

様式7

(報道発表用)

1	販売名	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
2	一般名	(日本名) アログリプチン安息香酸塩 (英名) Alogliptin Benzoate
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	ネシーナ錠 25mg : 1錠中、アログリプチン安息香酸塩として 34mg (アログリプチンとして 25mg) 含有 ネシーナ錠 12.5mg : 1錠中、アログリプチン安息香酸塩として 17mg (アログリプチンとして 12.5mg) 含有 ネシーナ錠 6.25mg : 1錠中、アログリプチン安息香酸塩として 8.5mg (アログリプチンとして 6.25mg) 含有
5	用法・用量	通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1日 1回経口投与する。
6	効能・効果	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
7	備考	取扱い区分：医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 ・本剤は、選択的ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤である。 ・添付文書 (案) を別紙として添付

添付文書 (案)

選択的 DPP-4 阻害剤
—2 型糖尿病治療剤—

日本標準商品分類番号 873969

処方せん医薬品^{注1)}ネシーナ[®]錠 25mg
ネシーナ[®]錠 12.5mg
ネシーナ[®]錠 6.25mg

[タケタ]

NESINA[®] Tablets 25mg., 12.5mg. & 6.25mg.

アログリプチン安息香酸塩錠

承認番号	薬価収載	販売開始

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。)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ネシーナ 錠 25mg	ネシーナ 錠 12.5mg	ネシーナ 錠 6.25mg
1 錠中の 有効成分	アログリプチン 安息香酸塩として 34mg(アログ リプチンとして 25mg)	アログリプチン 安息香酸塩として 17mg(アログ リプチンとして 12.5mg)	アログリプチン 安息香酸塩として 8.5mg(アログ リプチンとして 6.25mg)
剤形	割線入りのフィルムコーティング錠		
錠剤の色	黄色	微黄色	淡赤色
識別コード	△387	△386	△385
形状	上面		
	下面		
	側面		
長径(mm)	10.1	10.1	10.1
短径(mm)	5.1	5.1	5.1
厚さ(mm)	約 3.4	約 3.4	約 3.4

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン(以上全製剤に含有)、黄色三二酸化鉄(錠 25mg, 12.5mg にのみ含有)、三二酸化鉄(錠 6.25mg にのみ含有)

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用

<効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量すること。(【薬物動態】の項参照)

中等度以上の腎機能障害患者における投与量

	血清クレアチニン (mg/dL) ※	クレアチニン クリアランス (Cr, mL/min)	投与量
中等度腎機能障害患者	男性：1.4 < ~ < 2.4 女性：1.2 < ~ < 2.0	30 ≤ ~ < 50	12.5mg, 1 日 1 回
高度腎機能障害患者 / 末期腎不全患者	男性：> 2.4 女性：> 2.0	< 30	6.25mg, 1 日 1 回

末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。
※：Cr に相当する換算値(年齢 60 歳、体重 65kg)

【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)

次に掲げる患者又は状態

- (1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者(<用法・用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照)
- (2) 心不全(NYHA 分類Ⅲ~Ⅳ)のある患者[使用経験がなく安全性が確立していない。]
- (3) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起こすおそれがある。]
- (4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。]
- (5) 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- (6) 過度のアルコール摂取者[低血糖を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。(「相互作用」の項参照)
- (2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を 2~3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要なくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (5) スルホニルウレア系薬剤、ピグアナイド系薬剤、インスリン抵抗性改善剤及びインスリン製剤等との

注 1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。(【薬物動態】の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 ^{注2)} グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 スルホニルアミド系薬剤 ^{注2)} グリブゾール 速効型インスリン分泌促進剤 ^{注2)} ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール ビグアナイド系薬剤 ^{注2)} メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 インスリン抵抗性改善剤 ^{注2)} ビオグリタゾン塩酸塩 インスリン製剤 ^{注2)}	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、 サリチル酸剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン分泌促進作用が加わることにによる影響に十分に注意すること。

注2)「重要な基本的注意(5)」の項参照

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、507例中の112例(22.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、腹部膨満、鼓腸、痒疹等であった。外国の臨床試験では、396例中の78例(19.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、浮動性めまい、頭痛、発疹等であった。

(1) 重大な副作用

低血糖症状(0.1~5%未満)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ながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満 ^{注3)}
1) 過敏症 ^{注4)}	発疹、痒疹、蕁麻疹
2) 消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎
3) 精神神経系	頭痛、浮動性めまい、四肢のしびれ

4) その他	倦怠感、鼻咽頭炎、末梢性浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛
--------	---------------------------

注3) 頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。

注4) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので、腎機能に注意し、腎機能障害の程度に応じて適切な用量調整を行うこと。(＜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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

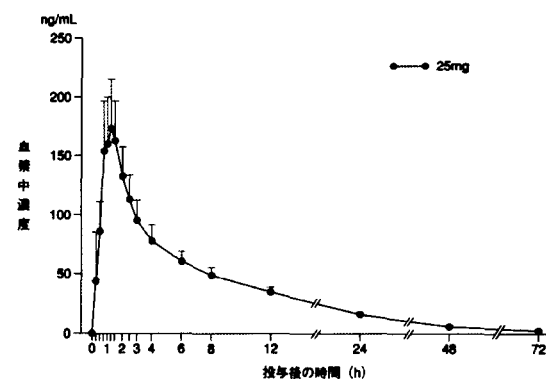
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人にアログリプチンとして25mgを単回投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである。



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
25mg	193.3±32.5	1.1±0.3	1604.6±178.0	17.1±2.0

(平均値±標準偏差、n=8)

(2) 反復投与²⁾

2型糖尿病患者(80例)にアログリプチンとして25mgを1日1回12週間投与した時の血漿中トラフ濃度は25.0±10.2ng/mL(平均値±標準偏差)であった。

(3) 食事の影響³⁾

健康成人(24例)にアログリプチンとして25mgを食後投与した時のCmax、AUCは、絶食下投与した時と比較して、それぞれ7.1%増加し、2.9%減少した。

2. 蛋白結合率⁴⁾

[¹⁴C]アログリプチンを0.01~10µg/mLの濃度でヒト血

漿に添加した時の蛋白結合率は、28.2～38.4%であった (*in vitro*)。

3. 代謝⁵⁾

(1) アログリプチンは CYP2D6 により *N*-脱メチル化体の活性代謝物 M-I に、また、*N*-アセチル化により非活性代謝物 M-II に代謝されるが、M-I 及び M-II の AUC はそれぞれ血漿中アログリプチンの 1% 未満及び 6% 未満であり、いずれも微量代謝物であった。

(2) アログリプチンは CYP3A4/5 に対して弱い阻害作用と弱い誘導作用を示したが、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 を誘導しなかった (*in vitro*)。

4. 尿中排泄^{1,6)}

健康成人 (8 例) にアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時、投与 216 時間後までのアログリプチンの累積尿中排泄率は 72.8% であった。また、健康成人 (8 例) にアログリプチンとして 25mg を単回投与した時の腎クリアランスは 10.7L/h (178 mL/min) であり、アログリプチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。

5. 加齢の影響⁷⁾

健康な高齢者 (65 歳以上 85 歳以下、8 例) 及び非高齢者 (20 歳以上 35 歳以下、8 例) にアログリプチンとして 25mg を単回投与した時、高齢者の Cmax、AUC は、非高齢者と比較してそれぞれ 47.7%、30.3% の増加であり、加齢に伴う用量調節の必要はないと考えられる。

6. 腎障害時の動態 (外国人データ)⁸⁾

腎機能の程度が異なる成人にアログリプチンとして 50mg を単回投与した時の AUC は、年齢と性別を対応させた健康成人と比較して、中等度腎機能障害者 (Ccr = 30～50mL/min、6 例) では 2.1 倍、高度腎機能障害者 (Ccr < 30mL/min、6 例) では 3.2 倍、末期腎不全罹患患者 (6 例) では 3.8 倍増加した。また、アログリプチンは血液透析 3 時間後に投与量の 7.2% が除去された。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」の項参照)

(本剤の国内承認用量は 25mg である。)

7. 肝障害時の動態 (外国人データ)⁹⁾

中等度肝機能障害者 (Child-Pugh^{*}スコアが 7～9、8 例) 及び健康成人 (8 例) にアログリプチンとして 25mg を単回投与した時、中等度肝機能障害者の Cmax、AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 7.7%、10.1% の減少であり、軽度から中等度肝機能障害者では用量調節の必要はないと考えられる。

※: ビリルビン、アルブミン、PT、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

8. 薬物間相互作用

(1) ボグリボース¹⁰⁾

健康成人 (10 例) にボグリボース 0.2mg、1 日 3 回 8 日間反復投与及びアログリプチンとして 25mg を単回併用投与 (ボグリボース投与 6 日) した時、アログリプチンの Cmax、AUC は、単独投与時に比較してそれぞれ 10.3%、21.6% の減少であり、用量調節の必要はないと考えられる (【臨床成績】の項参照)。

(2) その他の薬剤 (外国人データ)^{11～19)}

ゲムフィロジル (CYP2C8、CYP2C9 阻害剤)、フルコナゾール (CYP2C9 阻害剤)、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤)、シクロスポリン (P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン (CYP1A2 基質)、ワルファリン (CYP1A2 基質、CYP2C9 基質、CYP3A4 基質)、ピオグリタゾン (CYP2C8 基質)、グリベンクラミド (CYP2C9 基質)、

トルブタミド (CYP2C9 基質)、デキストロメトルフアン (CYP2D6 基質)、ミダゾラム (CYP3A4 基質)、アトルバスタチン (CYP3A4 基質)、エチニルエストラジオール (CYP3A4 基質)、ノルエチンドロン (CYP3A4 基質)、フェキソフェナジン (P-糖蛋白基質)、ジゴキシン (P-糖蛋白基質、腎排泄)、メトホルミン (腎排泄) 又はシメチジン (腎排泄) との薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響は見られなかった。

【臨床成績】

1. 食事療法、運動療法のための 2 型糖尿病

(1) 二重盲検比較試験 (用量設定試験)²⁾

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリプチンを 12 週間投与 (1 日 1 回朝食前) したプラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験) の結果は次表のとおりであり、HbA_{1c} の投与前からの変化量において、アログリプチン 25mg 群 (80 例) はプラセボ投与群 (75 例) と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA _{1c} ※ (%)		空腹血糖 (mg/dL)		食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差
プラセボ	0.05	-0.82 ^{***}	5.6	-23.1	-4.2	-40.6
アログリプチン 25mg	-0.77	[-0.98, -0.65]	-17.5	[-30.4, -15.7]	-14.8	[-53.2, -28.0]

※: 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値
※※: p<0.0001、[] は両側 95% 信頼区間

(2) 長期継続投与試験²⁰⁾

上記のプラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験) に参加した患者を対象にアログリプチンとして 25mg を同一用法にて 52 週間投与 (97 例) した結果、HbA_{1c} の投与前からの変化量は、-0.63% (平均値) であり、安定した血糖コントロールが得られた。

(3) 二重盲検比較試験 (外国人データ)²¹⁾

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリプチンを 26 週間投与 (1 日 1 回朝食前) したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであり、HbA_{1c} の投与前からの変化量において、アログリプチン 25mg 群 (131 例) はプラセボ投与群 (64 例) と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA _{1c} ※ (%)		空腹血糖 ※ (mg/dL)	
	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差
プラセボ	-0.02	-0.67 ^{***}	11.3	-27.8 ^{***}
アログリプチン 25mg	-0.59	[-0.80, -0.35]	-16.4	[-40.4, -15.1]

※: 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値
※※: p<0.0001、[] は両側 95% 信頼区間

2. 食事療法、運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用中の 2 型糖尿病

(1) 二重盲検比較試験²²⁾

食事療法、運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を投与するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリプチンを 12 週間投与 (1 日 1 回朝食前) した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであり、HbA_{1c} の投与前からの変化量において、アログリプチン 25mg 併用投与群 (79 例) は α-グルコシダーゼ阻害剤単独投与群 (75 例) と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA _{1c} ※ (%)		空腹血糖 (mg/dL)		食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差
α-グルコシダーゼ阻害剤単独投与	0.06	-0.98 ^{***}	-5.6	-13.0	-0.1	-54.1
アログリプチン 25mg 併用投与	-0.93	[-1.13, -0.84]	-18.5	[-21.5, -4.4]	-54.1	[-66.2, -42.0]

※: 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値
※※: p<0.0001、[] は両側 95% 信頼区間

(2) 長期継続投与試験²³⁾

上記の二重盲検比較試験に参加した患者を対象にアログリプチンとして 25mg を同一用法にて 52 週間投与 (105 例) した結果、HbA_{1c} の投与前からの変化量は、-0.89% (平均値) であり、安定した血糖コントロールが得られた。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁴⁾

本剤は食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を不活性化するジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 活性を阻害することにより、GLP-1 の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる。

2. DPP-4 に対する阻害作用

- (1) ヒト血漿中 DPP-4 活性を選択的に阻害した (IC₅₀ 値: 10 nmol/L) (*in vitro*)。²⁵⁾
- (2) 健康成人にアログリプチンとして 25mg を単回投与した時、投与 24 時間後の DPP-4 阻害率は 81% であった。¹⁾

3. 活性型 GLP-1 濃度増加作用²⁾

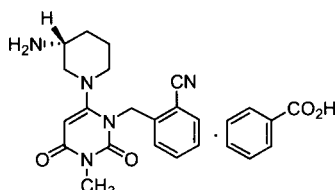
食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリプチンとして 25mg を 12 週間投与 (1 日 1 回朝食前) したプラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験) において、プラセボ投与群と比べて、活性型 GLP-1 濃度の有意な増加が認められた。

4. 食後血糖改善作用及び耐糖能改善作用

- (1) 食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリプチンとして 25mg を 12 週間投与 (1 日 1 回朝食前) したプラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験) において、プラセボ投与群と比べて、食後血糖の改善が認められた。²⁾
- (2) 一晚絶食した非肥満 2 型糖尿病モデル (N-STZ-1.5 ラット) 及び肥満 2 型糖尿病モデル (Wistar fatty ラット) にアログリプチンを単回投与し、投与 1 時間後にグルコースを経口投与した糖負荷試験において、耐糖能改善作用が認められた。^{26~27)}

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: アログリプチン安息香酸塩
(Alogliptin Benzoate) [JAN]

化学名: 2-({6-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl}methyl)benzotrinitrile monobenzoate

分子式: C₁₈H₂₁N₅O₂ · C₇H₆O₂

分子量: 461.51

融点: 182.5°C

性状: アログリプチン安息香酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール (99.5) に溶けにくい。

【包装】

- 錠 25mg : 100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (バラ、10 錠×50)
700 錠 (14 錠×50)
錠 12.5mg : 100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (バラ、10 錠×50)
700 錠 (14 錠×50)
錠 6.25mg : 100 錠 (10 錠×10)、140 錠 (14 錠×10)
500 錠 (バラ、10 錠×50)

【主要文献】

- 1) アログリプチンの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 2) アログリプチンの臨床試験成績① (社内資料)
- 3) アログリプチンの薬物動態試験成績② (社内資料)
- 4) アログリプチンの蛋白結合に関する検討 (社内資料)
- 5) アログリプチンの代謝に関する検討 (社内資料)
- 6) アログリプチンの薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 7) アログリプチンの薬物動態試験成績④ (社内資料)
- 8) 腎機能障害者における薬物動態試験成績 (社内資料)
- 9) 肝機能障害者における薬物動態試験成績 (社内資料)
- 10) ボグリボースとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 11) フルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 12) シクロスボリンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 13) カフェイン、トルブタミド、デキストロメトर्फアン、ミダゾラム及びビフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 14) ワルファリンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 15) Karim A. et al : J. Clin. Pharmacol., 49 : 1210, 2009.
- 16) アトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 17) エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 18) ジゴキシンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 19) Karim A. et al : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 48 (1) : 46, 2010.
- 20) アログリプチンの臨床試験成績② (社内資料)
- 21) アログリプチンの臨床試験成績③ (社内資料)
- 22) アログリプチンの臨床試験成績④ (社内資料)
- 23) アログリプチンの臨床試験成績⑤ (社内資料)
- 24) Moritoh Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 588 : 325, 2008.
- 25) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討 (社内資料)
- 26) Asakawa T. et al. : Life Sci., 85(3-4) : 122, 2009.
- 27) Feng J. et al : J Med Chem., 50(10) : 2297, 2007.

