピン（遺伝子組換え） | 1.33mg | |
| 添加物 | pH調節剤 | リン酸水素ナトリウム水和物 | 2.2mg |
| | | リン酸二水素ナトリウム | 0.35mg |
| | 水酸化ナトリウム | 適量 | |
| | 塩酸 | 適量 | |
| | 等張化剤 | 塩化ナトリウム | 1.0mg |
| 賦形剤 | D-マンニトール | 40.0mg | |
| 添付溶解液 | 溶解剤 注射用水 | 1.0mL | |

2. 製剤の性状

本剤は用時溶解して用いる白色粉末の凍結乾燥製剤である。本剤に添付溶解液を加えて溶解したときの pH 及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

| | |
|------|---------|
| pH | 7.0～8.5 |
| 浸透圧比 | 約 0.9 |

【効能・効果、用法・用量】

| 効能・効果 | 用法・用量 |
|--------------------------|---|
| 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 | 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。 |
| 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 | 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。 |
| 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） | 通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1週間に 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-1（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1 mg を超えないこと。 |

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 下垂体性小人症
本剤の下垂体性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
2. ターナー症候群における低身長
1)ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の・2.0SD 以下又は年間の成長速度が 2 年以上にわたって標準値の・1.5SD 以下である場合。
2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準
1 年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
(1)成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$
(2)治療中 1 年間の成長速度と、投与前 1 年間の成長速度の差が、 1.0cm/年 以上の場合。
(3)治療 2 年目以降で、治療中 1 年間の成長速度が下記の場合
2 年目 $\geq 2\text{cm/年}$
3 年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が 15 歳以上に達したときは投与を中止すること。
3. 成人成長ホルモン分泌不全症
本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。
重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準
1) 小児期発症：2 種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて 3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15 ng/mL 以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1 種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が 3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15 ng/mL 以下）であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。
2) 成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）の分泌低下がある患者で、かつ1種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が 3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15 ng/mL 以下）であること。
ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が 1.8 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 9 ng/mL 以下）であること。

〔成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値〕

| 成長ホルモン分泌刺激物質 | ヒト成長ホルモン標準品 | |
|-------------------|-----------------------|----------------------|
| | 遺伝子組換え | 下垂体抽出 |
| インスリン、アルギニン、グルカゴン | 1.8 ng/mL 以下 | 3 ng/mL 以下 |
| GHRP-2 | 9 ng/mL 以下 | 15 ng/mL 以下 |

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. ターナー症候群における低身長

ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。

2. 成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。
血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週に 1 回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
- 2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【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) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による下垂体性小人症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- 2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]

2. 重要な基本的注意

○成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- 2) 本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- 3) 本剤の投与により血糖値、HbA1c の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1c あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

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 |
|----------|---------------------------|-------------------------|
| 糖質コルチコイド | 成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。 | 糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。 |
| インスリン | インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。 | 成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。 |

4. 副作用

○下垂体性小人症

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例 571 例中 48 例 (8.4%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 110 件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇 10 例 (1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇 10 例 (1.75%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (1.58%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (1.40%)、好酸球増多 7 例 (1.23%) 等であった。(再審査終了時)

○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例 256 例中 28 例 (10.9%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 42 件報告された。その主なものは、耐糖能異常 6 例 (2.34%)、血尿 6 例 (2.34%)、血清 ALT (GPT) 上昇 4 例 (1.56%)、血清 AST (GOT) 上昇 4 例 (1.56%)、蛋白尿 4 例 (1.56%) 等であった。(再審査終了時)

○成人成長ホルモン分泌不全症

申請時までの臨床試験における安全性評価対象例 94 例中 52 例 (55.3%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 231 件報告された。その主なものは、関節痛 10 例 (10.6%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (9.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (8.5%)、浮腫 8 例 (8.5%)、好酸球増多 6 例 (6.4%)、トリグリセライド上昇 5 例 (5.3%)、めまい 5 例 (5.3%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **けいれん**(頻度不明)：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明)：甲状腺機能亢進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。
- 3) **ネフローゼ症候群**(頻度不明)：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)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するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **糖尿病**(頻度不明)：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、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。

(2) その他の副作用

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

〈骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

| | 0.2%以上 | 0.2%未満 |
|--------|---|--|
| 過敏症*1 | | 全身痒疹、 発疹(蕁麻疹、紅斑等) |
| 内分泌 | 甲状腺機能低下症*2 耐糖能低下 | |
| 筋・骨格系 | | 有痛性外脛骨、 exostosis、 大腿骨頭辺り症、 大腿骨頭壊死、 踵骨骨端炎、 側弯症等の脊柱変形の進行、 周期性四肢麻痺、 関節痛・下肢痛等の成長痛、 ミオグロビン上昇 |
| 代謝 | 遊離脂肪酸上昇、 トリグリセライド上昇、 血清 P 上昇、 血清 LDH 上昇、 総コレステロール上昇 | CK (CPK) 上昇 |
| 泌尿器 | 尿潜血・顕微鏡的血尿、 蛋白尿 | |
| 肝・胆道系 | 血清 ALT (GPT) 上昇、 血清 AST (GOT) 上昇 | |
| 消化器 | | 嘔気、腹痛 |
| 精神・神経系 | | 頭痛 |
| 血液 | 白血球数上昇、好酸球増多 | |
| 投与部位 | | 注射部位の熱感、 注射部位の疼痛、 注射部位の硬結、 注射部位の発赤、 皮下脂肪の消失 |
| 全身症状 | | 浮腫 |
| その他 | | 頭蓋内圧亢進に伴う乳頭 浮腫・視覚異常・頭痛・ 悪心・嘔吐*3 |

*1：発現した場合には投与を中止すること。

*2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。

*3：発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

| | 5%以上 | 5%未満 |
|--------|---------------------------------|---|
| 過敏症 | | 湿疹、発疹、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎 |
| 皮膚 | | 凍瘡、癬瘡、皮膚疼痛、紫斑、皮膚変色、母斑、発赤、掻痒、アトピー性皮膚炎 |
| 内分泌 | | 遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストロジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性 |
| 筋・骨格系 | 関節痛 | 下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、下肢痛、坐骨神経痛、背部痛、こわばり感、筋肉痛 |
| 代謝 | トリグリセリド上昇 | 総コレステロール上昇、CK (CPE) 上昇、HDL コレステロール低下、LDL コレステロール上昇、ALP 上昇 |
| 泌尿器 | | 尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿 |
| 生殖器 | | 性器出血 |
| 肝・胆道系 | 血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 上昇 | γ-GTP 上昇 |
| 消化器 | | 口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、下痢 |
| 精神・神経系 | めまい | 睡眠障害、傾眠、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、頭痛 |
| 血液 | 好酸球増多 | リンパ球増多、好中球減少、白血球数上昇、後骨髄球数増加、異型リンパ球 |
| 循環器 | | 胸部圧迫感、血圧上昇 |
| 呼吸器 | | 咳嗽 |
| 投与部位 | | 注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位の疼痛、注射部位の不快感、注射部位の発赤、注射部位の痒痒感 |
| 全身症状 | 浮腫 | 倦怠感、発熱 |
| その他 | | CRP 上昇、唾液腺混合腫瘍、囊胞、痛風悪化、耳鳴 |

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。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、授乳を避けさせること。〔母乳中への移行については不明である。〕

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。¹⁾²⁾

8. 適用上の注意

1) 調製方法

(1) アンプル使用の場合

- ① 添付の溶解液アンプルは、イーザーカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- ② 用時、添付の注射用水 1 mL を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

(2) 添付溶解液の針付き注射器型容器使用の場合

- ① ブランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付け。
- ② 針付き注射器型容器のニードルシールド（針カバー）をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
- ③ 添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。
- ④ 添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、

注射には使用しないこと。

- (3) 完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

2) 溶解後の保存方法

溶解後は 2~8℃ で遮光保存し、14 日以内に使用すること（溶解後凍結した場合は使用しないこと）。

3) 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- (1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

4) 皮下注射時

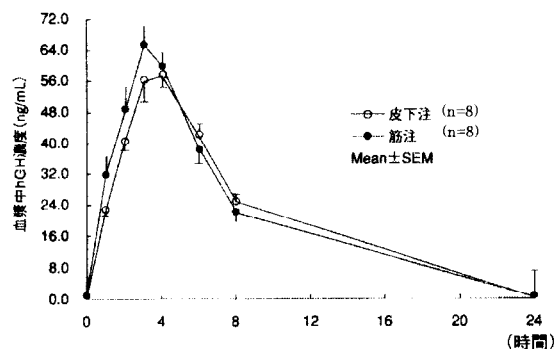
皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。
- (4) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- (5) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。³⁾

【薬物動態】

健康成人男子において筋肉内注射と皮下注射（各々 10 国際単位（3.5mg に相当）を 1 回投与）時の血中動態を交叉試験法により比較した。



両投与経路間の最高血中濃度及び血中濃度曲線下面積は同等であった。⁴⁾

| 投与方法 | AUC (ng/mL·hr) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
|-------|----------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 皮下注射 | 526.6 ± 80.2 | 61.4 ± 14.0 | 3.6 ± 0.5 | 8.6 ± 0.9 |
| 筋肉内注射 | 524.8 ± 94.2 | 67.6 ± 13.1 | 3.3 ± 0.7 | 8.4 ± 1.4 |

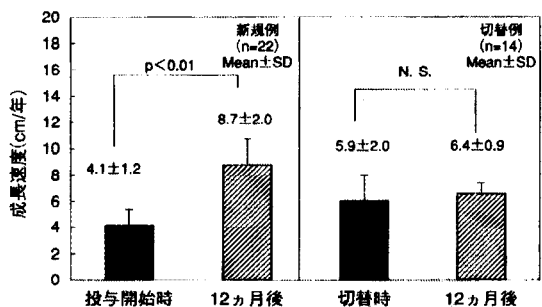
Mean ± SD

【臨床成績】

1. 臨床効果

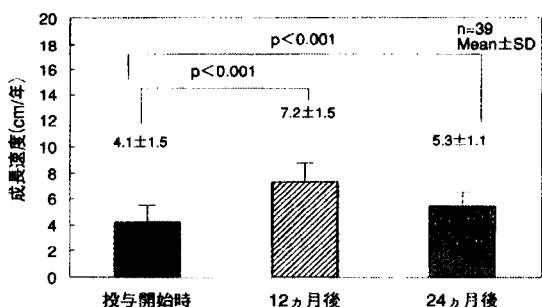
1) 下垂性小人症

下垂性小人症を対象とした臨床試験(0.5IU(0.175mgに相当)/kg/週、皮下投与)において12ヵ月間治療した36例について年間成長速度を下图に示した。⁹



2) ターナー症候群における低身長

ターナー症候群を対象とした臨床試験(1.0IU(0.35mgに相当)/kg/週)において24ヵ月間治療した39例について年間成長速度を下图に示した。⁶⁾



3) 成人成長ホルモン分泌不全症

成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003 mg/kg/日~0.012 mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

① 二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3 ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8 ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012 mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006 mg/kg/日まで漸増する群を設定した。⁷⁾

| | 躯幹部体脂肪率(%)の変化量(投与開始時~24週後) | |
|--------------|----------------------------|---------------|
| | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ投与群 | 0.24±2.07(31) | -0.52 ~ 0.99 |
| 0.006 mg 投与群 | -3.03±2.51(31)* | -3.95 ~ -2.11 |
| 0.012 mg 投与群 | -4.58±2.59(32)* | -5.51 ~ -3.64 |

| | 血清IGF-I濃度 (ng/mL) | | |
|-------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| | 開始時 | 変化量 (投与開始時~24週後) | |
| | Mean±SD(例数) | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ投与群 | 58.78±33.48(31) | -4.03±15.78(31) | -9.82 ~ 1.76 |
| 0.006mg 投与群 | 56.46±31.98(31) | 94.88±77.49(31)* | 66.45 ~ 123.30 |
| 0.012mg 投与群 | 64.66±43.93(32) | 203.39±126.73(32)* | 157.70 ~ 249.09 |

* p 値 群内比較: 投与開始時 vs 24 週後 (p<0.001)

② 長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治療薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。⁸⁾

| | 躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時~48週後) | |
|---------|---------------------------------|---------------|
| | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ/本剤 | -4.01±3.21(29)** | -5.24 ~ -2.79 |
| 本剤/本剤 | 0.35±3.02(59) | -0.44 ~ 1.13 |

| | 血清IGF-I濃度 (ng/mL) | | |
|---------|-------------------|----------------------|-----------------|
| | 長期投与試験 開始時 | 変化量(長期投与試験 開始時~48週後) | |
| | Mean±SD(例数) | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ/本剤 | 55.83±31.87(29) | 149.74±97.46(29)** | 112.67 ~ 186.81 |
| 本剤/本剤 | 218.98±142.60(58) | -37.63±121.88(59) | -69.39 ~ -5.86 |

** p 値 群内比較: 長期投与試験 開始時 vs 48 週後 (p<0.001)

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注 4IU:下垂性小人症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注 24IU:下垂性小人症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳 4IU:下垂性小人症7例、ターナー症候群6例、24IU:下垂性小人症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。^{5),6),9)}

3. 抗宿主大腸菌たん白質 (ECP) 抗体

本剤投与後の66例の検体について測定した結果、抗ECP抗体の産生は認められなかった。⁵⁾

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への³⁵Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。¹⁰⁾

2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健康成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。¹¹⁾

3. 体組成及び脂質代謝改善作用¹²⁾

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見¹³⁾

一般名: ソマトロピン (遺伝子組換え)

somatropin (genetical recombination)

化学名: ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量: 約22,125

性状: 白色の粉末で、においはない。

【包装】

1 バイアル (添付溶解液付)

【主要文献】

- Gustafsson, J.: Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- Randall, R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 渡瀬貴博 他: 基礎と臨床, 27(15 Nov), 5733, 1993
- 高野加寿恵 他: 基礎と臨床, 25 (12 Sep), 3717, 1991
- 田中敏章 他: 基礎と臨床, 26 (1 Jan), 443, 1992
- 田中敏章 他: 薬理と治療, 27(12), 1857, 1999
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対する GH 投与の有効性及び安全性の検討 (仮題: 投稿予定)
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対する GH 投与の安全性及び有効性の検討 (仮題: 投稿予定)
- 田中敏章 他: 新薬と臨床, 47 (8), 1251, 1998
- 野崎 修 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3672, 1991
- 河野誠一 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3683, 1991
- 下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対する JR-401 の効果 (社内資料)
- 野村啓一 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3599, 1991

【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。

日本ケミカルリサーチ株式会社 学術企画部
(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19
(電話) 0797-32-3635



製造販売元

日本ケミカルリサーチ株式会社

JCR PHARMACEUTICALS Co., Ltd. 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品
処方せん医薬品[※]

グロウジェクト[®]注射用 8mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

| | |
|-------|------------------|
| 承認番号 | 22100AMX00466000 |
| 薬価収載 | 2000年7月 |
| 販売開始 | 2000年7月 |
| 国際誕生 | 1987年3月 |
| 再審査結果 | 2004年3月 |
| 効能追加 | 200□年○月 |

貯法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
2. 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
3. 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

本剤は国内で製剤化した凍結乾燥製剤であり、1バイアル中に下記成分を含有する。

| 成分 | | 含量 | |
|---------------|----------------|---------------|--------|
| 有効成分 | ソマトロピン（遺伝子組換え） | 8mg | |
| 添加物 | pH調節剤 | リン酸水素ナトリウム水和物 | 2.2mg |
| | | リン酸二水素ナトリウム | 0.35mg |
| | | 水酸化ナトリウム | 適量 |
| | | 塩酸 | 適量 |
| | 等張化剤 | 塩化ナトリウム | 1.0mg |
| 安定剤 | アミノ酢酸 | 10.0mg | |
| | 賦形剤 | D-マンニトール | 20.0mg |
| 添付溶解液（0.96mL） | 保存剤 | ベンジルアルコール | 8.64mg |
| | 溶解剤 | 注射用水 | 適量 |

2. 製剤の性状

本剤は用時溶解して用いる白色粉末の凍結乾燥製剤である。本剤に添付溶解液を加えて溶解したときの pH 及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

| | |
|------|---------|
| pH | 7.0～8.5 |
| 浸透圧比 | 1.2～1.5 |

【効能・効果、用法・用量】

| 効能・効果 | 用法・用量 |
|--------------------------|--|
| 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 | 通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。 |
| 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 | 通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。 |
| 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） | 通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。 |

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 下垂体性小人症

本剤の下垂体性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。

2. ターナー症候群における低身長

1) ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の $-2.0SD$ 以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の $-1.5SD$ 以下である場合。

2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

(1) 成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$

(2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が、 1.0cm/年 以上の場合。

(3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目 $\geq 2\text{cm/年}$
3年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

3. 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1) 小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは(2) 成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

1) 小児期発症：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて 3 ng/mL 以下（GHRP-2負荷試験では 15 ng/mL 以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が 3 ng/mL 以下（GHRP-2負荷試験では 15 ng/mL 以下）であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

2) 成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）の分泌低下がある患者で、かつ1種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が 3 ng/mL 以下（GHRP-2負荷試験では 15 ng/mL 以下）であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が 1.8 ng/mL 以下（GHRP-2負荷試験では 9 ng/mL 以下）であること。

〔成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値〕

| 成長ホルモン分泌刺激物質 | ヒト成長ホルモン標準品 | |
|-------------------|-----------------------|----------------------|
| | 遺伝子組換え | 下垂体抽出 |
| インスリン、アルギニン、グルカゴン | 1.8 ng/mL 以下 | 3 ng/mL 以下 |
| GHRP-2 | 9 ng/mL 以下 | 15 ng/mL 以下 |

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- ターナー症候群における低身長
ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。
- 成人成長ホルモン分泌不全症
 - 1) 本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。
血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週に 1 回の測定を目安とすること。
また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
 - 2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による下垂体性小人症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。〕
 - 2) 心疾患、腎疾患のある患者〔ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。〕

2. 重要な基本的注意

○成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- 2) 本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- 3) 本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

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 |
|----------|---------------------------|-------------------------|
| 糖質コルチコイド | 成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。 | 糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。 |
| インスリン | インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。 | 成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。 |

4. 副作用

○下垂体性小人症

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例 571 例中 48 例 (8.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 110 件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇 10 例 (1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇 10 例 (1.75%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (1.58%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (1.40%)、好酸球増多 7 例 (1.23%) 等であった。(プロジェクト注 1.33mg 再審査終了時)

○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例 256 例中 28 例 (10.9%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 42 件報告された。その主なものは、耐糖能異常 6 例 (2.34%)、血尿 6 例 (2.34%)、血清 ALT (GPT) 上昇 4 例 (1.56%)、血清 AST (GOT) 上昇 4 例 (1.56%)、蛋白尿 4 例 (1.56%) 等であった。(再審査終了時)

○成人成長ホルモン分泌不全症

申請時までの臨床試験における安全性評価対象例 94 例中 52 例 (55.3%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 231 件報告された。その主なものは、関節痛 10 例 (10.6%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (9.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (8.5%)、浮腫 8 例 (8.5%)、好酸球増多 6 例 (6.4%)、トリグリセライド上昇 5 例 (5.3%)、めまい 5 例 (5.3%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **けいれん**(頻度不明)：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明)：甲状腺機能亢進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。
- 3) **ネフローゼ症候群**(頻度不明)：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)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するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **糖尿病**(頻度不明)：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、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。

(2) その他の副作用

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

〈骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

| | 0.2%以上 | 0.2%未満 |
|--------|---|--|
| 過敏症*1 | | 全身痒痒、発疹(蕁麻疹、紅斑等) |
| 内分泌 | 甲状腺機能低下症*2 耐糖能低下 | |
| 筋・骨格系 | | 有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭沁り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺、関節痛・下肢痛等の成長痛、ミオグロビン上昇 |
| 代謝 | 遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド上昇、血清 P 上昇、血清 LDH 上昇、総コレステロール上昇 | CK (CPK) 上昇 |
| 泌尿器 | 尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿 | |
| 肝・胆道系 | 血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 上昇 | |
| 消化器 | | 嘔気、腹痛 |
| 精神・神経系 | | 頭痛 |
| 血液 | 白血球数上昇、好酸球増多 | |
| 投与部位 | | 注射部位の熱感、注射部位の疼痛、注射部位の硬結、注射部位の発赤、皮下脂肪の消失 |
| 全身症状 | | 浮腫 |
| その他 | | 頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐*3 |

*1：発現した場合には投与を中止すること。

*2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。

*3：発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

| | 5%以上 | 5%未満 |
|--------|---------------------------------|---|
| 過敏症 | | 湿疹、発疹、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎 |
| 皮膚 | | 凍瘡、癬、皮膚疼痛、発疹、皮膚変色、母斑、発赤、痒疹、アトピー性皮膚炎 |
| 内分泌 | | 遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストロジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性 |
| 筋・骨格系 | 関節痛 | 下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、下肢痛、坐骨神経痛、背部痛、こわばり感、筋肉痛 |
| 代謝 | トリグリセリド上昇 | 総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、HDL コレステロール低下、LDL コレステロール上昇、ALP 上昇 |
| 泌尿器 | | 尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿 |
| 生殖器 | | 性器出血 |
| 肝・胆道系 | 血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 上昇 | γ-GTP 上昇 |
| 消化器 | | 口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、下痢 |
| 精神・神経系 | めまい | 睡眠障害、傾眠、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、頭痛 |
| 血液 | 好酸球増多 | リンパ球増多、好中球減少、白血球数上昇、後骨髄球数増加、異型リンパ球 |
| 循環器 | | 胸部圧迫感、血圧上昇 |
| 呼吸器 | | 咳嗽 |
| 投与部位 | | 注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位の疼痛、注射部位の不快感、注射部位の発赤、注射部位の痒痒感 |
| 全身症状 | 浮腫 | 倦怠感、発熱 |
| その他 | | CRP 上昇、唾液腺混合腫瘍、嚢胞、痛風悪化、耳鳴 |

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。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、授乳を避けさせること。〔母乳中への移行については不明である。〕

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。〔1〕〔2〕

8. 適用上の注意

1) 調製方法

- 1) ブランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付ける。
- 2) 針付き注射器型容器のニードルシールド（針カバー）をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
- 3) 添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。
- 4) 添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。
- 5) 完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

