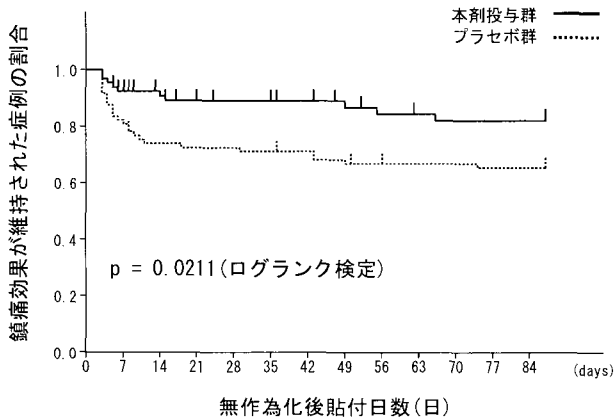


セボ群 74 例) を対象に、非盲検下で 2~4 週間かけて 5~20 mg の範囲で適宜漸増した後、二重盲検下で本剤又はプラセボを最大 12 週間貼付したとき、主要評価項目である FAS における二重盲検下での鎮痛効果不十分*をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった ($p = 0.0211$ 、ログランク検定)。

*鎮痛効果不十分(①又は②を満たす)：

- ①過去 24 時間以内の平均疼痛強度(0~10)が本剤貼付前の値に比べて 2 ポイント以上低下していない日が 3 日連続した場合。
- ②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。

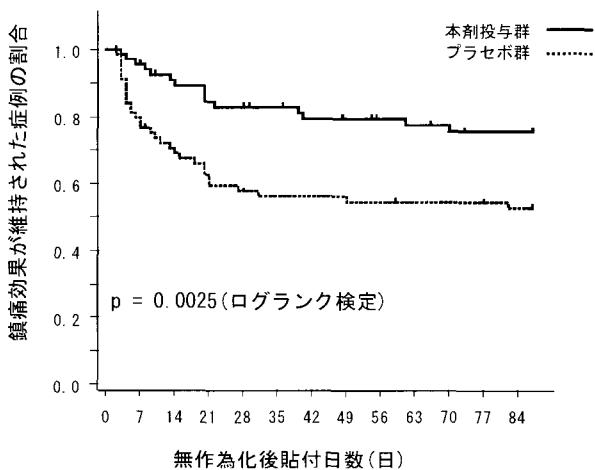


2. 腰痛症を伴う慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相比較試験

腰痛症と診断され、一定量の非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者(本剤投与群 69 例、プラセボ群 69 例)を対象に、非盲検下で 2~4 週間かけて 5~20 mg の範囲で適宜漸増した後、二重盲検下で本剤又はプラセボを最大 12 週間貼付したとき、主要評価項目である FAS における二重盲検下での鎮痛効果不十分*をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった($p = 0.0025$ 、ログランク検定)。

*鎮痛効果不十分(①又は②を満たす)：

- ①過去 24 時間以内の平均疼痛強度(0~10)が本剤貼付前の値に比べて 2 ポイント以上低下していない日が 3 日連続した場合。
- ②疼痛のため鎮痛療法の変更や追加が必要になった場合。



【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

ブプレノルフィン、マウス、ラット及びウサギにおいて、化学刺激、熱刺激、圧刺激及び電気刺激を侵害刺激

として用いたいずれの試験においても、モルヒネより強く、かつ長い鎮痛効果を示した²¹⁾。ブプレノルフィンは、オピオイド受容体に作用し、中枢神経系の痛覚伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発揮すると考えられている。

2. 作用機序 (in vitro)²²⁾

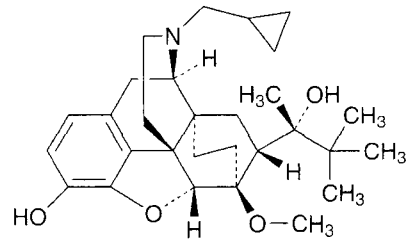
受容体結合試験の結果、ブプレノルフィンはヒト組み換え μ (ミュー) オピオイド受容体に対して $K_i = 0.16$ nM、 κ (カッパ) オピオイド受容体に対して $K_i = 0.06$ nM、 δ (デルタ) オピオイド受容体に対して $K_i = 1.79$ nM 及び ORL-1 (オピオイド受容体様 1) 受容体に対して $K_i = 15.44$ nM の親和性を示した。また、機能活性試験の結果、ブプレノルフィンはヒト組み換え μ オピオイド受容体に対して $EC_{50} = 0.76$ nM、 κ オピオイド受容体に対して $EC_{50} > 20,000$ nM、 δ オピオイド受容体に対して $EC_{50} = 52,458$ nM 及び ORL-1 受容体に対して $EC_{50} = 67$ nM の効力を示した。これらの結果から、ブプレノルフィンは μ オピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブプレノルフィン(Buprenorphine)

化学名：21-cyclopropyl-7- α -[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-endo-ethano-6,7,8,14-tetrahydrooripavine

構造式：



分子式：C₂₉H₄₁NO₄

分子量：467.6

性状：本品は白色又はほとんど白色の結晶性の粉末である。

溶解性：本品は水に極めて溶けにくく、アセトンに溶けやすく、メタノール又はエタノールにやや溶けやすく、シクロヘキサンに溶けにくい。

融点：約 217°C

【承認条件】

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

【包装】

ノルスパン_®テープ 5 mg : 2 枚 (1枚×2)

ノルスパン_®テープ 10 mg : 2 枚 (1枚×2)

ノルスパン_®テープ 20 mg : 2 枚 (1枚×2)

【主要文献】

- 1) ムンディファーマ株式会社：試験 No.BUP1005, 2007
- 2) Purdue Pharma L.P.：社内資料, 2008
- 3) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP96-0702, 2000
- 4) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP97-0303, 2000
- 5) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP97-0112, 2000
- 6) Hand C.W., et al.：Br J Anaesth, 1990, 64(3), 276-282
- 7) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP98-1204, 2000
- 8) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BP97-0501, 2000
- 9) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BUPDR04-111:1, 2004
- 10) Purdue Pharma L.P.：試験 No.BUPPR03-177:1, 2003
- 11) Nanovskaya T, et al.：J Pharmacol Exp Ther, 2002, 300(1), 26-33

- 12) Marquet P, et al. : Clin Pharmacol Ther, 1997, 62(5), 69-571
- 13) Iribarne C, et al. : Life Sci, 1997, 60(22), 1953-1964
- 14) Kobayashi K, et al. : Drug Metab Dispos, 1998, 26(8), 818-821
- 15) Picard N, et al. : Drug Metab Dispos, 2005, 33, 689-695
- 16) Heel RC, et al. : Drugs, 1979, 17, 81-110
- 17) Cone EJ, et al. : Drug Metab Dispos, 1984, 12(5), 577-581
- 18) Purdue Pharma L.P. : 試験 BP97-1001,2000
- 19) Purdue Pharma L.P. : 試験 BP98-0202, 2000
- 20) Purdue Pharma L.P. : 試験 BUP1009, 2004
- 21) 松山隆司 他 : 日薬理誌, 79, 147-162, 1982
- 22) Purdue Pharma L.P. : 試験BUP-P-007, 2006

【資料請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室
〒100-6221 東京都千代田区丸の内1-11-1
TEL. (03) 5293-1707 フリーダイヤル 0120-381332
FAX. (03) 5293-1723
受付時間 9:00～18:00 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

製造販売元(輸入元) ムンディファーマ株式会社
東京都港区港南2-16-4

販売元 久光製薬株式会社
佐賀県鳥栖市田代大官町 408

® : ノルスパンは登録商標です。

(報道発表用)

1	販 売 名	エディロールカプセル 0.5 μ g, 同 0.75 μ g
2	一 般 名	エルデカルシトール
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	エディロールカプセル0.5 μ g (1カプセル中, エルデカルシトール0.5 μ g 含有) エディロールカプセル 0.75 μ g (1 カプセル中, エルデカルシトール 0.75 μ g 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75 μ g を経口投与する。 ただし, 症状により適宜1日1回0.5 μ g に減量する。
6	効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
7	備 考	本剤は, 活性型ビタミンD ₃ 誘導体である。 添付文書(案)を別紙として添付。

日本標準商品分類番号
873112

骨粗鬆症治療剤（活性型ビタミンD₃製剤）

エディロール[®] カプセル 0.5μg

エディロール[®] カプセル 0.75μg

EDIROL[®]

エルデカルシトールカプセル

規制区分：	劇薬
貯法：	処方せん医薬品 ^(注1) 遮光した気密容器、 室温保存
使用期限：	2年（外箱、ラベル に表示の使用期限 内に使用すること）

	カプセル 0.5μg	カプセル 0.75μg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名		エディロール カプセル 0.5μg	エディロール カプセル 0.75μg
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	エルデカルシトール 0.5μg	エルデカルシトール 0.75μg
	添加物	トコフェロール、中鎖脂肪酸トリグリセリド	
	内容物		
	カプセル	ゼラチン、D-ソルビトール、カラメル、酸化チタン	ゼラチン、D-ソルビトール、カラメル
	色	茶白色不透明	茶褐色透明
	剤形	軟カプセル	
	外形	○（球形）	
	直径	約 6.6mm	
	平均重量	約 164mg	

【効能・効果】

○ 骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
2. 男性患者における安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75μgを経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5μgに減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

血清カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬後は、血清カルシウム値が正常域まで回復した後に、1日1回0.5μgで投与を再開すること。なお、本剤1日1回0.5μg投与による骨折予防効果は確立していないため、漫然と投与を継続せず、患者の状態に応じ、1日1回0.75μgへの増量又は他剤による治療への変更を考慮すること。

【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) 高カルシウム血症のおそれのある患者 [血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある。]
腎機能障害のある患者
悪性腫瘍のある患者
原発性副甲状腺機能亢進症の患者 等
- (2) 重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立してい

ない。]

- (3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者 [高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 動物実験において催奇形性作用が報告されているので、妊娠す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。やむを得ず投与する場合には、問診及び妊娠検査により妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中は適切な避妊を行わせること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) 本剤投与中は血清カルシウム値を定期的（3～6カ月に1回程度）に測定し、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等の高カルシウム血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清カルシウム値を測定するなど、特に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者等においては、尿中カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム尿症が認められた場合は休薬あるいは減量するなど、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) 高カルシウム血症に関連する症状（倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感等）の発現が認められた場合は、血清カルシウム値を測定するなどして慎重に経過観察を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリアル 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
PTH製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

添付文書（案）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	れがある。	
マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム等	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミンD誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。

4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象症例 802 例中 309 例 (38.5%) で 456 件の副作用が認められた。主な副作用は、尿中カルシウム増加 163 件 (20.3%)、血中カルシウム増加 120 件 (15.0%^{注2)}、血中尿酸増加 (高尿酸血症を含む) 15 件 (1.9%) 及び高カルシウム血症 12 件 (1.5%^{注3)} 等であった。(申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) 高カルシウム血症 (1.5%^{注3)})**: 血清カルシウム上昇作用による高カルシウム血症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直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状 (倦怠感、いらいら感、嘔気、口渴感等) の発現に注意すること。
- 2) 急性腎不全 (頻度不明)**: 血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 尿路結石 (0.9%)**: 尿路結石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。

(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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	2%以上	2%未満
消化器		便秘、胃不快感、口渴、胃炎
肝臓		γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿中血陽性、尿中蛋白陽性
代謝	尿中カルシウム増加 (20.3%)、 血中カルシウム増加 (15.0% ^{注2)})	血中尿酸増加、Al-P 上昇
血液		ヘモグロビン減少、白血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少、赤血球数減少
皮膚		発疹、そう痒症
その他		耳鳴、末梢性浮腫

注2) 補正血清カルシウム値が 10.4mg/dL を超え 11.0mg/dL 以下の場合を集計
注3) 補正血清カルシウム値が 11.0mg/dL を超える場合を高カルシウム血症として集計

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与中に妊娠が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。[ラットでは胎児の骨格異常及び出生児の腎臓の変化が 0.125µg/kg/日 (暴露量は臨床推奨用量での暴露量の 6.8倍相当) で、出生児の外形異常 (四肢、手根の異常) が 0.5µg/kg/日 (27.0倍相当) で認められている。ウサギでは外形異常 (頭蓋裂、口蓋裂、矮小児) が 0.3µg/kg/日 で認められている。]

- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験 (ラット) で、乳汁中へ移行することが報告されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の腎臓の変化等が認められている。]
- (3) 本剤の投与中止後の適切な避妊期間は明らかではない。

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時:

- (1) 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。]
- (2) 瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。

9. その他の注意

ラット (SD) に 2 年間経口投与したがん原性試験において、副腎の褐色細胞腫、腎臓の尿細管腫瘍及び甲状腺の C 細胞腫瘍の増加が、臨床推奨用量での暴露量の各々 0.7、2.8 及び 7.0 倍相当で認められている。これらの所見は血中カルシウム濃度の高値が長期間持続したことによると考えられた。

【薬物動態】

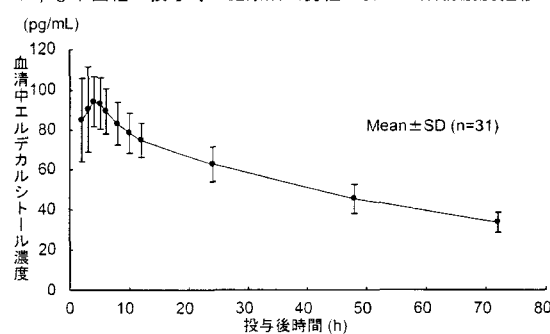
1. 血中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与¹⁾

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75µg を単回経口投与したとき、血清中エルデカルシトール濃度は投与後 3.4±1.2h に C_{max}99.8±12.7pg/mL に達した後、t_{1/2}53.0±11.4h で消失した。AUC_{last} は 3.947±580pg・h/mL であった (Mean±SD,n=31)。

0.75µg 単回経口投与時の健康成人男性における薬物濃度推移



2) 反復投与

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75µg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、血清中エルデカルシトール濃度は投与後 6.0±2.8h に C_{max}243.5±28.2pg/mL に達した後、t_{1/2}48.7±4.9h で消失した。AUC_{24h} は 4.964±597pg・h/mL であった (Mean±SD,n=10)²⁾。

また、健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.1~1.0µg を 1 日 1 回 15 日間経口投与^{注4)}したとき、血清中エルデカルシトール濃度は、いずれの投与量にお

いても投与 13 日後には定常状態に達していた。定常状態における薬物動態パラメータは、 C_{max} 、 C_{min} 、 AUC_{24h} ともに投与量に比例して増加し、 $t_{1/2}$ は投与量によらず一定であり、エルデカルシトールの薬物動態は 0.1~1.0 μg の投与量の範囲内で線形であった³⁾。反復投与により薬物動態パラメータに変化は認められなかった。

3) 食事の影響¹⁾

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μg を単回経口投与したとき、薬物動態に食事の影響は認められなかった。

食事の有無における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
空腹時投与*	100.42±11.02	4,094±445
食後投与**	95.37±8.89	3,879±577

(Mean±SD, n=15)

*: 10 時間以上絶食後投与, **: 食事摂取 30 分後投与

(2) 原発性骨粗鬆症患者¹⁾

原発性骨粗鬆症患者にエルデカルシトールとして 0.5、0.75、1.0 μg を 1 日 1 回 48 週間経口投与後¹⁴⁾の定常状態における血清中エルデカルシトール濃度は、投与量の増加に伴い比例的に増加した。

定常状態時の血清中エルデカルシトール濃度

投与群	12 週後	24 週後	48 週後	合計*
0.5 μg	238.1±80.9 (n=49)	249.7±64.4 (n=48)	246.0±136.3 (n=44)	244.5±96.8 (N=141)
0.75 μg	339.7±108.8 (n=54)	351.5±95.3 (n=52)	306.2±150.1 (n=47)	333.4±119.8 (N=153)
1.0 μg	514.3±674.5 (n=53)	469.9±135.2 (n=51)	401.3±140.2 (n=45)	465.0±417.1 (N=149)

(Mean±SD)

血清中エルデカルシトール濃度の単位: $\mu\text{g/mL}$

n: 例数, N: 集計に用いた測定ポイント数

*: 投与 12 週後、24 週後、48 週後の集計

注4) 承認された用法・用量は、「通常、成人にはエルデカルシトールとして 1 日 1 回 0.75 μg を経口投与する。ただし、症状により適宜 1 日 1 回 0.5 μg に減量する。」である

2. 分布

健康成人男性、閉経後女性及び原発性骨粗鬆症患者の計 882 例において母集団薬物動態解析を実施した。見かけの分布容積は 10.5L であった²⁾。なお、ヒト血清に 1~100ng/mL の濃度範囲でエルデカルシトールを添加したときの蛋白結合率は 94.2~96.2% であり濃度によらず一定であった。また、蛋白結合率に性差は認められなかった (*in vitro*)¹⁰⁾。

3. 代謝・排泄

ラット、イス、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた試験におけるエルデカルシトールの主代謝物は 2 位の 3-hydroxypropyloxy 基の脱離体及び 3-hydroxypropyloxy 基のアルコールの酸化体であり、種差は認められなかった (*in vitro*)⁷⁾。エルデカルシトールはヒト肝臓の CYP では代謝されなかった (*in vitro*)⁸⁾。エルデカルシトールによる臨床薬物相互作用を惹起する CYP の誘導及び阻害は認められなかった (*in vitro*)^{9,10)}。

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、エルデカルシトール及びその代謝物の尿中への排泄は認められなかった²⁾。

(参考) エルデカルシトールをラットに投与したとき、血漿中には主に未変化体が認められ、2 位の 3-hydroxypropyloxy 基の脱離体及び 24 位の水酸化体も認められた¹¹⁾。雌性ラットに ³H で標識したエルデカルシトールを単回経口投与したとき、投与 7 日後までに投与放射能の 2.63% が尿中に、55.89% が糞中に排泄された¹²⁾。

4. 肝機能障害患者における薬物動態¹³⁾

肝機能障害患者 10 例 (Child-Pugh 分類 ClassA: 8 例、ClassB: 2 例) にエルデカルシトールとして 0.75 μg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

肝機能障害患者と健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 ClassA)	99.7±19.1	3,622±731
肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 ClassB)	73.9 (63.1, 84.6)	2,936 (2,622, 3,250)
健康成人男性 ¹⁾	99.8±12.7	3,947±580

Child-Pugh 分類 ClassA: n=8、健康成人男性: n=31 (Mean±SD)

Child-Pugh 分類 ClassB: n=2 (Mean(Min,Max))

5. 腎機能及びその他の因子が薬物動態に及ぼす影響

臨床試験から得られたクレアチニンクリアランス (CLcr)¹⁾、年齢¹⁾及び性別¹⁾ごとの血清中エルデカルシトールトラフ濃度を以下に示す。

「2. 分布」に示した母集団薬物動態解析²⁾の結果、CLcr、体重、年齢及び性別は見かけの全身クリアランスに影響を与える因子ではなかった。

臨床試験から得られた CLcr、年齢、性別の各分類ごとの血清中エルデカルシトールトラフ濃度

因子	エルデカルシトール 投与量、投与期間	血清中エルデカルシトール トラフ濃度($\mu\text{g/mL}$) (n=例数, N=測定ポイント数)	
CLcr(mL/min) [*]	0.75 μg 144 週間	10 以上 30 未満	384.3±145.7 (N=17)
		30 以上 60 未満	322.9±114.8 (N=331)
		60 以上 70 未満	304.8±89.4 (N=19)
		70 以上	254.2±81.6 (N=15)
年齢	0.75 μg 144 週間	75 歳未満	302.3±101.0 (N=232)
		75 歳以上	352.5±129.1 (N=150)
性別	1.0 μg , 15 日間	男性	316.1±96.3** (n=6)
		男性	289.6±114.1*** (n=22)
		女性	260.4±55.6**** (N=80)

(Mean±SD)

*: 血清クレアチニン値を用い Cockcroft-Gault 法により算出

** : 投与 13、14、15 日及び 15 日目の投与後 24 時間の血清中エルデカルシトールトラフ濃度から算出

*** : 投与 13、14 日及び 14 日目の投与後 24 時間の血清中エルデカルシトールトラフ濃度から算出

**** : 投与 2、4、8、12 週後の血清中エルデカルシトールトラフ濃度から算出

6. 薬物相互作用²⁾

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、CYP3A4 の基質であるシンバスタチン及びその代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均の比 (反復投与後/反復投与前) 及び 90% 信頼区間は、以下のとおりであった。

エルデカルシトールがシンバスタチン及びその代謝物の薬物動態に及ぼす影響

指標薬	投与群	幾何平均の比 (反復投与後/反復投与前) [90% 信頼区間]	
		AUC_{last}	C_{max}
シンバスタチン	プラセボ	0.964 [0.6903-1.3468]	1.158 [0.8766-1.5306]
	エルデカルシトール	0.848 [0.6743-1.0654]	0.809 [0.6669-0.9826]
シンバスタチン代謝物 (オープンアシド体)	プラセボ	0.874 [0.7535-1.0136]	0.958 [0.7526-1.2185]
	エルデカルシトール	0.929 [0.7178-1.2029]	0.894 [0.6302-1.2684]

(n=10)

