

(新聞発表用)

1	販 売 名	エカード配合錠 LD エカード配合錠 HD
2	一 般 名	カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	エカード配合錠 LD : 1錠中にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 4mg/6.25mg を含有 エカード配合錠 HD : 1錠中にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	成人には 1日 1回 1錠 (カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 4mg/6.25mg 又は 8mg/6.25mg) 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、持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるカンデサルタン シレキセチル 4mg あるいは 8mg と、利尿薬であるヒドロクロロチアジド 6.25mg との降圧配合剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

添付文書(案)

指定医薬品 処方せん医薬品^{注1)}

日本標準商品分類番号 872149

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬/利尿薬配合剤

貯法：室温保存。開封後も光を遮り保存すること。
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
 (使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

エカード®配合錠 LD

エカード®配合錠 HD

「タケタ」

ECARD® Combination Tablets LD & HD

カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
4			—
8			—

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分あるいは他の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
- (2) 無尿の患者又は血液透析中の患者〔ヒドロクロロチアジドの効果が期待できない。〕
- (3) 急性腎不全の患者〔ヒドロクロロチアジドは腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
- (4) 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〔ヒドロクロロチアジドは低ナトリウム血症、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。〕
- (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)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

原則として、カンデサルタン シレキセチル 4mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg の投与を、カンデサルタン シレキセチル 8mg、又はカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 4mg/6.25mg で効果不十分な場合にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド 8mg/6.25mg の投与を検討すること。

【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(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 腎障害のある患者〔ヒドロクロロチアジド又はカンデサルタン シレキセチルによる腎血流量の低下あるいは過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 高カリウム血症の患者〔カンデサルタン シレキセチルは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)
- (4) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔ヒドロクロロチアジドにより高尿酸血症、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。〕
- (5) 肝障害のある患者
 〔①カンデサルタン シレキセチルは肝機能を悪化させるおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。(【薬物動態】の項参照) ②ヒドロクロロチアジドは肝性昏睡を起こすおそれがある。〕
- (6) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者
 〔ヒドロクロロチアジドによる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。〕
- (7) 下痢、嘔吐のある患者〔ヒドロクロロチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。〕
- (8) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者
 〔ヒドロクロロチアジドは血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
- (9) 減塩療法中の患者〔ヒドロクロロチアジドにより低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕
- (10) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者(「相互作用」の項参照)
- (11) 交感神経切除後の患者〔ヒドロクロロチアジドの降圧作用が増強される。〕
- (12) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (13) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

【組成・性状】

	エカード配合錠 LD			エカード配合錠 HD		
1錠中の有効成分	カンデサルタン シレキセチル 4mg 及びヒドロクロロチアジド 6.25mg			カンデサルタン シレキセチル 8mg 及びヒドロクロロチアジド 6.25mg		
剤形	素錠					
錠剤の色	ごくうすい黄色			ごくうすい紅色		
識別コード	△293			△294		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
	◎293	4 C		◎294	8 C	
長径(mm)	8.6			8.6		
短径(mm)	5.1			5.1		
厚さ(mm)	約 3.0			約 3.0		

添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム(以上全製剤に含有)、黄色三酸化鉄(エカード配合錠 LD にのみ含有)、三酸化鉄(エカード配合錠 HD にのみ含有)

【効能・効果】

高血圧症

〈効能・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・用量】

成人には1日1回1錠(カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 4mg/6.25mg 又は 8mg/6.25mg)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。

注1) 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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、カンデサルタン シレキセチル 4mg あるいは 8mg とヒドロクロロチアジド 6.25mg との配合剤であり、カンデサルタン シレキセチル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るため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) カンデサルタン シレキセチルは、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ろ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ので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (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、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (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低カリウム血症あるいは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清カリウム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。
- (6) カンデサルタン シレキセチルは、高カリウム血症の患者においては、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、使用は避けること。
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。
- (7) ヒドロクロロチアジド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。
- (8) カンデサルタン シレキセチルの投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
 - ア. 嚴重な減塩療法中の患者
 - イ. 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
 - ウ. 低ナトリウム血症の患者
 - エ. 腎障害のある患者
 - オ. 心不全を合併する患者
- (9) 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。
- (10) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。（アンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある）
- (11) 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 スピロノラクトン、トリアムテレン等 エプレレノン カリウム補給剤	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	カンデサルタン シレキセチルのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、少量から開始するなど慎重に投与すること。	利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、カンデサルタン シレキセチルが奏効しやすい。
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧が増強することがある。	左記薬剤の中枢抑制作用と本剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール		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する可能性がある。
昇圧アミン ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧アミンの作用が减弱することがある。 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。	チアジド系薬剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物、塩酸塩水和物、パンクロニウム臭化物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用が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、左記薬剤の神経・筋遮断作用が増強すると考えられている。
降圧作用を有する他の薬剤 ACE 阻害薬、β-遮断剤、ニトログリセリン等	降圧作用が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が増強し、不整脈等が起こることがある。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、低カリウム血症が増強することがある。	ヒドロクロロチアジドによる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さらに増強させる。

炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
糖質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及び左記薬剤ともカリウム排泄作用を持つ。
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。	左記薬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り、ヒドロクロロチアジドとの併用により、低カリウム血症を増強させる可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤、 インスリン	糖尿病用剤の作用が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。
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。	左記薬剤の吸着作用によりチアジド系薬剤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 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤 インドメタサン 等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤はプロスタグランジンの合成を阻害することから、血管拡張抑制等をきたし、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

4. 副作用

承認時までの本剤の試験では458例中92例(20.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は上記の試験あるいはカンデサルタンシレキセチルあるいはヒドロクロロチアジドの自発報告等で認められたものである。このような副作用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。

(1) 重大な副作用(いずれも頻度不明)

- 1) **血管浮腫**：顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮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、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック、失神、意識消失**：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、直ちに適切な処置を行うこと。特に厳重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、本剤の成分であるカンデサルタン シレキセチルの用量を少量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十

分に観察しながら行うこと。

- 3) **急性腎不全**：急性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。
- 4) **高カリウム血症**：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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **無顆粒球症**：無顆粒球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、適切な処置を行うこと。
- 7) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺炎**：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。
- 9) **低血糖**：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。
- 10) **再生不良性貧血、溶血性貧血**：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 11) **壊死性血管炎**
- 12) **肺水腫**
- 13) **全身性エリテマトーデスの悪化**
- 14) **アナフィラキシー様反応**
- 15) **中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)**
- 16) **間質性腎炎**

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注1)}		発疹、光線過敏症	湿疹、蕁麻疹、そう痒、呼吸困難、顔面紅潮
2) 循環器		めまい ^{注2)} 、動悸、ほてり、期外収縮	ふらつき ^{注2)} 、立ちくらみ ^{注2)} 、心房細動、起立性低血圧
3) 精神神経系		頭痛	頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感、四肢のしびれ感、知覚異常
4) 代謝異常	血中尿酸上昇(7%)	血中カリウム上昇、血清脂質上昇、総コレステロール上昇、高血糖症	低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウムの上昇等の電解質失調、血清総タンパク減少
5) 消化器		悪心、口内	嘔吐、食欲不振、

		炎、味覚異常、便秘、口渴	胃部不快感、心窩部痛、下痢、腹部痛、肺炎、唾液腺炎、腹部不快感
6) 肝臓		ALT(GPT)、LDH、AL-P、 γ -GTPの上昇	AST(GOT)の上昇
7) 皮膚			皮膚エリテマトーデス
8) 血液		白血球増多、貧血	白血球減少、好酸球増多、血小板減少、紫斑
9) 腎臓		BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿	
10) その他		倦怠感、頻尿、浮腫、咳、血中CK(CPK)上昇、CRP上昇、勃起不全、視力異常(霧視等)	脱力感、鼻出血、腰背部痛、筋肉痛、筋痙攣、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、鼻閉、黄視症

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (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)。
- (2) 高齢者では、ヒドロクロロチアジドによる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。
- (3) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では、ヒドロクロロチアジドによる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。
- (4) 高齢者ではヒドロクロロチアジドによる低ナトリウム血症、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。〔①妊娠中期及び末期にカンデサルタン シレキセチルを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②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・胎盤血流量減少があらわれることがある。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔①ラットの周産期及び授乳期にカンデサルタン シレキセチルを強制経口投与すると、10mg/kg/日以上の群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみカンデサルタン シレキセチルを投与した場合、いずれも 300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認めら

れている。②ヒドロクロロチアジドは母乳中に移行することが報告されている。〕

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. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヒドロクロロチアジドは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. 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。]

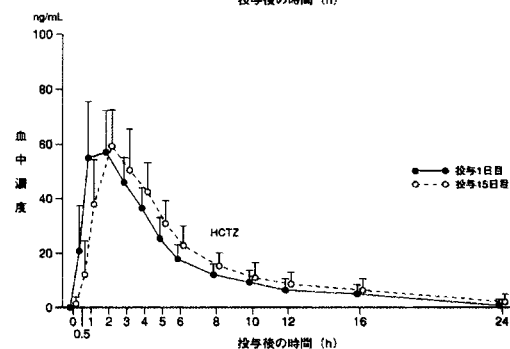
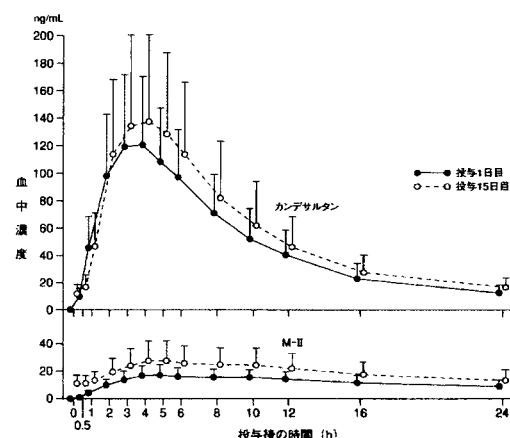
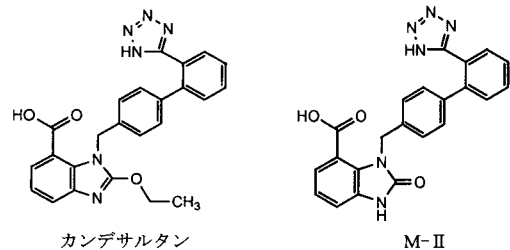
10. その他の注意

ヒドロクロロチアジドの含有量が本剤の承認用量の倍量である12.5mgを用いたカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド配合剤の国内臨床試験において、血中尿酸上昇が146例中16例(11%)に認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

本態性高血圧症患者に1日1回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg を15日間反復投与した時、血中には活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物M-II及びヒドロクロロチアジドが検出されるが、未変化体であるカンデサルタン シレキセチルはほとんど検出されない。投与1日目及び15日目のカンデサルタン及びヒドロクロロチアジドの血中濃度の推移は下図のとおりである。



24.0%である。(in vitro)

【臨床成績】

測定物質	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
カンデサルタン	1日目	131.4±47.2	4.0±1.2	1186.9±425.8	5.6±0.9
	15日目	142.9±63.5	3.8±0.7	1390.4±631.0	6.9±1.5
M-II	1日目	18.3±7.2	6.6±2.8	294.4±120.7	17.6±7.3
	15日目	28.0±14.5	5.1±2.1	478.4±245.0	15.7±4.2
ヒドロクロロチアジド	1日目	62.3±16.4	1.8±0.7	338.6±96.1	6.0±3.1
	15日目	61.0±14.6	2.0±0.5	377.4±119.7	7.9±3.9

(平均値±標準偏差, n=8)

健康成人(12例)にカンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg を食後投与した時、絶食下投与と比較して Cmax は活性代謝物カンデサルタンでは上昇し、ヒドロクロロチアジドでは低下したが、AUC は活性代謝物カンデサルタンでは差はなく、ヒドロクロロチアジドでは 17.6%の低下であり、臨床的に問題となるものではないと考えられる。

2. 尿中排泄

本態性高血圧症患者 10 例に 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg を 15 日間反復投与した時、尿中には未変化体であるカンデサルタン シレキセチルは検出されず、活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物 M-II 及びヒドロクロロチアジドが排泄される。投与 24 時間までの尿中カンデサルタン+M-II 及びヒドロクロロチアジド未変化体の累積尿中排泄率はカンデサルタン+M-II が投与 1 日目 12.3%、15 日目 15.8%、ヒドロクロロチアジド未変化体が投与 1 日目 71.1%、15 日目 80.4%である。

3. 代謝

カンデサルタン シレキセチルはカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部が CYP2C9 により非活性代謝物 M-II に代謝されるが、本態性高血圧症患者にカンデサルタン シレキセチルを投与したときの M-II の血中濃度及び尿中排泄率はカンデサルタンの血中濃度及び尿中排泄率に比べ低く、CYP2C9 の遺伝的多型によるカンデサルタンの血中濃度への影響は少ないと考えられる。

また、カンデサルタンは CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9-Arg、2C19、2D6、2E1、3A4 の代謝活性を阻害しない。(in vitro)

4. 血中カンデサルタン濃度測定値を用いた Population Pharmacokinetics (PPK) 解析

カンデサルタン シレキセチルを投与した健康成人男子延べ 168 例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ 30 例、腎障害を伴う高血圧症患者 18 例、肝障害を伴う高血圧症患者 8 例、計 224 例から得られた 2886 時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標 (AST (GOT)、ALT (GPT))、腎機能指標 (血清クレアチニン、BUN)、血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者 (AST (GOT) 値 > 40 又は ALT (GPT) 値 > 35) におけるクリアランスが 45% 低下することが推定されている。

5. 蛋白結合率

[¹⁴C]カンデサルタンをヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、ともに 99% 以上である。(in vitro)

ヒドロクロロチアジドのヒト血清蛋白結合率は 20.8~

1. 二重盲検比較(8週間投与)試験

本態性高血圧症患者を対象に、1 日 1 回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 8mg/6.25mg、4mg/6.25mg、8mg/0mg 又は 0mg/6.25mg を 8 週間投与した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりである。

トラフ時坐位拡張期血圧変化量については、8mg/6.25mg 投与群は 8mg/0mg 投与群に比べ有意な差が認められている。トラフ時坐位収縮期血圧変化量については、8mg/6.25mg 投与群及び 4mg/6.25mg 投与群ともに 8mg/0mg 投与群に比べ有意な差が認められている。

投与群	トラフ時坐位収縮期 血圧変化量(mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量(mmHg)
8mg/6.25mg (n=148)	-20.74±12.359	-14.49±7.169
4mg/6.25mg (n=146)	-18.08±12.944	-12.60±8.172
8mg/0mg (n=148)	-14.80±12.352	-12.22±8.085
0mg/6.25mg (n=74)	-8.28±9.903	-6.95±8.101

(平均値±標準偏差)

2. 長期投与試験

本態性高血圧症患者 152 例を対象に、1 日 1 回カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして 4mg/6.25mg 又は 8mg/6.25mg を 52 週間投与した臨床試験の結果は次表のとおりである。

トラフ時坐位収縮期 血圧変化量(mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量(mmHg)
-18.20±13.200	-11.82±8.847

(平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

1. カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドとの併用による降圧作用

高血圧自然発症ラットにおいて、カンデサルタン シレキセチルとヒドロクロロチアジドとの併用により、カンデサルタン シレキセチルの降圧作用の増強が認められている。また、カンデサルタン シレキセチルによるヒドロクロロチアジドの利尿作用への影響は認められていない。

2. 降圧作用機序

カンデサルタン シレキセチルの降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシン II タイプ 1 (AT₁) 受容体においてアンジオテンシン II と拮抗し、その強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下による。さらに、AT₁ 受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる。^{1~3)}

ヒドロクロロチアジドの降圧作用機序は明らかではない。投与初期には細胞外液量及び心拍出量を減少させる。しかし、長期投与時の持続的な降圧効果は血管抵抗の低下によるものであり、細胞外液量は幾分か減少したままではあるが、心拍出量は治療開始前値に戻る。わずかではあるが細胞外液量の減少を伴う体内 Na⁺ 量減少、血管平滑筋細胞内 Na⁺ 濃度減少により二次的に細胞内 Ca²⁺ 濃度が低下し、血管収縮ホルモンに対する血

管平滑筋細胞の反応性が減弱し、末梢血管抵抗が減少することによる機序が考えられる。⁴⁾

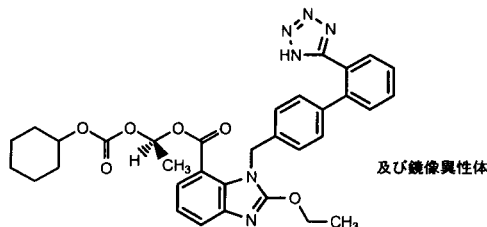
3. レニン・アンジオテンシン系に及ぼす影響^{5~9)}

高血圧症患者 74 例(本態性高血圧症 56 例、腎障害を伴う高血圧症患者 18 例)を対象に、カンデサルタン シレキセチル 1 日 1 回 1~12mg の反復投与試験の結果、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシン I 濃度及び血漿アンジオテンシン II 濃度の上昇がみられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

カンデサルタン シレキセチル

化学構造式:



一般名: カンデサルタン シレキセチル

(Candesartan Cilexetil) [JAN]

化学名: (RS)-1-[(Cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

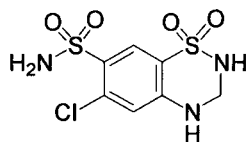
分子式: $C_{33}H_{34}N_6O_6$

分子量: 610.66

性状: カンデサルタン シレキセチルは白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、ベンジルアルコールに溶けやすく、アセトン又は酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

ヒドロクロロチアジド

化学構造式:



一般名: ヒドロクロロチアジド

(Hydrochlorothiazide) [JAN]

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

分子式: $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

分子量: 297.74

性状: ヒドロクロロチアジドは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。

【包装】

配合錠 LD: 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、
500 錠(バラ、10 錠×50)、
700 錠(14 錠×50)、1,000 錠(10 錠×100)
配合錠 HD: 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、
500 錠(バラ、10 錠×50)、
700 錠(14 錠×50)、1,000 錠(10 錠×100)

【主要文献】

- 1) 野田昌邦 他: 薬理と治療, 24: 2215, 1996.
- 2) 柴生田由美子他: 薬理と治療, 24: 2207, 1996.
- 3) Wada, T. et al.: Eur. J. Pharmacol., 253: 27, 1994.
- 4) Goodman & Gilman Pharmacology 10th edition.
- 5) 鈴木 伸 他: 臨床医薬, 12: 2413, 1996.
- 6) 青井 渉: 臨床医薬, 12: 2429, 1996.
- 7) 藤島正敏 他: 臨床医薬, 12: 3333, 1996.
- 8) 荒川規矩男 他: 臨床医薬, 12: 2195, 1996.
- 9) 荒川正昭 他: 臨床医薬, 12: 2267, 1996.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

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

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g
2	一般名	アジスロマイシン水和物
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・分量	1 瓶中, 日局 アジスロマイシン水和物 2.096 g [アジスロマイシンとして 2g (力価)] 含有
5	用法・用量	成人にはアジスロマイシンとして, 2g (力価) を用時水で懸濁し, 空腹時に 1 回経口投与する。
6	効能・効果	<p><適応菌種> アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 淋菌, モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, クラミジア属, マイコプラズマ属</p> <p><適応症> 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 尿道炎, 子宮頸管炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎</p>
7	備考	本剤は 15 員環マクロライド系抗生物質製剤である。 別紙: 添付文書 (案)

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

日本標準商品分類番号
876149

貯法 室温保存
使用期間 2年
使用期限 外箱に記載

15 員環マクロライド系抗生物質製剤
ジスロマック®SR 成人用ドライシロップ 2g
Zithromac®SR Dry Syrup 2g
シロップ用アジスロマイシン水和物

承認番号 ●●●●●●
薬価収載 ●●年●月
販売開始 ●●年●月
国際誕生 2005年6月

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g
成分・分量 [1瓶中]	日局 アジスロマイシン水和物 2.096 g [アジスロマイシンとして 2 g (力価)]
性状	白色の粉末又は粒の混合物(経口懸濁液用徐放性製剤)
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、キサンタンガム、水酸化マグネシウム、グリセリン脂肪酸エステル、リン酸三ナトリウム、白糖、香料

【効能・効果】

＜適応菌種＞

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

＜適応症＞

深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

【用法・用量】

成人にはアジスロマイシンとして、2g(力価)を用時水で懸濁し、空腹時に1回経口投与する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。
- 外国の臨床における体内動態試験の成績から、本剤 2g(力価)を単回経口投与することにより、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約 7 日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与回数は 1 回とする。
- 本剤は、食後 2 時間以上の空腹時に服用する。服用後は、次の食事を 2 時間以上控えること(【薬物動態】の項参照)。
- 本剤を懸濁する際は、容器の目盛りを目安に適量の水(約 60 mL)で十分に振とうした後、速やかに服用すること。また、本剤を完全に服用すること。
- 4 日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤への変更を検討すること。ただし、尿道炎、子宮頸管炎の場合には本剤 1 回投与後 2~4 週間は経過を観察し、効果を判定すること。細菌学的検査結果または臨床症状から効果が認められない場合には医師の判断で適切な他の薬剤への変更を検討すること。
- 本剤を含む抗菌薬は、指示どおり正しく服用しなかった場合、初期治療の有効性が低下し、原因菌の薬剤耐性化が起こり易くなり、本剤のみならずその他の抗菌薬による治療にも反応しなくなる可能性があることを患者に指導すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)
 - 他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 高度な肝機能障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。]
 - 心疾患のある患者 [QT 延長、心室性頻脈(Torsades de pointes を含む)をおこすことがある。]
 - 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症またはスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者 [本剤は白糖(約 20 g)を含む。]
- 重要な基本的注意**
 - アナフィラキシー・ショックがあらわれるおそれがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
 - ショック、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので注意すること。
 - 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して、次の点を指導すること。
 - 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)が疑われる症状 [発疹に加え、粘膜(口唇、眼、外陰部)のびらんあるいは水ぶくれ等の症状]があらわれた場合には、ただちに医師に連絡すること。
 - 本剤は組織内半減期が長いことから、投与終了数日後においても副作用が発現する可能性があるため、観察を十分に行うなど注意すること。
- 相互作用**
 - 併用注意** (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある ^{1,2)} 。	マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ³⁾ 。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
メシル酸ネルフィナビル	アジスロマイシン 600 mg 錠を 1200 mg (力価) 投与した時、アジスロマイシンの濃度・時間曲線下面積(AUC)及び平均最高血中濃度が上昇した報告がある ⁴⁾ 。	機序不明