2) 溶解後の保存方法

溶解後は 2～8℃で遮光保存し、42 日以内に使用すること（溶解後凍結した場合は使用しないこと）。

3) 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けた

め、下記の点に注意すること。

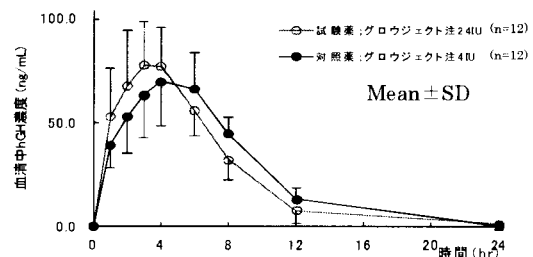
- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
 - 2) 神経走行部位を避けること。
 - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
 - 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- 4) 皮下注射時
皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

9. その他の注意

- 1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- 2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- 3) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。
- 4) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- 5) 外国で添付の溶解液（ベンジルアルコール含有）に対するアレルギー反応があらわれたとの報告がある。
- 6) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。〔3〕

【薬物動態】

健康成人男子にグロウジェクト注 24IU とグロウジェクト注 4IU を用い、皮下注射（各々 8 国際単位（2.8mg に相当）を 1 回投与）における生物学的同等性試験を実施した。その結果、本剤とグロウジェクト注 4IU は生物学的に同等であった。〔4〕



| | AUC (ng/mL·hr) | C _{max} (ng/mL) | MRT (hr) | T _{max} (hr) |
|---------------|----------------|--------------------------|-----------|-----------------------|
| グロウジェクト注 24IU | 608.7 ± 127.3 | 83.7 ± 20.9 | 3.7 ± 1.4 | 3.7 ± 1.3 |
| グロウジェクト注 4IU | 644.7 ± 114.8 | 72.7 ± 19.8 | 3.5 ± 0.7 | 4.9 ± 1.4 |

Mean ± SD

【臨床成績】

1. 臨床効果

1) 下垂体性小人症

グロウジェクト注 24IU の臨床試験（0.5IU（0.175mg に相当）/kg/週）において、6 か月間治療した 45 例（新規例 28 例、切替例 17 例）における年間成長速度を下表に示した。〔5〕

| | 成長速度 (cm/年) | |
|----------|-----------------------|----------------------|
| | 新規例 | 切替例 |
| 投与開始時 | 4.7 ± 1.0 | 5.2 ± 1.4 |
| 切替時 | | 7.0 ± 1.6 (p < 0.01) |
| 投与 6 か月後 | 8.7 ± 2.7 (p < 0.001) | 6.7 ± 1.4 (p < 0.01) |

Mean ± SD

2)ターナー症候群における低身長

グロウジェクト注 4IU のターナー症候群を対象とした臨床試験(1.0IU(0.35mgに相当)/kg/週)において24カ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。⁶⁾

| | | 成長速度 (cm/年) |
|-------|-------|-------------------|
| 投与開始時 | | 4.1±1.5 |
| 投与 | 12カ月後 | 7.2±1.5 (p<0.001) |
| | 24カ月後 | 5.3±1.1 (p<0.001) |

Mean±SD

3)成人成長ホルモン分泌不全症

成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003 mg/kg/日~0.012 mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

①二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3 ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8 ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012 mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006 mg/kg/日まで漸増する群を設定した。⁷⁾

| | 躯幹部体脂肪率(%)の変化量(投与開始時~24週後) | |
|--------------|----------------------------|---------------|
| | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ投与群 | 0.24±2.07(31) | -0.52 ~ 0.99 |
| 0.006 mg 投与群 | -3.03±2.51(31)* | -3.95 ~ -2.11 |
| 0.012 mg 投与群 | -4.58±2.59(32)* | -5.51 ~ -3.64 |

| | 血清 IGF-I 濃度 (ng/mL) | | |
|-------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| | 開始時 | 変化量 (投与開始時~24週後) | |
| | Mean±SD(例数) | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ投与群 | 58.78±33.48(31) | -4.03±15.78(31) | -9.82 ~ 1.76 |
| 0.006mg 投与群 | 56.46±31.98(31) | 94.88±77.49(31)* | 66.45 ~ 123.30 |
| 0.012mg 投与群 | 64.66±43.93(32) | 203.39±126.73(32)* | 157.70 ~ 249.09 |

* p 値 群内比較:投与開始時 vs 24 週後 (p<0.001)

②長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治験薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。⁸⁾

| | 躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時~48週後) | |
|---------|---------------------------------|---------------|
| | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ/本剤 | -4.01±3.21(29)** | -5.24 ~ -2.79 |
| 本剤/本剤 | 0.35±3.02(59) | -0.44 ~ 1.13 |

| | 血清 IGF-I 濃度 (ng/mL) | | |
|---------|---------------------|----------------------|-----------------|
| | 長期投与試験 開始時 | 変化量(長期投与試験 開始時~48週後) | |
| | Mean±SD(例数) | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ/本剤 | 55.83±31.87(29) | 149.74±97.46(29)** | 112.67 ~ 186.81 |
| 本剤/本剤 | 218.98±142.60(58) | -37.63±121.88(59) | -69.39 ~ -5.88 |

** p 値 群内比較:長期投与試験 開始時 vs 48 週後(p<0.001)

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注4IU:下垂体性小人症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注24IU:下垂体性小人症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳4IU:下垂体性小人症7例、ターナー症候群6例、24IU:下垂体性小人症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とはほぼ同率であった。^{9),10)}

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への³⁵Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。¹⁰⁾

2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健康成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。¹¹⁾

3. 体組成及び脂質代謝改善作用¹²⁾

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】¹³⁾

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え)

somatotropin (genetical recombination)

化学名:ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式:191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量:約22,125

性状:白色の粉末で、おおいはない。

【包装】

1バイアル(添付溶解液付)

【主要文献】

- Gustafsson, J. : Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- Randall, R. V. : Acromegaly and Gigantism, Chapter 26 : Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 渡瀬貴博 他:基礎と臨床, 27(15 Nov), 5733, 1993
- ヒトでの皮下投与における生物学的同源性試験(社内資料)
- 田中敏章 他:新薬と臨床, 47(8), 1251, 1998
- 田中敏章 他:薬理と治療, 27(12), 1857, 1999
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対する GH 投与の有効性及び安全性の検討(仮題:投稿予定)
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対する GH 投与の安全性及び有効性の検討(仮題:投稿予定)
- 田中敏章 他:基礎と臨床, 26(1 Jan), 443, 1992
- 野崎 修 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3672, 1991
- 河野誠一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3683, 1991
- 下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対する JR-401 の効果(社内資料)
- 野村啓一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3599, 1991

【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。

日本ケミカルリサーチ株式会社 学術企画部

(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

(電話) 0797-32-3635



製造販売元

日本ケミカルリサーチ株式会社

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品
処方せん医薬品[※]

グロウジエクト[®] BC 注射用 8mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

| | |
|-------|------------------|
| 承認番号 | 22100AMX00465000 |
| 薬価収載 | 2000年7月 |
| 販売開始 | 2000年7月 |
| 国際誕生 | 1987年3月 |
| 再審査結果 | 2004年3月 |
| 効能追加 | 200□年○月 |

貯法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
2. 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
3. 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

本剤は国内で製剤化した凍結乾燥製剤であり、1筒中（前部と後部をガasketで仕切られたダブルチェンバー方式カートリッジ）に下記成分を含有する。

| 成分 | | 含量 | | |
|---------------|----------------|---------------|--------------|----------|
| 有効成分 | ソマトロピン（遺伝子組換え） | 9mg | カートリッジ前部（粉末） | |
| 添加物 | pH調節剤 | リン酸水素ナトリウム水和物 | | 2.475mg |
| | | リン酸二水素ナトリウム | | 0.394mg |
| | | 水酸化ナトリウム | | 適量 |
| | | 塩酸 | | 適量 |
| | | 等張化剤 | | 塩化ナトリウム |
| | 安定剤 | アミノ酢酸 | | 11.25mg |
| | 賦形剤 | D-マンニトール | 22.5mg | |
| 添付溶解液（1.08mL） | 保存剤 | ベンジルアルコール | 9.72mg | カートリッジ後部 |
| | 溶解剤 | 注射用水 | 適量 | |

専用注入器の使用により8mgまで使用できます。

2. 製剤の性状

本剤は用時溶解して用いる白色粉末の凍結乾燥製剤である。本剤に添付溶解液を加えて溶解したときのpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

| | |
|------|---------|
| pH | 7.0～8.5 |
| 浸透圧比 | 1.2～1.5 |

【効能・効果、用法・用量】

| 効能・効果 | 用法・用量 |
|--------------------------|--|
| 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 | 通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。 |
| 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 | 通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。 |
| 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） | 通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。 |

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 下垂体性小人症
本剤の下垂体性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
2. ターナー症候群における低身長
1)ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の $\cdot 2.0SD$ 以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の $\cdot 1.5SD$ 以下である場合。
2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
(1)成長速度 $\geq 4cm/年$
(2)治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が、 $1.0cm/年$ 以上の場合。
(3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目 $\geq 2cm/年$
3年目以降 $\geq 1cm/年$
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
3. 成人成長ホルモン分泌不全症
本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。
重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

1) 小児期発症：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて $3 ng/mL$ 以下（GHRP-2負荷試験では $15 ng/mL$ 以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が $3 ng/mL$ 以下（GHRP-2負荷試験では $15 ng/mL$ 以下）であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

2) 成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）の分泌低下がある患者で、かつ1種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が $3 ng/mL$ 以下（GHRP-2負荷試験では $15 ng/mL$ 以下）であること。ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が $1.8 ng/mL$ 以下（GHRP-2負荷試験では $9 ng/mL$ 以下）であること。

【成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値】

| 成長ホルモン分泌刺激物質 | ヒト成長ホルモン標準品 | |
|-------------------|----------------|---------------|
| | 遺伝子組換え | 下垂体抽出 |
| インスリン、アルギニン、グルカゴン | $1.8 ng/mL$ 以下 | $3 ng/mL$ 以下 |
| GHRP-2 | $9 ng/mL$ 以下 | $15 ng/mL$ 以下 |

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. ターナー症候群における低身長

ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。

2. 成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。
血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週に 1 回の測定を目安とすること。
また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
- 2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【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) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による下垂体性小人症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- 2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]

2. 重要な基本的注意

○成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- 2) 本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- 3) 本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

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 |
|----------|---------------------------|-------------------------|
| 糖質コルチコイド | 成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。 | 糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。 |
| インスリン | インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。 | 成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。 |

4. 副作用

○下垂体性小人症

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例 571 例中 48 例 (8.4%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 110 件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇 10 例 (1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇 10 例 (1.75%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (1.58%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (1.40%)、好酸球増多 7 例 (1.23%) 等であった。(グロウジェクト注 1.33mg 再審査終了時)

○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例 256 例中 28 例 (10.9%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 42 件報告された。その主なものは、耐糖能異常 6 例 (2.34%)、血尿 6 例 (2.34%)、血清 ALT (GPT) 上昇 4 例 (1.56%)、血清 AST (GOT) 上昇 4 例 (1.56%)、蛋白尿 4 例 (1.56%) 等であった。(再審査終了時)

○成人成長ホルモン分泌不全症

申請時までの臨床試験における安全性評価対象例 94 例中 52 例 (55.3%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 231 件報告された。その主なものは、関節痛 10 例 (10.6%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (9.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (8.5%)、浮腫 8 例 (8.5%)、好酸球増多 6 例 (6.4%)、トリグリセライド上昇 5 例 (5.3%)、めまい 5 例 (5.3%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **けいれん**(頻度不明)：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明)：甲状腺機能亢進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。
- 3) **ネフローゼ症候群**(頻度不明)：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)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するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **糖尿病**(頻度不明)：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、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。

(2) その他の副作用

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

〈骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

| | 0.2%以上 | 0.2%未満 |
|--------|---|--|
| 過敏症*1 | | 全身痒痒、発疹(蕁麻疹、紅斑等) |
| 内分泌 | 甲状腺機能低下症*2 耐糖能低下 | |
| 筋・骨格系 | | 有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭沁り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺、関節痛・下肢痛等の成長痛、ミオグロビン上昇 |
| 代謝 | 遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド上昇、血清 P 上昇、血清 LDH 上昇、総コレステロール上昇 | CK (CPK) 上昇 |
| 泌尿器 | 尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿 | |
| 肝・胆道系 | 血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 上昇 | |
| 消化器 | | 嘔気、腹痛 |
| 精神・神経系 | | 頭痛 |
| 血液 | 白血球数上昇、好酸球増多 | |
| 投与部位 | | 注射部位の熱感、注射部位の疼痛、注射部位の硬結、注射部位の発赤、皮下脂肪の消失 |
| 全身症状 | | 浮腫 |
| その他 | | 頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐*3 |

*1：発現した場合には投与を中止すること。

*2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。

*3：発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

| | 5%以上 | 5%未満 |
|--------|---------------------------|---|
| 過敏症 | | 湿疹、発疹、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎 |
| 皮膚 | | 凍瘡、癬瘡、皮膚掻痒、赤斑、皮膚変色、母斑、発赤、痒痒、アトピー性皮膚炎 |
| 内分泌 | | 遊離サイロキシシン減少、遊離サイロキシシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストロジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性 |
| 筋・骨格系 | 関節痛 | 下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、下肢痛、坐骨神経痛、背部痛、こわばり感、筋肉痛 |
| 代謝 | トリグリセリド上昇 | 総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、HDL コレステロール低下、LDL コレステロール上昇、ALP 上昇 |
| 泌尿器 | | 尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿 |
| 生殖器 | | 性器出血 |
| 肝・胆道系 | 血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇 | γ-GTP 上昇 |
| 消化器 | | 口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、下痢 |
| 精神・神経系 | めまい | 睡眠障害、傾眠、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、頭痛 |
| 血液 | 好酸球増多 | リンパ球増多、好中球減少、白血球数上昇、後骨髄球数増加、異型リンパ球 |
| 循環器 | | 胸部圧迫感、血圧上昇 |
| 呼吸器 | | 咳嗽 |
| 投与部位 | | 注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位の疼痛、注射部位の不快感、注射部位の発赤、注射部位の痒痒感 |
| 全身症状 | 浮腫 | 倦怠感、発熱 |
| その他 | | CRP 上昇、唾液腺混合腫瘍、嚢胞、痛風悪化、耳鳴 |

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。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。[12]

8. 適用上の注意

本剤の使用に際しては、必ず専用注入器の使用説明書を参照のこと。

1) 調製方法

- (1) 本剤を専用注入器に取り付け、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること（激しく振とうしないこと）。
- (2) 完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

2) 溶解後の保存方法

溶解後は薬剤充填カートリッジを専用注入器に取り付けたまま 2～8℃で遮光保存し、42 日以内に使用すること（溶解後凍結した場合は使用しないこと）。

3) その他

- (1) 1 本の薬剤充填カートリッジを複数の患者と共有しないこと。
- (2) 1 本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

4) 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- (1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

5) 皮下注射時

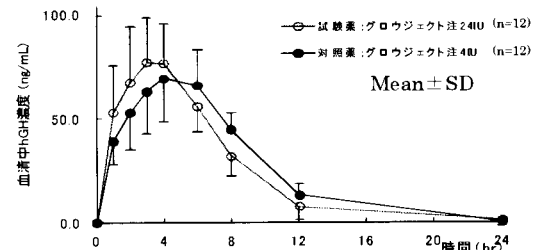
皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。
- (4) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- (5) 外国で添付の溶解液（ベンジルアルコール含有）に対するアレルギー反応があらわれたとの報告がある。
- (6) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。[3]

【薬物動態】

健康成人男子にグロウジェクト注 24IU とグロウジェクト注 4IU を用い、皮下注射(各々8 国際単位(2.8mg に相当)を1 回投与)における生物学的同源性試験を実施した。その結果、本剤とグロウジェクト注 4IU は生物学的に同等であった。[4]



| | AUC (ng/mL・hr) | C _{max} (ng/mL) | MRT (hr) | T _{max} (hr) |
|---------------|----------------|--------------------------|-----------|-----------------------|
| グロウジェクト注 24IU | 608.7 ± 127.3 | 83.7 ± 20.9 | 3.7 ± 1.4 | 3.7 ± 1.3 |
| グロウジェクト注 4IU | 644.7 ± 114.8 | 72.7 ± 19.8 | 3.5 ± 0.7 | 4.9 ± 1.4 |

Mean ± SD

【臨床成績】

1. 臨床効果

1) 下垂体性小人症

グロウジェクト注 24IU の臨床試験(0.5IU(0.175mg に相当)/kg/週)において、6 カ月間治療した45 例(新規例28 例、切替例17 例)における年間成長速度を下表に示した。[5]

| | 成長速度 (cm/年) | |
|----------|---------------------|--------------------|
| | 新規例 | 切替例 |
| 投与開始時 | 4.7 ± 1.0 | 5.2 ± 1.4 |
| 切替時 | 7.0 ± 1.6 | 7.0 ± 1.6 |
| 投与 6 カ月後 | 8.7 ± 2.7 (p<0.001) | 6.7 ± 1.4 (p<0.01) |

Mean ± SD

2)ターナー症候群における低身長

グロウジェクト注4IUのターナー症候群を対象とした臨床試験(1.0IU(0.35mgに相当)/kg/週)において24カ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。⁶⁾

| | | 成長速度 (cm/年) |
|-------|-------|-------------------|
| 投与開始時 | | 4.1±1.5 |
| 投与 | 12カ月後 | 7.2±1.5 (p<0.001) |
| | 24カ月後 | 5.3±1.1 (p<0.001) |

Mean±SD

3)成人成長ホルモン分泌不全症

成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003 mg/kg/日~0.012 mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

①二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3 ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8 ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012 mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006 mg/kg/日まで漸増する群を設定した。⁷⁾

| | 躯幹部体脂肪率(%)の変化量(投与開始時~24週後) | |
|--------------|----------------------------|---------------|
| | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ投与群 | 0.24±2.07(31) | -0.52 ~ 0.99 |
| 0.006 mg 投与群 | -3.03±2.51(31)* | -3.95 ~ -2.11 |
| 0.012 mg 投与群 | -4.58±2.59(32)* | -5.51 ~ -3.64 |

| | 血清IGF-I濃度 (ng/mL) | | |
|-------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| | 開始時 | 変化量(投与開始時~24週後) | |
| | Mean±SD(例数) | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ投与群 | 58.78±33.48(31) | -4.03±15.78(31) | -9.82 ~ 1.76 |
| 0.006mg 投与群 | 56.46±31.98(31) | 94.88±77.49(31)* | 66.45 ~ 123.30 |
| 0.012mg 投与群 | 64.66±43.93(32) | 203.39±126.73(32)* | 157.70 ~ 249.09 |

* p 値 群内比較:投与開始時 vs 24週後 (p<0.001)

②長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治療薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。⁸⁾

| | 躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験開始時~48週後) | |
|---------|--------------------------------|---------------|
| | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ/本剤 | -4.01±3.21(29)** | -5.24 ~ -2.79 |
| 本剤/本剤 | 0.35±3.02(59) | -0.44 ~ 1.13 |

| | 血清IGF-I濃度 (ng/mL) | | |
|---------|-------------------|---------------------|-----------------|
| | 長期投与試験開始時 | 変化量(長期投与試験開始時~48週後) | |
| | Mean±SD(例数) | Mean±SD(例数) | 95%信頼区間 |
| プラセボ/本剤 | 55.83±31.87(29) | 149.74±97.46(29)** | 112.67 ~ 186.81 |
| 本剤/本剤 | 218.98±142.60(58) | -37.63±121.88(59) | -69.39 ~ -5.86 |

** p 値 群内比較:長期投与試験開始時 vs 48週後(p<0.001)

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注4IU:下垂体性小人症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注24IU:下垂体性小人症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳4IU:下垂体性小人症7例、ターナー症候群6例、24IU:下垂体性小人症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。^{5),6),9)}

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への³⁵Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。¹⁰⁾

2. IGF-I増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健康成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。¹¹⁾

3. 体組成及び脂質代謝改善作用¹²⁾

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】¹³⁾

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え)

somatropin (genetical recombination)

化学名:ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式:191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量:約22,125

性状:白色の粉末で、においはない。

【包装】

1カートリッジ

【主要文献】

- 1) Gustafsson, J.: Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- 2) Randall, R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 3) 渡瀬貴博 他:基礎と臨床, 27(15 Nov), 5733, 1993
- 4) ヒトでの皮下投与における生物学的同源性試験(社内資料)
- 5) 田中敏章 他:新薬と臨床, 47(8), 1251, 1998
- 6) 田中敏章 他:薬理と治療, 27(12), 1857, 1999
- 7) 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対するGH投与の有効性及び安全性の検討(仮題:投稿予定)
- 8) 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対するGH投与の安全性及び有効性の検討(仮題:投稿予定)
- 9) 田中敏章 他:基礎と臨床, 26(1 Jan), 443, 1992
- 10) 野崎 修 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3672, 1991
- 11) 河野誠一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3683, 1991
- 12) 下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対するJR-401の効果(社内資料)
- 13) 野村啓一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3599, 1991

【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。

日本ケミカルリサーチ株式会社 学術企画部
(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19
(電話) 0797-32-3635



製造販売元

日本ケミカルリサーチ株式会社

JCR Pharmaceutical Co., Ltd.