【臨床成績】¹⁴⁾

原発性骨粗鬆症患者 1,054 例（エルデカルシトール群 528 例、アルファカルシトール群 526 例）における無作為割付二重盲検群間比較試験において、主要評価項目である 3 年間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度は、エルデカルシトール群（1 日 1 回 0.75 μ g）で 13.4%、アルファカルシトール群（1 日 1 回 1.0 μ g）で 17.5%であり（相対リスク減少率 26%）、アルファカルシトールに対するエルデカルシトールの優越性が検証された [層化 log-rank 検定：P=0.0460（片側）]。また、3 年間の非外傷性前腕骨骨折発生頻度は、エルデカルシトール群で 1.1%、アルファカルシトール群で 3.6%であり（相対リスク減少率 71%）、有意差が認められた [層化 log-rank 検定：P=0.0048（片側）]。3 年後の腰椎骨密度平均変化率は、エルデカルシトール群（1 日 1 回 0.75 μ g）で 3.4%、アルファカルシトール群（1 日 1 回 1.0 μ g）で 0.1%であり、アルファカルシトール群に比較して有意な骨密度増加効果を示した [Student t 検定：P<0.001（両側）]。また、3 年後の大腿骨骨密度平均変化率においても、エルデカルシトール群で 0.4%、アルファカルシトール群で -2.3%であり、有意な骨密度増加効果を示した [Student t 検定：P<0.001（両側）]。

骨折発生頻度と相対リスク減少率

	骨折発生頻度（3年間） ^{注5)}		相対 リスク 減少率 (P 値 ^{注6)})
	エルデカルシトール群	アルファカルシトール群	
新規椎体骨折	13.4%	17.5%	26% (P=0.0460)
前腕骨骨折	1.1%	3.6%	71% (P=0.0048)

注5) Kaplan-Meier 法による推定値
注6) 層化 log-rank 検定（片側）

【薬効薬理】

1. 作用機序

エルデカルシトールは活性型ビタミン D₃（カルシトリオール）の誘導体であり、以下のカルシトリオールとしての薬理学的特性を有する。

- (1) ヒト破骨前駆細胞に作用し破骨細胞の形成を抑制した (*in vitro*)¹⁷⁾。
- (2) ラットにおいて、小腸でのカルシウム吸収促進 (*ex vivo*)¹⁸⁾及び血清カルシウム濃度の増加¹⁹⁾が認められた。
- (3) クル病モデルラットにおいて、骨端軟骨幅指数の低下が認められた²⁰⁾。
- (4) 卵巣摘出ラットにおいて、骨代謝回転パラメータ値の低下が認められた²¹⁾。

これらのことから、エルデカルシトールは、主に骨代謝回転を抑制して、骨密度及び骨強度を改善すると考えられる。

2. 薬理作用

- (1) 骨密度及び骨強度に対する作用^{21,22)}
 - 1) 卵巣摘出ラットにエルデカルシトールを 12 カ月間反復経口投与した試験において、エルデカルシトール 0.03 μ g/kg/日の投与は、卵巣摘出による腰椎及び大腿骨の骨密度減少並びに骨強度低下を有意に抑制した。
 - 2) 卵巣摘出サルにエルデカルシトールを 16 カ月間反復経口投与した試験において、エルデカルシトール 0.07 μ g/kg/日投与群の腰椎及び大腿骨骨密度は、卵巣摘出コントロール群を下回らなかった。また、骨強度を低下させるなどの悪影響は認められなかった。
 - 3) 卵巣摘出ラット及びサルの骨密度と骨強度の間には正の相関が認められた。
- (2) 骨組織像に及ぼす影響^{21,23)}
 - 1) 卵巣摘出ラットにエルデカルシトール 0.0075、0.015、0.03 μ g/kg/日を 12 カ月間反復経口投与した試験において、骨組織像に異常は認められなかった。
 - 2) 卵巣摘出サルにエルデカルシトール 0.0175、0.035、0.07 μ g/kg/日を 16 カ月間反復経口投与した試験におい

て、骨組織像に異常は認められなかった。

(3) 骨折治癒に及ぼす影響²³⁾

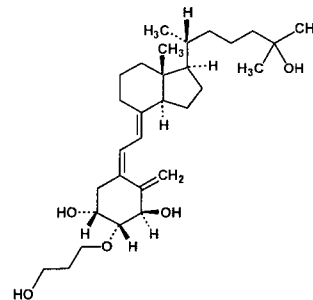
骨折モデルラットにおいて、エルデカルシトール 0.015、0.05 μ g/kg/日の骨折手術前 4 週間、骨折手術後 16 週間の反復経口投与は骨折部位の形状及び力学的強度に影響を与えなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エルデカルシトール (Eldcalcitol) (JAN)

化学名：(1R,2R,3R,5Z,7E)-2-(3-Hydroxypropyloxy)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol

構造式：



分子式：C₃₀H₅₀O₅

分子量：490.72

性状：白色～淡黄色の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミド及びエタノール (99.5) に溶けやすく、クロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約 132℃

【包装】

- 0.5 μ g : 100カプセル (PTP)
140カプセル (PTP)
- 0.75 μ g : 100カプセル (PTP)
140カプセル (PTP)
500カプセル (PTP、バラ)
700カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人男性での単回投与試験
- 2) 社内資料：健康成人男性でのシンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 3) 社内資料：健康成人男性での15日間反復投与試験
- 4) 社内資料：後期第 II 相試験
- 5) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 6) 社内資料：薬物動態試験<血漿（血清）蛋白結合性 (*in vitro*) >
- 7) 社内資料：薬物動態試験<代謝プロファイル (*in vitro*) >
- 8) 社内資料：薬物動態試験<代謝酵素の同定 (*in vitro*) >
- 9) 社内資料：薬物動態試験<酵素阻害 (*in vitro*) >
- 10) 社内資料：薬物動態試験<酵素誘導 (*in vitro*) >
- 11) 社内資料：薬物動態試験<血漿中代謝物（ラット）>
- 12) 社内資料：薬物動態試験<排泄（ラット）>
- 13) 社内資料：臨床薬理試験（肝機能障害患者における薬物動態）
- 14) 社内資料：無作為割付二重盲検群間比較試験（第 III 相試験）
- 15) 社内資料：健康成人男性での14日間反復投与によるバイオアベイラビリティ試験
- 16) 社内資料：閉経後女性での12週間反復投与による臨床薬理試験
- 17) 社内資料：薬理試験<破骨細胞形成抑制活性 (*in vitro*) >

添付文書（案）

- 18) 社内資料：薬理試験＜腸管からのカルシウム吸収促進作用（ラット）＞
- 19) 社内資料：薬理試験＜血中カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量に及ぼす影響（ラット）＞
- 20) 社内資料：薬理試験＜抗クル病作用（ラット）＞
- 21) 社内資料：薬理試験＜骨粗鬆症モデリング動物（OVXラット）の骨量減少に対する効果＞
- 22) 社内資料：薬理試験＜骨粗鬆症リモデリング動物（OVXサル）の骨量減少に対する効果＞
- 23) 社内資料：薬理試験＜骨折モデルラットの骨折治癒過程に及ぼす影響＞

【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。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
TEL：0120-189706
FAX：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

【製造販売元】

中外製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町2-1-1

登録商標

(報道発表用)

1	販売名	はしか風しん混合生ワクチン「北研」
2	一般名	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
3	申請者名	学校法人 北里研究所
4	成分・含量	本剤1バイアルを添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解した時、0.5mLあたり、弱毒生麻しんウイルス（AIK-C株）を5,000FFU以上、弱毒生風しんウイルス（高橋株）を1,000FFU以上含有する。
5	用法・用量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解し、通常、その0.5mLを1回皮下に注射する。
6	効能・効果	本剤は、麻しん及び風しんの予防に使用する。
7	備考	添付文書（案）は別紙として添付 本剤は、凍結乾燥弱毒生混合ワクチンである。

生物由来製品

ウイルスワクチン類混合製剤

劇薬

生物学的製剤基準

処方せん医薬品※

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

(AIK-C株・高橋株)

承認番号

〇〇〇〇

薬価収載

適用外

販売開始

20〇〇年〇月

販売名: はしか風しん混合生ワクチン「北研」

貯法: 遮光して、5℃以下に保存(【取扱い上の注意】参照)

有効期間: 製造日から18箇月(最終有効年月日は外箱等に表示)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者(「相互作用」の項参照)
- (5) 妊娠していることが明らかな者
- (6) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、弱毒生麻しんウイルス(AIK-C株)を特定の伝染性の疾患に感染していないニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得たウイルス液を精製したものと、弱毒生風しんウイルス(高橋株)を特定の伝染性の疾患に感染していない健康なウサギの初代腎臓培養細胞で増殖させ、得たウイルス液を精製したものとを混合し、安定剤を加え分注した後、凍結乾燥したものである。培養液にはM-199を使用している。

なお、本剤は製造工程でウシの血液由来成分(血清)、ウシの乳由来成分(ラクトアルブミン水解物)、及びブタの膵臓由来成分(トリプシン)を使用している。また、1970年代に作製したマスターシードに、動物種及び原産国が明らかでない生物由来原料(血清、トリプシン、ラクトアルブミン水解物、乳糖水和物、エリスロマイシンラクチオン酸塩、ゼラチン)を一部使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶かした液剤0.5mL中の組成を示す。

成分	分量	備考	
有効成分	弱毒生麻しんウイルス (AIK-C株)	5,000FFU以上	
	弱毒生風しんウイルス (高橋株)	1,000FFU以上	
安定剤	乳糖水和物	5.0W/V%	ウシの乳由来
	D-ソルビトール	1.8W/V%	
	L-グルタミン酸ナトリウム	0.4W/V%	
抗生物質	エリスロマイシンラクチオン酸塩	12.5µg(力価)以下	ウシの乳由来
	カナマイシン硫酸塩	12.5µg(力価)以下	
希釈剤	M-199	残量	

3. 性状

本剤は、乳白色の乾燥製剤である。添付の溶剤0.7mLを加えると、速やかに溶解して無色の澄明な液剤となる。

pH: 7.9~8.5、浸透圧比(生理食塩液に対する比): 1.6±0.2

【効能・効果】

本剤は、麻しん及び風しんの予防に使用する。

【用法・用量】

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解し、通常、その0.5mLを1回皮下に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

1. 一般的注意

予防接種法に基づく、麻しん及び風しんの第1期、第2期、第3期及び第4期の予防接種は、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、又は乾燥弱毒生風しんワクチンにより行う。

2. 接種対象者

(1) 定期的予防接種

- 1) 第1期 生後12月から24月に至るまでの間にある者
 - 2) 第2期 5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者(小学校就学前の1年間にある者)
 - 3) 第3期 13歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者
 - 4) 第4期 18歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者
- 第3期及び第4期は平成20年4月1日から平成25年3月31日までの適用とする。

(2) 任意の予防接種

任意接種として、性、年齢に関係なく接種できる。

3. 接種時期

年間を通じて随時行うことができるが、麻しんの流行期を避けて接種することが望ましい。

4. 不活化ワクチン製剤との接種間隔

不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

5. 輸血及びガンマグロブリン製剤投与との関係

輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、通常、3か月以上間隔を置いて本剤を接種すること。また、ガンマグロブリン製剤の大量療法において200mg/kg以上投与を受けた者は、6か月以上間隔を置いて本剤を接種すること。(「相互作用」の項参照)

6. 他の生ワクチン製剤接種との関係

他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種すること。(「相互作用」の項参照)

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期的予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 本剤は妊娠可能な婦人においては、あらかじめ約 1 か月間避妊した後接種すること、及びワクチン接種後約 2 か月間は妊娠しないように注意させること。
- (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種直後及び 5～14 日の間の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

(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
副腎皮質ステロイド剤 ブレドニゾロン等	本生ワクチン接種により、右記機序で麻しん又は風しん様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。
免疫抑制剤 シクロスポリン サンディミュン タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等		免疫抑制的な作用をもつ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者又は投与中止後 6 か月以内の者。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

1) 輸血及びガンマグロブリン製剤投与との関係

本剤を輸血及びガンマグロブリン製剤の投与を受けた者に接種した場合、輸血及びガンマグロブリン製剤中に麻しん又は風しん抗体が含まれると、ワクチンウイルスが中和されて増殖の抑制が起こることがある。

接種前 3 か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、本剤の効果が得られないことがあるので、3 か月以上すぎるまで接種を延期すること。また、ガンマグロブリン製剤の大量療法、すなわち川崎病、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療において 200mg/kg 以上投与を受けた者は、6 か月以上(麻しん感染の危険性が低い場合は 11 か月以上) すぎるまで接種を延期すること。

本剤接種後 14 日以内にガンマグロブリン製剤を投与した場合は、本剤の効果が得られないことがあるので、投与後 3 か月以上経過した後に本剤を再接種することが望ましい。

2) ツベルクリン反応検査との関係

本剤接種後、細胞性免疫の抑制が起こり1か月以内はツベルクリン反応が弱くなることがある。

3) 他の生ワクチン製剤接種との関係

他の生ワクチン(経口生ポリオワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、BCG ワクチン、黄熱ワクチン等)の干渉作用により本剤のウイルスが増殖せず免疫が獲得できないおそれがあるので、他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

4. 副反応(まれに:0.1%未満、ときに:0.1～5%未満、副詞なし:5%以上又は頻度不明)

承認時までの臨床試験において、本剤を 1 回皮下接種した健康小児 424 例中 168 例(39.6%)に副反応が認められた。主な副反応は、注射部位紅斑 62 例(14.6%)、発熱 59 例(13.9%)、発疹 38 例(9.0%)であった。

接種直後から数日中に過敏症状として、ときに発熱、発疹、蕁麻疹等がみられた。接種後 5～14 日を中心として、10%程度に 37.5℃以上 38.0℃以下の発熱、4%程度に 38.1℃以上(最高 40.1℃)の発熱がみられ、8%程度に発疹がみられた。

また、ときに不機嫌、食欲不振、鼻漏、咳嗽、下痢、嘔吐、リンパ節症、眼脂等がみられた。

接種直後から数日中に局所症状として、紅斑、ときに硬結、腫脹が接種部位にみられた。これらの症状は、接種後 8～14 日にもみられた。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状:まれにショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 血小板減少性紫斑病:まれに血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から 3 週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 3) 脳炎:まれに脳炎の発生が報告されている。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん:まれに熱性けいれんを起こすことがある。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症:まれに接種直後から数日中に過敏症状として、発疹、蕁麻疹、紅斑、痒疹、発熱等があらわれることがある。
- 2) 全身症状:接種 5～14 日後、1～3 日間のだるさ、不機嫌、発熱、発疹等があらわれることがある。特に、7～12 日を中心として 20%程度に 37.5℃以上、10%以下に 38.5℃以上の発熱がみられる。被接種者のうち 10%程度に軽度の麻しん様発疹を伴うことがある。発熱時に、咳、鼻汁、眼脂、食欲減退を伴うことがある。下痢、嘔吐、頸部その他のリンパ節腫脹、頭痛、関節痛があらわれることがある。
- 3) 局所症状:発赤、腫脹、硬結等が接種部位にあらわれることがある。

5. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いる。
- 2) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

【臨床成績】

1. 有効性

臨床試験では、本剤 0.5mL を健康小児に 1 回皮下接種した。有効性評価対象 423 例のうち、接種前において、麻しんウイルスあるいは風しんウイルスに対する抗体が陰性であった小児の抗体陽転率及び陽転者の接種後幾何平均抗体価は次のとおりであった。麻しん抗体は中和法と HI 法(赤血球凝集抑制試験法)で測定した。風しん抗体は HI 法で測定した。麻しんに対する中和抗体陽転率(中和抗体価 4 倍以上)は 99.8%、麻しんに対する HI 抗体陽転率(HI 抗体価 8 倍以上)は 99.1%、風しんに対する HI 抗体陽転率(HI 抗体価 8 倍以上)は 99.1%であった。¹⁾

抗体陽転率及び幾何平均抗体価

抗体の種類	抗体測定法	陽性基準抗体価 ^{*1)}	接種前抗体陰性者数	抗体陽転率(%)	接種後抗体価 ^{*2)} (平均値±標準偏差)
		4 倍	420	99.8	4.8±0.97
麻しん抗体	中和法	8 倍	423	99.3	4.8±0.95
	HI 法	8 倍	423	99.1	5.3±0.98
	HI 法	8 倍	422	99.1	6.0±1.06

*1)陽性基準抗体価:抗体陽性と規定した最小抗体価

*2)接種後抗体価:接種前に陰性で接種後に陽性になった小児の抗体価の対数変換値(log₂)

2. 安全性

臨床試験では、本剤 0.5mL を健康小児に 1 回皮下接種した。安全性評価対象 424 例(男児 202 例、女児 222 例)において、接種後 6~8 週間までに以下の副反応が認められた。¹⁾

臨床試験において認められた副反応

発現頻度	5%以上	0.1%~5%未満	主な副反応(5%以上)の 症状説明
全身症状	発熱(37.5℃以上)、発疹	不機嫌、鼻漏、食欲不振、上気道感染、下痢、咳嗽、蕁麻疹、鼻咽頭炎、嘔吐、リンパ節症、紅斑性皮疹、気管支炎、眼脂、胃腸炎、咽頭炎、くしゃみ、ウイルス性発疹、ウイルス性上気道感染、咽頭紅斑	発熱(37.5℃以上)の平均発現時期は接種後 8.1 日、平均持続期間は 2.6 日、最高体温は平均 37.8℃(最高 40.1℃)であり、最高体温の平均発現時期は接種後 9.5 日であった。発疹の平均発現時期は接種後 9.3 日、平均持続期間は 5.3 日であった。
局所症状 (注射部位)	紅斑	硬結、腫脹、痒痒感、内出血、発疹、丘疹	紅斑の平均発現時期は接種後 5.0 日、平均持続期間は 4.3 日であった。

【薬効・薬理】

麻疹ウイルス及び風疹ウイルスは経気道的に感染し、上気道及び局所リンパ節で増殖後ウイルス血症を起こして全身の標的器官に運ばれ、麻疹あるいは風疹を発症すると考えられている。予め本剤の接種により麻疹ウイルス及び風疹ウイルスに対する液性免疫及び細胞性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。²⁾

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。
- (2) 本剤のウイルスは日光に弱く、速やかに不活化されるので、溶解の前後にかかわらず光が当たらないよう注意すること。

2. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用する。

【包装】

瓶入 1人分 1本

溶剤(日本薬局方注射用水) 0.7mL 1本添付

【主要文献】

- 1) KIB-MR の臨床試験成績 (所内資料)
- 2) 宋戸 亮, 国立予防衛生研究所学友会編. 日本のワクチン [改訂 2 版]: 87-123(1977)

【文献請求先】

主要文献に記載の所内資料につきましても下記にご請求下さい。

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地
学校法人 北里研究所
生物製剤研究所 安全管理部門

【製造販売元】



学校法人 北里研究所
埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

(報道発表用)

1	販 売 名	ビダーザ注射用 100 mg
2	一 般 名	アザシチジン Azacitidine (Recommended INN: List 19)
3	申 請 者 名	日本新薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アザシチジンを 1 バイアルあたり 100 mg 含有する凍結乾燥製剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアザシチジンとして 75 mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回 7 日間皮下投与又は 10 分かけて点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	骨髄異形成症候群
7	備 考	本剤は、シチジン誘導体の骨髄異形成症候群治療剤である。

2010年〇月作成（第1版）

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱及び
 ラベルに表示

劇薬
 処方せん医薬品[※]

骨髄異形成症候群治療剤

ビダーザ注射用 100mg

Vidaza for Injection 100mg

<注射用アザシチジン>

日本標準商品分類番号

87429■

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2004年5月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

警 告

本剤は、骨髄異形成症候群の治療に用いられる。骨髄異形成症候群は、骨髄の正常な造血機能が障害され、白血球、赤血球、血小板の数が減少する。本剤は、骨髄の造血機能を回復させる作用がある。本剤は、骨髄異形成症候群の治療に用いられる。本剤は、骨髄異形成症候群の治療に用いられる。本剤は、骨髄異形成症候群の治療に用いられる。

禁 忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

組成・性状

販売名	ビダーザ注射用 100 mg	
成分・含量	1 バイアル中アザシチジン 100 mg 含有	
添加物	D-マンニトール 100 mg	
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	白色のケーキ状の塊又は粉末	
	懸濁液 ^{a)}	溶解液 ^{b)}
pH	5.5～8.0	5.5～8.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.7	約0.3

a) 本剤1バイアルを注射用水4 mLで均一に懸濁させた液

b) 本剤1バイアルを注射用水10 mLで溶解させた液

効能・効果

骨髄異形成症候群

<効能・効果に関連する使用上の注意>

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

用法・用量

通常、成人にはアザシチジンとして75 mg/m²（体表面積）を1日1回7日間皮下投与又は10分かけて点滴静注し、3週間休薬する。これを1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 原則として皮下投与を行うこと。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと。
3. 本剤の投与については、以下の基準を目安に、適切に減量、

治療開始の延期（休薬）及び投与中止の判断を行うこと。

(1) グレード3以上の非血液毒性が発現した場合、治療開始前の状態に回復するまで休薬する。次サイクル開始予定日から21日以内に回復しない場合、又は当該毒性が重篤化した場合は投与を中止する（グレードはCTCAEに準じる）。

