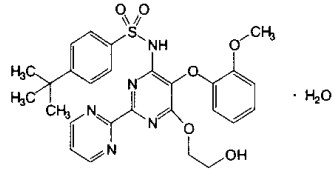


[製剤：輸入、スイス、アクテリオン ファーマシューティカルズ社]

1	販売名	トラクリア錠 62.5mg
2	一般名	ボセンタン水和物
	本質・構造式	
3	申請者名	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
4	成分・含量	1錠中ボセンタン 62.5mg (ボセンタン水和物として 64.54mg)
5	用法・用量	通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。
6	効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る)
7	備考	<p>取扱い区分：新有効成分含有医薬品</p> <p>「添付文書(案)」は、別紙として添付</p> <p>本剤は、経口エンドセリン受容体拮抗薬である。</p> <p>[承認条件]</p> <p>再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。</p> <p>(その他)</p> <p>劇薬</p> <p>希少疾病用医薬品</p>

添 付 文 書 (案)

トラクリア<sup>®</sup>錠 62.5mg

Tracleer<sup>®</sup>62.5

ボセンタン水和物錠

規制区分：劇薬

エンドセリン受容体拮抗薬  
トラクリア<sup>®</sup>錠 62.5mg

Tracleer<sup>®</sup> 62.5

ボセンタン水和物錠

貯法：室温保存  
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2001年11月

## 【警告】

本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 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]
- (2) 中等度あるいは重度の肝障害のある患者[肝障害を増悪させるおそれがある]
- (3) シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (4) グリベンクラミドを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	トラクリア錠 62.5mg		
成分・含量	1錠中ボセンタン 62.5mg (ボセンタン水和物として 64.54mg)		
添加物	トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチNa、ポビドン、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、エチルセルロース		
性状	橙白色のフィルムコート錠		
外形 識別コード			
大きさ(約)	直径：6.1mm	厚さ：3.1mm	重さ：86.5mg

## 【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る)

WHO 機能分類は NYHA (New York Heart Association) 心機能分類を肺高血圧症に準用したものである。[末尾の「参考」の項参照]

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。

## 【用法・用量】

通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。

なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

1. 本剤投与中に、AST(GOT)又はALT(GPT)値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。

AST(GOT)/ALT(GPT)値	投与法と肝機能検査の実施時期
>3及び ≤5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。
>5及び ≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。
>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN: 基準値上限

\*: 再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。

2. AST、ALT値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状(関節痛、筋痛、発熱)などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合は投与を中止すること。

3. 体重40kg未満の患者では忍容性を考慮し、投与5週目以降もボセンタンとして62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 投与開始前のAST(GOT)、ALT(GPT)値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者[肝機能障害を増悪させるおそれがある]
- (2) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (3) 低血圧の患者[血圧を一層低下させるおそれがある]
- (4) ワルファリンを投与中の患者[本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。[「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (2) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照]
- (3) 副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬(ワルファリンなど)の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
- (4) 本剤の投与を少なくとも8週間(目標投与量に達してから最低4週間投与)行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。
- (5) 本剤の投与によりヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1度の頻度で血液検査を行うこと。
- (6) 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。
- (7) 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、体液貯留の徴候(例えば体重の増加)に対して経過観察

を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

### 3. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP2C9、CYP3A4) で代謝される。主に CYP2C9、CYP3A4 で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤は CYP2C9、CYP3A4 の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また、*in vitro* 試験において本剤は CYP2C19 に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。

#### 【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
シクロスポリン、タクロリムス	本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	シクロスポリンの CYP3A4 活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。タクロリムスは主に CYP3A4 で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
グリベンクラミド	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。	本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

#### 【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
ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤の CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールの CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。フルコナゾールの CYP2C9 及び CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬(シンバスタチン等)	本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。また、CYP3A4 又は CYP2C9 により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤の CYP3A4 又は CYP2C9 誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
Ca 拮抗薬	(1) 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、Ca 拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤の CYP3A4 誘導作用により、Ca 拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウトグリソウ(セントジョーンズワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。本剤投与時はセイヨウトグリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウトグリソウに含まれる成分の CYP3A4 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物(ベラプロストナトリウム、エボプロステノールナトリウム)	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。
PDE5 阻害薬(クエン酸シルденаフィル、塩酸バルデナフィル)	(1) 本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用により、PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1) 両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤の CYP3A4 誘導作用により、クエン酸シルденаフィル及び塩酸バルデナフィルの血中濃度を低下させる可能性がある。
HIV 感染症治療薬(リトナビル等)	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

