

NMDA受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 9

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、処方せん医薬品*

メモリー錠 5mg
メモリー錠 10mg
メモリー錠 20mg

MEMARY® TABLETS

メマンチン塩酸塩錠

	錠 5mg	錠 10mg
承認番号	XX	XX
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2002年 5月	
	錠 20mg	
承認番号	XX	
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2002年 5月	

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
メモリー錠 5mg	メマンチン塩酸塩 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三酸化鉄、カルナウバロウ
メモリー錠 10mg	メマンチン塩酸塩 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ
メモリー錠 20mg	メマンチン塩酸塩 20mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
メモリー錠 5mg	フィルムコーティング錠	淡赤色～帯黄淡赤色		2.7	84	MM5
			6.1(直径)			
メモリー錠 10mg	フィルムコーティング錠	白色～帯黄白色		3.1	130	MM10
			7.1(直径)			
メモリー錠 20mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	白色～帯黄白色		4.4	259	MM20
			12.1(長径) 6.1(短径)			

【効能・効果】

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはメマンチン塩酸塩として1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 1日1回5mgからの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。
- 高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス値:30mL/min未満)のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mgとすること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。
- 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

【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)
 - てんかん又は痙攣の既往のある患者[発作を誘発又は悪化させることがある。]
 - 腎機能障害のある患者[本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する(「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。]
 - 尿pHを上昇させる因子(尿細管性アシドーシス、重症の尿路感染等)を有する患者[尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
 - 高度の肝機能障害のある患者[使用経験がなく、安全性が確立していない。]
- 重要な基本的注意
 - 投与開始初期においてめまいが認められることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 通常、中等度及び高度アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作能力が低下することがある。また、本剤により、眠気、めまい等を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
 - 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
 - 本剤投与により効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- 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
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用を増強させるおそれがある。	本剤のNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体拮抗作用が、ドパミン遊離を促進させる可能性がある。
ヒドロクロロチアジド	ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。	機序は不明である。
腎尿細管分泌(カチオン輸送系)により排泄される薬剤 シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は一部が尿細管分泌(カチオン輸送系)により排泄されるため、同じ輸送系を介する薬剤と競合する可能性がある。

尿アルカリ化を起こす薬剤 ¹⁾ アセタゾラミド等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	尿のアルカリ化により、本剤の尿中排泄率が低下するため。
NMDA受容体拮抗作用を有する薬剤 アマンタジン塩酸塩、デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物等	相互に作用を増強させるおそれがある。	両薬剤ともNMDA受容体拮抗作用を有するため。

4. 副作用

国内における承認前の臨床試験において、1,115例中408例(36.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、めまい4.7%(52例)、便秘3.1%(35例)、体重減少2.2%(24例)、頭痛2.1%(23例)等であった。

(1) 重大な副作用

- 痙攣(0.3%)：痙攣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。
- 失神(頻度不明^{注)})、意識消失(頻度不明^{注)})：失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 精神症状(激越：0.2%、攻撃性：0.1%、妄想：0.1%、幻覚、錯乱、譫妄：頻度不明^{注)})：精神症状(激越、幻覚、錯乱等)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。

(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹
精神神経系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安
腎臓		頻尿、尿失禁、尿潜血、BUN上昇
肝臓	肝機能異常	
消化器	便秘、食欲不振	消化管潰瘍、悪心、嘔吐、下痢、便失禁
循環器	血圧上昇	血圧低下、上室性期外収縮
その他	血糖値上昇、転倒、浮腫、体重減少、CK(CPK)上昇	貧血、倦怠感、発熱、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇

注)海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔動物実験(ウサギ)で胎児への移行が認められている。また、動物実験(ラット)で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。〕
- 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で、乳汁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、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

(1) 症状(外国人における報告)

本剤400mg服用患者において、不穏、幻視、痙攣、傾眠、昏迷、意識消失等があらわれ、また、本剤2,000mg服用患者において、昏睡、複視及び激越があらわれ、それぞれ回復したとの報告がある。

(2) 処置

過量投与に対する特異的な中和剤は知られていない。過量投与と考えられる症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な対症療法等を行うこと。なお、尿の酸性化により、わずかに排泄が促進したとの報告がある。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。)

9. その他の注意

ラットの高用量投与実験(メマンチン塩酸塩100mg/kg単回経口投与、25mg/kg/日以上14日間反復経口投与、又は100mg/kg/日14日間混餌投与)において、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に神経細胞の空胞化又は壊死が認められた。

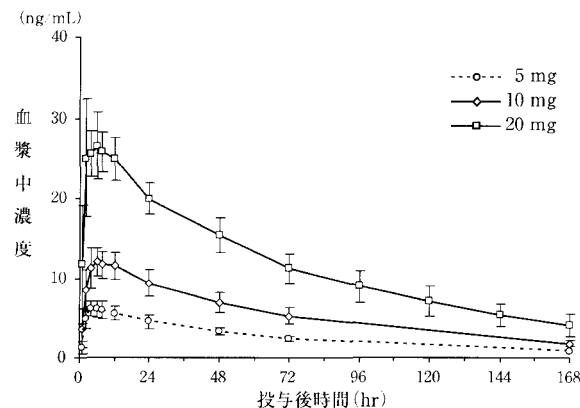
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩の5、10及び20mgを空腹時単回経口投与したとき、最高血漿中濃度(C_{max})と血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量にほぼ比例して増加した。消失半減期(t_{1/2})は55.3～71.3時間であり、投与量による変化はみられなかった。

メマンチン塩酸塩単回経口投与時の血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5 mg	6	6.86 ± 0.66	5.3 ± 2.1	489.4 ± 51.0	55.3 ± 6.4
10mg	6	12.18 ± 1.68	5.3 ± 1.6	1091.7 ± 172.7	63.1 ± 11.8
20mg	6	28.98 ± 3.65	6.0 ± 3.8	2497.6 ± 482.8	71.3 ± 12.6

(mean ± SD)

(2) 反復投与³⁾

アルツハイマー型認知症患者(10mg/日：11例、20mg/日：12例)を対象に、メマンチン塩酸塩1日1回(朝食後)5mgから開始し、1週間ごとに5mgずつ漸増し10mg又は20mgを維持用量として24週間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与4週後ではほぼ定常状態に達しており、その時の血漿中濃度は10mg/日群で64.8～69.8ng/mL、20mg/日群で112.9～127.8ng/mLであった。

2. 分布

アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を1日10mg又は20mgで24週間反復経口投与したとき、脳脊髄液中濃度の血漿中濃度に対する比は10mg/日群で0.63、20mg/日群で0.72であった。また、涙液中への移行が認められた。

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は主として消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー氏腺、唾液腺及び脾臓に分布した。

ラットにメマンチン塩酸塩を混餌投与したとき、脳内メマンチンのAUCは血漿中メマンチンのAUCの18倍以上高かった。

また、妊娠中のウサギに¹⁴C-標識体を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した。授乳期のラットに¹⁴C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は乳汁に移行した⁴⁾。

