

平成20年12月19日
薬事・食品衛生審議会
薬事分科会

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔一般配布用資料〕

- 1 医薬品ゾレア皮下注用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 2 医薬品リカルボン錠1mg及びボノテオ錠1mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 3 医薬品レミッチカプセル2.5 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 4 医薬品トレリーフ錠25mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 5 医薬品ボトックスビスタ注用50単位の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 6 医薬品ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 7 医薬品アドエア250ディスクスの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 8 医薬品コーディオ配合錠MD及び同配合錠EXの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 9 医薬品アドエア100ディスクスの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定、及び医薬品アドエア50エア-120吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 10 医薬品エカード配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 11 医薬品ジスロマックSR成人用ドライシロップ2gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 12 医薬品タシグナカプセル200mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 13 医薬品スプリセル錠20mg及び同錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

- 14 医薬品シーエルセントリ錠150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 15 医薬品インテレンス錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 16 医療用医薬品の承認条件の解除について(プロトピック軟膏0.03%小児用)
- 17 生物学的製剤基準の一部改正について
- 18 希少疾病用医薬品の指定について(医薬品第一部会品目)(医薬品第二部会品目)(医療機器・体外診断薬部会品目)
- 19 医薬品メンソレータムフレディCCクリーム、メンソレータムフレディカンジダキュアクリーム、カンジダキュアMFクリームの製造販売承認の可否について
- 20 医薬品フェアネスクリーム、リフィーリンクリーム、メディトリートクリームの製造販売承認の可否について
- 21 医薬部外品イゴラ ロイヤル Pの製造販売承認の可否について
- 22 化粧品基準の一部改正について

(新聞発表用)

1	販売名	ゾレア皮下注用																																																																																																																																																
2	一般名	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																																																																																																																																
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社																																																																																																																																																
4	成分・分量	1 バイアル中、オマリズマブ（遺伝子組換え） 202.5 mg を含有																																																																																																																																																
5	用法・用量	<p>通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～375 mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。</p> <p>4週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="8">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>>30～40</th> <th>>40～50</th> <th>>50～60</th> <th>>60～70</th> <th>>70～80</th> <th>>80～90</th> <th>>90～125</th> <th>>125～150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30～100</td> <td>75 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>>100～200</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>>200～300</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="5"></td> </tr> <tr> <td>>300～400</td> <td>300 mg</td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>>400～500</td> <td colspan="8" rowspan="3">4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること</td> </tr> <tr> <td>>500～600</td> </tr> <tr> <td>>600～700</td> </tr> </tbody> </table> <p>2週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="8">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>>30～40</th> <th>>40～50</th> <th>>50～60</th> <th>>60～70</th> <th>>70～80</th> <th>>80～90</th> <th>>90～125</th> <th>>125～150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30～100</td> <td colspan="8">2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること</td> </tr> <tr> <td>>100～200</td> <td colspan="6"></td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>>200～300</td> <td colspan="3"></td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> </tr> <tr> <td>>300～400</td> <td colspan="2">225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>>400～500</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>>500～600</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="4">投与不可</td> </tr> <tr> <td>>600～700</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="5"></td> </tr> </tbody> </table> <p>投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008 mg/kg/[IU/mL]以上（2週間間隔皮下投与時）又は0.016 mg/kg/[IU/mL]以上（4週間間隔皮下投与時）となるよう投与量が設定されている。</p>	投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)								>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150	≥30～100	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	>100～200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg			>200～300	225 mg	300 mg	300 mg						>300～400	300 mg								>400～500	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること								>500～600	>600～700	投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)								>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150	≥30～100	2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること								>100～200							225 mg	300 mg	>200～300				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	>300～400	225 mg		225 mg	225 mg	300 mg	300 mg			>400～500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg			>500～600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	投与不可				>600～700	225 mg	300 mg	375 mg					
投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																	
	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150																																																																																																																																										
≥30～100	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																										
>100～200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																												
>200～300	225 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																															
>300～400	300 mg																																																																																																																																																	
>400～500	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること																																																																																																																																																	
>500～600																																																																																																																																																		
>600～700																																																																																																																																																		
投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																	
	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150																																																																																																																																										
≥30～100	2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること																																																																																																																																																	
>100～200							225 mg	300 mg																																																																																																																																										
>200～300				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg																																																																																																																																										
>300～400	225 mg		225 mg	225 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																												
>400～500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg																																																																																																																																												
>500～600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	投与不可																																																																																																																																													
>600～700	225 mg	300 mg	375 mg																																																																																																																																															
6	効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）																																																																																																																																																
7	備考	本剤は、抗IgE抗体製剤である。 取扱区分：新有効成分含有医薬品 添付文書(案)は別紙として添付																																																																																																																																																

添付文書(案)

〔 年 月作成 (新様式第1版) 〕

日本標準商品分類番号 87229

貯法:

凍結を避け、2～8℃に保存
使用期限:
包装に表示の使用期限内に
使用すること

気管支喘息治療剤

(ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤)
生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

承認番号	000000000000
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	2002年6月

ゾレア®皮下注用

Xolair® for S.C. Injection

オマリズマブ(遺伝子組換え)注射用凍結乾燥製剤

NOVARTIS

【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

(赤枠)

【組成・性状】

ゾレア®皮下注用は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

有効成分	オマリズマブ(遺伝子組換え)	1バイアル中の含有量	202.5mg
		本剤の調製方法に基づき、日局注射用水(遺伝子組換え)1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量(注)	150mg
添加物		白糖	145.5mg
		L-ヒスチジン塩酸塩	2.8mg
		L-ヒスチジン	1.8mg
		ポリソルベート20	0.5mg
性状		白色の塊で、溶解後は、無色から微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液。	
pH		5.8～6.5(溶解後)	
浸透圧		273～455mmol/kg(溶解後)	

本剤の有効成分であるオマリズマブ(遺伝子組換え)はヒト化ウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ(遺伝子組換え)の製造工程において、ブタペプトン(胃)、遺伝子組換えインスリン(アナログ)及びヒトインスリン(遺伝子組換え)を使用している。なお、遺伝子組換えインスリン(アナログ)及びヒトインスリン(遺伝子組換え)の製造工程においては、ウシペプトン(骨)を使用している。

注)本剤溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

【効能又は効果】

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。

症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

- 喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下(FEV_{1.0}が予測正常値に対し80%未満)
- 毎日喘息症状が観察される
- 週1回以上夜間症状が観察される

【用法及び用量】

通常、成人にはオマリズマブ(遺伝子組換え)として1回75～375mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表(1回投与量)

投与前の血清中総IgE濃度(IU/mL)	体重(kg)							
	>30～	>40～	>50～	>60～	>70～	>80～	>90～	>125～
≥30～100	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg	80 mg	90 mg	125 mg	150 mg
>100～200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg		
>200～300	225 mg	300 mg	300 mg					
>300～400	300 mg							
>400～500	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること							
>500～600								
>600～700								

2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度(IU/mL)	体重(kg)							
	>30～	>40～	>50～	>60～	>70～	>80～	>90～	>125～
≥30～100	40	50	60	70	80	90	125	150
>100～200	2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること							
>200～300								
>300～400	225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	300 mg		
>400～500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg		
>500～600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg				
>600～700	225 mg	300 mg	375 mg					

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008mg/kg/[IU/mL]以上(2週間間隔皮下投与時)又は0.016mg/kg/[IU/mL]以上(4週間間隔皮下投与時)となるよう投与量が設定されている。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1バイアルあたり1.4mLの日局注射用水で溶解する。溶液1.2mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)150mgに相当する。(「適用上の注意」の項参照)
- 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。
- 本剤投与中に体重が変化した場合には、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。ただし、本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。(「臨床検査値に及ぼす影響」の項参照)
- 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- (2) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシー様症状が発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与を中止し直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシー様症状は本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシー様症状が発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。（「重大な副作用」及び「その他の注意」(1)の項参照）
- (3) 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分に説明しておく必要がある。
- (4) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合には気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- (5) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- (6) 本剤投与中の喘息患者において、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。
- (7) 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。
- (8) 用法及び用量どおり16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けまいよう注意すること。
- (9) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。
- (10) 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。
- (11) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階（セルバンク作製時）で、遺伝子組換えインスリン（アナログ）及びヒトインスリン（遺伝子組換え）を使用している。これらの遺伝子組換えインスリン（アナログ）及びヒトインスリン（遺伝子組換え）のマスターセルバンク及びワーキングセルバンクにおいて、米国産及びカナダ産のウシ骨由来ペプトンを培地成分として使用している。いずれも最終製品の成分としては含まれていない。本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

2. 副作用

国内で気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験284例中134例（47.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑53例（18.7%）、注射部位そう痒感26例（9.2%）、注射部位腫脹24例（8.5%）、注射部位疼痛20例（7.0%）、注射部位熱感14例（4.9%）、注射部位硬結13例（4.6%）、注射部位出血12例（4.2%）、蕁麻疹、けん怠感各5例（1.8%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、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、直ちに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明 (注1)	5%以上 (注2)	1%～5% 未満 (注2)	1%未満 (注2)
血液	—	—	—	血小板数減少
神経系障害	錯感覚、失神	—	頭痛	傾眠、めまい
血管障害	起立性低血圧	—	—	潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽頭炎、咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫	—	—	—
胃腸障害	下痢	—	—	消化不良、悪心
過敏症	血管浮腫	—	蕁麻疹、そう痒症、発疹	—
皮膚	光線過敏、脱毛	—	—	—
筋骨格系	関節痛、筋痛、関節腫脹	—	—	—
全身障害	体重増加、インフルエンザ様疾患	—	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹
注射部位	—	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血	熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感
その他	寄生虫感染	—	—	—

注1) 外国でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。

注2) 国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。

3. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、慎重に投与すること。

4. 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。〔動物試験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕
- (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。〔動物試験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。〕

5. 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）。

6. 臨床検査値に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：
本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。
- (2) 調製前の準備：
投与量が150mgを超える場合は複数のバイアルを使用する（「(4)投与時 投与容量一覧表」参照）。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18ゲージ、25ゲージ）を用意すること。
- (3) 調製方法：
1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

2) 溶解方法

- ① 18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水1.4mLを採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。
 - ② 次のいで約5分毎に5～10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。
 - ③ 溶解には約15～20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。
- 3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与方法：

- 1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 2) 本剤1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)150mgに相当する。下記投与容量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与容量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。
- 3) 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5～10秒を要する場合がある。
- 4) 1回につき1.2mL(150mg)を超えて投与する場合には、1箇所当たり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

投与容量一覧表

オマリズマブ(遺伝子組換え)投与量	必要バイアル数	総投与容量
75mg	1本	0.6mL
150mg	1本	1.2mL
225mg	2本	1.8mL
300mg	2本	2.4mL
375mg	3本	3.0mL

8. その他の注意

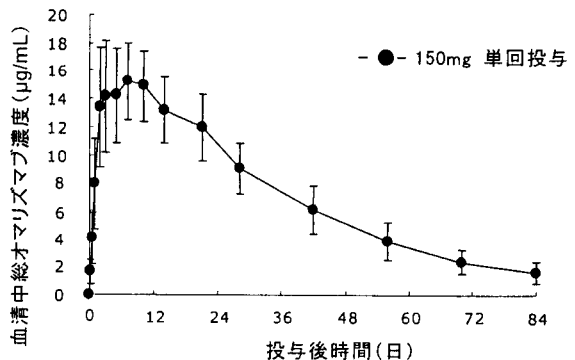
- (1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、海外臨床試験において報告されており発現頻度は0.1% (7例/5,367例)であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち約30%は本剤投与2時間以降に発現していた。
- (2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内臨床試験において本剤群0.2% (1例/589例)、対照群0.3% (1例/393例)、海外臨床試験において本剤群0.5% (25例/4,645例)、対照群0.2% (6例/2,694例)であった。これらの合計は、本剤群0.5% (26例/5,234例)、プラセボ群0.2% (7例/3,087例)と本剤群で高かったが、統計学的に有意差はなかった。なお、本剤に長期間暴露した場合の影響及び悪性腫瘍のリスクが高い患者(例：高齢者、喫煙者)に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。
- (3) 本剤の臨床試験は、国内で48週間まで、海外では4年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (4) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15 mg/kg/週以上(幼若動物)及び30 mg/kg/週以上(成熟動物)の群で、チンパンジーでは250 mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。
- (5) 海外臨床試験において、本剤のエアロゾル製剤(未承認)を吸入した場合に、抗オマリズマブ抗体が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度¹⁾

日本人健康成人男子19名(血清中総IgE濃度：32～96 IU/L、体

重：50.5～69.8 kg)に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。



血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度推移
(平均値±標準偏差)

血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)の薬物動態
パラメータ(n=19)

投与量 (mg)	t _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (日)	AUC _{0-inf} (日・µg/mL)	V _z /F (L)	CL/F (mL/日)
150	7 [2~14]	16.7 ±2.7	21.0 ±3.5	642 ±134	7.25 ±1.33	242 ±45.4

t_{max}は中央値[範囲]、その他は平均値±標準偏差

【臨床成績】

1. 国内臨床試験²⁾

中等症から重症のアレルギー性喘息患者(高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群(151例)323 L/min、プラセボ群(164例)328 L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45 L/min、プラセボ群で2.25 L/min、群間差[95%信頼区間]は13.19L/min [5.93、20.46]と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった(p<0.001、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)。高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある(毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、%FEV_{1,0}が予測値の80%未満のいずれかを満たす)という条件に合致する部分集団(効能・効果に合致する部分集団)においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群(70例)308 L/min、プラセボ群(91例)301 L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92 L/min、プラセボ群で3.15 L/min、群間差[95%信頼区間]は10.77L/min [1.49、20.04]と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く(p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)、試験全体での結果とほぼ同様であった。

2. 海外臨床試験³⁾

重症持続型アレルギー性喘息患者(高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β₂刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治療投与期間(28週間)あたりの喘息増悪(全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化)の頻度は、本剤群(209例)0.68回、プラセボ群(210例)0.91回、群間比[95%信頼区間]は0.738 [0.552、0.998]と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった(p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたボアソン回帰分析)。

【薬効薬理】

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体 (FcεRI) の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞などの炎症細胞の活性化を抑制する。

1. IgEに対する阻害作用^{2,4)}

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない。

2. ヒスタミン遊離に対する効果⁴⁾

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された。

3. 気道収縮に対する効果⁵⁾

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された。

4. 気道過敏性に対する効果⁶⁾

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オマリズマブ(遺伝子組換え)

Omalizumab(Genetical Recombination)

分子量：約149,000

本質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖(C₁₀₄H₁₆₉N₂₇O₃₅S₆；分子量：23,895.03)と重鎖(C₂₂₀H₃₃₉N₅₈O₆₇S₁₅；分子量：49,372.00)をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

【包装】

ゾレア皮下注用 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料:薬物動態試験
- 2) 社内資料:国内臨床試験
- 3) Humbert, M. et al.: Allergy 60, 309, 2005
- 4) 社内資料:薬理試験
- 5) Fahy, J. V. et al.: Am. J. Resp. Crit. Care Med. 155, 1828, 1997
- 6) Boulet, L. P. et al.: Am. J. Resp. Crit. Care Med. 155, 1835, 1997

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30



「輸入品」
製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

1	販 売 名	リカルボン錠 1mg(小野薬品工業) ボノテオ錠 1mg(アステラス製薬)
2	一 般 名	ミドロン酸水和物
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社 アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中ミドロン酸水和物として1mg含有
5	用 法 ・ 用 量	通常,成人にはミドロン酸水和物として1mgを1日1回,起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する. なお,服用後少なくとも30分は横にならず,飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること.
6	効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
7	備 考	取扱い区分:1-(1) 新有効成分含有医薬品 添付文書(案)を別紙として添付. 本剤はビスホスホネート系薬剤である.

