

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会  
〔一般配布用資料〕

- 1 医薬品プリディオン静注200mg及び同静注500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 2 医薬品ピ・シフロール錠0.125mg及び同錠0.5mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 3 医薬品アロキシ静注0.75mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 4 医薬品メグルコ錠250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 5 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 6 医薬品サインバルタカプセル20mg及び同カプセル30mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 7 医薬品レミケード点滴静注用100の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 8 医薬品ザラカム配合点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 9 医薬品エクア錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 10 医薬品ビクトーザ皮下注18mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 11 医薬品デュロテップMTパッチ2.1mg、同MTパッチ4.2mg、同MTパッチ8.4mg、同MTパッチ12.6mg及び同MTパッチ16.8mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 12 医薬品エックスフォージ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

- 13 医薬品レザルタス配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 14 医薬品献血ベニロン-I静注用500mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 15 医薬品テモダール点滴静注用100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 16 医薬品メロペン点滴用バイアル0.25g、同点滴用バイアル0.5g及び同点滴用キット0.5gの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 17 医薬品アブラキサン点滴静注用100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 18 医薬品アフィニトール錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 19 医薬品スピリーバ2.5 $\mu$ gレスピマット60吸入の毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 20 医薬品エポエチナルファBS注750シリンジ「JCR」、同BS注1500シリンジ「JCR」及び同BS注3000シリンジ「JCR」並びに同BS注750「JCR」、同BS注1500「JCR」及び同BS注3000「JCR」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 21 ベンダムスチン塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 22 医薬品ジクロフェナクナトリウムテープ15mg「ユートク」、同テープ30mg「ユートク」、ジクロフェナクナトリウムテープ15mg「テイコク」、同テープ30mg「テイコク」、ジクロフェナクNaテープ15mg「日本臓器」及びジクロフェナクNaテープ30mg「日本臓器」の毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 23 ニー[パラ-(ニーオキシクロペンチルメチル)フェニル]プロピオン酸(別名ロキソプロフェン)として22.05%以下を含有する内用剤の劇薬の要否について
- 24 医薬品エスタック鼻炎24、エスタック鼻炎錠24の製造販売承認の可否について
- 25 医薬品ロキソニンS、ロキソ、リファインSの製造販売承認の可否について

(報道発表用)

1	販売名	ブリディオオン静注 200mg、ブリディオオン静注 500mg
2	一般名	スガマデクスナトリウム
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社
4	成分・含量	・1バイアル 2mL 中にスガマデクスナトリウムをスガマデクスとして 200mg 含有 ・1バイアル 5mL 中にスガマデクスナトリウムをスガマデクスとして 500mg 含有
5	用法・用量	通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいて四連（TOF）刺激による 2 回目の収縮反応（T <sub>2</sub> ）の再出現を確認した後）では 1 回 2 mg/kg を、深い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント（PTC）刺激による 1~2 回の単収縮反応（1-2PTC）の出現を確認した後）では 1 回 4 mg/kg を静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与 3 分後を目安に 1 回 16 mg/kg を静脈内投与する。
6	効能・効果	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復
7	備考	本剤は非脱分極性麻酔用筋弛緩剤であるロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態から回復させる薬剤である。 添付文書（案）を別紙として添付



貯 法：遮光，室温保存  
使用期限：包装に表示の使用期限  
内に使用すること

**ブリディオン 静注200mg**  
**ブリディオン 静注500mg**

Bridion® Intravenous 200mg & 500mg  
スガマデクスナトリウム注射液

	200mg	500mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

**Schering-Plough**

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

**1. 組成**

1 バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含有

販売名	有効成分	含量	添加物
ブリディオン 静注 200 mg	スガマデクス ナトリウム	2mL 中スガマデクス として 200 mg	pH 調節剤
ブリディオン 静注 500 mg	スガマデクス ナトリウム	5mL 中スガマデクス として 500 mg	

**2. 性状**

無色～淡黄褐色澄明の液

pH：7～8

浸透圧比：約 1～2 (生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】**

ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

本剤はロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物以外の筋弛緩剤による筋弛緩状態からの回復に対しては使用しないこと。

**【用法・用量】**

通常，成人にはスガマデクスとして，浅い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいて四連（TOF）刺激による2回目の収縮反応（T<sub>2</sub>）の再出現を確認した後）では1回2 mg/kgを，深い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント（PTC）刺激による1～2回の単収縮反応（1-2PTC）の出現を確認した後）では1回4 mg/kgを静脈内投与する。また，ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合，通常，成人にはスガマデクスとして，ロクロニウム臭化物投与3分後を目安に1回16 mg/kgを静脈内投与する。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

- 筋弛緩モニターによる確認ができない場合は，十分な自発呼吸の発現を確認した後はスガマデクスとして2 mg/kgを投与すること。十分な自発呼吸の発現を確認する前のロクロニウム臭化物による筋弛緩に対してはスガマデクスとして4 mg/kgを投与するが，筋弛緩状態からの回復が遅延することがあるため，患者の状態を十分に観察すること。なお，筋弛緩モニターによる確認ができない場合の自発呼吸の発現を確認する前のベクロニウム臭化物による筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- ベクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤の有効性及び安全性は確立していない。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- 腎機能障害のある患者〔本剤は腎排泄されるため，排泄が遅延するおそれがある。また，透析による本剤の除去効果は確立していない。（【薬物動態】の項参照）〕
- 高齢者〔筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）〕
- 肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。〕
- 心拍出量の低下のある患者〔筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。〕
- 浮腫性疾患の患者〔筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。〕
- アレルギー素因のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- 呼吸器疾患の既往歴のある患者〔気管支痙攣を起こすおそれがある。〕
- 血液凝固障害を伴う患者〔健康成人を対象とした海外試験において活性化部分トロンボプラスチン時間又はプロトロンビン時間の過性の延長が認められている。〕

**2. 重要な基本的注意**

- 筋弛緩及び筋弛緩の回復の程度を客観的に評価し，本剤を安全かつ適切に使用するために，筋弛緩モニターを可能な限り行うこと。
- 挿管困難が予測される患者に対しては，気道確保の方法について予め十分に検討を行い，緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤16 mg/kgの投与は，必要最小限の使用に留めること。
- 自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと（ガス麻酔器又は人工呼吸器を使用すること）。
- 筋弛緩作用の残存による呼吸抑制，誤嚥等の合併症を防止するため，患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。また，抜管後も患者の観察を十分に行うこと。
- 維持麻酔中に本剤を投与すると，浅麻酔となっている場合には，四肢や体幹の動き，バッキングなどが起こることがあるので，必要に応じて麻酔薬又はオピオイドを追加投与すること。
- 手術後にロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の筋弛緩作用を増強する薬剤を併用する際は筋弛緩の再発に注意し，筋弛緩の再発が発現した場合は，人工呼吸など適切な処置を行うこと。
- 本剤の投与後に筋弛緩剤を再投与する必要が生じた場合，再投与する筋弛緩剤の作用発現時間の遅延が認められるおそれがあるため，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること<sup>2,3)</sup>。

### 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
トレミフェン	筋弛緩状態からの回復の遅延又は筋弛緩の再発が生じるおそれがあるので、本剤投与後6時間以降に投与すること。	本剤に包接されたロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物と置換し、ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊剤	経口避妊剤の作用が减弱することがある。経口避妊剤服用当日に本剤が投与された場合は飲み忘れた場合と同様の措置を講じること。	本剤と包接体を形成し、経口避妊剤の血中濃度が低下することがある。

### 4. 副作用

承認用量 (2~16 mg/kg) での総投与例 1,477 例 (国内試験 99 例, 海外試験 1,378 例) 中 175 例 (11.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 38 例 (2.6%)、嘔吐 19 例 (1.3%) 等であった (承認時)。

#### (1) 重大な副作用

- 過敏症 (頻度不明) : 過敏症 (潮紅, そう痒, 発疹等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 気管支痙攣 (0.3%未満) : 気管支痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
消化器	悪心, 嘔吐	
精神神経系		浮動性めまい, 味覚異常
循環器		頻脈, 徐脈, 高血圧, 低血圧
呼吸器	咳嗽	
泌尿器		$\beta$ -N-アセチル-D-グルコサミナーゼ増加, 尿中アルブミン陽性, 尿中 $\beta$ -2-ミクログロブリン増加
骨格筋・結合組織		筋力低下
その他		悪寒, 体動

### 5. 高齢者への投与

外国の臨床試験において、高齢者で回復時間がわずかに遅延する傾向が認められたので、慎重に投与すること。(【臨床成績】の項参照)

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]。
- 授乳婦等への投与は避けることが望ましい [動物実験 (ラット) で乳汁に移行することが報告されている<sup>4)</sup>。]。

### 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 [低出生体重児及び新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児又は小児に対しては使用経験が少ない<sup>5)</sup>。]。

### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清中プロゲステロンの測定値が見かけ上低値を示すことがあるので注意すること<sup>6)</sup>。

### 9. 適用上の注意

投与時: 他の薬剤と併用する場合には、別々の投与経路で使用するか、又は同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩水等の中性溶液を用いて洗浄するなど混合しないようにすること。なお、オンダンセトロン塩酸塩水和物、ペラパミル塩酸塩及びラニチジン塩酸塩との混合において、配合変化が報告されている。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度<sup>7)</sup>

日本人健康成人に本剤を非麻酔下で単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量 (mg/kg)	症例数	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·min/mL)	CL (mL/min)	V <sub>ss</sub> (mL)	t <sub>1/2</sub> (min)
1	14	561 ± 14.2	106 ± 16.7	12,071 ± 13.5	107 ± 13.9
8	14	4,604 ± 10.0	103 ± 9.02	11,799 ± 15.5	132 ± 17.5
16	14	9,670 ± 13.5	98.4 ± 15.5	11,370 ± 15.0	143 ± 22.5

幾何平均値 ± 幾何 CV (%)

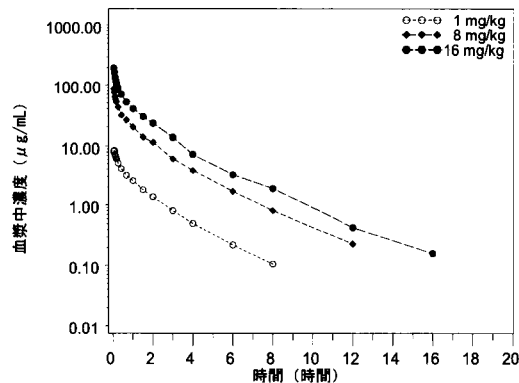


図 単回静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移

#### 2. 代謝・排泄 (外国人データ)<sup>8)</sup>

外国人健康成人 6 例に <sup>14</sup>C-スガマデクスナトリウム 4 mg/kg を非麻酔下で単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の 99.9% が未変化体であり、投与放射能の約 90% が投与 24 時間以内に尿中に排泄された。

#### 3. 腎機能低下患者の血漿中濃度 (外国人データ)<sup>9)</sup>

腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満) 又は腎機能正常患者に麻酔下で本剤 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	症例数	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·min/mL)	CL (mL/min)	V <sub>ss</sub> (mL)	t <sub>1/2</sub> (min)
腎機能正常患者	13	1,728 ± 34.8	95.2 ± 22.1	13,800 ± 20.5	139 ± 44.4
腎機能低下患者	13	27,463 ± 114	5.53 ± 108	15,986 ± 35.5	2,139 ± 121

幾何平均値 ± 幾何 CV (%)

#### 4. その他<sup>10,11)</sup>

スガマデクスは、ヒト血漿タンパク (薬物濃度: 0~125 μM) 及び赤血球 (薬物濃度: 0~250 μM) と結合しない (*in vitro* 試験結果)。

### 【臨床成績】

#### 1. 国内外の第 II 相試験成績<sup>12,13,14,15)</sup>

各科領域手術患者 (ASA 分類 Class1~3) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.9 mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連 (TOF) 刺激による 2 回目の収縮反応 (T<sub>2</sub>) の再出現時に本剤 2.0 mg/kg を、またポスト・テタニック・カウント (PTC) 刺激による 1~2 回の単収縮反応 (1-2PTC) の出現時に本剤 4.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は下表のとおりであり、ロクロニウム臭化物投与後の本剤による筋弛緩状態からの回復時間は、ベクロニウム臭化物投与後と比較して早い傾向が認められた。

本剤投与時の筋弛緩状態	筋弛緩剤の種類	本剤投与量	人種	投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (平均値±標準偏差, PPS)
浅い筋弛緩 (T <sub>2</sub> 再出現時)	ロクロニウム臭化物	2.0 mg/kg	日本人	2.2±1.2 分 (n=7)
			白人	1.4±0.5 分 (n=9)
	ベクロニウム臭化物	2.0 mg/kg	日本人	2.8±0.8 分 (n=6)
			白人	3.4±1.9 分 (n=7)
深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時)	ロクロニウム臭化物	4.0 mg/kg	日本人	1.6±0.9 分 (n=11)
			白人	1.6±0.7 分 (n=10)
	ベクロニウム臭化物	4.0 mg/kg	日本人	3.0±2.4 分 (n=10)
			白人	3.3±3.5 分 (n=8)

## 2. 海外第Ⅲ相試験成績<sup>16,17)</sup>

(1) 各科領域手術患者 (ASA 分類 Class1~4) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.9 mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連 (TOF) 刺激による 2 回目の収縮反応 (T<sub>2</sub>) の再出現時に本剤 2.0 mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩 50 µg/kg を、またポスト・テタニック・カウント (PTC) 刺激による 1~2 回の単収縮反応 (1-2PTC) の出現時に本剤 4.0 mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩 70 µg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は下表のとおりであり、本剤による回復時間はネオスチグミンメチル硫酸塩と比較して有意に早かった (p<0.0001, 回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析)。

本剤投与時の筋弛緩状態	筋弛緩剤の種類	投与群	投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (幾何平均値*, ITT)
浅い筋弛緩 (T <sub>2</sub> 再出現時)	ロクロニウム臭化物	本剤	1.5 分 (n=48)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	18.5 分 (n=48)
	ベクロニウム臭化物	本剤	2.8 分 (n=48)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	16.8 分 (n=45)
深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時)	ロクロニウム臭化物	本剤	2.9 分 (n=37)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	50.4 分 (n=37)
	ベクロニウム臭化物	本剤	4.5 分 (n=47)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	66.2 分 (n=36)

\* 欠測値を補完した場合

(2) 各科領域手術患者 (ASA 分類 Class1~2) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 1.2 mg/kg を静脈内投与した 3 分後に本剤 16.0 mg/kg を静脈内投与したときのロクロニウム臭化物投与後から T<sub>1</sub> が 10% に回復するまでの時間 (平均値±標準偏差) は 4.4±0.7 分 (n=55) であり、スキサメトニウム塩化物水和物 1.0 mg/kg を静脈内投与後から T<sub>1</sub> が 10% に回復するまでの時間 (平均値±標準偏差) 7.1±1.6 分 (n=55) と比較して有意に早かった (p<0.0001, 回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析)。

## 3. 高齢者 (海外試験成績)<sup>18)</sup>

各科領域手術を受ける高齢患者及び非高齢患者 (ASA 分類 Class1~3) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6 mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連 (TOF) 刺激による T<sub>2</sub> 再出現時に本剤 2.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (平均値±標準偏差) は、非高齢者群 (18~64 歳) で 2.5±1.3 分 (n=48), 65~74 歳群で 2.9±1.6 分 (n=62), 75 歳以上群で 3.9±1.7 分 (n=40) であった。

## 【薬効薬理】

- スガマデクスナトリウムは、ステロイド系筋弛緩剤であるロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物に対して非常に高い親和性を示した (結合定数はそれぞれ 15.1 及び 8.8×10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup>) が、スキサメトニウム塩化物水和物に対する親和性は認められなかった<sup>19)</sup>。
- ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物がスガマデクスナトリウムに包接されることにより、筋弛緩剤の作用が阻害され、筋弛緩状態からの回復が得られる。In vitro 試験において、スガマデクスナトリウムは、ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物による筋弛緩を回復させた<sup>20)</sup>。
- ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の持続注入により、サル拇指内転筋の TOF 反応の最初の反応 T<sub>1</sub> が 90% 抑制される筋弛緩状態に維持し、持続注入の停止後に自然回復させた場合と、460 nmol/kg のスガマデクスナトリウムを投与した場合の、TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 までの回復時間を比較した。TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 までの回復時間は、ロクロニウム臭化物による筋弛緩に対して、自然回復で 14.5±1.1 分、本剤投与後 1.9±0.5 分 (平均値±標準偏差, n=4) であった。また、ベクロニウム臭化物による筋弛緩に対して、自然回復で 23.1±1.8 分、本剤投与後 4.4±0.6 分 (n=4) であった<sup>21)</sup>。
- サルに ED<sub>90</sub> (単収縮高を 90% 抑制する用量) の 5 倍用量のロクロニウム臭化物 (800 nmol/kg) 又はベクロニウム臭化物 (70 nmol/kg) を投与し、拇指内転筋に深い筋弛緩を引き起こした後、生理食塩水又は 1,150 nmol/kg (ロクロニウム臭化物の約 1.4 倍、ベクロニウム臭化物の約 16.4 倍の濃度) のスガマデクスナトリウムを投与した (n=4)。ロクロニウム臭化物による筋弛緩に対し、TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 までの回復時間は、生理食塩水投与後 28.2±3.4 分 (平均値±標準偏差) であったのに対し、本剤投与後 7.9±1.8 分と有意に短縮した。一方、ベクロニウム臭化物による筋弛緩に対し、TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 までの回復時間は、生理食塩水投与後 49.0±4.7 分であったのに対し、本剤投与後 48.6±8.3 分であった<sup>22)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

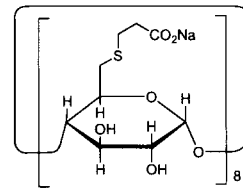
一般名: スガマデクスナトリウム (Sugammadex Sodium)

化学名: Cyclooctakis-(1→4)-{6-S-[2-(sodium carboxylato)ethyl]-6-thio-α-D-glucopyranosyl}

分子式: C<sub>72</sub>H<sub>104</sub>O<sub>48</sub>S<sub>8</sub>Na<sub>8</sub>

分子量: 2178.01

構造式:



性状: 白色の粒又は粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール (99.5) 又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

## 【包装】

ブリディオオン静注 200 mg: (2 mL) 10 バイアル

ブリディオオン静注 500 mg: (5 mL) 10 バイアル

## 【主要文献及び文献請求先】

### <主要文献>

- 1) シェリング・プラウ社内資料 (血液凝固パラメータへの影響)
- 2) シェリング・プラウ社内資料 (筋弛緩剤 (ロクロニウム臭化物) 再投与時の回復時間に関する検討)
- 3) シェリング・プラウ社内資料 (本剤投与後のスキサメトニウム塩化物水和物の作用)
- 4) シェリング・プラウ社内資料 (ラット乳汁排泄試験)
- 5) Plaud B, et al.: Anesthesiology 2009,110:284

- 6) シェリング・ブラウ社内資料 (臨床化学検査に及ぼす影響)
- 7) シェリング・ブラウ社内資料 (日本人単回投与試験)
- 8) シェリング・ブラウ社内資料 (マスバランス試験)
- 9) 投稿中 (腎機能低下者における薬物動態)
- 10) シェリング・ブラウ社内資料 (血漿タンパクへの結合)
- 11) シェリング・ブラウ社内資料 (赤血球への結合)
- 12) シェリング・ブラウ社内資料 (日本人を対象とした T<sub>2</sub> 再出現時投与におけるブリッジング試験)
- 13) シェリング・ブラウ社内資料 (白人を対象とした T<sub>2</sub> 再出現時投与におけるブリッジング試験)
- 14) シェリング・ブラウ社内資料 (日本人を対象とした 1-2PTC 時投与におけるブリッジング試験)
- 15) シェリング・ブラウ社内資料 (白人を対象とした 1-2PTC 時投与におけるブリッジング試験)
- 16) Jones RK, et al.: Anesthesiology 2008;109: 816
- 17) Lee C, et al.: Anesthesiology 2009;110:1020
- 18) 投稿中 (高齢者を対象とし T<sub>2</sub> 再出現時に投与した試験)
- 19) シェリング・ブラウ社内資料 (等温マイクロカロリメトリー法による結合親和性)
- 20) Zang MQ, et al.: Drugs Fut 2003;28:347
- 21) Egmond J, et al.: Eur J Anaesthesiol 2001;18 (Suppl 23):100
- 22) シェリング・ブラウ社内資料 (ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物による深い筋弛緩からの回復)

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

シェリング・ブラウ株式会社 カスタマーセンター  
〒163-1033 東京都新宿区西新宿 3-7-1  
フリーダイヤル : 0120-275-189 Fax : 03-6901-1288

® : 登録商標

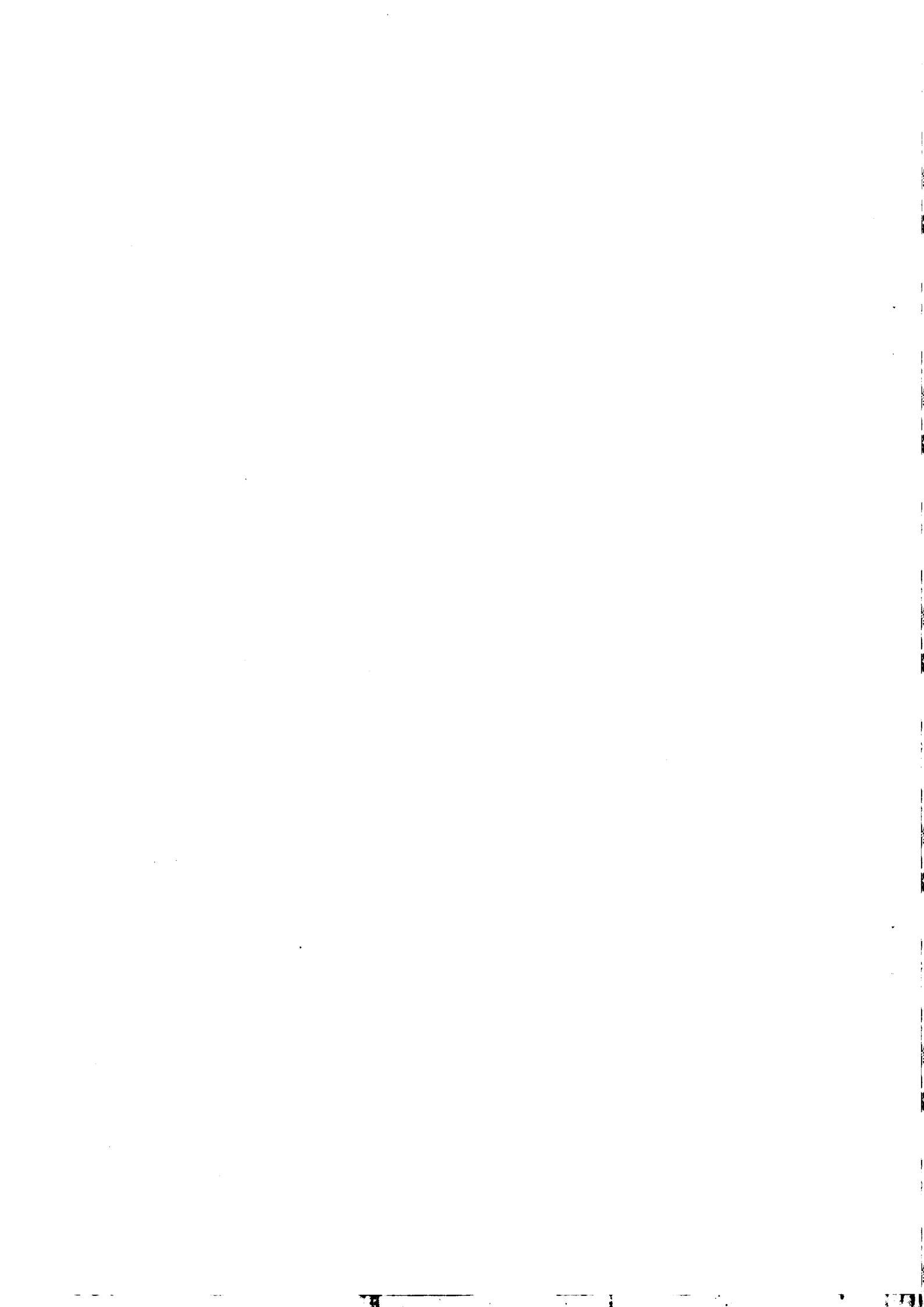
[製造販売元]