\*経口剤、注射剤(国内未発売)

### 4. 副作用

国内臨床試験において、安全性解析対象症例 21 例中 14 例(66.7%) 36 件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件(33.3%)、倦怠感 3 件(14.3%)、筋痛 3 件(14.3%)及び肝機能異常 3 件(14.3%)であった。また、21 例中 10 例(47.6%) 33 件に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は、AST(GOT)上昇 5 件(23.8%)、ALT(GPT)上昇 5 件(23.8%)、γ-GT(GTP)上昇 3 件(14.3%)、ヘモグロビン減少 3 件(14.3%)及び白血球数減少 3 件(14.3%)であった(申請時)。

海外臨床試験において安全性評価対象症例 235 例中で認められた主な副作用は、頭痛 45 件(19.2%)、浮動性めまい 26 件(11.1%)、肝機能障害 25 件(10.6%)、呼吸困難 21 件(8.9%)、潮紅 16 件(6.8%)、嘔気 13 件(5.5%)、下肢浮腫 12 件(5.1%)、動悸 10 件(4.3%)、疲労 10 件(4.3%)、下痢 10 件(4.3%)、鼻出血 10 件(4.3%)、低血圧 9 件(3.8%)、胸痛 8 件(3.4%)及び肺高血圧症増悪 8 件(3.4%)であった。また、異常が認められた主な臨床検査値は、ALT (GPT) 上昇 22 件、AST(GOT) 上昇 17 件、ヘモグロビン減少 13 件、Al-P 上昇 10 件及びヘマトクリット減少 6 件であった。

#### (1) 重大な副作用

1) 重篤な肝機能障害 (1.3%<sup>(注1)</sup>) : AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

2) 貧血 (2.1%<sup>(注1)</sup>) : 貧血(ヘモグロビン減少)があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合は減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「重要な基本的注意」の項参照]

#### (2) その他の副作用(国内及び海外データ)

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量及び投与中止など適切な処置をとること。

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>(注2)</sup>
神経系障害	頭痛	体位性めまい	
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、低血圧	
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	

与後のボセンタンのトラフ濃度は約 30 倍、定常状態では約 3~4 倍に上昇した(各 n=8)。また、シクロスポリンの AUC<sub>0-12</sub> はシクロスポリン単独投与時(n=9)と比較してボセンタン併用時(n=8)には平均 49%減少した。

#### (2) グリベンクラミド<sup>10)</sup>

健康成人 12 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 9.5 日間反復投与し、6~10 日目の 4.5 日間についてグリベンクラミドとして 2.5mg を 1 日 2 回で併用投与した時、グリベンクラミドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> は単独投与時に比較してそれぞれ 22%及び 40%有意に減少した。また、ボセンタンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-12</sub> は単独投与時に比べ、それぞれ 24%及び 29%減少した。

#### (3) ワルファリン<sup>11)</sup>

健康成人 12 例にボセンタンとして 500mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間投与し、6 日目の朝のみ、ワルファリン 26mg を単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して(ボセンタン併用時は)R-ワルファリンと S-ワルファリンの AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ平均 38%及び 29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用 14 例中 1 例に INR 値の低下が認められ、本剤中止時に INR 値の上昇が認められた。

#### (4) ケトコナゾール<sup>12)</sup>

健康成人 10 例にボセンタンとして 62.5mg を 1 日 2 回及びケトコナゾール 200mg 1 日 1 回を 5.5 日間併用にて反復投与した時、ボセンタンの AUC<sub>0-12</sub> 及び C<sub>max</sub> はボセンタン単独投与時に比較して、約 2 倍に増加した。

#### (5) シンバスタチン<sup>13)</sup>

健康成人 9 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 5.5 日間とシンバスタチンとして 40mg を 1 日 1 回 6 日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物 β-ヒドロキシ酸シンバスタチンの AUC<sub>0-12</sub> をそれぞれ 34%及び 46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった。

#### (6) 経口避妊薬<sup>14)</sup>

健康成人 19 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回及び経口避妊薬(1mg ノルエチステロン及び 35 μg エチニルエストラジオール含有)をボセンタン投与後 7 日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 14%及び 31%減少した。