200〇年〇月初版作成

日本標準商品分類番号873999

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品¹⁾

骨粗鬆症治療剤
リカルボン錠 1mg
《RECALBON[®]》
ミノドロン酸水和物錠

承認番号	〇〇〇〇〇〇
薬価収載	200〇年〇月
販売開始	200〇年〇月
国際誕生	200〇年〇月

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示(3年)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕
- (2) 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
- (3) 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 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	リカルボン錠1mg
成分・含量(1錠中)	ミノドロン酸水和物・1mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、タルク、酸化チタン
剤形	フィルムコーティング錠

外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	色調	識別コード
表面	裏面	側面					
			約6.6	約3.0	約0.10	白色	D00 621

【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) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として1mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1) 本剤は水(又はぬるま湯)で服用すること。水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- (2) 食道及び胃所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。
 - 1) 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
 - 2) 十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
 - 3) 就寝時又は起床前に服用しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 重篤な腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。
- (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (3) 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)
- (4) ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例のほとんどが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、また、静脈内投与された癌患者がほとんどであったが、経口投与された骨粗鬆症患者等においても報告されている。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

注) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること。

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
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品 のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等) 含有製剤 ミネラル入りビタ ミン剤、制酸剤等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与える恐れがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

4. 副作用

承認時までの調査における1,108例中206例(18.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは胃・腹部不快感35例(3.2%)、腹痛27例(2.4%)、血中カルシウム減少22例(2.0%)及び胃炎15例(1.4%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

上部消化管障害

十二指腸潰瘍(0.3%)、胃潰瘍(0.1%)等の上部消化管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

1) 低カルシウム血症

他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害・黄疸

他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害・黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎

他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次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投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	1%未満
過敏症		発疹、瘙痒、アレルギー性皮膚炎
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇
腎臓		BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK(CPK)上昇

	1~5%未満	1%未満
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい
その他		胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少

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投与しないこと。〔他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。〕
- ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、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。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

(1) 症状

低カルシウム血症、上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等)が発現する可能性がある。

(2) 処置

吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

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。)

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康高齢男女各10例(65~79歳)及び非高齢男女各10例(20~31歳)にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、高齢・非高齢者とも性差は認められなかった。また、高齢者のC_{max}、AUC及び投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢者に比べて2.1倍、2.4倍及び2.0倍高く、加齢により本剤の吸収率は上昇することが示唆された。)

対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	尿中排泄率 (%)
非高齢男子	0.3134 ±0.2176	1.4 ±0.6	1.325 ±0.845	8.2 ±3.4	0.40 ±0.18
非高齢女子	0.2564 ±0.1186	1.2 ±0.6	1.074 ±0.379	11.5 ±2.8	0.28 ±0.09
高齢男子	0.5555 ±0.2516	1.3 ±0.5	2.814 ±1.196	9.7 ±1.3	0.74 ±0.37
高齢女子	0.6512 ±0.4425	1.2 ±0.7	3.051 ±2.285	9.9 ±1.9	0.75 ±0.56

平均値±標準偏差

(2) 反復投与

健康成人男子10例にミノドロン酸水和物2 mgを1日1回7日間反復投与したときの血漿中未変化体濃度は遅くとも投与7日目に定常状態に到達していると推察された。反復投与7日目のCmax及びAUCは投与初日と比較してそれぞれ1.1倍及び1.3倍であった。²⁾

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

(3) 食事の影響

健康成人男子29例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後1.2時間で最高に達し、その濃度は0.39ng/mLで、消失半減期は9.7時間であった。また、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.5倍、AUCは約0.3倍に低下した。³⁾

投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	1.2 ±0.7	0.3895 ±0.1767	1.549 ±0.682	9.7 ±3.5
食前30分	0.8 ±0.3	0.1913 ±0.1092	0.504 ±0.310	6.6 ±5.1

平均値±標準偏差

また、健康成人男子12例にミノドロン酸水和物4mgを空腹時、食前1時間又は食後3時間に単回経口投与した時、AUCは空腹時投与に比べ、食前1時間投与で約0.3倍、食後3時間投与で約0.1倍に低下した。⁴⁾

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

2. 代謝

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸マイクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった (*in vitro*)。⁵⁾

また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4) に対してほとんど阻害活性を示さなかった (*in vitro*)。⁶⁾

3. 排泄

健康高齢・非高齢男女各10例にミノドロン酸水和物1 mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢男子で0.40%、非高齢女子で0.28%、高齢男子で0.74%、高齢女子で0.75%であった。¹⁾

4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロン酸水和物添加濃度5~500ng/mLにおいて61.2%~61.9%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった (*in vitro*、超遠心法)。⁵⁾

【臨床成績】

1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした48週間の第Ⅲ相二重盲検試験 (骨密度試験) において、本剤群 (122例) の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は106.0% (最終評価時^{*1)}) であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。大腿骨近位部total骨密度の変化は103.6% (最終評価時^{*1)}) であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。また、本剤は骨吸収マーカー (尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド:尿中NTX) を低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された。⁷⁾

投与期間	腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする)
投与12週後	103.3% (121例)
投与24週後	104.6% (121例)
投与36週後	105.5% (120例)
投与48週後	106.0% (119例)
最終評価時 ^{*1)}	106.0% (122例)

*1) 投与48週後又は投与中止時の時点

2. 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験 (骨折試験) において、本剤群及びプラセボ群の椎体骨折発生率 (累積) はそれぞれ10.4%、24.0%であり (相対リスク減少率59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された (Log-rank検定: p<0.0001)。⁸⁾

	本剤群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率 (累積) ^{*2)}	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率 (累積) ^{*3)}	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率 (累積) ^{*2)}	4.7%	16.6%

*2) 新規骨折+既存骨折の増悪

*3) 新規骨折のみ

また、2年間投与による本剤群 (83例) の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は108.3% (最終評価時^{*4)}) で、プラセボに対して有意に大きかった (t検定: p<0.0001)。⁸⁾

さらに1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与による本剤群 (194例) の椎体骨折発生率 (累積) は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率 (累積) は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。3年間投与による本剤群 (56例) の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は110.3% (最終評価時^{*5)}) であった。⁹⁾

*4) 投与104週後又は投与中止時の時点

*5) 投与156週後又は投与中止時の時点

【薬効薬理】

1. 作用機序

以下の結果より、ミノドロン酸水和物は破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することにより、骨代謝回転を低下させると考えられる。

- ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる。¹⁰⁾
- in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する。¹⁰⁾
- ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる。¹⁰⁾

2. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からのI型コラーゲン架橋C-テロペプチド遊離を抑制する (*in vitro*)。¹²⁾

(2) 骨粗鬆症モデル動物における作用

- ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。^{13,14)}
 - カニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド及びデオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制する。また、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関関係が認められる。¹⁵⁾
 - ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。¹⁶⁾
 - ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する。¹⁶⁾
- (3) 骨石灰化に及ぼす影響

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の100倍量まで、石灰化障害は認められていない。¹⁷⁾

また、ラット及びカニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、類骨幅の増大は認められていない。^{14,15)}

(4) 骨折治癒に及ぼす影響

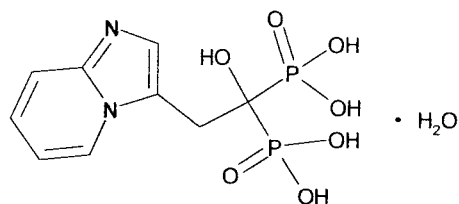
ラット腓骨骨折モデルにおいて、臨床用量の約1.5倍以上の用量で仮骨の吸収を遅延させたが、臨床用量の約15倍の用量まで骨強度の低下は認められていない。¹⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミノドロシ酸水和物 (Minodronic Acid Hydrate)

化学名：[1-Hydroxy-2-(imidazo [1,2- a] pyridin-3-yl) ethylidene] bisphosphonic acid monohydrate

構造式：



分子式：C₉H₁₂N₂O₇P₂·H₂O

分子量：340.16

性状：本品は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約250℃ (分解)

【包装】

リカルボン錠1mg：100錠 (PTP、バラ)

140錠 (PTP)

700錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 上里一雄ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 2) 前田 彰ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 3) 上里一雄ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 4) 前田 彰ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 5) 碓井孝志ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 6) 碓井孝志ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 7) 小野薬品工業：第Ⅲ相二重盲検骨密度試験(社内資料)
- 8) 小野薬品工業：第Ⅲ相二重盲検骨折試験(社内資料)
- 9) 小野薬品工業：第Ⅲ相骨折継続投与試験(社内資料)
- 10) 野崎一敏ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 11) 森 裕史ほか：破骨細胞数減少作用(社内資料)
- 12) 森 裕史ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 13) 森 裕史ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 14) Tanaka M.et al：Bone, 43：894, 2008
- 15) Mori H.et al：Bone, 43：840, 2008
- 16) 森 裕史ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 17) 野崎一敏ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

創薬、指定医薬品、処方せん医薬品

注意-医師等の処方せんにより使用すること

骨粗鬆症治療剤**ボノテオ[®]錠1mg****ミノドロン酸水和物錠****Bonoteo[®] Tablets 1mg**

承認番号	〇〇〇〇〇〇
薬価収載	200〇年〇月
販売開始	200〇年〇月
国際誕生	200〇年〇月

貯 法: 室温保存

使用期限: ケース等に表示(製造後3年)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕
- (2) 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
- (3) 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 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) 十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
- (3) 就寝時又は起床前に服用しないこと。

【使用上の注意】**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 重篤な腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。
- (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (3) 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)
- (4) ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例のほとんどが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、また、静脈内投与された癌患者がほとんどであったが、経口投与された骨粗鬆症患者等においても報告されている。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

【組成・性状】**1. 組成**

有効成分(1錠中)	添加物
ミノドロン酸水和物1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、タルク、酸化チタン

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量		
		表	裏	側面
フィルムコーティング錠	白色			
		直径	厚さ	重量
		約6.6mm	約3.0mm	約0.10g

【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) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として1mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1) 本剤は水(又はぬるま湯)で服用すること。水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- (2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。
 - 1) 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。

3. 相互作用**併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品 のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)含有製剤 ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与える恐れがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

4. 副作用

承認時までの調査における1,108例中206例(18.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは胃・腹部不快感35例(3.2%)、腹痛27例(2.4%)、血中カルシウム減少22例(2.0%)及び胃炎15例(1.4%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

上部消化管障害:十二指腸潰瘍(0.3%)、胃潰瘍(0.1%)等の上部消化管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類案)

- 1) **低カルシウム血症:**他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **肝機能障害、黄疸:**他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害・黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **顎骨壊死、顎骨骨髓炎:**他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死、顎骨骨髓炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次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投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	1%未満
過敏症		発疹、痒疹、アレルギー性皮膚炎
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇
腎臓		BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK(CPK)上昇
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい
その他		胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等:

- 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。〔他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。〕
- 2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、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。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕

(2) **授乳婦:**授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

症状:低カルシウム血症、上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等)が発現する可能性がある。

処置:吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

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。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康高齢男女各10例(65~79歳)及び非高齢男女各10例(20~31歳)にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、高齢・非高齢者とも性差は認められなかった。また、高齢者のCmax、AUC及び投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢者に比べて2.1倍、2.4倍及び2.0倍高く、加齢により本剤の吸収率は上昇することが示唆された。¹⁾

対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	尿中 排泄率(%)
非高齢 男子	0.3134 ±0.2176	1.4±0.6	1.325 ±0.845	8.2±3.4	0.40±0.18
非高齢 女子	0.2564 ±0.1186	1.2±0.6	1.074 ±0.379	11.5±2.8	0.28±0.09
高齢 男子	0.5555 ±0.2516	1.3±0.5	2.814 ±1.196	9.7±1.3	0.74±0.37
高齢 女子	0.6512 ±0.4425	1.2±0.7	3.051 ±2.285	9.9±1.9	0.75±0.56

平均値±標準偏差

(2) 反復投与

健康成人男子10例にミノドロン酸水和物2mgを1日1回7日間反復投与したときの血漿中未変化体濃度は遅くとも投与7日目に定常状態に到達していると推察された。反復投与7日目のCmax及びAUCは投与初日と比較してそれぞれ1.1倍及び1.3倍であった。²⁾

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

(3) 食事の影響

健康成人男子29例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後1.2時間で最高に達し、その濃度は0.39ng/mLで、消失半減期は9.7時間であった。また、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.5倍、AUCは約0.3倍に低下した。³⁾

投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	1.2±0.7	0.3895±0.1767	1.549±0.682	9.7±3.5
食前30分	0.8±0.3	0.1913±0.1092	0.504±0.310	6.6±5.1

平均値±標準偏差

また、健康成人男子12例にミノドロン酸水和物4mgを空腹時、食前1時間又は食後3時間に単回経口投与した時、AUCは空腹時投与に比べ、食前1時間投与で約0.3倍、食後3時間投与で約0.1倍に低下した。⁴⁾

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

2. 代謝⁵⁾

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸ミクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった(*in vitro*)。また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対してほとんど阻害活性を示さなかった(*in vitro*)。

3. 排泄

健康高齢・非高齢男女各10例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体

排泄率は非高齢男子で0.40%、非高齢女子で0.28%、高齢男子で0.74%、高齢女子で0.75%であった。¹⁾

4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロン酸水和物添加濃度5～500ng/mLにおいて61.2%～61.9%であり、この濃度範囲においてはほぼ一定であった(*in vitro*, 超遠心法)。⁶⁾

【臨床成績】

1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした48週間の第Ⅲ相二重盲検試験(骨密度試験)において、本剤群(122例)の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は106.0%(最終評価時^{*1)})であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。大腿骨近位部total骨密度の変化は103.6%(最終評価時^{*1)})であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。また、本剤は骨吸収マーカー(尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド:尿中NTX)を低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された。⁷⁾

投与期間	腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする)
投与12週後	103.3% (121例)
投与24週後	104.6% (121例)
投与36週後	105.5% (120例)
投与48週後	106.0% (119例)
最終評価時 ^{*1)}	106.0% (122例)

*1) 投与48週後又は投与中止時の時点

2. 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験(骨折試験)において、本剤群及びプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ10.4%、24.0%であり(相対リスク減少率59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された(Log-rank検定:p<0.0001)。⁸⁾

	本剤群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積) ^{*2)}	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積) ^{*3)}	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率(累積) ^{*2)}	4.7%	16.6%

*2) 新規骨折+既存骨折の増悪

*3) 新規骨折のみ

また、2年間投与による本剤群(83例)の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は108.3%(最終評価時^{*4)})で、プラセボに対して有意に大きかった(t検定:p<0.0001)。⁸⁾

さらに1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与による本剤群(194例)の椎体骨折発生率(累積)は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率(累積)は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。3年間投与による本剤群(56例)の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は110.3%(最終評価時^{*5)})であった。⁹⁾

*4) 投与104週後又は投与中止時の時点

*5) 投与156週後又は投与中止時の時点

【薬効薬理】

1. 作用機序

以下の結果より、ミノドロン酸水和物は破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することにより骨代謝回転を低下させると考えられる。

- 1) ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる。¹⁰⁾
- 2) *in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する。¹⁰⁾
- 3) ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる。¹¹⁾

2. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からのI型コラーゲン架橋C-テロペプチド遊離を抑制する(*in vitro*)。¹²⁾

(2) 骨粗鬆症モデル動物における作用

- 1) ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。¹³⁾¹⁴⁾
- 2) カニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド及びデオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制する。また、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関関係が認められる。¹⁵⁾
- 3) ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。¹⁶⁾
- 4) ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する。¹⁶⁾

(3) 骨石灰化に及ぼす影響

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の100倍量まで、石灰化障害は認められていない¹⁷⁾。また、ラット及びカニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、類骨幅の増大は認められていない。¹⁴⁾¹⁵⁾

(4) 骨折治癒に及ぼす影響

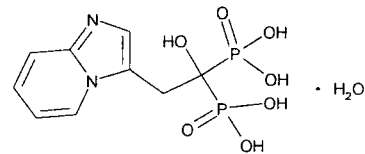
ラット腓骨骨折モデルにおいて、臨床用量の約1.5倍以上の用量で仮骨の吸収を遅延させたが、臨床用量の約15倍の用量まで骨強度の低下は認められていない。¹⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ミノドロン酸水和物(Minodronic Acid Hydrate)

化学名:[1-Hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate

構造式:



分子式:C₉H₁₂N₂O₇P₂·H₂O

分子量:340.16

融点:約250°C(分解)

性状:本品は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包装】

錠1mg:100錠(PTP)、140錠(PTP)、500錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 上里一雄ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 2) 前田 彰ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 3) 上里一雄ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 4) 前田 彰ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 5) 碓井孝志ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 6) 碓井孝志ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 7) 社内報告書:第Ⅲ相二重盲検骨密度試験
- 8) 社内報告書:第Ⅲ相二重盲検骨折試験
- 9) 社内報告書:第Ⅲ相骨折継続投与試験
- 10) 野崎一敏ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 11) 社内報告書:破骨細胞数減少作用
- 12) 森 裕史ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 13) 森 裕史ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 14) Tanaka M.et al.: Bone 43: 894, 2008
- 15) Mori H.et al.: Bone 43: 840, 2008
- 16) 森 裕史ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 17) 野崎一敏ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
フリーダイヤル 0120-189-371

【製造販売】

アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	レミッチカプセル2.5 μ g
2	一 般 名	ナルフラフィン塩酸塩
3	申 請 者 名	東レ株式会社
4	成分・含量	1カプセル中にナルフラフィン塩酸塩として2.5 μ gを含有する。
5	用法・用量	通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。
6	効能・効果	血液透析患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）
7	備 考	添付文書（案）：別紙のとおり 本剤は、選択的なオピオイド κ 受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩を有効成分とする経口用軟カプセル剤であり、血液透析患者におけるそう痒症（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果とする。

(案)

〇〇〇〇年〇〇月作成 (第1版)

貯 法：気密容器、遮光、室温保存
使用期限：外箱に表示
注 意：「適用上の注意」(2)の項参照

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^(注)

経口そう痒症改善剤

レミッチ[®]カプセル2.5 μ g

REMITCH[®] CAPSULES 2.5 μ g

ナルフラフィン塩酸塩 (Nalfurafine Hydrochloride) 製剤

日本標準商品分類番号

87119


承認番号	〇〇〇〇〇〇〇〇
薬価収載	〇〇〇〇年〇〇月
販売開始	〇〇〇〇年〇〇月

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

【組成・性状】

有効成分・含量 (1カプセル中)	ナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g
添 加 物	内 容 物：マクロゴール400、チオ硫酸ナトリウム カプセル本体：コハク化ゼラチン、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン
性 状 ・ 剤 形	ごくうすい黄色～うすい黄色のだ円球形の軟カプセル剤
外 形	
サ イ ズ	長径約9.7mm、短径約6.6mm、重量約277mg

【効能又は効果】

血液透析患者におけるそう痒症の改善 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

【用法及び用量】

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあけること (本剤は血液透析により除去されることから、本剤服用から血液透析までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある (「薬物動態」の項参照))

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(1) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、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は従事させないよう注意すること。
- (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
- (3) 本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検査を実施することが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。(「薬物動態」の項参照)

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用のある薬剤等 ケトコナゾール [®] 、ミデカマイシン、リトナビル、シクロスポリン、ニフェジピン、シメチジン、グレープフルーツジュース等	本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は、主としてCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用のある薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。(「薬物動態」の項参照)
睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬	本剤との併用により、不眠、幻覚、眠気、浮動性めまいが認められる可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意すること。	本剤による中枢性の副作用が増強される可能性がある。
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。	両剤の薬理学的な相互作用 (増強又は拮抗) が考えられる。

※国内では外用剤のみ発売

4. 副作用

国内臨床試験における安全性解析対象609例中242例 (39.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは、不眠96例 (15.8%)、便秘29例 (4.8%)、眠気19例 (3.1%)、プロラクチン上昇19例 (3.1%) 等であった。(申請時)

下記の副作用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。特に、不眠、便秘、眠気は、投与開始後2週間以内にあらわれることが多いので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神・神経系	不眠	眠気、浮動性めまい	いらいら感、頭痛、幻覚
消化器系		便秘、嘔吐	悪心、下痢
臨床検査		プロラクチン上昇、テストステロン低下、甲状腺刺激ホルモン低下、甲状腺刺激ホルモン上昇	
その他		倦怠感	胸部不快感