**シェリング・ブラウ株式会社**  
〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7



(新聞発表用)

1	販 売 名	ピ・シフロール錠 0.125mg, ピ・シフロール錠 0.5mg
2	一 般 名	プラミペキソール塩酸塩水和物
3	申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ピ・シフロール錠 0.125mg : 1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.125mg を含有 ピ・シフロール錠 0.5mg : 1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.5mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	1. <u>パーキンソン病</u> 通常, 成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.25mg から はじめ, 2 週目に 1 日量を 0.5mg とし, 以後経過を観察しながら, 1 週間 毎に 1 日量として 0.5mg ずつ増量し, 維持量 (標準 1 日量 1.5~4.5mg) を定める。1 日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として 1.5mg 未満の 場合は 2 回に分割して朝夕食後に, 1.5mg 以上の場合は 3 回に分割して 毎食後経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減ができるが, 1 日量は 4.5mg を超えないこと。 2. <u>中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症 候群)</u> 通常, 成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 0.25mg を 1 日 1 回就寝 2~3 時間前に経口投与する。投与は 1 日 0.125mg より開始し, 症 状に応じて 1 日 0.75mg を超えない範囲で適宜増減するが, 増量は 1 週間 以上の間隔をあけて行うこと。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	1. <u>パーキンソン病</u> 2. <u>中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症 候群)</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は, 非麦角系構造を有するドパミン受容体作動薬であり, 今回, 「中 等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候 群)」に関する効能・効果について申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付。



日本標準商品分類番号	
871169	87119

2009年9月改訂（第7版）をもとに作成  
下線部：効能追加に伴う変更箇所

貯 法	室温保存、遮光保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

	錠 0.125 mg	錠 0.5 mg
承認番号	21500AMY00154000	21500AMY00155000
薬価収載	2003年12月	2003年12月
販売開始	2004年1月	2004年1月
国際誕生	1997年7月	1997年7月
効能追加	20XX年X月	20XX年X月

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤  
レストレスレッグス症候群治療剤  
劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

ビ・シフロール<sup>®</sup>錠 0.125mg

ビ・シフロール<sup>®</sup>錠 0.5mg

BI-Sifrol<sup>®</sup> Tablets 0.125mg・0.5mg  
(プラミペキソール塩酸塩水和物製剤)

<sup>®</sup>＝登録商標

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること



**【警告】**

前兆として、突発的睡眠及び頭暈等、  
完全な睡眠等には目覚め、  
患者、本剤の突発的睡眠及び頭暈等、  
説明書に示す服用中、  
重要な基本的注意

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
〔動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	ビ・シフロール錠 0.125mg	ビ・シフロール錠 0.5mg
成分・含量	1錠中 プラミペキソール塩酸塩 水和物 0.125mg	1錠中 プラミペキソール塩酸塩 水和物 0.5mg
添加物	トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ポビドン K25、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール	
剤形	白色の素錠	白色の素錠（割線）
外形		
長径	6 mm	10.6 mm
短径	6 mm	7.6 mm
厚さ	2.3～2.5 mm	2.7～2.9 mm
重さ	0.085 g	0.21 g
識別コード	P6	P8

**【効能・効果】**

- 1. パーキンソン病
- 2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合のみ投与すること。

**【用法・用量】**

1. パーキンソン病

通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として1日量0.25 mgからはじめ、2週目に1日量を0.5 mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5 mgずつ増量し、維持量（標準1日量1.5～4.5 mg）を定める。1日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として1.5 mg未満の場合は2回に分割して朝夕食後に、1.5 mg以上の場合は3回に分割して毎食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1日量は4.5 mgを超えないこと。

2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として0.25 mgを1日1回就寝2～3時間前に経口投与する。投与は1日0.125 mgより開始し、症状に応じて1日0.75 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

1. パーキンソン病

- (1) 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量（標準1日量1.5～4.5 mg）まで増量すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕

(2) 腎機能障害患者に対する投与法

本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが50mL/min未満）に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大1回量は1.5 mgとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。  
〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕

クレアチニン クリアランス (mL/min)	投与法	初回1日投与量	最大1日量
クレアチニン クリアランス ≥50	1日量として1.5mg未満： 1日2回投与 1日量として1.5mg以上： 1日3回投与	0.125 mg×2回	4.5 mg (1.5 mg×3回)
50> クレアチニン クリアランス ≥20	1日2回投与	0.125 mg×2回	3.0 mg (1.5 mg×2回)
20> クレアチニン クリアランス	1日1回投与	0.125 mg×1回	1.5 mg (1.5 mg×1回)

**2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）**

特発性レストレスレッグス症候群における1日最大投与量（0.75 mg）は、パーキンソン病患者よりも低いため、クレアチニンクリアランスが20mL/min以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニンクリアランスが20mL/min未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。

〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者  
〔症状が増悪又は発現しやすくなる可能性がある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕
- (2) 腎機能障害のある患者  
〔副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「薬物動態」の項参照）〕
- (3) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者  
〔副作用が発現しやすくなるおそれがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕
- (4) 低血圧症の患者  
〔症状が悪化することがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕
- (5) 高齢者  
〔「高齢者への投与」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。  
〔「副作用」の項参照〕
- (2) 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。  
〔「副作用」の項参照〕
- (3) 臨床試験において、本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ）と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすいことが認められている。これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。  
〔「相互作用」、「副作用」の項参照〕
- (4) パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群（Syndrome malin）を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。  
〔「副作用」の項参照〕  
なお、特発性レストレスレッグス症候群患者においては、パーキンソン病患者よりも用量が低いため、漸減しなくてもよい。  
〔「臨床成績」の項参照〕
- (5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現し

た場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (6) レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与によりAugmentation（夜間の症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の四肢への症状拡大）が認められることがあるため、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な措置を講じること。

**3. 相互作用**

本剤は、肝薬物代謝酵素P-450による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。

**【併用注意】（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。 〔「薬物動態」の項参照〕
鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メクロプラミド、ドネペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。

**4. 副作用**

パーキンソン病患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例337例中242例（71.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジア59例（17.5%）、傾眠57例（16.9%）、嘔気57例（16.9%）、消化不良55例（16.3%）、幻覚52例（15.4%）等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。（承認時）

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例174例中102例（58.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、悪心52例（29.9%）、傾眠29例（16.7%）、頭痛13例（7.5%）、胃不快感12例（6.9%）等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。（承認時）

**(1) 重大な副作用**

- 1) 突発的睡眠（0.1～5%未満）：  
前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) 幻覚（15.4%）、妄想、せん妄、激越（0.1～5%未満）、錯乱（頻度不明<sup>※</sup>）：  
幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、激越、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。
- 3) 悪性症候群（頻度不明<sup>※</sup>）：  
パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清

CK (CPK) の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。

注) 海外添付文書に記載されたものであるため頻度不明(国内の臨床試験では認められなかった副作用)。

## (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症				過敏症状
皮膚		多汗、蕁麻疹、網状皮斑		そう痒症、発疹
筋・骨格系	CK(CPK) 上昇(7.5%)	背部痛、腰痛		
中枢・末梢神経系	ジスキネジア(17.5%)、傾眠(16.8%)、めまい(12.5%)、頭痛(5.5%)	ジストニア、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい、異常感覚、知覚減退、パーキンソニズムの増悪、浮動性めまい	失神	
自律神経系	口内乾燥(8.3%)	起立性低血圧、高血圧、唾液増加		
感覚器		苦味、眼のちらつき、複視、羞明		霧視、視力低下
精神神経系	食欲不振(12.2%)、不眠(6.5%)	不安、神経過敏、気分高揚感、悪夢、早朝覚醒、おぼけ様症状、異夢、徘徊		病的性欲亢進、性欲減退、過食(体重増加)、病的賭博、強迫性購買、健忘、不穏
消化管	悪心(29.9%)、嘔気(16.9%)、消化不良(11.9%)、便秘(9.0%)、胃不快感(6.9%)、嘔吐(5.9%)	腹痛、胃潰瘍、口内炎、胃炎、鼓腸放屁、イレウス、上腹部痛		体重減少
肝臓		肝機能異常( AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇等)		
内分泌		プロラクチン低下、成長ホルモン上昇		
代謝		血糖値上昇		
循環器		心悸亢進、低血圧、動悸		
泌尿器系		排尿頻回、尿蛋白陽性		
一般的全身障害		末梢性浮腫、胸痛、倦怠感、疲労感、脱力感、手がピリピリする、転倒、口渇		
呼吸器		呼吸困難	肺炎	

## 5. 高齢者への投与

- (1) パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発

現率が高い傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

- (2) 本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、少量(1日1回0.125mg)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。  
[「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、投与しないこと。

[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。]

- 1) 受胎能及び一般生殖能試験(Seg.I)(2.5 mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。
  - 2) 器官形成期投与試験(Seg.II)(1.5 mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。
  - 3) 周産期及び授乳期投与試験(Seg.III)(0.5 mg/kg以上)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。
- (2) 授乳中の婦人には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。  
[ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

- (1) 症状  
本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。
- (2) 処置  
精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。  
[「薬物動態」の項参照]

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時

- (1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。  
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 本剤は光に対して不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

## 10. その他の注意

ラットのがん原性試験(24ヶ月間混餌投与)において、2 mg/kg/日以上以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。

**【薬物動態】**

**1. 血中濃度**

**(1) 単回投与**

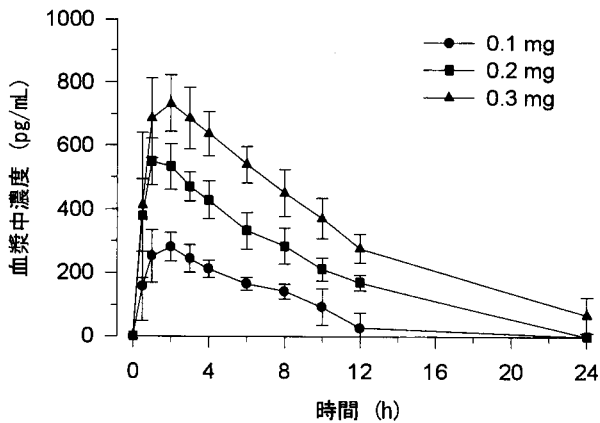
健康成人に本剤 0.1、0.2、0.3 mg を空腹時に単回経口投与したときの、血漿中未変化体の薬物動態パラメータを次表に、また、血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。 $C_{max}$ 及びAUCは用量直線性を示した<sup>1)</sup>。

プラミペキソール塩酸塩水和物 単回投与時の薬物動態パラメータ値  
(空腹時投与)

薬物動態パラメータ	0.1 mg	0.2 mg	0.3 mg
$C_{max}$ (pg/mL)	294.6 ± 46.3	583.2 ± 69.9	766.3 ± 88.8
$t_{max}$ (h)	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.5	2.3 ± 1.2
$t_{1/2}$ (h)	7.71 ± 1.90	6.36 ± 1.46	6.94 ± 1.09
AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)	3139.2 ± 548.5	5642.5 ± 681.6	9135.8 ± 1422.2

(平均値 ± S.D., n=8)

プラミペキソール塩酸塩水和物 単回投与時の血漿中濃度推移



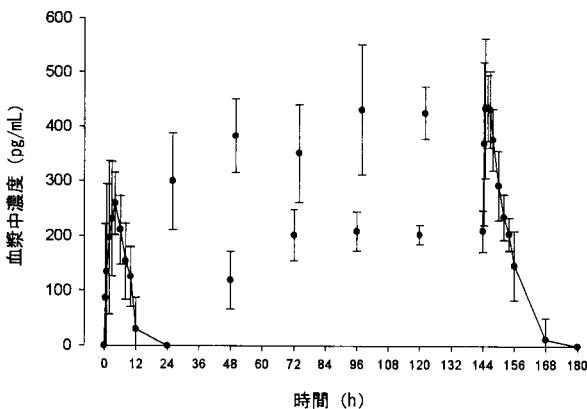
(空腹時投与、平均値 ± S.D., n=8)

**(2) 反復投与**

<血漿中未変化体濃度推移>

健康成人に本剤 0.1 mg を第1日目は1日1回、2日目は1日2回、3～6日目は1日3回、7日目は1回食後反復経口投与したときの、血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。血漿中未変化体濃度は1日3回投与開始後3日で定常状態に達した。また、単回投与後の薬物動態パラメータから予測される以上の反復投与による蓄積性はなかった<sup>2)</sup>。

プラミペキソール塩酸塩水和物0.1mg 反復投与時の血漿中濃度推移



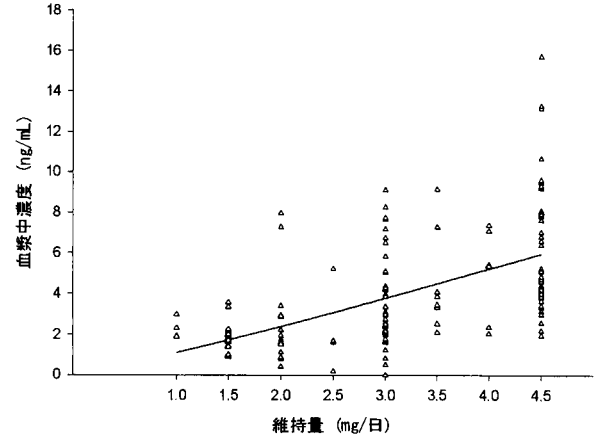
(食後投与、平均値 ± S.D., n=8)

<維持量に対する血漿中濃度>

パーキンソン病患者に、本剤 1.0～4.5 mg を反復経口投与後の定常状態（維持量投与開始後4日目以降）において、次図に示すとおり血漿中濃度のトラフ値は投与量に対して直線的に増加することが示唆された。同一被験者における定常状態のトラフ値に大きな変化は認められず、本剤反復投与後の定常状態における蓄積は認められなかつ

た<sup>3)</sup>。

プラミペキソール塩酸塩水和物反復投与時の維持量に対する血漿中濃度



(定常状態におけるトラフ値 (142試料)、パワーモデル $y=ax^b$ )

**(3) 生物学的利用率 (外国人のデータ、健康成人)**

本剤の生物学的利用率は90～93%であった<sup>4,5)</sup>。

**(4) 食事の影響**

健康成人に本剤0.25 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを比較した。その結果、薬物動態パラメータに有意な差は認められず、本剤の吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた。(外国人のデータ)<sup>6)</sup> なお、国内で実施された健康成人に対する単回投与 (空腹時投与)<sup>1)</sup> 及び反復投与の第1日目 (食後投与)<sup>2)</sup> の薬物動態パラメータを比較した。その結果、 $t_{max}$ は食後投与で3.1時間と空腹時投与 (1.5時間) に比し延長する傾向が認められたが、 $C_{max}$ 、AUC及び $t_{1/2}$ はいずれも類似しており、本剤の吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた。

**2. 分布、代謝、排泄**

(1) 分布 (血清蛋白結合率) : ヒト血清蛋白結合率は17～26%であった (in vitro)<sup>7)</sup>。

(2) 代謝、排泄 : 健康成人に <sup>14</sup>C-プラミペキソール塩酸塩水和物 0.3 mg を経口投与したとき、血漿中及び尿中には大部分が未変化体として存在する。また、投与後96時間までに87.6%が尿中に、1.6%が糞中に排泄された。本剤は尿中排泄が主排泄経路と考えられた (外国人のデータ)<sup>4)</sup>。

**3. シメチジン、アマンタジン塩酸塩との薬物相互作用**

健康成人12例を対象に本剤0.25 mg及びシメチジン300 mgを併用経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼすシメチジンの影響を検討した。その結果、本剤単独投与に比し併用投与では本剤の尿中未変化体総排泄量に有意な変化は認めなかったが、腎クリアランス (CL<sub>r</sub>) は30～39%有意に低下し、 $t_{1/2}$ は延長した<sup>8)</sup>。このことから、本剤も腎臓の有機カチオン輸送系を介して尿細管分泌されることが示唆された。(外国人のデータ)

また、パーキンソン病患者に本剤 1.0～4.5 mg を反復経口投与し、定常状態 (維持量投与開始後4日目以降) における血漿中濃度 (52例) から、探索的にポピュレーションファーマコキネティクス解析によりアマンタジン塩酸塩との併用 (28例) による影響を検討した結果、本剤のクリアランスが低下することが確認された<sup>9)</sup>。

**4. 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)**

健康成人、軽度 (50 ≤ クレアチニンクリアランス < 80 mL/min)、中等度 (30 ≤ クレアチニンクリアランス < 50 mL/min) 及び高度 (5 ≤ クレアチニンクリアランス < 30 mL/min) の腎機能障害患者並びに透析患者計26例を対象に本剤 0.25 mg を投与し、薬物動態を検討した。その結果、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 及びVd/Fに有意な差は認められなかったが、次表に示すとおり $t_{1/2}$ は中等度及び高度の腎機能障害患者において、健康成人の約3倍に延長した。なお、透析されたプラミペキソール塩酸塩水和物は投与量の約9%であった<sup>10)</sup>。

プラミベキソール塩酸塩水和物0.25mg単回投与時の薬物動態パラメータ値  
(健康成人、腎機能障害患者)

投与対象	クレアチニンクリアランス (mL/min)	例数	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>CR</sub> /F (mL/min)	CL <sub>r</sub> (mL/min)
健康成人	>80	6	7.33±1.49	11.3±2.72	411±85.9	277±59.0
軽度腎機能障害患者	50~79	6	10.2±2.29	15.3±3.82	297±57.2	206±79.0 <sup>(注1)</sup>
中等度腎機能障害患者	30~49	5	16.4±5.45	36.3±18.8	192±52.5	105±43.9 <sup>(注2)</sup>
高度腎機能障害患者	5~29	3	22.6±3.48	38.4±12.7	131±22.2	32.8±15.6

(注1) n=5、注2) n=4、平均値±S.D.)

### 【臨床成績】

パーキンソン病患者を対象に、UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part II (日常生活動作) 及びPart III (運動能力検査) を主要評価項目として実施した二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

#### 1. 国内二重盲検比較試験成績

パーキンソン病患者315例を対象とした国内二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較しUPDRS Part II及びPart IIIの各合計スコアを有意に改善した。また、本剤のスコアの改善はプロモクリプチンメシル酸塩に比較し劣らないことが示された<sup>11)</sup>。

国内二重盲検比較試験成績(UPDRSの各合計スコアの変化量(維持期最終値-投与前値))

投与対象 (試験番号)	UPDRS	投与群 <sup>a)</sup>	症例数	変化量 <sup>b)</sup> (維持期最終値-投与前)	PPX vs PLAC 優越性 <sup>c)</sup>	PPX vs BROM 非劣性 <sup>d)</sup> 変化量差 (90%CI)
パーキンソン病患者 レボドパ併用 (248.505)	Part II	PPX	102	-2.50(-3.98)	< 0.001	0.74 (-0.16 ~ 1.63)
		PLAC	107	-1.00		
		BROM	104	(-3.25)		
	Part III	PPX	102	-10.00(-11.75)	< 0.001	1.76 (-0.65 ~ 4.09)
		PLAC	107	-5.00		
		BROM	104	(-9.98)		

- a) 投与群 PPX: プラミベキソール塩酸塩水和物、PLAC: プラセボ、BROM: プロモクリプチンメシル酸塩  
 b) 変化量は中央値と(平均値)を示した。  
 c) Wilcoxon 二標本検定の p 値を示した。  
 d) 同等限界 Δ は UPDRS Part II 1.0、UPDRS Part III 2.0

また、UPDRS Part II 又は Part III の合計スコアが 30%以上の減少率を示した症例の割合を次表に示す。

	プラミベキソール塩酸塩水和物	プロモクリプチンメシル酸塩	プラセボ
UPDRS Part II	56.9% (58/102例)	49.0% (51/104例)	29.9% (32/107例)
UPDRS Part III	63.7% (65/102例)	60.6% (63/104例)	36.4% (39/107例)

#### 2. 海外二重盲検比較試験成績

海外でパーキンソン病患者を対象として実施された二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較し UPDRS Part II 及び Part III の各合計スコアを有意に改善した<sup>12,13,14)</sup>。

海外主要臨床試験成績 (UPDRSの各合計スコアの変化量(維持期最終値-投与前値))

投与対象 (試験番号)	UPDRS	投与群 <sup>a)</sup>	症例数	変化量 <sup>b)</sup> (維持期最終値-投与前)	PPX vs PLAC 優越性 <sup>c)</sup>			
パーキンソン病患者	レボドパ非併用 (248.323)	Part II	PPX	163	-1.9	< 0.001		
			PLAC	170	0.4			
		Part III	PPX	162	-5.0			
			PLAC	168	0.8			
		レボドパ非併用 (248.324)	Part II	PPX	144		-2.7	0.002
				PLAC	143		-1.3	
	Part III	PPX	144	-6.2	< 0.001			
		PLAC	142	-2.6				
	レボドパ併用 (248.326)	Part II	PPX	79	-2.50	< 0.001		
			PLAC	83	-0.50			
	Part III	PPX	79	-6.00	< 0.001			
		PLAC	83	-2.00				

- a) 投与群 PPX: プラミベキソール塩酸塩水和物、PLAC: プラセボ  
 b) 248.326試験の変化量は中央値、その他は平均値で示した。

c) 248.326試験は Wilcoxon 二標本検定、その他は ANOVA の p 値を示した。

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象に、終夜睡眠ポリグラフ (PSG) 上の測定時寝床中での周期性四肢運動指数 (PLMI) のベースラインからの変化量及び国際レストレスレッグス症候群研究グループ重症度スケール (IRLS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として実施した国内二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

#### 1. 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験成績

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較し PSG 上で PLMI の有意な減少を示した。また、IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量でもプラセボと比較して有意な減少を示した。なお、本剤の初回用量は 0.125mg とし、1週間毎に 0.25mg、0.5mg、0.75mg まで有害事象の発現がない限り漸増した<sup>15)</sup>。

PLMI の変化量

投与群 <sup>a)</sup>	症例数	ベースライン	投与6週	変化量 <sup>b)</sup>	PPX vs PLAC 優越性 <sup>c)</sup>
PPX	20	29.6	4.6	-25.0	0.0019
PLAC	18	46.0	39.5	-6.5	

IRLS 合計スコアの変化量

投与群 <sup>a)</sup>	症例数	ベースライン	投与6週	変化量 <sup>b)</sup>	PPX vs PLAC 優越性 <sup>c)</sup>
PPX	20	23.4	7.3	-16.1	0.0005
PLAC	21	25.1	18.7	-6.4	

- a) 投与群 PPX: プラミベキソール塩酸塩水和物、PLAC: プラセボ  
 b) PLMI、IRLS 合計スコア及びベースラインからの変化量は平均値で示した。  
 c) ANCOVA の p 値を示した。

#### 2. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内二重盲検比較試験において、本剤 0.25、0.5mg 及び 0.75mg/日のいずれの用量群においても IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量は 10 以上減少した。10 以上の減少は重症度分類 (0-10: 軽度、11-20: 中等度、21-30: 高度、31-40: 非常に高度) において重症度が 1 段階改善することを意味し、臨床的に意義のある改善を示した。また、非盲検期において、投与 52 週まで IRLS 合計スコアの安定した減少を示した<sup>16)</sup>。

二重盲検期

投与群*	症例数	ベースライン	投与6週	変化量
PPX(合計)	154	22.3	10.1	-12.2
0.25mg	48	21.4	9.8	-11.7
0.5mg	53	22.6	9.9	-12.7
0.75mg	53	22.8	10.7	-12.1

非盲検期

	ベースライン	投与12週	投与24週	投与52週
症例数	140	138	131	119
IRLS 合計スコア	22.3	8.2	7.3	4.9
変化量	-	-14.1	-14.9	-17.2