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | カデュエット 配合錠 1 番 カデュエット 配合錠 2 番 カデュエット 配合錠 3 番 カデュエット 配合錠 4 番 |
| 2 | 一 般 名 | アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物 |
| 3 | 申 請 者 名 | ファイザー株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | カデュエット 配合錠 1 番： 1 錠中、アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg) 及びアトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg (アトルバスタチンとして 5mg) 含有 カデュエット 配合錠 2 番： 1 錠中、アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg) 及びアトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg (アトルバスタチンとして 10mg) 含有 カデュエット 配合錠 3 番： 1 錠中、アムロジピンベシル酸塩 6.94mg (アムロジピンとして 5mg) 及びアトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg (アトルバスタチンとして 5mg) 含有 カデュエット 配合錠 4 番： 1 錠中、アムロジピンベシル酸塩 6.94mg (アムロジピンとして 5mg) 及びアトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg (アトルバスタチンとして 10mg) 含有 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 本剤 (アムロジピン・アトルバスタチン配合剤) は、1 日 1 回経口投与する。なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。 アムロジピン ・ 高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして 2.5~5 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。 ・ 狭心症 通常、成人にはアムロジピンとして 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。 アトルバスタチン ・ 高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20 mg まで増量できる。 ・ 家族性高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 40 mg まで増量できる。 |

| | | |
|---|-------|---|
| 6 | 効能・効果 | <p>本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。</p> <p>高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者</p> <p>なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。</p> <p>アムロジピン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高血圧症 ・ 狭心症 <p>アトルバスタチン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高コレステロール血症 ・ 家族性高コレステロール血症 |
| 7 | 備考 | <p>本剤は持続性 Ca 拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩と HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるアトルバスタチンカルシウム水和物の配合剤である。</p> <p>別紙：添付文書（案）</p> |

カデュエット® 配合錠 1 番
カデュエット® 配合錠 2 番
カデュエット® 配合錠 3 番
カデュエット® 配合錠 4 番
Caduet® Combination Tablets

アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に記載

| | | | |
|------|--|--|--|
| 承認番号 | | | |
| 薬価収載 | | | |
| 販売開始 | | | |
| 調剤薬生 | | | |

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

(1) 本剤の成分又は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

(2) 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸
【肝硬変患者において、アトルバスタチンの血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した(AUCで4.4~9.8倍)臨床試験成績がある。したがって、これらの患者ではアトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。【薬物動態】の項参照】

(3) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照】

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

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。【横紋筋融解症があらわれやすい。【相互作用】、アトルバスタチンの項参照】

【組成・性状】

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----|---|----|--|--|--|-----|-----|-----|
| 販売名 | カデュエット配合錠 1 番 | | | | | | | | | |
| 成分・分量 [1錠中] | アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg) 及びアトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg (アトルバスタチンとして 5mg) | | | | | | | | | |
| 外形・大きさ(mm) | <table border="0"> <tr> <td>表</td> <td>裏</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6.8</td> <td>6.5</td> <td>3.1</td> </tr> </table> | 表 | 裏 | 側面 | | | | 6.8 | 6.5 | 3.1 |
| 表 | 裏 | 側面 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 6.8 | 6.5 | 3.1 | | | | | | | | |
| 色/剤形/識別コード | 白色/フィルムコート錠/CDT255 | | | | | | | | | |
| 添加物 | 結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート 80、無水ケイ酸、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、タルク | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----|---|----|--|--|--|-----|-----|-----|
| 販売名 | カデュエット配合錠 2 番 | | | | | | | | | |
| 成分・分量 [1錠中] | アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg) 及びアトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg (アトルバスタチンとして 10mg) | | | | | | | | | |
| 外形・大きさ(mm) | <table border="0"> <tr> <td>表</td> <td>裏</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6.4</td> <td>6.4</td> <td>3.3</td> </tr> </table> | 表 | 裏 | 側面 | | | | 6.4 | 6.4 | 3.3 |
| 表 | 裏 | 側面 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 6.4 | 6.4 | 3.3 | | | | | | | | |
| 色/剤形/識別コード | 白色/フィルムコート錠/CTD251 | | | | | | | | | |
| 添加物 | 結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート 80、無水ケイ酸、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、タルク | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----|---|----|--|--|--|-----|-----|-----|
| 販売名 | カデュエット配合錠 3 番 | | | | | | | | | |
| 成分・分量 [1錠中] | アムロジピンベシル酸塩 6.94mg (アムロジピンとして 5mg) 及びアトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg (アトルバスタチンとして 5mg) | | | | | | | | | |
| 外形・大きさ(mm) | <table border="0"> <tr> <td>表</td> <td>裏</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6.6</td> <td>6.2</td> <td>3.0</td> </tr> </table> | 表 | 裏 | 側面 | | | | 6.6 | 6.2 | 3.0 |
| 表 | 裏 | 側面 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 6.6 | 6.2 | 3.0 | | | | | | | | |
| 色/剤形/識別コード | 白色/フィルムコート錠/CDT055 | | | | | | | | | |
| 添加物 | 結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート 80、無水ケイ酸、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、タルク | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----|---|----|--|--|--|-----|-----|-----|
| 販売名 | カデュエット配合錠 4 番 | | | | | | | | | |
| 成分・分量 [1錠中] | アムロジピンベシル酸塩 6.94mg (アムロジピンとして 5mg) 及びアトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg (アトルバスタチンとして 10mg) | | | | | | | | | |
| 外形・大きさ(mm) | <table border="0"> <tr> <td>表</td> <td>裏</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8.5</td> <td>4.7</td> <td>3.3</td> </tr> </table> | 表 | 裏 | 側面 | | | | 8.5 | 4.7 | 3.3 |
| 表 | 裏 | 側面 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 8.5 | 4.7 | 3.3 | | | | | | | | |
| 色/剤形/識別コード | 白色/フィルムコート錠/CDT051 | | | | | | | | | |
| 添加物 | 結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート 80、無水ケイ酸、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、タルク | | | | | | | | | |

【効能・効果】

本剤(アムロジピン・アトルバスタチン配合剤)は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。

高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者

なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。

アムロジピン

- ・ 高血圧症
- ・ 狭心症

アトルバスタチン

- ・ 高コレステロール血症
- ・ 家族性高コレステロール血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

アムロジピン

アムロジピンは効果発現が緩徐であるため、本剤は緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。

アトルバスタチン

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

【用法・用量】

本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、1日1回経口投与する。なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。

アムロジピン

- ・ 高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5 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。
- ・ 狭心症
通常、成人にはアムロジピンとして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。

アトルバスタチン

- ・ 高コレステロール血症
通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。
- ・ 家族性高コレステロール血症
通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40 mgまで増量できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 原則として、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
- (2) 本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は次の4製剤がある。
アムロジピン2.5 mg/アトルバスタチン5 mg
アムロジピン2.5 mg/アトルバスタチン10 mg
アムロジピン5 mg/アトルバスタチン5 mg
アムロジピン5 mg/アトルバスタチン10 mg
上記配合用量以外の用量を投与する場合は、個別のアムロジピン製剤又はアトルバスタチン製剤を用いることができるが、それぞれの成分の用法・用量の範囲内で投与すること。

【使用上の注意】

本剤は、アムロジピンとアトルバスタチンの配合剤であるため、以下の【使用上の注意】は、各々の成分の【使用上の注意】及び、本剤あるいは各成分併用投与の試験成績より記載している。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

アムロジピン

- (1) 過度に血圧の低い患者 [さらに血圧が低下するおそれがある。]
- (2) 肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が増大することがある。高用量 (10 mg) において副作用の発現率が高まる可能性があるため、増量時には慎重に投与すること (「薬物動態」、「副作用」の項参照)。]

- (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者 [一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。]

アトルバスタチン

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者 [アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者 [横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。]
- (3) フィブラート系薬剤 (ベザフィブラート等)、免疫抑制剤 (シクロスポリン等)、ニコチン酸製剤 (ニセリトロール等)、アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾール等)、エリスロマイシンを投与中の患者 [一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用により横紋筋融解症があらわれやすい。「相互作用」、アトルバスタチンの項参照]
- (4) 糖尿病の患者 [糖尿病を悪化させることがある。]
- (5) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患 (筋ジストロフィー等) 又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者 [横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
- (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

本剤は、アムロジピン2.5 mgあるいは5 mgとアトルバスタチン5 mgあるいは10 mgとの配合剤であり、アムロジピンとアトルバスタチン双方の副作用が発現するおそれがあることに留意すること。 [「副作用」の項参照]

アムロジピン

- (1) 降圧作用に基づくめまい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。
- (2) 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。

アトルバスタチン

- (1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (2) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- (3) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。
投与中は投与開始又は増量時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的 (半年に1回等) に肝機能検査を行うこと。

3. 相互作用

アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。

【原則併用禁忌】 (原則として併用しないこと)

アトルバスタチン

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------|---|--|
| フィブラート系薬剤 ベザフィブラート 等 | 急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、CK (CPK) の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。 | 機序：フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者 |

【併用注意】（併用に注意すること）

アムロジピン

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------|--|---|
| 降圧作用を有する薬剤 | 相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。 | 相互に作用を増強するおそれがある。 |
| リトナビル | アムロジピンのAUCが上昇することが予想される。 | リトナビルのチクローム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。 |

アトルバスタチン

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| フィbrate系薬剤 ベザフィbrate 等 ニコチン酸製剤 ニセリトール 等 | 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急性腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 | 機序：フィbrate系薬剤又はニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害 |
| 免疫抑制剤 シクロスポリン 等 | | 機序：1) シクロスポリンとHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、 2) シクロスポリンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝、胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害 |
| アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール 等 エリスロマイシン | | 機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 危険因子：腎機能障害 |
| クラリスロマイシン | アトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇 (C _{max} : +55.9%, AUC _{0-24h} : +81.8%) がみられた。 | 機序：クラリスロマイシンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 |
| HIVプロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビル 等 | メシル酸ネルフィナビルとの併用によりアトルバスタチンのAUCが約1.7倍上昇するとの報告がある。 | 機序：これらの薬剤によるCYP3A4の阻害が考えられている。 |
| グレープフルーツジュース | グレープフルーツジュース1.2L/日との併用により、アトルバスタチンのAUC _{0-24h} が約2.5倍上昇したとの報告がある。 | 機序：グレープフルーツジュースによるCYP3A4の阻害が考えられている。 |
| エファピレンツ | アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した (C _{max} : -12%, AUC _{0-24h} : -43%) との報告がある。 | 機序：エファピレンツによるCYP3A4の誘導が考えられている。 |
| リファンピシン | リファンピシン投与17時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した (C _{max} : -40%, AUC: -80%) との報告がある。 | 機序：リファンピシンによるCYP3A4の誘導が考えられている。 |
| 陰イオン交換樹脂 | アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が約25%低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかった。 | 機序：これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害（吸着）に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。 |
| ジゴキシン | 定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（アトルバスタチン10mg投与でC _{max} : +9.9%, AUC _{0-24h} : +3.6%, CLr: 129→128mL/min、80mg投与でC _{max} : +20.0%, AUC _{0-24h} : +14.8%, CLr: 160→149mL/min）ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。 | 機序：アトルバスタチンによるジゴキシンのP-糖たん白質を介した排出の抑制が示唆されている。 |
| 経口避妊薬 ノルエチンドロン エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン (C _{max} : +24%, AUC _{0-24h} : +28%) 及びエチニルエストラジオール (C _{max} : +30%, AUC _{0-24h} : +19%) の血漿中濃度の上昇が認められた。 | 機序：アトルバスタチンによるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。 |

4. 副作用

(1) 国内における副作用

高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象とした臨床試験において、165例中22例（13.3%）に副作用が認められた。副作用の主なものは、動悸（1.2%）、肝機能障害（1.2%）、頭痛（1.2%）、眩暈・ふらつき（1.2%）であった。

アムロジピン製剤及びアトルバスタチン製剤の臨床試験成績及び使用成績調査結果を以下に示す。

アムロジピン

開発時及び承認後6年間の調査（再審査終了時）：

11,578例中529例（4.57%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

副作用の主なものは、ほてり（熱感、顔面潮紅等）（0.80%）、眩暈・ふらつき（0.67%）、頭痛・頭重（0.58%）、動悸（0.29%）等であった。

高用量（10mg）投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験（承認事項一部変更承認時）：

アムロジピンとして5mgを投与後に収縮期血圧が140mmHg以上を示す本態性高血圧患者を対象に、5mg投与を継続又は10mgに増量した第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）において、5mg群では154例中6例（3.90%）に、10mg群では151例中15例（9.93%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。高用量（10mg）投与時に浮腫が高い頻度で認められ、5mg群で0.65%、10mg群で3.31%であった。また、第Ⅲ相試験対象症例のうち、継続して10mg長期投与試験の対象となった134例では、投与開始後52週までに33例（24.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。副作用の主なものは浮腫（10.4%）、眩暈・ふらつき（2.99%）等であった。

アトルバスタチン

総症例897例中で、副作用が78例（8.7%）に認められた。主な副作用は胃不快感、痒痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠であった。また、主な臨床検査値異常変動はγ-GTP上昇、ALT (GPT) 上昇、テストステロン低下、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇であった。（承認時）

1) 重大な副作用
アムロジピン

- ① **肝機能障害、黄疸**（0.1%未満）：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② **血小板減少**（頻度不明*）、**白血球減少**（0.1%未満）：血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③ **房室ブロック**（0.1%未満）：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。

アトルバスタチン

- ① **横紋筋融解症、ミオパシー**（頻度不明*）：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパシーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK (CPK) の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- ② **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**（頻度不明*）：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ③ **過敏症**（頻度不明*）：血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ④ **無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症**（いずれも頻度不明*）：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ⑤ **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）、多形紅斑**（頻度不明*）：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）、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状が

あらわれた場合には投与を中止すること。

- ⑥ **高血糖、糖尿病**（頻度不明*）：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渴、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、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。

*：自発報告のため頻度不明。

2) その他の副作用

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

| | 1%~2%未満 ^{注1} | 1%未満 ^{注1} | 頻度不明 ^{注2} |
|-------------------------|-----------------------|--|---|
| 過敏症^{注4} | | そう痒 | 光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫 |
| 皮膚 | | | 脱毛、帯状疱疹、発赤、皮膚変色、皮膚乾燥、皮膚亀裂、多汗 |
| 血液 | | 好酸球増加 | 血小板減少、白血球減少、白血球増加、貧血、紫斑 |
| 肝臓 | 肝機能障害 | ALP上昇、ALT (GPT) 上昇 | AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、腹水 |
| 消化器 | | 歯肉障害、肺炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹部膨満、過敏性腸症候群、嘔気・嘔吐、便秘 | 口内炎、舌痛、舌炎、舌のしびれ、口のしびれ、口唇炎、口渇、（運用により）歯肉肥厚 ^{注4} 、消化不良、アミラーゼ上昇、食欲不振、腹痛、下痢・軟便、排便回数増加、胃腸炎 |
| 呼吸器 | | | 咳、呼吸困難、咽喉不快感、肺炎、鼻炎、鼻出血 |
| 筋骨痛 | | 筋肉痛 | CK (CPK) 上昇、血中ミオグロビン上昇、無力症、筋痙攣、筋緊張亢進、筋炎、関節痛、背部痛、腱炎、腱痛 |
| 感覚器 | | | 視力異常、霧視、耳鳴、味覚異常 |
| 精神・神経系 | 頭痛、眩暈・ふらつき | 片頭痛、不眠症 | 振戦、眠気、気分動揺、末梢神経障害、健忘症 |
| 内分泌 | | 甲状腺腫 | テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下、女性化乳房 |
| 代謝異常 | | | 血清コレステロール上昇、HbA _{1c} 上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、低血糖症、血清鉄低下 |
| 循環器 | 動悸 | 浮腫 ^{注3} 、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、期外収縮、血圧上昇 | 洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、頻脈、徐脈、血圧低下、失神 |
| 腎臓、泌尿器 | | | BUN 上昇、クレアチニン上昇、血中カリウム増加、血中カリウム減少、頻尿・夜間頻尿、排尿困難、勃起障害、尿管結石、尿澱血陽性、尿中蛋白陽性 |
| その他 | | | 脳梗塞、全身倦怠感、脱力感、疲労、しびれ、発熱、体重増加、体重減少、疼痛、異常感覚、胸痛、着色尿 |

注1 本剤国内臨床試験において報告された副作用

注2 アムロジピン製剤あるいは（及び）アトルバスタチン製剤で報告された副作用

注3 アムロジピン10mgへの増量により高頻度に認められた「高用量（10mg）投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験（承認事項一部変更承認時）」参照。

注4 発現した場合には投与を中止すること

(2) 海外における副作用

海外で高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象に、本剤又はアムロジピン製剤とアトルバスタチン製剤を併用投与した6試験において、8033例中2069例（26%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は末梢性浮腫729例（9.1%）、頭痛153例（1.9%）、浮動性めまい132例（1.6%）等であった。（承認時までの調査の集計）

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、アムロジピン及びアトルバスタチンの血中濃度が増加することがある¹⁾。〔「薬物動態」の項参照〕

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、アムロジピンは低用量（2.5 mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（アムロジピンによる）

副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔高齢者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある（アトルバスタチンによる）。〕

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。〔アムロジピンの動物実験において、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⁾。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラッ

トに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕

- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔アムロジピン及びアトルバスタチンの動物実験において、乳汁中へ移行することが報告されている³⁾。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状：アムロジピンの過量投与において、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。アムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。

また、アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている⁴⁾。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピン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。

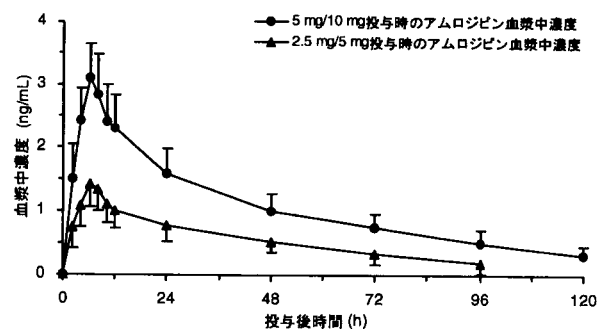
【薬物動態】

1. アムロジピン・アトルバスタチン配合剤の成績

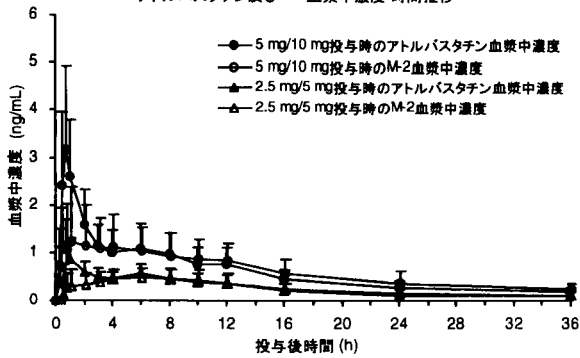
(1) 血中濃度

健康成人16例ずつに本剤（アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン5mg）又はアムロジピン5mg/アトルバスタチン10mg）をそれぞれ空腹時に単回投与したときのアムロジピン、アトルバスタチン未変化体及び主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位の水酸化体（M-2）の血漿中濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。アムロジピン及びアトルバスタチンのC_{max}及びAUCは投与量に応じて増加し、両薬剤のT_{max}及びアムロジピンのT_{1/2}は投与量に依存せず同様の値を示した⁵⁾。健康成人16例に本剤（アムロジピン5mg/アトルバスタチン10mg）を空腹時及び食後に単回投与した結果、アムロジピンの薬物動態に食事による大きな影響は認められず、アトルバスタチンのC_{max}は食事により低下するもののAUCは影響を受けなかった⁵⁾。なお、日本人と外国人において本剤投与時のアムロジピン及びアトルバスタチンの薬物動態を比較した結果、両薬剤の薬物動態に民族差は認められなかった。

アムロジピン血漿中濃度-時間推移



アトルバスタチン及びM-2血漿中濃度-時間推移



健康成人における本剤単回投与時の血漿中濃度推移
(N=16, 算術平均値±標準偏差)

健康成人における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

| 本剤投与量 | 薬物名 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | AUC _{0-Tmax} (ng·h/mL) | T _{1/2} (h) |
|---------------------|----------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| 2.5mg/5mg (N=16) | アムロジピン | 1.46±0.347 | 6.3±1.2 | 55.4±19.9 | 43.5±10.6 |
| | アトルバスタチン | 1.42±0.708 | 1.0±1.4 | 9.51±4.77 | NC |
| | M-2 | 0.568±0.295 | 5.5±3.1 | 9.11±4.67 | NC |
| 5mg/10mg (N=16) | アムロジピン | 3.15±0.545 | 6.6±1.0 | 125±31.8 | 43.2±6.6 |
| | アトルバスタチン | 3.61±1.54 | 1.0±0.7 | 21.4±8.73 | 11.0±3.6 ^{a)} |
| | M-2 | 1.57±0.943 | 2.6±2.8 | 21.4±10.7 | NC |

C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
AUC_{0-Tmax}: 血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{1/2}: 血漿中濃度半減期、NC: 算出せず
算術平均値±標準偏差、a) N=8

(2) 生物学的同等性 (外国人データを含む)

健康成人 (4 試験の合計 170 例) に本剤 (アムロジピン/アトルバスタチンとして 2.5mg/5mg、2.5mg/10mg、5mg/5mg または 5mg/10mg を含有) 1 錠と、アムロジピン錠 (本剤と同量のアムロジピンを含有) 及びアトルバスタチン錠 (本剤と同量のアトルバスタチンを含有) 各 1 錠を空腹時に単回投与した結果、本剤投与とアムロジピン錠及びアトルバスタチン錠の併用投与は生物学的に同等であった^{6,7,8,9)}。本剤投与時のアムロジピン及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータを表に示した。

生物学的同等性試験における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

| 本剤投与量 | アムロジピン | | アトルバスタチン | |
|-------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | C _{max} (ng/mL) | AUC _i (ng·h/mL) | C _{max} (ng/mL) | AUC _i (ng·h/mL) |
| 2.5mg/5mg (N=36) | 1.26 | 50.5 | 1.40 | 11.5 |
| 2.5mg/10mg (N=40) | 1.18 | 50.4 | 3.31 | 24.9 |
| 5mg/5mg (N=39) | 3.32 | 125 | 1.34 | 8.84 |
| 5mg/10mg (N=55) | 2.84 | 124 | 3.18 | 21.3 |

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_i: 血漿中濃度-時間曲線下面積
調整済み幾何平均値

2. アムロジピンとアトルバスタチン併用投与での成績

(1) 単回投与 (外国人データ)

健康成人 25 例にアムロジピン 10mg 及びアトルバスタチン 80mg¹⁸⁾ の併用と、各製剤を単独で単回投与した結果、アムロジピンの薬物動態に対するアトルバスタチン併用投与の影響は認められなかった。アトルバスタチンの AUC_{0-∞} はアムロジピン併用投与時に 18% 増加したが、C_{max} に対する影響は認められなかった¹⁰⁾。

(2) 反復投与 (外国人データ)

健康成人 16 例にアムロジピン 10mg 及びアトルバスタチン 80mg¹⁸⁾ の併用と、アトルバスタチン 80mg を単独で 1 日 1 回 8 日間反復投与した結果、アトルバスタチンの C_{max} に対するアムロジピン併用投与の影響は認められず、AUC_{0-Tlast} は 16% 増加したが有意差は認められなかった¹¹⁾。

注) アトルバスタチンの国内承認用量は、高コレステロール血症では 1 日 20mg まで、家族性高コレステロール血症では 1 日 40mg までである。「用法・用量」の項参照

3. アムロジピン単独投与での成績

(1) 血中濃度

健康成人 6 例にアムロジピン 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の血清中濃度は投与開始 6 日目以降に定常状態に達した。最終投与日 (14 日目) の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 3.5ng/mL 及び 61.8ng·h/mL であり、初回投与時 (1.4ng/mL 及び 19.3ng·h/mL) の約 3 倍であった。投与中止後、血清中濃度は漸減し、投与中止 5 日目には 0.24ng/mL となった¹²⁾。