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の、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット)において、胎盤通過、生存胎児数の減少、出産率の低下及び出生児体重の減少が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)において、乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への投与に関する安全性は確立されていない。(使用経験がない)

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与により、幻覚、不安、重度の眠気、不眠等があらわれるおそれがある。

処置：投与を中止し、必要に応じ適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は透析により除去されることが示されている。[「薬物動態」の項参照]

9. 適用上の注意

- (1) 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、さら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。]
- (2) 保存時：未使用の場合はアルミビロー包装のまま保存し、開封後は遮光保存すること。また、服用時にPTPシートから取り出すこと。

10. その他の注意

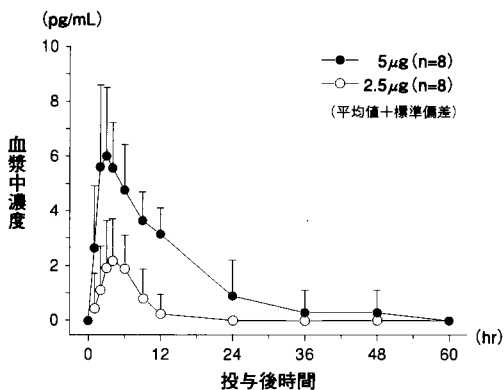
- (1) 動物実験(イヌ静脈内投与、0.1 μg/kg以上)において全身麻酔下での血圧低下が報告されている。
- (2) 動物実験(ラット筋肉内投与、40 μg/kg/day以上)において受胎率の低下が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(単回投与)

血液透析患者(16例)に本剤2.5又は5 μgを経口単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。



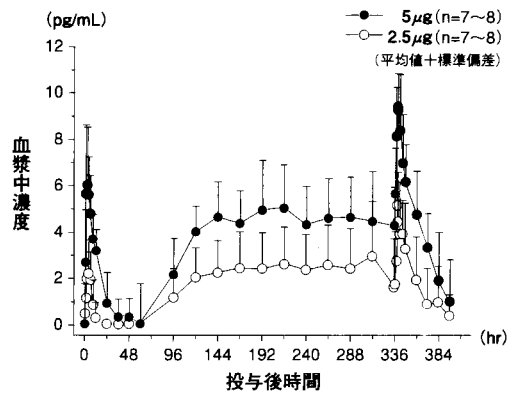
薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	3.15 ±0.82	4.25 ±1.58	66.26 ±15.54	14.21 ±4.93
5	6.51 ±2.76	3.00 ±0.93	120.59 ±71.90	14.03 ±7.44

(平均値±標準偏差)

(反復投与)

血液透析患者(14~16名)に本剤2.5又は5 μgを経口反復投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。



薬物動態パラメータ

投与群 (μg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	5.70 ±3.85	4.14 ±1.35	210.25 ±144.28	25.33 ±10.52
5	10.25 ±1.74	3.86 ±1.21	358.86 ±179.24	28.34 ±8.55

(平均値±標準偏差)

また、透析時では非透析時と比較しt_{1/2}が短縮しており、透析時及び非透析時のt_{1/2}はそれぞれ、7.60 ± 2.02 (hr)、32.06 ± 15.50 (hr)であった。

2. 食事の影響

健康成人男子(12例)を対象に、本剤10 μgを食後に経口単回投与した時のAUC_{0-48hr}及びC_{max}は空腹時投与の場合とはほぼ同等であり、食事の影響は認められなかった²⁾。

(注1) 通常、本剤の1回投与量は2.5 μgである。

(注2) 開発段階の製剤での試験成績であるが、当該製剤はレミッチカプセルと溶出挙動の類似性から同等であると考えられている。

薬物動態パラメータに対する食事の影響

投与方法	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48hr} (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
空腹時投与	12.67 ±3.95	3.10 ±1.1	114.46 ±34.26	5.99 ±1.35
食後投与	13.68 ±3.65	3.20 ±1.3	126.03 ±38.10	5.90 ±1.10

(平均値±標準偏差)

3. 分布

(in vitroタンパク結合率)

ヒト血漿タンパク結合率は、73.3~76.3%であり、性差は認められなかった³⁾。

(動物試験)

ラットに経口単回投与した後の全身オートラジオグラム及び組織中放射能濃度測定結果から、投与後15分に食道、肝臓、消化管及びその内容物に高い放射能の分布が認められた。また、投与後168時間では肝臓、腎臓、甲状腺及び腸内容物に放射能が認められた⁴⁾。

4. 代謝及び排泄

(外国人のデータ)

健康成人男子（6例）を対象に、トリチウムで標識した本剤を静脈内単回投与した時の薬物動態を検討したところ、投与後14日間での糞中排泄率は56.0%、尿中の排泄率は36.2%で、累積排泄率は92.2%となった。尿中では主に未変化体として、糞中では主に脱シクロプロピルメチル体として排泄された⁹。主代謝物は脱シクロプロピルメチル体であり、その他にグルクロン酸抱合体が認められた。

(*in vitro*試験、代謝)

*in vitro*代謝評価系による検討から、主代謝酵素はCYP3A4であった⁹。

(透析膜による除去)

4種の透析膜を用いて透析による除去について検討したところ、未変化体の透析膜面積1.5 m²換算クリアランスは44.6～61.8 mL/minと算出され、健康成人男子における未変化体の腎クリアランス170～210 mL/minと比較すると小さいものの、未変化体は膜種に関係なく透析により除去されるものと考えられた。また、代謝物（脱シクロプロピルメチル体及びグルクロン酸抱合体）についても膜種に関係なく除去されるものと考えられた⁹。

5. 肝機能障害患者における体内動態

代償性肝硬変患者を対象に、本剤2.5又は5 μ gを空腹時に経口単回投与した。その結果、健康成人男子と比較し、C_{max}やAUCが上昇する傾向は認められなかった⁹。

健康成人男子と代償性肝硬変患者の薬物動態パラメータ

	投与群 (μ g)	例数	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (pg \cdot hr/mL)	t _{1/2} (hr)
健康成人男子	10	5	9.52 \pm 1.79	4.20 \pm 1.48	105 \pm 10	5.78 \pm 0.97
代償性肝硬変患者	2.5	6	3.63 \pm 1.26	2.33 \pm 1.03	34.58 \pm 13.55	5.37 \pm 2.11
	5	6	6.76 \pm 2.03	1.50 \pm 0.55	58.06 \pm 26.28	6.61 \pm 2.46

(平均値 \pm 標準偏差)

6. 薬物相互作用

(外国人のデータ)

ケトコナゾール（経口剤：[国内未発売]）との併用
健康成人男子（22例）を対象に、本剤10 μ gを単独で経口単回投与した時とケトコナゾールを反復投与で併用した時、本剤のAUC_{0- ∞} はケトコナゾールを併用することにより160.5%となり、ケトコナゾールは本剤の薬物動態に影響した¹⁰。

(注) 通常、本剤の1回投与量は2.5 μ gである。

(*in vitro*試験、代謝)

本剤のAUCにおよぼす影響について*in vitro*代謝評価系を用いて検討したところ、そのAUCはケトコナゾール併用時に最大5.5倍、ミデカマイシン酢酸塩併用時に最大2.5倍、シクロスポリン併用時に最大2.3倍となる可能性が示された¹⁰。

(*in vitro*試験、P糖タンパク)

ヒトP糖タンパク（MDR1）発現LLC-PK1細胞を用いた*in vitro*試験で、ナルフラフィン塩酸塩はP糖タンパクの基質であるが、P糖タンパクを介したジゴキシンの輸送に影響を及ぼさないことが示された¹¹。

7. 血液透析の影響

本剤投与時の血漿中濃度に対する透析回数（週1、2、3回）、透析時間（2、4、6時間）、透析の実施時期（午前、午後、夜間）、投与から透析までの間隔（4、8、12時間）の影響をシミュレーションにより検討した結果、投与から透析までの間隔が4時間以内の血液透析では血漿中濃度が低下する可能性があるが、8時間以上の血液透析では影響はないと考えられた。その他の項目については血漿中濃度に影響はないと考えられた。

【臨床成績】

(検証的試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者337例を対象に、1日1回、14日間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVAS（Visual Analogue Scale）を用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。その結果、投与前後のVAS変化量において、2.5 μ g及び5 μ g投与群で本剤の有効性が確認された¹²。

2.5 μ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 \pm 標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 \pm 11.47	58.55 \pm 22.06	9.13 [3.78, 14.49]	p=0.0005
2.5 μ g 投与群	112	76.71 \pm 11.79	52.19 \pm 23.71		

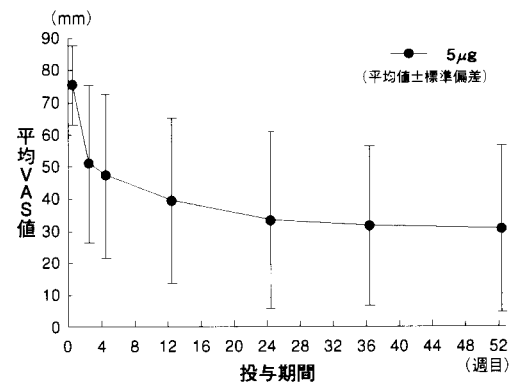
5 μ g投与時の臨床成績

	例数	平均VAS値 \pm 標準偏差		共分散分析 (片側2.5%検定)	
		投与前 (mm)	投与後 (mm)	プラセボ群との差* (mm) [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	111	73.78 \pm 11.47	58.55 \pm 22.06	8.26 [3.05, 13.47]	p=0.0010
5 μ g 投与群	114	73.03 \pm 11.54	49.63 \pm 22.30		

*投与前の平均VAS値を共変量とした共分散分析により調整済みの点推定値

(長期投与試験)

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者211例を対象に、1日1回、本剤5 μ gを52週間経口反復投与した際の有効性を、VASを用い、オープン試験により検討した。その結果、投与前後のVAS変化量において、本剤の有効性が確認された¹³。



長期投与時の臨床成績

	投与前	2週目	4週目	12週目	24週目	36週目	52週目
例数	211	208	198	184	163	155	145
平均VAS値 \pm 標準偏差 (mm)	75.22 \pm 12.41	50.95 \pm 24.38	47.17 \pm 25.32	39.39 \pm 25.83	33.60 \pm 27.73	31.85 \pm 24.91	30.87 \pm 25.92

(平均値 \pm 標準偏差)

本剤の依存性について、精神依存及び身体依存を示す症例は認められなかった。また耐性が211例中5例に認められている¹³。

【薬効薬理】

1. そう痒に対する作用

既存の止痒薬である抗ヒスタミン薬が有効なヒスタミン皮内投与誘発マウス引っ掻き行動及び抗ヒスタミン薬が効き難いサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動を抑制した¹⁴。また、抗ヒスタミン薬が無効な中枢性のかゆみモデルであるモルヒネ内投与誘発マウス引っ掻き行動も抑制した¹⁵。

2. 作用機序

ヒトオピオイド受容体発現細胞を用いた *in vitro* の受容体結合試験及び受容体作動性試験の結果から、選択的なオピオイド κ 受容体作動薬であることが示されている¹⁶。

ヒトオピオイド受容体結合試験及び作動性試験成績

試験項目	κ	μ	δ	$\kappa:\mu:\delta$ 比
結合試験 Ki値 (nmol/L)	0.244 ±0.0256	2.21 ±0.214	484 ±59.6	1:9:1980
作動性試験 EC ₅₀ (nmol/L)	0.00816 ±0.00138	1.66 ±0.09	21.3 ±1.0	1:203:2610

(平均値±標準誤差)

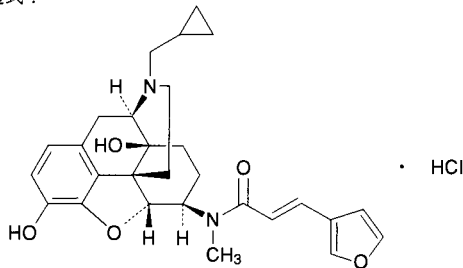
また、*in vitro* 試験において、ヒスタミン受容体を含むオピオイド受容体以外の種々の受容体及びイオンチャンネルに結合せず、肥満細胞からの脱顆粒反応に対しても抑制作用を示さなかった¹⁶。さらにサブスタンスP皮内投与誘発マウス引っ掻き行動抑制作用は、オピオイド κ 受容体拮抗薬であるノルビナルトルフィミン (nor-BNI) の脳室内投与により完全に拮抗された¹⁵。

3. 依存性

ラット退薬症候観察^{17,18} においてモルヒネで認められた退薬症候をほとんど示さなかったことから、本薬の身体依存性は弱く、サル自己投与試験¹⁹ において強化効果が認められなかったことから、精神依存性はないと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ナルフラフィン塩酸塩 Nalfurafine Hydrochloride
化学名：(2E)-N-[(5R,6R)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide monohydrochloride
分子式：C₂₈H₄₀N₂O₅ · HCl
分子量：513.03
構造式：



性状：白色～ごくうすい黄色の粉末である。吸湿性が高く、光にやや不安定である。溶解性は、水、メタノールに対して溶けやすく、エタノール（95）に対しては溶けにくく、酢酸エチルとジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

分配係数：0.95 [1-オクタノール/pH 6.8の緩衝液での分配係数 (LogD)]

【包装】

レミッチカプセル 2.5 μ g：PTP 140カプセル(14カプセル×10)

【主要文献】


- 1) 森竹貞宜他 (東レ株式会社)：血液透析患者における薬物動態の検討
- 2) 森竹貞宜他 (東レ株式会社)：健康成人における食事の影響の検討
- 3) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：タンパク結合率の検討
- 4) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：分布、代謝、排泄の検討
- 5) 上野裕司他 (東レ株式会社)：健康成人における吸収、代謝、排泄の検討
- 6) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：代謝酵素の検討
- 7) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：透析膜による除去の検討
- 8) 森竹貞宜他 (東レ株式会社)：代償性肝硬変患者における薬物動態の検討
- 9) 上野裕司他 (東レ株式会社)：健康成人における薬物相互作用の検討
- 10) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：薬物相互作用の検討
- 11) 安藤晃裕 (東レ株式会社)：MDR1の関与の検討
- 12) 安藤直生他 (東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討 (検証的試験)
- 13) 小名慎二他 (東レ株式会社)：血液透析患者におけるそう痒症に対する効果の検討 (長期投与試験)
- 14) Togashi, Y. et al.: Eur. J. Pharmacol., **435** (2-3), 259 (2002)
- 15) Umeuchi, H. et al.: Eur. J. Pharmacol., **477** (1), 29 (2003)
- 16) 中尾薫他：日本神経精神薬理学雑誌, **28** (2), 75 (2008)
- 17) 平形美樹人 (東レ株式会社)：身体依存性の検討 (1)
- 18) 平形美樹人 (東レ株式会社)：身体依存性の検討 (2)
- 19) 平形美樹人 (東レ株式会社)：精神依存性の検討


【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下さい。
鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL：0120-316-834
FAX：03-5203-7335

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日）に基づき、平成〇〇年〇〇月末までは、投与は1回14日分を限度とされています。

製造販売元
TORAY 東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

販売元
 鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

提携
 日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(新聞発表用)

1	販売名	トレリーフ錠 25 mg
2	一般名	ゾニサミド
3	申請者名	大日本住友製薬株式会社
4	成分・含量	1 錠中にゾニサミド 25mg 含有
5	用法・用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。
6	効能・効果	パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合）
7	備考	本剤は、ゾニサミドを有効成分とするパーキンソン病治療薬である。 添付文書（案）を別紙として添付。

レボドパ賦活型パーキンソン病治療薬

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^注

トレリーフ錠25mg

TRETRIEF®

ゾニサミド錠

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載
注意：開封後は湿気を避けて保存すること。

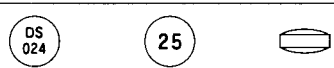
注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	20XX年XX月
販売開始	20XX年XX月
国際誕生	1989年3月

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)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

販売名	トレリーフ錠 25mg		
有効成分	1錠中ゾニサミド 25mg		
添加物	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、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄		
色・剤形	淡黄色のフィルムコート錠		
外形			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	6.6	3.1	104
識別コード	DS 024		

効能・効果

パーキンソン病(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

用法・用量

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。
通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

ゾニサミドをてんかん(本剤の承認外効能・効果)の治療目的で投与する場合には、てんかんの効能・効果を有する製剤(エクセグラン等)を用法・用量どおりに投与すること。

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)

重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の中止により悪性症候群(Syndrome malin)があらわれることがあるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- (3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、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。
- (4)発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸ナトリウム等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下されている。
フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等	MAO-B阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。
レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 クロロプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。

4. 副作用

<パーキンソン病の場合>

承認までの臨床試験613例中318例(51.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気(10.4%)、食欲不振(8.6%)、悪心(6.2%)、気力低下(5.2%)、幻覚(5.2%)等であった。(承認時)

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

承認までの臨床試験1,008例及び使用成績調査・特別調査5,368例の合計6,376例中1,575例(24.7%)に副作用がみられた。主なものは眠気(11.7%)、食欲不振(4.9%)、 γ -GTP・ALP・ALT(GPT)・AST(GOT)の上昇等(2.1%)、無気力・自発性低下(3.8%)、運動失調(3.0%)、悪心・嘔吐(2.7%)、倦怠・脱力感(2.2%)、精神活動緩慢化(2.1%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin)(1%未満)

本剤の中止により悪性症候群(Syndrome malin)があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。〔重要な基本的注意〕の項参照

2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満^{注1)}、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(頻度不明)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) 過敏症症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆(頻度不明)、血小板減少(0.1%未満^{注1)})

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。

5) 急性腎不全(頻度不明)

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

6) 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害(0.1%未満^{注1)}、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 横紋筋融解症(1%未満)

観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

9) 腎・尿路結石(1%未満)

観察を十分に行い、腎痙痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等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。