\*: 投与群 PPX: プラミベキソール塩酸塩水和物  
 IRLS 合計スコア及びベースラインからの変化量は平均値で示した。

なお、最大 0.75mg/日から漸減せずに投与中止した場合でも悪性症候群は認められなかった。

### 【薬効薬理】

#### 1. パーキンソン病様症状改善作用

- (1) MPTP 誘発症状改善作用  
 MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 誘発パーキンソン病様症状をプロモクリプチンメシル酸塩より低用量で改善した(アカゲザル<sup>17)</sup>)。  
 (2) 無動・固縮に対する改善作用  
 レセルピン誘発無動・固縮症状の改善作用を示した。これらの改善作用はレボドパとの併用により増強することが認められた(マウス<sup>17)</sup>)。

#### 2. レストレスレッグス症候群様症状の改善作用

6-OHDA (6-hydroxydopamine) により脳内のドーパミン神経を変性させたラットにおいては、立ち上がり行動回数と立位時間が増加したが、本剤投与によりこれらの増加は抑制された<sup>18)</sup>。

**3. 作用機序**

- (1) ドパミンD<sub>2</sub>受容体に対する親和性 (in vitro)  
本剤はドパミンD<sub>2</sub>受容体ファミリー (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>) に対し強い親和性を示した<sup>19)</sup>。  
D<sub>1</sub>及びD<sub>3</sub>受容体に対する親和性は示さなかった<sup>20)</sup>。
- (2) ドパミンD<sub>2</sub>受容体刺激作用  
MPTP誘発ヘミパーキンソン病モデル動物において、線条体シナプス後膜ドパミンD<sub>2</sub>受容体刺激作用により障害側とは反対側への回転行動を誘発した (アカゲザル<sup>21)</sup>)。また、ハロペリドール誘発カタレプシー症状の改善作用を示した (ラット<sup>22)</sup>)。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名： プラミペキソール塩酸塩水和物 (JAN)

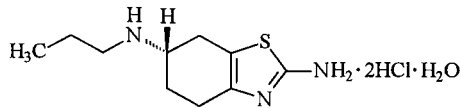
Pramipexole Hydrochloride Hydrate (JAN)

Pramipexole (INN)

化学名： (S)-2-Amino-4, 5, 6, 7-tetrahydro-6-

propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate

化学構造式：



分子式： C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl · H<sub>2</sub>O

分子量： 302.26

性状： 白色から黄白色の結晶又は結晶性の粉末。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、テトラヒドロフランにほとんど溶けない。

融点： 約290℃ (分解)

分配係数： logD = -0.87(1-オクタノール/0.067mol/Lリン酸塩緩衝液、pH7.4、20℃)

**【包装】**

- ビ・シフロール錠 0.125 mg : 100錠 (10錠×10) PTP  
500錠 (10錠×50) PTP
- ビ・シフロール錠 0.5 mg : 100錠 (10錠×10) PTP  
500錠 (10錠×50) PTP

**【主要文献】**

- 1) 入江伸ほか：臨床医薬 19(2):149,2003
- 2) 入江伸ほか：臨床医薬 19(2):163,2003
- 3) 吉川浩一ほか：社内資料 日本人パーキンソン病患者の薬物動態解析
- 4) Haeselbarth V. et al：社内資料 外国健康成人の薬物動態解析(標識)
- 5) Haeselbarth V. et al：社内資料 外国健康成人の薬物動態解析(非標識)
- 6) Sisson L.T. et al：社内資料 薬物動態に対する食事の影響
- 7) Yokoyama K. et al：薬物動態 14(4):300,1999
- 8) Wright C.E. et al：社内資料 薬物動態に対するシメチジンの影響
- 9) Yamamura N. et al：社内資料 日本人パーキンソン病患者母集団動態解析
- 10) Wright C.E. et al：社内資料 外国人腎機能障害患者の薬物動態解析
- 11) Mizuno Y. et al：Movement Disorders 18(10):1149,2003
- 12) Shannon K.M.：Neurology 49(3):724,1997
- 13) Wright C.E. et al：社内資料 外国人初期パーキンソン病患者第 III 相試験
- 14) Guttman M.：Neurology 49(4):1060,1997
- 15) Sha K. et al：社内資料 日本人特発性レストレスレッグス症候群患者第 II 相試験
- 16) Sha K. et al：社内資料 日本人特発性レストレスレッグス症候群患者第 III 相試験
- 17) 武内正吾ほか：医学と薬学 49(6):973,2003
- 18) Ondo W.G. et al：Movement Disorders 15(1):154,2000
- 19) Mierau J. et al：Eur. J. Pharmacol.,290:29,1995
- 20) Mierau J.：Clin. Neuropharmacol.,18:S195,1995
- 21) Domino E.F. et al：Eur. J. Pharmacol.,325:137,1997
- 22) Bauer R. et al：社内資料 作用機序に関する薬理学的検討

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

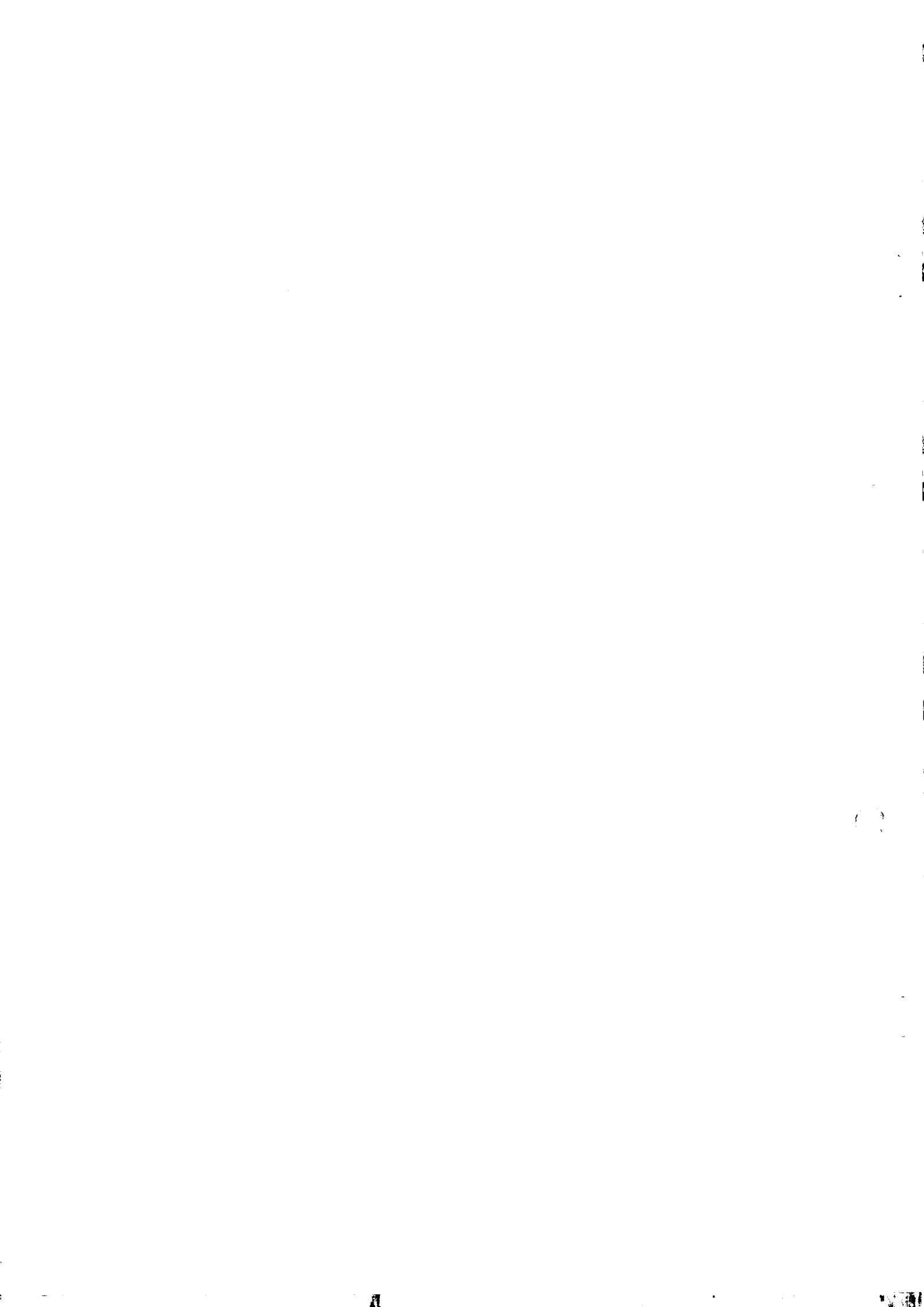
**製造販売**

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
東京都品川区大崎2丁目1番1号



(報道発表用)

1	販売名	アロキシ静注 0.75 mg
2	一般名	パロノセトロン塩酸塩
3	申請者名	大鵬薬品工業株式会社
4	成分・含量	1 瓶 (5mL) 中 パロノセトロン塩酸塩 0.84 mg (パロノセトロンとして 0.75mg) 含有
5	用法・用量	通常, 成人にはパロノセトロンとして 0.75 mg を 1 日 1 回静脈内投与する.
6	効能・効果	抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心, 嘔吐) (遅発期を含む)
7	備考	本剤は, 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗型の制吐剤である.



(案)

200●年●月作成

日本標準商品分類番号 87 2391

貯 法：室温保存  
使用期限：3年(外箱及びラベルに表示の使用  
期限を参照のこと。)

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤  
劇薬，処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

**アロキシ® 静注 0.75 mg**

ALOXI I.V. Injection 0.75 mg  
パロノセトロン静注製剤

	アロキシ静注 0.75 mg
承認番号	●
薬価収載	200●年●月
販売開始	200●年●月

**【禁 忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

**1. 組成**

本剤は、1 瓶中に下記の成分を含有する。

容量	5 mL 中	
有効成分	パロノセトロン塩酸塩 (パロノセトロンとして)	0.84 mg (0.75 mg)
	D-マンニトール	207.5 mg
添加物	エデト酸ナトリウム水和物	2.5 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	18.5 mg
	クエン酸水和物	7.8 mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量

**2. 製剤の性状**

本剤は無色澄明の液

pH：4.5～5.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

**【効能・効果】**

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)(遅発期を含む)

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること(【臨床成績】の項参照)。

**【用法・用量】**

通常、成人にはパロノセトロンとして0.75 mgを1日1回静脈内投与する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

1. 本剤は、30秒以上かけて徐々に投与し、抗悪性腫瘍剤投与前に投与を終了すること。

2. 本剤の消失半減期は約40時間であり、短期間に反復投与を行うと過度に血中濃度が上昇するおそれがある(【薬物動態】の項参照)。1週間未満の間隔で本剤をがん患者へ反復投与した経験はないため、短期間での反復投与は避けること。

**【使用上の注意】**

**1. 重要な基本的注意**

本剤の投与により消化管運動の低下があらわれることがあるので、消化管通過障害の症状のある患者は、本剤投与後観察を十分に行うこと。

**2. 副作用**

国内で実施された臨床試験(治験)において、安全性の評価対象となった総症例数1343症例中、460例(34.3%)に副作用が報告されている。主な副作用は便秘222例(16.5%)、頭痛52例(3.9%)、血管痛42例(3.1%)等であった。また、主な臨床検査値の異常については、ALT(GPT)上昇73例(5.4%)、QT延長58例(4.3%)、AST(GOT)上昇49例(3.6%)、血中ビリルビン増加31例(2.3%)及びγ-GTP上昇28例(2.1%)等であった(承認時)。

**(1)重大な副作用**

アナフィラキシー様症状(頻度不明)：アナフィラキシー様症状(痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**(2)その他の副作用**

**(国内臨床試験)**

分類\頻度	10%以上	1%～10%未満	1%未満
精神神経系	精神神経系	頭痛	めまい、不眠症
代謝			糖尿、食欲不振、高血糖、高カリウム血症
心臓・循環器		QT延長	上室性期外収縮、高血圧、低血圧
消化器	便秘		下痢、口内乾燥、上腹部痛、腹部膨満、腹痛
肝臓		高ビリルビン血症	肝機能検査値異常
皮膚		発疹	
呼吸器		しゃっくり	
耳			耳鳴
臨床検査		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇	LDH上昇、ALP上昇
その他		血管痛	倦怠感、疲労、注射部位反応(疼痛、紅斑)、潮紅、静脈炎、発熱、悪寒

**(海外臨床試験)**

分類\頻度	1%未満
精神神経系	不安、多幸感、傾眠、過眠症、末梢感覚性ニューロパシー、異常感覚
代謝	低カリウム血症、電解質変動、低カルシウム血症、食欲減退
心臓・循環器	頻脈、徐脈、心筋虚血、洞性頻脈、洞性不整脈、静脈退色、静脈拡張
消化器	消化不良
腎臓・泌尿器	尿閉
皮膚	アレルギー性皮膚炎
耳	乗り物酔い
眼	眼刺激、弱視
その他	関節痛、インフルエンザ様症状、熱感、無力症

注) 1)国内臨床試験と重複する副作用は国内臨床試験に記載

**3. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

**4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]  
(2)授乳婦に投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。]

**5. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

**6. 適用上の注意**

保存時

本剤を紙箱から取り出して長期間保存した場合は、光によりわずかに分解することがあるため、紙箱から取り出した後は速やかに使用するか又は遮光を考慮すること。

**【薬物動態】**

**1. 血漿中濃度**

(1)日本人健康成人に静脈内投与したときのパロノセトロン  
の薬物動態は3～90 μg/kgの用量範囲で線形性を示した。

日本人健康成人におけるパロノセトロン<sup>1)</sup>の薬物動態パラメータ<sup>1)</sup>

用量	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	V <sub>dβ</sub> (L)
10 μg/kg	51.2 ± 9.4	34.1 ± 3.8	214 ± 56	621 ± 126

(平均値 ± 標準偏差), n = 6

なお、パロノセトロン<sup>1)</sup>の承認用量は0.75 mgである。

(2)日本人患者にシスプラチン及びデキサメタゾンの併用下でパロノセトロンを0.75 mgの用量で30秒間かけて静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度はほぼ2相性で消失し、最終相の消失半減期は約40時間であった<sup>2)</sup>。

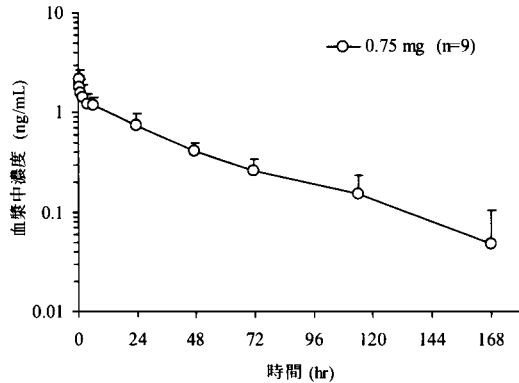


図 日本人患者における静脈内投与後の血漿中パロノセトロン濃度推移

(平均値 ± 標準偏差)

日本人患者におけるパロノセトロン<sup>1)</sup>の薬物動態パラメータ<sup>2)</sup>

用量	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min)	V <sub>dβ</sub> (L)
0.75 mg	66.4 ± 19.3	41.6 ± 13.1	203 ± 56	695 ± 191

(平均値 ± 標準偏差), n = 9

(3)外国人健康成人にパロノセトロン0.25 mgを3日間連日で静脈内投与したとき、投与3日目のAUC<sub>0-24hr</sub>は投与初日に比べて約2.1倍上昇した<sup>3)</sup>。なお、本邦でのパロノセトロン<sup>1)</sup>の承認用量は0.75 mgである。

(4)外国の臨床試験において、パロノセトロン0.75 mgを静脈内投与したとき、軽度、中等度の腎機能障害では薬物動態への明らかな影響は認められなかったが、重度の腎機能障害者では腎機能正常者に比べAUC<sub>0-inf</sub>が1.3倍程度増加した。また、パロノセトロン0.75 mgを静脈内投与したとき、肝機能障害はパロノセトロン<sup>1)</sup>のAUCに顕著な影響を及ぼさなかった。

2.分布

パロノセトロン<sup>1)</sup>の血漿蛋白結合率は約62% (*in vitro*)であった。有色ラットにおいてパロノセトロンまたは代謝物のメラニン含有組織(眼球・皮膚有色部)への高い親和性が認められた。

3.代謝

外国の臨床試験において、投与されたパロノセトロン<sup>1)</sup>の50%程度は代謝を受け、主代謝物としてN-オキシド体と6-S-ヒドロキシ体を生成した<sup>4)</sup>。これらの代謝物の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用はパロノセトロン<sup>1)</sup>の1%未満であった。この代謝には主にCYP2D6が関与しており、一部はCYP3A4及びCYP1A2も関与していることが示された。外国人健康成人においてCYP2D6活性が欠損又は低い者(PM)と正常な者(EM)との間でパロノセトロン<sup>1)</sup>の薬物動態に顕著な違いは見られなかった。

4.排泄<sup>4)</sup>

外国人健康成人に10 μg/kgの<sup>14</sup>C標識パロノセトロン<sup>1)</sup>を静脈内投与したとき、投与後144時間までに投与放射能の約80%が尿中に排泄され、未変化体としての尿中排泄率は約40%であった。また、全身クリアランス160 mL/hr/kgに対し、腎クリアランスは66.5 mL/hr/kgであった。

【臨床成績】<sup>5)</sup>

第Ⅲ相盲検化比較試験 1114例の臨床試験成績は次のとおりである。

	投与群 <sup>3)</sup>	急性期 <sup>4)*6)</sup>	遅発期 <sup>5)*6)</sup>
催吐性抗悪性腫瘍剤 <sup>1)</sup> 投与後の嘔吐完全抑制率 <sup>2)</sup>	パロノセトロン 555症例	75.3% (418症例)	56.8% (315症例)
	グラニセトロン 559症例	73.3% (410症例)	44.5% (249症例)

\*1: シスプラチン(≧50mg/m<sup>2</sup>)、ドキシソルピシンとシクロホスファミドとの併用療法、又はエビルピシンとシクロホスファミドとの併用療法

\*2: 嘔吐性事象(嘔吐、空嘔吐)なし、かつ制吐処置なしの症例数の割合

\*3: 催吐性抗悪性腫瘍剤投与前に、パロノセトロン0.75 mg又はグラニセトロン40 μg/kgを単回静脈内投与した。全例にデキサメタゾンが3日間併用投与された。

\*4: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後0~24時間

\*5: 高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後24~120時間

\*6: 急性期の嘔吐完全抑制率において、グラニセトロン群に対しパロノセトロン群の非劣性(95%信頼区間 -2.70%~7.27%)が認められ、遅発期の嘔吐完全抑制率において、グラニセトロン群に対しパロノセトロン群の優越性(p<0.0001)が認められた。

【薬効薬理】

1.各種受容体との親和性<sup>6)</sup>

ヒト5-HT<sub>3</sub>受容体に対するパロノセトロン<sup>1)</sup>のpKi値は10.01であった。( *in vitro* )

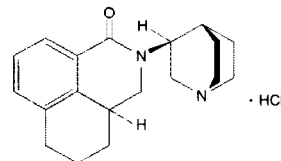
2.制吐作用<sup>7)</sup>

(1)パロノセトロン0.01 mg/kgを静脈内投与すると、ダカルバジン、アクチノマイシンD又はメクロレタミン投与により誘発されたビーグル犬の嘔吐を抑制した。また、ビーグル犬シスプラチン誘発性嘔吐を抑制した。その最小有効用量は、0.001 mg/kgであった。

(2)シスプラチンが誘発するフェレットの嘔吐を、0.001 mg/kgから有意に抑制し、0.003 mg/kg以上の静脈内投与においてほぼ完全に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: パロノセトロン塩酸塩、Palonosetron Hydrochloride

化学名: (3aS)-2-[(3S)-Quinuclidin-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-benzo[de]isoquinolin-1-one monohydrochloride

分子式: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O · HCl

分子量: 332.87

性状: 白色~灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びクロロホルムにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【包装】

アロキシ静注 0.75 mg : 5 mL 5瓶

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1) Stoltz, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 44:520, 2004.
- 2) Maemondo, M. et al. : Annals of Oncology. doi:10.1093/annonc/mdp 195, 2009
- 3) Hunt, T. L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 45:589, 2005.
- 4) Stoltz, R. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 25: 329, 2004.
- 5) Saito, M. et al. : Lancet Oncol. 10: 115, 2009
- 6) Wong, EHF et al. : Br. J. Pharmacol. 114:851, 1995
- 7) Eglen, RM et al. : Br. J. Pharmacol. 114:860, 1995

2.文献請求先

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

(新聞発表用)

1	販 売 名	メトグルコ錠 250mg
2	一 般 名	メトホルミン塩酸塩
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 錠中メトホルミン塩酸塩 250mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mg より開始し、1日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日 750～1500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は 2250 mg までとする。
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・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
7	備 考	本剤は、メトホルミン塩酸塩を有効成分とするビグアナイド系経口血糖降下剤である。



年 月作成(第1版)

刺薬  
処方せん医薬品<sup>(注)</sup>

ビッグアナイド系経口血糖降下剤

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

**メトグルコ<sup>®</sup>錠250mg**  
METGLUCO<sup>®</sup>

日本標準商品分類番号  
873962

承認番号	
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	年月

貯法：室温保存  
使用期限：外箱等に記載

<sup>(注)</sup> 注意-医師等の処方せんにより使用すること

**【警告】**

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。  
乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。[「禁忌」の項参照]  
腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照]

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- (1)次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- 1) 乳酸アシドーシスの既往
  - 2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。「重要な基本的注意」の項参照〕
  - 3) 透析患者〔腹膜透析を含む〕〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
  - 4) 重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。「重要な基本的注意」の項参照〕
  - 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、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。〕
  - 6) 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。〕
  - 7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
- (2) 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である。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (6) 本剤の成分又はビッグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

**■組成・性状**

販売名	メトグルコ錠250mg		
有効成分	1錠中メトホルミン塩酸塩250mg		
添加物	ポビドン、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400、マクロゴール6000、タルク		
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠		
外形			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	9.1	4.0	270.5
識別コード	DS271		

**■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・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

**■用法・用量**

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。

**■使用上の注意**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- 次に掲げる患者又は状態
- (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
  - (2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
  - (3) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
  - (4) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
  - (5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
  - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
  - (7) 相互作用 (1)に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
  - (8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) まれに重篤な乳酸アシドーシス、低血糖症状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症状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。

- (2)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)
- (3)腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少する可能性があるため、本剤投与中は定期的に腎機能(eGFR、血清クレアチニン値など)を確認すること。〔薬物動態〕、「臨床成績」の項参照)
- (4)肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔臨床成績〕の項参照)
- (5)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。
- (6)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。
- (7)投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法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。

### 3. 相互作用

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔薬物動態〕の項参照)

#### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1) ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。〔重要な基本的注意〕の項参照)	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用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減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
<b>(2)血糖降下作用を増強する薬剤</b>		
インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起こることがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用の場合には <b>ブドウ糖</b> を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強
たん白同化ホルモン剤 メスタノロン等		機序不明。
グアナチジン		グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール等		$\beta$ 遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>(3)血糖降下作用を減弱する薬剤</b>		
アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
ピラジナミド		機序不明。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
(4) 有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。

### 4. 副作用

本剤の承認時までの臨床試験において、640例中409例(63.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(40.9%)、悪心(15.2%)、食欲不振(12.3%)、腹痛(10.5%)等であった。(承認時)

メトホルミン塩酸塩錠(承認用量500~750mg/日)の使用成績調査(調査期間:2002年1月~2004年3月)において、1175例中118例(10.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢18件(1.5%)、嘔気13件(1.1%)等であった。

#### (1)重大な副作用<sup>注1)</sup>

##### 1) 乳酸アシドーシス(頻度不明)

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)は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これら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ある場合には、乳酸の測定結果等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。

##### 2) 低血糖(1~5%未満)

低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状(初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボ



ス、ボグリボース、ミグリトール)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。

### 3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの著しい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し、適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用<sup>注1)</sup>

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。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 <sup>注2)</sup>	下痢(15.5%)、 悪心	食欲不振、 消化不良、 嘔吐、腹痛	腹部膨満感、 便秘、胃炎、 胃腸障害、放 屁増加	
血液			貧血、白血球 増加、好酸球 増加、白血球 減少、血小板 減少	
過敏症 <sup>注3)</sup>			発疹、そう痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN上昇、ク レアチニン上 昇	
代謝異常		乳酸上昇	CK(CPK)上昇、 血中カリウム 上昇、血中尿 酸増加	ケトosis
その他			味覚異常、頭 重、頭痛、浮 腫、全身倦怠 感 <sup>注2)</sup> 、眠気、 めまい・ふらつ き、動悸、発汗、 脱力感、空腹 感、ビタミンB <sub>12</sub> 減少 <sup>注4)</sup>	筋肉痛 <sup>注2)</sup>

注1) 頻度は本剤の承認までの臨床試験及びメトホルミン塩酸塩錠の使用成績調査の集計結果による。

注2) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注3) 発現した場合は投与を中止すること。

注4) 長期使用によりビタミンB<sub>12</sub>の吸収不良があらわれることがある。

### 5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、乳酸アシドーシスがあらわれやすいので、本剤の投与前、投与開始後は定期的に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。特に、血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、慎重に患者の状態を観察すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される(「薬物動態」の項参照)。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。〕

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

### 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、更には穿孔を起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

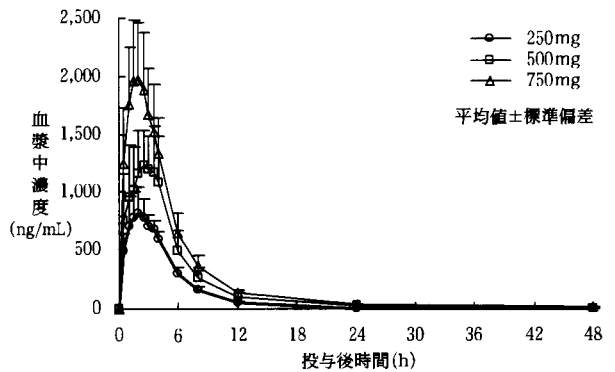
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。

### ■薬物動態

#### 1. 血漿中濃度

##### (1) 単回投与

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。



投与量	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
250mg(6例)	1.9 ± 1.1	898 ± 168	4,861 ± 577	2.9 ± 0.6
500mg(6例)	2.3 ± 0.9	1,341 ± 329	8,019 ± 2,347	4.0 ± 1.4
750mg(12例)	2.1 ± 0.7	2,163 ± 517	11,802 ± 2,221	4.7 ± 1.7

平均値±標準偏差

##### (2) 食事の影響

健康成人男性12例にメトホルミン塩酸塩750mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べてC<sub>max</sub>が約20%低下したが、AUC<sub>0-48</sub>及び尿中排泄率に差は認められなかった。

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩500mgを食直前及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

投与時期	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
食直前(12例)	1.5 ± 0.6	1,060 ± 237	6,186 ± 1,249	4.5 ± 0.8
食後(12例)	3.4 ± 0.6	1,014 ± 162	6,486 ± 823	4.0 ± 0.5

平均値±標準偏差

##### (3) 反復投与

健康成人男性に1日3回メトホルミン塩酸塩500mgあるいは750mg(各9例)を6日間反復経口投与したとき、血漿中メトホルミン濃度は投与2~4日後には定常状態に達し、反復投与による蓄積性はみられなかった。

##### (4) 生物学的利用率(外国人データ)

健康成人3例に単回経口投与したときの生物学的利用率は60.6%であった<sup>2)</sup>。

### 2. 血漿蛋白結合率

1.1~2.8% (in vitro、ヒト血漿、0.1~100 $\mu$ g/mL、限外ろ過法)

### 3. 代謝・排泄

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人(外国人)3例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であった<sup>2)</sup>。メトホルミンは、主要なCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の代謝活性に影響を与えなかった(in vitro)。また、ヒトのトランスポーター発現細胞(hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3)を用いて検討した結果、hOCT2が高い輸送能を示したことから、本剤は主にhOCT2を介して尿中に排泄されると考えられた。

#### 4. 高齢者

健康高齢者男性(65歳以上、クレアチニンクリアランス:>60mL/min)及び健康非高齢者男性(20歳以上40歳未満、クレアチニンクリアランス:>90mL/min)にメトホルミン塩酸塩500mgを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
健康高齢者(12例)	2.5 ± 1.1	1,935 ± 633	14,236 ± 3,927	4.5 ± 1.0
健康非高齢者(6例)	2.9 ± 1.3	1,204 ± 367	8,907 ± 2,325	3.5 ± 0.6

平均値±標準偏差

#### 5. 腎機能障害患者(外国人データ)

外国人の腎機能障害者(クレアチニンクリアランス:≤90mL/min)にメトホルミン塩酸塩を単回で静脈内あるいは経口投与した場合、腎機能正常者(クレアチニンクリアランス:>90mL/min)と比較してC<sub>max</sub>の上昇、AUCの増加、T<sub>1/2</sub>の延長、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスの減少がみられた<sup>3), 4)</sup>。

#### 6. 薬物相互作用

(1)シメチジンとの併用(外国人データ)

健康成人に対し本剤とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのC<sub>max</sub>が約60%上昇し、AUC<sub>0-24</sub>が約40%増加した。

(2)その他の薬剤との併用(外国人データ)

2型糖尿病患者に対し本剤とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドのC<sub>max</sub>が約37%低下し、AUC<sub>0-∞</sub>が約22%減少した。健康成人に対し本剤とニフェジピンを併用した場合、メトホルミンのC<sub>max</sub>が約21%上昇し、AUC<sub>0-24</sub>が約16%増加した。フロセミドを併用した場合、メトホルミンのC<sub>max</sub>が約22%上昇し、フロセミドのC<sub>max</sub>が約31%低下し、AUC<sub>0-36</sub>が約12%減少した。プロプラノロール及びイブプロフェンを併用した場合は薬物動態パラメータに影響はなかった。いずれの薬剤も併用により薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用はみられなかった。

#### ■臨床成績

2型糖尿病患者(血清クレアチニン値:男性1.3mg/dL未満、女性1.2mg/dL未満、AST(GOT)又はALT(GPT):基準値上限の2.5倍未満)を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、HbA<sub>1c</sub>値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた。長期投与試験(165例、54週間投与)でも、HbA<sub>1c</sub>値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値は改善し、良好な血糖コントロールが維持され、HbA<sub>1c</sub>値6.5%未満の割合は投与開始14週後で65.4%(100/153例)、26週後で73.5%(108/147例)、54週後で80.7%(113/140例)であった。

治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである。

(1)食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病

1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA<sub>1c</sub>値はそれぞれ0.67±0.63%(106例、平均値±標準偏差)、1.07±0.67%(106例、平均値±標準偏差)低下した。

(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病

1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA<sub>1c</sub>値はそれぞれ0.73±0.67%(102例、平均値±標準偏差)、1.21±0.74%(103例、平均値±標準偏差)低下した。

また、2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において本剤が投与された640例のeGFR別副作用の発現割合は、90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上で61.4%(135/220例)、60~90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満で64.9%(253/390例)、30~60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満で70.0%(21/30例)であった。

#### ■薬効薬理

##### 1. 血糖降下作用

肥満を呈する糖尿病モデル動物であるdb/dbマウスにおいて、血糖値の低下作用及びHbA<sub>1c</sub>値の増加抑制作用を示す。

##### 2. 作用機序<sup>5)</sup>

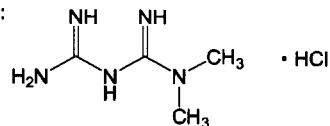
主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている。

#### ■有効成分に関する理化学的知見

一般名:メトホルミン塩酸塩(Metformin Hydrochloride)

化学名:1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

構造式:



分子式:C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>·HCl

分子量:165.62

性状:白色の結晶又は結晶性の粉末である。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

メトグルコ錠250mg:[P1P]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)  
[バラ]500錠

#### ■主要文献

- 1)Tuchman-Duplessis, H. et al.: Compt. Rend., 253: 321, 1961
- 2)Pentikäinen, P.J. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 16: 195, 1979
- 3)Sambol N.C. et al.: J.Clin.Pharmacol., 35: 1094, 1995
- 4)Sirtori C.R. et al.: Clin.Pharmacol.Ther., 24: 683, 1978
- 5)Lee, A.J.: Pharmacotherapy, 16: 327, 1996

#### ■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター  
☎0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

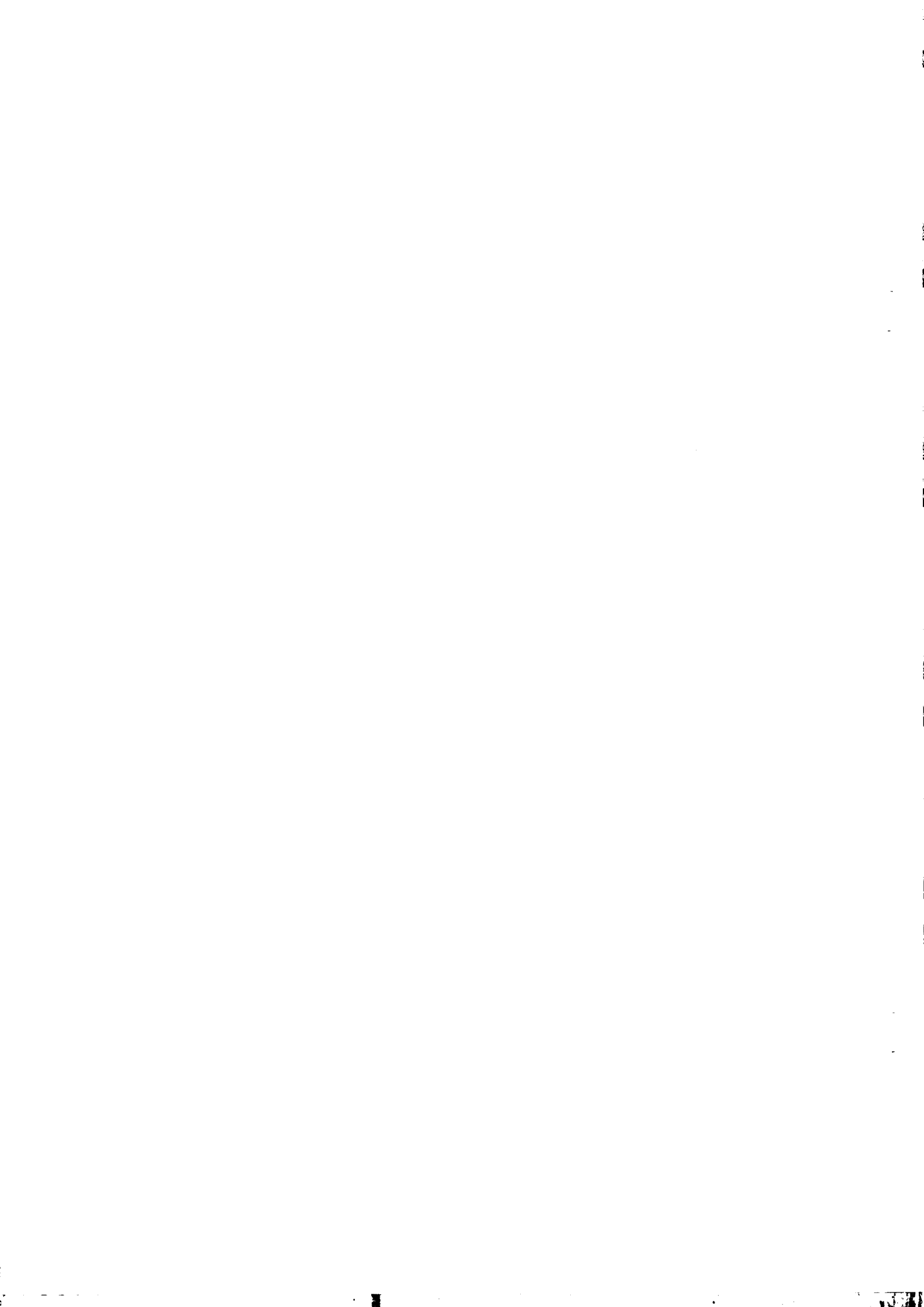
大阪市中央区道修町2-6-8

提携

Merck Santé (フランス)

様式 7  
(報道発表用)

1	販売名	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
2	一般名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アボット ジャパン株式会社
4	成分・分量	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL (1 シリンジ 0.8mL 中アダリムマブ (遺伝子組換え) 40mg 含有)
5	用法・用量	関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。 <u>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u> <u>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。</u>
6	効能・効果	<u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> 関節リウマチ <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬</u>
7	備考	本剤はヒト型抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤であり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請したものである。 別紙：添付文書案



(2009年7月改訂版を基に作成)  
2009年●月作成(第○版)  
貯法: 遮光, 凍結を避け2~8°Cで保存  
使用期限: 製造後2年(最終使用年月をラベル, 外箱に表示)

日本標準商品分類番号

873999

承認番号: 22000AMX01598000  
薬価収載: 2008年6月  
販売開始: 2008年6月  
国際誕生: 2002年12月

(案)

ヒト型抗ヒトTNF $\alpha$ 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<sup>甲</sup>

**ヒュミラ<sup>®</sup>** 皮下注40mg  
シリンジ0.8mL

〈皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤〉

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

®登録商標(アボット ラボラトリーズ所有)

### ■警告

- 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。  
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
  - 重篤な感染症  
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
  - 結核  
播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。

### ■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 重篤な感染症(敗血症等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
- うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

### ■組成・性状

販売名	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
有効成分	アダリムマブ(遺伝子組換え)
含量 (1シリンジ中)	40mg
添加物 (1シリンジ中)	D-マンニトール 9.6mg クエン酸水和物 1.044mg クエン酸ナトリウム水和物 0.244mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 1.224mg リン酸二水素ナトリウム 0.688mg 塩化ナトリウム 4.932mg ポリソルベート80 0.8mg 水酸化ナトリウム 適量
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
pH:	4.9~5.5

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している(「重要な基本的注意」の項参照)。

### ■効能・効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ
- 尋常性乾癬、関節症性乾癬

### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

#### 関節リウマチ

過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物学的製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

#### 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1)少なくとも1種類の既存の全身療法(紫外線療法を含む)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積(BSA)の10%以上に及ぶ場合に投与すること。

(2)難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。

### ■用法・用量

#### 関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

#### 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと(「適用上の注意」の項参照)。
- 関節リウマチにおいて、本剤による治療反応は、通常投

与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

- (4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

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

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF $\alpha$ （腫瘍壊死因子 $\alpha$ ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されており、本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。
- (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診察経験がある医師に相談すること。活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系の新たな脱髄疾患（多発性硬化症等）の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。
- (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。
- (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- (10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量は行わないこと。
- (11) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある（関節リウマチを対象とした国内臨床試験での 40mg 隔週投与における産生率 44.0%、尋常性乾癬を対象とした国内臨床試験での初回負荷投与あり 40mg 隔週投与における産生率 11.6%）。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。
- (12) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
- (13) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE

伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエストンプロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。

### 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・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

### 4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。(尋常性乾癬及び関節症性乾癬効能追加時)

#### <国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の国内の臨床試験において、安全性評価対象 545 例中 523 例 (96.0%) に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 227 例 (41.7%)、注射部位紅斑 104 例 (19.1%)、発疹 63 例 (11.6%)、上気道感染 54 例 (9.9%)、注射部位反応 54 例 (9.9%)、下痢 51 例 (9.4%)、そう痒症 49 例 (9.0%) 等であった。

#### <海外臨床試験>

海外における関節リウマチ (本剤単独投与)、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の臨床試験において、本剤総症例数 2,910 例中 1,436 例 (49.3%) に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 174 例 (6.0%)、頭痛 151 例 (5.2%)、注射部位反応 127 例 (4.4%)、そう痒症 102 例 (3.5%)、上気道感染 95 例 (3.3%)、悪心 87 例 (3.0%) 等であった。

#### (1) 重大な副作用

- 敗血症 (0.4%)、肺炎 (3.1%) 等の重篤な感染症**：敗血症、肺炎等の重篤な感染症 (細菌、真菌 (ニューモシスティス等)、ウイルス等の日和見感染によるもの) があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- 結核 (0.6%)**：結核 (肺外結核 (胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む) があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核 (胸膜、リンパ節等) もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ループス様症候群 (頻度不明<sup>注1)</sup>)**：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 脱髄疾患 (頻度不明<sup>注1)</sup>)**：まれに脱髄疾患 (多発性硬化症、ギラン・バレー症候群等) の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 重篤なアレルギー反応 (頻度不明<sup>注1)</sup>)**：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 重篤な血液障害 (汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症) (頻度不明<sup>注1)</sup>)**：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症 (血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等) があらわれることがある。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。
- 間質性肺炎 (0.6%)**：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれ

ることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断 (β-D グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

<sup>注1</sup> 海外のみで認められた副作用のため、頻度は不明。

#### (2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
<b>精神神経系</b>	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳溢血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経腫、意識消失、脳炎、錯覚	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害 (錯覚を含む)、睡眠障害
<b>血液・リンパ</b>	自己抗体陽性 (抗 DNA 抗体陽性、抗核抗体陽性)、貧血	リンパ球数減少、白血球数増加、好酸球数増加	リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマチ因子 (RF) 増加、血中 β-D-グルカン増加、リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ球百分率異常 (百分率増加を含む)、単球数異常 (百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリン E 増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、APTT 延長
<b>代謝・栄養</b>	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加	血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇、血糖、CK (CPK) 上昇、CRP 上昇、体重減少、血中リン減少、高脂血症、糖尿病、食欲不振、血中アルブミン減少	総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK (CPK) 減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	
<b>感覚器</b>		耳鳴、結膜炎、眼の異常感、眼瞼浮腫、中耳炎、麦粒腫、難聴	白内障、外耳炎、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜炎、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
循環器	高血圧	動悸	期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、T波逆転、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉、慢性気管支炎、喘息	気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質性肺炎、発声障害、呼吸困難、中薬症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫
消化器	下痢、腹痛、歯周病	便秘、悪心、口内炎、腸炎、齦歯、嘔吐、胃炎、胃不快感、口唇炎、痔核、食道炎、腹部膨満、歯痛(歯知覚過敏を含む)、口腔ヘルペス、ウイルス性胃腸炎	胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫痛、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、麻痺性イレウス、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、小腸穿孔、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部腫瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、脾臓の良性新生物	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、腸管狭窄、大腸炎、小腸炎、腸管穿孔
肝臓	肝酵素上昇	肝機能異常、脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃
皮膚	発疹、そう痒症、紅斑、湿疹、白癬感染、毛包炎、蕁麻疹	皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、爪囲炎、皮膚真菌感染、皮膚乳頭腫、皮下出血、皮膚潰瘍、過角化、脱毛症、帯状疱疹、ざ瘡	皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮膿瘍、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿瘍疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌り爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚膿腫、皮膚乾燥、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ汗、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性癬痕	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
筋骨格系			骨折、背部痛、骨粗鬆症、関節痛、四肢痛、筋痛	滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、単径部腫瘍、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊椎管狭窄、筋痙攣、筋力低下、頸部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、腎部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛
内分泌系				甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症
泌尿生殖器	血尿		膀胱炎、女性生殖系感染、蛋白尿、尿中白血球、エストレーゼ陽性、血中尿素増加、尿沈渣陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出	夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、尿管狭窄、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、陰分泌、尿pH上昇、陰囊水腫、尖圭コンジローマ、淋炎、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎
全身症状	発熱		倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、異常感、単純ヘルペス感染	胸部不快感、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫痛、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、ウイルス感染、抗酸桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創傷、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹
投与部位	注射部位反応 <sup>注2)</sup> (紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

注2) 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用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) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。



## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

## 8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

## 9. 適用上の注意

(1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。

(2) 投与时：

- 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。
- 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等の部位)には注射しないこと。
- 3) 他の薬剤と混合しないこと。

## 10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 12 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- (2) 本邦の関節リウマチ患者において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (3) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (4) 海外の臨床試験において、抗核抗体(ANA)陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。
- (5) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (6) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

## ■薬物動態

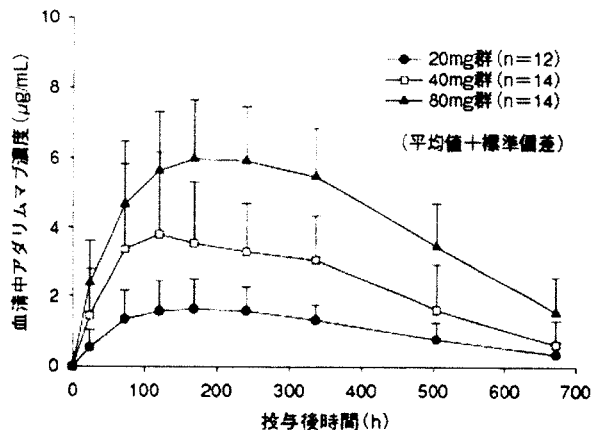
### 1. 血中濃度

#### (1) 関節リウマチ

##### 1) 単回投与

(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 20mg、40mg 及び 80mg を単回皮下投与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。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は 20mg~80mg の用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg 群 (n=12)	40mg 群 (n=14)	80mg 群 (n=14)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
T <sub>max</sub> (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
AUC <sub>0-336h</sub> (µg·h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
AUC <sub>0-672h</sub> (µg·h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
t <sub>1/2</sub> (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

(平均値 ± 標準偏差)

(外国人における成績)

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ 40mg を単回皮下投与したときの C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> は、それぞれ 4.7±1.6 µg/mL 及び 131±56 時間であった。アダリムマブ 40mg を単回皮下投与した 3 試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率(平均値)は 64%であった。

#### 2) 反復投与 (日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 3 µg/mL であった。20mg、40mg 及び 80mg の用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

#### (2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

##### 1) 反復投与 (日本人における成績)

日本人乾癬患者にアダリムマブ 80mg を初回投与し、2 週目以降に 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 4 µg/mL であった。

##### 2. 分布 (外国人における成績)

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の 31~96%の範囲であった。

##### 3. 代謝・排泄 (参考: サル)

アダリムマブは、ヒト IgG<sub>1</sub> 骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。サルにアダリムマブ 214.8mg/kg を反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

## ■臨床成績

### 1. 関節リウマチ

#### (1) 国内臨床試験<sup>1)</sup>

1 剤以上の DMARD に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 24 週後の「ACR 改善基準における有効率」を下表に示す。24 週後の ACR20 は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた (p<0.05)。

投与量	プラセボ	40mg 隔週	80mg 隔週
ACR20	14% (12/87 例)	44% <sup>§</sup> (40/91 例)	51% <sup>§</sup> (44/87 例)

<sup>§</sup> p<0.05 対プラセボ群

## (2) 海外臨床試験

### 1) 第Ⅲ相試験二重盲検比較試験<sup>2)</sup>

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた (p<0.05)。

投与量	プラセボ	40mg 隔週	40mg 毎週
ACR20	19% (21/110 例)	46% <sup>§</sup> (52/113 例)	53% <sup>§</sup> (55/103 例)

<sup>§</sup> p<0.05 対プラセボ群

## 2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

### (1) 国内臨床試験

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた (p<0.001)。

投与量	プラセボ	40 mg	40 mg+L <sup>a</sup>	80 mg
PASI 75	4.3% (2/46 例)	57.9% <sup>§</sup> (22/38 例)	62.8% <sup>§</sup> (27/43 例)	81.0% <sup>§</sup> (34/42 例)

<sup>§</sup> p<0.001 対プラセボ群

a: 80mg 初回負荷投与あり

### (2) 海外臨床試験 (参考)

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における「ACR改善基準における有効率」(12週)を下表に示す。(患者の約50%はメトトレキサートを併用。)本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた (p<0.001)。

投与量	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	14% (23/162 例)	58% <sup>§</sup> (87/151 例)