- (2) 他のマクロライド系薬剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。
 なお、アジスロマイシンのチトクローム P450 による代謝は確認されていない。
- 1) シサブリド [QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の重篤な心血管系の副作用があらわれるおそれがある。]
 - 2) テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、ヘキサバルビタール、フェニトイン [これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。]
 - 3) エルゴタミン含有製剤 [四肢の虚血をおこすことがある。]
 - 4) ジゴキシン [ジゴキシンの作用を増強させるおそれがある。]

4. 副作用

承認時の臨床試験 1608 例において、452 例 (28.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 (264 例、16.4%)、悪心 (64 例、4.0%)、腹痛 (50 例、3.1%)、頭痛 (26 例、1.6%)、腹部膨満 (15 例、0.9%)、ALT (GPT) 増加 (15 例、0.9%)、嘔吐 (14 例、0.9%) 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***：ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等) をお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、適切な処置を行うこと。
 - 2) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)***、**中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)***：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。これらの副作用はアジスロマイシンの投与終了から 1 週間以内に発現しているため、投与終了後も注意すること。
 - 3) **肝炎***、**肝機能障害***、**黄疸***：肝炎、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、適切な処置を行うこと。
 - 4) **急性腎不全***：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
 - 5) **偽膜性大腸炎***：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
 - 6) **間質性肺炎***、**好酸球性肺炎***：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、好酸球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、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) **QT 延長***、**心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む)***：QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) 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。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。
 - 8) **白血球減少 (0.1%)**、**顆粒球減少***、**血小板減少***：白血球減少、顆粒球減少、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、適切な処置を行うこと。
 - 9) **横紋筋融解症***：横紋筋融解症があらわれることがあるので、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、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。
- *：本剤による臨床試験では発現していないため頻度不明。

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.2% 以上	0.2% 未満	頻度不明*
皮膚	そう痒症、発疹、蕁麻疹	寝汗、多汗症、皮膚乾燥	光線過敏、紅斑、水疱、皮膚剥離、アトピー性皮膚炎増悪
血液	血小板数増加、好酸球数増加		貧血、好塩基球数増加、リンパ球数減少
循環器		潮紅、動悸	血圧低下
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加	ALP 増加、肝機能検査異常	LDH 増加、血中ビリルビン増加
腎臓		腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性	クレアチニン増加、BUN 増加
消化器	悪心、下痢、腹痛、おくび、鼓腸放屁、消化不良、胃炎、腹部不快感、腹部膨満、嘔吐	アフタ性口内炎、口腔内不快感、口唇炎、口内炎、口内乾燥、黒毛舌、舌炎、唾液増加、便秘、食欲不振	舌変色、口・舌のしびれ感、胃不快感、舌苔、口唇のあれ、腹鳴、痔炎
精神・神経系	頭痛、めまい、味覚障害	不眠症	失神、痙攣、振戦、興奮、傾眠、しびれ、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚
感染症	カンジダ症、真菌感染	β 溶血性レンサ球菌感染、胃腸炎、咽頭炎、肺炎、皮膚感染	肺炎
眼		眼瞼浮腫、結膜炎、霧視	
筋骨格系	頸部痛	関節腫脹、筋痛、四肢痛、背部痛	関節痛
呼吸器	鼻出血	アレルギー性鼻炎、くしゃみ、ラ音、気管障害、呼吸困難、低音性連続性ラ音、鼻部障害、鼻閉、鼻漏、羊鳴性気管支音、痰貯留	咳嗽
耳		耳痛	難聴、耳鳴
生殖器		精巣痛、不正子宮出血	
代謝			血中カリウム増加、血中カリウム減少、血中重碳酸塩減少
その他	倦怠感、脱力、浮腫	咽喉頭異物感、胸痛、局所腫脹、粘膜異常感覚、発熱、疼痛	低体温、気分不良、口渇、浮遊感

※：本剤による臨床試験では発現していないため頻度不明。

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者の体内動態に大きな差はなく、高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者と同様であった。但し、一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の一般状態に注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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のみ投与すること。
- (2) 動物実験 (ラット) において、乳汁中に移行することが認められているので³⁾、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

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。

8. 過量投与

症状：アジスロマイシンの過量投与により聴力障害をおこす可能性がある。

処置：異常が認められた場合には、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

服用時：本剤は用時水で懸濁し、懸濁後は速やかに服用すること。

10. その他の注意

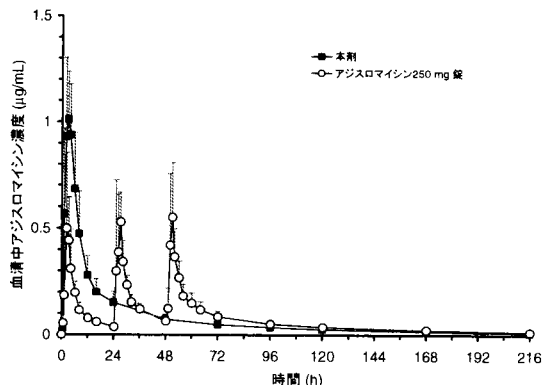
- (1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験（雄2ヵ月以上、雌2週間以上投与）で、20mg/kg投与の雄雌に受胎率の低下が認められた⁶⁾。
- (2) 動物（ラット、イヌ）に20~100mg/kgを1~6ヵ月間反復投与した場合に様々な組織（眼球網膜、肝臓、肺臓、胆嚢、腎臓、脾臓、脈絡叢、末梢神経等）にリン脂質空胞形成がみられたが、投薬中止後消失することが確認されている^{7~12)}。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシン-リン脂質複合体を形成することによる組織像と解釈され、その毒性学的意義は低い。
- (3) アジスロマイシンとの因果関係は不明だが、心悸亢進、心室性頻脈を含む不整脈、肝壊死、肝不全、間質性腎炎、運動亢進があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子12例にクロスオーバー法で本剤2g（力価）を単回経口投与又はアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）1日1回、3日間経口投与したときの血清中アジスロマイシン濃度推移および薬物動態パラメータは以下の通りであった¹³⁾。



健康成人に本剤2g（力価）を単回投与またはアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）1日1回、3日間投与したときの血清中アジスロマイシン濃度推移（N=12、平均値±標準偏差）

健康成人に本剤2g（力価）を単回投与またはアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）1日1回、3日間投与したときのアジスロマイシンの薬物動態パラメータ

製剤	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µgh/mL)	AUC _{0-last} (µgh/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	1.24 ± 0.20	9.39 ± 1.94	16.6 ± 4.48	2.5 (1.0-6.0)	66.2 ± 8.24
アジスロマイシン 250mg錠	0.69 ± 0.25	3.07 ± 0.85	16.3 ± 4.51	2.0 (1.0-3.0)	65.6 ± 8.58

N=12、平均値 ± 標準偏差、ただしT_{max}は中央値(範囲)

本剤2g（力価）を単回経口投与時とアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）1日1回、3日間経口投与時の比較において、総AUCは同様であり、投与1日目のC_{max}およびAUC₀₋₂₄はそれぞれ約2倍および3倍を示し、T_{max}は0.5時間遅延した¹³⁾。

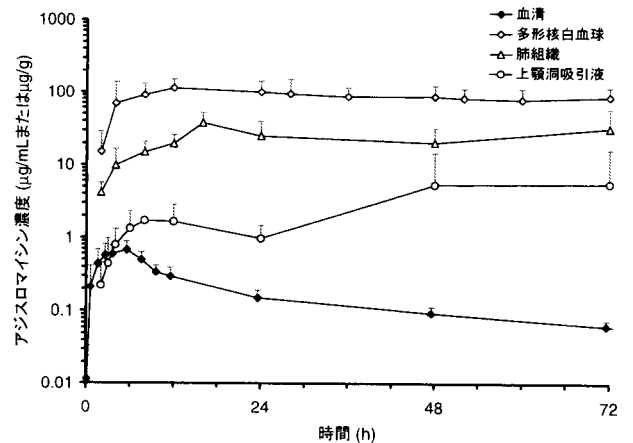
(2) 食事の影響（外国人データ）

外国人健康被験者92例に本剤2g（力価）をクロスオーバー法により、空腹時または食後（標準食）に単回経口投与した。空腹時投与と比較して、食後投与時のC_{max}は約2.2倍に上昇し、T_{max}が2時間早まった。AUC_{0-last}に食事の影響は認められなかった¹⁴⁾。

2. 組織内濃度（外国人データ）

アジスロマイシンのヒトにおける全身クリアランスおよび分布容積はそれぞれ10 mL/min/kgおよび33.3 L/kgと報告されており¹⁵⁾、分布容積が大きく、組織へ移行しやすいことが示されている。

外国人健康被験者または患者に本剤2g（力価）を単回経口投与後の白血球、肺および副鼻腔液の各組織中濃度と共に血清中濃度推移を示す。いずれの組織においても本剤の良好な組織移行が認められ、各組織中濃度は血清中濃度よりも2~700倍高値を示した^{16~18)}。



本剤2g（力価）を単回投与したときの血清、多形核白血球、肺組織および上顎洞吸引液中のアジスロマイシン濃度推移（平均値±標準偏差）

＜参考＞

アジスロマイシンはヒト多形核白血球およびマウスマクロファージ等の食細胞への良好な移行が認められた¹⁹⁾。アジスロマイシンが移行した食細胞が感染組織に遊走することにより、感染組織では非感染組織に比べて高い濃度が得られることが動物（マウス）試験で認められている²⁰⁾。

3. 血清蛋白結合率

アジスロマイシンのヒト血清蛋白との結合率は12.2~20.3%（*in vivo*、超遠心法）であった²¹⁾。

4. 代謝・排泄

健康成人男子6名にアジスロマイシン250mg錠を500mg（力価）単回経口投与したとき、投与後168時間までの尿中に未変化体として投与量の9%が排泄された²²⁾。

健康成人男子の尿および患者の胆汁中代謝物について検討した結果、いずれもほとんどは未変化体で、代謝物として脱メチル体、脱クラジノース体が確認された²¹⁾。アジスロマイシンは胆汁、消化管分泌を介して、未変化体としてほとんど糞中に排泄される。

＜参考＞

ラットに¹⁴C-標識アジスロマイシン20mg/kgを単回経口投与したとき、投与後168時間までに投与量の80.3%が糞中に、13.3%が尿中に排泄され、また投与後72時間までに投与量の3.1%が呼気中に排泄された³⁾。

5. 薬物相互作用（外国人データ）

外国人健康被験者に本剤2g（力価）を水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウムを含有する制酸剤と併用投与したとき、アジスロマイシンのC_{max}およびAUCに有意な影響は認められなかった¹⁴⁾。

6. **肝機能障害患者(外国人のデータ)**²³⁾
軽度および中等度の肝機能障害患者(成人)16例にアジスロマイシン250mgカプセル²³⁾を500mg(力価)単回経口投与したとき、健康成人男子に比べて、C_{max}が増加し、t_{1/2}が延長する傾向が認められたが、有意な影響は認められなかった。また尿中排泄率においても有意な影響は認められなかった。
7. **腎機能障害患者**^{24, 25)}
腎機能障害患者(成人)17例にアジスロマイシン250mg錠を500mg(力価)単回経口投与したとき、アジスロマイシンの体内動態は健康成人と比較して有意な影響は認められなかった。
8. **高齢者**
健康高齢者(65~73歳)12例に本剤2g(力価)を単回経口投与したとき、血清中アジスロマイシン濃度は投与後2~6時間でC_{max}1.09 ± 0.333 μg/mL(平均値 ± 標準偏差)に達した後徐々に減少し、t_{1/2}は70.3 ± 11.8時間、AUC₀₋₂₄およびAUC_{0-145h}はそれぞれ9.67 ± 3.31 および19.8 ± 7.68 μg·h/mLであった。これらの値は日本人健康成人(非高齢者)12例から得られた値と大きな違いはなく、加齢による明らかな影響は認められなかった²⁶⁾。

注) アジスロマイシン250mgカプセルは国内未承認

【臨床成績】

臨床効果

呼吸器感染症に対する国内臨床試験の臨床効果評価症例253例及び外国臨床試験の臨床効果評価症例837例の成績は以下のとおりである。

- 国内臨床試験
 - 肺炎に対する有効率は92.6% (112/121)であった。各菌種別の臨床効果は、ペニシリン耐性肺炎球菌で100% (7/7)、マクロライド耐性肺炎球菌で92.9% (13/14) およびインフルエンザ菌のBLNARで100% (3/3)であった²⁷⁾。
 - 急性気管支炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染に対する有効率は93.3% (42/45)であった²⁸⁾。
 - 咽喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)及び副鼻腔炎に対する有効率は88.5% (77/87)であった²⁹⁾。
- 外国臨床試験
外国臨床試験はいずれも二重盲検比較試験で実施され、対照薬との非劣性が検証されている。
 - 市中肺炎に対する有効率は91.2% (343/376)であった(2試験の併合解析)³⁰⁾。
 - 急性副鼻腔炎に対する有効率は94.5% (242/256)であった³¹⁾。
 - 咽喉頭炎、扁桃炎に対する有効率は99.0% (203/205)であった³²⁾。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- In vitro*において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、ペプトストレプトコッカス属、マイコプラズマ属およびクラミジア属に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同程度であった。また、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌等の一部グラム陰性菌および淋菌にも抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質より強かった^{33~38)}。
- 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の各種細菌を用いた感染症モデルにおいて、アジスロマイシンの良好な組織移行性を反映し、従来のマクロライド系抗生物質よりも強い防御効果及び治療効果を示した^{37~41)}。
- 黄色ブドウ球菌及びインフルエンザ菌に対して、MIC以上の薬剤濃度で殺菌的な作用を示した³⁴⁾。
- 肺炎球菌、レンサ球菌属、及びインフルエンザ菌を感染させた、マウス及びスナネズミの実験感染モデルにおいて、アジスロマイシンを単回投与し、投与初期により高い濃度を得た場合、同じ投与量を2~3日に分割投与した場合と比較してより速やかな除菌効果が得られた⁴²⁾。
- アジスロマイシンの治療効果は、AUC/MICと最もよく相関した⁴²⁾。

2. 作用機序

細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する⁴³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 アジスロマイシン水和物 (Azithromycin Hydrate)

化学名 (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 8*R*, 11*R*, 12*R*, 13*S*, 14*R*)-5-(3, 4, 6-*Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy*)-3-(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-10-aza-6, 12, 13-trihydroxy-2, 4, 6, 8, 10, 11, 13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

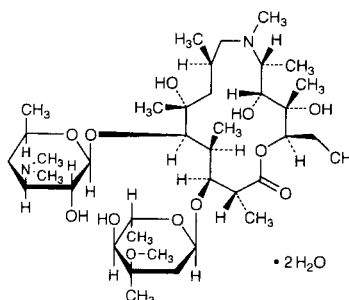
略号 AZM

分子式 C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O

分子量 785.02

融点 133~135°C

構造式



力価 アジスロマイシン水和物の力価は、アジスロマイシン

(C₃₈H₇₂N₂O₁₂: 748.98)としての量を質量(力価)で示す。

性状 アジスロマイシン水和物は、白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g: 1 ボトル

【主要文献】

- Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32 (2) : 269, 1998 [L19980924044]
- Lane, G. : Ann Pharmacother 30 (7/8) : 884, 1996 [L19980925042]
- 社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用 [L20000216021]
- Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40 (12-2) : 1522, 2000 [L20001215065]
- 武藤 秀弥ほか: 日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 110, 1995 [L19990308111]
- 社内資料: ラット受胎能及び一般生殖能 [L20000216038]
- 社内資料: ラット経口1カ月毒性 [L20000216030]
- 社内資料: イヌ経口1カ月毒性 [L20000216031]
- 社内資料: ラット経口6カ月毒性 [L20000216034]
- 社内資料: イヌ経口6カ月毒性 [L20000216035]
- 社内資料: イヌ経口6カ月毒性及び回復性 [L20000216036]
- 社内資料: イヌ経口6カ月毒性(間欠投与)及び回復性 [L20000216037]
- 社内資料: 日本人健康成人における単回投与時の薬物動態 [L20081024011]
- Chandra, R. et al. : Clin Pharmacokinet 46 (3) : 247, 2007 [L20070611157]
- Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (11) : 2577, 1996 [L19970513016]
- Liu, P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 51 (1) : 103, 2007 [L20070305063]
- Ehnage, A. et al. : Int J Antimicrob Agents 31 (6) : 561, 2008 [L20080526085]
- Lucchi, M. et al. : J Antimicrob Chemother 61 (4) : 884, 2008 [L20080326141]

2008年11月25日

- 19) Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33 (3) : 277, 1989 [L19980911010]
- 20) 横山 秀一ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 122, 1995 [L19990308147]
- 21) 社内資料：ヒトにおける尿及び胆汁中代謝物 [L20000216018]
- 22) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 139, 1995 [L19981023009]
- 23) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl. E) : 57, 1993 [L19980922044]
- 24) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 186, 1995 [L19990308144]
- 25) Höffler, D. et al. : Infection 23 (6) : 356, 1995 [L19981012081]
- 26) 社内資料：日本人高齢者における薬物動態 [L20081024007]
- 27) 社内資料：市中肺炎に対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床効果 [L20081024008]
- 28) 社内資料：急性気管支炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染に対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床効果 [L20081024009]
- 29) 山中 昇ほか：日本化学療法学会雑誌 56 (5) : 525, 2008 [L20081002136]
- 30) 社内資料：市中肺炎に対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床効果（外国） [L20081121017]
- 31) Murray, J. J. et al. : Otolaryngol Head Neck Surg 133 (2) : 194, 2005 [L20050915035]
- 32) 社内資料：A 群β溶血性レンサ球菌による咽頭炎、扁桃炎に対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床効果（外国） [L20081029001]
- 33) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 95, 1995 [L19990308148]
- 34) 栗原 京子ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 24, 1995 [L19990308154]
- 35) 加藤直樹ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 31, 1995 [L19990308153]
- 36) Ishida, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38 (4) : 790, 1994 [L19981019036]
- 37) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38 (10) : 2296, 1994 [L19980916012]
- 38) 小川 美保ほか：Pharma Medica 24 (3) : 109, 2006
- 39) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 68, 1995 [L19990122001]
- 40) 西野 武志ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 40, 1995 [L19990308152]
- 41) 長島 正人ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 8, 1995 [L19981005042]
- 42) Girard, D. et al. : J Antimicrob Chemother 56 (2) : 365, 2005 [L20050915040]
- 43) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother 31 (12) : 1939, 1987 [L19981005010]

【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。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売（輸入）】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

(新聞発表用)

1	販 売 名	タシグナカプセル 200 mg
2	一 般 名	ニロチニブ塩酸塩水和物
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 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60 mg (ニロチニブとして 200 mg) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはニロチニブとして1回 400 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病
7	備 考	本剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。 添付文書(案)は別紙として添付

添付文書(案)

貯法：

室温保存（【取り扱い上の注意】の項参照）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤
(チロシンキナーゼインヒビター)

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)

タシグナ[®] カプセル200mg
Tasigna[®] Capsules 200mg
ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年7月




【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤投与後にQT間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物220.60mg（ニロチニブとして200mg）を含有する。	
添加物	乳糖、クロスポリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
性状	外観	淡黄色の不透明の硬カプセル
	内容物	白色・帯黄白色の粉末
外形		
識別コード	NVR TKI	
大きさ(約)	長径：21.8mm 短径：7.6mm 質量：0.50g	

【効能又は効果】

イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

（効能又は効果に関連する使用上の注意）

- (1) 本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。
- (2) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。（「1. 慎重投与」の項参照）

【用法及び用量】

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）

(3) 副作用により、本剤を休業、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

	休業・減量基準	投与量調節
400mg 1日2回投与中の慢性期慢性骨髄性白血病(CML)	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	1. 好中球数1,000/mm ³ 以上又は血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。
400mg 1日2回投与中の移行期CML	好中球数<500/mm ³ 又は 血小板数<10,000/mm ³	1. 好中球数1,000/mm ³ 以上又は血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)）、腎機能検査値（リパーゼ）の上昇、QT間隔延長及びその他の非血液系の副作用が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

	休業・減量基準	投与量調節
肝機能検査値（ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)）	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休業する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
腎機能検査値（リパーゼ）	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休業する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休業する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、同一用量にて再開する。 2週間の休業以降も、450msec以上480msec未満の場合は、400mg 1日1回に減量して再開する。 3. 400mg 1日1回に減量して再開した後に、再度、480msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。

グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休業すること。投与を再開する場合には、400mg 1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。

【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) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕
- (2) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (4) 肺炎又はその既往歴のある患者〔肺炎が悪化又は再発するおそれがある。〕
- (5) イマチニブに忍容性のない患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (6) 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) 本剤の投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。本剤投与によって、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査を投与開始前と投与後の2ヵ月間は2週毎、その後は1ヵ月毎に行い、また必要に応じて追加すること。これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期に比べ移行期慢性骨髄性白血病の患者での頻度が高い。血小板減少、好中球減少、貧血があらわれた場合には休薬、減量又は中止すること。必要に応じてG-CSF製剤の投与、輸血を考慮すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (2) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、心電図検査を行うこと。また、本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、電解質異常のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症等）に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、定期的に血液検査を実施すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）
- (3) 外国において、本剤投与後の突然死が、心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されている。QT間隔延長が寄与因子の可能性はある。
- (4) 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、心タンポナーデ、うっ血性心不全）があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の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) 血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼ増加があらわれることがあるので、肝機能や酵素に関する血液検査を定期的に行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (6) イマチニブに忍容性のない患者へ本剤を投与する場合には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が発現するおそれがあるため、前治療の副作用の内容を確認し、患者の状態を十分に観察すること。（「1. 慎重投与」の項参照）
- (7) めまい、霧視・視力低下等の視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には、高所作業、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。