3. 代謝

高齢男性にメマンチン塩酸塩20mgを単回経口投与したとき、投与後72時間以内に未変化体が34.1%、代謝物であるフラノス型グルクロン酸が結合した抱合体が2.2%尿中に排泄された。メマンチン塩酸塩は、ヒトチトクロームP450(CYP)分子種を発現した細胞を用いた検討で、ヒトのP450で代謝されにくいことが示された。ヒト肝細胞においてCYP1A2、2C9、2E1、3A4及び3A5を誘導しなかった。臨床用量における血漿中濃度付近(1 μmol/L)で、ヒト肝ミクロソームにおける各P450活性、エポキシド加水分解酵素(EH)活性、フラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)活性、グルクロン酸転移酵素(UGT)活性及び硫酸転移酵素(SULT)活性を阻害しなかった。

4. 排泄(外国人における成績)

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩 5 mgを1日3回経口投与し、定常状態に到達した13日目の初回投与時に¹⁴C 標識体 5 mgを経口投与したところ、総放射能の尿中への累積排泄率は投与20日後までに83.2±11.7%であり、糞中への累積排泄率は7日後までに0.54±0.41%であった。

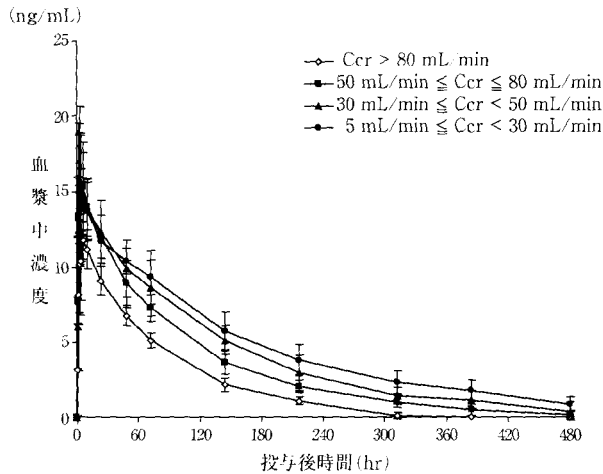
尿pHの影響¹⁾

炭酸水素ナトリウムを併用し、尿pHをアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランス(CL/F)は単独投与時と比べて大きく低下したとの報告がある。

5. 腎機能障害患者での体内動態²⁾

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤のt_{1/2}の延長とAUCの増大が認められている。

メマンチン塩酸塩10mg単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者における平均血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩10mg単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

腎機能 (Ccr)	n	平均Ccr(推定値) (mL/min)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/min)	CL _r (mL/min)
正常者 (Ccr>80)	6	91.1	12.66±2.14	1046±82	61.2±7.5	133.0±9.6	82.2±19.8
軽度障害患者 (50≤Ccr≤80)	6	62.7	17.25±3.94	1640±180	83.0±17.0	85.3±8.8	62.1±10.9
中等度障害患者 (30≤Ccr<50)	6	40.9	15.76±3.70	2071±531	100.1±16.3	70.4±17.0	42.1±9.0
高度障害患者 (5≤Ccr<30)	7	19.1	15.83±0.82	2437±451	124.3±21.0	58.6±11.3	28.5±12.2

(mean±SD)

【臨床成績】

1. 国内成績

(1) 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下、FASTステージ: 6a以上7a以下)315例を対象に本剤10mg(5mg/日)を1週間投与後、10mg/日を23週間投与;計24週間投与)又は20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日)をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を21週間投与;計24週間投与)、もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較(用量設定)試験を実施した⁶⁾。

認知機能を評価するSIB-Jにおいて、主たる解析では投与24週間評価のスコア変化量で用量反応性が認められ、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の間に有意差が認められた(解析対象:260例、p=0.0029、Wilcoxon検定)。日常生活動作を評価するADCS ADL-Jにおいては、主たる解析では投与24週間評価のスコア変化量で用量反応性

は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の間に有意差は認められなかった(解析対象:260例、p=0.8975、Wilcoxon検定)。

(2) 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下、FASTステージ: 6a以上7a以下)432例を対象に本剤20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を21週間投与;計24週間投与)もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した⁷⁾。認知機能を評価するSIB-Jのスコア変化量を表に示す。SIB-Jにおいて、主たる解析である投与24週間評価のプラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群のスコア変化量の差は4.53点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象:368例、p=0.0001、Wilcoxon検定)。最終評価時点においても両群間に有意差が認められた(解析対象:424例、p<0.0001、Wilcoxon検定)。また、SIB-Jのスコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩20mg/日群は24週間にわたってプラセボ群を上まわった。

投与24週後のSIB-Jのスコア変化量

投与群	n	0週からの変化量 ^{注1)}	変化量の差 ^{注2)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	193	-0.65±0.70	4.53
プラセボ群	175	-5.18±0.88	—

注1)[24週後の値]-[0週の値](mean±SE)

注2)[メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

全般的臨床症状を評価するModified CIBIC plus-Jの投与24週間評価の平均値を表に示す。メマンチン塩酸塩20mg/日群はプラセボ群を上まわったが、両群間の差は0.11であり、有意差は認められなかった(解析対象:367例、p=0.3189、Mantel検定)。また、最終評価においても有意差は認められなかった(解析対象:425例、p=0.1083、Mantel検定)。

投与24週後のModified CIBIC plus-J

投与群	n	24週後(mean±SE)	平均値の差 ^{注1)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	190	4.47±1.07	-0.11
プラセボ群	177	4.58±1.01	—

注1)[メマンチン塩酸塩20mg/日群の24週後の平均値]-[プラセボ群の24週後の平均値]

2. 外国成績

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を6ヵ月以上受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下)403例を対象に本剤20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を21週間投与;計24週間投与)もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した⁸⁾。

1) 認知機能を評価するSIBの最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は34点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象394例、p<0.001、2元配置共分散分析)。

最終評価時点のSIBのスコア変化量

投与群	n	0週からの変化量 ^{注1)}	変化量の差 ^{注2)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	198	0.9±0.67	3.4
プラセボ群	196	-2.5±0.69	—

注1)[最終評価時点の値]-[0週の値](最小二乗平均値±SE)

注2)[メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の最小二乗平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

2) 全般的臨床症状を評価するCIBIC-plusの最終評価時点の平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は0.25であり、両群間に有意差が認められた(解析対象394例、p=0.03、Cochran-Mantel Haenszel検定)。

最終評価時点のCIBIC-plus

投与群	n	最終評価時点 (mean±SE)	平均値の差 ^{注1)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	198	4.41±0.074	-0.25
プラセボ群	196	4.66±0.075	—

注1)[メマンチン塩酸塩20mg/日群の最終評価時点の平均値]-[プラセボ群の最終評価時点の平均値]

3)日常生活動作を評価するADCS-ADL₁₉の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は1.4点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象395例、p=0.03、2元配置共分散分析)。

最終評価時点のADCS-ADL₁₉のスコア変化量

投与群	n	0週からの変化量 ^{注1)}	変化量の差 ^{注2)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	198	-2.0±0.50	1.4
プラセボ群	197	-3.4±0.51	—

注1)[最終評価時点の値]-[0週時の値](最小二乗平均値±SE)

注2)[メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の最小二乗平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

【薬効薬理】

アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えられている。メマンチンはNMDA受容体チャネル阻害作用により、その機能異常を抑制する。