【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 大阪府中央区道修町四丁目 1 番 1 号

様式7

(報道発表用)

1	販売名	メタクト配合錠 LD、同 HD
2	一般名	(日本名) ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠 (英名) METACT Combination Tablets LD & HD
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	メタクト配合錠 LD : 1 錠中、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 15mg/500mg 含有 メタクト配合錠 HD : 1 錠中、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 30mg/500mg 含有
5	用法・用量	通常、成人には1日1回1錠(ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 15mg/500mg 又は 30mg/500mg) を朝食後に経口投与する。
6	効能・効果	2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療 が適切と判断される場合に限る。
7	備考	取扱区分：医療用医薬品(2)新医療用配合剤 ・本剤は、チアゾリジン系薬とビグアナイド系薬の配合剤で、いずれの薬 剤もインスリン抵抗性改善薬である。 ・添付文書(案)を別紙として添付

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

劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

メタクト配合錠 LD メタクト配合錠 HD 「タケダ」

METACT Combination Tablets LD & HD
 ビオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
LD	00000AMZ00000	●●年●月	●●年●月
HD	00000AMZ00000	●●年●月	●●年●月



【警告】

重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。
 禁忌等の使用上の注意に特に留意すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔ビオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕
- 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
 - 乳酸アシドーシスの既往
 - 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕
 - ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕
 - 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕
 - 脱水症
 - 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 腎機能障害（軽度障害も含む）〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- 肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ビオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。〕
- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

	メタクト配合錠 LD	メタクト配合錠 HD
1 錠中の有効成分	ビオグリタゾンとして 15mg (ビオグリタゾン塩酸塩 16.53mg) メトホルミン塩酸塩 500mg	ビオグリタゾンとして 30mg (ビオグリタゾン塩酸塩 33.06mg) メトホルミン塩酸塩 500mg
剤形	フィルムコーティング錠	
錠剤の色	白色	帯黄白色
識別コード	△ 321	△ 322
形状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面 
長径(mm)	13.7	14.2
短径(mm)	8.7	9.2
厚さ(mm)	約 6.6	約 6.5

添加物：結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色二酸化鉄(配合錠 HD にのみ含有)

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

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、ビオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- 原則として、既にビオグリタゾン塩酸塩（ビオグリタゾンとして 1 日 15mg 又は 30mg）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはビオグリタゾン塩酸塩（ビオグリタゾンとして 1 日 15mg 又は 30mg）又はメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg）単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
- 本剤投与中において、本剤の投与がビオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ビオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 15mg/500mg 又は 30mg/500mg）を朝食後に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

ビオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるビオグリタゾンとしての投与量は 1 日 1 回 15mg から投与を開始することが望ましい。

【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)
 - 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
 - 次に掲げる状態の患者〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
 - 激しい筋肉運動
 - 感染症
 - ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、他の糖尿病用薬を投与中あるいは投与予定の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）
 - 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。

- 2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
- 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照)
- (3) まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遅延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。(「相互作用」の項参照)
- (5) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
- (6) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。
- (7) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (8) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (9) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- (10) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない(使用経験はない)。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
ヨード造影剤	併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 スルホニルアミド系薬剤 グリブノール 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド、 ミチグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール ビグアナイド系薬剤 ブホルミン塩酸塩 インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。

糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、 サリチル酸剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン、 蛋白同化ステロイド、 グアナチジン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン、 卵胞ホルモン、 利尿剤、 ピラジナミド、 イソニアジド、 ニコチン酸、 フェノチアジン系薬剤 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。
リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。

4. 副作用

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン15mg又は30mg及びメトホルミン500mgを1日1回投与された例において208例中14例(6.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。2型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。

(1) 重大な副作用

- 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)
- 乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す)があらわれ、予後不良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。
- 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。
なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている[ピオグリタゾン国内臨床試験：男性4.2%(29/687例)、女性12.2%(83/681例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。

4) AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 低血糖症状 (0.1~5%未満) があらわれることがあり、また、ビッグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

6) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2) その他の副作用

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15mg 又は 30mg 及びメトホルミン 500mg を 1 日 1 回投与された例において認められた主な副作用は下痢 (1.9%)、浮腫 (1.0%) であった。なお、ピオグリタゾン、メトホルミンそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。

ピオグリタゾン

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 ^(注2)		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^(注3) 、心電図異常 ^(注3) 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^(注4)		発疹、湿疹、そう痒		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5) 肝臓 ^(注5)		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 γ -GTP の上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH 及び CK (CPK) の上昇 ^(注6)	BUN 及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 ^(注7)

注2) 血液検査を定期的 (3カ月に1回程度) に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。

注5) 発現頻度: AST (GOT) 0.86% (11/1,272 例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276 例)、AL-P 0.47% (6/1,272 例)、 γ -GTP 0.95% (12/1,263 例)

注6) LDH 上昇 (5.63%、71/1,261 例) や CK (CPK) 上昇 (5.00%、61/1,221 例) 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、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注7) 外国の臨床試験において、女性の骨折の発現頻度の上昇が認められた。メトホルミン

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。

	頻度不明
1) 消化器 ^(注8)	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良
2) 血液	貧血、白血球減少、血小板減少
3) 過敏症 ^(注4)	発疹、そう痒
4) 肝臓	肝機能異常
5) 代謝異常	CK (CPK) 上昇、ケトシス

6) その他	全身倦怠感 ^(注8) 、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛 ^(注8) 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫
--------	---

注4) このような場合には投与を中止すること。

注8) 乳酸アシドーシスの初期症状でもあるので注意すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下によるメトホルミンの排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg 群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ 1 例、胚・胎児死亡率の高値がみられた。また、メトホルミンでは、動物試験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
(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は授乳を中止させること。[ピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]⁹⁾

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

症状: 乳酸アシドーシスが起ることがある。(「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照)

処置: アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

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) ビッグアナイド系薬剤 (フェンホルミン 1 日 100mg) を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う 2 型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。²⁾

(2) ラット及びマウスにピオグリタゾンを 24 カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の 3.6mg/kg/日以上の群に膀胱腫瘍がみられた。

(3) 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : FAP) のモデル動物である Min マウスにピオグリタゾンの類薬 (トログリタゾン及びロシグリタゾン) を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。^{3~4)}

(4) ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ (糖尿病性) 黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

(5) メトホルミンの長期投与によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。

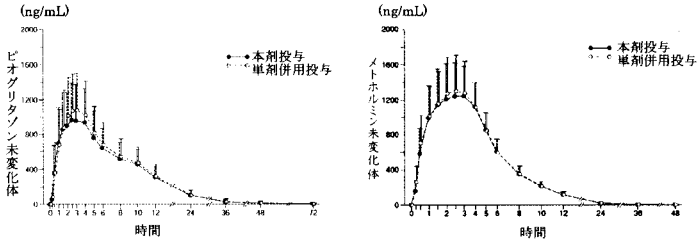
(6) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子（82例）に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として30mg/500mg配合錠とピオグリタゾン塩酸塩30mg1錠とメトホルミン塩酸塩250mg2錠をクロスオーバー法により1日1回絶食下で経口投与した時のピオグリタゾン未変化体及びメトホルミン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



また、30mg/500mg配合錠のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II~IV)及びメトホルミン未変化体の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。⁵⁾

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	1073.1±407.59	2.5±1.03	11242.1±3679.00	10.4±13.66
M-II	29.5±14.56	7.6±2.51	380.6±248.75	25.2±18.42
M-III	180.4±58.37	17.2±6.72	8112.7±2454.85	32.7±13.96
M-IV	427.8±132.61	15.5±6.69	19159.5±5244.59	31.2±13.40

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₁₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
Metformin	1426.0±387.41	2.8±0.95	8641.7±1698.97	4.4±1.40

(平均値±標準偏差)

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-II~IVの活性は未変化体より弱かった。

(2) 食事の影響

外国人の健康成人男女（28例）に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/850mg錠を空腹時又は高脂肪食後に投与した時、高脂肪食後投与時においてメトホルミン未変化体のCmaxが約28%低下したが、メトホルミン未変化体のAUCとピオグリタゾン未変化体のAUC及びCmaxに差はみられなかった。⁶⁾

(国内における承認用量は15mg/500mg及び30mg/500mgである。)

また、健康成人男子（8例）に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のTmaxの延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられた。なお、胃酸酸度低酸者（5例）にピオグリタゾン30mgのクエン酸添加錠又は非添加錠をクロスオーバー法で単回投与した時、ピオグリタゾン未変化体の体内動態に大きな差はなく、クエン酸添加の影響はみられなかった。⁷⁾

2. 蛋白結合率

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩をヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときの蛋白結合率は、いずれも98%以上であった。⁸⁾

3. 代謝

(1) ピオグリタゾンの代謝にはチトクロームP450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。⁹⁾ また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現マイクロゾームの代謝活性に対して、チトクロームP450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった(*in vitro*)。¹⁰⁾

(2) メトホルミンはヒト体内では代謝されず¹¹⁾、また、チトクロームP450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4に影響を与えなかった(*in vitro*)¹²⁾。

4. 排泄

- 健康成人男子（14例）に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった。¹³⁾
- メトホルミンはヒト体内では代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄された。¹¹⁾

【臨床成績】

1. 食事療法、運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩を使用中の2型糖尿病

メトホルミン塩酸塩（1回250mg、1日2~3回）で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg 12週間、その後30mg 16週間併用投与したピオグリタゾン塩酸塩併用群と、プラセボ併用群でHbA_{1c}値を比較検討した結果、ピオグリタゾン塩酸塩併用群で0.67±0.80%（83例の平均値±標準偏差）の下降が、プラセボ併用群では0.25±0.92%（86例の平均値±標準偏差）の上昇が認められた。

2. 食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩を使用中の2型糖尿病

ピオグリタゾン（15mg又は30mg）で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩を16週間投与した結果、メトホルミン塩酸塩250mgを1日2回併用投与した際のHbA_{1c}値は0.45±0.63%（204例の平均値±標準偏差）の下降が、500mgを1日1回併用投与した際のHbA_{1c}値は0.43±0.52%（207例の平均値±標準偏差）の下降が認められ、1回500mg 1日1回投与の1回250mg 1日2回投与に対する非劣性が検証された。

【薬効薬理】

ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用^{14~15)}

インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さなかった。

2. 耐糖能改善作用^{14~15)}

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。

3. インスリン抵抗性改善作用

- インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。^{14~15)}
- 肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。¹⁴⁾
- 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。¹⁶⁾

4. 作用機序

(1) 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂

肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。¹⁵⁾

(2) 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した(*in vivo*)。¹⁶⁾

(3) インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた(*in vivo*)。¹⁷⁾

(4) TNF- α 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した(*in vivo*)。¹⁸⁾

メトホルミン塩酸塩

1. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物(マウス¹⁹⁾、ラット^{20~21)}、ウサギ²¹⁾等)において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール(ウサギ²²⁾、クロロプロマジン、クロロプロチキセン(ラット²⁰⁾)により抑制され、水素化麦角アルカロイド(ウサギ²³⁾)により増強された。

2. 作用機序

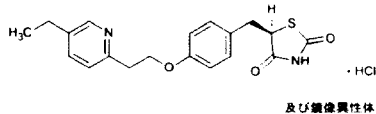
膵 β 細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。²⁴⁾

- (1) 肝での糖新生抑制
- (2) 末梢での糖利用促進
- (3) 腸管からのグルコース吸収抑制

【有効成分に関する理化学的知見】

ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式:



一般名: ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名: (RS)-5-[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式: $C_{18}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

分子量: 392.90

融点: 193°C(分解点)

性状: ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)又はクロロホルムに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1 \rightarrow 20)は旋光性を示さない。

メトホルミン塩酸塩

一般名: メトホルミン塩酸塩

(Metformin Hydrochloride) (JAN)

化学名: 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式: $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量: 165.62

化学構造式



性状: 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

融点: 約 221°C(分解)

【取り扱い上の注意】

本剤とオルメサルタンメドキシミル製剤等との一包装は避けること。[一包装して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変

色することがある。]

【包装】

配合錠LD: 100錠(10錠 \times 10)、140錠(14錠 \times 10)、
500錠(バラ、10錠 \times 50)、700錠(14錠 \times 50)
配合錠HD: 100錠(10錠 \times 10)、140錠(14錠 \times 10)、
500錠(バラ、10錠 \times 50)、700錠(14錠 \times 50)

【主要文献】

- 1) 前芝良宏 他: 薬理と治療, **24**(12): 2597, 1996.
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Lancet **352**, 854(1998)
- 3) Saez E. et al.: Nature Medicine, **4**(9): 1058, 1998.
- 4) Lefebvre A-M. et al.: ibid., **4**(9): 1053, 1998.
- 5) 生物学的同索性試験(社内資料)
- 6) Karim A. et al.: J. Clin. Pharmacol., **47**(1): 48, 2007.
- 7) 平賀興吾: 臨牀と研究, **74**(5): 1184, 1997.
- 8) 前芝良宏 他: 薬理と治療, **24**(12): 2597, 1996
- 9) ヒトP450分子種発現系マイクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 10) チトクロームP 450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 11) Scheen A.J.: Drug Safety, **28**(7): 601, 2005.
- 12) Study No. AE-4997-G, Final Report (Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)
- 13) 東 純一 他: 臨牀と研究, **74**(6): 1627, 1997.
- 14) 池田 衡 他: 薬理と治療, **25**(2): 337, 1997.
- 15) Sugiyama Y. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(I), 3: 263, 1990.
- 16) Sugiyama Y. et al.: ibid., **40**(I), 4: 436, 1990.
- 17) Hayakawa T. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., **223**(2): 439, 1996.
- 18) Murase K. et al.: Diabetologia, **41**(3): 257, 1998.
- 19) Proske, G., et al.: Arzneimittel-Forsch., **12**(3), 314, 1962
- 20) Opitz, K., et al.: Deut. Med. Wochenschr., **87**(2), 105, 1962
- 21) Sterne, J.: Therapie, **13**, 650, 1958
- 22) 小澤 光ほか: 日薬理誌, **67**, 12, 1971
- 23) Kroneberg, G., et al.: Arzneimittel-Forsch., **8**(7a), 470, 1958
- 24) Lee, A. J.: Pharmacotherapy, **16**, 327, 1996

【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

(新聞発表用)

1	販売名	ネスブ注射液 10 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 30 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ ネスブ注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ ネスブ注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ																
2	一般名	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)																
3	申請者名	協和発酵キリン株式会社																
4	成分・含量	<p>1 シリンジ (1 mL<10 μg、15 μg、20 μg、30 μg 及び 40 μg 製剤>、0.6 mL<60 μg 及び 120 μg 製剤>又は 0.9 mL<180 μg 製剤>) 中にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) を下表のとおり含有する。</p> <table border="1" data-bbox="486 887 1249 1178"> <tr> <td>ネスブ注射液 10μg/1mL プラシリンジ</td> <td>10 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 15μg/1mL プラシリンジ</td> <td>15 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 20μg/1mL プラシリンジ</td> <td>20 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 30μg/1mL プラシリンジ</td> <td>30 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 40μg/1mL プラシリンジ</td> <td>40 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 60μg/0.6mL プラシリンジ</td> <td>60 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 120μg/0.6mL プラシリンジ</td> <td>120 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 180μg/0.9mL プラシリンジ</td> <td>180 μg</td> </tr> </table>	ネスブ注射液 10 μ g/1mL プラシリンジ	10 μ g	ネスブ注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ	15 μ g	ネスブ注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ	20 μ g	ネスブ注射液 30 μ g/1mL プラシリンジ	30 μ g	ネスブ注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ	40 μ g	ネスブ注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ	60 μ g	ネスブ注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ	120 μ g	ネスブ注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ	180 μ g
ネスブ注射液 10 μ g/1mL プラシリンジ	10 μ g																	
ネスブ注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ	15 μ g																	
ネスブ注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ	20 μ g																	
ネスブ注射液 30 μ g/1mL プラシリンジ	30 μ g																	
ネスブ注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ	40 μ g																	
ネスブ注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ	60 μ g																	
ネスブ注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ	120 μ g																	
ネスブ注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ	180 μ g																	
5	用法・用量	<p><血液透析患者></p> <p>・初回用量 通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週1回 20 μgを静脈内投与する。</p> <p>・エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量 通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週1回 15~60 μgを静脈内投与する。</p> <p>・維持用量 貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週1回15~60 μgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30~120 μgを静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μgとする。</p> <p><腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者></p> <p>・初回用量 通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、2週に1回30 μgを皮下又は静脈内投与する。</p> <p>・エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベ</p>																