3. 相互作用

本剤は主に代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C8で代謝され、またP糖蛋白（Pgp）の基質であることから、本剤の吸収と消失はCYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

(1) 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を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等） リトナビル クラリスロマイシン テリスロマイシン グレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行いQT間隔延長等に注意すること。 また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3倍に上昇したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4を誘導する薬剤等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下することがあるため、CYP3A4誘導作用が弱い薬剤への代替を考慮すること。 本剤とリファンピシンの併用により、本剤のCmax及びAUCがそれぞれ1/3及び1/5に低下したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP3A4により代謝される薬剤 ミダゾラム ワルファリン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とミダゾラムの併用により、ミダゾラムのCmax及びAUCはそれぞれ1.2倍及び1.3倍に上昇したとの報告がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4、P糖蛋白の基質及び阻害する薬剤 イマチニブ等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とイマチニブの併用により、イマチニブのAUCは18～39%、本剤のAUCは18～40%上昇したとの報告がある。	これらの薬剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性、及び本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してこれらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
抗不整脈剤 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール モキシフロキサシン ペブリジル ビモジド等	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	共にQT間隔延長の副作用を有するため。
胃内のpHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	本剤の吸収が低下するおそれがある。	本剤の溶解度はpHの上昇により低下するため。

4. 副作用

国内臨床試験における副作用は、白血病患者34例中33例（97.1%）にみられた。主な副作用は発疹17例（50.0%）、好中球減少症12例（35.3%）、頭痛、悪心各11例（32.4%）、血小板減少症、嘔吐各10例（29.4%）、白血球減少症、高ビリルビン血症各9例（26.5%）、貧血、発熱各8例（23.5%）、高血糖6例（17.6%）等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加9例（26.5%）、リパーゼ増加8例（23.5%）、ALT（GPT）増加、血中リン減少各6例（17.6%）等であった。（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用

- 1) **骨髄抑制**：汎血球減少[※]（5%未満）、好中球減少（40%未満）、白血球減少（30%未満）、血小板減少（30%未満）、貧血（25%未満）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **心筋梗塞、狭心症**（各5%未満）、**心不全**[※]（1%未満）：心筋梗塞、狭心症、心不全があらわれることがあるので、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項参照）
- 3) **QT間隔延長**（15%未満）：QT間隔延長があらわれることがあるので、心電図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。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照）
- 4) **心膜炎**[※]（1%未満）：心膜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するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) **出血（頭蓋内出血[※]、消化管出血[※]、後腹膜出血[※]）**：各1%未満）：頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血があらわれることがあり、また出血性ショックに至ることがあるので、定期的に血液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。
- 6) **感染症**：肺炎（10%未満）、敗血症（5%未満）等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液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。
- 7) **肝炎**[※]（1%未満）、**肝機能障害**（25%未満）、**黄疸**[※]（1%未満）：肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1. 慎重投与」の項参照）
- 8) **睪炎**（5%未満）：睪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するなど、適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1. 慎重投与」の項参照）
- 9) **体液貯留（胸水[※]、肺水腫[※]）**：各1%未満、**心嚢液貯留**：5%未満、**うっ血性心不全[※]**：1%未満、**心タンポナーデ**：5%未満）：胸水、肺水腫、心嚢液貯留、うっ血性心不全、心タンポナーデ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. 重要な基本的注意」の項参照）
- 10) **間質性肺疾患**[※]（1%未満）：間質性肺疾患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。
- 11) **脳浮腫**[※]（1%未満）：脳浮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するなど、適切な処置を行うこと。
- 12) **消化管穿孔**[※]（1%未満）：消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
皮膚	発疹、湿疹、紅斑、そう痒症	脱毛症、皮膚乾燥、尋麻疹 [※] 、多汗症 [※] 、寝汗 [※]	剥脱性発疹 [※] 、斑状出血 [※] 、点状出血 [※] 、結節性紅斑 [※] 、皮膚潰瘍 [※] 、光線過敏 [※] 、顔面腫脹 [※]
精神障害	不眠症	—	うつ病 [※] 、不安 [※] 、失見当識 [※] 、錯乱状態 [※]
神経系障害	頭痛、感覚鈍麻、意識消失	浮動性めまい、木柄性ニューロパシー、錯覚 [※]	片頭痛 [※] 、振戦 [※] 、知覚過敏 [※] 、視神経炎 [※]
眼	結膜炎	眼窩周囲浮腫	眼出血 [※] 、視力低下 [※] 、複視 [※] 、霧視 [※] 、羞明 [※] 、眼乾燥 [※] 、視神経乳頭浮腫 [※] 、眼部腫脹 [※] 、眼瞼炎 [※] 、眼痛 [※] 、眼刺激 [※]
耳・迷路障害	—	回転性めまい [※]	聴覚障害 [※] 、耳痛 [※]
筋・骨格系	関節痛、筋痙縮	筋骨格痛	筋力低下 [※] 、関節炎 [※] 、関節腫脹 [※]
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、腹部不快感	消化不良 [※] 、鼓腸 [※] 、メレナ、腹部膨満、口腔内潰瘍形成、口内炎	胃潰瘍 [※] 、潰瘍性食道炎 [※] 、胃食道逆流 [※] 、胃腸炎 [※] 、重イレウス [※] 、吐血 [※] 、口内乾燥 [※]
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ビリルビン増加、ALP 増加、γ-GTP 増加	肝腫大	—
呼吸器	咳嗽、発声障害	鼻出血、呼吸困難、咽喉痛、胸膜炎	胸膜痛 [※] 、咽喉刺激感 [※] 、肺高血圧症 [※]
心臓障害	動悸、期外収縮	心房細動、徐脈、心拡大	心粗動 [※] 、心雑音 [※]
血液	—	発熱性好中球減少症 [※]	血小板血症 [※] 、白血球増加症 [※]
血管障害	低血圧	高血圧 [※] 、潮紅、血腫	高血圧性クラーゼ [※] 、血栓症 [※]
腎臓	BUN増加	頻尿、血中クレアチニン増加	排尿困難 [※] 、尿意切迫 [※] 、血尿 [※] 、尿失禁 [※] 、腎不全 [※]
生殖器	—	乳房痛	女性化乳房 [※] 、勃起不全 [※]
感染症	咽頭炎	気管支炎、単純ヘルペス	尿路感染症 [※] 、カンジダ症 [※]
内分泌障害	—	—	甲状腺機能亢進症 [※] 、甲状腺機能低下症 [※] 、甲状腺炎 [※]
代謝障害	食欲不振、高血糖	—	脱水 [※] 、食欲亢進 [※] 、糖尿病 [※] 、ブドウ糖減少 [※]
全身障害	発熱、末梢性浮腫、顔面浮腫、けん怠感、無力症 [※] 、胸痛	疲労、重力性浮腫	インフルエンザ様疾患 [※] 、悪寒 [※]
臨床検査	リパーゼ増加、低カリウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、高カリウム血症	血中アミラーゼ増加、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 増加、体重減少、体重増加	高カルシウム血症 [※] 、高リン酸血症 [※] 、LDH増加 [※] 、血中非結合ビリルビン増加 [※] 、トロポニン増加 [※]

国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅱ相試験で認められた副作用を、国内臨床試験の発現頻度に基づき記載した。ただし、外国第Ⅱ相試験のみで発現した副作用は、外国第Ⅱ相試験での発現頻度に基づいた。

注：外国臨床試験のみで発現した副作用。

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投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(ラット、ウサギ)において、母動物に毒性を示す用量で胚・胎児毒性(吸収胚数の増加、胎児体重の減少、外表及び骨格の変異)が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行したとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過量投与例に関する報告はない。過量投与の場合には、症状に応じた対症療法を行うこと。

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. 血清中濃度推移

日本人白血病患者(42例)にニロチニブ200mgを1日1回、400mgを1日1回又は400mgを1日2回(1日用量として800mg)反復経口投与したとき、投与開始6日目には定常状態に到達し、AUCは投与初日のそれぞれ2.1倍、2.0倍及び2.6倍となった。400mgを1日1回投与したときのCmax及びAUCは、200mgを1日1回投与したときの2倍であった。また、400mgを1日2回投与したときの定常状態における1日あたりのAUC(AUC₀₋₁₂)を2倍したものは、400mgを1日1回投与したときの1.8倍であり、概ね1日用量に比例して増加した。^{1,2}

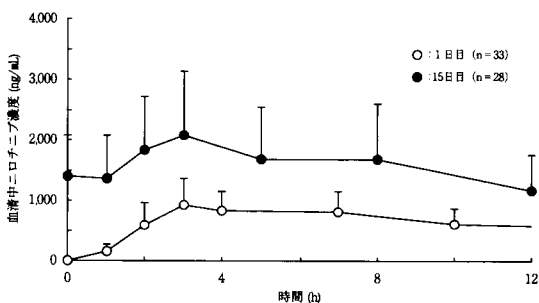
日本人患者にニロチニブを1日1回又は1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

1日用量 (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
200・200×1	4	3.1・3.0~4.0	491±174	169±96.4	6,410±2,680	-
11日 400・400×1	4	3.5・1.9~7.0	818±420	324±164	11,600±5,630	-
800・400×2	33	3.0・2.0~23.0	1,070±458	Not measured	-	7,850±2,790
200・200×1	3	3.0・3.0~7.0	727±170	322±73.6	11,000±766	-
15日 400・400×1	4	3.0・2.0~7.1	1,600±512	575±301	21,200±9,340	-
800・400×2	28	3.0・1.8~8.0	2,320±1,070	1,170±588	-	19,000±9,090

Tmaxは中央値(最小値~最大値)を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

a) 1日1回投与では投与後24時間の濃度を、1日2回投与では投与後12時間の濃度を示す。

b) N=26



日本人患者にニロチニブ400mgを1日2回反復経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

2. 吸収

ニロチニブの絶対バイオアベイラビリティに関するデータは得られていないが、健康成人に¹⁴C-標識ニロチニブを経口投与したとき、放射能の68.5%が未変化体として糞中に回収されたことから、ニロチニブが消化管では代謝されず、また吸収されたニロチニブは未変化体として消化管に排泄されないと仮定したとき、ヒトにニロチニブを経口投与したときの吸収率は約30%と推定された。³ (外国人のデータ)

ニロチニブを通常食摂取30分後及び2時間後に投与したとき、Cmaxは空腹時に比べてそれぞれ1.55倍及び1.33倍に増加し、AUCは1.32倍及び1.19倍に増加した。また、高脂肪食摂取30分後に投与したとき、Cmax及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ2.12倍及び1.82倍に増加した。⁴ (外国人のデータ)

3. 分布

ニロチニブの血漿中蛋白結合率は約98%と高く、また濃度に依存しなかった(*in vitro*)。ニロチニブは血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白質に結合し、主結合蛋白は α_1 -酸性糖蛋白質であると考えられた(*in vitro*)。ヒト血液中的のニロチニブの血液-血漿中濃度比は0.68であった(*in vitro*)。^{5,6}

4. 代謝

健康成人に¹⁴C-標識ニロチニブ400mgを単回経口投与したとき、血清中のニロチニブ由来放射能の87.5%は未変化体であった。主な代謝経路はメチルイミダゾール環のメチル基の水酸化及び水酸基のカルボン酸への更なる酸化であった。³ (外国人のデータ)
*In vitro*試験の結果から、ニロチニブの主代謝酵素はCYP3A4であり、CYP2C8も一部寄与すると考えられた。⁷

5. 排泄

健康成人に¹⁴C-標識ニロチニブを経口投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の90%以上が糞中に排泄され、尿中にはニロチニブ及びその代謝物由来の放射能は検出されなかった。したがって、ニロチニブの主排泄経路は糞中であると考えられた。糞中放射能は主に未変化体由来のものであった(投与量の68.5%)。³ (外国人のデータ)

6. 肝機能障害患者における薬物動態

ニロチニブの血清中濃度は肝機能障害によりわずかに上昇し、軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害を有する被験者にニロチニブを単回経口投与したときのAUCはそれぞれ健康被験者の1.35倍、1.35倍、1.19倍であった。また、単回投与時の血清中濃度推移データを用いて反復投与時の定常状態におけるニロチニブの濃度推移をシミュレーションした結果、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における定常状態でのニロチニブのCmaxは、健康被験者に比べてそれぞれ1.29倍、1.18倍、1.22倍になると推定された。肝機能障害によるニロチニブの薬物動態への影響は小さいことから、肝機能障害を有する患者における用量調節の必要はないと考えられる。⁸ (外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 慢性期慢性骨髄性白血病

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない慢性期慢性骨髄性白血病患者に、ニロチニブ400mgを1日2回経口投与した。

(1) 細胞遺伝学的効果

国内第Ⅱ相試験では、慢性期慢性骨髄性白血病患者16例中15例(93.8%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られ、うち11例で完全寛解(Complete CyR)が得られた。²

外国第Ⅱ相試験では、慢性期慢性骨髄性白血病患者132例中57例(43.2%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られ、うち36例で完全寛解(Complete CyR)が得られた。⁹

慢性期慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=16	外国第Ⅱ相試験 N=132
Major CyR(Complete CyR+Partial CyR)	93.8%(15/16)	43.2%(57/132)
95%信頼区間	69.8~99.8	31.6~52.1
Complete CyR	68.8%(11/16)	27.3%(36/132)
Partial CyR	25.0%(4/16)	15.9%(21/132)

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内410.0日(176~615日)、外国355.0日(3~502日)

Major CyR: Complete CyRとPartial CyR両方を含む。

Complete CyR(Ph+分裂中期細胞0%)、Partial CyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)

(2) 血液学的効果

国内第Ⅱ相試験では、慢性期慢性骨髄性白血病患者16例中、評価対象の6例全員に血液学的完全寛解(CHR)が得られた。

外国第Ⅱ相試験では、慢性期慢性骨髄性白血病患者132例中、評価対象は86例であった。86例中62例(72.1%)で血液学的完全寛解(CHR)が得られた。

慢性期慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果

	国内第Ⅱ相試験(N=16) 評価対象(N=6)	外国第Ⅱ相試験(N=132) 評価対象(N=86)
血液学的完全寛解(CHR)	100.0%(6/6)	72.1%(62/86)
95%信頼区間	54.1~100.0	61.4~81.2

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内410.0日(176~615日)、外国355.0日(3~502日)

CHR(Complete hematologic response):

白血球 $<10 \times 10^9/L$ 、血小板 $<450 \times 10^9/L$ 、血中の骨髓球+後骨髓球 $<5\%$ 、血中の芽球0及び前骨髓球0、好塩基球 $<5\%$ 、髄外所見なし

2. 移行期慢性骨髄性白血病

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない移行期慢性骨髄性白血病患者に、ニロチニブ400mgを1日2回経口投与した。

(1) 細胞遺伝学的効果

国内第Ⅱ相試験では、移行期慢性骨髄性白血病患者7例中1例(14.3%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られた。この1例は完全寛解(Complete CyR)であった。

外国第Ⅱ相試験では、移行期慢性骨髄性白血病患者64例中20例(31.3%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られた。うち、13例(20.3%)で完全寛解(Complete CyR)が得られた。

移行期慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=7	外国第Ⅱ相試験 N=64
Major CyR(Complete CyR+Partial CyR)	14.3%(1/7)	31.3%(20/64)
95%信頼区間	-	20.2~41.1
Complete CyR	14.3%(1/7)	20.3%(13/64)
Partial CyR	0%(0/7)	10.9%(7/64)

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内84.0日(56~338日)、外国207.5日(2~503日)

Major CyR: Complete CyRとPartial CyR両方を含む。

Complete CyR(Ph+分裂中期細胞0%)、Partial CyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)

(2) 血液学的効果

国内第Ⅱ相試験では、移行期慢性骨髄性白血病患者7例中5例(71.4%)に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解(CHR)が1例、Marrow response/白血病的証拠なし(Marrow response/NEL)が3例、慢性期への回復(RTC)が1例であった。

外国第Ⅱ相試験では、移行期慢性骨髄性白血病患者64例中44例(68.8%)に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解(CHR)が22例(34.4%)、Marrow response/白血病的証拠なし(Marrow response/NEL)が8例(12.5%)、慢性期への回復(RTC)が14例(21.9%)であった。

移行期慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=7	外国第Ⅱ相試験 N=64
血液学的効果	71.4%(5/7)	68.8%(44/64)
95%信頼区間	-	55.9~79.8
血液学的完全寛解(CHR)	14.3%(1/7)	34.4%(22/64)
Marrow response/白血病的証拠なし(NEL)	42.9%(3/7)	12.5%(8/64)
慢性期への回復(RTC)	14.3%(1/7)	21.9%(14/64)

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内84.0日(56~338日)、外国207.5日(2~503日)

CHR(Complete hematologic response):

好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髓中の芽球 $<5\%$ 、好塩基球 $<5\%$ 、髄外所見なし

Marrow response/NEL(No evidence of leukemia):

CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球 $\geq 1 \times 10^9/L$ と血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ (血小板輪血も出血の証拠もなし)

RTC(Return to chronic phase):

骨髓中及び末梢血中の芽球 $<15\%$ 、骨髓中及び末梢血中の芽球+前骨髓球 $<30\%$ 、末梢血中の好塩基球 $<20\%$ 、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

(1) Bcr-Ablを発現した白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用

*In vitro*細胞培養系において、ニロチニブはヒト白血病細胞株及びBCR-ABL遺伝子を導入し、発現させたマウス骨髄系細胞株の細胞増殖を抑制した。¹⁰⁾ また、イマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体を発現させたマウスBa/F3細胞株33種のうち、32種の細胞増殖を抑制した。¹¹⁾

(2) Bcr-Abl依存的な白血病動物モデルに対する作用

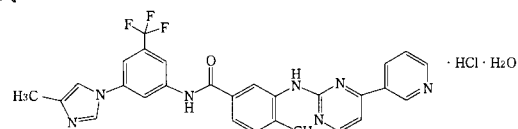
ニロチニブは、BCR-ABL遺伝子導入細胞を静脈内移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。¹²⁾

2. 作用機序

ニロチニブは、アデノシン三リン酸(ATP)と競合的に拮抗し¹³⁾、Bcr-Ablチロシンキナーゼを阻害することによって、Bcr-Abl発現細胞に細胞死を誘導する。¹⁴⁾ ニロチニブは、Bcr-Ablだけでなく、幹細胞因子(SCF)受容体のc-kit及び血小板由来成長因子(PDGF)受容体チロシンキナーゼを阻害するが、イマチニブよりもBcr-Ablに対し選択的に作用する。^{10),15)} また、ニロチニブは疎水性相互作用によってイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体にも結合することが可能であり¹⁶⁾、多くのイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体も阻害する。¹¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: ニロチニブ塩酸塩水和物

(Nilotinib Hydrochloride Hydrate)

化学名: 4-Methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino benzamide monohydrochloride monohydrate

分子式: $C_{25}H_{22}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量: 583.99

性状: 白色~帯黄白色又は帯緑黄白色の粉末である。メタノール又はエタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

分配係数: 0.08 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)

【取扱い上の注意】

高温・高湿を避けて保存すること。

【承認条件】

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

【包装】

タシグナカプセル200mg 20カプセル (PTP)
タシグナカプセル200mg 120カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相試験
- 2) 社内資料：国内第Ⅱ相試験
- 3) 社内資料：外国人における吸収、代謝、排泄試験
- 4) 社内資料：食事の影響
- 5) 社内資料：血漿蛋白結合
- 6) 社内資料：血球移行率
- 7) 社内資料：代謝酵素の同定
- 8) 社内資料：肝機能の影響
- 9) 社内資料：外国第Ⅱ相試験
- 10) 社内資料：細胞株を用いた測定系による選択的阻害作用
- 11) 社内資料：Bcr-Abl変異体に対する自己リン酸化阻害、細胞増殖阻害
- 12) 社内資料：Bcr-Abl遺伝子導入細胞を静脈内移植したマウスに対する抗腫瘍効果
- 13) 社内資料：Ablキナーゼに対する阻害様式
- 14) Fiskus, W. et al. : Blood 108, 2006
- 15) Manley, P. W. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 1754, 3, 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



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	スプリセル錠 20mg、同 50mg
2	一般名	ダサチニブ水和物
3	申請者名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
4	成分・含量	1錠中、ダサチニブ 20mg、50mg (ダサチニブ水和物として 20.7mg、51.8mg) を含有
5	用法・用量	<p>1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 (1) 慢性期 通常、成人にはダサチニブとして1日1回 100mg を経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) 移行期又は急性期 通常、成人にはダサチニブとして1回 70mg を1日2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1回 90mg を1日2回まで増量できる。</p> <p>2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 通常、成人にはダサチニブとして1回 70mg を1日2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1回 90mg を1日2回まで増量できる。</p>
6	効能・効果	<p>1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病</p> <p>2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病</p>
7	備考	本剤は、チロシンキナーゼ活性を阻害する抗悪性腫瘍剤である。 添付文書(案)を別紙として添付

貯法：室温保存

使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

抗悪性腫瘍剤 チロシンキナーゼインヒビター

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

注意一医師等の処方せんにより

使用すること

スプリセル錠20mg
スプリセル錠50mg

SPRYCEL® TABLETS

(ダサチニブ錠)

承認番号	
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	2006年6月

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【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
- 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】

1. 組成

スプリセル錠 20 mg、スプリセル錠 50 mg はそれぞれ1錠中、ダサチニブ 20 mg、50 mg (ダサチニブ水和物として 20.7 mg、51.8 mg) を含有する。

なお、添加剤として、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、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、酸化チタン、ポリエチレングリコール 400 を含有する。

2. 製剤の性状

製剤	性状	識別コード	外観	直径 長径・短径	厚さ	重さ
スプリセル錠 20 mg	白色～微黄白色の円形のフィルムコート錠	BMS 527		直径 5.6mm	3.3 mm	83.2 mg
スプリセル錠 50 mg	白色～微黄白色の楕円形のフィルムコート錠	BMS 528		長径 10.9 mm 短径 5.8 mm	3.6 mm	207.0 mg