### 【臨床成績】

#### 1. 外国における臨床成績<sup>15)、16)</sup>

原発性肺高血圧症患者あるいは強皮症に合併する肺高血圧症患者を対象とし、運動耐容能、肺血行動態、呼吸困難指数、WHO 機能分類に対する効果及び安全性を検討するためプラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した(n=32)。

その結果、本剤 125mg 1 日 2 回投与はプラセボに比べ、原発性肺高血圧症及び強皮症に合併する肺高血圧症患者の 6 分間歩行試験による歩行距離及び肺血行動態を有意に改善した。また、臨床症状の悪化、呼吸困難指数及び WHO 機能分類によって評価した臨床症状についても、本剤による改善が認められた。

上記の臨床的有用性を踏まえ、肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した(n=213)。本試験において、用量相関効果を探るために 125mg 1 日 2 回の比較群に加え、高用量群(250mg 1 日 2 回投与)を設定した。

その結果、本剤の低用量及び高用量の両群とプラセボ群との比較において、有意な運動耐容能の改善及び当該疾患の臨床症状悪化の抑制が認められた。

#### 2. 国内における臨床成績<sup>17)</sup>

海外で実施した各種臨床試験及び日本人と白人を対象とした単回/反復投与試験による本剤の安全性並びに体内動態の類似性をもとに、原発性肺高血圧症 15 例及び膠原病を合併した肺高血圧症 6 例の計 21 例を対象とし、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性

(n=18)及び安全性(n=21)を検討した。

その結果、海外で認められた主要評価項目である肺血行動態及び 6 分間歩行試験において、本剤 125mg 1 日 2 回投与で投与前と 12 週後の間に有意な改善が認められ、また、身体活動能力指数の有意な改善及び WHO 機能分類の重症度の有意な改善が認められた。

### 【参考情報】

海外で実施した小児の肺動脈性肺高血圧症患者における臨床試験(n=19)<sup>18)</sup>で用いられた用法・用量を以下に示す。この試験は主に小児における薬物動態を検討する目的で行われており、有効性、安全性及び用法・用量は確立されていない。また低体重出生児、新生児、乳児についてのデータはない。

体重 (kg)	初期投与量(4 週間)	維持用量
10 ≤ ~ ≤ 20	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回
20 < ~ ≤ 40	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回
> 40	62.5mg 1 日 2 回	125mg 1 日 2 回

31.25mg は 62.5mg 錠を分割している

### 【薬効薬理】

#### 1. 血管収縮の阻害<sup>19)</sup>

ラットの内皮を剥離した大動脈リング標本(ET<sub>A</sub>受容体を保持)において、ボセンタンは ET-1 による血管収縮を拮抗的に阻害し、pA<sub>2</sub> は 7.2 であった。また上皮を剥離したラットの摘出気管リング標本(ET<sub>B</sub>受容体を保持)において、ボセンタンはサラホトキシシン S6c(ET<sub>B</sub>作動薬)の血管収縮作用を拮抗的に阻害し、その pA<sub>2</sub> は 6.0 であった。

#### 2. 細胞増殖の阻害<sup>20)、21)</sup>

ボセンタンは ET-1 の ET<sub>A</sub> と ET<sub>B</sub> 両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞(大部分は ET<sub>A</sub> 受容体を保持)とラットの気管平滑筋細胞(ET<sub>A</sub> と ET<sub>B</sub> 受容体を保持)において、ET-1 の細胞増殖促進作用を阻害した。

#### 3. 血管内皮機能の改善

ボセンタンはラットの単離心臓標本において、虚血/再灌流時に冠血管に認められるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩機能の障害を抑制することにより、内皮機能を高めた<sup>22)</sup>。このモデルにおいてボセンタンは左心室圧と冠血流の回復を改善することにより、心筋の機能を高めた。また別のモデルでは一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤によって誘発した昇圧を抑制した<sup>23)</sup>。

#### 4. 病態モデルに対する作用

##### (1) 肺動脈高血圧動物モデル<sup>24)</sup>

ボセンタンは低酸素曝露で誘発される肺動脈高血圧動物モデルにおいて全身血圧に影響せず、平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発される右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を有意に抑制した。

##### (2) 食塩高血圧ラットモデル<sup>25)</sup>

DOCA 食塩高血圧ラットにおいて、ボセンタンは左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲンの割合と血管周囲コラーゲン量を低下させた。しかし、動脈圧への影響は小さかった。