(2) 血漿蛋白結合率

アムロジピンのヒト血漿蛋白との結合率は 97.1% (*in vitro*、平衡透析法) であった。

(3) 尿中排泄

アムロジピン 2.5mg 又は 5mg を健康成人 6 例に単回経口投与した場合の投与後 6 日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約 8% であった。またアムロジピン 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目ではほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4% であった¹²⁾。

<参考>

Beresford ら¹³⁾は健康成人に ¹⁴C-標識アムロジピン 15mg を単回経口投与した場合、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3% は尿中、23.4% は糞中に排泄され、尿中放射能の 9% は未変化体であり、その他に 9 種の代謝物が認められたと報告している。なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのご薬理作用は認められていない¹⁴⁾。

(4) 高齢者

高齢高血圧患者 6 例 (平均年齢 79.7 歳) にアムロジピン 5mg を単回、及び 8 日間反復投与した結果、若年健康者 (平均 22.3 歳) に比し、C_{max}、AUC_{0-48h} は有意に高値を示したが、T_{1/2} に有意差は認められなかった¹⁾。

(5) 肝機能障害患者

肝硬変患者 (Child 分類 A,B) 5 例にアムロジピン 2.5mg を単回投与した結果、健康成人に比し、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、T_{1/2}、AUC_{0-∞} はやや高値を示したが有意差は認められなかった¹⁵⁾。

4. アトルバスタチン単独投与での成績

(1) 血中濃度

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10mg 及び 20mg を 1 日 1 回朝食後 7 日間反復投与した結果、血漿中薬物濃度は投与開始後 4 日目までに定常状態に到達した。また、1 日目と 7 日目の血漿中薬物濃度を比較すると、20mg 投与群で上昇しているものの有意な差ではなく、蓄積性は認められなかった¹⁶⁾。

(2) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験で、アトルバスタチンの蛋白結合率は 95.6~99.0% 以上を示した¹⁷⁾。

(3) 代謝、排泄

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10mg 及び 40mg を単回投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体 (M-1) 及び 2 位の水酸化体 (M-2) の 2 種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物は M-2 であった¹⁸⁾。また、健康成人に ¹⁴C-アトルバスタチンを投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く (<2%)¹⁹⁾、糞中に未変化体、M-1 及び M-2 がそれぞれ糞中放射能の 8.3%、11.7% 及び 18.2% 排泄された²⁰⁾。更に、¹⁴C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の 43.7~70.2% が胆汁中に排泄され、未変化体のほかに M-1、M-2 及び M-2 のグルクロン酸抱合体が同定された²¹⁾。アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1 及び M-2 は CYP3A4 によって生成することが明らかにされている²²⁾。

(4) 高齢者

健康高齢者 (66~73 歳) 6 例及び若年者 (20~22 歳) 6 例に、アトルバスタチン 10mg を空腹時に単回投与した結果、高齢者は若年者に比べて C_{max} 及び AUC_{0-∞} は約 2 倍に増加したが、T_{max} 及び T_{1/2} に差は認められなかった²³⁾。

(5) 肝硬変患者 (外国人データ)

健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつにアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて Child-Pugh A 患者及び Child-Pugh B 患者において、C_{max} ではそれぞれ 5.5 倍及び 14.4 倍、AUC_{0-24h} ではそれぞれ 4.4 倍及び 9.8 倍の増加、T_{max} ではいずれも 1/2 の短縮が認められたが T_{1/2} はほとんど変化しなかった。また、血清脂質に対する作用には差がなかった²⁴⁾。

(6) 腎障害患者 (外国人データ)

腎機能正常者 6 例及び腎機能障害者 14 例にアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった²⁵⁾。

【臨床成績】

＜アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与における成績（外国人データ）＞²⁶⁾

高血圧症と高脂血症を併発している患者 1660 例を対象とした二重盲検試験において、アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与（5 mg+10 mg、5 mg+20 mg、5 mg+40 mg、5 mg+80 mg、10 mg+10 mg、10 mg+20 mg、10 mg+40 mg、10 mg+80 mg）²⁶⁾ とアムロジピン単独投与（5 mg、10 mg）又はアトルバスタチン単独投与（10 mg、20 mg、40 mg、80 mg）²⁶⁾ を比較した。投与 8 週後の SBP 降圧作用及び LDL-C 低下作用は以下のとおりであり、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用投与した場合でも、アムロジピンの SBP 降圧作用及びアトルバスタチンの LDL-C 低下作用に臨床問題となる影響は認められなかった。

アトルバスタチンがアムロジピンの SBP 降圧作用に及ぼす影響

| パラメータ/解析 | | アトルバスタチン | | | | | |
|----------|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 0 mg | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg | |
| アムロジピン | 5 mg | 平均変化量 (mmHg) | -12.6 | -13.6 | -15.3 | -12.8 | -12.6 |
| | | アムロジピン単独投与との差 | - | -1.0 | -2.7 | -0.2 | 0.1 |
| | 10 mg | 平均変化量 (mmHg) | -16.5 | -15.9 | -16.0 | -16.5 | -17.5 |
| | | アムロジピン単独投与との差 | - | 0.6 | 0.5 | 0.0 | -1.1 |

アムロジピンがアトルバスタチンの LDL-C 低下作用に及ぼす影響

| パラメータ/解析 | | アトルバスタチン | | | | |
|----------|-------|-----------------|-------|-------|-------|-------|
| | | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg | |
| アムロジピン | 0 mg | 平均変化率 (%) | -33.5 | -39.5 | -43.1 | -47.0 |
| | | アトルバスタチン単独投与との差 | - | -5.5 | -2.8 | -1.8 |
| | 5 mg | 平均変化率 (%) | -39.0 | -42.2 | -44.9 | -48.2 |
| | | アトルバスタチン単独投与との差 | - | -5.5 | -2.8 | -1.8 |
| | 10 mg | 平均変化率 (%) | -36.6 | -38.6 | -43.2 | -49.2 |
| | | アトルバスタチン単独投与との差 | - | -3.2 | 0.9 | -0.2 |

注) アトルバスタチンの国内承認用量は、高コレステロール血症では 1 日 20mg まで、家族性高コレステロール血症では 1 日 40mg までである。【用法・用量】の項参照]

＜アムロジピン単独投与における成績＞

1. 高血圧症^{27,28,29,30,31,32,33,34)}

本態性高血圧症に対する有効率（「下降」以上、判定不能例は除く）は 85.8%（467/544 例）であった。また、腎障害を伴う高血圧症に対しては 80.0%（28/35 例）、重症高血圧症に対しては 88.9%（8/9 例）の有効率を示した。アムロジピンとして 5 mg を 1 日 1 回 8 週間投与後に、収縮期血圧が 140 mmHg 以上を示す患者 305 例を 2 群に分けて、アムロジピンとして 10 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、10 mg 群で 13.7 mmHg の低下、5 mg 群で 7.0 mmHg の低下であり、両群間に統計的に有意な差がみられた。さらに、継続試験として実施した長期投与試験でアムロジピンとして 10 mg を 1 日 1 回通算して 52 週間投与した際、収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、15.6 mmHg の低下を示した。

2. 狭心症^{35,36,37,38)}

狭心症に対する有効率（「改善」以上、判定不能例は除く）は 74.0%（108/146 例）であった。病型別の有効率は労作性狭心症 82.0%（73/89 例）、労作兼安静狭心症 61.4%（35/57 例）であった。

＜アトルバスタチン単独投与における成績＞

1. 高脂血症患者対象試験³⁹⁾

二重盲検法により実施された試験において、アトルバスタチン 5~20 mg を 1 日 1 回夕食後に投与した際の血清脂質値の変化率及び総コレステロール<220 mg/dL となった症例の割合（総コレステロール<220 mg/dL 割合）、LDL-コレステロール<150 mg/dL となった症例の割合（LDL-コレステロール<150 mg/dL 割合）は下記の通りである。

| 用量 (mg) | 例数 | 総コレステロール (%) | トリグリセリド (%) | HDL-コレステロール (Δmg/dL) |
|---------|----|--------------|-------------|----------------------|
| 5 | 51 | -25.0 | -19.7 | 3.2 |
| 10 | 51 | -30.2 | -16.7 | 5.2 |
| 20 | 52 | -33.8 | -12.0 | 6.1 |

| 用量 (mg) | 例数 | LDL-コレステロール (%) | 総コレステロール <220mg/dL 割合 (%) | LDL-コレステロール <150mg/dL 割合 (%) |
|---------|----|-----------------|---------------------------|------------------------------|
| 5 | 51 | -32.0 | 56.9 | 74.5 |
| 10 | 51 | -39.6 | 72.5 | 86.3 |
| 20 | 52 | -49.5 | 86.5 | 90.4 |

2. 家族性高コレステロール血症患者対象試験

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 24 例にアトルバスタチン 10mg を 8 週間投与し、その後、8 週間毎に 20mg、40mg へと漸増し検討した。その結果、10mg 及び 40mg で総コレステロールはそれぞれ -31.8%、-41.1%、LDL-コレステロールはそれぞれ -37.7%、-48.3% と低下し増量効果が得られた⁴⁰⁾。

また、LDL-アフェレーシスを施行している家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者 9 例に、アトルバスタチン 10mg を 4 週又は 8 週間投与し、その後 20mg（8 週間）、40mg（8~20 週）へと漸増投与した⁴¹⁾。その結果、6 例で総コレステロールが -31.4~-4.9%、LDL-コレステロールが -39.3~-4.6% と低下した。他の 3 例では総コレステロールが 1.2~15.2%、LDL-コレステロールが 3.1~11.8% と増加した。低下が認められた症例のうち 4 例ではアトルバスタチン投与前に 2 剤以上を併用した薬物療法とはほぼ同程度の総コレステロール及び LDL-コレステロール低下が認められた。

なお、上記いずれの試験においても重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

【薬効薬理】

アムロジピン

1. 降圧作用

各種高血圧病態モデル（高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット・イヌ）においてアムロジピン 1 日 1 回投与により持続的な降圧作用が認められ、20 日間の連続投与によっても耐性は生じなかった⁴²⁾。

麻酔又は無麻酔イヌにおいてアムロジピン投与により大腿動脈、冠動脈及び椎骨動脈の血流量は持続的に増加し、血圧の下降及び全末梢血管抵抗の持続的な減少が認められた⁴³⁾。

2. 高血圧に伴う心血管障害への作用

食塩感受性 Dahl ラットにアムロジピンを 10 週間以上連続投与することにより、加齢に伴う血圧上昇及び腸間膜動脈の石灰沈着、フィブリン沈着等の血管病変が抑制された⁴⁴⁾。脳卒中易発症高血圧ラットにアムロジピン 3mg/kg/日を 79 週間連続投与することにより、血圧上昇の抑制及び延命効果が認められた。また、心筋の線維化、腎の増殖性動脈炎、糸球基底膜肥厚、尿細管萎縮等の病変の発生も明らかに抑制された⁴⁵⁾。

3. 抗狭心症作用

アムロジピンは麻酔モルモットでのセファデックス冠動脈塞栓による心筋虚血性 ST 上昇を抑制した⁴⁶⁾。また、摘出ラット心臓において、虚血/再灌流時の心筋保護作用を調べた結果、アムロジピン投与群では対照群に比べて心収縮力の回復が促進され、組織内 Ca²⁺量の増加が抑制された。組織内 ATP 量及びクレアチンリン酸量の回復も促進され、心筋保護作用が示された⁴⁷⁾。

ネコ血液灌流摘出心臓において、左室 dp/dt 及び左室収縮期圧は低下し、心筋酸素消費量も減少した⁴⁸⁾。

4. 作用機序

アムロジピンは細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる^{49,50)}。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている^{49,50)}。

アトルバスタチン

1. 薬理作用

(1) コレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した⁵¹⁾。更にアト

ルバスタチンは経口投与により、ラットの肝コレステロール合成を類薬と比較して長く抑制した⁵²⁾。

(2) 高脂血症モデル動物における脂質低下作用

1) コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポB値を低下させた^{53,54)}。LDL受容体欠損マウス及びWHHLウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値及びLDL-コレステロール値を低下させた^{55,56)}。

2) トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた^{54,57)}。

(3) 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及びWHHLウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた^{53,56)}。

(4) 代謝物の薬理作用

ラット肝ミクロソームにおいて、ヒトにおける主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体(M-1)及び2位の水酸化体(M-2)は、アトルバスタチンの1/2~同程度のHMG-CoA還元酵素阻害活性を示した⁵⁸⁾。

(5) リポたん白代謝に対する作用

HepG2細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝LDL受容体mRNA発現量及び肝LDL受容体活性を増加させ、アポB分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた^{59,60)}。正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは肝LDL受容体活性を増加させるとともに、アポB分泌量を低下させた⁶¹⁾。コレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンはVLDL-アポB産生速度を低下させた⁵⁴⁾。LDL受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンはコレステロール分泌速度を低下させた⁵⁵⁾。ショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度を低下させた⁵⁷⁾。

2. 作用機序

アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓のHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓のLDL受容体数を増加させ、かつリポたん白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させる。また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する。

【有効成分に関する理化学的見聞】

アムロジピン

一般名：アムロジピンベシル酸塩(Amlodipine Besilate)

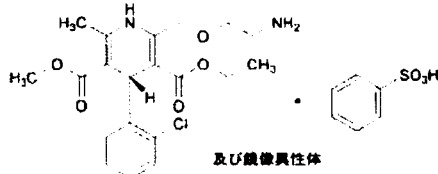
化学名：3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量：567.05

融点：約198℃(分解)

構造式：



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

アトルバスタチン

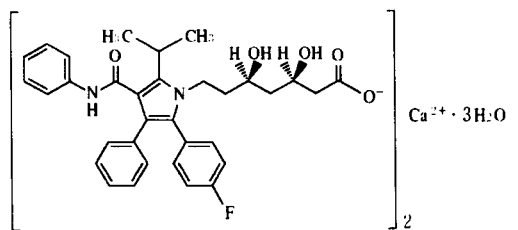
一般名：アトルバスタチンカルシウム水和物(Atorvastatin Calcium Hydrate)

化学名：(-)-Monocalcium bis[(3*R*, 5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-phenylcarbamoyl-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate] trihydrate

分子式：C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀ · 3H₂O

分子量：1209.39

構造式：



性状：アトルバスタチンカルシウム水和物は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

カデュエット®配合錠1番： 100錠 (PTP)
 カデュエット®配合錠2番： 100錠 (PTP)
 カデュエット®配合錠3番： 100錠 (PTP)
 カデュエット®配合錠4番： 100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 桑島 巖ほか：Geriatric Medicine 29(6)：899, 1991
- 2) 堀本 政夫ほか：応用薬理 42(2)：167, 1991
- 3) 社内資料：ラットにおけるアムロジピンの乳汁中への移行
- 4) Laine, K. et al.：Br J Clin Pharmacol 43(1)：29, 1997
- 5) 社内資料：健康成人における本剤単回投与時の安全性と薬物動態ならびに食事の影響
- 6) 社内資料：本剤 2.5mg/5mg の生物学的同等性
- 7) 社内資料：本剤 2.5mg/10mg の生物学的同等性
- 8) 社内資料：本剤 5mg/5mg の生物学的同等性
- 9) 社内資料：本剤 5mg/10mg の生物学的同等性
- 10) 社内資料：アムロジピンとアトルバスタチンとの薬物相互作用
- 11) 社内資料：アムロジピンのアトルバスタチンに対する作用
- 12) 中島 光好ほか：臨床医薬 7(7)：1407, 1991
- 13) Beresford, A. P. et al.：Xenobiotica 18(2)：245, 1988
- 14) 社内資料：アムロジピンの主要代謝物及び分解物の薬理作用
- 15) 足立 幸彦ほか：薬理と治療 19(7)：2923, 1991
- 16) 大石 紫満子ほか：薬理と治療 26(8)：1279, 1998
- 17) 根本 裕之ほか：薬理と治療 26(8)：1229, 1998
- 18) 大石 紫満子ほか：薬理と治療 26(8)：1253, 1998
- 19) 社内資料：¹⁴C-アトルバスタチン投与時の尿及び糞中排泄率
- 20) 社内資料：¹⁴C-アトルバスタチン投与時の糞中排泄率
- 21) 社内資料：¹⁴C-アトルバスタチン投与時の胆汁中排泄率
- 22) 社内資料：アトルバスタチンのヒトミクロソームにおける *in vitro* 代謝
- 23) 大石 紫満子ほか：薬理と治療 26(8)：1295, 1998
- 24) 社内資料：肝硬変患者におけるアトルバスタチンの薬物動態
- 25) Stern, R. H et al.：J Clin Pharmacol 37(9)：816, 1997
- 26) 社内資料：高血圧症および高脂血症併発患者に対するアムロジピンとアトルバスタチン併用の臨床効果
- 27) 増山 善明ほか：薬理と治療 19(7)：2853, 1991
- 28) 増山 善明ほか：薬理と治療 19(7)：2873, 1991
- 29) 増山 善明ほか：薬理と治療 19(7)：2895, 1991
- 30) 増山 善明ほか：臨床評価 19(2)：213, 1991
- 31) 猿田 享男ほか：薬理と治療 21(2)：505, 1993
- 32) 山田 和生ほか：薬理と治療 19(8)：3189, 1991
- 33) Fujiwara, T. et al.：J Hum Hypertens (投稿中)
- 34) 社内資料：アムロジピン 5 mg で効果不十分な患者に対するアムロジピン 10 mg 長期投与時の安全性及び有効性
- 35) 加藤 和三ほか：基礎と臨床 26(2)：683, 1992
- 36) 加藤 和三ほか：臨床評価 19(3)：355, 1991
- 37) 加藤 和三ほか：臨床評価 19(3)：379, 1991
- 38) 渡邊 賢一ほか：薬理と治療 19(7)：2909, 1991
- 39) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine. 18(7)：1690, 1998
- 40) 山村 卓ほか：臨床医薬. 14(11)：2031, 1998

- 41) 社内資料：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に
対するアトルバスタチンの臨床効果
- 42) 山中 教造ほか：日本薬理学雑誌 97(2)：115, 1991
- 43) 社内資料：アムロジピンの降圧作用
- 44) Fleckenstein, A. et al. : Am J Cardiol 64(17)：21 I , 1989
- 45) Suzuki, M. et al. : Eur J Pharmacol 228(5-6)：269, 1993
- 46) 社内資料：アムロジピンの抗狭心症作用
- 47) Nayler, W. G. : Am J Cardiol 64(17)：65 I , 1989
- 48) 田村 裕男ほか：薬理と治療 18(Suppl.2)：S-339, 1990
- 49) 山中 教造ほか：日本薬理学雑誌 97(3)：167, 1991
- 50) 社内資料：アムロジピンの作用機序
- 51) 船津 敏之ほか：薬理と治療 26(9)：1435, 1998
- 52) 田中 秀行ほか：薬理と治療 26(9)：1451, 1998
- 53) Bocan, T. M et al. : Atherosclerosis.111(1)：127, 1994
- 54) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler Thromb Vasc Biol 17(11)：2589,
1997
- 55) Bisgaier, C. L et al. : J Lipid Res 38(12)：2502, 1997
- 56) 荒井 幸規ほか：薬理と治療 26(9)：1475, 1998
- 57) 鈴木 雅徳ほか：薬理と治療 26(9)：1469, 1998
- 58) 社内資料：アトルバスタチン代謝物の薬理作用
- 59) 船津 敏之ほか：薬理と治療 26(9)：1443, 1998
- 60) Funatsu, T et al. : Atherosclerosis 157(1)：107, 2001

- 61) 角田 裕俊ほか：薬理と治療 26(9)：1461, 1998

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求く
ださい。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

(報道発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | プログラフカプセル 0.5mg, 同カプセル 1 mg, 同カプセル 5 mg |
| 2 | 一 般 名 | タクロリムス水和物 |
| 3 | 申 請 者 名 | アステラス製薬株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | プログラフカプセル 0.5mg (タクロリムス水和物 0.51mg 含有) プログラフカプセル 1 mg (タクロリムス水和物 1.02mg 含有) プログラフカプセル 5 mg (タクロリムス水和物 5.1mg 含有) |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | <p>《プログラフカプセル 0.5mg, 同カプセル 1 mg》</p> <p>腎移植の場合 通常, 移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し, 以後, 徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg, 1 日 2 回経口投与を標準とするが, 症状に応じて適宜増減する。</p> <p>肝移植の場合 通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後, 徐々に減量し, 維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが, 症状に応じて適宜増減する。</p> <p>心移植の場合 通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また, 拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には, 通常, タクロリムスとして 1 回 0.075~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後, 症状に応じて適宜増減し, 安定した状態が得られた後には, 徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>肺移植の場合 通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後, 症状に応じて適宜増減し, 安定した状態が得られた後には, 徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>膵移植の場合 通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後, 徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>骨髄移植の場合 通常, 移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し, 以後, 徐々に減量する。また, 移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には, 通常, タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお, 症状に応じて適宜増減する。</p> <p>なお, 本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず, 患者により個人差があるので, 血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため, 患者の状況に応じて血中濃度を測定し, トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>全身型重症筋無力症の場合 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p>関節リウマチの場合 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。</p> <p>ループス腎炎の場合 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p><u>潰瘍性大腸炎の場合</u> <u>通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。</u></p> <p>《プログラフカプセル 5mg》</p> <p>腎移植の場合 通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>肝移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>心移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>肺移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>脾移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>骨髄移植の場合 通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとし</p> |
|--|---|

| | | |
|---|-------|--|
| | | <p>て1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p><u>潰瘍性大腸炎の場合</u> <u>通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p> |
| 6 | 効能・効果 | <p>《プログラフカプセル 0.5mg, 同カプセル 1mg》</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 膵移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合) 4. 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) 5. ループス腎炎 (ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合) 6. <u>難治性 (ステロイド抵抗性, ステロイド依存性) の活動期潰瘍性大腸炎 (中等症～重症に限る)</u> <p>《プログラフカプセル 5mg》</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 膵移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. <u>難治性 (ステロイド抵抗性, ステロイド依存性) の活動期潰瘍性大腸炎 (中等症～重症に限る)</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p> |
| 7 | 備考 | <p>添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、マクロライド系の免疫抑制剤である。</p> |