【効能又は効果】

- イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病
- 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。
- イマチニブに忍容性のない患者に本剤を使用する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること(「慎重投与」の項参照)。

【用法及び用量】

1. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病

(1) 慢性期

通常、成人にはダサチニブとして1日1回100 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして1回70 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90 mgを1日2回まで増量できる。

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
通常、成人にはダサチニブとして1回70 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回90 mgを1日2回まで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	好中球数/ 血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100 mg)	好中球数 <1,000/mm ³ 又は 血小板数 <50,000/mm ³	① 好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ② 1日1回100 mgで治療を再開する。 ③ 血小板数が25,000/mm ³ を下回るか、再び好中球数が7日間を超えて1,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、2回目の発現時は1日1回80 mgで治療を再開し、3回目の発現時は投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1回70 mgを1日2回)	^{a)} 好中球数 <500/mm ³ 又は 血小板数 <10,000/mm ³	① 血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ② 白血病に関連しない場合は、好中球数1,000/mm ³ 以上及び血小板数20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 ③ 1回70 mgを1日2回で治療を再開する。 ④ 再度発現した場合には、①へ戻り、2回目の発現時は1回50 mgを1日2回、3回目の発現時は1回40 mgを1日2回で治療を再開する。 ⑤ 白血病に関連する場合は、1回90 mgを1日2回までの増量を考慮する。

注1: 原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始(第1日)から第14日までは治療を継続した後の検査値

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病(CML) (初回用量1日1回100 mg)	グレード3 又は4	① グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ② 1日1回80 mgで治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL) (初回用量1回70 mgを1日2回)	グレード3 又は4	① グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ② 1回50 mgを1日2回で治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用(グレード3又は4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。

グレードはNCI-CTCに準じる。

- 移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、1回90 mgまで増量することができる。

- 病状が進行した場合
- 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

【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)

- イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者[同様の副作用が起こるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 間質性肺疾患の既往歴のある患者[間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。]
- 肝障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」

の項参照)。

- (4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 [QT 間隔延長が起こるおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (5) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者 [出血傾向を増強するおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (6) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、イマチニブの投与と中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。
- (2) 本剤投与中は、定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を行うこと。
本剤投与により、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査は投与開始前と投与後の 2 ヶ月間は毎週、その後は 1 ヶ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行うこと。
これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期・急性期慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること (<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)。本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用についても考慮すること。
- (3) 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。
- (4) 体液貯留 (胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等) があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施し、重篤な胸水は必要に応じ胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
- (5) QT 間隔延長が報告されているため、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常 (低カリウム血症、低マグネシウム血症等) の補正を行うこと (「慎重投与」の項参照)。

3. 相互作用

CYP3A4 を時間依存的に阻害し、CYP3A4 で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、 ケトコナゾール等) マクロライド系抗生剤 (エリスロマイシン、 クラリスロマイシン、 テリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害 剤 (リトナビル、アタ ザナビル、インジナビ ル、ネルフィナビル、 サキナビル等)	本剤とケトコナゾールの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 5 倍増加した。CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン、フェ ニトイン、カルバマゼ ピン、リファンピシン、 フェノバルビタール、 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セ ント・ジョーンズ・ワ ート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン 8 日間投与後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ 81% 及び 82% 低下した。CYP3A4 誘導作用の強い薬との併用は推奨されない。CYP3A4 誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 を誘導し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
制酸剤 (水酸化アルミニ ウム・水酸化マグネシ ウム含有製剤)	本剤と制酸剤の同時投与は避けること。 制酸剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は 2 時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。本剤投	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オメプラゾール等	与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	
CYP3A4 の基質となる薬剤 シムバスタチン シクロスポリン ピモジド キニジン タクロリムス エルゴタミン	CYP3A4 の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシムバスタチンの併用により、シムバスタチンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 37% 及び 20% 上昇した。本剤を治療係数が低い CYP3A4 の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカイナムド ジピラミド ソタロール等	QT 間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4. 副作用

副作用の概要 (承認時まで)

国内の臨床試験において本剤 (初回用量 50 mg*、70 mg 又は 90 mg*1 日 2 回、100 mg 1 日 1 回) の投与を受けた白血病の患者 77 例の成績を以下に示す (*承認外用法用量)。投与期間は慢性期慢性骨髄性白血病に対しては 6 ヶ月、移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては 3 ヶ月とした。ほぼ全例に副作用が認められたが、投与中止に至ったものは慢性期慢性骨髄性白血病の 1 例 (2%)、移行期・急性期慢性骨髄性白血病の 1 例 (9%)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の 1 例 (8%) であった。20% 以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少 (73%)、好中球数減少 (66%)、白血球数減少 (61%)、リンパ球数減少 (45%)、ALT (GPT) 増加 (45%)、AST (GOT) 増加 (43%)、LDH 増加 (42%)、貧血 (36%)、ヘモグロビン減少 (36%)、赤血球数減少 (35%)、発疹 (34%)、ヘマトクリット減少 (32%)、頭痛 (32%)、CPK 増加 (32%)、下痢 (30%)、発熱 (26%)、浮腫 (25%)、胸水 (25%)、γ-GTP 増加 (25%)、血中リン減少 (23%)、倦怠感 (22%)、血中アルブミン減少 (22%)、ALP 増加 (21%) であった。

(1) 重大な副作用

- 骨髄抑制：汎血球減少 (1.1%^{注 1)})、白血球減少 (61.0%)、好中球減少 (66.2%)、血小板減少 (72.7%)、貧血 (36.4%) があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。
- 出血 (脳出血・硬膜下出血、消化管出血)：脳出血・硬膜下出血 (0.9%^{注 1)})、消化管出血 (3.9%) があらわれることがあるので、定期的に血液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減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 体液貯留 (胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)：胸水 (24.7%)、肺水腫 (1.3%)、心嚢液貯留 (2.6%)、腹水 (1.3%)、全身性浮腫 (3.3%^{注 1)}) 等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
- 感染症：肺炎 (5.2%)、敗血症 (1.3%) 等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (2.6%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等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。
- 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群 (3.9%) があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 心電図 QT 延長：心電図 QT 延長 (7.8%) があらわれることがあ

るので、適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと。

- 8) 心不全：心不全（2.6%）があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 急性腎不全：急性腎不全（1.3%）があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)：海外臨床試験における副作用発現頻度

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ²⁾
感染症及び寄生虫症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、腔カンジダ症	感染性小腸結腸炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		腫瘍熱	
血液及びリンパ系障害	リンパ球数減少、CD4 リンパ球数減少	網状赤血球数減少、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4 リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT 延長、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、INR 増加、単球数減少、プロトロンビン時間短縮	赤芽球病
免疫系障害		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝及び栄養障害	食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、電解質異常（リン、カリウム、カルシウム ³⁾ 、マグネシウム、ナトリウム、クロール）	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP 増加、CRP 増加、脱水、総蛋白増加	
精神障害		不眠症、抑うつ気分	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退
神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、助間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群	失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作
眼障害		霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎	
耳及び迷路障害		耳不快感	耳鳴、回転性めまい
心臓障害		心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性頻脈、心室性期外収縮、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心
血管障害	出血（肺出血、歯肉出血、結膜出血、鼻出血、皮下出血、点状出血、カテーテル留置部位出血）	低血圧、高血圧、ほてり	血栓性静脈炎、網状皮斑
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	呼吸困難、低酸素症、肺高発音障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎	肺浸潤、肺膿瘍、肺高血圧症、喘息、気管支炎、急性呼吸窮迫症候群
胃腸障害	下痢、便秘、悪心、嘔吐、口内炎	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口の感覚鈍麻	結膜炎、消化不良、大腸炎、嚥下障害、裂肛、上部消化管潰瘍、食道炎、膵炎

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ²⁾
肝胆道系障害	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇	胆嚢炎、ビリルビン上昇	胆汁うっ滞、肝炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、皮膚潰瘍、水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚症、脂肪織炎、手足症候群	
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛、CK (CPK) 上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK (CPK) 減少、筋痙攣、頸部痛	筋骨格痛、筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿	
生殖系及び乳房障害		乳房痛、女性化乳房、月経困難症	不規則月経
全身障害及び投与局所様態	発熱、表在性浮腫（浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫）、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱無力症、温度変化不耐症	
臨床検査	体重増加	体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性	
その他			挫傷

注2)：海外で認められている副作用のため頻度不明

注3)：グレード3又は4の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で体液貯留の発現頻度が高かった。

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。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。〕

- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られている。海外の臨床試験において、1日280mgを1週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられた。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分観察し、必要に対症療法を実施すること。

9. 適用上の注意

- (1) 服用時：本剤は、かまわずにそのまま服用するように注意すること。
- (2) 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

サル9ヵ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発症病変である腎臓の鉍質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- (1) 国内データ（慢性骨髄性白血病患者）¹⁾
慢性期の慢性骨髄性白血病患者に50mg、70mg又は90mgのダサチニブを1日2回（承認外用法用量）反復経口投与した時、ダサ

チニブは速やかに吸収され、投与後1時間付近で最高血漿中濃度 (Cmax) に達した。Cmax 到達後、血漿中濃度はおおむね4~5時間の消失半減期 (t_{1/2}) で比較的速やかに低下した。Cmax 及び投与間隔当たりの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-12h}) は投与量に依存して増加した。

表1 日本人の慢性骨髄性白血病患者 (慢性期) にダサチニブ 50 mg、70 mg 又は 90 mg を1日2回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	投与日	n	Cmax ^a (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^a (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)	Tmax ^c (h)
50	1	7	94.10 (37)	283.17 (28)	4.90 (1.86)	0.97 (0.50, 1.05)
	28	5	117.83 (50)	342.87 (41)	4.53 (1.30)	0.93 (0.50, 1.07)
70	1	7	113.89 (53)	304.78 (53)	3.85 (0.36)	0.95 (0.50, 1.97)
	28	7	129.14 (72)	398.80 (55)	3.99 (1.17)	0.98 (0.50, 1.97)
90	1	4	150.55 (57)	384.75 (30)	3.51 (0.65)	0.75 (0.48, 1.00)
	28	2	65.90	285.95	11.70	0.52 (0.50, 0.53)

^a 幾何平均値 (変動係数 %)

^b 算術平均値 (標準偏差)

^c 中央値 (最小, 最大)

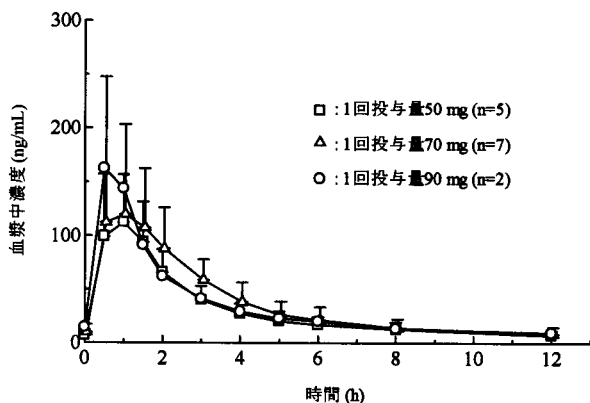


図1 日本人の慢性骨髄性白血病患者 (慢性期) にダサチニブ 50 mg、70 mg 又は 90 mg を1日2回反復経口投与した時の定常状態 (28日目) における平均血漿中濃度 (平均値+標準偏差)

(2) 海外データ (健康成人及び慢性骨髄性白血病患者)^{2),3)}

健康成人 (229例) 及び白血病患者 (137例) から1日1回又は2回投与時のダサチニブの薬物動態成績が得られている。ダサチニブを経口投与後、0.5~6時間でCmaxに到達した。15~240 mg/日の投与量範囲でAUCは投与量比例的に増加し、t_{1/2}は投与量によらずおおむね3~5時間であった。また、54例の健康成人を対象に食事の影響を検討した結果、絶食時投与と比較して高脂肪食を摂取30分後に100 mgを単回経口投与した時には、AUCの平均値が14%増加した。

2. 分布⁴⁾

白血病患者における見かけの分布容積は大きく、ダサチニブは血管外に広く分布することが示唆された。In vitro 試験において、ヒト血漿に対するダサチニブ及び活性代謝物の蛋白結合率は、100~500 ng/mLの濃度範囲でそれぞれ約96%及び93%であり、濃度に依存しなかった。

3. 代謝^{2),5)}

ダサチニブは主にCYP3A4により代謝され、活性代謝物は主にこのCYP3A4を介して生成される。その他にも、ダサチニブはフラビン含有モノオキシゲナーゼ酵素3 (FMO-3) 及びUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、ダサチニブは時間依存的な弱い阻害作用を示した。ダサチニブと同程度の薬理活性を示す代謝物のAUCはダサチニブの約5%である。したがって、この活性代謝物は本剤を服用することにより観察される薬理作用にあまり寄与しないと考えられる。また、この他にも薬理活性を有していない代謝物が数種類存在する。

4. 排泄 (海外データ)⁶⁾

主要な消失経路は糞便中への排泄である。 [¹⁴C]ダサチニブを単回経口投与後、10日以内に投与放射能の約4%が尿中に、約85%が糞便中に排泄された。尿中及び糞便中に排泄された未変化体は、投与放射能のそれぞれ0.1%及び19%であり、尿中及び糞便中に排泄された放射能の大部分が代謝物であった。

5. 特殊集団における薬物動態

ダサチニブの薬物動態に対する年齢及び性別の影響は認められていない (海外データ)。また、小児患者における薬物動態については評価されていない。

肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるダサチニブの薬物動態の成績は得られていない。中等度~重度の肝機能障害患者での使用経験はない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。肝障害のある患者に投与する場合には十分注意すること (【使用上の注意】の項参照)。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^{7),8)}

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象として、臨床第VII相試験及び臨床第II相試験を実施した。

表2 国内臨床試験における慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果

例数 (例)	慢性骨髄性白血病		フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
	慢性期	移行期・急性期	
投与量	100mg 1日1回	70mg 1日2回	70mg 1日2回
投与期間 (月)	6	3	3
血液学的完全/Major寛解 ^{注1}	90.9% (10/11)	63.6% (7/11)	38.5% (5/13)
細胞遺伝学的完全寛解	27.3% (3/11)	9.1% (1/11)	46.2% (6/13)
細胞遺伝学的Major寛解	45.5% (5/11)	27.3% (3/11)	53.8% (7/13)

注1 慢性期慢性骨髄性白血病では血液学的完全寛解、移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病は血液学的Major寛解

2. 海外臨床試験成績⁹⁾⁻¹⁴⁾

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象として、臨床第II相試験 (2年間成績) 及び臨床第III相試験を実施した。

表3 海外臨床試験における慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果

	慢性期慢性骨髄性白血病	移行期慢性骨髄性白血病	骨髄芽球性急性期慢性骨髄性白血病	リンパ芽球性急性期慢性骨髄性白血病	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
例数 (例)	167	174	109	48	46
投与量	100 mg 1日1回	70mg 1日2回	70mg 1日2回	70mg 1日2回	70mg 1日2回
血液学的完全寛解 ^{注1}	89.8% (150/167)	50.0% (87/174)	25.7% (28/109)	29.2% (14/48)	34.8% (16/46)
血液学的Major寛解 ^{注1}	—	64.4% (112/174)	33.0% (29/109)	35.4% (17/48)	41.3% (19/46)
細胞遺伝学的Major寛解 ^{注2}	58.7% (98/167)	40.2% (70/174)	33.9% (37/109)	52.0% (25/48)	56.5% (26/46)
細胞遺伝学的完全寛解 ^{注2}	41.3% (69/167)	33.3% (58/174)	26.6% (29/109)	45.8% (22/48)	54.3% (25/46)

注1 血液学的効果判定基準 (いずれも4週間以上の持続確認を必須とする)

血液学的完全寛解:

慢性期CML [白血球数が施設基準値上限以下、血小板数が450,000/mm³未満、末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、末梢血中の好塩基球が20%未満、髄外白血病所見なし]

移行期・急性期CML及びPh+ ALL [白血球数が基準値上限以下、好中球数が1,000/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、骨髄中の芽球が5%以下、末梢血中の骨髄球及び後骨髄球の和が5%未満、末梢血中の好塩基球が20%未満、髄外白血病所見なし]

血液学的Major寛解 (移行期・急性期慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病):

血液学的完全寛解と異なるのは、好中球数が500/mm³以上1,000/mm³未満又は血小板数が20,000/mm³以上100,000/mm³未満

注2 細胞遺伝学的寛解判定基準

細胞遺伝学的完全寛解:

骨髄中のフィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察 (20細胞分析) において、フィラデルフィア染色体陽性細胞を認めない

細胞遺伝学的Major寛解:

骨髄中フィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察 (20細胞分析) において、フィラデルフィア染色体陽性細胞の割合が35%以下

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁵⁾

ダサチニブは特定の蛋白チロシンキナーゼのキナーゼドメインにあるATP結合部位においてATPと競合する。BCR-ABLのみならずSRCファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES, FYN)、c-KIT、EPH (エフリン) A2受容体及びPDGF (血小板由来増殖因子) β受容体を阻害する (IC₅₀=0.2~28 nM)。

2. 抗腫瘍作用

In vitro 試験^{15),16)}:

(1) ダサチニブは、慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病の両細



- 胞型を含む4種のヒト BCR-ABL 依存性白血病細胞に対し細胞障害作用又は増殖阻害作用を示した (IC₅₀ ≤ 1 nM)。
- (2) ダサチニブは、BCR-ABL の過剰発現、BCR-ABL キナーゼドメインの変異、SRC ファミリーキナーゼ (FYN, LYN, HCK) を含む代替情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現がその要因である非臨床及び臨床由来の広範なイマチニブ耐性慢性骨髄性白血病細胞株に対しても増殖阻害活性を示した。

In vivo 試験¹⁷⁾:

ダサチニブ (5~50 mg/kg) は、イマチニブ感受性及び耐性のヒト慢性骨髄性白血病細胞を皮下移植した重症複合免疫不全症 (SCID) マウスにおいて、治癒あるいは腫瘍増殖遅延作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ダサチニブ水和物 (Dasatinib Hydrate)

化学名:

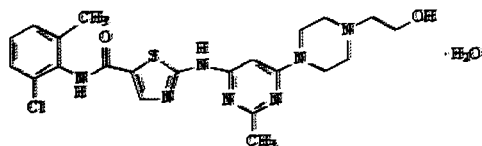
N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate

分子式: C₂₂H₂₆ClN₇O₂S · H₂O

分子量: 488.01 (無水物)

506.02 (一水和物)

構造式:



性状: ダサチニブ水和物は白色~微黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシド又は N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

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

【包装】

スプリセル錠 20 mg : 30 錠 (PTP)

スプリセル錠 50 mg : 30 錠 (PTP)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 社内資料: 日本人における反復経口投与試験 [SP200901]
- 社内資料: 外国人における単回経口投与試験 [SP200902]
- 社内資料: 外国人における薬物動態に及ぼす低脂肪食及び高脂肪食の影響 [SP200903]
- 社内資料: 分布 [SP200904]
- 社内資料: 代謝 (動物間の比較) [SP200905]
- 社内資料: 排泄 [SP200906]
- 社内資料: Philadelphia 染色体陽性慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病患者における国内臨床第 I/II 相試験 [SP200907]
- 社内資料: Philadelphia 染色体陽性または BCR-ABL 陽性の慢性期慢性骨髄性白血病における国内臨床第 II 相試験 -1 回 100mg (1 日 1 回) または 1 回 50mg (1 日 2 回) 投与方法-[SP200908]
- 社内資料: イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第 II 相試験 [SP200909]
- 社内資料: イマチニブに抵抗性の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ又は高用量イマチニブの海外臨床第 II 相無作為化試験 [SP200910]
- 社内資料: イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ 100mg 1 日 1 回投与方法設定のための海外臨床第 III 相無作為化試験 [SP200911]
- 社内資料: イマチニブに抵抗性又は不耐容の移行期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第 II 相試験 [SP200912]
- J. Cortes, et al.: Leukemia, in press (2008) [SP200913]
- 社内資料: イマチニブに抵抗性又は不耐容の Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病患者における海外臨床第 II 相試験 [SP200914]
- 社内資料: 細胞アッセイ [SP200915]
- N.J. Donato, et al.: Blood, 101(2), 690 (2003)
- 社内資料: CML モデルにおける抗腫瘍活性 (In vivo) [SP200916]

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。

(新聞発表用)

[製剤：輸入]

1	販 売 名	シーエルセントリ錠 150mg
2	一 般 名	マラビロク
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中、マラビロク 150.0mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはマラビロクとして1回 300 mg を1日2回経口投与する。 なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬を併用し、併用薬に応じて適宜増減すること。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。
6	効 能 ・ 効 果	CCR5 指向性 HIV-1 感染症
7	備 考	本剤は CCR5 阻害作用を有する抗 HIV 薬である。 別紙：添付文書（案）

抗ウイルス化学療法剤（CCR5 阻害剤）

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品⁽¹⁾シーエルセントリ[®]錠 150mgCELSENTRI[®] Tablets

マラビロク錠

貯 法：室温保存

使用期限：4年（最終年月を外箱に記載）

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	●●●●年●●月
販売開始	●●●●年●●月
国際誕生	2007年8月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者


【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名	シーエルセントリ錠 150mg
成分	マラビロク（150.0 mg）
有効成分	マラビロク（150.0 mg）
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、青色2号、大豆レシチン、マクロゴール、ポリビニルアルコール（部分ケン化物）、タルク、酸化チタン

2. 性状

外形・大きさ (mm)	
色／剤形／ 識別コード	青色／フィルムコート錠／Pfizer MVC 150

【効能・効果】

CCR5 指向性 HIV-1 感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 他の抗 HIV 薬にて十分な効果が期待できない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること。
- 本剤による治療にあたっては、指向性検査を実施すること。
- CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者には、投与しないこと。なお、急性期及び無症候期の患者では主に CCR5 指向性ウイルスが検出されるが、進行した HIV-1 感染症では CXCR4 指向性及び二重/混合指向性ウイルスが検出される患者の割合が増加することが知られている。
- 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症及び小児 HIV-1 感染症に対する有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはマラビロクとして1回 300 mg を1日2回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗 HIV 薬を併用し、併用薬に応じて適宜増減すること。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- CYP3A 阻害剤と併用する場合には本剤の曝露が増加する可能性があるため、1回 150 mg に減量すること。
- CYP3A 誘導剤と併用する場合には本剤の曝露が減少する可能性があるため、リスク・ベネフィットを考慮して、増量の可否について慎重に判断すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 1回 300 mg、1日2回を上回る用法・用量での有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。
- 本剤の用量調節の際には、下表を参照のこと。