<sup>§</sup> p<0.001 対プラセボ群

また、24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった (p<0.001)。

投与量	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	19.0	22.6
24週時での変化量 (平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62 <sup>§</sup>

<sup>§</sup> p<0.001 対プラセボ群

### 3. 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験)<sup>3)~12)</sup>

海外における関節リウマチ、乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎及びクローン病を対象とした比較対照試験及びオープン試験(平均曝露期間約2年、被験者数6,539例、延べ投与16,000人年)において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者(特に活動性の高い患者)では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.9/100人年であった。一般集団のデータから推測はできないリンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、子宮癌が報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた。

(強直性脊椎炎、クローン病は本邦承認外の効能である。)

## ■薬効薬理

- アダリムマブは *in vitro* 試験において、TNF $\alpha$ に選択的に結合し以下の作用を示した。
  - ヒトTNF $\alpha$ に対して高い親和性を示した。
  - TNF $\alpha$ 受容体(TNF RI及びTNF RII)に対するTNF $\alpha$ の結合を阻害した(IC<sub>50</sub>値: 1.26~1.47 $\times 10^{-9}$  mol/L)。
  - L929細胞に対するヒトTNF $\alpha$ 誘発細胞傷害において細胞死を中和した(IC<sub>50</sub>値: 1.4~3.5 $\times 10^{-11}$  mol/L)。
- アダリムマブは *in vivo* 試験において、ヒトTNF $\alpha$ トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した<sup>13)</sup>。

## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名: アダリムマブ (遺伝子組換え)

Adalimumab (Genetical Recombination)

本質: ヒト抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体であるIgG<sub>1</sub>の重鎖( $\gamma$ 1鎖)及び軽鎖( $\kappa$ 鎖)をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基(C<sub>2197</sub>H<sub>3396</sub>N<sub>584</sub>O<sub>678</sub>S<sub>15</sub>;分子量: 49,318.95, C末端のリジン残基が欠落しているものC<sub>2191</sub>H<sub>3384</sub>N<sub>582</sub>O<sub>677</sub>S<sub>15</sub>;分子量: 49,190.78を含む)からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基(C<sub>1027</sub>H<sub>1606</sub>N<sub>282</sub>O<sub>332</sub>S<sub>6</sub>;分子量: 23,407.82)からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

分子量: 約148,000

## ■取扱い上の注意

本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム(ラテックス)が含有されているため、まれにかゆみ、発赤、蕁麻疹、むくみ、発熱、呼吸困難、喘息様症状、血圧低下、ショック等のアレルギー性症状を起こすことがあるので注意すること。また、このような症状が発現した場合は速やかに医療機関を受診すること。

## ■承認条件

### 関節リウマチ

- 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- 本剤の有効性(関節破壊の進展防止に関する評価を含む)及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

### 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## ■包装

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL: 40mg $\times$ 1 シリンジ

■主要文献


- 1) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigator. : Mod Rheum., Online published Mar (2008)
- 2) van de Putte LBA, et al. : Ann Rheum Dis. , 63 : 508 (2004)
- 3) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum. , 48 : 35 (2003)
- 4) Furst DE, et al. : J Rheumatol. , 30 : 2563 (2003)
- 5) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum. , 50 : 1400 (2004)
- 6) Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum. , 54 : 26 (2006)
- 7) Gladman DD, et al. : Ann Rheum Dis. , 66 : 163 (2007)
- 8) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum. , 56 : 476 (2007)
- 9) van der heijge D, et al. : Arthritis Rheum. , 54 : 2136 (2006)
- 10) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology. , 130 : 323 (2006)
- 11) Sanborn WJ, et al. : Gut. , 56 : 1232 (2007)
- 12) Colombel JF, et al. : Gastroenterology. , 132 : 52 (2007)
- 13) Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum. , 41 : S57 (1998)


■文献請求先

エーザイ株式会社 安全管理部  
FAX 03 (3811) 2710

■商品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社 お客様ホットライン  
フリーダイヤル 0120 (419) 497

 **Abbott**  
製造販売(輸入)元 **アボット ジャパン株式会社**  
東京都港区三田3-5-27

販売元  **エーザイ株式会社**  
東京都文京区小石川4-6-10  
提携 アボット ラボラトリーズ



(新聞発表用)

1	販売名	サインバルタカプセル20mg, サインバルタカプセル30mg
2	一般名	デュロキセチン塩酸塩
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	サインバルタカプセル20mg：1カプセル中，デュロキセチン塩酸塩22.4mg (デュロキセチンとして20mg) サインバルタカプセル30mg：1カプセル中，デュロキセチン塩酸塩33.7mg (デュロキセチンとして30mg)
5	用法・用量	通常，成人には1日1回朝食後，デュロキセチンとして40mgを経口投与する。 投与は1日20mgより開始し，1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。 なお，効果不十分な場合には，1日60mgまで増量することができる。
6	効能・効果	うつ病・うつ状態
7	備考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 「添付文書(案)」は，別紙として添付 本剤は，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。



セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>(注1)</sup>**サインバルタ<sup>®</sup>カプセル20mg<sup>①</sup>**  
**サインバルタ<sup>®</sup>カプセル30mg<sup>②</sup>**

デュロキセチン塩酸塩カプセル

Cymbalta<sup>®</sup>

シオノギ製薬

	①	②
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2004年8月	2004年8月

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔相互作用〕の項参照〕
3. 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）〕
4. 高度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）〕
5. コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化することがある。〕

## 【組成・性状】

## 1. 組成

販売名	サインバルタカプセル 20mg	サインバルタカプセル 30mg
成分・含量 (1カプセル中)	デュロキセチン塩酸塩 22.1mg (デュロキセチンとして20mg)	デュロキセチン塩酸塩 33.7mg (デュロキセチンとして30mg)
添加物	白糖・デンプン球状顆粒、精製白糖、ヒプロメロース、タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、クエン酸トリエチル、酸化チタン カプセル本体中：カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、ヒプロメロース	

## 2. 性状

販売名	サインバルタカプセル 20mg	サインバルタカプセル 30mg
性状・剤形	キャップが淡赤白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤である。	キャップが淡黄白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤である。
外形		
大きさ	1号カプセル	3号カプセル
重量	約0.15g	約0.22g
識別コード	Ⓢ 031 20	Ⓢ 032 30

## 【効能・効果】

うつ病・うつ状態

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕

## 【用法・用量】

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。

なお、効果不十分な場合には、1日60mgまで増量することができる。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

## 【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) 前立腺肥大症等排尿困難のある患者〔ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。〕
  - (2) 高血圧又は心疾患のある患者〔心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがある。〕
  - (3) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔症状が悪化することがある。〕
  - (4) 軽度から中等度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）〕
  - (5) 過度のアルコール摂取者〔肝障害が悪化する可能性がある。〕
  - (6) 軽度から中等度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕
  - (7) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
  - (8) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
  - (9) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある。〕
  - (10) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状が増悪することがある。〕
  - (11) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕
  - (12) 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者〔出血傾向が増強することがある。〕
  - (13) 高齢者〔「高齢者への投与」、〔「薬物動態」の項参照〕〕
  - (14) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (5) 肝機能障害があらわれることがあるので、適宜肝機能検査〔AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP 及び総ビリルビン等〕を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。〔禁忌〕、〔慎重投与〕及び〔重大な副作用〕の項参照
- (6) 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、適宜血圧等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意**すること。
- (8) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

3. 相互作用

本剤の代謝には主として肝代謝酵素 CYP1A2 が関与し、CYP2D6 も一部寄与している。また、本剤は CYP2D6 を競合的に阻害する。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフビー)	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれたとの報告がある。 MAO 阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤から MAO 阻害剤に切り替えるときは5日間の間隔をおくこと。	主に MAO 阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド	QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。	本剤は、ピモジドの肝での酸化的代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので注意すること。また、肝機能が悪化する可能性がある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、 ロラゼパム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	機序は不明
フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン（臨床用量で CYP1A2 阻害活性を有する薬剤）	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とフルボキサミンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩、 ノルトリプチリン塩酸塩、 イミプラミン塩酸塩等 フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン 抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩、 フレカイニド酢酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤と CYP2D6 基質であるデンプラミンとの併用により、デンプラミンの AUC が増加したとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パロキセチン塩酸塩水和物、 キニジン硫酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とパロキセチンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、 トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、 L-トリプトファン含有製剤、 リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	相互にセロトニン作用を増強することによりセロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。〔「重大な副作用」の項参照〕
降圧剤 クロニジン塩酸塩等	降圧剤の作用を減弱することがあるので、本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。
アドレナリン、ノルアドレナリン	これらの薬剤（特に注射剤）との併用により、心血管作用（血圧上昇等）が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、アドレナリン作用が増強することがある。
血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリンカリウム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤は血漿蛋白との結合率が高いため、併用により、本剤及びこれらの薬剤の血中遊離濃度が上昇することがある。
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤、 フェノチアジン系薬剤、 三環系抗うつ剤、 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、 ワルファリンカリウム等	出血傾向が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	SNRI, SSRI とこれらの薬剤との併用により、出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例 735 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 663 例（90.2%）に認められた。主なものは、悪心 269 例（36.6%）、傾眠 228 例（31.0%）、口渇 168 例（22.9%）、頭痛 154 例（21.0%）、便秘 102 例（13.9%）、下痢 87 例（11.8%）、めまい 80 例（10.9%）、トリグリセリド上昇 56 例（7.6%）、腹部痛 52 例（7.0%）、ALT (GPT) 上昇 51 例（6.9%）、不眠 50 例（6.8%）、倦怠感 45 例（6.1%）、AST (GOT) 上昇 38 例（5.2%）、食欲減退 38 例（5.2%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **セロトニン症候群（頻度不明<sup>\*</sup>）**：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕
- 2) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明<sup>\*</sup>）**：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）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、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 3) **痙攣（0.27%）、幻覚（頻度不明<sup>\*</sup>）**：痙攣、幻覚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。



4) 肝機能障害, 肝炎, 黄疸 (頻度不明<sup>\*1</sup>) : AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, 総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害, 肝炎, 黄疸があらわれることがあるので, 適宜肝機能検査を行うとともに, 患者の症状を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 減量, 休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。[「禁忌」, 「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明<sup>\*1</sup>) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

6) アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>\*1</sup>) : 呼吸困難, 痙攣, 血管浮腫, 蕁麻疹等を伴うアナフィラキシー反応があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

7) 高血圧クリーゼ (頻度不明<sup>\*1</sup>) : 高血圧クリーゼがあらわれることがあるので, 高血圧又は心疾患のある患者においては血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

8) 尿閉 (頻度不明<sup>\*1</sup>) : 尿閉があらわれることがあるので, 症状があらわれた場合には投与を中止し, 導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

Syndrome malin (悪性症候群) : 他の抗うつ剤で悪性症候群が報告されている。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため, 特に注意すること。無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等が発現し, それに引き続き発熱がみられるなどの異常が認められた場合には, 抗精神病剤及び本剤の投与を中止し, 体冷却, 水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。本症発症時には, 白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には, 必要に応じて, 減量, 休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>*1</sup>
過敏症 <sup>注1</sup>			発疹, そう痒, 蕁麻疹	接触性皮膚炎, 光線過敏反応, 斑状出血, 血管浮腫
全身症状	倦怠感	ほてり, 発熱, 悪寒, 脱力感	脱水	
精神神経系	傾眠, 頭痛, めまい, 不眠	立ちくらみ, しびれ感, 振戦, あくび, 焦燥感, 浮遊感, 気分高揚, 注意力障害, 味覚異常, 錐体外路症状	不安, 異常夢 (悪夢を含む), 頭がぼーっとする, 性欲減退, 躁病反応, 錯覚	激越, オーガズム異常, 嗜眠, 睡眠障害, 歯軋り, 失見当識, 無感情, 攻撃性, 怒り, 歩行障害, 開口障害
消化器	悪心, 口乾, 便秘, 下痢, 腹部痛, 食欲減退	嘔吐, 腹部膨満感, 消化不良, 口内炎	腹部不快感, 胃炎, 歯痛	咽頭炎, 咽喉緊張, 口臭
感覚器		耳鳴	視調節障害, 眼乾燥, 霧視	耳痛, 散瞳, 緑内障
循環器		動悸, 頻脈, 血圧上昇, 起立性低血圧		上室性不整脈, 失神
肝臓	ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇, 総ビリルビン上昇, ALP 上昇, LDH 上昇		
血液		赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少	鼻出血	
筋・骨格系		背部痛, 肩こり	関節痛, 筋痛	筋緊張, 筋痙攣
泌尿器・生殖器		排尿困難, 性功能異常 (月経異常, 射精障害, 勃起障害等), 頻尿	排尿障害	尿流量減少, 多尿, 閉経期症状

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>*1</sup>
代謝・内分泌	トリグリセリド上昇	総コレステロール上昇, 尿中蛋白陽性	血中カリウム減少	甲状腺機能低下, 低ナトリウム血症, 高血糖
その他		発汗, 体重減少, 体重増加, CK (CPK) 上昇	冷感, 熱感, 呼吸苦, 胸痛, 冷汗, 末梢性浮腫	

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※1: 海外のみで報告されている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では薬物の消失が遅延し, 血漿中濃度が上昇するおそれがあるので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

また, 高齢者において, 低ナトリウム血症, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の危険性が高くなることがあるので注意すること。[「重大な副作用」の項参照]

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された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。妊娠末期に SNRI, SSRI を投与された婦人が出産した新生児において, 入院期間の延長, 呼吸補助, 経管栄養を必要とする, 離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては, 呼吸窮迫, チアノーゼ, 無呼吸, 発作, 体温調節障害, 哺乳障害, 嘔吐, 低血糖症, 筋緊張低下, 筋緊張亢進, 反射亢進, 振戦, びくつき, 易刺激性, 持続性の泣きが報告されている。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが, やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ラット及びヒ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

(1) 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(2) 他の抗うつ剤 (パロキセチン塩酸塩水和物) において, 海外で実施された 7~18 歳におけるうつ病性障害 (DSM-IV<sup>※2</sup>における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

※2: DSM-IV: American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

8. 過量投与

徴候, 症状: 海外において, 本剤 3000mg を超える (単剤又は他剤との併用) 過量投与が報告されている。過量投与による徴候及び症状は傾眠, 昏睡, セロトニン症候群, 発作, 嘔吐, 頻脈であった。

処置: 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて, 気道確保, 胃洗浄, 活性炭投与等の適切な処置を行い, 心電図及びバイタルサインを測定すること。本剤は分布容積が大きいので, 強制利尿, 血液灌流, 交換輸血はあまり効果的ではない。

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

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

2) 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。

(2) 服用時: 腸溶性コーティングを施しているため, カプセルの内容物を砕いたり, すりつぶしたりしないで服用させること。[原薬が酸に不安定であり, 胃酸で失活することがある。]

10. その他の注意

海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与と群でプラセボ群と比較して高かった。  
 なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与

健康成人男性(8例)にデュロキセチン10mg, 20mg, 40mgを食後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。

Cmax及びAUCは用量の増加に従い増大した。Tmax及びT<sub>1/2</sub>(β)は10~40mgの用量範囲でほぼ一定であった<sup>1)</sup>。

(ng/mL)

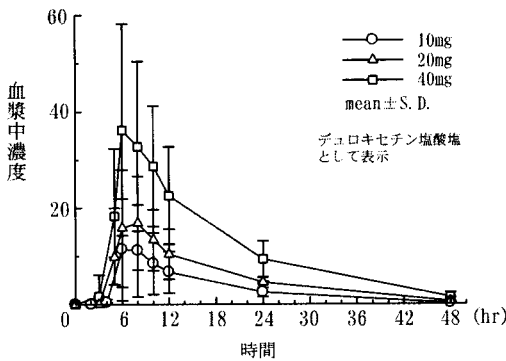


図1 食後単回経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ(健康成人, 食後単回経口投与)

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
10	8	12.08±10.09	7.8±2.3	155.51±94.64	12.75±5.88 <sup>1)</sup>
20	8	18.31±10.89	7.5±1.4	259.33±141.84	15.34±5.87
40	8	38.65±19.46	6.9±2.0	551.75±239.64	10.56±2.86

注1: n=6

Cmax, AUC<sub>0-48</sub>: デュロキセチン塩酸塩として表示

(mean±S. D.)

2) 反復投与

健康成人男性(各6例)にデュロキセチン20mg<sup>2)</sup>, 40mg<sup>3)</sup>, 60mg<sup>4)</sup>を1日1回7日間, 食後反復経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図2・表2に示す。

血漿中濃度推移は反復投与により上昇し7日目におけるCmax, AUCは初回投与時と比べて増大したが, 投与7日目の推移は定常状態に達していた。

(ng/mL)

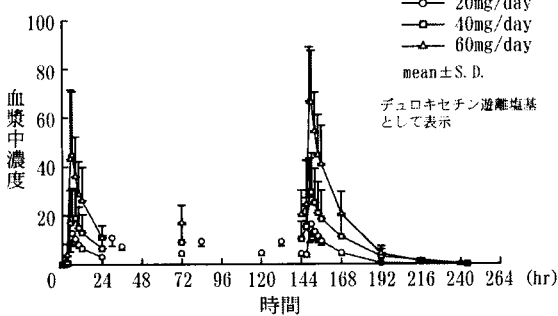


図2 食後反復経口投与時の血漿中濃度

表2 薬物動態パラメータ(健康成人, 食後反復経口投与)

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
20	1日目	13.57±4.40	6.2±1.0	139.56±27.40	12.30±3.11
	7日目	16.24±4.95	6.0±0.0	205.32±45.34	12.09±2.58
40	1日目	22.17±12.67	6.7±2.9	254.15±151.73	13.78±6.82
	7日目	31.50±16.81	5.8±1.2	426.76±263.55	17.26±2.25
60	1日目	46.2±25.7	5.8±1.2	519.1±267.4	13.46±5.03
	7日目	68.1±20.8	5.7±0.5	895.8±344.3	13.18±2.26

Cmax, AUC<sub>0-24</sub>: デュロキセチン遊離塩基として表示

(mean±S. D.)

3) 食事の影響

健康成人男性(7例)にデュロキセチン20mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与し, 食事の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表3に示す。食後投与のCmaxは空腹時に比べ高い値を示し, 有意差が認められたものの, Tmax, AUC, T<sub>1/2</sub>(β), Ae(尿中排泄量)は有意な変化を示さなかった<sup>3)</sup>。

表3 薬物動態パラメータ(健康成人, 食事の影響)

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-18</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)	Ae <sub>0-18</sub> (μg)
20	空腹時	8.53±4.12	5.7±0.8	116.33±58.16	9.01±1.42	11.36±7.04
	食後	10.97±6.17	6.0±0.0	133.82±66.72	9.27±0.79	11.93±6.06
p値		0.0422*	0.2856	0.1427	0.7171	0.9499

Cmax, AUC<sub>0-18</sub>: デュロキセチン塩酸塩として表示

Ae<sub>0-18</sub>(尿中排泄量): デュロキセチン遊離塩基として表示

p: 有意確率, \*: 有意差あり(p<0.05)

(mean±S. D.)

4) 食事の影響及び投与時間の影響(外国人によるデータ)

健康成人女性(12例)を対象に, デュロキセチン40mgを朝空腹時, 朝食後, あるいは夜就寝時(空腹)にそれぞれ単回経口投与し, 食事の影響及び投与時間の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表4に示す。

Cmax, AUCは朝食後投与と朝空腹時投与との間で有意差は認められなかった。朝食後投与のTmaxは朝空腹時投与に比べ延長し, 有意差が認められた。朝食後投与における血漿中濃度の消失速度定数(λz)は空腹時に比べ大きく, 有意差が認められた。

夜就寝時(空腹)投与のCmax, AUCは朝空腹時投与に比べ低く, Tmaxは延長し, それぞれ有意差が認められた<sup>6)</sup>。

表4 薬物動態パラメータ(食事の影響, 投与時間の影響)

薬物動態パラメータ	Cmax <sup>1)2)</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>1)3)</sup> (hr)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>1)2)</sup> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>1)2)</sup> (ng·hr/mL)	λz <sup>1)4)</sup> (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> <sup>1)4)</sup> (hr)
朝空腹時	1回目 27.5±8.3	6.0 (4.0-10.0)	448.1±150.7	464.3±148.9	0.058±0.013	11.9 (8.2-17.5)
	2回目 25.9±9.4	6.0 (1.0-10.0)	440.0±181.7	456.7±185.5	0.061±0.013	11.3 (8.0-14.9)
朝食後	24.1±11.4	10.0 (6.0-16.1)	384.6±161.7	402.3±164.5	0.070±0.018	9.8 (5.9-14.1)
夜就寝時(空腹)	19.6±6.8	10.0 (4.0-16.0)	364.2±152.1	381.7±154.4	0.064±0.011	10.8 (8.1-16.3)
朝空腹 <sup>1)1)</sup> vs. 朝食後 p値	0.405	<0.001*	-	0.060	0.004*	-
朝空腹 <sup>1)1)</sup> vs. 就寝時 p値	<0.001*	<0.001*	-	0.005*	0.368	-

注1: 朝空腹時1回目, 2回目のデータを統合

注2: デュロキセチン遊離塩基として表示

注3: 中央値(最小値-最大値)

注4: 調和平均(最小値-最大値)

p: 有意確率, \*: 有意差あり(p<0.05)

(mean±S. D., n=12)

(2) 高齢者

健康高齢男性と健康非高齢男性(各6例)との間でデュロキセチン10mg食後単回経口投与時の薬物動態を比較したとき, 高齢者においては非高齢者に比べて有意な差は認められなかったものの, Cmaxは約1.3倍, AUCは約1.6倍にそれぞれ増

大し、 $T_{1/2}$ は約1.6倍長くなる傾向を示した<sup>7)</sup>。

(3) 肝障害患者 (外国人によるデータ)

中等度の肝硬変を有する患者 (Child-Pugh Bに分類) (6例 (男性5例, 女性1例)) と健康成人 (6例 (男性5例, 女性1例)) との間でデュロキセチン 20mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、中等度の肝硬変を有する患者においては健康成人と比べて  $C_{max}$  には有意な差は認められなかったが、AUCは約5倍に増大し、 $T_{1/2}$ は約3倍に延長し、それぞれ有意差が認められた<sup>6)</sup>。

(4) 腎障害患者 (外国人によるデータ)

高度の腎障害患者 (12例 (男性10例, 女性2例) : クレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満) と健康成人 (12例 (男性10例, 女性2例) : クレアチニンクリアランス値が 75mL/min 以上) との間でデュロキセチン 60mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高度の腎障害患者においては健康成人と比べて  $T_{1/2}$ には有意な差は認められなかったが、 $C_{max}$  及び AUC はいずれも約2倍に増大し、それぞれ有意差が認められた<sup>6)</sup>。

2. 分布

(1) 乳汁移行 (外国人によるデータ)

健康授乳婦 (6例 (分娩12週後)) に、デュロキセチン 40mg を1日2回 (承認外用量) 食後反復経口投与し、投与4日目朝投与後の血漿中及び乳汁中濃度を測定した結果、乳汁中への移行が認められ、乳汁中濃度の AUC は血漿中濃度の AUC の約 1/4 であった。乳児のデュロキセチン 1日摂取量を推定した結果、およそ 7 $\mu$ g であり、母体の投与量 (80mg) の約 10000 分の1であった<sup>9)</sup>。

(2) 胎児への移行 (参考)

1) 胎児移行

妊娠第12日目のラット (n=3~4) に<sup>14</sup>C-標識デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 45mg/kg) を経口投与したときの放射能の胎児移行率は投与量の 0.02% 以下であった<sup>9)</sup>。

2) 胎児主要組織への移行

妊娠第18日目のラット (n=1) に<sup>14</sup>C-標識デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 45mg/kg) を経口投与したとき、胎児主要組織への放射能の移行が認められたが、投与後24時間では検出限界以下まで低下した<sup>9)</sup>。

3. 代謝 (in vitro 試験及び外国人によるデータ)