(2) 血液学的検査値による投与量調節

a) 治療開始前値が白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ の全てを満たす患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
好中球数 $< 1,000/\text{mm}^3$ 又は 血小板数 $< 50,000/\text{mm}^3$	①治療開始前値からの減少量の50%が回復*した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復*しない場合、次サイクル投与量を50%量に減量する

*回復：血球数 \geq 最低値+ [0.5×(治療開始前値-最低値)]

b) 治療開始前値が白血球数 $< 3,000/\text{mm}^3$ 、好中球数 $< 1,500/\text{mm}^3$ 又は血小板数 $< 75,000/\text{mm}^3$ のいずれかに該当する患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準								
白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の50%以下に減少 (ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない)	①治療開始前値からの減少量の50%が回復*した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復*しない場合、下表に従う								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>骨髄細胞密度</th> <th>次サイクル投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>50%</td> <td>100%量で継続する</td> </tr> <tr> <td>15～50%</td> <td>21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する</td> </tr> <tr> <td><15%</td> <td>21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する</td> </tr> </tbody> </table>	骨髄細胞密度	次サイクル投与量	>50%	100%量で継続する	15～50%	21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する	<15%	21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する
骨髄細胞密度	次サイクル投与量								
>50%	100%量で継続する								
15～50%	21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する								
<15%	21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する								

*回復：血球数 \geq 最低値+ [0.5×(治療開始前値-最低値)]

(3) 腎機能及び血清電解質による投与量調節

当該サイクル	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
血清重碳酸塩 $< 20 \text{ mEq/L}$ （静脈血）	次サイクル投与量を50%量に減量する
BUN又は血清クレアチニンが施設基準値上限を超え、治療開始前	施設基準値又は治療開始前値に回復した後、次サイクル投与量を50%量に減量する

値の2倍以上に上昇	
-----------	--

4. 注射液の調製法及び投与方法

(1)皮下投与

1 バイアルにつき注射用水 4 mL を注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁させる。投与直前に再度均一な懸濁液とすること。投与量に応じて、複数箇所に分けて投与すること。

(2)点滴静注

1 バイアルにつき注射用水 10 mL を注入し、バイアルを激しく振り混ぜて完全に溶解する。溶解液の必要量を生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）又は乳酸リンゲル液 50mL に混合すること。

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) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪することがある。〕
- (2) 肝障害のある患者〔転移性癌による広範な腫瘍病変を有する患者（特に血清アルブミン値<3.0 g/dLの患者）に対し本剤を投与中、進行性肝性昏睡により死亡に至った例が報告されている。〕
- (3) 腎障害のある患者〔使用経験がない。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 血小板減少、好中球減少及び貧血があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
- (2) 腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に血清重炭酸塩（静脈血）や腎機能の推移を確認し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
- (3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること〔動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、本剤を投与した雄で精巣毒性が認められ、交配した雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

3. 副作用

国内臨床試験における副作用は、骨髄異形成症候群（MDS）患者 53 例中 53 例（100.0%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）47 例（88.7%）、白血球減少症、血小板減少症 各 45 例（84.9%）、ヘモグロビン減少、便秘 各 37 例（69.8%）、注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）35 例（66.0%）、赤血球減少症 33 例（62.3%）、ヘマトクリット減少 29 例（54.7%）、リンパ球減少症 28 例（52.8%）、倦怠感 26 例（49.1%）、発熱 22 例（41.5%）、ALT（GPT）増加 20 例（37.7%）、AST（GOT）増加、ALP 増加 各 18 例（34.0%）、食欲不振、発疹、血中アルブミン減少 各 17 例（32.1%）であった。

(1)重大な副作用

1)骨髄抑制

好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）（88.7%）、白血球減少症（84.9%）、血小板減少症（84.9%）、赤血球減少症（62.3%）、リンパ球減少症（52.8%）、汎血球減少症（頻度不明^{※1)}）、貧血（頻度不明^{※1)}）、無顆粒球症（頻度不明^{※1)}）等があらわれ

ることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)感染症

敗血症（1.9%）、肺炎（13.2%）等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)出血（頻度不明^{※1)}）

脳出血、頭蓋内出血、消化管出血、眼出血、血尿、処置後出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4)心障害

心房細動（3.8%）、心不全（1.9%）等の心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{※1)}）

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、バイタルサインのモニタリングや自他覚症状など、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)肝機能障害、黄疸

ALT（GPT）増加（37.7%）、AST（GOT）増加（34.0%）、ALP 増加（34.0%）、血中ビリルビン増加（24.5%）等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7)腎不全、腎尿細管性アシドーシス（頻度不明^{※1)}）

腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施し、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。

8)低血圧（頻度不明^{※1)}）

起立性低血圧、低血圧があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

種類	頻度	50%以上	10~50%未満	10%未満	頻度不明 ^{※1)}
感染症			鼻咽頭炎	咽頭炎、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、蜂巣炎、肛門膿瘍、尿路感染	単純ヘルペス、鼻炎、プラストミセス症、憩室炎、トキノプラズマ症、四肢膿瘍、菌血症、直腸周囲膿瘍
血液		ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少		血小板血症、単球減少症、好酸球増加症、好塩基球増加症、白血球増加症、リンパ球増加症、単球増加症、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球増加	
代謝異常			食欲不振、	低カリウム	

頻度 種類	50%以上	10~50% 未満	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
		血中アルブミン減少、LDH 増加、血糖値上昇、総蛋白減少、血中リン減少	血症、血中重炭酸塩減少・増加、血中ナトリウム減少、血中クロール増加、血中カリウム増加、血中尿酸減少・増加	
精神神経系		頭痛	不眠症、味覚異常、浮動性めまい	不安、錯乱状態、嗜眠
眼			結膜出血、眼充血	
循環器			動悸	高血圧
呼吸器		鼻出血、口腔咽頭痛	上気道炎、口腔咽頭不快感、低酸素血症、呼吸困難、咯血	肺浸潤、肺炎
消化器	便秘	悪心、下痢、口内炎、嘔吐、歯周病、腹痛	腹部膨満、痔核、腹部不快感、口唇乾燥、肛門周囲痛、舌炎、口唇炎、齦歯、歯痛、口腔内出血	消化不良、歯肉出血、痔出血
皮膚		発疹、そう痒症	接触性皮膚炎、蕁麻疹、点状出血、紅斑、紫斑、斑状出血	脱毛症、皮膚乾燥、皮膚小結節、皮膚硬結
腎臓		尿蛋白陽性、尿潜血陽性、血中クレアチニン増加、BUN 増加	尿糖陽性	
その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）	倦怠感、発熱、四肢痛、背部痛	疲労、浮腫、胸痛、脱力感、血腫、胆嚢炎、関節痛、骨痛、筋力低下、筋肉痛、CRP 増加、体重減少	脱水、悪寒、全身健康状態低下、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、感染等）、脾腫、筋骨格痛、筋骨格系胸痛

注 1)：本剤の承認までの臨床試験ではみられなかったが、外国の添付文書等に記載された副作用であるため頻度不明。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。〔動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床

用量を下回る用量で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

徴候・症状

外国臨床試験において、本剤 290mg/m² を単回静脈内投与したところ、下痢、悪心及び嘔吐が発現した。

処置

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が起こった場合は、必要に応じて対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

(2) 調製時

本剤は用時調製し、調製から 1 時間以内に投与を終了すること〔安定性が低下するため〕。

(3) 皮下投与では、投与直前に注射用シリンジ内の懸濁液を、両掌に挟んで激しく転がすなどの方法で均一に懸濁させること。

なお、皮下投与では、懸濁液を冷蔵条件下（2～8℃）で 8 時間まで保存することができる。冷蔵条件から取り出した懸濁液は、30 分以内に投与することとし、室温に戻した後、投与直前に上記の方法で再度懸濁させて投与すること。

(4) 5%ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合禁忌である（本剤の分解を促進する可能性がある）。

(5) 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

9. その他の注意

動物実験（マウス及びラット）で、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺、精巣、皮膚（投与部位周囲）等に腫瘍発生が報告されている。

薬物動態

1. 血漿中濃度^{1,2)}

日本人 MDS 患者（n=9）に本剤 75 mg/m² を 1 日 1 回 7 日間（28 日毎）皮下投与又は 10 分かけて点滴静注し、1 サイクルと 2 サイクルの投与経路をクロスオーバーして、各サイクル 1 日目の血漿中濃度を測定した。皮下投与後を点滴静注後と比較すると C_{max} は約 1/3 に、t_{1/2β} は約 2 倍となった。AUC の比較により算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は 91.1%であった。薬物動態パラメータは下表の通り。

薬物動態パラメータ

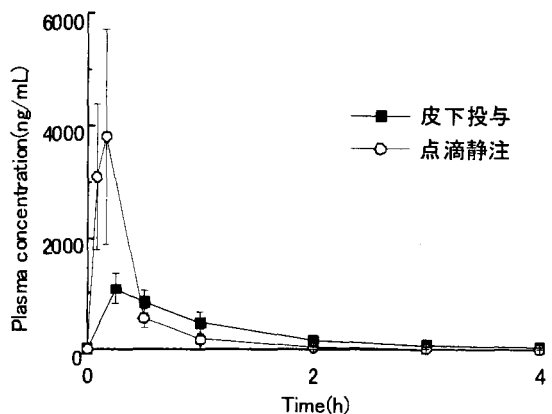
	投与量 (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2β} (h)	BA (%)
皮下投与	75	1120 ±210	0.361 ±0.253	1180 ±250	1.05 ±0.61	91.1* (80.7~103)
点滴静注	75	4170 ±1850	0.158 ±0.028	1440 ±520	0.441 ±0.041	—

平均値±標準偏差（n=9）

*幾何平均 括弧内は 90%信頼区間（n=8）

点滴静注後の平均分布容積は 76±26L で、全身クリアランスは 147±47L/h であった。皮下投与後の見かけ上の平均クリアランスは

167±49L/hであった(外国人のデータ)。



MDS患者に本剤を75mg/m²皮下投与又は点滴静注した後の血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差、n=9)

2. 分布^{3,4)}

¹⁴C-アザシチジン(0.1、1又は10µg/mL)のヒト血清タンパク結合率は7.42~8.79%であり濃度依存性は認められなかった。また、血球移行率は30.4~33.2%であった。

3. 代謝^{5,6)}

本剤は、自然加水分解によって代謝されると考えられており、ヒト肝S9画分においては、加水分解物であるN-ホルミルグアニルリボシルウレア及びグアニルリボシルウレア、並びにその脱アミノ体であるホルミルリボフラノシルビウレット及びリボフラノシルビウレットの生成が確認された。また、本剤は、シチジンデアミナーゼによる脱アミノ化によってアザウリジンに代謝されると考えられている。

初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、アザシチジンは100 µmol/L(臨床における皮下投与及び点滴静注後のC_{max}のそれぞれ6倍及び22倍)で、CYP 1A2及びCYP 2E1をそれぞれ19.4%及び27.1%阻害したが、アザシチジンが臨床においてP450に基づく薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられた。

4. 排泄^{7,9)}

本剤及びその代謝物は主に尿中に排泄されると考えられている。外国人被験者に¹⁴C-アザシチジンを皮下投与及び静脈内投与した場合、投与後48時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ50%及び85%であり、糞中排泄率は1%未満であったと報告されている。

(参考)：雄性ラットに¹⁴C-アザシチジンを皮下又は静脈内投与した場合、投与後168時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ89.5%及び96.4%であり、糞中排泄率は6.1%及び3.3%であった。

臨床成績

1. 国内臨床試験成績

臨床第I/II相試験¹⁰⁾

本剤75 mg/m²を1日1回7日間(28日毎)皮下投与又は10分かけて点滴静注した。4サイクル及び最終サイクル終了時に有効性(主要評価項目：血液学的改善)を評価し、4サイクル終了時に血液学的改善以上の有効性が認められた患者については、最大18サイクルまで投与継続可能と規定した。

投与例53例の2009年5月31日カットオフ時の中間成績(最良総合効果)を下表に示す。

試験対象患者^{a)}：

- ・ FAB分類によるMDS(RA、RARS、RAEB、RAEB-T)
- ・ RA及びRARSの場合、ヘモグロビン<10g/dLかつ3ヵ月以内の赤血球輸血歴、血小板数<50,000/mm³もしくは出血症状、又は好中球数<1,000/mm³かつ易感染状態のうち、一つ以上該当
- ・ RAEB-Tの場合、二次性(治療関連)MDSは対象外

血液学的寛解及び血液学的改善率	全例(N=53)	IPSS分類 ^{b)}			
		Low(N=0)	Int-1 ^{c)} (N=23)	Int-2 ^{d)} (N=15)	High(N=15)
寛解(CR+PR)+marrowCR	13.2%(7/53)	—	4.3(1/23)	20.0(3/15)	20.0(3/15)
完全寛解(CR)	9.4%(5/53)	—	4.3(1/23)	13.3(2/15)	13.3(2/15)
部分寛解(PR)	0%(0/53)	—	0(0/23)	0(0/15)	0(0/15)
骨髄寛解(marrowCR)	3.8%(2/53)	—	0(0/23)	6.7(1/15)	6.7(1/15)
血液学的改善	43.1%(22/51)	—	39.1(9/23)	38.5(5/13)	53.3(8/15)
赤血球系改善	23.9%(11/46)	—	14.3(3/21)	33.3(4/12)	30.8(4/13)
血小板系改善	54.5%(18/33)	—	43.8(7/16)	57.1(4/7)	70.0(7/10)
好中球系改善	24.1%(7/29)	—	0(0/10)	33.3(3/9)	40.0(4/10)

IWG2006(国際ワーキンググループ2006)判定基準による判定

2. 外国臨床試験成績

第III相比較試験(AZA-001試験¹¹⁾)

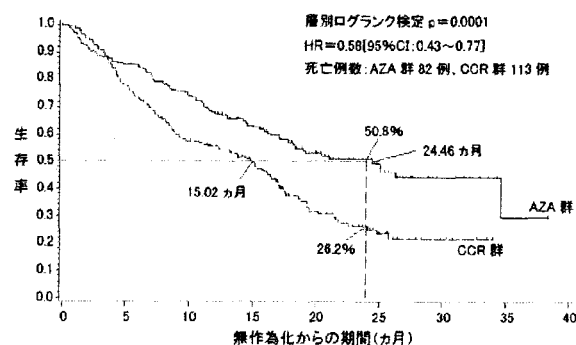
本剤は単独で75 mg/m²を1日1回7日間(28日毎)皮下投与された。投与期間は最低6サイクル、疾患の増悪や治療継続困難な有害事象の発現が認められない限り投与継続可能と規定した。358例がAZA(本剤)群179例、CCR*(通常治療)群179例に割り付けられた。

*CCR(conventional care regimen)；支持療法単独105例/少量シタラビン49例/シタラビン+アントラサイクリン25例

試験対象患者^{a)}：

- ・ IPSSでInt-2又はHighかつFAB分類でRAEB又はRAEB-T
- ・ IPSSでInt-2又はHighかつ以下の基準に該当するmodified CMMoL
末梢血単球数>1×10⁹/L、白血球数<13×10⁹/L、骨髄所見で一系統以上の異形成、骨髄芽球10~29%
- ・ 造血幹細胞移植を行う見込みのない患者
- ・ 二次性(治療関連)MDSは対象外

主要評価項目である生存期間(中央値)は、CCR群15.02ヵ月に対し、AZA群24.46ヵ月であり9.44ヵ月の差が認められた(層別ログランク検定、p=0.0001)。



イベント発生の可能性のある症例数

AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR	179	132	95	69	32	14	5	0	0

略語：AZA=アザシチジン、CCR=通常治療、CI=信頼区間、HR=ハザード比

AZA-001試験の生存期間のカプランマイヤー曲線

	治療群	全例	IPSS分類 ^{b)}	
			Int-2 ^{d)}	High
生存期間 [ヵ月] (例数)	AZA	24.46 (179)	34.7 (76)	19.2 (82)
	CCR	15.02 (179)	16.9 (70)	14.5 (85)

a) RA; 不応性貧血、RARS; 鉄芽球性不応性貧血、RAEB; 芽球増加を伴う不応性貧血、RAEB-T; 移行期の芽球増加を伴う不応性貧血、CMML; 慢性骨髄単球性白血病

b) 国際予後スコアリングシステム

c) Intermediate-1

d) Intermediate-2

薬効薬理

1. 作用機序

本剤は DNA 及び RNA に取り込まれることで、主にタンパク質合成を阻害し、殺細胞作用を示す¹²⁾。なお、MDS では、がん抑制遺伝子プロモーター領域の DNA の高メチル化、及び当該がん抑制遺伝子の発現抑制が報告されており¹³⁾、DNA に取り込まれたアザシチジンは、DNA のメチル化を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示す可能性も報告されている¹⁴⁾。

2. 薬理作用

(1) アザシチジンは、*in vitro* 試験において MDS から急性骨髄性白血病に移行した患者由来の SKM-1 細胞株に対して増殖抑制作用を示した¹⁵⁾。

(2) アザシチジンは、SKM-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスに対し、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁶⁾。

有効成分に関する理化学的知見

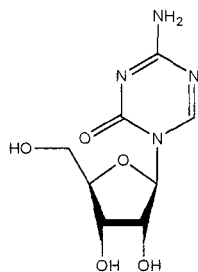
一般名：アザシチジン (Azacitidine) (JAN)

化学名：4-Amino-1-β-D-ribofuranosyl-1,3,5-triazin-2(1H)-one

分子式：C₈H₁₂N₄O₅

分子量：244.20

化学構造式：



性状：

白色～微灰色の固体。

本品はジメチルスルホキシドに溶解やすく、Nメチルピロリドンにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

融点：約 227°C（分解）

承認条件

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

包装

ビダーザ注射用 100 mg：1 パイアル

主要文献

- 1) 国内の MDS 患者にアザシチジン (NS-17) を皮下または静脈内投与した場合の薬物動態 (日本新薬社内資料)
- 2) 海外の MDS 患者にアザシチジン (NS-17) を皮下または静脈内投与した場合の薬物動態 (日本新薬社内資料)
- 3) ¹⁴C-NS-17 の *in vitro* ヒト血清タンパク結合率について (日本新薬社内資料)
- 4) ¹⁴C-NS-17 の *in vitro* ヒト血球移行率 (日本新薬社内資料)
- 5) Daher GC. et al. : Pharmacol Ther., 48, 189 (1990)
- 6) アザシチジン (NS-17) の *in vitro* 代謝試験 (日本新薬社内資料)
- 7) Troetel WM. et al. : Cancer Chemother Rep., 56, 405 (1972)
- 8) Israili ZH. et al. : Cancer Res., 36, 1453 (1976)
- 9) ¹⁴C-NS-17 を雄性ラットに静脈内投与または皮下投与した後の放射能の尿および糞中排泄率について (日本新薬社内資料)
- 10) 骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの臨床第 I/II 相試験 (日本新薬社内資料)
- 11) 骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの外国第 III 相比較試験 (AZA-001 試験) (日本新薬社内資料)
- 12) Hollenbach PW. et al. : PLoS ONE, 5, e9001 (2010)
- 13) Hofmann WK. et al. : Leuk Res., 30, 1347 (2006)
- 14) Khan R. et al. : Exp Hematol., 34, 35 (2006)
- 15) 骨髄異形成症候群 (MDS) 由来急性骨髄性白血病 (AML) 細胞 SKM-1 に対する NS-17 の殺細胞作用 (日本新薬社内資料)
- 16) 骨髄異形成症候群 (MDS) 由来急性骨髄性白血病 (AML) 細胞 SKM-1 皮下移植マウスでの NS-17 の抗腫瘍作用 (日本新薬社内資料)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

日本新薬株式会社 学術部 医薬情報課 くすり相談担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門町 14

フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門町 14

(報道発表用)

1	販 売 名	ソニアス配合錠 LD、同 HD
2	一 般 名	(日本名) ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド (英 名) Pioglitazone Hydrochloride / Glimpiride
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ソニアス配合錠 LD : 1 錠中、ピオグリタゾン/グリメピリドとして 15 mg/1 mg 含有 ソニアス配合錠 HD : 1 錠中、ピオグリタゾン/グリメピリドとして 30 mg/3 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (ピオグリタゾン/グリメピリドとして 15 mg/1 mg 又は 30 mg/3 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。
7	備 考	取扱区分：医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤 ・ 本剤は、チアゾリジン系薬剤とスルホニルウレア系薬剤の配合剤であり、それぞれインスリン抵抗性改善作用とインスリン分泌促進作用を有する。 ・ 添付文書 (案) を別紙として添付

添付文書(案)

チアゾリジン系薬/スルホニルウレア系薬配合剤

日本標準商品分類番号 873969

-2型糖尿病治療剤-

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。
 (使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること)

劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

ソニアス®配合錠 LD

ソニアス®配合錠 HD

「タケダ」

SONIAS® Combination Tablets LD & HD

ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
LD			
HD			



【警告】

重篤かつ遅延性の低血糖症を起すことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性的変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕
- 重篤な肝又は腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。〕
- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 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)
- 本剤の成分又はスルホニアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ソニアス配合錠 LD	ソニアス配合錠 HD
1錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして15mg (ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg) 及びグリメピリド1mg	ピオグリタゾンとして30mg (ピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg) 及びグリメピリド3mg
剤形	素錠	
錠剤の色	白色～帯黄白色の層と 帯赤白色の層	白色～帯黄白色の層と 帯黄白色の層
識別コード	⊙ 323	⊙ 324
形状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面 
直径(mm)	7.1	8.1
厚さ(mm)	約3.3	約3.3