併用薬	本剤の用量
以下の強力なCYP3A阻害剤（CYP3A誘導剤の有無を問わない）： <ul style="list-style-type: none"> プロテアーゼ阻害剤（tipranavir/リトナビルを除く） デラビルジン イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン その他の強力なCYP3A阻害剤（nefazodone、テリスロマイシン等） 	150 mg 1日2回
tipranavir/リトナビル、ネビラピン、あらゆるNRTI及びenfuvirtide等のその他の併用薬	300 mg 1日2回
以下の強力なCYP3A誘導剤（強力なCYP3A阻害剤の併用なし）： <ul style="list-style-type: none"> エファビレンツ リファンピシン カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン 	600 mg 1日2回

- 腎機能障害（CL_{cr} < 80 mL/min）があり、強力な CYP3A4 阻害剤を投与している患者では、腎機能の低下に応じて、次の投与間隔を目安に投与すること。ただし、これらの投与間隔の調節に対する有効性及び安全性は確立されていないため、患者の臨床症状等を十分に観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕

併用薬	クレアチニン クリアランス (CLcr)	本剤の投与間隔
強力な CYP3A4 阻害剤を併用しない時又は tipranavir/リトナビル併用時	50 ~ 80 mL/min	投与間隔の調節は必要ない
	30 ~ <50 mL/min	
	<30 mL/min	
ロビナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、アタザナビル/リトナビル、ケトコナゾール等の強力な CYP3A4 阻害剤の併用時	50 ~ 80 mL/min	24 時間毎
	30 ~ <50 mL/min	
	<30 mL/min	
サキナビル/リトナビル併用時	50 ~ 80 mL/min	24 時間毎
	30 ~ <50 mL/min	48 時間毎
	<30 mL/min	72 時間毎

(6) 併用する抗 HIV 薬の用法及び用量に関する情報は、それらの薬剤の添付文書を参照すること。

【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）

- 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔心筋虚血等をおこすおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照〕〕
- 肝機能障害のある患者又は B 型・C 型肝炎の患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照〕〕
- 腎機能障害 (CLcr <80 mL/min) のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照〕〕
- 起立性低血圧の既往歴がある患者又は降圧作用を有する併用薬の投与を受けている患者〔起立性低血圧をおこすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 健康成人を対象とした臨床試験において、本剤によると疑われるアレルギー症状を伴う肝障害が 1 例報告されている。また、治療歴のある HIV 感染患者を対象とした臨床試験において、肝機能検査値異常の増加が報告されたが、グレード 3 及び 4^(注) の肝機能検査値異常の増加は認められなかった。本剤投与後に肝炎あるいは全身性アレルギー症状（そう痒性皮疹、好酸球増加、IgE 上昇等）が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、**本剤投与開始後の身体状況の変化については全て担当医に報告すること。**
 - 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
 - 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、**服用中の全ての薬剤を担当医に報告すること。**また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医師に相談すること。（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）
- ウイルスの指向性検査は、有用性が確立された高感

度な方法により行うこと。ウイルスの指向性は、患者の治療歴又は保存検体の検査から推測することはできない。

- ウイルスの指向性が変化することがあるため、指向性検査後、直ちに治療を開始すること。
- ウイルス学的効果が認められなかった場合は、指向性検査の結果にかかわらず本剤の継続投与は推奨されない。（「薬効薬理」の項参照）
- 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- 本剤は、免疫細胞の CCR5 コレセプターを阻害することから、感染症発症の危険性を増大させる可能性がある。本剤投与中は、感染症の徴候について十分な観察を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 本剤投与に伴う悪性腫瘍の増加は認められていないが、免疫機構に影響を及ぼす可能性があるため、悪性腫瘍発症の危険性が増大するおそれがある。

注) エイズ臨床試験グループ (ACTG) 分類

3. 相互作用

本剤は CYP3A4 の基質であるため、この酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合、本剤の用量調節が必要になることがある。（「用法・用量」, 「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）

(1) 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
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル アタザナビル/リトナビル ロビナビル・リトナビル 配合剤 サキナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。本剤の用量を 150 mg 1 日 2 回に減量すること。	これらのプロテアーゼ阻害剤又はケトコナゾールは CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する。
HIV プロテアーゼ阻害剤+非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ロビナビル・リトナビル 配合剤+エファビレンツ サキナビル/リトナビル+エファビレンツ		
抗真菌剤 ケトコナゾール		
HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル/リトナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の用量を 150 mg 1 日 2 回に減量すること。	これらのプロテアーゼ阻害剤は CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
リファブチン+HIV プロテアーゼ阻害剤 (tipranavir/リトナビルを除く)		
HIV プロテアーゼ阻害剤+非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 アタザナビル/リトナビル+エファビレンツ ダルナビル/リトナビル+エファビレンツ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の用量を 150 mg 1 日 2 回に減量すること。	これらのプロテアーゼ阻害剤は CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
抗真菌剤 イトラコナゾール		
抗菌剤 クラリスロマイシン テリスロマイシン		
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 デラビルジン nefazodone	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の用量を 150 mg 1 日 2 回に減量すること。	これらの薬剤は CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。プロテアーゼ阻害剤又は強力なCYP3A4阻害剤を併用せずこれらの薬剤を併用投与する場合、本剤の用量を600 mg 1日2回に増量すること。	これらの薬剤はCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する。
抗菌剤 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。強力なCYP3A4阻害剤を併用せずこれらの薬剤を併用投与する場合、本剤の用量を600 mg 1日2回に増量すること。	
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、強力なCYP3A4阻害剤を併用せずこれらの薬剤を併用投与する場合、本剤の用量を600 mg 1日2回に増量すること。	これらの薬剤はCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
リファンピシン+エファビレンツ	本剤の血中濃度が著しく低下して至適水準を下回り、ウイルス学的効果の消失や本剤に対する耐性が生じる可能性があるため、本剤とこれらの薬剤の併用は推奨されない。	これらの薬剤等はCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が著しく低下するおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が著しく低下して至適水準を下回り、ウイルス学的効果の消失や本剤に対する耐性が生じる可能性があるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないように注意すること。	

4. 副作用

海外臨床試験 (試験 A4001027 及び試験 A4001028) において、本剤 (300 mg、1日2回) と最適背景療法*の併用投与群 (n=426) でプラセボ投与群 (最適背景療法の併用) より高頻度に報告された主な副作用 (頻度^{注1)}: 3件以上/100人・年) は、発疹、不眠症、便秘、腹痛、消化不良、味覚異常、咳嗽であった。

*: 表現型及び遺伝子型薬剤感受性試験の結果、並びに治療歴及び安全性/忍容性を考慮して、最適な組み合わせの抗HIV薬が投与された。

(1) 重大な副作用 (頻度^{注1)}: 1件未満/100人・年)^{注2)}

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じ、休業又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 心筋虚血
- 2) 肝硬変、肝不全、肝酵素上昇、肝機能検査値異常
- 3) 肺炎、食道カンジダ症
- 4) 胆管癌、骨転移、肝転移、腹膜転移
- 5) 汎血球減少症、好中球減少症、リンパ節症
- 6) 幻覚
- 7) 脳血管発作、意識消失、てんかん、小発作てんかん、痙攣、顔面神経麻痺、多発ニューロパシー、反射消失、
- 8) 白内障
- 9) 呼吸窮迫、気管支痙攣

10) 膵炎、直腸出血

11) 筋炎

12) 腎不全、多尿

(2) その他の副作用^{注3)}

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じ、休業又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1件~10件未満/100人・年 ^{注1)}
肝臓	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、 γ GTP増加
精神系	不眠症、異常な夢
神経系	末梢性ニューロパシー、失神、感覚鈍麻、錯覚、味覚異常、傾眠
眼	眼刺激、眼乾燥
呼吸器	咳嗽、呼吸困難、鼻閉
消化器	腹痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、便秘
皮膚	発疹、後天性リポジストロフィー、脂肪肥大症、紅斑、脱毛症、毛包炎
筋骨格	筋痙攣、背部痛、四肢痛、クレアチンホスホキナーゼ増加
その他	高トリグリセリド血症、ほてり、勃起不全、夜間頻尿、無力症、体重減少

注1) 曝露で調整した頻度 (100人に1年間投与したときの副作用発現件数)

注2) 本剤 300mg、1日1回(n=414)又は1日2回(n=426)と最適背景療法の併用投与群に発現した副作用

注3) 本剤 300mg、1日2回投与と最適背景療法の併用投与群 (n=426) において、プラセボ投与群 (最適背景療法の併用) より高頻度に発現した副作用

5. 高齢者への投与

高齢者に対する本剤の使用経験は少ない。一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕

(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁への移行が報告されている。また、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

臨床試験では最高 1200 mg まで投与された。推奨用量より高い用量では、症候性起立性低血圧がプラセボ投与群に比べ、高頻度に認められた。本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤は存在しない。過量投与時には副作用の発現に注意するとともに、患者のバイタルサイン、血圧、心電図を慎重に観察する等の一般的な支持療法を行うこと。必要に応じて催吐又は胃洗浄を行い、未吸収の薬剤を除去すること。未吸収の薬剤の除去の補助手段として、活性炭を投与してもよい。本剤の蛋白結合率は中等度であるため、本剤の除去には透析が有効となることもある。

9. その他の注意

イヌ及びサルにおいて、ヒトに 300 mg を 1日2回投与した場合のそれぞれ6倍及び12倍の血漿中濃度で、QT間隔の延長が認められた^{1),2)}。

【薬物動態】

外国人のデータ

1. 血中濃度

(1) 吸収

健康成人及びHIV感染患者にマラビロクを投与したときの定常状態の薬物動態パラメータを表1に示す。

表 1. 健康成人及び HIV 感染者にマラビロクを投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ (平均値)³⁾

	マラビロクの用量	例数	Cmax (ng/mL)	AUC12 (ng·h/mL)	Cmin (ng/mL)
健康成人 (第 I 相)	300 mg 1日2回	64	888	2908	43.1
無症候性 HIV 感染者 (第 II a相)	300 mg 1日2回	8	618	2550	33.6
治療歴のある HIV感染者 (第 III 相) 注)	300 mg 1日2回	94	266	1513	37.2
	150 mg 1日2回 (CYP3A4阻害剤併用)	375	332	2463	101

注) 患者の血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析により各パラメータを推定した。

健康成人を対象にマラビロク 300 mg 錠を単回経口投与したとき、マラビロクは投与後 0.5~4 時間 (中央値では 2 時間) で最高血漿中濃度に到達した⁴⁾。健康成人を対象にマラビロク 1~1200 mg を単回経口投与したとき、マラビロクの薬物動態は投与量に比例しなかった⁵⁾。マラビロク 100 mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 23% であり⁶⁾、300 mg では 33% と推定されている⁶⁾。マラビロクは、排出トランスポーターの P 糖蛋白の基質である⁷⁾。

健康成人を対象にマラビロク 300 mg 錠を高脂肪食 (朝食) と共に投与したとき、マラビロクの Cmax 及び AUC は 33% 低下した⁸⁾。HIV-1 感染者を対象とした海外臨床試験 (「臨床成績」の項参照) では食事制限を設定することなく有効性及び安全性が示されているため、マラビロクは食事の有無にかかわらず定められた用法及び用量を投与することができる (「用法・用量」の項参照)⁸⁾。

(2) 分布

マラビロクはヒト血漿蛋白と結合し (約 76%)、アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と中等度の親和性を示す^{7),9)}。マラビロクの分布容積は約 194 L であった⁶⁾。

(3) 代謝

ヒトにおける試験及びヒト肝ミクロソームと発現酵素系ミクロソームにおける *in vitro* 試験から、マラビロクは主にチトクローム P450 系を介し、HIV-1 に対する効果を持たない代謝物に変換されることが示されている。また、*in vitro* 試験から、マラビロクの主な代謝酵素は CYP3A4 であり、遺伝的多型を示す CYP2C9、CYP2D6、及び CYP2C19 の代謝への寄与は小さいことが示されている。

¹⁴C-マラビロク 300 mg を単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体 (マラビロク) が存在し、体循環している放射能の約 42% を占めた。血漿中の主な代謝物は N-脱アルキル化によって形成される 2 級アミンであり、体循環している放射能の約 22% を占めた。この極性代謝物に顕著な薬理活性はない。その他の代謝物はモノ酸化物であるが、血漿中の放射能としては微量成分であった^{5),6),10)}。

(4) 排泄

健康成人を対象にマラビロクを経口投与したとき、定常状態におけるマラビロクの終末相の半減期は、14~18 時間であった。¹⁴C-マラビロク 300 mg を単回投与したマスバランス試験において、投与後 168 時間で放射能の約 20% が尿中に回収され、76% が糞便中に回収された。尿中及び糞便中へは主として未変化体として排泄され、それぞれ投与量の 8% 及び 25% (平均値) であった。その他は代謝物として排泄された⁶⁾。

2. 薬物相互作用

(1) 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響

本剤は CYP3A4 及び P 糖蛋白の基質であり、これらの酵素もしくはトランスポーターを阻害する薬剤及び誘導する薬剤によりマラビロクの薬物動態が変化する可能性がある。CYP3A4 又は、CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害する薬剤のケトコナゾール、リトナビル、サキナビル、ロピナビル/リトナビル、アタザナビル、及びダルナビルは、いずれもマラビロクの Cmax 及び AUC を増大させた (表 2)。CYP3A4 誘導薬剤のエファビレンツ及びリファンピシンはマラビロクの Cmax 及び AUC を低下させた。

tipranavir/リトナビル (CYP3A4 阻害及び P 糖蛋白誘導作用を有する) は、マラビロクの定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

マラビロクの腎クリアランスは CYP3A4 阻害剤の非併用時では、総クリアランスの約 23% であった⁶⁾。腎で消失する薬剤とマラビロクの消失が競合する可能性があるが、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 (トリメトプリムは腎カチオン輸送を阻害) 及びテノホビル (腎で消失) は、マラビロクの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹¹⁾。

(2) マラビロクが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

マラビロクは *in vitro* で P 糖蛋白を阻害する (IC₅₀: 183 μ M)。循環血中のマラビロクが P 糖蛋白に影響を及ぼす可能性は低い。消化管ではマラビロクが P 糖蛋白を阻害することにより P 糖蛋白の基質薬剤のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性がある。

マラビロクは、*in vitro* では臨床的に意味のある濃度でチトクローム P450 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) の活性を阻害しないため、これらの酵素により代謝される併用薬の代謝を阻害しないと考えられる¹⁰⁾。

マラビロクは、ジドブジン (チトクローム P450 以外による代謝及び腎で消失) 又はラミブジン (主に腎で消失) の薬物動態に影響を及ぼさなかった¹²⁾。マラビロクは、ミダゾラム、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル) の薬物動態には臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった¹²⁾。また、尿中 6 β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比にも影響はなく、マラビロクは *in vivo* において CYP3A4 を誘導しないことが示唆された⁵⁾。マラビロクの曝露量が増加した場合にマラビロクが CYP2D6 を阻害する可能性は否定できないが、*in vitro* 試験及び臨床試験成績から併用薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いものと考えられる。

表 2. 併用薬がマラビロクの薬物動態に及ぼす影響

併用薬及び用量	例数	マラビロクの用量	マラビロクの薬物動態パラメータの比 (併用薬の併用時/非併用時) 及び 90% 信頼区間 (影響なし=1.00)		
			Cmax	AUCtau	Cmin
CYP3A4 又は、CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害する薬剤					
ケトコナゾール 400 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	3.38 (2.38, 4.78)	5.00 (3.98, 6.29)	3.75 (3.01, 4.69)
リトナビル 100 mg BID ¹³⁾	8	100 mg BID	1.28 (0.79, 2.09)	2.61 (1.92, 3.56)	4.55 (3.37, 6.13)
サキナビル (ソフトゲルカプセル)/リトナビル 1000 mg/100 mg BID ¹³⁾	11	100 mg BID	4.78 (3.41, 6.71)	9.77 (7.87, 12.14)	11.3 (8.96, 14.1)
ロピナビル/リトナビル 400 mg/100 mg BID ¹³⁾	11	300 mg BID	1.97 (1.66, 2.34)	3.95 (3.43, 4.56)	9.24 (7.98, 10.7)

併用薬及び用量	例数	マラビロクの用量	マラビロクの薬物動態パラメータの比(併用薬の併用時/非併用時)及び90%信頼区間(影響なし=1.00)		
			Cmax	AUCtau	Cmin
アタザナビル 400 mg QD ¹³⁾	12	300 mg BID	2.09 (1.72, 2.55)	3.57 (3.30, 3.87)	4.19 (3.65, 4.80)
アタザナビル/リトナビル 300 mg/100 mg QD ¹³⁾	12	300 mg BID	2.67 (2.32, 3.08)	4.88 (4.40, 5.41)	6.67 (5.78, 7.70)
ダルナビル/リトナビル 600 mg/100 mg BID ¹³⁾	12	150 mg BID	2.29 (1.46, 3.59)	4.05 (2.94, 5.59)	8.00 (6.35, 10.1)
CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を誘導する薬剤					
エファビレンツ600 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	0.486 (0.377, 0.626)	0.552 (0.492, 0.620)	0.55 (0.43, 0.72)
リファンピシン600 mg QD ¹³⁾	12	100 mg BID	0.335 (0.260, 0.431)	0.368 (0.328, 0.413)	0.22 (0.17, 0.28)
ネビラピン200 mg BID ¹³⁾ (+ラミブジン 150 mg BID、テノホビル 300 mg QD) ¹³⁾	8	300 mg 単回	1.54 (0.94, 2.51)	1.01 (0.65, 1.55)	-
CYP3A4又は、CYP3A4及びP糖蛋白を阻害及び誘導する薬剤					
ロピナビル/リトナビル +エファビレンツ400 mg/100 mg BID+600 mg QD ¹³⁾	11	300 mg BID	1.25 (1.01, 1.55)	2.53 (2.24, 2.87)	6.29 (4.72, 8.39)
サキナビル(ソフトゲル カプセル)/リトナビル +エファビレンツ1000 mg/100 mg BID+600 mg QD ¹³⁾	11	100 mg BID	2.26 (1.64, 3.11)	5.00 (4.26, 5.87)	8.42 (6.46, 10.97)
tipranavir/リトナビル 500 mg/200 mg BID ¹³⁾	12	150 mg BID	0.86 (0.61, 1.21)	1.02 (0.850, 1.23)	1.80 (1.55, 2.09)

注) マラビロク単独療法の試験成績との比較

3. 肝機能障害患者

マラビロクは主に肝臓で代謝され消失する。軽度 (Child-Pugh 分類 A: 8 名) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B: 8 名) の肝機能障害を有する患者にマラビロク 300 mg を単回投与したときのマラビロクの薬物動態が検討されている。肝機能の正常な被験者 (8 名) と比較して軽度の肝機能障害患者の Cmax 及び AUC (平均値) はそれぞれ 11%及び 25%、中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ 32%及び 46%高い値を示した¹⁴⁾。重度の肝機能障害を有する患者の薬物動態は検討されていない。

4. 腎機能障害患者

腎機能障害を有する患者におけるマラビロクの薬物動態は検討されていない。マラビロクの腎クリアランスは、CYP3A4を阻害する薬剤の非併用時では総クリアランスの約 23%であるが、併用時では約 70%を占める可能性がある。腎機能障害によりマラビロクの血中濃度が増加する可能性がある。

5. 小児

小児患者における本剤の薬物動態は確立されていない。

6. 年齢

臨床第 I 相、第 II a 相及び第 III 相試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢 (16~65 歳) の影響は認められなかった^{15),16)}。

7. 性別

臨床第 I 相及び第 II a 相試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、性別 (女性: 96 名、全集団の 23.2%) はマラビロクの血中濃度には影響を及ぼさないことが示されている¹⁵⁾。性別による用量調節は不要である。

8. 人種

臨床第 I 相及び第 II a 相試験データを用いた母集団薬物動態解析では、アジア人 (95 名) 及び黒人 (14 名) が含まれた。母集団薬物動態解析においてアジア人と非アジア人 (318 名) で人種の影響を検討したところアジア人の曝露量が 26.5%高いことが示されたが、薬物動態試験による白人 (12 名) とアジア人 (12 名) の比較では、両集団に薬物動態の相違は認められなかった^{15),17)}。人種に基づく用量調節は不要である。

【臨床成績】

〈海外における臨床試験〉

1. 他の抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者における成績¹⁸⁾

他の抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象に、マラビロク (300 mg、1 日 1 回又は 1 日 2 回) 又はプラセボと最適背景療法を併用した多施設共同二重盲検試験 2 試験 (試験 A4001027 及び試験 A4001028、n=1076) を実施した結果、以下の成績が得られた。

表 3. 他の抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験における臨床成績 (投与 48 週後)

	マラビロク+OBT ^{注1)} 300 mg、1 日 2 回 (n=426)	プラセボ+OBT ^{注1)} (n=209)
HIV-1 RNA 量 ベースラインからの変化量 (log ₁₀ copies/mL)	-1.84 -1.05 (-1.33, -0.78) ^{注2)}	-0.78
HIV-1 RNA 量が<400 copies/mLとなった症例 数の割合	56.1% オッズ比: 4.76 (3.24, 7.00) ^{注2)}	22.5%
HIV-1 RNA 量が<50 copies/mLとなった症例 数の割合	45.5% オッズ比: 4.49 (2.96, 6.83) ^{注2)}	16.7%
CD4 陽性リンパ球数 ベースラインからの変化 量 (/mm ³)	124.07 63.13 (44.28, 81.99) ^{注2)}	60.93

