

貯法：室温保存
有効期間：3年

好中球エラスターゼ阻害剤
日本薬局方 注射用シベレスタットナトリウム
処方箋医薬品^(注)

承認番号	21400AMZ00462
販売開始	2002年6月

注射用エラスポール[®]100

ELASPOL[®] 100 for Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	注射用エラスポール100
有効成分	1バイアル中 シベレスタットナトリウム水和物100mg
添加剤	1バイアル中 D-マンニトール200mg、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	注射用エラスポール100
性状	白色の塊又は粉末
剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）
pH	7.5～8.5 （本品1バイアルを注射用水10mLに溶かした液）
浸透圧比	約0.6 （本品1バイアルを注射用水10mLに溶かした液）

4. 効能又は効果

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は下記の5.1.1及び5.1.2の両基準を満たす患者に投与すること。

5.1.1 全身性炎症反応症候群に関しては、以下の項目のうち、2つ以上を満たすものとする。

- ・体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 又は $<36^{\circ}\text{C}$ 、
- ・心拍数 >90 回/分、
- ・呼吸数 >20 回/分又は $\text{PaCO}_2<32\text{mmHg}$ 、
- ・白血球数 $>12,000/\mu\text{L}$ 、 $<4,000/\mu\text{L}$ 又は桿状球 $>10\%$

5.1.2 急性肺障害に関しては、以下の全項目を満たすものとする。

- ・肺機能低下（機械的人工呼吸管理下で $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 300mmHg以下）が認められる。
- ・胸部X線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。
- ・肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧 $\leq 18\text{mmHg}$ 、測定されない場合には、左房圧上昇の臨床所見を認めない。

5.2 4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者には投与しないことが望ましい。4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外せずに、ARDS Networkの基準に準拠して実施された外国臨床試験において、本剤投与群ではプラセボ群と比較し、Ventilator Free Days〔VFD：28日間での人工呼吸器から離脱した状態での生存日数〕及び28日死亡率で差は認められず、180日死亡率ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かったとの報告がある。〔17.1.7 参照〕

5.3 高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者については、有効性及び安全性は確立していない。〔17.2.1 参照〕

6. 用法及び用量

通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1日量（シベレスタットナトリウム水和物として4.8mg/kg）を250～500mLの輸液で希釈し、24時間（1時間当たり0.2mg/kg）かけて静脈内に持続投与する。投与期間は14日以内とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は肺障害発症後72時間以内に開始することが望ましい。〔17.1.2 参照〕

7.2 症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。なお、本剤投与5日後の改善度が低い場合には、その後の改善度（14日後）も低いことが示されている。〔17.1.6 参照〕

8. 重要な基本的注意

本剤の投与は一般的な急性肺障害の治療法（呼吸管理、循環血液量の補正、抗菌剤等）に代わるものではないので、原疾患に対する適切な治療を実施すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験において乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸困難（0.3%）

11.1.2 白血球減少（0.7%）、血小板減少（頻度不明）

11.1.3 肝機能障害（1.0%）、黄疸（頻度不明）

AST・ALT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。

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹等	
肝臓	ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、アルカリホスファターゼの上昇	ウロビリノーゲン陽性、LDH上昇	
血液	好酸球増加	血小板減少、血小板増多、貧血、出血傾向	
腎臓		多尿、尿蛋白増加、BUN上昇	クレアチニン上昇
その他		高カリウム血症、総蛋白減少、注射部静脈炎	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 カルシウムを含む輸液を用いるときは、本剤の濃度を1mg/mL以下として使用すること。（本剤の濃度が2mg/mL以上では沈殿が生じることがある。）

- 14.1.2 輸液で希釈することによりpHが6.0以下となる場合には、沈殿が生じることがあるので注意すること。
- 14.1.3 アミノ酸輸液を用いると分解が生じることがあるので、アミノ酸輸液との混注は避けること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人5例に、本剤を1時間当たり0.5mg/kg^(注)で2時間静脈内投与した場合、2時間後の血漿中濃度は11.678μg/mLを示し、AUCは61.113μg・hr/mL、血漿中半減期は2→6hrで131.4分、6→10hrで199.9分である¹⁾。

AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (2→6hr) (min)	T _{1/2} (6→10hr) (min)	C _{2hr} (μg/mL)
61.113±5.365	131.4±11.5	199.9±22.3	11.678±1.318

平均値±標準偏差

16.3 分布

ヒト血清に対する蛋白結合率は99.6%である (*in vitro*、限外ろ過法)²⁾。

16.4 代謝

本剤はエステラーゼにより加水分解され、さらにグルクロン酸抱合及び硫酸抱合を受ける。肝臓が本剤の主代謝臓器であり、主にカルボキシエステラーゼで加水分解されるものと推定された。また、本剤の代謝にはチトクロームP-450代謝酵素の関与はないと推察される³⁾。

16.5 排泄

主排泄経路は尿中であり、健康成人5例に本剤を1時間当たり0.5mg/kg^(注)で2時間静脈内投与した場合、尿中には代謝物のみ認められ、投与24時間後までに81.0%が、投与48時間後までに84.5%が尿中に排泄される¹⁾。

注) 本剤の承認された用量は、1時間当たり0.2mg/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験及びARDS Networkの基準に準拠した臨床試験）

二重盲検比較試験⁴⁾及び国際的な試験方法であるARDS Networkの基準に準拠した臨床試験⁵⁾において（いずれも投与前の臓器障害数が肺を含め3臓器以下の患者に本剤を14日間投与した）、全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する本剤の有用性が確認されている。

肺以外の臓器障害の診断基準

障害臓器	診断基準
心臓	循環血流量が適正で通常量のinotropic agentsに反応しない血圧低下 (SBP<100mmHg)
肝臓	血清ビリルビン>5mg/dL又はs-ALT>200IU/L
腎臓	BUN>50mg/dL又は血清クレアチニン>3mg/dL
消化管出血	輸血を要する消化管出血
中枢神経系	3,3,9度方式による意識レベルで2桁以上
血液凝固系	厚生省DIC基準に基づくDIC

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者116例を対象に、1時間あたり0.2mg/kgを盲検下で14日間静脈内に持続投与した。肺機能改善度の「中等度改善」以上は、本剤の投与開始が肺障害発症後72時間以内の患者で72.5% (66/91例)、72時間を超える患者で54.5% (12/22例)であった。副作用発現率は18.6% (21/113例)であり、主な副作用はγ-GTP上昇11.5% (13/113例)、ALP上昇11.5% (13/113例)、ALT上昇8.0% (9/113例)、AST上昇5.3% (6/113例)であった^{4), 6)}。[7.1 参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（ARDS Networkの基準に準拠した臨床試験）

投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外して実施したARDS Networkの基準に準拠した臨床試験（20例、1時間あたり0.2mg/kgを14日間静脈内に持続投与）において、Ventilator Free Days [VFD：28日間での人工呼吸器から離脱した状態での生存日数]（平均±標準偏差）は、14.3±8.6日であった。副作用発現率は25.0% (5/20例)であり、主な副作用は、γ-GTP

上昇25.0% (5/20例)、AST上昇、ALT上昇及びALP上昇がそれぞれ15.0% (3/20例)であった^{5), 7)}。

なお、国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）に組み入れられた患者のうち、上記ARDS Networkの基準に準拠した臨床試験の選択基準に合致した患者107例でのサブグループ解析において、VFD（平均±標準偏差）は、対照群（61例、0.004mg/kg）では10.7±10.8日、至適用量群（46例、0.2mg/kg）では13.1±10.9日であった^{5), 7)}。

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者57例を対象に、1時間あたり0.2mg/kgを盲検下で5日間静脈内に持続投与した。全般改善度の「中等度改善」以上は、投与前の臓器障害数が肺を含め3臓器以下の患者で63.2% (24/38例)、4臓器以上の患者で33.3% (5/15例)であった（なお、本試験では肺以外の臓器障害の診断基準を定めていない）。副作用発現率は7.3% (4/55例)であり、主な副作用は肝機能障害7.3% (4/55例)であった。また、関連性が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は14.8% (8/54例)であり、γ-GTP上昇13.9% (5/36例)、ALP上昇11.4% (5/44例)、LDH上昇8.9% (4/45例)であった^{8), 9)}。

17.1.5 国内臨床試験（全般改善度の評価）

二重盲検比較試験を含む臨床試験234例において、全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に効果がみられ、全般改善度の「中等度改善」以上は70.5% (165/234例)であった¹⁰⁾。

17.1.6 国内臨床試験（肺機能改善度の推移）

二重盲検比較試験を含む14日間投与で実施した臨床試験において、投与5日後の肺機能改善度を基準とした投与10日後、投与14日後の「中等度改善」以上は次のとおりであった¹¹⁾。[7.2 参照]

投与5日後を基準とした肺機能改善度の推移

5日後 肺機能改善度	10日後 肺機能改善度 (中等度改善以上)	14日後 肺機能改善度 (中等度改善以上)
著明改善	100.0% (56/56例)	100.0% (56/56例)
中等度改善	90.0% (36/40例)	90.0% (36/40例)
軽度改善	64.5% (20/31例)	80.6% (25/31例)
不変	27.8% (10/36例)	34.3% (12/35例)
悪化	0.0% (0/12例)	0.0% (0/12例)
計	69.7% (122/175例)	74.1% (129/174例)

5日後不変の1例は副作用のため中止され、14日後は欠測となった。

17.1.7 海外第Ⅱ相試験（ARDS Networkの基準に準拠して実施した外国臨床試験）

急性肺障害患者487例（プラセボ群246例、本剤投与群241例）を対象に、ARDS Networkの基準に準拠して、海外第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ比較臨床試験（高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者は除外し、投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外せずに実施）において、本剤を0.16mg/kg/hrの投与速度^(注)で最大14日間の持続静脈内投与を行った。その結果、VFD（平均±標準偏差）は、プラセボ群11.9±10.1日、本剤投与群11.4±10.3日であり、28日死亡率は、プラセボ群26.0% (64/246例)、本剤投与群26.6% (64/241例)であった。180日死亡率は、プラセボ群31.3% (77/246例)、本剤投与群40.2% (97/241例)であり、プラセボ群と比較して本剤投与群で180日死亡率は統計学的に有意に高かった¹²⁾※。[5.2 参照]

※なお、国内臨床試験の組み入れ基準に合致した患者（投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外）で、かつ肺障害の重症度が国内二重盲検比較試験と同程度の患者100例での事後のサブグループ解析では、VFD（平均±標準偏差）は、プラセボ群12.0±10.3日、本剤投与群15.9±10.4日、28日死亡率は、プラセボ群34.0% (18/53例)、本

剤投与群12.8%（6/47例）、180日死亡率は、プラセボ群45.3%（24/53例）、本剤投与群34.0%（16/47例）であった¹³⁾。
注）本剤の承認された用量は、1時間当たり0.2mg/kgである。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 ARDS Networkの基準に準拠して実施した国内市販後臨床試験

(1) 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者556例を対象に、ARDS Networkの基準に準拠して実施した製造販売後臨床試験*（投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外して実施）において、VFD（調整平均±標準誤差）は、本剤非投与群12.1±1.0日、本剤投与群15.7±0.5日であり、本剤投与群でVFDは長かった。28日生存率（Kaplan-Meier法）は、本剤非投与群77.0%、本剤投与群88.6%であり、本剤投与群で28日生存率は高かった。180日生存率（Kaplan-Meier法）は、本剤非投与群56.3%、本剤投与群71.8%であり、本剤投与群で180日生存率は高かった。VFD、28日生存率、180日生存率のいずれも統計学的に有意差が認められている^{14)、15)}。

※独立した2つの多施設共同試験から本剤投与群384例と本剤非投与群172例を集積し、成績は両群間の患者背景の偏りを調整。

(2) 高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者を対象に実施した製造販売後臨床試験において、本剤の使用経験は9例と少なく、有効性及び安全性は確立されていない¹⁵⁾。[5.3 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害において、本剤は、好中球から放出されたエラスターゼを選択的に阻害することにより、エラスターゼによる肺血管内皮細胞や肺胞上皮細胞のタンパク透過性亢進および血管基底膜の破綻を抑制し、肺胞内出血やタンパク漏出及び肺血管透過性亢進等の急性肺障害に特徴的な病態を改善すると考えられる。また、エラスターゼを阻害することにより組織への好中球浸潤を抑制すると考えられる。

18.2 好中球エラスターゼ阻害作用

18.2.1 本剤はヒト及び各種動物由来の好中球エラスターゼ活性を強力に阻害し、その阻害様式は拮抗型阻害であった。また、他のセリンプロテアーゼやシステインプロテアーゼ、メタロプロテアーゼにほとんど阻害作用を示さず、好中球エラスターゼを選択的に阻害した（*in vitro*）¹⁶⁾。

18.2.2 生体内のエラスターゼ阻害因子であるα₁プロテアーゼインヒビターは好中球より産生される活性酸素種により容易にエラスターゼ阻害作用を失うが、本剤のエラスターゼ阻害作用は活性酸素種による影響を受けなかった（*in vitro*）¹⁶⁾。

18.3 急性肺傷害モデルにおける効果

18.3.1 ヒト好中球エラスターゼにより惹起したハムスター急性肺傷害モデルにおいて、静脈内持続投与により気管支肺胞洗浄液中への出血を用量依存的に抑制した¹⁶⁾。

18.3.2 コブラ毒あるいはエンドトキシンにより惹起したハムスター急性肺傷害モデルにおいて、静脈内持続投与により血漿中あるいは気管支肺胞洗浄液中のエラスターゼ活性の上昇を用量依存的に抑制し、その抑制効果に相関した肺傷害抑制効果を示した^{17)、18)}。

18.4 肺機能の改善作用

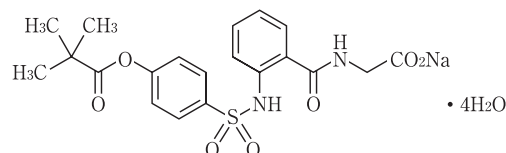
塩酸により惹起したハムスター誤嚥性肺傷害モデルにおいて、静脈内持続投与により肺機能（動脈血酸素分圧）の低下を抑制し、生存率の改善効果を示した¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：シベレスタットナトリウム水和物
(Sivelestat Sodium Hydrate)

化学名：Monosodium *N*-[2-[4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-phenylsulfonamino]benzoyl]aminoacetate tetrahydrate

構造式：



分子式：C₂₀H₂₁N₂NaO₇S · 4H₂O

分子量：528.51

性 状：白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
融点：約190℃（分解、ただし60℃で2時間減圧乾燥後）

分配係数：0.2（pH8.0、n-オクタノール/緩衝液）
12.0（pH5.4、n-オクタノール/緩衝液）

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

10バイアル

23. 主要文献

- 1) 中島光好他：臨床医薬，1998；14（2）：195-218 [ELA0980030]
- 2) 藤本博昭他：薬物動態，1997；12（6）：576-588 [ELA0970036]
- 3) 申請資料概要（注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 へ2.3))
- 4) 玉熊正悦他：臨床医薬，1998；14（2）：289-318 [ELA0980044]
- 5) 玉熊正悦他：Pulm. Pharmacol. Ther., 2004；17（5）：271-279 [ELA2040158]
- 6) 申請資料概要（注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ト1.4）(1))
- 7) 申請資料概要（注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ト1.4）(2))
- 8) 玉熊正悦他：臨床医薬，1998；14（2）：263-288 [ELA0980045]
- 9) 申請資料概要（注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ト1.3))
- 10) 申請資料概要（注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ト2.2))
- 11) 社内資料：肺機能改善度の推移
- 12) Zeiher B. G. et al. : Crit. Care Med., 2004；32（8）：1695-1702 [ELA2040096]
- 13) 社内資料：外国第Ⅱ相臨床試験結果の概要
- 14) 相川直樹他：Pulm. Pharmacol. Ther., 2011；24（5）：549-554 [ELA2110079]
- 15) 社内資料：国内市販後臨床試験結果の概要
- 16) 中尾進太郎他：基礎と臨床，1997；31（12）：3347-3356 [ELA0970027]
- 17) 萩尾哲也他：Eur. J. Pharmacol., 2001；426（1-2）：131-138 [ELA2010008]
- 18) 川瀬和一十他：Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000；161（6）：2013-2018 [ELA2000014]
- 19) 萩尾哲也他：Eur. J. Pharmacol., 2004；488（1-3）：173-180 [ELA2040055]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

丸石製薬株式会社 学術情報部
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL. 0120-014-561

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

㊤ 丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2

日本標準商品分類番号	
873999	
承認番号	30700AMX00219
* 販売開始	2026年7月

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24箇月

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤
ゴリムマブ（遺伝子組換え）[ゴリムマブ後続1] 製剤
ゴリムマブ[®]BS皮下注50mgシリンジ[F]
GOLIMUMAB BS 50mg syringe for S.C. injection[F]

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品^(注)
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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現若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において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。[8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.3、11.1.4 参照]

1.2 感染症

1.2.1 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死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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.2.2 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。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又は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。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。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。[8.3、9.1.2、11.1.3 参照]

1.3 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現若しくは悪化が、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。[9.1.3、11.1.4 参照]

1.4 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すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕[8.1、11.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[8.3、11.1.3 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 2.4 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。〕[9.1.3、11.1.4 参照]
- 2.5 うっ血性心不全の患者 [11.1.6、15.1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゴリムマブBS皮下注50mgシリンジ [F]
有効成分	1シリンジ（0.5mL）中 ゴリムマブ（遺伝子組換え）[ゴリムマブ後続1] 50mg含有
添加剤	1シリンジ（0.5mL）中 L-ヒスチジン 0.041mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.532mg D-ソルビトール 20.5mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール 0.08mg

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ゴリムマブBS皮下注50mgシリンジ [F]
色調・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

〈メトトレキサートを併用する場合〉

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）[ゴリムマブ後続1] として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

〈メトトレキサートを併用しない場合〉

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）[ゴリムマブ後続1] として100mgを4週に1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。[15.1.3 参照]
- 7.2 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。
- 7.3 メトトレキサート併用下での100mg投与は、50mg投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと

- 考えられる場合に慎重に考慮すること。[17.1.2、17.1.4 参照]
- 7.4 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。[17.1.4 参照]
- 7.5 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電子添文についても熟読し、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。
- 7.6 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- 8. 重要な基本的注意**
- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）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、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、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。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。
- 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いる。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。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。[1.1、15.1.4 参照]
- 8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又は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、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、体重減少、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.6、11.1.1 参照]
- 8.5 本剤投与中は、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。
- 8.6 本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗ds-DNA抗体）の発現が報告されている。[11.1.8 参照]
- 8.7 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。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後、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、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再

使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

適切な処置と十分な観察が必要である。[1.1、1.2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3 参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 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

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、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。脱髄疾患発現のおそれがある。

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4 参照]

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.2 参照]

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

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。また、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。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又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。[8.4、11.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染症のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（0.9%）等の重篤な感染症

重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、8.4、9.1.1、9.1.6 参照]

11.1.2 間質性肺炎（0.5%）

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。[9.1.5 参照]

11.1.3 結核（頻度不明）

結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2 参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.3 参照]

11.1.5 重篤な血液障害（頻度不明）

汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがある。[9.1.4 参照]

11.1.6 うっ血性心不全（頻度不明）

うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがある。[2.5 参照]

11.1.7 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

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。本剤初回投与後に発現した症例もある。

11.1.8 ループス様症候群（頻度不明）

[8.6 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感 染 症 及 寄 生 虫 症	鼻咽頭炎、 上気道感 染	咽頭炎、細 菌感染、気 管支炎、口 腔ヘルペ ス、膀胱 炎、皮膚真 菌感染、帯 状疱疹、副 鼻腔炎	扁桃炎、爪 囲炎、イン フルエンザ 、蜂巣炎 、膿瘍、喉 頭炎、髄膜 炎、鼻炎、 侵襲性真菌 感染、帯状 疱疹、腎盂 腎炎、ニュー モシスティ ス症	ウイルス感 染、下気道 感染、非定 型マ イコバクテ リア感染、 原虫感 染、細菌性 関節炎、感 染性滑液包 炎、ヒスト プラス マ症、コク シジオイデ ス症
血 液 及 び リンパ系 障 害			貧血	
免 疫 系 障 害		アレルギー 反応	サルコイド シス	自己抗体陽 性
神 経 系 障 害		浮動性めま い		錯感覚
血 管 障 害		高血圧	全身性血管 炎	
胃 腸 障 害		便秘		
肝 胆 道 系 障 害		ALT上昇	AST上昇	
皮 膚 及 び 皮下組織 障 害		発疹	乾癬（手掌 /足底乾癬 、膿疱性乾 癬）、皮膚 血管炎、脱 毛症	皮膚剥脱、 水疱性皮膚 炎

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
全身障害 及び投与 局所状態	注 射 部 位 反 応（紅 斑、硬結、 そう痒感、 蕁麻疹等）	発熱		

頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎^{注1}を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。

注）本剤の効能・効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱説明書等の関連資料を読むこと。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。

14.3.2 同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチについて、国内では52週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤はうっ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、本剤投与下でうっ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤におけるうっ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。[2.5 参照]

15.1.3 関節リウマチ、乾癬性関節炎、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。[7.1 参照]

- （1）本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.03（1例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5547人年で0.14（8例）と高かった。
- （2）本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で2.54（64例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で4.40（159例）と高かった。
また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.13（4例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.34（19例）と高かった。
さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.09（3例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.31（17例）と高かった。
- （3）本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00（0例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13（7例）と高かった。

15.1.4 海外における関節リウマチ、乾癬性関節炎、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎（国際共同試験）^{注1}、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった（曝露期間の中央値：4.2年、被験者数：3666例、延べ投与：11663人年）。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた^{注2}。[8.2 参照]

注）本剤の効能・効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性試験は実施されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈本剤〉

16.1.1 単回投与

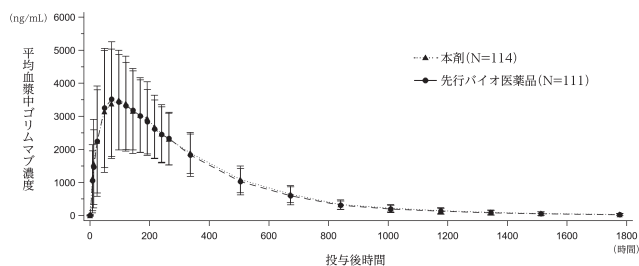
海外において、日本人を含む健康成人に本剤及び先行バイオ医薬品^{注1)}をゴリムマブ（遺伝子組換え）として50mgを単回皮下投与し、薬物動態（PK）を検討した。PK解析対象（本剤：114例、先行バイオ医薬品：111例）におけるPKパラメータ及び血清中薬物濃度推移を以下に示す³⁾。このうちAUC_{0-inf}、AUC_{0-t}及びC_{max}の幾何最小二乗平均値比の90%信頼区間は、本剤、先行バイオ医薬品の間でいずれも生物学的同等性の基準範囲内（80～125%）であった。

注）先行バイオ医薬品：欧州で承認されたゴリムマブ製剤

健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品50mgを
単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	AUC _{0-inf} (h・ng/mL)	AUC _{0-t} (h・ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
本剤 (N=114)	1513406 ±504749.5	1484801 ±507013.4	3851.1 ±1697.34	96.03 (24-334.18)
先行バイオ 医薬品 (N=111)	1458286 ±516042.1	1439839 ±509836.1	3843.1 ±1661.02	95.75 (24-335.98)
投与群	Kel (1/day)	t _{1/2} (h)	V _z /F (L)	CL/F (L/day)
本剤 (N=114)	0.0801 ±0.0277	232.78 ±80.242	12.3 ±5.754	0.91 ±0.38
先行バイオ 医薬品 (N=111)	0.0774 ±0.02114	234.08 ±76.245	13.01 ±6.603	0.96 ±0.46

平均値±SD、T_{max}は中央値（範囲）



健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品を50mg単回皮下投与したときの血清中濃度推移（±SD）

〈シンボニー®皮下注50mgシリンジ〉

16.1.2 単回投与

健康成人男性に本剤50mg及び100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後3.50～5.50日に最高濃度に達し、約12～13日の消失半減期で低下した。血清中ゴリムマブのC_{max}及びAUC_∞は、50mg及び100mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した^{4) -7)}。

健康成人に本剤を単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ（平均値±SD）

用量	50mg (N=12)	100mg (N=12)
C _{max} (μg/mL)	2.82±0.97	6.72±2.35
T _{max} (day)	5.50 (3.00, 10.07)	3.50 (2.00, 7.01)
AUC _∞ (μg・day/mL)	53.25±13.06	121.63±33.89
CL/F (mL/day/kg)	15.21±3.88	13.41±3.74
Vdz/F (mL/kg)	256.73±60.94	237.00±57.98
t _{1/2} (day)	11.92±2.32	12.56±2.41

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後5.00日に最高濃度に達し、約12日の消失半減期で低下した⁷⁾。

健康成人に本剤200mgを単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ（平均値±SD）

(N=11)	
C _{max} (μg/mL)	15.9±3.0
T _{max} (day)	5.0 (3.0, 6.0)
AUC _∞ (μg・day/mL)	268.9±51.8
t _{1/2} (day)	12.3±1.5

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

〈シンボニー®皮下注50mgシリンジ〉

16.1.3 反復投与

日本人関節リウマチ患者に4週ごとに本剤50mg又は100mgを反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始12週目までに定常状態に達した。血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した⁵⁾。

16.2 吸収

〈シンボニー®皮下注50mgシリンジ〉

健康成人男性に本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは51%であった。上腕部、腹部及び大腿部に皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは投与部位間で差はなかった⁸⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

〈シンボニー®皮下注50mgシリンジ〉

ゴリムマブは、ヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様⁹⁾に代謝されると推察される¹⁰⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17.1.1 国際共同第III相試験

中等度から重度の関節リウマチの患者を対象に、メトトレキサートを併用した本剤と先行バイオ医薬品^{注1)}との二重盲検、実薬対照並行群間比較試験を実施した。初回投与から4週ごとに52週まで、本剤並びに先行バイオ医薬品を50mg投与した¹¹⁾。なお、本試験では治験開始時に先行バイオ医薬品を割付けた患者においては、16週以降に先行バイオ医薬品を継続して投与する群と本剤へ切り替えて投与する群を設けた。

以下に主要評価項目であるDAS28-CRP^{注2)}のベースライン時から16週時点までの変化量について示す。

注1) 先行バイオ医薬品：欧州で承認されたゴリムマブ製剤

注2) DAS28-CRP:疾患活動性スコア28-C反応性蛋白

DAS28-CRP^{注2)}のベースライン時からの変化量

	本剤 (解析対象例数：223)	先行バイオ医薬品 (解析対象例数：230)
最小二乗平均値 (SE ^{注3)})	-2.89 (0.058)	-2.98 (0.058)
最小二乗平均値 の差 (SE ^{注3)}) (本剤vs先行バイオ医薬品)	0.09 (0.082)	
95%信頼区間	-0.07, 0.25	

注3) SE：標準誤差

第16週までのDAS28-CRP^{注2)}スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差の95%信頼区間は、事前に規定した同等性許容域の範囲（-0.6～0.6）内であり、有効性における同等性が検証された。

投与開始から本剤を投与された251例中31例（12.4%）に副作用が発現し、主な副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加5例（2.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例（1.6%）であった。

また投与開始時に先行バイオ医薬品を投与され、16週目以降に本剤に切り替えた患者112例中12例（10.7%）に副作用が発現し、主な副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2例（1.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2例（1.8%）であった。

〈シンボニー®皮下注50mgシリンジ〉

17.1.2 国内第II/III相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）

メトトレキサートによる治療に対し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で、プラセボ（メトトレキサート単独）、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した¹²⁾。

成績は以下の通りであった。[7.3 参照]

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群27.3%（24/88例）に対し、本剤50mg群で72.1%（62/86例）、本剤100mg群で74.7%（65/87例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各 $p<0.0001$ ）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で86.1%（62/72例）、本剤100mg群で82.4%（61/74例）であった^{13), 14)}。