添加物：乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート 80、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄(以上、全製剤に配合)、三酸化鉄(ソニアス配合錠LDにのみ配合)

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- 本剤LD(ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg)については、原則として、既にピオグリタゾンとして1日15mg及びグリメピリド1日1mgを併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾンとして1日15mg又はグリメピリド1日1mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- 本剤HD(ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg)については、原則として、既にピオグリタゾンとして1日30mg及びグリメピリド1日3mgを併用し状態が安定している場合、あるいはグリメピリド1日3mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- ピオグリタゾン塩酸塩の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性に関する成績は限られている。
- 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

ピオグリタゾンによる浮腫やグリメピリドによる低血糖等の副作用が発現するおそれがあるので、ピオグリタゾン及びグリメピリドの各単剤の用法・用量及び以下を考慮して、患者毎に本剤の用量を決めること。

- ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、グリメピリド1日1mg単剤の治療により効果不十分な女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始することが望ましい。
- 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、グリメピリド1日1mg単剤の治療により効果不十分な高齢者に投与する場合は、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始することが望ましい。
- グリメピリド1日3mg単剤の治療により効果不十分な場合は、浮腫、低血糖等に注意し、ピオグリタゾンとして1日30mgを上乗せすることが適切であるか慎重に検討すること。
- ピオグリタゾンとして1日30mg単剤の治療により効果不十分な場合は、原則としてグリメピリドの開始用量(1日0.5～1mg)から各単剤の併用療法を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により

心不全を発症させるおそれがある。】(「重要な基本的注意」、
「重大な副作用」の項参照)

- (2)次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
- 1)肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
 - 2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 4)激しい筋肉運動
 - 5)過度のアルコール摂取者
 - 6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (3)他の糖尿病用薬を投与中の患者(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照)
- 1)心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
 - 2)投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
 - 3)服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- (2)心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照)
- (3)重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、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。
また、低血糖に関する注意及び対処方法について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- (4)本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
- (5)本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。
- (6)投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (7)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (8)急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- (9)本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない(使用経験はない)。

3. 相互作用

ピオグリタゾンとは主として肝薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝され、他に複数の分子種が代謝に関与する。また、グリメピリドは主として CYP2C9 で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬	左記の糖尿病用薬又は血糖降下作用を増強する薬剤と併用すると、低血糖症状が起こることがあるので、併用する場合には、血糖値等の患者の状態を十分に観察しながら、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。特にβ-遮断薬と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが
スルホニルウレア剤 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等	
速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物	
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、	

アカルボース、 ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 ブホルミン塩酸塩 DPP-4 阻害薬 アログリプチン安息香酸塩 シタグリプチンリン酸塩水和物 ビルダグリプチン GLP-1 アナログ製剤 リラグルチド 等 インスリン製剤	望ましい。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 (「副作用」の項参照)
糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤	
β-遮断薬、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン、 プロベネシド、 ピラゾロン系消炎薬、 サリチル酸製剤、 プロピオン酸系消炎薬、 アリール酢酸系消炎薬、 オキシカム系消炎薬、 クラリスロマイシン、 サルファ剤、 クロラムフェニコール、 テトラサイクリン系抗生物質、 シプロフロキサシン、 レボフロキサシン水和物、 グアナチジン、 アゾール系抗真菌薬 シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物 等	
糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤	左記の薬剤と併用すると、血糖降下作用の減弱による高血糖症状(嘔気・嘔吐、脱水、呼吸のアセトン臭等)が起こることがあるので、併用する場合には、血糖値等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン、 卵胞ホルモン、 利尿薬、 ピラジナミド、 イソニアジド、 リファンピシン、 ニコチン酸、 フェノチアジン系薬剤、 フェントイン、 ブセレリン酢酸塩 等	
リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。

4. 副作用

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mgを1日1回投与された62例中15例(24.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、グリメピリドの各薬剤で認められているものである。

(1) 重大な副作用

- 1)心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の

患者には注意すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

- 2) 低血糖(初期症状: 脱力感、高度の空腹感、発汗等)(0.1~5%未満)があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、本剤の投与により低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等)が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。

また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。

- 3) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫(8.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。

なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている[ピオグリタゾン国内臨床試験: 男性4.2%(29/687例)、女性12.2%(83/681例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

- 4) AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球減少(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 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(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2) 重大な副作用(類薬)

再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

承認時までに行われた試験で認められた主な副作用は浮腫、体重増加であった。なお、ピオグリタゾン、グリメピリドそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。

ピオグリタゾン

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 ^(注2)		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^(注3) 、心電図異常 ^(注3) 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^(注4)		発疹、湿疹、そう痒		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、		

		腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5) 肝臓 ^(注5)		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、 γ -GTPの上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH及びCK(CPK)の上昇 ^(注6)	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 ^(注7)

注2) 血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。

注5) 発現頻度: AST(GOT)0.86%(11/1,272例)、ALT(GPT)0.94%(12/1,276例)、AL-P 0.47%(6/1,272例)、 γ -GTP 0.95%(12/1,263例)

注6) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK(CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)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、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注7) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

グリメピリド

	頻度不明
1) 血液	白血球減少、貧血、血小板減少
2) 肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇
3) 腎臓	BUNの上昇
4) 消化器	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢、便秘、腹部膨満感、腹痛
5) 過敏症	発疹、そう痒感、光線過敏症
6) 精神神経系	めまい、頭痛
7) その他	電解質異常(血清カリウム上昇、ナトリウム低下等)、倦怠感、CK(CPK)の上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害

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、低血糖があらわれやすいので、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。また、スルホニルウレア剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。グリメピリドの動物試験(ラット、ウサギ)では催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ピオグリタゾン^リ及びスルホニルウレア剤でラット乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) 徴候・症状: 低血糖が起こることがある。(「副作用」の項参照)

(2) 処置：

- 1) 飲食が可能な場合：ブドウ糖(5~15g)又は10~30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。
- 2) 意識障害がある場合：ブドウ糖液(50% 20mL)を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。
- 3) 血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

9. 適用上の注意

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

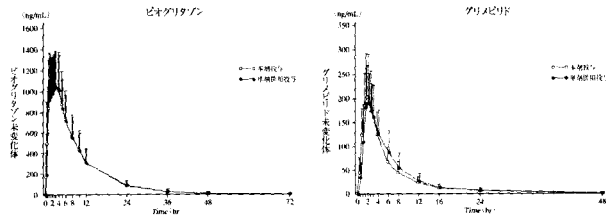
10. その他の注意

- (1) スルホニルウレア剤(トルブタミド 1日 1.5g)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。
- (2) イヌにグリメピリドを投与した慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた *in vitro* 試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。
- (3) ラット及びマウスにピオグリタゾンと24カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に群に膀胱腫瘍がみられた。
- (4) 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis:FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。^{2,3)}
- (5) ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。
- (6) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人(71例)に対し、ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg配合錠とピオグリタゾンとして30mgとグリメピリド3mg(単剤併用投与)をクロスオーバー法により1日1回絶食下で単回経口投与した時のピオグリタゾン未変化体、グリメピリド未変化体の血漿中濃度推移は下図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。¹⁾



配合錠投与時のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II~IV)及びグリメピリド未変化体の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。

測定物質	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (hr)
ピオグリタゾン	1183.2±364.4	2.6±1.4	11842.2±3607.7	8.9±9.3
M-II	37.3±15.4	6.8±2.2	1075.1±465.4	15.5±9.2
M-III	251.4±84.9	12.6±4.8	12757.7±4104.0	28.3±10.2
M-IV	508.3±136.9	13.3±6.3	28422.2±8984.2	27.3±9.0
グリメピリド	222.5±64.7	2.2±0.7	1269.7±426.1	7.5±5.5

(平均値±標準偏差)

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、ピオグリタゾンの代謝物M-II~IVの活性は未変化体より弱い。

また、2型糖尿病患者を対象に1日1回グリメピリド1mg又は3mg

の4週間反復投与時と1日1回ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mg配合錠の2週間反復投与時のグリメピリド血漿中トラフ濃度を比較したところ、ピオグリタゾンはグリメピリドの薬物動態に影響を与えないと考えられた。⁵⁾

グリメピリド単剤投与時	配合錠投与時	
	15mg/1mg 錠投与	30mg/3mg 錠投与
1mg 投与	7.01±19.71	6.48±19.87
3mg 投与	18.07±46.87	13.22±27.90

(平均値±標準偏差)

(2) 食事の影響 (外国人データ)

健康成人(24例)を対象としたクロスオーバー試験で、ピオグリタゾン/グリメピリドとして45mg/4mg配合錠を高脂肪食摂取開始後約30分に投与した時、絶食下投与と比較してピオグリタゾン未変化体のAUC及びCmax、グリメピリド未変化体のAUCのそれぞれの幾何平均比(高脂肪食摂取後投与/絶食下投与)90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、グリメピリド未変化体のCmaxの幾何平均比(高脂肪食摂取後投与/絶食下投与)90%信頼区間は1.12~1.33であった。⁶⁾

2. 蛋白結合率

[¹⁴C]ピオグリタゾンをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、いずれも98%以上であった(*in vitro*)。¹⁾

3. 代謝

ピオグリタゾンは主にCYP2C8で代謝され、他に1A1、1A2、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が代謝に関与しエーテル部の開裂、エチレン部分の酸化、エチル基の酸化などを受けてM-I~IVに代謝される。⁷⁾ また、ピオグリタゾンはCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった(*in vitro*)。⁸⁾

グリメピリドは主にCYP2C9の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける。⁹⁾
参考：ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主にCYP2Cサブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続いてサイトゾールの酵素によってカルボン酸体に変換されることが示唆されている。¹⁰⁾

4. 尿中排泄

- (1) 健康成人(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった。¹¹⁾
- (2) 健康成人男子6例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回経口投与した時、尿中にはグリメピリド代謝物のみが検出された。この代謝物は、シクロヘキシル環のメチル基の水酸化体及びカルボン酸体で、投与後24時間までに投与量の44.9%が尿中に排泄された。¹²⁾

【臨床成績】

グリメピリド使用中の2型糖尿病患者を対象に、グリメピリドに代えて1日1回ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg配合錠(31例)又は30mg/3mg配合錠(31例)を朝食前又は朝食後に8週間経口投与した結果、HbA1c及び空腹時血糖値の投与前からの変化量は、両群とも有意な差が認められた。⁵⁾

	HbA1c			空腹時血糖値		
	投与前値 (%)	変化量 (%)	標本数	投与前値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	標本数
15mg/1mg 錠投与群	7.96±0.76	-0.59±0.56	p<0.0001	166.0±30.2	-12.5±21.7	p<0.0032
30mg/3mg 錠投与群	8.41±0.68	-0.55±0.64	p<0.0001	190.8±36.9	-29.1±35.4	p<0.0001

(平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

ピオグリタゾン

1. 作用機序

ピオグリタゾンはインスリン受容体のインスリン結合部に降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

2. インスリン抵抗性改善作用

- (1) インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾン

を14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。^{13,14)}

(2) 肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン両分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪両分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。¹³⁾

(3) 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。¹⁵⁾

3. 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。¹⁶⁾

4. 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した(*in vivo*)。¹⁵⁾

5. インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた(*in vivo*)。¹⁶⁾

6. TNF- α 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した(*in vivo*)。¹⁷⁾

7. 糖代謝改善作用

(1) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹⁸⁾

(2) インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さなかった。^{13,14)}

8. 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。^{13,14)}

グリメピリド

1. 作用機序

グリメピリドは主に膵 β 細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進(膵作用)により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。また、*in vitro*試験において糖輸送担体の活性化等の関与が示されている。

2. 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

(1) 健康成人男子9例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度はグリメピリド投与時において有意に低下した。この時の血清中インスリン濃度のC_{max}は、プラセボ投与時と比べ本剤投与時では有意差は認められなかったが、朝食後4時間までのAUCはプラセボ投与時と比べ有意に増加した。¹⁹⁾

(2) ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、グリメピリドの血糖降下作用は投与1時間後から認められた。グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した。²⁰⁾

3. インスリン作用の増強

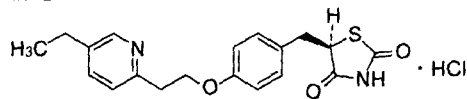
人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、グリメピリドの投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた。^{21,22)} また、グリメピリドはインスリン抵抗性KKA^yマウスへの長期経口投与により、高血糖及び高インスリン血症を改善した。²³⁾

筋肉・脂肪組織を用いた*in vitro*試験において、糖輸送担体の活性化や糖輸送の増加等の機序による膵外作用の関与が報告されている。²⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式:



及び鏡像異性体

一般名: ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名: (5*RS*)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式: C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl

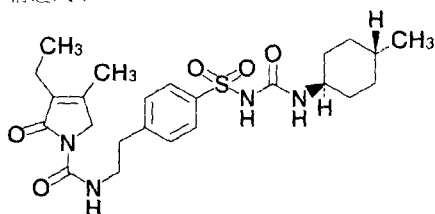
分子量: 392.90

融点: 193°C(分解点)

性状: ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

グリメピリド

化学構造式:



一般名: グリメピリド

(Glimperide) [JAN]

化学名: 1-[4-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenylsulfonyl]-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)urea

分子式: C₂₁H₃₁N₃O₅S

分子量: 490.62

融点: 205~208°C

性状: グリメピリドは白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

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

【主要文献】

- 1) 前芝良宏 他: 薬理と治療, 24(12): 2597, 1996.
- 2) Saez E. et al.: Nature Medicine, 4(9): 1058, 1998.
- 3) Lefebvre A-M. et al.: ibid., 4(9): 1053, 1998.
- 4) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績①(社内資料)
- 5) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤臨床試験成績(社内資料)
- 6) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績②(社内資料)
- 7) ピオグリタゾンのヒトP450分子種発現系マイクロブームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 8) ピオグリタゾンのチトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 9) Niemi, M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 72, 326, 2002.
- 10) Yamazaki, H., et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., 43, 1317, 1993.
- 11) 東 純一 他: 臨床と研究, 74(6): 1627, 1997.
- 12) 中島光好 他: 臨床医薬, 9(3): 503, 1993.

- 13)池田 衡 他：薬理と治療, 25(2) : 337, 1997.
- 14)Sugiyama Y. et al. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res., 40(I), 3 : 263, 1990.
- 15)Sugiyama Y. et al. : ibid., 40(I), 4 : 436, 1990.
- 16)Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2) : 439, 1996.
- 17)Murase K. et al. : Diabetologia, 41(3) : 257, 1998.
- 18)兼子俊男他：臨床と研究, 74(6) : 1515, 1997.
- 19)中島光好他：臨床医薬, 9(3) : 535, 1993.
- 20)Geisen, K. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res., 38, 1120, 1998.
- 21)久保田昌詞 他：糖尿病, 38(6), 447, 1995.
- 22)久保田昌詞 他：ibid., 35 Suppl. 1, 204, 1992.
- 23)Müller, G., et al. : Diabetes Res. Clin. Pract., 28 Suppl., S115, 1995.
- 24)Müller, G., et al. : Diabetes, 42, 1852, 1993.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	アルタットカプセル 37.5, アルタットカプセル 75
2	一般名	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
3	申請者名	あすか製薬株式会社
4	成分・含量	アルタットカプセル 37.5 (1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 37.5 mg 含有) アルタットカプセル 75 (1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 75 mg 含有)
5	用法・用量	<p>胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, 逆流性食道炎</p> <p>通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75 mg を1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。また, 1回 150 mg を1日1回(就寝前)経口投与することもできる。</p> <p><u>通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重 30 kg未満では1回 37.5 mgを, 体重 30 kg以上では1回 75 mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。</u></p> <p>なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p> <p>Zollinger-Ellison 症候群</p> <p>通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75 mg を1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。</p> <p><u>通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重 30 kg未満では1回 37.5 mgを, 体重 30 kg以上では1回 75 mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。</u></p> <p>なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p> <p>麻酔前投薬</p> <p>通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75 mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。また, 1回 150 mg を手術前日就寝前に1回経口投与することもできる。</p> <p><u>通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重 30 kg未満では1回 37.5 mgを, 体重 30 kg以上では1回 75 mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。</u></p> <p>下記疾患の胃粘膜病変(びらん, 出血, 発赤, 浮腫)の改善</p> <p>急性胃炎, 慢性胃炎の急性増悪期</p> <p>通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75 mg を1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。</p> <p><u>通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重 30 kg未満では1回 37.5 mgを, 体重 30 kg以上では1回 75 mgを1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。</u></p> <p>なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>

6	効能・効果	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，Zollinger-Ellison 症候群，逆流性食道炎， 麻酔前投薬 下記疾患の胃粘膜病変（びらん，出血，発赤，浮腫）の改善 急性胃炎，慢性胃炎の急性増悪期
7	備考	本剤はヒスタミンH ₂ 受容体拮抗剤であり，今回，小児における用法・用量の追加 について申請したものである。 添付文書（案）を別紙として添付する。



H₂受容体拮抗剤
日本薬局方
ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル
アルタット[®]カプセル37.5
アルタット[®]カプセル75
ALTAT[®] CAPSULES 37.5, 75

日本標準商品分類番号 872325

	37.5	75
承認番号	21000AMZ00283	16100AMZ03538
薬価収載	1998年7月	1986年8月
販売開始	1998年7月	1986年10月
再審査結果	1994年9月	
効能追加(胃炎)	1993年6月	
用法追加(小児)	2011年1月	

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

【組成・性状】

販売名	アルタットカプセル37.5	アルタットカプセル75
成分・含量	1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩37.5mg	1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩75mg
添加物	精製白糖, トウモロコシデンプン, その他3成分 カプセル本体: 酸化チタン, セラチン, ラウリル硫酸ナトリウム	
剤形	白色の徐放性顆粒を含む白色の硬カプセル剤(5号)	白色の徐放性顆粒を含む白色の硬カプセル剤(3号)
外形		
	全長約11.3mm	全長約15.8mm
重量	82.5mg(内容量)	165mg(内容量)
識別コード	TZ351	TZ321

【効能・効果】

胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, Zollinger-Ellison症候群, 逆流性食道炎, 麻酔前投薬
下記疾患の胃粘膜病変(びらん, 出血, 発赤, 浮腫)の改善
急性胃炎, 慢性胃炎の急性増悪期

**【用法・用量】

胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, 逆流性食道炎

通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。また, 1回150mgを1日1回(就寝前)経口投与することもできる。
通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重30kg未満では1回37.5mgを, 体重30kg以上では1回75mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

Zollinger-Ellison症候群

通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。
通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重30kg未満では1回37.5mgを, 体重30kg以上では1回75mgを1日2回(朝食後, 就寝前又は夕食後)経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

麻酔前投薬

通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。また, 1回150mgを手術前日就寝前に1回経口投与することもできる。
通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重30kg未満では1回37.5mgを, 体重30kg以上では1回75mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。

下記疾患の胃粘膜病変(びらん, 出血, 発赤, 浮腫)の改善
急性胃炎, 慢性胃炎の急性増悪期

通常, 成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。
通常, 小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として, 体重30kg未満では1回37.5mgを, 体重30kg以上では1回75mgを1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腎機能障害患者では血中濃度が持続することがあるので, 投与量を減ずるか投与間隔をあけるなど注意すること。
〔「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 肝障害のある患者
- 腎障害のある患者
〔血中濃度が持続することがあるので, 使用に際しては投与量を減ずるか投与間隔をあけること。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

治療にあたっては経過を十分に観察し, 病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ, 本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお, 肝機能, 腎機能, 血液像等に注意すること。

**3. 副作用

副作用発現頻度は, 承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例15,745例中269例(1.71%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主なものはALT(GPT)上昇47件(0.30%), 便秘26件(0.17%), AST(GOT)上昇24件(0.15%)及び好酸球増多16件(0.10%)であった(1998年6月集計)。

小児患者(6~14歳)を対象とした臨床試験における調査症例21例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められなかった。

(1) 重大な副作用 (0.1%未満)

- ショック: ショック(初期症状: 不快感, 顔面蒼白, 血圧低下等)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少: 再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少(初期症状: 全身倦怠, 脱力, 皮下・粘膜下出血, 発熱等)があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を実施し, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)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直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害, 黄疸: AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP上昇等の肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症: 横紋筋融解症があらわれることがあるので, CK(CPK), LDH等の筋逸脱酵素の急激な上昇, ミオグロビン尿, 筋肉痛等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。



(2) 重大な副作用 (類薬) (頻度不明)

- 1) アナフィラキシー様症状: 他のH₂受容体拮抗剤で、アナフィラキシー様症状があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性腎炎: 他のH₂受容体拮抗剤で、間質性腎炎〔初期症状: 発熱、腎機能検査値異常(BUN,クレアチニン上昇等)等〕があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 房室ブロック等の心ブロック: 他のH₂受容体拮抗剤で、房室ブロック等の心ブロックがあらわれるとの報告があるので、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。
- 4) 不全収縮: 他のH₂受容体拮抗剤で、不全収縮があらわれるとの報告があるので、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。

