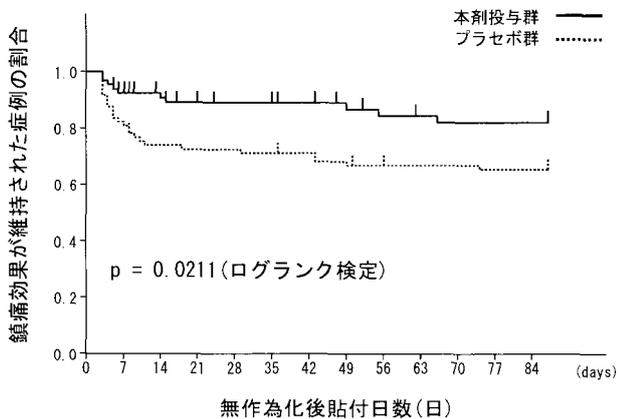


セボ群 74 例) を対象に、非盲検下で 2~4 週間かけて 5~20 mg の範囲で適宜漸増した後、二重盲検下で本剤又はプラセボを最大 12 週間貼付したとき、主要評価項目である FAS における二重盲検下での鎮痛効果不十分*をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった ($p = 0.0211$ 、ログランク検定)。

*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。

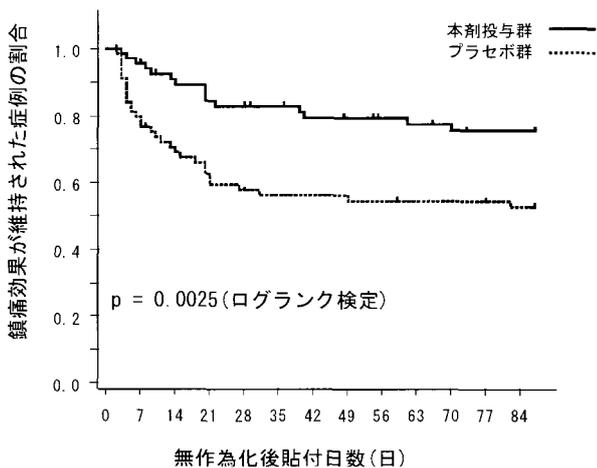


2. 腰痛症を伴う慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相比較試験

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⁾

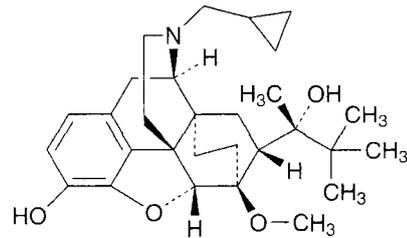
受容体結合試験の結果、ブプレノルフィンはヒト組み換え μ (ミュー) オピオイド受容体に対して $K_i = 0.16$ nM、 κ (カッパ) オピオイド受容体に対して $K_i = 0.06$ nM、 δ (デルタ) オピオイド受容体に対して $K_i = 1.79$ nM 及び ORL-1 (オピオイド受容体様 1) 受容体に対して $K_i = 15.44$ nM の親和性を示した。また、機能活性試験の結果、ブプレノルフィンはヒト組み換え μ オピオイド受容体に対して $EC_{50} = 0.76$ nM、 κ オピオイド受容体に対して $EC_{50} > 20,000$ nM、 δ 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 0.5 μ g

エディロール[®] カプセル 0.75 μ g

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 0.5 μ g	カプセル 0.75 μ g
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 0.5 μ g	エディロール カプセル 0.75 μ g
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	エルデカルシトール 0.5 μ g	エルデカルシトール 0.75 μ g
	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0.75 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。

<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0.5 μ gで投与を再開すること。なお、本剤1日1回0.5 μ g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0.75 μ g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 カルシトリオール 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】

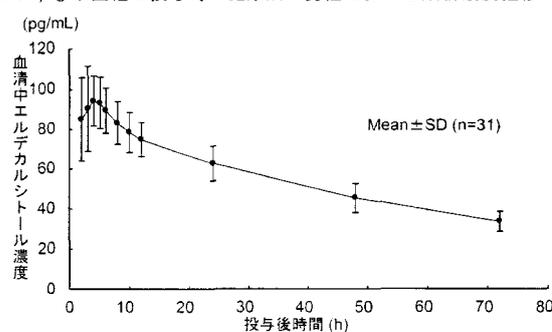
1. 血中濃度

(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⁾ 及び性別 ^{15,16)} 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)
		女性	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⁾