(1)NMDA受容体チャネルに対する阻害作用及び特性

- 1)ラット大脳皮質神経細胞膜画分のNMDA受容体チャネルに対して、選択的で低親和性の結合を示した⁹⁾。
- 2)ラット初代培養海馬神経細胞において、NMDA受容体チャネルの活性化によって生じる電流に対して膜電位依存性の阻害作用を示し、その作用の発現及び消失は速やかであった¹⁰⁾。
- 3)ラット海馬スライスのシナプス伝達の長期増強(記憶・学習の基本モデル)の形成に対して濃度依存的な抑制作用を示すが、NMDA受容体チャネル阻害作用のIC₅₀値付近ではほとんど影響しなかった¹¹⁾。

(2)学習障害抑制作用

メマンチン塩酸塩投与により、次の作用が認められた。

- 1)ラット海馬へのアミロイドβ₁₋₄₀及びイボテン酸(NMDA受容体作動薬)の注入により惹起された神経細胞傷害及び空間認知機能障害を抑制した。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった¹²⁾。
- 2)ラット腹腔内へのNMDAの投与により惹起された、神経細胞傷害に基づかない受動的回避学習障害を抑制した¹³⁾。
- 3)正常ラットに高用量(腹腔内10mg/kg)を投与した場合、受動的回避学習を障害したとの報告¹⁴⁾がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

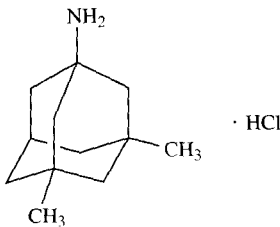
一般名：メマンチン塩酸塩(Memantine Hydrochloride)

化学名：3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式：C₁₂H₂₁N・HCl

分子量：215.76

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。ギ酸、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又はクロロホルムにやや溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、酢酸エチル又はヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：0.11(pH 1、1-オクタノール/緩衝液)

0.32(pH 7、1-オクタノール/緩衝液)

1.49(pH12、1-オクタノール/緩衝液)

【包装】

メマリー錠5mg	(瓶) 100錠 (PTP) 56錠 (14錠×4)	
メマリー錠10mg	(瓶) 100錠 (PTP) 56錠 (14錠×4)	
メマリー錠20mg	(瓶) 100錠 (PTP) 56錠 (14錠×4)	112錠 (14錠×8)

【主要文献】

- 1)Freudenthaler S, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1998;46(6):541-546
- 2)社内資料：健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討
- 3)社内資料：アルツハイマー型認知症患者における反復経口投与時の薬物動態の検討
- 4)社内資料：ラットにおける¹⁴C-標識体を用いた乳汁中への移行
- 5)社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討
- 6)社内資料：中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する後期第Ⅱ相試験
- 7)社内資料：中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する第Ⅲ相試験
- 8)Tariot PN, et al.: JAMA 2004;291(3):317-324
- 9)社内資料：NMDA受容体チャネル親和性の検討
- 10)Parsons CG, et al.: Neuropharmacol 1993;32(12):1337-1350
- 11)Frankiewicz T, et al.: Br. J. Pharmacol. 1996;117:689-697
- 12)Nakamura S, et al.: Eur. J. Pharmacol. 2006;548:115-122
- 13)Zajackowski W, et al.: Neuropharmacol 1997;36(7):961-971
- 14)Misztal M, et al.: Behav. Pharmacol. 1995;6:550-561

【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。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL: 0120-189-132



Daiichi-Sankyo

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

提携先

メルツ ファーマシューティカルズ

(新聞発表用)

1	販売名	プラザキサカプセル 75 mg, プラザキサカプセル 110 mg
2	一般名	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
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	プラザキサカプセル 75 mg : 1 カプセル中, ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48 mg (ダビガトランエテキシラートとして 75 mg) プラザキサカプセル 110 mg : 1 カプセル中, ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83 mg (ダビガトランエテキシラートとして 110 mg)
5	用法・用量	通常, 成人にはダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg (75 mg カプセルを 2 カプセル) を 1 日 2 回経口投与する。なお, 必要に応じて, ダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg (110 mg カプセルを 1 カプセル) を 1 日 2 回投与へ減量すること。
6	効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
7	備考	本剤は, 直接トロンビン阻害剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

2010年12月
2010年2月作成

日本標準商品分類番号
873339

貯法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

直接トロンビン阻害剤
処方せん医薬品^(注)

プラザキサカプセル 75 mg

プラザキサカプセル 110 mg

Prazaxa Capsules 75 mg・110 mg

(ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤)

®=登録商標

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること



【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 透析患者を含む高度の腎障害 (クレアチニンクリアランス30 mL/min未満) のある患者
[本剤は腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が增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」, 「薬物動態」の項参照]
- 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者
[出血を助長するおそれがある。「慎重投与」, 「重要な基本的注意」の項参照]
- 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変 (6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む) の患者
- 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者
[外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が增大する。]
- イトラコナゾール (経口剤) を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	プラザキサカプセル 75 mg	プラザキサカプセル 110 mg
成分・含量	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48 mg (ダビガトランエテキシラートとして 75 mg)	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83 mg (ダビガトランエテキシラートとして 110 mg)
添加物	酒石酸, アラビアゴム末, ヒプロメロース, ジメチルポリシロキサン, タルク, ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体にカラギーナン, 塩化カリウム, 酸化チタン, 食用黄色 5 号, 食用青色 2 号, ヒプロメロースを含有する	
剤形	頭部不透明な淡青色, 胴部不透明な帯黄白色の硬カプセル剤	
内容物	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒
外形	2号	1号
長さ	約 18 mm	約 19 mm

	カプセル 75mg	カプセル 110mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2008年3月	2008年3月

直径	約 6 mm	約 7 mm
重さ	約 0.28 g	約 0.39 g
識別コード	Ⓜ R75	Ⓜ R110

【効能・効果】

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

【用法・用量】

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150 mg (75 mgカプセルを2カプセル) を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110 mg (110 mgカプセルを1カプセル) を1日2回投与へ減量すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

中等度の腎障害 (クレアチニンクリアランス30-50 mL/min) のある患者あるいはP-糖蛋白阻害剤 (経口剤) を併用している患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110 mg 1日2回投与への減量を考慮すること。また、70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者等の出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110 mg 1日2回投与への減量を考慮すること。