		<p>ータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量</p> <p>通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 µgを皮下又は静脈内投与する。</p> <p>・維持用量</p> <p>貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 µgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 µgを皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 180 µg とする。</p> <p>（下線部は今回追加・変更）</p>
6	効能・効果	<p>腎性貧血</p> <p>（下線部は今回追加・変更）</p>
7	備考	<p>本剤は、ヒトエリスロポエチンの165個のアミノ酸残基のうち、5個のアミノ酸残基を変更することにより、新たに2箇所のN-結合型糖鎖付加部位を導入した新規遺伝子組換え糖タンパク質製剤であり、エリスロポエチン受容体を介した造血作用を持続的に発揮する。今回、既承認「ネスブ静注用10µg/1mL プラシリンジ」他と同一処方の製剤*について、皮下又は静脈内投与による保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者における腎性貧血に対する効能・効果の追加、また、透析施行中の腎性貧血に対する静脈内投与による初期投与の用法・用量の追加を行った。</p> <p>*：「ネスブ注射液 180µg/0.9mL プラシリンジ」は追加剤型</p> <p>別紙：添付文書（案）</p>

別 紙 添付文書（案）

日本標準商品分類番号

873999

貯法
凍結を避け、遮光下 2-8℃に保存

使用期限
包装に表示の期限内 に使用すること

注意事項
取扱い上の注意の項 参照

持続型赤血球造血刺激因子製剤

生物由来製品
 薬業
 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	2001年5月

ネスプ®注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスプ®注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスプ®注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスプ®注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスプ®注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスプ®注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ
 ネスプ®注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ
 ネスプ®注射液 180 µg/0.9 mL プラシリンジ

NESP® INJECTION PLASTIC SYRINGE
 ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

【組成・性状】

1シリンジ中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量				容量(シリンジ中)	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	性状
	有効成分	添加物						
ネスプ注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	10 µg	ポリソルベート 80	0.05 mg	1 mL	6.0-6.4	約 1 (生理食塩液対比)	本品は無色透明 の液である。
ネスプ注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ		15 µg	L-メチオニン	0.149 mg				
ネスプ注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ		20 µg	リン酸二水素ナト リウム	2.39 mg				
ネスプ注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ		30 µg	等張化剤 pH 調節剤					
ネスプ注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ		40 µg						
ネスプ注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ		60 µg	ポリソルベート 80	0.03 mg	0.6 mL			
			L-メチオニン	0.089 mg				
			リン酸二水素ナト リウム	1.43 mg				
ネスプ注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ		120 µg	等張化剤 pH 調節剤					
ネスプ注射液 180 µg/0.9 mL プラシリンジ		180 µg	ポリソルベート 80	0.045 mg	0.9 mL			
			L-メチオニン	0.134 mg				
			リン酸二水素ナト リウム	2.15 mg				
			等張化剤 pH 調節剤					

本剤の有効成分ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

【効能又は効果】

腎性貧血

【用法及び用量】

<血液透析患者>

・初回用量

通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回20 µgを静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）

として、週1回15～60 µgを静脈内投与する。

・維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回15～60 µgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30～120 µgを静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 µgとする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30 µgを皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 µgを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 µgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 µgを皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 µgとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

(1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

切替え前1週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週1回から投与を開始する。

(2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

切替え前2週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2週に1回から投与を開始する。

切替え前1週間あるいは2週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計	本剤投与量
3,000 IU以下	15 µg
4,500 IU	20 µg
6,000 IU	30 µg
9,000 IU	40 µg
12,000 IU	60 µg

投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

静脈内投与時の投与量調整表（血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者）

段階	1	2	3	4	5	6	7
本剤投与量	10 µg	15 µg	20 µg	30 µg	40 µg	50 µg	60 µg
段階	8	9	10	11	12	13	
本剤投与量	80 µg	100 µg	120 µg	140 µg	160 µg	180 µg	

皮下投与時の投与量調整表（腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者）

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15 µg	30 µg	60 µg	90 µg	120 µg	180 µg

投与間隔変更時

(1) 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。

(2) 1回あたり180 µgを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者〔エリスロポエチン製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと〕
- (2) 高血圧症の患者〔本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと〕
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10 g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満を日安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11 g/dL（ヘマトクリット値で33%）未満を日安とする。
- (2) 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。
- (3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
- (4) 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12 g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を日安とする）があらわれないように十分注意すること。
 - 1) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者に

において、目標ヘモグロビン濃度を14 g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10 g/dL（ヘマトクリット値30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある¹⁾。

- 2) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5 g/dLに設定した患者では、11.3 g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある²⁾。
- 3) 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0 g/dLに設定して本剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が9.0 g/dLを下回った場合に本剤を投与）を比較したところ、本剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある³⁾。
- (5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
- (6) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。
- (7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替は避け、適切な処置を行うこと。
- (8) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- (9) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
- (10) 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- (11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
 - 1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
 - 2) 慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

3. 副作用

延べ1462例中471例（32.2%）に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇248例（17.0%）、シャント血栓・閉塞44例（3.0%）、頭痛28例（1.9%）、倦怠感20例（1.4%）であった。〔ネスブ注射液承認時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 脳梗塞（0.9%） 脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 脳出血（0.1%） 脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸（0.1%） ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 高血圧性脳症（頻度不明） 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 5) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明） ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 赤芽球癆（頻度不明） 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 心筋梗塞、肺梗塞（頻度不明） 心筋梗塞、肺梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

*頻度不明

	副作用頻度 (%)		
	1%以上	0.5-1%未満	0.5%未満又は頻度不明
循環器	血圧上昇	不整脈	透析時低血圧、動悸、狭心症・心筋虚血、閉塞性動脈硬化症
皮膚		掻痒症、発疹	
肝臓		肝機能異常、ALP上昇	γ -GTP上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、胆養ホリープ
代謝			貯蔵鉄減少、血清カリウム上昇、血中リン上昇、尿酸上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症
血液	好酸球増多		血小板減少、白血球増多、リンパ球減少、白血球減少
腎臓・泌尿器		腎機能の低下（BUN、クレアチニンの上昇等）	血尿
消化器			嘔気・嘔吐、腹痛、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、感音性難聴
眼			硝子体出血、結膜炎
その他	シャント血栓・閉塞、LDH上昇		透析回路内残血、胸部不快感、シャント部疼痛、止血不良、糖尿病性壊疽、発熱、筋骨格痛、熱感・ほてり感*

4. 高齢者への投与

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること〔一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併

することが多い]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている]。
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている]。

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

- (1) 投与時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者⁽¹⁾に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^(4), 5)。
 - (2) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者⁽¹⁾に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血拴塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁽⁶⁾。
 - (3) がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者⁽¹⁾に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁽⁷⁾。
- 注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

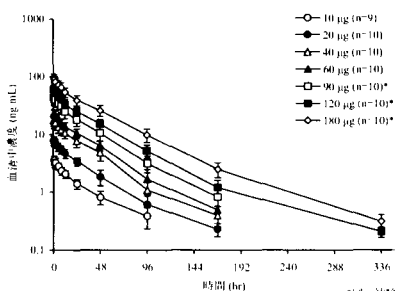
【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

1) 静脈内投与^(8), 9)

血液透析患者に本剤10~180 µgを単回静脈内投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは投与量にほぼ比例して増加した。



血液透析患者に単回静脈内投与後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

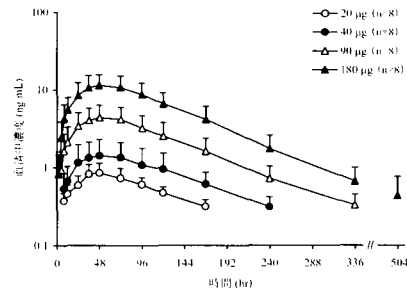
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (µg)	被験者数	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Cl (mL/hr)	V _d (mL)
10	9	38.59 ± 18.48	125.2 ± 39.3	87.49 ± 28.32	3970 ± 826
20	10	34.54 ± 6.42	268.2 ± 56.8	77.21 ± 14.15	3330 ± 593
40	10	32.11 ± 5.44	602.8 ± 159	70.13 ± 16.50	2851 ± 476
60	10	32.58 ± 5.33	817.6 ± 133.3	75.17 ± 12.28	3184 ± 592
90	10*	45.37 ± 13.23	1465.9 ± 335.4	64.07 ± 13.22	2947 ± 623
120	10*	48.67 ± 10.02	2075.2 ± 419.9	59.85 ± 11.33	2962 ± 560
180	10*	47.02 ± 6.31	3540.9 ± 694.2	52.69 ± 10.83	2785 ± 545

*同一被験者 平均値±標準偏差

2) 皮下投与⁽¹⁰⁾

保存期慢性腎臓病患者に本剤20~180 µgを単回皮下投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは投与量にほぼ比例して増加した。



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (µg)	被験者数	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
20	8	95.61 ± 31.13	0.882 ± 0.276	45.0 ± 5.5	137.7 ± 41.3
40	8	98.28 ± 26.86	1.524 ± 0.866	52.5 ± 16.9	247.2 ± 104.9
90	8	77.09 ± 34.30	4.356 ± 1.964	46.5 ± 4.2	651.6 ± 262.6
180	8	82.82 ± 16.27	11.641 ± 4.657	52.5 ± 18.1	1675.4 ± 668.0

平均値±標準偏差

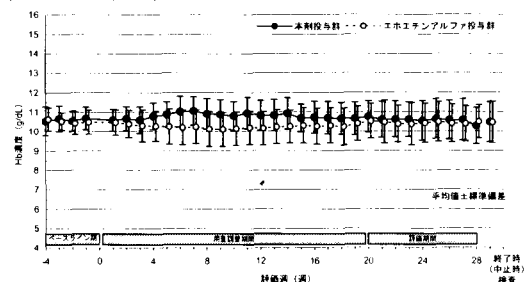
(2) 反復投与^(9), 11)

血液透析患者に本剤10~60 µgを28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤10~180 µgを反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤15~180 µgを反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験(血液透析患者)⁽¹²⁾

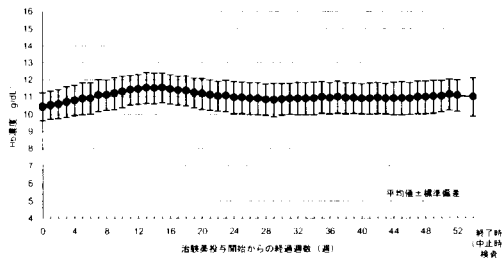
血液透析患者121例(本剤61例、エポエチンアルファ60例)を対象に、本剤又はエポエチンアルファを28週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週1回投与はエポエチンアルファの週2回~3回投与と同等の効果を有することが示された。



血液透析患者を対象とした二重盲検比較試験におけるヘモグロビン濃度の推移

2. 長期投与試験（血液透析患者）¹³⁾

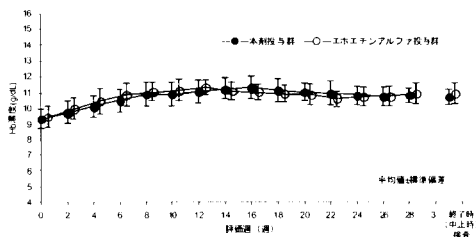
血液透析患者513例を対象として、本剤を週1回～2週に1回10～120 µgの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0 g/dL前後を推移した。



血液透析患者を対象とした長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移

3. 同等性試験（保存期慢性腎臓病患者）¹⁴⁾

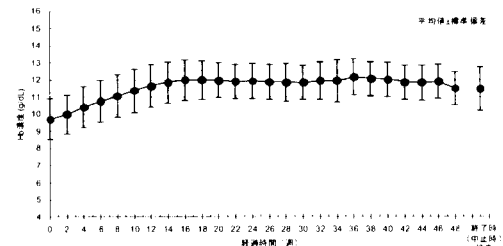
保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例（本剤及びエポエチンアルファ各50例）を対象に、本剤又はエポエチンアルファを26～28週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の2週1回皮下投与はエポエチンアルファの週1回皮下投与と同等の効果を有することが示された。



保存期慢性腎臓病患者を対象とした同等性試験におけるヘモグロビン濃度の推移

4. 長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者）¹⁵⁾

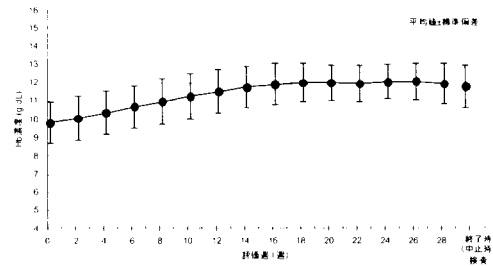
保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回46～48週間皮下投与した。投与量は、60、90、120又は180 µgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0 g/dLで推移した。



保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移

5. 一般臨床試験（腹膜透析患者）¹⁶⁾

腹膜透析患者146例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回26～28週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120又は180 µgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0 g/dLで推移した。



腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験におけるヘモグロビン濃度の推移

【薬効薬理】

本剤は赤芽球系前駆細胞に直接作用し、造血効果を発揮する^{17)、18)、19)}。

1. 造血作用

本剤を正常マウス及びラットに静脈内投与した場合、エポエチンアルファと比較してより持続的な赤血球造血作用（ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加）が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、本剤は、エポエチンアルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した。

2. 作用機序

本剤は、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髓造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞（CFU-E）及び前期赤芽球系前駆細胞（BFU-E）由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させた（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

本質：ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの5箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させたcDNAをチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた165個のアミノ酸残基（C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅；分子量：18,176.59）からなる糖タンパク質（分子量：約36,000）

【取扱い上の注意】

1. プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。
2. できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3. シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【包装】

ネスブ注射液10 µg/1 mL	ブラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液15 µg/1 mL	ブラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液20 µg/1 mL	ブラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液30 µg/1 mL	ブラシリンジ	1シリンジ、 10シリンジ
ネスブ注射液40 µg/1 mL	ブラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液60 µg/0.6 mL	ブラシリンジ	1シリンジ
ネスブ注射液120 µg/0.6 mL	ブラシリンジ	1シリンジ
ネスブ注射液180 µg/0.9 mL	ブラシリンジ	1シリンジ

(新聞発表用)

1	販 売 名	ユニシア配合錠 LD ユニシア配合錠 HD
2	一 般 名	カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ユニシア配合錠 LD : 1 錠中にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/2.5mg を含有 ユニシア配合錠 HD : 1 錠中にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/5mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	成人には 1 日 1 回 1 錠 (カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/2.5mg 又は 8mg/5mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	本剤は、持続性アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるカンデサルタン シレキセチル 8mg と、持続性 Ca 拮抗薬であるアムロジピン 2.5mg あるいは 5mg との降圧配合剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

添付文書(薬事分科会採用)

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬/持続性 Ca 拮抗薬配合剤

劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

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。)

ユニシア®配合錠 LD
 ユニシア®配合錠 HD

「タケタ」

UNISIA® Combination Tablets LD & HD

カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル酸塩配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
LD			—
HD			—

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分あるいは他のジヒドロピリジン系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

	ユニシア配合錠 LD			ユニシア配合錠 HD		
1錠中の有効成分	カンデサルタン シレキセチル 8mg 及びアムロジピンとして 2.5mg (アムロジピンベシル酸塩 3.47mg)			カンデサルタン シレキセチル 8mg 及びアムロジピンとして 5mg (アムロジピンベシル酸塩 6.93mg)		
剤形	素錠					
錠剤の色	淡黄色			淡赤色		
識別コード	△272			△273		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
長径(mm)	8.6			8.6		
短径(mm)	5.1			5.1		
厚さ(mm)	約3.0			約3.0		

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム(以上全製剤に含有)、黄色三酸化鉄(ユニシア配合錠 LD にのみ含有)、三酸化鉄(ユニシア配合錠 HD にのみ含有)