ヒト肝チトクロームを用いた in vitro 試験 (発現 CYP での代謝と特異的阻害剤による阻害) の結果より、ヒト肝チトクロームでは主に4位及び5位の水酸化が起こり、その反応には CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していると考えられる<sup>9)</sup>。

デュロキセチンの主代謝物は、4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドで、他に5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート、5, 6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド、6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチン グルクロナイドが認められ、いずれもデュロキセチンが酸化された後、抱合を受けた代謝物であった<sup>9)</sup>。

4. 排泄 (外国人によるデータ)

糞中及び尿中にデュロキセチンはほとんど存在せず、投与量の 72.0% は代謝物として尿中に排泄され、18.5% は糞中に排泄された<sup>9)</sup>。

5. 薬物相互作用 (外国人によるデータ)

(1) 本剤が受ける影響

1) フルボキサミン

健康成人男性 (14例) に、デュロキセチン (60mg 単回経口投与) とフルボキサミン (100mg/日反復経口投与) を併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。フルボキサミンの併用により、本剤の  $C_{max}$ , AUC はそれぞれ 2.41 倍, 5.60 倍の増大、 $T_{1/2}$ は約3倍の延長、血漿クリアランスは 77% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた<sup>10)</sup>。

2) パロキセチン

健康成人男性 (12例) に、デュロキセチン (40mg/日1回反復経口投与) とパロキセチン (20mg/日1回反復経口投与) を併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。パロキセチンの併用により、本剤の  $C_{max}$ , AUC はそれぞれ 1.60 倍, 1.59 倍の増大、 $T_{1/2}$ は 1.26 倍の延長、血漿クリアランスは 37% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた<sup>10)</sup>。

3) ファモチジン, 活性炭

健康成人男性 (14例) に、デュロキセチン (40mg 朝空腹時単回経口投与) とファモチジン 40mg (朝空腹時単回経口投与), 活性炭 (活性炭液剤として 50g 朝空腹時単回経口投与) をそれぞれ併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。本剤の吸収に及ぼすファモチジンの影響は小さかった。活性炭の併用により、本剤の  $C_{max}$ , AUC はそれぞれ 68% 及び 65% に低下し、 $T_{1/2}$ は 0.91 倍に短くなり、いずれも有意差が認められた<sup>10)</sup>。

(2) 他剤に及ぼす影響

テオフィリン

健康成人男性 (10例) に、デュロキセチン (60mg/日2回反復経口投与) とテオフィリン (アミノフィリンとして 250mg の30分間点滴静脈内投与) を併用投与し、テオフィリンの薬物動態を評価した。テオフィリン薬物動態に有意な変化はみられなかった<sup>10)</sup>。

(3) 相互に及ぼす影響

ロラゼパム

健康成人 (男性8例, 女性8例) に、デュロキセチン (60mg/日2回反復経口投与) とロラゼパム (2mg/日2回反復経口投与) を併用投与し、相互に及ぼす影響を評価した。薬物動態に相互作用はみられなかった<sup>10)</sup>。

6. 蛋白結合率

健康成人を対象とした単回及び反復投与試験における ex vivo の血清蛋白結合率を測定した結果、97~99% であった。結合率は血漿中デュロキセチン濃度に依存せず、反復投与による変化は認められなかった<sup>10)</sup>。

【臨床成績】

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

1. 二重盲検並行群間比較試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤 (デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg)、プラセボ又はパロキセチン塩酸塩水和物 (パロキセチンとして 20~40mg) を6週間投与した結果、主要評価指標であるハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) 合計評点の変化量は表5のとおりであり、本剤 (40mg 及び 60mg 併合群) のプラセボに対する優越性が示された。また、本剤 40mg 群と 60mg 群で用量反応関係は認められなかった<sup>11)</sup>。

表5 HAM-D17合計評点及びベースラインからの変化量

投与群	n	HAM-D17 合計評点		変化量		
		ベースライン <sup>1)</sup>	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較 <sup>12)</sup> 群間差 (95%信頼区間) p 値	
プラセボ群	145	20.4 ±4.2	12.2 ±7.0	-8.3 ±5.8	-	
本剤	40mg 群	20.6 ±4.4	10.1 ±5.6	-10.5 ±5.7	-2.17 (-3.83, 0.52)	0.0103*
	60mg 群	20.4 ±4.1	10.5 ±6.2	-10.0 ±6.4	-1.70 (-3.35, 0.05)	0.0410*
	併合群	20.5 ±4.2	10.3 ±5.9	-10.2 ±6.1	-1.93 (-3.28, 0.58)	0.0051*
パロキセチン群	148	20.4 ±4.8	11.0 ±7.4	-9.4 ±6.9	-1.29 (-2.64, 0.07)	0.0623

注1: 割付時 (プラセボリードイン期終了時)

注2: 投与群を固定効果、性、病型分類、投与前HAM-D17合計評点、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

p: 有意確率, \*: 有意差あり (p<0.05)

(mean ± S. D.)

2. 長期投与試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤 (デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg) を最大 52 週間投与した結果、長期間にわたり抗うつ効果が維持された<sup>12)</sup>。

表6 HAM-D17合計評点及びベースラインからの変化量

評価時期	n	HAM-D17 合計評点	変化量
ベースライン	215	20.9 ± 5.1	-
6週時	187	12.5 ± 5.3	-8.3 ± 5.2
12週時	182	10.1 ± 5.2	-10.6 ± 5.6
24週時	172	8.4 ± 5.3	-12.6 ± 6.5
52週時	146	5.5 ± 4.8	-15.6 ± 6.1

(mean ± S. D.)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) ラット強制水泳試験において無動行動回数を減少させた<sup>13)</sup>。
  - (2) ラットの学習性無力状態を改善した<sup>13)</sup>。
2. 作用機序
- (1) ラット視床下部あるいは脳内のセロトニン及び視床下部のノルアドレナリンの取り込みを共に阻害した。(in vitro, ex vivo<sup>14)</sup>及びin vivo<sup>15)</sup>)
  - (2) ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を共に増加させた<sup>16)</sup>。(in vivo)
  - (3) 各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性<sup>17)</sup>及びモノアミン酸化酵素阻害作用<sup>13)</sup>は、セロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性<sup>13)</sup>に比べ弱かった。(in vitro)

【有効成分に関する理化学的知見】

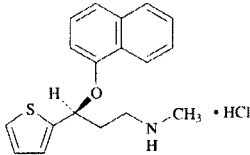
一般的名称： デュロキセチン塩酸塩 (JAN)  
 Duloxetine Hydrochloride

化学名： (+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthoxy)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride

分子式： C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS · HCl

分子量： 333.88

化学構造式：



性状： 白色の粉末又は塊である。  
 メタノール又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点： 165℃

【包装】

サインバルタカプセル 20mg：瓶 500 カプセル  
 PTP100 カプセル (10 カプセル×10)、  
 PTP500 カプセル (10 カプセル×50)

サインバルタカプセル 30mg：瓶 500 カプセル  
 PTP100 カプセル (10 カプセル×10)

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1411 [.....]
- 2) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1439 [.....]
- 3) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1455 [.....]
- 4) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1483 [.....]
- 5) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1427 [.....]
- 6) 社内資料 (.....) [.....]
- 7) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1499 [.....]
- 8) 社内資料 (.....) [.....]
- 9) 社内資料 (.....) [.....]
- 10) 社内資料 (.....) [.....]
- 11) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1613 [.....]
- 12) 樋口輝彦：臨床精神薬理, 2009, 12, 1579 [.....]
- 13) 社内資料 (.....) [.....]
- 14) 社内資料 (.....) [.....]
- 15) 社内資料 (.....) [.....]
- 16) 社内資料 (.....) [.....]
- 17) 社内資料 (.....) [.....]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター  
 〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
 電話 0120-956-734  
 FAX 06-6202-1541  
<http://www.shionogi.co.jp/med/>



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

サインバルタ®及びCymbalta®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

1	販 売 名	レミケード点滴静注用 100
2	一 般 名	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	1 バイアル (20mL) 中にインフリキシマブとして 100mg を含有する。
5	用法・用量	<p>&lt;関節リウマチ&gt; 通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p>&lt;ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎&gt; 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>&lt;乾癬&gt; 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>&lt;クローン病&gt; 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)</p> <p>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎</p> <p><u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u></p> <p>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p> <p>中等度から重度の活動期にある患者</p> <p>外瘻を有する患者</p> <p>(下線部は今回追加)</p>

7	備 考	<p>取扱区分：1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・添付文書（案）を別紙として添付。</li></ul> <p>本剤はヒト TNF<math>\alpha</math> (tumor necrosis factor <math>\alpha</math>: 腫瘍壊死因子) に特異的な結合能を有するモノクローナル抗体製剤であり、今回、乾癬に関する効能追加について申請したものである。</p> <p>規制区分：生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品</p> <p>輸入先国名：アメリカ</p> <p>製造業者名：Centocor Ortho Biotech Inc.</p>
---	-----	---

# レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤  
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
87239

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

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

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存  
使用期限：外箱、容器に使用期限を表示  
規制区分：生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

## 【警告】

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

### 2) 感染症

#### ① 重篤な感染症

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

#### ② 結核

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

### 3) 本剤投与に関連する反応

#### ① Infusion reaction

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

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

②遅発性過敏症(再投与の場合)

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

4) 脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であられることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

6) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

7) 乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

8) クロウン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

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

販売名		レミケード点滴静注用100	
成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ(遺伝子組換え) 100mg	
	添加物	精製白糖 : 500mg ポリソルベート80 : 0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 : 2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 : 6.1mg その他の添加物として pH調整剤を含有する	
容器		20mLバイアル	
製剤の性状		白色の塊(凍結乾燥ケーキ)	

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

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎



### 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

#### **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

##### **【関節リウマチ】**

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

##### **【ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎】**

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

##### **【乾癬】**

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

##### **【クローン病】**

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

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

#### **【用法・用量】**

##### **＜関節リウマチ＞**

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

##### **＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞**

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

##### **＜乾癬＞**

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

##### **＜クローン病＞**

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

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

#### **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

##### **1) 溶解及び希釈方法**

本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約250mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

##### **2) 投与方法**

本剤は独立した点滴ラインにより、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

- 3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）  
国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。
- 4) 関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項4）参照〕

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

### 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5 mg/kg 投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。
- 2) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- 3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- 4) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。また、投与後は、間質性肺炎があらわれることがあるため、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 本剤治療中は、ワクチン接種を行わないことが望ましい（ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない）。
- 6) 本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- 7) 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らか

- かでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項5参照〕
- 8) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項1参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。
  - 9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。
  - 10) 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
  - 11) クロウン病患者において、維持療法として継続投与する場合に、次回投与まで効果が維持できない場合があるが、このような患者に対する用法・用量は本邦において確立していない。
  - 12) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分<sup>(注)</sup>を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会(EDQM)の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活性化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。**本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。**

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

### 3. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用

- 1) **敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症等の日和見感染症**（頻度不明<sup>(注)</sup>）：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。
- 2) **結核**（頻度不明<sup>(注)</sup>）：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後 2 ヶ月間は可能な限り 1 ヶ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **重篤な infusion reaction**（頻度不明<sup>(注)</sup>）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現

した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。

- 4) **間質性肺炎**（頻度不明<sup>注1</sup>）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること（「重要な基本的注意」の項4参照）。
- 5) **肝機能障害**（頻度不明<sup>注1</sup>）：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、LDH 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **遅発性過敏症**（頻度不明<sup>注1</sup>）：遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- 7) **抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群**（頻度不明<sup>注1</sup>）：抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 8) **白血球減少、好中球減少**（頻度不明<sup>注1</sup>）：白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）	中枢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎）、ギラン・バレー症候群、ニューロパシー、てんかん発作、多発性神経障害、横断性脊髄炎
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、血小板減少症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP 増加、ヘマトクリット減少	汎血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病
循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	扁桃炎、発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部 X 線（CT）異常、PaO <sub>2</sub> 低下、KL-6 増加	間質性肺線維症
肝臓		ALP 増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリリン陽性、膀胱炎	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感	
		口内炎	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇、歯周病、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部黴疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚囊腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	

投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK 増加	
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、化膿、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症	非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症、ニューモシスティス症、サルモネラ症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、陰出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退	

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

#### 4. 高齢者への投与

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

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

#### 6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

#### 7. 適用上の注意

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

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

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

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

- ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は 5 分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。）

- ・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。）

- ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

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

#### 8. その他の注意

1) 本剤の臨床試験は、国内では 62 週間（1 年）まで、海外では 102 週間（2

年)までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

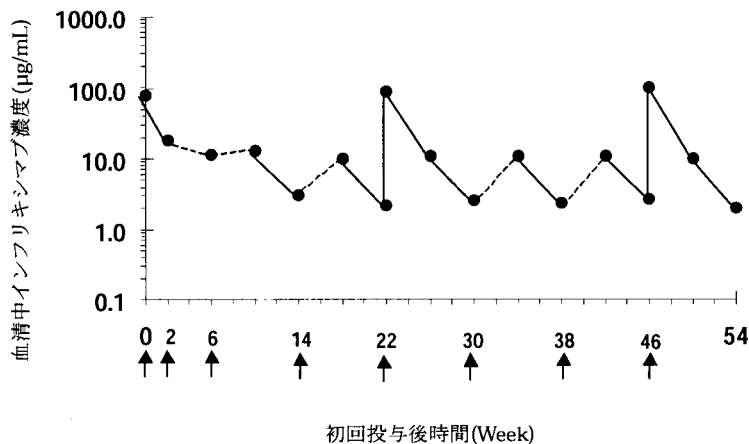
- 2) 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者(左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度)に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg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

### 【薬物動態】

#### 1. 臨床試験成績

##### 1) クロウン病(日本人における成績)

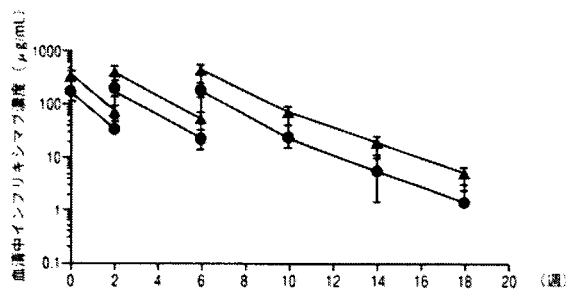
国内クローン病患者にレミケードを5mg/kgの用量で3回(0、2、6週)持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与し、効果が消失した場合は4週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は維持された。4週間隔投与例の移行前のトラフ値は低値を示したが、移行すると高濃度を維持した。



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

##### 2) クロウン病(外国人における成績)

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度(Cmax)の中央値は118µg/mL、分布容積(Vd値)の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加(17%)が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するため、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST(GOT)、ALT(GPT)と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された。



外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン±四分位間領域)

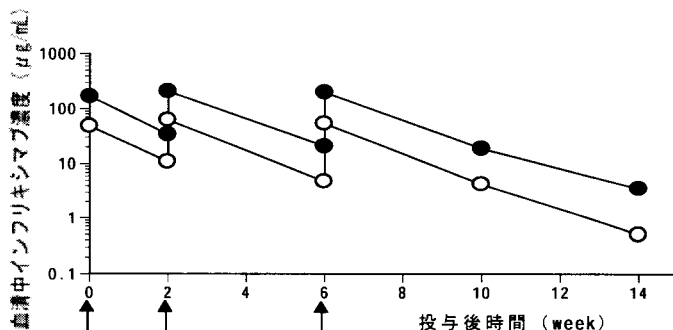
↑: 投与  
 ●: 5mg/kg (n=28~30)  
 ▲: 10mg/kg (n=29~32)

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

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 投与前値 (µg/mL)

### 3) 関節リウマチ(日本人における成績)

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



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

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

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

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 投与前値 (µg/mL)

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

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

C<sub>1H</sub> : 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub> : 投与前値

( $\mu\text{g/mL}$ )

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

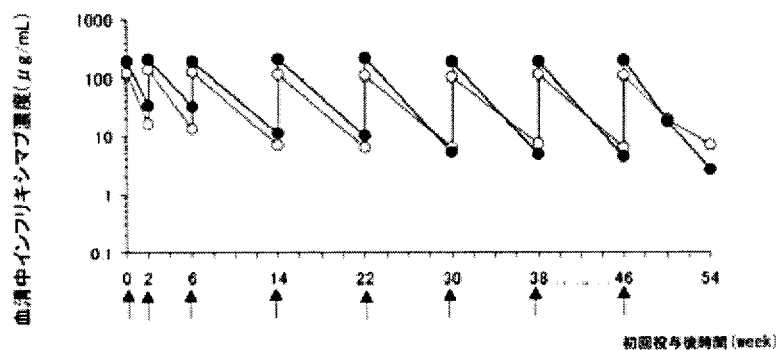
注) 増量試験の患者 (327 例、5104 点) を対象とした母集団薬物動態解析 (NONMEM version VI) に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

#### 4) 関節リウマチ(外国人における成績)

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

#### 5) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(日本人における成績)

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



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

↑ : 投与、○ : 5mg/kg(n=3~4)、● : 10mg/kg(n=3~4)

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

C<sub>1H</sub> : 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub> : 投与前値

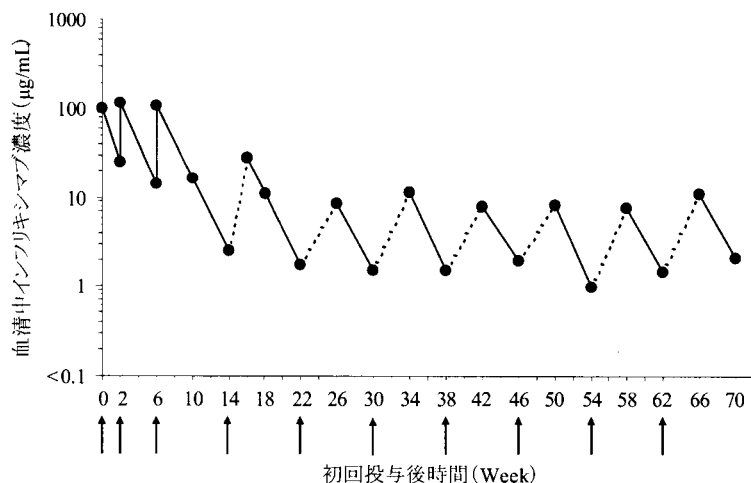
( $\mu\text{g/mL}$ )

#### 6) 乾癬(日本人における成績)

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



投与試験)。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。



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

薬物動態パラメータ		0週 C <sub>1H</sub>	14週 C <sub>prc</sub>	30週 C <sub>pre</sub>	70週
投与量 5mg/kg (n=27~35)	平均値±標準偏差	97.18±19.40	3.34±2.95	2.16±2.18	2.22±2.26
	メジアン	98.33	2.45	1.48	2.09

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>prc</sub>: 投与前値 (µg/mL)

## 2. 代謝・排泄 (参考: マウス)

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

### 【臨床成績】

#### 1. クロウン病

##### 1) 国内で実施された臨床試験

###### 単回投与<sup>2)</sup>

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

###### 維持投与

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

##### 2) 海外で実施された臨床試験

###### 〈中等度から重度の活動期にある患者〉

###### 単回投与<sup>3)</sup>

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

###### 維持投与<sup>4)</sup>

本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善(CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少)が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボまたは実薬5mg/kg又は10mg/kg(国内未承認用量)を投与

した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く ( $p=0.002$ )、その期間はプラセボ維持群 19 週に対して、5 mg/kg、10mg/kg 維持群ではそれぞれ 38 週 ( $p=0.002$ )、54 週以上 ( $p<0.001$ ) であった。なお、本邦における 10mg/kg への増量の有効性及び安全性は確立していない。

### 〈外瘻を有する患者〉

#### 3 回投与<sup>5)</sup>

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

#### 維持投与<sup>6)</sup>

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

## 2. 関節リウマチ

### 1) 国内で実施された臨床試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した(二重盲検比較試験)。その結果、14 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ群 23.4%(11/47 例)に対して、本剤投与群 61.2%(30/49 例)であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き 3mg/kg を 8 週間隔で 4 回投与し、初回投与後 54 週まで評価した(長期投与試験)。その結果、最終投与 8 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 53.3% (24/45 例)であり、有効性の維持が認められた。

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

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

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

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

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

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

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

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

## 3. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

### 1) 国内で実施された臨床試験

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

また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

#### 4. 乾癬

##### 1) 国内で実施された臨床試験

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

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

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

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した。その結果、14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0%（11/100例）に対して、本剤投与群58.0%（58/100例）であり、有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群 $0.82\pm 2.62$ に対して、本剤投与群 $-0.70\pm 2.53$ であり、有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。

#### 5. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度

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

表1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

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

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

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

表 2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

<sup>a</sup>:既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

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

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

表 3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

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

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

### 【薬効薬理】

- 本剤は *in vitro* 試験において、可溶性及び膜結合型 TNF $\alpha$  に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
  - ①可溶性 TNF $\alpha$  への結合定数は  $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$  であった<sup>10)</sup>。
  - ②TNF $\alpha$  刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した<sup>11)</sup>。
  - ③ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害 (ADCC) により膜結合型 TNF $\alpha$  を発現する TNF $\alpha$  産生細胞を傷害した<sup>10)</sup>。
  - ④TNF 受容体に結合した TNF $\alpha$  とも結合し、TNF $\alpha$  を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。
- ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた<sup>11)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[infliximab (genetical recombination)]

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

分子量：約 149,000

### 【承認条件】

<関節リウマチ>

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

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することに

より、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<乾癬>

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**【包装】**

レミケード点滴静注用 100 : 100mg×1バイアル

**【主要文献】**

- 1) Westhovens R et al : Arthritis Rheum 54 1075 (2006)
- 2) Asakura H et al : J Gastroenterol Hepatol 16 763 (2001)
- 3) Targan SR et al : N Engl J Med 337 1029 (1997)
- 4) Hanauer SB et al : Lancet 359 1541 (2002)
- 5) Present DH et al : N Engl J Med 340 1398 (1999)
- 6) Sands BE et al : N Engl J Med 350 876 (2004)
- 7) Lipsky P et al : N Engl J Med 343 1594 (2000)
- 8) Antoni C et al : Ann Rheum Dis 64 1150 (2005)
- 9) van der heijge D et al : Arthritis Rheum 56 2698 (2007)
- 10) Scallon BJ et al : Cytokine 7 251 (1995)
- 11) Siegel SA et al : Cytokine 7 15 (1995)

**【文献請求先】**

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

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造元

Centocor Ortho Biotech Inc.