【「慎重投与」, 「重要な基本的注意」, 「相互作用」の項参照】

【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)**
 - 中等度の腎障害 (クレアチニンクリアランス30-50 mL/min) のある患者
[ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある (「薬物動態」の項参照)]
 - 高齢者
[出血の危険性が高い (「高齢者への投与」の項参照)]
 - 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者
[出血の危険性が增大するおそれがある]
 - 出血の危険性が高い患者
[「禁忌」, 「重要な基本的注意」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、出血の危険性を踏まえ、出血や貧血の徴候を十分に観察し、これらの症状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。本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリットあるいは血圧の低下に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。
- (2) 本剤と併用することにより、本剤の抗凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。
〔「相互作用」の項参照〕
- (3) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。
〔「相互作用」の項参照〕
- (4) 出血の危険性が增大する可能性があるため、抗凝固剤や血栓溶解剤との併用は注意すること。
〔「相互作用」の項参照〕
- (5) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える際には、本剤投与後12時間の間隔を空けること。
- (6) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤（注射剤）の次回投与予定時間の2時間前から、あるいは持続静注（例えば、未分画ヘパリン）中止時に本剤を投与すること。
- (7) ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗薬を投与中止し、INRが2.0未満になれば投与可能である。
- (8) ベラバミル塩酸塩（経口剤）との併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110 mg 1日2回投与へ減量を考慮すること。また、本剤服用中に新たにベラバミル塩酸塩（経口剤）の併用を開始する患者では、併用開始から3日間はベラバミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。
〔「相互作用」の項参照〕
- (9) aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラブ時aPTTが80秒を超える場合は大出血が多かった。
- (10) 生体組織検査、大きな外傷、細菌性心内膜炎など出血の危険性が增大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。
- (11) 手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が增大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的手技の24時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の2日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。
- (12) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場

合、同日中にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して2回量を服用しないよう指導すること。

3. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。本剤は肝薬物代謝酵素P-450による代謝を受けない。〔「薬物動態」の項参照〕

〔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
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） イトラコナゾール（経口剤）	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

〔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
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、クロピドグレル硫酸塩等	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。また、投与中は観察を十分に行い、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。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクサナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） ベラバミル塩酸塩	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与へ減量を考慮すること。また、本剤と同時にベラバミル塩酸塩の併用を開始、もしくは本剤服用中に新たにベラバミル塩酸塩の併用を開始する場合は、併用開始から3日間はベラバミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、タクロリムス、シクロスポリン、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与へ減量を考慮すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) クラリスロマイシン	上記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、併用時には患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート）含有食品等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤による抗凝固作用が减弱することがある。

4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第III相国際共同試験（日本人326例を含む総症例18,113例）において、12,043例に本剤が投与された。12,043例中、副作用が報告された症例は2,575例（21.4%）であった。主な副作用は、消化不良365例（3.0%）、下痢136例（1.1%）、上腹部痛134例（1.1%）、鼻出血133例（1.1%）、悪心131例（1.1%）であった。日本人324例中216例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は86例（39.8%）であった。主な副作用は、消化不良12例（5.6%）、悪心8例（3.7%）、胸痛7例（3.2%）、上腹部痛6例（2.8%）であった。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第II相試験（総症例174例）では、104例に本剤が投与された。104例中、副作用が報告された症例は30例（28.8%）であった。主な副作用は、皮下出血7例（6.7%）、血尿3例（2.9%）、消化不良3例（2.9%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

出血：頭蓋内出血（頻度不明^{注)}）、消化管出血（1.6%）等があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症
免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣
神経系障害		浮動性めまい、傾眠	
眼障害		結膜出血、結膜ホリープ	
心臓障害		うつ血性心不全、動悸	
血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血
呼吸器障害	鼻出血（1.3%）	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、間質性肺炎患、胸水、咽喉絞扼感	咯血

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
胃腸障害	消化不良（4.7%）、胃食道炎（3.1%）、悪心（2.8%）、腹部不快感（2.2%）、上腹部痛（1.9%）、心窩部不快感（1.6%）、嘔吐（1.3%）、消化管潰瘍（1.3%）	便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸過多、口の錯感覚	腹痛
肝胆道系障害		胆嚢ホリープ、肝障害	
皮膚及び皮下組織障害	皮下出血（3.1%）	発疹、湿疹、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血	
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、関節腫脹、筋痙攣	出血性関節症
腎及び尿路障害	血尿（1.3%）	腎機能障害、腎不全、排尿困難	尿生殖器出血
生殖系及び乳房障害		良性前立腺肥大症、女性化乳房	
全身障害及び投与局所様態	胸痛（2.2%）、浮腫（1.6%）	異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害	注射部位出血、カテーテル留置部位出血
臨床検査		血中ビリルビン増加、便潜血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血小板数減少	
傷害、中毒及び処置合併症		硬膜下血腫、創傷	外傷性血腫、切開部位出血

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下しダビガトラン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。

〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。〕

(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には授乳を中止させること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、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) 症状

本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。

(2) 処置

出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与中止し、出血の原因を確認すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないが、本剤は大部分が腎臓から排泄されるため、適切な利尿処置を施すこと。また、外科的止血や新鮮凍結血漿輸液など適切な

処置の開始を検討すること。

9. 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) 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミビロ包装のまま調剤を行うことが望ましい。

服用時

カプセルを開けて服用しないこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

本剤は経口投与後速やかに吸収され、エステルアゼで加水分解されて活性代謝物であるダビガトランとなる。ダビガトランの一部は、さらにグルクロン酸抱合を受け、ダビガトランと同様の薬理活性を有するグルクロン酸抱合体を生成する。本剤を健康被験者に対して空腹時に経口投与したとき、投与後0.5~2時間で総ダビガトラン（ダビガトランとグルクロン酸抱合体の総和）は最高血漿中濃度に達する。

日本人健康成人男性に本剤110 mg及び150 mgを食後に単回投与もしくは1日2回7日間反復経口投与したときの、総ダビガトランの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す¹⁾。

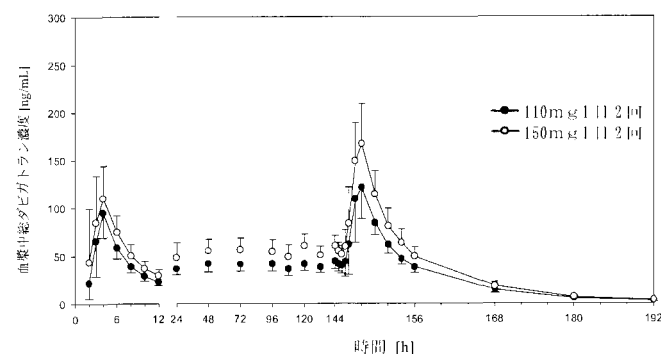
ダビガトランエテキシラート食後経口投与後の総ダビガトランの薬物動態パラメータ

総ダビガトラン	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (%gCV ^{a)})			
	AUC ₀₋₁₂ [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} ^{b)} [h]	t _{1/2,ss} [h]
初回投与				
110 mg N=12	485 (19.6)	94.4 (26.3)	4.00 (3.00-4.00)	
150 mg N=12	623 (23.0)	116 (27.9)	4.00 (2.00-6.00)	
1日2回 反復投与	AUC _{τ,ss} ^{c)} [ng·h/mL]	C _{max,ss} [ng/mL]	t _{max,ss} ^{b)} [h]	t _{1/2,ss} [h]
110 mg N=11	818 (18.8)	124 (25.5)	4.00 (3.00-6.00)	10.7 (19.8)
150 mg N=12	1100 (19.1)	169 (26.3)	4.00 (2.00-4.00)	11.8 (13.7)

a) gCVは幾何変動係数を表す

b) 中央値（最小値-最大値）

c) τは12時間、ssは定常状態のパラメータを示す



ダビガトランエテキシラート経口投与後の総ダビガトランの血漿中濃度推移（算術平均値±SD）

2. 食事の影響（外国人のデータ）

高脂質、高カロリーの朝食後に本剤を投与したとき、空腹時投与に比べてAUC_{0-∞}は約27%増加したが、C_{max}は約9%の上昇であった。t_{max}は約2時間延長した²⁾が、バイオアベイラビリティに顕著な影響はないと考えられる。