10) 発汗減少に伴う熱中症(頻度不明)

発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕、「小児等への投与」の項参照

11) 幻覚(5%以上)、妄想(1%以上)、錯乱(1%未満)、せん妄(1%未満)等の精神症状

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1) てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)に使用した場合の頻度

(2) その他の副作用

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

<パーキンソン病の場合>

	1%以上	1%未満
過敏症(注2)		発疹、湿疹、そう痒感
精神神経系	眠気(10%以上)、気力低下(5%以上)、ジスキネジア ^{注2)} 、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、精神活動緩慢化、不安・不穏、幻視・幻聴	無気力・自発性低下、興奮、しびれ感、異常な夢、異常感
循環器	血圧低下、動悸	起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮
消化器	食欲不振(5%以上)、悪心(5%以上)、口渇、胃不快感、便秘	胸やけ、嘔吐、下痢、腹部不快感、腹部膨満感、胃炎、胃痛、味覚異常、流涎、口内炎、嚥下障害
血液	ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少	貧血、白血球増加、血小板減少
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP上昇	肝機能異常
腎・泌尿器	BUN上昇、排尿障害、頻尿	クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性
その他	体重減少、立ちくらみ、CK(CPK)上昇、浮腫、倦怠感、脱力感、発熱	視覚障害、脱水、呼吸困難、四肢痛、転倒、打撲、骨折、腰痛、汗疹、顔面潮紅、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中尿酸上昇、血糖上昇、血中カリウム減少

注2) 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。

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注3)	発疹、そう痒感			
皮膚			多形紅斑、脱毛	
精神神経系	眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦躁、記憶・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調	眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様症状、被害念慮、不随意運動・振戦、感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害	不機嫌、離人症	
眼	複視・視覚異常	眼振	眼痛	

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	胃痛・腹痛、下痢、流涎、口渇	口内炎、しゃっくり、便秘	
血液		白血球減少、貧血、血小板減少		好酸球増多
腎・泌尿器		排尿障害・失禁	蛋白尿、BUNの上昇、クレアチニンの上昇、血尿、結晶尿、頻尿	
その他	体重減少、倦怠・脱力感	発汗減少 ^{注3)} 、発熱、胸部圧迫感、免疫グロブリン低下(IgA, IgG等)	動悸、喘鳴、乳腺腫脹、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下、高アンモニウム血症	代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、味覚異常

注3) 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。

注4) 「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦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。
〔妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が奇形(心室中隔欠損、心房中隔欠損等)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(マウス、ラット、イヌ、サル)で流産、催奇形作用(口蓋裂、心室中隔欠損等)が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

<パーキンソン病の場合>

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。〕

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

8. 過量投与

症状 昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。
処置 特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
(2) 血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常があらわれることがある。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与

(健康成人 12例、25mg空腹時 1回投与)

Tmax(h) ^{a)}	Cmax(μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (μg・h/mL) ^{b)}
4.0(1-10)	0.118±0.018	94.0±26.3	6.68±1.57

a) 中央値(最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差

(2) 反復投与 (50mg: 承認外用量)

パーキンソン病患者に1日1回50mg反復投与したときの定常状態濃度は3.5±1.4μg/mL(63例、125測定サンプルの平均値±標準偏差)であった。

(3) 食事の影響

健康成人12例において、空腹時及び食後に25mg単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった。

2. 血清蛋白結合率¹⁾

48.6% (in vitro、ヒト血清、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路²⁾

主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路: 主として尿中

排泄率³⁾: 投与後2週間における尿中排泄率は、未変化体として28.9~47.8%、主代謝物(イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体)として12.4~18.7%であった。これらは投与量の47.6~60.2%であった。〔健康成人、200mg 1回又は2回及び400mg 2回(承認外用量)投与〕

5. 代謝酵素⁴⁾

チトクロームP-450分子種: 主としてCYP3A

6. 腎機能障害患者における薬物動態⁵⁾

〔外国人、300mg 1回(承認外用量)投与〕

クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (h)	CL ⁶⁾ (mL/min)	Ae ⁷⁾ (%)
>60	3.3	3.64	58	3.42	16.8
20~60	4.3	3.73	58	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	2.23	13.3

a) 腎クリアランス

b) 尿中排泄率(投与後8日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)

腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

■臨床成績

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤25mg投与はプラセボ(投与)に比べ主要評価項目としたUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III 合計スコア(運動能力検査)を改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア変化量(最終評価時-ベースライン)

試験名	投与群	症例数	変化量 ^{a)}	標準誤差	検定 ^{b)}
後期第II相 / 第III相試験	プラセボ群	81	-2.0	0.8	-
	25mg群	76	-6.3	0.8	p<0.001
第III相試験	プラセボ群	63	-2.9	0.9	-
	25mg群	61	-5.9	0.9	p=0.029

a) ベースラインの値で調整した最小二乗平均値

b) Dunnett検定(vsプラセボ群)

■薬効薬理

1. レボドパ作用の増強効果⁸⁾

レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起運動亢進に対して増強効果を示す。

2. レボドパ作用の延長効果⁹⁾

6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体のドパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット(片側6-OHDA処置ラット)におけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示す。

3. 実験的 wearing-off 現象の改善効果⁷⁾

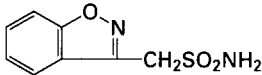
片側 6-OHDA 処置ラットへの高用量塩酸メチルドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)反復投与により惹起した実験的 wearing-off 現象に対して改善効果を示す。

4. 作用機序⁸⁾

作用機序はまだ完全に解明されていないが、片側 6-OHDA 処置ラットを用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラット及びサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中の MAO 活性を阻害し、その阻害作用は比較的 MAO の B 型に選択性を示す。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：ゾニサミド Zonisamide

化学名：1,2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide

分子式：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：164～168℃

分配係数：1.04(クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温)

■包装

トレリーフ錠25mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

■主要文献

- 1)Matsumoto, K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 33 : 961, 1983
- 2)Ito, T. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 32 : 1581, 1982
- 3)Nakasa, H. et al. : Mol. Pharmacol., 44 : 216, 1993
- 4)大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 5)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の増強効果
- 6)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の延長効果
- 7)大日本住友製薬資料：Wearing-off現象の改善効果
- 8)大日本住友製薬資料：作用機序に関する資料

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター

☎0120-03-4389

■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97号(平成20年3月19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、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元

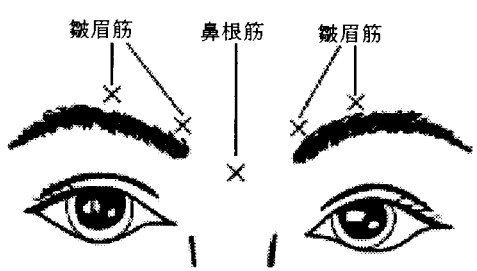
大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

® 登録商標

(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	ボトックスピスタ注用 50 単位
2	一 般 名	A 型ボツリヌス毒素
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 50 単位含有 (A 型ボツリヌス毒素の 1 単位はマウス腹腔内投与 LD ₅₀ 値に相当)
5	用 法 ・ 用 量	<p>通常、65 歳未満の成人には A 型ボツリヌス毒素として合計 10~20 単位を左右の皺眉筋に各 2 部位 (合計 4 部位) 及び鼻根筋 1 部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。</p> <p><注射部位></p> 
6	効 能 ・ 効 果	65 歳未満の成人における眉間の表情皺
7	備 考	本剤は A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

規制区分:

生物由来製品、
毒薬、指定医薬品、
処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

ボトックスビスタ® 注用50単位

BOTOX Vista® Injection

貯法: 5℃以下の冷所に保存
保存剤を含んでいないので、
調製後は速やかに使用する。
なお、調製後は冷凍しないこと。
使用期限: 包装に表示

本剤は、製造工程の初期段階において米国産のウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、骨髄)由来成分を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	1989年12月

【警告】

- (1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眉間の表情皺以外には使用しないこと。[ミオクロヌス性ジストニー、脳性麻痺及び内転型の攣縮性発声障害の患者で、ボトックス注による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]「重要な基本的注意(1)」の項参照
- (2) 本剤を使用する場合は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- (3) 痙性斜頸患者へのボトックス注の投与により、呼吸困難に至ったとする報告がある。[ボトックス注による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。嚥下障害から誤飲性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。]
- (4) 眼瞼痙攣患者に、ボトックス注を1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等) [本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	成分名	含有量(1バイアル中)	備考
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、骨髄、膵臓)及びヒツジ(血液)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤		
pH	本剤を生理食塩液1.4mLで溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内		
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mLで溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95～1.10		

*: 1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

【効能・効果】

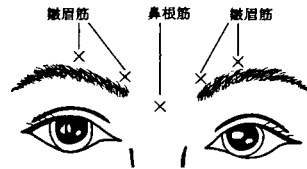
65歳未満の成人における眉間の表情皺

効能・効果に関連する使用上の注意

高齢者(65歳以上)への投与は推奨できない。[「高齢者への投与」の項参照]

【用法・用量】

通常、65歳未満の成人にはA型ボツリヌス毒素として合計10～20単位を左右の皺眉筋に各2部位(合計4部位)及び鼻根筋1部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。
(注射部位)



用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 使用にあたっては本剤の用法・用量を遵守し、1回の投与量は最大で合計20単位までとすること。
- (2) 眼瞼下垂の発現を減らすために、上眼瞼挙筋周囲へ投与することを避けること。特に眉間周囲の下制筋群(鼻根筋、皺眉筋、眉毛下制筋)が大きな患者において皺眉筋へ投与する際は、骨眼窩上隆起から1cm以上上方に投与すること。

【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) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。] (「相互作用」の項参照)
 - (2) 慢性的呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
 - (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者[本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
 - (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者[本剤は抗コリン作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は眉間の表情皺の適応のみに使用する製剤のため、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙性斜頸の適応に対しては、ボトックス注50又はボトックス注100を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
 - (2) 本剤の投与に際しては、患者に次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 5) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - 6) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]

- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (4) 本剤が筋筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (5) 本剤は、低用量でも閉鎖不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (6) ポツリヌス毒素の投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。
- (7) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。〔副作用〕の項参照)
- (8) 本剤は、製造工程の初期段階で種培養のコロニー選択に培地成分として、ウシ由来成分を用いて製造されている。これらのウシ由来成分は米国農務省による検疫済の米国産ウシを用い、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州連合(EU)基準にも適合している。本剤中にウシ由来成分は含まれていない。また他剤と同様、現在までに本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩 酸塩水和物 ダントロレンナトリウ ム水和物等	閉鎖不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スベクチノマイシン塩 酸塩水和物 アミノグリコシド系抗 生物質 ゲンタマイシン硫酸 塩、フラジオマイシ ン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物 質 ポリミキシンB硫酸 塩等 テトラサイクリン系抗 生物質 リンコマイシン系抗生 物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン 臭化物、トリヘキシ フェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬 剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾ ラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、 スルピリド等	閉鎖不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

4. 副作用

眉間の表情皺を対象とした国内臨床試験において、総症例578例中、188例(32.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛31例(5.4%)、眼瞼下垂29例(5.0%)、そう痒感24例(4.2%)であった(承認時)。

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸(参考)

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445例中、652例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例(2.19%)、兎眼・閉鎖不全138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査申請時)。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査8070症例中、664例(8.23%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼・閉鎖不全177例(2.19%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各147例(1.82%)、流涙76例(0.94%)であった(第11回安全性定期報告時)。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査2844症例中、200例(7.03%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害85例(2.99%)、局所性筋力低下33例(1.16%)、発疹10例(0.35%)であった(第9回安全性定期報告時)。なお、痙性斜頸の国内臨床試験においてボトックス注との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

以下の副作用頻度については、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸及び眉間の表情皺の合計で示した。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状、血清病(0.01%)：ショック、アナフィラキシー様症状、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの発現に備えること。また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 眼(0.56%)：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉鎖不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 呼吸障害、嚥下障害(0.49%)：嚥下障害から誤飲性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告が、また、ボトックス注の投与部位近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣発作(頻度不明)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉鎖不全、眼瞼下垂、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)	顔面麻痺、眼瞼内反	眼瞼外反
眼		複視、霧視(感)、羞明、結膜炎、眼の乾燥感、眼脂、流涙、角膜炎、角膜糜爛、眼痛、視力低下	眼の刺激
皮膚		発疹、そう痒感、紅斑、多形紅斑、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)	乾癬様皮疹
注射部位		注射部ひきつき感、注射部腫脹、注射部出血斑、注射部疼痛、注射部熱感、注射部感染、近隣筋の疼痛及び緊張亢進	
血液		白血球減少、血小板減少	
消化器		嚥下障害、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、口内乾燥	腹痛
精神神経系		頭痛、めまい、失神、神経根障害、感覚異常、しびれ感	
その他		脱力(感)、倦怠(感)、発熱、CK(CPK)上昇、耳鳴、聴力低下、発汗、感冒様症状	顔面痛

注：このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

眉間の表情皺の適応では65歳以上の日本人における使用経験がほとんどない。また、眉間の表情皺の適応における海外臨床試験において、65歳以上の高齢者では65歳未満の非高齢者よりも有効性が低く、有害事象発現率は高くなることが認められている。[[効能・効果に関連する使用上の注意]の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、ボトックス注を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(本剤の適応では使用経験がない)。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症が報告されている。[[その他の注意(5)]の項参照]
- (2) 既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

9. 適用上の注意

(1) 投与部位

用法及び用量に示すとおり、適用部位の筋肉内のみ注射すること。

(2) 調製方法

1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。投与する液量が多い場合には目的とする筋肉以外の部位へ拡散するおそれがあるため、各投与部位への投与容量は0.1mLを超えないこと。

溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
1.25mL	4.0単位/0.1mL
2.5mL	2.0単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。

3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

(3) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(4) 汚染時

- 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
 - ・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
 - ・溶解後場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
- 2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。
- 3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10. その他の注意

- (1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。
- (2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、ボトックス注による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
- (3) 外国において、妊娠初期にボトックス注500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。
- (4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
- (5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】¹⁾

(参考)

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

【臨床成績】

国内7施設で実施された一般臨床試験及び国内8施設で実施された第Ⅲ相試験及び国内28施設で実施された長期投与試験において、本剤10単位及び20単位の単回投与4週間後の改善率は下記のとおりである。各臨床試験では、最大緊張時の皺の程度が中等度以上の症例を対象とした。最大緊張時の皺の程度評価は、「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の4段階で行い、「なし」又は「軽度」と評価された症例を改善例とした。

試験名	改善率(改善例数/評価例数)		
	10単位群	20単位群	プラセボ群
一般臨床試験	—	92.6%(113/122)	—
第Ⅲ相試験	86.4%(38/44)	88.6%(39/44)	0%(0/48)
長期投与試験*	92.2%(166/180)	95.1%(174/183)	—

* 初回投与4週後の結果

また、長期投与試験(本剤を1回に10単位又は20単位投与し、最大5回まで反復投与)において、各投与回の4週間後の改善率はいずれも90%以上を示し、初回投与後最大緊張時の皺の程度が中等度以上に復するまでの期間(平均効果持続期間)は10単位群で13.3±6.37週(評価例数178例)、20単位群で15.6±7.00週(評価例数175例)であった。

【薬効薬理】^{2)~4)}

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用²⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

2. 筋弛緩作用³⁾

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

3. α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用⁴⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

4. 神経再生による機能的除神経からの回復⁴⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終板の拡大を認める。

5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)

性状：振り混ぜると、白濁する。

【承認条件】

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によるのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

【包装】

ボトックスビスタ注用50単位：50単位×1バイアル

【主要文献】

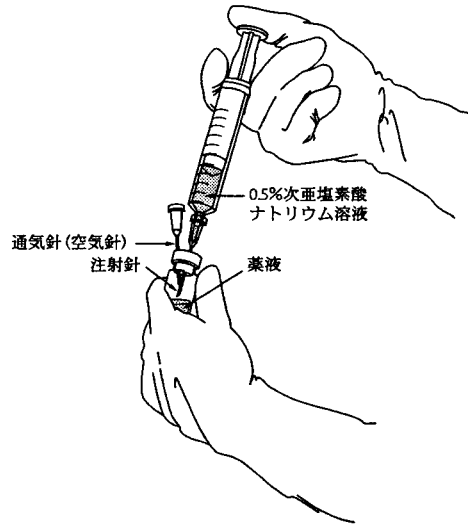
- 1) 社内資料
- 2) 社内資料
- 3) R. Aoki, et al.: Eur J Neurol, 2, 3-9(1995)
- 4) 社内資料

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL: 0120-561-077(9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX: 0120-561-047(24時間受付)

00000000000000

・ボトックスビスタ注用50単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。
失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。
薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて
失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

 GlaxoSmithKline

製造発売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標
00000000000000

(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	ルセンチイス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL
2	一 般 名	ラニビズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル (0.23mL) 中, ラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.3mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては, 症状により投与間隔を適宜調節するが, 1 ヶ月以上の間隔をあけること。
6	効 能 ・ 効 果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
7	備 考	本剤は, 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を効能・効果とする汎 VEGF 阻害剤である。 取扱区分: 新有効成分含有医薬品 添付文書 (案) は別紙として添付

貯法：

遮光し、2、8℃に保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

加齢黄斑変性症治療剤
(ヒト化抗VEGF^(注1)モノクローナル抗体Fab断片)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意：医師等の処方せんにより使用すること)

ルセンティス[®]硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL
Lucentis[®] solution for intravitreal injection 2.3mg/0.23mL

ラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2006年6月

 NOVARTIS

注1) VEGF：vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

【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. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
3. 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

【組成・性状】

品 名	ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL	
成分・含量 ^(注2)	1バイアル(0.23mL)中の含有量	ラニズマブ(遺伝子組換え)2.3mg
	1回の投与量である0.05mL中の含有量	ラニズマブ(遺伝子組換え)0.5mg
添 加 物 (1バイアル中)	トレハロース	23.0mg
	L-塩酸ヒスチジン	0.382mg
	L-ヒスチジン	0.074mg
	ポリソルベート20	0.023mg
性 状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.2～5.8	
浸 透 圧	265～335mOsm/kg	

