

平成22年3月24日
薬事・食品衛生審議会
薬事分科会

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔一般配布用資料〕

- 1 医薬品ロゼレム錠8mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 2 医薬品デュオトラバ配合点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 3 医薬品レミケード点滴静注用100の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 4 医薬品リリカカプセル25mg、同カプセル75mg及び同カプセル150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 5 医薬品モイステリア点眼液3%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
販売名は「ジクアス点眼液3%」に変更
- 6 医薬品フェントステープ1mg、同テープ2mg、同テープ4mg、同テープ6mg及び同テープ8mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 7 医薬品コソプト配合点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 8 医薬品ネシーナ錠6.25mg、同錠12.5mg及び同錠25mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 9 医薬品メタクト配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 10 医薬品ネスブ注射液10 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液15 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液20 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液30 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液40 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液60 μ g/0.6mLブラシリンジ、同注射液120 μ g/0.6mLブラシリンジ及び同注射液180 μ g/0.9mLブラシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 11 医薬品ユニシア配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 12 医薬品ソリス点滴静注300mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 13 医薬品エピリファイ錠3mg、同錠6mg、同錠12mg、同散1%及び同内用液0.1%の再審査期間延長の可否について
- 14 医薬品ベクティビックス点滴静注100mg及び同点滴静注100mg「タケダバイオ」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 15 医薬品ドキソルピシン塩酸塩注射液50mg「サンド」の毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 16 医薬品オキナゾールL100、クレナ100、メディピア100の製造販売承認の可否について

(新聞発表用)

1	販 売 名	ロゼレム錠8mg
2	一 般 名	ラメルテオン
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ロゼレム錠8mg：1錠中にラメルテオン8mgを含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	不眠症における入眠困難の改善
7	備 考	取扱区分：医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品 本剤はメラトニン受容体作動薬であるラメルテオン8mgを含有する錠剤である。 添付文書（案）を別紙として添付する。

メラトニン受容体アゴニスト

処方せん医薬品^{注1)}ロゼレム[®]錠 8mg

「タケダ」

ROZEREM[®] Tablets 8mg

ラメルテオン錠

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

承認番号	薬価収載	販売開始

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2)高度な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くなるおそれがある(【薬物動態】の項参照)。〕
- (3)フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

- (2)本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。
- (3)本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある(【薬物動態】の項参照)。〕

【組成・性状】

1錠中の有効成分	ラメルテオン 8mg		
剤形	うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠		
識別コード	△157		
形状	上面 	下面 	側面 
直径(mm)	7.1		
厚さ(mm)	3.6		

添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、コポリビドン、酸化チタン、黄色二酸化鉄

【効能・効果】

不眠症における入眠困難の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患(統合失調症、うつ病等)の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと(【臨床成績】の項参照)。

【用法・用量】

通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1)本剤の投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性を評価し、有効性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと(「重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある(【禁忌】及び【薬物動態】の項参照)。〕
- (2)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (3)高度の睡眠時無呼吸症候群患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない(【臨床成績】の項参照)。〕
- (4)脳に器質的障害のある患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2)本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性を評価し、有効性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の要否を検討すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【臨床成績】の項参照)。
- (3)本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退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。

3. 相互作用(【薬物動態】の項参照)

CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4もわずかに関与している。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩	本剤の最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により本剤の作用が強くなるお	本剤の主な肝薬物代謝酵素であるCYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害

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

	それがある。	作用の影響も考えられる。
--	--------	--------------

(2)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
CYP1A2 阻害剤 キノロン系抗 菌薬等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。	フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9 阻害剤 フルコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 フルコナゾールとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、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 阻害剤 マクロライド系抗真菌薬等 ケトコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 ケトコナゾール(経口：国内未発売)との併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	
CYP 誘導剤 リファンピシン(結核菌治療薬)等	本剤の作用が减弱する可能性がある。 リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが低下したとの報告がある。	CYP3A4 等の肝薬物代謝酵素を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を減少させる可能性がある。
アルコール(飲酒)	注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。

4. 副作用

承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ラメルテオンとして4mg、8mg、16mg又は32mgが投与された1,864例中の194例(10.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた(承認用量は8mgである)。主な副作用は傾眠(3.4%)、頭痛(1.0%)、倦怠感(0.5%)、浮動性めまい(0.5%)であった。

以下の本剤での副作用は上記の臨床試験あるいは外国での市販後データ等に基づくものである。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、血管浮腫等)(頻度不明^{注2)})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。

注2) 外国での市販後の報告による

(2)その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
1) 精神神経系	めまい、頭痛、眠気	
2) 皮膚	発疹	
3) 消化器	便秘、悪心	
4) 内分泌		プロラクチン上昇 ^{注3)}
5) その他	倦怠感	

注3) 一部の外国臨床試験(慢性不眠症患者、プラセボ対照6ヵ月長期投与試験)では、本剤群でプラセボ群と比べて有意なプロラクチン値の上昇が認められ、副作用としての血中プロラクチン上昇も本剤群で多かった。一方、国内臨床試験では、内分泌機能検査を実施した一部の症例(慢性不眠症患者、6ヵ月間長期投与試験)でプロラクチン値の上昇が認められたものの、副作用としての血中プロラクチン上昇は認められず、国内での発現頻度は不明である。

5. 高齢者への投与

高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(【薬物動態】の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[ラットによる生殖試験(150mg/kg/日以上)において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットでは乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1)徴候・症状

薬物依存の既往がある健康成人を対象として、本剤を160 mgまで単回投与した外国臨床試験において、眠気、倦怠感、めまい、腹痛、頭痛等の症状が認められている。

(2)処置

呼吸、脈拍、血圧を十分監視するとともに、全身症状があらわれた場合には、一般的な処置や対症療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄、輸液など適切な処置を行うこと。なお、血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる(【薬物動態】の項参照)。

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

マウスに2年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100mg/kg/日以上及び雌マウスの300mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに2年間強制経口投与した試験では、雄ラットにおいて250mg/kg/日以上の群で肝腫瘍及び良性の精巣間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。

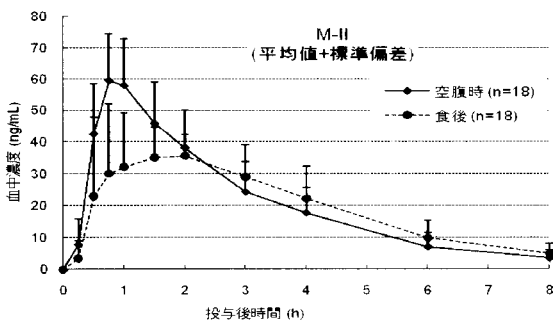
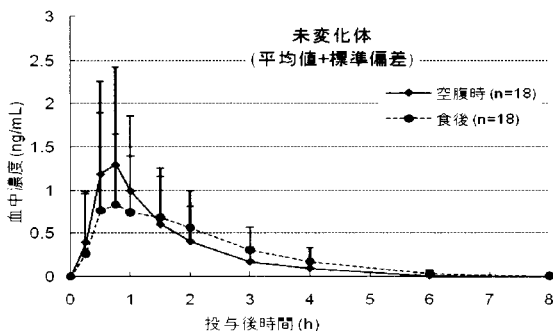
【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人(18例)に1回8mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時の未変化体及び主代謝物M-IIの血中濃度の推移は図のとおりである。食後投与では空腹時投与に比べ未変化体のC_{max}は16%低下した。また、M-IIのC_{max}は26%低下、T_{max}は1時間の延長がみられた。

		AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	空腹時	2.04±1.80	1.41±1.21	0.75	0.94±0.18
	食後	2.16±1.65	1.19±1.11	0.88	1.14±0.39
M-II	空腹時	184.97±69.01	63.04±14.63	0.75	1.94±0.53
	食後	179.18±56.38	46.96±13.05	1.75	2.02±0.45

平均値±標準偏差、*中央値



2. 尿中排泄²⁾

健康成人に1回8mgを朝食下に単回経口投与した時、尿中には未変化体及びM-IIはほとんど検出されなかった。なお、外国健康成人男子に1回16mg^{*}(標識体)を単回経口投与した時、グルクロン酸抱合体として84%が尿中に排泄された。

3. 反復投与時の薬物動態³⁾

健康成人(8例)に1回8mgを夕食3時間後に1日1回7日間経口投与した時、投与7日目の未変化体のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ31及び16%増加し、投与7日目のM-IIのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ9%増加及び3%減少したが、未変化体及びM-IIともに血中濃度トラフ値は定量下限未満であった。

		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	1日目	2.34±1.01	1.39±1.05	1.31±0.84	1.08±0.23
	7日目	2.64±1.40	1.47±1.03	1.09±0.38	0.92±0.31
M-II	1日目	234.79±62.20	54.18±21.20	1.53±0.80	2.26±0.42
	7日目	229.07±66.03	54.15±10.53	1.53±0.54	2.05±0.54

平均値±標準偏差

4. 代謝⁴⁾

ラメルテオンは体内で酸化によりM-I、M-II、M-III、M-IV、M-VIII及びM-IXに代謝され、M-VIII及びM-IXはさらにグルクロン酸抱合を受ける。未変化体からM-IIへの代謝には主にCYP1A2が寄与し、M-IIの消失にはCYP3A4が寄与していると考えられる。

M-IIのヒトMT₁及びMT₂受容体に対する親和性は未変化体の約1/10及び約1/5であり、アゴニスト活性は約1/17及び約1/28である。

5. 高齢者における薬物動態(16mg^{*}投与時のデータ)⁵⁾

高齢者における未変化体のC_{max}、AUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.9倍及び1.7倍であった。M-IIのAUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.4倍、C_{max}はほぼ同様であった。

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人16mg^{*}投与時のデータ)⁶⁾

軽度、中等度の肝障害患者における未変化体のC_{max}、AUC_{0-t}及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ2.5倍、3.6倍及び1.4倍並びに8.4倍、10.7倍及び2.5倍であった。M-IIのC_{max}、AUC_{0-t}及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ0.9倍、1.3倍及び1.2倍並びに0.8倍、1.0倍及び1.7倍であった。なお、高度の肝障害患者における薬物動態は検討されていない。

7. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人16mg^{*}投与時のデータ)⁷⁾

軽度、中等度及び高度の腎障害患者、慢性的な血液透析患者における未変化体及びM-IIのC_{max}、AUC_{0-t}は、健康成人と比べ差はみられていない。t_{1/2}は高度の腎障害患者において未変化体、M-IIいずれも健康成人と比べ1.5倍、慢性的な血液透析患者においてM-IIで1.4倍であった。

8. 薬物相互作用(外国人データ)

(1)フルボキサミン

健康成人(23例)を対象に、ラメルテオン8mgをフルボキサミン(CYP1A2阻害剤)1日1回200mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約2,700及び8,200%増加し、M-IIでそれぞれ約66%

減少、31%増加した。一方、フルボキサミンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(2)フルコナゾール

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}をフルコナゾール(CYP2C9阻害剤)3日間反復経口投与(1日目は400mg、その後1日1回200mg)の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約144及び152%、M-IIでそれぞれ約55及び199%増加した。t_{1/2}は未変化体及びM-IIでそれぞれ33及び94%延長した。

(3)ケトコナゾール

健康成人(26例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}をケトコナゾール(CYP3A4阻害剤)1日2回200mgの4日間反復経口投与の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約36及び84%、M-IIでそれぞれ約23及び93%増加した。t_{1/2}は未変化体及びM-IIでそれぞれ31及び52%延長した。

(4)リファンピシン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン32mg^{*}をリファンピシン(CYP誘導剤)1日1回600mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約82及び81%、M-IIでそれぞれ約81及び89%減少した。

(5)エタノール

健康成人(21例)を対象に、ラメルテオン32mg^{*}と同時にエタノール(ADH基質)0.6g/kgを経口投与し、その後10分毎にエタノール0.6g/kgを2回経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び47%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、エタノールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(6)ドネペジル

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン8mgをドネペジル(CYP2D6基質、CYP3A4基質)1日1回5mgの7日間反復経口投与後、1日1回10mgの16日間反復経口投与の計23日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約87及び100%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、ドネペジルの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(7)フルオキセチン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}をフルオキセチン(CYP2D6基質及び阻害剤)1日1回40mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約40及び50%、M-IIでそれぞれ約17及

び52%増加した。

(8)テオフィリン

健康成人(18例)を対象に、ラメルテオン32mg^{*}とテオフィリン(CYP1A2基質)1日1回300mgを10日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-τ}は未変化体でそれぞれ約35及び40%、M-IIでそれぞれ約1及び12%増加した。一方、テオフィリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(9)ガバペンチン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mg^{*}をガバペンチン1回400mgを1日3回7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約27及び14%増加し、M-IIでそれぞれ約22%減少、1%増加した。一方、ガバペンチンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(10)ゾルピデム

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをゾルピデム1日1回10mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約3及び9%増加し、M-IIでそれぞれ約14%減少、0%増加した。一方、ゾルピデム1日1回10mgをラメルテオン8mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、ゾルピデムのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約16及び2%減少した。

(11)デキストロメトルファン

健康成人(34例)を対象に、ラメルテオン32mg^{*}とデキストロメトルファン(CYP2D6基質)30mgを単回経口投与したとき、ラメルテオン及びデキストロメトルファンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(12)セルトラリン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをセルトラリン(CYP2D6阻害剤)1日1回50mgの13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び23%、M-IIでそれぞれ約18及び2%減少した。一方、セルトラリン1日1回50mgをラメルテオン16mg^{*}の13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、セルトラリンのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約15及び11%増加した。

(13)オメプラゾール

健康成人(29例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}とオメプラゾール(CYP1A誘導剤、CYP2C19基質)1日1回40mgを7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-τ}は未変化体でそれぞれ約27及び33%減少し、M-IIでそれぞれ16及び29%増加した。一方、オメプラゾールの薬物動態には併用による影響は

認められなかった。

(14)ジゴキシン

健康成人 (20 例) を対象に、ラメルテオン 16 mg*をジゴキシン 1 日 1 回 0.2 mg と 11 日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ約 9 及び 3 %減少した。

(15)ワルファリン

健康成人 (22 例) を対象に、ラメルテオン 16 mg*をワルファリン (CYP1A2 基質、CYP2C9 基質) 1 日 1 回 1 ~15 mg (至適用量) と 7 日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してワルファリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(16)ミダゾラム

健康成人 (28 例) を対象に、ミダゾラム (CYP3A4 基質) 1 日 1 回 10 mg をラメルテオン 32 mg*の 10 日間反復経口投与の 10 日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(※承認用量は 1 回 8mg である。)

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相試験⁸⁾

慢性不眠症患者 65 例 (年齢: 20~64 歳、中央値 42 歳) を対象 (ただし、精神疾患 (統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外) とし、1 日 1 回プラセボ、4mg、8mg、16mg、32mg を 2 日間投与した 5 剤 5 期クロスオーバー二重盲検比較試験の結果、「睡眠ポリグラフ検査による睡眠潜時」において、8mg 群ではプラセボ群に比べ 13.5 分の短縮が認められている (p<0.05)。なお、8mg 群において睡眠薬の前治療歴のある患者では 18.0 分の短縮、前治療歴のない患者では 12.7 分の短縮が認められている。

2. 第Ⅱ/Ⅲ相試験⁹⁾

慢性不眠症患者 1,130 例 (年齢: 20~84 歳、中央値 50 歳) を対象 (ただし、過去 12 カ月に精神疾患 (統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外) とした二重盲検比較試験において、投与 1 週後の睡眠後調査票による自覚的睡眠潜時において、8mg 群ではプラセボ群に比べ 3.1 分の短縮が認められている。なお、8mg 群において睡眠薬の前治療歴のある患者では 0.4 分の延長、前治療歴のない患者では 5.5 分の短縮が認められている。

3. 第Ⅲ相試験¹⁰⁾

慢性不眠症患者 971 例 (年齢: 20~80 歳、中央値 36 歳) を対象 (ただし、過去 12 カ月に精神疾患 (統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外) とした二重盲検比較試験において、投与 1 週後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時は本剤 (8mg) 群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少したが、投与 2 週間後では有意差は認められなかった。

		プラセボ群	本剤群	プラセボ群との差 ^{a)}	p 値 ^{a)}
観察期	評価例数	482	489		
	睡眠潜時 (分)	77.42±30.22	77.13±30.81	-	-
投与 1 週目	評価例数	481	489		
	睡眠潜時 (分)	65.77±30.36	61.07±30.65	-4.54 [-7.23, -1.85]	0.0010
投与 2 週目	評価例数	478	478		
	睡眠潜時 (分)	59.62±29.13	56.95±31.37	-2.36 [-5.25, 0.53]	0.1093