3. 代謝、排泄（外国人のデータ）

健康被験者に¹⁴C標識ダビガトラン（活性代謝物）を静脈内投与したとき、投与168時間後までに投与量の85%が尿中に、6%が糞便中に排泄された³⁾。

4. 腎障害患者における薬物動態（外国人のデータ）

軽度~高度の腎障害患者（軽度：クレアチニンクリアランス50 mL/min超 80 mL/min以下、中等度：30 mL/min超 50 mL/min以下、高度：30 mL/min以下）に本剤150 mgを単回投与した時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康被験者（クレアチニンクリアランス80 mL/min超）に比べて、それぞれ1.5倍、3.2倍及び6.3倍高くなった⁴⁾。

総ダビガトランの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能の影響

対象	クレアチニンクリアランス[mL/min]	例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値		
			AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{1/2} [h]
健康被験者	80超	6	781	78.6	13.4
軽度腎障害	50超80以下	6	1170	87.6	15.3
中等度腎障害	30超50以下	6	2460	133	18.4
高度腎障害	30以下	11	4930	166	27.2

心房細動及び整形外科手術施行患者を対象とした母集団薬物動態解析では、クレアチニンクリアランスが120 mL/min以下の患者ではクレアチニンクリアランスが1 mL/min低下すると本薬のCL/F（みかけのクリアランス）が0.64%低下すると推定された。クレアチニンクリアランスが88 mL/minの男性の心房細動患者を基準とすると、クレアチニンクリアランスが50 mL/min及び30 mL/minに低下した場合、AUC_{τ,ss}がそれぞれ1.4倍、1.9倍に増加すると推定される⁵⁾。

5. 肝障害患者における薬物動態（外国人のデータ）

中等度の肝障害患者に本剤150 mgを単回投与した時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}は健康被験者と同程度であった⁶⁾。

6. 高齢者（外国人のデータ）

65歳を超える高齢男性被験者における定常状態のAUC_{τ,ss}は、18~40歳の健康男性被験者に比べて約2.2倍であった。若年被験者と高齢被験者との曝露の差は、高齢者ではクレアチニンクリアランスが低下しているためと考えられる⁷⁾。

7. 性差（外国人のデータ）

健康男女被験者を対象とした第I相試験において、女性被験者のAUC_{0-∞}は男性被験者よりも若干高かったが、その差は概して50%未満であった⁷⁾。一般的に女性では男性よりもクレアチニンクリアランスが低いことが、原因のひとつであると考えられた。臨床試験において、男女間で有効性及び安全性に違いがなかったことから、用量調節は必要ないと考えられる。

8. 相互作用（外国人のデータ）

In vitro試験で本剤は薬物代謝酵素P-450によって代謝さ

れず⁸⁾、また、薬物代謝酵素P-450を阻害及び誘導しないことが示されている^{9,10)}。臨床試験ではアトルバスタチン¹¹⁾、ジクロフェナクナトリウム¹²⁾及びジゴキシン¹³⁾との経口投与での相互作用を検討したところ、本剤の薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に本剤がこれら薬剤に問題となる影響を与えることもなかった。アミオダロン¹⁴⁾と本剤を経口投与で併用した場合、総ダビガトランのAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均値はそれぞれ1.58倍及び1.50倍に増加した。ペラパミル¹⁵⁾を本剤投与の1時間前に単回経口投与した場合、総ダビガトランのAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値はそれぞれ2.43倍及び2.79倍に増加したが、ペラパミルの反復経口投与において、本剤をペラパミルの2時間前に投与した場合、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった(AUC_{0-∞}は1.18倍、C_{max}は1.12倍に増加)。ケトコナゾール¹⁶⁾の単回又は反復経口投与と本剤の併用では、総ダビガトランの曝露量が最大約2.5倍に増加した。キニジン¹⁷⁾の経口投与との併用では1.53~1.56倍に増加した。リファンピシン¹⁸⁾の経口投与との併用では、逆に総ダビガトランの曝露量が約1/3に低下した。これらの相互作用はP-糖蛋白の阻害及び誘導によるものと考えられる。クラリスロマイシン¹⁹⁾の経口投与との併用では総ダビガトランの曝露量は顕著な影響を受けなかった。

【臨床成績】

1.日本人を含む第III相国際共同試験成績

非弁膜症性心房細動患者18,113例(うち、日本人326例)を対象として、ワルファリンに対する本剤1回110mg 1日2回投与及び1回150mg 1日2回投与の非劣性の検証を目的とした国際共同試験が実施され、以下の成績が得られた²⁰⁾。

試験全体における脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント発現率(投与期間1.84年(中央値))

イベント発現例数/投与例数 (年間イベント発現率*)			ハザード比** (95%信頼区間)	
本剤110 mg 1112回	本剤150 mg 1112回	ワルファリン	本剤110 mg 1112回 vs ワルファリン	本剤150 mg 1112回 vs ワルファリン
182/6015 (1.53%)	133/6076 (1.10%)	198/6022 (1.68%)	0.91 (0.75, 1.12)	0.66 (0.53, 0.82)

*:年間イベント発現率=(イベント発生患者の例数/患者・年)・100

** :非劣性の許容限界値はハザード比1.46とされた

また、試験全体における血管死の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ288/6015例(2.42%)、273/6076例(2.27%)及び317/6022例(2.69%)であった。

なお、試験全体における本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ318/6015例(2.67%)、375/6076例(3.11%)及び396/6022例(3.36%)であった。

日本人集団では以下の成績が得られ、全体の成績と比較して同様の傾向がみられた。

日本人集団における脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント発現率(投与期間1.33年(中央値))

イベント発現例数/投与例数 (年間イベント発現率*)			ハザード比 (95%信頼区間)	
本剤110 mg 1112回	本剤150 mg 1112回	ワルファリン	本剤110 mg 1112回 vs ワルファリン	本剤150 mg 1112回 vs ワルファリン

2/107 (1.38%)	1/111 (0.67%)	4/108 (2.65%)	0.52 (0.10, 2.84)	0.25 (0.03, 2.27)
------------------	------------------	------------------	----------------------	----------------------

*:年間イベント発現率=(イベント発生患者の例数/患者・年)・100

また、日本人集団における血管死の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ1/107例(0.69%)、1/111例(0.67%)及び4/108例(2.65%)であった。

なお、日本人集団における本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ8/107例(5.53%)、5/111例(3.33%)及び5/108例(3.31%)であった。

2.国内第II相試験成績

非弁膜症性心房細動患者166例を対象とした国内第II相試験において、血栓塞栓症イベントはワルファリン投与群で1例(1.6%)に虚血性脳卒中が発現したが、本剤1回110mg 1日2回、150mg 1日2回投与群ではみられなかった²¹⁾。

血栓塞栓症イベント発現例数(投与期間84日(中央値))

イベント発現例数/投与例数(発現率)		
本剤110 mg 1日2回	本剤150 mg 1日2回	ワルファリン
0/46 (0%)	0/58 (0%)	1/62 (1.6%)