##### (3) 肺線維症動物モデル<sup>21)</sup>

ブレオマイシン肺線維症動物モデルにおいて、ボセンタンは結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した。

#### 5. 作用機序

ボセンタンは、ヒトで知られているエンドセリンの ET<sub>A</sub> と ET<sub>B</sub> の両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1 の上昇に伴う種々の有害作用、特に血管収縮、細胞の増殖と肥大、細胞外マトリックスの形成等を抑制する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボセンタン水和物 (JAN)

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>※2)</sup>
臨床検査	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GT (GTP) 上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	Al-P 上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	

注1) 海外臨床試験成績より算出した。

注2) 海外自発報告で認められている副作用については頻度不明とした。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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。  
[動物実験で催奇形性が報告されている]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]

## 7. 小児等への投与

低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない] (「臨床成績」(参考情報)の項参照)

## 8. 過量投与

過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。

## 9. 適用上の注意

### 薬剤交付時

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

## 10. その他の注意

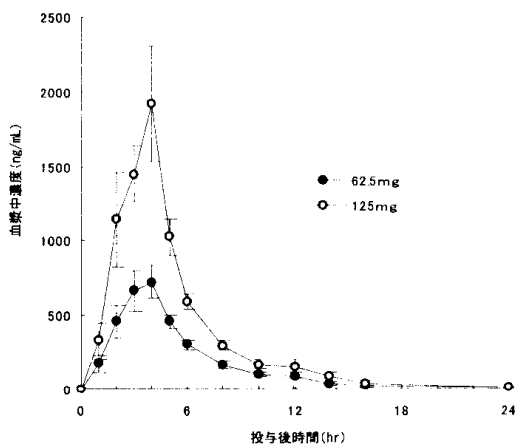
エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10 週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受精能低下が認められた。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人 10 例にボセンタンとして 62.5mg 又は 125mg を食後単回経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、すみやかに上昇し、投与後 3-4 時間で最高血漿中濃度に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである。



健康成人 10 例にボセンタンを 62.5mg 又は 125mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
62.5mg (n=10)	772 (619, 964)	3721 (3182, 4351)	4.3 (3.7, 5.0)
125mg (n=10)	1922 (1364, 2710)	7996 (6695, 9550)	3.6 (3.0, 4.3)

数値は幾何平均値 (95%信頼区間)

#### (2) 反復投与<sup>2)</sup>

健康成人 12 例にボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回 7.5 日間経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、投与後 3.0 時間 (中央値、最小値-最大値: 1.0 - 4.0) で最高血漿中濃度 1212 ng/ml (95%信頼区間: 940 - 1564) に達した。また、 $AUC_{0-12}$  は 4640 ng·h/ml (95%信頼区間: 3641 - 5914)、血漿中濃度半減期は 5.6 時間 (95%信頼区間: 4.6 - 6.9) であった。反復投与においては、投与開始初期に酵素誘導が誘発され、ボセンタンのトラフ濃度は減少するが、投与開始 3 日目に定常状態に達した。

#### (3) 肺動脈性肺高血圧症患者 (外国人データ)<sup>3)</sup>

肺動脈性肺高血圧症患者 13 例にボセンタンとして 62.5mg 1 日 2 回を 4 週間経口反復投与後、引き続き 125mg 1 日 2 回に増量して 4 週間経口反復投与後のボセンタンの薬物動態パラメータは下表のとおりである。肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンの最高血漿中濃度及び  $AUC_{0-12}$  は、健康成人の約 2 倍であった。

肺動脈性肺高血圧症患者及び健康成人にボセンタンを 62.5mg 又は 125mg 1 日 2 回反復投与時の薬物動態パラメータ

		$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-12}$ (ng·h/mL)	$t_{max}$ (h)
62.5 mg	患者 n=12	1187 (814, 1560)	6232 (4582, 7881)	3.0 (1.0 - 4.0)
	健康成人 n=10	544 (417, 671)	2857 (2300, 3415)	4.5 (2.0 - 5.0)
125 mg	患者 n=11	2286 (1234, 3337)	8912 (6296, 11531)	2.3 (1.0 - 6.0)
	健康成人 n=9	1083 (751, 1416)	4804 (3590, 6019)	3.5 (1.5 - 5.0)

数値は算術平均値 (95%信頼区間)