(3) その他の副作用

** 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、掻痒感等	
血液	好酸球数増多	白血球数減少	貧血
消化器	便秘等	下痢、悪心、腹部膨満感、口渇等	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	ALP、LDHの上昇等	肝機能異常
精神神経系 ^{注)}		可逆性の錯乱状態、幻覚、しびれ、眠気、不眠、めまい、頭痛等	
その他		女性型乳房、乳汁分泌、倦怠感、血圧上昇、BUN上昇	

注) 他のH₂受容体拮抗剤で、痙攣(頻度不明)があらわれるとの報告がある。

4. 高齢者への投与

投与量を減ずるか投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。

[本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、血中濃度が持続するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。また、ラット及びウサギの器官形成期投与試験でラットの400mg/kg投与群に分娩異常¹⁾、ウサギの400mg/kg投与群の少数例に流産²⁾が、ラットの周産期・授乳期投与試験で200mg/kg投与群の少数例に分娩異常³⁾がみられている。]

(2) 投薬中は授乳させないよう注意すること。

[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

**6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。

[低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない。] (「臨床成績」の項参照)

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

本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

【薬物動態】

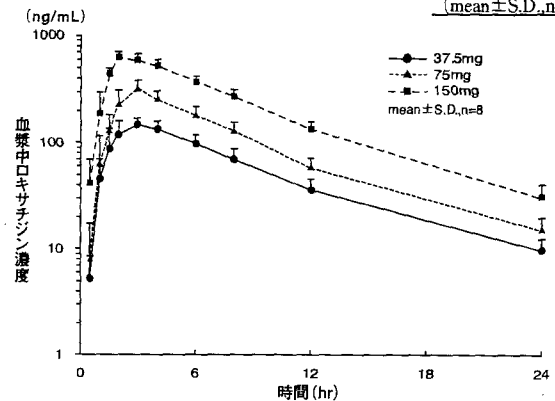
1. 血漿中濃度

** (1) 健康成人

健康成人に本剤を1回37.5mg、75mg又は150mgを単回経口投与した結果、最大血漿中濃度到達時間及び血漿中半減期等の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。また、健康成人に50mgを1日2回56日間連続経口投与した時の血漿中薬物動態の解析結果から蓄積性は認められなかった²⁾。

投与量	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
37.5mg	1353.15±249.41	157.5±20.2	2.38±0.69	5.57±0.28
75mg	2424.47±396.78	329.0±53.8	2.88±0.35	5.03±0.64
150mg	5275.24±695.70	628.5±66.7	2.13±0.35	5.01±0.43

(mean±S.D., n=8)



(2) 腎機能障害患者

腎機能障害患者に75mgを経口投与すると、表1に示すとおり健康成人と比較して吸収過程に変化はみられなかったが、最大血漿中濃度に到達した後の血漿からの消失は腎機能の低下とともに遅延した¹⁾。したがって腎機能障害患者に本剤を投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

表1 腎機能とT_{1/2}及びAUC

クレアチンクリアランス (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
Ccr≥90	3.94±0.34	2362±160
90>Ccr≥60	5.68±0.51	4101±618
60>Ccr≥30	7.70±0.49	4981±477
30>Ccr	12.13±1.13	12993±1245

** (3) 小児²⁾

小児患者(6~14歳)に37.5mg又は75mgを朝食後単回経口投与した最大血漿中濃度到達時間及び血漿中半減期等の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量	n	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
37.5mg	12	2053.64±619.36	353.6±131.1	2.67±1.23	4.62±1.08
75mg	13	3587.48±889.94	530.2±148.4	2.92±1.38	4.17±0.89

(mean±S.D.)

また、上記の小児患者を「用法・用量」に合わせて再解析した結果は以下のとおりであった。

体重	投与量	n	体重 (kg)	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
30kg未満	37.5mg	4	26.2 ±3.5	2405.4 ±478.2	445.0 ±103.1	2.25 ±0.50	4.10 ±0.86
30kg以上	75mg	6	43.1 ±10.8	2963.7 ±725.8	472.7 ±141.9	3.17 ±0.75	4.12 ±1.01

(mean±S.D.)

2. 代謝³⁾

健康成人に75mgを経口投与した結果、尿中代謝物は主に脱アセチル体であり、ついで多かったのはカルボン酸誘導体であった。

3. 排泄⁴⁾

健康成人に75mgを経口投与した結果、24時間以内に投与量の約70%が尿中に排泄され、そのうち約80%が脱アセチル体であった。

4. 胎児への移行⁵⁾

帝王切開患者に75mgを手術前2回経口投与した結果、臍帯血漿中濃度は母体静脈血漿中濃度の約60%であり、羊水への移行量は投与量の0.3%以下であった。



【臨床成績】

＜胃潰瘍（8週時）＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日2回 投与 ^{20, 21}	一般臨床試験	81.6%(249/305)	96.1%(293/305)	94.7%(303/320)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	94.7%(699/738)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			
1回150mg 1日1回 投与 ^{22, 23, 24}	一般臨床試験	79.7%(159/74)	97.3%(71/73)	97.5%(79/81)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	94.4%(185/196)
	二重盲検比較試験により、1回75mg 1日2回投与方法との間に有意差は認められなかった。			

＜十二指腸潰瘍（6週時）＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日2回 投与 ^{25, 26, 27}	一般臨床試験	87.6%(169/193)	99.0%(194/196)	99.0%(203/205)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	96.6%(588/609)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			
1回150mg 1日1回 投与 ^{28, 29, 30}	一般臨床試験	95.7%(22/23)	96.3%(26/27)	96.3%(26/27)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	90.8%(129/142)
	二重盲検比較試験により、1回75mg 1日2回投与方法との間に有意差は認められなかった。			

＜吻合部潰瘍（8週時）＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日2回 投与 ^{31, 32}	一般臨床試験	81.0%(17/21)	95.7%(22/23)	95.5%(21/22)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	—
1回150mg 1日1回 投与	一般臨床試験	80.0%(8/10)	100%(10/10)	100%(10/10)

＜Zollinger-Ellison症候群²⁸⁾＞

本症候群（2例）に対して潰瘍の癒着化、自覚症状の改善が認められた。

＜逆流性食道炎（8週時）＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日2回 投与 ^{33, 34}	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	59.0%(46/78)	95.6%(87/91)	91.6%(76/83)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	—
1回150mg 1日1回 投与 ^{35, 36}	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	60.6%(20/33)	95.1%(39/41)	87.9%(29/33)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	—

＜麻酔前投薬＞

1回75mg 1日2回 投与 ^{37, 38}	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	胃液に対する総合効果（胃液量減少、胃液pH上昇）の有効率95.6%（129/135）、有用率94.8%（128/135）
1回150mg 1日1回 投与 ³⁹	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	胃液に対する総合効果（胃液量減少、胃液pH上昇）の有効率及び有用率96.4%（27/28）

＜急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善＞

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回75mg 1日1回 投与 ^{40, 41}	一般臨床試験	88.6%(78/88)	97.8%(87/89)	90.9%(80/88)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	89.9%(205/228)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			

＜小児6～14歳（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎：終了時）⁴²⁾＞

胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は逆流性食道炎（疑いを含む）小児患者を対象とした一般臨床試験において、6～14歳（平均体重33.9kg[最小19.7kg、最大47.9kg]）の患者21例に対し、体重が30kg以上では75mg、30kg未満では37.5mgが1日2回投与された。投与前に自覚症状を有していた患者における8週時（又は中止時）の症状改善率は30.0%（3/10例）であった。

注）改善率：5段階評価（著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化）の「改善」以上

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌⁴³⁾

消化性潰瘍患者に25mg、50mg及び80mgを経口投与した結果、酸分泌量は投与150～180分後においてそれぞれ80.7%、94.8%及び97.9%抑制された。

2) ベタゾール、ペントガストリン及びインスリン刺激分泌^{44, 45)} 消化性潰瘍患者及び健康成人に75mgを経口投与した結果、ベタゾール(1mg/kg)筋注、ペントガストリン(6µg/kg)筋注及びインスリン(0.2U/kg)静注による刺激後2時間の総酸分泌量はそれぞれ97.7%、83.7%及び64.4%抑制された。

3) 食事刺激分泌⁴⁶⁾ 健康成人に75mgを経口投与した結果、食事刺激後2時間の総酸分泌量は78.2%抑制された。

4) 夜間分泌⁴⁷⁾ 消化性潰瘍患者及び健康成人に75mgを経口投与した結果、夜間7時間の総酸分泌量は95.5%抑制された。

5) 胃内pH

消化性潰瘍患者に1回75mgを1日2回（朝食後、就寝前）又は1回150mgを1日1回（就寝前）経口投与した結果、胃内のpHは上昇し、特に夜間において顕著であった。また、pH3以上を示す時間の総和はプラセボ投与時より有意に延長した⁴⁸⁾。

6～13歳の小児患者（逆流性食道炎又はその疑い）に37.5mgを夕食後に経口投与した結果、夜間の胃内pHは上昇した。また、pH3以上を示す時間の総和は非投与時と比較し有意に延長した⁴⁹⁾。

(2) ペプシン分泌抑制作用

消化性潰瘍患者及び健康成人に75mgを経口投与した結果、ベタゾール(1mg/kg)筋注、ペントガストリン(6µg/kg)筋注及びインスリン(0.2U/kg)静注による刺激後2時間の総ペプシン分泌量はそれぞれ89.8%、60.8%及び22.6%抑制された^{44, 45)}。また、夜間7時間の総ペプシン分泌量は89.4%抑制された⁴⁷⁾。

3) 胃粘液増加作用⁵⁰⁾

胃切除術を施行予定の患者に、手術の1週間前から1回75mgを1日2回経口投与した結果、胃体部、幽門部の表層粘液ゲル層の厚さが増加する傾向が認められた。

(4) 血清ガストリンに及ぼす影響⁵¹⁾

消化性潰瘍患者に1日150mgを8週間経口投与した結果、血清ガストリン値は投与前後において有意な変動は認められなかった。

(5) 血清プロラクチン等に及ぼす影響⁵¹⁾

消化性潰瘍患者に1日150mgを6～8週間経口投与した結果、血清プロラクチン、LH、FSH、テストステロン、エストラジオール、DHEA-S及びコルチゾール値は投与前後において有意な変動は認められなかった。

2. 動物での作用

(1) 胃粘液生成・分泌増加作用

ラット胃組織培養系において粘液生成増加作用が認められた(in vitro)⁵²⁾。また、ラットに50、100及び200mg/kgを経口投与した結果、100mg/kg以上で胃粘液分泌を増加させた⁵³⁾。

(2) 胃粘膜ヘキサミン量に対する作用⁵⁴⁾

ラットに300mg/kgを経口投与した結果、胃粘膜ヘキサミン量には影響がみられなかったが、アスピリン経口投与及び水浸拘束ストレス負荷によるヘキサミン量の減少はそれぞれ32及び90mg/kg経口投与により有意に抑制された。

(3) 胃粘膜電位差に対する作用⁵⁴⁾

ラットに25mg/kgを静脈内投与した結果、基礎状態の胃粘膜電位差には影響がみられなかったが、アスピリン胃内注入による胃粘膜電位差の低下は有意に抑制された。

(4) 胃粘膜血液量及び粘膜内ヘモグロビン酸素飽和度に対する作用⁵⁵⁾

ラットに10mg/kgを静脈内投与した結果、基礎状態の粘膜血液量及び粘膜内ヘモグロビン酸素飽和度には影響がみられなかったが、脱血ショックによるこれら指標の低下は有意に抑制された。

(5) 胃粘膜プロスタグランジン産生能に対する作用⁵⁶⁾

ラットに200mg/kgを経口投与した結果、胃粘膜のプロスタグランジンE₂及びプロスタグランジンI₂の産生能を低下させなかった。

(6) 胃粘膜障害抑制作用⁵⁷⁾

ラットに30mg/kgを腹腔内投与した結果、無水エタノール、0.6N塩酸及び0.2N水酸化ナトリウム投与による胃粘膜障害の発生を有意に抑制した。

(7) 実験的急性胃出血に対する作用⁵⁸⁾

ラットの実験的急性胃出血に対し、用量依存的に胃出血量を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

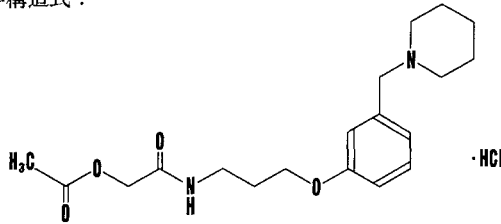
一般名：ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩

Roxatidine Acetate Hydrochloride [JAN]

化学名：(3-{3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propyl-carbamoyl)methyl acetate monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₆N₂O₄ · HCl

化学構造式：



分子量：384.90

融点：147~151°C (乾燥後)

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

【包装】

- アルタットカプセル37.5： 100カプセル(10カプセル× 10)
 500カプセル(10カプセル× 50,バラ)
 1,000カプセル(10カプセル×100)
 1,400カプセル(14カプセル×100)
- アルタットカプセル75： 100カプセル(10カプセル× 10)
 500カプセル(10カプセル× 50,バラ)
 1,000カプセル(10カプセル×100)
 1,400カプセル(14カプセル×100)

【主要文献】

- 1) 白井哲夫 他：薬理と治療, 13: 1325, 1985
- 2) 福島 健 他：薬理と治療, 13: 1341, 1985
- 3) 白井哲夫 他：薬理と治療, 13: 1353, 1985
- ** 4) 社内資料 (薬物動態試験, 成人単回投与)
- 5) 長谷川吉康 他：薬理と治療, 13: 85, 1985
- 6) 高畠利一 他：薬理と治療, 13: 3377, 1985
- ** 7) 社内資料 (薬物動態試験, 小児単回投与)
- 8) 本間誠次郎 他：応用薬理, 30: 555, 1985
- 9) 河西 稔 他：麻酔, 35: 130, 1986
- 10) 浅香正博 他：診療と新薬, 22: 1145, 1985
- 11) 三好秋馬 他：診療と新薬, 22: 501, 1985
- 12) 水島和雄 他：医学と薬学, 13: 597, 1985
- 13) 佐藤正伸 他：新薬と臨牀, 34: 787, 1985
- 14) 土屋雅春 他：新薬と臨牀, 34: 1227, 1985
- 15) 川村忠夫 他：基礎と臨牀, 19: 2685, 1985
- 16) 水落勝明 他：臨牀と研究, 62: 3037, 1985
- 17) 福田能啓 他：医学と薬学, 13: 1187, 1985
- 18) 竹本忠良 他：臨床成人病, 15: 1739, 1985
- 19) 中澤慶彦 他：医学と薬学, 13: 1201, 1985
- 20) 三澤 正 他：医学と薬学, 14: 1117, 1985
- 21) 松本興三 他：新薬と臨牀, 34: 821, 1985
- 22) 三好秋馬 他：医学と薬学, 19: 357, 1988
- 23) 三好秋馬 他：診療と新薬, 25: 397, 1988
- 24) 三好秋馬 他：診療と新薬, 25: 417, 1988
- 25) 小山茂樹 他：診療と新薬, 25: 521, 1988
- 26) 浅香正博 他：診療と新薬, 25: 893, 1988
- 27) 福富久之 他：診療と新薬, 22: 1664, 1985
- 28) 関根昌子 他：診療と新薬, 22: 1492, 1985

- 29) 森 治樹 他：診療と新薬, 22: 1673, 1985
- 30) 関口利和 他：新薬と臨牀, 34: 1253, 1985
- 31) 岸 清一郎 他：医学と薬学, 14: 113, 1985
- 32) 関口利和 他：臨床医薬, 4: 461, 1988
- 33) 岸 清一郎 他：診療と新薬, 24: 2465, 1987
- 34) 横井雅一 他：診療と新薬, 22: 1574, 1985
- 35) 田中博文 他：麻酔, 34: 1673, 1985
- 36) 山田達也 他：診療と新薬, 24: 2023, 1987
- 37) 白濱龍興 他：新薬と臨牀, 39: 1575, 1990
- 38) 小山茂樹 他：診療と新薬, 27: 2363, 1990
- 39) 浅香正博 他：診療と新薬, 27: 1213, 1990
- 40) 三好秋馬 他：診療と新薬, 27: 2005, 1990
- 41) 三好秋馬 他：臨床医薬, 7: 413, 1991

** 42) 社内資料 (一般臨床試験, 小児)

- 43) 三好秋馬 他：薬理と治療, 13: 1445, 1985
- 44) 三好秋馬 他：薬理と治療, 13: 1455, 1985
- 45) 三好秋馬 他：薬理と治療, 13: 1471, 1985
- 46) 佐藤裕一 他：臨牀と研究, 62: 2967, 1985
- 47) 三好秋馬 他：薬理と治療, 13: 1485, 1985
- 48) 佐伯 進 他：臨牀と研究, 62: 2643, 1985

** 49) 社内資料 (薬力学試験, 小児単回投与)

- * 50) 齊藤拓康 他：Ulcer Res., 27: 132, 2000
- 51) 三澤 正 他：医学と薬学, 13: 1175, 1985
- * 52) Ichikawa, T. et al.: Br.J.Pharmacol., 122: 1230, 1997
- * 53) 高橋伸行 他：薬理と治療, 26: 1701, 1998
- 54) 白土賢治 他：薬理と治療, 13: 1413, 1985
- 55) 川野 淳 他：薬理と治療, 13: 1429, 1985
- 56) Mikami, T.: 薬理と治療, 16: 3743, 1988
- 57) Shiratsuchi, K. et al.: Arch.int.Pharmacodyn., 294: 295, 1988
- 58) 布施宏昭 他：薬理と治療, 18: 2965, 1990

** 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室
 〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
 TEL 0120-848-339 03-5484-8339
 FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1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

(新聞発表用)

1	販 売 名	アリクストラ皮下注 5mg、アリクストラ皮下注 7.5mg
2	一 般 名	フォンダパリヌクスナトリウム
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アリクストラ皮下注 5mg (1 シリンジ (0.4mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 5.0mg 含有) アリクストラ皮下注 7.5mg (1 シリンジ (0.6mL) 中フォンダパリヌクスナトリウム 7.5mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を1日1回皮下投与する。 体重 50kg 未満 : 5mg、体重 50~100kg : 7.5mg、体重 100kg 超 : 10mg
6	効 能 ・ 効 果	急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療
7	備 考	本剤は、合成Xa 阻害剤であり、今回、治療用製剤の追加について申請したものである。 添付文書(案)を別紙として添付

合成Xa阻害剤

アリクストラ®皮下注5mg
アリクストラ®皮下注7.5mg
Arixtra® Injection

フォンダパリヌクスナトリウム注射液

規制区分:

処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

貯 法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

注 意: 「取扱い上の注意」の項参照

	5mg	7.5mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2001年12月	

【警 告】

脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用は、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがあるので、行わないこと。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 出血している患者(後腹膜出血、頭蓋内出血、脊椎内出血、あるいは他の重要器官における出血等) [出血を助長するおそれがある。]
- (3) 急性細菌性心内膜炎の患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
- (4) 重度の腎障害(クレアチンクリアランス30mL/min未満)のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。]

【組成・性状】

販 売 名	アリクストラ皮下注 5mg	アリクストラ皮下注 7.5mg
容量(1シリンジ中)	0.4mL	0.6mL
1シリンジ中のフォンダパリヌクスナトリウム含量	5.0mg	7.5mg
添 加 物	pH調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム)、等張化剤(塩化ナトリウム)	
性 状	無色～微黄色の澄明～ほとんど澄明の液	
pH	5.0～8.0	
浸透圧比*	約1	

*生理食塩液に対する比

【効能・効果】

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

効能・効果に関連する使用上の注意

ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者に対する有効性及び安全性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を1日1回皮下投与する。
体重50kg未満: 5mg、体重50～100kg: 7.5mg、体重100kg超: 10mg

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は皮下注射のみに使用し、筋肉内投与はしないこと。
- (2) 2回目以降の投与は、1日1回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも12時間以上の間隔をあけて投与すること。
- (3) 本剤の投与は5日間以上とし、併用するワルファリンカリウムによる抗凝固作用が治療域に達するまで継続投与すること。治療域の決定に関しては、ワルファリンカリウムの添付文書を参照すること。なお、国内臨床試験において、急性肺血栓塞栓症患者では17日間以上、急性深部静脈血栓症患者では15日間以上投与した経験はない。
- (4) 本剤と併用するワルファリンカリウムは、本剤投与後72時間以内に投与を開始することが望ましい。
- (5) 国内臨床試験において、本剤10mg投与の使用経験はない。体重100kg超で中等度の腎障害(クレアチンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満)のある患者等では、1日7.5mgへの減量を考慮すること(「慎重投与」、「臨床成績」の項参照)。

- (6) プロトロンビン時間(PT-INR)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的低く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと(「薬効薬理」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 出血する可能性が高い患者(出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後の浅い患者等) [出血を生じるおそれがある。]
 - (2) 体重40kg未満の患者 [国内臨床試験において使用経験がほとんどない。低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
 - (3) 腎障害のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - (4) 重度の肝障害のある患者 [凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。]
 - (5) ヘパリン起因性血小板減少症(HIT) II型の既往のある患者 [HIT抗体との交差反応性は認められていないが、使用経験が少なく、安全性は確立していない(「薬効薬理」の項参照)。]
 - (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状(腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等)を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の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) 本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、十分に注意すること(「慎重投与」の項参照)。
 - (3) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値及び血小板数)及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい(「重大な副作用」の項参照)。
 - (4) 血小板減少症が起こることがあるので、1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、急激な血小板数の減少がみられた場合には、投与を中止すること。
 - (5) ヘパリンから本剤に切り替える場合には、本剤の投与開始時に抗凝固薬として過量にならないよう、一定の投与間隔をあけること(「臨床成績」の項参照)。
3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組合せについて検討されているわけではない。抗凝固薬療法中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン 低分子ヘパリン ワルファリン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。