【効能・効果】

高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

【用法・用量】

成人には1日1回1錠(カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして8mg/2.5mg又は8mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 以下のカンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。
 カンデサルタン シレキセチル
 - ・高血圧症
 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4~8mgを経口投与し、必要に応じて12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量する。
 アムロジピンベシル酸塩
 - ・高血圧症
 通常、成人にはアムロジピンとして2.5~5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。
- (2) 原則として、カンデサルタン シレキセチル8mg及びアムロジピンとして2.5~5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者[カンデサルタン シレキセチルは腎機能を悪化させるおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 腎障害のある患者[過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがある。]
- (3) 高カリウム血症の患者[カンデサルタン シレキセチルは高カリウム血症を増悪させるおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (4) 肝障害のある患者[①カンデサルタン シレキセチルは肝機能を悪化させるおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されている(【薬物動態】の項参照)。②アムロジピンベシル酸塩は主に肝で代謝されるため、肝障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。]
- (5) 薬剤過敏症の既往歴のある患者
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、カンデサルタン シレキセチル8mgとアムロジピンとして2.5mgあるいは5mgとの配合剤であり、カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル

注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

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。

- (2) カンデサルタン シレキセチルは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) カンデサルタン シレキセチルは、高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (4) カンデサルタン シレキセチルの投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるため、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
- ア. 血液透析中の患者
イ. 嚴重な減塩療法中の患者
ウ. 利尿剤投与中の患者(特に最近利尿剤投与を開始した患者)
エ. 低ナトリウム血症の患者
オ. 腎障害のある患者
カ. 心不全を合併する患者
- (5) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい(アンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある)。
- (7) アムロジピンベシル酸塩は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるため、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する他の薬剤 ACE 阻害剤、 β-遮断剤、 ニトログリセリン、 シルデナフィル等	降圧作用が増強するおそれがある。用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 トリアムテレン等 エプレレノン カリウム補給剤	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	カンデサルタン シレキセチルのアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるため、慎重に投与すること。	利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、カンデサルタン シレキセチルが奏

		効しやす。い。
炭酸リチウム	カンデサルタン シレキセチルとの併用において、リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	カンデサルタン シレキセチルにより腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。
リトナビル	アムロジピンの AUC が上昇することが予想される。	リトナビルのチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、アムロジピンの代謝が阻害される可能性が考えられる。

4. 副作用

承認時までの本剤の試験では 302 例中 35 例(11.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は上記の試験あるいはカンデサルタン シレキセチルあるいはアムロジピンベシル酸塩の自発報告等で認められたものである。このような副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用(いずれも頻度不明)

- 血管浮腫：顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるため観察を十分に行い、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。
- ショック、失神、意識消失：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるため、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全を合併する患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。
- 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるため、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。
- 高カリウム血症：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるため、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。
- 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処

置を行うこと。

- 7) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) **低血糖**：低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分にを行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **血小板減少**：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 11) **房室ブロック**：房室ブロック(初期症状：徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
1)過敏症 ^{注2)}		発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症、多型紅斑、血管炎
2)循環器	めまい ^{注3)} 、ほてり(熱感、顔面紅潮等)、血圧低下	ふらつき ^{注3)} 、立ちくらみ ^{注3)} 、胸痛、動悸、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止
3)精神神経系		頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感、四肢のしびれ感、気分動揺、末梢神経障害、振戦
4)消化器	胃部不快感、腹部膨満、下痢	悪心、嘔吐、食欲不振、心窩部痛、便秘、軟便、排便回数増加、口内炎、味覚異常、口渇、消化不良、胃腸炎、膵炎
5)肝臓	ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇	AST(GOT)、ALP、LDHの上昇、腹水
6)血液	白血球増多、好酸球増多	貧血、白血球減少、赤血球減少、紫斑
7)腎臓	BUNの上昇	クレアチンの上昇、蛋白尿
8)その他	咳、耳鳴、血中CK(CPK)上昇、血中尿酸上昇、尿管結石	倦怠感、脱力感、疲労、鼻出血、頻尿、夜間頻尿、尿潜血陽性、浮腫、血中カリウム上昇、血中カルシウム減少、総コレステロール上昇、CRP上昇、血清総タンパク減少、低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛、関節痛、筋痙攣、筋緊張亢進、勃起障害、排尿障害、(連用により)歯肉肥厚、女性化乳房、脱毛、多汗、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)このような場合には減量、休薬など適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。
- (2) アムロジピンベシル酸塩は高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔①妊娠中期及び末期にカンデサルタン シレキセチルを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。②アムロジピンベシル酸塩は動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔①ラットの周産期及び授乳期にカンデサルタン シレキセチルを強制経口投与すると、10mg/kg/日以上で群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみカンデサルタン シレキセチルを投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。②アムロジピンベシル酸塩は動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

症状：本剤を過量に服用した場合、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤の配合成分であるカンデサルタン及びアムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、過量投与時の呼吸抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

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。]

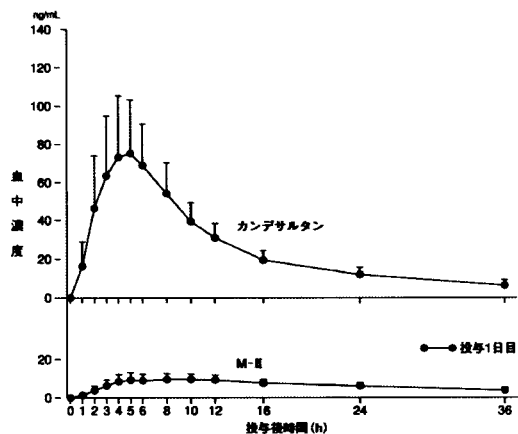
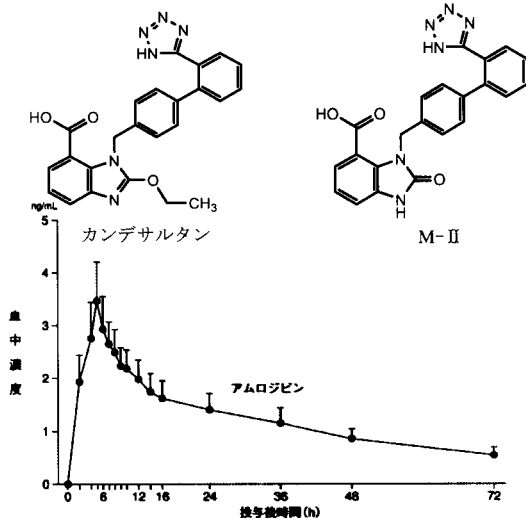
10. その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピンベシル酸塩による治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人 12 例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/5mg 配合錠を単回投与した時、血中には活性代謝物カンデサルタン、非活性代謝物 M-II 及びアムロジピン未変化体が検出されるが、未変化体であるカンデサルタン シレキセチルは検出されない。活性代謝物カンデサルタン及びアムロジピンの血中濃度の推移は下図のとおりである。



測定物	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
カンデサルタン	78.9±29.6	4.8±0.8	1117.1±205.7	16.3±9.2
M-II	10.3±3.3	8.3±3.1	346.3±103.1	19.2±7.5
アムロジピン	3.5±0.7	4.9±0.3	120.3±28.5	37.3±6.3

(平均値±標準偏差, n=12)

2. 食事の影響

健康成人 12 例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/5mg 配合錠を食後投与した時、活性代謝物カンデサルタンの Cmax は絶食下投与と比較して約 2.1 倍(絶食下: 78.9ng/mL, 食後: 160.0ng/mL)に、AUC は約 1.2 倍(絶食下: 1117.1 ng·h/mL, 食後: 1286.7 ng·h/mL)に上昇した。アムロジピンの Cmax 及び AUC は変化を認めなかった。

3. 生物学的同等性

健康成人にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/5mg 配合錠を投与し、各成分の併用投与と比較した時、絶食下及び食後のいずれの投与条件下でも両

成分とも生物学的に同等であることが確認されている。絶食下及び食後に投与した時の各成分の Cmax と AUC は下表のとおりである。

(絶食下)

	カンデサルタン		アムロジピン	
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
併用	85.4±25.0	1033.9±243.5	3.6±0.8	131.5±41.0
配合錠	86.0±31.3	1012.1±260.6	3.6±0.7	131.2±38.1

(平均値±標準偏差, n=27)

(食後)

	カンデサルタン		アムロジピン	
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
併用	111.5±26.5	922.4±209.8	3.3±0.5	135.8±46.3
配合錠	112.1±31.9	950.7±231.6	3.3±0.7	134.3±33.6

(平均値±標準偏差, n=18)

4. 尿中排泄

健康成人 12 例にカンデサルタン シレキセチル/アムロジピンとして 8mg/5mg 配合錠を単回投与した時、尿中には未変化体であるカンデサルタン シレキセチルは検出されず、活性代謝物であるカンデサルタン+非活性代謝物 M-II 及びアムロジピン未変化体が排出される。投与 48 時間までの累積尿中排泄率は尿中カンデサルタン+非活性代謝物 M-II 11.9%、アムロジピン未変化体 4.8%である。

5. 代謝

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

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

アムロジピンは主に CYP3A4 により代謝され、尿中には未変化体のほかに 9 種の代謝物が認められている。¹⁾

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

カンデサルタン シレキセチルを投与した健康成人男子延べ 168 例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ 30 例、腎障害を伴う高血圧症患者 18 例、肝障害を伴う高血圧症患者 8 例、計 224 例から得られた 2,886 時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標 (AST (GOT)、ALT (GPT))、腎機能指標 (血清クレアチニン、BUN)、血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者 (AST (GOT) 値 > 40 又は ALT (GPT) 値 > 35) におけるクリアランスが 45% 低下することが推定されている。

【臨床成績】

本態性高血圧症患者を対象に、1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンとして 8mg/5mg、8mg/2.5mg、8mg/0mg、0mg/5mg 又は 0mg/0mg を 12 週間併用投与^{注4)}した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりである。トラフ時坐位拡張期血圧変化量、トラフ時坐位収縮期血圧

変化量ともに、8mg/5mg 投与群は 8mg/0mg 投与群及び 0mg/5mg 投与群に比べ、又 8mg/2.5mg 投与群は 8mg/0mg 投与群に比べ有意な差が認められている。

投与群	トラフ時坐位収縮期 血圧変化量(mmHg)	トラフ時坐位拡張期 血圧変化量(mmHg)
8mg/5mg (n=101)	-26.77±10.52	-16.18±8.48
8mg/2.5mg (n=36)	-20.15±9.56	-11.88±5.55
8mg/0mg (n=100)	-13.91±11.17	-7.79±8.19
0mg/5mg (n=99)	-19.91±10.71	-11.23±7.06
0mg/0mg (n=36)	-6.22±12.00	-3.00±8.35

(平均値±標準偏差)

さらに、カンデサルタン シレキセチルとアムロジピンベシル酸塩を併用投与^{注4)}した長期投与試験(52週)でも、降圧効果は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血圧コントロールが得られている。

注4) 食前・食後を規定せず1日1回投与(【薬物動態】3.生物学的同等性の項参照)

【薬効薬理】

1. 降圧作用機序

カンデサルタン シレキセチルの降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシンIIタイプ1(AT₁)受容体においてアンジオテンシンIIと拮抗し、その強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下による。さらに、AT₁受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる。^{2~4)}

アムロジピンベシル酸塩はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性 L 型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。⁵⁾

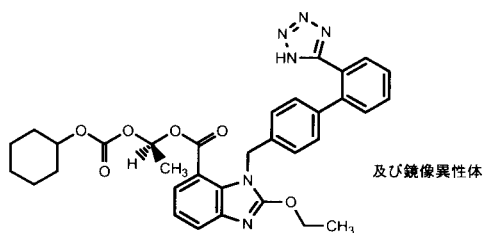
2. レニン・アンジオテンシン系に及ぼす影響^{6~10)}

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

【有効成分に関する理化学的知見】

カンデサルタン シレキセチル

化学構造式:



一般名: カンデサルタン シレキセチル
(Candesartan Cilexetil) [JAN]

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

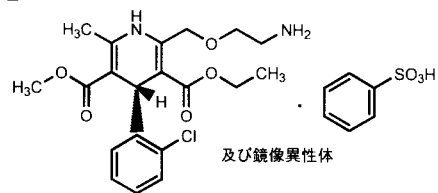
分子式: C₃₃H₃₄N₆O₆

分子量: 610.66

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

アムロジピンベシル酸塩

化学構造式:



一般名: アムロジピンベシル酸塩

(Amlodipine Besilate) [JAN]

化学名: 3-Ethyl 5-methyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式: C₂₀H₂₆ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S

分子量: 567.05

性状: アムロジピンベシル酸塩は白色~帯黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【包装】

配合錠 LD: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50) 1000錠(10錠×100)

配合錠 IID: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50) 1000錠(10錠×100)

【主要文献】

- 1) Beresford AP. et al.: Xenobiotica, 18(2):245, 1988
- 2) 野田昌邦 他: 薬理と治療, 24: 2215, 1996.
- 3) 柴生田由美子他: 薬理と治療, 24: 2207, 1996.
- 4) Wada, T. et al.: Eur. J. Pharmacol., 253: 27, 1994.
- 5) 第十五改正日本薬局方第一追補解説書, C-21, 2008. 廣川書店.
- 6) 鈴木伸 他: 臨床医薬, 12: 2413, 1996.
- 7) 青井涉: 臨床医薬, 12: 2429, 1996.
- 8) 藤島正敏 他: 臨床医薬, 12: 3333, 1996.
- 9) 荒川規矩男 他: 臨床医薬, 12: 2195, 1996.
- 10) 荒川正昭 他: 臨床医薬, 12: 2267, 1996.

【文献請求先・製品情報お問い合せ先】

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

平成 22 年 3 月 24 日 (水)

薬事分科会：報道発表用

1	販売名	ソリリス [®] 点滴静注 300mg
2	一般名	エクリズマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アレクシオン ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル (30mL) 中にエクリズマブ (遺伝子組換え) を 300mg 含有する注射剤
5	用法・用量	通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) から 1 回 900mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。
6	効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
7	備考	本剤は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の血管内容血を抑制するヒト化モノクローナル抗体製剤である。 なお、本剤は平成 20 年 12 月 22 日に希少疾病用医薬品に指定され、指定番号は (20 薬) 第 220 号である。

添付文書(案)

貯法: 遮光し、凍結を避け、2~8℃で保存すること。

使用期限: 製造後2年6ヵ月(外箱に表示の期限内に使用すること)

注) 注意 — 医師の処方せんにより使用すること

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品[※]

ソリス®点滴静注 300mg

Eculizumab(Genetical Recombination)
エクリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

日本標準商品分類番号

87399

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年3月

本剤は、マスターセルバンクとワーキングセルバンクの調製及び保存時、並びに細胞培養時の培地成分として米国産ウシ由来成分(血清アルブミン)を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

【警告】

1. 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、海外では死亡例も認められている。本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。なお、髄膜炎菌感染症は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、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。また、髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する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。(「重大な副作用」の項参照)
2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 髄膜炎菌感染症に罹患している患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
2. 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バイアル(ストッパー付) 30mL 中	
有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え) 300mg
添加物	塩化ナトリウム 263.1 mg リン酸二水素ナトリウム 13.8 mg リン酸一水素ナトリウム 53.4 mg ポリソルベート80 6.6 mg
性状	無色澄明な液
pH	pH 6.8~7.2
浸透圧比 (生理食塩液対比)	約1(日局生理食塩液により希釈後(5mg/mL))

マスターセルバンクとワーキングセルバンクの保存時の培地成分としてニュージーランド産ウシ胎仔血清、並びにマスターセルバンクとワーキングセルバンクの調製及び保存時、並びに細胞培養時の培地成分として米国産ウシ由来成分(血清アルブミン)及びオーストラリア又はニュージーランド産ヒツジ由来コレステロールを用

いて製造されたものである。

【効能・効果】

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。
2. 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。
3. 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。
4. 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。
5. 本剤には、以下の潜在的リスクがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。(【臨床成績】の項参照)
 - 1) 髄膜炎菌等に対する感染リスクの上昇(本剤は補体C5を阻害するため、髄膜炎菌をはじめとする荚膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性がある。)
 - 2) 本剤投与中止による重篤な溶血発作の発現(本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。)

【用法・用量】

通常、成人には、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は独立した点滴ラインより、希釈した液を25~45分かけて点滴静注すること。
2. 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
3. 本剤投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素(LDH)活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 髄膜炎菌感染症の既往のある患者 [本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]
- 2) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は補体C5を阻害する。特に莢膜形成細菌(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]