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社  
大阪府中央区北浜 2-6-18

(報道発表用)

1	販 売 名	ザラカム®配合点眼液
2	一 般 名	ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ザラカム®配合点眼液 (1 mL 中) ラタノプロスト 50 µg 日局 チモロールマレイン酸塩 6.83 mg (チモロールとして 5 mg)
5	用 法 ・ 用 量	1回1滴, 1日1回点眼する。
6	効 能 ・ 効 果	緑内障, 高眼圧症
7	備 考	本剤はプロスタグランジン F <sub>2α</sub> 誘導体であるラタノプロストとβ遮断薬であるチモロールマレイン酸塩の配合点眼液である。 別紙: 添付文書 (案)

## 添付文書(案)

2009年〇月作成(第1版)

緑内障・高眼圧症治療剤  
処方せん医薬品<sup>®</sup>

日本標準商品分類番号

871319

ザラカム<sup>®</sup>配合点眼液Xalacom<sup>®</sup> Combination Eye Drops  
ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合

貯法: 2~8℃, 避光

使用期限: 2年(最終年月を容器・外箱等に記載)

(取り扱い上の注意参照)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2000年12月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 気管支喘息, 又はその既往歴のある患者, 気管支痙攣, 重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β遮断による気管支平滑筋収縮作用により, 喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕
- コントロール不十分な心不全, 洞性徐脈, 房室ブロック(Ⅱ, Ⅲ度), 心原性ショックのある患者〔β遮断による陰性変時・変力作用により, これらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

## 1. 組成

1 mL中:

成分	販売名	ザラカム配合点眼液
有効成分	ラタノプロスト 50 µg 目局 チモロールマレイン酸塩 6.83 mg (チモロールとして 5 mg)	
添加物	ベンザルコニウム塩化物 無水リン酸・水素ナトリウム リン酸・水素ナトリウム・水和物 等張化剤	

## 2. 性状

本剤は無色澄明の無菌水性点眼液である。

pH	5.8 ~ 6.2
浸透圧比	約 1.0 (生理食塩液対比)

## 【効能・効果】

緑内障, 高眼圧症

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

原則として, 単剤での治療を優先すること。

## 【用法・用量】

1回1滴, 1日1回点眼する。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 肺高血圧による右心不全のある患者〔β遮断による陰性変時・変力作用により, 症状を増悪させるおそれがある。〕
- うっ血性心不全のある患者〔β遮断による陰性変時・変力作用により, 症状を増悪させるおそれがある。〕
- 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスにより心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕
- 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔ラタノプロスト投与により嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫, 及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。〕
- 眼内炎(虹彩炎, ぶどう膜炎)のある患者〔ラタノプロスト投与により眼圧上昇がみられたとの報告がある。〕
- ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者〔ラタノプロスト投与により角膜ヘルペスがみられたとの報告がある。〕
- 妊婦, 産婦, 授乳婦等〔「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- 本剤は1mL中にラタノプロスト50 µg及びチモロールマレイン酸塩6.83 mg(チモロールとして5 mg)を含む配合点眼液であり, ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため, 適切に本剤の使用を検討すること。

- 本剤は, 全身的に吸収される可能性があり, β遮断薬全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので, 留意すること。
- 本剤の投与により, 虹彩色素沈着(メラニンの増加)があらわれることがある。投与に際しては虹彩色素沈着及び色調変化について患者に十分説明しておくこと。ラタノプロスト投与による色素沈着は投与により徐々に増加し, 投与中止により停止するが, 投与中止後消失しないことが報告されている。また, 虹彩色素沈着による色調変化があらわれる可能性があり, 特に片眼治療の場合, 左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。褐色を基調とする虹彩の患者において, 虹彩色素沈着が多く報告されているが, 虹彩の色調が軽度であり, 臨床所見によって発見されないことが多い。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 本剤投与中に角膜上皮障害(点状表層角膜炎, 糸状角膜炎, 角膜びらん)があらわれることがあるので, しみる, そう痒感, 眼痛等の自覚症状が持続する場合には, 直ちに受診するよう患者に十分指導すること。
- 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は, 使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- 縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合, 縮瞳作用の消失に伴い, 屈折調整を必要とすることがあることから, 本剤投与の際も注意すること。
- 本剤の点眼後, 一時的に霧視があらわれることがあるため, 症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

## 3. 相互作用

## 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジベペリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇薬 レセルピン等	交感神経系に対し, 過剰の抑制を来すことがあり, 低血圧, 徐脈を生じ, 眩暈, 失神, 起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は, β遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β遮断薬 アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩等	眼圧下降あるいはβ遮断薬の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	房室伝導障害, 左室不全, 低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害(徐脈, 房室ブロック等)があらわれるおそれがあるため, 心機能に注意する。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キノジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害薬等	β遮断作用(例えば心拍数減少, 徐脈)の増強の報告がある。	これらの薬剤はチモロールマレイン酸塩の代謝酵素であるM450(CYP2D6)を阻害し, チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
プロスタグランジン系点眼薬 イソプロピルウノプロストン ビマトプロスト等	眼圧上昇がみられたとの報告がある。	機序不明

## 4. 副作用

国内で実施された臨床試験において, 副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されたのは201例中51例(25.4%)であった。主な副作用は眼刺激32例(15.9%), 点状表層角膜炎6例(3.0%), 結膜充血4例(2.0%), 角膜炎3例(1.5%)及びALT(GPT)上昇2例(1.0%)であった(承認時までの調査の集計)。

外国で実施された臨床試験において, 副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されたのは1536例中121例(7.9%)であった。主な副作用は眼刺激40例(2.6%), 結膜充血19例(1.2%), 眼痛17例(1.1%)であった(承認時までの調査の集計)。

(1) 重大な副作用

- 虹彩色素沈着 (頻度不明)<sup>注1)</sup> : 虹彩色素沈着があらわれることがあるので、患者を定期的に観察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 眼類天疱瘡 (頻度不明)<sup>注1)</sup> : 眼類天疱瘡があらわれることがあるので、結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全 (いずれも頻度不明)<sup>注1)</sup> : 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 心ブロック、心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害 (いずれも頻度不明)<sup>注1)</sup> : 心ブロック、心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 全身性エリテマトーデス (頻度不明)<sup>注1)</sup> : 全身性エリテマトーデスがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：外国で報告がある、又はラタノプロスト若しくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用

(2) その他の副作用 (頻度は国内臨床試験の集計結果による)

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
眼	結膜	結膜炎、結膜充血	結膜濾胞、結膜障害、眼脂
	ぶどう膜		ぶどう膜炎、虹彩炎
	角膜	角膜障害 (角膜炎、点状表層角膜炎、角膜びらんを含む)	角膜知覚低下、角膜浮腫
	眼瞼	眼瞼炎 (アレルギー性眼瞼炎を含む)、眼瞼発赤、眼瞼色素沈着、多毛症	睫毛及びうぶ毛の変化 (濃く、太く、長くなる)、睫毛乱生、眼瞼浮腫、眼瞼部皮膚障害、眼瞼下垂
その他	眼刺激	眼乾燥感、視力低下	そう痒感、眼痛、眼の異物感、眼の異常感、羞明、霧視、眼充血、流涙、視覚異常、視野欠損、屈折異常、複視、白内障、黄斑浮腫 (囊胞様黄斑浮腫を含む) 及びそれに伴う視力低下、前房細胞析出、接触性皮膚炎、眼底黄斑部の浮腫・混濁 <sup>注2)</sup>
循環器			不整脈、動悸、狭心症、低血圧、高血圧、レイノー現象、四肢冷感、失神
精神・神経系		頭痛	重症筋無力症の増悪、錯覚、感覚異常、不眠、傾眠、悪夢、うつ病、めまい、リビドー減退、精神障害 (錯乱、幻覚、不安、失見当識、神経過敏を含む)、記憶喪失、行動の変化
消化器		便秘	悪心、消化不良、口渇、下痢、食欲不振
呼吸器		鼻炎	喘息、咳、肺水腫、鼻閉、上気道感染、咽喉異和感
皮膚		発疹	そう痒感、脱毛症、乾癬
代謝		高カリウム血症	糖尿病、高コレステロール血症
生殖器			ペイロニー病、勃起不全
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹
その他		胸部不快感、悪寒、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、尿糖陽性	耳鳴、胸痛、感染、浮腫、無力症、不快、関節炎、筋肉痛、関節痛

注1：外国で報告がある、又はラタノプロスト若しくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用

注2：無水晶体眼又は眼底に病変のある患者若しくは長期連用した場合 (定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。)

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験 (妊娠ウサギ) における器官形成期投与試験において、ラタノプロストを臨床用量の約80倍量 (5 µg/kg/日) 静脈内投与したことにより、流産及び後期吸収胚の発現率増加、胎児体重の減少が認められた。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験 (ラット：静脈内投与) でラタノプロスト及びその代謝物は乳汁中へ移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩はヒト母乳中へ移行すること

がある。〕

(参考)

チモロールマレイン酸塩を器官形成期のラットに 500 mg/kg/日の用量で経口投与した試験で化骨遅延が、マウスに 1000 mg/kg/日、ウサギに 200 mg/kg/日の用量で経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められた。

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. 適用上の注意

(1) 投与経路

点眼用のみ使用すること。

(2) 薬剤交付時

次のことを患者へ指導すること。

- 点眼するとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 点眼するとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- 本剤と他の点眼液を併用する場合には、5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
- ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、本剤を投与してから 15 分以上経過後に再装着すること。

(3) 点眼時

点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開眼させ結膜囊内に点眼し、1~5 分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後開眼する。

9. その他の注意

ラタノプロストをサルに静脈内投与 (2 µg/kg) すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量 (1.5 µg/眼) の7 倍量のラタノプロストを中等度の気管支喘息患者 11 例に点眼した場合、肺機能に影響はなかったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度<sup>1)</sup>

欧米人健康成人男女 (50~80 歳) に本剤を 1 日 1 回 5 日間両眼に各 1 滴点眼したところ、ラタノプロストの活性代謝物であるラタノプロスト遊離酸は約半数の被験者で検出限界下限値 (30 pg/mL) 未満であり、ラタノプロスト単剤点眼後と同様の結果であった。一方、定常状態において、チモロールは点眼後約 40 分で最高血漿中濃度 (約 1 ng/mL) に達し、半減期約 6 時間で消失した。定常状態時の血漿中濃度-時間曲線下面積は 5.1 ng・h/mL であり、チモロールマレイン酸塩単剤点眼後とほぼ同様の結果であった。

2. 房水中濃度<sup>2)</sup>

白内障手術を受ける患者 (欧米人) に、本剤を 1 滴点眼した後の房水中ラタノプロスト遊離酸は、点眼後 2 時間で最高房水中濃度 (約 30 ng/mL) に達し、房水中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-2</sub>) は 206 ng・h/mL であった。ラタノプロスト単剤点眼後と比較して最高房水中濃度は約 2 倍、AUC<sub>0-2</sub> は 2.4 倍高値を示した。一方、チモロールは点眼後 1 時間で最高房水中濃度 (約 1 µg/mL) に達し、また AUC<sub>0-2</sub> は 3644 ng・h/mL であり、チモロールマレイン酸塩単剤点眼後と同様の結果であった。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験<sup>3) 4)</sup>

(1) ブリッジング試験として実施した原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 77 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験 (対照薬：チモロールマレイン酸塩 0.5% 点眼液) において、導入期にチモロールマレイン酸塩 0.5% 点眼液を 4 週間点眼後、二重盲検期に本剤を 6 週間点眼したときの眼圧下降率の海外第Ⅲ相試験 (ブリッジング対象試験) との差 (ブリッジング試験-海外第Ⅲ相試験) とその 95% 信頼区間 (調整済み平均値 ± 標準誤差、ベースライン眼圧値を共変量、試験を要因とした共分散分析) は 2.2 ± 1.7 [-1.2, 5.5] % であり、海外第Ⅲ相試験と同等の眼圧下降作用が認められた。また、本剤 6 週間点眼後の眼圧下降値及び眼圧下降率の対照薬との差 (本剤群-対照薬群) とその 95% 信頼区間 (調整済み平均値 ± 標準誤差、ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析) は、それぞれ 1.9 ± 0.5 [0.9, 2.9] mmHg 及び 8.2 ± 2.4 [3.4, 13.0] % であった。



## 眼圧値 (mmHg), 眼圧下降値 (mmHg), 眼圧下降率 (%) の比較 (PPS)

	本剤群 (n=55)	対照薬群 (n=20)
ベースライン (二重盲検開始時) 眼圧値	21.5 ± 2.8	22.1 ± 2.3
二重盲検終了時 (6 週後) 眼圧値	18.4 ± 3.1	20.8 ± 3.8
二重盲検終了時 (6 週後) 眼圧下降値	3.2 ± 2.0	1.3 ± 2.0
二重盲検終了時 (6 週後) 眼圧下降率	14.7 ± 9.2	6.2 ± 9.2

平均値 ± 標準偏差, 眼圧下降率 = (眼圧下降値 / ベースライン眼圧値) × 100

- (2) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 289 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験 (対照薬: ラタノプロスト 0.005% 点眼液) において, 導入期にラタノプロスト 0.005% 点眼液を 4 週間点眼後, 二重盲検期に本剤を 8 週間点眼したときの眼圧下降値の対照薬との差 (本剤-対照薬) とその 95% 信頼区間は 1.0 [0.5, 1.4] mmHg であり, 対照薬と比較して有意な眼圧下降作用が認められた ( $p < 0.001$ , ベースライン眼圧値を共変量, 投与群を要因とした共分散分析)。

## 眼圧値及び眼圧下降値 (mmHg) の比較 (ITT, LOCF)

	本剤群 (n=144)	対照薬群 (n=145)
ベースライン (二重盲検開始時) 眼圧値	19.6 ± 2.6	19.6 ± 2.7
二重盲検終了時 (8 週後) 眼圧値	17.0 ± 2.7	18.0 ± 2.5
二重盲検終了時 (8 週後) 眼圧下降値	2.6 ± 2.4	1.6 ± 2.2
眼圧下降値の群間差 (本剤-対照薬) とその 95% 信頼区間	1.0 [0.5, 1.4]	

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

2. 外国臨床試験<sup>5) 6)</sup>

- (1) 原発開放隅角緑内障, 色素緑内障, 落屑緑内障又は高眼圧症患者 436 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験 (ブリッジング対象試験, 対照薬: ラタノプロスト 0.005% 点眼液, チモロールマレイン酸塩 0.5% 点眼液) において, 導入期にチモロールマレイン酸塩 0.5% 点眼液を 2~4 週間点眼後, 二重盲検期に本剤を 26 週間点眼したときの点眼 2, 13 及び 26 週後を通じた平均眼圧下降値は, いずれの対照薬と比較しても統計学的に有意であった ( $p < 0.001$ , ベースライン眼圧値を共変量, 患者を要因とした共分散分析)。

## 眼圧値及び眼圧下降値 (mmHg) の比較 (ITT, LOCF)

	本剤群 (n=140)	LAT 群 (n=147)	TIM 群 (n=149)
ベースライン (二重盲検開始時) 眼圧値	21.6 ± 3.8	22.5 ± 4.0	22.5 ± 4.1
眼圧下降値	2 週後	2.8 ± 2.8	1.7 ± 3.5
	13 週後	2.7 ± 2.9	1.8 ± 3.7
	26 週後	2.7 ± 3.1	2.1 ± 3.8
点眼 2, 13 及び 26 週後を通じた平均眼圧下降値の群間差 (本剤-対照薬) とその 95% 信頼区間	- [0.5, 1.8] [1.2, 2.5]		

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

LAT: ラタノプロスト 0.005% 点眼液, TIM: チモロールマレイン酸塩 0.5% 点眼液

- (2) 原発開放隅角緑内障, 色素緑内障, 落屑緑内障又は高眼圧症患者 487 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験 (対照療法: ラタノプロスト 0.005% 点眼液及びチモロールマレイン酸塩 0.5% 点眼液の併用療法) において, 5 日~4 週間のウォッシュアウト後, 二重盲検期に本剤を 12 週間点眼したときの眼圧下降値の対照療法との差 (本剤-対照療法) とその 95% 信頼区間は 0.3 [-0.7, 0.1] mmHg であり, 対照療法群に対する非劣性が示された (ベースライン眼圧値を共変量, 投与群と施設を要因とした共分散分析)。

## 眼圧値及び眼圧下降値 (mmHg) の比較 (ITT, LOCF)

	本剤群 (n=248)	対照療法群 (n=239)
ベースライン (二重盲検開始時) 眼圧値	25.4 ± 2.3	25.3 ± 2.4
二重盲検終了時 (12 週後) 眼圧値	16.8 ± 2.7	16.5 ± 2.6
二重盲検終了時 (12 週後) 眼圧下降値	8.6 ± 2.9	8.8 ± 3.0
眼圧下降値の群間差 (本剤-対照療法) とその 95% 信頼区間	0.3 [-0.7, 0.1]	

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

## 【薬効薬理】

## 1. 眼圧下降作用

本剤の有効成分であるラタノプロストとチモロールマレイン酸塩はいずれも高眼圧モデルにおいて眼圧下降作用を示した。

(1) ラタノプロスト<sup>7) ~11)</sup>

- 1) サルに対するラタノプロストの単回点眼では, 点眼後 2~4 時間

より用量依存性の眼圧下降が認められ, 以後 6~10 時間まで作用は持続した。同じくサルに対する 5 ないし 6 日間の反復点眼では, 点眼期間中安定した眼圧下降が持続し, 作用の減弱は認められなかった。

- 2) 健康人又は緑内障・高眼圧症患者にラタノプロスト点眼液を点眼した場合, 瞳孔径, 視力, 血圧及び脈拍数に影響を及ぼさずとなく眼圧を下降させた。

(2) チモロールマレイン酸塩<sup>12)</sup>

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

## 2. 作用機序

本剤の有効成分であるラタノプロストとチモロールマレイン酸塩は異なる作用機序により眼圧下降作用を示す。

(1) ラタノプロスト<sup>13)</sup>

- 1) サルのラタノプロスト点眼後の房水動態を constant pressure infusion 法及び <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I 標識アルブミン灌流法により検討したところ, ぶどう膜強膜流出量は有意に増大した。

- 2) 健康人にラタノプロスト点眼液を点眼後, フルオロフォトメトリーにより房水動態を検討したところ, ぶどう膜強膜流出量の増加が認められた。

(2) チモロールマレイン酸塩<sup>14) ~17)</sup>

- 1) ラット, イヌ, ネコにチモロールマレイン酸塩を全身投与した場合, イソプロテレノールにより惹起された心拍数, 心筋収縮力及び心拍出量の増加は著明に抑制され, チモロールマレイン酸塩の  $\beta$  遮断作用はピンドロールと同程度, プロプラノロールより数倍強力であった。またチモロールマレイン酸塩は有意の内因性感神経刺激作用, 直接心筋抑制作用, 局所麻酔作用を示さなかった。

- 2) 眼圧下降作用機序の詳細は明らかでないが, サル, 健康成人でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験において, チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆された。しかし房水流出率の増加が関与するとの報告もある。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

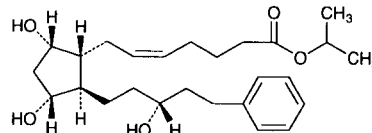
一般名: ラタノプロスト (Latanoprost)

化学名: (+)-Isopropyl (7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*, 3', 5'-dihydroxy-2-[(3*R*, -3-hydroxy-5-phenylpentyl) cyclopentyl]-5-heptenoate

分子式:  $C_{26}H_{40}O_5$

分子量: 432.59

構造式:



性状: 無色~微黄色の粘稠性のある液である。

アセトニトリルに極めて溶けやすく, メタノール, エタノール (99.5) 又は酢酸エチルに溶けやすく, ヘキサンに極めて溶けにくく, 水にほとんど溶けない。ジエチレングリコールに混和する。

一般名: チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

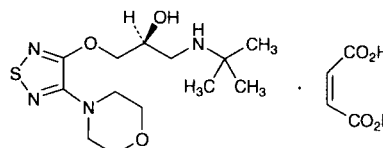
化学名: (2*S*-1-[(1,1-Dimethylethyl) aminol]-3-(4-morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy) propan-2-ol monomaleate

分子式:  $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 432.49

融点: 約 197°C (分解)

構造式:



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

**【取扱い上の注意】**

開封後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

**【包装】**

ザラカム配合点眼液：2.5 mL × 10 本

**【主要文献】**

- 1) 社内資料：反復点眼後の血漿中ラタノプロスト遊離酸及びチモロールの薬物動態
- 2) Calissendorff, B. et al.: J. Ocul. Pharmacol. Ther., 18(2):127, 2002
- 3) 社内資料：日本人患者を対象としたブリッジング試験（チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液との比較試験）
- 4) 北澤克明ほか：臨床眼科 63(5)：807, 2009
- 5) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ラタノプロスト0.005%点眼液及びチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液との比較試験）
- 6) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ラタノプロスト0.005%点眼液及びチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液の併用療法との比較試験）
- 7) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床 29(16)：4271, 1995 [L20030529119]
- 8) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報 90(4)：465, 1996 [L20030529128]
- 9) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床 29(16)：4071, 1995 [L20030529133]
- 10) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床 29(16)：4085, 1995 [L20030529139]
- 11) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報 90(3)：312, 1996 [L20030529141]
- 12) Vareilles, P. et al.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 16(11)：987, 1977
- 13) 高松倫也ほか：新薬と臨床 45(1)：76, 1996 [L20030529144]
- 14) Hall, R. A. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. 213:251, 1975
- 15) 田辺堅三郎ほか：応用薬理 17(3)：455, 1979
- 16) Miichi, H. et al.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 24(9)：1269, 1983
- 17) 新家 真ほか：日本眼科学会雑誌 84(10)：1436, 1980
- 18) 藤永 豊ほか：眼科臨床医報 74(4)：409, 1980
- 19) 玉田康房ほか：日本眼科紀要 31(10)：1667, 1980
- 20) 錦織侑子ほか：日本眼科紀要 31(4)：729, 1980
- 21) 椎原芳郎ほか：眼科臨床医報 74(7)：924, 1980

**【文献請求先】**

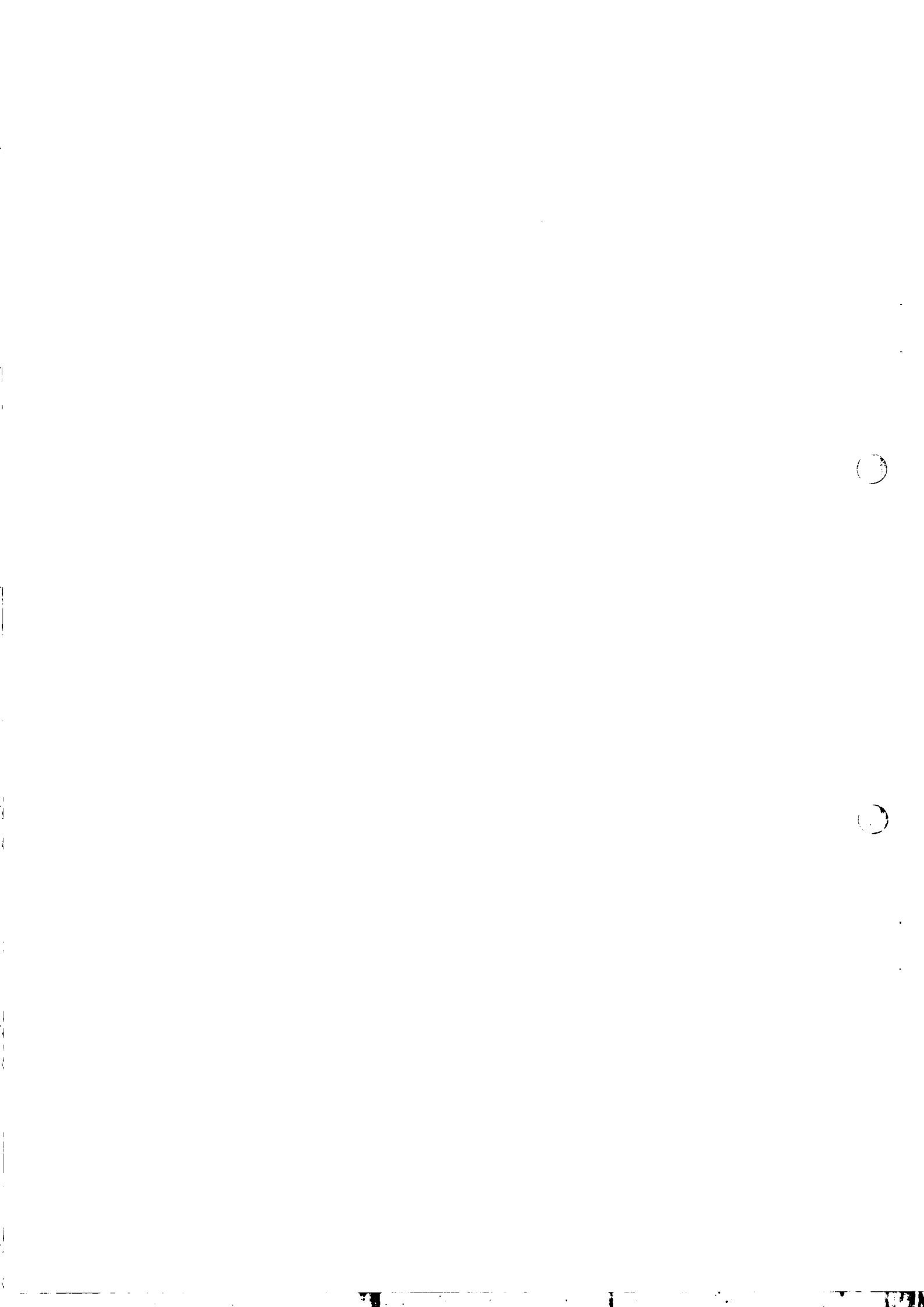
「主要文献」に記載の社内資料についても下記にご請求下さい。

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

**製造販売元**  
**ファイザー株式会社**  
東京都渋谷区代々木3-22-7

(新聞発表用)