4. 副作用

急性肺血栓塞栓症患者を対象とした国内臨床試験において、31例中6例(19.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血4例(12.9%)、発疹1例(3.2%)、貧血1例(3.2%)であった(承認時)。

急性深部静脈血栓症患者を対象とした国内臨床試験において、29例中7例(24.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血5例(17.2%)、肝機能障害2例(6.9%)、凝固障害1例(3.4%)、血小板数増加1例(3.4%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

出血：出血(15.0%)を生じることがあり、また、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあるので、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

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。

	4%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液	血小板数増加、貧血、凝固障害	血小板減少症、紫斑、血小板異常
肝臓	肝機能障害	高ビリルビン血症
精神神経系		頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱
循環器		低血圧
消化器		便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎
皮膚	発疹	痒痒
注射部位		局所反応
全身症状		発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神
その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染、アレルギー反応、呼吸困難

注)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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下し薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。
[ヒト胎盤を用いた*in vitro*試験では胎盤通過性はみられていないものの、妊娠ラットの反復静脈内投与試験では、わずかに胎児への移行が確認されている。]

(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。[ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：通常用量以上の投与は、出血の危険性を増大させる。

処置：出血を伴う場合には投与を中止し原因を確認すること。症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等の適切な治療の開始を検討すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

9. 適用上の注意

(1) 投与部位

連日皮下注射する場合には、例えば左右の前側腹部と後側腹部に交互に投与するなど、注射部位を変えて行うこと。

(2) 投与时

1) 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。

2) 本剤は1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジである。シリンジから気泡を除去する際に薬液を減じるおそれがあるので、気泡を除去しないことが望ましいが、もし除去する場合には、薬液を減じないように注意すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にフォンダパリクスナトリウム0.75、2.5、8mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血中濃度推移は以下のとおりであった。フォンダパリクスは皮下投与後速やかに吸収され、投与後約2時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は約14~17時間であった(表-1)。

表-1 単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (mg/L)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)
0.75mg	0.127±0.015	1.8(1.5-2.5)	— ^{注1)}	17.4±4.47
2.5mg	0.335±0.030	2.0(1.5-2.5)	6.62±1.10 ^{注2)}	16.1±2.50
8mg	0.971±0.125	2.0(1.5-2.0)	16.8±1.54	13.8±0.660

Mean±SD, n=6, t_{max}：中央値(範囲), 注1)算出できず、注2)n=5

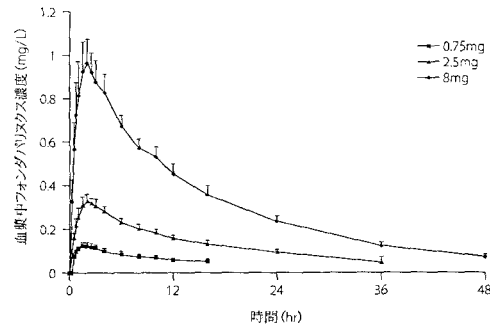


図-1 単回皮下投与した時の血中フォンダパリクス濃度推移 (Mean±SD, n=6)

フォンダパリクスナトリウム0.75~8mgの単回皮下投与において、フォンダパリクスの薬物動態はほぼ線形性を示した。また、高齢者に1日1回反復皮下投与した結果、フォンダパリクスは投与3日目に定常状態に到達し、反復投与による薬物動態の変化はみられなかった。

急性肺血栓塞栓症患者及び急性深部静脈血栓症患者にフォンダパリクスナトリウム5mg(体重50kg未満)、7.5mg(体重50~100kg)を1日1回反復皮下投与した時の定常状態の血中フォンダパリクス濃度は、病態及び投与量間による大きな違いはなく、投与前及び投与後±2時間で、それぞれ、0.485±0.164mg/L及び1.183±0.326mg/L(Mean±SD：病態別、投与量別のデータを併合)であった。

なお、急性肺血栓塞栓症患者及び急性深部静脈血栓症患者(体重100kg超)に10mgを1日1回反復皮下投与した時の定常状態の血中フォンダパリクス濃度は、5mg(体重50kg未満)、7.5mg(体重50~100kg)の成績と大きな違いはなかった(外国人データ)。

2. 代謝・排泄

フォンダパリクスナトリウムは皮下投与後、投与量の大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人に単回皮下投与した時の投与後120時間までのフォンダパリクスの尿中排泄率(投与量に対する%)は、約80%であった。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外臨床試験における母集団薬物動態解析の結果、フォンダパリクスの全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられた。

フォンダパリクスナトリウムはCYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4活性を阻害しない(*in vitro*)²⁾。

3. 腎障害患者における薬物動態(外国人データ)

腎障害患者にフォンダパリクスナトリウム4mgを単回静脈内投与した結果、クレアチンクリアランスの低下に伴いフォンダパリクスのAUC_{0-∞}が増加し、消失半減期は延長した(表-2)。

表-2 4mg単回静脈内投与時の腎機能別の薬物動態パラメータ

クレアチンクリアランス (mL/min) (検査者数)	>90 (n=5)	61-90 (n=5)	31-60 (n=5)	10-30 (n=5)
C _{max} (mg/L)	0.914±0.207	1.063±0.240	1.052±0.179	1.009±0.175
AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	7.6±1.2	11.5±2.0	18.3±4.7	43.8±8.7
t _{1/2} (hr)	13.1±3.6	17.9±0.94	28.7±7.5	71.5±11.7
CL (mL/min)	7.82±1.21	5.22±1.15	3.35±0.85	1.37±0.29
CL _r (mL/min)	5.51±0.54	3.77±1.24	2.16±0.59	0.54±0.27

Mean±SD

*承認の用法は皮下投与である。

下肢整形外科手術施行患者を、クレアチンクリアランスを指標として3段階(50mL/min未満、50mL/min以上80mL/min以下、80mL/min超)に分けて母集団薬物動態解析した結果、80mL/min超の患者に対する全身クリアランスは、50mL/min以上80mL/min以下の患者で20~28%、50mL/min未満の患者で37~57%低下した。

また、深部静脈血栓症患者の成績でも同様に、クレアチンクリアランス50mL/min以上80mL/min未満の患者及び30mL/min以上50mL/min未満の患者の全身クリアランスは、80mL/min以上の患者に比べ、21%及び35%減少した。なお、30mL/min未満の患者では、80mL/min以上の患者に比べ64%減少し、血中濃度の上昇が示唆された。

4. 肝障害患者における薬物動態(外国人データ)

中等度肝障害患者にフォンダパリクスナトリウム7.5mgを単回皮下投与した時の薬物動態は、肝機能による影響を受けなかった。

5. 高齢者における薬物動態

高齢者にフォンダパリクスナトリウム2.5mgを単回皮下投与した時の薬物動態は、健康成人とほぼ類似していた。

6. 相互作用(外国人データ)

ワルファリン、アスピリン、ピロキシカム(NSAID)、又はジゴキシンと併用投与した時、フォンダパリクスナトリウムはいずれの併用薬物の血液凝固系の薬理学活性パラメータにも影響を及ぼさず、またジゴキシンの薬物動態にも影響を与えなかった。また、フォンダパリクスの薬物動態は、いずれの併用薬物による影響も受けなかった。

7. その他の薬物速度論的パラメータ

フォンダパリヌクスナトリウム2.5mgを単回皮下投与した時の絶対的生物学利用率は101%であった。

臨床血中濃度(2μg/mL以下)での血漿蛋白結合率は97~98.6%であり、フォンダパリヌクスは主に血漿中のアンチトロンピンⅢ(ATⅢ)と結合した³⁾。

【臨床成績】

(1) 急性肺血栓症患者における成績(オープンラベル試験)

血行動態の安定している急性肺血栓症患者41例を対象に、初期治療として、フォンダパリヌクスナトリウム(31例*、用量は体重により規定、50kg未満:5mg、50~100kg:7.5mg、100kg超:10mg)の1日1回皮下投与又は未分画ヘパリン(10例*、APTTがコントロール値の1.5~2.5倍になるよう用量を調節)の持続静脈内投与を原則として5~10日間実施した(初期治療期間)。また、初期治療の開始とともにフルファリンカリウム(PT-INRが1.5~3.0になるよう用量を調節)の併用を開始し、初期治療終了後は90日後まで単独で継続投与した(継続治療期間)。なお、フォンダパリヌクスナトリウム10mgが投与された症例はなかった。初期治療期間及び継続治療期間において、症候性の静脈血栓症の再発が認められた症例は、両群ともなかった。また、初期治療期間中にMajor bleedingが認められた症例は、両群ともなかった。

*抗凝固療法の開始が必要な場合、治療薬投与開始前24時間以内のヘパリンの投与は可とした。

フォンダパリヌクスナトリウム群19例、未分画ヘパリン群5例でヘパリンの前投与があった。

なお、ヘパリンの前投与があった場合、治療薬投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から1時間以後、ヘパリンのボラス静脈内投与終了から2時間以後、ヘパリンの皮下投与から6時間以後との規定を設けた。

(2) 急性深部静脈血栓症患者における成績(オープンラベル試験)

急性深部静脈血栓症患者39例を対象に、初期治療として、フォンダパリヌクスナトリウム(29例*、用量は体重により規定、50kg未満:5mg、50~100kg:7.5mg、100kg超:10mg)の1日1回皮下投与又は未分画ヘパリン(10例*、APTTがコントロール値の1.5~2.5倍になるよう用量を調節)の持続静脈内投与を原則として5~10日間実施した(初期治療期間)。また、初期治療の開始とともにフルファリンカリウム(PT-INRが1.5~3.0になるよう用量を調節)の併用を開始し、初期治療終了後は90日後まで単独で継続投与した(継続治療期間)。なお、フォンダパリヌクスナトリウム10mgが投与された症例はなかった。初期治療期間及び継続治療期間において、症候性の静脈血栓症の再発が認められた症例は、両群ともなかった。また、初期治療期間中に、2単位以上の輸血を必要としたMajor bleedingが本剤投与群の1例に認められた。

*抗凝固療法の開始が必要な場合、治療薬投与開始前24時間以内のヘパリンの投与は可とした。

フォンダパリヌクスナトリウム群15例、未分画ヘパリン群4例でヘパリンの前投与があった。

なお、ヘパリンの前投与があった場合、治療薬投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から1時間以後、ヘパリンのボラス静脈内投与終了から2時間以後、ヘパリンの皮下投与から6時間以後との規定を設けた。

【薬効薬理】

1. 静脈血栓症モデルに対する効果

ラットのトロンボプラスチン誘発静脈血栓症モデルにおいて、フォンダパリヌクスナトリウムは皮下投与により大静脈内の血栓形成を抑制し、そのED₅₀は0.20mg/kgであった。ラットの大静脈狭窄血栓症モデル及び大静脈非狭窄血栓症モデルにおいて、静脈内投与により血栓形成を抑制し、それらのED₅₀は0.028mg/kg及び0.074mg/kgであった。ウサギのWesslerうっ血性血栓症モデルにおいて、0.17mg/kg以上の皮下投与により、頸静脈内の血栓形成を抑制した。

2. 作用機序

フォンダパリヌクスはATⅢに高親和性に結合し、ATⅢの抗第Ⅹa因子活性を顕著に増強させることにより、トロンビン産生を阻害する。フォンダパリヌクスの作用は第Ⅹa因子に対して選択的であり、ヘパリンとは異なり、ATⅢの抗トロンビン活性をほとんど増強しない⁴⁾。

3. 止血に及ぼす影響

ラットの皮下出血モデルにおいて、フォンダパリヌクスナトリウムはヘパリンより軽度の、用量依存性のない出血率の増加を示したが、ラットにおける治療係数(皮下出血率を3倍に増加させる用量/血栓形成を50%抑制する用量)はヘパリンや低分子ヘパリンより高値を示した。フォンダパリヌクスナトリウムはマウス及びラットの尾先端切断による出血を増大させたが、その作用はプロタミン硫酸塩の投与により、血栓形成抑制作用に影響することなく抑制された。

4. HIT抗体との交差反応性

フォンダパリヌクスは血小板第4因子に対してほとんど結合せず、ヘパリン起因性血小板減少症患者血清と交差反応性を示さなかった。

5. ヒト血液凝固時間に及ぼす影響

フォンダパリヌクスナトリウム2.5mg投与により、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、活性化凝固時間(ACT)、プロトロンビン(PT-INR)、出血時間、線溶活性といった通常の凝固能検査に臨床上有意な影響はみられなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

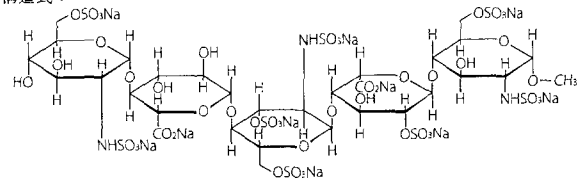
一般名: フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)

化学名: Decasodium methyl O-(2-deoxy-6-O-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-glucopyranosyluronic acid)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-deoxy-3,6-di-O-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronic acid)-(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-6-O-sulfo-2-sulfoamino- α -D-glucopyranoside

分子式: C₃₁H₄₃N₃Na₁₀O₄₉S₈

分子量: 1728.08

構造式:



性状: 白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

内容液に着色や浮遊物等の異常が認められないことを確認すること。

【包装】

アリクストラ皮下注 5mg (0.4mL): 10シリンジ

アリクストラ皮下注 7.5mg (0.6mL): 10シリンジ

【主要文献】

- 1) Lagrange, F., et al.: *Thromb Haemost*, 87, 831-835 (2002)
- 2) Lieu, C., et al.: *Clin Pharmacokinet*, 41, 19-26 (2002)
- 3) Paolucci, F., et al.: *Clin Pharmacokinet*, 41, 11-18 (2002)
- 4) Olson, S.T., et al.: *J Biol Chem*, 267, 12528-12538 (1992)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

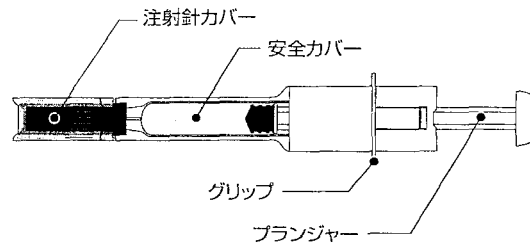
FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

アリクストラの使用にあたって

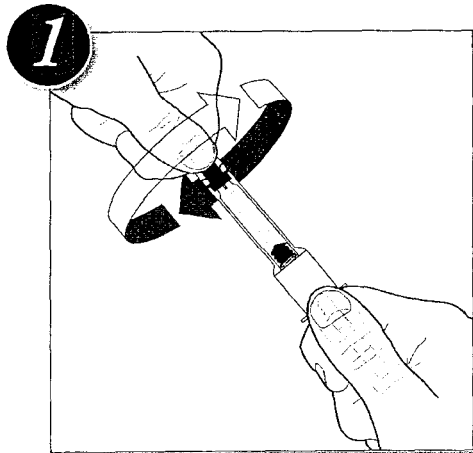
皮下注射以外の目的で使用しないで下さい

アリクストラは、1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジで、使用後の針刺し事故を防止するための安全装置が付いています。使用にあたっては「適用上の注意」及び「取扱上の注意」の項を参照して下さい。

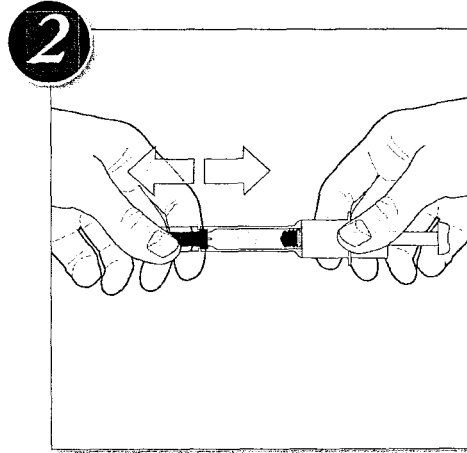
安全装置付きプレフィルドシリンジの各部の名称



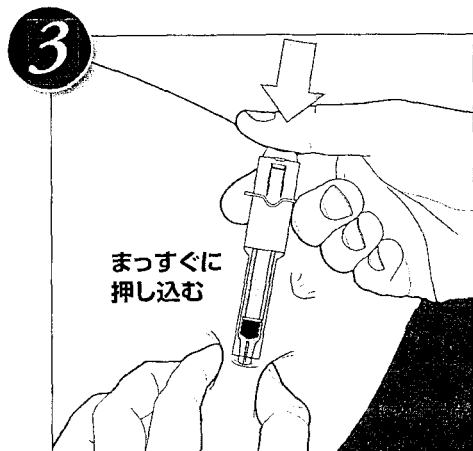
安全装置付きプレフィルドシリンジの使い方



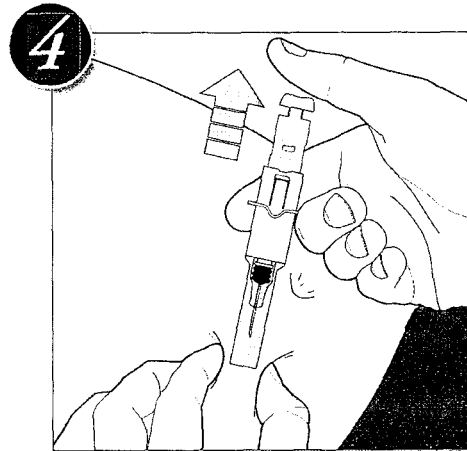
片方の手でシリンジ部分を固定し、もう一方の手で注射針カバーを回します。



注射針カバーをシリンジからまっすぐに引き離して取り外します。



注射部位を親指と人差し指でつまみ、注射針全体を刺入します。プランジャーをまっすぐに止まるところまでしっかりと押し込み、シリンジ内の薬液がすべて注入されたことを確認します。



プランジャーから指を離すと、自動的にプランジャーが持ち上がり(カチッという音がします)、注射針が安全カバーに格納されます。

GlaxoSmithKline

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	エンセバック皮下注用
2	一 般 名	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
3	申 請 者 名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	本剤1バイアルを添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mLで溶解したとき、0.5 mLあたりに有効成分である不活化日本脳炎ウイルス（北京株）をたん白質含量として4 µg、力価として参照品と同等以上含有する。
5	用法・用量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mLで溶解する。 ◎初回免疫：通常、0.5 mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25 mLずつを同様の用法で注射する。 ◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5 mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25 mLを同様の用法で注射する。
6	効能・効果	本剤は、日本脳炎の予防に使用する。
7	備 考	本剤は、不活化日本脳炎ウイルス（北京株）を有効成分とする不活化ワクチンである。 取り扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）を別紙として添付

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
注意-医院等の処方せんに
より使用すること

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

エンゼバック[®]皮下注射
ENCEVAC

日本標準商品番号

876313

承認番号

薬価収載

販売開始

適用外

貯法：遮光して、10℃以下に保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：製造日から2年（最終有効年月日は外箱等に表示）

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1)明らかな発熱を呈している者
(2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3)本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4)上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、日本脳炎ウイルス（北京株）をVero細胞（アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞）で増殖させ、得られたウイルスをホルマリンで不活化後、しょ糖密度勾配遠心及びクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分（血清）、ブタの膵臓由来成分（トリプシン）及びヒツジの毛由来成分（コレステロール）を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成分	分量	
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス（北京株） 参照品（力価）と同等以上	
添加物	塩化ナトリウム	2.73mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.56mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.10mg
	ポリソルベート80	0.025mg
	グリシン	1.0mg
	乳糖水和物	25mg

乳糖水和物はウシの乳由来成分である。

3. 製剤の性状

本剤は、不活化日本脳炎ウイルス（北京株）を含む白色の乾燥製剤である。添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解するとき、無色澄明又はわずかに白濁した液剤となる。
pH：7.2～7.6

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.2～1.4

【効能・効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法・用量】

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解する。

- ◎初回免疫：通常、0.5mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。
- ◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の

者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

用法・用量に関する接種上の注意

(1)基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持

初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。その後の追加免疫のときの接種量は第1回目の追加免疫に準ずることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。

(2)定期接種対象者と標準的接種年齢

1)本剤の第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

2)第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

なお、本剤の定期的予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。

(3)他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3)過去にけいれんの既往のある者
(4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(5)本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
2. 重要な基本的注意
(1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期的予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
(2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
(3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱やけいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
3. 副反応
本剤の臨床試験において、生後6月以上90月未満の小児163例中84例（51.5%）に副反応が認められた。その主なも

のは発熱 (21.5%)、注射部位紅斑 (16.6%)、咳嗽 (8.0%)、注射部位腫脹 (6.7%)、鼻漏 (6.7%)、発疹 (5.5%) であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた(承認時)。

(1)重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状** (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎** (0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある¹⁾²⁾。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **脳症** (頻度不明)：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 4) **けいれん** (頻度不明)：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 5) **血小板減少性紫斑病** (頻度不明)：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