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

4. 長期投与試験¹¹⁾

慢性不眠症患者 190 例 (年齢: 21~81 歳、中央値 47 歳) を対象 (ただし、過去 12 カ月に精神疾患 (統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外) とした長期投与試験において、本剤 8mg の投与により睡眠潜時の短縮は長期にわたり維持された。

評価時期	観察期	第 1 週	第 4 週	第 12 週	第 24 週
評価例数	74	74	70	66	60
睡眠潜時 (分)	70.51±47.58	54.35±37.32	43.04±27.64	37.42±27.34	38.83±29.11

平均値±標準偏差

5. 臨床薬理試験 (呼吸抑制に及ぼす影響)¹²⁾

軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者 (外国人) に対する 16mg*単回投与において、睡眠中の無呼吸低呼吸指数への影響は認められていない。

(※承認用量は 1 回 8mg である。)

【薬効薬理】

1. 作用機序

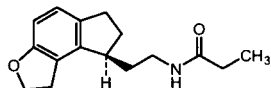
ラメルテオンは、メラトニン MT₁ 及び MT₂ 受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニン MT₁ 及び MT₂ 受容体に対する親和性 (Ki 値) はそれぞれ 14.0 pmol/L 及び 112 pmol/L、フォロスコリン誘発 cAMP 生成反応を指標にしたアゴニスト活性の IC₅₀ 値はそれぞれ 21.2 pmol/L 及び 53.4 pmol/L である。¹³⁾ ラメルテオンは GABA_A 受容体をはじめとする GABA、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10 µmol/L の濃度で検出可能な親和性を示さない。¹³⁾

2. 睡眠に対する作用

カニクイザルの夜間睡眠に対する作用ではラメルテオン 0.03 mg/kg 経口投与で浅い NREM 睡眠及び徐波睡眠の潜時を有意に短縮し、総睡眠量を有意に増加させる。¹⁴⁾ ネコの睡眠覚醒に対する作用ではラメルテオン 0.001 mg/kg 経口投与で覚醒時間を短縮し、徐波睡眠時間を有意に増加させる。¹⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ラメルテオン(Ramelteon) [JAN]

化学名：*N*-{2-[(8*S*)-1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]-furan-8-yl]ethyl}propanamide

分子式： $C_{16}H_{21}NO_2$

分子量：259.34

融点：115.9°C

性状：ラメルテオンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール (99.5) 及びベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

100錠 (10錠×10)、140錠 (14錠×10)、500錠 (バラ)

【主要文献】

- 1)国内における薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2)外国における薬物動態試験成績①(社内資料)
- 3)国内における薬物動態試験成績②(社内資料)
- 4)ラメルテオンの代謝に関する検討(社内資料)
- 5)国内における薬物動態試験成績③(社内資料)
- 6)外国における薬物動態試験成績②(社内資料)
- 7)外国における薬物動態試験成績③(社内資料)
- 8)国内における臨床試験成績①(社内資料)
- 9)国内における臨床試験成績②(社内資料)
- 10)国内における臨床試験成績③(社内資料)
- 11)国内における臨床試験成績④(社内資料)
- 12)Kryger, M. et al.: Sleep Breathing, 11: 159, 2007.
- 13)Kato, K. et al.: Neuropharmacology, 48: 301, 2005.
- 14)Yukuhiro, N. et al.: Brain Res., 1027: 59, 2004.
- 15)Miyamoto, M. et al.: Sleep, 27: 1319, 2004.

【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。

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

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

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

(報道発表用)

1	販売名	デュオトラバ [®] 配合点眼液
2	一般名	トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩
3	申請者名	日本アルコン株式会社
4	成分・分量	デュオトラバ [®] 配合点眼液 (1mL 中) トラボプロスト 40 μ g チモロールマレイン酸塩 6.8 mg (チモロールとして 5 mg)
5	用法・用量	1回1滴、1日1回点眼する。
6	効能・効果	緑内障、高眼圧症
7	備考	本剤はプロスタグランジン F _{2a} 誘導体であるトラボプロストと β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩の配合点眼液である。 別添：添付文書（案）

プロスタグランジン F_{2α} 誘導体 / β 遮断薬配合
緑内障・高眼圧症治療剤

貯法	避光・室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示

処方せん医薬品³⁾

デュオトラバ®配合点眼液

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXX
薬価基準収載年月	2010年XX月
販売開始年月	2010年XX月
国際誕生年月	20XX年XX月

DuoTrav® Combination Ophthalmic Solution

(トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合点眼液)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕
- コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- 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	デュオトラバ® 配合点眼液
有効成分の名称	トラボプロスト / 日局チモロールマレイン酸塩
1 mL 中の含量	トラボプロスト 40 μg / 日局チモロールマレイン酸塩 6.8mg (チモロールとして 5 mg)
添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40、 プロピレングリコール、ホウ酸、 D-マンニトール、塩化ナトリウム、塩化ポ リドロニウム、pH 調節剤 2 成分
pH	6.5～7.0
浸透圧比	0.9～1.1 (0.9%生理食塩液に対する比)
色調・性状	無色～淡黄色澄明の無菌水性点眼液

【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

原則として、単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

1回1滴、1日1回点眼する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと^{1) 2)}。

【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）
 - 肺高血圧による右心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
 - うっ血性心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
 - 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強す

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

るおそれがある。〕

- コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕
- 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすおそれがある。〕
- 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者〔眼圧上昇を起こすおそれがある。〕
- 妊婦、産婦、授乳婦等〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤は1mL中にトラボプロスト 40 μg とチモロールマレイン酸塩 6.8mg (チモロールとして 5mg) を含む配合点眼液であり、トラボプロストとチモロールマレイン酸塩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。
- 本剤は全身的に吸収される可能性があり、β-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。
- 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着（メラニンの増加）による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている³⁾。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者（日本人に多い）においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため⁴⁾、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。
- 本剤投与中に角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。
- 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- 縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転

には従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

本剤はチモロールマレイン酸塩を配合するため以下の薬剤との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
アドレナリン ジピペフリン塩 酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン 枯渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相対的に増強する可能性がある。
β-遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール 塩酸塩 メトプロロール	眼圧下降あるいはβ-遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キニジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β-遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素であるP450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。

4. 副作用

トラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の副作用

承認時までに日本人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は 30.9% (83/269) に認められ、主な副作用は、眼充血 (11.2%)、眼刺激 (4.5%)、眼瞼色素沈着 (4.1%)、眼そう痒症 (3.7%)、点状角膜炎 (3.3%)、多毛症 (2.6%)、霧視 (2.6%)、眼の異常感 (1.5%)、眼の異物感 (1.5%)、角膜炎 (1.1%)、乾性角結膜炎 (1.1%) であった。

また、承認時までに外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は 30.6% (216/706) に認められ、主な副作用は、眼充血 (11.0%)、眼そう痒症 (4.8%)、眼刺激 (4.1%)、眼痛 (3.4%)、結膜充血 (2.8%)、眼の異物感 (2.4%)、眼乾燥 (1.8%)、睫毛の成長 (1.4%)、羞明 (1.3%)、霧視 (1.1%) であった。

本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の副作用

承認時までに、生物学的同等性の検証を目的に日本人患者及び外国人患者を対象として実施された国際共同臨床試験において、日本人患者では、副作用は 11.4% (5/44) に認められ、主な副作用は、眼充血 (9.1%)、眼刺激 (2.3%)、虹彩炎 (2.3%) であった。外国人患者では、副作用は 23.8% (36/151) に認められ、主な副作用は、眼充血 (8.6%)、眼刺激 (5.3%)、結膜充血 (4.0%)、眼そう痒症 (4.0%)、眼痛 (2.6%)、眼の異物感 (2.6%)、眼乾燥 (1.3%)、羞明 (1.3%)、点状角膜炎 (1.3%) であった。

(1) 重大な副作用

- 虹彩色素沈着（頻度 2.5%⁵⁾）：虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床症状に応じて投与を中止すること。
- 眼類天疱瘡（頻度不明）：眼類天疱瘡があらわれることがあるため、結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）：気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）：心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 全身性エリテマトーデス（頻度不明）：全身性エリテマトーデスがあらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

トラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の臨床試験

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
眼	充血（眼充血、結膜充血）	眼そう痒症、眼刺激、眼痛、眼の異物感、睫毛の異常（睫毛の成長、多毛症、睫毛乱生）、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜炎、角膜びらん等）、眼瞼色素沈着、霧視、眼乾燥、羞明	眼の異常感、眼の不快感、前房のフレア、角膜着色、眼瞼炎、前房内細胞、アレルギー性結膜炎、乾性角結膜炎、眼瞼紅斑、眼精疲労、眼瞼腫脹、流涙増加、結膜炎、視力低下、結膜出血
精神神経系			頭痛、浮動性めまい
循環器			高血圧、低血圧、徐脈等の不整脈
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣
その他			アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎

本剤の臨床試験

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
眼	充血(眼充血、結膜充血)	眼そう痒症、眼刺激、眼痛、眼の異物感、点状角膜炎、眼乾燥、羞明	眼瞼そう痒症、眼部不快感、虹彩炎、霧視、瞼板腺炎
循環器			徐脈

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。トラボプロストの動物実験において、妊娠ラットに10 µg/kg/日(臨床用量*の250倍)を静脈内投与した場合に催奇形性が認められ、妊娠マウスに1 µg/kg/日(臨床用量*の25倍)を皮下投与又は妊娠ラットに10 µg/kg/日(臨床用量*の250倍)を静脈内投与した場合に着床後胚死亡率の増加及び胎児数の減少、妊娠ウサギに0.1 µg/kg/日(臨床用量*の2.5倍)を静脈内投与又は0.003%点眼液(体重当りの投与量として臨床用量*の約10倍に相当)を投与した場合に全胚・胎児死亡、妊娠・授乳ラットに0.12 µg/kg/日(臨床用量*の3倍)以上の用量を妊娠7日目から授乳21日目に皮下投与した場合に発育及び分化に対する影響(早期新生児の死亡率の増加、新生児の体重増加の抑制又は眼瞼開裂の遅延等)が認められ、トラボプロストの摘出ラット子宮を用いた実験では、日本人健康成人で認められた本剤の最高血漿中濃度(0.025 ng/mL=0.05 nmol/L)の約6倍以上の濃度(0.3 nmol/L)で、用量依存的な子宮収縮作用が認められた。また、チモロールマレイン酸塩の動物実験において、器官形成期のラットに500 mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに1,000 mg/kg/日又はウサギに200 mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。〕

*) トラボプロスト0.004%を体重50 kgの患者に1回1滴(25 µL)を両眼に投与したと仮定して算出された投与量(0.04 µg/kg/日)との比較

(2) 授乳婦

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。

トラボプロスト:

授乳ラットに皮下投与した場合に乳汁中へ移行することが報告されている⁶⁾。

チモロールマレイン酸塩:

ヒト母乳中へ移行することがある。

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. 適用上の注意

(1) 投与経路

点眼用のみ使用すること。

(2) 投与时

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 1) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注

意すること。

- 2) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間開瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。

- 3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

- 4) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔すること。

【薬物動態】

日本人健常者(10例)にトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液(ベンザルコニウム塩化物含有製剤)を両眼に反復点眼し、血漿中のトラボプロスト遊離酸*及びチモロール濃度を測定した⁷⁾。

トラボプロスト

1例1サンプルを除いて定量限界(10 pg/mL)未満であり、定量できた1サンプルは点眼30分後のもので、血漿中濃度は12pg/mLであった。

〔参考:日本人健常者(23例)にトラボプロスト0.004%点眼液を両眼に反復投与し、血漿中のトラボプロスト遊離酸濃度を測定したとき、多くは定量限界(10 pg/mL)未満であったが、定量限界以上であったものは、いずれも点眼後30分以内にCmaxに達し(平均Cmax:15±6 pg/mL)、点眼1時間後には定量限界未満となった(半減期45分)。〕

*トラボプロストはイソプロピルエステル型のプロドラッグであり、角膜通過の際にエステラーゼにより活性代謝物であるトラボプロスト遊離酸に加水分解される。

チモロール

チモロールの血漿中濃度は、点眼後2時間以内にCmaxに達し(平均Cmax:0.7±0.4 ng/mL)、半減期は4.7時間であった。

【臨床成績】

1. 国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験(ベンザルコニウム塩化物含有製剤)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者256例を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(対照薬:トラボプロスト0.004%点眼液、投与期間:12週間)において、トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液(ベンザルコニウム塩化物含有製剤)群の平均眼圧下降値は-7.1mmHgであり、トラボプロスト0.004%点眼液群に対する優越性が示された(p<0.001、対応のないt検定)⁸⁾。

表 眼圧下降値(mmHg)の比較(最小二乗平均値と95%信頼区間)

	ベンザルコニウム塩化物含有製剤 (mmHg)		眼圧下降値 (mmHg)			
	配合点眼液群	対照薬群	配合点眼液群	対照薬群	群間差 (配合剤群-対照薬群)	
評価例数	129	127	129	127	-	
測定時刻	10時*	24.8 [24.3, 25.3]	24.8 [24.3, 25.3]	-7.3 [-7.7, -6.8]	-6.1 [-6.5, -5.7]	-1.1 [-1.7, -0.5]
	12時*	24.6 [24.1, 25.0]	24.5 [24.1, 25.0]	-7.1 [-7.5, -6.7]	-6.0 [-6.4, -5.5]	-1.1 [-1.7, -0.6]
	16時*	24.0 [23.5, 24.4]	24.1 [23.6, 24.6]	-7.0 [-7.4, -6.6]	-6.3 [-6.7, -5.9]	-0.7 [-1.3, -0.1]
	併合**	-	-	-7.1 [-7.5, -6.7]	-6.1 [-6.5, -5.7]	-1.0 [-1.6, -0.4]

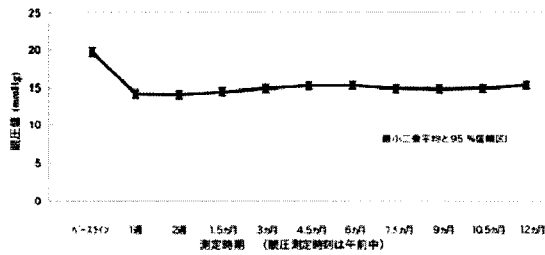
配合点眼液:トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液(ベンザルコニウム塩化物含有製剤)、対照薬:トラボプロスト0.004%点眼液

*:測定時刻ごとに全観察目を併合、**:全観察日と測定時刻を併合

2. 国内で実施された長期投与試験(ベンザルコニウム塩化物含有製剤)

正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者140例を対象とした第Ⅲ相長期投与試験(投与期間:12ヵ月)において、トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%

配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）群の平均眼圧下降値は-5.6～-4.5mmHgであり、12ヵ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた⁹⁾。



3. 米国と日本の国際共同臨床試験として実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験

トラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）と本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）との生物学的同等性の検証を目的に実施された原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 372 例（日本人患者 87 例、外国人患者 285 例）を対象とした二重盲検比較試験（投与期間：6 週間）において、平均眼圧値は本剤群で 17.1mmHg、ベンザルコニウム塩化物含有製剤群で 16.7mmHg であり、両製剤の同等性が示された¹⁰⁾。

表 眼圧値 (mmHg) の比較 (最小二乗平均値と 95%信頼区間)

	本剤群	BAC含有製剤群	許間差 (本剤群 - BAC含有製剤群)
全集団	17.1 [16.8, 17.4] (188)	16.7 [16.4, 17.1] (183)	0.4 [-0.1, 0.8]
日本人	16.9 [16.2, 17.5] (44)	16.5 [15.9, 17.2] (43)	0.3 [-0.6, 1.3]
外国人	17.2 [16.8, 17.5] (144)	16.8 [16.4, 17.2] (140)	0.4 [-0.1, 0.9]

BAC含有製剤：トラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）
 () 内は評価例数、同等性マージン：±1.5mmHg

【薬効薬理】

1. トラボプロスト

(1) 眼圧下降作用

レーザー照射により眼圧を上昇させたカニクイザルに対し、トラボプロスト 0.001%及び 0.0033%点眼液を 1 日 1 回、9 日ないし 10 日間点眼したところ、いずれの用量群とも測定したほとんどの時点で、ベースラインから有意な眼圧下降が認められた¹¹⁾。

(2) 作用機序

トラボプロストは、FP 受容体に対して選択的に作用するフルアゴニストであり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出を促進することにより眼圧下降効果がもたらされると考えられている^{12)~15)}。

2. チモロールマレイン酸塩

(1) 眼圧下降作用

ウサギにおける α -キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている¹⁶⁾。

(2) β -受容体遮断作用

ラット、イス、ネコにおいてイソプロテレノール（イソプレナリン）による心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静注、経口投与により著明に抑制され、その効果はプロプラノロールより 3 倍及び 10 倍強い¹⁷⁾。