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

【効能又は効果】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

【用法及び用量】

ラニズマブ(遺伝子組換え)として0.5mg(0.05mL)を1ヵ月毎に連続3ヵ月間(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあげることを。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。また、定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
2. 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

【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)
緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
2. 重要な基本的注意
(1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗真菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。(「3. 副作用」の項参照)
- (3) 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「3. 副作用」の項参照)
 - 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
 - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
 - 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 5) 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

3. 副作用

国内臨床試験では総症例88例中21例(23.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇8例(9.1%)、視力低下3例(3.4%)、眼痛3例(3.4%)、網膜出血2例(2.3%)、一過性視力低下2例(2.3%)であった。

外国で実施した比較対照試験では、874例中477例(54.6%)に眼に関連した局所の副作用が認められた。主な副作用は、眼痛189例(21.6%)、眼圧上昇142例(16.2%)、結膜出血117例(13.4%)、硝子体浮遊物107例(12.2%)、眼の異物感73例(8.4%)、流涙増加61例(7.0%)、眼刺激56例(6.4%)、眼充血47例(5.4%)、硝子体炎46例(5.3%)、虹彩炎40例(4.6%)、眼部不快感35例(4.0%)、霧視33例(3.8%)、眼そう痒症31例(3.5%)、視覚障害31例(3.5%)、硝子体剥離19例(2.2%)、結膜充血15例(1.7%)、硝子体出血15例(1.7%)、視力低下14例(1.6%)、虹彩毛様体炎12例(1.4%)、眼脂11例(1.3%)、眼瞼浮腫11例(1.3%)、角膜擦過傷11例(1.3%)、注射部位出血10例(1.1%)であった。また、874例中32例(3.7%)に眼と関連のない副作用が認められた。主なものは、頭痛9例(1.0%)、悪心2例(0.2%)、予期不安2例(0.2%)、不安2例(0.2%)であった。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

眼障害：網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{※3)}	5%以上	1%～5%未満	1%未満
感染症	鼻咽頭炎、インフルエンザ	-	-	-
血液	貧血	-	-	-
精神神経系	-	-	頭痛	不安
眼障害	炎症	-	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	眼内炎
	視力・視覚障害	-	-	霧視、視力低下 ^{※4)} 、視覚障害
	眼瞼	-	-	眼瞼浮腫
	結膜	-	結膜出血	結膜炎、アレルギー性結膜炎
	注射部	-	-	注射部位出血
	網膜	網膜変性	-	-
	硝子体	-	-	硝子体浮遊物 ^{※4)}
	角膜	-	-	角膜浮腫 ^{※4)} 、角膜擦過傷
その他	-	眼圧上昇 ^{※4)} 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼充血	眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩着着	
呼吸器	-	-	-	咳嗽
消化器	-	-	-	悪心
過敏症	そう痒症	-	-	発疹、蕁麻疹、紅斑
筋骨格系	関節痛	-	-	-

国内臨床試験及び外国臨床試験（FVF2598g試験、FVF2587g試験、FVF3192g試験の併合された24ヵ月間のデータ）で認められた副作用を、各々の試験の発現頻度に基づき記載した。

注3) 外国の自発報告でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。

注4) 国内臨床試験で認められた副作用。

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、注意すること。

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。〔妊婦に対する使用経験がない。また、動物での生殖発生毒性試験は行われていない。抗VEGF作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

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

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。過量投与が起こった際には眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。

2) 注射器内に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。

(3) 投与时

投与时30ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

1) 1バイアルは1回のみ使用とすること。

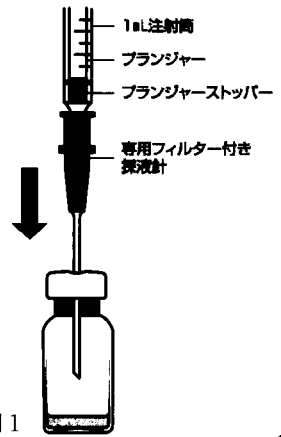
2) 硝子体内注射液の調製法

① 添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1mL注射筒に取り付ける。

・採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。

・採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。

・採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。



② バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。

消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。（図1）

図1

③ バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾げる。（図2）

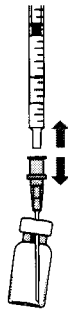
図2

④ 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。（図3）

図3

- ⑤採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。(図4)

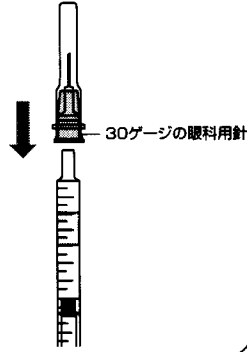
図4



- ⑥バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。
・硝子体内注射には絶対使用しないこと。
・1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

- ⑦30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。(図5)

図5



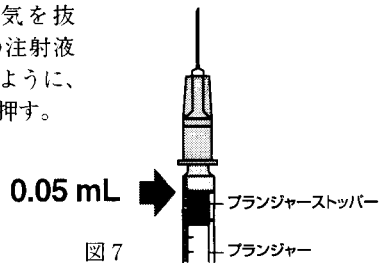
- ⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。(図6)

図6



- ⑨注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が0.05mLになるように、プランジャーを押す。(図7)

図7

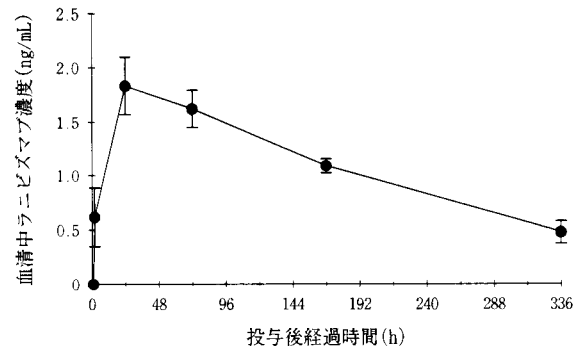


9. その他の注意

- 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓症に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中）が発現する可能性がある。海外臨床試験において、動脈血栓塞栓症に関連する有害事象が、低い発現率にて認められたが、対照群を含む治療群間において差は認められなかった。
- 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。
- 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

【薬物動態】

- 本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約1日後に最高血清中薬物濃度に到達し、Cmaxは1.86±0.61ng/mLであった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す。¹



日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内にラニズマブ0.5mgを1回投与したときの血清中ラニズマブ濃度推移

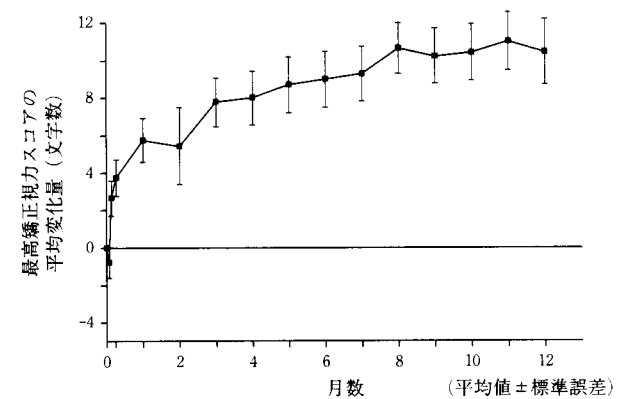
なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている。²

- 腎機能障害を有する患者を対象にした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度（CrCL50～80mL/min）：93例、中等度（CrCL30～50mL/min）：40例、重度（CrCL<30mL/min）：3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。²

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹

病変サブタイプpredominantly classic型、minimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、非遮蔽、無対照の第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。41例の患者に本剤0.5mgを月1回、11ヵ月間（計12回）硝子体内に注射した結果、投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアでベースラインから9.0±9.62文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間6.0～12.0文字）の増加が認められた。また、ベースラインから投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、15文字未満だった患者の割合は100%（41/41例）であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後でも維持されており、ベースラインから10.5±11.14文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間6.9～14.0文字）の増加であった。

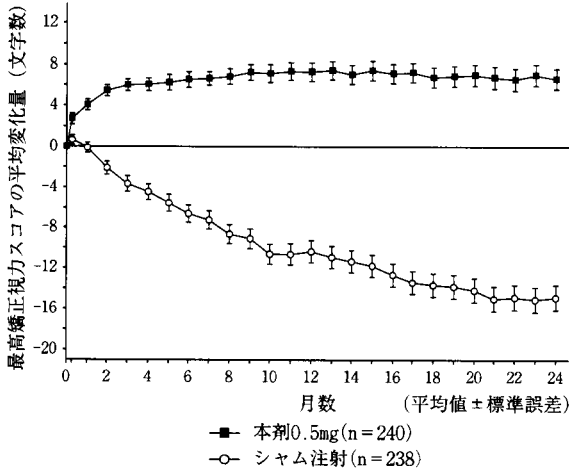


国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 [last observation carried forward (LOCF) 法で補完]

2. 外国臨床試験

- シャム注射^(注5)を対照とした第Ⅲ相比較試験(FVF2598g試験)³⁻⁵⁾ 病変サブタイプminimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、シャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と月1回のシャム注射群を比較した。本剤0.5mg投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから7.2±14.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.4～9.1文字）及び6.6±16.5文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間4.5～8.7文字）増加し、シャム注射

群に比べて有意に改善した ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、シヤム注射群の62% (148/238例) に対して本剤0.5mg群では95% (227/240例) と有意に高率であった ($p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定)。

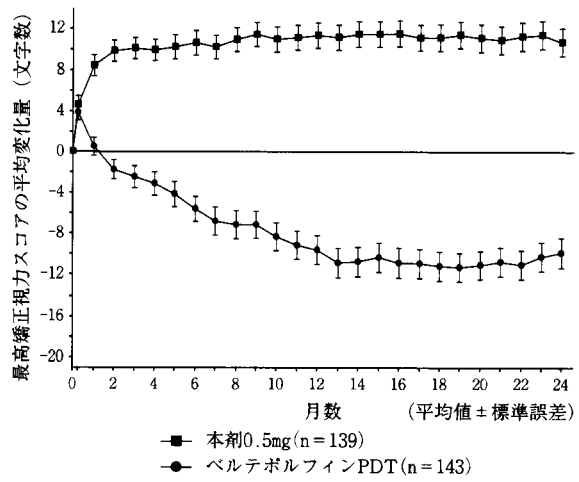


シヤム注射^{注5)}を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補完)

注5) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

(2) ベルテボルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g試験)⁶⁻⁸⁾

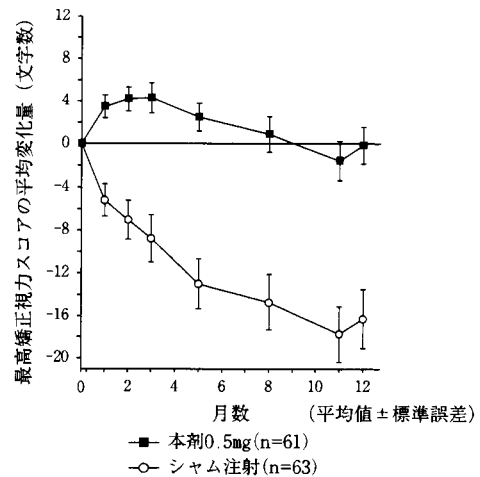
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテボルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテボルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテボルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-12.3~-6.8文字) 及び9.8±17.6文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-12.7~-6.9文字) 減少したのに対して、本剤0.5mgの投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから11.3±14.6文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間8.9~13.8文字) 及び10.7±16.5文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間7.9~13.5文字) 増加し、ベルテボルフィンPDT群に比べて有意に改善した ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、ベルテボルフィンPDT群の64% (92/143例) に対して本剤0.5mg群では96% (134/139例) であった。この両群の割合の差に関する片側信頼区間の下限値24.5%は、事前に定めた非劣性限界値-7.0%を大きく上回り、ベルテボルフィンPDT群に対する非劣性が確認された ($p < 0.0001$ 、正規近似による片側検定)。



ベルテボルフィンPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補完)

(3) シヤム注射^{注5)}を対照とした第Ⅲb比較試験 (FVF3192g試験)⁹⁾

中心窩下CNV (classic型の有無を問わない) を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にシヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgの硝子体内注射又はシヤム注射を最初の連続3ヵ月は月1回実施し、その後は3ヵ月に1回実施した。投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアは、本剤0.5mgの投与によりベースラインから0.2±13.1文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-3.5~3.2文字) の減少であったが、16.3±22.3文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-21.9~-10.7文字) 減少したシヤム注射群に比べて、スコアの減少は有意に抑制された ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合はシヤム注射群の49% (31/63例) に対して本剤0.5mg群では90% (55/61例) と有意に高率であった ($p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定)。



シヤム注射^{注5)}を対照とした外国第Ⅲb相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補完)

注5) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、CNVを伴う加齢黄斑変性症においてCNVの形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしているVEGFを阻害する。

ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFの2種のアイソフォーム(VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅)及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF₁₆₅に結合親和性を示した(*in vitro*)^{10,11}。また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞(ヒト臍帯静脈内皮細胞、HUVEC)の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した(*in vitro*)^{12,13}。更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した(*in vivo*)^{14,15}。抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった(*in vitro*)¹⁶。

2. カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用(*in vivo*)

レーザー誘発CNVモデルに対するラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された^{17,18}。更に、光線力学的療法(PDT)と2.0mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与(初回0.5mg)の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール(1週間毎に交互に治療及び2週間毎に同一日に治療)による効果の違いは認められなかった^{19,20}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニビズマブ(遺伝子組換え)

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式：C₂₁₃₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₅₁S₁₂

分子量：約48,000

本質：ヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体のFab断片で、445個のアミノ酸残基からなるたん白質

【承認条件】

国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした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】

ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL 1バイアル
(専用フィルター付き採液針 1本添付)

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内臨床試験
- 2) 社内資料：母集団薬物動態解析：構造モデルの選定、薬物動態パラメーターの推定及び因子解析
- 3) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2598g 12ヵ月)
- 4) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2598g 24ヵ月)
- 5) Rosenfeld, P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006

- 6) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2587g 12ヵ月)
- 7) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2587g 24ヵ月)
- 8) Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006
- 9) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF3192g)
- 10) 社内資料：表面プラズモン共鳴によるVEGFへの結合親和性の解析
- 11) 社内資料：VEGFアイソフォームに対する結合親和性の解析
- 12) 社内資料：ヒトVEGFで誘発されたHUVECの増殖に対する作用
- 13) 社内資料：ヒトVEGFで誘発されるHUVECの組織因子発現に対する作用
- 14) 社内資料：モルモットにおけるVEGF誘発血管透過性に対する阻害作用
- 15) 社内資料：モルモットにおけるVEGF誘発血管透過性に対する阻害作用(Part II)
- 16) 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性
- 17) 社内資料：カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルを用いた安全性及び有効性評価
- 18) Krzystolik, M. G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002
- 19) 社内資料：カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルを用いたラニビズマブ硝子体内投与とPDT併用療法の安全性評価
- 20) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005

【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。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.novartis.co.jp

「輸入品」

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30



(新聞発表用)

[製剤：製造販売]

1	販 売 名	アドエア 250 ディスカス
2	一 般 名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩 72.5 μ g (サルメテロールとして 50 μ g) /フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g を含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>気管支喘息：</u> 通常、成人にはアドエア 100 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じてアドエア 250 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g) 又はアドエア 500 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 500 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。 <u>慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解：</u> 成人には、アドエア 250 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g) を 1 日 2 回投与する。 <p style="text-align: right;">(下線部追加、波線部変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合) <u>慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2 刺激剤の併用が必要な場合)</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備 考	本剤は、長時間作動型 β_2 刺激剤であるサルメテロールキシナホ酸塩と吸入ステロイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルの 2 つの有効成分を配合した連用式吸入用散剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

下線：添付文書第3版（2008年9月改訂）からの変更点
取り消し線：添付文書第3版（2008年9月改訂）から削除

日本標準商品分類番号
87229

規制区分：

**指定医薬品、
処方せん医薬品**
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

喘息・COPD治療配合剤

アドエア[®]100 ディスカ[®]
アドエア[®]250 ディスカ[®]
アドエア[®]500 ディスカ[®]
Adoair[®]Diskus[®]

サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダーインヘラー

	100	250	500
承認番号	21900AMY00022	21900AMY00023	21900AMY00024
薬価収載	2007年6月(28ブリスター)、2008年6月(60ブリスター)		
販売開始	2007年6月(28ブリスター)、2008年7月(60ブリスター)		
効能追加			
国際誕生	1998年9月		

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示
注 意：「取扱い上の注意」の項参照

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者
〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある〕
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
結核性疾患の患者〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある〕

【組成・性状】

販 売 名	アドエア 100 ディスク	アドエア 250 ディスク	アドエア 500 ディスク
1 ブリスター中の サルメテロールキシ ナホ酸塩/フルチ カゾンプロピオン 酸エステル含量	72.5μg (サルメ テロールとし て50μg)/100μg	72.5μg (サルメ テロールとし て50μg)/250μg	72.5μg (サルメ テロールとし て50μg)/500μg
添加物	乳糖水和物 ¹⁾		
性 状	定量式吸入用散剤で、ブリスターの内容物 は白色の粉末である。		

¹⁾夾雑物として乳蛋白を含む

【効能・効果】

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 気管支喘息

- (1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治療が必要であり、併用薬として長時間作動型吸入β₂刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。
- (2) 患者に対し、次の注意を与えること。
本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激剤(例えば吸入サルブタモール硫酸塩)等の他の適切な薬剤を使用すること。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法・用量】

気管支喘息：アドエア 100 ディスカス、アドエア 250 ディスカス、アドエア 500 ディスカス

通常、成人にはアドエア100ディスク1吸入(サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μg)を1日2回吸入投与する。

なお、症状に応じてアドエア250ディスク1吸入(サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μg)又はアドエア500ディスク1吸入(サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500μg)を1日2回吸入投与する。

**慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解：
アドエア 250 ディスカス**

成人には、アドエア250ディスク1吸入(サルメテロールとして50μg、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μg)を1日2回投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること
(サルメテロールキシナホ酸塩の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。
- (2) 喘息患者において、症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
- (3) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、アドエア250ディスクのみである。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症(急性呼吸器感染症を除く)の患者〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺ホルモンの分泌促進に

より症状を増悪するおそれがある]

- (3) 高血圧の患者 [α 及び β_1 作用により血圧上昇を起こすおそれがある]
- (4) 心疾患の患者 [β_1 作用により症状を増悪するおそれがある]
- (5) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。
- (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は投与しないこと。
- (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の投与開始に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。
- (4) 過度に使用を続けた場合、サルメテロールの β_1 作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。
- (5) 喘息患者において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。
そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。
- (6) 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。
なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (8) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。

- (11) 喘息患者において本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。
- (12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。
- (13) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用（クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等）が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること（「相互作用」の項参照）。
- (14) 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。
- (15) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において肺炎が報告された。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。また、肺炎と慢性閉塞性肺疾患の増悪は共通の臨床症状を呈することがあるので、慢性閉塞性肺疾患の増悪が疑われる場合には肺炎の可能性についても十分に考慮し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用 3」「その他の注意(2)」の項参照）

3. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールは、主として肝チトクローム P-450 3A4（CYP3A4）で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれ可能性がある。 特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている ¹⁾ 。
	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT延長を起こす可能性がある。 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールの Cmax が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。 ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。

4. 副作用

気管支喘息

国内臨床試験において、調査症例 432 例中、75 例 (17.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 30 例 (6.9%)、口腔カンジダ症 16 例 (3.7%) であった (承認時)。

海外臨床試験において、調査症例 1111 例中、153 例 (13.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 25 例 (2.3%)、頭痛 24 例 (2.2%)、口腔咽頭カンジダ症 19 例 (1.7%)、咽喉刺激感 18 例 (1.6%) であった (承認時)。

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) (アドエア 500 ディスカス[®]) を使用した試験を含む)

国内臨床試験において、調査症例 352 例中、116 例 (33.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 51 例 (14.5%)、口腔カンジダ症 32 例 (9.1%)、口腔及び咽喉刺激感 18 例 (5.1%) であった (承認時)。

海外臨床試験において、調査症例 4344 例中、653 例 (15.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔咽頭カンジダ症 195 例 (4.5%)、口腔及び咽喉刺激感 112 例 (2.6%)、嘔声 101 例 (2.3%) であった (承認時)。

注) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、アドエア 250 ディスカスのみである。

(1) 重大な副作用

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

2) **血清カリウム値低下**：サルメテロールを含む β_2 刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている (頻度不明^{注1)})。また、 β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

3) **肺炎**：慢性閉塞性肺疾患患者において本剤との関連性が否定できない肺炎が報告されている (3.3%、アドエア 500 ディスカス[®]) を使用した 52 週間の国内臨床試験における (頻度) 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。(「その他の注意 2」) の項参照)

注) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、アドエア 250 ディスカスのみである。

(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%~11%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		発疹、蕁麻疹、血管浮腫	
口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嘔声、口腔及び咽喉刺激感 (異和感、疼痛、不快感等)、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮 ^{注3)}

循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈 ^{注4)}	脈拍増加
精神・神経系		頭痛、振戦、睡眠障害	
消化器		悪心、腹痛	
その他	筋痙攣	関節痛、浮腫、高血糖	鼻炎、胸痛、皮膚挫傷（皮下出血等）

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注4) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること [β₂刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩（経口：10mg/kg/日）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（皮下：100μg/kg/日）をラットに併用投与したときに催奇形作用（膈ヘルニア）及び胎児の発育抑制が報告されている]。

(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること [サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量（1mg/kg）に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル 10μg/kg をラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている]。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

(1) サルメテロールの過量投与（用法・用量を超える量）により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支痙攣が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

(2) フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与（通常用法・用量を超える量等）により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全の発現が報告されている。

副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、

手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。
- (2) 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいはなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

10. その他の注意

(1) 本剤の有効成分の1つであるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験²⁾において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール（エアゾール剤）群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいてもサルメテロール群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者におけるアドエア 250 ディスカス投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は4～12週間投与の国内臨床試験で2.6%、8～104週間投与の海外臨床試験で3.2%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ0%及び0.1%未満であった。アドエア 500 ディスカス³⁾投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は52週間投与の国内臨床試験で15.6%、13～156週間投与の海外臨床試験で9.4%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ3.3%及び0.1%未満であった。156週間投与の海外臨床試験³⁾では、プラセボ投与群（7%）及びサルメテロール 50μg 投与群（9%）に比べてアドエア 500 ディスカス³⁾投与群（13%）で、肺炎（本剤との関連性が否定された症例も含む）の発現率が高かった。

なお、国内外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患の重症度が最重症の患者、男性、高齢者、Body Mass Indexの低い患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。

注) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、アドエア 250 ディスカスのみである。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 気管支喘息

成人の気管支喘息患者 12 例に、本剤（サルメテロール 50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250μg）を1日2回、2週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

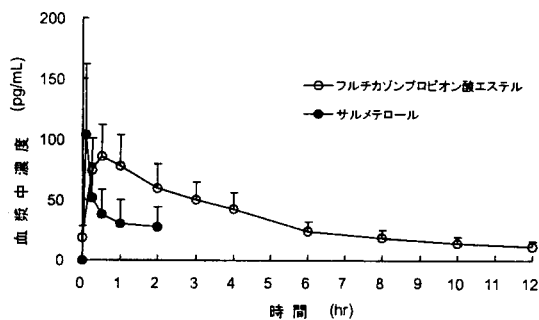


図-1 気管支喘息患者における血漿中薬物濃度の推移 (平均値±標準偏差)

表-1 気管支喘息患者における薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₄ (hr·pg/mL)
アドエア 250 ディスカス	サルメテロール	103.7±58.6	0.08±0.01	134.6±155.2
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	87.0±26.9	0.50±0.18	401.8±133.4

(2) 慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫)

成人の慢性閉塞性肺疾患患者 12 例に、本剤 (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 500µg⁽¹⁾) を 1 日 2 回、4 週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

表-2 慢性閉塞性肺疾患患者における薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₄ (hr·pg/mL)
アドエア 500 ディスカス ⁽¹⁾	サルメテロール	66.0±25.0	0.49±0.59	158.2±82.0
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	124.6±38.6	1.29±1.28	903.5±303.7

注) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、アドエア 250 ディスカスのみである。

2. 代謝

健康成人に¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩を経口投与時の主要代謝物は糞中では水酸化体、尿中ではカルボキシル体である (外国人のデータ)。

健康成人におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル経口投与時の血中主要代謝物は、17β-カルボン酸体であり、尿中では 17β-カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び 17β-カルボン酸体である (外国人のデータ)。サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルは共に CYP3A4 によって代謝を受ける^{(4),(5)}。

3. 排泄

健康成人に¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩 1mg を経口投与した場合、投与後 72 時間までに投与量の 57%が糞中に、23%が尿中に排泄される (外国人のデータ)。

健康成人に³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル 1mg を経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の 87~97%を占め、尿中排泄率は 5%以下であり、その大部分は投与後 48 時間までに排泄される (外国人のデータ)。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: サルメテロール-98%以上、フルチカゾンプロピオン酸エステル-81~95% (外国人のデータ)⁽⁶⁾

【臨床成績】

1. 気管支喘息

(1) 国内臨床試験成績

1) テオフィリン徐放製剤服用中の成人気管支喘息患者 382 例 (うち 368 例 (96.3%) が吸入ステロイド剤を併用) に対する二重盲検比較試験⁽⁷⁾において、本剤 (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg)、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg とテオフィリン徐放製剤 200mg の併用をそれぞれ 1 日 2 回、8 週間投与した時の結果は下表のとおりであった。

表-3 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量 (L/min)

	変化量*	群間差 [95%信頼区間]
本剤 (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg) (n=194)	29.8±2.80	13.4 [6.00, 20.86]
フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg とテオフィリン徐放製剤 200mg の併用 (n=188)	16.3±2.83	

*: 調整済み平均値±標準誤差

2) 成人気管支喘息患者 151 例を対象にした長期投与試験⁽⁸⁾において、本剤 (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg) で開始し、症状に応じて適宜増減可) を 52 週間投与した時の結果は下図のとおりであった。

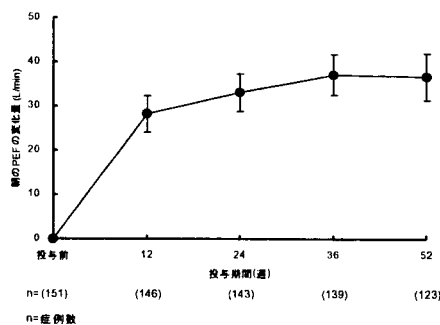


図-2 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量の推移 (平均値±標準偏差)

(2) 海外臨床試験成績

1) 成人気管支喘息患者に対する二重盲検比較試験^(9~11)において、本剤はサルメテロールの単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルの単独投与に比し、有意差が認められた (本剤による投与前値からの変化量: 朝のピークフロー値 35~53.5L/min 増加)。

2) 吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル 1000µg 等量/日までを使用している多様な重症度の成人気管支喘息患者 3416 例を対象に本剤を 52

週間漸増投与した結果、「喘息コントロール」の7項目^{注1)}(喘息症状、発作治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用)のうち6項目以上達成した患者(well-controlled)は71%、7項目全て達成した患者(total control)は41%であった¹²⁾。

注) Global Initiative for Asthma及びNational Institutes of Health(米国)ガイドラインを参考に事前に定義した。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

(1) 国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者227例に対する二重盲検比較試験において、サルメテロール50 μ gを1日2回、4~12週間投与した後に本剤(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)を1日2回、4~12週間投与した結果、サルメテロール投与時をベースラインとした本剤投与4週時における朝のFEV₁の改善量(平均値 \pm 標準偏差[95%信頼区間])は0.022 \pm 0.1133L[0.0068, 0.0364]であり、有意な改善が認められた。

(2) 海外臨床試験成績

1) 慢性閉塞性肺疾患患者723例に対する24週間の二重盲検比較試験¹³⁾において、本剤(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)はプラセボ、サルメテロールあるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善:朝のFEV₁0.165L増加)。

2) 慢性閉塞性肺疾患患者1050例に対する24週間の二重盲検比較試験において、本剤(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)はサルメテロールに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善:朝のFEV₁0.060L増加)。また、本剤及びサルメテロールにおいて呼吸困難(Baseline dyspnea indexとTransition dyspnea indexを用いて評価)の改善がみられたが、投与群間に有意差はなかった。

3) 慢性閉塞性肺疾患患者に対する52週間の二重盲検比較試験2試験において、本剤(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた(本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率:30.4%、30.5%)。(表-4)

表-4 慢性閉塞性肺疾患の増悪^{注1)}に対する効果

海外臨床試験	薬剤	症例数	慢性閉塞性肺疾患の増悪	
			発現頻度(回/年)	リスク比 ^{注2)} [95%信頼区間] (p値)
試験1	アドエア250 ディスカス	385	1.10	0.696 [0.583, 0.831] (p<0.001)
	サルメテロール	393	1.59	
試験2	アドエア250 ディスカス	391	1.06	0.695 [0.582, 0.830] (p<0.001)
	サルメテロール	385	1.53	

注1) 経口ステロイド剤又は抗菌剤を必要とした増悪あるいは入院を必要とした増悪を中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪と定義した。

注2) アドエア/サルメテロール比

【薬効薬理】

1. 抗喘息作用

- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用吸入投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。
- サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与により、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6~10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった。¹⁴⁾
- フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与及び気管内投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約7倍であった。

2. 慢性閉塞性肺疾患における抗炎症作用

- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復吸入投与により、モルモットにおけるタバコ煙誘発気道抵抗増加を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好中球及びマクロファージ増加に対して抑制作用を示した。
- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復鼻腔内投与により、マウスにおけるタバコ煙によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好中球、マクロファージ、好酸球、リンパ球及び上皮細胞増加に対して抑制作用を示した。

<サルメテロールキシナホ酸塩>

1. 気管支拡張作用

- モルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩した。摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約2倍、サルブタモールの約4倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら3剤より明らかに長く、60分以上であった。¹⁴⁾
- 気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩(サルメテロールとして50 μ g)を単回吸入投与した場合、投与後30分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は12時間持続した。^{15)~17)}

2. β_2 -受容体選択性 一心臓管系に対する作用¹⁴⁾

モルモットの摘出心房に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、 β_2 -受容体に対する選択性が高かった。

3. 気道クリアランスに対する作用¹⁸⁾

- 麻酔ウズラの気管粘液纖毛輸送能は筋肉内投与により促進される。

- (2) ラット肺胞 II 型上皮初代培養細胞からの肺表面活性物質の分泌を促進させる。

<フルチカゾンプロピオン酸エステル>

抗炎症作用

(1) ヒト血管収縮作用¹⁹⁾

フルチカゾンプロピオン酸エステルはMcKenzieらの方法による健康成人皮膚における血管収縮試験（皮膚蒼白度を指標）においてベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約1.9倍、ベタメタゾン吉草酸エステルの約2.6倍、フルオシノロンアセトニドの約9.5倍の局所抗炎症作用を示した。

(2) 急性炎症モデルに対する作用²⁰⁾

ラットにおけるカラゲニン足蹠浮腫抑制作用は、局所投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、皮下投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。

(3) 亜急性・慢性炎症モデルに対する作用²⁰⁾

ラットを用いた cotton pellet 法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であり、croton oil 法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。また、ラットの adjuvant 関節炎抑制作用は皮下投与で、フルチカゾンプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルより強い抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

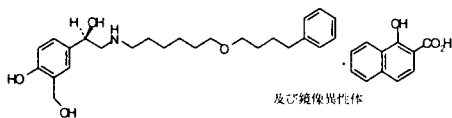
一般名：サルメテロールキシナホ酸塩 (Salmeterol Xinafoate)

化学名：(RS)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate

分子式：C₂₅H₃₇NO₄ · C₁₁H₈O₃

分子量：603.75

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品のジメチルスルホキシド溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

分配係数 (logP)：2.0 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

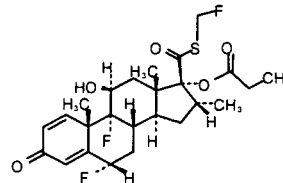
一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル (Fluticasone Propionate)

化学名：S-Fluoromethyl 6α,9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrost-1,4-diene-17β-carbothioate

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₃S

分子量：500.57

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル、ジクロロメタン又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数 (logP)：4.6 (pH7.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

1. 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

【包装】

アドエア 100 ディスカス：28 ブリスター×1,10、60 ブリスター×1,10

アドエア 250 ディスカス：28 ブリスター×1,10、60 ブリスター×1,10

アドエア 500 ディスカス：28 ブリスター×1,10、60 ブリスター×1,10

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) Nelson, H. S., et al. : Chest, **129**, 15-26 (2006)
- 3) Calverley P. M. A., et al. : N Engl J Med, **356**, 775-789 (2007)
- 4) Manchee, G R., et al. : Drug Metab Dispos, **24**, 555-559 (1996)
- 5) Meibohm, B., et al. : Rev Contemp Pharmacother, **9**, 535-549 (1998)
- 6) Daniel, M. J., et al. : 基礎と臨床, **26**, 2011-2030 (1992)
- 7) 足立 満ほか：アレルギー・免疫, **12**, 922-936 (2005)
- 8) 大田 健ほか：アレルギー・免疫, **14**, 635-647 (2007)
- 9) Kavuru, M., et al. : J Allergy Clin Immunol, **105**, 1108-1116 (2000)
- 10) Shapiro, G., et al. : Am J Respir Crit Care Med, **161**, 527-534 (2000)
- 11) Aubier, M., et al. : Respir Med, **93**, 876-884 (1999)

- 12) Bateman, E. D., et al. : Am J Respir Crit Care Med, **170**, 836-844 (2004)
- 13) Hanania, N. A., et al. : Chest, **124**, 834-843 (2003)
- 14) 武田憲三ほか：基礎と臨床, **28**, 1361-1379 (1994)
- 15) 宮本昭正ほか：臨床医薬, **9** (Suppl. 4), 23-48 (1993) (2002年改訂)
- 16) 宮本昭正ほか：臨床医薬, **9** (Suppl. 4), 219-241 (1993) (2002年改訂)
- 17) 川合満ほか：臨床医薬, **19**, 497-506 (2003)
- 18) 甲斐広文ほか：応用薬理, **45**, 119-124 (1993)
- 19) Phillipps, G. H. : Respir Med, **84** (Suppl. A), 19-23 (1990)
- 20) 藤原 肇ほか：基礎と臨床, **26**, 1271-1295 (1992)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL:0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日を除く)

FAX:0120-561-047 (24時間受付)

gsk ロゴ

製造販売元 (輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	コディオ配合錠 MD, コディオ配合錠 EX
2	一 般 名	バルサルタン/ヒドロクロロチアジド
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	コディオ配合錠 MD : 1 錠中バルサルタン 80 mg 及びヒドロクロロチアジド (日局) 6.25 mg を含有する。 コディオ配合錠 EX : 1 錠中バルサルタン 80 mg 及びヒドロクロロチアジド (日局) 12.5 mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	成人には1日1回1錠 (バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして 80 mg/6.25 mg 又は 80 mg/12.5 mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	本剤は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるバルサルタンとサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジドの配合剤であり、高血圧症に関する効能効果について申請したものである。

添付文書(案)

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

選択的AT₂受容体ブロッカー／利尿薬合剤

指定医薬品、処方せん医薬品
 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1997年9月

コディオ配合錠 MD
コディオ配合錠 EX

Co-DIO combination tablets

バルサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠



【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. チアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体)に対する過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
4. 無尿の患者又は透析患者〔本剤の効果が期待できない。〕
5. 急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
6. 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者〔低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