$t_{max}$  については中央値 (最小値-最大値)

#### 2. 代謝・排泄 (外国人データ)<sup>4)</sup>

健康成人 4 例に  $^{14}C$ -ボセンタン経口用懸濁液 500mg を単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均 97% で、投与量の 90% 以上が糞中に排泄され、3% が尿中への排泄であった。

#### 3. 蛋白結合率<sup>5)</sup>

ボセンタンの平衡透析法による *in vitro* における血漿蛋白との結合率 (n=8) は、0.214~21.9  $\mu$ g/mL の濃度範囲で約 98% であった。

#### 4. 高齢者での体内動態

本邦及び海外において、特に高齢者を対象とした薬物動態評価試験は実施されていない。

#### 5. 肝機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>6)</sup>

肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類で A) 8 例にボセンタンとして 125mg を単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった。

#### 6. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>7)</sup>

重度腎機能障害患者 (15 < クレアチニンクリアランス  $\leq$  30 mL/min) 8 例にボセンタンとして 125mg を単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約 4 時間で最大血漿中濃度に達した。ボセンタンの最高血漿中濃度は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約 37% 低かったが、 $AUC_{0-\infty}$  は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった。

#### 7. 食事の影響 (外国人データ)<sup>8)</sup>

健康成人 16 例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタンとして 125mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時の  $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$  はそれぞれ 10%、22% 上昇したが、臨床的影響はないと考えられた。

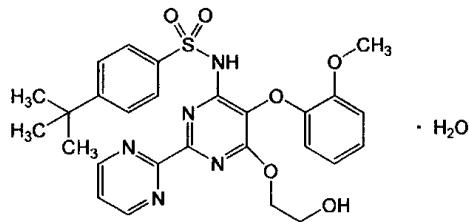
#### 8. 薬物相互作用 (外国人データ)

##### (1) シクロスポリン<sup>9)</sup>

健康成人にボセンタン 500mg 含有懸濁液を 1 日 2 回 7.5 日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が 200~250 ng/mL で安定するように 1 日 2 回 7.0 日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投

化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide monohydrate

構造式：



分子式：C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S · H<sub>2</sub>O

分子量：569.63

性状：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

#### 【承認条件】

再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。

#### 【包装】

トラクリア<sup>®</sup>錠 62.5mg : 60錠 (PTP)

#### 【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 社内資料
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999; 27: 810-815.
- 5) 社内資料
- 6) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003; 43: 15-22.
- 7) Dingemans J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 310-316.
- 8) Dingemans J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289.
- 9) 社内資料
- 10) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 253-262.
- 11) Weber C, et al. J Clin Pharmacol 1999; 39: 847-854.
- 12) Van Giersbergen PLM, et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 589-95.
- 13) Dingemans J, et al. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 293-301.
- 14) 社内資料
- 15) Channick R, et al. Lancet 2001; 358: 1119-1123.
- 16) Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
- 17) Sasayama S, et al. Circ J 2005; 69: 131-137
- 18) 社内資料
- 19) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 228-235.
- 20) 社内資料
- 21) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 600-608.
- 22) Wang QD, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: S445-S447.
- 23) Richard V, et al. Circulation 1995; 91: 771-775.
- 24) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995; 79: 2122-2131.
- 25) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996; 31: 287-295.

<文献請求先>

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社  
マーケティング部 医薬情報室

〒150-0012

東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)に基づき、平成●年●月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

製造販売元

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社  
東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー



参考

WHOによる肺高血圧症の機能分類<sup>\*)</sup>

クラス I	身体活動に制限のない肺高血圧症患者： 普通の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
クラス II	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
クラス III	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
クラス IV	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者： これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも、呼吸困難及び/又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪が起こる。

<sup>\*)</sup>Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium -Primary Pulmonary Hypertension 1998.