(3) 作用機序

サルにおけるチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は

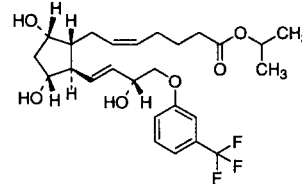
主に房水産生の抑制によることが示唆されている¹⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラボプロスト (Travoprost)

化学名：Isopropyl (5*Z*-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-((1*E*,3*E*)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]but-1-enyl)cyclopentyl)hept-5-enoate

構造式：



分子式：C₂₆H₃₅F₃O₆

分子量：500.55

性状：無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
アセトニトリル、メタノール、オクタノール又はクロロホルムに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

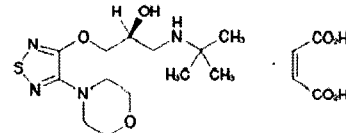
一般名：チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

化学名：(2*S*)-1-[(1,1-Dimethylethyl)

amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1, 2,

5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

構造式：



分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

融点：約 197°C (分解)

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすい。0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

【包装】

2.5mL×5本

【主要文献】

- 1) 日本アルコン社内資料：トラボプロスト点眼液 0.0015% の点眼回数による臨床効果
- 2) Nagasubramanian S, et al. : Ophthalmol., 100 (9), 1305-1311, 1993
- 3) Stjernschantz JW et al. : Surv. Ophthalmol., 47 (Suppl 1), S162-S175, 2002
- 4) 出光俊郎 他：臨床皮膚科 56 (5 増刊), 158-160, 2002
- 5) 日本アルコン社内資料：日本人患者及び外国人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において認められた虹彩色素変化の発現率
- 6) 日本アルコン社内資料：授乳ラットにおける乳汁への移行
- 7) 日本アルコン社内資料：日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験
- 8) 日本アルコン社内資料：日本人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照（トラボプロスト単剤）比較試験
- 9) 日本アルコン社内資料：日本人患者を対象とした第Ⅲ相

長期投与試験

- 10) 日本アルコン社内資料：外国人患者及び日本人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照（トラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤））比較試験
- 11) 日本アルコン社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用
- 12) Griffin BW, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 281 (2), 845-854, 1997
- 13) Hellberg MR, et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther., 17 (5), 421-432, 2001
- 14) Sharif NA, et al : Eur. J. Pharmacol., 432, 211-213, 2001
- 15) Toris, CB, et al : J. Glaucoma, 14(1), 70-73, 2005
- 16) Vareilles, P. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. , 16 (11), 987-996, 1977
- 17) Hall, R. A. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 213, 251-263, 1975
- 18) Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24 (9), 1269-1275, 1983

【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下さい。

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部
〒107-0052 東京都港区赤坂 2-17-7
電話 03-3588-3221
FAX 03-3588-3229
受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日、社休日を除く）



©2010 Alcon, Inc.

製造販売元(輸入元)
日本アルコン株式会社
東京都港区赤坂 2-17-7

XXX XX.XXI-1-1A

1	販 売 名	レミケード点滴静注用 100
2	一 般 名	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	1 バイアル (20mL) 中にインフリキシマブとして 100mg を含有する。
5	用法・用量	<p><関節リウマチ> 通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><乾癬> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><強直性脊椎炎> <u>通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6~8 週間の間隔で投与を行うこと。</u></p> <p><クローン病> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>

6	<p>効能・効果</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 <u>強直性脊椎炎</u> 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者</p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
7	<p>備考</p>	<p>取扱区分：1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品 ・添付文書（案）を別紙として添付。</p> <p>本剤はヒト TNFα（tumor necrosis factor α: 腫瘍壊死因子）に特異的な結合能を有するモノクローナル抗体製剤であり、今回、強直性脊椎炎に係る効能追加について申請したものである。</p> <p>規制区分：生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品</p> <p>輸入先国名：アメリカ 製造業者名：Centocor Ortho Biotech Inc.</p>

レミケード®点滴静注用100**REMICADE® for I.V. Infusion100**抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号

87239

本剤は、マスターセルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、また、製造工程の培養段階で米国産を含むウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、**本剤による伝達性海綿状脳症 (TSE) 伝播の理論的リスクを完全に否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。**〔「重要な基本的注意」の項 12) 参照〕

承認番号	21400AMY00013
薬価収載	2002年4月
販売開始	2002年5月
効能追加	
国際誕生	1998年8月

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存
 使用期限：外箱、容器に使用期限を表示
 規制区分：生物由来製品、劇薬、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）

【警 告】

1) 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2) 感染症

① 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

② 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3) 本剤投与に関連する反応

① Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重

篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項 6) 参照]

②遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等)があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項 6) 参照]

- 4) 脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であられることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 6) ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分勘案すること。また、ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。
- 7) 乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。
- 8) 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 9) クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な感染症(敗血症等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者
- 4) 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
- 5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〔その他の注意〕の項 2) 参照]

【組成・性状】

凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

販売名	レミケード点滴静注用100	
成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ(遺伝子組換え) 100mg
	添加物	精製白糖 : 500mg ポリソルベート80 : 0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 : 2.2mg リン酸水素二ナトリウムニ水和物 : 6.1mg その他の添加物として pH調整剤を含有する
容器	20mLバイアル	
製剤の性状	白色の塊(凍結乾燥ケーキ)	

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を、また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)及び血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)を使用している。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
強直性脊椎炎

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に
限る）

中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

【関節リウマチ】

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎】

過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

【乾癬】

既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

【強直性脊椎炎】

過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

【クローン病】

栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

なお、緩解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。また本剤を初回投与後、2週、6週と投与しても効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果がない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

【用法・用量】

＜関節リウマチ＞

通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

＜乾癬＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

＜強直性脊椎炎＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。

＜クローン病＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 溶解及び希釈方法
本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約250mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕
- 2) 投与方法
本剤は独立した点滴ラインにより、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- 3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）
国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。
- 4) 関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項4)参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〕
- 2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕
- 3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕
- 4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕
- 5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕
- 6) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3)参照〕
- 7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5 mg/kg 投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。
- 2) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- 3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- 4) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。また、投与後は、間質性肺炎があらわれることがあるため、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 本剤治療中は、ワクチン接種を行わないことが望ましい（ワクチン接種に対する応答

が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない)。

- 6) 本剤投与により **infusion reaction** が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療 (アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等) や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症 (3日以上経過後) が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- 7) 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項5参照〕
- 8) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項1参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、**infusion reaction** の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性はある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。
- 9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること (本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。
- 10) 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- 11) クロウン病患者において、維持療法として継続投与する場合に、次回投与まで効果が維持できない場合があるが、このような患者に対する用法・用量は本邦において確立していない。
- 12) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分^{注)}を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会 (EDQM) の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分 (蛋白加水分解物) に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活性化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、**本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。**

注)：血液由来成分 (血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)、脾臓及び血液由来成分 (蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分)

3. 副作用

国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬及び強直性脊椎炎を含む臨床試験で、本剤が投与された 959 例中、副作用が報告されたのは 842 例 (87.8%) であり、その主なものは咽喉頭炎 (23.9%)、発熱 (10.9%)、発疹 (9.4%)、血圧上昇 (5.2%)、頭痛 (5.0%) 等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加 (10.0%)、AST (GOT) 増加 (7.7%)、LDH 増加 (7.0%)、血尿 (尿潜血) (5.7%)、白血球数増加 (5.6%)、尿沈渣 (5.5%)、 γ -GTP 増加 (5.4%) 等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬及び強直性脊椎炎を含む臨床試験で、本剤が投与された 5,780 例中、副作用が報告されたのは 3,128 例 (54.1%) であり、その主なものは頭痛 (9.2%)、気道感染 (9.1%)、発疹 (5.6%)、悪心 (5.6%) 等であった。(強直性脊椎炎効能追加時)

(1) 重大な副作用

1) **敗血症、肺炎 (ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症等の日和見感染症** (頻度不明^{注)})：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至つ

た症例の多くは、感染症によるものであった。

- 2) **結核** (頻度不明^{注)}) : 本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的 (投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて) に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核 (髄膜、胸膜、リンパ節等) もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **重篤な infusion reaction** (頻度不明^{注)}) : ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用) があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療 (アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等) や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。
- 4) **間質性肺炎** (頻度不明^{注)}) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断 (β -D グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること (「重要な基本的注意」の項4参照)。
- 5) **肝機能障害** (頻度不明^{注)}) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **遅発性過敏症** (頻度不明^{注)}) : 遅発性過敏症 (3日以上経過後) が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- 7) **抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群** (頻度不明^{注)}) : 抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 8) **重篤な血液障害** (頻度不明^{注)}) : 汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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。

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠 (眠気)	中枢神経系の脱髄疾患 (多発性硬化症、視神経炎)、ギラン・バレー症候群、ニューロパシー、てんかん発作、多発性神経障害、横断性脊髄炎
血液		貧血 (鉄欠乏性貧血、溶血性貧血)、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髓球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常 (異形リンパ球)、リンパ節症、後骨髓球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP 増加、ヘマトクリット減少	特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病
循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	扁桃炎、発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部 X 線 (CT) 異常、PaO ₂ 低下、KL-6 増加	間質性肺線維症
肝臓		ALP 増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿 (尿潜血)、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリルビン陽性、膀胱炎	

消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感	
		口内炎	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦炎、唾液腺炎、口渇、歯周病、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、紅斑性皮疹、頭部粗糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚膿瘍、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK 増加	
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA 抗体陽性、抗カルジオリヒン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、化膿、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症	非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症、ニューモシステイス症、サルモネラ症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	痒感、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退	

注) 海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト TNF α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕

2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

1) **投与器具**：本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用いて投与すること。

2) **投与経路及び投与速度**：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

3) **溶解方法**：本剤は用時溶解とすること。（溶解後 3 時間以内に投与開始をすること。）

・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-G あるいはさらに細い注射針を用いて、1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。）

・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は 5 分間静置すること。（抗体蛋

- 白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。）
- ・ 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。）
 - ・ 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

4) **希釈方法**：患者の体重当たりで計算した必要量を約 250mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4 mg/mL とすること。

8. その他の注意

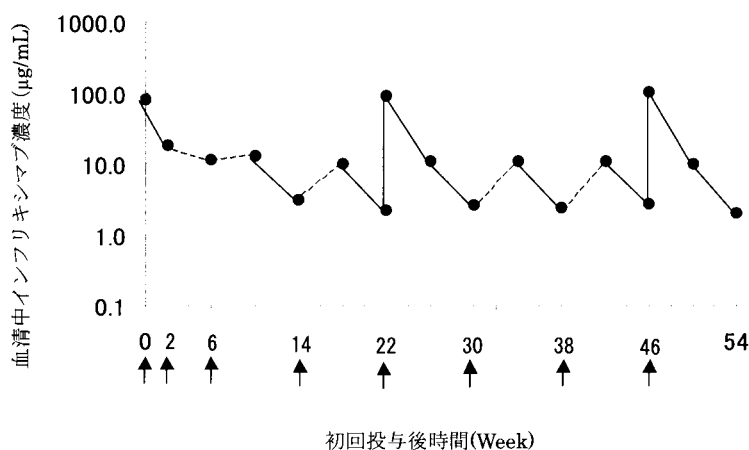
- 1) 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 2) 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。
- 3) 本剤はヒト及びチンパンジーのTNF α のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNF α と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から10mg/kgを投与された患者では、3mg/kgを投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある¹⁾。
- 5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

【薬物動態】

1. 臨床試験成績

1) クローン病（日本人における成績）

国内クローン病患者にレミケードを5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与し、効果が消失した場合は4週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。4週間隔投与例の移行前のトラフ値は低値を示したが、移行すると高濃度を維持した。

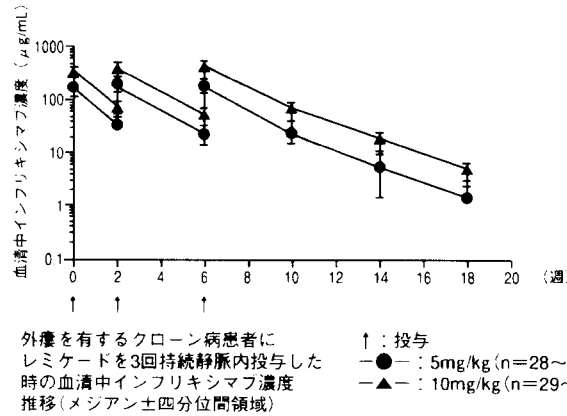


クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン、n=31-38、0、22、46週は投与前および投与終了1時間後も表示）↑：レミケード投与

2) クローン病（外国人における成績）

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は118µg/mL、分布容積（Vd

値)の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加(17%)が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST(GOT)、ALT(GPT)と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された。

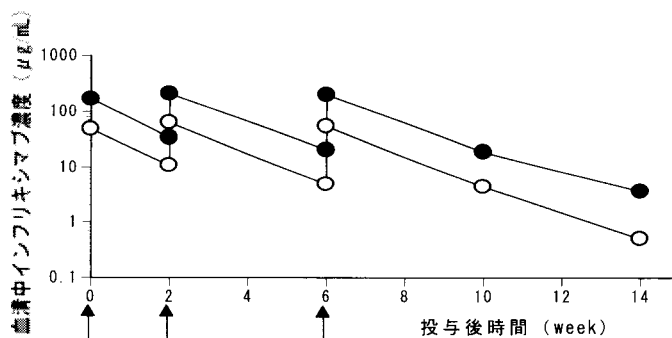


薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	14週
投与量	5mg/kg (n=28~30)	メジアン 168	33.7	21.8	5.4
		四分位間領域 113-206	26.7-46.4	13.8-33.3	1.4-10.6
10mg/kg (n=29~32)	メジアン 359.5	75.1	50.6	17.6	
	四分位間領域 274-419	54.1-93.7	31.7-69.1	9.3-23.6	

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

3) 関節リウマチ(日本人における成績)

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、本剤 3、10mg/kg を初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した(二重盲検比較試験)。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度(BMI)の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。



関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下(6mg/週以上)3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

↑: 投与
 ○: 3mg/kg (n=49)
 ●: 10mg/kg (n=48~51)

薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	14週
投与量	3mg/kg (n=49)	平均値±標準偏差 47.9±11.3	11.5±4.1	5.6±4.1	0.8±1.1
		メジアン 47.5	10.8	4.8	0.5
10mg/kg (n=48~51)	平均値±標準偏差 168.4±48.6	35.6±15.2	22.3±13.7	5.4±5.8	
	メジアン 168.3	33.7	20.6	3.6	

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

メトトレキサート併用下(6 mg/週以上)で、本剤3 mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3 mg/kg、6 mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した(増量試験)。3 mg/kg投与を受けた99例では27例、6 mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。

薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	14週 C _{1H}	22週 C _{pre}	54週	
投与量	3mg/kg (n=86~99)	平均値±標準偏差	57.77±14.23	60.82±13.60	0.85±0.98	0.90±1.13
		メジアン	58.14	60.35	0.50	0.44
	6mg/kg (n=91~104)	平均値±標準偏差	58.86±11.74	110.94±23.83	2.18±2.30	2.88±2.80
		メジアン	58.52	113.41	1.81	2.28
	10mg/kg (n=95~104)	平均値±標準偏差	58.23±11.34	188.70±39.61	4.73±4.78	6.50±6.26
		メジアン	57.16	186.12	3.13	5.47

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値

(μg/mL)

本剤3 mg/kgあるいは6 mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度(定常状態の血清中トラフ濃度)^{注)}は、3 mg/kgで3.35 [0.83~10.46]、6 mg/kgで7.19 [1.27~21.62] μg/mL(中央値[最小値~最大値])であった。

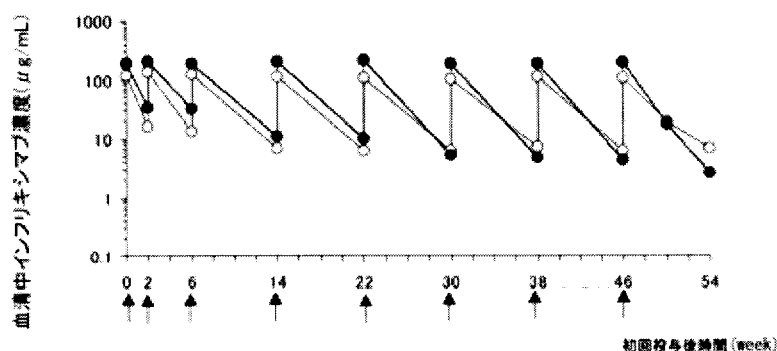
注) 増量試験の患者(327例、5104点)を対象とした母集団薬物動態解析(NONMEM version VI)に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

4) 関節リウマチ(外国人における成績)

欧米第三相試験(ATTRACT試験)において、メトトレキサート併用下(12.5mg/週以上)で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与(4週間隔)を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与(8週間隔)を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与(4週間隔)を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与(8週間隔)を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された。

5) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(日本人における成績)

本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)
↑: 投与、○: 5mg/kg(n=3~4)、●: 10mg/kg(n=3~4)

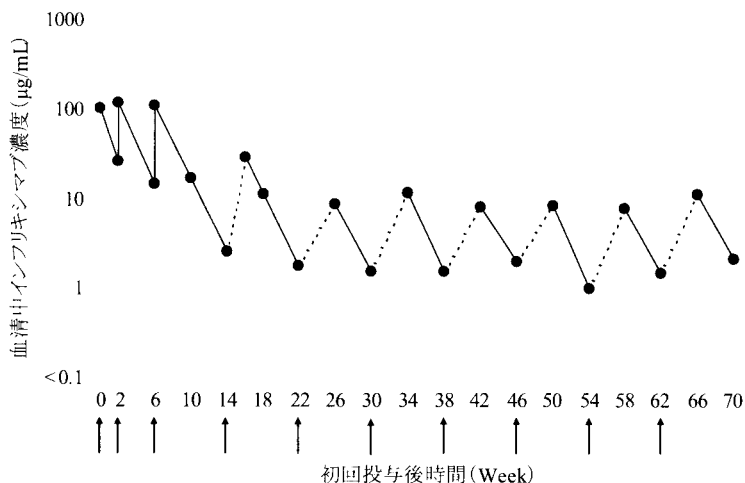
薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	30週 C _{pre}	54週
投与量	5mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5
		メジアン	119.0	15.7	13.3	6.3
	10mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3
		メジアン	185.9	32.9	32.1	5.2

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値

(μg/mL)

6) 乾癬(日本人における成績)

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 62 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された(検証的試験及び継続投与試験)。5mg/kg の反復投与を受けた 35 例中 8 例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与したとき、14 週後から 54 週後までの投与 8 週後の血清中濃度(中央値)は 0.39 μg/mL から 2.27 μg/mL の範囲で推移した(長期投与試験)。5mg/kg の反復投与を受けた 64 例中 19 例に、本剤に対する抗体が検出された。



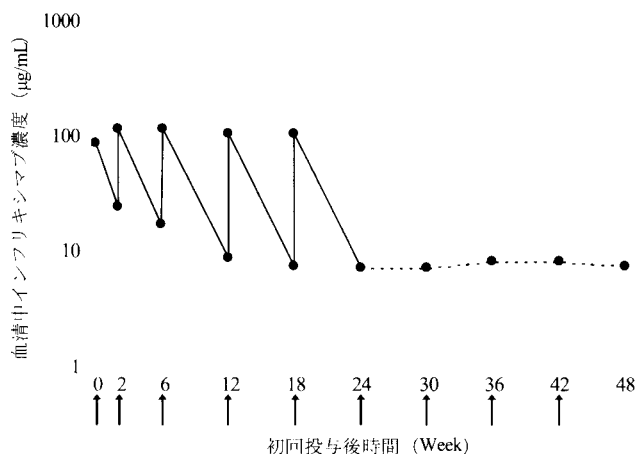
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケードを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=27~35)
 ↑: レミケード投与

薬物動態パラメータ		0 週 C _{III}	14 週 C _{pre}	30 週 C _{pre}	70 週	
投与量	5mg/kg (n=27~35)	平均値±標準偏差	97.18±19.40	3.34±2.95	2.16±2.18	2.22±2.26
		メジアン	98.33	2.45	1.48	2.09

C_{III}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値 (μg/mL)

7) 強直性脊椎炎(日本人における成績)

本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で 42 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 33 例では 2 例に、本剤に対する抗体が検出された。



強直性脊椎炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=32~33) ↑: レミケード投与

薬物動態パラメータ		0 週 C _{1H}	24 週 C _{pre}	48 週
投与量	5mg/kg (n=32~33)	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
	平均値±標準偏差 メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

2. 代謝・排泄 (参考: マウス)

ヒト TNF α トランスジェニックマウスに ³⁵S 標識体インフリキシマブ 10mg/kg を静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、尿及び糞中に存在する放射能は低く (総排泄率は 23.7%)、ヒト IgG と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

【臨床成績】

1. クローン病

1) 国内で実施された臨床試験

単回投与²⁾

活動期クローン病患者 25 例を対象とし、本剤 1、3、5、10mg/kg を単回投与した。本剤 5 mg/kg を投与した群のうち、IOIBD 指標 (投与 4 週後の値が投与前より 2 点以上減少もしくは 1 点以下) では 5 例中 4 例、CDAI 指標 (投与 4 週後の値が投与前より 70 ポイント以上減少) では 4 例中 3 例が有効であった。

維持投与

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し 10 週までに改善 (CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上の減少) を認めた中等から重度のクローン病患者 57 例に 6 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降 4 週間隔で 50 週まで投与した。54 週後の改善率は 82.5% (47/57 例)、緩解率 (CDAI 値が 150 未満) は 61.4% であった (国内未承認用量の 4 週間隔投与を行った症例も含む)。なお、投与間隔短縮による有効性及び安全性は確立していない。

2) 海外で実施された臨床試験

〈中等度から重度の活動期にある患者〉

単回投与³⁾

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を単回投与した。その結果、有効率 (投与 4 週後における CDAI 値が投与前より 70 ポイント以上減少) はプラセボ群 17% (4/24 例) に対して、5 mg/kg 群では 81% (22/27 例) であり、有意差が認められた。

維持投与⁴⁾

本剤 5 mg/kg を単回投与し、2 週に改善 (CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上減少) が認められた活動期クローン病患者に、その後 2、6 週、以降は 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは実薬 5 mg/kg 又は 10mg/kg (国内未承認用量) を投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く (p=0.002)、その期間はプラセボ維持群 19 週に対して、5 mg/kg、10mg/kg 維持群ではそれぞれ 38 週 (p=0.002)、54 週以上 (p<0.001) であった。なお、本邦における 10mg/kg への増量の有効性及び安全性は確立していない。

〈外瘻を有する患者〉

3 回投与⁵⁾

既存治療で効果不十分な外瘻を有する患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を 3 回 (初回、2 週後、6 週後) 投与した。その結果、有効率 (連続した 2 回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖) はプラセボ群 26% (8/31 例) に対して、5 mg/kg 群では 68% (21/31 例) であり、有意差が認められた。

維持投与⁶⁾

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、10 週、14 週で改善 (半数以上の瘻孔が閉鎖) が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは本剤 5 mg/kg を投与した。その結果、14 週以降の効果消失までの期間 (中央値) はプラセボ維持群 14 週間に対して、5 mg/kg 維持群は 40 週間を超え、5 mg/kg 維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された (p<0.001)。

2. 関節リウマチ

1) 国内で実施された臨床試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した

(二重盲検比較試験)。その結果、14 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ群 23.4%(11/47 例)に対して、本剤投与群 61.2%(30/49 例)であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き 3mg/kg を 8 週間隔で 4 回投与し、初回投与後 54 週まで評価した(長期投与試験)。その結果、最終投与 8 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 53.3% (24/45 例) であり、有効性の維持が認められた。

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 3mg/kg、6mg/kg あるいは 10mg/kg を 8 週間隔で反復投与した(増量試験)。成績は以下のとおりであった。

①増量による効果：54 週後の ACR-N 改善(平均値±SD)は 3mg/kg 群(99 例) 51.3±32.1、6mg/kg 群(104 例) 53.8±34.4、10mg/kg 群(104 例) 58.3±31.3 であり、10mg/kg 群では 3mg/kg 群に対して有意差が認められた ($p=0.024$)。10 週後に ACR 基準 20%以上改善を満たさなかった患者の 54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 3mg/kg 投与 37.5% (9/24 例)、6mg/kg 投与 61.5% (16/26 例)、10mg/kg 投与 61.5% (16/26 例) であった。

②関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Sharp Score)で評価した結果、本剤投与後の 1 年間のスコア変化は 3mg/kg 群 0.00、6mg/kg 群 0.48、10mg/kg 群 0.00 (いずれも中央値) であった。

2) 海外で実施された臨床試験 <欧米第三相試験 (ATTRACT 試験) ²⁾>

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下(12.5mg/週以上)で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 54 週間反復投与した。成績は下記のとおりであった。

①症状の軽減：54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ投与群 (MTX 単独群) 17.0% (15/88 例) に対し、本剤投与群では 41.9% (36/86 例) であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。

②関節破壊の進展防止：投与前から 54 週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Sharp Score) で評価した結果、プラセボ群が 4.00 (中央値) 悪化したのに対して、本剤投与群は 0.50 (中央値) であり、有意に関節破壊の進行が抑制された ($p<0.001$)。

③身体機能障害の改善：投与前から 54 週までの日常生活動作 (ADL) の改善を HAQ スコア (活動制限と介護の必要性等を評価する指標) で評価した結果、プラセボ群 0.1 (中央値) に対して本剤投与群 0.3 (中央値) で有意差が認められた ($p<0.001$)。また、健康関連 QOL (SF-36) の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群 0.6 (中央値) に対して本剤投与群 1.2 (中央値) であり、有意差が認められた ($p=0.002$)。

3. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

1) 国内で実施された臨床試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した。その結果、14 週間あたりの眼発作回数 (平均値±SD) は、投与前 10.17±10.60 回から投与後 0.66±0.98 回となり、有意に減少した ($p<0.001$)。また、14 週間あたりの眼発作回数は、投与前後において 12 例中 11 例で減少し、そのうち 7 例で消失した。

4. 乾癬

1) 国内で実施された臨床試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者 (局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアが 12 以上) を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与した (検証的試験)。その結果、10 週後の PASI スコア 75%改善率は、プラセボ群 0.0% (0/19 例) に対して、本剤投与群 68.6% (24/35 例) であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。

尋常性乾癬患者 (局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上)、関節症性乾癬患者 (腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上)、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週まで投与した (長期投与試験)。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者の PASI スコア 75%改善率は 54.1% (20/37 例)、関節症性乾癬患者の ACR 基準 20%改善率は 83.3% (10/12 例)、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失または改善」の割合はそれぞれ 57.1% (4/7 例)、87.5% (7/8 例) であった。

2) 海外で実施された臨床試験 <欧米第三相試験 (IMPACT2 試験) ⁸⁾⁹⁾>

関節症性乾癬患者 (腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上) を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週まで投与した。その結果、14 週後

の ACR 基準 20%改善率はプラセボ群 11.0% (11/100 例) に対して、本剤投与群 58.0% (58/100 例) であり、有意差が認められた ($p < 0.001$)。関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Modified Sharp Score) で評価した結果、24 週後のスコア変化 (平均値 ± 標準偏差) はプラセボ群 0.82 ± 2.62 に対して、本剤投与群 -0.70 ± 2.53 であり、有意差が認められた ($p < 0.001$)。

5. 強直性脊椎炎

1) 国内で実施された臨床試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した (非盲検下)。その結果、24 週後、48 週後の ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) 基準 20%以上改善率はそれぞれ 97.0% (32/33 例)、96.9% (31/32 例) であった。

2) 海外で実施された臨床試験 (欧米第三相試験 (ASSERT 試験) ¹⁰⁾)

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した。その結果、24 週後の ASAS 基準 20%以上改善率はプラセボ群 19.2% (15/78 例) に対し、本剤投与群では 61.2% (123/201 例) であり、有意差が認められた ($p < 0.001$)。

6. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度

本剤の臨床試験及び臨床試験終了後 3 年間又は 5 年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が 169 例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表 1～3 に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等より NIH SEER データベース (National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database) から推定した値を用いた。表 1 のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数 14.49 例に対し観察例数は 21 例であった。一方、プラセボ群においては予測例数 0.20 例に対し観察例数は 1 例であった。

表 1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験 ^{a)}	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19	4055	19	13.85
悪性腫瘍計 (a+c) ^{b)}	96	1	0.20	4055	21	14.49

^{a)}既に終了したクローン病試験の試験期間中及び 3 年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

^{b)}NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表 2 に示した。本剤投与群では予測例数 52.37 例に対し観察例数は 50 例、プラセボ群では、予測例数 13.61 例に対し観察例数は 10 例であった。

表 2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 ^{a)}	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16	6343	41	50.80
悪性腫瘍計 (a+c) ^{b)}	1604	10	13.61	6331	50	52.37

^{a)}既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び 3 年間又は 5 年間の長期安全性追跡調査での発現例数

を集計

*b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 ^a	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72	17852	14	4.13
b.非黒色腫性 皮膚癌	2887	12	NA	17721	67	NA
c.上記以外の 悪性腫瘍	2877	14	18.75	17720	92	101.30
悪性腫瘍計 (a+c) ^{ab}	2877	15	19.46	17707	106	105.18

*a:既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

*b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

【薬効薬理】

1. 本剤は *in vitro* 試験において、可溶性及び膜結合型 TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
 - ①可溶性 TNF α への結合定数は $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ であった¹⁾。
 - ②TNF α 刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した²⁾。
 - ③ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害 (ADCC) により膜結合型 TNF α を発現する TNF α 産生細胞を傷害した¹⁾。
 - ④TNF 受容体に結合した TNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。
2. ヒト TNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[infliximab (genetical recombination)]

本 質：ヒト IgG1 定常領域及び TNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

分子量：約 149,000

【承認条件】

<関節リウマチ>

大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

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。

<乾癬>

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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。

<強直性脊椎炎>

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蓄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】

レミケード点滴静注用100：100mg×1バイアル

【主要文献】

- 1) Westhovens, R. et al. : Arthritis. Rheum. 2006 ; 54 (4) : 1075-1086
- 2) Asakura, H. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol. 2001 ; 16 (7) : 763-769
- 3) Targan, S. R. et al. : N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 (15) : 1029-1035
- 4) Hanauer, S. B. et al. : Lancet 2002 ; 359 : 1541-1549
- 5) Present, D. H. et al. : N. Engl. J. Med. 1999 ; 340 (18) : 1398-1405
- 6) Sands, B. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2004 ; 350 (9) : 876-885
- 7) Lipsky, P. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 (22) : 1594-1602
- 8) Antoni, C. et al. : Ann. Rheum. Dis. 2005 ; 64 (8) : 1150-1157
- 9) van der Heijde, D. et al. : Arthritis. Rheum. 2007 ; 56 (8) : 2698-2707
- 10) van der Heijde, D. et al. : Arthritis. Rheum. 2005 ; 52 (2) : 582-591
- 11) Scallon, B. J. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (3) : 251-259
- 12) Siegel, S. A. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (1) : 15-25

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18
電話 0120-753-280

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造元

Centocor Ortho Biotech Inc.