劇薬、指定医薬品、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

劇薬、指定医薬品、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

免疫抑制剤

プロGRAF[®]カプセル0.5mg

プロGRAF[®]カプセル1mg

タクロリムス水和物カプセル

Prograf[®] Capsules 0.5mg・1mg

| | 0.5 mg | 1 mg |
|-------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 20800AMZ00693 | 20500AMZ00157 |
| 薬価収載 | 1996年6月 | 1993年5月 |
| 販売開始 | 1996年8月 | 1993年6月 |
| 再審査結果 | 2008年12月 | |
| 効能追加 | 2007年1月 | |
| 国際誕生 | 1993年4月 | |

貯法 : 室温保存
[開封後は湿気を避けて保存すること。]

使用期限 : ケース等に表示(製造後3年)
[使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。]

注意 : 【取扱い上の注意】の項参照

【警告】

- 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること
- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと
- 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性及び本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること
- ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと
- 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。(「薬物動態」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】



- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- カリウム保持性利尿剤投与中の患者(「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照)
- 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

| | 有効成分 (1カプセル中) | 添加物 |
|------------------|---------------------------------------|---|
| プロGRAFカプセル 0.5mg | タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg) | 乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸、マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム |
| プロGRAFカプセル 1mg | タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg) | |

2. 製剤の性状

| | 剤形 | 色 | 外形・号数・重量 | 識別コード | |
|------------------|--------|-----|---|-------|--------|
| プロGRAFカプセル 0.5mg | 硬カプセル剤 | 淡黄色 |  | 田 607 | |
| | | | 号数 | | 重量 |
| | | | 5号 | | 約 93mg |
| プロGRAFカプセル 1mg | 硬カプセル剤 | 白色 |  | 田 617 | |
| | | | 号数 | | 重量 |
| | | | 5号 | | 約 93mg |

【効能・効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
- 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)
- ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
- 難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
- ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)であることを確認すること。
- 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

脾移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回

経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

全身型重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。(顆粒のカプセルに対するC_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08;「薬物動態」の項参照)
 - カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与12時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。
- 全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

- 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週間まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2ヵ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- 潰瘍性大腸炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床試験成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
 - 初回投与から2週間まで
 - 初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
 - 1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
 - 2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。
 - 2週以降
 - 投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
 - 用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。
- 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
- 潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
- 潰瘍性大腸炎では、通常、3ヵ月までの投与とすること。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 肝障害のある患者[薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。]
 - 腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - 感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]
 - 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者[間質性肺炎が悪化する可能性がある。(「副作用」の項参照)]
- 重要な基本的注意
 - 腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。
 - 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
 - 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い(「副作用」

添付文書(案)

の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。

- (4) 本剤投与中に**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害**(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)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よく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する場合が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。
- (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行うこと。
- (6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。
- (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (9) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- (10) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 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 |
|---|--|---|
| 生ワクチン 乾燥弱毒性麻疹ワクチン 乾燥弱毒性風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等 | 類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。 | 免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。 |
| シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル) | シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。 | 本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。 |
| ボセンタン (トラクラリア) | ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。 | 本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。 |
| カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA、アルマトール) トリウムテレン (トリテレン) | 高カリウム血症が発現することがある。 | 本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。 |

(2) 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| 抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ポリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソバム 飲食物 グレープフルーツ ジュース | 本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。 | 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン | 本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。 | 薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。 |
| 飲食物 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 | 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、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。 | 薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。 |
| 腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等 | 腎障害が発現することがある。 | 本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。 |
| 不活化ワクチン インフルエンザHA ワクチン 等 | ワクチンの効果を減弱させることがある。 | 本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。 |
| 免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート等 | 過度の免疫抑制が起こることがある。(「重要な基本的注意」の項参照) | ともに免疫抑制作用を有する。 |
| エブレノン | 血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。 | 本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。 |

*併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
**併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤(経口剤・注射剤)を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表 1 及び表 2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した(表 3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知:2008 年 12 月)国内における心移植、肺移植及び脾移植での臨床成績は得られていない。(効能・効果追加時:2005 年 1 月)

○全身型重症筋無力症

本剤を投与した全身型重症筋無力症 19 例(カプセル 19 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、重症筋無力症(クリーゼ)及びリンパ球減少であった。

(効能・効果追加時:2000 年 9 月)

○関節リウマチ

本剤を投与した関節リウマチ患者 509 例(カプセル 509 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN 上昇 13.6% (69/506)、クレアチニン上昇 9.3% (47/506) 等の腎機能検査値異常 20.8% (105/506)、腹痛 3.7% (19/508)、下痢 2.6% (13/508)、悪心 2.2% (11/508) 等の消化管障害 14.8% (75/508)、及び HbA_{1c} 上昇 6.6% (33/498)、血糖上昇 4.4% (22/495) 等の耐糖能異常 8.9% (45/505) であった。

(効能・効果追加時:2005 年 4 月)

○ループス腎炎

本剤を投与したループス腎炎患者 65 例(カプセル 65 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 27.3% (12/44)、尿中 NAG 増加 22.2% (14/63)、鼻咽頭炎 15.4% (10/65)、高尿酸血症 14.1% (9/64)、白血球増多 14.1% (9/64)、クレアチニン上昇 12.5% (8/64)、下痢 12.3% (8/65)、血圧上昇 10.8% (7/65)、高血糖 10.9% (7/64) であった。(効能・効果追加時:2007 年 1 月)

○潰瘍性大腸炎

本剤を 3 カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例(カプセル 137 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 29.2% (40/137)、低マグネシウム血症 16.8% (23/137)、ほてり、尿中 NAG 増加各 13.9% (19/137)、感覚異常 12.4% (17/137)、高血糖、尿蛋白各 8.0% (11/137)、悪心 6.6% (9/137) であった。(効能・効果追加時:200 年 月)

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全、ネフローゼ症候群: 急性腎不全 (0.1 ~ 5% 未満)、ネフローゼ症候群 (0.1% 未満) があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害: 心筋障害 (ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留 (各 0.1 ~ 5% 未満) 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よく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

3) 中枢神経系障害: 全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候 (0.1 ~ 5% 未満) を呈することがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

4) 脳血管障害: 脳梗塞、脳出血等の脳血管障害 (0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

5) 血栓性微小血管障害: 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害 (0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病: 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病 (各 0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

7) イレウス: イレウス (0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群): 皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

9) 呼吸困難: 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各 0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクリーゼ (頻度不明) を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

10) 間質性肺炎: 関節リウマチ患者では、間質性肺炎 (頻度不明^(注)) 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、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11) 感染症: 細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15% 以上) が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

12) リンパ腫等の悪性腫瘍: Epstein - Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (0.1 ~ 5% 未満) (初期症状: 発熱、リンパ節腫大等) 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・休薬等の適切な処置を行うこと。特に 2 歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

13) 肺炎: 肺炎 (0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

14) 糖尿病、高血糖: 糖尿病及び糖尿病の悪化 (0.1 ~ 5% 未満)、高血糖 (15% 以上) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(注) 頻度不明: 自発報告のため頻度が算出できない。

添付文書(案)

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

| | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|-------|---|--|-----------------------------------|
| 腎臓 | 腎障害(BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)(23.1%) | 尿量減少、血尿、多尿 | 頻尿、残尿感 |
| 代謝異常 | 高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症 | アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖 | |
| 循環器 | 血圧上昇 | 浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下 | 徐脈 |
| 精神神経系 | 振戦、運動失調 ⁽¹⁾ 、幻覚 ⁽¹⁾ | しびれ、不眠、失見、当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常 | めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮 |

| | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|-----|--|--|---------------------|
| 消化器 | 胸やけ ⁽¹⁾ | 腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感 | 下血 |
| 膵臓 | | アミラーゼ上昇 | |
| 肝臓 | 肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇) | | 黄疸 |
| 血液 | | 貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少 | リンパ球減少 |
| 皮膚 | | 発疹、紅斑、そう痒、脱毛 | |
| その他 | 疼痛 ⁽¹⁾ 、発赤 ⁽¹⁾ 、眼痛 ⁽¹⁾ 、多汗 ⁽¹⁾ | 胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多 | 咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常 |

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。
注)頻度不明

表1 主な副作用(移植領域)

| 項目 | 発現率(%) | | | | 程度 | | | | 処置(タクロリムス) | | | | | | |
|-------|------------|--------------|--------------|--|----|-----|----|----|------------|----|----|------|----|-----|----|
| | 肝移植 | 骨髄移植 | 腎移植 | | 高度 | 中等度 | 軽度 | 不明 | 中止 | 休薬 | 減量 | 経路変更 | 継続 | その他 | 不明 |
| 振戦 | 8/39(20.5) | 18/190(9.5) | 38/328(11.6) | | 2 | 12 | 50 | 0 | 2 | 2 | 14 | 1 | 43 | 2 | 0 |
| 胸痛 | 0/39 | 11/190(5.8) | 34/328(10.4) | | 5 | 11 | 29 | 0 | 10 | 2 | 7 | 1 | 24 | 1 | 0 |
| ほてり | 1/39(2.6) | 18/190(9.5) | 18/328(5.5) | | 1 | 4 | 32 | 0 | 2 | 0 | 4 | 1 | 27 | 3 | 0 |
| 腹部膨満感 | 0/39 | 8/190(4.2) | 22/328(6.7) | | 1 | 9 | 20 | 0 | 1 | 0 | 6 | 0 | 23 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0/39 | 22/190(11.6) | 13/328(4.0) | | 2 | 13 | 20 | 0 | 2 | 1 | 13 | 0 | 18 | 1 | 0 |
| 嘔吐 | 2/39(5.1) | 31/190(16.3) | 9/328(2.7) | | 2 | 19 | 21 | 0 | 1 | 2 | 15 | 1 | 18 | 5 | 0 |
| 腎障害 | -* | -* | 77/309(24.9) | | 5 | 17 | 22 | 33 | 16 | 1 | 37 | 0 | 5 | 0 | 18 |
| 高血糖 | -* | -* | 79/309(25.6) | | 4 | 11 | 3 | 61 | 10 | 0 | 17 | 0 | 50 | 0 | 2 |

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常(移植領域)

| 項目 | 発現率(%) | | | 悪化の程度 〔(min)中央値(max)〕 | 処置(タクロリムス) | | | | |
|----------------|------------|--------------|--------------|--------------------------|------------|----|----|----|----|
| | 肝移植 | 骨髄移植 | 腎移植 | | 中止 | 休薬 | 減量 | 継続 | 不明 |
| クレアチニンクリアランス低下 | 1/1 | 25/40(62.5) | -* | 33.5mL/分(6.0～56.1) | 4 | 3 | 3 | 9 | 7 |
| BUN上昇 | 8/39(20.5) | 93/190(48.9) | 0/19** | 41mg/dL(22～248) | 24 | 13 | 22 | 27 | 15 |
| クレアチニン上昇 | 3/39(7.7) | 96/190(50.5) | 0/19** | 1.8mg/dL(0.9～5.5) | 26 | 19 | 20 | 22 | 12 |
| 高血糖 | 2/37(5.4) | 49/173(28.3) | 0/18** | 285mg/dL(115～670) | 5 | 0 | 2 | 25 | 19 |
| 高カリウム血症 | 7/39(17.9) | 58/188(30.9) | 66/327(20.2) | 5.8mEq/L(4.4～7.4) | 4 | 7 | 28 | 80 | 12 |
| 高尿酸血症 | 5/37(13.5) | 22/143(15.4) | 43/325(13.2) | 9.9mg/dL(7.0～26.0) | 1 | 1 | 7 | 50 | 11 |

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期(移植領域)

| 項目 | 測定例数 | 異常値出現例数 | 出現時期 | | | | | 異常値出現時期(日) 〔(min)中央値(max)〕 | 最悪値出現時期(日) 〔(min)中央値(max)〕 | |
|----------------|------|---------|------|------|------|------|-------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|
| | | | ～7日 | ～14日 | ～28日 | ～90日 | ～180日 | | | 181日～ |
| クレアチニン上昇 | 221 | 98 | 19 | 17 | 24 | 29 | 4 | 5 | 24(2～409) | 38(2～409) |
| BUN上昇 | 221 | 100 | 30 | 17 | 20 | 22 | 8 | 3 | 18(1～409) | 33(1～409) |
| クレアチニンクリアランス低下 | 41 | 26 | 0 | 7 | 7 | 12 | 0 | 0 | 28(8～86) | 48(8～86) |

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢の関節リウマチ患者では、低用量(1日1回1.5mg)から投与を開始すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：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(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている²⁾。〕
- (2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

7. 小児等への投与

- (1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
- (2) 心移植、肺移植、脾移植、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている^{3) 4)}。

処置：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・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

- (1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。
- (2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 関節リウマチでは、国内、海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (4) ループス腎炎患者では、28週投与によりクレアチンクリアランスの低下がみられている。28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。
- (5) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。
- (6) ラット(1.0~3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 腎移植

1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁶⁾。

| tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | トラフ値 ^{**1)} (ng/mL) | F ^{**2)} (%) |
|-----------|--------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| 4.2 ± 2.9 | 44 ± 45 | 274 ± 198 | 16 ± 12 | 20 ± 17.8 |

※12時間後血中濃度 (平均±S.D.)

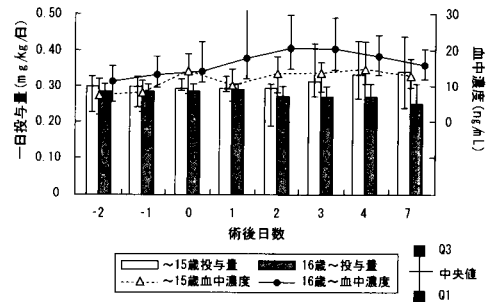
※※生体内利用率

2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例(平均年齢9歳)にタクロリムス(平均投与量0.218mg/kg)を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

| | tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | F ^{**} (%) |
|--------|-----------|--------------|--------------------------------|---------------------|
| 朝食1時間前 | 1.6 ± 0.5 | 51 ± 24 | 247 ± 85 | 11.9 ± 3.7 |
| 朝食直後 | 2.8 ± 0.8 | 28 ± 11 | 205 ± 78 | 10.0 ± 3.9 |

※生体内利用率 (平均±S.D.)

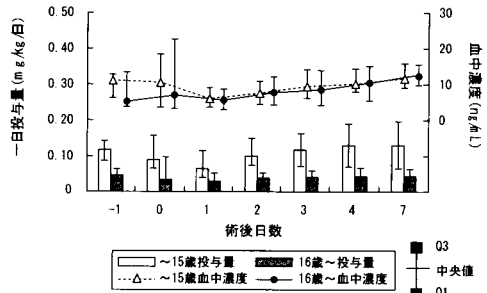
3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった⁸⁾。



(2) 肝移植

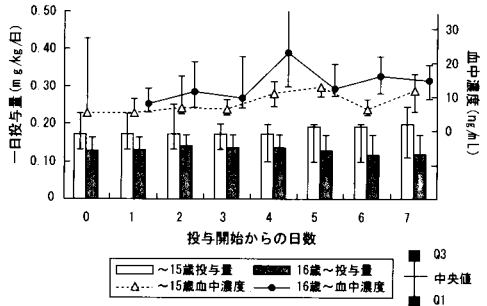
1) 小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた⁹⁾(外国人でのカプセル投与時のデータ)。

2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった¹⁰⁾。



(3) 骨髄移植

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった¹¹⁾。



(4) 全身型重症筋無力症

成人全身型重症筋無力症患者13例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの投与10~15時間後の血中濃度は1.3~12ng/mLであった¹²⁾。

(5) 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹³⁾。(外国人データ)

| tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | F ^{**} (%) |
|------------|--------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
| 1.3 ± 0.58 | 19.64 ± 6.32 | 192.88 ± 86.42 | 34.89 ± 8.69 | 25.1 ± 14.4 |

※生体内利用率 (平均±S.D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にタクロリムスカプセル1.5及び3mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した^{14) 15)}。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与8~16時間後の

添付文書(案)

平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

(6) ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの投与8～16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL(1.70～7.30ng/mL)であった¹⁶⁾。

(7) プログラフカプセルとプログラフ顆粒との生物学的同等性
成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル及び顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁷⁾。

| 症例番号 | 投与量 (mg/kg/回) | カプセル | | 顆粒 | | 比(顆粒/カプセル) | |
|---------------|------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|----------------------|
| | | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng・h/mL) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng・h/mL) | Cmax | AUC _{0-12h} |
| 1 | 0.03 | 10 | 42.7 | 18 | 94.4 | 1.80 | 2.21 |
| 2 | 0.02 | 10 | 70.2 | 9.3 | 68.6 | 0.93 | 0.98 |
| 3 | 0.06 | 27 | 165.4 | 23 | 113.3 | 0.85 | 0.69 |
| 4 | 0.02 | 14 | 105.6 | 7.2 | 41.8 | 0.51 | 0.40 |
| 6 | 0.02 | 9.9 | 61.5 | 14 | 69.2 | 1.41 | 1.13 |
| 7 | 0.03 | 13 | 92.0 | 13 | 103.8 | 1.00 | 1.13 |
| 8 | 0.02 | 6.2 | 36.7 | 6.8 | 27.6 | 1.10 | 0.75 |
| 9 | 0.02 | 4.1 | 32.6 | 3.8 | 34.1 | 0.93 | 1.05 |
| 10 | 0.04 | 20 | 230.8 | 42 | 320.0 | 2.10 | 1.39 |
| 平均値 ± S.D. | - | - | - | - | - | 1.18 ± 0.50 | 1.08 ± 0.51 |

(8) 成人潰瘍性大腸炎患者8例にタクロリムスカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

| Cmax (ng/mL) | tmax (h) | AUC _{0-12h} (ng・h/mL) |
|--------------|-----------|--------------------------------|
| 22 ± 13 | 2.4 ± 1.4 | 136 ± 105 |

(平均±S.D.)

2. 吸収

(1) 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、tmaxは延長した¹⁸⁾。(外国人データ)

(2) 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された。

3. 分布¹⁹⁾(参考:ラットでのデータ)

ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4. 乳汁中移行²⁰⁾(外国人データ)

肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血中濃度の約半分の移行が認められた。

5. 代謝

(1) 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬物との相互作用の可能性もある。

(2) 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²¹⁾。(外国人データ)

6. 排泄(外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった²²⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能ある

いは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

1. 肝移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1991年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、本剤が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例(16.7%)で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990~1995年に国内で生体部分肝移植を受け、本剤が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった^{23) 24)}。

市販後の調査(1993~2003年)における6カ月累積生存率は、成人(244例)では74.1%、小児(504例)では87.9%であった²⁵⁾。顆粒を7例に12週間投与して検討した結果(1997~1998年)、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例(57.1%)であった。カプセルからの切り換え例(8例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{26) 27)}。

2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

[予防投与]

承認時までの臨床試験(1991~1996年)において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的に本剤を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgrade II以上のGVHDの発症率は18例(14.4%)であった^{28) 29)}。

市販後の調査(1999~2004年)におけるgrade II以上のGVHDの累積発症率(移植後100日時点)は、成人(215例)では44.1%、小児(117例)では40.8%であった³¹⁾。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。顆粒を9例に投与して検討した結果(1996~1998年)、grade II以上のGVHDの発症率は33.3%(3/9例)であった³²⁾。

[治療投与]

承認時までの臨床試験(1990~1993年)において、骨髄移植後のGVHD39例に対し本剤を投与し、急性GVHD7/13例(53.8%)及び慢性GVHD12/26例(46.2%)が有効以上の効果を示した³³⁾。

市販後の調査(1994~2004年)における急性GVHDに対する有効率は、56.8%(42/74例)であった³¹⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1994年)において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例(39.8%)で延べ101回みられた^{6) 34) 35)}。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例に投与され、55例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた³⁶⁾。

市販後の調査(1996~2006年)における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人(1,233例)ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児(205例)ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった³⁷⁾。

顆粒を17例に12週間投与して検討した結果(1996~1998年)、生着率は94.1%(16/17例)、拒絶反応が発現した症例は2/17例(11.8%)であった。カプセルからの切り換え例(19例)での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{17) 38)}。

4. 心移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植^{39) 42)}、肺移植^{41) 43) 44)}及び脾移植^{45) 46)}における拒絶反応の抑制効果が確認されている。

5. 全身型重症筋無力症

胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、本剤を投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や、入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみ

られた。

なお、本邦及び海外において、本剤の難治性重症筋無力症に対する有効性を検証した無作為化臨床試験は行われていない。

6. 関節リウマチ^{47)~50)}

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、本剤を後期第Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ相試験では28週間投与した。その結果、本剤の第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会(ACR)の有効性評価方法での20%改善例の割合(ACR20改善率)は、非高齢者では49.0%(50/102例)、高齢者は50.0%(27/54例)であった。

ACR20 改善率(非高齢者)

| 試験名 | 一日投与量* | | |
|-------------|------------|-------------|--------------|
| | プラセボ | 1.5 mg | 3 mg |
| 後期第Ⅱ相用量検査試験 | 9/64(14.1) | 14/57(24.6) | 28/58(48.3) |
| 第Ⅲ相比較試験** | - | - | 50/102(49.0) |
| 計 | 9/64(14.1) | 14/57(24.6) | 78/160(48.8) |

[改善例/症例数(%)]

*非高齢者に対する本剤の承認された1日用量は、通常3mgである。
**実薬対照比較試験

ACR20 改善率(高齢者)

| 試験名 | 一日投与量* | | |
|------------|------------|------------------------|-------------|
| | 1.5 mg | 1.5 mg 開始 3mg まで増量可 | 3 mg |
| 後期第Ⅱ相高齢者試験 | 9/27(33.3) | - | 11/25(44.0) |
| 第Ⅲ相高齢者試験 | - | 27/54(50.0) | - |

[改善例/症例数(%)]

*高齢者に対する本剤の承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

7. ループス腎炎⁵¹⁾

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者に、本剤を28週間投与した第Ⅲ相試験における最終時の疾患活動性合計スコア*の変化率は-32.9%であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体(C3)の実測値の変化率は各々-60.8%、16.4%であった。なお、クレアチニンクリアランス(Ccr)の変化率は-22.0%であった。

| | タクロリムス群 [n = 27] | プラセボ群 [n = 34] | 群間差の 95%信頼区間 |
|---|--------------------------|-----------------------|------------------|
| 疾患活動性合計スコア* の変化率(%) mean ± S.D. | -32.9 ± 31.0 | 2.3 ± 38.2 | - |
| 1日尿蛋白量の実測値の 変化率(%) 中央値 (第1四分位, 第3四分位) | -60.8 (-73.7, -37.2) | 8.7 (-14.0, 90.0) | [-115.0 ~ -48.7] |
| 補体(C3)の実測値の 変化率(%) 中央値 (第1四分位, 第3四分位) | 16.4 (10.3, 27.5) | -2.8 (-11.1, 18.2) | [8.5 ~ 26.7] |
| Ccrの実測値の変化率(%) 中央値 (第1四分位, 第3四分位) | -22.0** (-33.5, -4.2) | -1.4 (-19.3, 16.9) | [-30.5 ~ -3.4] |

*疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体(C3)の5項目のスコア(各々0~3点の4段階)からなる。

**Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

8. 潰瘍性大腸炎

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、本剤を2週間投与した第Ⅲ相試験比較試験における改善率(DAIスコアによる改善度)は表1のとおりであった。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、本剤を2週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率(DAIスコアによる改善度)は45.5%(5/11例)であった。両試験とも用量は1回0.025mg/kg 1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度(10~15 ng/mL)となるよう用量調節した⁵²⁾。

また、第Ⅲ相試験比較試験のタクロリムス群患者および重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を

5~10ng/mLとして本剤を最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率(DAIスコアによる改善度)は、それぞれ61.9%(13/21例)および66.7%(6/9例)であった。

表1 DAIスコア改善率

| | 改善例/症例数(%) | |
|---------------|-----------------|----------------|
| | タクロリムス群 | プラセボ群 |
| DAIスコアによる改善度* | 16/32 (50.0) | 4/30 (13.3) |

*DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的评价の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法

以下の通り用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件(経口食/絶食)は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

| 用量調節機会 | 血中トラフ濃度の測定時期 | 用量調節方法 |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|
| 1回目 ¹⁾ 原則、投与4日目 | 投与1日目(12及び24時間値) | $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$ |
| 2回目 ²⁾ 原則、投与10日目 | 1回目の調節から2,3日経過時点(原則、投与7,8日目)で2時点 | $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^s$ |
| 3回目 投与15日目 ²⁾ | 2回目の調節から1.5日以上経過時点(原則、投与12日目)で1時点 | $D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^e$ |
| 3回目の調節以降 随時(必要に応じて) | 3,4,6,8,10,12週時又は中止/終了時 | $D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$ |

D_{old} 調節前の投与量(投与開始時は0.025mg/kg)。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

| 体重(kg) | 30 ≤ ~ < 50.0 | 50.0 ≤ ~ < 70.0 | 70.0 ≤ ~ < 90.0 | 90.0 ≤ ~ ≤ 100.0 |
|-----------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 投与量(mg/回) | 1 | 1.5 | 2 | 2.5 |

D_{new} 調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

¹⁾ C_{12h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{24h}を用いた式; $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ より、またC_{24h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{12h}を用いた式; $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

²⁾ 調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10 ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10 ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

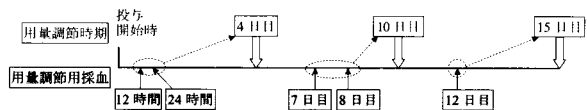
³⁾ C^sが7.5 ng/mL以上15 ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。

C^s 1回目の調節から2,3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

C^e 2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{trough} 2週以降において、目標濃度域(5~10 ng/mL)を逸脱した血中トラフ濃度。

【投与2週までの投与量調節・標準スケジュール】



【薬効薬理】

1. 本剤はインターロイキン2並びにインターフェロンγ等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)α、インターロイキン1β並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{52)~54)}。
2. 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている^{52) 53)}。
3. 本剤は動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル⁵⁵⁾、

添付文書(案)

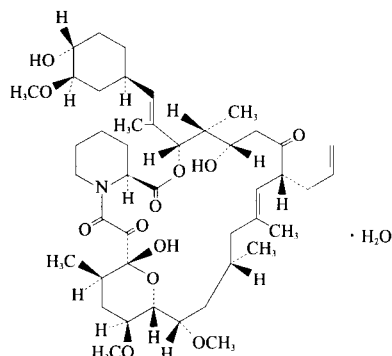
- イヌ⁵⁶⁾、ラット⁵⁷⁾。
4. 本剤はラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{58)~60)}。
 5. 本剤は移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス⁶¹⁾、ラット⁶²⁾。
 6. 本剤は腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ⁶³⁾、イヌ⁶⁴⁾、ラット⁶⁵⁾。
 7. 本剤はラット心移植モデル⁶⁶⁾、イヌ肺移植モデル⁶⁷⁾及びイヌ膵移植モデル⁶⁸⁾において、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる。
 8. 本剤はラット関節炎モデルにおいて、炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節における炎症並びに骨・軟骨病変を改善する^{69)~71)}。
 9. 本剤はマウス腎炎モデルにおいて、抗二重鎖 DNA 抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する^{72) 73)}。
 10. 本剤はマウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸粘膜の活性化T細胞からのインターフェロンの産生を抑制し⁷⁴⁾、大腸炎病態を軽減する⁷⁵⁾。
 11. (参考)本剤はラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁷⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物(Tacrolimus Hydrate)

化学名：(-)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂・H₂O 分子量：822.03

融点：130～133℃

分配係数：1000以上(1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5)に極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。また、吸湿性を認めない。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【承認条件】

全身型重症筋無力症

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査(有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む)を実施し、その結果を再審査資

料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。

【包装】

カプセル 0.5mg : 100 カプセル(10 カプセル×10)

カプセル 1mg : 100 カプセル(10 カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Fung, J.J. et al.: *Transplant. Proc.* **22** (Suppl.1)6, 1990 [PRG00191]
- 2) Saegusa, T. et al.: *基礎と臨床* **26** 969, 1992 [PRG01148]
- 3) Curran, C.F. et al.: *Transplantation* **62** 1376, 1996 [PRG04546]
- 4) Mrvos, R. et al.: *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **35** 395, 1997 [PRG05400]
- 5) 久富晃彦ほか：社内報告書 (DIR940072)
- 6) 石橋道男ほか：移植 **29** 294, 1994 [PRG02352]
- 7) 社内報告書 (DIR080173)
- 8) 社内報告書 (DIR080174)
- 9) McDiarmid, S.V. et al.: *Transplantation* **55** 1328, 1993 [PRG01716]
- 10) 社内報告書 (DIR080175)
- 11) 社内報告書 (DIR080176)
- 12) 河村章生ほか：社内報告書 (DIR000029)
- 13) 社内報告書 (DIR050001)
- 14) 社内報告書 (DIR050002)
- 15) 社内報告書 (DIR050003)
- 16) 社内報告書 (DIR070003)
- 17) 高原史郎ほか：今日の移植 **12** 537, 1999 [PRG08414]
- 18) Dressler, D. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **59** 151, 1996 [PRG03974]
- 19) Iwasaki, K. et al.: *薬物動態* **13** 259, 1998 [PRG06905]
- 20) Jain, A. et al.: *Transplantation* **64** 559, 1997 [PRG05533]
- 21) Christians, U. et al.: *Transplant. Proc.* **23** 2741, 1991 [PRG00688]
- 22) Venkataramanan, R. et al.: *Transplant. Proc.* **23** 2736, 1991 [PRG00687]
- 23) 上本伸二ほか：臨床麻酔 **17** 1087, 1993 [PRG01833]
- 24) Inomata, Y. et al.: *Transplantation* **61** 247, 1996 [PRG03643]
- 25) 社内報告書 (DIR080177)
- 26) 上本伸二ほか：今日の移植 **12** 445, 1999 [PRG08155]
- 27) 上本伸二ほか：今日の移植 **13** 185, 2000 [PRG08973]
- 28) 平岡 謙ほか：今日の移植 **10** 593, 1997 [PRG05380]
- 29) 金丸昭久ほか：今日の移植 **11** 367, 1998 [PRG06465]
- 30) 平岡 謙ほか：今日の移植 **11** 649, 1998 [PRG07196]
- 31) 社内報告書 (DIR080179)
- 32) 平岡 謙ほか：今日の移植 **13** 277, 2000 [PRG09279]
- 33) 止岡 徹ほか：今日の移植 **6** 313, 1993 [PRG01707]
- 34) 深尾 立ほか：移植 **29** 614, 1994 [PRG02754]
- 35) 落合武徳ほか：移植 **29** 650, 1994 [PRG02756]
- 36) 高橋公太ほか：移植 **29** 682, 1994 [PRG02757]
- 37) 社内報告書 (DIR080178)
- 38) 大島伸一ほか：移植 **36** 20, 2001 [PRG10222]
- 39) Reichart, B. et al.: *J. Heart Lung Transplant.* **17** 775, 1998 [PRG07233]
- 40) Taylor, D.O. et al.: *J. Heart Lung Transplant.* **18** 336, 1999 [PRG07960]
- 41) Mentzer, R.M. Jr. et al.: *Transplantation* **65** 109, 1998 [PRG06237]
- 42) Pham, S.M. et al.: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **111** 764, 1996 [PRG03803]
- 43) Keenan, R.J. et al.: *Ann. Thorac. Surg.* **60** 580, 1995 [PRG03344]
- 44) Reichenspurner, H. et al.: *Transplantation* **68** 67, 1999 [PRG08173]
- 45) Gruessner, R.W.G.: *Clin. Transplant.* **11** 299, 1997 [PRG05540]
- 46) Corry, R.J. et al.: *Transplant. Proc.* **30** 521, 1998 [PRG06437]

添付文書(案)

- 47) Kondo,H.et al.:J.Rheumatol. 31 243,2004 [PRG15720]
- 48) 社内報告書 (DIR050004)
- 49) 社内報告書 (DIR050005)
- 50) Kawai,S.et al.:Rheumatology 45 441,2006 [PRG19478]
- 51) 社内報告書 (DIR070004)
- 52) Kino,T.et al.:J.Antibiot. 40 1256,1987 [PRG00003]
- 53) Sakuma,S.et al.:Br.J.Pharmacol. 130 1655,2000 [PRG09368]
- 54) Sakuma, S. et al.:Int.Immunopharmacol. 1 749,2001 [PRG10660]
- 55) Monden,M.et al.:Transplant.Proc. 22 (Suppl.1) 66,1990 [PRG00207]
- 56) Todo,S.et al.:Transplant.Proc. 19 (Suppl.6) 64,1987 [PRG00039]
- 57) 稲垣和郎: 広島大学医学雑誌 36 81,1988 [PRG00110]
- 58) 岡村直孝: 移植 26 436,1991 [PRG00678]
- 59) Mazzaferro,V.et al.:Transplant.Proc. 22 (Suppl.1)93,1990 [PRG00216]
- 60) Loreal,O.et al.:Transplant.Proc. 23 2825,1991 [PRG00715]
- 61) 佐久間庄三ほか: 社内報告書 (DIR940004)
- 62) Markus,P.M.et al.:Surgery 110 357,1991 [PRG00582]
- 63) Todo,S.et al.:Surgery 106 444,1989 [PRG00091]
- 64) Ochiai,T.et al.:Transplant.Proc. 19 (Suppl.6) 53,1987

- [PRG00035]
- 65) 江 宏思ほか: 社内報告書 (DIR960009)
- 66) Ochiai,T.et al.:Transplantation 44 734,1987 [PRG00050]
- 67) 和田洋巳ほか: 今日の移植 5 387,1992 [PRG01270]
- 68) 剣持 敬ほか: 日本外科学会雑誌 93 626,1992 [PRG01169]
- 69) Sakuma,S.et al.:Inflamm.Res. 50 509,2001 [PRG11482]
- 70) Magari,K.et al.:Inflamm.Res. 52 524,2003 [PRG15696]
- 71) Magari,K.et al.:J.Rheumatol. 30 2193,2003 [PRG15312]
- 72) 平山良孝ほか: 社内報告書 (DIR060209)
- 73) 平山良孝ほか: 社内報告書 (DIR060210)
- 74) 岡田要平ほか: 社内報告書 (DIR ●●●)
- 75) 岡田要平ほか: 社内報告書 (DIR ●●●)
- 76) Yoshikawa,H.et al.:J.Autoimmun. 10 11,1997 [PRG04959]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター
〒103 - 8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎ 0120 - 189 - 371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 873999 |

| | |
|-------|---------------|
| 承認番号 | 20500AMZ00158 |
| 薬価収載 | 2000年11月 |
| 販売開始 | 2000年11月 |
| 再審査結果 | 2008年12月 |
| 効能追加 | 2005年1月 |
| 国際誕生 | 1993年4月 |

劇薬、指定医薬品、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

免疫抑制剤

プロGRAF®カプセル5mg

Prograf® Capsules 5mg

貯 法 : 室温保存
[開封後は湿気を避けて保存すること。]

使用期限 : ケース等に表示(製造後3年)
[使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。]

注 意 : 【取扱い上の注意】の項参照

タクロリムス水和物カプセル

【警告】

- (1) 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- (2) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- (3) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。(「薬物動態」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (3) カリウム保持性利尿剤投与中の患者(「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照)
- (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】

1. 組成

| 有効成分 (1カプセル中) | 添加物 |
|------------------------------------|--|
| タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして 5mg) | 乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム |

2. 製剤の性状

| 剤形 | 色 | 外形・号数・重量 | 識別コード |
|--------|-----|----------|---------|
| 硬カプセル剤 | 灰赤色 | ④ | 田 657 |
| | | 号数 | |
| | | 4号 | 約 180mg |

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- (2) 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)であることを確認すること。
- (3) 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回

0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

脾移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10~15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし投与量を調節する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。(顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08; 「薬物動態」の項参照)
 - 2) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (2) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与 12 時間後)をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25% 以上上昇した場合には、本剤の 25% 以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (3) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (4) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (5) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10-20ng/mL とすること。
- (6) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (7) 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- (8) 潰瘍性大腸炎では、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床試験成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
 - 1) 初回投与から 2 週間まで
 - ・初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。
 - ・1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
 - ・2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時(3 回目)の用量調節を実施する。
 - 2) 2 週以降
 - ・投与開始後 2 週時(3 回目)の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
 - 3) 用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。
- (9) 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
- (10) 潰瘍性大腸炎では、2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
- (11) 潰瘍性大腸炎では、通常、3 ヶ月までの投与とすること。

【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) 肝障害のある患者[薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。]
 - (2) 腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]
 - (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (4) 感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 β₂ ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
 - (2) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カ

- リウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3) 高血糖、尿糖等の**膵機能障害**の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (4) 本剤投与中に**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害**(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)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よく観察すること。
- (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行うこと。
- (6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。
- (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (9) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- (10) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 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 |
|---|--|---|
| 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 等 | 類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。 | 免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。 |
| シクロスポリン (サンディミュン、ネオオラル) | シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。 | 本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。 |
| ボセンタン (トラクリア) | ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。 | 本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。 |
| カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトン A、アルマトール) トリアムテレン (トリテレン) | 高カリウム血症が発現することがある。 | 本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。 |

(2)併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ポリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエスト ラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソバム 飲食物 グレープフルーツ ジュース | 本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じて減量・休薬等の処置を行う。 | 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルブیتال フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン | 本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性が有る。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じて増量等の処置を行う。 | 薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。 |
| 飲食物 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 | 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、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。 | 薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。 |
| 腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等 | 腎障害が発現することがある。 | 本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。 |
| 不活化ワクチン インフルエンザ HA ワクチン 等 | ワクチンの効果を減弱させることがある。 | 本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。 |
| 免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート等 | 過度の免疫抑制が起こることがある。(「重要な基本的注意」の項参照) | ともに免疫抑制作用を有する。 |
| エブレノン | 血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。 | 本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。 |

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
 ※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤(経口剤・注射剤)を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知:2008年12月)
 国内における心移植、肺移植及び脾移植での臨床成績は得られていない。

(効能・効果追加時:2005年1月)

○潰瘍性大腸炎

本剤を3カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例(カバセル 137 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 29.2% (40/137)、低マグネシウム血症 16.8% (23/137)、ほてり、尿中NAG増加各 13.9% (19/137)、感覚異常 12.4% (17/137)、高血糖、尿蛋白各 8.0% (11/137)、悪心 6.6% (9/137)であった。
 (効能・効果追加時:200●年●月)

(1)重大な副作用

- 1)急性腎不全、ネフローゼ症候群:急性腎不全(0.1~5%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2)心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害:心筋障害(ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留(各0.1~5%未満)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よく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3)中枢神経系障害:全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候(0.1~5%未満)を呈することがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 4)脳血管障害:脳梗塞、脳出血等の脳血管障害(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5)血栓性微小血管障害:溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6)汎血球減少症、血小板減少性紫斑病:汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(各0.1~5%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7)イレウス:イレウス(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、

減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 8) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)**：皮膚粘膜眼症候群(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 9) **呼吸困難**：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群(各 0.1～5% 未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 10) **感染症**：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症(15%以上)が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) **リンパ腫等の悪性腫瘍**：Epstein - Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(0.1～5% 未満)(初期症状：発熱、リンパ節腫大等)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・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 12) **肺炎**：肺炎(0.1～5% 未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 13) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化(0.1～5% 未満)、高血糖(15%以上)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

| | 5% 以上又は 頻度不明 | 0.1～5% 未満 | 0.1% 未満 |
|-----------|--|------------|---------|
| 腎臓 | 腎障害(BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)(23.1%) | 尿量減少、血尿、多尿 | 頻尿、残尿感 |

| | 5% 以上又は 頻度不明 | 0.1～5% 未満 | 0.1% 未満 |
|--------------|--|--|-----------------------------------|
| 代謝異常 | 高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症 | アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖 | |
| 循環器 | 血圧上昇 | 浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下 | 徐脈 |
| 精神神経系 | 振戦、運動失調 ^[注] 、幻覚 ^[注] | しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常 | めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮 |
| 消化器 | 胸やけ ^[注] | 腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感 | 下血 |
| 膵臓 | | アミラーゼ上昇 | |
| 肝臓 | 肝機能異常(AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇) | | 黄疸 |
| 血液 | | 貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少 | リンパ球減少 |
| 皮膚 | | 発疹、紅斑、そう痒、脱毛 | |
| その他 | 疼痛 ^[注] 、発赤 ^[注] 、眼痛 ^[注] 、多汗 ^[注] | 胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多 | 咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常 |

[注] 頻度不明

表 1 主な副作用(移植領域)

| 項目 | 発現率 (%) | | | 程度 | | | | 処置(タクロリムス) | | | | | | |
|-------|------------|--------------|--------------|----|-----|----|----|------------|----|----|------|----|-----|----|
| | 肝移植 | 骨髄移植 | 腎移植 | 高度 | 中等度 | 軽度 | 不明 | 中止 | 休薬 | 減量 | 経路変更 | 継続 | その他 | 不明 |
| 振戦 | 8/39(20.5) | 18/190(9.5) | 38/328(11.6) | 2 | 12 | 50 | 0 | 2 | 2 | 14 | 1 | 43 | 2 | 0 |
| 胸痛 | 0/39 | 11/190(5.8) | 34/328(10.4) | 5 | 11 | 29 | 0 | 10 | 2 | 7 | 1 | 24 | 1 | 0 |
| ほてり | 1/39(2.6) | 18/190(9.5) | 18/328(5.5) | 1 | 4 | 32 | 0 | 2 | 0 | 4 | 1 | 27 | 3 | 0 |
| 腹部膨満感 | 0/39 | 8/190(4.2) | 22/328(6.7) | 1 | 9 | 20 | 0 | 1 | 0 | 6 | 0 | 23 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0/39 | 22/190(11.6) | 13/328(4.0) | 2 | 13 | 20 | 0 | 2 | 1 | 13 | 0 | 18 | 1 | 0 |
| 嘔吐 | 2/39(5.1) | 31/190(16.3) | 9/328(2.7) | 2 | 19 | 21 | 0 | 1 | 2 | 15 | 1 | 18 | 5 | 0 |
| 腎障害 | -* | -* | 77/309(24.9) | 5 | 17 | 22 | 33 | 16 | 1 | 37 | 0 | 5 | 0 | 18 |
| 高血糖 | -* | -* | 79/309(25.6) | 4 | 11 | 3 | 61 | 10 | 0 | 17 | 0 | 50 | 0 | 2 |

※臨床検査値異常として集計

表 2 主な臨床検査値の異常(移植領域)

| 項目 | 発現率 (%) | | | 悪化の程度 [中央値 {min ~ max}] | 処置(タクロリムス) | | | | |
|----------------|------------|--------------|--------------|-------------------------------|------------|----|----|----|----|
| | 肝移植 | 骨髄移植 | 腎移植 | | 中止 | 休薬 | 減量 | 継続 | 不明 |
| クレアチニンクリアランス低下 | 1/1 | 25/40(62.5) | -* | 33.5mL/分(6.0～56.1) | 4 | 3 | 3 | 9 | 7 |
| BUN 上昇 | 8/39(20.5) | 93/190(48.9) | 0/19** | 41mg/dL(22～248) | 24 | 13 | 22 | 27 | 15 |
| クレアチニン上昇 | 3/39(7.7) | 96/190(50.5) | 0/19** | 1.8mg/dL(0.9～5.5) | 26 | 19 | 20 | 22 | 12 |
| 高血糖 | 2/37(5.4) | 49/173(28.3) | 0/18** | 285mg/dL(115～670) | 5 | 0 | 2 | 25 | 19 |
| 高カリウム血症 | 7/39(17.9) | 58/188(30.9) | 66/327(20.2) | 5.8mEq/L(4.4～7.4) | 4 | 7 | 28 | 80 | 12 |
| 高尿酸血症 | 5/37(13.5) | 22/143(15.4) | 43/325(13.2) | 9.9mg/dL(7.0～26.0) | 1 | 1 | 7 | 50 | 11 |

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期(移植領域)

| 項目 | 測定例数 | 異常値出現例数 | 出現時期 | | | | | | 異常値出現時期(日) 〔中央値 min ~ max〕 | 最悪値出現時期(日) 〔中央値 min ~ max〕 |
|-------------------------|------|---------|------|------|------|------|-------|-------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | | ～7日 | ～14日 | ～28日 | ～90日 | ～180日 | 181日～ | | |
| クレアチニン上昇 | 221 | 98 | 19 | 17 | 24 | 29 | 4 | 5 | 24(2～409) | 38(2～409) |
| BUN上昇 | 221 | 100 | 30 | 17 | 20 | 22 | 8 | 3 | 18(1～409) | 33(1～409) |
| クレアチニン クレアチニスコレラチニス低 | 41 | 26 | 0 | 7 | 7 | 12 | 0 | 0 | 28(8～86) | 48(8～86) |

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
 ・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：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(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている²⁾〕

(2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)〕

7. 小児等への投与

(1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

(2) 心移植、肺移植、脾移植及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植、脾移植では使用経験が少なく、潰瘍性大腸炎では使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている^{3) 4)}。

処置：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

(1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。

(2) ラット(1.0~3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 腎移植

1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁶⁾。

| tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng・h/mL) | トラフ値 [*] (ng/mL) | F ^{**} (%) |
|-------------|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 4.2 ± 2.9 | 44 ± 45 | 274 ± 198 | 16 ± 12 | 20 ± 17.8 |

※：12時間後血中濃度 (平均±S.D.)