コディオ配合錠MD	成分・含量	1錠中バルサルタン80mg及びヒドロクロロチアジド(日局)6.25mgを含有する。		
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、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、酸化チタン、三酸化鉄		
	外観・性状	うすい赤色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	NV 136		
	大きさ(約)	直径：8.5mm 厚さ：3.9mm 質量：0.21g		
コディオ配合錠EX	成分・含量	1錠中バルサルタン80mg及びヒドロクロロチアジド(日局)12.5mgを含有する。		
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、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、酸化チタン、三酸化鉄		
	外観・性状	ごくうすい赤色のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	NV 137		
	大きさ(約)	直径：8.5mm 厚さ：4.0mm 質量：0.22g		

【効能又は効果】

高血圧症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法及び用量】

成人には1日1回1錠(バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/6.25mg又は80mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

原則として、バルサルタン80mgで効果不十分な場合に本剤の使用を検討すること。

【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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「2. 重要な基本的注意」(2)の項参照)
- (2) 重篤な腎機能障害のある患者(「2. 重要な基本的注意」(3)の項参照)
- (3) 血清カリウム値異常の患者(「2. 重要な基本的注意」(6)及び(7)の項参照)
- (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔バルサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。また、ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を誘発するおそれがある。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 減塩療法中の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕
- (7) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
- (8) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。〕
- (9) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれるおそれがある。〕
- (10) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
- (11) ジギタリス剤、副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者(「3. 相互作用」の項参照)
- (12) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。〕
- (13) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、バルサルタン80mgとヒドロクロロチアジド6.25mgあるいは12.5mgとの配合剤であり、バルサルタンとヒドロクロロチアジド双方の副作用が発現するおそれがあり、適切に本剤の使用を検討すること。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- (2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
- (3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、ヒドロクロロチアジドにより腎血流量が低下するおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場

合を除き、投与は避けること。なお、バルサルタンにより腎機能障害が悪化するおそれもある。

- (4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) ヒドロクロロチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (6) ヒドロクロロチアジドは低カリウム血症を起こすことが知られているので、定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (7) バルサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (8) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態を十分に注意すること。
 - 1) 利尿降圧剤投与中の患者〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）〕
 - 2) 嚴重な減塩療法中の患者
- (9) バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査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。
- (10) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (11) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (12) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (13) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

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
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので血清カリウム濃度に注意する。	バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強されることがある。	これらの薬剤の中枢抑制作用とヒドロクロロチアジドの降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		ヒドロクロロチアジドとあへんアルカロイドの大量投与で血圧低下があらわれる可能性がある。
アルコール		ヒドロクロロチアジドと血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジドは昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させる可能性がある。
ツボクラリンの類似作用物質 バンクロニウム臭化物	ツボクラリンの類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する他の薬剤 ACE阻害剤 β遮断剤 ニトログリセリン等	降圧作用を増強するおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。	ヒドロクロロチアジドによる血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。
乳酸ナトリウム	チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。	ヒドロクロロチアジドのカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態を更に増強させる。
リチウム	振戦、消化器器感等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。	ヒドロクロロチアジドは腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。
副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症が発現することがある。	ヒドロクロロチアジドとこれらの薬剤はともにカリウム排泄作用を有する。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがってヒドロクロロチアジドとグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤 インスリン等	糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。	機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
ジアゾキシド	ジアゾキシドの血糖上昇作用及び血尿酸上昇作用が増強するおそれがある。	機序は明確ではないが、ヒドロクロロチアジドによるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。また、ヒドロクロロチアジドとジアゾキシドはともに尿酸排泄抑制作用を有する。
コレステラミン	チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。	コレステラミンの吸着作用によりヒドロクロロチアジドの吸収が阻害されることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等		非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じてヒドロクロロチアジドの作用と拮抗する。
アマンタジン	アマンタジンの作用が増強されることがある。	ヒドロクロロチアジドがアマンタジンの腎排泄を低下させ、血中濃度の上昇を起こすためと考えられる。
シクロスポリン	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいため、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強される可能性が考えられる。
アロプリノール	重症の過敏反応（悪寒、全身性の皮疹等）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 アトロピン ピペリデン	チアジド系薬剤の作用が増強されるおそれがある。	チアジド系薬剤の吸収が促進される可能性が考えられる。
メチルドパ	チアジド系薬剤との併用による溶血性貧血の報告がある。	メチルドパがチアジド系薬剤の抗体産生を促進する可能性が考えられる。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド メトトレキサート等	これらの薬剤の骨髄抑制作用を増強するおそれがある。	チアジド系薬剤が抗腫瘍剤の腎排泄を減少させるためと考えられる。
ビタミンD カルシウム剤	高カルシウム血症を起こすおそれがある。	血清カルシウム濃度の上昇をチアジド系薬剤と相互に増強させる可能性が考えられる。
カルバマゼピン	低ナトリウム血症があらわれることがある。	ヒドロクロロチアジドとカルバマゼピンはともに血清中のナトリウムを低下させることがある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、バルサルタンとヒドロクロロチアジドが投与された患者で副作用が報告されたのは656例中288例（43.9%）であり、そのうち自他覚的副作用は159例（24.2%）、臨床検査値異常は187例（28.5%）であった。主な自他覚的副作用は高尿酸血症35例（5.3%）、蛋白尿15例（2.3%）、肝機能異常14例（2.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、血中尿酸増加79例（12.0%）、CK（CPK）増加25例（3.8%）、 γ -GTP増加24例（3.7%）、尿中蛋白陽性16例（2.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **アナフィラキシー様症状**（頻度不明）：アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **血管浮腫**（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **肝炎**（頻度不明）：肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **腎不全**（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **高カリウム血症**（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) **ショック、失神、意識消失**（いずれも頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、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、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。
- 7) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 8) **再生不良性貧血、溶血性貧血**（いずれも頻度不明）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 9) **壊死性血管炎**（頻度不明）：壊死性血管炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 10) **中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）**（頻度不明）：中毒性表皮壊死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投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

- 11) **間質性肺炎**（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) **肺水腫**（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 13) **全身性エリテマトーデスの悪化**（頻度不明）：全身性エリテマトーデスを悪化させることがあるため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 14) **低血糖**（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

このような症状又は異常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。

	頻度不明	1%以上	1%未満
皮膚障害	紫斑、皮膚エリテマトーデス	-	発疹、光線過敏症、そう痒症、蕁麻疹
精神神経系障害	不眠症、知覚異常、しびれ、味覚異常	めまい、頭痛	傾眠
血液及びリンパ系障害	-	白血球数増加	好酸球数増加、貧血
心臓障害	頻脈、心房細動	-	不整脈、動悸
血管障害	顔面潮紅、ほてり	低血圧	起立性低血圧
胃腸障害	胃炎、嘔吐、便秘	-	腹痛、腹部不快感、下痢、嘔気
肝胆道系障害	黄疸	肝機能異常、 γ -GTP増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、血中ビリルビン増加	LDH増加、ALP増加
呼吸器障害	呼吸困難、鼻閉	-	咳嗽、咽頭炎
腎及び尿路障害	-	BUN増加、血中クレアチニン増加、蛋白尿、尿中血陽性	-
代謝及び栄養障害	食欲不振、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血中カルシウム増加、総蛋白減少	高血糖、高尿酸血症	低ナトリウム血症、低カリウム血症、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加
その他	筋肉痛、脱力感、口渇、唾液腺炎、インポテンシス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、黄視症、視力異常（霧視等）	CK（CPK）増加	疲労、けん怠感、胸痛、浮腫、関節痛、腰部部痛、筋痙攣

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
- (2) バルサルタン単独投与による高齢者での薬物動態試験で、バルサルタンの血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。
- (3) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (4) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (5) 高齢者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬並びにアンジオテンシン変換酵素阻害薬で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。^{1,2)} また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。³⁾ ヒドロクロロチアジドを含むチアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少等があらわれることがある。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔バルサルタンにおける動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。更に、ヒドロクロロチアジドはヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

9. 過量投与

徴候・症状：バルサルタンの過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。

処置：通常、次のような処置を行う。

1) 催吐及び活性炭投与

2) 著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。

注意：バルサルタンの血漿蛋白結合率は93～96%であり、血液透析によって除去できないが、ヒドロクロロチアジドは透析により除去することができる。

10. 適用上の注意

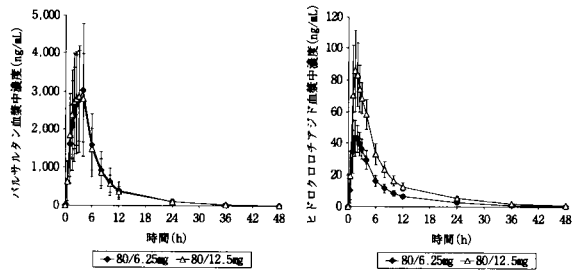
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子に本剤を単回経口投与したとき、速やかに吸収され、バルサルタン及びヒドロクロロチアジドは、それぞれ投与後約3及び1.5時間で最高濃度に到達し、消失半減期はそれぞれ約6及び9時間であった。⁴⁾

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときのバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの血漿中濃度推移



健康成人男子に本剤を単回経口投与したときのバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	VAH80/6.25mg(n=50)		VAH80/12.5mg(n=52)	
	バルサルタン	ヒドロクロロチアジド	バルサルタン	ヒドロクロロチアジド
Cmax(ng/mL)	3,483±1,660	47±8	3,582±1,181	93±23
Tmax(h)	3.0(1.0~4.0)	1.5(1.0~4.0)	2.8(1.0~6.0)	1.5(1.0~4.0)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	21,745±10,617	325±56	21,498±6,793	638±106
t _{1/2} (h)	5.7±1.0	8.9±0.8	6.3±3.3	8.6±0.7

VAH：バルサルタンとヒドロクロロチアジドの配合剤、Cmax、AUC_{0-∞}、t_{1/2}：平均値±標準偏差、Tmax：中央値(最小～最大)

2. 食事の影響

健康成人男子に本剤80/12.5mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて食後投与でバルサルタンのCmax及びAUCはそれぞれ32%及び37%低下し、ヒドロクロロチアジドのCmax及びAUCはそれぞれ36%及び22%低下した。⁵⁾

3. 分布

バルサルタン及びヒドロクロロチアジドの血漿蛋白結合率はそれぞれ93～96%⁶⁾及び58%⁷⁾であった。

(外国人のデータ)

4. 代謝

健康成人男子に¹⁴Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与8時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、その他に代謝物として4-ヒドロキシ体が認められ、*in vitro*の試験において主としてCYP2C9の関与が示唆されている。⁸⁾

ヒドロクロロチアジドはほとんど代謝を受けず、大部分が未変化体のまま排泄される。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

5. 排泄

健康成人男子にバルサルタン80mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを併用単回投与したとき、投与後24時間までにそれぞれ投与量の12.0%及び74.4%が未変化体として尿中に排泄された。¹¹⁾

6. 薬物相互作用

健康成人男子にバルサルタン80mg及びヒドロクロロチアジド12.5mgを併用単回投与したときのバルサルタン及びヒドロクロロチアジドの薬物動態は各単剤投与後と差はなく、バルサルタンとヒドロクロロチアジドの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。¹¹⁾

【臨床成績】

軽症から中等症の本態性高血圧症を対象に国内で実施した二重盲検比較試験（要因試験）において、本剤の1日1回8週間経口投与における有効症例（治験終了時の拡張期血圧が90mmHg未満に低下又はベースラインと比較して10mmHg以上低下）の割合は、本剤80/6.25mgで70.3%、80/12.5mgで83.3%であり、バルサルタン80mg単独投与（54.4%）と比較し、優れた降圧効果が認められた。

有効症例の割合及び治験終了時における収縮期血圧、拡張期血圧のベースラインからの変化量は次表のとおりである。¹²⁾

	有効症例の割合	試験終了時における収縮期血圧(拡張期血圧のベースラインからの変化量)
VAH80/12.5mg	83.3%(55/66)	-21.95/-13.44mmHg
VAH80/6.25mg	70.3%(43/64)	-17.95/-13.50mmHg
V80mg	54.4%(37/68)	-12.97/-9.12mmHg
H12.5mg	53.0%(35/66)	-11.18/-9.15mmHg
H6.25mg	32.8%(20/61)	-9.64/-7.02mmHg
プラセボ	34.8%(23/66)	-5.04/-5.36mmHg

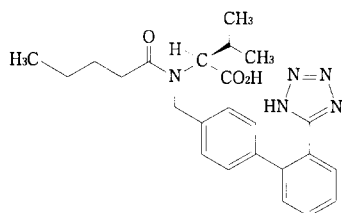
注) 共分散分析モデルに基づいて求めた最小二乗平均値
VAH: バルサルタンとヒドロクロロチアジドの配合剤、
V: バルサルタン、H: ヒドロクロロチアジド

【薬効薬理】

本剤は、バルサルタン及びヒドロクロロチアジドの配合剤である。バルサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容体サブタイプAT₁受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して拮抗することによって降圧効果をあらわす。ヒドロクロロチアジドはチアジド系利尿剤で、主として遠位尿管でのNa及び水の再吸収を抑制し、尿排泄を増加させることにより循環血漿量の減少を引き起こし降圧効果を発揮する。ヒドロクロロチアジドのナトリウム利尿作用によりレニン・アンジオテンシン系が活性化され、バルサルタンの降圧効果が増強されと考えられている。高血圧自然発症ラットにおいてバルサルタンとヒドロクロロチアジドを併用投与したとき、それぞれの単独投与と比較して降圧効果の増強が認められた。¹³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: バルサルタン (Valsartan)

化学名: (-)-N- [4- [2- (1H-Tetrazol-5-yl) phenyl] benzyl] -N-valeryl-L-valine

分子式: C₂₈H₃₀N₆O₃

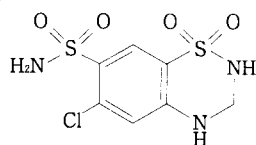
分子量: 435.52

性状: 白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(95)に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約103℃

分配係数: 3.62 (1-オクタノール/水)、0.46 (1-オクタノール/pH7.0緩衝液) [pH7.0緩衝液の組成 (mol/L): リン酸水素二ナトリウム十二水和物 (0.164)、クエン酸一水和物 (0.018)、塩化カリウム (0.573)]

構造式:



一般名: ヒドロクロロチアジド (Hydrochlorothiazide)

化学名: 6-Chloro-3,4-dihydro 2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式: C₇H₈ClN₂O₄S₂

分子量: 297.74

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点: 約267℃ (分解)

【包装】

コディオ配合錠MD	140錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
	700錠 (PTP)
コディオ配合錠EX	500錠 (バラ)
	140錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
	700錠 (PTP)
	500錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: Arch. Intern. Med. 157(24), 2413, 1997 [DIOS00476]
- 2) Briggs, G. G. et al.: Ann. Pharmacother. 35(7), 859, 2001 [DIOS01486]
- 3) Cooper, W. O. et al.: N. Engl. J. Med. 354(23), 2443, 2006 [CIBS00362]
- 4) 社内資料: 配合剤投与時と併用投与時の生物学的同等性の検討
- 5) 社内資料: 薬物動態に及ぼす食事の影響の検討
- 6) Colussi, D. M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 37, 214, 1997 [DIOM00100]
- 7) Brunton, L. L. et al.: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., p1832 [CODS00023]
- 8) Waldmeier, F. et al.: Xenobiotica 27(1), 59, 1997 [DIOM00094]
- 9) Nakashima, A. et al.: Xenobiotica 35(6), 589, 2005 [DIOM01536]
- 10) Beermann, B. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 19(5), 531, 1976 [CODS00007]
- 11) 社内資料: バルサルタンとヒドロクロロチアジドの薬物間相互作用の検討
- 12) 社内資料: VAH631の本態性高血圧症に対する二重盲検比較試験 (要因試験)
- 13) 社内資料: 高血圧自然発症ラットを用いたバルサルタンとヒドロクロロチアジドの併用投与による降圧効果の検討

【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下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
☎0120-003-293
受付時間: 月~金 9:00~18:00
www.novartis.co.jp

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

[製剤：製造販売]

1	販 売 名	①アドエア 100 ディスカス、②アドエア 50 エアー120 吸入用
2	一 般 名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	①アドエア 100 ディスカス： 1 プリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩 72.5 μ g (サルメテロールとして 50 μ g) /フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g を含有 ②アドエア 50 エアー120 吸入用： 1 回噴霧中にサルメテロールキシナホ酸塩 36.3 μ g (サルメテロールとして 25 μ g) /フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g を含有
5	用 法 ・ 用 量	①通常、成人にはアドエア 50 エアー2 吸入又はアドエア 100 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。 なお、症状に応じてアドエア 250 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g) 又はアドエア 500 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 500 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。 小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。 ・アドエア 50 エアー1 吸入 (サルメテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μ g) を 1 日 2 回吸入投与 ・アドエア 50 エアー2 吸入又はアドエア 100 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μ g) を 1 日 2 回吸入投与 (下線部追加、波線部変更) ②通常、成人にはアドエア 50 エアー2 吸入又はアドエア 100 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。 なお、症状に応じてアドエア 250 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g) 又はアドエア 500 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとし

		<p>て50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500μg)を1日2回吸入投与する。</p> <p>小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア50エア-1吸入(サルメテロールとして25μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50μg)を1日2回吸入投与 ・アドエア50エア-2吸入又はアドエア100ディスクス1吸入(サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μg)を1日2回吸入投与
6	効能・効果	<p>気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)</p>
7	備考	<p>本剤は、長時間作動型β₂刺激剤であるサルメテロールキシナホ酸塩及び吸入ステロイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルの2つの有効成分を含有する配合剤である。アドエア100ディスクスは連用式吸入用散剤で、アドエア50エア-120吸入用は定量噴霧式吸入剤である。</p> <p>添付文書(案)を別紙として添付。</p>