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜 2-6-18

(報道発表用)

1	販 売 名	リリカ [®] カプセル 25 mg リリカ [®] カプセル 75 mg リリカ [®] カプセル 150 mg
2	一 般 名	プレガバリン
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	リリカ [®] カプセル 25 mg：1 カプセル中， プレガバリン 25.00 mg 含有 リリカ [®] カプセル 75 mg：1 カプセル中， プレガバリン 75.00 mg 含有 リリカ [®] カプセル 150 mg：1 カプセル中， プレガバリン 150.00 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常，成人には初期用量としてプレガバリン 1日 150 mg を 1日 2回に分けて経口投与し，その後 1週間以上かけて 1日用量として 300 mg まで漸増する。なお，年齢，症状により適宜増減するが，1日最高用量は 600 mg を超えないこととし，いずれも 1日 2回に分けて経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	帯状疱疹後神経痛
7	備 考	本剤は帯状疱疹後神経痛治療剤である。 別紙：添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871199

2010年●月作成（第1版）

	25 mg	75 mg	150 mg
承認番号	●●	●●	●●
薬価収載	2010年●月		
販売開始	2010年●月		
国際誕生日	2004年7月		

帯状疱疹後神経痛治療剤

処方せん医薬品^{注)}

リリカ[®]カプセル 25 mg
 リリカ[®]カプセル 75 mg
 リリカ[®]カプセル 150 mg
 Lyrica[®] Capsules 25 mg
 Lyrica[®] Capsules 75 mg
 Lyrica[®] Capsules 150 mg
 プレガバリンカプセル

貯法：室温保存

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

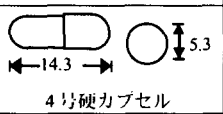

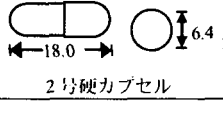
【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中

成分	リリカカプセル 25 mg	リリカカプセル 75 mg	リリカカプセル 150 mg
有効成分 (含量)	プレガバリン (25.00 mg)	プレガバリン (75.00 mg)	プレガバリン (150.00 mg)
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、三酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
リリカカプセル 25 mg	 4号硬カプセル	PGN 25	キャップ：白色 ボディ：白色
リリカカプセル 75 mg	 4号硬カプセル	PGN 75	キャップ：濃赤褐色 ボディ：白色
リリカカプセル 150 mg	 2号硬カプセル	PGN 150	キャップ：白色 ボディ：白色

【効能・効果】

帯状疱疹後神経痛

【用法・用量】

通常、成人には初期用量としてプレガバリン1日150 mgを1日2回に分けて経口投与し、その後1週間以上かけて1日用量として300 mgまで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は600 mgを超えないこととし、いずれも1日2回に分けて経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤の投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。〔重要な基本的注意〕の項参照
- 腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている患者では、クレアチンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。複数の用量が設定されている場合には、低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合に増量すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。〔薬物動態〕の項参照

クレアチンクリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透析後の補充 用量*
1日投与量	150～ 600 mg	75～ 300 mg	25～ 150 mg	25～75 mg	
初期用量	1回 75 mg 1日 2回	1回 25 mg 1日 3回 又は 1回 75 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回 もしくは 2回 又は 1回 50 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回	25 又は 50 mg
維持量	1回 150 mg 1日 2回	1回 50 mg 1日 3回 又は 1回 75 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 1回	1回 25 又は 50 mg 1日 1回	50 又は 75 mg
最高投与量	1回 300 mg 1日 2回	1回 100 mg 1日 3回 又は 1回 150 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 2回 又は 1回 150 mg 1日 1回	1回 75 mg 1日 1回	100 又は 150 mg

* 2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。

【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) 腎機能障害のある患者〔「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〕
- (2) 重度のうっ血性心不全の患者〔心血管障害を有する患者において、うっ血性心不全があらわれることがある。（「副作用」の項参照）〕
- (3) 高齢者〔「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (4) 血管浮腫の既往がある患者〔「副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒等を伴う可能性があるため、十分に注意すること。
- (2) 本剤の急激な投与中止により、不眠、悪心、頭痛及び下痢等の症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。
- (3) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 オピオイド系鎮痛剤	呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。	機序不明
オキシコドン ロラゼパム アルコール（飲酒）	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による
血管浮腫を引き起こす薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明
末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）	チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明

4. 副作用

国内用量反応試験、国内長期投与試験、外国後期第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験及び外国長期投与試験において、本剤75～600 mg/日を1日2回あるいは1日3回で投与された安全性評価対象例1,680例中1,084例（64.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい393例（23.4%）、傾眠267例（15.9%）及び浮腫179例（10.7%）であった。（承認時までの調査の集計）

(1) 重大な副作用

- 1) **心不全（0.3%未満）、肺水腫（頻度不明^注）**：心不全、肺水腫があらわれるとの報告がある（特に心血管障害を有する患者）。心不全のリスクがある患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **意識消失（0.3%未満）**：意識消失があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **横紋筋融解症（頻度不明^注）**：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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 4) **腎不全（0.1%未満）**：腎不全があらわれるとの報告があるので、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) **血管浮腫（頻度不明^注）**：血管浮腫等の過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注）自発報告及び海外での症例のため頻度不明

(2) その他の副作用

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

	1%以上	0.3%以上 1%未満	0.3%未満	頻度不明 ^注
血液及びリンパ系障害		好中球減少症	血小板減少症、白血球減少症	
代謝及び栄養障害		食欲不振、高脂血症	食欲亢進、低血糖症、高血糖	
精神障害	錯乱、不眠症	失見当識、多幸気分、幻覚、異常な夢、リビドー減退、睡眠障害、不安、うつ病、思考異常	落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情	離人症、無オルガスム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制
神経系障害	浮動性めまい、傾眠、頭痛、平衡障害、運動失調、振戦	注意力障害、嗜眠、記憶障害、健忘、構語障害、錯覚、感覚鈍麻、協調運動異常、会話障害	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキキ運動亢進、体位性めまい、知覚過敏、味覚異常、灼熱感、失神、精神的機能障害	昏迷、嗅覚錯誤、書字障害
眼障害	霧視、複視、視力低下	視覚障害、網膜出血	視野欠損、眼瞼腫脹、眼痛、眼精疲労、流涙増加、光視症、斜視	眼乾燥、眼刺激、散瞳、動揺視、深径覚の変化、視覚の明るさ、眼振、角膜炎
耳及び迷路障害	回転性めまい	耳鳴	聴覚過敏	
心臓障害		心室性期外収縮、動悸	第一度房室ブロック、頻脈、洞性不整脈、洞性徐脈	洞性頻脈
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり		
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、鼻咽頭炎	咳嗽、鼻出血	鼻乾燥、鼻閉、鼻炎、いびき、咽喉絞扼感
胃腸障害	便秘、悪心、下痢、嘔吐、腹痛	腹部膨満、鼓腸、消化不良、胃不快感	流涎過多、胃食道逆流性疾患、肺炎、舌腫脹	腹水、嚥下障害
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症	眼窩周囲浮腫	多汗症、冷汗、蕁麻疹	丘疹
筋骨格系及び結合組織障害	関節腫脹	筋力低下、筋痙縮、四肢痛、関節痛、背部痛、重感	筋肉痛、筋骨格硬直	
腎及び尿路障害		尿失禁	排尿困難	乏尿、尿閉
生殖系及び乳房障害		勃起不全	乳房痛	射精遅延、性功能不全、無月経、乳房分泌、月経困難症、乳房肥大
全身障害及び投与局所様態	浮腫、口渴、疲労、歩行障害、顔面浮腫、異常感	無力症、圧痕浮腫、疼痛、倦怠感、易刺激性、酩酊感、胸痛	発熱、悪寒、冷感	胸部絞扼感
傷害、中毒及び処置合併症	転倒・転落			
肝胆道系障害		肝機能異常		
臨床検査	体重増加	血中CPK（CK）増加、血中クレアチニン増加、血中アマミラーゼ増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、血中尿酸増加	体重減少	血中カリウム減少

注：国内未承認効能に対する外国臨床データおよび海外市販後データを含まないため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど、慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で、胎児異常（低体重、限局性浮腫の発生率上昇、骨格変異、骨化遅延等）、出生児への影響（体重低下、生存率の低下、聴覚性驚愕反応の低下、発育遅延、生殖能に対する影響等）が報告されている¹⁾。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤はラットの乳汁中に移行することが報告されている²⁾。〕

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。（国内臨床試験において使用経験はない）〔幼若ラットでは本薬の感受性が高く、最大臨床用量（600 mg/日）と同等の曝露において、中枢神経症状（自発運動亢進及び歯ざしり）及び成長への影響（一過性の体重増加抑制）が報告されている。また、最大臨床用量の2倍を超える曝露で聴覚性驚愕反応の低下が、約5倍の曝露で発情休止期の延長が報告されている³⁾。〕

8. 過量投与

(1) 症状

15gまでの過量投与例が報告されており、過量投与時にみられた主な症状は、情動障害、傾眠、錯乱状態、抑うつ、激越、落ち着きのなさである。

(2) 処置

対症療法を行う。本剤は血液透析により除去されることから、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている^{注1)}。

注) 本剤は海外で抗てんかん薬として承認されているが、本邦における本剤の効能・効果は「帯状疱疹後神経痛」である。

(2) 国内外で実施された本剤におけるてんかん、全般性不安障害、神経障害性疼痛、線維筋痛症等を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現頻度は、プラセボ群で0.07%（4099例中3例）に対し、本剤服用群では0.08%（9215例中7例）であり、統計的には有意な差は認められなかった。また、神経障害性疼痛患者を対象とした試験のサブグループ解析では、自殺念慮及び自殺企図の発現頻度はプラセボ群では0.06%（1586例中1例）であったが、本剤服用群（3320例）には認められなかった。

(3) 2年間のマウスがん原性試験において、最大臨床用量で

の平均ヒト曝露量の6倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、用量依存的に血管肉腫の発生率が増加したとの報告がある⁴⁾。

- (4) 2年間のラットがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の5倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、加齢アルビノラットに通常認められる網膜萎縮の発現率が増加したとの報告がある⁴⁾。また、ラットを用いた組織分布試験において、水晶体での¹⁴C-プレガバリン由来放射能の消失は血液およびほとんどの組織にくらべ緩徐であったが、ラット13および52週間反復投与毒性試験では水晶体に対する影響は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、13週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では9.2%に対し、本剤150 mg/日群で12.6%、300 mg/日群で11.2%、600 mg/日群で19.6%、長期投与試験では15.1%であり、13週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では2.2%に対し、本剤150 mg/日群で2.3%、300 mg/日群で5.1%、600 mg/日群で14.4%、長期投与試験では7.0%であった。
- (5) 雄ラットの受胎能および初期胚発生に関する試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の28倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、胎児異常の発生頻度が増加したとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人に、プレガバリン50、100、200、250及び300 mg（各投与量6例）を絶食時に単回経口投与した時、投与後約1時間でC_{max}に達し、T_{1/2}は約6時間であった。C_{max}及びAUC_{0-∞}は、300 mgまでの用量範囲で、用量に比例して増加した⁵⁾。

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	Ae (%)
50	2.03 (0.40)	0.67 (0.26)	10.7 (1.1)	5.98 (0.65)	4.72 (0.44)	40.6 (4.9)	83.9 (5.4)
100	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)	40.3 (6.4)	95.0 (2.7)
200	6.35 (0.73)	1.00 (0.32)	43.2 (3.0)	5.93 (0.32)	4.64 (0.32)	39.7 (2.7)	91.8 (2.6)
250	7.18 (1.43)	1.17 (0.52)	49.2 (6.1)	5.57 (0.72)	5.15 (0.61)	41.0 (3.8)	95.6 (4.4)
300	8.25 (1.36)	1.08 (0.38)	61.7 (6.3)	5.80 (0.62)	4.91 (0.52)	40.9 (4.3)	97.7 (7.3)

絶食時投与、各6例、平均値（標準偏差）

C_{max}: 最高血漿中濃度

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

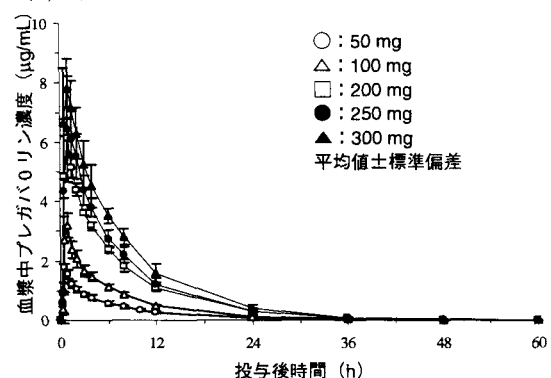
AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{1/2}: 血漿中濃度半減期

CL/F: 見かけの全身クリアランス

Vd/F: 見かけの分布容積

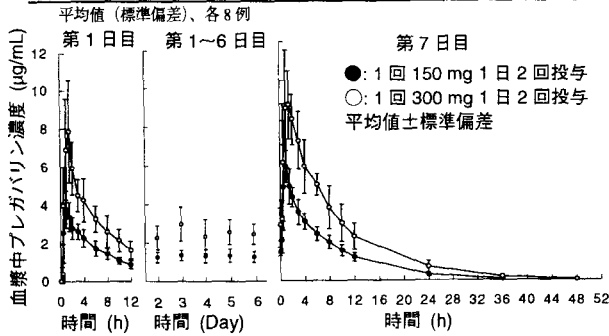
Ae (%): 単回投与後60時間までの未変化体の尿中排泄率



(2) 反復投与

日本人健康成人にプレガバリン1回150及び300 mg（各投与量8例）を1日2回7日間反復経口投与した時、投与後24~48時間後に定常状態に達し、投与7日目のT_{1/2}はそれぞれ6.02及び6.31時間であった。投与7日目のAUC₀₋₁₂は、投与第1日目の1.4倍であった⁶⁾。

	C _{max} (μg/mL)		T _{max} (h)		AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL)		T _{1/2} (h)	
	第1日	第7日	第1日	第7日	第1日	第7日	第1日	第7日
1回 150 mg (1日2回)	4.23 (0.72)	6.30 (0.74)	1.3 (1.1)	0.9 (0.4)	22.2 (1.9)	31.6 (3.6)	5.11 (0.69)	6.02 (0.47)
1回 300 mg (1日2回)	8.82 (2.34)	10.3 (2.29)	1.6 (1.0)	1.6 (0.8)	42.1 (6.9)	58.8 (10.6)	5.42 (0.87)	6.31 (0.54)



2. 食事の影響

日本人健康成人 19 例において、絶食時及び食後にプレガバリンを 150 mg 単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 4.95 及び 3.22 μg/mL、T_{max} は 0.947 及び 3.37 時間、AUC₀₋₄₈ はそれぞれ 31.2 及び 28.8 μg·h/mL であった。食後投与において C_{max} は約 35% 低下し、T_{max} は約 2.4 時間延長したが、AUC₀₋₄₈ の低下は約 8% であった〔臨床成績〕の項参照〕⁷⁾。

3. 分布

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300 mg (各投与量 6 例) を絶食時に単回経口投与した時の見かけの分布容積 (Vd/F) は約 40 L であった⁵⁾。プレガバリンは血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.76 であった⁸⁾。プレガバリンは、0.1~20 μg/mL において血漿蛋白に、ほとんど結合しなかった (*in vitro* 試験)⁹⁾。

4. 代謝

プレガバリンはほとんど代謝を受けない⁸⁾。健康成人 (外国人 6 例) に ¹⁴C-プレガバリン 100 mg (107.9 μCi) 投与後、尿中に回収された放射能の約 99% が未変化体であった。尿中に検出されたプレガバリンの主要代謝物である N-メチル誘導体は尿中に投与量の 0.9% として回収された。*In vitro* 試験において、プレガバリン 159 μg/mL (1 mM、600 mg/日投与時の定常状態の C_{max} の約 10 倍) で CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害は認められなかった¹⁰⁾。

5. 排泄

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300 mg (各投与量 6 例) を絶食時に単回経口投与した時の CL/F は 4.64~5.15 L/h であった。この時の尿中排泄率は 83.9~97.7% であった⁵⁾。

6. 相互作用 (外国人データ)

本剤は主として未変化体のまま尿中に排泄され、ヒトにおいてほとんど代謝されることなく、また血漿蛋白にも結合しないため、本剤が薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

(1) ガバペンチン¹¹⁾

本剤とガバペンチンの薬物相互作用について、健康成人 11 例を対象にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 300 mg を単回投与した試験、及び健康成人 18 例にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 400 mg を反復投与 (投与間隔: 8 時間) した試験を実施して検討した。その結果、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、本剤の併用によってガバペンチンの薬物動態は変化しなかった。また、プレガバリンの吸収速度はガバペンチン併用によってわずかに低下したが、吸収量には影響がなかった。

(2) 経口避妊薬 (酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの合剤)¹²⁾

健康成人女性 16 例を対象に経口避妊薬 (酢酸ノルエチンドロン 1 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg の合剤 1 日 1 回) とプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を同時に経口投与した時、プレガバリン併用時の

ノルエチンドロンの C_{max} はプレガバリン非併用時と比較して変化せず、プレガバリン併用時の AUC₀₋₂₄ はプレガバリン非併用時と比較して 16% 増加し、プレガバリンはノルエチンドロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。プレガバリン併用時のエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 5% 及び 14% 増加し、プレガバリンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、経口避妊薬はプレガバリンの血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさなかった。

(3) ロラゼパム¹³⁾

健康成人 12 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、ロラゼパム (1 mg) を併用投与した時、ロラゼパムの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 6% 及び 8% 増加し、プレガバリンはロラゼパムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ロラゼパム併用時のプレガバリンの C_{max} は、ロラゼパム非併用時より 2% 増加し、AUC₀₋₁₂ は 1.8% 低く、ロラゼパムはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(4) オキシコドン¹⁴⁾

健康成人 12 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、オキシコドン (10 mg) を併用投与した時、オキシコドンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 1.1% 及び 9.5% 減少し、プレガバリンはオキシコドンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、オキシコドン併用時のプレガバリンの C_{max} は、オキシコドン非併用時より 4.5% 低かったが、AUC₀₋₁₂ は同程度であり、オキシコドンはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(5) エタノール¹⁵⁾

健康成人 13 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、エタノール (0.70 g/kg) を併用投与した時、エタノールの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 8.9% 及び 9.6% 減少し、プレガバリンはエタノールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、エタノール併用時のプレガバリンの C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は、エタノール非併用時と比較してそれぞれ 21% 及び 1% 高かったが、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

(6) フェニトイン¹⁶⁾

フェニトイン単剤の維持投与により症状が安定している成人てんかん患者 10 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリンはフェニトインの血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またフェニトインもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(7) カルバマゼピン¹⁶⁾

カルバマゼピン単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリンはカルバマゼピン及びその代謝物 (10,11-エポキシド体) の血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(8) バルプロ酸¹⁶⁾

バルプロ酸ナトリウム単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリンはバルプロ酸の血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(9) ラモトリギン¹⁶⁾