1	販 売 名	原薬：アクテムラ原液* 製剤：アクテムラ点滴静注用 200
2	一 般 名	トシリズマブ（遺伝子組換え）
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル（10mL）にトシリズマブ（遺伝子組換え）たん白質量として200mgを含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回 8mg/kg を2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。
6	効 能 ・ 効 果	キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
7	備 考	本剤は、ヒト化抗ヒトインターロイキン6（IL-6）レセプターモノクローナル抗体であり、IL-6の生物学的作用を阻害することによりその薬効を示す。 添付文書（案）を別紙として添付

\*注：アトリズマブ原液として申請しているが、審査中に本薬の一般名がアトリズマブ（遺伝子組換え）からトシリズマブ（遺伝子組換え）に変更となり、原薬販売名をアクテムラ原液に変更しているため、本資料では原薬販売名を「アクテムラ原液」と記載した。



**規制区分：**生物由来製品  
劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>注1)</sup>  
**貯法：**遮光、2～8℃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）

ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体  
アクテムラ点滴静注用200

トシリズマブ（遺伝子組換え）注

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	



**【警告】**

本剤投与により、敗血症、肺炎などの重篤な感染症が報告されている。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 上昇等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制される。そのため感染症発見が遅れる可能性があることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。急性期反応が認められないときでも、感染症が疑われた場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施するなど適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

1 バイアル(10mL) 中

販売名		アクテムラ点滴静注用200	
成分・含有量	有効成分	トシリズマブ（遺伝子組換え） <sup>注2)</sup> 200mg	
	添加物	精製白糖	500mg
		ポリソルベート 80	5mg
		pH 調整剤	
剤形	注射剤（バイアル）		
性状	無色～微黄色の液		
pH	6.0～7.0		
浸透圧比	0.5～1.0（生理食塩液に対する比）		

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。セルバンク構築時にはウシの乳由来成分（ガラクトース）、並びにヒツジの毛由来成分（コレステロール）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（ガラクトース）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。

**【効能・効果】**

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

**【用法・用量】**

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回 8mg/kg を2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
- 症状改善が不十分であると判断された場合に投与間隔を短縮できるが、この場合はCRP\*を指標に行うこと。  
\*：C 反応性タンパク
- 希釈方法：本剤は1 バイアル(10mL) にトシリズマブ 200mg を含有する。患者の体重から換算した必要量を 100～250mL の日局生理食塩液に加え、希釈する。
- 投与方法
  - 本剤はインラインフィルターを用いて投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
  - 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

**【使用上の注意】**

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）  
感染症を合併している患者[感染症が悪化するおそれがある。]
- 重要な基本的注意
  - アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、適切な薬物治療（エピネフリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤など）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。
  - 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の投与など）を行うこと。
  - 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 上昇等）が抑制され、感染症発見が遅れる可能性が考えられるため、下記の点に留意すること。
    - 投与開始に際しては、肺炎などの感染症の既往・合併に十分留意し、再燃・悪化のおそれがあるときには、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。また、感染症が疑われる症状がある場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
    - 治療中は、CRP を投与毎に測定すること。急性期反応が認められないときでも、喘鳴、咳嗽、咽頭痛などの症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施するなど適切な処置を行うこと。
    - IL-6 の作用を抑制することにより、副作用が発現する可能性は否定できないため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察するとともに、下表の頻度を目安に臨床検査の推移に注意すること。

項目	頻度
CRP	投与毎
白血球数(分画を含む)	投与開始1ヵ月間まで：投与毎、以後1ヵ月毎
血小板数	以後1ヵ月毎
脂質(総コレステロール、トリグリセリド)	投与開始3ヵ月まで：1ヵ月毎、以後3ヵ月毎
免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)	3ヵ月毎

- 本剤を休業・中止する際には、IL-6 の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。
- 臨床試験において QT 延長の可能性が示唆されていることから、患者の状態に応じて心電図検査を実施すること。
- 副作用  
キャッスルマン病患者 35 例中、33 例(94.3%) 460 件に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎 31 件(88.6%)、発疹 17 件(48.6%)、腹痛 11 件(31.4%)、そう痒症 10 件(28.6%)、好中球減少 9 件(25.7%)、頭痛 8 件(22.9%)、倦怠感 8 件(22.9%)、咽喉頭疼痛 7 件(20.0%)、下痢 7 件(20.0%)、TAT 上昇 7 件(20.0%)、トリグリセリド上昇 7 件(20.0%) 等であった。(申請時)

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、エピネフリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復

するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。

- 2) 感染症（敗血症、肺炎、帯状疱疹、蜂巣炎等）（頻度不明）：感染症があらわれることがあり、またウイルス感染症が悪化したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 3) 心不全（頻度不明）：心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満
呼吸器	鼻咽頭炎(88.6%)、咳嗽、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道炎、鼻漏	咽頭紅斑
循環器	血圧上昇	上室性期外収縮、心室性期外収縮、心電図異常、ほてり
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	肝機能異常、脂肪肝、γ-GTP上昇
消化器	下痢、腹痛、嘔気、口内炎	歯周炎、胃腸炎、食欲不振、嘔吐、歯痛、口渇
泌尿器	尿路感染、尿蛋白陽性	膀胱炎、尿中白血球陽性、BUN上昇
血液・凝固	TAT上昇、Dダイマー上昇、好中球減少	リンパ節痛、リンパ節症、血小板減少、血小板増多、好酸球増多、異型リンパ球出現、白血球減少、白血球増多
代謝	コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、血糖上昇、血中フェリチン減少	高脂血症、LDL上昇、VLDL上昇、血中リン上昇、CK(CPK)上昇
筋・骨格	背部痛	関節痛、四肢痛
皮膚	白癬、発疹、そう痒症	足皸瘍、口唇ヘルペス、麻疹疹、皮膚乾燥、接触性皮膚炎、皮膚炎、皮膚潰瘍、毛包炎、多汗
眼	結膜出血	麦粒腫
精神神経系	頭痛、しびれ感	
その他	発熱、倦怠感、胸部圧迫感、胸痛、Al-P上昇、LDH上昇	MRSA感染、カンジダ感染、熱感、悪寒、浮腫、CRP上昇

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に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、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。[本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。]
- (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。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。  
[本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。]
- 2) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。
- 2) 本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。
- 3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告（キャッスルマン病の臨床試験で投与された35例中1例(2.9%)）がある。

- (2) ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素 (CYPs) 発現を抑制することが報告されている<sup>1,2,3)</sup>。本薬は IL-6 のシグナル伝達を阻害することから、本剤投与による CYP 活性への影響は否定できない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 第 I 相試験（単回投与）<sup>4)</sup>

健康成人男性 5 例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg を単回投与した（1 時間点滴静注）。C<sub>max</sub> は投与量に比例して上昇したものの、投与量の増加に伴って CL<sub>total</sub> は減少し、T<sub>1/2</sub> 及び MRT が有意に延長したことから、トシリズマブの体内動態に非線形性が認められた。（表 1）

注）本剤の承認用量は 1 回 8mg/kg である（「用法・用量」の項参照）。

表 1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>finite</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>total</sub> (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V <sub>dss</sub> (mL/kg)
0.15	2.4±0.6	10.7±5.7	17.4±15.6	3.8±2.3	25.2±22.4	63.4±16.6
0.50	8.5±1.2	284.7±73.3	33.1±3.7	1.3±0.2	46.7±5.2	58.4±7.1
1.0	19.5±2.7	1008.9±221.7	49.4±5.1	0.8±0.1	69.0±7.7	57.3±10.9
2.0	37.6±8.8	2532.4±569.3	74.3±9.0	0.6±0.2	106.5±15.5	65.9±8.3

(n=5、平均値±SD)

(2) 第 II 相試験（反復投与）<sup>5)</sup>

キャッスルマン病患者 28 例を対象に、8mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与した（1 時間点滴静注）。

血清中トシリズマブ濃度は 8 回目投与直前値で 36.56 ± 17.54 μg/mL であり、初回投与以降上昇していた。初回投与後 6 回目投与まで T<sub>1/2</sub> 及び MRT は延長したが、投与 6 回目以降はほぼ一定の値を示した。（表 2）

表 2 反復投与時（8mg/kg、2週間隔8回）の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>finite</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>total</sub> (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V <sub>dss</sub> (mL/kg)
8	1	112.9±24.7	13091.8±3254.3	99.7±17.1	0.57±0.15	145.4±26.8	80.1±15.0
	8	192.3±38.7	28423.2±7410.7	139.0±37.4	0.24±0.08	204.6±54.2	46.8±8.8

(n=26-28、平均値±SD)

2. 排泄<sup>4)</sup>

健康成人男性 5 例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg を 1 時間点滴静注したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主クリアランスは腎外クリアランスであることが示された。

注）本剤の承認用量は 1 回 8mg/kg である（「用法・用量」の項参照）。

【臨床成績】

1. 第 II 相試験<sup>5)</sup>

(1) 第一段階

キャッスルマン病患者 7 例を対象に、同一患者内での漸増法にて 2、4、8mg/kg と増量し（各用量ともに 2 週間隔にて 3 回反復投与）、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP 等の炎症マーカーは、2、4mg/kg では各投与 1 週後で低下したものの 2 週後には再び上昇した症例も見られた。8mg/kg ではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した。