投与14週でのACR20%改善（MTX併用試験^{注1)}）

	MTX単独	本剤50mg +MTX	本剤100mg +MTX
例数	88	86	87
ACR20%改善	27.3%	72.1%	74.7%
p値 ^{注2)}		<0.0001	<0.0001

注1) MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）

注2) カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群2.51に対し、本剤50mg群で1.04、本剤100mg群で0.33であり、本剤投与群で有意に低値を示し、関節破壊の進展の抑制が確認された（それぞれ $p=0.0203$ 、 $p=0.0006$ ）¹³⁾。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量（MTX併用試験^{注1)}）

	MTX単独	本剤50mg +MTX	本剤100mg +MTX
例数	88	86	87
最小二乗平均値	2.51	1.04	0.33
中央値	0.25	0.00	0.00
p値 ^{注2)}		0.0203	0.0006

注1) MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）

注2) 共分散分析

本剤50mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、83.7%（72例/86例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例（32.6%）、注射部位紅斑8例（9.3%）、咽頭炎6例（7.0%）、気管支炎6例（7.0%）、浮動性めまい4例（4.7%）、膀胱炎4例（4.7%）であった¹⁴⁾。

本剤100mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、88.5%（77例/87例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎27例（31.0%）、注射部位紅斑11例（12.6%）、咽頭炎6例（6.9%）、帯状疱疹5例（5.7%）であった¹⁴⁾。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった¹³⁾。

〈シンボニー®皮下注50mgシリンジ〉

17.1.3 国内第II/III相二重盲検比較試験（単剤投与試験）

1剤以上のDMARDによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ、本剤50mg及び100mgを4週に1回反復皮下投与した¹²⁾。

成績は以下の通りであった。

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群19.0%（20/105例）に対し、本剤50mg群で50.5%（51/101例）、本剤100mg群で58.8%（60/102例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各 $p<0.0001$ ）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で71.4%（60/84例）、本剤100mg群で81.9%（77/94例）であった^{13), 15)}。

投与14週でのACR20%改善（単剤投与試験）

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg
例数	105	101	102
ACR20%改善	19.0%	50.5%	58.8%
p値 ^{注1)}		<0.0001	<0.0001

注1) カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群2.59に対し、本剤50mg群で1.85、本剤100mg群で1.15であった¹³⁾。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量（単剤投与試験）

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg ^{注1)}
例数	105	101	101
最小二乗平均値	2.59	1.85	1.15
中央値	1.00	0.50	0.00
p値 ^{注2)}		0.1852	0.0102

注1) 外れ値の影響を考慮し、大きな外れ値（ベースラインからの変化量102.5）を示した1症例を除外した

注2) 共分散分析

本剤50mg群の副作用発現頻度は、77.2%（78例/101例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎24例（23.8%）、注射部位紅斑11例（10.9%）、咽頭炎5例（5.0%）、発疹3例（3.0%）、ALT増加3例（3.0%）であった¹⁵⁾。

本剤100mg群の副作用発現頻度は、78.4%（80例/102例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎21例（20.6%）、注射部位紅斑14例（13.7%）、発疹5例（4.9%）、咽頭炎4例（3.9%）、高血圧4例（3.9%）であった¹⁵⁾。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、本剤50mg群で4.0%（4/101例）、本剤100mg群で3.9%（4/102例）であった¹³⁾。

〈シンボニー®皮下注50mgシリンジ〉

17.1.4 海外臨床試験（第III相二重盲検比較試験：GO-FORWARD試験）

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ（メトトレキサート単独群）、本剤50mg+メトトレキサート群及び本剤100mg+メトトレキサート群並びに本剤100mg（本剤100mg単独群）で4週に1回反復皮下投与した^{16), 17)}。

14週でのACR20%改善は、メトトレキサート単独群33.1%（44/133例）に対し、本剤50mg+メトトレキサート群で55.1%（49/89例）、本剤100mg+メトトレキサート群で56.2%（50/89例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（それぞれ $p=0.001$ 、 $p<0.001$ ）¹⁶⁾。本剤100mg単独群は44.4%（59/133例）で、メトトレキサート単独群と比べ有意差は認められなかったが（ $p=0.059$ ）、より高い有効率を示した¹⁶⁾。[7.3、7.4 参照]

投与14週でのACR20%改善（GO-FORWARD試験）

	MTX ^{注1)} 単独	本剤100mg 単独	本剤50mg +MTX	本剤100mg +MTX
例数	133	133	89	89
ACR20%改善	33.1	44.4	55.1	56.2
p値 ^{注2)}		0.059	0.001	<0.001

注1) MTX（メトトレキサート）

注2) カイ二乗検定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈シンボニー®皮下注50mgシリンジ〉

本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示した^{18), 19)}。

- TNF α のTNF受容体への結合を阻害した。
- TNF α 刺激による線維芽細胞又は内皮細胞のサイトカイン（IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF）の産生及び内皮細胞

胞での接着分子（E-セレクトリン、ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した。

18.2 可溶性及び膜結合型TNF α に対する結合活性

〈本剤〉

本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNF α に対して結合し、本剤の結合活性は、欧州で承認されたゴリムマブ製剤及び米国で認可されたゴリムマブ製剤と同程度であった²⁰⁾。

18.3 抗リウマチ作用

〈シンボニー[®]皮下注50mgシリンジ〉

本剤は、ヒトTNF α トランスジェニックマウスの関節炎の発症を有意に遅延し、関節の病理組織学的変化を有意に抑制した²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ゴリムマブ（遺伝子組換え）〔ゴリムマブ後続1〕
Golimumab (Genetical Recombination)
〔Golimumab Biosimilar 1〕

分子式：C₆₅₃₀H₁₀₀₆₈N₁₇₅₂O₂₀₂₆S₄₄（タンパク質部分）

分子量：約150,000

本 質：ゴリムマブ〔ゴリムマブ後続1〕（以下、ゴリムマブ後続1）は、遺伝子組換え抗腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。

ゴリムマブ後続1は、Sp2/0細胞により産生される。ゴリムマブ後続1は、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、外箱開封後は直ちに使用すること。

20.3 凍結しないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

0.5mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) カニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.6.6.4）
- 2) 器官別又は症候群別有害事象の解析（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2017年3月30日承認、申請資料概要2.7.4.2.1.5）
- 3) 社内資料：海外第I相臨床試験成績（AVT05-GL-P01）
- 4) Ling J, et al. : J Clin Pharmacol. 2010; 50: 792-802
- 5) 個々の試験結果の要約（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 6) 全試験を通しての結果の比較と解析（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.3）
- 7) 日本人及び白人健康成人を対象とした海外第I相試験（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、審査報告書）
- 8) Xu Z, et al. : J Clin Pharmacol. 2010; 50: 276-284
- 9) Tabrizi MA, et al. : Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 10) 代謝（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.4.3.4）
- 11) 社内資料：海外第III相臨床試験成績（AVT05-GL-C01）
- 12) 個々の試験の要約（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.3.2）
- 13) 全有効性試験の結果の比較検討（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.3.3.2）
- 14) 国内臨床第II/III相試験（52週まで）（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.6.12）

- 15) 国内臨床第II/III相試験（52週まで）（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.6.13）
- 16) Keystone EC, et al. : Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789-796
- 17) 海外臨床第III相試験（C0524T06）（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.6.10）
- 18) ヒトTNF α に対する結合能の解析（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.1.1.1）
- 19) ヒトTNF α 活性の抑制機序（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.1.1.2）
- 20) 社内資料：薬理作用に関連する試験－可溶性及び膜結合型TNF α に対する結合活性－
- 21) マウス多発性関節炎モデルに対する作用（シンボニー皮下注50mgシリンジ：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.1.1.5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社 くすり相談室
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
(TEL) 0120-956-792
(FAX) 076-478-0336

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

 **富士製薬工業株式会社**
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

*2024年4月改訂（第2版）
2020年7月改訂（第1版）
貯 法:室温保存
有効期間:36ヵ月

注意欠陥/多動性障害治療剤（選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）
アトモキセチン塩酸塩カプセル

日本標準商品分類番号
87 1179

ストラテラ® カプセル 5mg
ストラテラ® カプセル 10mg
ストラテラ® カプセル 25mg
ストラテラ® カプセル 40mg

Strattera® Capsules

劇薬

処方箋医薬品^注

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	5mg	10mg	25mg	40mg
承認番号	22100AMX00644	22100AMX00645	22100AMX00646	22300AMX01160
販売開始	2009年6月			2012年8月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 MAO阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [10.1参照]
- 2.3 重篤な心血管障害のある患者 [血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。] [8.7、8.8、15.1.3参照]
- * 2.4 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ若しくはその既往歴のある患者 [急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある。]
- 2.5 閉塞隅角緑内障の患者 [散瞳があらわれることがある。]

販売名	ストラテラ カプセル5mg	ストラテラ カプセル10mg	ストラテラ カプセル25mg	ストラテラ カプセル40mg
外形				
寸法・重量	長径:約15.8mm 短径:約5.85mm 重量:約0.28g	長径:約15.8mm 短径:約5.85mm 重量:約0.28g	長径:約15.8mm 短径:約5.85mm 重量:約0.28g	長径:約15.8mm 短径:約5.85mm 重量:約0.28g
識別コード	Lilly 3226	Lilly 3227	Lilly 3228	Lilly 3229

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ストラテラ カプセル5mg	ストラテラ カプセル10mg	ストラテラ カプセル25mg	ストラテラ カプセル40mg
有効成分	1カプセル中 アトモキセチン 塩酸塩5.71mg (アトモキセチン として5mg)	1カプセル中 アトモキセチン 塩酸塩11.43mg (アトモキセチン として10mg)	1カプセル中 アトモキセチン 塩酸塩28.57mg (アトモキセチン として25mg)	1カプセル中 アトモキセチン 塩酸塩45.71mg (アトモキセチン として40mg)
添加剤	内容物: 部分アルファー 化デンプン、 ジメチルポリ シロキサン (内服用) カプセル本体: 黄色三酸化 鉄、ラウリル 硫酸ナトリウ ム、ゼラチン	内容物: 部分アルファー 化デンプン、 ジメチルポリ シロキサン (内服用) カプセル本体: 酸化チタン、 ラウリル硫酸 ナトリウム、 ゼラチン	内容物: 部分アルファー 化デンプン、 ジメチルポリ シロキサン (内服用) カプセル本体: 青色二号、酸 化チタン、ラ ウリル硫酸ナ トリウム、ゼ ラチン	内容物: 部分アルファー 化デンプン、 ジメチルポリ シロキサン (内服用) カプセル本体: 青色二号、酸 化チタン、ラ ウリル硫酸ナ トリウム、ゼ ラチン

3.2 製剤の性状

販売名	ストラテラ カプセル5mg	ストラテラ カプセル10mg	ストラテラ カプセル25mg	ストラテラ カプセル40mg
性状・剤形	キャップ部及 びボディ部が だいたい色の 硬カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 白色不透明の 硬カプセル剤	キャップ部が 青色不透明、 ボディ部が白 色不透明の硬 カプセル剤	キャップ部及 びボディ部が 青色不透明の 硬カプセル剤

4. 効能又は効果

注意欠陥/多動性障害（AD/HD）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。
[9.7、17.1.1-17.1.3参照]
- 5.2 AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マ
ニュアル（DSM^注）等の標準的で確立した診断基準に基づき慎
重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
注）Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

6. 用法及び用量

〈18歳未満の患者〉

通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5mg/
kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kg
まで増量した後、1日1.2～1.8mg/kgで維持する。
ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれ
の投与量においても1日2回に分けて経口投与する。
なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8mg/kg又は
120mgのいずれか少ない量を超えないこと。

〈18歳以上の患者〉

通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgよ
り開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで
維持する。
ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週
間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても
1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。
なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこ
と。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 CYP2D6阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者（Poor
Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現し
やすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない場
合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投

与すること。[9.1.9、10.2、16.4.1、16.4.2、16.7.5参照]

7.2 中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の50%に減量すること。また、**重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する患者**においては、開始用量及び維持用量を通常の25%に減量すること。[9.3、16.6.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。**
- 8.2 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。**
- 8.3 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察すること。[15.1.1参照]**
- 8.4 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。[15.1.2参照]**
- 8.5 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往歴がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。**
- 8.6 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に注意すること。**
- 8.7 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。[2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3参照]**
- 8.8 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。[2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3参照]**
- 8.9 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は小児患者の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。**

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 痙攣発作又はその既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。

9.1.2 心疾患（QT延長を含む）又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3参照]

9.1.3 先天性QT延長症候群の患者又はQT延長の家族歴のある患者

QT延長を起こすおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3参照]

9.1.4 高血圧又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3参照]

9.1.5 脳血管障害又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3参照]

9.1.6 起立性低血圧の既往歴のある患者

本剤の投与による起立性低血圧の報告がある。

9.1.7 精神系疾患（精神病性障害、双極性障害）のある患者

行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。

9.1.8 排尿困難のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.9 遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）

[7.1、16.4.2参照]

9.2 腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において胎盤通過性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、17.1.1-17.1.3参照]

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 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
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩(エフピー) ラサギリンメシル酸塩(アジレクト) サフィナミドメシル酸塩(エクフィナ) [2.2参照]	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の投与中止後に本剤を投与する場合には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。

10.2 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
サルブタモール硫酸塩（静脈内投与等の全身性投与。吸入投与を除く） [16.7.3、16.7.4参照]	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。
β-受容体刺激剤(サルブタモール硫酸塩を除く)	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。
CYP2D6阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物等 [7.1、16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	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おそれがある。
昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。
ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤(イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）

肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーがあらわれることがある。

11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心 (31.5%)、食欲減退 (19.9%)、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸
精神神経系	頭痛 (15.4%)、傾眠 (15.8%)、浮動性めまい、不眠症	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯感覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感
過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹	
循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅
皮膚		多汗症	皮膚炎	
泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全、不規則月経	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巣痛、オルガズム異常、尿意切迫
その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙縮	散瞳

副作用の発現頻度は小児はLYBD試験、LYBC試験、LYDA試験に基づき、成人はLYED試験、LYEH試験、LYEE試験、LYEK試験に基づき算出した。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与時には、痙攣、QT延長、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈、口渇、浮動性めまい、振戦及び血圧上昇等が認められている。また、本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には、死亡例も報告されている。

13.2 処置

本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験

(AD/HD患者における11試験及び遺尿症患者における1試験の計12試験)の併合解析において、プラセボ投与群に対してアトモキセチン投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある(アトモキセチン投与群5/1357 (0.37%)、プラセボ投与群0/851 (0%))。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HDに併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。[8.3参照]

15.1.2 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD患者における11試験)の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキセチン投与群21/1308 (1.6%)、プラセボ投与群9/806 (1.1%)であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD患者における9試験)の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモキセチン投与群6/1697 (0.35%)、プラセボ投与群4/1560 (0.26%)であった。[8.4参照]

15.1.3 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の5.9～11.6%に血圧上昇(収縮期20mmHg以上、拡張期15mmHg以上)又は心拍数増加(20bpm以上)が認められたとの報告がある¹⁾。[2.3、8.7、8.8、9.1.2-9.1.5参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットにアトモキセチン1、10及び50mg/kgを約75日間反復投与したところ、1mg/kg以上で性成熟のわずかな遅延、10mg/kg以上で精巢上体尾部重量の低下及び精巢上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度(AUC)を臨床最大用量投与時(1.8mg/kg)のAUCと比較すると1mg/kgでは最大で0.2倍(CYP2D6通常活性、EM)又は0.02倍(CYP2D6活性欠損、PM)、10mg/kgでは最大で1.9倍(EM)又は0.2倍(PM)であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験ではアトモキセチン投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

15.2.2 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモキセチンを経口投与した3試験のうち1試験において、最高用量の100mg/kgで生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときのAUCは臨床最大用量投与時(1.8mg/kg)のAUCと比較すると2.6倍(EM)又は0.3倍(PM)であった。なお、これらの所見が認められたのは3試験のうち1試験であり、アトモキセチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 CYP2D6の遺伝子型の解析

本臨床評価に際し、CYP2D6活性を遺伝子型により分類し、不活性型アレルをホモで有する場合を不活性(Poor Metabolizer, PM)、それ以外を通常活性(Extensive Metabolizer, EM)と定義した。日本人ではPMの割合が少ないことから、EMを更に細分化し、CYP2D6の活性が低下した遺伝子が関連するIntermediate Metabolizer(IM)を定義した。

表1) 遺伝子に基づいたCYP2D6分類

CYP2D6 表現型	CYP2D6 表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型 ^{注1)} (アレル/アレル)
PM	PM	不活性型/不活性型
EM	UM(Ultra rapid Metabolizer)	通常活性型/通常活性型 ^{注2)}
	EM	通常活性型/通常活性型
	IM	通常活性型/活性低下型 通常活性型/不活性型 活性低下型/活性低下型 活性低下型/不活性型

注1) 通常活性型:*1 (野生型), *2, *35
活性低下型:*9, *10, *17, *29, *41
不活性型:*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *14/*14A, *15, *19, *20, *21, *36, *40

注2) 通常活性型を3以上有する場合

16.1.2 単回投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与^{注17)}したときの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度曲線下面積（AUC）は、投与量に比例して増加した。

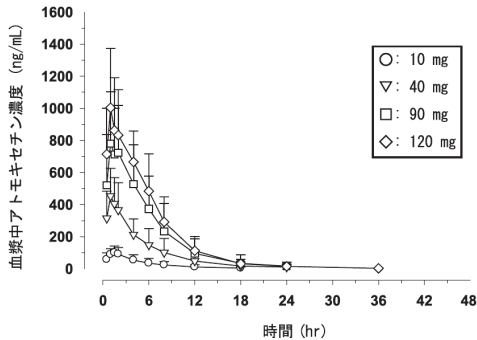


図1) CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与したときの血漿中アトモセチン濃度（標準偏差）

表2) CYP2D6 EM健康成人にアトモセチンを単回経口投与したときのアトモセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値（CV%）】

投与量	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注3)}	T _{1/2} (hr) ^{注4)}	CL/F (L/hr)
10mg (n=22)	0.574(70.2)	110.53(33.2)	1.25 (0.50~2.00)	3.46 (1.85~6.61)	22.93(43.0)
40mg (n=21)	2.51(68.5)	478.36(33.5)	1.00 (0.50~4.00)	4.12 (2.09~7.06)	21.18(47.0)
90mg (n=20)	5.30(54.2)	920.03(33.1)	1.75 (0.50~6.00)	4.01 (2.16~7.03)	20.50(39.3)
120mg (n=19)	6.43(37.5)	1086.23(30.6)	1.00 (0.50~4.00)	4.27 (2.86~6.23)	21.43(38.7)

注3) T_{max}:中央値（範囲）

注4) T_{1/2}:算術平均値（範囲）

16.1.3 反復投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン1回40mg又は60mgを1日2回7日間反復経口投与^{注17)}したときの血漿中濃度は、初回投与約1時間後にそれぞれC_{max}427.34ng/mL及び615.52ng/mLに達した。反復投与開始から約24時間で定常状態に達すると予測され、反復投与時において最終投与約1時間後にC_{max}604.52ng/mL及び874.33ng/mLに達した。

表3) CYP2D6 EM健康成人にアトモセチンを反復経口投与したときのアトモセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値（CV%）】

投与量	投与	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注5)}
40mg(n=10)	初回	1.95(38.3)	427.34(33.9)	1.25 (0.50~2.00)
40mg(n=10)	反復	2.47(42.0) ^{注6)}	604.52(35.3)	1.00 (0.50~1.50)
60mg(n=10)	初回	3.14(41.6)	615.52(32.3)	1.00 (1.00~2.00)
60mg(n=9)	反復	3.73(41.8) ^{注6)}	874.33(26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注5) T_{max}:中央値（範囲）

注6) AUC_{0-t}

16.1.4 成人と患児の薬物動態比較

CYP2D6 EM健康成人と患児（7~14歳）の薬物動態を比較した結果を示した。患児と成人のC_{max}（投与量を体重で補正）及び消失半減期は同程度であることが示された。体重補正したクリアランスと分布容積にも両者間で大きな違いは認められなかった（外国人データ）。

表4) CYP2D6 EM AD/HD患児群とCYP2D6 EM健康成人群（臨床薬理試験統合解析）のアトモセチンの薬物動態学的パラメータの比較（最小二乗幾何平均値）

集団	C _{max} ^{注7)} (ng/mL)/(mg/kg)	C _{max,ss} ^{注7)} (ng/mL)/(mg/kg)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	V _z /F (L/kg)
患児EM	512	524	3.19	0.435	2.01
成人EM	569	667	3.56	0.352	1.82

注7) 体重当たりの投与量で補正した。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的生物学の利用率

CYP2D6 EM及びPM健康成人における絶対的生物学の利用率はそれぞれ約63%及び94%であった（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン40mg又は60mgを空腹時又は食後に単回経口投与^{注17)}したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比較してC_{max}は37%減少し、T_{max}は約2時間遅延したが、AUCには差は認められなかった。CYP2D6 EM患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事によるC_{max}の減少は9%であった（外国人データ）。

16.3 分布

アトモセチン静脈内投与後の分布容積は0.85L/kg（CYP2D6 EM健康成人）及び0.91L/kg（CYP2D6 PM健康成人）であり、主に全体液中に広く分布すると考えられた（外国人データ）。アトモセチン濃度150~3000ng/mLの範囲において、*in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は約98%であり、主にアルブミンに結合する。

16.4 代謝

16.4.1 代謝酵素及び代謝物

アトモセチンは主に薬物代謝酵素CYP2D6によって代謝される。主要酸化代謝物は4-ヒドロキシ体であり、これはすぐにグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモセチンとほぼ同等のノルアドレナリン取り込み阻害作用を有するが血漿中濃度は非常に低い。4-ヒドロキシ体は主にCYP2D6により生成されるが、CYP2D6活性が欠損していても、他の数種のCYP酵素から低速ながら生成される（外国人データ）。また、CYP2D6活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* 試験では、アトモセチンとCYP2D6阻害剤を併用しても4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた*in vitro* 試験により、アトモセチンはCYP1A2又はCYP3Aを誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6又はCYP2C9を阻害しないことが確認された。[7.1、10.参照]

16.4.2 CYP2D6遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

外国のPM健康成人では、EM健康成人に比較して定常状態のアトモセチンの平均血漿中濃度（C_{av,ss}）が約10倍、定常状態のC_{max,ss}が約5倍高値であった。

表5) 外国人健康成人における臨床薬理試験統合解析から得られたアトモセチンの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値（被験者間CV%））

遺伝子型	C _{av,ss} (ng/mL)/ (mg/kg) ^{注8)}	C _{max,ss} (ng/mL)/ (mg/kg) ^{注8)}	T _{max} (hr) ^{注9)}	T _{1/2} (hr)	CL/F(L/hr/kg)
EM(n=223)	249(58.5)	667(41.3)	1.00(0.50,2.00)	3.56(27.5)	0.352(55.7)
PM(n=28)	2540(14.0)	3220(11.3)	2.50(1.00,6.00)	20.6(17.3)	0.0337(18.8)

注8) 体重当たりの投与量で補正した。

注9) T_{max}:中央値（10パーセント点，90パーセント点）

日本人において、EMを更に3つに分類した場合（UM、EM及びIM^{注10)}）、IM^{注10)} のAUCの算術平均値はEM^{注10)} に比較して約1.4倍高値であった。なお、日本人にはUMは該当がなかった。[7.1、9.1.9参照]

表6) 日本人CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン120mgを単回経口投与したときのアトモセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値（CV%）】

遺伝子型	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) ^{注11)}
EM ^{注10)} (n=5)	4.95(39.4)	861(23.3)	3.87(2.85~4.87)
IM ^{注10)} (n=14)	6.96(34.4)	1170(28.9)	4.41(3.04~6.23)

注10) 表1 遺伝子に基づいたCYP2D6分類中のCYP2D6表現型の詳細分類に従って分類した。

注11) T_{1/2}:算術平均値（範囲）

16.5 排泄

健康成人統合解析におけるアトモセチンの平均消失半減期は、CYP2D6 EM及びPMでそれぞれ3.6時間及び20.6時間であった。健康成人にアトモセチン1回20mgを1日2回5日反復経口投与^{注17)}した後に、¹⁴C標識アトモセチン20mgを単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6 EMでは投与後168時間以内に投与量の約96%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約2%が排泄された。CYP2D6 PMでは、投与後264時間以内に投与した放射能の約80%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約17%が排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、未変化体は約1%（EM）及び約2%（PM）であり、主代謝物の4-ヒドロシアトモセチン-O-グルクロン酸抱合体は84%（EM）及び31%（PM）であった（外国人データ）。

表7) 外国人健康成人男性に¹⁴C-アトモセチン20mgを単回経口投与後の放射能の累積排泄率（%）【算術平均値±標準誤差】

	尿	糞	尿糞
EM(n=4) ^{注12)}	95.81±2.16	1.67±0.32	97.48±1.92
PM(n=3) ^{注13)}	79.92±2.39	16.91±2.50	96.83±1.09

注12) ¹⁴C-アトモセチン投与後168時間まで採取した検体で評価

注13) ¹⁴C-アトモセチン投与後264時間まで採取した検体で評価

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EMの成人腎不全患者にアトモセチン20mgを単回経口投与^{注17)}したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して64%のAUCの増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は24%になった（外国人データ）。[9.2参照]

表8) 健康成人と成人腎不全患者のアトモセチンの薬物動態学的パラメータ（最小二乗幾何平均値）

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)/(mg/kg) ^{注14)}	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)/(mg/kg) ^{注14)}
健康成人(n=6)	0.469	2.26	86.0	415
腎不全患者(n=6)	0.769	2.80	92.2	336

注14) 体重当たりの投与量で補正した。

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EMの成人肝硬変患者にアトモキセチン20mgを単回経口投与^{注17)}したとき、中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）肝硬変患者において、それぞれ健康成人に比較してAUCが約2倍及び約4倍に増大した（外国人データ）。[7.2、9.3参照]

表9) 健康成人と成人肝硬変患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値（CV%）】

	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注15)}	T _{1/2} (hr) ^{注16)}	CL/F(L/hr/kg)
健康成人 (n=10)	0.706 (67.9)	142 (36.0)	1.02 (0.50～1.55)	4.26 (2.35～8.03)	0.506 (53.5)
中等度肝硬変患者 (n=6)	1.17 (36.7)	116 (55.2)	3.27 (0.50～6.00)	11.0 (7.85～17.9)	0.208 (28.1)
重度肝硬変患者 (n=4)	2.73 (63.0)	126 (44.8)	5.98 (0.50～12.02)	16.0 (7.21～26.3)	0.155 (78.5)

注15) T_{max}:中央値（範囲）

注16) T_{1/2}:算術平均値（範囲）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 蛋白結合率の高い薬剤との併用

アトモキセチンは、治療濃度のアセチルサリチル酸、ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。同様に上記薬剤は、アトモキセチンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった（*in vitro*）。

16.7.2 メチルフェニデートとの併用

CYP2D6 EM健康成人にメチルフェニデート60mgを1日1回5日間経口投与し、アトモキセチン60mgを3、4、5日目に1日2回3日間経口投与^{注17)}したとき、アトモキセチンとメチルフェニデートの併用により、メチルフェニデート単剤投与時に認められた心拍数及び収縮期・拡張期血圧への影響は増強しなかった（外国人データ）。

16.7.3 吸入サルブタモールとの併用

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン80mgを1日1回経口投与時^{注17)}の定常状態で、サルブタモール200μgを吸入投与したとき、アトモキセチンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキセチン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールを反復投与した後も心拍数は変化しなかった（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 サルブタモール静脈内投与との併用

CYP2D6 EM健康成人においてアトモキセチン60mgを1日2回5日間経口投与^{注17)}し、サルブタモールを1、3、5日目に5μg/minの流速で2時間かけて静脈内投与したとき、サルブタモール静脈内に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 CYP2D6阻害剤との併用