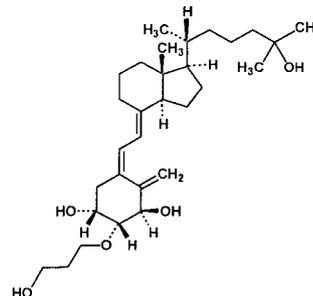
骨折モデルラットにおいて、エルデカルシトール 0.015、0.05 μ g/kg/日の骨折手術前 4 週間、骨折手術後 16 週間の反復経口投与は骨折部位の形状及び力学的強度に影響を与えなかった。

【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-Hydroxypropoxy)-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	乾燥弱毒生麻疹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、弱毒生麻疹ウイルス（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、麻疹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
劇薬
処方せん医薬品※

ウイルスワクチン類混合製剤
生物学的製剤基準

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

(AIK-C株・高橋株)

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トビオン酸塩、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トビオン酸塩	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 プログレア 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）...
 ...
 ...

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 + $[0.5 \times (\text{治療開始前値} - \text{最低値})]$

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>骨髓細胞密度</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>	骨髓細胞密度	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
骨髓細胞密度	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 + $[0.5 \times (\text{治療開始前値} - \text{最低値})]$

(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、喀血	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

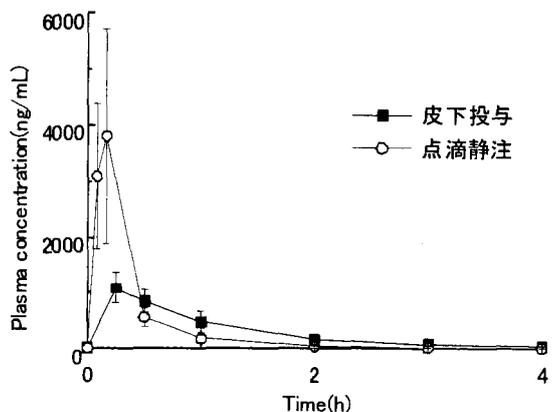
	投与量 (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2β} (h)	BA (%)
皮下投与	75	1120 ±210	0.361 ±0.253	1180 ±250	1.05 ±0.61	91.1* (80.7~103)
点滴静注	75	4170 ±1850	0.158 ±0.028	1440 ±520	0.441 ±0.041	—

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ンシルピウレット及びリボフランシルピ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。外国人癌患者に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)
骨髓寛解(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⁾)

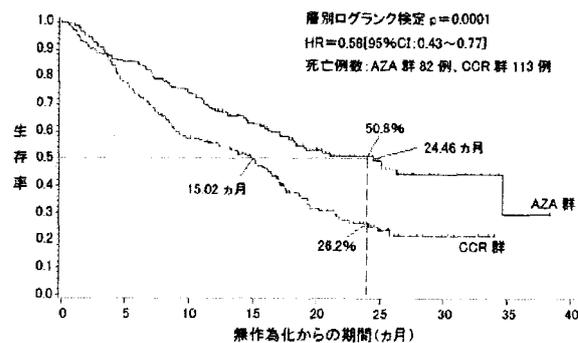
本剤は単独で75 mg/m²を1日1回7日間(28日毎)皮下投与された。投与期間は最低6サイクル、疾患の増悪や治療継続困難な有害事象の発現が認められない限り投与継続可能と規定した。358例がAZA(本剤)群179例、CCR*(通常治療)群179例に割り付けられた。

*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、骨髓所見で一系統以上の異形成、骨髓芽球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

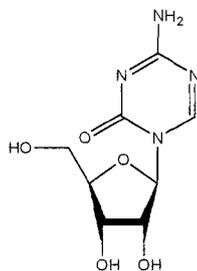
一般名：アザシチジン (Azacitidine) (JAN)

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けやすく、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じること。

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、使用上の注意を特に留意すること。

【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