2 重要な基本的注意

- 1) 本剤の製造工程において使用されている米国産のウシ血清アルブミンは、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の評価に適合することが証明されている。また、ウシ血清アルブミンを使用することによる伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。**現在までに本剤の投与により、伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はないが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、治療上の必要性を十分に検討した上で、その旨をその他の安全性に関する対策とともに患者へ十分説明すること。**
- 2) 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内容血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、血管内容血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3. 副作用

<国内臨床試験成績(承認時)>

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する試験において本剤が投与された29例中27例(93.1%)に報告され、主なものは頭痛(51.7%)、鼻咽頭炎(37.9%)及び悪心(20.7%)等であった。

<海外臨床試験成績(承認時)>

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する試験において本剤が投与された195例中193例(99.0%)に報告され、主なものは頭痛(51.3%)、鼻咽頭炎(42.1%)、上気道感染(30.8%)、悪心(25.1%)、下痢(22.1%)及び背部痛(20.0%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 髄膜炎菌感染症：髄膜炎菌感染症を誘発することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。海外において、死亡に至った重篤な髄膜炎菌感染症が報告されている。
- 2) infusion reaction：ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれることがある。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。

(2) その他の副作用

国内臨床試験

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
血液	-	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症
耳	-	耳鳴	-
眼	-	結膜出血	白内障、強膜出血

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
胃腸	悪心、嘔吐	-	腸炎
全身障害及び投与局所	発熱	胸部不快感、疲労	腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫
肝胆道	-	-	高ビリルビン血症
感染症	鼻咽頭炎	-	単純ヘルペス、麦粒腫、インフルエンザ、口腔ヘルペス、咽頭炎
臨床検査	-	ALP上昇、ビリルビン上昇	C-反応性蛋白増加、肝酵素増加、白血球数増加、尿中白血球陽性
代謝	-	-	食欲不振、糖尿病
筋骨格	-	-	関節痛、筋肉痛、四肢痛
神経系	頭痛	-	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻
生殖系	-	-	陰囊障害
呼吸器	-	上気道炎	咳嗽、鼻閉、鼻漏
皮膚	湿疹	-	皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑

海外臨床試験

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
感染症	尿路感染、鼻咽頭炎、上気道感染、ウイルス感染	口腔ヘルペス、インフルエンザ、気道感染、副鼻腔炎、鼻炎、気管支炎	胃腸炎、蜂巣炎、咽頭炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、限局性感染、下気道感染、耳部感染、消化管感染、歯感染、感染、扁桃炎
精神系	不眠症	-	うつ病、不安、憂鬱感
神経系	めまい、頭痛	-	嗜眠、片頭痛、知覚障害、失神
呼吸器	咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻出血、呼吸困難、鼻閉	鼻漏、湿性咳嗽、咽喉乾燥、洞鬱血
胃腸	下痢、悪心、嘔吐、腹痛、便秘	上腹部痛、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
皮膚	-	発疹、そう痒	皮膚乾燥、紅斑、脱毛症
筋骨格	背部痛、関節痛、四肢痛、筋痛	筋痙攣、筋骨格痛、関節腫脹、頸痛	側腹部痛、筋骨格系胸痛
全身障害及び投与局所	発熱、インフルエンザ様疾患	疲労、胸痛、末梢性浮腫	倦怠感、疼痛、悪寒、冷感、腫脹
傷害	挫傷	-	擦傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
血液	-	-	貧血、好中球減少症
心臓	-	-	動悸
耳	-	-	耳痛
眼	-	-	眼痛、結膜炎
免疫系	-	-	季節性アレルギー
代謝	-	-	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
腎	-	-	排尿困難、腎疝痛
生殖系	-	-	陰出血
血管	-	血腫	高血圧

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

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。]

(2) 授乳婦

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

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。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

無菌操作により行い、調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。）

- 1) 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。
- 2) 日局生理食塩液、日局ブドウ糖液注射液（5%）又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を5mg/mLに希釈する。（希釈した液の容量は本剤600mgの場合120mL、本剤900mgの場合180mLである。）
- 3) 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。）
- 4) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2-25℃で保存し、24時間以内に使用すること。
- 5) 希釈した液を投与前に室温まで温めること。（加熱しないこと。）

(2) 投与时

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。
- 2) 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
- 3) 希釈した液を25～45分かけて点滴静注すること。

- 4) 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

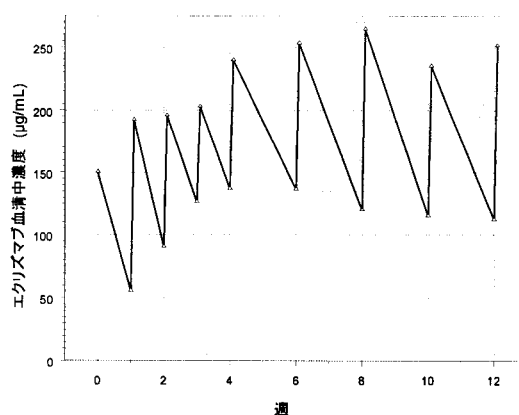
8. その他の注意

- 1) 臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。
- 2) マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、網膜形成異常が認められたり。

【薬物動態】

1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study²⁾)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した時の血清中濃度は、下図のように推移した。また、投与12週後における血清中トラフ濃度は116.5±10.93 µg/mLであった。



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移

血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

2. 海外臨床試験

C04-001 (TRIUMPH study³⁾)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（43例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.1±3.81 µg/mL、投与4週時113.5±8.70 µg/mL、投与6週時104.3±8.65 µg/mL、投与12週時96.5±9.38 µg/mL、投与26週時101.8±10.84 µg/mLであった（n=40～42）。

C04-002 (SHEPHERD study⁴⁾)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（97例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計24回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.8±3.00 µg/mL、投与4週時104.5±5.08 µg/mL、投与6週時100.6±5.77 µg/mL、投与12週時92.6±5.36 µg/mL、投与26週時98.4±6.63 µg/mL、投与52週時110.3±8.92 µg/mLであった（n=92～96）。

【臨床成績】

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験は、総て髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。

1. 国内臨床試験C07-001 (AEGIS study²⁾)

過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者29例を対象とし、本剤を投与した。ベースライ

ンのLDH (中央値 [最小値、最大値]) は1,814.0 U/L [627.8 U/L, 3,642.5 U/L]、投与12週目のLDHは244.0 U/L [187.0 U/L, 2,715.0 U/L] であり、LDHの低下が認められた ($p < 0.0001$ 、Wilcoxonの符号付順位検定)。

2 海外臨床試験C04-001 (TRIUMPH study⁹⁾)

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン (PNHタイプIII) の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者87例を対象とし、本剤又はプラセボを投与した。Hb安定化^{*}はプラセボ群で0.0% (0/44例) 及び本剤群で48.8% (21/43例) の患者で達成された ($p < 0.001$ 、Fisherの正確検定)。また、濃厚赤血球輸血単位数 (中央値 [最小値、最大値]) は、プラセボ群で10単位 [2単位、21単位]、本剤群で0単位 [0単位、16単位] であった ($p < 0.001$ 、Wilcoxonの符号付順位検定)。

^{*} 各患者において、観察期間中 (定義) における輸血時のHb値を輸血設定値とし、投与期間中にHb値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にHb安定化が達成されたと定義

【薬効薬理】

1. 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した⁹⁾。
2. 本剤のヒトC5に対する解離定数 (平均値±標準偏差) は 46 ± 1.6 pmol/L (25°C)、 120 ± 5.5 pmol/L (37°C) であった⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エクリズマブ (遺伝子組換え)

Ecuzimab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5 α 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG 由来定常部からなる。L鎖の定常部はH鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2(γ 2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4(γ 4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫(NS0)細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖タンパク質(分子量：約145,235)である。

【承認条件】

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

ソリリス点滴静注 300mg 1バイアル 30mL

【主要文献】

- 1) 社内資料：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験
- 2) 社内資料：国内第II相試験 (C07-001 AEGIS study)
- 3) Hillmen P. et al, New England Journal of Medicine, 2006; 355:1233-1243

4) Robert A. et al. Blood 2008; 111(4):1840-1847.

5) 社内資料：溶血性試験

6) 社内資料：ヒト補体C5に対する親和性試験

【文献請求先】

アレクシオン ファーマ株式会社

〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39

恵比寿プライムスクエアタワー

TEL :

(輸入品)

【製造販売元】

アレクシオン ファーマ株式会社

〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39

恵比寿プライムスクエアタワー

TEL : 03-6418-0770

医薬品の再審査期間延長の可否について

No.	品目名	申請者名	根拠及び延長期間
1	エビリファイ錠 3mg 同 錠 6mg 同 錠 12mg 同 散 1% 同 内用液 0.1%	大塚製薬株式会社	小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握する目的で、治験（多施設共同、無作為化、二重盲検、用量群間比較試験）を現在計画しており、所要期間等を勘案すると、再審査期間を当初（平成26年1月22日まで）より2年間延長することが適当と考えられる。

<制度概要>

○ 薬事法第14条の4第2項

厚生労働大臣は、新医薬品又は新医療機器の再審査を適正に行うため特に必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、調査期間を、その製造販売の承認のあつた日後十年（新医療機器にあつては、七年）を超えない範囲内において延長することができる。

○ 医薬安全局長通知（平成12年12月27日付医薬発第1324号）（抜粋）

特に、小児集団における使用経験の情報の収集を図るため、小児への使用が想定される医薬品について承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験を計画する場合にあつては、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勘案し、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長することとする。

(報道発表用)

1	販 売 名	①ベクティビックス点滴静注 100 mg ②ベクティビックス点滴静注 100 mg 「タケダバイオ」
2	一 般 名	パニツムマブ (遺伝子組換え) (Panitumumab (Genetical Recombination)) (JAN)
3	申 請 者 名	①武田薬品工業株式会社 ②武田バイオ開発センター株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1バイアル (5 mL) 中 パニツムマブ (遺伝子組換え) 100 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人には2週間に1回, パニツムマブ (遺伝子組換え) として1回 6mg/kg (体重) を 60 分以上かけて点滴静注する。なお, 患者の状態に応じて適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は, ヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体の抗悪性腫瘍剤である。

貯法：遮光保存。凍結を避け、2～8℃で保存。
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。）

抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗EGFR^{注1}モノクローナル抗体

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品^{注2}

承認番号	薬価収載	販売開始
	20XX年YY月	20XX年YY月

ベクティビックス点滴静注 100 mg（案）

「タケダ」
Vectibix®

パニツムマブ（遺伝子組換え）注

【警告】

- 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 間質性肺疾患があらわれることがある。また、本剤の臨床試験で間質性肺疾患の既往歴のある患者において死亡例も認められているので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
- 重度のInfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合は、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（【警告】、「重大な副作用」の項参照）

【組成・性状】

成分	1バイアル (5 mL) 中の分量	
有効成分	パニツムマブ（遺伝子組換え） ^{注1}	
	100 mg	
添加物	塩化ナトリウム	29 mg
	酢酸ナトリウム水和物	34 mg
	その他、添加物としてpH調節剤を含有する。	
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	本品は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	5.6～6.0	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

注3) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

KRAS遺伝子野生型の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- KRAS遺伝子変異を示す患者での有効性は確立していない。
- 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回 6 mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】及び「その他の注意」の項の内容を熟知し、選択すること。
- 重度（Grade 3以上）の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること（「重大な副作用」の項参照）。

＜重度（Grade 3以上）の皮膚障害発現時の用量調節の目安＞

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{注4)}	6 mg/kg 又は 4.8 mg/kg
4.8 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{注4)}	3.6 mg/kg
3.6 mg/kg	投与中止		

注4) 6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

- 重度（Grade 3以上）のInfusion reactionがあらわれた場合、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、Grade 2以下のInfusion reactionがあらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- 本剤の投与にあたっては、インラインフィルタ（0.2又は0.22ミクロン）を使用すること。
- 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
 - 本剤の投与時には1回投与量として6 mg/kgとなるように必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100 mLとする。なお、日局生理食塩液で希釈後の点滴溶液中の本剤の最終濃度は10 mg/mLを超えないこと。
 - 本剤は、60分以上かけて点滴静注すること。ただし、1回投与量として1,000 mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150 mLとし、90分以上かけて点滴静注すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）
 - 間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患を増悪するおそれがある（【警告】、「重大な副作用」の項参照）。〕
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 重要な基本的注意**
 - Infusion reactionとして、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること（【警告】、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照）。

注1) EGFR：Epidermal growth factor receptor（上皮細胞増殖因子受容体）

注2) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

(2) 低マグネシウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前、また、本剤投与中及び投与終了後も血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質の補給等の適切な処置を行うこと。

3. 副作用

<単独投与時>

国内の臨床試験（第1相臨床試験13例、第2相臨床試験52例）において、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者65例中64例（98%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、ざ瘡42例（65%）、皮膚乾燥39例（60%）、発疹36例（55%）、痒疹27例（42%）、爪囲炎23例（35%）、低マグネシウム血症18例（28%）、疲労17例（26%）、口内炎16例（25%）及び食欲不振13例（20%）であった。海外臨床試験では、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者987例中925例（94%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、ざ瘡様皮膚炎526例（53%）、痒疹521例（53%）、紅斑519例（53%）及び発疹359例（36%）であった（承認時）。

<併用投与時>（FOLFIRI又はFOLFOX4との併用）

本剤と化学療法との併用による国際共同試験（FOLFIRI併用302例、日本を含む）及び海外臨床試験（FOLFOX4併用322例）において、本剤が併用投与されたKRAS遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌患者624例中620例（99%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢371例（59%）、発疹332例（53%）、好中球減少症301例（48%）、悪心274例（44%）、疲労196例（31%）、ざ瘡様皮膚炎186例（30%）、食欲不振160例（26%）、低マグネシウム血症156例（25%）、口内炎152例（24%）、嘔吐146例（23%）、粘膜の炎症141例（23%）、皮膚乾燥122例（20%）及び痒疹122例（20%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用^{注5)}

1) 重度の皮膚障害

重度のざ瘡様皮膚炎（5%）、紅斑（5%）、発疹（3%）、痒疹（2%）、爪囲炎（1%）、皮膚剥脱（1%未満）、皮膚亀裂（1%未満）及び皮膚乾燥（1%未満）があらわれることがあるので、重度の皮膚障害があらわれた場合は、投与を一時中止し、適切な処置を行うこと。なお、続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し、これらの症状に対する適切な処置を行うこと。また、必要に応じ皮膚科を受診するよう患者に指導すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。

2) 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤）（頻度不明）

間質性肺疾患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は、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（【警告】、「慎重投与」の項参照）。

3) 重度のInfusion reaction（1%未満）

重度のInfusion reactionとして、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、重度のInfusion reactionを認めた場合、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと（【警告】、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

4) 重度の下痢（1%未満）

重度の下痢及び脱水があらわれることがある。重度の下痢及び脱水により急性腎不全に至った症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には、止しゃ薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

注5) 本剤の単独投与による臨床試験（国内及び海外）で認められた副作用に基づき発現頻度を記載した。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

<単独投与時>

	10%以上	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満
1) 精神・神経系		頭痛	
2) 消化器	下痢（13%）	悪心、口内炎、嘔吐、口内乾燥	口唇のひび割れ
3) 呼吸器		鼻出血、呼吸困難	咳嗽、鼻乾燥、肺塞栓
4) 皮膚	痒疹（52%）、ざ瘡様皮膚炎（51%）、紅斑（50%）、発疹（38%）、爪囲炎（20%）、皮膚乾燥（19%）、皮膚亀裂（15%）	皮膚剥脱、爪の障害（爪破壊、爪甲離床症）、多毛症、脱毛症	男性型多毛症
5) 眼 ^{注6)}		結膜炎、睫毛の成長、涙液増加、眼充血、眼乾燥、眼の炎症、眼痛	眼瞼の炎症、眼・眼瞼感染
6) 代謝異常		低マグネシウム血症、低カルシウム血症、脱水、低カリウム血症	
7) その他	疲労（15%）	粘膜の炎症、発熱、悪寒	薬剤注入に伴う反応