CYP2D6 EMの健康成人にパロキセチン20mgを1日1回経口投与時の定常状態で、アトモキセチン20mgを1日2回反復経口投与^{注17)}したとき、パロキセチンとの併用により、定常状態におけるアトモキセチンのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.5倍及び約6.5倍に増加し、そのときの血中濃度はCYP2D6 PM健康成人にアトモキセチンを単剤投与したときの血中濃度と同程度であった（外国人データ）。

表10) アトモキセチン単剤又はパロキセチンと併用投与したときのアトモキセチンの薬物動態パラメータ（最小二乗幾何平均値）

	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
アトモキセチン単剤(n=21)	0.77	173	3.92
パロキセチン併用(n=14)	5.01	612	10.0

CYP2D6 EM健康成人にフルオキセチン（国内未承認）60mgを1日1回で7日間経口投与、次に20mgを1日1回14日間投与、最後に20mg1日1回とアトモキセチン（10、45、75mg）1日2回を15日間投与^{注17)}したとき、EM被験者では、フルオキセチンを併用することによりPM被験者に近いアトモキセチンの血漿中濃度が認められた。[7.1、10.2参照]

16.7.6 胃のpHに影響する薬剤との併用

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg単回経口投与^{注17)}、あるいはオメプラゾール80mg又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物20mLを併用投与したとき、アトモキセチンの生物学的利用率は変化しなかった（外国人データ）。

16.7.7 ミダゾラムとの併用

CYP2D6 PM健康成人にアトモキセチン60mgを1日2回12日間経口投与^{注17)}し、CYP3A4の基質であるミダゾラム5mgを単回経口投与したとき、ミダゾラムのC_{max}とAUC_{0-∞}は約16%増加したが被験者内変動に含まれるものであった（外国人データ）。

16.7.8 エタノールとの併用

CYP2D6 EM健康成人及びCYP2D6 PM健康成人にアトモキセチン40mgを1日2回5日間経口投与^{注17)}し、エタノール2.0mL/kg（0.6mg/kg）を単回経口投与したとき、疲労スケール、複合鎮静スコア、継続的注意力で示されるエタノールの中樞作用をアトモキセチンは増強も減弱もしなかった（外国人データ）。

注17) 本剤の承認された用法・用量は、「小児:1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2～1.8mg/kgで維持する。成人:1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小児AD/HD患者〉

17.1.1 国内第II/III相試験

小児AD/HD患者（6歳以上18歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版（医師用）総スコアは下表のとおりであった²⁾。

表1) ADHD RS-IV日本語版（医師用）のベースラインから最終観察時までの変化（LYBC試験）

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差 ^{注1)}	95%信頼区間 ^{注1)}		p値 ^{注2)} Williams
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		信頼下限	信頼上限	
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1				
ATX 0.5 ^{注5)}	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-
ATX 1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037
ATX 1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010

N:最大の解析対象集団の症例数 ATX:アトモキセチン（数値の単位:mg/kg/日）

注1) 差及び信頼区間は、ベースラインを共変量、投与群を要因とする共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出された。

注2) p値（片側）はWilliams検定に基づき算出された。

アトモキセチンを投与された183例中92例（50.3%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は頭痛（11.5%、21/183例）、食欲減退（11.5%、21/183例）、傾眠（9.3%、17/183例）、悪心（7.1%、13/183例）であった。[5.1、9.7参照]

17.1.2 国内第III相長期継続投与試験

小児AD/HD患者（6歳以上18歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版（医師用）総スコアの推移は下表のとおりであった³⁾。

表2) ADHD RS-IV日本語版（医師用）総スコアの推移（LYDA試験）

期間(月)	N	平均	標準偏差
0	228	22.2	10.4
0.5	221	21.7	10.2
1	204	19.7	9.8
3	206	16.4	9.6
6	169	14.8	9.6
12	146	12.7	8.4
24	104	10.7	7.5
36	62	10.6	8.1
48	11	12.5	6.6

N:最大の解析対象集団の症例数

アトモキセチンを投与された228例中155例（68.0%）に副作用が認められる。主な副作用（10%以上発現）は頭痛（18.9%、43/228例）、傾眠（13.6%、31/228例）、食欲減退（11.0%、25/228例）、腹痛（10.5%、24/228例）であった。[5.1、9.7参照]

17.1.3 外国第III相試験

外国の小児AD/HD患者（8歳以上18歳未満）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV-Parent:Inv総スコアは下表のとおりであった⁴⁾。

表3) ADHD RS-IV-Parent:Invのベースラインから最終観察時までの変化（LYAC試験）

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p値 ^{注3)}
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9	
ATX 0.5 ^{注5)}	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
ATX 1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001
ATX 1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	<0.001

N:最大の解析対象集団の症例数 ATX:アトモキセチン（数値の単位:mg/kg/日）

注3) p値は、治験医師、投与群、CYP2D6代謝能を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルの最小二乗平均を用いてプラセボとの対比較により算出し、Dunnettの方法を用いて多重性を調整した。

アトモキセチンを投与された211例中98例（46.4%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は頭痛（14.7%、31/211例）、食欲減退（8.5%、18/211例）、傾眠（6.6%、14/211例）、嘔吐（5.7%、12/211例）であった。[5.1、9.7参照]

〈成人AD/HD患者〉

17.1.4 国際共同III相試験

成人AD/HD患者（18歳以上）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度であるCAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアは下表のとおりであった⁵⁾。

表4) CAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアのベースラインから最終観察時までの変化（LYEE試験）

投与群	N	ベース ライン		最終 観察時		変化量		差 ^{注4)}	95%信頼 区間 ^{注4)}		p値 ^{注4)}
		平均	標準 偏差	平均	標準 偏差	平均	標準 偏差	信頼 下限	信頼 上限		
プラセボ	195	33.9	7.5	25.1	11.2	-8.8	9.6				
ATX	191	33.2	7.8	18.9	10.2	-14.3	10.4	-5.78	-7.66	-3.91	<0.001

N:最大の解析対象集団の症例数 ATX:アトモキセチン

注4) p値、差及び信頼区間は、投与群、国を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルに基づき算出された。

アトモキセチンを投与された193例中142例（73.6%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は悪心（40.4%、78/193例）、食欲減退（22.8%、44/193例）、傾眠（15.0%、29/193例）、口内乾燥（10.4%、20/193例）であった。

17.1.5 国際共同第III相長期継続投与試験

成人AD/HD患者（18歳以上）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度であるCAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアの推移は下表のとおりであった⁶⁾。

表5) CAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアの推移（LYEK試験）

期間(月)	N	平均	標準偏差
0	211	22.2	10.9
0.5	211	20.9	10.6
1	206	19.3	9.9
1.5	203	17.9	9.8
2	200	16.7	9.5
3	190	16.4	9.3
4	175	15.4	9.3
5	173	14.8	9.1
6	163	15.0	9.6
7	155	14.1	9.0
8	149	13.5	9.4
9	144	14.3	9.5
10	140	13.8	9.4
11	138	13.2	9.3
12	135	13.1	9.5

N:最大の解析対象集団の症例数

LYEK試験の試験開始時点（LYEE試験での10週間時点）を投与0ヵ月とした。

アトモキセチンを投与された211例中139例（65.9％）に副作用が認められた。主な副作用（10％以上）は悪心（42.2％、89/211例）、口渇（12.8％、27/211例）であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する作用

CYP2D6 PM健康成人（131例）に、アトモキセチン20mg、アトモキセチン60mg、プラセボをそれぞれ1日2回反復経口投与^{注6)}、モキシフロキサシン400mg（陽性対照）単回経口投与の4期クロスオーバーのtQT試験を行った。血中アトモキセチン濃度の上昇に伴いわずかにQTcM間隔（時点を一致させたベースラインからのQT間隔変化量を応答変数、時間を一致させたベースラインからのRR間隔変化量、時間、治療及び時間×治療を固定効果、被験者、被験者×時間及び被験者×治療を変量効果とする混合効果モデルにより算出した）の延長が認められたが、臨床使用で想定される最高血中濃度においてもアトモキセチンのQTc間隔に対する影響はプラセボと比較して臨床的に意義のある差ではなかった（外国人データ）。

表6) QTcMの時点を一致させたベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボとの差の最大値

投与量	投与後時間 (hr)	プラセボとの差 [90%信頼区間](msec)
アトモキセチン20mgBID	2	0.5 [-1.2, 2.2]
アトモキセチン60mgBID	2	4.2 [2.5, 6.0]
モキシフロキサシン400mg ^{注5)}	4	4.8 [3.3, 6.4]

QTcM:統計モデルによる補正QT間隔

注5) モキシフロキサシンの血漿中濃度は予想よりも低く、そのためにQTc間隔の延長も少なかった。QTcFのモキシフロキサシンとプラセボとの差は、モキシフロキサシンの血漿中濃度と線形性があると報告されており、本試験の回帰直線の傾きは0.00395msec/ (ng/mL) と、報告値の0.0039msec/ (ng/mL) と同程度であり、分析感度が保証された。

注6) 本剤の承認された用法・用量は、「小児:1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2～1.8mg/kgで維持する。成人:1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である。

18.2 薬理作用

18.2.1 モノアミン取り込み阻害作用（*in vitro*）

アトモキセチンはラット脳シナプトソームへのノルアドレナリン取り込みを強力に阻害した（Ki:4.47nM）。アトモキセチンのノルアドレナリン取り込み阻害作用はセロトニン及びドパミン取り込み阻害作用に比較して30倍以上選択的であった。なお、アトモキセチンは各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さなかった⁷⁾。

18.2.2 モノアミン取り込み阻害作用（*in vivo*）

アトモキセチンは神経毒によるノルアドレナリン枯渇を阻害したが（ED₅₀:2.5mg/kg, p.o.）、セロトニン枯渇に対してはほとんど作用を示さなかった⁸⁾。

18.2.3 細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響（*in vivo*）

アトモキセチンは前頭前野におけるノルアドレナリン及びドパミンの細胞外濃度を有意に上昇させたが（0.3～3mg/kg, i.p.）、線条体や側坐核における細胞外ドパミン濃度には影響を及ぼさなかった⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アトモキセチン塩酸塩（Atomoxetine Hydrochloride）[JAN]

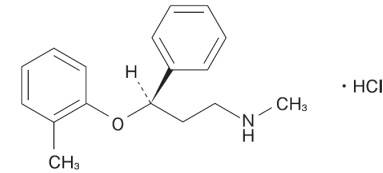
化 学 名:(3*R*)-*N*-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride

分 子 式:C₁₇H₂₁NO・HCl

分 子 量:291.82

性 状:白色の粉末又は塊で、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

化学構造式:



分配係数:3.8（1-オクタノールー水系）

22. 包装

〈ストラテラカプセル5mg〉

140カプセル [14カプセル（PTP）×10]

〈ストラテラカプセル10mg〉

140カプセル [14カプセル（PTP）×10]

〈ストラテラカプセル25mg〉

140カプセル [14カプセル（PTP）×10]

〈ストラテラカプセル40mg〉

140カプセル [14カプセル（PTP）×10]

23. 主要文献

- 社内資料:Analysis of the Changes in Hemodynamic Parameters of Blood Pressure and Heart Rate Associated with Atomoxetine Treatment in Pediatric and Adult Patients with ADHD in Clinical Trials and in Healthy Adult Subjects who are CYP-2D6 Poor Metabolizers
- Takahashi M, et al.: J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2009; 19(4): 341-51
- 社内資料:小児AD/HD患者に対する第III相長期継続投与臨床試験
- Michelson D, et al.: Pediatrics. 2001; 108(5): e83
- 社内資料:成人AD/HD患者に対する第III相短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験（2012年8月24日承認、CTD2.5.4.2.3）
- 社内資料:成人AD/HD患者に対する第III相長期継続投与臨床試験（2012年8月24日承認、CTD2.5.4.2.4）
- 社内資料:モノアミン取り込み阻害作用の検討
- Bymaster FP, et al.: Neuropsychopharmacology. 2002; 27(5): 699-711

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
medical.lilly.com/jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

ストラテラ[®]内用液0.4%Strattera[®] Oral Solution

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

87 1179

承認番号 22500AMX01785

販売開始 2013年11月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 MAO阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [10.1参照]
- 2.3 重篤な心血管障害のある患者 [血圧又は心拍数を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。] [8.7、8.8、15.1.3参照]
- * 2.4 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ若しくはその既往歴のある患者 [急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある。]
- 2.5 閉塞隅角緑内障の患者 [散瞳があらわれることがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ストラテラ内用液0.4%
有効成分	1mL中アトモксеチン塩酸塩4.6mg (アトモксеチンとして4mg)
添加剤	安息香酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸、D-ソルビトール液、キシリトール、香料、エチルバニリン、バニリン、プロピレングリコール、スクラロース、水酸化ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	ストラテラ内用液0.4%
性状・剤形	無色澄明の液(経口液剤)

4. 効能又は効果

注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。 [9.7、17.1.1-17.1.3参照]

5.2 AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM^{注)}) 等の標準的で確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

6. 用法及び用量

〈18歳未満の患者〉

通常、18歳未満の患者には、アトモксеチンとして1日0.5mg/kg (0.125mL/kg) より開始し、その後1日0.8mg/kg (0.2mL/kg) とし、さらに1日1.2mg/kg (0.3mL/kg) まで増量した後、1日1.2～1.8mg/kg (0.3～0.45mL/kg) で維持する。

ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は1.8mg/kg (0.45mL/kg) 又は120mg (30mL) のいずれかが少ない量を超えないこと。

〈18歳以上の患者〉

通常、18歳以上の患者には、アトモксеチンとして1日40mg (10mL) より開始し、その後1日80mg (20mL) まで増量した後、1日80～120mg (20～30mL) で維持する。

ただし、1日80mg (20mL) までの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量

においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mg (30mL) を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 CYP2D6阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては忍容性に問題がない場合にのみ増量するなど、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。 [9.1.9、10.2、16.4.1、16.4.2、16.7.5参照]

7.2 中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の50%に減量すること。また、重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害を有する患者においては、開始用量及び維持用量を通常の25%に減量すること。 [9.3、16.6.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。

8.2 本剤を長期間投与する場合には、必要に応じて休薬期間を設定するなどして、定期的に有用性の再評価を実施すること。

8.3 臨床試験で本剤投与中の小児患者において、自殺念慮や関連行動が認められているため、本剤投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察すること。 [15.1.1参照]

8.4 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。 [15.1.2参照]

8.5 通常量の本剤を服用していた精神病性障害や躁病の既往歴がない患者において、幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら、本剤との関連の可能性を考慮すること。投与中止が適切な場合もある。

8.6 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に注意すること。

8.7 心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。 [2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3参照]

8.8 本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。 [2.3、9.1.2-9.1.5、15.1.3参照]

8.9 小児において本剤の投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。本剤の投与中は小児患者の成長に注意し、身長や体重の増加が思わしくないときは減量又は投与の中断等を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 痙攣発作又はその既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。

9.1.2 心疾患（QT延長を含む）又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3参照]

9.1.3 先天性QT延長症候群の患者又はQT延長の家族歴のある患者

QT延長を起こすおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3参照]

9.1.4 高血圧又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3参照]

9.1.5 脳血管障害又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.7、8.8、15.1.3参照]

9.1.6 起立性低血圧の既往歴のある患者

本剤の投与による起立性低血圧の報告がある。

9.1.7 精神系疾患（精神病的障害、双極性障害）のある患者

行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある。

9.1.8 排尿困難のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.9 遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）

[7.1、16.4.2参照]

9.2 腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において胎盤通過性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、17.1.1-17.1.3参照]

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 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
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩(エフピー) ラサギリンメシル酸塩(アジレクト) サフィナミドメシル酸塩(エクフィナ) [2.2参照]	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の投与中止後には、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤の投与中止後にMAO阻害剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある。

10.2 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
サルブタモール硫酸塩(静脈内投与等の全身性投与。吸入投与を除く) [16.7.3、16.7.4参照]	心拍数、血圧が上昇したとの報告があるので、注意して投与すること。	心血管系への作用を増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β -受容体刺激剤(サルブタモール硫酸塩を除く)	これらの薬剤の心拍数、血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある。
CYP2D6阻害剤 パロセチン塩酸塩水和物等 [7.1、16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量すること。	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おそれがある。
昇圧作用を有する薬剤 ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある。
ノルアドレナリンに影響する薬剤 三環系抗うつ剤(イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）

肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

血管神経性浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーがあらわれることがある。

11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心(31.5%)、食欲減退(19.9%)、腹痛、嘔吐、便秘、口渇	下痢、消化不良、口内乾燥		鼓腸
精神神経系	頭痛(15.4%)、傾眠(15.8%)、浮動性めまい、不眠症	体位性めまい、睡眠障害、易刺激性、不快気分	早朝覚醒型不眠症、気分変化、振戦、抑うつ気分、錯感覚、不安、感覚鈍麻、幻覚を含む感覚障害、うつ病、攻撃性、リビドー減退、チック、激越、落ち着きのなさ	びくびく感
過敏症		そう痒症	発疹、蕁麻疹	
循環器	動悸	頻脈、血圧上昇、心拍数増加	心電図QT延長、失神	レイノー現象、潮紅
皮膚		多汗症	皮膚炎	
泌尿・生殖器		排尿困難、勃起不全、不規則月経	生殖器痛、尿閉、月経困難症、射精障害、前立腺炎、頻尿	持続勃起、勃起時疼痛、射精不能、精巣痛、オルガズム異常、尿意切迫
その他	体重減少	胸痛、無力症、疲労、ほてり、悪寒、味覚異常	結膜炎、胸部不快感、末梢冷感、冷感、筋痙攣	散瞳

副作用の発現頻度は小児はLYBD試験、LYBC試験、LYDA試験に基づき、成人はLYED試験、LYEH試験、LYEE試験、LYEK試験に基づき算出した。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与時には、痙攣、QT延長、傾眠、興奮、運動亢進、異常行動、消化器症状、散瞳、頻脈、口渴、浮動性めまい、振戦及び血圧上昇等が認められている。また、本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には、死亡例も報告されている。

13.2 処置

本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

内服用にのみ使用させること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 本剤を希釈しないこと。本剤は瓶包装品のまま交付すること。やむを得ず本剤を小分けする場合は、本剤の専用容器を使用すること。また、患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対し、本剤に添付されている使用説明書を渡し、服用方法を指導すること。

14.2.2 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

14.2.3 眼刺激性があるため、内用液が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD患者における11試験及び遺尿症患者における1試験の計12試験）の併合解析において、プラセボ投与群に対してアトモセチン投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある（アトモセチン投与群5/1357（0.37%）、プラセボ投与群0/851（0%））。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HDに併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。[8.3参照]

15.1.2 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD患者における11試験）の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモセチン投与群21/1308（1.6%）、プラセボ投与群9/806（1.1%）であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD患者における9試験）の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率はアトモセチン投与群6/1697（0.35%）、プラセボ投与群4/1560（0.26%）であった。[8.4参照]

15.1.3 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の5.9～11.6%に血圧上昇（収縮期20mmHg以上、拡張期15mmHg以上）又は心拍数増加（20bpm以上）が認められたとの報告がある¹⁾。[2.3、8.7、8.8、9.1.2-9.1.5参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットにアトモセチン1、10及び50mg/kgを約75日間反復投与したところ、1mg/kg以上で性成熟のわずかな遅延、10mg/kg以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度（AUC）を臨床最大用量投与時（1.8mg/kg）のAUCと比較すると1mg/kgでは最大で0.2倍（CYP2D6通常活性、EM）又は0.02倍（CYP2D6活性欠損、PM）、10mg/kgでは最大で1.9倍（EM）又は0.2倍（PM）であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二性徴に対する影響を調べた臨床試験ではアトモセチン投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

15.2.2 妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモセチンを経口投与した3試験のうち1試験において、最高用量の100mg/kgで生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景

データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときのAUCは臨床最大用量投与時（1.8 mg/kg）のAUCと比較すると2.6倍（EM）又は0.3倍（PM）であった。なお、これらの所見が認められたのは3試験のうち1試験であり、アトモセチン投与との関連性及びヒトへの外挿性は不明である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 CYP2D6の遺伝子型の解析

本臨床評価に際し、CYP2D6活性を遺伝子型により分類し、不活性型アレルをホモで有する場合を不活性（Poor Metabolizer, PM）、それ以外を通常活性（Extensive Metabolizer, EM）と定義した。日本人ではPMの割合が少ないことから、EMを更に細分化し、CYP2D6の活性が低下した遺伝子が関連するIntermediate Metabolizer（IM）を定義した。

表1) 遺伝子に基づいたCYP2D6分類

CYP2D6 表現型	CYP2D6 表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型 ^{注1)} (アレル/アレル)
PM	PM	不活性型/不活性型
EM	UM(Ultra rapid Metabolizer)	通常活性型/通常活性型 ^{注2)}
	EM	通常活性型/通常活性型
	IM	通常活性型/活性低下型 通常活性型/不活性型 活性低下型/活性低下型 活性低下型/不活性型

注1) 通常活性型:*1（野生型）、*2、*35
活性低下型:*9、*10、*17、*29、*41
不活性型:*3、*4、*5、*6、*7、*8、*11、*12、*14/*14A、*15、*19、*20、*21、*36、*40

注2) 通常活性型を3以上有する場合

16.1.2 生物学的同等性

CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン50mgに相当する内用液又はカプセルを空腹時単回経口投与^{注18)}したとき、内用液はカプセルと生物学的に同等であることが確認された。

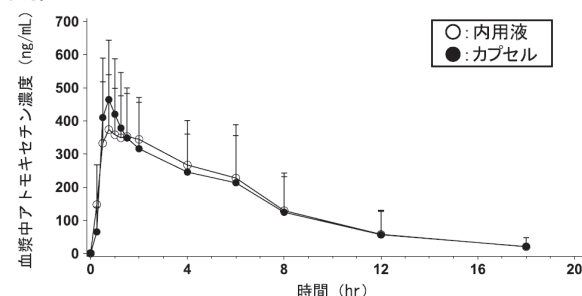


図1) CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン50mgに相当する内用液又はカプセルを空腹時単回経口投与したときの血漿中アトモセチン濃度（標準偏差）

表2) CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン50mgに相当する内用液又はカプセルを単回経口投与したときのアトモセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値（CV%）】

製剤	投与量	T _{max} (hr) ^{注3)}	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) ^{注3)}	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
内用液 (n=40)	12.5mL	0.75 (0.50-6.00)	477 (26)	2.48 (1.85-7.12)	2650 (61)
カプセル (n=40)	25mgカプセルx2	0.75 (0.50-6.00)	515 (33)	2.37 (1.90-5.33)	2570 (62)

注3) T_{max}及びT_{1/2}:中央値（範囲）

16.1.3 単回投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与^{注18)}したときの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度曲線下面積（AUC）は、投与量に比例して増加した。

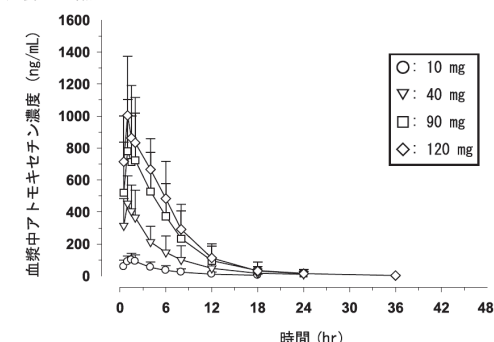


図2) CYP2D6 EM健康成人にアトモセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与したときの血漿中アトモセチン濃度（標準偏差）

表3) CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチンを単回経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値 (CV%)】

投与量	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注4)}	T _{1/2} (hr) ^{注5)}	CL/F (L/hr)
10mg (n=22)	0.574(70.2)	110.53(33.2)	1.25 (0.50～2.00)	3.46 (1.85～6.61)	22.93(43.0)
40mg (n=21)	2.51(68.5)	478.36(33.5)	1.00 (0.50～4.00)	4.12 (2.09～7.06)	21.18(47.0)
90mg (n=20)	5.30(54.2)	920.03(33.1)	1.75 (0.50～6.00)	4.01 (2.16～7.03)	20.50(39.3)
120mg (n=19)	6.43(37.5)	1086.23(30.6)	1.00 (0.50～4.00)	4.27 (2.86～6.23)	21.43(38.7)

注4) T_{max}:中央値 (範囲)

注5) T_{1/2}:算術平均値 (範囲)

16.1.4 反復投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン1回40mg又は60mgを1日2回7日間反復経口投与^{注18)}したときの血漿中濃度は、初回投与約1時間後にそれぞれC_{max}427.34ng/mL及び615.52ng/mLに達した。反復投与開始から約24時間で定常状態に達すると予測され、反復投与時において最終投与約1時間後にC_{max}604.52ng/mL及び874.33ng/mLに達した。

表4) CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチンを反復経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値 (CV%)】

投与量	投与	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注6)}
40mg(n=10)	初回	1.95(38.3)	427.34(33.9)	1.25 (0.50～2.00)
40mg(n=10)	反復	2.47(42.0) ^{注7)}	604.52(35.3)	1.00 (0.50～1.50)
60mg(n=10)	初回	3.14(41.6)	615.52(32.3)	1.00 (1.00～2.00)
60mg(n=9)	反復	3.73(41.8) ^{注7)}	874.33(26.2)	1.00 (0.50～2.00)

注6) T_{max}:中央値 (範囲)

注7) AUC₀₋₁₂

16.1.5 成人と患児の薬物動態比較

CYP2D6 EM健康成人と患児 (7～14歳) の薬物動態を比較した結果を示した。患児と成人のC_{max} (投与量を体重で補正) 及び消失半減期は同程度であることが示された。体重補正したクリアランスと分布容積にも両者間で大きな違いは認められなかった (外国人データ)。

表5) CYP2D6 EM AD/HD患児群とCYP2D6 EM健康成人群 (臨床薬理試験統合解析) のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータの比較 (最小二乗幾何平均値)

集団	C _{max} ^{注8)} (ng/mL)/(mg/kg)	C _{max,ss} ^{注8)} (ng/mL)/(mg/kg)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
患児EM	512	524	3.19	0.435	2.01
成人EM	569	667	3.56	0.352	1.82

注8) 体重当たりの投与量で補正した。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的生物学的利用率

CYP2D6 EM及びPM健康成人における絶対的生物学的利用率はそれぞれ約63%及び94%であった (外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg又は60mgを空腹時又は食後に単回経口投与^{注18)}したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比較してC_{max}は37%減少し、T_{max}は約2時間遅延したが、AUCには差は認められなかった。CYP2D6 EM患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事によるC_{max}の減少は9%であった (外国人データ)。

16.3 分布

アトモキセチン静脈内投与後の分布容積は0.85L/kg (CYP2D6 EM健康成人) 及び0.91L/kg (CYP2D6 PM健康成人) であり、主に全体液中に広く分布すると考えられた (外国人データ)。アトモキセチン濃度150～3000ng/mLの範囲において、*in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は約98%であり、主にアルブミンに結合する。

16.4 代謝

16.4.1 代謝酵素及び代謝物

アトモキセチンは主に薬物代謝酵素CYP2D6によって代謝される。主要酸化代謝物は4-ヒドロキシ体であり、これはすぐにグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモキセチンとほぼ同等のノルアドレナリン取り込み阻害作用を有するが血漿中濃度は非常に低い。4-ヒドロキシ体は主にCYP2D6により生成されるが、CYP2D6活性が欠損していても、他の数種のCYP酵素から低速ながら生成される (外国人データ)。また、CYP2D6活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* 試験では、アトモキセチンとCYP2D6阻害剤を併用しても4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた*in vitro* 試験により、アトモキセチンはCYP1A2又はCYP3Aを誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6又はCYP2C9を阻害しないことが確認された。[7.1、10、参照]