臨床試験における全観察期間中の副反応発現率

発現部位	5%以上	0.1~5%未満
局所反応 (注射部位)	注射部位紅斑、 注射部位腫脹	注射部位内出血、注射部位硬 結、注射部位疼痛、注射部位 そう痒感
皮膚	発疹	紅斑、そう痒感、蕁麻疹
精神神経	—	頭痛、気分変化
呼吸器	咳嗽、鼻漏	発声障害、鼻出血、鼻閉、咽 喉頭疼痛、くしゃみ、喘鳴、 咽頭紅斑
消化器	—	腹痛、下痢、嘔吐、食欲不振
その他	発熱	異常感

4. 高齢者への接種

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

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

6. 接種時の注意

(1)接種用器具

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種時

- 1) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

生後6月以上90月未満の健康小児163例(男児88例、女児75例)を対象として、日本脳炎ワクチンの第1期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の3回接種後の中和抗体陽転率を主要評価項目とし、抗体陽転は接種前中和抗体価(log₁₀)が陰性(1未満)から陽性(1以上)になった場合とした。有効性評価対象例数は143例であり、抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価(log₁₀)は3.866であった。なお、2回接種では抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価(log₁₀)は2.575であった。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、コガタアカイエカの吸血により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後ウイルス血症を起こし、血液・脳関門を通過して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。

参考) 受動免疫をしたマウスへの感染実験では、1:10倍の血中抗体価があれば、10⁵致死量のウイルス感染を防ぐというデータがある。1回の蚊の吸血によって注入されるウイルス量は10³~10⁴MLD₅₀である。このような成績から1:10の抗体価があれば自然感染を防ぐと考えられている。³⁾

【取扱い上の注意】

- 1. **保存時**
溶剤が凍結すると容器が破損することがある。
- 2. **接種前**
溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。
- 3. **接種時**
本剤の溶解は接種直前に行うこと。
なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用する事は厳に避けること。

【承認条件】

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

瓶入 1人分 1本
溶剤(日本薬局方注射用水) 0.7mL 1本添付

【主要文献】

- 1) Ohtaki E. et al. : Pediatr. Neurol. 8(2) 137, 1992
- 2) 平野幸子 : 日本臨床 55(4) 934, 1997
- 3) Oya A. : Acta Paediatr. Jpn. 30 175, 1988

【文献請求先】

一般財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
TEL096(345)6500

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

(新聞発表用)

1	販 売 名	オルベスコ 50 µg インヘラー112 吸入用 オルベスコ 100 µg インヘラー112 吸入用 オルベスコ 200 µg インヘラー 56 吸入用 オルベスコ 100 µg インヘラー 56 吸入用
2	一 般 名	シクレソニド
3	申 請 者 名	帝人ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	オルベスコ 50 µg インヘラー 112 吸入用 (1 噴射物中にシクレソニド 50 µg 含有) オルベスコ 100 µg インヘラー 112 吸入用 (1 噴射物中にシクレソニド 100 µg 含有) オルベスコ 200 µg インヘラー 56 吸入用 (1 噴射物中にシクレソニド 200 µg 含有) オルベスコ 100 µg インヘラー 56 吸入用 (1 噴射物中にシクレソニド 100 µg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<u>成人</u> <u>通常、成人にはシクレソニドとして 100~400 µg を 1 日 1 回吸入投与</u> <u>する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 µg</u> <u>とする。</u> また、1 日に 800 µg を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投 与する。 <u>小児</u> <u>通常、小児にはシクレソニドとして 100~200 µg を 1 日 1 回吸入投与す</u> <u>る。なお、良好に症状がコントロールされている場合は 50 µg 1 日 1 回</u> <u>まで減量できる。</u> <p style="text-align: right;">(実線部追加、波線部変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	気管支喘息
7	備 考	本剤は有効成分としてシクレソニドを含有する吸入ステロイド剤 (エ ステラーゼで活性化されるプロドラッグ) であり、今回、小児に関す る用法・用量について申請した。なお、オルベスコ 100 µg インヘラー 56 吸入用は剤型追加に係る申請でもある。 添付文書 (案) を別紙として添付。

	50 μ g/112吸入	100 μ g/56吸入	100 μ g/112吸入	200 μ g/56吸入
承認番号	21900AMY00025000		21900AMY00026000	21900AMY00028000
薬備収載	2007年6月			2007年6月
販売開始	2007年6月			2007年6月
国際誕生	2004年2月			

吸入ステロイド喘息治療剤

オルベスコ[®] 50 μ gインヘラ-112吸入用
オルベスコ[®] 100 μ gインヘラ-56吸入用
オルベスコ[®] 100 μ gインヘラ-112吸入用
オルベスコ[®] 200 μ gインヘラ-56吸入用
 シクレソニド吸入剤

Alvesco[®] 50 μ g Inhaler 112 puffs
Alvesco[®] 100 μ g Inhaler 56 puffs
Alvesco[®] 100 μ g Inhaler 112 puffs
Alvesco[®] 200 μ g Inhaler 56 puffs

処方せん医薬品*
 注）注意—医師等の処方せんにより
 使用すること

【貯 法】 室温保存（取扱いはの注意参照）
 【使用期限】 製造後3年（外箱に表示）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者（症状を増悪するおそれがある）
 2. 本剤の成分に対し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（症状を増悪するおそれがある）

2日1回投与の場合には、本剤を夜に投与することが望ましい。

【使用上の注意】
 ※※ 1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
 感染症の患者（症状を増悪するおそれがある）

- ※※ 2. **重要な基本的注意**
- 1 本剤は気管支拡張剤並びに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ことが望ましい。
 - 4 本剤の投与期間中に**急性の発作が発現した場合**は、**発作発現時に短時間作用性吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用する**よう患者を指導すること。また、その薬剤の使用量が増加したり、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ので、**可及的速やかに医療機関を受診し治療を求め**るよう患者を指導すること。このような状態は喘息の管理が不十分になっていることを示唆し、患者の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、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること**。
 - 5 気道感染に伴い喘息症状の増悪がみられた場合には、**本剤の増量を含むステロイド療法**の強化と感染症の治療を考慮すること。
 - 6 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すること**。
 - 7 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**（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。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。
 - 8 **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。

※※【組成・性状】

販売名	オルベスコ [®] 50 μ g インヘラ- 112吸入用	オルベスコ [®] 100 μ g インヘラ- 56吸入用	オルベスコ [®] 100 μ g インヘラ- 112吸入用	オルベスコ [®] 200 μ g インヘラ- 56吸入用
剤形	定量噴霧式エアゾール剤			
成分・含量	1剤6.6g中 シクレソニド 5.6mg	1剤3.3g中 シクレソニド 5.6mg	1剤6.6g中 シクレソニド 11.2mg	1剤3.3g中 シクレソニド 11.2mg
1噴射中の 主薬量*	50 μ g	100 μ g	100 μ g	200 μ g
1缶の 噴射回数	112回	56回	112回	56回
添加物	無水エタノール、 1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA-134a）			
色調・性状	本品の内容物は、無色の液体である			

* ハロプロパノールの噴射主薬量

【効能・効果】
 気管支喘息

※※【用法・用量】

成人
 通常、成人にはシクレソニドとして100・400 μ gを1日1回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800 μ gとする。
 また、1日に800 μ gを投与する場合は、朝、夜の1日2回に分けて投与する。

小児
 通常、小児にはシクレソニドとして100・200 μ gを1日1回吸入投与する。なお、真好に症状がコントロールされている場合は50 μ g1日1回まで減量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
 1 喘息症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。

- (9)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、本剤投与後の全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (10)本剤を含む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、本剤との直接的な因果関係は確立されていないが、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。
- (11)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、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤はエステラーゼによる代謝を受けて活性代謝物である脱イソブチリル体に変換される。脱イソブチリル体は主として肝チトクロームP-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、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による代謝が阻害されることにより、本剤の活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇する可能性がある。【薬物動態】の項参照)

※※4. 副作用

成人:

承認時までの安全性評価対象588例中46例(7.8%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられた。内訳は、自他覚的副作用が35例(6.0%)、臨床検査値異常が12例(2.0%)であった。主な自他覚的副作用は、呼吸困難5例(0.9%)、嘔声5例(0.9%)、発疹3例(0.5%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、尿中蛋白4例(0.7%)、AST (GOT) の増加3例(0.5%)、ALT (GPT) の増加3例(0.5%)等であった。

小児:

承認時までの安全性評価対象203例中2例(1.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられた。内訳は、気管支痙攣1例(0.5%)、肝機能検査値異常 (AST (GOT) 及びALT (GPT) の増加) 1例(0.5%)であった。

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。

種類	頻度	頻度不明 ^{注1)}	1%未満
過敏症 ^{注2)}		血管浮腫等の過敏症状	発疹、そう痒
口腔・呼吸器			咽喉頭症状(不快感、疼痛)、嘔声、口渇、口腔カンジダ症、味覚異常、声のかすれ
肝臓			AST (GOT) の増加、ALT (GPT) の増加
精神神経系			倦怠感、頭痛
その他			呼吸困難 ^{注3)} 、尿中蛋白、胸部不快感 ^{注3)} 、胸痛 ^{注3)} 、気分不快、浮腫、動悸、気管支痙攣 ^{注3)}

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 自発報告又は外国での報告が認められている。

注3) 気管支痙攣が疑われる場合は、短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験で、活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。【本薬は動物実験(ラット、ウサギ)で胎盤通過性が報告されている¹⁾。また、本薬は動物実験(ウサギ)で副腎皮質ステロイド剤に共通した催奇形作用が報告されている²⁾。】

(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。【本薬は動物実験(ラット)で乳汁中に移行(静脈内投与において投与量の0.04%以下)することが報告されている³⁾。】

※※7. 小児等への投与

(1)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には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とし、身長等の経過を観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。

(2)低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない。【国内での使用経験がない。】

8. 過量投与

長期間の過量投与(【用法・用量】の範囲を超えた量等)により、副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがあるので、このような場合には、患者の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。

9. 適用上の注意

(1)本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

(2)本剤吸入後に、うがいを実施するよう指導すること(口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため)。ただし、うがい困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

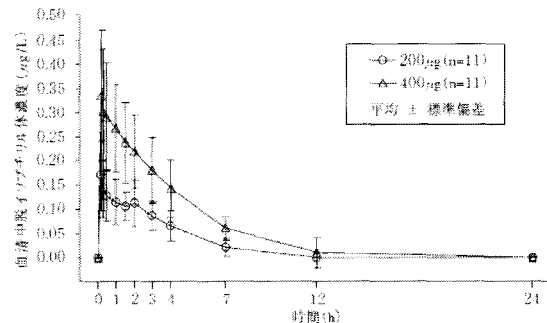
※※【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1)健康成人

①単回吸入投与

健康成人に本剤200又は400 μ gを単回吸入投与したときの血清中活性代謝物(脱イソブチリル体)の濃度推移及び動態パラメータを以下に示す²⁾。



用量	200 μ g (n=11)		400 μ g (n=11)	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
AUC _{inf} [μ g \cdot h/L]	0.669	0.213	1.485	0.650
C _{max} [μ g/L]	0.177	0.063	0.384	0.106
t _{1/2} [h]	2.63	1.07	2.84	0.80
t _{max} [h]	0.53	0.59	0.38	0.25

2) 反復吸入投与

健康成人に本剤800 μ gの用量を1日2回(1600 μ g/日)、1週間反復吸入投与したとき、血清中脱イソブチリル体濃度は投与開始後4日ではほぼ定常状態に達し、シクレソニド及び脱イソブチリル体共に蓄積性は認められなかった¹⁾。(本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 μ gである。)

3) 経口投与時の全身性バイオアベイラビリティ

健康成人にシクレソニドをクロスオーバー法にて単回静脈内投与及び経口投与したとき、血漿中脱イソブチリル体のAUCに基づく経口バイオアベイラビリティは1%未満であった(外国人データ)²⁾。

(2) 小児気管支喘息患者

小児気管支喘息患者(5~15歳)に本剤200 μ gを1日1回、1週間反復吸入投与したとき、最終投与時の血清中脱イソブチリル体の動態パラメータは下表のとおりであった³⁾。

用量	200 μ g (n=8)	
	平均	標準偏差
AUC ₀₋₂₄ * [μ g \cdot h/L]	0.670	0.409
C _{max} [μ g/L]	0.168	0.105
t _{1/2} [h]	3.24	1.47
t _{max} [h]	0.62	0.23

*最終投与日の投与間隔(0~24時間まで)におけるAUC

2. 分布

(1) 肺内への分布

健康成人及び気管支喘息患者において^{99m}Tc標識した本剤を吸入投与し、シンチグラフィにて分布を求めたところ、吸入されたシクレソニドのそれぞれ52%が肺に沈着した(外国人データ)¹⁾。

(2) 血清及び血漿蛋白結合率

シクレソニド(0.01~10 μ g/mL)のヒト血清蛋白結合率は98.9~99.4%であった(*in vitro*試験)⁴⁾。脱イソブチリル体(0.5~500ng/mL)のヒト血清蛋白結合率は98.1~98.8%であり、ワルファリン及びサリチル酸の影響を受けなかった(*in vitro*試験)⁵⁾。

3. 代謝

シクレソニドのヒト肺組織中の主要代謝物は脱イソブチリル体であり、脱イソブチリル体はC-21位の脂肪酸抱合体に可逆的に変換される(*in vitro*試験)⁶⁾。また、シクレソニドのヒト肝細胞及び肝ミクロソーム中の主要代謝物は脱イソブチリル体であり、脱イソブチリル体はCYP3A4によって代謝を受け不活性体となる⁴⁾。

4. 排泄

健康成人に¹⁴C-シクレソニド0.64mgを静脈内投与したとき、216時間までに66%が糞中に、20%が尿中に排泄された(外国人データ)⁷⁾。

5. 相互作用

健康成人にCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール400mg 1日1回経口投与(経口剤は国内未承認)と本剤400 μ g 1日1回吸入投与を7日間併用したとき、脱イソブチリル体のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は本剤単独投与時に比較して、それぞれ3.6倍及び2.2倍に上昇した(外国人データ)⁸⁾。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者

健康高齢者(65~77歳)では、本剤1600 μ gを単回吸入投与したとき、脱イソブチリル体のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は健康非高齢者(24~43歳)に比較して、それぞれ2.1倍及び2.4倍に上昇した(外国人データ)⁹⁾。(本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 μ gである。)

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者(Child-Pugh分類A又はB)では、本剤1600 μ gを単回吸入したとき、脱イソブチリル体のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は健康成人に比較して、中等症の肝機能障害患者でそれぞれ2.7倍及び2.0倍、重症の肝機能障害患者でそれぞれ1.8倍及び1.4倍に上昇した(外国人データ)¹⁰⁾。(本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 μ gである。)

※【臨床成績】

1. 成人臨床試験

(1) 成人気管支喘息患者(軽・中等症) 311例におけるプラセボ対照の二重盲検比較試験において、対照観察期間(4週間)にクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC) 400 μ g/日を投与し、治験薬投与期間に本剤100、200、400 μ g又はプラセボを1日1回、8週間投与した結果は、下表のとおりであった¹⁾。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量*	プラセボ群との差* [95%信頼区間]
プラセボ (79例)	-24.95 \pm 4.34	-
100 μ g (78例)	4.23 \pm 4.79	28.58 \pm 6.46 [15.72, 41.44]
200 μ g (71例)	3.75 \pm 4.80	28.67 \pm 6.35 [16.01, 41.33]
400 μ g (83例)	-0.40 \pm 4.26	24.55 \pm 5.85 [12.92, 36.18]

*最小二乗平均値 \pm 標準誤差

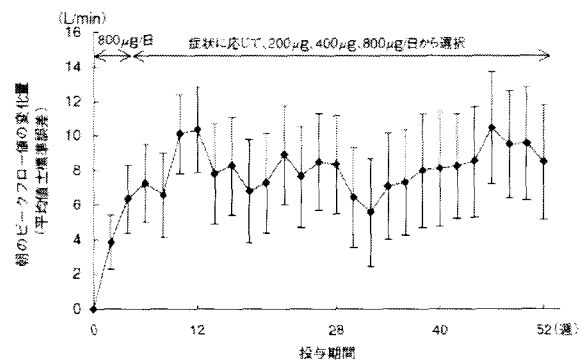
(2) 成人気管支喘息患者(中等・重症) 319例におけるクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC)対照の非盲検比較試験において、対照観察期間(4週間)にBDP-CFC 800 μ g/日を投与し、治験薬投与期間に本剤を1回400 μ gの用量で1日1回又は2回(400又は800 μ g/日)、又はBDP-CFCを1回400 μ gの用量で1日2回(800 μ g/日)、8週間投与した結果は、下表のとおりであった²⁾。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量*	対照群との差* [95%信頼区間]
対照群 (BDP-CFC) (106例)	5.91 \pm 3.75	-
400 μ g (106例)	16.02 \pm 3.78	10.11 \pm 5.61 [-1.02, 21.24]
800 μ g (107例)	23.98 \pm 3.74	18.07 \pm 5.60 [6.97, 29.17]

*最小二乗平均値 \pm 標準誤差

(3) 成人気管支喘息患者143例を対象とした長期投与試験において、本剤(200~800 μ g/日)を12ヵ月間投与したときの結果は下図のとおりであった³⁾。



2. 小児臨床試験

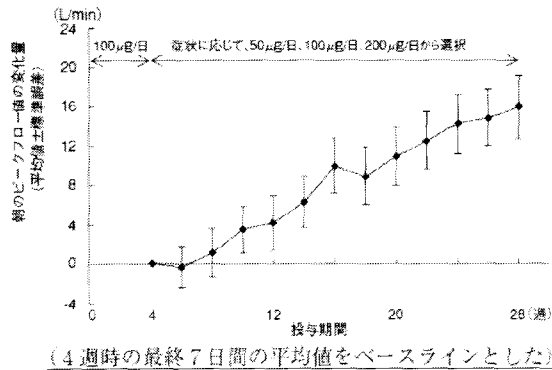
(1) 吸入ステロイド薬で治療していない小児気管支喘息患者(5~15歳、軽症115例、中等症50例及び重症1例)を対象にした無作為化群間比較試験において、二重盲検下で本剤を1回50、100又は200 μ gの用量で1日1回(50、100又は200 μ g/日)、又は、参照群として非盲検下でヒドロフルオロアルカン(HFA)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-HFA)を1回50 μ gの用量で1日2回(100 μ g/日)、8週間投与した結果は、下表のとおりであった⁴⁾。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量* [95%信頼区間]
参照群 (BDP-HFA) (40例)	19.68 \pm 5.18 [9.20, 30.15]
50 μ g (43例)	19.67 \pm 4.73 [10.14, 29.21]
100 μ g (41例)	34.26 \pm 4.08 [26.02, 42.50]
200 μ g (42例)	24.05 \pm 4.02 [15.93, 32.16]

*平均値 \pm 標準誤差

(2) 上記試験終了後、引き続き69例に本剤(50~200 μ g/日)を1日1回で28週間投与したときの結果は下図のとおりであった⁵⁾。



【薬効薬理】

1. 作用機序

活性代謝物である脱イソブチリル体のグルココルチコイド受容体に対する結合親和性は未変化体(シクレソニド)の100倍以上高く、脱イソブチリル体が薬理活性の本体と考えられる²¹⁾。

2. 喘息抑制作用

(1) 卵白アルブミン感作したラットにおいて、シクレソニドは抗原吸入によって誘発される即時型及び遅発型の肺抵抗増大反応を抑制した²²⁾。またメサコリンに対する気道反応性の亢進も抑制した²³⁾。

(2) 気管支喘息患者に本剤を400 μ g/日、2週間反復吸入投与することにより、AMPに対する気道反応性の亢進を抑制した(外国人データ)²⁴⁾。

3. 抗炎症作用

ヒト末梢血Tリンパ球を用いた*in vitro*試験において、脱イソブチリル体は喘息の気道炎症反応において重要なIL-4やIL-5などの各種炎症性サイトカイン産生を抑制した²⁵⁾。また卵白アルブミン感作したラットにおいて、シクレソニドは気道内への好酸球浸潤及びTNF α 産生を抑制した²⁶⁾。

4. 全身へのステロイドの影響

(1) ラットにおいて、シクレソニドは胸腺重量や副腎重量の抑制などの全身作用を起こさない用量で、コットンペレット誘発肉芽腫形成を抑制した²⁷⁾。

(2) 健康成人に本剤を1回800 μ gの用量で1日2回(1600 μ g/日)、7日間反復吸入投与しても血清及び尿中コルチゾール排泄量に異常変動を認めなかった¹⁾。(本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 μ gである。)また成人気管支喘息患者に、本剤400又は800 μ g/日を8週間投与したとき、本剤の投与終了時の血清コルチゾール及びオステオカルシン濃度に臨床的に問題となる変動はみられなかった²⁸⁾。

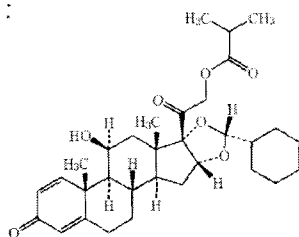
(3) 成人気管支喘息患者を対象にした長期投与試験(200~800 μ g/日)において、本剤を12ヵ月間投与したとき、CRH負荷試験における血漿コルチゾールの反応性低下は認められなかった²⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シクレソニド (Ciclesonide)