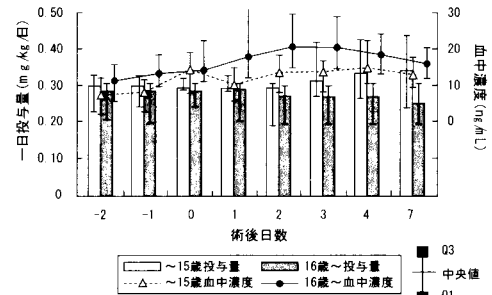
※※：生体内利用率

2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例(平均年齢9歳)にタクロリムス(平均投与量0.218mg/kg)を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

| | tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng・h/mL) | F ^{**} (%) |
|--------|-------------|-----------------|-----------------------------------|------------------------|
| 朝食1時間前 | 1.6 ± 0.5 | 51 ± 24 | 247 ± 85 | 11.9 ± 3.7 |
| 朝食直後 | 2.8 ± 0.8 | 28 ± 11 | 205 ± 78 | 10.0 ± 3.9 |

※生体内利用率 (平均±S.D.)

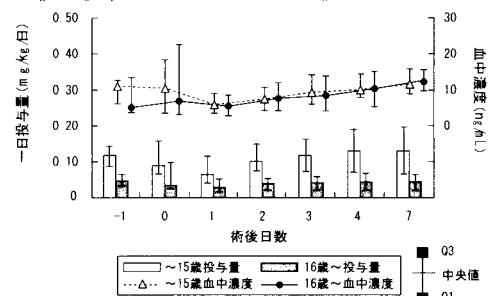
3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった⁸⁾。



(2) 肝移植

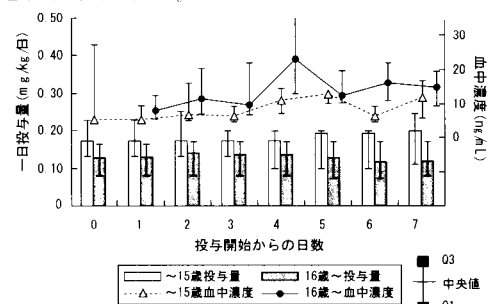
1) 小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた⁹⁾(外国人でのカプセル投与時のデータ)。

2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった¹⁰⁾。



(3) 骨髄移植

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった¹¹⁾。



(4) プログラフカプセルとプログラフ顆粒との生物学的同等性成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル及び顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹²⁾。

| 症例番号 | 投与量 (mg/kg/回) | カプセル | | 顆粒 | | 比(顆粒/カプセル) | |
|---------------|------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|----------------------|
| | | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-12h} (ng·h/mL) | Cmax | AUC _{0-12h} |
| 1 | 0.03 | 10 | 42.7 | 18 | 94.4 | 1.80 | 2.21 |
| 2 | 0.02 | 10 | 70.2 | 9.3 | 68.6 | 0.93 | 0.98 |
| 3 | 0.06 | 27 | 165.4 | 23 | 113.3 | 0.85 | 0.69 |
| 4 | 0.02 | 14 | 105.6 | 7.2 | 41.8 | 0.51 | 0.40 |
| 6 | 0.02 | 9.9 | 61.5 | 14 | 69.2 | 1.41 | 1.13 |
| 7 | 0.03 | 13 | 92.0 | 13 | 103.8 | 1.00 | 1.13 |
| 8 | 0.02 | 6.2 | 36.7 | 6.8 | 27.6 | 1.10 | 0.75 |
| 9 | 0.02 | 4.1 | 32.6 | 3.8 | 34.1 | 0.93 | 1.05 |
| 10 | 0.04 | 20 | 230.8 | 42 | 320.0 | 2.10 | 1.39 |
| 平均値 ± S.D. | - | - | - | - | - | 1.18 ± 0.50 | 1.08 ± 0.51 |

2. 吸収

(1) 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後 1.5 時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意に Cmax 及び AUC の低下がみられ、tmax は延長した¹³⁾。(外国人データ)

(2) 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の 62% と推定された。

3. 分布¹⁴⁾(参考:ラットでのデータ)

ラットに¹⁴C 標識タクロリムス 0.32mg/kg を静注したところ、5 分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4. 乳汁中移行¹⁵⁾(外国人データ)

肝移植後の授乳婦 6 例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血中濃度の約半分の移行が認められた。

5. 代謝

(1) 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。したがって、CYP3A4 で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤が CYP3A4 での代謝を阻害することにより、CYP3A4 で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は 98.8% 以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性はある。

(2) 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった¹⁶⁾(外国人データ)。

6. 排泄(外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は 1% 以下であった¹⁷⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

1. 肝移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1991 年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、本剤が投与された 24 例の 6 カ月累積生存率は 65.6% であった。このうち 8 例は救済的治療であった。拒絶反応は 4/24 例(16.7%)で延べ 7 回みられたが、いずれも軽度でそのうちの 1 回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990~1995 年に国内で生体部分肝移植を受け、本剤が投与された 120 例の 6 カ月生存率は 81.7% であった^{18) 19)}。

市販後の調査(1993~2003 年)における 6 カ月累積生存率は、成人(244 例)では 74.1%、小児(504 例)では 87.9% であった²⁰⁾。顆粒を 7 例に 12 週間投与して検討した結果(1997~1998 年)、生着率は 100%、拒絶反応が発現した症例は 4/7 例(57.1%)であった。カプセルからの切り換え例(8 例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{21) 22)}。

2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

[予防投与]

承認時までの臨床試験(1991~1996 年)において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的に本剤を投与した 125 例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる grade II 以上の GVHD の発症は 18 例(14.4%)であった^{23) 25)}。

市販後の調査(1999~2004 年)における grade II 以上の GVHD の累積発現率(移植後 100 日時点)は、成人(215 例)では 44.1%、小児(117 例)では 40.8% であった²⁶⁾。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA 適合同胞間移植が 64.0% を占めていたのに対し、市販後の調査では 2.1% であった。

顆粒を 9 例に投与して検討した結果(1996~1998 年)、grade II 以上の GVHD の発現率は 33.3%(3/9 例)であった²⁷⁾。

[治療投与]

承認時までの臨床試験(1990~1993 年)において、骨髄移植後の GVHD39 例に対し本剤を投与し、急性 GVHD7/13 例(53.8%)及び慢性 GVHD12/26 例(46.2%)が有効以上の効果を示した²⁸⁾。

市販後の調査(1994~2004 年)における急性 GVHD に対する有効率は、56.8%(42/74 例)であった²⁶⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1994 年)において、腎移植後の一次治療効果は、186 例で検討され、1 年累積生存率及び 1 年累積生着率はそれぞれ 97.3% 及び 93.0% であった。拒絶反応は 74/186 例(39.8%)で延べ 101 回みられた^{6) 29) 30)}。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例 104 例に投与され、55 例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた³¹⁾。

市販後の調査(1996~2006 年)における 1 年累積生存率及び 1 年累積生着率は、成人(1,233 例)ではそれぞれ 98.6% 及び 95.8%、小児(205 例)ではそれぞれ 99.3% 及び 97.3% であった³²⁾。

顆粒を 17 例に 12 週間投与して検討した結果(1996~1998 年)、生着率は 94.1%(16/17 例)、拒絶反応が発現した症例は 2/17 例(11.8%)であった。カプセルからの切り換え例(19 例)での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{12) 33)}。

4. 心移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植^{34) 37)}、肺移植^{36) 38) 39)}及び脾移植^{40) 41)}における拒絶反応の抑制効果が確認されている。

5. 潰瘍性大腸炎

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、本剤を 2 週間投与した第Ⅲ相試験比較試験における改善率(DAI スコアによる改善度)は表 1 のとおりであった。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、本剤を 2 週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率(DAI スコアによる改善度)は 45.5%(5/11 例)であった。両試験とも用量は 1 回 0.025mg/kg 1 日 2 回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度(10~15 ng/mL)となるよう用量調節した¹⁾。

また、第Ⅲ相試験比較試験のタクロリムス群患者および重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2 週以降の目標トラフ濃度を 5~10ng/mL として本剤を最長 12 週間投与した結果、最終投与時における改善率(DAI スコアによる改善度)は、それぞれ 61.9%(13/21 例)および 66.7%(6/9 例)であった。

表 1 DAI スコア改善率

| | 改善例/症例数 (%) | |
|----------------|-----------------|----------------|
| | タクロリムス群 | プラセボ群 |
| DAI スコアによる改善率* | 16/32 (50.0) | 4/30 (13.3) |

* DAI スコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的评价の 4 項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注) 第Ⅲ相試験での用量調節法

以下の通り用量を規定し、少なくとも投与開始日から 2 週間以上は服薬時の食事条件(経口食/絶食)は変えず、入院管理下で

添付文書(案)

投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

| 用量調節機会 | 血中トラフ濃度の測定時期 | 用量調節方法 |
|--------------------------------|-----------------------------------|---|
| 1回目 ²⁾ 原則、投与4日目 | 投与1日目(12及び24時間値) | $D_{next} = D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$ |
| 2回目 ³⁾ 原則、投与10日目 | 1回目の調節から2、3日経過時点(原則、投与7、8日目)で2時点 | $D_{next} = D_{old} \times 12.5 / C^*$ |
| 3回目 投与15日目 ²⁾ | 2回目の調節から1.5日以上経過時点(原則、投与12日目)で1時点 | $D_{next} = D_{old} \times 7.5 / C^*$ |
| 3回目の調節以降(必要に応じて) | 3、4、6、8、10、12週又は中止/終了時 | $D_{next} = D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$ |

D_{old} 調節前の投与量(投与開始時は0.025mg/kg)。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

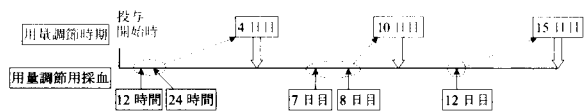
投与開始時の投与量

| 体重(kg) | 30 ≤ ~ < 50.0 | 50.0 ≤ ~ < 70.0 | 70.0 ≤ ~ < 90.0 | 90.0 ≤ ~ < 100.0 |
|-----------|---------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 投与量(mg/回) | 1 | 1.5 | 2 | 2.5 |

D_{next} 調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

- C_{12h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{24h} を用いた式; $D_{next} = D_{old} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ より、また C_{24h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{12h} を用いた式; $D_{next} = D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。
- 調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10 ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10 ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。
- C^* が7.5 ng/mL以上15 ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。
- C^* 1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。
- C^* 2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。
- C_{trough} 2週以降において、目標濃度域(5~10 ng/mL)を逸脱した血中トラフ濃度。

【投与2週までの投与量調節・標準スケジュール】



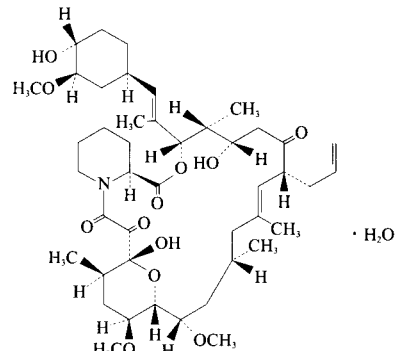
【薬効薬理】

- 本剤はインターロイキン2並びにインターフェロンγ等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)α、インターロイキン1β並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{42)~44)}。
- 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている^{42)~43)}。
- 本剤は動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル⁴⁵⁾、イヌ⁴⁶⁾、ラット⁴⁷⁾)。
- 本剤はラット再生肝の促進及びインマ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{48)~50)}。
- 本剤は移植片対宿主モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス⁵¹⁾、ラット⁵²⁾)。
- 本剤は腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒビ⁵³⁾、イヌ⁵⁴⁾、ラット⁵⁵⁾)。
- 本剤はラット心移植モデル⁵⁶⁾、イヌ肺移植モデル⁵⁷⁾及びイヌ腎移植モデル⁵⁸⁾において、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる。
- 本剤はマウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸粘膜の活性化T細胞からのインターフェロンγの産生を抑制し⁵⁹⁾、大腸炎病態を軽減する⁶⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物(Tacrolimus Hydrate)
 化学名：(-)-(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O 分子量：822.03

融点：130~133℃

分配係数：1000以上(1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5)に極めて溶けやすく、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。また、吸湿性を認めない。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

20カプセル (10カプセル×2)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- Fung, J.J. et al.: Transplant. Proc. **22** (Suppl. 1) 6, 1990 [PRG00191]
- Saegusa, T. et al.: 基礎と臨床 **26** 969, 1992 [PRG01148]
- Curran, C.F. et al.: Transplantation **62** 1376, 1996 [PRG04546]
- Mrvos, R. et al.: J. Toxicol. Clin. Toxicol. **35** 395, 1997 [PRG05400]
- 久富晃彦ほか：社内報告書(DIR940072)
- 石橋道男ほか：移植 **29** 294, 1994 [PRG02352]
- 社内報告書(DIR080173)
- 社内報告書(DIR080174)
- McDiarmid, S.V. et al.: Transplantation **55** 1328, 1993 [PRG01716]
- 社内報告書(DIR080175)
- 社内報告書(DIR080176)
- 高原史郎ほか：今日の移植 **12** 537, 1999 [PRG08414]
- Dressler, D. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. **59** 151, 1996 [PRG03974]
- Iwasaki, K. et al.: 薬物動態 **13** 259, 1998 [PRG06905]
- Jain, A. et al.: Transplantation **64** 559, 1997 [PRG05533]
- Christians, U. et al.: Transplant. Proc. **23** 2741, 1991 [PRG00688]
- Venkataramanan, R. et al.: Transplant. Proc. **23** 2736, 1991 [PRG00687]
- 上本伸二ほか：臨床麻酔 **17** 1087, 1993 [PRG01833]

- 19) Inomata, Y. et al.: *Transplantation* **61** 247, 1996 [PRG03643]
20) 社内報告書 (DIR080177)
21) 上本伸二ほか: 今日の移植 **12** 445, 1999 [PRG08155]
22) 上本伸二ほか: 今日の移植 **13** 185, 2000 [PRG08973]
23) 平岡 諒ほか: 今日の移植 **10** 593, 1997 [PRG05380]
24) 金丸昭久ほか: 今日の移植 **11** 367, 1998 [PRG06465]
25) 平岡 諒ほか: 今日の移植 **11** 649, 1998 [PRG07196]
26) 社内報告書 (DIR080179)
27) 平岡 諒ほか: 今日の移植 **13** 277, 2000 [PRG09279]
28) 正岡 徹ほか: 今日の移植 **6** 313, 1993 [PRG01707]
29) 深尾 立ほか: 移植 **29** 614, 1994 [PRG02754]
30) 落合武徳ほか: 移植 **29** 650, 1994 [PRG02756]
31) 高橋公太ほか: 移植 **29** 682, 1994 [PRG02757]
32) 社内報告書 (DIR080178)
33) 大島伸一ほか: 移植 **36** 20, 2001 [PRG10222]
34) Reichart, B. et al.: *J. Heart Lung Transplant.* **17** 775, 1998 [PRG07233]
35) Taylor, D. O. et al.: *J. Heart Lung Transplant.* **18** 336, 1999 [PRG07960]
36) Mentzer, R. M. Jr. et al.: *Transplantation* **65** 109, 1998 [PRG06237]
37) Pham, S. M. et al.: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **111** 764, 1996 [PRG03803]
38) Keenan, R. J. et al.: *Ann. Thorac. Surg.* **60** 580, 1995 [PRG03344]
39) Reichenspurner, H. et al.: *Transplantation* **68** 67, 1999 [PRG08173]
40) Gruessner, R. W. G.: *Clin. Transplant.* **11** 299, 1997 [PRG05540]
41) Corry, R. J. et al.: *Transplant. Proc.* **30** 521, 1998 [PRG06437]
42) Kino, T. et al.: *J. Antibiot.* **40** 1256, 1987 [PRG00003]
43) Sakuma, S. et al.: *Br. J. Pharmacol.* **130** 1655, 2000 [PRG09368]
44) Sakuma, S. et al.: *Int. Immunopharmacol.* **1** 749, 2001 [PRG10660]
45) Monden, M. et al.: *Transplant. Proc.* **22** (Suppl.1) 66, 1990 [PRG00207]
46) Todo, S. et al.: *Transplant. Proc.* **19** (Suppl.6) 64, 1987 [PRG00039]
47) 稲垣和郎: 広島大学医学雑誌 **36** 81, 1988 [PRG00110]
48) 岡村直孝: 移植 **26** 436, 1991 [PRG00678]
49) Mazzaferro, V. et al.: *Transplant. Proc.* **22** (Suppl.1) 93, 1990 [PRG00216]
50) Loreal, O. et al.: *Transplant. Proc.* **23** 2825, 1991 [PRG00715]
51) 佐久間庄三ほか: 社内報告書 (DIR940004)
52) Markus, P. M. et al.: *Surgery* **110** 357, 1991 [PRG00582]
53) Todo, S. et al.: *Surgery* **106** 444, 1989 [PRG00091]
54) Ochiai, T. et al.: *Transplant. Proc.* **19** (Suppl.6) 53, 1987 [PRG00035]
55) 江 宏思ほか: 社内報告書 (DIR960009)
56) Ochiai, T. et al.: *Transplantation* **44** 734, 1987 [PRG00050]
57) 和田洋巳ほか: 今日の移植 **5** 387, 1992 [PRG01270]
58) 剣持 敬ほか: 日本外科学会雑誌 **93** 626, 1992 [PRG01169]
59) 岡田要平ほか: 社内報告書 (DIR ●●●)
60) 岡田要平ほか: 社内報告書 (DIR ●●●)

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DIセンター

〒103 - 8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

☎ 0120 - 189 - 371

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | アボルブカプセル 0.5mg |
| 2 | 一 般 名 | デュタステリド |
| 3 | 申 請 者 名 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | 1カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはデュタステリドとして1回 0.5mg を1日1回経口投与する。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 前立腺肥大症 |
| 7 | 備 考 | 本剤は 5 α 還元酵素阻害作用を有する前立腺肥大症治療薬である。 添付文書（案）を別紙として添付。 |

日本標準商品分類番号

5 α 還元酵素阻害薬
前立腺肥大症治療薬アボルブ[®]カプセル 0.5mgAvolve[®] Capsules 0.5mg

デュタステリドカプセル

規制区分：

貯 法：室温保存（光及び湿気避けるため、PTP包装のまま保存すること）

使用期限：包装に表示

| | |
|------|----------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 2001年11月 |

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1)本剤の成分及び他の5 α 還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)女性〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (3)小児等〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕
- (4)重度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。〕

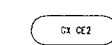
【組成・性状】

1. 組成

| | |
|-------|---|
| 成分・含量 | 1カプセル中にデュタステリド0.5mgを含有 |
| 添加物 | ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖モノ・ジグリセリド、ゼラチン、グリセリン、濃グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄 |

2. 性状

本剤は淡黄色不透明の長楕円形の軟カプセル剤であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

| 販売名 | 識別コード | 外形 | 質量 |
|----------------|--------|--|-------|
| アボルブカプセル 0.5mg | GX CE2 |  全長：約19.3mm 厚さ：約6.6mm | 599mg |

【効能・効果】

前立腺肥大症

効能・効果に関連する使用上の注意

前立腺が肥大していない患者における有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人にはデュタステリドとして1回0.5mgを1日1回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合がありますので、カプセルは噛んだり開けたりせずにそのまま飲み込むこと。
- (2)投与開始初期に改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常6ヵ月間の治療が必要である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約3～5週間である。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない（「薬物動態」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。
- (2)本剤投与前に直腸診や他の前立腺癌の検査を実施すること。また、本剤投与中においても定期的にこれらの検査を実施すること。
- (3)本剤は、血清前立腺特異抗原(PSA)に影響を与えるので、以下の点に注意すること。
 - 1) PSA値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前のPSA値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。
 - 2)本剤は、前立腺癌の存在下であっても、投与6ヵ月後にPSA値を約50%減少させる。したがって、本剤を6ヵ月以上投与している患者のPSA値を評価する際には、測定値を2倍した値を目安として基準値と比較すること。なお、PSA値は、本剤投与中止後6ヵ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。
 - 3)本剤投与中におけるPSA値の持続的増加に対しては、本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。
 - 4)本剤投与中において、free/total PSA比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSAを使用する場合には、測定値の調整は不要である。

3. 相互作用

本剤は、主として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）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等 | これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 | CYP3A4による本剤の代謝が阻害される。 |

4. 副作用

国内臨床試験において、調査症例403例中44例（10.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全13例（3.2%）、リビド減退7例（1.7%）、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）6例（1.5%）であった（承認時）。

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|-----------|--------------------------------|------|---|
| 過敏症 | | 蕁麻疹 | アレルギー反応 ^{注2)} 、発疹 ^{注2)} 、そう痒症 ^{注2)} 、限局性浮腫 ^{注2)} 、血管浮腫 ^{注2)} |
| 精神障害 | リビドー減退 | | |
| 生殖系及び乳房障害 | 勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感） | 射精障害 | |

注 1) 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) 海外での頻度：0.01%未満

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 女性には投与しないこと。[ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。]

(2) 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。

6. 小児等への投与

小児等には投与しないこと。[小児等に対する適応はなく、安全性及び有効性は確立されていない。]

7. 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。]

8. その他の注意

(1) 海外臨床試験において、18～52歳の健康成人（本剤群：27例、プラセボ群：23例）を対象に、52週間の投与期間及び24週間の投与後追跡期間を通して、本剤0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与52週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ23%、26%、18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。本剤群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24週間の追跡期間後においても23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、本剤群の2例において、投与52週目に投与前値から90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡24週目には軽快した。本剤の精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。

(2) アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（本剤を服用した男性の精液5mLを介して100%吸収されると仮定した場合に、体重50kgの女性が曝露される推定最大曝露量の186倍に相当する）の雌胎児1例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。

(3) ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約141倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。

(4) デュタステリドと男性乳がんの発現との関連性は不明である。なお、2～4年間の海外臨床試験（4325例）において3

例の乳がんが報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では2例（曝露期間10週間、11ヵ月）、プラセボのみが投与された症例では1例報告されている。国内臨床試験での報告はない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与試験