16.4.2 CYP2D6遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

外国のPM健康成人では、EM健康成人に比較して定常状態のアトモキセチンの平均血漿中濃度 (C_{av,ss}) が約10倍、定常状態のC_{max,ss}が約5倍高値であった。

表6) 外国人健康成人における臨床薬理試験統合解析から得られたアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ (幾何平均値 (被験者間CV%))

遺伝子型	C _{av,ss} (ng/mL)/ (mg/kg) ^{注9)}	C _{max,ss} (ng/mL)/ (mg/kg) ^{注9)}	T _{max} (hr) ^{注10)}	T _{1/2} (hr)	CL/F(L/hr/kg)
EM(n=223)	249(58.5)	667(41.3)	1.00(0.50,2.00)	3.56(27.5)	0.352(55.7)
PM(n=28)	2540(14.0)	3220(11.3)	2.50(1.00,6.00)	20.6(17.3)	0.0337(18.8)

注9) 体重当たりの投与量で補正した。

注10) T_{max}:中央値 (10パーセント点, 90パーセント点)

日本人において、EMを更に3つに分類した場合 (UM、EM及びIM^{注11)})、IM^{注11)} のAUCの算術平均値はEM^{注11)} に比較して約1.4倍高値であった。なお、日本人にはUMは該当がなかった。[7.1、9.1.9参照]

表7) 日本人CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン120mgを単回経口投与したときのアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値 (CV%)】

遺伝子型	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) ^{注12)}
EM ^{注11)} (n=5)	4.95(39.4)	861(23.3)	3.87(2.85～4.87)
IM ^{注11)} (n=14)	6.96(34.4)	1170(28.9)	4.41(3.04～6.23)

注11) 表1 遺伝子に基づいたCYP2D6分類中のCYP2D6表現型の詳細分類に従って分類した。

注12) T_{1/2}:算術平均値 (範囲)

16.5 排泄

健康成人統合解析におけるアトモキセチンの平均消失半減期は、CYP2D6 EM及びPMでそれぞれ3.6時間及び20.6時間であった。

健康成人にアトモキセチン1回20mgを1日2回5日反復経口投与^{注18)}した後に、¹⁴C標識アトモキセチン20mgを単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6 EMでは投与後168時間以内に投与量の約96%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約2%が排泄された。CYP2D6 PMでは、投与後264時間以内に投与した放射能の約80%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約17%が排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、未変化体は約1% (EM) 及び約2% (PM) であり、主代謝物の4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体は84% (EM) 及び31% (PM) であった (外国人データ)。

表8) 外国人健康成人男性に¹⁴C-アトモキセチン20mgを単回経口投与後の放射能の累積排泄率 (%)【算術平均値±標準誤差】

	尿	糞	尿糞
EM(n=4) ^{注13)}	95.81±2.16	1.67±0.32	97.48±1.92
PM(n=3) ^{注14)}	79.92±2.39	16.91±2.50	96.83±1.09

注13) ¹⁴C-アトモキセチン投与後168時間まで採取した検体で評価

注14) ¹⁴C-アトモキセチン投与後264時間まで採取した検体で評価

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EMの成人腎不全患者にアトモキセチン20mgを単回経口投与^{注18)}したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して64%のAUCの増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は24%になった (外国人データ)。^[9.2参照]

表9) 健康成人と成人腎不全患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ (最小二乗幾何平均値)

	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)/(mg/kg) ^{注15)}	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)/(mg/kg) ^{注15)}
健康成人(n=6)	0.469	2.26	86.0	415
腎不全患者(n=6)	0.769	2.80	92.2	336

注15) 体重当たりの投与量で補正した。

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

CYP2D6 EMの成人肝硬変患者にアトモキセチン20mgを単回経口投与^{注18)}したとき、中等度 (Child-Pugh分類B) 及び重度 (Child-Pugh分類C) 肝硬変患者において、それぞれ健康成人に比較してAUCが約2倍及び約4倍に増大した (外国人データ)。^[7.2、9.3参照]

表10) 健康成人と成人肝硬変患者のアトモキセチンの薬物動態学的パラメータ【算術平均値 (CV%)】

	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注16)}	T _{1/2} (hr) ^{注17)}	CL/F(L/hr/kg)
健康成人 (n=10)	0.706 (67.9)	142 (36.0)	1.02 (0.50～1.55)	4.26 (2.35～8.03)	0.506 (53.5)
中等度肝硬変患者 (n=6)	1.17 (36.7)	116 (55.2)	3.27 (0.50～6.00)	11.0 (7.85～17.9)	0.208 (28.1)
重度肝硬変患者 (n=4)	2.73 (63.0)	126 (44.8)	5.98 (0.50～12.02)	16.0 (7.21～26.3)	0.155 (78.5)

注16) T_{max}:中央値 (範囲)

注17) T_{1/2}:算術平均値 (範囲)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 蛋白結合率の高い薬剤との併用

アトモキセチンは、治療濃度のアセチルサリチル酸、ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。同様に上記薬剤は、アトモキセチンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。

16.7.2 メチルフェニデートとの併用

CYP2D6 EM健康成人にメチルフェニデート60mgを1日1回5日間経口投与し、アトモキセチン60mgを3、4、5日目に1日2回3日間経口投与^{注18)}したとき、アトモキセチンとメチルフェニデートの併用により、メチルフェニデート単剤投与時に認められた心拍数及び収縮期・拡張期血圧への影響は増強しなかった (外国人データ)。

16.7.3 吸入サルブタモールとの併用

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン80mgを1日1回経口投与時^{注18)}の定常状態で、サルブタモール200 μ gを吸入投与したとき、アトモキセチンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキセチン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールを反復投与した後も心拍数は変化しなかった (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 サルブタモール静脈内投与との併用

CYP2D6 EM健康成人においてアトモキセチン60mgを1日2回5日間経口投与^{注18)}し、サルブタモールを1、3、5日目に5 μ g/minの流速で2時間かけて静脈内投与したとき、サルブタモール静脈内投与に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 CYP2D6阻害剤との併用

CYP2D6 EMの健康成人にパロキセチン20mgを1日1回経口投与時の定常状態で、アトモキセチン20mgを1日2回反復経口投与^{注18)}したとき、パロキセチンとの併用により、定常状態におけるアトモキセチンのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.5倍及び約6.5倍に増加し、そのときの血中濃度はCYP2D6 PM健康成人にアトモキセチンを単剤投与したときの血中濃度と同程度であった (外国人データ)。

表11) アトモキセチン単剤又はパロキセチンと併用投与したときのアトモキセチンの薬物動態パラメータ (最小二乗幾何平均値)

	AUC ₀₋₁₂ (μ g $\cdot$ hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
アトモキセチン単剤(n=21)	0.77	173	3.92
パロキセチン併用(n=14)	5.01	612	10.0

CYP2D6 EM健康成人にフルオキセチン (国内未承認) 60mgを1日1回で7日間経口投与、次に20mgを1日1回14日間投与、最後に20mg1日1回とアトモキセチン (10、45、75mg) 1日2回を15日間投与^{注18)}したとき、EM被験者では、フルオキセチンを併用することによりPM被験者に近いアトモキセチンの血漿中濃度が認められた。[7.1、10.2参照]

16.7.6 胃のpHに影響する薬剤との併用

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg単回経口投与^{注18)}、あるいはオメプラゾール80mg又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物20mLを併用投与したとき、アトモキセチンの生物学的利用率は変化しなかった (外国人データ)。

16.7.7 ミダゾラムとの併用

CYP2D6 PM健康成人にアトモキセチン60mgを1日2回12日間経口投与^{注18)}し、CYP3A4の基質であるミダゾラム5mgを単回経口投与したとき、ミダゾラムのC_{max}とAUC_{0- ∞} は約16%増加したが被験者内変動に含まれるものであった (外国人データ)。

16.7.8 エタノールとの併用

CYP2D6 EM健康成人及びCYP2D6 PM健康成人にアトモキセチン40mgを1日2回5日間経口投与^{注18)}し、エタノール2.0mL/kg (0.6mg/kg)を単回経口投与したとき、疲労スケール、複合鎮静スコア、継続的注意力で示されるエタノールの中樞作用をアトモキセチンは増強も減弱もしなかった (外国人データ)。

注18) 本剤の承認された用法・用量は、「小児:1日0.5mg/kg (0.125mL/kg)より開始し、その後1日0.8mg/kg (0.2mL/kg)とし、さらに1日1.2mg/kg (0.3mL/kg)まで増量した後、1日1.2～1.8mg/kg (0.3～0.45mL/kg)で維持する。成人:1日40mg (10mL)より開始し、その後1日80mg (20mL)まで増量した後、1日80～120mg (20～30mL)で維持する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小児AD/HD患者〉

17.1.1 国内第II/III相試験

小児AD/HD患者 (6歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版 (医師用) 総スコアは下表のとおりであった²⁾。

表1) ADHD RS-IV日本語版 (医師用) のベースラインから最終観察時までの変化 (LYBC試験)

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差 ^{注1)}	95%信頼区間 ^{注1)}		p値 ^{注2)} Williams
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		信頼下限	信頼上限	
プラセボ	61	32.3	9.6	24.2	11.4	-8.1	7.1				
ATX 0.5 ^{注3)}	62	32.3	8.4	22.7	11.4	-9.6	9.1	-1.5	-4.3	1.3	-
ATX 1.2	58	33.3	8.7	22.5	10.3	-10.8	6.8	-2.5	-5.4	0.3	0.037
ATX 1.8	60	31.5	7.8	19.8	9.0	-11.6	8.8	-3.7	-6.5	-0.8	0.010

N:最大の解析対象集団の症例数 ATX:アトモキセチン (数値の単位:mg/kg/日)

注1) 差及び信頼区間は、ベースラインを共変量、投与群を要因とする共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出された。

注2) p値 (片側) はWilliams検定に基づき算出された。

アトモキセチンを投与された183例中92例 (50.3%)に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は頭痛 (11.5%、21/183例)、食欲減退 (11.5%、21/183例)、傾眠 (9.3%、17/183例)、悪心 (7.1%、13/183例)であった。[5.1、9.7参照]

17.1.2 国内第III相長期継続投与試験

小児AD/HD患者 (6歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版 (医師用) 総スコアの推移は下表のとおりであった³⁾。

表2) ADHD RS-IV日本語版 (医師用) 総スコアの推移 (LYDA試験)

期間(月)	N	平均	標準偏差
0	228	22.2	10.4
0.5	221	21.7	10.2
1	204	19.7	9.8
3	206	16.4	9.6
6	169	14.8	9.6
12	146	12.7	8.4
24	104	10.7	7.5
36	62	10.6	8.1
48	11	12.5	6.6

N:最大の解析対象集団の症例数

アトモキセチンを投与された228例中155例 (68.0%)に副作用が認められる。主な副作用 (10%以上発現) は頭痛 (18.9%、43/228例)、傾眠 (13.6%、31/228例)、食欲減退 (11.0%、25/228例)、腹痛 (10.5%、24/228例)であった。[5.1、9.7参照]

17.1.3 外国第III相試験

外国の小児AD/HD患者 (8歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV-Parent:Inv総スコアは下表のとおりであった⁴⁾。

表3) ADHD RS-IV-Parent:Invのベースラインから最終観察時までの変化 (LYAC試験)

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		p値 ^{注3)}
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
プラセボ	83	38.3	8.9	32.5	13.8	-5.8	10.9	
ATX 0.5 ^{注6)}	43	40.2	9.6	30.3	15.2	-9.9	14.6	
ATX 1.2	84	39.2	9.2	25.5	13.8	-13.6	14.0	<0.001
ATX 1.8	82	39.7	8.7	26.2	14.8	-13.5	14.5	<0.001

N:最大の解析対象集団の症例数 ATX:アトモキセチン (数値の単位:mg/kg/日)

注3) p値は、治験医師、投与群、CYP2D6代謝能を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルの最小二乗平均を用いてプラセボとの対比較により算出し、Dunnettの方法を用いて多重性を調整した。

アトモキセチンを投与された211例中98例 (46.4%)に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は頭痛 (14.7%、31/211例)、食欲減退 (8.5%、18/211例)、傾眠 (6.6%、14/211例)、嘔吐 (5.7%、12/211例)であった。[5.1、9.7参照]

〈成人AD/HD患者〉

17.1.4 国際共同第III相試験

成人AD/HD患者 (18歳以上)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、有効性の評価尺度であるCAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアは下表のとおりであった⁵⁾。

表4) CAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアのベースラインから最終観察時までの変化 (LYEE試験)

投与群	N	ベースライン		最終観察時		変化量		差 ^{注4)}	95%信頼区間 ^{注4)}		p値 ^{注4)}
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		信頼下限	信頼上限	
プラセボ	195	33.9	7.5	25.1	11.2	-8.8	9.6				
ATX	191	33.2	7.8	18.9	10.2	-14.3	10.4	-5.78	-7.66	-3.91	<0.001

N:最大の解析対象集団の症例数 ATX:アトモキセチン

注4) p値、差及び信頼区間は、投与群、国を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルに基づき算出された。

アトモキセチンを投与された193例中142例 (73.6%)に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は悪心 (40.4%、78/193例)、食欲減退 (22.8%、44/193例)、傾眠 (15.0%、29/193例)、口内乾燥 (10.4%、20/193例)であった。

17.1.5 国際共同第III相長期継続投与試験

成人AD/HD患者 (18歳以上)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期継続投与試験において、有効性の評価尺度であるCAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアの推移は下表のとおりであった⁶⁾。

表5) CAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアの推移 (LYEK試験)

期間(月)	N	平均	標準偏差
0	211	22.2	10.9
0.5	211	20.9	10.6
1	206	19.3	9.9
1.5	203	17.9	9.8
2	200	16.7	9.5
3	190	16.4	9.3
4	175	15.4	9.3
5	173	14.8	9.1
6	163	15.0	9.6
7	155	14.1	9.0
8	149	13.5	9.4
9	144	14.3	9.5
10	140	13.8	9.4
11	138	13.2	9.3
12	135	13.1	9.5

N:最大の解析対象集団の症例数

LYEK試験の試験開始時点 (LYEE試験での10週間時点) を投与0ヵ月とした。

アトモキセチンを投与された211例中139例 (65.9%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は悪心 (42.2%、89/211例)、口渇 (12.8%、27/211例) であった。

17.3 その他

17.3.1 QTC間隔に対する作用

CYP2D6 PM健康成人 (131例) に、アトモキセチン20mg、アトモキセチン60mg、プラセボをそれぞれ1日2回反復経口投与^{注6)}、モキシフロキサシン400mg (陽性対照) 単回経口投与の4期クロスオーバーのtQT試験を行った。血中アトモキセチン濃度の上昇に伴わずかにQTcM間隔 (時点を一致させたベースラインからのQT間隔変化量を応答変数、時間を一致させたベースラインからのRR間隔変化量、時間、治療及び時間×治療を固定効果、被験者、被験者×時間及び被験者×治療を変量効果とする混合効果モデルにより算出した) の延長が認められたが、臨床使用で想定される最高血中濃度においてもアトモキセチンのQTc間隔に対する影響はプラセボと比較して臨床的に意義のある差ではなかった (外国人データ)。

表6) QTcMの時点を一致させたベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボとの差の最大値

投与量	投与後時間 (hr)	プラセボとの差 [90% 信頼区間](msec)
アトモキセチン20mgBID	2	0.5 [-1.2, 2.2]
アトモキセチン60mgBID	2	4.2 [2.5, 6.0]
モキシフロキサシン400mg ^{注5)}	4	4.8 [3.3, 6.4]

QTcM:統計モデルによる補正QT間隔

注5) モキシフロキサシンの血漿中濃度は予想よりも低く、そのためにQTc間隔の延長も少なかった。QTcFのモキシフロキサシンとプラセボとの差は、モキシフロキサシンの血漿中濃度と線形性があると報告されており、本試験の回帰直線の傾きは0.00395msec/ (ng/mL) と、報告値の0.0039msec/ (ng/mL) と同程度であり、分析感度が保証された。

注6) 本剤の承認された用法・用量は、「小児:1日0.5mg/kg (0.125mL/kg) より開始し、その後1日0.8mg/kg (0.2mL/kg) とし、さらに1日1.2mg/kg (0.3mL/kg) まで増量した後、1日1.2～1.8mg/kg (0.3～0.45mL/kg) で維持する。成人:1日40mg (10mL) より開始し、その後1日80mg (20mL) まで増量した後、1日80～120mg (20～30mL) で維持する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

臨床における有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの、明確な機序は不明である。

18.2 薬理作用

18.2.1 モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)

アトモキセチンはラット脳シナプトソームへのノルアドレナリン取り込みを強力に阻害した (Ki:4.47nM)。アトモキセチンのノルアドレナリン取り込み阻害作用はセロトニン及びドパミン取り込み阻害作用に比較して30倍以上選択的であった。なお、アトモキセチンは各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さなかった⁷⁾。

18.2.2 モノアミン取り込み阻害作用 (*in vivo*)

アトモキセチンは神経毒によるノルアドレナリン枯渇を阻害したが⁸⁾ (ED₅₀:2.5mg/kg, p.o.)、セロトニン枯渇に対してはほとんど作用を示さなかった⁸⁾。

18.2.3 細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響 (*in vivo*)

アトモキセチンは前頭前野におけるノルアドレナリン及びドパミンの細胞外濃度を有意に上昇させたが (0.3～3mg/kg, i.p.)、線条体や側坐核における細胞外ドパミン濃度には影響を及ぼさなかった⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アトモキセチン塩酸塩 (Atomoxetine Hydrochloride) [JAN]

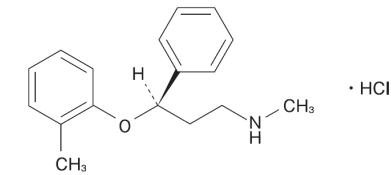
化 学 名:(3*R*)-*N*-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride

分 子 式:C₁₇H₂₁NO・HCl

分 子 量:291.82

性 状:白色の粉末又は塊で、メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

化学構造式:



分配係数 :3.8 (1-オクタノール-水系)

22. 包装

100mL [1瓶]

23. 主要文献

- 社内資料:Analysis of the Changes in Hemodynamic Parameters of Blood Pressure and Heart Rate Associated with Atomoxetine Treatment in Pediatric and Adult Patients with ADHD in Clinical Trials and in Healthy Adult Subjects who are CYP-2D6 Poor Metabolizers
- Takahashi M, et al.: J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2009; 19(4): 341-51
- 社内資料:小児AD/HD患者に対する第III相長期継続投与臨床試験
- Michelson D, et al.: Pediatrics. 2001; 108(5): e83
- 社内資料:成人AD/HD患者に対する第III相短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験 (2012年8月24日承認、CTD2.5.4.2.3)
- 社内資料:成人AD/HD患者に対する第III相長期継続投与臨床試験 (2012年8月24日承認、CTD2.5.4.2.4)
- 社内資料:モノアミン取り込み阻害作用の検討
- Bymaster FP, et al.: Neuropsychopharmacology. 2002; 27(5): 699-711

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)
medical.lilly.com/jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

前立腺肥大症の排尿障害改善剤

処方箋医薬品^{注)}

タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠

タムスロシン塩酸塩OD錠0.1mg「トーフ」
タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「トーフ」

TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE OD TABLETS 0.1mg “TOWA”/ OD TABLETS 0.2mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	OD錠0.1mg	OD錠0.2mg
承認番号	22500AMX01089	22500AMX01330
販売開始	2010年5月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タムスロシン塩酸塩 OD錠0.1mg「トーフ」	タムスロシン塩酸塩 OD錠0.2mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 タムスロシン塩酸塩0.1mg	日局 タムスロシン塩酸塩0.2mg
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスボビドン、結晶セルロース、エチルセルロース、ヒプロメロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名		タムスロシン塩酸塩 OD錠0.1mg「トーフ」	タムスロシン塩酸塩 OD錠0.2mg「トーフ」
性状・剤形		白色の円形の口腔内崩壊錠	
識別コード		Tw525	Tw527
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)		7.5	8.5
厚さ(mm)		3.2	4.1
質量(mg)		134	226

4. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。
- 5.2 前立腺肥大症の診断・診療については、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にする。

6. 用法及び用量

通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として0.2mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

高齢者で腎機能が低下している場合は0.1mgから投与を開始し、経過を十分に観察した後に0.2mgに増量すること。0.2mgで期待する効果が得られない場合にはそれ以上の増量は行わず、他の適切な処置を行うこと。[9.8参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の過剰投与により血圧低下が予想されるので、投与量には注意すること。
- 8.2 立位血圧が低下することがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。[9.1.1参照]
- 8.3 めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- 8.4 本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。[10.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 起立性低血圧のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

血漿中濃度が上昇するおそれがある。

9.8 高齢者

腎機能が低下していることがある。[7.、16.6.1参照]

10. 相互作用

10.2 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
降圧剤 [8.4参照]	起立性低血圧が起こるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	降圧剤服用中の患者は起立時の血圧調節力が低下している場合がある。
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩 バルデナフィル塩酸塩水和物 等	併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤はα遮断作用を有するため、併用によりこれらの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 失神・意識喪失（頻度不明）

血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがある。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST上昇、ALT上昇、黄疸等があらわれることがある。

* 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	めまい、ふらふら感	立ちくらみ、頭痛、眠気、いらいら感、しびれ感
循環器	頻脈	血圧低下、起立性低血圧、動悸、不整脈

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹	そう痒感、蕁麻疹、多形紅斑、血管浮腫
消化器	胃不快感、嘔気、嘔吐、胃重感、胃痛、食欲不振、嚥下障害	口渇、便秘、下痢
* その他	咽頭灼焼感、全身倦怠感	鼻閉、浮腫、尿失禁、味覚異常、女性化乳房、持続勃起症、射精障害、術中虹彩緊張低下症候群、霧視、視力障害、ほてり、熱感、灼熱感、胸部不快感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は噛み砕かずに服用させること。本剤はタムスロシン塩酸塩の徐放性粒を含有しており、噛み砕いた際に徐放性粒が壊れ、薬物動態が変わる可能性がある。

14.1.3 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.4 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群（Intraoperative Floppy Iris Syndrome）があらわれるとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にタムスロシン塩酸塩カプセルを0.1～0.6mg^{注)}経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後7～8時間にピークを示し、半減期は9.0～11.6時間であった。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例して上昇した。タムスロシン塩酸塩カプセルを7日間連続経口投与したとき、半減期はやや延長したが、血漿中未変化体濃度推移は4日目で定常状態に達した。^{1), 2)}

タムスロシン塩酸塩カプセルの臨床用量での値

用量 ^{注)} (mg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)
0.1	7.0	3.2	11.6
0.2	8.0	5.7	9.0
0.4	7.0	15.6	10.8
0.6	7.5	15.6	9.8

16.1.2 生物学的同等性試験

〈ハルナールD錠0.2mg〉

健康成人29名にハルナールD錠0.2mgあるいはハルナール0.2mgカプセルをそれぞれクロスオーバー法で単回経口投与した場合、タムスロシン塩酸塩の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである。ハルナールD錠とハルナールカプセルは生物学的に同等であった。^{3), 4), 5)}

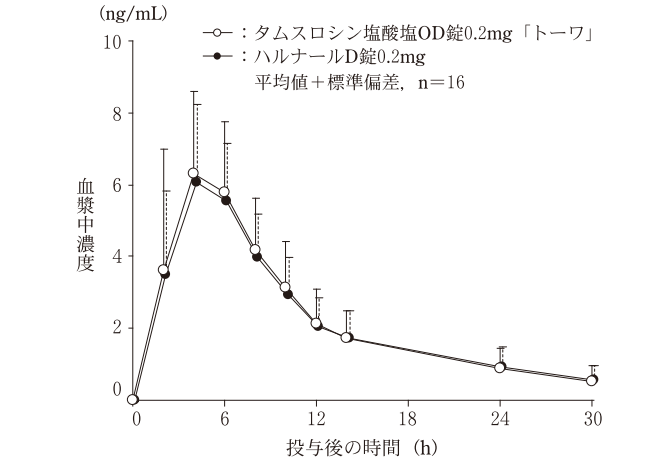
製剤	投与量	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng・h/mL)	Tmax (h)
ハルナールD錠0.2mg	0.2mg	4.34±1.32	63.5±22.9	7.00±2.04
ハルナール0.2mgカプセル	0.2mg	4.71±1.81	62.0±20.8	7.83±2.42

(平均値±標準偏差)

〈タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「トーワ」〉

タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「トーワ」とハルナールD錠0.2mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（タムスロシン塩酸塩として0.2mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）及び食後単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁶⁾

(1) 絶食投与（水なしで服用）

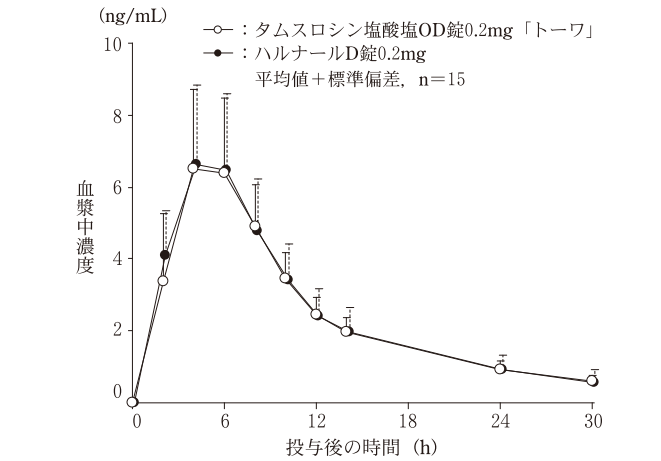


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₀ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「トーワ」	69.4±27.9	6.834±2.663	4.5±1.2	10.36±2.49
ハルナールD錠0.2mg	67.7±23.8	6.429±1.939	4.5±1.2	10.35±1.83

(平均値±標準偏差, n=16)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) 絶食投与（水で服用）

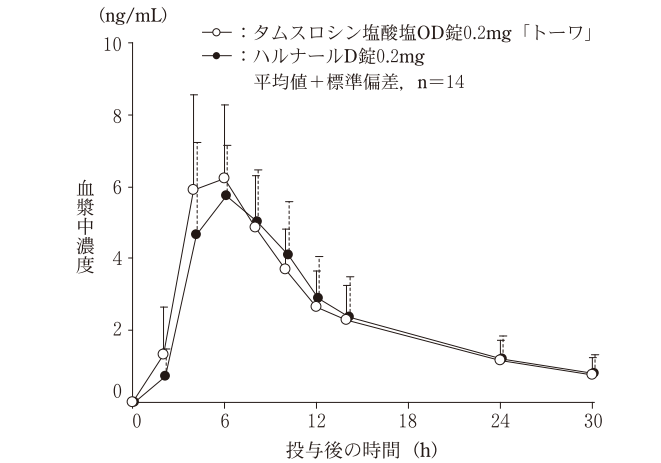


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₀ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「トーワ」	75.0±16.2	7.009±2.095	4.9±1.3	9.39±2.61
ハルナールD錠0.2mg	76.8±22.0	6.984±2.062	4.7±1.2	9.50±2.24

(平均値±標準偏差, n=15)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 食後投与（水なしで服用）

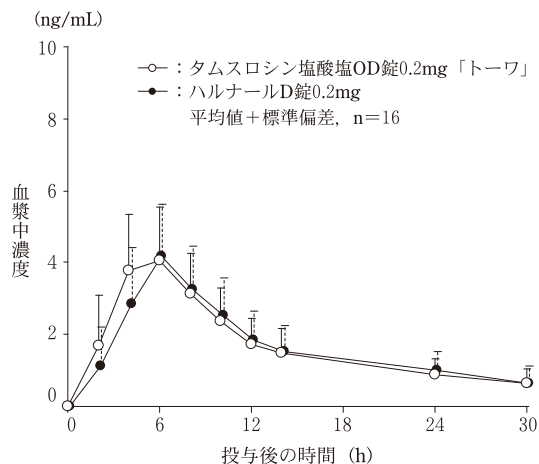


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₀ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
タムスロシン塩酸塩 OD錠0.2mg「トーワ」	74.6±24.1	6.854±2.339	5.6±1.4	10.09±1.96
ハルナールD錠0.2mg	72.7±24.6	6.286±1.605	5.6±1.2	10.07±1.90