注 1) OBT (最適背景療法) との併用

注 2) プラセボ投与群との差。括弧内は 95%信頼区間を示す。ただし、HIV-1 RNA 量のベースラインからの変化量では 97.5%信頼区間を示す。

表 4. 他の抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験において HIV-1 RNA 量が<50 copies/mL (投与 48 週後) となった患者の背景

	マラビロク+OBT ^{注1)} 300 mg、1 日 2 回 (n=426)	プラセボ+OBT ^{注1)} (n=209)
ベースライン HIV-1 RNA 量 <5.0 log ₁₀ copies/mL ≥5.0 log ₁₀ copies/mL	58.4% 34.7%	26.0% 9.5%
ベースライン CD4 陽 性リンパ球数 (/mm ³) <50 50 - 100 101 - 200 201 - 350 ≥350	16.5% 36.4% 56.7% 57.8% 72.9%	2.6% 12.0% 21.8% 21.0% 38.5%
併用した抗 HIV 薬の 数 ^{注2)} 、 ^{注3)}		
0 1 2 ≥3	32.7% 44.5% 58.2% 62.0%	2.0% 7.4% 31.7% 38.6%

注 1) OBT (最適背景療法) との併用

注 2) 治療中断又はウイルス学的効果がなかった場合は治療失敗とした。

注 3) 遺伝子型感受性スコアに基づく

2. 他の抗 HIV 薬による治療歴のある非 CCR5 指向性 HIV-1 感染患者における成績¹⁹⁾
 他の抗 HIV 薬による治療歴のある CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者を対象に、マラビロク (300 mg、1 日 1 回又は 1 日 2 回) 又はプラセボと最適背景療法を併用した多施設共同二重盲検試験 (試験 A4001029) を実施した。
 その結果、マラビロクは CXCR4 指向性、CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性の HIV-1 感染患者において、HIV-1 RNA 量及び CD4 陽性リンパ球数に対し、有意な影響を及ぼさないことが確認された。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁰⁾

マラビロクは、HIV が細胞に侵入する際に利用する補受容体である CC Chemokine Receptor 5 (CCR5) 阻害剤である。マラビロクは、細胞膜上の CCR5 に選択的に結合し、HIV-1 エンベロープ糖タンパク質 gp120 と CCR5 との相互作用を遮断することにより、CCR5 指向性 HIV-1 の細胞内への侵入を阻害する。なお、マラビロクは、CXCR4 指向性及び CCR5/ CXCR4 二重指向性 HIV-1 の細胞内への侵入を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)^{20),21)}

CCR5 指向性 HIV-1 初代臨床分離株 43 株においてマラビロクの抗ウイルス活性を評価した結果、マラビロクの IC₅₀ 値はウイルスのサブタイプ間で有意な差はなく、その平均値は血清補正後の非結合型濃度として 0.57 ng/mL であった。一方、CXCR4 使用ウイルス²²⁾ に対する抗ウイルス作用は示さなかった。HIV-2 に対するマラビロクの抗ウイルス活性は検討されていない。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI: アバカビル、ジダノシン、エムトリシタピン、ラミブジン、スタブジン、テノホビル、ザルシタピン、ジドブジン)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI: デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン)、プロテアーゼ阻害剤 (PI: アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル)、又は HIV 融合阻害剤 (enfuvirtide) とマラビロクを併用した場合、抗ウイルス活性に拮抗作用は認められなかった。
 注) CXCR4 使用ウイルス: CXCR4 指向性又は CCR5/CXCR4 二重指向性ウイルス

3. 耐性

(1) *In vitro* 試験²²⁾

CCR5 指向性 HIV-1 臨床分離株 2 株を連続継代培養した結果、マラビロクに対する感受性が低下した変異株が分離された。これらのマラビロク耐性ウイルスは CCR5 指向性を維持しており、CXCR4 指向性又は CCR5/CXCR4 二重指向性への変化は認められなかった。

1) 表現型耐性

マラビロク耐性ウイルスの特徴は、*in vitro* 抗ウイルス作用試験でマラビロクが 100% 阻害作用を示さないことであった。表現型耐性の指標として通常用いられる IC₅₀ 値は、マラビロクに対する感受性の低下にもかかわらず変動しない場合があり、表現型耐性の判定には有用ではない。

2) 遺伝子型耐性

アミノ酸残基の変異は gp120 に集中していた。しかしながら、変異の部位は分離株ごとに異なっており、これらの変異とマラビロク感受性との関連は明らかではない。

3) 交差耐性²³⁾

培養細胞を用いた系で、マラビロクは、NRTI、NNRTI、PI 及び enfuvirtide に耐性を有する HIV-1 臨床分離株に対し、抗ウイルス活性を示した。*In vitro* で生じたマラビロク耐性ウイルスは、enfuvirtide 及びサ

- キナビルに対し、感受性を維持していた。
 (2) **臨床試験**

抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした試験 (試験 A4001027 及び試験 A4001028) において、スクリーニング期からベースライン時までの間 (4~6 週間) で、7.6% の被験者のウイルスの指向性が CCR5 指向性から CXCR4 指向性又は二重/混合指向性へ変化した^{23),24)}。
 なお、抗 HIV 薬による治療歴のない患者における指向性の変化又は耐性発現に関する検討は行われていない。

1) CXCR4 使用ウイルスを伴う治療の失敗^{23),24)}

マラビロクによる治療が成功しなかった患者の約 60% において、治療失敗時に CXCR4 使用ウイルスが検出された。これに対し、プラセボ群 (最適背景療法の併用) の治療失敗例で CXCR4 使用ウイルスが検出された患者数は 6% であった。これらの CXCR4 使用ウイルスの起源を検討するため、治療失敗時に CXCR4 使用ウイルスが検出された 20 例 (マラビロク群 16 例、プラセボ群 4 例) のウイルスのクローン分析を行った結果、CXCR4 使用ウイルスは、指向性変異 (CCR5 指向性ウイルスが CXCR4 指向性に変化した) によるのではなく、治療前の指向性検査では検出することのできなかったわずかな量の CXCR4 使用ウイルスに由来することが示唆された。

ベースライン時には CCR5 指向性ウイルスを有したがその後 CXCR4 使用ウイルスが検出され治療が失敗した患者のうち 38 例で、投与中止後 35 日間以上の追跡観察を行った。これら 38 例のうち、最終観察までに CCR5 指向性に戻らなかった症例は、3 例のみであった。

CXCR4 使用ウイルスが検出された治療失敗時の他の抗 HIV 薬に対する耐性パターンは、ベースライン時の CCR5 指向性ウイルスと変わらなかった。したがって、抗 HIV 薬療法を選択する際には、ベースライン時には検出できない CXCR4 使用ウイルスが、ベースライン時に検出される CCR5 指向性ウイルスと同じ耐性パターンを有している可能性を考慮する必要がある。

2) CCR5 指向性ウイルスを伴う治療の失敗^{23),25),26)}

表現型耐性: マラビロクによる治療の失敗時に CCR5 指向性ウイルスが検出された 58 例中、22 例でマラビロクに対する感受性が低下したウイルスが認められた。一方、他の 36 例では感受性の低下はみられなかった。これらの症例では、コンプライアンスが不良であったことを示唆する血中濃度の低値あるいはばらつきが認められた。

遺伝子型耐性: V3 ループのアミノ酸変異は多様であり、また現時点では検討例が少数のため、マラビロクに対する感受性低下と関連した特定の変異は明らかではない。

【有効成分に関する理化学的知見】

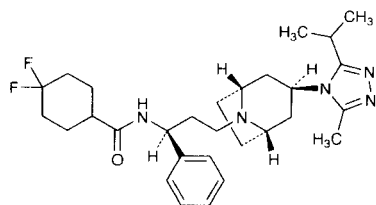
一般名: マラビロク (Maraviroc)

化学名: 4,4-Difluoro-N-[(1S)-3-((1R,3s,5S)-3-[3-methyl-5-(propan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-phenylpropyl]cyclohexanecarboxamide

分子式: C₂₉H₄₁F₂N₅O

分子量: 513.67

構造式：



性状：マラビロクは、白色～微黄色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルアセトアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

分配係数（log D）：2.1（pH 7.4、1-オクタノール/水系）

【包装】

シーエルセントリ錠 150mg：60錠（瓶）

【主要文献】

- 社内資料：安全性薬理試験 [L20081113122]
- 社内資料：反復投与毒性試験 [L20081113123]
- 社内資料：健康成人及び HIV 感染患者の定常状態の薬物動態パラメータ [L20081113124]
- 社内資料：健康成人を対象とした単回経口投与試験 [L20081113125]
- Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 5, 2008 [L20080804135]
- Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 60, 2008 [L20080804129]
- Walker, D. K. et al. : Drug Metab Dispos 33(4) : 587, 2005 [L20080804231]
- 社内資料：健康成人及び HIV 感染患者を対象とした食事の影響の検討 [L20081113127]
- 社内資料：蛋白結合に関する検討 [L20081113126]
- Hyland R. et al. : Br J Clin Pharmacol 66(4) : 498, 2008 [L20081006006]
- Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 47, 2008 [L20080804131]
- Abel, S. et al. : Br J Clin Pharmacol 65(Suppl. 1) : 19, 2008 [L20080804134]
- 社内資料：薬物相互作用の検討 [L20081113130]
- 社内資料：健康成人及び肝障害患者を対象とした薬物動態試験 [L20081113131]
- 社内資料：母集団薬物動態の検討 [L20081113132]
- 社内資料：薬物動態に及ぼす年齢の影響 [L20081113133]
- 社内資料：アジア人及び白人健康成人を対象とした薬物動態試験 [L20081113134]
- 社内資料：他の抗 HIV 薬による治療歴のある CCR5 指向性 HIV-1 感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験 [L20081113135]
- 社内資料：他の抗 HIV 薬による治療歴のある CXCR4 指向性 HIV-1 感染患者及び CCR5/CXCR4 二重又は混合指向性 HIV-1 感染患者を対象とした多施設共同二重盲検試験 [L20081113136]
- Dorr P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 49 (11) : 4721, 2005 [L20070308015]

- 社内資料：HIV-1 初代臨床分離株に対する抗ウイルス活性 [L20081113137]
- Westby M. et al. : J Virol 81 (5) : 2359, 2007 [L20080804210]
- 社内資料：耐性及び指向性変化のメカニズムの検討 [L20081113138]
- 社内資料：治療失敗例における指向性の検討 [L20081113139]
- 社内資料：治療失敗例における感受性の検討 [L20081113140]
- 社内資料：治療失敗例における CCR5 指向性ウイルスの検討 [L20081113141]

【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。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、平成●年●月末日までは投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。



【製造販売（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

(新聞発表用)

1	販売名	インテレンス錠 100mg
2	一般名	エトラビリン
3	申請者名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成分・分量	1錠中にエトラビリン 100 mg を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはエトラビリンとして1回 200mg を1日2回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
6	効能・効果	HIV-1 感染症
7	備考	本剤は、HIV ウイルスの非ヌクレオシド系逆転写酵素を阻害する抗ウイルス化学療法剤である。

貯 法: 室温保存

使用期限: 2年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス化学療法剤

創薬
指定医薬品
処方せん医薬品*

インテレンス[®]錠 100mg(素)

INTELENCE Tablets

エトラピリン錠




*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	年 月
販売開始	年 月
国際医生	年 月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	インテレンス錠 100mg			
成分・含量 (1錠中)	エトラピリン 100mg			
添加物	ヒプロメロース、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸			
色・剤形	白色～微黄白色の錠剤			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	19	9.5	6.6	0.80
識別記号	TMC125			

【効能・効果】

HIV-1 感染症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の効能・効果は、3クラスの抗 HIV 薬 [ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI)] の各々で1剤以上に耐性が証明されている治療経験患者を対象に実施された試験結果に基づいており、以下の点に注意すること。

1. 本剤は、NNRTI を含む他の抗 HIV 薬に耐性が認められる場合等に使用すること。
2. NNRTI 及び NRTI を含む併用療法によりウイルス学的効果不十分となった患者には、本剤と NRTI のみの併用はしないこと(臨床成績の項参照)。
3. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査(遺伝子型解析あるいは表現型解析)を参考に行うこと。
4. 抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV 感染症及び小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはエトラピリンとして1回200mgを1日2回食後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
2. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬と併用すること。
3. 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。

【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)
高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - 1) 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - (1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - (2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - (4) 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - (5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
 - (6) 本剤の主な副作用は発疹であること。また、発疹の兆候がみられた場合には担当医に報告すること。
 - 2) 軽度及び中等度肝障害患者では本剤の用量を調節する必要はない。なお、重度肝障害患者を対象とした試験は実施されていない。[「薬物動態」の項参照]
 - 3) 本剤服用時に、軽度から中等度の発疹が高頻度に発現することが報告されている。また、本剤の服用により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)を含む重度の発疹がまれに報告されている。重度の発疹があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
 - 4) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積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適切な処置を行うこと。
 - 5) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
3. 相互作用
本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19) によって代謝される。また本剤は、CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示し、CYP2C9 及び CYP2C19 並びに P-糖蛋白質に対して弱い阻害作用を示す。

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
本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがある。		
アミオダロン ベプリジル ジソピラミド フレカイニド リドカイン(全身投与) メキシレチン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があるため、注意して投与すること。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル ¹⁾ バルデナフィル タダラフィル	シルデナフィル50mgを単回併用したとき、シルデナフィル及びN-脱メチルシルデナフィルのAUCがそれぞれ57及び41%減少した。	
本剤と下記の薬剤の併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがある。		
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2C9、CYP2C19阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
経口避妊剤 ²⁾ (エチニルエストラジオール、ノルエチステロン等)	エチニルエストラジオール/ノルエチステロン 35µg/1mg 1日1回を併用したとき、エチニルエストラジオールのAUCが22%増加した。これらの薬剤と併用するとき、用量を調節する必要はない。	
本剤と下記の薬剤の併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがある。		
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、 セント・ジョンズ・ワート) 含有食品 リファンピシン リファブチン ³⁾	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用はなるべく避けること。 リファブチン300mg 1日1回を併用したとき、本剤及びリファブチンのAUCがそれぞれ37及び17%減少した。リファブチンと併用するとき、用量を調節する必要はない。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
デキサメタゾン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用するときには注意して投与すること。特に長期間使用するとき、他の薬剤を使用することを考慮すること。	
ラニチジン ⁴⁾	ラニチジン150mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが14%減少した。ラニチジンと併用するとき、用量を調節する必要はない。	
本剤と下記の薬剤の併用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。		
オメプラゾール ⁵⁾	オメプラゾール40mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが41%増加した。オメプラゾールと併用するとき、用量を調節する必要はない。	オメプラゾールのCYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
本剤と下記の薬剤の併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意すること。		
クラリスロマイシン ⁶⁾	クラリスロマイシン 500mg 1日2回を併用したとき、本剤のAUCが42%増加した。また、クラリスロマイシンのAUCが39%減少し、14-水酸化クラリスロマイシンのAUCが21%増加した。14-水酸化クラリスロマイシンの抗 <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) 活性が弱いため、MAC 感染症の治療にはクラリスロマイシンの代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	クラリスロマイシンのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。
イトラコナゾール ケトコナゾール ⁷⁾	本剤の血中濃度が上昇し、イトラコナゾール又はケトコナゾールの血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	フルコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール	本剤及びポリコナゾールの血中濃度が上昇する可能性がある。	ポリコナゾールのCYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP2C19阻害作用により、ポリコナゾールの代謝が阻害される。
アトルバスタチン ⁶⁾ シンバスタチン	アトルバスタチン40mg 1日1回を併用したとき、アトルバスタチンのAUCが37%減少し、2-水酸化アトルバスタチンのAUCが27%増加した。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される。
フルバスタチン	フルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。フルバスタチンの臨床効果を評価し投与量を調節するなど注意すること。	本剤のCYP2C9阻害作用により、フルバスタチンの代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与える可能性がある。併用する場合には、INRのモニタリングを行うことが望ましい。	本剤のCYP3A4誘導作用及びCYP2C9阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度に変化がある。
シクロスポリン タクロリムス	これらの薬剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	

注) 国内では外用剤のみ発売

＜抗 HIV 薬との相互作用＞

①非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)

NNRTI を 2 剤併用したときの有用性が示されていない。他の NNRTI との併用は避けることが望ましい。

②ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI/NtRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン ¹⁾	本剤(食直後投与)とジダノシン400mg 1日1回(空腹時投与)を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に影響はみられなかった。本剤とジダノシンを併用するときは用量を調節する必要はないが、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与するなど本剤と同時に投与しないこと。	
テノホビル ²⁾	テノホビル(フマル酸テノホビルジソプロキシル 300mg 1日1回)を併用したとき、本剤のAUCが19%減少した。本剤とテノホビルを併用するとき、用量を調節する必要はない。	
アバカビル エムトリシタピン ラミブジン ザニルブジン ジドブジン	これらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。	これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。

③プロテアーゼ阻害剤 (PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル ¹⁾	アタザナビル400mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが50%増加し、アタザナビルのAUCが17%減少した。ブーストしないアタザナビルとの併用は推奨されない。	アタザナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進される。
アタザナビル/リトナビル ²⁾	アタザナビル/リトナビル 300/100mg 1日1回を併用したとき、本剤のAUCが30%増加し、アタザナビルのAUCが14%減少した。アタザナビル/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	アタザナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤のCYP3A4誘導作用により、アタザナビルの代謝が促進される。

JEDI_DEV0010900fae9602b23c\271_2008-12-04_12:10

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスアンブレナビル	活性代謝物であるアンブレナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	機序不明
ホスアンブレナビル/リトナビル ⁽¹⁰⁾	ホスアンブレナビル/リトナビル 700/100mg 1日2回を併用したとき、活性代謝物であるアンブレナビルの AUC が 69%増加した。投与量を調節するなど注意すること。	機序不明
ロピナビル/リトナビル ⁽¹¹⁾	ロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回を併用したとき、ロピナビルの AUC が 20%減少し、本剤の AUC が 17%増加した。ロピナビル/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。	ロピナビル/リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、ロピナビルの代謝が促進される。
ダルナビル/リトナビル ⁽¹²⁾	ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 37%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
サキナビル/リトナビル ⁽¹³⁾	サキナビル/リトナビル 1000/100mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 33%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
インジナビル ⁽¹⁴⁾	インジナビル 800mg 1日3回を併用したとき、本剤の AUC が 51%増加し、インジナビルの AUC が 46%減少した。ブーストしないインジナビルとの併用は推奨されない。	インジナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。また、本剤の CYP3A4 誘導作用により、インジナビルの代謝が促進される。
ネルフィナビル	ネルフィナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CYP2C19 阻害作用により、ネルフィナビルの代謝が阻害される。
リトナビル ⁽¹⁵⁾	リトナビル 600mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 46%減少したことから、本剤の効果が減弱するおそれがある。臨床推奨用量のリトナビルとの併用は推奨されない。	リトナビルの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ロピナビル/サキナビル/リトナビル ⁽¹⁶⁾	ロピナビル/サキナビル/リトナビル 400/800-1000/100mg 1日2回を併用したとき、ロピナビルの AUC が 18%減少し、サキナビルの AUC が 13%減少した。これらを併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
Tipranavir ⁽¹⁷⁾ /リトナビル ⁽¹⁷⁾	Tipranavir/リトナビル 500/200mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 76%減少したことから、本剤の効果が減弱するおそれがある。また、tipranavir の AUC が 18%増加した。Tipranavir/リトナビルとの併用は推奨されない。	Tipranavir/リトナビルの CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
他の PI	ブーストしない PI との併用は推奨されない。	本剤及び併用薬の肝代謝酵素誘導作用又は阻害作用により、本剤及び併用薬の血中濃度に変化が起こることがある。

注) 国内未発売

④その他の抗 HIV 薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラルテグラビル ⁽¹⁸⁾	ラルテグラビル 400mg 1日2回を併用したとき、ラルテグラビルの AUC が 10%減少した。併用する場合には、用量を調節する必要はない。	
Enfuvirtide ⁽¹⁹⁾	Enfuvirtide 90mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC に影響を及ぼさなかった。本剤と enfuvirtide を併用しても相互作用を示さないと推察される。	

注) 国内未発売

4. 副作用

前治療歴がある HIV 感染症患者を対象とした外国臨床第 III 相試験の併合中間解析において、本剤の推奨用法用量が投与された 599 例の安全性評価を行った。本剤の副作用は 71.0% (425/599 例) に認められた。

主な副作用は、発疹 16.9% (101/599 例)、下痢 15.0% (90/599 例) 及び悪心 13.9% (83/599 例) であった。

1) 重大な副作用

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) を含む重度の発疹があらわれたとの報告がある。重度の発疹があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類・頻度	1%以上 ^{注)}	1%未満
血液およびリンパ系障害	貧血、血小板減少症	
免疫系障害		過敏症、薬物過敏症、免疫再構築症候群
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、食欲不振、高脂血症、糖尿病、異脂肪血症、食欲亢進	食欲減退、高血糖、コントロール不良の糖尿病、高クレアチニン血症
精神障害	不眠症 (5.5%)、不安、睡眠障害	異常な夢、悪夢、錯乱状態、失見当識、神経過敏
神経系障害	頭痛、末梢性ニューロパシー、錯覚、ニューロパシー、傾眠	感覚鈍麻、振戦、健忘、記憶障害、味覚異常、失神、痙攣、灼熱感、注意力障害、過眠症
眼障害		霧視、視力低下、視覚障害、複視
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		急性心筋梗塞、心筋梗塞、狭心症、頻脈、心房細動
血管障害	高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		労作性呼吸困難、気管支痙攣
胃腸障害	下痢 (15.0%)、悪心 (13.9%)、嘔吐 (6.8%)、腹痛、鼓腸、上腹部痛、腹部膨満、胃炎、胃食道逆流性疾患、便秘、口内乾燥、口内炎	下腹部痛、肺炎、吐しゃ、レッチング
肝胆道系障害		肝腫大、肝細胞融解性肝炎、脂肪肝、肝炎
皮膚および皮下組織障害	発疹 (16.9%)、寝汗、脂肪肥大症、皮膚乾燥、痒疹	多汗症、顔面腫脹、皮膚灼熱感
腎および尿路障害	腎不全	急性腎不全
生殖系および乳房障害		女性化乳房
全身障害および投与局所障害	疲労 (7.0%)	熱感、易刺激性、倦怠感、不活発
臨床検査	血中アミラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、LDL 増加、血中コレステロール増加	血中ブドウ糖増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、LDH 増加、CK(CPK)増加、血圧上昇、振動検査異常、Al-P 増加、脂質増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇

注) 5%以上発現した副作用について頻度を記載した。

3) B 型肝炎ウイルス及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者

DUET-1 (TMC125-C206) /DUET-2 (TMC125-C216) 試験の併合解析での B 型肝炎ウイルス及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者 140 例における安全性プロファイルは、本剤群 (n=72) とプラセボ群 (n=68) で同様であった。グレード 3~4 の AST(GOT)上昇が本剤群 5.7%、プラセボ群 4.4%に認められ、グレード 3~4 の ALT(GPT)上昇が本剤群 7.1%、プラセボ群 5.9%に認められた。また、肝胆道系障害による本剤の投与中止例は、本剤群 1.4%、プラセボ群 2.9%であった。

5. 高齢者への投与

高齢者における本剤の有効性及び安全性は十分評価されていない。一般的に、高齢者では肝臓、腎臓及び心臓の機能が低下し

ていること、また、合併症及び併用薬の頻度が増えることから、副作用の発現等に注意して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。[エトラビリンの動物試験(ラット、ウサギ)では催奇形性は認められていないが、類薬(エファビレンツ)の動物試験(サル)で催奇形性が報告されている。]
- 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、ウサギ)^{19), 20)}で、エトラビリンは胎児及び乳汁中に移行する可能性が報告されているが、ヒトにおける乳汁移行は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。健康成人に本剤400mgを単回投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。なお、本剤は透析により除去されない。

9. その他の注意

- 1) ラットにおいて、種特異的な甲状腺ホルモン低下が認められた²¹⁾。
- 2) マウス及びラットを用いたがん原性試験において、雌マウスで肝酵素誘導に関連した肝腫瘍の発現率増加が認められたが、雄マウス及びラットでは認められなかった^{22), 23)}。本所見は、げっ歯類特異的な変化であると考えられる。
- 3) 遺伝毒性試験 (*in vitro* 及び *in vivo*)^{24) ~28)} においてエトラビリンは陰性であった。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

本剤を経口投与したとき、血漿中エトラビリン濃度は投与後 2.5 ~ 4.0 時間に最高濃度を示した後^{29), 30)}、約 41 ± 20 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で消失した³¹⁾。

健康成人に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した 4 つの試験の平均 C_{max} 及び AUC(0→12) はそれぞれ 875.7 ~ 1339ng/mL 及び 7638 ~ 10650ng·hr/mL であった^{5), 8), 32), 33)}。

HIV-1 感染患者に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した第 III 相臨床試験の併合中間解析 (24 週)³⁴⁾ から得たエトラビリンの母集団薬物動態推定値を表 1 に示す。HIV-1 感染患者におけるエトラビリンの曝露量は健康成人より低値であった。

表 1 エトラビリンの母集団薬物動態推定値 (第 III 相臨床試験の併合中間解析：投与 24 週)

薬物動態パラメータ		本剤 200mg 1 日 2 回投与 n=574
AUC(0→12) (ng·h/mL)	幾何平均	4531.53
	中央値 (範囲)	4450.7 (458~56279)
C(0) (ng/mL)	幾何平均	296.74
	中央値 (範囲)	298.8 (2~4619)

C(0)：投与直前濃度

食事の影響：本剤を空腹時に経口投与したときのエトラビリンの曝露量 (AUC) は、食後投与に比較して 51% 減少した。異なる内容の食事 (345Kcal、脂質 17g ~ 1160Kcal、脂質 70g) を摂取したときエトラビリンの曝露量に対する食事の影響は同程度であった³⁵⁾。

制酸剤の影響：健康成人にラニチジン又はオメプラゾールを本剤と併用投与したとき、本剤の投与量の調節が必要な影響は認められなかった⁴⁾。

2. 血漿蛋白結合率

In vitro 試験におけるエトラビリンの血漿蛋白結合率は約 99.9% であり、主にアルブミン (99.6%) 及び血漿 α₁ 酸性糖蛋白質 (97.66 ~ 99.02%) に結合した³⁶⁾。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、エトラビリンは主に CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 により代謝されることが示された³⁷⁾。主な代謝物 (dimethylbenzoyl 基の水酸化体) の野生型 HIV 株に対する作用は、エトラビリンに比較して少なくとも 90% 弱かった³⁸⁾。本剤は CYP3A4 を誘導し、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害する。

4. 排泄

健康成人に放射能標識したエトラビリン (¹⁴C-Etravirine) 800mg を経口投与したとき、投与放射能の 93.7% が糞中に、1.2% が尿中に回収された。また、未変化体が糞中に 81.2% ~ 86.4% 回収され、尿中には検出されなかった³¹⁾。

5. 肝障害患者

軽度肝障害 (Child-Pugh スコア A、8 例) 及び中等度肝障害 (Child-Pugh スコア B、8 例) 患者に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのエトラビリンの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった³²⁾。なお、重度肝障害患者 (Child-Pugh スコア C) を対象とした試験は実施していない。

6. B 型肝炎ウイルス及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者

DUET-1 (TMC125-C206) / DUET-2 (TMC125-C216) 試験の母集団薬物動態解析の結果、B 型肝炎ウイルス及び/又は C 型肝炎ウイルスと HIV-1 の重複感染患者ではエトラビリンのクリアランスが低下する傾向が示された³⁴⁾。安全性プロファイルから、B 型肝炎ウイルス及び/又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。[「副作用」の項参照]

7. 腎障害患者

腎障害患者を対象とした試験は実施していないが、¹⁴C-Etravirine を経口投与したときの投与放射能の尿中排泄率は 1.2% 未満であり、また尿中に未変化体が検出されなかったことから、腎障害患者でエトラビリンのクリアランスが低下しないと推察される。腎障害患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。エトラビリンは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析や腹膜透析によって除去される可能性は低い。

8. 高齢患者

HIV-1 感染患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、検討した年齢範囲 (18 ~ 77 歳) でエトラビリンの薬物動態に顕著な差は認められなかった³⁴⁾。

【臨床成績】

< 外国臨床成績 >

DUET-1 (TMC125-C206) / DUET-2 (TMC125-C216) 試験：抗 HIV 薬の治療歴がある治療抵抗性の患者を対象として、プラセボを対照とした臨床第 III 相二重盲検比較試験を 2 試験実施した。投与 24 週時点の併合中間解析において、本剤群 599 例及びプラセボ群 604 例を比較した。両群ともベースライン時の HIV RNA 量の中央値は 4.8 log₁₀ コピー/mL、本剤群とプラセボ群の CD4 陽性細胞数の中央値はそれぞれ 99 及び 109 × 10⁶/L であった。また両群とも NNRTI 耐性関連変異 (RAM) 数の中央値は 2、PI 一次変異数の中央値は 4 であった。投与 24 週時における中間成績を表 2 に示す。

表 2 臨床成績の概要 (DUET-1/DUET-2 試験)

	本剤群 ^{注1)} (n=599)	プラセボ群 ^{注1)} (n=604)
ウイルス学的効果		
HIV RNA 量が < 50 コピー/mL	58.9%	41.1%
HIV RNA 量が < 400 コピー/mL	74.3%	52.5%
HIV RNA の log ₁₀ 平均減少量 ^{注2), 注3)}	- 2.37	- 1.69
CD4+細胞数の平均増加量 (× 10 ⁶ /L)	85.6	66.8
エイズ関連疾患の発症及び死亡	3.7%	6.8%
投与 24 週までの投与中止		
ウイルス学的治療失敗	32.7%	53.1%
有害事象	5.0%	1.8%
その他の理由	2.0%	2.2%

注 1) 背景治療にはダルナビル/リトナビル + NRTIs ± ENF を用いた

注 2) 早期中止例は log₁₀ 減少量を 0 として集計した

注 3) 単位：log₁₀ コピー/mL

DUET-1/DUET-2 試験でウイルス学的効果が不十分 (治療失敗) である患者の本剤投与前後の RAM として、V179D/F/T、Y181V 又は G190S が確認された。ベースライン時に最も多くみられた K103N は本剤の効果に影響はなく、IAS-USA (2007) の NNRTI RAM を 3 つ以上有する場合に本剤のウイルス学的効果に減弱がみられた。NNRTI RAM 数別のウイルス学的効果を表 3 に、また薬剤耐性検査 (表現型解析) 別のウイルス学的効果を表 4 に示す。

表3 IAS-USA (2007) NNRTI RAM 数別のウイルス学的効果

	本剤群 (n=565)	
	ENF 未投与/再投与群	ENF 初回投与群
全体	60% (251/420 例)	70% (102/145 例)
NNRTI RAM 0-2	66% (213/322 例)	76% (80/105 例)
NNRTI RAM ≥3	39% (38/ 98 例)	55% (22/ 40 例)
	プラセボ群 (n=593)	
	ENF 未投与/再投与群	ENF 初回投与群
全体	34% (149/434 例)	62% (99/159 例)

注) 2007 IAS-USA NNRTI RAM : V90I, A98G, L100I, K101E/P, K103N, V106A/M, V108I, V179D/F, Y181C/L/V, Y188C/H/L, G190A/S, P225H

表4 薬剤耐性検査(表現型解析)別のウイルス学的効果

Fold Change	本剤群 (n=561)	
	ENF 未投与/再投与群	ENF 初回投与群
全体	60% (249/416 例)	70% (102/145 例)
0-3	70% (190/273 例)	82% (75/ 92 例)
>3-13	47% (37/ 78 例)	50% (19/ 38 例)
>13	34% (22/ 65 例)	53% (8/ 15 例)
	プラセボ群 (n=593)	
	ENF 未投与/再投与群	ENF 初回投与群
全体	34% (149/434 例)	62% (99/159 例)

C227 試験: NNRTI 耐性を有する PI 未治療患者に対しては、本剤+2NRTI 投与群よりも PI+2NRTI 投与群のウイルス学的効果が高いことが報告されている。臨床第 IIb 相非盲検群間比較試験の結果、116 例のうち本剤群には 59 例、対照 PI 群には 57 例が登録されたが、本剤群のウイルス学的効果は対照 PI 群に比し低かった。これは、本剤+2NRTI 投与群では、PI+2NRTI 投与群に比し本剤及び NRTI に対する感受性が低かったことによると考えられた。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{39)~41)}

エトラビリンはヒト免疫不全ウイルス・タイプ1 (HIV-1) に対する NNRTI である。エトラビリンは逆転写酵素 (RT) と直接結合し、DNA ポリメラーゼの触媒部位を失活させることで RNA 依存性及び DNA 依存性の DNA ポリメラーゼ作用を阻害する。エトラビリンは少なくとも 2 つの異なる立体配座で RT と結合する。エトラビリンはねじれやすく、複数の立体配座をとることが可能であり、また、構造がコンパクトであることから結合ポケット内での大幅な再配置及び再配向が可能である。エトラビリンはヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用^{42)~46)}

エトラビリンは、T 細胞株、ヒト末梢血単核球細胞、ヒト単球/マクロファージに急性感染させた野生型 HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対して活性を示し、その EC₅₀ 値は 0.9~5.5nM (0.4~2.4ng/mL) である。エトラビリンは、HIV-1 の広範なグループ M 分離株 (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) 及びグループ O 初代分離株に対して *in vitro* で抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ 値は 0.7~21.7nM である。これら EC₅₀ 値は、細胞毒性濃度である 15~>100 μ M より十分に低かった。HIV-1 に対するエトラビリンの EC₅₀ 値は、ヒト血清存在下で 5.8 倍上昇した。エトラビリンは PI (アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、tipranavir 及びサキナビル)、N(t)RTI (ザルシタピン、ジダノシン、サニルブジン、アパカビル及びテノホビル)、NNRTI (エファビレンツ、デラビルジン及びネビラピン) 及び融合阻害剤 (enfuvirtide) と相加作用を、NRTI (ジドブジン、ラミブジン及びエムトリシタピン) と相乗作用を示した。エトラビリンは検討した抗レトロウイルス剤との間に拮抗作用を示さなかった。

3. 薬剤耐性^{47)~49)}

エトラビリンは、逆転写酵素に単一の NNRTI 耐性関連アミノ酸変異 (出現頻度の最も高い K103N 及び Y181C 変異を含む) を導入した 65 種類の HIV-1 株のうち、56 株に対して抗ウイルス活性を示した。最も顕著な低下を認められた変異は Y181I [表現型耐性の指標である EC₅₀ 値の比 fold change (FC) =13] 及び Y181V (FC=17) であった。複数の N(t)RTI 及び/又は PI 耐性関連変異を有する 24 種類の HIV-1 株に対するエトラビリンの抗ウイルス作用は、野生型 HIV-1 株に対する活性と同程度であった。エトラビリン耐性株は、異なる起源及びサブタイプの野生型 HIV-1 に加え、NNRTI 耐性 HIV-1 株より分離した。エトラビリンに対する感受性の低下には、通常、逆転写酵素内に複数の変異の出現を要し、そのうち L100I、E138K、E138G、V179I、Y181C 及び M230I が高頻度で認められた。DUET-1/DUET-2 試験において、本剤を含む併用療法でウイルス

学的に治療効果不十分となった患者によくみられた変異は V179F、V179I、Y181C、Y181I であるが、これらは他の複数の NNRTI 耐性関連変異と共に出現することが多かった。HIV-1 感染患者を対象として実施した試験で本剤を服用した患者に最もよく出現した変異は、L100I、E138G、V179F、V179I、Y181C、H221Y であった。ウイルス学的効果不十分であった患者由来の NNRTI 耐性関連変異は、K101E、K103N、V106I/M、V108I、Y188L、V189I、G190S/C 及び R356K であった。エトラビリン投与により発現した NNRTI 変異はエトラビリン感受性の低下に関与し、エトラビリン FC 値は参考値から 40 倍、ベースライン時から 6 倍に上昇した。

4. 交叉耐性^{47)、50)}

NNRTI 耐性関連アミノ酸変異を導入した 65 種類の HIV-1 株のうち、3 株でエトラビリンとエファビレンツの間に交叉耐性を示したが、残りの株においてエトラビリン及びエファビレンツへの感受性がそれぞれ低下する変異は異なっていた。デラビルジン、エファビレンツ及びネビラピンに耐性を有する 6171 株の臨床分離株の 83% に対し、エトラビリンの EC₅₀ 値は 10 nM より低かった。DUET-1/DUET-2 試験ではベースライン時に分離された細胞株の 35% にエトラビリンに対する感受性低下 (FC >3) がみられ、同様に分離株の 61%、71% 及び 79% にデラビルジン、エファビレンツ、ネビラピンに対する感受性低下がみられた。エトラビリンを含む併用療法にて治療効果不十分となった患者から分離された細胞株に対し、デラビルジン、エファビレンツ若しくはネビラピンとの交叉耐性が生じることが予想された。

【有効成分に関する理化学的知見】

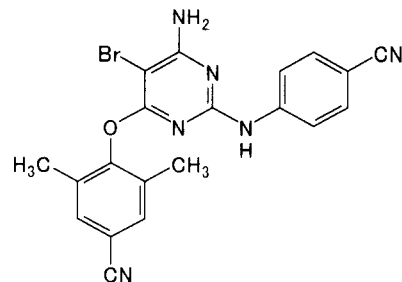
一般名: エトラビリン (Etravirine)

化学名: 4-[6-amino-5-bromo-2-(4-cyanoanilino)pyrimidin-4-yloxy]-3,5-dimethylbenzonitrile

分子式: C₂₀H₁₅BrN₆O

分子量: 435.28

化学構造式:



性状: 白色~微黄褐色の粉末

溶解性: *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) 及び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 259°C (分解)

分配係数: Log P > 5 (1-オクタノール/pH7 緩衝液)

【包装】

インテンス錠 100mg : 120 錠 (バラ、乾燥剤入り)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) エトラビリンとシルデナフィルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C159)
- 2) エトラビリンとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C166)
- 3) エトラビリンとリファブチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C156)
- 4) エトラビリンとラニチジン及びオメプラゾールの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C120)
- 5) エトラビリンとクラリスロマイシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C171)
- 6) エトラビリンとアトルバスタチンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C164)
- 7) エトラビリンとジダノシンの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C157)
- 8) エトラビリンとテノホビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C177)
- 9) エトラビリンとアタザナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C151)
- 10) エトラビリンとホスアンブレナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C117)
- 11) エトラビリンとロピナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料

- TMC125-C122)
- 12) エトラピリンとダルナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C176)
- 13) エトラピリンとサキナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C123)
- 14) エトラピリンとインジナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C111)
- 15) エトラピリンとリトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C105)
- 16) エトラピリンとロピナビル/サキナビル/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C145)
- 17) エトラピリンと tipranavir/リトナビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C161)
- 18) エトラピリンとラルテグラビルの相互作用の検討 (社内資料 TMC125-C179)
- 19) エトラピリンの組織内分布試験 (社内資料 TMC125-NC194)
- 20) エトラピリンの生殖発生毒性試験 (社内資料 TMC125-NC124)
- 21) エトラピリンの反復投与毒性試験 (社内資料 TMC125-NC140)
- 22) エトラピリンのがん原性試験 (社内資料 TMC125-NC148)
- 23) エトラピリンのがん原性試験 (社内資料 TMC125-NC147)
- 24) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-Exp5081)
- 25) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC130)
- 26) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-Exp5091)
- 27) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC122)
- 28) エトラピリンの遺伝毒性試験 (社内資料 TMC125-NC120)
- 29) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C206)
- 30) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C216)
- 31) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C130)
- 32) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C125)
- 33) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C178)
- 34) エトラピリンの薬物動態の検討 (社内資料 TMC125-C929)
- 35) エトラピリンの薬物動態に及ぼす食事の影響 (社内資料 TMC125-C147)
- 36) エトラピリンの蛋白結合率の検討 (社内資料 TMC125-NC143)
- 37) エトラピリンの代謝の検討 (社内資料 TMC125-NC210)
- 38) エトラピリンの代謝物の活性の検討 (社内資料 CB-SR-00052-AVE-NNRTI)
- 39) エトラピリンの作用機序 (社内資料 TMC125-0006-VRR)
- 40) Das, K., et al. : J. Med. Chem., 47, 2550, 2004
- 41) エトラピリンの作用機序 (社内資料 TMC125-0020-VRR)
- 42) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0001-VRR)
- 43) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0008-VRR)
- 44) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0002-VRR)
- 45) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0003-VRR)
- 46) エトラピリンの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC125-0004-VRR)
- 47) エトラピリンの交叉耐性 (社内資料 TMC125-0011-VRR)
- 48) エトラピリンの薬剤耐性 (社内資料 TMC125-0009-VRR)
- 49) エトラピリンの薬剤耐性 (社内資料 TMC125-0010-VRR)
- 50) エトラピリンの交叉耐性 (社内資料 TMC125-0012-VRR)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
 フリーダイヤル 0120-23-6299
 FAX 03-4411-5031
 受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

 **ヤンセン ファーマ株式会社**

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

提携 Tibotec Pharmaceuticals Ltd.