ラモトリギンを単剤で維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリンはラモトリギンの血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またラモトリギンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

7. 高齢者

年齢が67~78歳の日本人健康高齢者6例にプレガバリン100 mgを単回経口投与した時、T_{max}は1.4時間、T_{1/2}は6.32時間であった。AUC_{0-∞}及びT_{1/2}は、健康非高齢者にプレガバリン100 mgを単回経口投与した時と比較してわずかに増大及び延長する傾向が確認された¹⁷⁾。

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
高齢者	3.24 (0.55)	1.4 (0.5)	26.6 (4.3)	6.32 (0.82)	3.82 (0.65)
健康	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)

絶食時投与、各6例、平均値 (標準偏差)

8. 腎機能障害患者 (外国人データ)

腎機能の異なる被験者26例を対象に、プレガバリン50 mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従ってT_{1/2}が延長し、AUC_{0-∞}が増加した。CL/F及び腎クリアランス (CL_r)はクレアチニンクリアランスに比例した¹⁸⁾。

クレアチニン クリアランス	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	CL _r (mL/min)
≥60 mL/min (n=11)	1.86 (0.39)	1.00 (0.224)	15.9 (4.4)	9.11 (2.83)	56.5 (17.6)	44.9 (23.6)
≥30 - <60 mL/min (n=7)	1.53 (0.29)	1.29 (0.393)	28.2 (5.0)	16.7 (4.1)	30.6 (7.3)	15.4 (7.7)
≥15 - <30 mL/min (n=7)	1.90 (0.62)	1.93 (1.48)	52.3 (11.7)	25.0 (6.7)	16.7 (3.9)	9.23 (3.37)
<15 mL/min (n=1)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30

投与量: 50 mg (単回)、平均値 (標準偏差)

CL_r: 腎クリアランス

9. 血液透析患者 (外国人データ)

血液透析を受けている被験者12例にプレガバリン50 mgを単回経口投与した時、4時間の血液透析により血漿中プレガバリン濃度は約50%まで減少した。その時の透析クリアランスは192 mL/minであった¹⁸⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^(9),20)

(1) 国内用量反応試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした13週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン300 mg/日群及び600 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア ^{a) b)}			
	症例数	最小二乗平均 ±標準偏差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ	97	5.12±0.19	-	-
プレガバリン 150 mg/日	86	4.81±0.20	-0.31[-0.85, 0.23]	0.262
プレガバリン 300 mg/日	89	4.26±0.20	-0.86[-1.39, -0.32]	0.002
プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	97	4.49±0.19	-0.63[-1.15, -0.10]	0.019

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア [0 (痛みなし) から10 (これ以上ない痛み) の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]

b) 投与群及びCL_r層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

c) クレアチニンクリアランス推定値 (CL_{cr})によって、30 < CL_{cr} ≤ 60 mL/minの被験者には300mg/日、> 60 mL/minの被験者には600 mg/日が投与された。

(2) 国内長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者126例を対象とした長期投与試験(52週)における痛みの強度(0~100 mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す)の平均値は下表のとおりであった。

評価時点	痛みの強度 (mm) ^{a)}	
	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	126	62.0±19.0
12週	116	35.3±22.3
24週	105	34.0±23.0
52週	94	28.3±22.9

a) 0~100 mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す。

2. 外国臨床試験成績^(21),22)

(1) 外国プラセボ対照試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、いずれの試験においてもプレガバリン300 mg/日群及び600 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

臨床試験 (評価 期間)	投与群	最終評価時の疼痛スコア ^{a) b)}			
		症例数	最小二乗 平均±標 準誤差	プラセボと の差 [95%信 頼区間]	p値
外国用量反応試験					
1 (13週間)	プラセボ	93	6.14±0.23	-	-
	プレガバリン 150 mg/日	87	5.26±0.24	-0.88 [-1.53, -0.23]	0.0077
	プレガバリン 300 mg/日	98	5.07±0.23	-1.07 [-1.70, -0.45]	0.0016
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	4.35±0.24	-1.79 [-2.43, -1.15]	0.0003
外国第Ⅱ/Ⅲ相試験					
2 (5週間)	プラセボ	87	5.59±0.21	-	-
	プレガバリン 75 mg/日	83	5.46±0.21	-0.14 [-0.71, 0.43]	0.7999
	プレガバリン 150 mg/日	82	5.52±0.22	-0.07 [-0.64, 0.50]	0.7999
3 (8週間)	プラセボ	81	6.33±0.22	-	-
	プレガバリン 150 mg/日	81	5.14±0.22	-1.20 [-1.81, -0.58]	0.0002
	プレガバリン 300 mg/日	76	4.76±0.23	-1.57 [-2.20, -0.95]	0.0002
4 (8週間)	プラセボ	84	5.29±0.24	-	-
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	3.60±0.24	-1.69 [-2.33, -1.05]	0.0001

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア [0 (痛みなし) から10 (これ以上ない痛み) の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]

b) 試験1及び4: 投与群、施設及びCL_r層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とした共分散分析
試験2及び3: 投与群及び施設を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とした共分散分析

c) クレアチニンクリアランス推定値 (CL_{cr})によって、30 < CL_{cr} ≤ 60 mL/minの被験者には300 mg/日、> 60 mL/minの被験者には600 mg/日が投与された。

(2) 外国長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした長期投与試験1(154例, 最長312週投与)及び2(275例, 最長172週投与)における痛みの強度の平均値は下表のとおりであった。

評価 時点	痛みの強度 (mm) ^{a)}			
	外国長期投与試験1		外国長期投与試験2	
	評価例数	平均値± 標準偏差	評価例数	平均値± 標準偏差
投与前	154	69.4±18.7	275	67.3±17.9
12週	114	42.8±26.1	211	40.3±25.4
24週	91	40.5±25.1	173	41.4±24.9
52週	63	38.3±24.6	122	35.7±24.2
104週	32	36.8±23.2	78	32.5±24.1

a) 0~100 mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す。

3. 食事の影響試験

日本人健康成人を対象として絶食時および食後にプレガバリンを150 mg単回経口投与した時の浮動性めまいの発現率は、食後投与5.3% (1/19例)と比べ絶食時投与30.8% (12/39例)で高かった。

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

プレガバリンは、動物実験において急性侵害刺激に対する逃避行動は妨げず、末梢神経損傷による神経障害性疼痛を抑制する²³⁾。また、化学性、炎症性、組織損傷性に惹きされる自発痛、痛覚過敏モデルにおいても鎮痛作用を示す。^{24),25)}

(1) 慢性絞扼神経損傷 (CCI) モデルにおける抗アロディニア*作用²³⁾

プレガバリンは、ラット CCI モデルによる、静的および動的アロディニアをとともに抑制した。

(2) 脊髄神経結紮 (SNL) モデルにおける抗アロディニア作用²³⁾

プレガバリンは、SNL モデルによりラットに発生させた静のおよび動のアロディニアを抑制した。

(3) ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用²⁴⁾

ラット足蹠へのホルマリン投与により発生する 2 相性の疼痛関連行動のうち、プレガバリンは中枢性感作が関与するとされる第 2 相を抑制した。

* 通常では無害な触覚刺激に対し感じる痛みを接触性アロディニアと呼び、静的 (皮膚を軽く点状に圧することで生じる) および動的 (皮膚への軽擦で生じる) アロディニアに分類される。

2. 作用機序

プレガバリンは中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなす $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することによりカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することが示唆されている^{26),27)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

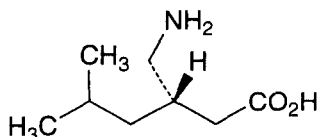
一般名：プレガバリン (Pregabalin)

化学名：(3S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

分子式： $C_8H_{17}NO_2$

分子量：159.23

構造式：



性状：プレガバリンは白色の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

【包装】

リリカカプセル 25 mg : 30 カプセル (PTP)

リリカカプセル 75 mg : 100、700 カプセル (PTP)

リリカカプセル 150 mg : 100 カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 2) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布
- 3) 社内資料：幼若動物を用いた毒性試験
- 4) 社内資料：がん原性試験
- 5) 社内資料：健康成人における薬物動態 (単回投与)
- 6) 社内資料：健康成人における薬物動態 (反復投与)
- 7) 社内資料：食事の影響
- 8) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態および代謝
- 9) 社内資料：血漿蛋白結合
- 10) 社内資料：ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用
- 11) 社内資料：ガバペンチンとの薬物相互作用
- 12) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 13) 社内資料：ロラゼパムとの薬物相互作用
- 14) 社内資料：オキシコドンとの薬物相互作用
- 15) 社内資料：エタノールとの薬物相互作用
- 16) Brodie, M.J. et al. : *Epilepsia* 46(9) :1407, 2005
- 17) 社内資料：高齢者における薬物動態
- 18) 社内資料：腎機能障害患者及び血液透析患者における薬物動態
- 19) 社内資料：国内第Ⅲ相用量反応試験
- 20) 社内資料：国内長期投与試験
- 21) 社内資料：外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験
- 22) 社内資料：外国長期投与試験
- 23) Field, M.J. et al. : *Pain* 83(2) : 303, 1999

24) Field, M.J. et al. : *Br J Pharmacol* 121(8) : 1513, 1997

25) Field, M.J. et al. : *J Pharmacol Exp Ther* 282(3) : 1242, 1997

26) Fink, K. et al. : *Neuropharmacology* 42(2) : 229, 2002

27) Maneuf, Y.P. et al. : *Pain* 93(2) : 191, 2001

【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

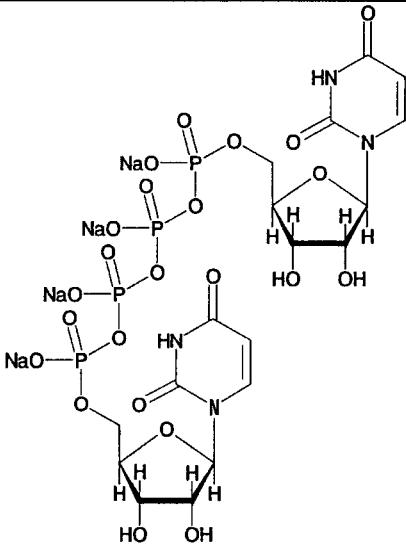
【製造販売】

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)

製造販売

1	販売名	ジクアス点眼液 3%
2	一般名	ジクアホソルナトリウム
	本質・構造式	 <p>分子式：C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄ 分子量：878.23</p>
3	申請者名	参天製薬株式会社
4	成分・分量	1 mL 中にジクアホソルナトリウム 30 mg を含有する。
5	用法・用量	通常、1回1滴、1日6回点眼する。
6	効能・効果	ドライアイ
7	備考	<ul style="list-style-type: none">添付文書(案)を、別紙として添付本剤は、P2Y₂ 受容体作動点眼剤で、水分及びムチン分泌促進作用を有しており、効能・効果はドライアイである。

20〇〇年〇月作成(新様式第1版)

P2Y₂受容体作動点眼剤

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)

ジクアス点眼液 3%**DIQUAS ophthalmic solution 3%**

ジクアホソルナトリウム点眼液

貯 法: 気密容器、室温保存

使用期限: 外箱及びラベルに記載(〇年)

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	20〇〇年〇月

Santen**〔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	ジクアス点眼液 3%
有効成分	ジクアホソルナトリウム
含量(1mL中)	30mg
添加物	塩化カリウム、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、リン酸水素ナトリウム水和物、pH調整剤
pH	7.2~7.8
浸透圧比	1.0~1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔効能・効果〕

ドライアイ

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。

〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日6回点眼する。

〔使用上の注意〕**1. 副作用**

総症例 655 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められたのは155例(23.7%)であった。主な副作用は、眼刺激感 44 件(6.7%)、眼脂 31 件(4.7%)、結膜充血 24 件(3.7%)、眼痛 18 件(2.7%)、眼そう痒感 16 件(2.4%)、異物感 14 件(2.1%)、眼不快感 7 件(1.1%)等であった。(承認時)
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。

頻度 種類	5%以上	0.1~5%未満
過敏症	—	眼瞼炎
眼	刺激感	眼脂、結膜充血、眼痛、そう痒感、異物感、不快感、結膜下出血、眼の異常感(乾燥感、違和感、ねばつき感)、霧視、羞明、流涙
その他	—	頭痛、好酸球増加、ALT(GPT)上昇

2. 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)。

3. 適用上の注意

1) 投与経路: 点眼用にのみ使用すること。

2) 投与时:

- 1) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。
- 2) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。
- 3) 含水性ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けるよう指導すること。[本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。]

〔薬物動態〕**1. 血漿中濃度^{1,2)}**

健康成人男性に0.3%、1%、3%、5% ジクアホソルナトリウム点眼液を両眼に1回1滴、1日1回1日間、1日6回1日間もしくは1日6回7日間点眼したときの血漿中未変化体及び代謝物濃度を測定した。その結果、血漿中未変化体濃度は、すべての被験者における全測定時点で定量下限界(2ng/mL)未満であった。代謝物(UTP、UDP、UMP、ウリジン)についても、内因性成分に由来する生理的濃度に影響を与えなかった。(本剤が承認されている濃度は3%である。)

2. 動物における眼組織移行³⁾

(参考:ウサギ)

ウサギに3% ¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液を単回点眼したとき、結膜、角膜などの外眼部組織に高い放射能が認められた。結膜及び角膜では、点眼後5分に最高放射能濃度を示し、点眼後24時間には最高放射能濃度の4~30%となった。

3. 代謝^{4,5,6)}(参考:ヒト(*in vitro*))

ヒト血漿及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝反応において、ジクアホソルナトリウムは速やかに代謝を受け、UMP、ウリジン及びウラシルの生成が認められた。

(参考:ウサギ)

ウサギに3% ¹⁴C-ジクアホソルナトリウム点眼液を点眼後30分の眼組織にはジクアホソルナトリウムはほとんど認められず、UTP、UDP、UMP、ウリジン及びウラシル等が検出された。

【臨床成績】

1. 後期第Ⅱ相試験(プラセボ点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)⁷⁾

ドライアイ患者を対象に実施した後期第Ⅱ相試験において、本剤(シェーグレン症候群患者 16 例を含む 93 例)はプラセボ点眼液(対照薬、シェーグレン症候群患者 23 例を含む 93 例)に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア*、並びに角膜および結膜におけるローズベンガル染色スコア*を有意に低下させた。

フルオレセイン染色スコア*の比較

	本剤(n=93)	プラセボ(n=93)
変化量 (4 週後または中止時)	-1.55±0.13	-0.95±0.14
群間差[95%信頼区間] (本剤-プラセボ)	-0.60 [-0.98~-0.22]	

(平均±標準偏差)

ローズベンガル染色スコア*の比較

	本剤(n=93)	プラセボ(n=93)
変化量 (4 週後または中止時)	-1.71±0.23	-0.86±0.21
群間差[95%信頼区間] (本剤-プラセボ)	-0.85[-1.46~-0.24]	

(平均±標準偏差)

2. 第Ⅲ相試験(0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)⁸⁾

ドライアイ患者を対象に、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照薬として実施した第Ⅲ相試験において、本剤(シェーグレン症候群患者 36 例を含む 144 例)は対照薬(シェーグレン症候群患者 32 例を含む 142 例)に比較して、同等の角膜フルオレセイン染色スコア*の低下が認められた。さらに、本剤は対照薬に比較して、角膜および結膜ローズベンガル染色スコア*を有意に低下させた。

フルオレセイン染色スコア*の比較

	本剤(n=144)	0.1%HA(n=142)
変化量 (4 週後または中止時)	-2.12±0.14	-2.08±0.13
群間差[95%信頼区間] (本剤-0.1%HA)	-0.03[-0.405~0.338]	

0.1%HA : 0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
(平均±標準偏差)

ローズベンガル染色スコア*の比較

	本剤(n=144)	0.1%HA(n=141)
変化量 (4 週後または中止時)	-3.06±0.19	-2.38±0.18
群間差[95%信頼区間] (本剤-0.1%HA)	-0.67[-1.18~-0.16]	

0.1%HA : 0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
(平均±標準偏差)

3. 長期点眼試験(第Ⅲ相試験)⁹⁾

ドライアイ患者(シェーグレン症候群患者 9 例、スティーブンス・ジョンソン症候群患者 2 例を含む 244 例)を対象に実施し

た長期点眼試験において、本剤投与群の角膜におけるフルオレセイン染色スコア*、並びに角膜および結膜におけるローズベンガル染色スコア*は 52 週を通して投与開始前に比較し低下を示し、その効果は維持された。

*臨床試験でのスコアリング方法

フルオレセイン染色では角膜を上中下に 3 分割し、それぞれ 0 点から 3 点で障害の程度をスコア化し、合計 9 点満点として評価した。ローズベンガル染色では 3 分割した角膜の評価に加えて鼻側結膜及び耳側結膜をそれぞれ 0 点から 3 点で障害の程度をスコア化し、合計 15 点満点として評価した。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{10,11,12,13,14)}