(平均値±標準偏差, n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 食後投与（水で服用）



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₀ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
タムスロシン塩酸塩 OD錠0.2mg「トーワ」	51.3±20.0	4.348±1.582	5.1±1.3	14.81±7.28
ハルナールD錠0.2mg	50.7±20.7	4.324±1.371	5.3±1.0	14.48±4.67

(平均値±標準偏差, n=16)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.5 排泄

健康成人にタムスロシン塩酸塩カプセルを0.1～0.6mg^{注)}経口投与したとき、投与後30時間までの未変化体の尿中排泄率は12～14%とほぼ一定であった。また、連続経口投与したときも尿中排泄率に大きな変動は認められなかった。^{1), 2)}

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者11名にタムスロシン塩酸塩カプセル0.2mgを経口投与したとき、タムスロシン塩酸塩の血漿中薬物濃度の上昇がみられた。この血漿中薬物濃度の上昇は、血漿中 α_1 -AGP（ α_1 酸性糖蛋白）との蛋白結合による可能性があり、血漿中薬物濃度と α_1 -AGP濃度の間には高い相関が認められた。[9.2.1、9.8参照]
なお、タムスロシン塩酸塩の薬効あるいは副作用発現に直接関与すると考えられる非結合型薬物濃度は、血漿中 α_1 -AGP濃度にかかわらず腎機能正常者のそれとほぼ同様であった。⁷⁾

16.8 その他

〈タムスロシン塩酸塩OD錠0.1mg「トーワ」〉

タムスロシン塩酸塩OD錠0.1mg「トーワ」は、タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。⁶⁾

注) 本剤の承認された1日用量は、0.2mgである。なお、年齢、症状により適宜増減する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ及びⅢ相試験

前立腺部の尿道内圧を有意に減少させ、用量依存的な尿流率及び残尿量の改善が認められた。全般改善度の解析対象236例の成績を次に示した。また、二重盲検比較試験の結果、タムスロシン塩酸塩カプセル0.2mg 1日1回投与において有用性が認められた。^{8)～11)}

投与方法	中等度改善以上
0.1mg 1日1回投与	28.3% (15/53)
0.2mg 1日1回投与	34.1% (43/126)
0.4mg 1日1回投与	38.6% (22/57)

注) 本剤の承認された1日用量は、0.2mgである。なお、年齢、症状により適宜増減する。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

尿道及び前立腺部の α_1 受容体を遮断することにより、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。¹²⁾

18.2 ヒトでの作用

ヒト前立腺標本での受容体結合実験において、プラゾシン塩酸塩より2.2倍、フェントラミンメシル酸塩より40倍強い α_1 受容体遮断作用を示した（*in vitro*試験）。¹³⁾

18.3 動物での作用

18.3.1 交感神経 α 受容体遮断作用

ラット脳膜標本での受容体結合実験及びウサギ大動脈標本での摘出実験において、 α_1 受容体を選択的かつ競合的に遮断し、その作用はプラゾシン塩酸塩およびフェントラミンメシル酸塩より強力であった。なお、ウサギ大動脈、ラット輸精管及びモルモット腸管標本での摘出実験において、タムスロシン塩酸塩は α_2 受容体よりも α_1 受容体に対して高い選択性を示した（*in vitro*試験）。^{14), 15)}

18.3.2 下部尿路（尿道・膀胱）及び前立腺に対する作用

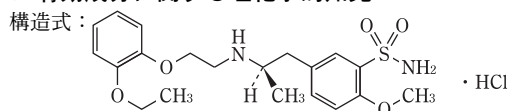
ウサギ尿道、前立腺及び膀胱基部平滑筋標本での摘出実験において、プラゾシン塩酸塩およびフェントラミンメシル酸塩より強い α_1 受容体遮断作用を示した（*in vitro*試験）。^{16), 17)}

また、麻酔イヌにおいて、 α_1 受容体刺激薬による尿道内圧上昇を拡張期血圧上昇よりも13倍強く抑制した。¹⁸⁾

18.3.3 排尿障害改善作用

麻酔雄性イヌにおいて、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させた。一方、麻酔ラットにおいて、律動的膀胱収縮及び膀胱内圧曲線に影響を及ぼさなかった。^{12), 19)}

19. 有効成分に関する理化学的知見



一般名：タムスロシン塩酸塩 (Tamsulosin Hydrochloride)

化学名：5-[(2R)-2-[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide monohydrochloride

分子式：C₂₀H₂₈N₂O₅S・HCl

分子量：444.97

性 状：白色の結晶である。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、酢酸（100）に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

融 点：約230℃（分解）

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

** 22. 包装

〈タムスロシン塩酸塩OD錠0.1mg「トーワ」〉

140錠 [14錠×10：PTP、乾燥剤入り]

〈タムスロシン塩酸塩OD錠0.2mg「トーワ」〉

140錠 [14錠×10：PTP、乾燥剤入り]

300錠 [バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 角尾道夫 他：臨床医薬 1990；6(12)：2529-2551
- 2) 角尾道夫 他：臨床医薬 1991；7(1)：63-83
- 3) 横山修 他：薬理と治療 2005；33(6)：521-526
- 4) 横山修 他：薬理と治療 2005；33(6)：535-540
- 5) 横山修 他：薬理と治療 2005；33(6)：527-533
- 6) 陶易王 他：医学と薬学 2010；63(2)：247-272
- 7) Koiso, K. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1996；36(11)：1029-1038
- 8) Kawachi, Y. : Curr. Ther. Res. 1998；59(3)：149-161
- 9) 河邊香月 他：泌尿器外科 1990；3(10)：1247-1259
- 10) Kawabe, K. et al. : J. Urol. 1990；144(4)：908-912
- 11) 河邊香月 他：泌尿器外科 1991；4(2)：231-242
- 12) Sudoh, K. et al. : J. Auton. Pharmacol. 1996；16(3)：147-154
- 13) Yamada, S. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987；242(1)：326-330
- 14) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1985；328(3)：264-272
- 15) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1987；336(3)：295-302
- 16) Honda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986；239(2)：512-516

- 17) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1985 ; 330(1) : 16-21
18) Shibasaki, M. et al. : J. Auton. Pharmacol. 1992 ; 12(4) : 263-268
19) Sudoh, K. et al. : Gen. Pharmacol. 1997 ; 28(4) : 521-524

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号

N6
2023年4月改訂（第4版）
* 2022年10月改訂（第3版）

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号	
872439	
承認番号	30100AMX00291000
販売開始	2019年11月

骨粗鬆症治療剤

テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]

処方箋医薬品^注

テリパラチド[®]BS皮下注キット600 μ g「モチダ」 Teriparatide BS Subcutaneous Injection Kit 600 μ g MOCHIDA

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 高カルシウム血症の患者 [8.2、10.2 参照]
- 2.2 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者 [15.2 参照]
 - 骨ページェット病の患者
 - 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
 - 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者 [9.7 参照]
 - 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 2.3 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.4 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等）[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]
- 2.6 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

（1キット中）

有効成分	テリパラチド（遺伝子組換え） [テリパラチド後続1]	600 μ g
添加剤	氷酢酸	0.984mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.40mg
	D-マンニトール	108.96mg
	m-クレゾール	7.2mg
	pH調節剤	適量

本剤は、大腸菌を用いて産生された遺伝子組換えペプチドである。

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の液（水性注射剤）
pH	3.8～4.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]として20 μ gを皮下に注射する。
なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[15.2、17.1.1-17.1.3 参照]

- 7.2 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24ヵ月を超えないこと。また、24ヵ月の投与終了後、再度24ヵ月の投与を繰り返さないこと。
- 7.3 テリパラチド酢酸塩製剤から本剤に切り替えた臨床試験は実施しておらず、その安全性は確立していない。なお、テリパラチド酢酸塩製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。[15.2 参照]
- * 7.4 アバロパラチド製剤から本剤に切り替えた臨床試験は実施しておらず、その安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与直後から数時間後にかけて、ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失、痙攣、転倒があらわれることがある。投与開始後数ヵ月以上を経て初めて発現することもあるので、本剤投与時には以下の点に留意するよう患者に指導すること。
 - ・投与後30分程度はできる限り安静にすること。
 - ・投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になること。 [11.1.2 参照]
- 8.2 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後16時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。 [2.1、10.2 参照]
- 8.3 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- 8.4 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施したのち、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、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者
症状を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.2 心疾患のある患者
患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。
 - 9.1.3 閉経前の骨粗鬆症患者
ステロイド性骨粗鬆症以外の閉経前骨粗鬆症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない¹⁾。

9.2 腎機能障害患者

定期的に腎機能検査を行うこと。

9.2.1 重度の腎機能障害患者

外国の臨床薬理試験において、重度の腎機能障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。[16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されている。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。[2.5、9.4 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。[2.5 参照]

9.7 小児等

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していないが、これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。[2.2 参照]

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 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
活性型ビタミンD製剤 カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等 [8.2 参照]	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
アルファカルシドール [8.2 参照]	血清カルシウム値が上昇することがある ²⁾ 。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.1、8.2 参照]	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、発疹等）があらわれることがある。

11.1.2 ショック（頻度不明）、意識消失（頻度不明）

ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがあり、心停止、呼吸停止を来した症例も報告されている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の投与中止を考慮すること。[8.1 参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心、上腹部痛	腹部不快感、嘔吐、口渇	食欲不振、胃炎
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠	痙攣、神経過敏
筋・骨格系		筋痙縮	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、動悸	心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少
皮膚		発疹	そう痒症、紅斑
腎臓	血中クレアチニン上昇、血中尿素上昇	腎結石症	頻尿
呼吸器			呼吸困難
眼		結膜出血	
肝臓		肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇）	
血液		白血球数増加	
注射部位			注射部位反応（紅斑、血腫、疼痛、硬結、そう痒感、変色、腫脹等）
過敏症			口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、全身性蕁麻疹
その他		脱力感	胸痛、背部痛、胸部不快感、ほてり、倦怠感、熱感

13. 過量投与

13.1 症状

遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。

13.2 処置

特異的解毒剤はない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

14.1.2 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBDマイクロファインプラス及びナノパスニードルⅡで行っている。

14.1.3 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替えるなどの処置方法を患者に十分指導すること。

14.1.4 1本を複数の患者に使用しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤20μgを投与した場合の2.4～48倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。[2.2、7.1、7.3 参照]

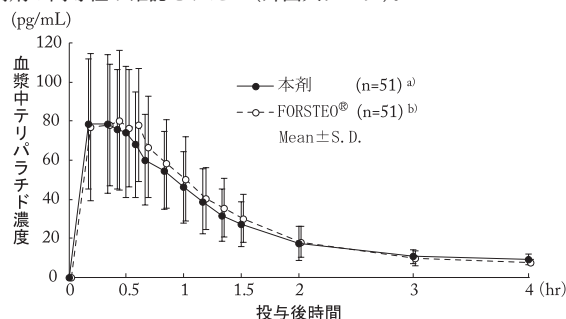
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈本剤〉

16.1.1 単回投与（生物学的同等性試験）

閉経前健康成人女性51例に、本剤とFORSTEO®（欧州で承認されたテリパラチド（遺伝子組換え）製剤）をクロスオーバー法により、それぞれ20μgを単回皮下投与したときの血漿中テリパラチド濃度を測定した。薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}）の幾何平均比の両側94.12%信頼区間は、80.00～125.00%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された³⁾（外国人データ）。



- a) 0.417hr, 2hr; n=49, 1.5hr; n=50, 3hr; n=19, 4hr; n=6
b) 0.583hr, 0.833hr, 1.17hr, 1.5hr; n=50, 3hr; n=23, 4hr; n=6

閉経前健康成人女性に本剤及びFORSTEO®をそれぞれ20μg単回皮下投与したときの血漿中テリパラチド濃度推移（外国人データ）

閉経前健康成人女性に本剤及びFORSTEO®をそれぞれ20μg単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（外国人データ）

	C _{max} (pg/mL) c)	AUC _{0-t} (pg · hr/mL) c)	t _{max} (hr) d)	t _{1/2} (hr) e)
本剤 (n=51) a)	82.4 (40.1)	91.8 (40.9)	0.334 (0.166, 0.585)	0.701 ± 0.287
FORSTEO® (n=51) b)	89.2 (37.1)	99.0 (35.0)	0.417 (0.167, 0.667)	0.757 ± 0.285

n=解析対象例数

- a) t_{1/2}の解析対象は、k_{el}が評価できなかった1例を除く50例
b) t_{1/2}の解析対象は、k_{el}が評価できなかった2例を除く49例
c) 幾何平均値（幾何変動係数）
d) 中央値（最小値、最大値）
e) 算術平均値±標準偏差

〈フォルテオ®皮下注キット600μg〉

16.1.2 単回投与

日本人閉経後健康女性18例にテリパラチド10、20、40、60μgを単回皮下投与^{注1)}したときの血清中テリパラチド濃度は、投与0.25時間（t_{max}の中央値）にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は1時間未満であった⁴⁾。

日本人閉経後健康女性にテリパラチド20μgを単回皮下投与したときのテリパラチドの薬物動態パラメータ

AUC _{0-t} (pg · hr/mL) a)	C _{max} (pg/mL) a)	t _{max} (hr) b)	t _{1/2} (hr) c)
222 (53.0)	227 (35.7)	0.25 (0.25-0.75)	0.708 (0.479-1.21)

- a) 幾何平均値（CV%）：n=18
b) 中央値（範囲）：n=18
c) 幾何平均値（範囲）：n=17

外国人健康成人22例（男性11例、女性11例）にテリパラチド20μgを単回皮下投与したときのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、男性被験者でそれぞれ229pg · hr/mL及び112.7pg/mLであり、女性被験者ではそれぞれ281pg · hr/mL及び125.7pg/mLであった⁵⁾。

16.1.3 反復投与

外国人閉経後健康女性24例にテリパラチド40μgを14日間1日1回反復皮下投与^{注1)}したとき、投与1日目（18例）及び14日目（16例）のC_{max}はそれぞれ479pg/mL、438pg/mL、投与後2.5時間までのAUCはそれぞれ802pg · hr/mL、767pg · hr/mLであり、蓄積性は認められなかった⁶⁾。

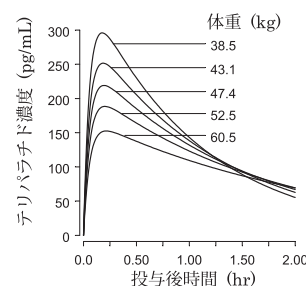
第Ⅱ相臨床試験でテリパラチド10、20又は40μgを投与^{注1)}された日本人閉経後骨粗鬆症患者94例から得た血清中テリパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した⁷⁾。テリパラチド20μgを皮下投与したときのAUC及びC_{max}はそれぞれ373.7pg · hr/mL及び229.5pg/mLと推定された。

体重はテリパラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従いC_{max}は低下すると予測された。

日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの母集団薬物動態パラメータ

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数 Ka (hr ⁻¹)	17.5	-
見かけのクリアランスCL/F (L/hr)	54.3	28.9%
見かけの分布容積V/F (L)	80.1	36.5%
V/Fに対する体重の影響 ^{a)}	1.62	
CL/FとV/Fの相互作用の項		0.0606
残差変動（比例誤差）	25.9%	

a) V/F=80.1 × (体重/47.4)^{1.62}、47.4は解析対象患者における体重の中央値



日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリパラチド20μgを皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測

16.2 吸収

〈フォルテオ®皮下注キット600μg〉

外国人健康成人22例（男性11例、女性11例）にテリパラチド20、40及び80μgを単回皮下投与^{注1)}、並びに17.54μgを単回静脈内投与^{注1)}したときの血清中テリパラチド濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約95%であった⁵⁾。また、外国人骨粗鬆症患者360例（女性）及び251例（男性）を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときに比べ、大腿部に皮下注射したときにC_{max}が約15～20%低下すると推定されたが、CL/Fに投与部位による有意な差は認められず、AUCに差はないと推測された^{8,9)}。

16.6 特定の背景を有する患者

〈フォルテオ®皮下注キット600μg〉

16.6.1 心不全の患者

軽度及び中等度の心不全^{注2)}を有する外国人患者13例（男性5例、女性8例）にテリパラチド20μgを皮下投与したときのC_{max}は118.9pg/mL、AUC_{0-t}は135.9pg · hr/mLであった¹⁰⁾。

16.6.2 腎機能障害患者

外国人の軽度及び中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：31～75mL/min）12例（男性7例、女性5例）にテリパラチド40μgを単回皮下投与^{注1)}したときのC_{max}は228.6pg/mL、AUC_{0-t}は326.6pg · hr/mL及びt_{1/2}は1.18hrであり、腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス：90mL/min以上）9例（男性5例、女性4例）のC_{max}（222.8pg/mL）、AUC_{0-t}（321.7pg · hr/mL）及びt_{1/2}（1.14hr）と同様であった。一方、重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min以下）5例（男性3例、女性2例）にテリパラチド40μgを単回皮下投与^{注1)}したときのC_{max}は227.7pg/mL、AUC_{0-t}は555.8pg · hr/mL及びt_{1/2}は2.02hrであり、腎機能が正常な被験者と比べてAUC_{0-t}及びt_{1/2}はそれぞれ73%、77%増加した¹¹⁾。[9.2.1 参照]

注1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]として1日1回20μg皮下投与」である。

注2) ニューヨーク心臓協会（NYHA；New York Heart Association）心機能分類のクラス1～3

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者250例（うち男性9例）を対象とした、実薬対照評価者盲検比較試験において、本剤又はフォルテオ®皮下注キット600μgそれぞれ20μg/日を52週間投与した結果、主要エンドポイントである投与期52週時の腰椎（L2～L4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤及びフォルテオ®皮下注キット600μg投与群で、8.94±6.19%及び9.65±6.22%であり、群間差

（調整済み）[両側95%信頼区間] は-0.65% [-2.17～0.87%] であった。この両側95%信頼区間は、同等性許容域±2.8%の範囲内に含まれており、両剤の有効性の同等性が確認された。副作用発現頻度（臨床検査値異常を含む）は、本剤投与群で47.2%（59/125例）、フォルテオ®皮下注キット600μg投与群で45.6%（57/125例）であった。本剤投与群の主な副作用は、注射部位紅斑10.4%（13/125例）、注射部位内出血8.8%（11/125例）、悪心7.2%（9/125例）、血中尿酸上昇6.4%（8/125例）、ALP上昇5.6%（7/125例）、頭痛5.6%（7/125例）、注射部位出血3.2%（4/125例）であった¹²⁾。[7.1 参照]

〈フォルテオ®皮下注キット600μg〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（GHDB試験）

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者203例（うち男性9例）を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド20μg/日を12ヵ月間（52週間）投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド20μg群の腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ0.04%及び9.82%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（ $p<0.001$ 、2標本t検定）¹³⁾。テリパラチド20μg群においては24ヵ月まで投与を継続し、腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率は12ヵ月（52週）時点の10.04%から、18ヵ月（76週）時点では11.93%、24ヵ月（104週）時点では13.42%となった。

安全性評価対象であるテリパラチド20μg群136例中23例（16.9%）に副作用が認められた。主な副作用は血中ALP増加5例（3.7%）、血中尿酸増加3例（2.2%）、高尿酸血症3例（2.2%）であった。[7.1 参照]

17.1.3 外国第Ⅲ相試験（GHAC試験）

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性1,637例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ、テリパラチド20μg/日又はテリパラチド40μg/日を19ヵ月間（中央値）投与した。その結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群14.3%及びテリパラチド20μg群5.0%で、テリパラチド20μg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。

最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド20μg群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ1.13%及び9.70%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（ $p<0.001$ 、分散分析モデルにおける2群比較）¹⁴⁾。12ヵ月時点のテリパラチド20μg群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率は8.26%、18ヵ月時点では10.31%であった。

	プラセボ群	テリパラチド 20μg群	相対リスク (95%信頼区間)	相対リスク 減少率
新規椎体骨折	14.3% (64/448 ^{a)})	5.0% (22/444 ^{a)}) $p<0.001$ ^{b)}	0.347 (0.218, 0.553)	65%
2個以上の 新規椎体骨折	4.9% (22/448 ^{a)})	1.1% (5/444 ^{a)}) $p=0.001$ ^{b)}	0.229 (0.088, 0.600)	77%
新規非椎体骨折	9.7% (53/544)	6.3% (34/541) $p=0.036$ ^{b)}	0.645 (0.426, 0.976)	35%
新規非外傷性 非椎体骨折 ^{c)}	5.5% (30/544)	2.6% (14/541) $p=0.015$ ^{b)}	0.469 (0.252, 0.875)	53%

a) ベースライン及び最終観察時のX線画像が評価可能であった症例

b) プラセボ群との比較、Pearson's chi-square test

c) 非外傷性骨折の定義：健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

安全性評価対象であるテリパラチド20μg群541例中、主な副作用は悪心26例（4.8%）、浮動性めまい18例（3.3%）、関節痛17例（3.1%）、四肢痛15例（2.8%）、頭痛12例（2.2%）であった。[7.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンのN末端フラグメントであり、34個のアミノ酸で構成されている。1日1回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜面において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される^{15,16)}。

- ・前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。
- ・骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。

一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

〈本剤〉

18.2 副甲状腺ホルモン受容体に対する結合活性

本剤のヒト副甲状腺ホルモン受容体に対する結合活性はFORSTEO®（欧州で承認されたテリパラチド（遺伝子組換え）製剤）と同程度であった¹⁷⁾（*in vitro*）。

18.3 細胞内環状アデノシンーリン酸（cAMP）産生促進活性

本剤はラット骨肉腫細胞株UMR-106及びヒト骨肉腫細胞株Saos-2において細胞内のcAMP産生を促進し、その促進活性はFORSTEO®（欧州で承認されたテリパラチド（遺伝子組換え）製剤）と同程度であった¹⁷⁾（*in vitro*）。

18.4 骨密度低下改善作用

本剤は反復投与（皮下）することにより、卵巣摘出雌ラットにおいて大腿骨遠位部骨幹端（全骨及び海綿骨）の骨密度の低下を改善し、その程度はフォルテオ®皮下注キット600μgと同様であった¹⁸⁾。

〈フォルテオ®皮下注キット600μg〉

18.5 骨密度及び骨強度に対する作用

卵巣切除雌ラットにテリパラチド8又は40μg/kg/日を6ヵ月間あるいは1年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位（腰椎骨等）で骨量及び骨強度が顕著に増加した¹⁹⁾。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌サルにテリパラチドを18ヵ月間反復皮下投与した結果、1又は5μg/kg/日で海綿骨の骨形成が亢進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頸部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では5μg/kg/日で骨形成が亢進し、皮質骨面積が増加していた²⁰⁾。

18.6 骨質に対する作用

卵巣切除雌ラットにテリパラチド8又は40μg/kg/日を6ヵ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1] Teriparatide (Genetical Recombination)

[Teriparatide Biosimilar 1]

分子式：C₁₈₁H₂₉₁N₅₅O₅₁S₂

分子量：4117.72

化学構造式：Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe

20. 取扱い上の注意

20.1 保存時

本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

20.2 使用日数

本剤は28日用である。使用開始日より28日をを超えて使用しないこと。

22. 包装

キット：2.4mL×1本

23. 主要文献

- 1) Saag, K. G. et al. : Arthritis. Rheum. 2009 ; 60 (11) : 3346-3355
- 2) Nakano, M. et al. : 臨床薬理. 2013 ; 44 (5) : 395-403
- 3) 持田製薬社内資料：海外第Ⅰ相試験
- 4) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：日本人及び外国人における単回投与試験（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
- 5) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
- 6) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：外国人における反復投与試験（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.2.3）
- 7) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：日本人女性患者における母集団薬物動態解析（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.1）
- 8) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）

- 9) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：外国人男性患者における母集団薬物動態解析（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.3）
- 10) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：外国人心疾患患者を対象とした第Ⅰ相試験（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.4.3）
- 11) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）
- 12) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験
- 13) Miyauchi, A. et al. : Bone. 2010 ; 47 (3) : 493-502
- 14) Neer, R. M. et al. : N. Engl. J. Med. 2001 ; 344 (19) : 1434-1441
- 15) Hock, J. M. : J. Musculoskel. Neuron. Interact. 2001 ; 2 (1) : 33-47
- 16) Jilka, R. L. : Bone. 2007 ; 40 (6) : 1434-1446
- 17) 持田製薬社内資料：薬理試験－*in vitro* 薬理試験－
- 18) 持田製薬社内資料：薬理試験－ラット卵巣摘出モデルにおける有効性の検討－
- 19) Sato, M. et al. : Endocrinology. 1997 ; 138 (10) : 4330-4337
- 20) フォルテオ皮下注キット600μg申請資料概要：卵巣切除した成熟雌性カンクイザルを用いた18ヵ月反復投与試験（2010年7月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

貯法：室温保存
有効期間：5年

経口黄体ホルモン剤
ノルエチステロン錠

ノアルテン[®]錠(5mg) Norluten[®] tablets

処方箋医薬品^(注)

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

872479

承認番号 13328KUZ07812

販売開始 1957年10月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な肝障害・肝疾患のある患者 [9.3.1参照]
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノアルテン錠 (5mg)
有効成分	1錠中 ノルエチステロン 5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ノアルテン錠 (5mg)
性状・剤形	白色の円形の素錠
外形	
大きさ	直径 約7.0mm 厚さ 約3.3mm
質量	約0.13g
識別コード	FJ360

*4. 効能又は効果

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経困難症、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症、機能性子宮出血、月経周期の変更（短縮及び延長）

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む黄体ホルモン剤と卵胞ホルモン剤の併用で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。[15.1.2参照]

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

通常、成人にはノルエチステロンとして1日5～10mgを1～2回に分割経口投与する。

〈月経周期の変更（延長）〉

1日5mgを月経予定5日前から投与し始め、月経周期延長希望日まで連続投与する。

〈月経周期の変更（短縮）〉

1日5mgを卵胞期に投与し、数日間連続投与する。

*8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、黄体機能不全による不妊症〉

本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害・肝疾患のある患者

投与しないこと。肝障害・肝疾患を悪化させることがある。[2.1参照]

*9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠初期・中期に投与した場合には、まれに新生児の外性器の男性化が起こることがある。[2.2参照]

9.5.2 黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係は、いまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群と妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた群との間に、有意差があったとの疫学的調査結果が報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、血管性浮腫、そう痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹等		
肝臓		肝機能異常	
電解質代謝			浮腫、体重増加等
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛等		
子宮	不正出血、破綻出血、点状出血、経血量的変化、下腹部痛等		
乳房	乳房緊満感、乳房痛等		
精神神経系	頭痛		眠気等
その他	ざ瘡、熱感、腰痛		倦怠感

(注) 発現頻度は再評価結果時を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある²⁾。

15.1.2 調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある³⁾。[5.参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

女性にノルエチステロン10mgを単回経口投与したとき、投与2時間後に最高血中濃度に達し、消失半減期は約5時間であった⁴⁾。
[測定法：competitive protein binding (CPB)]

16.4 代謝

子宮癌術後の女性に、ノルエチステロン100mg^{注)}を単回経口投与し、フェノール性代謝物の定性試験を行ったとき、ノルエチステロンは主に肝臓で17 α -エチニルエストラジオールに一部代謝されることが証明された⁵⁾。

16.5 排泄

子宮癌末期患者に³H-標識ノルエチステロン5.0mgを単回経口投与したとき、尿中から投与量の約30%が5日間で排泄され、6日目以降は尿中から放射活性は認められなかった⁶⁾。

注) 本剤の承認用量は、「1日5～10mgを1～2回に分割経口投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経困難症、卵巣機能不全症、機能性子宮出血、月経周期の変更（短縮及び延長）〉