平成20年12月19日 薬事分科会 承認条件に係る報告書の審査結果

議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
10	プロトピック軟膏0.03%小児用	藤沢薬品工業株式会社 (現アステラス製薬株式会社)	タクロリムス水和物	アトピー性皮膚炎	通常、小児には1日1～2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、年齢により適宜減量する。	本剤のがん原性に関し、更なる知見を得ることを目的とした試験を実施し、その結果を報告すること。	平成15年7月17日

※本剤は、「本剤の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発生状況を調査すること。」との承認条件も付されているが、当該承認条件については、承認取得者により現在調査を継続中。

生物学的製剤基準の一部改正について

1 生物学的製剤基準について

生物学的製剤基準は、薬事法（昭和35年法律第145号）第42条第1項に基づき、医薬品各条に掲げる生物学的製剤医薬品について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を定めたものである（基準通則1）。

2 改正案の経緯

細胞培養痘そうワクチンの力価試験に鶏卵を用いない方法を追加するために生物学的製剤基準を改正する必要性が生じた機会に、生物学的製剤基準改正について、本年6月末を期限に関係業界団体から要望を聴取した。

寄せられた改正要望につき、事務局において必要に応じ専門家の意見を聴きながら整理し、今回改正する項目と引き続き検討が必要な項目に大別したところ。

3 今回の改正（案）の概要について

（1）現行の試験法に代替可能な試験法の追加

①「細胞培養痘そうワクチン」及び「乾燥細胞培養痘そうワクチン」の力価試験として「細胞培養におけるプラーク形成単位測定法」を追加する。

理由：国立感染症研究所及び財団法人化学及血清療法研究所において、現行測定法である「発育鶏卵の漿尿膜上におけるポック形成単位測定法」と「ウサギ腎細胞培養におけるプラーク形成単位測定法」を検討した結果、「ポック形成単位測定法」と同等以上の精度を持つことが科学的に明らかになったため。

②「乾燥人フィブリノゲン」等の血液製剤の発熱試験として「エンドトキシン試験法」を追加する。

理由：「血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用と基準化に関する研究」研究班（主任研究者：国立感染症研究所 血液・安全性研究部 山口一成部長）において、より高度で適正な発熱性物質管理を導入するために、現行のウサギ発熱試験法に替えてエンドトキシン試験法を導入することを検討した結果、エンドトキシン試験法を適用することが技術的に可能であることが明らかになったため。

対象となる医薬品各条：「乾燥人フィブリノゲン」、「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」、「乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体」、「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子」、「人免疫グロブリン」、「乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン」、「乾燥スルホ化人免疫グロブリン」、「pH4処理酸性人免疫グロブリン」、「乾燥pH4処理人免疫グロブリン」、「乾燥ペプシン処理

人免疫グロブリン」、「ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」、「乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」、「抗HBs人免疫グロブリン」、「乾燥抗HBs人免疫グロブリン」、「ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン」、「乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン」、「抗破傷風人免疫グロブリン」、「乾燥抗破傷風人免疫グロブリン」、「ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン」、「人ハプトグロブリン」(計20品目)

③「乾燥人血液凝固第IX因子」等の力価試験において自動測定装置で測定する場合を追加する。

理由：多くの施設が自動測定装置を使用しているため。

対象となる医薬品各条：「乾燥人血液凝固第VIII因子」、「乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子」、「乾燥人血液凝固第IX因子複合体」、「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子」(計4品目)

(2) 基準の改訂

①「人血清アルブミン」等の血液製剤における発熱試験の投与量を改正する。

理由：「血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用と基準化に関する研究」研究班(主任研究者：国立感染症研究所 血液・安全性研究部 山口一成部長)において、発熱試験法におけるウサギへの検体投与量を検討した結果、投与量を増量することに問題が認められなかったこと、国際的な整合性を確保することなどから、投与量を増量するもの。また、「人血清アルブミン」については、「発熱試験法」の投与量変更に合わせて、「エンドトキシン試験法」の規格値も変更。

対象となる医薬品各条：「人血清アルブミン」、「乾燥人フィブリノゲン」、「乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子」、「乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン」、「乾燥スルホ化人免疫グロブリン」、「pH4処理酸性人免疫グロブリン」、「乾燥pH4処理人免疫グロブリン」、「乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン」、「ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」、「乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」、「人ハプトグロブリン」、(計11品目)

(3) 他の試験等で担保されている試験法の削除

①「インフルエンザワクチン」等のワクチン製剤における「染色試験」を削除する。

理由：GMPレベルで製造工程における無菌性の担保を行うことにより、より高感度に品質の管理が行われているため。

対象となる医薬品各条：「インフルエンザワクチン」、「インフルエンザHAワクチン」、「沈降新型インフルエンザワクチン(H5N1株)」、「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」、「不活化狂犬病ワクチン」、「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」、「コレラワクチン」、「水痘抗原」、「乾燥弱毒生水痘ワクチン」、「腸チフスパラチフス混合ワクチン」、「日本

脳炎ワクチン」、「乾燥日本脳炎ワクチン」、「百日せきワクチン」、「沈降精製百日せきワクチン」、「百日せきジフテリア混合ワクチン」、「百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」、「乾燥弱毒生風しんワクチン」、「乾燥弱毒生麻しんワクチン」、「乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン」、「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」、「ウイルス病秋やみ混合ワクチン」、(計 21 品目)

- ②「沈降精製百日せきワクチン」及び「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」中「マウス白血球数増加試験」及び「マウス体重減少試験」を削除する。

理由：より高感度である「マウスヒスタミン増感試験」及び「エンドトキシン試験」が規定されており、これまで得られたデータから、「マウス白血球数増加試験」、「マウス体重減少試験」に比べ高感度であり、置き換え可能であることが確認されたため。(2008年6月に検定基準より削除済み。)

(4) 記載整備

- ①「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」等の「原材料」中「健康な」又は「伝染性の疾患に感染していない」を削除する。

理由：「生物由来原料基準」において“動物に由来する原材料は、承認において別に規定する場合を除き、健康な動物に由来するものでなければならない。”と定められており、各条に規定する必要がないため。

対象となる医薬品各条：「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」、「細胞培養痘そうワクチン」、「乾燥組織培養不活性化狂犬病ワクチン」、「日本脳炎ワクチン」、「乾燥弱毒生風しんワクチン」、「乾燥弱毒生麻しんワクチン」(計6品目)

- ②「精製ツベルクリン」の「表示事項」中「一般診断用(強反応者用)」、「確認診断用(10 μ g)」及び「確認診断用(1人用)」を削除

理由：「一般診断用(強反応者用)」等3品目については、いずれも流通していないため。(2008年1月承認整理済)

- ③「乾燥弱毒生風しんワクチン」の「卵及び動物」中「粘膜腫病症」を「粘液腫症」に改める。

理由：WHOのTRS No. 840(1994)の風疹ワクチンに用いるウサギ腎臓細胞の項目には“myxomatosis”と記載され、正しい日本語訳は「粘液腫症」であるため。

(なお、「細胞培養痘そうワクチン」においても「粘液腫症」と記載されている。)

- ④「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）」の「多糖／たん白質比試験」及び「多糖含量試験」中「リン酸標準液」を「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）用リン酸標準液（リンとして50µg/mL）」に改める。
理由：「C. 試薬・試液等」に既記載の「リン酸標準液」とは異なるものであり、その趣旨を明記するため。
- ⑤「乾燥pH4処理人免疫グロブリン」の「最終バルク及び小分」中「たん白質」を「免疫グロブリンG」に改める。
理由：他の静注用グロブリン製剤との記載を整合させるため。
- ⑥「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）」の「EDAC含量試験」中「ジメチルバルビタール酸試薬」及び「酢酸－ピリジン試薬」をそれぞれ「ジメチルバルビタール酸試液」及び「酢酸－ピリジン試液」に改めるとともに、「C. 試薬・試液等」に、当該試液及び0.2mol/L塩化ナトリウムを追加する。
理由：「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）」において使用されているため、「C. 試薬・試液等」中に規定する。
- ⑦「A. 試験法」の「含湿度測定法」の「乾燥減量測定法」中「内径0.20-0.25mmの毛細管栓を備えたはかり瓶」を「通気の有無を制御できる適当なはかり瓶」に改める。
理由：特に「毛細管栓」と指定する必要はないため。
- ⑧「B. 標準品、参照品、試験毒素及び単位」に「ジフテリア試験毒素（細胞培養用）」を追加する。
理由：ジフテリアトキソイド等において、ジフテリアトキソイド成分の力価試験に用いる毒素に使用されているため、「B. 標準品、参照品、試験毒素及び単位」中に規定する。
- ⑨「B. 標準品、参照品、試験毒素及び単位」における「標準まむし抗毒素」の記載を簡略化する。
理由：試験上、力価等を限定する必要がないため、ボツリヌス抗毒素等の表記に統一
- ⑩「B. 標準品、参照品、試験毒素及び単位」中「活性化プロテインC力価測定用標準品」を削除する。
理由：「活性化プロテインC力価測定用標準品」は生物学的製剤基準中で用いられていないため。

- ⑪ 「C. 試薬・試液等」に「希フオリン試液」を追加する。
理由：「A. 試験法」の「たんぱく質定量法」中に「希フオリン試液」の記載があるため、「C 試薬・試薬等」中に規定する。
- ⑫ 「C. 試薬・試液等」の「0.05mol/L 塩化カルシウム試液」、「スルチバゾ」及び「トロンボプラスチン液」中の数値を改める。
理由：数値を正式に修正
- ⑬ 「C. 試薬・試液等」の「ヘキサシアノ鉄（Ⅲ）酸カリウム溶液」中の保存温度及び「1g/L フェノール標準原液」中の標定を削除する。
理由：アクトヒブの製造実態等を踏まえ訂正。

4 引き続き検討が必要な要望事項

- ① 「組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）」及び「肺炎球菌ワクチン」中「異常毒性否定試験」を削除する。
理由：FDA では、General Safety Test の回顧的データ、製造工程管理状況及び製剤品質に問題が無いことを確認し、既に本試験の削除を承認。
- ② 「組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）」の力価試験において「マウス力価試験」から「インビトロ相対力価試験」に改める。
理由：マウス力価試験は、結果の判定までに長い試験期間を必要とする。また、欧米では、酵素免疫測定法を用いたインビトロ相対力価試験法により試験が実施されているため。
- ③ 「A. 試験法」の「クエン酸ナトリウム定量法」の「液体クロマトグラフ法」中総クエン酸（一水和物）含量の式を修正する。
理由：除たん白質等の操作による濃度変化を正確に考慮する必要があるため。
- ④ 一般試験法の「フェノール定量法」において「液体クロマトグラフ法」を追加する。
理由：「肺炎球菌ワクチン」中の「フェノール含量試験」において「液体クロマトグラフ法」が規定され、国家検定でも実施されていることなどから、下記の各条で準用されている一般試験法の「フェノール定量法」において、現在規定されている「吸光度法」に「液体クロマトグラフ法」を追加する。
対象となる医薬品各条：「ガスエソウマ抗毒素（ガスエソ抗毒素）」、「不活化狂犬病ワクチン」、「コレラワクチン」、「腸チフスパラチフス混合ワクチン」、「精製ツベルクリン」、「ワイル病秋やみ混合ワクチン」（計6品目）
- ⑤ 生物学的製剤基準を欧州薬局方に整合する。

5 その他

薬事・食品衛生審議会の審議、答申を踏まえ、パブリックコメントの上、基準を改正する。

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器指定品目

	医薬品 or 医療 機器	名称	予定される効能又は効 果	申請者の名称	指定日
1	医薬品	アザシチジン	骨髄異形成症候群	日本新薬株式会社	H20. 11. 17
2	医薬品	乾燥スルホ化人免 疫グロブリン	次の疾患における神経障 害の改善(ステロイド剤が 効果不十分な場合) チャージ・ストラウス症候 群 アレルギー性肉芽腫性血 管炎	化学及血清療法研究所 帝人ファーマ株式会社	H20. 12. 11
3	医薬品	eculizumab 【エクリズマブに 名称変更予定】	発作性夜間ヘモグロビン 尿症	Alexion Pharmaceuticals., inc. 【アレクシオン ファ ーマ株式会社に承継予 定】	H20. 12 月 中～下旬 予定
4	医薬品	タラポルフィンナ トリウム	悪性神経膠腫に対する光 線力学療法における光感 受性増強 (※PDT半導体レーザととも に使用するもの。)	明治製薬株式会社	H20. 12. 15
5	医療機器	PDT半導体レー ザ	光感受性物質タラポルフ インナトリウム製剤ととも に、悪性神経膠腫に対す る光線力学療法に使用す る。	パナソニック四国エレ クトロニクス株式会社	H20. 12. 15
6	医療機器	植込み型補助人工 心臓システム	心臓移植希望者(レシピエ ント)適応基準に準ずる重 症末期心不全患者で、心機 能の低下により死亡の危 険性が切迫している患者 に、心移植までのブリッジ 使用を目的として使用する。	センチュリーメディカ ル株式会社	H20. 12. 15

(新聞発表用)

1	販売名	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
2	一般名	イソコナゾール硝酸塩
3	申請者名	ロート製薬株式会社
4	成分・分量	イソコナゾール硝酸塩 1%
5	用法・用量	成人(15歳以上60歳未満)、1日2~3回適量を患部に塗布する。 ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けること。 (1)外陰部症状のみの場合:本剤を使用すること。ただし、膣剤(膣に挿入する薬)を併用することが望ましい。 (2)膣症状(おりもの、熱感等)を伴う場合:膣剤(膣に挿入する薬)を併用すること。
6	効能・効果	膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみ(以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。) ただし、膣症状(おりもの、熱感等)を伴う場合は、必ず膣剤(膣に挿入する薬)を併用すること。
7	備考	本剤は、イソコナゾール硝酸塩を有効成分とするクリームで、膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみに用いる医薬品である。 一般用医薬品 区分(2) ・添付文書(案)を別紙として添付

添付文書(案)

使用前にこの説明書を必ずお読みください。また、必要なときに読めるよう保管してください。

膣カンジダの再発による外陰部症状の治療薬

メンソレータムフレディCCクリーム 第1類医薬品


本剤の使用は、以前に医師から膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限ります。
本剤は膣内のカンジダを治療するものではありません。膣内の治療には、膣剤の使用が必要です。

<膣カンジダとは？>

膣カンジダとは、カンジダという真菌(カビの仲間)によって起こる膣炎です。
女性性器の感染症の中では、よくみられる疾患ですが、適切な治療を行うことが大切です。

<膣カンジダの特徴的な症状>

膣カンジダにかかると、おりものの量や見た目に変化(おかゆ(カッテージチーズ)状や白く濁った酒かす状)がおこり、外陰部に発疹(発赤、はれた感じ等)を伴うかゆみが生じます。

 使用上の注意

してはいけないこと (マーク)

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる)

1. 次の人は使用しないでください。

- (1) 以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことがない人。
- (2) 膣カンジダの再発を繰り返している人。(2ヶ月以内に1回又は6ヶ月以内に2回以上)
- (3) 膣カンジダの再発かどうかよくわからない人。
- (4) 次の診断を受けた人。 糖尿病
- (5) 発熱又は悪寒がある人。
- (6) 悪心又は嘔吐がある人。
- (7) 下腹部に痛みがある人。
- (8) 不規則な、又は異常な出血、血の混じったおりものがある人。
- (9) 膣又は外陰部に潰瘍、水膨れ又は痛みがある人。
- (10) 排尿痛がある人、又は排尿困難な人。
- (11) ただれのひどい人。
- (12) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (13) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (14) 60歳以上の高齢者又は15歳未満の小児。

2. 次の部位には使用しないでください。

- (1) 外陰部以外の部位(爪、頭皮、目など)

相談すること (マーク)

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください。

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 授乳中の人。
- (3) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

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

- (1) 使用后、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
皮 膚	刺激感、発赤、かゆみ、かぶれ、疼痛(ずきずきする痛み)

- (2) 3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けてください。なお、本剤の単独使用で効果がない場合も、自己判断で治療を行わず、医師の診療を受けてください。

効能・効果

膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみ(以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。)

ただし、膣症状(おりもの、熱感等)を伴う場合は、必ず膣剤(膣に挿入する薬)を併用すること。

成分・分量

有効成分	配合量
イソコナゾール硝酸塩	1%

添加物として、ポリソルベート 60、ステアリン酸ソルビタン、セトステアリアルアルコール、流動パラフィン、ワセリンを含有する。

用法・用量

成人(15歳以上60歳未満)、1日2~3回適量を患部に塗布する。

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

- (1) 外陰部症状のみの場合: 本剤を使用すること。ただし、膣剤(膣に挿入する薬)を併用することが望ましい。
- (2) 膣症状(おりもの、熱感等)を伴う場合: 膣剤(膣に挿入する薬)を併用すること。

<用法及び用量に関連する注意>

- (1) 使用前後は、手指を石けんでよく洗ってください。
- (2) 目に入らないようご注意ください。万一、目に入った場合は、すぐに水又はぬるま湯で洗い、直ちに眼科医の診療を受けてください。
- (3) 生理中は使用しないでください。使用中に生理になった場合は使用を中止してください。また、治癒等の確認が必要であることから、医師の診療を受けてください。

<保管及び取り扱い上の注意>

- (1) 本剤は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損させる可能性があるため、これらとの接触を避けてください。
- (2) 直射日光の当たらない涼しいところに密栓して保管してください。
- (3) 小児の手の届かないところに保管してください。
- (4) 他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わる)
- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。なお、使用期限内であっても、一度開封した後はなるべく早くご使用ください。

<生活上の注意>

- (1) 膣カンジダを再発した場合には、パートナーに感染している可能性があるため、膣カンジダに感染した旨を伝え、パートナーの方は陰部のかゆみ、発赤等の不快症状があれば、すぐに医師の診療を受けてください。
- (2) パートナーへの感染を避けるため、本剤を使用中は性行為を避けましょう。
- (3) 本剤を使用中は、患部への刺激を避けるため、殺精子剤は使用しないようにしましょう。
- (4) 入浴時は石けんの刺激を避けるために、外陰部は石けんで洗わず、お湯だけで軽く洗う程度にしましょう。
- (5) カンジダ菌は、温度や湿度の高い状態で繁殖しやすいため、できるだけ乾燥した状態を保つようにすることが大切です。以下の点に気を付けましょう。
 - ー入浴、水泳後等は、膣の外側は十分乾かしましょう。濡れた水着などはできるだけ早く着換えましょう。
 - ーおりものシートなどの衛生用品を使用される場合は、こまめに交換しましょう。

ー下着は、通気性のよい綿製品などを用いるようにしましょう。

- (6) 下着やタオルは毎日清潔なものを用い、タオルなどは感染を避けるため、家族と共用しないようにしましょう。
- (7) カンジダ菌は腸にも常在している菌です。トイレの後は腸からの感染を避けるため、前から後ろにふきましょう。
- (8) かゆみがあっても、外陰部をかかないようにしましょう。かくと、刺激がひどくなったり、感染が広がる可能性があります。

<お問い合わせ先:お客さま安心サポートデスク>

お気軽にお問い合わせください。女性スタッフが丁寧にお答えします。

フレディコール:06-6758-1422

受付時間 9:00~18:00(土、日、祝日を除く)

ロート製薬株式会社

大阪市生野区巽西1-8-1

(新聞発表用)

製造

1	販売名	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
2	一般名	ミコナゾール硝酸塩
3	申請者名	大正製薬株式会社
4	成分・含量	100g 中 ミコナゾール硝酸塩 1g
5	用法・用量	成人（15歳以上60歳未満）、1日2～3回、適量を患部に塗布してください。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は、医師の診療を受けてください。 （1）外陰部症状のみの場合：本剤を使用してください。膣剤（膣に挿入する薬）との併用が望まれます。 （2）膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合：本剤に膣剤（膣に挿入する薬）を併用してください。
6	効能・効果	膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみ（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）ただし、膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合は、必ず膣剤（膣に挿入する薬）を併用してください。
7	備考	取扱い区分 一般用医薬品 (3)－① ・添付文書（案）を別紙として添付 本剤は抗真菌薬であるミコナゾール硝酸塩を配合した一般用膣カンジダの再発による外陰部症状治療薬（クリーム剤）である。

腔カンジダの再発治療薬

製品特長

メディトリートクリーム <外陰用外用薬>



使用上の注意



してはいけないこと



(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください

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

2. 次の部位には使用しないでください

- (1) 腔周辺(外陰)以外の部位。
(本剤は外陰部以外に使用する製品ではありません)



相談すること



1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

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

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

- (1) 使用後、次の症状の継続又は増強が見られた場合。

関係部位	症状
腔周辺の皮膚 (外陰)	かゆみ、発疹・発赤、かぶれ、熱感、びらん、刺激感、小水疱、はれ、乾燥・亀裂、落屑

- (本剤によるアレルギー症状であるか、本剤の薬理作用が強くあらわれたものであると考えられ、このような場合、同じ薬を続けて使用すると症状がさらに悪化する可能性があります)
- (2) 3日間使用しても症状の改善がみられない場合又は6日間使用しても症状が消失しない場合は、医師の診療を受けてください。特に、クリーム単独使用の場合は、自己判断で治療をすることなく医師の診療を受けてください。
(症状が重いか他の疾病による可能性があります)

効能・効果

膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみ (過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)

ただし、膣症状(おりもの、熱感等)を伴う場合は、必ず膣剤(膣に挿入する薬)を併用してください。

[注意]

本剤はカンジダによる外陰部の症状を改善しますが、膣内の治療を行うものではありません。

[解説]

外陰部の症状は、膣の中にいるカンジダ菌が外陰部に影響を及ぼすことによって起こる疾病で、かゆみの他、発疹、熱感を生じます。外陰部皮膚に発赤やただれ等の発疹を伴うかゆみがあらわれた場合にお使いください。

用法・用量

成人(15歳以上60歳未満)、1日2~3回、適量を患部に塗布してください
ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は、医師の診療を受けてください。

- (1)外陰部症状のみの場合：本剤を使用してください。膣剤(膣に挿入する薬)との併用が望まれます。
- (2)膣症状(おりもの、熱感等)を伴う場合：本剤に膣剤(膣に挿入する薬)を併用してください。

[注意]

- (1)定められた用法・用量を厳守してください。
- (2)目に入らないように注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗い、直ちに眼科医の診療を受けてください。
- (3)膣周辺(外陰)にのみ使用してください。
- (4)使用前によく手を洗ってください。
- (5)生理中の使用は避け、使用中に生理になった場合は本剤の使用を中止してください。その場合は治癒等の確認が必要であることから医師の診療を受けてください。(生理中は薬剤が流され、効果が十分得られない場合があります。)

*ご使用の前に入浴するか、ぬるま湯で患部を清潔にし、使用してください。

1g中

成分	分量	はたらき
ミコナゾール硝酸塩	10mg	カンジダ菌に対して強い抗菌作用を示します。

添加物：ポリオキシエチレンセチルエーテル、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、パラベン、ミリスチン酸イソプロピル、流動パラフィン、セタノール

注意

- (1)直射日光の当たらない涼しい所に密栓して保管してください。
- (2)小児の手のとどかない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり、品質が変わることがあります)
- (4)コンドームやペッサリー等の避妊用ラテックス製品との接触を避けてください。(これらの製品が劣化・破損することがあります)
- (5)使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。なお、使用期限内であっても、開封後はなるべく早く使用してください。(品質保持のため)

本剤をご使用になられて、好ましくない症状があらわれる等、何かお気付きの点がございましたら、お買い求めのお店又は下記までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

連絡先：大正製薬株式会社 お客様119番室

電話：03-3985-1800

受付時間：8:30~21:00(土、日、祝日を除く)



大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1号
<http://www.taisho.co.jp/>

(報道発表用)

1	販売名	イゴラ ロイヤル P
2	有効成分	1-ヒドロキシエチル-4,5-ジアミノピラゾール硫酸塩
3	申請者名	ヘンケルジャパン株式会社
4	成分・剤形	新有効成分として、別紙規格 1-ヒドロキシエチル-4,5-ジアミノピラゾール硫酸塩を配合する染毛剤ある。
5	用法・用量	本品と酸化剤 (H ₂ O ₂ 1.0~6.0%含有) とを約 1:1 の比率で混合し、 頭髮に塗布する。5~40 分後、洗浄する。 1 人 1 回分の使用量 : 30g~120g
6	効能・効果	染毛
7	備考	医薬部外品 区分 1

(報道発表用)

化粧品基準の一部改正について

1. 化粧品へ配合できる防腐剤の新規収載成分（別表第3の2一部改正）

別表第3の2 化粧品の種類により配合の制限のある成分

成分名	100g中の最大配合量 (g)		
	粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流すもの	粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流さないもの	粘膜に使用されることがある化粧品
ピロクトンオラミン	0.05	0.05	