注6) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

<併用投与時>（FOLFIRI又はFOLFOX4との併用）^{注7)}

	10%以上	5%以上10%未満	1%以上5%未満
1) 精神・神経系	錯覚（18%）、末梢性ニューロパチー（11%）	味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー	嗜眠、異常感覚、浮動性めまい、神経毒性、不眠症、感覚鈍麻、頭痛、多発ニューロパチー
2) 消化器	下痢（59%）、悪心（44%）、口内炎（24%）、嘔吐（23%）、便秘（13%）、腹痛（11%）	消化不良	口内乾燥、上腹部痛、口唇炎、アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成、口腔内痛、胃食道逆流性疾患、口唇のひび割れ、口唇乾燥
3) 呼吸器		鼻出血	呼吸困難、肺塞栓、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、鼻漏
4) 皮膚	発疹（53%）、ざ瘡様皮膚炎（30%）、皮膚乾燥（20%）、痒疹（20%）、爪囲炎（19%）、脱毛症（18%）、皮膚亀裂（17%）、紅斑（15%）	手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪の障害	皮膚剥脱、皮膚毒性、多汗症、皮膚潰瘍、皮膚色素沈着、多毛症、皮膚炎、皮膚病変
5) 眼 ^{注8)}	結膜炎（15%）		涙液増加、眼乾燥、睫毛の成長、霧視、眼瞼炎、眼痛
6) 血液／リンパ系	好中球減少症（48%）、貧血（11%）、血小板減少症（11%）、白血球減少症（11%）		発熱性好中球減少症
7) 心血管系			静脈炎、潮紅、低血圧、高血圧
8) 代謝異常	食欲不振（26%）、低マグネシウム血症（25%）、低カリウム血症（12%）		脱水、低カルシウム血症、低リン酸血症
9) 肝臓			高ビリルビン血症、ALT増加
10) その他	疲労（31%）、粘膜の炎症（23%）、無力症（17%）、発熱（10%）	体重減少	毛包炎、皮膚感染、限局性感染、爪感染、蜂巣炎、潰瘍、乾燥症、カテーテル関連感染、尿路感染、鼻炎、上気道感染、口腔カンジダ症、悪寒、過敏症、注入に伴う反応、末梢性浮腫、四肢痛、疼痛、温度変化不耐症

注7) 本剤とFOLFIRI又はFOLFOX4の併用群で認められた副作用（本剤、FOLFIRI又はFOLFOX4のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象）に基づき、発現頻度を記載した。

注8) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

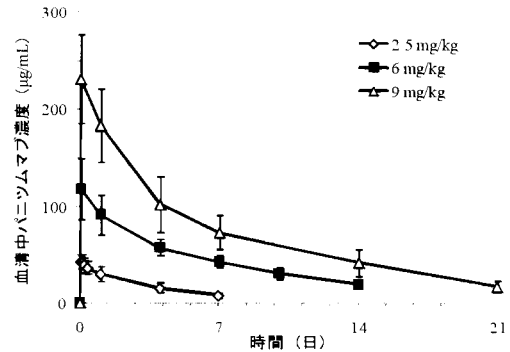
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与（日本人のデータ）²⁾

本剤（2.5, 6, 9 mg/kg）を60分以上かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。本剤2.5～9 mg/kgを単回投与したときの血清中濃度時間曲線下面積（AUC）は、投与量以上の増加を認め、クリアランス（CL）は17.4 mL/日/kg（2.5 mg/kg投与）から5.92 mL/日/kg（9 mg/kg投与）に低下した。^(注9)



単回投与時の血清中濃度推移 (平均 ± 標準偏差)

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·日/mL)	t _{1/2} (日)	CL (mL/日/kg)
2.5	44.1 ± 8.09	7.88 ± 3.09	135 ± 35.6	3.08 ± 0.547	17.4 ± 2.56 ^a
6	118 ± 31.2	19.8 ± 3.93	664 ± 80.0	6.72 ± 0.709	8.49 ^b
9	231 ± 45.4	16.9 ± 5.87	1430 ± 415	7.18 ± 1.66	5.92 ± 2.05 ^c

(各n=6, 平均 ± 標準偏差。^an=3, ^bn=1, ^cn=5)

注9) 本剤の承認された用法・用量は1回6 mg/kgの2週間間隔投与である。（【用法・用量】の項参照）。

(2) 反復投与（日本人のデータ）²⁾

本剤6 mg/kgを60分以上かけて点滴静注後、2週間間隔で点滴静注を繰り返した際の3回目投与時の薬物動態パラメータを

以下に示す。投与3回目以降のC_{max}及びC_{min}は概ね同値であると考えられた。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·日/mL)	t _{1/2} (日)
6	160 ± 13.5	42.5 ± 8.52	1100 ± 102	9.62 ± 2.67

(n=5, 平均 ± 標準偏差)

(3) 母集団薬物動態解析（日本人及び外国人のデータ）³⁾

母集団薬物動態解析を実施した結果、体重が本剤のCL及び中央コンパートメントの分布容積（V₁）に対して有意な影響を及ぼすことが示された。日本人と外国人の間で認められた本剤のC_{max}、C_{min}及びAUCの差は、体重の差に起因すると考えられた。年齢、性別及び癌腫に関しても、本剤のCLあるいはV₁に及ぼす影響が示されたが、影響の程度は体重よりも小さかった。併用化学療法の種類及び腫瘍のEGFR発現が本剤のCL及びV₁に及ぼす影響は認められなかった。

2. 吸収、分布、代謝、排泄（動物試験（参考））

(1) 分布⁴⁾

¹²⁵I-標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、血液中の放射活性が最も高く、次いで肝臓、腎臓、副腎、肺で高い放射活性が認められた。分布に関する顕著な性差は認められなかった。

(2) 排泄⁴⁾

¹²⁵I-標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、240時間までに投与放射活性の90%以上が尿中に回収された。

と。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。[本剤30 mg/kgを妊娠カニクイザル（器官形成期）に投与したところ、流産及び胎児死亡の増加が認められた。]

(2) 妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、又は本剤投与終了後も最低6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[カニクイザルにおいて、本剤投与により月経周期の延長、妊娠率の低下が認められた。]

(3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低8週間は授乳しないよう指導すること。[本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 過量投与

臨床試験では、本剤9 mg/kgまでの用量が投与されている。また、承認用量（1回6 mg/kg）の2倍相当（1回12 mg/kg）の過量投与例も報告されている。本剤の過量投与時にみられる主な症状は、皮膚障害、下痢、脱水、疲労等であったが、これらは本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- バイアルを振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。
- 本剤は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。微粒子はインラインフィルターにより除去されるが、バイアルに変色のみられた場合は使用しないこと。
- 本剤の投与時には1回投与量として6 mg/kgとなるように、次式に従い算出した必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100 mLとする。最終濃度として10 mg/mLを超えないこと。

$$\text{必要量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{6 \text{ (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/mL)}}$$

- 1回投与量として1,000 mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150 mLとすること。
- 希釈後溶液は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存（2～8℃）し、24時間以内に投与開始することが望ましい。
- 本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けること。
- 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 本剤は、インラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を用いて投与すること。
- 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。
- 本剤は、60分以上かけて点滴静注すること。ただし、1回投与量として1,000 mgを超える場合は、90分以上かけて点滴静注すること。

9. その他の注意

- 海外において、化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、多施設共同無作為化非盲検試験が実施され、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法とペバシズマブの併用療法に本剤を併用投与したとき、本剤併用群で増悪生存期間の短縮及び死亡率の増加が認められ、また、本剤併用群で肺塞栓、感染症（大部分は皮膚障害の合併症）、下痢及び脱水の発現頻度が高く認められたとの報告がある。¹⁾
- 海外において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。

【臨床成績】

1. 日本人における成績（第2相試験，20050216試験）⁵⁾
 フッ化ピリミジン系薬剤，オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の投与中又は投与後に再燃若しくは不応となった転移性結腸・直腸癌患者52例を対象に，本剤6 mg/kgを2週間間隔で単独投与し，第2相臨床試験を実施した。奏効率（腫瘍縮小効果判定は修正RECIST基準に基づく中央判定）は13.5%（95%信頼区間：5.6, 25.8）であった。

2. 外国人における成績（第3相試験）

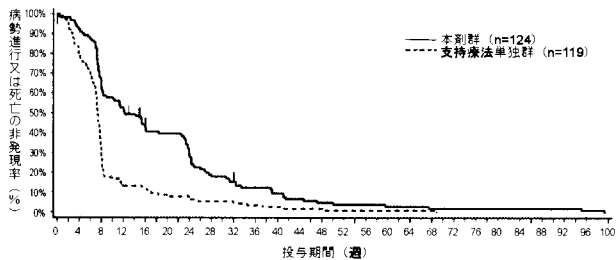
＜単独投与時＞

支持療法との比較試験（20020408試験）⁶⁾

フッ化ピリミジン系薬剤，オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の治療中又は治療後に病勢の進行が認められたEGFR発現転移性結腸・直腸癌患者（三次治療以降例）463例を対象に，本剤6 mg/kgの2週間間隔投与と最良の支持療法（本剤群），又は最良の支持療法単独の有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は，本剤群で8.0週（95%信頼区間：7.9, 8.4），最良の支持療法単独群で7.3週（95%信頼区間：7.1, 7.7）であった（ハザード比：0.542 [95%信頼区間：0.443, 0.663]， $p < 0.0001$ ）。全生存期間の中央値は，本剤群で6.4ヵ月（95%信頼区間：6.1, 7.7），最良の支持療法単独群で6.3ヵ月（95%信頼区間：4.9, 7.6）であった（ハザード比：1.000 [95%信頼区間：0.816, 1.224]， $p = 0.8061$ ）。KRAS遺伝子野生型集団^{*}における成績は以下のとおりであった。

20020408試験におけるKRAS遺伝子野生型集団の有効性
 （レトロスペクティブな解析結果）

評価項目	本剤群 (n=124)	最良の支持療法単独群 (n=119)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値(週) (95%信頼区間)	12.3 (8.3, 16.1)	7.3 (7.0, 7.7)	<0.0001	0.449 (0.341, 0.590)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.1 (6.3, 9.4)	7.6 (6.2, 8.8)	0.1395	0.988 (0.754, 1.295)



KRAS遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
 （独立画像評価委員会による中央判定，レトロスペクティブな解析結果）

＜併用投与時＞

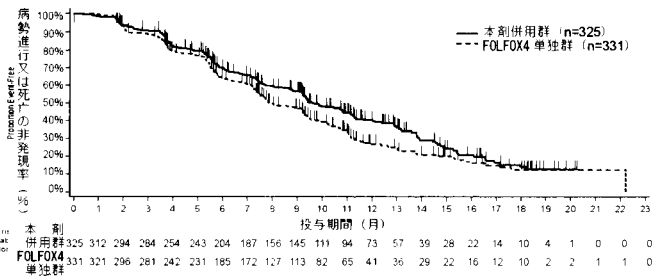
(1) FOLFOX4 併用試験（20050203試験）

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者1,183例を対象に，フルオロウラシル，ロイコボリンカルシウム及びオキサリプラチンを含む化学療法（FOLFOX4）に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間であった。KRAS遺伝子野生型集団^{*}における成績は以下のとおりであった。

20050203試験におけるKRAS遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群 (n=325)	FOLFOX4 単独群 (n=331)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	9.6 (9.2, 11.1)	8.0 (7.5, 9.3)	0.0234	0.798 (0.656, 0.971)
全生存期間中央値 ^{注1)} (月) (95%信頼区間)	NE (20.3, NE)	18.8 (17.2, NE)	0.1623	0.831 (0.640, 1.079)

注1) 中間解析，NE：推定不能



KRAS遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
 （独立画像評価委員会による中央判定）

(2) FOLFIRI 併用試験（20050181試験）

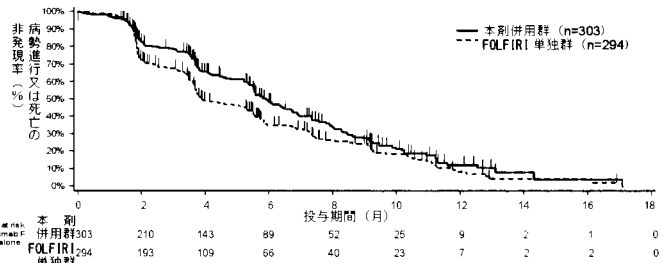
日本が参加した国際共同試験で，フッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法既治療の転移性結腸・直腸癌患者（二次治療例）1,186例（日本人20例を含む）を対象に，フルオロウラシル，ロイコボリンカルシウム及びイリノテカン塩酸塩水和物（用法・用量^{注1)}：180 mg/m²を2週間間隔で投与）を含む化学療法（FOLFIRI）に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間及び全生存期間であった。KRAS遺伝子野生型集団^{*}における成績は以下のとおりであった。

20050181試験におけるKRAS遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群 ^{注1)} (n=303)	FOLFIRI 単独群 ^{注1)} (n=294)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.9 (5.5, 6.7)	3.9 (3.7, 5.3)	0.0036	0.732 (0.593, 0.903)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	14.5 (13.0, 16.0)	12.5 (11.2, 14.2)	0.1154	0.854 (0.702, 1.039)

注1) イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における国内承認用法・用量B法：イリノテカン塩酸塩水和物として，通常，成人に1日1回，150 mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。なお，年齢，症状により適宜増減する。

注2) 日本人例数は本剤併用群5例，FOLFIRI単独群8例であった。



KRAS遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
 （独立画像評価委員会による中央判定）

※ KRAS遺伝子コドン12及び13の変異が検討された。

【薬効薬理】

1. 作用機序

パニツムマブは，遺伝子組換え型ヒト型IgG2モノクローナル抗体である。⁷⁻⁹⁾パニツムマブは，ヒトEGFR発現細胞のEGFRに対して特異的かつ高親和性に結合し⁷⁻⁹⁾，EGFRに対するリガンドの結合の阻害及びEGFRの内在化が誘導された。

2. 抗腫瘍作用

パニツムマブは，*in vitro*及び*in vivo*試験において，ヒト腫瘍細胞株（ヒト結腸癌由来HT29細胞株，DLD1細胞株等）の増殖を阻害した。^{10, 11)}

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名：パニツムマブ（遺伝子組換え）

(Panitumumab (Genetical Recombination)) [JAN]

本質：ヒト抗ヒトEGFRモノクローナル抗体であるIgG2をコードするゲノムDNAを導入したチャイニーズハムスター

卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基
($C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$, 分子量: 23,353.63) からなる軽鎖2分子及び445個のアミノ酸残基($C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$, 分子量: 48,811.47) からなる重鎖2分子から構成される糖タンパク質(分子量: 約147,000)であり, 重鎖サブユニットの主成分はC末端のリジンを欠く。

【包装】

点滴静注100 mg: 1バイアル

【承認条件】

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

【主要文献】

- 1) Hecht JR et al.: J. Clin. Oncol., **27**:672, 2009.
- 2) パニツムマブの国内第1相試験成績(社内資料)
- 3) 臨床試験成績による母集団薬物動態解析報告書(社内資料)
- 4) サルにおける組織内分布に関する検討(社内資料)
- 5) Muro K et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., **39**: 321, 2009.
- 6) Van Cutsem E et al.: J. Clin. Oncol., **25**: 1658, 2007.
- 7) Davis CG et al.: Cancer Metastasis Rev., **18**: 421, 1999.
- 8) Yang XD et al.: Cancer Res., **59**: 1236, 1999.
- 9) Yang XD et al.: Crit. Rev. Oncol. Hematol., **38**: 17, 2001.
- 10) パニツムマブの非臨床薬理試験成績①(社内資料)
- 11) パニツムマブの非臨床薬理試験成績②(社内資料)

【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)

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

貯法: 遮光保存。凍結を避け、2～8℃で保存。
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
	20XX年YY月	20XX年YY月

**抗悪性腫瘍剤／
ヒト型抗EGFR^{注1)}モノクローナル抗体**

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品^{注2)}

ベクティビックス点滴静注 100 mg 「タケダバイオ」 (案)

Vectibix[®]

パニツムマブ (遺伝子組換え) 注

【警告】

- 1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例においてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 2 間質性肺疾患があらわれることがある。また、本剤の臨床試験で間質性肺疾患の既往歴のある患者において死亡例も認められているので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
- 3 重度のInfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（【警告】、「重大な副作用」の項参照）