17.1.1 臨床試験

再評価結果における有効性評価対象例は341例であり、有効率は89.7%（306例）であった^{7) - 27)}。

表1 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
無月経	84/91	92.3
月経周期異常（稀発月経）	16/16	100
月経量異常（過多月経）	6/6	-
月経困難症	12/12	100
卵巣機能不全症	11/13	84.6
機能性子宮出血	65/70	92.9
月経周期の変更（短縮）	36/46	78.3
（延長）	76/87	87.4

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

標的臓器（子宮内膜等）の細胞内に存在する特定のレセプター蛋白を介して発揮される。すなわち、細胞内のレセプター蛋白と結合してその立体構造を変え、DNAの特定領域に結合する。その部位の遺伝子が活性化されて特定のmRNAが生成され、特異蛋白の合成が起こり、ホルモン効果が発揮される²⁸⁾、²⁹⁾。

18.2 黄体ホルモン作用

ウサギにおけるノルエチステロンの黄体ホルモン作用は、Miyake-Pincus法（経口投与）でノルエチノドレルの約3倍である³⁰⁾。

18.3 卵胞ホルモン作用

マウスにおいて卵胞ホルモン作用をわずかながら有する³¹⁾。

18.4 ギナドトロピン抑制作用

ラットにおいてギナドトロピン抑制作用を有する³²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ノルエチステロン（Norethisterone）

化学名：17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式：C₂₀H₂₆O₂

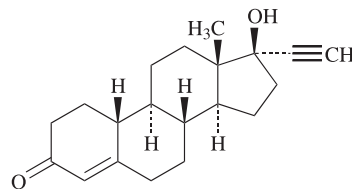
分子量：298.42

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

エタノール（95）、アセトン又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

光によって変化する。

構造式：



融点：203～209℃

分配係数：933 [1-オクタノール/水]

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) Nora JJ, et al. : Lancet. 1973 ; 1(7809) : 941-942
- 2) Kalra PA, et al. : Br Med J. 1987 ; 294(6575) : 808
- 3) Cochrane Database Syst Rev 2017 ; 5 : CD006109
- 4) 宮越洋二ほか：日本内分泌学会雑誌. 1972 ; 47(12) : 1077
- 5) 石原貞尚：日本内分泌学会雑誌. 1966 ; 42(1) : 55-65
- 6) 村田修吾：日本内分泌学会雑誌. 1968 ; 43(11) : 1083-1096
- 7) 楠田雅彦：産婦人科の世界. 1958 ; 10 : 1003-1011
- 8) 赤須文男ほか：最新医学. 1957 ; 12 : 1789-1793
- 9) 赤須文男ほか：ホルモンと臨床. 1963 ; 11 : 1135-1143
- 10) 奥村健次ほか：産科と婦人科. 1956 ; 33 : 1045-1048
- 11) 御国生雄三ほか：産婦人科の世界. 1959 ; 11 : 937-940
- 12) 村上旭ほか：日本不妊学会雑誌. 1958 ; 3 : 41-43
- 13) 足高義雄ほか：最新医学. 1958 ; 13 : 2681-2686
- 14) 唐澤陽介ほか：産科と婦人科. 1956 ; 33 : 362-366
- 15) 宮崎英智ほか：産婦人科治療. 1967 ; 15 : 107-110
- 16) 小坂清吉ほか：モダンセラピー. 1960 ; 13 : 30-34
- 17) 的埜中：産婦人科治療. 1960 ; 1 : 271-281
- 18) 島津志行ほか：新薬と臨牀. 1960 ; 9 : 721-724
- 19) 山本孝也：東京医科大学雑誌. 1968 ; 26 : 385-403
- 20) 有光桂子：新薬と臨牀. 1960 ; 9 : 593-600
- 21) 的埜中ほか：産婦人科の実際. 1958 ; 7 : 456-464
- 22) 植田安雄ほか：日本医事新報. 1958 ; 21-25
- 23) 山田広道：新薬と臨牀. 1958 ; 7 : 875-878
- 24) 飯塚理八ほか：臨床婦人科産科. 1959 ; 13 : 699-706
- 25) 石塚直隆ほか：モダンセラピー. 1959 ; 12 : 4-12
- 26) 上田博雄ほか：産婦人科の進歩. 1966 ; 18 : 203-205
- 27) 足立春雄：モダンセラピー. 1960 ; 13 : 2-12
- 28) 岡田弘二編著：産婦人科における薬物療法. 1991 ; 27-31
- 29) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 廣川書店. 2007 : 1978-1980
- 30) Miyake T, et al. : Endocrinol. 1958 ; 63(12) : 816-824
- 31) Miyake T, et al. : Endocrinol. 1961 ; 69(3) : 534-546
- 32) 徳田源市ほか：日本不妊学会雑誌. 1968 ; 13(3) : 256-263

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社 くすり相談室
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
(TEL) 0120-956-792
(FAX) 076-478-0336

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **富士製薬工業株式会社**
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

26.2 提携先

Searle（米国）

貯法：室温保存
有効期間：3年

	OD錠15mg	OD錠30mg
承認番号	22300AMX00151000	22300AMX00152000
販売開始	2011年6月	2011年6月

インスリン抵抗性改善剤
－2型糖尿病治療剤－

処方箋医薬品^{注)}

ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠

ピオグリタゾンOD錠15mg 「日医工」
ピオグリタゾンOD錠30mg 「日医工」
Pioglitazone OD Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性的変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕[11.1.1、11.1.2 参照]
2.2 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となる。〕
2.3 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
2.4 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]
2.5 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。〕
2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピオグリタゾンOD錠 15mg 「日医工」	ピオグリタゾンOD錠 30mg 「日医工」
有効成分	1錠中 ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg (ピオグリタゾンとして 15mg)	1錠中 ピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg (ピオグリタゾンとして 30mg)
添加剤	D-マンニトール、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボドン、スクラロース、トメントール、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名		ピオグリタゾンOD錠 15mg「日医工」	ピオグリタゾンOD錠 30mg「日医工」
剤形		割線入りの素錠（口腔内崩壊錠）	
色調		白色～帯黄白色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		7.0	7.0
厚さ（mm）		2.6	2.7
質量（mg）		120	120
本体コード		n 123 15	n 124 30
包装コード		㊤123	㊤124

4. 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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。

1. 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
③食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用
④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index = BMI kg/m²）で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 μU/mL以上とする。

6. 用法及び用量

〈食事療法、運動療法の場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合〉

通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。

〈食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合〉

通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。[8.1、11.1.2 参照]

7.2 1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。[8.1、11.1.2 参照]

7.3 インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

7.4 高齢者では、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。[9.8 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。[7.1-7.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

8.2 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。[11.2 参照]

- 8.3** 基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.4** 低血糖を起こすことがあるので、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。[9.1.2、11.1.4 参照]
- 8.5** 本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。[15.1、15.2.1 参照]
- ・膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - ・投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
 - ・投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。
- 8.6** 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.7** 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。
- 8.8** 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。[11.1.4 参照]
- 8.9** α -グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。
- 8.10** α -グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない。臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている。
- 8.11** ビグアナイド系薬剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者**
循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者
- [8.4、11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

投与しないこと。[2.4 参照]

9.2.2 腎機能障害患者（重篤な腎機能障害患者を除く）

慎重に投与すること。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者を除く）

慎重に投与すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。[2.7 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。[7.4 参照]

10. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP2C8で代謝され、他に複数の分子種が代謝に関与する。[16.4 参照]

10.2 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
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4阻害剤 GLP-1アナログ製剤 インスリン製剤 [11.1.4、16.7.1-16.7.3 参照]	低血糖を発現するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	併用時には、血糖降下作用の増強により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β -遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系の高脂血症治療剤 ワルファリン等 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。	血糖降下作用の増強又は減弱による。
リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。	CYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全（頻度不明）

心不全が増悪あるいは発症することがあるので、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。[2.1、7.3、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 浮腫（8.2%）

循環血漿量の増加によって考えられる浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。[2.1、7.1-7.3、8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 低血糖（0.1～5%未満）

他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はイ

ンスリン併用時に多くみられている。[8.4、8.8、9.1.2、10.2 参照]

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 胃潰瘍の再燃（0.1%未満）

* 11.2 その他の副作用

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

注1) 血液検査を定期的（3ヵ月に1回程度）に行うこと。

注2) [8.2 参照]

注3) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。国内の医療情報データベースを用いた疫学調査では男女共に、メトホルミン塩酸塩含有製剤と比較してピオグリタゾン塩酸塩含有製剤において骨折のリスクの増加が認められている²⁾。

注4) 浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている^{3) - 6)}。[8.5、15.2.1 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。[8.5、15.1 参照]

15.2.2 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis : FAP）のモデル動物であるMinマウスに類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある^{7)、8)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

健康成人男子（6例）に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間（2日目は休薬）反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計（未変化体+M-II～IV）の血中濃度は6～7日目では定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる⁹⁾。

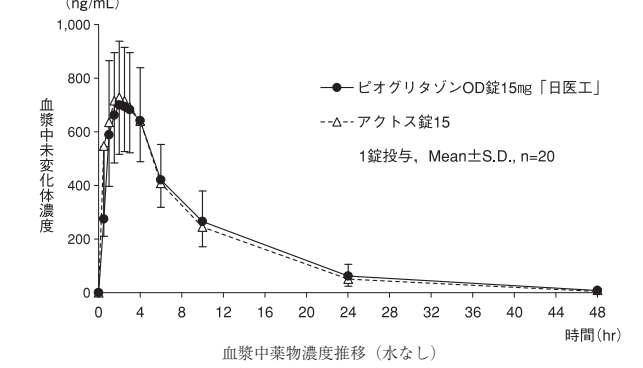
16.1.2 生物学的同等性試験

(1) ピオグリタゾンOD錠15mg「日医工」

ピオグリタゾンOD錠15mg「日医工」及びアクトス錠15を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ピオグリタゾンとして15mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水あり、水なし^{*}）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁰⁾。
（※水なし服用はピオグリタゾンOD錠15mg「日医工」のみで、アクトス錠15は水で服用）

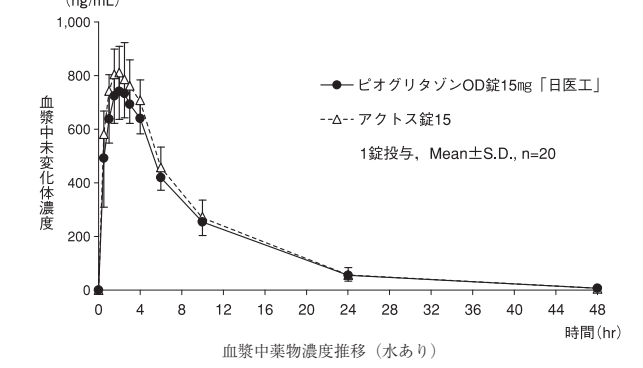
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ピオグリタゾンOD錠15mg「日医工」	7864±2996	786±234	2.9±1.1	6.98±1.85
アクトス錠15	7651±1927	793±238	1.9±1.0	7.01±2.49

(1錠投与, Mean±S.D., n=20)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ピオグリタゾンOD錠15mg「日医工」	7819±2023	799±190	1.6±0.6	6.96±1.69
アクトス錠15	8444±1759	869±181	1.6±0.9	6.12±1.27

(1錠投与, Mean±S.D., n=20)



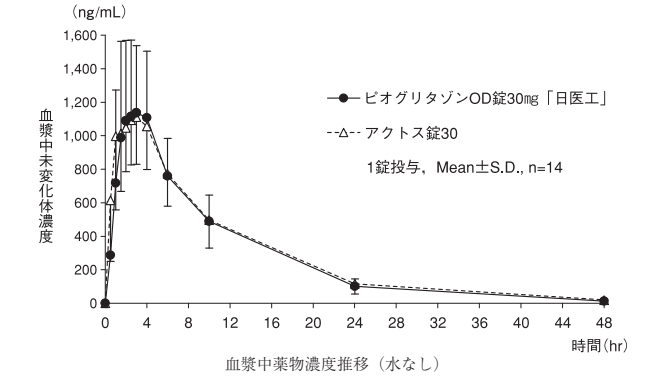
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) ピオグリタゾンOD錠30mg「日医工」

ピオグリタゾンOD錠30mg「日医工」及びアクトス錠30を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ピオグリタゾンとして30mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水あり、水なし^{*}）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹¹⁾。
（※水なし服用はピオグリタゾンOD錠30mg「日医工」のみで、アクトス錠30は水で服用）

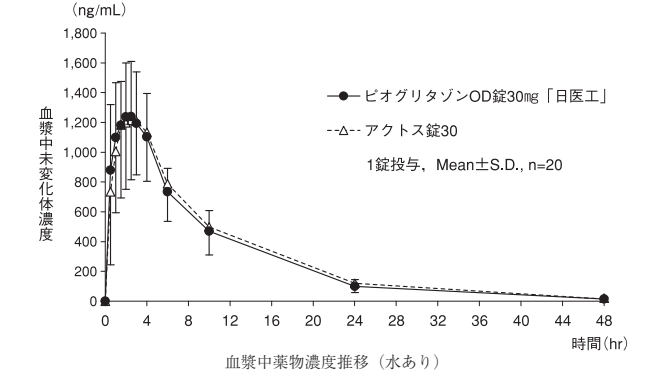
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ピオグリタゾンOD錠30mg「日医工」	13394±4205	1312±509	2.7±1.1	6.93±1.25
アクトス錠30	14021±3813	1236±369	2.2±1.5	7.73±1.82

(1錠投与, Mean±S.D., n=14)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ピオグリタゾンOD錠30mg「日医工」	13860±3063	1384±351	1.8±1.1	6.93±1.49
アクトス錠30	14682±3975	1382±435	2.2±1.4	8.68±6.04

(1錠投与, Mean±S.D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

健康成人男子（8例）に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のTmaxの延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる⁹⁾。

16.4 代謝

ピオグリタゾンの代謝にはチトクロームP450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現ミクロゾームの代謝活性に対して、チトクロームP450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えない^{12)、13)} (*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男子（14例）に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV～VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である¹⁴⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 スルホニルウレア剤

スルホニルウレア剤（グリベンクラミド、グリクラジド）使用中の2型糖尿病患者（9例）に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間経口投与した時、ピオグリタゾンの未変化体及び活性化化合物合計（未変化体+M-II～IV）の血中濃度は食事療法のための2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない¹⁵⁾。[10.2 参照]

16.7.2 α-グルコシダーゼ阻害剤

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者（42例）に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを経口投与した時、ピオグリタゾンの活性化化合物合計（未変化体+M-II～IV）の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している¹⁶⁾。[10.2 参照]

16.7.3 ビグアナイド系薬剤

メトホルミン反復投与中の健康成人男子（14例）に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを経口投与した時、ピオグリタゾンの活性化化合物合計（未変化体+M-II～IV）の血中濃度はピオグリタゾン単独投与時の健康成人男子での結果と近似している¹⁷⁾。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率（「中等度改善」以上）は50.8%（417/821例）である^{18)、19)}。さらに、長期投与試験（28～48週間以上投与）でも、空腹時血糖及びHbA1cの下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている^{23)、24)}。副作用発現頻度は13.2%（128/969例）で、主な副作用は浮腫・むくみ（79例）であった。

〈食事療法、運動療法のための2型糖尿病〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は1.08±1.47%（63例の平均値±標準偏差）の下降が認められている²⁰⁾。副作用発現頻度は、16.9%（13/77例）で、主な副作用は浮腫・むくみ（9例）であった。

〈食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は1.24±1.33%（56例の平均値±標準偏差）の下降が認められている²¹⁾。副作用発現頻度は、10.5%（8/76例）で、主な副作用は浮腫・むくみ（3例）であった。

〈食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤使用中の2型糖尿病〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は0.91±0.89%（平均値±標準偏差）の下降が認められている²²⁾。

臨床検査値の異常を含む副作用が67.2%（43/64例）に認められ、主な副作用は浮腫（6例）であった。

〈食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は0.67±0.80%（83例の平均値±標準偏差）の下降が認められている²⁶⁾。

臨床検査値の異常を含む副作用が15.7%（13/83例）に認められ、主な副作用は浮腫（3例）、末梢性浮腫、上腹部痛及びBNP上昇（各2例）などであった。

〈食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤使用中の2型糖尿病〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は1.22±1.11%（45例の平均値±標準偏差）の下降が認められている²⁷⁾。

臨床検査値の異常を含む副作用が66.7%（40/60例）に認められ、主な副作用は低血糖症（20例）、末梢性浮腫及び血中LDH増加（各11例）などであった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ピオグリタゾンはインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される²⁸⁾。

18.1.1 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用（グリコーゲン合成及び解糖亢進作用）を増強する（*ex vivo*）。また、Wistar fattyラットの副睾丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用（グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用）を増強する²⁹⁾（*ex vivo*）。

18.1.2 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制する³⁰⁾（*in vivo*）。

18.1.3 インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する³¹⁾（*in vivo*）。

18.1.4 TNF-α産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF-α産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する³²⁾（*in vivo*）。

18.2 糖代謝改善作用

18.2.1 食事療法、運動療法のための2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1.5-AGの上昇が認められている²⁰⁾。

18.2.2 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1.5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている²¹⁾。

18.2.3 食事療法、運動療法に加えてボグリボース使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、HbA1cの下降が認められている²⁵⁾。

18.2.4 食事療法、運動療法に加えてメトホルミン使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている²⁶⁾。

18.2.5 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている²⁷⁾。

18.2.6 インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物（KKA^yマウス、Wistar fattyラット）において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物（ストレプトゾシン糖尿病ラット）の高血糖、正常ラット（Sprague-Dawleyラット）の正常血糖には作用を示さない^{29)、33)}。

18.3 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10～12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている^{29)、33)}。

18.4 インスリン抵抗性改善作用

18.4.1 食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験（グルコース・クランプ法）において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている^{34)、35)}。

18.4.2 インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている^{29)、33)}。

18.4.3 肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる³³⁾。

18.4.4 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める³⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ピオグリタゾン塩酸塩（Pioglitazone Hydrochloride）

化学名：(5*R,S*)-5-[4{2-[6-Ethylpyridin-2-yl]ethoxy}benzyl]thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃S・HCl

分子量：392.90

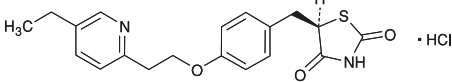
性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

N,N-ジメチルホルムアミド溶液（1→20）は旋光性を示さない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

20. 取扱い上の注意

アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈ピオグリタゾンOD錠15mg「日医工」〉
100錠 [10錠×10；PTP：乾燥剤入り]
〈ピオグリタゾンOD錠30mg「日医工」〉
100錠 [10錠×10；PTP：乾燥剤入り]

* 23. 主要文献

- 1) 前芝良宏 他：薬理と治療. 1996；24（12）：2597-2617
- 2) NDBを用いた調査結果の概要（ピオグリタゾン塩酸塩による骨折発現のリスク評価）：<https://www.pmda.go.jp/files/000279371.pdf>
- 3) Lewis J. D., et al. : JAMA. 2015；314（3）：265-277
- 4) Korhonen P., et al. : BMJ. 2016；354：i3903
- 5) Azoulay L., et al. : BMJ. 2012；344：e3645
- 6) Hsiao F. Y., et al. : Drug Safety. 2013；36（8）：643-649
- 7) Saez E., et al. : Nature Medicine. 1998；4（9）：1058-1061
- 8) Lefebvre A. M., et al. : Nature Medicine. 1998；4（9）：1053-1057
- 9) 平賀興吾：臨牀と研究. 1997；74（5）：1184-1201
- 10) 社内資料：生物学的同等性試験（OD錠15mg）
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験（OD錠30mg）
- 12) 代謝に関与するヒトシトクロームP450（CYP）の同定（アクトス錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ2.3.（2））
- 13) AD-4833のヒトCYPに対する作用（アクトス錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ2.5.（3））
- 14) 東純一 他：臨牀と研究. 1997；74（6）：1627-1637
- 15) 播磨治 他：臨牀と研究. 1997；74（5）：1217-1226
- 16) 兼子俊男 他：臨牀と研究. 1997；74（6）：1540-1556
- 17) 薬物相互作用試験（アクトス錠：2008年12月22日承認、審査報告書）
- 18) 兼子俊男 他：臨牀と研究. 1997；74（5）：1250-1277
- 19) 兼子俊男 他：臨牀と研究. 1997；74（5）：1278-1306
- 20) 兼子俊男 他：臨牀と研究. 1997；74（6）：1491-1514
- 21) 兼子俊男 他：臨牀と研究. 1997；74（6）：1515-1539
- 22) 高科成良 他：臨牀と研究. 1997；74（6）：1614-1626
- 23) 兼子俊男 他：臨牀と研究. 1997；74（6）：1557-1588
- 24) 兼子俊男 他：臨牀と研究. 1997；74（6）：1589-1613
- 25) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（アクトス錠：2002年6月17日承認、審査報告書）
- 26) 国内第Ⅲ相試験（アクトス錠：2008年12月22日承認、審査報告書）
- 27) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（アクトス錠：2009年3月24日承認、審査報告書）
- 28) 効力を裏付ける試験（アクトス錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1）
- 29) Sugiyama Y., et al. : Arzneimittelforschung. 1990；40（3）：263-267
- 30) Sugiyama Y., et al. : Arzneimittelforschung. 1990；40（4）：436-440
- 31) Hayakawa T., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996；223（2）：439-444
- 32) Murase K., et al. : Diabetologia. 1998；41（3）：257-264
- 33) 池田衛 他：薬理と治療. 1997；25（2）：337-343
- 34) Kawamori R., et al. : Diabetes Research and Clinical Practice. 1998；41（1）：35-43
- 35) Yamasaki Y., et al. : Tohoku J. Exp. Med. 1997；183（3）：173-183

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

フルキンチニブカプセル

フリュザクラ® カプセル 1mg

フリュザクラ® カプセル 5mg

FRUZAQLA® capsules 1mg & 5mg

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	1mg	5mg
承認番号	30600AMX00251	30600AMX00245
販売開始	2024年11月	2024年11月

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.3、11.1.3参照]
- 1.3 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.4、11.1.4参照]

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フリュザクラカプセル 1mg	フリュザクラカプセル 5mg
有効成分	1カプセル中 フルキンチニブとして 1mg	1カプセル中 フルキンチニブとして 5mg
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、タルク（カプセル本体）ゼラチン、酸化チタン、黄色4号、黄色5号	

3.2 製剤の性状

販売名	フリュザクラカプセル 1mg	フリュザクラカプセル 5mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
色	キャップ：黄色 ボディ：白色	キャップ：黄色 ボディ：黄色
識別コード	HM013 1mg	HM013 5mg
形状		
号数	3号	1号
長径（mm）	約15.9	約19.4
短径（mm）	約5.8	約6.9
質量（mg）	約100	約336

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 以下の薬剤による治療歴のない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。

- ・フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン及び抗VEGFタンパク製剤
- ・抗EGFR抗体（適応となる場合のみ）

- 5.2 レゴラフェニブ又はトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤のいずれの治療歴もない患者では、これらの薬剤による治療が困難な患者を対象とすること。
- 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5mgを3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

- 7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
1段階減量	4mg/日
2段階減量	3mg/日
中止	3mg/日で忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用発現時の休薬、減量、中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
高血圧	Grade 3	・降圧剤による治療を行っても、血圧のコントロールができない場合、Grade 1又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
出血	Grade 2	・Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3以上	投与を中止する。
蛋白尿	尿タンパク量 2g/24時間以上	・1g/24時間未満（Grade 1）又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。
	ネフローゼ症候群	投与を中止する。

副作用	程度 ^{注)}	処置
肝機能検査値異常	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常値上限（ULN）の3倍超（ベースライン値が異常の場合は、ベースラインの3倍超）、又は総ビリルビンがULNの1.5倍超（ベースライン値が異常の場合は、ベースライン値の1.5倍超）	・ALT及びASTがULNの3倍以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・総ビリルビンがULNの1.5倍以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。
	ALT又はASTがULNの3倍超、かつ総ビリルビンがULNの2倍超で、他の原因がない場合	投与を中止する。
	AST若しくはALTがULNの20倍超（ベースライン値が異常の場合、ベースライン値の20倍超）、又は総ビリルビンがULNの10倍超（ベースライン値が異常の場合、ベースライン値の10倍超）	投与を中止する。
皮膚障害	Grade 2	・Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量と同一用量で投与を再開できる。
	Grade 3	・Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
消化管穿孔	全Grade	投与を中止する。
可逆性後白質脳症症候群	全Grade	投与を中止する。
動脈血栓塞栓症	全Grade	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	・Grade 1又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAEに準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 高血圧クリーゼを含む高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。[9.1.1、11.1.1参照]
- *8.2** ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。[11.1.9参照]
- 8.3** 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、十分な創傷治癒を確認し、患者の状態に応じて判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧症が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.3 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。[1.2、11.1.3参照]

9.1.4 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.3、11.1.4参照]

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往のある患者

一過性脳虚血発作、血栓性微小血管症、肺塞栓症、門脈血栓症、深部静脈血栓症等があらわれるおそれがある。[11.1.5、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの胚・胎児毒性試験において、最大臨床用量（5mg/日）におけるフルキンチニブの曝露量（AUC）の約0.05倍の曝露量で胎児の外表面、内臓及び骨格の奇形並びに内臓及び骨格の変異からなる胎児異常及び催奇形性作用が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.2 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
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 [16.7.1、16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aの代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血圧

高血圧（29.2%）、高血圧クリーゼ（0.7%）等があらわれることがある。血圧の上昇が認められた場合には、必要に応じて降圧剤の投与等の適切な処置、本剤の減量又は休薬を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合又は高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止すること。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 皮膚障害（28.3%）

手足症候群（18.6%）、発疹（3.3%）等の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.3 出血（7.2%）

鼻出血（3.3%）、血尿（1.3%）、胃腸出血（0.2%）、咯血（0.2%）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。[1.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.4 消化管穿孔（1.3%）

死亡に至る例が報告されている。[1.3、9.1.4参照]

11.1.5 動脈血栓塞栓症（0.4%）

一過性脳虚血発作（0.2%）、血栓性微小血管症（0.2%）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.5参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症（0.7%）

肺塞栓症（0.7%）、門脈血栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.5参照]

11.1.7 可逆性後白質脳症候群（0.2%）

頭痛、痙攣、嗜眠、錯乱、精神機能の変化、失明、その他の視覚障害又は神経学的障害等があらわれた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

11.1.8 動脈解離（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある¹⁾。

* 11.1.9 ネフローゼ症候群（頻度不明）

[8.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染			肺炎、上気道感染症
血液		血小板減少	白血球減少、好中球減少
消化器	下痢、口内炎	口腔内痛、膵酵素上昇	膵炎
肝臓		ALT増加	
筋・骨格系		筋骨格不快感、関節痛	
腎臓	蛋白尿		
その他	無力症（24.6%）、疲労、発声障害、甲状腺機能低下症、食欲減退、粘膜の炎症	体重減少、低カリウム血症	創傷治癒遅延、咽喉頭痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
- ・防湿のため、ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。
 - ・キャップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、大腿骨骨端軟骨肥厚（ラット及びイヌ）、並びに切歯破損、変性及び壊死（ラット）が臨床曝露量の0.3倍（ラット）及び0.05倍（イヌ）の曝露量で認められた。[9.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

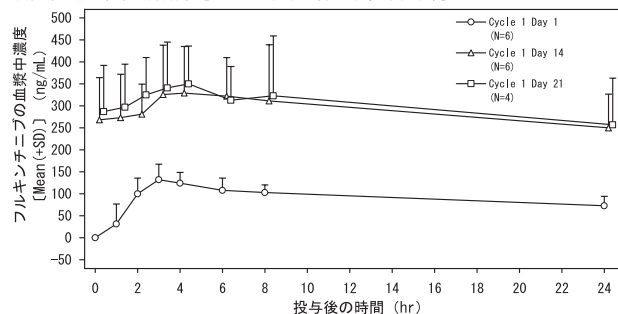
16.1.1 単回及び反復投与

日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者6例に本剤5mgを1日1回3週間連日経口投与し、その後1週間休薬を1サイクルとして投与したときの1サイクル目における薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった²⁾。