規制区分：
指定医薬品、
処方せん医薬品
 （注意－医師等の処方せん
 により使用すること）

喘息治療配合剤
アドエア[®]100 ディスカス[®]
アドエア[®]250 ディスカス[®]
アドエア[®]500 ディスカス[®]
アドエア[®]50 エア－120 吸入用

Adoair[®] Diskus[®]
 Adoair[®] Air

サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダーインヘラー・エアゾール

貯 法：室温保存
 使用期限：包装に表示
 注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	ディスクス			エア－
	100	250	500	50
承認番号	21900AMY00022	21900AMY00023	21900AMY00024	
薬価収載	2007年6月（28プリスター）、2008年6月（60プリスター）			
販売開始	2007年6月（28プリスター）、2008年7月（60プリスター）			
国際誕生	1998年9月			

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
 (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者
 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]
 (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
 結核性疾患の患者 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]

療が必要であり、併用薬として長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。
 (2) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、次の注意を与えること。
 本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作用型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の他の適切な薬剤を使用すること。

【組成・性状】

1. ディスカス

販売名	アドエア100 ディスクス	アドエア250 ディスクス	アドエア500 ディスクス
1 プリスター中のサルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル含量	72.5 μ g (サルメテロールとして50 μ g)/100 μ g	72.5 μ g (サルメテロールとして50 μ g)/250 μ g	72.5 μ g (サルメテロールとして50 μ g)/500 μ g
添加物	乳糖水和物 ⁽¹⁾		
性状	定量式吸入用散剤で、プリスターの内容物は白色の粉末である。		

⁽¹⁾ 火雑物として乳蛋白を含む

2. エア－

販売名		アドエア50エア－120吸入用
1 缶中の重量		12.0g
サルメテロールキシナホ酸塩含量	1 缶中	5.8mg (サルメテロールとして4.0mg)
	1 回噴霧中	36.3 μ g (サルメテロールとして25 μ g)
フルチカゾンプロピオン酸エステル含量	1 缶中	8.0mg
	1 回噴霧中	50 μ g
1 缶の保証噴霧回数		120 回
添加物		1,1,1,2-テトラフルオロエタン
性状		用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入用エアゾール剤である。

【効能・効果】

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

効能・効果に関連する使用上の注意

(1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治

【用法・用量】

成人（アドエア50エア－、アドエア100ディスクス、アドエア250ディスクス、アドエア500ディスクス）

通常、成人にはアドエア50エア－吸入又はアドエア100ディスクス1吸入（サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ g）を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じてアドエア250ディスクス1吸入（サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ g）又はアドエア500ディスクス1吸入（サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 μ g）を1日2回吸入投与する。

小児（アドエア50エア－、アドエア100ディスクス）

小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

- ・アドエア50エア－1吸入（サルメテロールとして25 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 μ g）を1日2回吸入投与
- ・アドエア50エア－2吸入又はアドエア100ディスクス1吸入（サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ g）を1日2回吸入投与

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること（サルメテロールキシナホ酸塩の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。
- (2) 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
- (3) アドエア250ディスクス及びアドエア500ディスクスは成人用である（小児の用法・用量は承認されていない）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症（急性呼吸器感染症を除く）の患者〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を増悪するおそれがある〕
- (3) 高血圧の患者〔 α 及び β_1 作用により血圧上昇を起こすおそれがある〕
- (4) 心疾患の患者〔 β_1 作用により症状を増悪するおそれがある〕
- (5) 糖尿病の患者〔グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は既に起きていた発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。
- (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は投与しないこと。
- (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の投与開始に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。
- (4) 過度に使用を続けた場合、サルメテロールの β_1 作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。
- (5) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。

- (6) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法強化と感染症の治療を考慮すること。
- (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。
- (8) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (11) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状

（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。

- (12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。
- (13) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用（クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等）が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること（「相互作用」の項参照）。
- (14) 本剤は症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。

3. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールは、主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている ¹⁾ 。
	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT延長を起こす可能性がある。ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、リトナビル等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールの Cmax が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下を増強することが考えられる。

4. 副作用

成人：国内臨床試験において、調査症例 432 例中、75 例

(17.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 30 例 (6.9%)、口腔カンジダ症 16 例 (3.7%)であった (承認時)。

海外臨床試験において、調査症例 1111 例中、153 例 (13.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 25 例 (2.3%)、頭痛 24 例 (2.2%)、口腔咽頭カンジダ症 19 例 (1.7%)、咽喉刺激感 18 例 (1.6%)であった (承認時)。

小児：国内臨床試験において、調査症例 91 例中、2 例 (2.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は、振戦、肝機能検査異常各 1 例 (1.1%)であった (承認時)。

海外臨床試験において、調査症例 428 例中、10 例 (2.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、鼻炎 2 例 (0.5%)であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

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

2) **血清カリウム値低下**：サルメテロールを含むβ₂刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている (頻度不明^{注1)})。また、β₂刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(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。

	1~10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症^{注2)}		発疹、蕁麻疹、血管浮腫	
口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嘔声	口腔及び咽喉刺激感 (異和感、疼痛、不快感等)、感染症	むせ、咳、味覚異常、口内乾燥、気管支攣縮 ^{注3)}
循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈 ^{注4)}	脈拍増加
精神・神経系		頭痛、振戦	睡眠障害
消化器		悪心、腹痛	
その他		筋痙攣、関節痛、浮腫	鼻炎、胸痛、高血糖、皮膚挫傷 (皮下出血等)

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2) このような場合には投与を中止すること。

注 3) 短時間作用型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 4) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること [β₂刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩

(経口：10mg/kg/日)及びフルチカゾンプロピオン酸エステル (皮下：100µg/kg/日) をラットに併用投与したときに催奇形作用 (膈ヘルニア) 及び胎児の発育抑制が報告されている]。

(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること [サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量 (1mg/kg) に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル 10µg/kg をラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている]。

7. 小児等への投与

(1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。なお、小児等に対しては国内での 24 週間を超える使用経験はない。

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

8. 過量投与

(1) サルメテロールの過量投与 (用法・用量を超える量) により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

(2) フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与 (通常用法・用量を超える量等) により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全が発現が報告されている。

副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々にすること。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること (内服しても効果はみられない)。
(2) 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること (口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

10. その他の注意

本剤の有効成分の 1 つであるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール (エアゾール剤) 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の 1 つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいてもサルメテロール群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。²⁾

【薬物動態】

1. 血中濃度

成人の気管支喘息患者 12 例に、アドエアディスク (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル

250µg) を1日2回、2週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステル¹⁾の血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

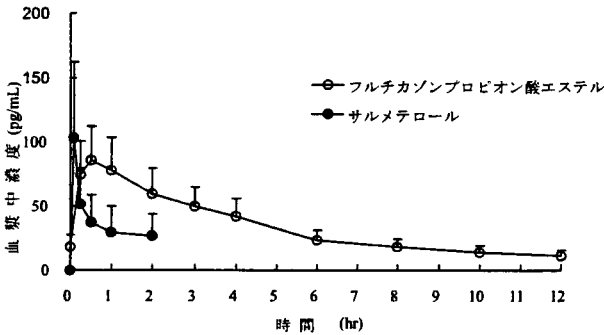


図-1 血漿中薬物濃度の推移 (平均値±標準偏差)

表-1 薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₁₂ (hr·pg/mL)
アドエア 250 ディスカス	103.7±58.6	0.08±0.01	134.6±155.2
フルチカゾンプロピオン酸エステル	87.0±26.9	0.50±0.18	401.8±133.4

2. 代謝

健康成人に¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩を経口投与時の主要代謝物は糞中では水酸化体、尿中ではカルボキシル体である (外国人のデータ)。

健康成人におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル経口投与時の血中主要代謝物は、17β-カルボン酸体であり、尿中では17β-カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び17β-カルボン酸体である (外国人のデータ)。サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルは共にCYP3A4によって代謝を受ける^{3),4)}。

3. 排泄

健康成人に¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩 1mgを経口投与した場合、投与後72時間までに投与量の57%が糞中に、23%が尿中に排泄される (外国人のデータ)。

健康成人に³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル 1mgを経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の87~97%を占め、尿中排泄率は5%以下であり、その大部分は投与後48時間までに排泄される (外国人のデータ)。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: サルメテロール-98%以上、フルチカゾンプロピオン酸エステル-81~95% (外国人のデータ)⁵⁾

【臨床成績】

＜国内臨床試験成績＞

1. 成人の成績

(1) テオフィリン徐放製剤服用中の成人気管支喘息患者 382例 (うち368例 (96.3%) が吸入ステロイド剤を併用) に対する二重盲検比較試験⁶⁾において、アドエアディスク (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg)、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル 250µgとテオフィリン徐放製剤 200mgの併用をそれぞれ1日2回、8週間投与した時の結果は下表のとおりであった。

表-2 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量 (L/min)

変化量*	群間差 [95%信頼区間]
アドエアディスク (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg) (n=194)	29.8±2.80
フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µgとテオフィリン徐放製剤 200mgの併用 (n=188)	16.3±2.83

*: 調整済み平均値±標準誤差

(2) 成人気管支喘息患者 151例を対象にした長期投与試験⁷⁾において、アドエアディスク (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg)で開始し、症状に応じて適宜増減可)を52週間投与した時の結果は下図のとおりであった。

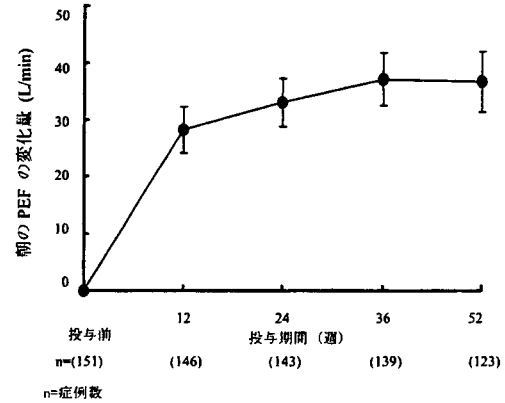


図-2 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量の推移 (平均値±標準誤差)

2. 小児の成績

(1) フルチカゾンプロピオン酸エステル 100µg/日服用中の小児気管支喘息患者 48例に対する交叉比較試験⁸⁾において、アドエアエアー (サルメテロール 25µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 50µg) 1吸入、又はサルメテロール 25µgとフルチカゾンプロピオン酸エステル 50µgの併用をそれぞれ1日2回、4週間投与した時の結果は下表のとおりであった。さらに、交叉比較試験終了後、アドエアエアー (サルメテロール 25µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 50µg) を1吸入、1日2回、20週間延長投与した結果、交叉比較試験終了時にみられた朝のピークフロー値の改善は投与期間を通して維持された。

表-3 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量 (L/min)

変化量*	群間差 [95%信頼区間]
アドエアエアー (サルメテロール 25µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 50µg) (n=48)	14.3±4.53
サルメテロール 25µgロタディスク®とフルチカゾンプロピオン酸エステル 50µgロタディスク®の併用 (n=48)	17.1±4.53

*: 調整済み平均値±標準誤差

(2) 小児気管支喘息患者 40例に対する長期投与試験⁹⁾において、アドエアエアー (サルメテロール 25µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 50µg) 2吸入、1日2回、24週間投与した時の血漿コルチゾール値、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に変動はみられなかった。また、朝のピークフロー値の投与前値からの変化量は32.9L/minであった。

＜海外臨床試験成績＞

成人の成績

(1) 成人気管支喘息患者に対する二重盲検比較試験¹⁰⁻¹²⁾において、アドエアディスクはサルメテロールの単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルの単独投与に比し、有意差が認められた (本剤による投与前値からの変化量: 朝のピークフロー値 35~53.5L/min増加)。

(2) 吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル 1000µg等量/日までを使用している多様な重症度の成人気管支喘息患者 3416例を対象にアドエアディスクを52週間漸増投与した結果、「喘息コントロール」の7項目¹³⁾ (喘息症状、発作治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用) のうち6項目以上達成した患者 (well-controlled) は71%、7項目全て達成した患

者 (total control) は 41% であった¹³⁾。
注) Global Initiative for Asthma 及び National Institutes of Health (米国) ガイドラインを参考に事前に定義した。

【薬効薬理】

抗喘息作用

- (1) サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用吸入投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。
- (2) サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与により、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は 6～10 時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30 日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった。¹⁴⁾
- (3) フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与及び気管内投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約 7 倍であった。

<サルメテロールキシナホ酸塩>

1. 気管支拡張作用

- (1) モルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩した。摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約 2 倍、サルブタモールの約 4 倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら 3 剤より明らかに長く、60 分以上であった。¹⁴⁾
- (2) 気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩 (サルメテロールとして 50 μ g) を単回吸入投与した場合、投与後 30 分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は 12 時間持続した。^{15)~17)}

2. β_2 -受容体選択性 一 心脈管系に対する作用¹⁴⁾

モルモットの摘出心房に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、 β_2 -受容体に対する選択性が高かった。

3. 気道クリアランスに対する作用¹⁸⁾

- (1) 麻酔ウズラの気管粘液纖毛輸送能は筋肉内投与により促進される。
- (2) ラット肺胞 II 型上皮初代培養細胞からの肺表面活性物質の分泌を促進させる。

<フルチカゾンプロピオン酸エステル>

抗炎症作用

(1) ヒト血管収縮作用¹⁹⁾

フルチカゾンプロピオン酸エステルは McKenzic らの方法による健康成人皮膚における血管収縮試験 (皮膚蒼白度を指標) においてベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約 1.9 倍、ベタメタゾン吉草酸エステルの約 2.6 倍、フルオシノロンアセトニドの約 9.5 倍の局所抗炎症作用を示した。

(2) 急性炎症モデルに対する作用²⁰⁾

ラットにおけるカラゲニン足趾浮腫抑制作用は、局所投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、皮下投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。

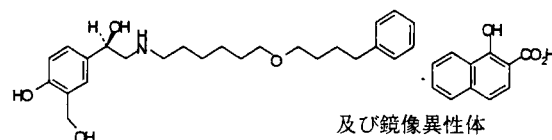
(3) 亜急性・慢性炎症モデルに対する作用²⁰⁾

ラットを用いた cotton pellet 法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であ

り、croton oil 法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。また、ラットの adjuvant 関節炎抑制作用は皮下投与で、フルチカゾンプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルより強い抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：サルメテロールキシナホ酸塩 (Salmeterol Xinafoate)
化学名：(RS)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate
分子式：C₂₅H₃₇NO₄・C₁₁H₈O₃
分子量：603.75
構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
本品のジメチルスルホキシド溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

分配係数 (logP)：2.0 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

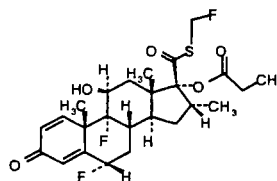
一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル (Fluticasone Propionate)

化学名：S-Fluoromethyl 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 β -carbothioate

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル、ジクロロメタン又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
分配係数 (logP)：4.6 (pH7.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

1. アドエアディスカス

- (1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

2. アドエアエアー

- (1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスプレー(吸入用補助器)を使用させることが望ましい。
- (3) 用時振盪
- (4) 保管上の注意
 - 1) 内側のポンペをアダプターから外さないこと。
 - 2) 噴霧口をつまみを避けるため、少なくとも週 1 回以上アダ

プターの吸入口の外側と内側を乾いた布やティッシュペーパーでよく拭き、清潔に保管すること。

3) ボンベは絶対に濡らさないこと(噴射口が詰まる原因となる)。

4) 30℃以上の場所に保管しないこと。

5) ボンベは火中に投入しないこと。

6) 地方自治体により定められたボンベの廃棄処理法に従うこと。

【包装】

アドエア 100 ディスカス : 28 ブリスター×1, 10、60 ブリスター×1, 10

アドエア 250 ディスカス : 28 ブリスター×1, 10、60 ブリスター×1, 10

アドエア 500 ディスカス : 28 ブリスター×1, 10、60 ブリスター×1, 10

アドエア 50 エア-120 吸入用 : 12.0g×1

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) Nelson, H. S., et al. : Chest, **129**, 15-26 (2006)
- 3) Manchee, G. R., et al. : Drug Metab Dispos, **24**, 555-559 (1996)
- 4) Meibohm, B., et al. : Rev Contemp Pharmacother, **9**, 535-549 (1998)
- 5) Daniel, M. J., et al. : 基礎と臨床, **26**, 2011-2030 (1992)
- 6) 足立 満ほか : アレルギー・免疫, **12**, 922-936 (2005)
- 7) 大田 健ほか : アレルギー・免疫, **14**, 635-647 (2007)
- 8) 西間三肇ほか : 日本小児アレルギー学会誌, **22**, 293-296 (2008)
- 9) 西牟田敏之ほか : 日本小児アレルギー学会誌, **22**, 379-390 (2008)
- 10) Kavuru, M., et al. : J Allergy Clin Immunol, **105**, 1108-1116 (2000)
- 11) Shapiro, G., et al. : Am J Respir Crit Care Med, **161**, 527-534 (2000)
- 12) Aubier, M., et al. : Respir Med, **93**, 876-884 (1999)
- 13) Bateman, E. D., et al. : Am J Respir Crit Care Med, **170**, 836-844 (2004)
- 14) 武田憲三ほか : 基礎と臨床, **28**, 1361-1379 (1994)
- 15) 宮本昭正ほか : 臨床医薬, **9** (Suppl. 4), 23-48 (1993) (2002年改訂)
- 16) 宮本昭正ほか : 臨床医薬, **9** (Suppl. 4), 219-241 (1993) (2002年改訂)
- 17) 川合満ほか : 臨床医薬, **19**, 497-506 (2003)
- 18) 甲斐広文ほか : 応用薬理, **45**, 119-124 (1993)
- 19) Phillipps, G. H. : Respir Med, **84** (Suppl. A), 19-23 (1990)
- 20) 藤原 肇ほか : 基礎と臨床, **26**, 1271-1295 (1992)

【資料請求先】

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

gsk ロゴ

製造販売元 (輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標