ジクアホソルナトリウムは、結膜上皮及び杯細胞膜上の P2Y₂ 受容体に作用し、細胞内のカルシウム濃度を上昇させることにより、水分及びムチンの分泌を促進した。

2. ムチンを含む涙液分泌促進作用^{15,16,17,18,19)}

1) 正常動物(ウサギ及びラット)において、ジクアホソルナトリウムの単回点眼により涙液の分泌及び結膜細胞からのムチン分泌を促進した。

2) ラットドライアイモデルにおいて、ジクアホソルナトリウムの単回点眼により涙液の分泌を促進した。また、反復点眼により結膜組織内のムチン量は増加した。

3. 角膜上皮障害改善^{20,21)}

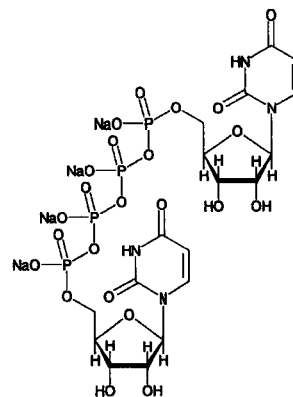
ラットドライアイモデルにおける角膜上皮障害は、ジクアホソルナトリウムの 1 日 6 回、4 週間反復点眼で濃度依存的に改善され、1%以上で最大効果を示した。また、1%の 2 週間反復点眼において、1 日 6 回以上で最大改善効果を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ジクアホソルナトリウム(Diquafosol Sodium)

化学名 : Tetrasodium P¹, P⁴-bis(5'-uridyl) tetrphosphate

構造式 :



分子式 : C₁₈H₂₂N₄Na₄O₂₃P₄

分子量 : 878.23

性状 : 本品は白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、ホルムアミドに溶けやすく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノールにほとんど溶けない。

〔包装〕

プラスチック点眼容器:5mL×10本

〔主要文献及び文献請求先〕

〈主要文献〉


- 1) DE-089点眼液の第I相単回・1日頻回点眼試験, 参天製薬㈱社内資料
- 2) DE-089点眼液の第I相連続点眼試験, 参天製薬㈱社内資料
- 3) 白色ウサギにおける3% ¹⁴C-INS365点眼液単回点眼時の眼内動態, 参天製薬㈱社内資料
- 4) ラット、ウサギ、イヌおよびヒト血漿における¹⁴C-DE-089の*in vitro*代謝物プロファイリング, 参天製薬㈱社内資料
- 5) ヒト肝ミクロソームにおける¹⁴C-DE-089の*in vitro*代謝物プロファイリング, 参天製薬㈱社内資料
- 6) ¹⁴C-DE-089の白色ウサギにおける点眼投与後の眼組織中代謝物プロファイリング, 参天製薬㈱社内資料
- 7) DE-089点眼液のドライアイを対象とした用量反応試験-後期第II相、検証的試験-, 参天製薬㈱社内資料
- 8) DE-089点眼液のドライアイを対象とした二重盲検比較試験(0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照とした多施設共同試験)-第III相、検証的試験-, 参天製薬㈱社内資料
- 9) DE-089点眼液のドライアイを対象としたオープンラベルによる長期点眼試験-第III相-, 参天製薬㈱社内資料
- 10) Cowlen MS et al. : Exp. Eye Res., 77, 77 (2003)
- 11) Pendergast W et al. : Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 157 (2001)
- 12) DE-089の初代培養ウサギ結膜上皮細胞内カルシウム濃度に及ぼす影響, 参天製薬㈱社内資料
- 13) INS365点眼による正常ウサギ結膜杯細胞からのムチン分泌-用量依存性-, 参天製薬㈱社内資料
- 14) ウサギ結膜組織からのムチン様糖タンパク質分泌に対するDE-089の効果-濃度依存性の検討-, 参天製薬㈱社内資料
- 15) 正常ウサギに対するINS365の涙液分泌促進作用-用量依存性-, 参天製薬㈱社内資料
- 16) 正常ラットにおけるINS365点眼による涙液分泌促進効果-用量依存性-, 参天製薬㈱社内資料
- 17) Fujihara T et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther., 18, 363 (2002)
- 18) 眼窩外涙腺摘出ラットに対するINS365点眼による涙液分泌促進効果, 参天製薬㈱社内資料
- 19) ラット眼窩外涙腺摘出ドライアイモデルにおける結膜杯細胞中ムチン様糖タンパク質に対するDE-089点眼液反復点眼の効果, 参天製薬㈱社内資料
- 20) 眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルに対するINS365点眼の効果-用量設定試験, 参天製薬㈱社内資料
- 21) 眼窩外涙腺摘出ラットドライアイモデルに対するINS365点眼の効果-用法設定試験-, 参天製薬㈱社内資料

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19
電話 06-6321-7056

製造販売元

 **参天製薬株式会社**

大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

(報道発表用)

1	販 売 名	フェントステープ 1mg、同テープ 2mg、同テープ 4mg、同テープ 6mg、同テープ 8mg
2	一 般 名	フェンタニルクエン酸塩
3	申 請 者 名	久光製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 枚中フェンタニルクエン酸塩 1mg、2mg、4mg、6mg 又は 8mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。
6	効 能 ・ 効 果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
7	備 考	本剤は、選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛剤であるフェンタニルクエン酸塩を含有する経皮吸収型持続性癌疼痛治療剤である。

2010年〇月作成

◆貯法：室温保存

◆使用期限：2.5年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

劇薬
麻薬
処方せん医薬品[※]

経皮吸収型 持続性癌疼痛治療剤

フェントステープ 1mg
フェントステープ 2mg
フェントステープ 4mg
フェントステープ 6mg
フェントステープ 8mg

FENTOS TAPE
フェンタニルケエン酸塩
経皮吸収型製剤

注）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	878219
承認番号	1mg
	2mg
	4mg
	6mg
	8mg
薬価収載	
販売開始	

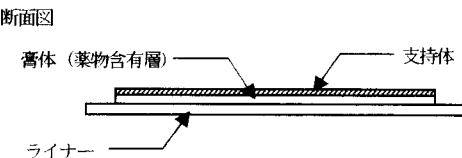
【警告】

本剤の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。【重要な基本的注意】の項参照

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

販売名	フェントステープ1mg	フェントステープ2mg	フェントステープ4mg	フェントステープ6mg	フェントステープ8mg
成分・含量	1枚(5cm ²) 中フェンタニルケエン酸塩 1mgを含有	1枚(10cm ²) 中フェンタニルケエン酸塩 2mgを含有	1枚(20cm ²) 中フェンタニルケエン酸塩 4mgを含有	1枚(30cm ²) 中フェンタニルケエン酸塩 6mgを含有	1枚(40cm ²) 中フェンタニルケエン酸塩 8mgを含有
添加物	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、ステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。				
外観・性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。				
外形					
大きさ	2.24cm ×2.24cm	3.17cm ×3.17cm	4.48cm ×4.48cm	5.48cm ×5.48cm	6.33cm ×6.33cm
識別コード	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

（効能・効果に関連する使用上の注意）

本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛の管理にのみ使用すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

1. 初回貼付用量

初回貼付用量として6mgを超える使用経験は少ない。初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量60mg/日（坐剤の場合30mg/日、注射の場合20mg/日）、経口オキシコドン量40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤4.2mg（25μg/hr；フェンタニル0.6mg/日）に対して本剤2mgへ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表

（オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量）

フェントステープ1日貼付用量		1mg	2mg	4mg	6mg
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ				
	経口剤 (mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209
	注射剤 (mg/日)	≤10	20~40	50~70	80~100
	注射剤 常時投与 (mg/日)	≤9	10~29	30~49	50~69
	オキシコドン経口剤 (mg/日)	≤19	20~59	60~99	100~139
フェンタニル経皮吸収型製剤 (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6	

2. 初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の使用方法例を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。（「薬物動態」の項参照）

【使用方法例】

使用していたオピオイド鎮痛剤の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例
1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2~3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4~6回	本剤の貼付開始と同時に及び4~6時間後に1回量を投与する。
持続点滴投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。

患者により上記表の「使用方法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

3. 用量調節と維持

1) 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

2) 増量

本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]

鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、本剤を1mg又は2mgずつ増量する。ただし、1mgから増量する場合は2mgに増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mgを超える場合は、他の方法を考慮すること。

3) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4. 使用の中止

- 1) 本剤の使用を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2) 本剤の使用を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上（16.75~45.07時間）かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- 1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 2) 喘息患者 [気管支収縮を起こすおそれがある。]
- 3) 徐脈性不整脈のある患者 [徐脈を助長させるおそれがある。]
- 4) 肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し、副作用

があらわれやすくなるおそれがある。]

- 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- 6) 40℃以上の発熱が認められる患者 [本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。]
- 7) 薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい。]
- 8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。
- 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、寒寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 8) 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。
- 9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。
- 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるため、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウオーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。
- 11) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に使用すること。[「相互作用」の項参照]
- 12) 眠気、めまいが起ることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等） 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン	フェンタニルの AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

413 例中 236 例（57.1%）に副作用がみられた。主な副作用は傾眠（12.6%）、悪心（11.6%）、嘔吐（10.4%）、便秘（9.9%）等であった（承認時）。

1) 重大な副作用

(1) 呼吸抑制（0.5%）

呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効である。

(2) 意識障害（0.2%）

意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) 依存性（頻度不明^{注)}）

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。

(4) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注)}）

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(5) 痙攣（頻度不明^{注)}）

間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注) 類薬の添付文書において使用上の注意に記載されている副作用。

2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、不眠、譫妄	幻覚、気分変動	健忘
循環器				血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈
皮膚	貼付部位のそう痒感	そう痒、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑
呼吸器		咽頭痛、呼吸困難		
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢	食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、腹痛、胃炎、味覚異常	
肝臓		ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇		
腎臓		尿蛋白	BUN 上昇	排尿困難
血液		好中球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少	血小板数増加、好酸球増加	
その他		倦怠感、発熱、発汗、血中カリウム減少	しゃっくり	口渇

5. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]¹⁾

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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使用すること。[動物実験（ラット）で胎児死亡が報告されている。]²⁾
- 授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]³⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験が乏しい）。

8. 過量投与

1) 症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさませしておく。
- 麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、

適切な呼吸管理を行う。

- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

1) 交付時

- (1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- (2) 包装袋を開封せず交付すること。
- (3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- (4) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- (5) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

2) 貼付部位

- (1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。
- (3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。
- (4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (5) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

4) 貼付期間中

- (1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はばんそう膏等で縁を押さえること。完全に剥離した場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があるため注意すること。
- (2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却するよう指導すること。

5) 保管方法

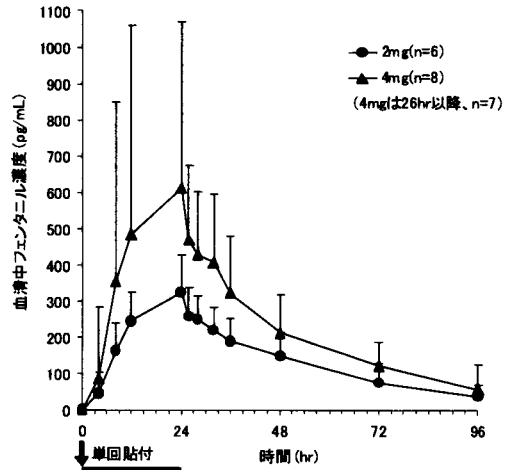
本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

1) 癌性疼痛患者における単回貼付時の薬物動態⁴⁾

本剤(2及び4mg)を24時間単回貼付したときのAUC₀₋₂₄、AUC_{0-∞}及びC_{max}の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。t_{max}及び製剤剥離後のt_{1/2}は貼付用量間で著明な差はなかった。



血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

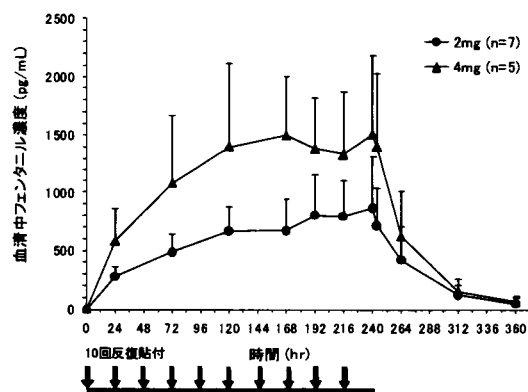
貼付用量	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	本剤剥離後のt _{1/2} (hr)
2mg (n=6)	20.1 ± 6.1	349 ± 96	15614 ± 5959	4763 ± 1100	27.09 ± 14.14
4mg (n=7)	20.6 ± 5.9	724 ± 553	31126 ± 15917	9316 ± 9856*	37.76 ± 46.60

*: n=8

平均値±標準偏差

2) 癌性疼痛患者における反復貼付時の薬物動態⁵⁾

本剤(2及び4mg)を10回反復貼付(1回24時間)したとき、AUC₂₁₆₋₂₄₀の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。製剤剥離後のt_{1/2}は貼付用量間で著明な差はなかった。



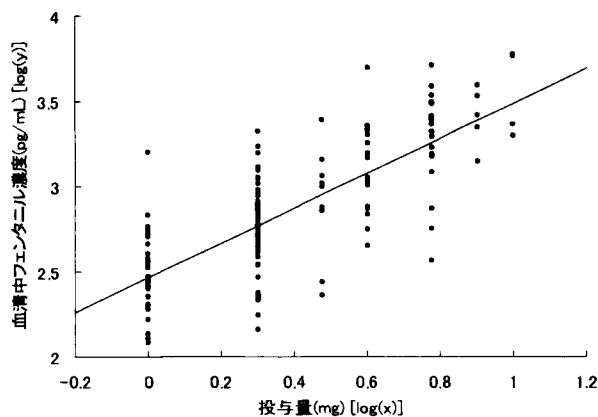
血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

貼付用量	AUC ₂₁₆₋₂₄₀ (pg·hr/mL)	本剤剥離後のt _{1/2} (hr)
2mg (n=7)	19961 ± 9222	31.31 ± 9.78
4mg (n=5)	34102 ± 14409	25.73 ± 7.00

平均値±標準偏差

3) 用量と血清中濃度との関係⁶⁾

本剤を3日間以上同一用量(1~10mg)で貼付した癌性疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された(パワーモデル: $\log(y) = 2.46 + 1.03 \cdot \log(x)$)。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

2. 分布

1) 組織への分布(参考:ラット)⁷⁾

[¹⁴C]フェンタニルエン酸塩を含むテープ剤をラット背部皮膚に単回経皮投与したとき、放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、小腸、大腸、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃、腎臓、顎下腺で高濃度であった。

2) 胎児移行性(参考:ラット)⁸⁾

妊娠ラットに[³H]フェンタニルを単回皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は、母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2.0倍高く推移したことが報告されている。

3) 乳汁移行性(外国人)⁹⁾

分娩時にフェンタニルエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている。

4) 血漿蛋白結合率⁷⁾

ヒト血漿蛋白結合率は89.1% (*in vitro*, 超遠心法, 5ng/mL)であった。

3. 代謝(参考:ラット⁷⁾, *in vitro*¹⁰⁾)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物はピペリジン環の酸化的N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロゾームを用いた検討により、ノルフェンタニルの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

4. 排泄⁵⁾

癌性疼痛患者に本剤(2及び4mg)を10回反復貼付(1回24時間)したとき、貼付開始後216~240時間(10回目貼付時)の尿中にはフェンタニルが24.88及び60.61 μ g、ノルフェンタニルは292.36及び550.78 μ g排泄された(排泄量(平均値)はいずれもフェンタニルエン酸塩の換算量として算出)。

【臨床成績】

本剤の臨床成績

(1) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験¹⁰⁾

一定量のモルヒネ製剤(経口モルヒネ換算量として89mg/日以下)又はオキシコドン経口剤(59mg/日以下)が投与され、24時間のVAS値が35mm未満に疼痛がコントロールされている日本人癌性疼痛患者65例を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤へ切り替えて7日間同一用量を貼付したときの最終評価時(7回目剥離時又は中止時)の本剤貼付開始前からのVAS値の変化量とその95%信頼区間は0.6mm [-3.4, 4.6]であり、95%信頼区間の上限及び下限の絶対値は予め設定された同等性の基準値(15mm以下)の範囲内であった。

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時のVAS値変化量

前治療オピオイド鎮痛剤	全体	モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
		1mg	2mg	1mg	2mg
本剤貼付用量	1又は2mg	1mg	2mg	1mg	2mg
評価例数	65	13	16	17	19
本剤貼付開始前VAS値(mm)	13.1 ±9.9	16.5 ±11.6	11.9 ±10.7	11.5 ±8.8	13.3 ±9.0
最終評価時のVAS値(mm)	13.8 ±16.4	19.2 ±17.5	18.6 ±25.3	7.5 ±7.7	11.6 ±9.3
最終評価時のVAS値変化量(mm)	0.6 ±16.1	2.7 ±14.9	6.7 ±27.4	-4.1 ±6.6	-1.7 ±7.3