フルキンチニブの薬物動態パラメータ

Day	N	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (h*ng/mL)
1	6	3.0 (2.8, 4.0)	140 (18.1)	2109 (21.8)
14	6	4.8 (3.0, 7.6)	333 (30.2)	6581 (32.8)
21	4	4.9 (3.8, 7.6)	355 (24.7)	6789 (35.4)

幾何平均値（%変動係数）[T_{max}は中央値（最小値、最大値）]



フルキンチニブの血漿中濃度-時間プロファイル

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人14例に本剤5mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるフルキンチニブのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.97及び1.04であった³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

フルキンチニブの血漿中蛋白結合率は、約95%であった（*in vitro*）⁴⁾。フルキンチニブのヒト全血における血液/血漿中濃度比は、0.458～0.601であった（*in vitro*）⁵⁾。

16.4 代謝

フルキンチニブは、主にCYP3A4/5で代謝される（*in vitro*）⁶⁾。健康成人6例に¹⁴C標識したフルキンチニブ5mgを単回経口投与したとき、投与96時間後までの血漿中では主に未変化体及びM11（N-脱メチル体）が認められた（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ72.48及び17.31%）⁷⁾（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C標識したフルキンチニブ5mgを単回経口投与したとき、投与14日後までに投与量の約60%が尿中に、約30%が糞便中に排泄された。尿及び糞便中への未変化体としての排泄は、それぞれ投与量の0.50%及び5.34%であった⁷⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人8例に本剤5mgを単回経口投与したときに対する、中等度腎機能障害患者（CLCr：30～59mL/min）8例に本剤5mgを単回経口投与、又は重度腎機能障害患者（CLCr：15～29mL/min）8例に本剤2mg^注）を単回経口投与したときの用量補正後のC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.95及び1.07、又は0.89及び1.01であった⁸⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人8例に本剤5mgを単回経口投与したときに対する、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例に本剤2mg^注）を単回経口投与したときの用量補正後のC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び0.91であった⁹⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人14例に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のフルキンチニブのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.88及び0.35であった¹⁰⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツ600mgを1日1回、又は弱いCYP3A誘導剤であるデキサメタゾン8mgを1日2回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与

時に対する、エファビレンツ又はデキサメタゾン併用投与時のフルキンチニブのAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.69及び0.90と推定された。[10.2参照]

16.7.3 その他

(1) イトラコナゾール

健康成人14例にCYP3A4阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するイトラコナゾール併用投与時のフルキンチニブのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.94及び1.10であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

(2) ラベプラゾール

健康成人12例にプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾール40mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するラベプラゾール併用投与時のフルキンチニブのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.08であった¹¹⁾ (外国人データ)。

(3) ダビガトランエテキシラート

健康成人20例に本剤5mgとP-gp基質であるダビガトランエテキシラート150mgを単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時のダビガトランのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.90及び0.91であった¹²⁾ (外国人データ)。

(4) ロスバスタチン

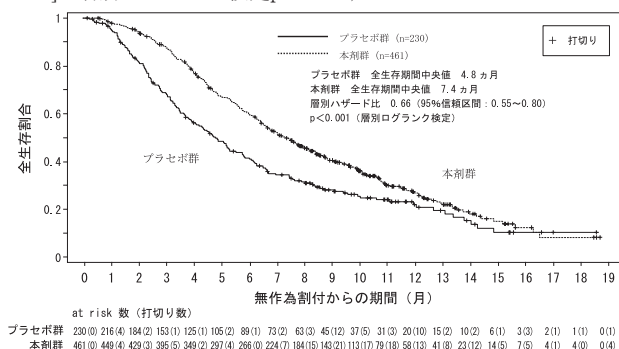
健康成人12例に本剤5mgとBCRP基質であるロスバスタチン10mgを単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.84及び0.81であった¹²⁾ (外国人データ)。
注) 本剤の承認用量は、1回5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (FRESCO-2試験、主要パート)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン^{注1)}、イリノテカン、抗VEGFタンパク製剤、及びRAS野生型の場合は抗EGFR抗体による前治療歴を有し^{注2)}、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかの治療中に進行が認められた又は不耐であった治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者691例 (本剤群461例、プラセボ群230例、うち日本人は本剤群40例、プラセボ群16例)を対象に、最良な支持療法の存在下で本剤5mg又はプラセボを1日1回、3週間投与後に1週間休薬の投与スケジュールで経口投与した無作為化比較試験の結果^{注3)}、主要評価項目である全生存期間の中央値は、本剤群で7.4ヵ月 (95%CI: [6.7, 8.2]) 及びプラセボ群で4.8ヵ月 (95%CI: [4.0, 5.8]) であった (ハザード比0.66、95%CI: [0.55, 0.80]、層別ログランク検定p<0.001)¹³⁾。



Kaplan-Meier全生存期間曲線 (ITT解析対象集団)

副作用は、治験薬の投与を1回以上受けた本剤群の安全性解析対象456例のうち、395例 (86.6%) に認められた。本剤群の主な副作用は、高血圧 (29.2%)、無力症 (24.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (18.6%)、下痢 (18.0%)、食欲減退 (16.0%) 及び甲状腺機能低下症 (15.6%) であった¹³⁾。

注1) 術後補助療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後6ヵ月以内に増悪した患者は、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対してオキサリプラチンによる治療がなくとも適格とした。

注2) 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) 又はミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) 腫瘍を有する患者は免疫チェックポイント阻害剤による治療歴があることとし、B-Raf proto-oncogene (BRAF) V600E変異腫瘍を有する患者はBRAF阻害剤による治療歴があることとした。

注3) データカットオフ日: 2022年6月24日

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フルキンチニブは、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR1、2及び3) のキナーゼ活性を阻害し、腫瘍における血管新生を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{14,15)}。

18.2 抗腫瘍作用

フルキンチニブは、ヒト結腸・直腸癌由来HT-29細胞株を皮下移植したヌードマウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した (*in vivo*)¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

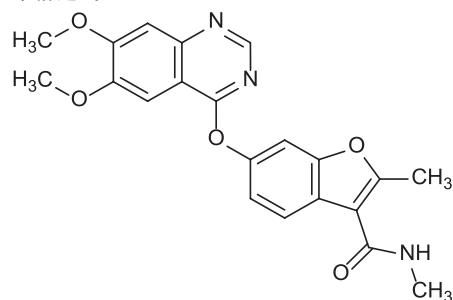
一般名: フルキンチニブ (Fruquintinib) [JAN]

化学名: 6-[(6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy]-N,2-dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide

分子式: C₂₁H₁₉N₃O₅

分子量: 393.39

化学構造式:



性状: 白色～オフホワイトの粉末である。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈フリユザクラカプセル 1mg〉

21カプセル [ボトル、バラ、乾燥剤入り]

〈フリユザクラカプセル 5mg〉

21カプセル [ボトル、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) NDBを用いた調査結果の概要 (VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価): <https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>
- 2) フルキンチニブの日本人患者における薬物動態の検討 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 3) フルキンチニブの薬物動態試験成績① (2024年9月24日承認、CTD 2.7.1.2)
- 4) フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績 (血漿蛋白結合率) (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4)
- 5) フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績 (血球移行性) (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4)
- 6) フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績 (代謝) (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.5)
- 7) フルキンチニブの薬物動態試験成績② (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 8) フルキンチニブの腎機能障害患者における薬物動態試験成績 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 9) フルキンチニブの肝機能障害患者における薬物動態試験成績 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)

- 10) フルキンチニブの薬物相互作用試験成績①（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2）
- 11) フルキンチニブの薬物相互作用試験成績②（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2）
- 12) フルキンチニブの薬物相互作用試験成績③（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2）
- 13) フルキンチニブの国際共同第Ⅲ相試験成績（2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.12）
- 14) フルキンチニブの薬効薬理試験成績①（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2）
- 15) フルキンチニブの薬効薬理試験成績②（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2）
- 16) フルキンチニブの薬効薬理試験成績③（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪府中央区道修町四丁目1番1号

貯 法：室温保存
有効期間：5年

プリビナ[®]液0.05%

Privina[®] Solution 0.05%

承認番号	21800AMX10771000
販売開始	1953年4月

2. 禁忌（次の患者には使用しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 乳児及び2歳未満の幼児 [9.7.1参照]
- 2.3 MAO阻害剤の投与を受けている患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プリビナ液0.05%
有効成分	1mL中 日本薬局方ナファゾリン硝酸塩0.5mg
添加剤	塩化ナトリウム、結晶リン酸二水素ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、乾燥炭酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	プリビナ液0.05%
性 状	無色澄明の等張な緩衝液（点鼻用）
pH	4.5～4.9

4. 効能又は効果

○上気道の諸疾患の充血・うっ血

○上気道粘膜の表面麻酔時における局所麻酔剤の効力持続時間の延長

6. 用法及び用量

通常、成人鼻腔内には1回2～4滴を1日数回、咽頭・喉頭には1回1～2mLを1日数回塗布又は噴霧する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
局所麻酔剤への添加には、局所麻酔剤1mLあたり0.05%液2～4滴の割合で添加する。

8. 重要な基本的注意

連用又は頻回使用により反応性の低下や局所粘膜の二次充血を起こすことがあるので、急性充血期に限って使用するか、又は適切な休薬期間を置いて使用すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 冠動脈疾患のある患者

冠動脈疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧が上昇するおそれがある。

9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者

本剤に対する感受性が高まるおそれがある。

9.1.4 糖尿病の患者

血糖値が上昇するおそれがある。

9.1.5 交感神経作用薬による不眠、めまい等の既往のある患者

本剤の作用が強くなるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 乳児及び2歳未満の幼児

使用しないこと。本剤の作用が強くなり、ショックを起こすことがある。[2.2参照]

9.7.2 2歳以上の幼児、小児

使用しないことが望ましい。過量投与により、発汗、徐脈、昏睡等の全身症状があらわれやすい。やむを得ず使用する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。

10. 相互作用

10.1 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
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 （エフピー） ラサギリンメシル酸塩 （アジレクト） サフィナミドメシル酸塩 （エクフィナ） [2.3参照]	急激な血圧上昇が起こるおそれがある。	本剤はアドレナリン作動薬であり、MAO阻害剤の投与を受けている患者では、ノルアドレナリンの蓄積が増大しているため、併用した場合急激な血圧上昇が起こるおそれがある。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	過敏症状
精神神経系	眠気等の鎮静作用（特に小児）、神経過敏、頭痛、めまい、不眠症
循環器	血圧上昇
呼吸器	くしゃみ
胃腸	悪心・嘔吐
鼻	熱感、刺激痛、乾燥感、嗅覚消失、反応性充血、鼻漏
長期使用	顆粒球減少、反応性の低下

13. 過量投与

13.1 症状

主な全身作用として、血圧上昇と二次作用として臓器虚血がみられる。

幼・小児では顕著な鎮静があらわれ、迅速な処置が必要となる。幼・小児でみられる症状に次のようなものがある¹⁾。

- ・呼吸機能：呼吸数の低下又はチェーン・ストークス型の不規則呼吸、二次性肺水腫。
- ・心血管系：頻脈、高血圧、反射性徐脈。重度の場合一過性の血圧上昇の後に低血圧及びショック。心律動障害、冠動脈収縮に伴う狭心症様症状。
- ・中枢神経系：一過性興奮及び反射亢進、次いで体温低下や意識障害等の中枢神経系の抑制、瞳孔散大、一過性の神経過敏、頭痛、めまい、悪寒。
- ・皮膚・粘膜：四肢冷却、蒼白、発汗、悪寒。

13.2 処置

微温の等張食塩液で鼻腔内をくり返すすぎ、洗浄液を吐き出させる。患者の意識が障害されている場合や幼・小児では頭を下げた姿勢をとらせ、鼻をすすぎ、同時に嚥下を避けるために鼻-咽頭腔の吸引を行う。症状に応じて対症療法を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本品を小分けする場合は、微生物の混入等汚染が起きないように注意し、一度小分けしたものは、本品容器に戻さないこと。また、汚染が起きたときは使用しないこと。

14.2 薬剤使用時の注意

眼科用として使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において類似化合物（塩酸キシロメタゾリン）による治療中、原因不明の突然死の報告がある。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナファゾリンは血管平滑筋の α -アドレナリン受容体に直接作用して血管を収縮させる²⁾。

18.2 末梢血管収縮作用

アドレナリンより強い末梢血管収縮作用を有し、作用持続時間も長い（ウサギ耳殻血管）³⁾。

18.3 作用発現時間、作用持続時間

鼻閉塞を訴えるアレルギー性鼻炎の患者に0.1%ナファゾリン硝酸塩を投与した場合、作用発現は投与直後から15分以内に認められ3～4時間持続する⁴⁾。

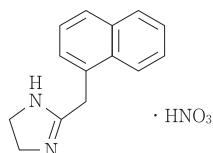
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ナファゾリン硝酸塩（Naphazoline Nitrate）
化学名：2-(Naphthalen-1-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole mononitrate

分子式： $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$

分子量：273.29

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。
酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：167～170℃

22. 包装

500mL×1本（褐色ガラス瓶）

23. 主要文献

- 1) 日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集：日本チバガイギー医薬品過量使用時の症状と処置.1987：87-90
- 2) Mujić,M.et al.：Arch.Int.Pharmacodyn.,1965；155（2）：432-449
- 3) Meier,R.et al.：Schweiz.Med.Wochenschr.,1941；71（17）：554-556
- 4) Von Fredenhagen,H.：Schweiz.Med.Wochenschr.,1944；74（11）：287-290

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail：d-info@yg-nissin.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号

貯 法：室温保存
有効期間：3年

不整脈治療剤

日本薬局方 プロパフェノン塩酸塩錠

プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」
プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」
PROPAFENONE HYDROCHLORIDE TABLETS 100mg, 150mg「OHARA」

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠100mg	錠150mg
承認番号	22400AMX00834000	22400AMX00835000
販売開始	2010年11月	1997年7月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 うっ血性心不全のある患者

[本剤は心機能抑制作用があるため、心不全を悪化させる可能性がある。]

2.2 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者

[刺激伝導障害を悪化させ、完全房室ブロックや高度の徐脈に陥る可能性がある。][9.1.2 参照]

2.3 リトナビル、ミラベグロン、テラプレビル又はアスナプレビルを投与中の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プロパフェノン塩酸塩錠 100mg「オーハラ」 ^{注)}	プロパフェノン塩酸塩錠 150mg「オーハラ」
有効成分	1錠中 日局プロパフェノン塩酸塩 100mg含有	1錠中 日局プロパフェノン塩酸塩 150mg含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ	

注)高齢者等への初期用量等、用量調節用として用いるものである。

3.2 製剤の性状

販売名	プロパフェノン塩酸塩錠 100mg「オーハラ」	プロパフェノン塩酸塩錠 150mg「オーハラ」
性状・剤形	白色 フィルムコーティング錠	白色 フィルムコーティング錠
外形	表面	表面
	裏面	裏面
大きさ	直径：7.1mm 厚さ：3.5mm	直径：8.1mm 厚さ：3.7mm
	質量	質量
識別コード	OH-140	OH-141

4. 効能又は効果

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合
頻脈性不整脈

6. 用法及び用量

通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として1回150mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合にのみ適用を考慮すること。

8.2 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べる。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。[9.1.1、9.1.5、9.1.6、9.2.1、9.3、9.8、11.1.1 参照]

8.3 本剤は心臓ペースメーカー閾値を上昇させる場合があるので、恒久的ペースメーカー使用中の患者には十分注意して投与すること。なお、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。

8.4 一日用量450mgを超えて投与する場合には、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。

8.5 めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者

心不全を来すおそれのある患者では、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。また、開始後1～2週間は入院させること。心不全、心室頻拍等が発現するおそれがある。[8.2 参照]

9.1.2 刺激伝導障害(房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等)のある患者(高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者は除く)

これらの障害をさらに悪化させるおそれがある。[2.2 参照]

9.1.3 著明な洞性徐脈のある患者

より強い徐脈状態となるおそれがある。

9.1.4 血清カリウム低下のある患者

心室頻拍等を来すおそれがある。

9.1.5 心機能低下のある患者

少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。循環不全により血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]

9.1.6 他の抗不整脈薬を併用している患者

少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。併用時の有効性、安全性は確立していない。[8.2 参照]

9.1.7 閉塞性肺疾患、気管支喘息又は気管支痙攣のおそれのある患者

症状を悪化又は発現させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行については不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

入院させて開始することが望ましい。少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。肝・腎機能が低下していることが多く、また、加齢とともに徐脈、刺激伝導系の障害を来しやすくなる。[8.2、16.4.1 参照]

10. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP2D6、CYP3A4及びCYP1A2で代謝される。[16.4.2 参照]

10.1 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
リトナビル (ノービア) [2.3 参照]	本剤の血中濃度が大幅に上昇し、不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	リトナビルのチトクロームP450に対する競合的阻害作用によると考えられている。
ミラベグロン (ベタニス) [2.3 参照]	QT延長、心室性不整脈(Torsades de Pointesを含む)等を起こすおそれがある。	ともに催不整脈作用があり、またミラベグロンのCYP2D6阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
テラブレビル (テラビック) [2.3 参照]	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈、血液障害、血管攣縮等)が起こるおそれがある。	テラブレビルのチトクロームP450に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的なQT延長を起こすおそれがある。
アスナブレビル (スンペブラ) [2.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。	アスナブレビルのCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10.2 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
ベラパミル	動物実験において、本剤の心臓に対する作用が増強するとの報告がある。	薬理学的な相加作用によると考えられている。
β 遮断剤 メトプロロール プロプラノロール	心収縮力低下、血圧低下、めまい、ふらつき等の症状があらわれることがある。	肝での代謝を抑制し、 β 遮断剤の血中濃度が上昇するためと考えられている。
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強することがある。	本剤がワルファリンの代謝を阻害することがある。
ジゴキシン	ジゴキシンの作用を増強し、ジゴキシン中毒症状があらわれることがある。	本剤がジゴキシンの腎排泄を抑制し、血中ジゴキシン濃度を上昇させる。
アミノフィリン コリンテオフィリン テオフィリン	本剤がこれらの薬剤の作用を増強することがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、これらの薬剤のクリアランスが低下するため、血中濃度が上昇すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導されたチトクロームP450が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、心室細動、洞房ブロック、房室ブロック、失神(いずれも頻度不明)、洞停止、徐脈(いずれも1%未満)
[8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害(2%未満)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、Al-P、ビリルビン、 γ -GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1.0～2.0%未満	1.0%未満	頻度不明
循環器		動悸	胸痛、脚ブロック
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇		
腎臓		BUN上昇	
血液		好酸球増多	
精神神経系			めまい・ふらつき、頭痛・頭重
消化器		嘔気・嘔吐、食欲不振、腹痛、軟便・下痢、腹部膨満感	便秘
過敏症			発疹、そう痒

	1.0～2.0%未満	1.0%未満	頻度不明
その他		倦怠感、筋肉痛、中性脂肪の上昇、尿酸の上昇	浮腫、味覚倒錯、ほてり

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国で、心筋梗塞の既往歴のある患者を対象とした比較試験において、本剤と類似のNaチャンネル阻害作用を有する薬剤を投与した群で、プラセボ投与群に比べ、死亡率が有意に増加したとの報告がある¹⁾。

15.1.2 外国において特異体質の反応であろうと考えられる顆粒球減少症が1例、敗血症を伴う無顆粒球症が1例報告されている。無顆粒球症は8週間の投薬後に出現し、休薬後同じ期間をかけて回復したと報告されている。

15.1.3 外国において味覚異常が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに高用量(臨床用量の40～70倍)を長期間投与した場合、尿管に結晶析出が認められたとの報告がある。

15.2.2 サル、イヌ及びウサギにおいて高用量を静脈内投与すると可逆性の精子形成障害が起こることが報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験

健康成人男子(18例)にプロパフェノン塩酸塩100^{注)}、200^{注)}及び300mg^{注)}を経口投与した場合、消化管からの吸収は良好で、投与後1～2時間に最高血中濃度に達する。一方、半減期は2～3時間であり、投与量による変化は認められなかった²⁾。

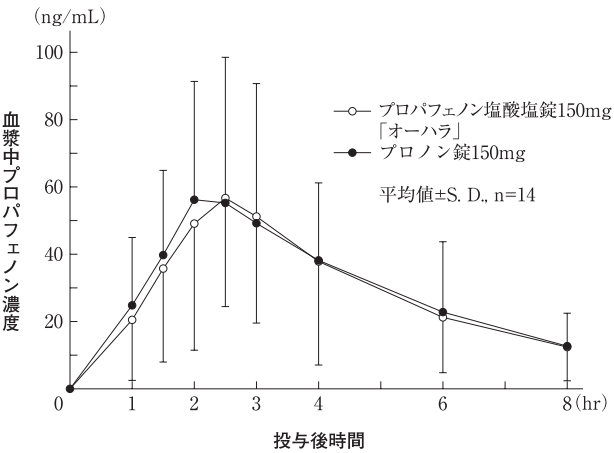
16.1.2 生物学的同等性試験

プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」とプロノン錠150mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(プロパフェノン塩酸塩として150mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

薬物動態パラメータ

	n	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
プロパフェノン塩酸塩錠 150mg「オーハラ」	14	236.21±	60.57±	2.3±	3.1±
		171.84	41.40	0.4	1.5
プロノン錠150mg	14	246.66±	60.36±	2.2±	2.6±
		154.32	35.54	0.4	0.8

(平均値±S. D.)



血漿中プロパフェノン濃度の推移

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の条件によって異なる可能性がある。

16.4 代謝

16.4.1 プロパフェノンは肝代謝性の薬剤であり、また、その代謝能には飽和現象が認められ、血漿中未変化体濃度は非線形な薬物動態を示す。このため300mg^[注]投与時の血漿中未変化体のC_{max}、AUCは、100mg^[注]投与時の約10倍と投与量の増減により大きく変動する^{2,4)}。[9.1.5、9.2.1、9.3、9.8 参照]

16.4.2 プロパフェノンは、ヒトにおいて肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6により5位が水酸化され、CYP3A4及びCYP1A2でN-脱アルキル化されることが確認されている⁵⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に150mgを経口投与した場合、投与後48時間の尿中に、未変化体が投与量の0.06%排泄された。また、尿中への未変化体及び代謝物の総排泄率は22.56%であった。尿中主代謝物は5-ヒドロキシプロパフェノンの抱合体である⁶⁾。

16.8 その他

プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」は溶出挙動に基づき、プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」と生物学的に同等とみなされた⁷⁾。

注)本剤の承認された用量は、1回150mgを1日3回、年齢、症状により適宜増減である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(心室性期外収縮患者)

心室性期外収縮の患者(169例)を対象にプロパフェノン塩酸塩450mg/日(分3)とジソピラミド300mg/日(分3)を2週間投与し、二重盲検法にて比較検討した。その結果、プロパフェノン塩酸塩投与群では、自覚症状改善度において54%(21/39例)、期外収縮改善度において74%(50/68例)、全般改善度において、74%(50/68例)で改善が認められ、臨床効果判定においてプロパフェノン塩酸塩が有意に優れていた。また、プロパフェノン塩酸塩の副作用発現頻度は13%(11/84例)であり、ジソピラミド投与群に比べ有意に低かった。主な副作用は、ALT上昇、γ-GTP上昇及び好酸球上昇(いずれも2.4%、2/84例)、洞停止及び心室頻拍(いずれも1.2%、1/84例)等であった⁸⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(上室性期外収縮患者)

上室性期外収縮(SVPC)の患者(96例)を対象にプロパフェノン塩酸塩450mg/日(分3)とジソピラミド300mg/日(分3)を2週間投与し、二重盲検法にて比較検討した。その結果、プロパフェノン塩酸塩投与群では、自覚症状改善度において64%(14/22例)、期外収縮改善度において69%(22/32例)、全般改善度において69%(22/32例)で改善が認められたが、臨床効果判定のいずれにおいてもジソピラミド投与群に比べ有意な差は認められなかった。治療期の24分間の総SVPC数を観察期と比較した結果、プロパフェノン塩酸塩は高い平均減少率(55%)を示したが、ジソピラミド投与群に比べ有意な差は認められなかった。また、プロパフェノン塩酸塩の副作用発現頻度は2.2%(1/45例)であり、ジソピラミド投与群に比べ有意に低かった。副作用は、Al-P上昇、BUN上昇、血中クレアチニン上昇及び尿酸上昇(いずれも2.2%、1/45例)であった⁹⁾。

17.1.3 長期投与試験(頻脈性不整脈患者)

頻脈性不整脈(上室性、心室性)患者(91例)を対象に6ヵ月以上プロパフェノン塩酸塩を長期投与した時の有効性及び安全性について検討した。その結果、プロパフェノン塩酸塩の自覚症状改善度は85%(62/73例)、全般改善度は63%(57/90例)であり、長期投与でも高い有効性を有することが示唆された。また、副作用発現頻度は6.2%(6/97例)であり、副作用は、肝機能障害(2.1%、2/97例)、動悸発作、嘔気・胃痛、下痢及び徐脈(いずれも1.0%、1/97例)であった。副作用発現時期は、いずれも投薬開始後3ヵ月以内であった¹⁰⁻¹²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Vaughan - Williamsの分類による第Ⅰ群の抗不整脈薬。主な作用は心筋細胞のNa⁺チャネルの抑制であり、活動電位の最大脱分極速度を抑制することにより、抗不整脈作用を現す。細分類ではⅠc群に属し、Na⁺チャネルとの結合乖離速度は遅く、活動電位持続時間は不変である⁴⁾。

18.2 実験的不整脈に対する作用

・イヌの冠動脈二段結紮により24時間及び48時間後に惹起された不整脈¹³⁾及び心筋梗塞イヌにおいて電気刺激により誘発した心室性頻拍¹⁴⁾に対して抑制作用を示す。

・ウサギのアコニチン不整脈¹⁵⁾、イヌ及びネコのアドレナリン-クロロホルム不整脈¹⁵⁾、イヌの塩化カルシウム不整脈¹⁵⁾、イヌの強心配糖体不整脈、イヌの冠動脈結紮不整脈及び心筋梗塞イヌの心室性頻拍¹⁴⁾等のモデル不整脈に対して静脈内、十二指腸内及び経口投与により抑制作用を示す。

18.3 電気生理学的作用

18.3.1 最大脱分極速度に対する作用

モルモット単一心室筋細胞の最大脱分極速度(V_{max})を抑制¹⁶⁾するとともに、ネコ心室筋において膜電位固定法により測定したNa電流を抑制する¹⁷⁾。

18.3.2 活動電位持続時間に対する作用

モルモット単一心室筋細胞の活動電位持続時間を低濃度(10⁻⁶M以下)では延長させ、高濃度では短縮させる¹⁶⁾。

18.3.3 心室細動閾値に対する作用

モルモットにおいて、電気刺激による心室細動の発生閾値を上昇させる¹⁵⁾。

18.3.4 洞房結節に対する作用

ウサギ洞房結節において、活動電位持続時間を延長させるとともに、活動電位4相の脱分極、最大拡張期電位及び静止膜電位を減少させ、自動能を低下させる¹⁸⁾。

18.4 交感神経β受容体遮断作用

イヌにおいてプロプラノロールの1/20～1/70の交感神経β受容体遮断作用を示す¹⁹⁾。

18.5 心・血管系に対する作用

イヌにおいて、末梢血管及び冠血管拡張作用を示すが、心拍数を変化させない¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プロパフェノン塩酸塩

(Propafenone Hydrochloride)

化学名：1-[2-[(2RS)-2-Hydroxy-3-(propylamino)propyloxy]phenyl]-3-phenylpropan-1-one monohydrochloride

分子式：C₂₁H₂₇NO₃・HCl

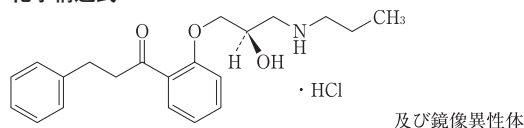
分子量：377.90

性 状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はギ酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

化学構造式：



22. 包装

〈プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」〉

(PTP)100錠(10錠×10)

〈プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」〉

(PTP)100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) CAST investigators:N Engl J Med.1989;321(6):406-412
- 2) 加藤貴雄ほか:臨床薬理.1986;17(3):579-591
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同源性試験
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店：2021：C-5049
- 5) Botsch S,et al.:Mol Pharmacol.1993;43(1):120-126
- 6) 樋口三朗ほか:基礎と臨床.1987;21(9):3949-3955
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 8) 加藤和三ほか:臨床医薬.1987;3(8):969-990
- 9) 加藤貴雄ほか:臨床医薬.1989;5(4):733-753
- 10) 高田重男ほか:薬理と治療.1987;15(6):2475-2495
- 11) 加藤和三ほか:薬理と治療.1987;15(6):2457-2473
- 12) 濱本紘:基礎と臨床.1987;21(8):3524-3549
- 13) Hashimoto K,et al.:Heart and Vessels.1985;1(1):29-35
- 14) 酒井隆ほか:心電図.1986;6(3):213-219
- 15) Hapke H J,et al.:Arzneim-Forsch/Drug Res.1976;26(10):1849-1857
- 16) Watanabe T,et al.:Environ Med.1986;30:97-103
- 17) Kohlhardt M,et al.:Drug Dev Eval.1977;1:35-38
- 18) Satoh H,et al.:Eur J Pharmacol.1984;99(2-3):185-191
- 19) 内田渡ほか:基礎と臨床.1987;21(6):2656-2668

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社 お客様相談室

〒104-6591 東京都中央区明石町8-1聖路加タワー36階

TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702

URL <https://www.ohara-ch.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



大原薬品工業株式会社

滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 121-15

貯法：2～8℃保存
有効期間：3年

腰椎椎間板ヘルニア治療剤 注射用コンドリアーゼ

ヘルニコア[®] 椎間板注射用1.25単位
HERNICORE[®] 1.25units for Intradiscal inj.