注）本剤の承認用量は 1 回 8mg/kg である（「用法・用量」の項参照）。

(2) 第二段階

キャッスルマン病患者 28 例を対象に、8mg/kg を 2 週間隔で 8 回反復投与した。その結果、炎症マーカー（CRP、フィブリノーゲン、ESR）、全身倦怠感（Visual Analog Scale による評価）、貧血状態（Hb）、低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した。（表 3、図）

表3 有効性評価項目の推移 (第二段階)

項目	投与前	投与6週後	投与16週後
CRP (mg/dL)	8.7±5.0	1.2±1.7**	0.9±2.0**
フィブリノーゲン (mg/dL)	639±188	356±149**	317±138**
ESR (mm/hr)	114±34	63±36**	48±40**
全身倦怠感 (0-100mm)	29.9±22.8	17.4±17.2*	17.7±16.5**
Hb (g/dL)	9.2±2.3	11.6±1.9**	12.0±2.1**
アルブミン (g/dL)	2.7±0.5	3.6±0.5**	3.7±0.5**

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, 対応のある t 検定 (n=24-28、平均値±SD)

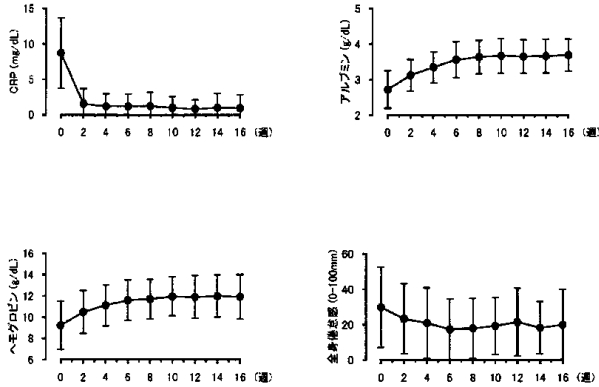


図 CRP、アルブミン、ヘモグロビン、全身倦怠感の推移 (n=26-28、平均値±SD)

## 2. 継続投与試験<sup>6)</sup>

第Ⅱ相試験において検討されたキャッスルマン病患者のうち 33 例を対象に、原則 8mg/kg を 2 週間隔で長期継続投与 (最長 1568 日、平均 1191 日) した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された。

なお、治療効果の維持が不十分であった 7 例では、投与間隔の短縮 (最短 1 週間隔まで) により炎症マーカーの改善が認められた。

## 【薬効薬理】

1. 本剤は *in vitro* において、可溶性及び膜結合性 IL-6 レセプターに結合してそれらを介した IL-6 の生物活性の発現を抑制した<sup>7-10)</sup>。
2. 本剤は、カニクイザルに投与されたヒト IL-6 の活性発現を抑制した<sup>11)</sup>。
3. 抗マウス IL-6 レセプター抗体は、IL-6 トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高γグロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた<sup>12)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: トシリズマブ (遺伝子組換え)

(Tocilizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式: アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448 (主成分) 又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質

分子式: 軽鎖 (C<sub>1003</sub>H<sub>1606</sub>N<sub>278</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub>)

重鎖 (C<sub>2181</sub>H<sub>3399</sub>N<sub>582</sub>O<sub>672</sub>S<sub>15</sub>: 主成分)

分子量: 約 148,000

## 【承認条件】

再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について調査を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。

## 【包装】

アクテムラ点滴静注用 200:1、10 バイアル

## 【主要文献】

- 1) Abdel-Razzak Z, et al.: Mol Pharmacol: **44**, 707 (1993)
- 2) Muntane-Relat J, et al.: Hepatology: **22**, 1143 (1995)
- 3) Pascussi JM, et al.: Biochem Biophys Res Commun: **274**, 707 (2000)
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) Shinkura, H. et al.: Anticancer Res: **18**, 1217 (1998)
- 12) Katsume, A. et al.: Cytokine: **20**, 304 (2002)

## 【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター  
〒104-8301 東京都中央区京橋 2-1-9  
TEL: 0120-189706  
FAX: 0120-189705  
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

ロゴ 製造販売元 中外製薬株式会社  
東京都中央区八重洲 2-1-6