1	販 売 名	エクア錠 50 mg
2	一 般 名	ビルダグリプチン
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中，ビルダグリプチンとして 50 mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常，成人には，ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回朝，夕に経口投与する。なお，患者の状態に応じて 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。
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，運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
7	備 考	添付文書（案）は別紙として添付 取扱区分：新有効成分含有医薬品 本剤は，ジペプチジルペプチダーゼ-4 を選択的に阻害することにより血糖値をコントロールする，2 型糖尿病を効能効果とする経口剤である。



〔 年 月作成〕

日本標準商品分類番号	873969
------------	--------

貯法：  
室温保存

使用期限：  
包装に表示の使用期限内に  
使用すること

選択的DPP-4阻害薬  
処方せん医薬品  
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

**エクア錠®50mg**  
Equa® Tablets 50mg  
ビルダグリプチン錠

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	
国際誕生	2007年2月






**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病の患者〔インスリンの適用である。〕
3. 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
4. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕

(赤枠)

**【組成・性状】**

品 名	エクア錠50mg		
成分・含量	1錠中ビルダグリプチン50mg		
添 加 物	セルロース、乳糖、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム		
性 状	白色～微黄白色の素錠		
外 形			
識別コード	NVR FB		
大 小 寸 法 ( 約 )	直径：8.0mm 厚さ：3.4mm 質量：0.20g		

**【効能又は効果】**

**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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

**【用法及び用量】**

通常、成人には、ビルダグリプチンとして50mgを1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて50mgを1日1回朝に投与することができる。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
  - (2) 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〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕
  - (3) 心不全 (NYHA分類Ⅲ～Ⅳ) のある患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 肝機能障害 (肝炎を含む) があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT (GPT) 又は AST (GOT) 等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。(「4. 副作用」の項参照)
- (2) 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。
- (3) 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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (5) 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上、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。
- (6) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、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、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すること。

**3. 相互作用**

本剤は主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%である。(【薬物動態】の項参照)

®登録商標

**併用注意 (併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 食後血糖降下剤等 β遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他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には通常シヨ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
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	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

**4. 副作用**

国内で実施された臨床試験において、883例中240例(27.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は空腹30例(3.4%)、便秘27例(3.1%)、無力症19例(2.2%)等であった。(承認時までの集計)

**(1) 重大な副作用**

- 肝炎、肝機能障害** (いずれも頻度不明) : ALT(GPT)又はAST(GOT)の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 血管浮腫** (頻度不明) : アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があることから、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「3. 相互作用」の項参照)
- 低血糖症** : 低血糖症があらわれることがあるので、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「臨床成績」の項参照)

**(2) その他の副作用**

	1%~5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	—	血小板数減少
代謝及び栄養障害	血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加	—

	1%~5%未満	1%未満
神経系障害	めまい、振戦	頭痛
心臓障害	動悸	—
血管障害	—	高血圧
胃腸障害	便秘、腹部膨満	鼓腸、上腹部痛、腹部不快感、胃炎、悪心、下痢、消化不良
肝胆道系障害	—	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、ALP増加
皮膚障害	多汗症	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹
その他	空腹、無力症、血中CK(CPK)増加、血中CK(CPK)-MB増加	CRP増加、末梢性浮腫

**5. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に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**

- 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。〔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)で胎児への移行が報告されている。〕
- 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。〔動物実験(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. 過量投与**

**徴候、症状** : 外国人健康成人を対象とした反復投与試験において以下の症状及び検査所見が確認されている。

本剤 400mg 投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加(基準値上限の2倍以上)、600mg 投与で、手足の浮腫、CK(CPK)増加、AST(GOT)増加、CRP増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見異常は本剤投与中止後に回復した。

**処置** : 過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。

**9. 適用上の注意**

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

**10. その他の注意**

- マウスを用いた104週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日(50mg 1日2回用量でのヒト暴露量(AUC)の199倍)群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000mg/kg/日群の雌及び250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。
- カニクイザルの13週間経口投与毒性試験において、50mg 1日2回用量でのヒト暴露量(AUC)に相当する5mg/kg/日以上群の用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変(5mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の

水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等)が報告されている。

また、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ (LDH、CK (CPK)、ALT (GPT) 及び AST (GOT)) の上昇、体温低下、血圧低下、又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。

40mg/kg/日以上用量で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。

なお、同様の毒性所見は他の動物種 (マウス、ラット、イヌ及びウサギ) 及びヒトでは報告されていない。

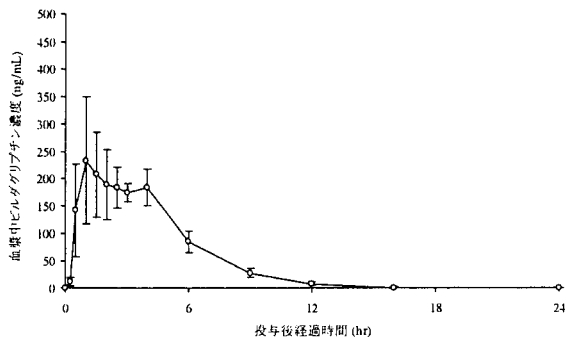
### 【薬物動態】

#### 1. 血漿中濃度

##### (1) 単回投与

健康成人男子に本剤 25、50、100、200 及び 400mg を単回経口投与したとき、ビルダグリプチンは速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後 1.33~2.75 時間で最高血漿中濃度に到達した。また、Cmax 及び AUC は投与量の増加に比例して増大し、消失半減期は 200mg まで約 2 時間であった。<sup>1)</sup> (本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。【用法及び用量】の項参照)

ビルダグリプチン 50mg を単回経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移



(n=6、平均値±標準偏差)

ビルダグリプチン 50mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
272±77	*1.50 (1.0, 4.0)	1,139±80	1.78±0.308

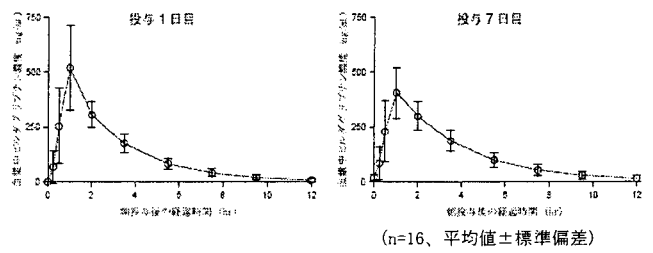
n=6、平均値±標準偏差、※：中央値 (最小値、最大値)

##### (2) 反復投与

2型糖尿病患者 (16名) に本剤 50mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの、投与 1 日目及び 7 日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

血漿中トラフ濃度より算出した累積率はおよそ 1 であり、本剤 50mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき血漿中への累積は認められなかった。<sup>2)</sup>

ビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移



(n=16、平均値±標準偏差)

ビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	R <sub>ss</sub>
1	524±186	*1.0 (0.5, 2.0)	1,480±312	1.78±0.308	-
7	415±105	*1.0 (0.5, 2.0)	1,490±344	2.41±0.771	1.01±0.114

n=16、平均値±標準偏差、※：中央値 (最小値、最大値)、R<sub>ss</sub>：累積率 [投与 7 日目の AUC<sub>0-12h</sub>/投与 1 日目の AUC<sub>0-12h</sub>]

##### (3) 食事の影響

健康成人男子 (24名) に本剤 100mg を食後 30 分に単回経口投与したとき、Cmax は空腹時投与に比べ 19% 低下した。Tmax は、本剤投与前に食事を摂取することにより 1.75 時間から 2.5 時間に延長された。<sup>3)</sup> (本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。【用法及び用量】の項参照)

(外国人のデータ)

ビルダグリプチン 100mg を経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-1</sub> (ng·h/mL)
空腹時	538±149	*1.75 (0.75, 4.0)	2,450±564
食後	431±95	*2.5 (0.5, 6.0)	2,215±403

n=24、平均値±標準偏差、※：中央値 (最小値、最大値)

#### 2. 吸収

健康成人男子 (12名) に本剤 50mg を経口投与したときのバイオアベイラビリティは約 85% であった。<sup>4)</sup> (外国人のデータ)

#### 3. 分布

ビルダグリプチンの *in vitro* 血漿蛋白結合率は 9.3% であった。<sup>5)</sup>

#### 4. 代謝

- ビルダグリプチンは CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、3A4 では代謝されなかった。また、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 を阻害せず、CYP1A2、2C8、2B6、2C9、2C19、3A を誘導しなかった (*in vitro*)。<sup>6~8)</sup>
- 健康成人男子 (4名) に本剤の <sup>14</sup>C 標識体 100mg を単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体 (血漿中全活性の 25.7%) 及びシアノ基が加水分解された不活性化代謝物 (M20.7、55.5%) が存在し、その他グルクロン酸抱合体 (9.5%) 及びアミド結合の加水分解代謝産物 (8.1%) が認められた。尿及び糞中の主な代謝物は、M20.7 (56.5%) であり、その他にグルクロン酸抱合体 (4.4%)、アミド結合の加水分解代謝物 (3.7%) が認められた。グルクロン酸抱合体はビルダグリプチンと同等のジペプチルジペプチダーゼ-4

(DPP-4) 阻害活性を示すが、M20.7の阻害活性は極めて弱く、アミド結合加水分解代謝物は阻害活性を示さなかった。<sup>9)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照) (外国人のデータ)

## 5. 排泄

- 健康成人男子に本剤50mgを単回経口投与した場合、投与後36時間までに未変化体として22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは9.83L/h(164mL/min)であった。ビルダ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。
- 健康成人男子に<sup>14</sup>C標識した本剤100mgを単回経口投与したとき、168時間以内に投与した放射能の85%が尿中に、15%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の23%及び5%であった。(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照) (外国人のデータ)
- ビルダグリプチンは基底膜側の有機アニオントランスポーター、有機カチオントランスポーター、ペプチドトランスポーター等によって輸送されない。また、P糖タンパクの輸送基質であることが示されている(みかけの $K_m$ 値が0.5mM以上)(*in vitro*)。<sup>10)~13)</sup>

## 6. 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害を有する患者(24名)に本剤100mgを単回経口投与したとき、本剤の $AUC_{0-1}$ は健康被験者に比べて軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者でそれぞれ2.01倍、1.31倍、2.33倍、1.41倍高く、 $C_{max}$ はそれぞれ1.66、1.08、1.56、1.24倍高かった。M20.7の $AUC_{0-24h}$ は、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者で健康被験者より1.7倍、2.6倍、6.1倍、6.7倍高く、 $C_{max}$ は1.6倍、2.4倍、5.4倍、8.1倍高かった。透析によってビルダグリプチンは投与量の約3%が除去された。M20.7は透析によって血漿中濃度が透析前の50%以下に低下した。<sup>14)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)

(外国人のデータ)

健康被験者及び腎機能障害を有する患者にビルダグリプチン100mgを単回投与時の薬物動態パラメータ

投与群 (腎機能障害 の程度)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-1}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$CL_R$ (L/h)
健康被験者 n=24	477 ± 114	*1.00 (0.50, 2.00)	1,872 ± 461	3.95 ± 1.82	12.36 ± 3.36
軽度 n=6	792 ± 229	*1.50 (1.50, 2.00)	3,764 ± 967	2.83 ± 0.76	6.06 ± 2.71
中等度 n=6	514 ± 279	*1.25 (0.50, 2.00)	2,451 ± 1,343	3.89 ± 1.64	5.98 ± 4.21
重度 n=6	745 ± 235	*1.00 (0.50, 4.00)	4,363 ± 2,069	3.55 ± 0.35	1.44 ± 0.75
血液透析の 必要な患者 n=6	591 ± 166	*1.50 (1.50, 3.00)	2,656 ± 532	8.05 ± 6.26	-

平均値±標準偏差、※：中央値(最小値、最大値)

軽度腎障害を有する患者： $CL_R$ が50~80mL/min、中等度の腎障害を有する患者： $CL_R$ が30~50mL/min、重度の腎障害を有する患者： $CL_R$ が30mL/min未満

## 7. 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害患者(16名)に本剤100mgを単回経口投与したとき、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者における本剤の $AUC_{0-1}$ は、それぞれ20%及び8%低下したが、重度の肝機能障害を有する患者では22%上昇した。軽度、中等度の肝機能障害を有する患者の $C_{max}$ は健康被験者と比べて約25%低かったが、重度の肝機能障害を有する患者では健康被験者と同程度であった。軽度、中等度、重度の肝機能障害を有する患者のM20.7の $AUC_{0-1}$ は、健康被験者と比べて27%、49%、92%高く、同様に $C_{max}$ はそれぞれ23%、46%、65%高かった。<sup>15)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照) (外国人のデータ)

健康被験者及び肝機能障害を有する患者にビルダグリプチン100mgを単回投与時の薬物動態パラメータ

投与群 (肝機能障 害の程度)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-1}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
健康被験者 n=6	675 ± 263	*1.25 (1.00, 3.00)	2,567 ± 428	2.01 ± 0.50
軽度 n=6	497 ± 229	*1.25 (1.00, 2.00)	2,076 ± 514	4.92 ± 4.86
中等度 n=6	512 ± 166	*1.00 (0.50, 3.00)	2,411 ± 740	3.08 ± 1.59
重度 n=4	632 ± 247	*2.04 (1.00, 4.00)	3,322 ± 1,472	2.40 ± 0.25

平均値±標準偏差、※：中央値(最小値、最大値)

軽度：Child-Pughスコア5~6、中等度：Child-Pughスコア7~9、重度：Child-Pughスコア10~12

## 8. 高齢者

70歳以上の高齢者(20名)に本剤100mgを単回経口投与したときのAUC及び $C_{max}$ は、非高齢者(18~40歳)に比較してそれぞれ約1.32倍及び1.18倍高かった。<sup>16)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照) (外国人のデータ)

## 9. 薬物間相互作用

健康成人を対象にアムロジピン、パルサルタン、シンバスタチン、ラミプリル、ワルファリン、ジゴキシン、また、2型糖尿病患者を対象にグリブライド、ピオグリタゾン、メトホルミンとの薬物間相互作用を検討した。本剤及び併用薬の薬物動態は変化しなかった。<sup>17~25)</sup> (外国人のデータ)

## 【臨床成績】

### 1. 単剤療法

#### (1) プラセボ対照二重盲検比較試験

- 食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(291例)を対象に、ビルダグリプチン10、25、50mg又はプラセボを1日2回12週間経口投与し、主要評価項目を $HbA_{1c}$ 値の投与前からの変化量として実施した。 $HbA_{1c}$ 値の変化量は、ビルダグリプチンの用量の増加に伴い増加した。低血糖症の発現率はビルダグリプチン10、25、50mg及びプラセボが、それぞれ4.2%(71例中3例)、0%(72例中0例)、2.6%(76例中2例)及び1.4%(72例中1例)であった。<sup>26)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)



	HbA <sub>1c</sub> (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.28	-	2.39	-	3.68	-
ビルダグリブチン 10mg 1日2回	-0.53	-0.82 <sup>†</sup>	-11.07	-13.46 <sup>*</sup>	-62.47	-66.15 <sup>*</sup>
ビルダグリブチン 25mg 1日2回	-0.67	-0.95 <sup>†</sup>	-14.12	-16.51 <sup>*</sup>	-57.71	-61.38 <sup>*</sup>
ビルダグリブチン 50mg 1日2回	-0.92	-1.20 <sup>†</sup>	-24.67	-27.06 <sup>*</sup>	-62.09	-65.76 <sup>*</sup>

# : p<0.001 (閉手順により検定の多重性を調整)、※ : p<0.001 (検定の多重性は考慮せず)

- 2) 食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (239例) を対象に、ビルダグリブチン 50mg 1日1回、50mg 1日2回、100mg 1日1回又はプラセボを12週間経口投与し、主要評価項目をHbA<sub>1c</sub>値の投与前からの変化量として実施した。投与12週のHbA<sub>1c</sub>値の変化量 (50mg 1日1回、50mg 1日2回、100mg 1日1回、プラセボ) は、それぞれ-0.78%、-0.86%、-0.86%、0.13%であり、ビルダグリブチンはプラセボに対し、いずれも有意な低下を示し (p<0.001、有意水準5% (Hochbergのステップアップ法))、血糖コントロールを改善させた。投与12週の空腹時血糖値の変化量は、それぞれ-15.92mg/dL、-16.50mg/dL、-15.08mg/dL、-0.93mg/dLであり、プラセボとの差は、それぞれ-14.99mg/dL、-15.57mg/dL、-14.15mg/dLであった (p<0.001)。また、低血糖症はいずれの投与群でも認められなかった。<sup>27)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)

(2) 実薬対照二重盲検比較試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (380例) を対象に、ビルダグリブチン 50mg 1日2回又はボグリボース 0.2mg 1日3回を12週間経口投与し、主要評価項目をHbA<sub>1c</sub>値の投与前からの変化量として実施した。ビルダグリブチンはボグリボースに対する優越性を示し、血糖コントロールを改善させた。低血糖症はビルダグリブチンが0% (188例中0例)、ボグリボースが0.5% (192例中1例) であった。<sup>28)</sup>

	HbA <sub>1c</sub> (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖2時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差
ボグリボース	-0.38	-	-7.61	-	-19.79	-
ビルダグリブチン	-0.95	-0.57 <sup>†</sup>	-24.06	-16.25 <sup>†</sup>	-51.50	-31.71 <sup>*</sup>

※ : p<0.001

2. スルホニルウレア剤併用プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (202例) を対象に、ビルダグリブチン 50mg 1日2回又はプラセボをスルホニルウレア剤に加え12週間経口投与し、主要評価項目をHbA<sub>1c</sub>値の投与前からの変化量として実施した。投与12週のHbA<sub>1c</sub>値の変化量はビルダグリブチンが-1.00%、プラセボが-0.06%であり、ビルダグリブチンはプラセボに対し、有意 (p<0.001) な低下を示し、血糖コントロールを改善させた。投与12週の空腹時血糖値の変化量はビルダグリブチンが-20.91mg/dL、プラセボが6.25mg/dLであり、プラセボとの差は-27.16mg/dLであった (p<0.001)。また、低血糖症の発現率は、ビルダグリブチン2.0% (102例中2例)、プラセボ1.0% (100例中1例) であった。<sup>29)</sup>

3. 長期投与試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (103例)、もしくは、食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (53例) を対象に、ビルダグリブチン 50mg 1日2回もしくはスルホニルウレア剤に加えビルダグリブチン 50mg 1日2回を52週間経口投与した。主要評価項目は長期投与時の安全性を確認することとした。いずれも投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。最終評価時のHbA<sub>1c</sub>値の変化量はそれぞれ-0.80%、-0.64%であった。また、低血糖症の発現率はビルダグリブチン単剤投与が0% (103例中0例)、スルホニルウレア剤との併用療法が3.8% (53例中2例) であった。<sup>30)</sup>

【薬効薬理】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、インスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を有し、糖代謝において重要な役割を果たしている。ビルダグリブチンは、DPP-4を選択的かつ可逆的に阻害し、内因性GLP-1の濃度を高めることで、血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する。<sup>31~34)</sup>

1. DPP-4阻害作用

ビルダグリブチンはヒト血漿DPP-4を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub>値は2.7nMであった。<sup>35)</sup> また、ビルダグリブチンは、ヒトDPP-4 (組換え体) に対して高い親和性を示し、K<sub>i</sub>値は2~3nMであった。<sup>31,32)</sup>

2. 血漿GLP-1に対する作用

2型糖尿病患者にビルダグリブチン 50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、血漿GLP-1濃度が上昇した。<sup>2)</sup>

3. インスリン抵抗性に対する作用

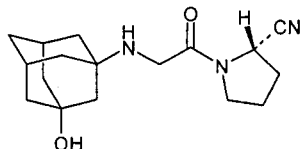
2型糖尿病患者にビルダグリブチン 50mgを1日2回41日間反復経口投与し、インスリンランプ試験を実施したところ、インスリン抵抗性を表す指標が改善した。<sup>36)</sup> (外国人のデータ)

#### 4. 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

- (1) 前糖尿病期及び2型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを1日1回10週間反復経口投与すると、HbA<sub>1c</sub>が、投与前値に比較してそれぞれ0.6%及び1.2%低下した。<sup>37)</sup>
- (2) 2型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、食後血糖及び空腹時血糖が低下した。<sup>2)</sup>

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ビルダグリプチン (Vildagliptin)

化学名：(2S)-1-[[[3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl]amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

分子量：303.40

性状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。水及びエタノール(99.5)に溶けやすい。

融点：約150℃

分配係数：1.255 (1-オクタノール/水)、0.0042 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)、0.035 (1-オクタノール/pH4.0緩衝液)、0.25 (1-オクタノール/pH6.8緩衝液)

#### 【包装】

エクア錠 50mg	100錠 (PTP)
	420錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
	500錠 (バラ)

#### 【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 [EQUA00001]
- 2) 社内資料：2型糖尿病患者を対象とした反復経口投与試験 [EQUA00002]
- 3) 社内資料：健康成人を対象とした食事による薬物動態への影響 [EQUA00003]
- 4) 社内資料：健康成人を対象としたバイオアベイラビリティの検討 [EQUA00004]
- 5) 社内資料：蛋白結合に関する検討 (In vitro) [EQUA00005]
- 6) 社内資料：CYP代謝に関する検討 (In vitro) [EQUA00006]
- 7) 社内資料：CYP阻害に関する検討 (In vitro) [EQUA00007]
- 8) 社内資料：CYP誘導に関する検討 (In vitro) [EQUA00008]
- 9) 社内資料：<sup>14</sup>Cビルダグリプチン健康成人への単回投与後の代謝物の検討 [EQUA00009]
- 10) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (1) [EQUA00010]

- 11) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (2) [EQUA00011]
- 12) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (3) [EQUA00012]
- 13) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (4) [EQUA00013]
- 14) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 [EQUA00014]
- 15) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態の検討 [EQUA00015]
- 16) 社内資料：高齢者における薬物動態の検討 [EQUA00016]
- 17) 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討 [EQUA00017]
- 18) 社内資料：バルサルタンとの薬物相互作用の検討 [EQUA00018]
- 19) 社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用の検討 [EQUA00019]
- 20) 社内資料：ラミプリルとの薬物相互作用の検討 [EQUA00020]
- 21) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用の検討 [EQUA00021]
- 22) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用の検討 [EQUA00022]
- 23) 社内資料：グリブドとの薬物相互作用の検討 [EQUA00023]
- 24) 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用の検討 [EQUA00024]
- 25) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用の検討 [EQUA00025]
- 26) 社内資料：2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験 [EQUA00026]
- 27) 社内資料：2型糖尿病患者を対象とした有効性・安全性の検討 [EQUA00027]
- 28) 社内資料：ボグリボースを対照薬とした二重盲験比較試験 [EQUA00028]
- 29) 社内資料：グリメピリドとの併用療法における有効性・安全性の検討 [EQUA00029]
- 30) 社内資料：長期投与時の安全性・有効性の検討 [EQUA00030]
- 31) 社内資料：各種DPPに対する阻害活性の検討 (1) [EQUA00031]
- 32) 社内資料：各種DPPに対する阻害活性の検討 (2) [EQUA00032]
- 33) 社内資料：DPP-4に対する阻害様式の検討 [EQUA00033]
- 34) Ahrén Bo: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab., 21: 517, 2007 [EQAS00056]
- 35) 社内資料：DPP-4に対する阻害活性の検討 [EQUA00034]
- 36) 社内資料：2型糖尿病患者を対象としたインスリン抵抗性に対する作用の検討 [EQUA00035]
- 37) 社内資料：前糖尿病期及び2型糖尿病カニクイザルのHbA<sub>1c</sub>に対する検討 [EQUA00036]

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部  
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売  
ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30