なお、本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ0/46例(0%)、1/58例(1.7%)及び2/62例(3.2%)であった。

【薬効薬理】

1.凝固時間に対する作用

活性代謝物であるダビガトランはヒトの血漿を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、エカリン凝固時間(ECT)及びプロトロンビン時間(PT)を濃度依存的に延長させた。それぞれのパラメータを2倍に延長させるのに必要なダビガトランの濃度(ED₂₀₀)はそれぞれ0.23、0.18及び0.83 μMであった²²⁾。ラット、ウサギ及びアカゲザルの血漿を用いても、同様に抗凝固作用を示した²²⁾。また、*ex vivo*においても、ダビガトランはラット²³⁾、アカゲザル²⁴⁾及びウサギ²⁵⁾において、用量依存的な抗凝固作用(aPTTの延長作用)を示した。

2.静脈血栓症モデルに対する作用

ダビガトランの静脈内投与と本薬の経口投与による抗血栓作用をラット及びウサギの静脈血栓症モデルを用いて検討した。静脈内投与によるダビガトランの血栓形成阻害のED₅₀(50%有効用量)は、ラット及びウサギでそれぞれ0.033 mg/kg²³⁾、0.066 mg/kg²⁵⁾であった。また、完全に血栓を阻害するダビガトランの用量はラット及びウサギでそれぞれ0.1 mg/kg、0.5 mg/kgであった。ラットに本薬5~30 mg/kgを経口投与したところ、5 mg/kgでは投与30分後に約80%の血栓形成阻害がみられ、20 mg/kg以上の用量では完全な血栓形成阻害がみられた²⁶⁾。ウサギにおいても同様の血栓形成阻害作用がみられた²⁷⁾。

3.止血に及ぼす影響

ラット尾部に切開を行い出血させ、出血が止まるまでの時間に及ぼす作用を検討した。ダビガトランは静脈内投

与により、用量依存的に出血時間を延長し、有意に出血時間の延長を生じた最小用量は0.5 mg/kgであった²⁸⁾。ラットの静脈血栓症モデルにおいて静脈内投与により、完全に血栓を阻害する用量 (0.1 mg/kg) と比較すると、5倍の安全域があることが示された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (JAN)

Dabigatran Etxilate Methanesulfonate (JAN)

dabigatran etexilate (INN)

化学名：Ethyl 3-({[2-({[4-

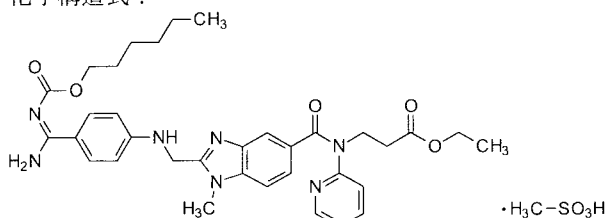
(amino){[(hexyloxy)carbonyl]imino}methyl)phenyl]

amino)methyl)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-

yl]carbonyl}(pyridin-2-yl)amino)propanoate

monomethanesulfonate

化学構造式：



分子式：C₃₄H₄₁N₇O₅ · CH₄O₃S

分子量：723.84

性状：帯黄白色又は黄色の結晶性の粉末

融点：180±3℃

分配係数：log P=3.8

【包装】

ブラザキサカプセル 75 mg：

112 カプセル (14 カプセル×8) PTP

560 カプセル (14 カプセル×40) PTP

1120 カプセル (14 カプセル×80) PTP

ブラザキサカプセル 110 mg：

112 カプセル (14 カプセル×8) PTP

560 カプセル (14 カプセル×40) PTP

1120 カプセル (14 カプセル×80) PTP

【主要文献】

- 1) Tomimori H. et al：社内資料 日本人及び白人健康成人の薬物動態解析
- 2) Rathgen K. et al：社内資料 薬物動態に対する食事の影響
- 3) Dickson J. et al：社内資料 代謝及び薬物動態の検討
- 4) Rathgen K. et al：社内資料 外国人腎障害患者の薬物動態解析
- 5) Dansirikul C. et al：社内資料 心房細動及び整形外科手術施行患者の母集団薬物動態解析
- 6) Rathgen K. et al：社内資料 外国人肝障害患者の薬物動態解析
- 7) Haertter S.：社内資料 健康被験者における薬物動態の併合解析
- 8) Ludwig-Schwellinger E. et al：社内資料 In vitro における代謝酵素の検討

- 9) Ebner T. et al：社内資料 In vitro における代謝酵素の検討
- 10) Zhang G.：社内資料 In vitro における代謝酵素の検討
- 11) Stangier J. et al：社内資料 アトルバスタチンとの相互作用
- 12) Stangier J. et al：社内資料 ジクロフェナクナトリウムとの相互作用
- 13) Stangier J. et al：社内資料 ジゴキシンとの相互作用
- 14) Stangier J. et al：社内資料 アミオダロンとの相互作用
- 15) Rathgen K. et al：社内資料 ベラパミルとの相互作用
- 16) Troost J. et al：社内資料 ケトコナゾールとの相互作用
- 17) Lionetti D. et al：社内資料 キニジンとの相互作用
- 18) Koenen-Bergmann M. et al：社内資料 リファンピシンとの相互作用
- 19) Brand T. et al：社内資料 クラリスロマイシンとの相互作用
- 20) Reilly P. et al：社内資料 日本人を含む心房細動患者第Ⅲ相試験
- 21) Tomimori H. et al：社内資料 日本人心房細動患者第Ⅱ相試験
- 22) Stassen J.M.：社内資料 抗凝固作用に関する薬理的検討
- 23) Wiene W.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 24) Stassen J.M.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 25) Wiene W.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 26) Wiene W.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 27) Wiene W.：社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 28) Wiene W.：社内資料 出血に対する作用の薬理的検討

【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。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号ThinkPark Tower
フリーダイヤル：0120-189-779
<受付時間>9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第76号 (平成22年3月5日付) に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていません。

製造販売

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丁目1番1号

(報道発表用)

1	販 売 名	ノルレボ錠 0.75mg
2	一 般 名	レボノルゲストレル
3	申 請 者 名	株式会社そーせい
4	成 分 ・ 分 量	1錠中 レボノルゲストレル 0.75mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	性交後72時間以内にレボノルゲストレル 1.5mgを1回経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	緊急避妊
7	備 考	取扱い区分：新効能・新用量医薬品 本剤は、性交後に服用する緊急避妊薬である。 別紙：添付文書（案）

処方せん医薬品^注

緊急避妊剤 ノルレボ錠 0.75mg

NorLevo® 0.75mg

レボノルゲストレル錠

承認番号	
薬価収載	未収載
販売開始	XXXX年XX月
国際誕生	1999年4月

貯法：遮光、室温保存
使用期限：外箱等に表示

注）注意し医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】 (次の患者又は女性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女性
2. 重篤な肝障害のある患者
〔代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。〕
3. 妊婦 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照)

サイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)、ヤント・ジョーンズ・ワート：含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与時はサイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
---	--	-------------------------------------