化学名：16 α , 17-[(1R)-Cyclohexylmethylidenedioxy]-11 β , 21-dihydroxyprogna-1, 4-diene-3, 20-dione 21-(2-methylpropionate)

化学構造式：



分子式：C₃₂H₄₈O₇

分子量：540.69

融点：209℃

性状：白色～黄白色の結晶性の粉末で、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(99.5)及びアセトンに溶解やすく、ヘキサンに極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

【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. 専用のアダプターを使用すること。アダプターはときどき柔らかい乾いた布もしくははちり紙で拭き、清潔に保管すること。
3. 容器及びアダプターを水に入れたり、水で洗わないこと〔噴霧不良の原因となることがある〕。
4. 高温にすると破裂の危険があるため、温度が50℃以上になる所に置かないこと。
5. 容器は空になっても火中に投じないこと。
6. 容器は地方自治体により定められた方法で廃棄すること。

※※【包装】

- オルベスコ 50 μ g インヘラー 112吸入用：
6.6g \times 1, 6.6g \times 10 (専用アダプター付)
- オルベスコ100 μ g インヘラー 56吸入用：
3.3g \times 1, 3.3g \times 10 (専用アダプター付)
- オルベスコ100 μ g インヘラー 112吸入用：
6.6g \times 1, 6.6g \times 10 (専用アダプター付)
- オルベスコ200 μ g インヘラー 56吸入用：
3.3g \times 1, 3.3g \times 10 (専用アダプター付)

※※【主要文献】

- 1) 社内報告：薬物動態(妊娠ラット、妊娠ウサギ), 2007
- 2) 社内報告：生殖発生毒性(ラット、ウサギ), 2007
- 3) 深瀬広幸：薬理と治療, 34(11)1191, 2006
- 4) 深瀬広幸：薬理と治療, 34(11)1201, 2006
- 5) Nave, R. et al. : Clin. Pharmacokinetic., 43(7)479, 2004
- 6) 社内報告：薬物動態(小児気管支喘息患者), 2010
- 7) Leach, C.L. et al. : J. Aerosol. Med., 19(2)117, 2006
- 8) Newman, S. et al. : Respir. Med., 100(3)375, 2006
- 9) Rohatagi, S. et al. : Am. J. Ther., 12(3)201, 2005
- 10) Nave, R. et al. : Biopharm. Drug Dispos., 27(4) 197, 2006
- 11) 社内報告：代謝(ラット肺組織), 2007
- 12) 社内報告：代謝(ヒト肝細胞、肝ミクロソーム), 2007
- 13) Peet, C.F. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetic., 30(4) 275, 2005
- 14) 社内報告：排泄(健康成人), 2007
- 15) 社内報告：薬物動態(健康成人, CYP3A4阻害剤併用), 2007
- 16) 社内報告：薬物動態(健康高齢者), 2007
- 17) 社内報告：薬物動態(肝機能障害患者), 2007
- 18) 社内報告：プラセボとの二重盲検比較試験(気管支喘息患者), 2007
- 19) 社内報告：対照薬との非盲検比較試験(気管支喘息患者), 2007
- 20) Adachi, M. et al. : Ther. Res., 29(5)821, 2008
- 21) 社内報告：用量確認試験(小児気管支喘息患者), 2010
- 22) 社内報告：長期投与試験(小児気管支喘息患者), 2010
- 23) Stoeck, M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 309(1)249, 2004
- 24) 社内報告：喘息抑制作用(卵白アルブミン感作ラット), 2007
- 25) Kanniss, F. et al. : Pulm. Pharmacol. Ther., 14(2)141, 2001
- 26) 社内報告：血清コルチゾール及びオステオカルシン濃度への影響(気管支喘息患者), 2007

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましては下記にご請求ください。
 帝人ファーマ株式会社 学術情報部
 〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
 ☎ 03-3506-4053

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

提携

NYCOMED

ニコメッド

商標 オルベスコ® is a registered trademark of Nycomed GmbH.

ジクロロボス（DDVP）樹脂蒸散剤の劇薬指定からの除外について

1. 現行の規定について

ジクロロボスについては、昭和47年7月26日付厚生省令第28号をもって一部改正された薬事法施行規則において、その化合物及びその製剤は劇薬に指定されている。

2. 劇薬への該当性について

一般用医薬品として製造販売されているジクロロボスをプラスチック板に吸着させた製剤（販売名バポナ殺虫プレート等）は1プレート中にジクロロボス21.39g以下を含有する蒸散性の殺虫剤であり、現在の規定では劇薬に該当する。

今般、提出された資料の製剤に関する急性毒性試験において、もっとも強い毒性を示した経皮投与でのLD₅₀はラット6200mg/kg以上であり、経口投与でのLD₅₀はラット25127mg/kg以上となり劇薬指定基準以上（経口投与300mg/kg以上）以上の値を示しており、当該製剤を劇薬の指定から除外することが適当であると考えられる。

なお、本剤の主な曝露経路である吸入での急性毒性試験（ラット）によると、最高濃度139.5mg/m³で死亡も毒性徴候も認められなかったためLD₅₀は算出できないが、本剤の殺虫機を使用するものとししないもの（最高空气中濃度：各々0.15mg/m³、0.45mg/m³、NOAEL（無有害影響量）139.5mg/m³）についてMOE（暴露マージン）を算出したところ、それぞれ1132及び368といずれも不確実係数（100）より大きいことから、本剤の吸入毒性は特異的に強いものではないと考えられる。

3. 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及びその製剤の項 第54号	
(旧)	<p>五十四 ジメチルジクロロビニルホスフェイト(別名 DDVP)、その化合物及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。</p> <p>(1) ジメチルジクロロビニルホスフェイト5%以下を含有する殺虫剤及びジメチルジクロロビニルホスフェイトを紙又はフェルトに吸着させた殺虫剤であつて一枚中ジメチルジクロロビニルホスフェイト0.5g以下を含有するもの</p> <p>(2) メチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物(別名カルクロホス)6%以下を含有する殺虫剤及びメチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物を紙又はプラスチック板に吸着させた殺虫剤であつて一枚中メチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物0.35g以下を含有するもの</p>
(新)	<p>五十四 ジメチルジクロロビニルホスフェイト(別名 DDVP)、その化合物及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。</p> <p>(1) <u>ジメチルジクロロビニルホスフェイト5%以下を含有する殺虫剤、ジメチルジクロロビニルホスフェイトを紙又はフェルトに吸着させた殺虫剤であつて一枚中ジメチルジクロロビニルホスフェイト0.5g以下を含有するもの及びジメチルジクロロビニルホスフェイトをプラスチック板に吸着させた殺虫剤であつて一枚中ジメチルジクロロビニルホスフェイト21.39g以下を含有するもの</u></p> <p>(2) メチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物(別名カルクロホス)6%以下を含有する殺虫剤及びメチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物を紙又はプラスチック板に吸着させた殺虫剤であつて一枚中メチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物0.35g以下を含有するもの</p>

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ボルテゾミブ	<p>初発の多発性骨髄腫</p> <p>※ 本剤は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として2006年10月に国内で承認されている。</p> <p>多発性骨髄腫(MM)総患者数は、厚生労働省統計表データベース(2005年)によると11,000人と報告されており、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満である。</p> <p>MMは治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍であり、標準的療法として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が行われているが、忍容性の問題から通常65歳以上の患者は対象とならない。造血幹細胞移植の適応とならない未治療のMMIに対してはMP療法(メルファラン/プレドニゾロン)などの多剤併用化学療法が行われてきたが、欧米における臨床試験により、MP療法に本剤を併用するMPB療法の高い有効性が示された。本剤の初回治療は欧米等世界76ヶ国で既に承認されており、国内第Ⅱ相試験が進行中である。</p>	ヤンセン ファーマ株式会社
2		<p>マントル細胞リンパ腫</p> <p>※ 本剤は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として2006年10月に国内で承認されている。</p> <p>悪性リンパ腫の患者数は、厚生労働省による平成20年患者調査では、約53,000人と報告されている。マントル細胞リンパ腫(MCL)に分類される患者数は、悪性リンパ腫全体の約2.8%と報告されていることから、約1,500人と推定され、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満である。</p> <p>MCLは、非ホジキンリンパ腫において予後不良な組織型の一つであり、標準的治療法は確立していない。再発又は難治性の既存治療が無効であったMCL患者を対象にした海外第Ⅱ相臨床試験において、本剤の完全奏効は8%、部分奏効と合わせた奏効率は32%であった。</p> <p>本剤の2次治療以降の使用は米国等38ヶ国で既に承認されており、また、初回治療について適応を拡大するための国際共同第Ⅲ相臨床試験が進行中である。日本もこの国際共同試験に参加している。</p>	

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
3	コリスチンメタン スルホン酸ナトリウム	<p><適応菌種>本剤に感性の多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌</p> <p><適応症>各種感染症</p> <p>※MDRPによる感染症患者は、年間約500件から700件の範囲で推移し、多剤耐性アシネトバクター感染症患者は、2005年以降申請日(2010年8月10日)までの症例報告として32例が確認されている。また、その他の多剤耐性グラム陰性菌感染症患者は、2005年以降申請日までの症例報告として5例が確認されており、これらの結果から、詳細な患者数は不明であるものの、本剤の予定される効能・効果から考えると、本剤の対象患者数は限定的であり、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満であると考えられる。</p> <p>本剤は欧米等の海外で承認されており、2010年10月より国内第I相試験を行う予定。</p>	
4	GSK2402968	<p>Duchenne型筋ジストロフィー</p> <p>※筋ジストロフィーは、筋繊維の変性・壊死を主病変として、進行性の筋力低下を伴う遺伝性疾患であり、そのうちDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)は、ジストロフィン遺伝子の欠損や変異により筋膜直下のジストロフィンが欠損することで発症し、平均寿命は28歳前後といわれている。</p> <p>日本のDMDの総患者数は4,300人程度と推定されており、また、欠損している遺伝子の位置等から、本剤の治療対象となるDMD患者は、DMD患者の10%程度(430人)と推定される。</p> <p>欧州で実施中のDMD男児を対象とした臨床試験において、ジストロフィンの発現や、6分間歩行距離の改善(12週時点で平均約30 m(-25~+69 m))が認められており、本剤の有効性及び安全性が検証されれば、DMDの治療に貴重な選択肢を与えるものと考えられる。本邦では、歩行可能な5歳以上のDMD患者を対象とした第III相国際共同試験を実施予定。</p>	グラクソ・スミスクライン株式会社

生物学的製剤基準の一部改正について

○ 概要

生物学的製剤基準は薬事法(昭和35年法律第145号)第42条第1項の規定に基づき定められているものであり、生物学的製剤医薬品の製法、性状、品質、貯法、表示事項等に関する基準を定めたものである。

乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリンについても、生物学的製剤基準にその表示事項等の基準が定められている。

乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリンを有効成分として含有する医薬品については、Rh 式血液型の D(Rho)陰性の産婦に、D(Rho)陽性の胎児を分娩した後に投与することが承認されている。今般、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請の妥当性に係る報告書が取りまとめられ、以下の効能・効果及び用法・用量に関する有効性・安全性について、医学薬学上公知であるとして、当該効能・効果での公知申請について医薬品第一部会において事前評価を行い、公知申請して差し支えないとの結論をいただいたところである。

<追加の効能・効果>

D(Rho)陰性で以前に D(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。

- ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)及び腹部打撲後等の D(Rho)感作の可能性がある場合
- ・妊娠 28 週前後

<変更後の用法・用量>

本剤は、1 瓶を添付の溶解液(日本薬局方 注射用水)2mL に溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。

- ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後及び腹部打撲後

72 時間以内に本剤 1 瓶を筋肉内に注射する。

- ・妊娠 28 週前後

本剤 1 瓶を筋肉内に注射する。

この事前評価に伴い、生物学的製剤基準の医薬品各条中乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリンの項に規定されている「表示事項」の一部改正について、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において審議され、変更して差し支えないとする結論をいただいたものである。

○ 生物学的製剤基準の改正点

生物学的製剤基準の医薬品各条「乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン」中、表示事項において「D(Rho)因子で未感作の Rh 陰性の婦人にもみ分娩後 72 時間以内に投与する旨」を記載することとなっているものを、「D(Rho)因子で未感作の Rh 陰性の婦人にもみ分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後及び腹部打撲後 72 時間以内又は妊娠 28 週前後に投与する旨」と記載することとする。

【新旧対照表】

現 行	改 正 案
医薬品各条 乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン (前略) 5 その他 5.1 表示事項 1. 抗 D(Rho)抗体価 2. 新生児に投与してはならない旨 3. D(Rho)因子で未感作の Rh 陰性の婦人にもみ分娩後 72 時間以内に投与する旨 (後略)	医薬品各条 乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン (前略) 5 その他 5.1 表示事項 1. 抗 D(Rho)抗体価 2. 新生児に投与してはならない旨 3. D(Rho)因子で未感作の Rh 陰性の婦人にもみ分娩後、 <u>流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後及び腹部打撲後 72 時間以内又は妊娠 28 週前後に投与する旨</u> (後略)

注、下線部を追記

○ 生物学的製剤基準の改正時期

現在、パブリックコメントの募集等に向けた諸手続きを進めているところであるが、生物学的製剤基準の改正については効能追加の承認と同時に行うこととする。

(新聞発表用)

1	販 売 名	アンチスタックス
2	一 般 名	赤ブドウ葉乾燥エキス混合物
3	申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 日 量 2 カ プ セ ル 中 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450mg (赤ブドウ葉乾燥純エキスとして 360mg)
5	用 法 ・ 用 量	成人 (20 歳以上) 1 回 2 カ プ セ ル を 1 日 1 回、朝服用する。
6	効 能 ・ 効 果	軽度の静脈還流障害 (静脈の血流が滞ること) による次の諸症状の改善: 足 (ふくらはぎ、足首など) のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・ 疲れ・つっぱり感・痛み
7	備 考	本剤は、赤ブドウ葉乾燥エキス混合物を有効成分とする新有効成分含有 医薬品 (いわゆるダイレクト OTC) である。 取扱い区分 一般用医薬品 区分 (1) 新有効成分含有医薬品 添付文書(案)を別紙として添付

第1類医薬品

足のむくみ改善薬

アンチスタックス

この説明書は、本剤とともに保管し、服用の際には、必ずお読みください

アンチスタックスは、有効成分「赤ブドウ葉乾燥エキス混合物」が足の血管（静脈）のうっ血を改善し、運動不足や立ち仕事などでの足のむくみによる、だるさや痛みなどの症状をやわらげます。



使用上の注意



してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります。）

1. 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 妊婦、妊娠していると思われる人又は妊娠を希望する人。
（妊娠中の服用については、安全性が十分確認されていません。）
- (3) 20歳未満の人。
- (4) 足以外のむくみ、または全身にむくみのある人。
（心臓病、肝臓病、腎臓病、内分泌系疾患などの病気による場合がありますので、医療機関を受診してください。）
- (5) 足に激しい痛み、出血、色素沈着、びらんのある人、また足の皮膚が褐色調に変化したり、硬くなった人。
（血栓ができている場合や、症状が重症化している場合がありますので、医療機関を受診してください。）
- (6) 次の診断を受けた人。
心臓病、肝臓病、高血圧、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、脳血管障害、動脈硬化症
- (7) 乳癌、子宮癌などの手術（リンパ節切除）や放射線治療を受けたことがある人。
- (8) 抗血小板剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩等）、抗凝血剤（ワルファリン、ヘパリン等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）で治療を受けている人。

2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください

かぜ薬、解熱鎮痛薬

3. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください

（授乳中の服用については、安全性が十分確認されていません。）

■成分 2カプセル中

赤ブドウ葉乾燥エキス混合物・・・・・・・・・・450mg

(赤ブドウ葉乾燥純エキスとして 360mg)

添加物として、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、タルク、加水分解デンプン乾燥物、ゼラチン、ラウリル硫酸Naを含有します。

■保管及び取扱い上の注意

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

■お問い合わせ先

エスエス製薬株式会社 お客様相談室

電話 0120-028-193

受付時間：9時から17時30分まで(土、日、祝日を除く)

製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2-1-1

発売元

エスエス製薬株式会社

〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町2-1-2-4

(新聞発表用)

1	販 売 名	エンペシドL エンペシドレディ
2	一 般 名	クロトリマゾール
3	申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1日量 (1錠) 中 クロトリマゾール 100 mg
5	用 法 ・ 用 量	成人 (15歳以上 60歳未満) 1日1回 (できれば就寝前)、1錠を腔深部に挿入する。6日間毎日続けて使用すること。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けること。
6	効 能 ・ 効 果	腔カンジダの再発 (過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)
7	備 考	本剤はクロトリマゾールを有効成分とする新一般用投与経路医薬品である。 取り扱い区分：一般用医薬品区分 (5) -① ・添付文書(案)を別紙として添付

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

膣カンジダの再発治療薬 エンペシドL



使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 初めて発症したと思われる人。(初めて症状があらわれた場合は、他の疾病が原因の場合があり、その場合は医師の診療を受ける必要があります)
- (2) 本剤の成分に対しアレルギー症状を起こしたことがある人。(本剤の使用により再びアレルギー症状を起こす可能性があります)
- (3) 15歳未満又は60歳以上の人。(15歳未満は初めて発症した可能性が高く、60歳以上の人には他の疾患の可能性や他の菌による複合感染のリスクが高まることを考慮する必要があり、自己判断が難しいため)
- (4) 妊婦又は妊娠していると思われる人。(薬の使用には慎重を期し、医師の診療を受ける必要があります)
- (5) 発熱、悪寒、下腹部痛、背中や肩の痛み、色のついた又は血に染まったおりもの、魚臭いおりもの、生理の停止、膣からの不規則又は異常な出血、膣又は外陰部における潰瘍、浮腫又はただれがある人。(別の疾病の可能性があるので、医師の診療を受ける必要があります)
- (6) 次の診断を受けた人。
糖尿病(頻繁に本疾病を繰り返す可能性が高いので、医師の診療を受ける必要があります)
- (7) 本疾病を頻繁に繰り返している人。(1~2ヵ月に1回又は6ヵ月以内に2回以上)
- (8) 膣カンジダの再発かわからない人。(自己判断できない場合は医師の診療を受ける必要があります)

2. 次の部位には使用しないでください

- (1) 膣内以外の部位。(本剤は膣内のカンジダ菌による感染のみに効果があります)

3. 本剤を使用中に次の医薬品を外陰部に使用しないでください

- (1) カンジダ治療薬以外の外皮用薬。(症状が悪化する又は治療を遅らせるおそれがあります)

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の診療を受けている人。(医師から処方されている薬に影響したり、本剤と同じ薬を使用している可能性もあります)
- (2) 本人又は家族がアレルギー体質の人。(アレルギー体質の人は、本剤の使用によりアレルギー症状を起こす可能性があります)
- (3) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。(何らかの薬でアレルギーを起こした人は、本剤でも起こる可能性があります)
- (4) 授乳中の人。(薬の使用には慎重を期す必要があります)

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 使用後、次の症状の継続・増強又は発現がみられた場合

関係部位	症状
膣	局所の熱感、刺激感、かゆみ、発赤、痛み
皮ふ	発疹

(本剤による副作用の可能性が考えられます)

- (2) 3日間使用しても、症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けてください。(他の疾病の可能性もあります)

〔効 能〕

腔カンジダの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

〔用法・用量〕

次の量を腔深部に挿入して下さい。6日間毎日続けて使用して下さい。

年 齢	1回使用量	1日使用回数
成人(15歳以上60歳未満)	1錠	1回（できれば就寝前）
15歳未満及び60歳以上	使用しないこと	

ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けてください。

腔錠の使い方

- ①ご使用前に入浴するか、ぬるま湯で患部を清潔にしてください。
- ②手指を石けんできれいに洗い、右図のように腔錠を指先で腔内の最も深いところに挿入して下さい。
- ③挿入後、患部に触れた手指は石けんでよく洗ってください。

腔錠を挿入するイラストを記載する。

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) この薬は腔内のみ使用し、飲まないでください。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診療を受けてください。
- (3) アプリケーターは使用しないでください。
- (4) 途中で症状が消失しても、使用開始から6日間使用して下さい。
- (5) 生理中は使用しないでください。使用中に生理になった場合は使用を中止してください。その場合は、治癒等の確認が必要であることから、医師の診療を受けてください。

〔成分・分量〕 1錠中.....

成 分	分 量	働 き
クロトリマゾール	100 mg	腔カンジダの原因菌であるカンジダ菌に対して強い抗菌作用をあらわします。

添加物として、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、アジピン酸、炭酸水素 Na、ステアリン酸 Mg、ステアリン酸、ポリソルベート 80、軽質無水ケイ酸を含有します。

保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しいところに保管してください。
- (2) 小児の手の届かないところに保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。
(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります)
- (4) 使用期限をすぎた製品は、使用しないでください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先
 (独) 医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
 電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店
 又は下記にお願い申し上げます。
 佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
 電話 03 (5412) 7393
 受付時間：9:00～17:00 (土、日、祝日を除く)

製造販売元

佐藤製薬株式会社
 東京都港区元赤坂1丁目5番27号