健康成人に本剤1～20mgを単回経口投与したとき、投与後2.0～2.3時間に最高血漿中薬物濃度（C_{max}）に達し、みかけの分布容積は232～298Lであった。C_{max}は投与量に依存して増加し、終末相の消失半減期（t_{1/2}）は89～174時間であり、消失は非線形であった。

(2) 反復投与試験

前立腺肥大症患者に本剤0.05～2.5mgを1日1回6ヵ月間反復経口投与したとき、0.5mgではおおよそ投与5ヵ月で定常状態に達し、6ヵ月での血清中薬物濃度は44.82±17.91ng/mLであった。0.5mg投与の定常状態におけるt_{1/2}は3.4±1.2週間であり、消失は非線形であった。

(注) 0.05mgの投与終了後は定量下限未満

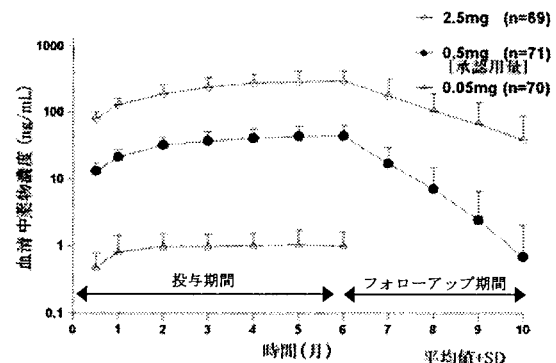


図-1 反復経口投与後の血清中デュタステリド濃度の推移（平均値±SD）

(注) 本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

2. 代謝

デュタステリドは主に肝における代謝によって消失すると考えられる。

(1) CYP3A4/CYP3A5によって水酸化されたが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1では代謝されなかった（*in vitro*試験）。

(2) 前立腺肥大症患者に本剤0.5mgを1日1回反復経口投与したとき、主な代謝物である1,2-二水素化体、4'-水酸化体、6-水酸化体が確認された。

3. 排泄

デュタステリドは主に代謝物として糞中に排泄される。

(1) 健康成人に本剤1～20mgを単回経口投与したとき、投与後48時間以内の尿中に未変化体は検出されなかった。

(注) 本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

(2) 健康成人に本剤0.5mgを1日1回6ヵ月以上反復経口投与したとき、糞中に約5%の未変化体が排泄され、関連物質（未変化体+代謝物）として約42%が回収された。尿中への未変化体の排泄は0.1%未満であり、関連物質の排泄も微量であった（外国人のデータ）。

4. 高齢者における薬物動態

24～87歳の健康成人に本剤5mgを単回経口投与したとき、50～69歳及び70歳以上の年齢群のt_{1/2}は49歳以下の年齢群に比べて延長し、AUC_{0-∞}は約20%増加した。なお、この変化は臨床に影響を与えるものではない（外国人のデータ）。

(注) 本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

5. 食事の影響

健康成人に本剤2.5mgを食後単回経口投与したとき、薬物動態パラメータに若干の変化を認め、AUC_{0-∞}は空腹時投与の2573から2197ng・hr/mLに減少した。なお、この変化は臨床に影響を与えるものではない。

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

6. 薬物相互作用

(1)CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

本薬の酸化的代謝は CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールによって阻害された (*in vitro* 試験)。

CYP3A4 阻害剤と本剤の薬物相互作用試験は実施されていないが、臨床試験で血漿中薬物濃度が測定された患者データの母集団薬物動態解析の結果、ベラパミル塩酸塩又はジルチアゼム塩酸塩との併用による本剤のクリアランスの低下が示された (外国人のデータ)。

(2)他の薬剤との併用

本剤0.5mgあるいは5mgと、コレステラミン、ワルファリン、ジゴキシン、タムスロシン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩との併用において薬物相互作用は認められなかった (外国人のデータ)。

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

7. その他の薬物速度論的パラメータ

(1)生物学的利用率

健康成人に本剤0.5mgを単回経口投与したとき、生物学的利用率は59%であった (外国人のデータ)。

(2)精液移行

健康成人に本剤0.5mgを反復経口投与したとき、精液中/血清中薬物濃度比は平均11.5%であった (外国人のデータ)。

(3)蛋白結合率 (*in vitro* 試験)

血清蛋白結合率は99.8%と高く、アルブミン、 α 1-酸性糖蛋白、コルチコステロイド結合グロブリン及び性ホルモン結合グロブリンに対する結合率は、それぞれ99.0%、96.6%、89.2%及び87.6%であった。蛋白結合は20~2000ng/mLにわたり線形であった (限外過法)。

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相試験

国内で実施された前立腺容積30cc以上の前立腺肥大症患者を対象とした二重盲検比較試験 (1日1回24週間経口投与)において、用量依存的な前立腺容積の減少が認められた。本剤0.5mgはプラセボに比し、前立腺容積を有意に減少させ、I-PSS (国際前立腺症状スコア)及び最大尿流率を有意に改善した。

表-1 前立腺容積の投与前後の変化

| | | プラセボ (n=70) | 0.05mg (n=67) | 0.5mg (n=70) | 2.5mg (n=67) |
|-------|---------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 投与前 | 平均値(SD) | 45.7 (20.26) | 44.4 (14.22) | 45.4 (15.20) | 41.0 (13.61) |
| 24 週後 | 平均値(SD) | 42.1 (21.26) | 37.9 (14.72) | 34.6 (14.66) | 30.7 (11.85) |
| | 変化率(%) | -8.7 | -15.5 | -25.3 | -25.6 |
| | p 値 | - | 0.021 | <0.001 | <0.001 |

単位 (cc)、変化率は線形モデルによる調整済み平均値

(注) 本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

2. 第Ⅲ相試験

国内で実施された前立腺容積30cc以上の前立腺肥大症患者を対象とした二重盲検比較試験 (1日1回52週間経口投与)において、本剤0.5mgはプラセボに比し、I-PSS及び最大尿流率を有意に改善し、前立腺容積を有意に減少させた。

表-2 I-PSS、最大尿流率及び前立腺容積の投与前後の変化

| 投与前 | | | プラセボ (n=181) | 0.5mg (n=184) | p 値 |
|----------------|-------|---------|-----------------|------------------|--------|
| I-PSS (点) | 投与前 | 平均値(SD) | 16.0 (6.01) | 16.6 (6.56) | |
| | 52 週後 | 平均値(SD) | 12.4 (6.32) | 11.1 (6.82) | |
| | | 変化量 | -3.7 | -5.3 | |
| 最大尿流率 (mL/sec) | 投与前 | 平均値(SD) | 11.2 (4.41) | 11.2 (4.13) | <0.001 |
| | 52 週後 | 平均値(SD) | 11.9 (4.82) | 13.4 (5.75) | |
| | | 変化量 | 0.7 | 2.2 | |
| 前立腺容積 (cc) | 投与前 | 平均値(SD) | 49.4 (17.16) | 50.2 (19.79) | <0.001 |
| | 52 週後 | 平均値(SD) | 44.7 (17.36) | 35.1 (19.04) | |
| | | 変化率(%) | -10.8 | -33.8 | |

変化率及び変化量は線形モデルによる調整済み平均値

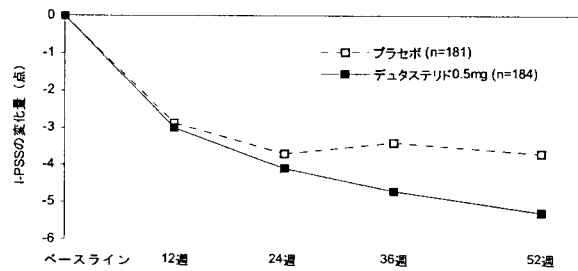


図-2 I-PSSのベースラインからの変化量の推移

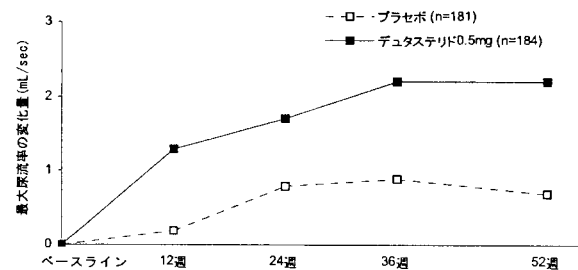


図-3 最大尿流率のベースラインからの変化量の推移

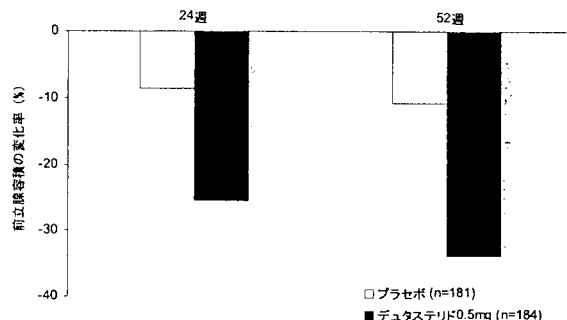


図-4 前立腺容積のベースラインからの変化率の推移

【薬効薬理】

デュタステリドは、テストステロンをジヒドロテストステロンへ変換する1型及び2型5 α 還元酵素を阻害する。ジヒドロテストステロンは前立腺肥大に関与する主なアンドロゲンである。

1. ヒトにおける成績

(1) 血清中のジヒドロテストステロン濃度低下作用

前立腺肥大症患者に本剤 0.05~2.5mg を1日1回反復経口投与したとき、血清中ジヒドロテストステロン濃度は投与2週までに速やかに低下した。反応は用量依存的であり、投与6カ月の0.5mgによる減少は89.7%と2.5mgと同程度で最大であった。

(注) 本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

(2) 前立腺組織中のジヒドロテストステロン濃度低下作用 (外国人のデータ)

前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を1日1回反復経口投与したとき、投与3カ月の前立腺組織中ジヒドロテストステロン濃度はプラセボ投与と比較して93%減少した。

2. *In vitro* 及び動物における成績(1) 5 α 還元酵素阻害作用

*In vitro*において、ヒト1型及び2型5 α 還元酵素を阻害した¹⁾。また、去勢ラットにおいて、外因性に投与したテストステロンの前立腺におけるジヒドロテストステロンへの変換を阻害した。

(2) 前立腺組織中のジヒドロテストステロン濃度低下作用

ラットに反復投与することにより、前立腺組織中ジヒドロテストステロン濃度を低下させた。

(3) 前立腺縮小作用及び肥大抑制作用

ラットに反復投与することにより、前立腺を縮小させた²⁾。また、去勢ラットに反復投与することにより、テストステロン誘発前立腺肥大を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

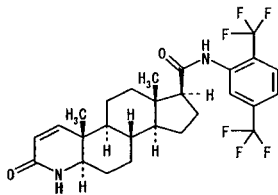
一般名：デュタステリド

化学名：*N*-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide

分子式：C₂₇H₃₀F₆N₂O₂

分子量：528.53

構造式：



性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

融点：242~250°C

分配係数 (log P)：4.9 (1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹼と水で洗うこと。

【包装】

アボルブカプセル 0.5mg：30カプセル (10カプセル×3) PTP
90カプセル (10カプセル×9) PTP
300カプセル (10カプセル×30) PTP

【主要文献】

- 1) Tian G, et al.: *Biochemistry*. **34**, 13453-13459 (1995)
- 2) Bramson HN, et al.: *J Pharmacol Exp Ther*. **282**(3), 1496-1502 (1997)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX：0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名 | ルミガン点眼液 0.03% |
| 2 | 一 般 名 | ビマトプロスト |
| 3 | 申 請 者 名 | 千寿製薬株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1 mL 中にビマトプロスト 0.3 mg を含有する点眼剤 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 緑内障、高眼圧症 |
| 7 | 備 考 | 本剤はプロスタマイドF _{2α} アナログであるビマトプロストを主薬とした水性点眼液である。 |

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること（使用期限内であつても、開栓後は速やかに使用すること）。

| | |
|------|-----|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | 年 月 |
| 販売開始 | 年 月 |
| 国際誕生 | 年 月 |

処方せん医薬品

プロスタマイド誘導体
緑内障・高眼圧症治療剤
ルミガン点眼液 0.03%
LUMIGAN OPHTHALMIC SOLUTION 0.03%
ピマトプロスト点眼液

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| | |
|-----------------|---|
| 成分・含量 (1mL中) | ピマトプロスト 0.3mg |
| 添加物 | ベンザルコニウム塩化物、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、クエン酸水和物、塩酸、水酸化ナトリウム |
| 剤形 | 水性点眼剤 |
| 色 | 無色澄明 |
| pH | 6.9~7.5 |
| 浸透圧比 | 生理食塩液に対する比：約1 |
| その他 | 無菌製剤 |

【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

【用法・用量】

1回1滴、1日1回点眼する。

用法・用量に関連する使用上の注意

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔囊胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。〕
- (2) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者〔類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。〕
- (3) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者〔角膜ヘルペスが再発したとの報告がある。〕
- (4) 妊婦、産婦、授乳婦等〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着（メラニンの増加）による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続により徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者（日本人に多い）においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等については、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。

- (2) 本剤投与中に角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分に指導すること。
- (3) 本剤を閉塞隅角緑内障に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- (4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう指導すること。

3. 副作用

承認時の臨床試験での総症例 323 例中 259 例（80.19%）に副作用が認められた。主な副作用は、睫毛の異常 149 例（46.13%）、結膜充血 147 例（45.51%）、眼瞼色素沈着 62 例（19.20%）、虹彩色素沈着 40 例（12.38%）、眼そう痒症 30 例（9.29%）、角膜びらん 17 例（5.26%）、眼瞼の多毛症 17 例（5.26%）、結膜浮腫 16 例（4.95%）、眼の異常感 15 例（4.64%）、結膜炎 11 例（3.41%）、眼瞼紅斑 9 例（2.79%）、眼瞼浮腫 8 例（2.48%）、くぼんだ眼 7 例（2.17%）、眼瞼そう痒症 7 例（2.17%）、眼刺激 6 例（1.86%）、眼瞼障害 6 例（1.86%）、結膜出血 6 例（1.86%）、点状角膜炎 6 例（1.86%）、霧視 5 例（1.55%）、眼脂 4 例（1.24%）（承認時）。

(1) 重大な副作用

虹彩色素沈着（12.38%）：虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 0.1~1%未満 |
|---|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 眼 | 結膜充血、眼そう痒症、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、角膜びらん | 結膜炎、結膜浮腫、結膜出血、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑、眼瞼そう | 結膜色素沈着、眼瞼炎、眼瞼下垂、涙液分泌低下、霰粒腫、マイ |

| | | | |
|-----|--------------------------------|---|--|
| | ん、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、濃くなる等)、眼瞼の多毛症 | 痒症、眼瞼障害、眼脂、点状角膜炎、眼刺激、霧視、眼の異常感(違和感、べとつき感等)、くぼんだ眼 | ボーム腺梗塞、糸状角膜炎、角膜血管新生、虹彩炎、眼乾燥、眼の灼熱感、眼痛、羞明、白内障、眼精疲労、視力低下、視覚障害、眼球運動失調、眼圧上昇 |
| 循環器 | | | 狭心症発作、高血圧 |
| 消化器 | | | 胃不快感 |
| その他 | | 尿潜血、CK増加 | 口唇疱疹、浮動性めまい、頭痛、胸痛、耳鳴、白血球数増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加 |

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠マウスに0.3 mg/kg/日以上を経口投与した場合に、流産及び早産が認められ、妊娠・授乳ラットに0.3mg/kg/日以上を経口投与した場合に、胎児毒性(胎児死亡等)が認められた。なお、これら所見が発現した際の親動物における曝露量(AUC)はヒト点眼時の68倍以上であった。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物試験(ラット:静脈内投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

(1) 投与経路: 点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与时:

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 1) 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るか、洗顔すること。
- 2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。
- 4) ペンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前に一旦レンズを

外し、点眼15分以上経過後に再装着すること。

【薬物動態】

血液中濃度¹⁾

日本人健康成人男子(6例)に本剤を両眼に1回1滴、1日1回14日間反復点眼したとき、14日目の血液中ピマトプロスト(未変化体)濃度は、点眼後平均約8分で最高濃度(平均値±標準偏差)0.061±0.025(ng/mL)に達し、点眼後1時間以降は定量限界値(0.025 ng/mL)未満であった。また、活性代謝物である17-フェニルトリノルプロスタグランジンF₂はいずれの測定時点でも定量限界値(0.050 ng/mL)未満であった。

(参考)

眼組織内移行(サル)^{2),3)}

³H-0.1%ピマトプロスト点眼液35 μ Lをサルの両眼に単回点眼したとき、眼組織内放射能濃度は、結膜、眼瞼、強膜、角膜、虹彩、毛様体、視神経、網脈絡膜、房水、水晶体、硝子体の順に高かった。また、1日2回計18回反復点眼したとき、放射能濃度は眼瞼、結膜、角膜、強膜、毛様体、硝子体、水晶体、網脈絡膜及び視神経で単回投与と比べて高くなる傾向が認められた。

【臨床成績】

1. 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者179例を対象とした無作為化二重盲検比較試験(対照薬:チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液)において、本剤の眼圧下降値(平均値±標準偏差)は8.2±3.5mmHgであり、対照薬に比し有意な眼圧下降を認めた⁴⁾。

表 眼圧値の比較(mmHg)

| | 本剤群 (n=90) | 対照薬群 (n=87) |
|---------------------------|----------------------|----------------|
| ベースライン | 24.4±3.1 | 23.2±1.8 |
| 治療期終了時(12週後又は中止時) | 16.3±2.7 | 18.4±2.7 |
| 眼圧変化値 | -8.2±3.5 | -4.9±2.2 |
| 平均値の群間差(本剤-対照薬)とその95%信頼区間 | -3.4 [-4.2, -2.5] | |
| P値(t検定) | <0.001 | |

平均値±標準偏差(mmHg)

2. 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者220例を対象とした無作為化単盲検(評価者盲検)比較試験(対照薬:ラタノプロスト0.005%点眼液)において、本剤の眼圧下降値(平均値±標準偏差)は8.0±2.7mmHgであり、対照薬との非劣性が検証された⁵⁾。

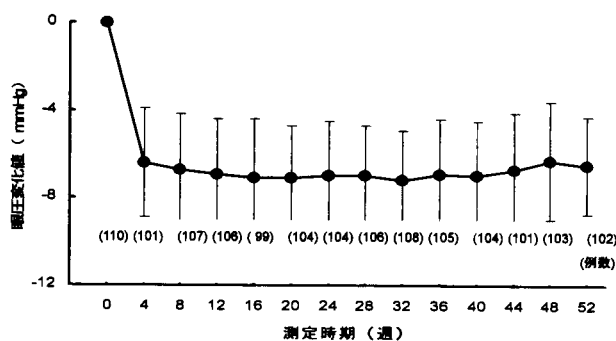
表 眼圧値の比較(mmHg)

| | 本剤群 (n=71) | 対照薬群 (n=63) |
|---------------------------|----------------------|----------------|
| ベースライン | 24.2±2.4 | 24.1±2.6 |
| 治療期終了時(12週後又は中止時) | 16.2±2.3 | 16.7±2.9 |
| 眼圧変化値 | -8.0±2.7 | -7.4±2.8 |
| 平均値の群間差(本剤-対照薬)とその95%信頼区間 | -0.6 [-1.5, -0.3] | |

平均値±標準偏差(mmHg)

3. 正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 136 例を対象とした長期投与試験において、本剤の眼圧変化値は 52 週間を通して-7.2~-6.3 mmHg の範囲で推移し、安定した眼圧下降効果を示した⁶⁾。

図 眼圧変化値の推移 (mmHg)



【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用⁷⁾

・隅角レーザー照射により高眼圧を誘発したサルに 0.001~0.1%ピマトプロスト点眼液を単回点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用が認められた。

2. 作用機序

ピマトプロストはプロスタミド受容体に作用し、ぶどう膜強膜流出路を介した房水排出を促進することにより眼圧を下降させると考えられている。

・イヌに本剤を 1 日 1 回 5 日間反復点眼したときの眼圧下降作用は、プロスタミド受容体拮抗薬の前処置により阻害された⁸⁾。

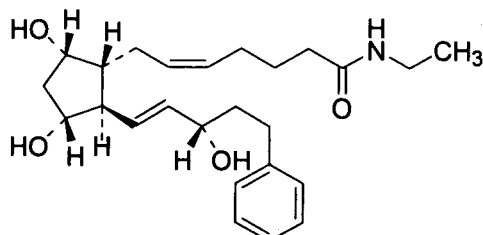
・サルに 0.01%ピマトプロスト点眼液を 1 日 2 回 5 日間反復点眼したとき、ぶどう膜強膜流出路からの房水排出量を基剤点眼群と比較して有意に増加させた (フルオレセイントレーサ法)⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ピマトプロスト (Bimatoprost) [JAN]

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

構造式：



分子式：C₂₅H₃₇NO₄

分子量：415.57

性状：ピマトプロストは白色~微黄白色の粉末である。アセトニトリル及びジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール及びメタノールに極めて溶けやすく、水及び酢酸エチルに溶けにくい。

【取扱い上の注意】

【承認条件】

【包装】

2.5mL×5、2.5mL×10

【主要文献】

- 1) 千寿製薬株式会社 社内資料：ピマトプロスト点眼液の第Ⅰ相臨床試験 (14日間点眼試験)
- 2) 千寿製薬株式会社 社内資料：ピマトプロスト点眼液のサルにおける単回点眼投与後の眼組織内分布試験
- 3) 千寿製薬株式会社 社内資料：ピマトプロスト点眼液のサルにおける反復点眼投与後の眼組織内分布試験
- 4) 千寿製薬株式会社 社内資料：ピマトプロスト点眼液の第Ⅲ相臨床試験 (チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液との比較試験)
- 5) 千寿製薬株式会社 社内資料：ピマトプロスト点眼液の第Ⅲ相臨床試験 (ラタノプロスト0.005%点眼液との比較試験)
- 6) 千寿製薬株式会社 社内資料：ピマトプロスト点眼液の第Ⅲ相臨床試験 (長期投与試験)
- 7) Woodward, D.F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **305**, 772, 2003.
- 8) 千寿製薬株式会社 社内資料：イヌにおけるピマトプロスト点眼液の眼圧下降作用に対するプロスタミド拮抗剤の阻害作用
- 9) 千寿製薬株式会社 社内資料：ピマトプロスト点眼液のサル房水動態に及ぼす影響

【文献請求先】

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室
〒541-0046 大阪市中央区平野町二丁目5番8号
TEL 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577
受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く)

製造販売元

千寿製薬株式会社

大阪市中央区平野町二丁目5番8号