【組成・性状】

成分	1バイアル (5 mL) 中の分量
有効成分	パニツムマブ (遺伝子組換え) ^{注3)} 100 mg
添加物	塩化ナトリウム 29 mg
	酢酸ナトリウム水和物 34 mg
	その他、添加物として pH 調節剤を含有する。
剤形	注射剤 (バイアル)
性状	本品は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。
pH	5.6～6.0
浸透圧比	約1 (日局生理食塩液に対する比)

注3) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) KRAS遺伝子変異を示す患者での有効性は確立していない。
- (3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ (遺伝子組換え) として1回 6 mg/kg (体重) を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】及び「その他の注意」の項の内容を熟知し、選択すること。
- (2) 重度 (Grade 3以上) の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること（「重大な副作用」の項参照）。

<重度 (Grade 3以上) の皮膚障害発現時の用量調節の目安>

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{注4)}	6 mg/kg 又は 4.8 mg/kg
4.8 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{注4)}	3.6 mg/kg
3.6 mg/kg	投与中止		

注4) 6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

- (3) 重度 (Grade 3以上) のInfusion reactionがあらわれた場合、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、Grade 2以下のInfusion reactionがあらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター (0.2又は0.22ミクロン) を使用すること。
- (5) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
 - 1) 本剤の投与時には1回投与量として6 mg/kgとなるように必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100 mLとする。なお、日局生理食塩液で希釈後の点滴溶液中の本剤の最終濃度は10 mg/mLを超えないこと。
 - 2) 本剤は、60分以上かけて点滴静注すること。ただし、1回投与量として1,000 mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150 mLとし、90分以上かけて点滴静注すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患を増悪するおそれがある (【警告】、「重大な副作用」の項参照)。]
 - (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) Infusion reactionとして、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間 (バイタルサインをモニターするなど) を設けること。Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること (【警告】、<用法・用量に関連する使用上の注意>、「重大な副作用」の項参照)。

注1) EGFR: Epidermal growth factor receptor (上皮細胞増殖因子受容体)

注2) 処方せん医薬品: 注意一医師等の処方せんにより使用すること

- (2)低マグネシウム血症，低カリウム血症及び低カルシウム血症があらわれることがあるので，本剤投与開始前，また，本剤投与中及び投与終了後も血清中電解質（マグネシウム，カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には，必要に応じ電解質の補給等の適切な処置を行うこと。

3. 副作用

<単独投与時>

国内の臨床試験（第1相臨床試験13例，第2相臨床試験52例）において，本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者65例中64例（98%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は，ざ瘡42例（65%），皮膚乾燥39例（60%），発疹36例（55%），痒疹27例（42%），爪囲炎23例（35%），低マグネシウム血症18例（28%），疲労17例（26%），口内炎16例（25%）及び食欲不振13例（20%）であった。海外臨床試験では，本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者987例中925例（94%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は，ざ瘡様皮膚炎526例（53%），痒疹521例（53%），紅斑519例（53%）及び発疹359例（36%）であった（承認時）。

<併用投与時>（FOLFIRI又はFOLFOX4との併用）

本剤と化学療法との併用による国際共同試験（FOLFIRI併用302例，日本を含む）及び海外臨床試験（FOLFOX4併用322例）において，本剤が併用投与されたKRAS遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌患者624例中620例（99%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は，下痢371例（59%），発疹332例（53%），好中球減少症301例（48%），悪心274例（44%），疲労196例（31%），ざ瘡様皮膚炎186例（30%），食欲不振160例（26%），低マグネシウム血症156例（25%），口内炎152例（24%），嘔吐146例（23%），粘膜の炎症141例（23%），皮膚乾燥122例（20%）及び痒疹122例（20%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用^{注5)}

1) 重度の皮膚障害

重度のざ瘡様皮膚炎（5%），紅斑（5%），発疹（3%），痒疹（2%），爪囲炎（1%），皮膚剥脱（1%未満），皮膚亀裂（1%未満）及び皮膚乾燥（1%未満）があらわれることがあるので，重度の皮膚障害があらわれた場合は，投与を一時中止し，適切な処置を行うこと。なお，続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し，これらの症状に対する適切な処置を行うこと。また，必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。

2) 間質性肺疾患（間質性肺炎，肺線維症，肺臓炎，肺浸潤）（頻度不明）

間質性肺疾患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は，本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（【警告】，「慎重投与」の項参照）。

3) 重度のInfusion reaction（1%未満）

重度のInfusion reactionとして，アナフィラキシー様症状，血管浮腫，気管支痙攣，発熱，悪寒，呼吸困難，低血圧等があらわれることがあるので，重度のInfusion reactionを認めた場合，本剤の投与を中止し，薬物治療（アドレナリン，副腎皮質ステロイド剤，抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置を行うとともに，以降，本剤を再投与しないこと（【警告】，【禁忌】，「重要な基本的注意」，＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。

4) 重度の下痢（1%未満）

重度の下痢及び脱水があらわれることがある。重度の下痢及び脱水により急性腎不全に至った症例も報告されていることから，患者の状態を十分に観察し，このような症状があらわれた場合には，止しゃ薬（ロペラミド等）の投与，補液等の適切な処置を行うこと。

注5) 本剤の単独投与による臨床試験（国内及び海外）で認められた副作用に基づき発現頻度を記載した。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

<単独投与時>

	10%以上	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満
1) 精神・神経系		頭痛	
2) 消化器	下痢（13%）	悪心，口内炎，嘔吐，口内乾燥	口唇のひび割れ
3) 呼吸器		鼻出血，呼吸困難	咳嗽，鼻乾燥，肺塞栓
4) 皮膚	痒疹（52%），ざ瘡様皮膚炎（51%），紅斑（50%），発疹（38%），爪囲炎（20%），皮膚乾燥（19%），皮膚亀裂（15%）	皮膚剥脱，爪の障害（爪破壊，爪甲離床症），多毛症，脱毛症	男性型多毛症
5) 眼 ^{注6)}		結膜炎，睫毛の成長，涙液増加，眼充血，眼乾燥，眼の炎症，眼痛	眼瞼の炎症，眼・眼瞼感染
6) 代謝異常		低マグネシウム血症，低カルシウム血症，脱水，低カリウム血症	
7) その他	疲労（15%）	粘膜の炎症，発熱，悪寒	薬剤注入に伴う反応

注6) 眼の異常があらわれた場合には，直ちに眼科的検査を行い，必要な処置を行うこと。

<併用投与時>（FOLFIRI又はFOLFOX4との併用）^{注7)}

	10%以上	5%以上10%未満	1%以上5%未満
1) 精神・神経系	錯覚（18%），末梢性ニューロパチー（11%）	味覚異常，末梢性感覚ニューロパチー	嗜眠，異常感覚，浮動性めまい，神経毒性，不眠症，感覚鈍麻，頭痛，多発ニューロパチー
2) 消化器	下痢（59%），悪心（44%），口内炎（24%），嘔吐（23%），便秘（13%），腹痛（11%）	消化不良	口内乾燥，上腹部痛，口唇炎，アフタ性口内炎，口腔内潰瘍形成，口腔内痛，胃食道逆流性疾患，口唇のひび割れ，口唇乾燥
3) 呼吸器		鼻出血	呼吸困難，肺塞栓，口腔咽喉痛，咳嗽，発声障害，鼻淵
4) 皮膚	発疹（53%），ざ瘡様皮膚炎（30%），皮膚乾燥（20%），痒疹（20%），爪囲炎（19%），脱毛症（18%），皮膚亀裂（17%），紅斑（15%）	手掌・足底発赤知覚不全症候群，爪の障害	皮膚剥脱，皮膚毒性，多汗症，皮膚潰瘍，皮膚色素沈着，多毛症，皮膚炎，皮膚病変
5) 眼 ^{注8)}	結膜炎（15%）		涙液増加，眼乾燥，睫毛の成長，霧視，眼瞼炎，眼痛
6) 血液／リンパ系	好中球減少症（48%），貧血（11%），血小板減少症（11%），白血球減少症（11%）		発熱性好中球減少症
7) 心血管系			静脈炎，潮紅，低血圧，高血圧
8) 代謝異常	食欲不振（26%），低マグネシウム血症（25%），低カリウム血症（12%）		脱水，低カルシウム血症，低リン酸血症
9) 肝臓			高ビリルビン血症，ALT増加
10) その他	疲労（31%），粘膜の炎症（23%），無力症（17%），発熱（10%）	体重減少	毛包炎，皮膚感染，限局性感染，爪感染，蜂巣炎，潰瘍，乾燥症，カテーテル関連感染，尿路感染，鼻炎，上気道感染，口腔カンジダ症，悪寒，過敏症，注入に伴う反応，末梢性浮腫，四肢痛，疼痛，温度変化不耐症

注7) 本剤とFOLFIRI又はFOLFOX4の併用群で認められた副作用（本剤，FOLFIRI又はFOLFOX4のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象）に基づき，発現頻度を記載した。

注8) 眼の異常があらわれた場合には，直ちに眼科的検査を行い，必要な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。

【薬物動態】

- と。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。[本剤30 mg/kgを妊娠カエイクザル（器官形成期）に投与したところ、流産及び胎児死亡の増加が認められた。]
- (2) 妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、又は本剤投与終了後も最低6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[カエイクザルにおいて、本剤投与により月経周期の延長、妊娠率の低下が認められた。]
- (3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低8週間は授乳しないよう指導すること。[本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 過量投与

臨床試験では、本剤9 mg/kgまでの用量が投与されている。また、承認用量（1回6 mg/kg）の2倍相当（1回12 mg/kg）の過量投与例も報告されている。本剤の過量投与時にみられる主な症状は、皮膚障害、下痢、脱水、疲労等であったが、これらは本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- バイアルを振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。
- 本剤は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。微粒子はインラインフィルターにより除去されるが、バイアルに変色がみられた場合は使用しないこと。
- 本剤の投与時には1回投与量として6 mg/kgとなるように、次式に従い算出した必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100 mLとする。最終濃度として10 mg/mLを超えないこと。

$$\text{必要量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{6 \text{ (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/mL)}}$$

- 1回投与量として1,000 mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150 mLとすること。
- 希釈後溶液は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存（2～8℃）し、24時間以内に投与開始することが望ましい。
- 本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けること。
- 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 本剤は、インラインフィルター（0.2又は0.22ミクコン）を用いて投与すること。
- 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。
- 本剤は、60分以上かけて点滴静注すること。ただし、1回投与量として1,000 mgを超える場合は、90分以上かけて点滴静注すること。

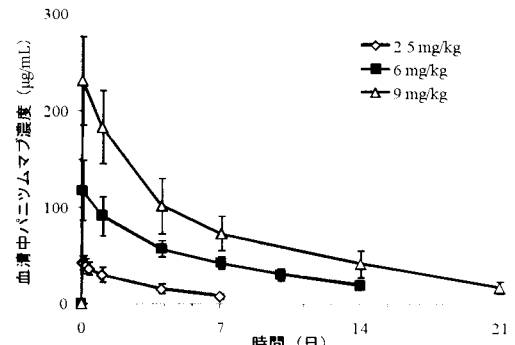
9. その他の注意

- 海外において、化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、多施設共同無作為化非盲検試験が実施され、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法とペバシズマブの併用療法に本剤を併用投与したとき、本剤併用群で無増悪生存期間の短縮及び死亡率の増加が認められ、また、本剤併用群で肺塞栓、感染症（大部分は皮膚障害の合併症）、下痢及び脱水の発現頻度が高く認められたとの報告がある。¹⁾
- 海外において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。

1. 血中濃度

(1) 単回投与（日本人のデータ）²⁾

本剤（2.5、6、9 mg/kg）を60分以上かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。本剤2.5～9 mg/kgを単回投与したときの血清中濃度時間曲線下面積（AUC）は、投与量以上の増加を認め、クリアランス（CL）は17.4 mL/日/kg（2.5 mg/kg投与）から5.92 mL/日/kg（9 mg/kg投与）に低下した。²⁾



単回投与時の血清中濃度推移（平均 ± 標準偏差）

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·日/mL)	t _{1/2} (日)	CL (mL/日/kg)
2.5	44.1 ± 8.09	7.88 ± 3.09	135 ± 35.6	3.08 ± 0.547	17.4 ± 2.56 ^{a)}
6	118 ± 31.2	19.8 ± 3.93	664 ± 80.0	6.72 ± 0.709	8.49 ^{b)}
9	231 ± 45.4	16.9 ± 5.87	1430 ± 415	7.18 ± 1.66	5.92 ± 2.05 ^{c)}

(各n=6、平均 ± 標準偏差。^{a)}n=3、^{b)}n=1、^{c)}n=5)

注9) 本剤の承認された用法・用量は1回6 mg/kgの2週間間隔投与である（【用法・用量】の項参照）。

(2) 反復投与（日本人のデータ）²⁾

本剤6 mg/kgを60分以上かけて点滴静注後、2週間間隔で点滴静注を繰り返した際の3回目投与時の薬物動態パラメータを以下に示す。投与3回目以降のC_{max}及びC_{min}は概ね同値であると考えられた。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·日/mL)	t _{1/2} (日)
6	160 ± 13.5	42.5 ± 8.52	1100 ± 102	9.62 ± 2.67

(n=5、平均 ± 標準偏差)

(3) 母集団薬物動態解析（日本人及び外国人のデータ）²⁾

母集団薬物動態解析を実施した結果、体重が本剤のCL及び中央コンパートメントの分布容積（V₁）に対して有意な影響を及ぼすことが示された。日本人と外国人の間で認められた本剤のC_{max}、C_{min}及びAUCの差は、体重の差に起因すると考えられた。年齢、性別及び癌腫に関しても、本剤のCLあるいはV₁に及ぼす影響が示されたが、影響の程度は体重よりも小さかった。併用化学療法の種類及び腫瘍のEGFR発現が本剤のCL及びV₁に及ぼす影響は認められなかった。

2. 吸収、分布、代謝、排泄（動物試験（参考））

(1) 分布⁴⁾

¹²⁵I-標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、血液中の放射活性が最も高く、次いで肝臓、腎臓、副腎、肺で高い放射活性が認められた。分布に関する顕著な性差は認められなかった。

(2) 排泄⁴⁾

¹²⁵I-標識パニツムマブをサルに静脈内投与したとき、240時間までに投与放射活性の90%以上が尿中に回収された。

【臨床成績】

1. 日本人における成績 (第2相試験, 20050216 試験)⁵⁾
 フッ化ピリミジン系薬剤, オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の投与中又は投与後に再燃若しくは不応となった転移性結腸・直腸癌患者52例を対象に, 本剤6 mg/kgを2週間間隔で単独投与し, 第2相臨床試験を実施した。奏効率 (腫瘍縮小効果判定は修正RECIST基準に基づく中央判定) は13.5% (95%信頼区間: 5.6, 25.8) であった。

2. 外国人における成績 (第3相試験)

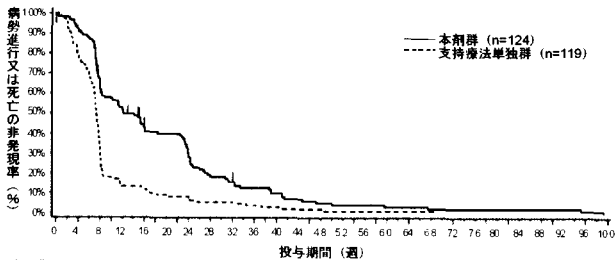
< 単独投与時 >

支持療法との比較試験 (20020408 試験)⁶⁾

フッ化ピリミジン系薬剤, オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の治療中又は治療後に病勢の進行が認められたEGFR発現転移性結腸・直腸癌患者 (三次治療以降例) 463例を対象に, 本剤6 mg/kgの2週間間隔投与と最良の支持療法 (本剤群), 又は最良の支持療法単独の有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は, 本剤群で8.0 週 (95%信頼区間: 7.9, 8.4), 最良の支持療法単独群で7.3週 (95%信頼区間: 7.1, 7.7) であった (ハザード比: 0.542 [95%信頼区間: 0.443, 0.663], $p < 0.0001$)。全生存期間の中央値は, 本剤群で6.4ヵ月 (95%信頼区間: 6.1, 7.7), 最良の支持療法単独群で6.3ヵ月 (95%信頼区間: 4.9, 7.6) であった (ハザード比: 1.000 [95%信頼区間: 0.816, 1.224], $p = 0.8061$)。KRAS遺伝子野生型集団^{*}における成績は以下のとおりであった。

20020408試験におけるKRAS遺伝子野生型集団の有効性 (レトロスペクティブな解析結果)