平均値±標準偏差

(2) フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験¹¹⁾

6日間以上一定量のフェンタニル経皮吸収型製剤が投与されている日本人癌性疼痛患者75例を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験において、最終評価時(9回目剥離時又は中止時)の有効率及び本剤貼付開始前(フェンタニル経皮吸収型製剤投与期)からの最終評価時のVAS値変化量は下表のとおりであった。

フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた時の有効率

	全体	a群	b群
評価例数	56	43	13
最終評価時の有効率(有効例数)	83.9% (47)	86.0% (37)	76.9% (10)
本剤貼付開始前(3日間)の平均VAS値(mm)	21.7±19.5	13.8±11.5	49.3±16.6
最終評価時のVAS値(mm)	21.0±20.5	15.0±16.3	40.8±21.3
最終評価時のVAS値変化量(mm)	-0.7±15.1	1.7±13.5	-8.5±17.9

平均値±標準偏差

a群: 前観察期のVAS値が35mm未満(疼痛管理良好)

b群: 前観察期のVAS値が35mm以上(疼痛管理不良)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{12,13)}

- 本剤の主薬であるフェンタニルエン酸塩は、ピペリジン系の合成オピオイドであり、フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネに比べて約100倍強力である。
- 体性感覚野の誘発電位を指標としたウサギ歯髄刺激試験において、本剤(2mg)は1日1回、3日間の貼付で2~72時間まで持続的な鎮痛効果を示した。

2. 作用機序^{14,15)}

フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示すことから、 μ オピオイド受容体を介して強力な鎮

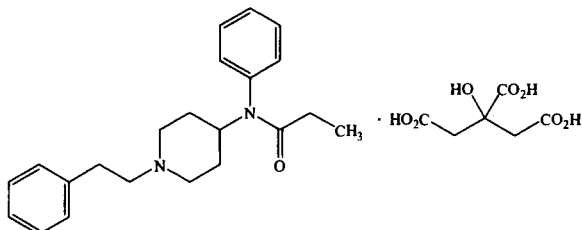
痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フェンタニルクエン酸塩 (JAN)、fentanyl citrate (JAN, INN)

化学名: *N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocitrate

構造式



分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量: 528.59

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【包装】

フェントステープ 1mg : 7枚 (1枚×7)

フェントステープ 2mg : 7枚 (1枚×7)

フェントステープ 4mg : 7枚 (1枚×7)

フェントステープ 6mg : 7枚 (1枚×7)

フェントステープ 8mg : 7枚 (1枚×7)

【主要文献】

- 1) Bentley, J. B., et al.: *Anesth. Analg.*, 61, 968-971, 1982
- 2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (社内資料)
- 3) Leuschen, M. P.: *Clin. Pharmacy*, 9, 336-337, 1990
- 4) 単回貼付試験 (社内資料)
- 5) 反復貼付試験 (社内資料)
- 6) モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験 (社内資料)
- 7) ラットにおける薬物動態試験 (社内資料)
- 8) 大塚宏之, 他: *薬理と治療*, 29, 865-876, 2001
- 9) Feerman, D. E.: *Drug Metab. Dispos.*, 24, 932-939, 1996
- 10) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験 (社内資料)
- 11) フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験 (社内資料)
- 12) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 (廣川書店), 669-728, 2007
- 13) ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用 (社内資料)
- 14) Maguire, P., et al.: *Eur. J. Pharmacol.*, 213, 219-225, 1992
- 15) Raynor, K., et al.: *Mol. Pharmacol.*, 45, 330-334, 1994

【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料も下記にご請求ください。

久光製薬株式会社 学術部

〒100-6221 東京都千代田区丸の内 1-11-1

TEL. (03) 5293-1707 FAX. (03) 5293-1723

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町 408

発売元

協和発酵キリン株式会社

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

(報道発表用)

1	販 売 名	コソプト配合点眼液
2	一 般 名	ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩
3	申 請 者 名	萬有製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 mL 中にドルゾラミド塩酸塩 11.13 mg (ドルゾラミドとして 10 mg) 及びチモロールマレイン酸塩 6.83 mg (チモロールとして 5 mg) を含有する点眼剤
5	用 法 ・ 用 量	1回1滴、1日2回点眼する。
6	効 能 ・ 効 果	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症
7	備 考	本剤は、炭酸脱水酵素阻害剤であるドルゾラミド塩酸塩及び非選択的 β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩を有効成分として含む、緑内障及び高眼圧症治療用配合点眼液である。 添付文書（案）を別紙として添付。

炭酸脱水酵素阻害剤／β-遮断剤配合剤

緑内障・高眼圧症治療剤

コソプト®配合点眼液

COSOPT® Ophthalmic Solution

ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩点眼液

日本標準商品分類番号
871319

処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯法：気密容器、遮光、室温保存
 使用期間：3年
 使用期限：外箱に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕
- コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な腎障害のある患者〔ドルゾラミド塩酸塩及びその代謝物は主に腎より排泄されるため、体内に蓄積が起こるおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	コソプト®配合点眼液
剤形	点眼剤
有効成分の名称	ドルゾラミド塩酸塩／ 日本薬局方 チモロールマレイン酸塩
容量	5mL
含量：1mL中にドルゾラミド／チモロールとして	10mg／5mg
添加物	ベンザルコニウム塩化物液、ヒドロキシエチルセルロース、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム
pH	5.5～5.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色澄明、わずかに粘稠性のある無菌水性点眼剤

【効能・効果】

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
 単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

1回1滴、1日2回点眼する。

【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）

- 肺高血圧による右心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- うっ血性心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するお

それがある。〕

- コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕
- 肝機能障害のある患者〔使用経験がない。〕
- 眼内手術の既往等のある患者〔角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤は1mL中にドルゾラミドとして10mgとチモロールとして5mgを含む配合点眼液であり、ドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩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。
- 全身的に吸収され、β-遮断剤又はスルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、注意すること。特に、重篤な副作用もしくは過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。

3. 相互作用

本剤の配合成分であるドルゾラミドは、主としてCYP2C9、2C19及び3A4によって代謝される。¹⁾ 一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される。²⁾

【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
アドレナリン ジビペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン拮抗剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-受容体遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β-遮断剤（全身投与）： アテロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール消石酸塩等	眼圧下降あるいはβ-遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。

添付文書（案）

ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤： キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害剤等	β-受容体遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤は本剤の成分であるチモロールの薬物代謝酵素チトクロム P450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）： アセトゾラミド	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性がある。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。
アスピリン（大量）	本剤を大量のアスピリンと併用すると、双方又は一方の薬剤の副作用が増強される可能性がある。	経口炭酸脱水酵素阻害剤では次のようなことが報告されている。アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液の pH を低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

4. 副作用

臨床試験（治験）

国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、副作用が報告されたのは189例中27例（14.3%）であった。主な副作用は眼刺激症状15例（7.9%）、角膜炎、頭痛各3例（1.6%）、結膜充血、点眼直後にみられる眼のかすみ各2例（1.1%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）
- 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）
- 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）
- 5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（いずれも頻度不明）

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	頻度不明 ^(注)	5%以上	1～5%未満
過敏症	アレルギー性結膜炎		

眼	角膜知觉低下、複視、霧視・視力低下等の視力障害、角膜びらん・角膜上皮障害等の角膜障害、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼乾燥感、眼痛、眼瞼下垂、眼脂、羞明、結膜浮腫、眼瞼発赤、眼瞼浮腫、白色の結膜下沈着物	眼刺激症状（しみる・灼熱感・異物感・流涙・疼痛・そう痒感等）	角膜炎、結膜充血、点眼直後にみられる眼のかすみ
眼（無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合）	眼底黄斑部に浮腫、混濁（定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと）		
循環器	失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、動悸、徐脈等の不整脈、低血圧		
精神神経系	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、浮動性めまい、不眠		頭痛
消化器	下痢、消化不良、悪心、口渇		
その他	脱力感、耳鳴、不快、胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳、苦味、四肢のしびれ		

注) 本剤の個々の成分であるチモロールマレイン酸塩又はドルゾラミド塩酸塩で報告された副作用を含む。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

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。なお、本剤の成分であるドルゾラミド塩酸塩の動物実験（ウサギ、経口）において、母動物に代謝性アシドーシスを生じる用量を投与したとき、胎児の中軸骨格奇形が報告されている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

(参考)

本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩において、器官形成期のラットに500mg/kg/day を経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに1,000mg/kg/day、ウサギに200mg/kg/day を経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- (1) 点眼に際しては、原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼すること。
- (2) 本剤投与により高度の流涙を伴う眼刺激症状が発現した場合には、薬剤が洗い流され、所期の効果が得られないことがある。
- (3) 他の点眼剤と併用する場合には少なくとも5分間の間隔をあけて投与すること。
- (4) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が眼やまわ

りの組織に触れないように注意すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度・排泄

(1) ドルゾラミド塩酸塩

日本人健康成人に2.5%ドルゾラミド塩酸塩点眼液を1回1滴、1H3回、7日間点眼時の全血中濃度は試験第8日目に最高血中ドルゾラミド濃度1,028ng/mLに達し、それ以降の消失は非常に緩やかで消失半減期は約5カ月であった。ドルゾラミドは血漿中には認められず、全投与量の18%が全血中に存在したことから、赤血球中炭酸脱水酵素と結合していることが示されたが、赤血球機能には影響を及ぼさなかった。また、試験第8日目までのドルゾラミドの尿中排泄量は全投与量の0.6%であった。³⁾

(注) 本剤の承認された用法・用量はドルゾラミド/チモロール (1mL中に10mg/5mg) として1回1滴、1H2回点眼である。

(2) チモロールマレイン酸塩

外国人健康成人に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後の涙嚢部圧迫処置の有無 (n=20) 及び閉陰処置の有無 (n=16) による1時間後のチモロールの平均血漿中濃度を比較検討した。平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では、各々0.41ng/mL、1.28ng/mLで、閉陰処置群、無処置群では、各々0.46ng/mL、1.34ng/mLを示し、これらの処置による血漿中移行抑制が有意に認められた。⁴⁾

2. 吸収・分布 (参考)

有色ウサギに2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1回点眼したとき、いずれの配合成分も前眼部及び後眼部の各眼組織 (角膜、虹彩、毛様体、房水、水晶体、硝子体、網膜、脈絡膜及び強膜) に広範囲に分布した。また、両成分ともに前眼部の角膜、虹彩及び毛様体に高濃度で分布した。⁵⁾

【臨床成績】

国内で実施された、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 [対照薬: 0.5%チモロールマレイン酸塩1H2回 (以下、チモロール群)、1%ドルゾラミド塩酸塩点眼液1H3回/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液1H2回併用 (以下、併用療法群)] において、観察期に0.5%チモロールマレイン酸塩を1H2回4週間点眼した後、治療期に本剤1H2回及び各対照薬をそれぞれ8週間点眼したとき、点眼8週時の眼圧変化量の最小二乗平均は、本剤群、チモロール群及び併用療法群において、それぞれ-2.50mmHg、-1.82mmHg及び-2.78mmHgであり、本剤のチモロールに対する優越性及び併用療法に対する非劣性が示された (ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析) (表1)。⁶⁾

表1 最終評価時 (点眼後8週間又は中止時) における点眼2時間後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) の比較 (FAS: 463例)

測定時期	眼圧値 (mmHg)		
	本剤群 (n=185)	チモロール群 (n=90)	併用療法群 (n=188)
ベースライン (治療期開始時) の眼圧値	20.58±2.07	20.27±1.85	20.41±2.32
最終評価時の眼圧値	18.04±2.79	18.51±2.91	17.64±2.90
眼圧変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間]	-2.50 [-2.86, -2.15]	-1.82 [-2.33, -1.31]	-2.78 [-3.13, -2.43]
本剤群との差 [95%信頼区間]	-	-0.68 [-1.30, -0.06]	0.28 [-0.22, 0.78]

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用

カニクイザルにおけるアルゴンレーザー処置高眼圧及び白色ウサギにおけるα-キモトリプシン誘発高眼圧に対し、2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液の点眼により有意な眼圧下降作用が認められている。また、正常眼圧白色ウサギにおいても2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液の点眼により眼圧下降作用が認められている。⁷⁾

2. 作用機序

本剤の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩は、炭酸脱水酵素アイソザイムⅡの阻害薬である。一方の配合成分であるチモロールマレイン酸塩は、非選択的β-受容体遮断薬である。

(1) 炭酸脱水酵素阻害作用:

炭酸脱水酵素は眼を含む多くの組織に存在し、生体内での二酸化炭素の水和、炭酸の脱水の可逆的反応 (CO₂+H₂O⇌H₂CO₃) をあずかる酵素である。ドルゾラミド塩酸塩は毛様体に存在するこの酵素を特異的に阻害し、炭酸水素イオンの形成を遅延させ、ナトリウムの液輸送を低下させることにより、房水産生を抑制し、眼圧下降作用を示すと考えられる。白色及び有色ウサギを用いた試験において、虹彩・毛様体に対しては、ドルゾラミド塩酸塩0.1%溶液の1回1滴 (50μL) の点眼により、投与後1時間において炭酸脱水酵素の活性を完全に阻害した。⁸⁾

(2) β-受容体遮断作用:

眼圧下降の正確な作用機序の詳細は明らかではないが、サル⁹⁾、健康成人¹⁰⁾でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験¹¹⁾、¹²⁾において、チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

3. その他

(1) 血管拡張作用:

ブタを用いた実験において、ドルゾラミド塩酸塩による血管拡張作用が認められている。¹³⁾

(2) 眼血流への作用:

正常眼圧緑内障患者にドルゾラミド塩酸塩1%1H3回を2週間点眼すると、網膜中心動脈の最低血流速度の上昇が報告されている。¹⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ドルゾラミド塩酸塩 (Dorzolamide Hydrochloride)

化学名: (-)-(4S,6S)-4-Ethylamino-5,6-dihydro-6-methyl-4H-thieno

[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide monohydrochloride

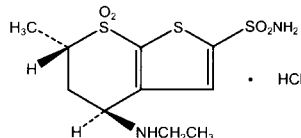
分子式: C₁₀H₁₆N₂O₄S₃ · HCl

分子量: 360.90

融点: 約264°C (分解)

性状: 白色の結晶性の粉末で、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式:



一般名: チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

化学名: (2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy) propan-2-ol monomaleate

分子式: C₁₃H₂₄N₄O₅S · C₄H₄O₄

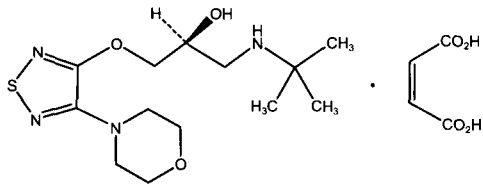
分子量: 432.49

添付文書（案）

融点：約197℃(分解)

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

構造式：



【包装】

コソプト®配合点眼液（5mL）：10瓶

【主要文献】

- 1) Wong, B.K. et al. : ISSX Proceedings, 8 : 140, 1995
- 2) Lennard, M.S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 27 (4) : 429, 1989
- 3) 北澤克明 他 : 臨床医薬, 9 (6) : 1309, 1993
- 4) Zimmerman, T. J. et al. : Arch. Ophthalmol., 102 (4) : 551, 1984
- 5) 2% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩点眼液、2% ドルゾラミド塩酸塩点眼液、0.5% チモロールマレイン酸塩点眼液を用いた有色ウサギにおける点眼時眼内分布試験（社内資料）
- 6) 緑内障及び高眼圧症患者を対象とした1% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩の配合点眼液（MK-0507A）の第Ⅲ相二重盲検比較試験（社内資料）
- 7) サル及びウサギの高眼圧症モデル並びに正常眼圧ウサギにおける2% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩点眼液を用いた効力を裏付ける試験（社内資料）
- 8) Sugrue, M. F. et al. : Curr. Eye Res., 9 (6) : 607, 1990
- 9) Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24 (9) : 1269, 1983
- 10) 新家 真 他 : 日本眼科学会雑誌, 84 (10) : 1436, 1980
- 11) 藤永 豊 他 : 眼科臨床医報, 74 (4) : 409, 1980
- 12) 玉田康房 他 : 日本眼科紀要, 31 (10) : 1667, 1980
- 13) Pedersen, D. B. et al. : Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 243: 163, 2005
- 14) 江見和雄 : あたらしい眼科, 18 (2): 255, 2001

【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。

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9：00～18：00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元 萬有製薬株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

® : Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.