【組成・性状】

販売名	ノルレボ錠 0.75mg		
成分・含量	1錠中 ノルゲストレル 0.75mg		
添加物	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸ヘクセシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ホビドン		
剤形	白色錠		
外形	表	側面	裏
識別コード	直径約 6mm	厚さ約 2.6mm	重量約 70mg
	NL		

【効能・効果】

緊急避妊

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤投与により完全に妊娠を阻止することはできない (臨床成績の項参照)。
2. 本剤は、避妊措置に失敗した又は避妊措置を講じなかった性交後に緊急的に用いるものであり、通常の経口避妊薬のように計画的に妊娠を回避するものではない (重要な基本的注意の項参照)。

【用法・用量】

性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を投与する際には、できる限り速やかに服用するよう指導すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者又は女性には慎重に投与すること)
 - (1) 肝障害のある患者 (禁忌の項参照)
 - (2) 心疾患・腎疾患又はその既往歴のある患者
〔ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は性交後に妊娠を回避するためのものであり、計画的に避妊する場合は、可能な限り避妊効果の高い経口避妊薬などを用いて避妊すること。
 - (2) 本剤投与後も妊娠する可能性があるため、適切な避妊手段を指導すること。
 - (3) 本剤の投与に際しては、内診、免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを十分に確認すること。また、問診等により、肝機能異常、心疾患、腎疾患及びその既往歴の有無を確認すること。
 - (4) 本剤投与後には、不正性器出血や妊娠初期の出血を月経と区別できない場合もあることから、月経周期を考慮し適切な時期に再来院等指導を行うこと。
 - (5) 重度の消化管障害又は消化管の吸収不良症候群がある場合、本剤の有効性が期待できないおそれがある。
3. 相互作用

【併用注意】 (併用し注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	妊婦・産婦母子
抗真菌薬 フルコナゾール、フル ニトリン、プリミドン、 カルバマゼピン	本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤中の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
III 感受性治療薬 リトナビル		
リファンピリン		
リファンピリン		
グリセオフルビン		

4. 副作用

(1) 国内臨床試験¹⁾

国内第III相臨床試験において、総症例 65 例中 47 例 (72.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、消退出血 30 例 (46.2%)、不正子宮出血 9 例 (13.8%)、頭痛 8 例 (12.3%)、悪心 6 例 (9.2%)、倦怠感 5 例 (7.7%)、傾眠 4 例 (6.2%) 等であった (承認時)。

(2) 海外臨床試験²⁾

他のレボノルゲストレル製剤を用いて実施された海外臨床試験 (1359 例) における主な副作用は、不正子宮出血 126 例 (31%)、悪心 189 例 (14%)、疲労感 184 例 (14%)、下腹部痛 183 例 (14%)、頭痛 142 例 (10%)、浮動性めまい 132 例 (10%)、乳房圧痛 113 例 (8%)、月経遅延 62 例 (5%) であった (承認時)。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、傾眠	浮動性めまい、体位性めまい、不安	
生殖器	消退出血、不正子宮出血	月経過多	月経遅延
消化器	悪心	下腹部痛、下痢、腹痛	嘔吐
血液		貧血	
その他	倦怠感	異常感、口乾、熱感、疲労、本剤性浮腫	乳房圧痛

発現頻度は国内臨床試験の結果に基づく。なお、海外においてのみ認められている副作用は頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦には投与しないこと。
〔妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。〕
- (2) 本剤の成分は乳汁中に移行するので、本剤の投与後 24 時間は授乳を避けるよう指導すること。

6. 過量投与

悪心、嘔吐又は消退出血が起こる可能性がある。

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、更には穿孔を起して縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

【薬物動態】

(1) 血中濃度³⁾

日本人健康成人女性 8 例に本剤 2 錠を単回投与した場合の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは下図及び下表に示す。

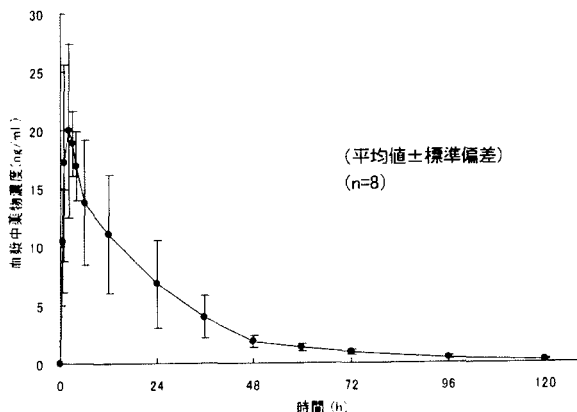


図 ノルゲストレルの血漿中濃度

薬物動態パラメータ

(n=8:平均値±標準偏差)

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂₀ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
23.87±8.01	2.88±2.03	435.66±115.44	24.72±3.49

C_{max}: 最高血漿中濃度, t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間,
AUC₀₋₁₂₀: 0~120 時間の血漿中濃度曲線下面積, t_{1/2}: 消失半減期

(2) 代謝・排泄⁴⁾

レボノルゲストレルの代謝物はグルクロン酸及び硫酸抱合体として尿中及び糞中に排泄される。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾

国内の第Ⅲ相臨床試験において、性交後 72 時間以内に本剤 1.5mg を 1 回投与した結果、解析対象例 63 例のうち、妊娠例は 1 例で、妊娠阻止率^{*}は 81.0%であった。

*: 妊娠阻止率: 月経周期日ごとの妊娠確率⁹⁾から求めた妊娠予定数を用いて算出した値

2. 海外臨床試験²⁾

海外臨床試験において、性交後 72 時間以内に他のレボノルゲストレル製剤 1.5mg を 1 回投与した際の妊娠率及び妊娠阻止率は以下のように報告されている。

投与日	妊娠率 (妊娠例数/評価症例数)	妊娠阻止率
性交後 1-3 日 (0~72 時間)	1.34% (16/1198)	84%

【薬効薬理】^{6), 7)}

本剤の子宮内膜に及ぼす作用、脱落胎形成に及ぼす作用、受精卵着床に及ぼす作用、子宮頸機能に及ぼす作用及び排卵・受精に及ぼす作用に関する各種非臨床試験を行った結果、本剤は主として排卵抑制作用により避妊効果を示すことが示唆され、その他に受精阻害作用及び受精卵着床阻害作用も関与する可能性が考えられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

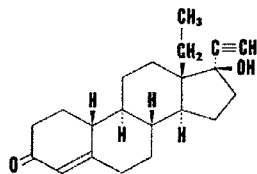
一般名: レボノルゲストレル

levonorgestrel [JAN]

化学名: 18 α -Homo-19-nor-17 β -hydroxy-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式: C₂₁H₂₈O₂

化学構造式:



分子量: 312.45

融点: 232~239°C (ただし、融点の範囲は 4°C 以内)

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 外箱に入れ直射日光を避けて保管すること。
2. 外箱を開封後、できるだけ速やかに使用すること。

【包装】

ノルレボ錠 0.75mg: 2 錠 (2 錠×1)

【主要文献】

- 1) 野島茂生他 (株式会社そーせい): レボノルゲストレルの第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料: 075-02-ES1)
- 2) Herten H, et al. Lancet 2002; 360:1803-1810.
- 3) 辰野正浩他 (株式会社そーせい): レボノルゲストレルの薬物動態 (社内資料: 075-01-P1)
- 4) Martindale. The Extra Pharmacopeia. 36th edition 2009; 2121-2122
- 5) Wilcox A. J, et al. New Engl. J. Med. 1995; 333: 1517-1521
- 6) Van der Vies J, De Visser J. Endocrinological studies with desogestrel. Arzneimittelforschung 1983; 33(I): 231-236.
- 7) Oettel M, Komor A, Goncharov NP, Kurischko A, Strecke J, Schubert K. STS 557 as an interceptive in rodents and baboons. Contraception 1980; 215: 537-549.