評価項目	本剤群 (n=124)	最良の支持療法単独群 (n=119)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値 (週) (95%信頼区間)	12.3 (8.3, 16.1)	7.3 (7.0, 7.7)	<0.0001	0.449 (0.341, 0.590)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	8.1 (6.3, 9.4)	7.6 (6.2, 8.8)	0.1395	0.988 (0.754, 1.295)



KRAS遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (独立国像評価委員会による中央判定, レトロスペクティブな解析結果)

< 併用投与時 >

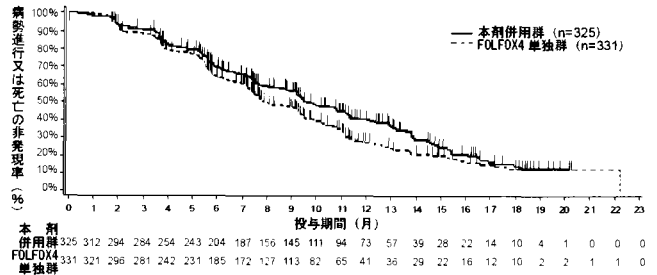
(1) FOLFOX4 併用試験 (20050203 試験)

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者1,183例を対象に, フルオロウラシル, ロイコボリンカルシウム及びオキサリプラチンを含む化学療法 (FOLFOX4) に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間であった。KRAS遺伝子野生型集団^{*}における成績は以下のとおりであった。

20050203試験におけるKRAS遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群 (n=325)	FOLFOX4 単独群 (n=331)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	9.6 (9.2, 11.1)	8.0 (7.5, 9.3)	0.0234	0.798 (0.656, 0.971)
全生存期間中央値 ^{注10)} (月) (95%信頼区間)	NE (20.3, NE)	18.8 (17.2, NE)	0.1623	0.831 (0.640, 1.079)

注10) 中間解析, NE: 推定不能



KRAS遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (独立国像評価委員会による中央判定)

(2) FOLFIRI 併用試験 (20050181 試験)

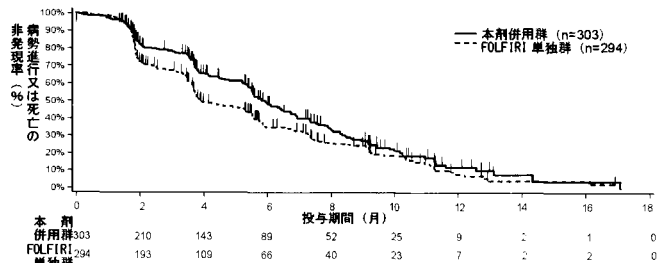
日本が参加した国際共同試験で, フッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法既治療の転移性結腸・直腸癌患者 (二次治療例) 1,186例 (日本人20例を含む) を対象に, フルオロウラシル, ロイコボリンカルシウム及びイリノテカン塩酸塩水和物 (用法・用量^{注11)}: 180 mg/m²を2週間間隔で投与) を含む化学療法 (FOLFIRI) に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間及び全生存期間であった。KRAS遺伝子野生型集団^{*}における成績は以下のとおりであった。

20050181試験におけるKRAS遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群 (n=303)	FOLFIRI 単独群 (n=294)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	5.9 (5.5, 6.7)	3.9 (3.7, 5.3)	0.0036	0.732 (0.593, 0.903)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	14.5 (13.0, 16.0)	12.5 (11.2, 14.2)	0.1154	0.854 (0.702, 1.039)

注11) イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌 (手術不能又は再発) における国内承認用法・用量B法: イリノテカン塩酸塩水和物として, 通常, 成人に1日1回, 150 mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し, 少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして, 投与を繰り返す。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

注12) 日本人例数は本剤併用群5例, FOLFIRI単独群8例であった。



KRAS遺伝子野生型集団における無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (独立国像評価委員会による中央判定)

※ KRAS遺伝子コドン12及び13の変異が検討された。

【薬効薬理】

1. 作用機序

パニツムマブは, 遺伝子組換え型ヒト型IgG2モノクローナル抗体である。^{7~9)}パニツムマブは, ヒトEGFR発現細胞のEGFRに対して特異的かつ高親和性に結合し^{7~9)}, EGFRに対するリガンドの結合の阻害及びEGFRの内在化が誘導された。

2. 抗腫瘍作用

パニツムマブは, *in vitro*及び *in vivo*試験において, ヒト腫瘍細胞株 (ヒト結腸癌由来HT29細胞株, DLD1細胞株等) の増殖を阻害した。^{10, 11)}

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: パニツムマブ (遺伝子組換え)

(Panitumumab (Genetical Recombination)) [JAN]

本質: ヒト抗ヒトEGFRモノクローナル抗体であるIgG2をコードするゲノムDNAを導入したチャイニーズハムスター

卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基
($C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$, 分子量: 23,353.63) からなる軽鎖2分子及び445個のアミノ酸残基 ($C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$, 分子量: 48,811.47) からなる重鎖2分子から構成される糖タンパク質 (分子量: 約147,000) であり、重鎖サブユニットの主成分はC末端のリジンを欠く。

【包装】

点滴静注100 mg 「タケダバイオ」: 1バイアル

【承認条件】

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

【主要文献】

- 1) Hecht JR et al. : J. Clin. Oncol., **27**:672, 2009.
- 2) パニツムマブの国内第1相試験成績(社内資料)
- 3) 臨床試験成績による母集団薬物動態解析報告書(社内資料)
- 4) サルにおける組織内分布に関する検討(社内資料)
- 5) Muro K et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **39** : 321, 2009.
- 6) Van Cutsem E et al. : J. Clin. Oncol., **25** : 1658, 2007.
- 7) Davis CG et al. : Cancer Metastasis Rev., **18** : 421, 1999.
- 8) Yang XD et al. : Cancer Res., **59** : 1236, 1999.
- 9) Yang XD et al. : Crit. Rev. Oncol. Hematol., **38** : 17, 2001.
- 10) パニツムマブの非臨床薬理試験成績①(社内資料)
- 11) パニツムマブの非臨床薬理試験成績②(社内資料)

【文献請求先】

〒 100-0005 東京都千代田区丸の内1-7-12サビアタワー
武田バイオ開発センター株式会社

製造販売元:

〒 100-0005 東京都千代田区丸の内 1-7-12 サビアタワー
武田バイオ開発センター株式会社

(新聞発表用)

1	販 売 名	ドキシソルピシン塩酸塩注射液50mg「サンド」
2	一 般 名	ドキシソルピシン塩酸塩
3	申 請 者 名	サンド株式会社
4	成分・含量	ドキシソルピシン塩酸塩注射液50mg「サンド」 (1バイアル中ドキシソルピシンとして50mg力価を含有するもの)
5	用法・用量	<p>◇ドキシソルピシン塩酸塩通常療法</p> <p>悪性リンパ腫(細網肉腫, リンパ肉腫, ホジキン病), 肺癌, 消化器癌(胃癌, 胆のう・胆管癌, 膵臓癌, 肝癌, 結腸癌, 直腸癌等), 乳癌, 骨肉腫の場合</p> <p>1) 1日量, ドキシソルピシン塩酸塩として10mg(0.2mg/kg)(力価)を, 1日1回4~6日間連日静脈内ワンショット投与後, 7~10日間休薬する. この方法を1クールとし, 2~3クール繰り返す.</p> <p>2) 1日量, ドキシソルピシン塩酸塩として20mg(0.4mg/kg)(力価)を, 1日1回2~3日間静脈内にワンショット投与後, 7~10日間休薬する. この方法を1クールとし, 2~3クール繰り返す.</p> <p>3) 1日量, ドキシソルピシン塩酸塩として20mg~30mg(0.4~0.6mg/kg)(力価)を, 1日1回, 3日間連日静脈内にワンショット投与後, 18日間休薬する. この方法を1クールとし, 2~3クール繰り返す.</p> <p>4) 総投与量はドキシソルピシン塩酸塩として500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする. 乳癌(手術可能例における術前, あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>5) シクロホスファミド水和物との併用において, 標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は, 1日量, ドキシソルピシン塩酸塩として60mg(力価)/m²(体表面積)を, 1日1回静脈内投与後, 20日間休薬する. この方法を1クールとし, 4クール繰り返す.</p> <p>なお, 年齢, 症状により適宜減量する. またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする.</p> <p>子宮体癌(術後化学療法, 転移・再発時化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>6) シスプラチンとの併用において, 標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は, 1日量, ドキシソルピシン塩酸塩として60mg(力価)/m²(体表面積)を, 1日1回静脈内投与し, その後休薬し3週毎繰り返す.</p> <p>なお, 年齢, 症状により適宜減量する. またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする.</p>

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

7) イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20~30mg(力価)/m²(体表面積)を、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休業し3~4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

本剤単剤では3)、4)に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

8) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg(力価)/m²(体表面積)を、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休業する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

9) ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg(力価)/m²(体表面積)を、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休業し、3~4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20~40mg(力価)/m²(体表面積)を24時間持続点滴

1コース20~80mg(力価)/m²(体表面積)を24~96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg(力価)/m²(体表面積)とする。

(2) 1日1回20~40mg(力価)/m²(体表面積)を静注または点滴静注

1コース20~80mg(力価)/m²(体表面積)を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg(力価)/m²(体表面積)とする。

投与に際しては、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

膀胱腫瘍の場合

		<p>11) 1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 30mg～60mg（力価）を、1 日 1 回連日または週 2～3 回膀胱腔内に注入する。 また、年齢・症状に応じて適宜増減する。 （ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法） ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩 30mg～60mg（力価）を膀胱腔内に注入し、1～2 時間膀胱把持する。 ◇M-VAC 療法 尿路上皮癌 メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を、成人 1 回 30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内に注射する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m²を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 30mg（力価）/m²及びシスプラチン 70mg/m²を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m²を静脈内に注射する。これを 1 クールとして 4 週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg（力価）/m²以下とする。</p>
6	<p>効能・効果</p>	<p>◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等） ◇M-VAC 療法 尿路上皮癌</p>
7	<p>備考</p>	<p>本剤は、アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤である。</p>

1	販売名	オキナゾールL100, クレナ100, メディピア100
2	一般名	オキシコナゾール硝酸塩
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	1日量1錠中オキシコナゾール硝酸塩100mg
5	用法・用量	成人（15歳以上60歳未満）1日1回1錠を腔深部に挿入する（就寝前が望ましい）。6日間連続して使用すること。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合には医師の診療を受けること。
6	効能・効果	腔カンジダの再発（以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。）
7	備考	取扱い区分：新一般用投与経路医薬品 ・添付文書（案）を別紙として添付。 本剤はイミダゾール系抗真菌剤である。オキシコナゾール硝酸塩を一般用医薬品では初めての投与経路である経腔投与とした新一般用投与経路医薬品である。

この添付文書は、本剤の使用前に必ずお読みください。
また、必要なときに読めるよう、大切に保管してください。

第1類医薬品 膣カンジダ再発治療薬 膣用外用薬

膣カンジダは、カンジダという真菌（カビの仲間）によって起こる膣炎です。膣カンジダにかかると外陰部のかゆみと、おりもの見た目や量に変化がおり、ときに外陰部の熱感、痛み、腫脹感を伴います。おりものの性状は、膣カンジダ特有のおかゆ（カッテージチーズ）状、白く濁った酒かす状です。

本剤は膣カンジダの症状を改善する治療薬です。

本剤の使用は以前に医師から膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限ります。



使用上の注意



してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります）

1. 次の人は使用しないこと

- (1) 以前に医師から膣カンジダの診断・治療を受けたことがない人。
- (2) 膣カンジダの再発までの期間が2ヶ月以内の人、又は2ヶ月以上であっても、直近6ヶ月以内に2回以上感染した人。
- (3) 膣カンジダの再発かどうかよくわからない人（おりものが、おかゆ（カッテージチーズ）状、白く濁った酒かす状ではない、いやなにおいがあるなどの場合、他の疾患の可能性が考えられる）。
- (4) 発熱、悪寒がある人。
- (5) 悪心、嘔吐がある人。
- (6) 下腹部に痛みがある人。
- (7) 背中や肩に痛みがある人。
- (8) 不規則な出血又は異常な出血、血の混じったおりものがある人。
- (9) 膣又は外陰部に潰瘍、水膨れ又は痛みがある人。
- (10) 排尿痛がある人又は排尿困難な人。
- (11) 次の診断を受けた人。糖尿病
- (12) ワルファリン等の抗凝血薬を使用している人。
- (13) 本剤の成分に対しアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (14) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (15) 15歳未満の小児又は60歳以上の高齢者。

2. 本剤を使用中は、次の医薬品を外陰部に使用しないこと

カンジダ治療薬以外の外皮用薬



相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談すること
 - (1) 医師の治療を受けている人。
 - (2) 授乳中の人。
 - (3) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
 - (4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談すること

- (1) 使用后、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
膣	疼痛（ずきずきする痛み）、腫脹感（はれた感じ）、発赤、しびき感、かゆみ、熱感

- (2) 3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けること。

効能

膣カンジダの再発（以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。）

用法・用量

成人（15歳以上60歳未満）1日1回1錠を膣深部に挿入する（就寝前が望ましい）。6日間連続して使用すること。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合には医師の診療を受けること。

年齢	1回量	使用回数
成人(15歳以上60歳未満)	1錠	1日1回
15歳未満又は60歳以上	使用しないこと	

膣錠の使い方

取り出し方

図のように本錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、1錠取り出すこと。（誤ってそのまま使用すると、粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる。）

図

挿入法

手指を石けんできれいに洗い、両脚を広げてしゃがみ、図のように本錠剤を指先で膣内の最も深いところに挿入すること。（アプリケーター等は使用しないこと。）挿入後、患部に接触した手指は石けんでよく洗うこと。

☒

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 用法・用量を厳守すること。
- (2) この薬は腔内のみ使用し、飲まないこと。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診療を受けること。
- (3) 途中で症状が消失しても、使用開始から6日間使用すること。
- (4) 生理中は使用しないこと。使用中に生理になった場合は使用を中止すること。また、治癒等の確認が必要であることから、医師の診療を受けること。

成分・分量 (1錠中)

オキシコナゾール硝酸塩 100 mg

(添加物:乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸水和物、ステアリン酸マグネシウム)

保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管すること。
- (2) 小児の手の届かない所に保管すること。
- (3) 他の容器に入れ替えないこと。(誤用の原因になったり品質が変わる。)
- (4) 使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

生活上の注意

- (1) 膣カンジダを再発した場合には、パートナーに感染している可能性があるため、膣カンジダに感染した旨を伝え、パートナーの方は陰部のかゆみ、発赤等の不快症状があれば、すぐに医師の診療を受けること。
- (2) パートナーへの感染を避けるため、本剤を使用中は性行為を避けること。
- (3) 本剤を使用中は、患部への刺激を避けるため、殺精子剤は使用しないこと。
- (4) 薬剤の効果を維持するため、自分で腔内を洗うことは避けること。
- (5) 入浴時は石けんの刺激を避けるために、外陰部は石けんで洗わず、お湯だけで軽く洗う程度にすること。
- (6) カンジダ菌は、温度や湿度の高い状態で繁殖しやすいため、できるだけ乾燥した状態を保つようにすることが大切です。以下の点に気をつけること。
 - ・入浴、水泳等の後は、腔の外側は十分乾かしましょう。濡れた水着などはできるだけ早く着替えること。
 - ・おりものシートなどの衛生用品を使用される場合は、こまめに交換すること。
 - ・下着は、通気性のよい綿製品などを用いること。
- (7) 下着やタオルは毎日清潔なものを用い、タオルなどは感染を避けるため、家族と共用しないこと。
- (8) カンジダ菌は腸にも常在している菌です。トイレの後は腸からの感染を避けるため、前から後ろにふくこと。
- (9) かゆみがあっても、外陰部をかかないようにすること。かくと、刺激がひどくなったり、感染が広がる可能性がある。

製造販売元

社章

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜 2-6-18

本品のお問合せは、お買い求めのお店、又は下記にお願いいたします。

田辺三菱製薬株式会社「くすり相談センター」



☎ : 0120 - 54 - 7080 受付時間 : 弊社営業日の 9:00~17:30
ホームページ www.mt-pharma.co.jp

副作用被害救済制度の問合せ先

(独) 医薬品医療機器総合機構

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)