【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 ぐすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号
TEL 0120-848-339 03-5484-8339
FAX 03-5484-8353

製造販売元
株式会社そーせい
東京都千代田区麹町 2-4

発売元
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

提携
LABORATOIRE HRA PHARMA

(報道発表用)

1	販売名	ロミプレート皮下注 250 μ g 調製用
2	一般名	ロミプロスチム (遺伝子組換え)
3	申請社名	協和発酵キリン株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にロミプロスチム (遺伝子組換え) として 375 μ g 含有する。 ただし、本剤の調製方法に基づき、1 バイアルあたり 0.72 mL の注射用水に溶解した溶液 0.5mL 中に含まれるロミプロスチム (遺伝子組換え) は 250 μ g である。
5	用法・用量	通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 1 μ g/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 μ g/kg とする。
6	効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病
7	備考	取扱区分：医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 本剤はトロンボポエチン受容体作動薬である。 添付文書 (案) を別紙として添付する。

貯 法: 遮光下、2～8℃に保存
 使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

873999

血小板造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬

処方せん医薬品*

ロミプレート®皮下注 250µg 調製用

Romiplate® for s.c. injection
 ロミプロスチム(遺伝子組換え)製剤

承認番号	00000XXX00000
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008年7月

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ロミプレート皮下注 250µg 調製用	
成分・分量 (1バイアル中)	ロミプロスチム(遺伝子組換え) 375µg ^(注) ただし、本剤の調製方法に基づき、1バイアルあたり 0.72 mL の注射用水に溶解した溶液 0.5mL 中に含まれるロミプロスチム(遺伝子組換え)は 250µg である。	
添加物 (1バイアル中)	D-マンニトール	30mg
	精製白糖	15mg
	L-ヒスチジン	1.2mg
	ポリソルベート 20	0.03mg
	希塩酸	適量
色・性状	白色の塊(凍結乾燥製剤)	
pH	5.0	
浸透圧	約 1(500µg/mL)	

注) 本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから 250µg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

【効能又は効果】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
- 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

【用法及び用量】

通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量 1µg/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10µg/kg とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

血小板数	調節方法
50,000/µL 未満	1µg/kg 増量する。
50,000/µL ~ 200,000/µL	出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適

	宜減量も考慮する。
200,000/µL ~ 400,000/µL	1µg/kg 減量する。
400,000/µL 超	休業する。休業後、血小板数が 200,000/µL まで減少した場合には原則として休業前の投与量より 1µg/kg 減量し、投与を再開する。

- 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも 4 週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000/µL 以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。
- 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
- 最高投与量として週 1 回 10µg/kg を 4 週間連続投与しても、临床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 1バイアルあたり 0.72 mL の注射用水を加え溶解すると、濃度が 500 µg/mL となり、溶液 0.5mL がロミプロスチムの投与量 250µg に相当する。本剤は投与液量が少ないため、0.01mL 目盛り注射器等を用いて投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

【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)
 - 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者[血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある](「重要な基本的注意」の項参照)
 - 腎機能障害又は肝機能障害のある患者[使用経験が少ない]
- 重要な基本的注意
 - 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
 - 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後 4 週間程度は頻回(全血算(赤血球、白血球及び血小板)の検査を実施すること(「重大な副作用」の項参照)。
 - 特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
 - 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の

形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止し、線維化状態の確認のため骨髓生検・特殊染色等の実施を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。

- (5) 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること(「重大な副作用」の項参照)。観察を十分に行い、血小板数が治療の日標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮する等注意すること。
- (6) 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髓線維症等の可能性)の究明に努めること。
- (7) トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

3. 副作用

○国内臨床試験成績

国内の臨床試験において、安全性評価対象 46 例中 29 例(63.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛 17 例(37.0%)、倦怠感 6 例(13.0%)、背部痛 5 例(10.9%)、関節痛 4 例(8.7%)、回転性めまい 3 例(6.5%)、悪心 3 例(6.5%)、疲労 3 例(6.5%)、筋骨格硬直 2 例(4.3%)、四肢痛 2 例(4.3%)等であった。

○海外臨床試験成績

海外の臨床試験において、安全性評価対象 607 例中 296 例(48.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛 95 例(15.7%)、疲労 48 例(7.9%)、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)37 例(6.1%)、関節痛 37 例(6.1%)、筋肉痛 27 例(4.4%)、悪心 25 例(4.1%)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)16 例(2.6%)、そう痒症 16 例(2.6%)、発疹 16 例(2.6%)、四肢痛 15 例(2.5%)、浮動性めまい 15 例(2.5%)、錯感覚 14 例(2.3%)、発熱 13 例(2.1%)、筋痙攣 13 例(2.1%)、下痢 12 例(2.0%)、疼痛 12 例(2.0%)、腹痛 11 例(1.8%)、食欲不振 11 例(1.8%)、筋骨格痛 11 例(1.8%)、骨髓レチクリン増生 11 例(1.8%)、感冒様症状 10 例(1.6%)、不眠症 10 例(1.6%)等であった。 [申請時]

(1) 重大な副作用

- 1) 血栓症・血栓塞栓症** 肺塞栓症(0.8%)、深部静脈血栓症(0.8%)、心筋梗塞(0.6%)、血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血小板数を測定すること。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) 骨髓レチクリン増生(1.7%)** 骨髓レチクリン増生が認められることがあり、骨髓線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髓生検・特殊染色等の実施を考慮すること。
- 3) 出血(頻度不明)** 本剤の投与中止後に出血を生じることがあるので、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

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

<国内外の臨床試験で認められた副作用>

	副作用頻度(%)		
	10%以上	1~10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		血小板血症、血小板減少症	貧血
精神障害		不眠症	うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚(ビリビリ感等)	感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー
血管障害			ほてり、潮紅、高血圧
呼吸器、胸部および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	嘔吐、腹部不快感、上腹部痛、消化不良、便秘
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	脱毛症、斑状出血、点状出血、そう痒性皮膚疹、多汗症
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節痛、筋肉痛、筋痙攣、背部痛、筋骨格痛	骨痛、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直
全身障害および投与局所様態		疲労、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)、発熱、疼痛、倦怠感、感冒様症状、無力症、悪寒	胸痛
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、動悸、インフルエンザ、血小板数増加、体重減少、臍出血

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高いことから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。

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[動物実験(ラット)で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験(マウス)で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている]。
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること[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(18歳未満)に対する安全性又は有効性は確立していない[国内における使用経験がない]。

7. 過量投与

本剤は、過量投与により、血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。過量