処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00457000
販売開始	2018年8月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 急性の両下肢麻痺や膀胱直腸障害を呈する馬尾障害のある患者[緊急手術が必要とされるため、本剤の投与は適さない。]
- 2.3 骨軟骨異形成症による症状又は脊柱の弯曲がある患者[症状の悪化や腰椎不安定性が強まるおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	コンドリアーゼ 1.25単位
添加剤	精製白糖5mg、マクロゴール4000 10mg、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物

本剤を日局「生理食塩液」1.2mLに溶解した時の1.0mL中の組成(溶解液中の塩化ナトリウムを除く)

3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤(バイアル)
性状	白色の塊又は粉末(溶解時は無色澄明 ^{注)})
pH	6.5～7.5 ^{注)}
浸透圧比	1.0～1.2 ^{注)}

注)日局「生理食塩液」1.2mL溶解時

4. 効能又は効果

保存療法で十分な改善が得られない後縦靱帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 画像上ヘルニアによる神経根の圧迫が明確であり、腰椎椎間板ヘルニアの症状が画像所見から説明可能な患者にのみ投与すること。
- 5.2 本剤は異種タンパクであり、再投与によりアナフィラキシー等の副作用が発現する可能性が高くなるため、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の投与経験がない患者にのみ投与すること。[11.1.1 参照]
- 5.3 変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症等の腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を合併する患者、骨粗鬆症、関節リウマチ等の合併により椎体に症状が認められる患者の場合は、本剤投与により腰椎不安定性が強くと認められるおそれがある。これらの患者において、合併症が原因で症状が認められる場合は、本剤の有効性が得られない可能性があるため、本剤のリスクを考慮し、症状の原因を精査した上で、本剤による治療を優先すべきか慎重に判断すること。投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。[9.1.2 参照]
- 5.4 20歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。また、成長期の患者では、成長板が閉鎖していないため、本剤投与による成長板の限局性欠損により、腰椎不安定性を誘発するおそれ、本剤投与による軟骨層の骨化により、軟骨細胞の増殖が抑制され、椎体の伸長が阻害されるおそれがあるため、投与の可否を慎重に判断するとともに、投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。[9.7、15.2.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはコンドリアーゼとして1.25単位を症状の原因である高位の椎間板内に単回投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

複数高位への同時投与の経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。本剤投与によりアナフィラキシー、腰椎不安定性等が発現するおそれがあり、複数高位への同時投与によりリ

スクが高まるおそれがあることから、複数高位への同時投与は行わないこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、腰椎椎間板ヘルニアの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。また、椎間板穿刺に熟達した医師が投与すること。
- 8.2 本剤の投与に際しては、ショック、アナフィラキシー等の発現のおそれがあるので、救急処置のとれる準備をしておくこと。投与終了後も十分な観察を行い、症状が発現した場合には直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤投与により椎間板が変性し、生体力学的バランスの異常をきたし腰椎不安定性が発現するおそれがある。本剤投与後は、腰椎不安定性に伴う症状の発現の有無を十分に観察するとともに、腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作(重量物を持ち上げる等)を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討すること。
- 8.4 本剤投与後にアナフィラキシーや腰椎不安定性が発現する可能性があること、並びにその徴候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。[11.1.1 参照]
- 8.5 全身麻酔下での投与は、穿刺針の神経根への接触に伴う放散痛等を感知できず神経を損傷する可能性や、アナフィラキシー等が発現した場合に発見が遅れるおそれがあるので推奨されない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アレルギー素因のある患者

過敏症の発現が増すおそれがある。[8.2 参照]

9.1.2 腰椎不安定性が疑われる患者

腰椎不安定性が増すおそれがある。[5.3 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤投与の際にはX線照射を伴う。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。¹²⁵I標識コンドリアーゼを用いた動物実験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[5.4 参照]

9.8 高齢者

9.8.1 本剤の治療効果が得られない可能性があることから、投与の可否を慎重に判断すること。一般的に加齢による椎間板の変性により髄核中のプロテオグリカン含量が低下していることが知られている。

9.8.2 一般に軟骨終板が菲薄化しており、椎体の変性が発現する可能性が高まる。[15.2.2 参照]

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

本剤は異種タンパクであり、ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがある。[5.2、8.2、8.4 参照]

11.2 その他の副作用

その他の副作用を以下に示す¹⁾⁻³⁾。

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
筋・骨格系	腰痛(25.2%)	下肢痛	下肢違和感	頸部痛、筋骨格痛
過敏症		蕁麻疹	発疹、中毒性皮膚疹、そう痒症	薬疹
その他		発熱、頭痛	感覚障害	リンパ節炎、感覚鈍麻
臨床検査	Modic分類の椎体輝度変化 ^{a)} 開大 ^{b)} 、椎間板高の30%以上の低下 ^{b)} (16.8%)	5°以上の椎間後方開大 ^{b)} 、好中球数減少、トリグリセリド増加	C-反応性蛋白増加、ビリルビン増加、健側の一過性のラセーグ陽性	白血球数減少、ALT増加、AST増加、血小板数減少

a)MR画像異常、b)X線画像異常

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を個装箱に入れた状態(遮光)で室温に戻す。

14.1.2 日局「生理食塩液」1.2mLをゆっくりとバイアル内に注入する。溶解にあたっては、泡立ちや激しい攪拌を避ける。

14.1.3 バイアルの溶解液をルアーロック付きデイスボーザブルシリンジで抜き取る。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。

14.1.5 バイアルに破損や亀裂等の不良が認められる場合やバイアル内が陰圧に保たれていない場合は、投与しないこと。

14.1.6 ガラスに有効成分が吸着するおそれがあるため、ガラス製のシリンジは使用せず、ルアーロック付のデイスボーザブルシリンジを使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 X線透視装置を用い、嚴重な無菌操作のもと腰椎椎間板ヘルニアに罹患した椎間板内の中心に本剤1.0mLをゆっくり投与すること。

14.2.2 原則として正中からの経硬膜穿刺による投与は行わず、後外側経路にて投与すること。正中穿刺により神経損傷や硬膜損傷を生じる可能性がある。

14.2.3 造影剤等の薬剤を腰椎椎間板内で併用しないこと。椎間板内で混合した際の安定性、安全性及び有効性のデータがない。また、造影剤等の使用により神経症状(横断性脊髄炎、対麻痺、脳出血)等の合併症が危惧される。

14.2.4 本剤投与時に抵抗を感じた場合は、投与を中止すること。

14.3 薬剤投与後の注意

残液は、使用せず廃棄すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 カニクイザルにコンドリアーゼを0.25～10単位/disc(臨床投与量の12～494倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後26週に軟骨終板及び成長板の骨化並びに軟骨終板の非薄化がみられ、いずれも回復性は確認されていない。[5.4 参照]

15.2.2 ウサギ(ヒトやカニクイザルよりも軟骨終板が薄い)にコンドリアーゼを4単位/disc(臨床投与量の1056倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後2年に軟骨終板を挟んで髄核に接する椎体に骨細胞壊死がみられ、回復性は確認されていない。[9.8.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

腰椎椎間板ヘルニア患者にコンドリアーゼ0.5単位から10単位^{注)}を単回椎間板内投与した場合、血漿中コンドリアーゼ濃度(酵素活性)はすべての症例でいずれの時点においても定量下限(100 μ 単位/mL)未満であった⁴⁾。

注)本剤は、通常、成人にはコンドリアーゼとして1.25単位を症状の原因である高位の椎間板内に単回投与する。

16.2 吸収

イスに50単位/discの用量で¹²⁵I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、血漿中コンドリアーゼ濃度は定量下限(ELISA:0.36m単位/mL、酵素活性:20m単位/mL)未満であった⁵⁾。

16.3 分布

イスに50単位/discの用量で¹²⁵I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、遊離した¹²⁵Iに起因すると思われる甲状腺への放射能分布が観察されたほかは、主要組織(腎臓、肝臓、肺、投与部位周辺筋組織及び脾臓)への放射能分布はほとんど認め

られなかった。イス及びカニクイザルに2単位/discの用量でコンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与されたコンドリアーゼは投与部位に投与後30日まで残存した⁵⁾。

16.4 代謝

イスに50単位/discの用量で¹²⁵I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与後14日までの椎間板組織抽出物における主な放射能は未変化体のコンドリアーゼであった⁵⁾。

16.5 排泄

イスに50単位/discの用量で¹²⁵I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与後14日までに投与放射能の38.4%が尿中、4.0%が糞中へと排泄された⁵⁾。なお、コンドリアーゼはタンパク質であり、最終的には、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解されると考えられる。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験(国内第Ⅲ相試験)における有効性の主要な成績は表のとおりであった³⁾。

主要評価項目	投与群 (単回投与)	症例数 ^{a)}	投与後13週における変化量 ^{b)}		
			調整済平均値 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値
下肢痛 ^{c)} (mm)	プラセボ	81	-34.3±3.3	—	—
	コンドリアーゼ 1.25単位	82	-49.5±3.3	-15.2 [-24.2, -6.2]	0.0011

a)投与後13週時の値が得られていない症例は、最終観察時点での測定値で代用する方法(Last observation carried forward)にて補完

b)ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

c)被験者が就寝前に測定した過去24時間の最悪時下肢痛(Visual Analogue Scale:VAS(0mm(痛みなし)～100mm(これまでに感じた最大の痛み)))の連続7日間の平均値

副作用の発現率は、コンドリアーゼ1.25単位群57.3%(47/82例)であった。主な副作用は、腰痛(24.4%)、Modic分類の椎体輝度変化(24.4%)、椎間板高の30%以上の低下(22.0%)及び5°以上の椎間後方開大(4.9%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

コンドリアーゼは、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸の分解作用を示し、椎間板髄核中におけるグリコサミノグリカン分解して髄核の保水能を低下させ、椎間板内圧を低下させることによりヘルニアの臨床症状を改善すると考えられている。

18.2 椎間板ヘルニア症状改善作用

椎間板ヘルニアを罹患したイスにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、臨床症状(姿勢反応、脊髄反射及び患部の疼痛)の改善が認められた⁶⁾。

18.3 椎間板高狭小化作用

正常なウサギにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、椎間板内水分含量の低下及び椎間板高の狭小化が認められた⁷⁾。

18.4 椎間板内圧低下作用

正常なヒツジにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、椎間板内圧最低値の低下及び椎間板高の狭小化が認められた⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：コンドリアーゼ(Condoliase)(JAN)

分子式：C₅₀₃₉H₇₇₇₀N₁₃₆₀O₁₅₂₅S₂₂

分子量：約11万

化学構造式：コンドリアーゼは、グラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* から分離・精製された、次に示す構造を持つ単量体でアミノ酸残基997個からなるタンパク質である。
Ala-Thr-Ser-Asn-Pro-Ala-Phe-Asp-Pro-Lys-[Amino acid]_n-Pro

20. 取扱い上の注意

遮光保存の必要があるため、本剤は個装箱(外箱)に入れて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料：腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたSI-6603国内試験の統合解析
- 2) 社内資料：腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 社内資料：腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 4) 社内資料：国内臨床試験における薬物動態(2018年3月23日承認、CTD2.7.2)
- 5) 社内資料：非臨床試験における薬物動態(2018年3月23日承認、CTD2.6.4)
- 6) 社内資料：椎間板ヘルニア罹患イヌを用いた薬理試験(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 7) 社内資料：正常ウサギを用いた薬理試験(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 8) 社内資料：正常ヒツジを用いた薬理試験(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号
フリーダイヤル 0120-519-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



生化学工業株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目6-1

26.2 発売元



科研製薬株式会社
KAKEN 東京都文京区本駒込二丁目28番8号

オレキシン受容体拮抗薬
不眠症治療薬
ボルノレキサント水和物製剤

ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg
VorZZZ[®] tablets 2.5mg / tablets 5mg / tablets 10mg

注 1) 注意—習慣性あり
注 2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1、16.6.1 参照]
- 2.3 イトラコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル含有製剤、エンシトレルビル フマル酸、コピシスタット含有製剤、セリチニブを投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ボルズィ錠 2.5mg	ボルノレキサント水和物 1 錠中ボルノレキサントとして 2.5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
ボルズィ錠 5mg	ボルノレキサント水和物 1 錠中ボルノレキサントとして 5mg	
ボルズィ錠 10mg	ボルノレキサント水和物 1 錠中ボルノレキサントとして 10mg	

3.2 製剤の性状

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
ボルズィ錠 2.5mg	T1	白色素錠	上面	下面	側面
					
			直径 (mm) 約 5.5	厚さ (mm) 約 2.7	重量 (mg) 約 70
ボルズィ錠 5mg	T2	白色割線入素錠	上面	下面	側面
					
			直径 (mm) 約 7	厚さ (mm) 約 3.3	重量 (mg) 約 140
ボルズィ錠 10mg	T3	微黄色素錠	上面	下面	側面
					
			直径 (mm) 約 7	厚さ (mm) 約 3.3	重量 (mg) 約 140

日本標準商品分類番号			
87119			
	錠 2.5mg	錠 5mg	錠 10mg
承認番号	30700AMX00199000	30700AMX00200000	30700AMX00201000
販売開始	2025 年 11 月	2025 年 11 月	2025 年 11 月

4. 効能又は効果
不眠症
6. 用法及び用量
通常、成人にはボルノレキサントとして 1 日 1 回 5mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 10mg を超えないこととする。
7. 用法及び用量に関連する注意
- 7.1 通常用量を超えて増量する場合には、傾眠等の副作用が増加することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することとし、症状の改善に伴って減量に努めること。
- 7.2 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。
- 7.3 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.4 中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、1 日 1 回 2.5mg とすること。[10.2、16.7.2 参照]
- 7.5 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）では、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、1 日 1 回 2.5mg とすること。[9.3.2、16.6.1 参照]
- 7.6 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。
8. 重要な基本的注意
- 8.1 不眠症あるいは本剤の影響により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。「17. 臨床成績」の項を熟知し、患者の状態を十分に把握した上で、自動車の運転等の危険を伴う機械を操作することの適否を慎重に判断し、危険を伴う作業を行う場合には十分な注意が必要であることを適切に患者に指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。[17.1.1、17.1.2、17.3.1、17.3.2 参照]
- 8.2 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 ナルコレプシー又はカタプレキシのある患者
症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.2 脳に器質的障害のある患者
本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。
- 9.1.3 呼吸機能障害のある患者（軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を除く）
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[17.3.3 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与しないこと。ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.2 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び B）のある患者

ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ボルノレキサントは主に CYP3A4 によって代謝される。[16.4 参照]

10.1 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
イトラコナゾール （イトリゾール） ボサコナゾール （ノクサフィル） ポリコナゾール （ブイフェンド） クラリスロマイシン （クラリス） （クラリシッド） リトナビル含有製剤 （ノービア） （カレトラ） （パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸 （ゾコーバ） コビススタット含有製剤 （ゲンボイヤ） （シムツーザ） （プレジコビックス） セリチニブ （ジカディア） [2.3、16.7.1 参照]	本剤の作用を著しく増強させるおそれがある。	これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇するおそれがある。

10.2 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
中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル塩酸塩等 [7.4、16.7.2 参照]	本剤の作用を増強させるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
グレープフルーツジュース	本剤の作用を増強させるおそれがある。	グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 [16.7.2 参照]	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがある。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒）	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。	本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	3% 以上	1～3% 未満	1% 未満
一般・全身障害 および投与部位の状態			倦怠感
臨床検査			血中乳酸脱水素酵素増加
神経系障害	傾眠		浮動性めまい 睡眠時麻痺
精神障害		悪夢	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

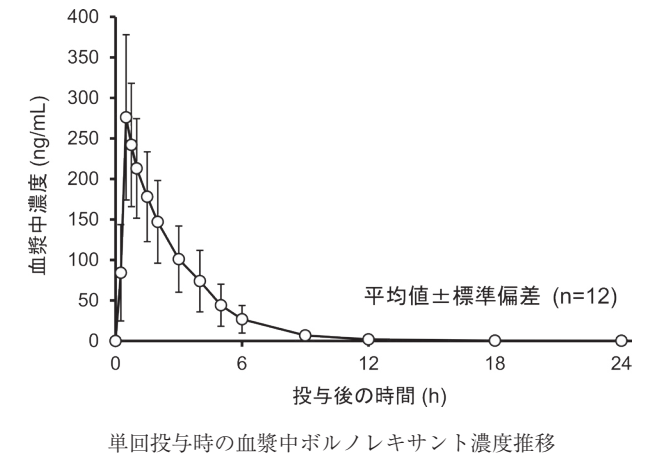
15.2.1 ラット 2 年間がん原性試験において臨床曝露量の 33 倍に相当する用量を投与した雄で睪巣細胞腫の増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤 10mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中ボルノレキサント濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった¹⁾。



用量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10mg (12例)	279 ± 96.7	0.500 (0.500, 3.00)	720 ± 237	2.13 ± 0.185

平均値±標準偏差
a)：中央値（最小値，最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人男性に本剤 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中ボルノレキサント濃度の薬物動態パラメータは下記のとおりであった²⁾。

反復投与時の血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータ

用量 (例数)	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ^{b)} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
10mg (6例)	1日目	256±63.2	1.50 (1.50, 2.00)	1210±420	2.04±0.395
	7日目	265±73.5	1.75 (0.750, 2.00)	1340±632	2.03±0.398

平均値±標準偏差

a)：中央値（最小値，最大値）

b)：投与1日目はAUC_{0-∞}、投与7日目はAUC_{0-24h}

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性（12例）に本剤10mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、ボルノレキサントのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均の比（食後/空腹時）とその90%信頼区間は、0.96 [0.76, 1.21] 及び1.17 [1.05, 1.31] であった。t_{max}（中央値）は食事により1時間遅延した¹⁾。[7.3 参照]

16.3 分布

ヒト血漿におけるボルノレキサントの蛋白結合率は94.5～96.3%であった（*in vitro*、平衡透析法、評価濃度0.05～2μg/mL³⁾。

16.4 代謝

ボルノレキサントは主として代謝により消失し、その代謝には主にCYP3A4が関与していた⁴⁾。経口投与後の血漿中には未変化体が主に認められた。また、代謝物としてオキサアジナン環の脱水素化代謝物（M3）が認められたが、曝露量は薬物関連総曝露量の10%未満であった⁵⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性（6例）に¹⁴C 標識ボルノレキサント7.5mgを単回経口投与したとき、投与した放射能の総回収率は104.2%であり、尿中に82.4%、糞中に21.8%が排泄された。尿及び糞中からは代謝物のみ検出された⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）各8例に本剤5mgを単回経口投与したとき、ボルノレキサントの血漿蛋白結合率は健康成人と比較して中等度でやや低下がみられた。非結合型ボルノレキサントのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均の比とその90%信頼区間は、軽度/健康成人で1.07 [0.88, 1.30] 及び1.37 [1.06, 1.77]、中等度/健康成人で1.42 [1.05, 1.93] 及び3.06 [1.89, 4.96] であった。ボルノレキサントの消失半減期（平均値）は、健康成人で1.90～2.33時間に対し、軽度及び中等度では3.07時間及び4.92時間であった⁶⁾。重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）での薬物動態は検討していない。[2.2、7.5、9.3 参照]

16.6.2 高齢者

高齢者を含む健康成人（非高齢者12例、高齢者8例）に本剤20mg^{注)}を1日1回7日間反復投与したとき、7日目の血漿中ボルノレキサントのC_{max}及びAUC_{0-24h}（平均値±標準偏差）は非高齢者でそれぞれ396±147ng/mL及び1980±873ng・h/mL、高齢者で332±124ng/mL及び1860±866ng・h/mLであり、非高齢者と比べて高齢者で高い傾向はなかった⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人（10例）に本剤を1日目に5mgを空腹時に単回経口投与し、6日目に本剤1mg^{注)}を単回経口投与、イトラコナゾールを3日目に1回200mgを1日2回、4～7日目に1回200mgを1日1回経口投与した。用量補正した血漿中ボルノレキサントのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均の比（イトラコナゾール併用/単独）とその90%信頼区間は、2.24 [2.05, 2.45] 及び12.2 [11.2, 13.4] であった。単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は約2倍に上昇し、AUC_{0-∞}は約12倍に増加した⁸⁾。[2.3、10.1 参照]

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

16.7.2 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

本剤5mg単独投与時に対する中程度CYP3A阻害薬を併用投与し

たときのボルノレキサントの薬物動態パラメータの幾何平均の比（併用/単独）は、フルコナゾール（200mg、1日1回投与）では、C_{max}及びAUC_{0-∞}でそれぞれ1.75及び3.04、エリスロマイシン（300mg、1日4回投与）では、1.76及び3.53、ベラパミル（80mg、1日3回投与）では、1.85及び4.00と推定された。ボルノレキサント5mg単独投与時に対するCYP3A誘導薬であるリファンピシン（600mg、1日1回投与）を併用投与したときのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均の比（併用/単独）は、0.314及び0.181と推定された⁹⁾。[7.4、10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

不眠症患者590例を対象に、本剤5、10mg又はプラセボを1日1回就寝前に14日間投与した結果、睡眠日誌による主観的睡眠潜時は以下のとおりであった。

睡眠日誌による主観的睡眠潜時（単位：分）

	プラセボ群	5mg 群	10mg 群
ベースライン ^{a)}	58.9±28.8 (196例)	57.0±26.4 (196例)	58.6±28.0 (197例)
投与2週時 ^{a)}	50.2±27.0 (194例)	38.4±19.4 (196例)	39.7±20.6 (197例)
ベースラインからの変化量 ^{b)}	-8.6 [-11.1, -6.0]	-19.2 [-21.7, -16.6]	-18.7 [-21.3, -16.2]
プラセボとの差 ^{b,c)} p値 ^{d)}	—	-10.6 [-14.2, -7.0] p<0.001	-10.1 [-13.8, -6.5] p<0.001

a)：平均値±標準偏差

b)：最小二乗平均値 [95% 信頼区間]

c)：投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。

d)：有意水準両側5%。検定の多重性はプラセボ群と本剤10mg群の比較で有意差が認められた場合にのみプラセボ群と本剤5mg群との比較を行う固定順序法により調整された。

副作用発現割合は、5mg群5.1%（10/196例）、10mg群6.6%（13/197例）であった。主な副作用は傾眠で、5mg群3.1%（6/196例）、10mg群3.6%（7/197例）であった。また、日中の主観的眠気を評価した「日本語版カロリンスカ眠気尺度（日本語版KSS）」及び認知機能を評価した「数字符号置換検査（DSST）の正答数及び正答率」において、いずれも本剤投与による影響は認められなかった¹⁰⁾。[8.1 参照]

17.1.2 国内長期投与試験（非盲検試験）

不眠症患者367例を対象に、本剤5又は10mgを1日1回就寝前に最大52週間投与した。

副作用発現割合は、5mg群10.3%（19/184例）、10mg群18.0%（33/183例）であった。主な副作用は傾眠で、5mg群3.8%（7/184例）、10mg群11.5%（21/183例）であった¹¹⁾。[8.1 参照]

17.3 その他

17.3.1 自動車運転能力に対する影響

高齢者を含む健康成人男女（計61例）を対象に、本剤の自動車運転技能への影響を検討するため、無作為化二重盲検4群4期クロスオーバー試験を実施した。プラセボ、本剤10、20mg^{注1)}又は陽性対照を1日1回8日間就寝前に投与し、1日目及び8日目の投与9時間後（それぞれ2日目及び9日目の朝）に、自動車運転技能に対する影響を検討した。陽性対照投与期では2～7日目はプラセボを投与した。

自動車運転技能の主要指標は60分間累積SDLP^{注2)}のプラセボ投与期との差の両側90%信頼区間の上限が9.23cm未満（血中アルコール濃度0.05%での運転能力低下に相当する閾値であり、評価系を確立することを目的に実施した臨床試験における、血中アルコール濃度が0.05%の場合に認められる運転能力低下の結果に基づいて設定した¹²⁾）であることとした。

本剤10mg、本剤20mg及び陽性対照投与後の60分間累積SDLPのプラセボ投与期との差は下記の表及び図のとおりであった。

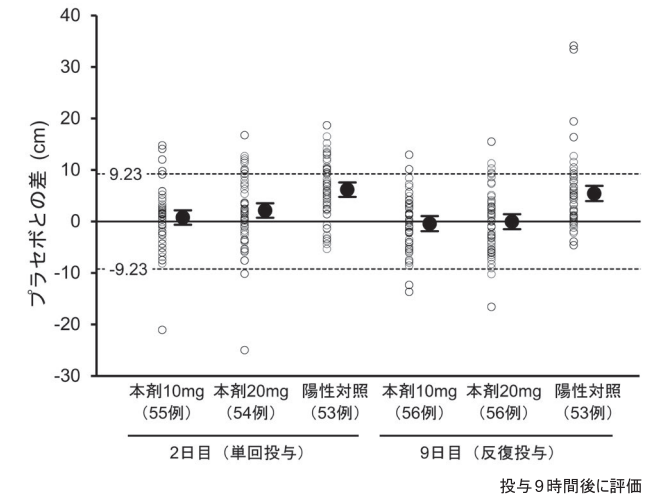
60 分間累積 SDLP（単位：cm）				
	プラセボ 投与期	本剤 10mg 投与期	本剤 20mg 投与期	陽性対照 投与期
2 日目（単回投与による影響の検討）				
60 分間累積 SDLP	35.75 ± 8.71 (55 例)	36.57 ± 9.94 (56 例)	37.74 ± 9.34 (57 例)	42.71 ± 10.95 (57 例)
プラセボとの差 ^{a, b)} [90% 信頼区間]	—	0.77 [−0.63, 2.17] (55 例)	2.13 [0.73, 3.53] (54 例)	6.17 [4.77, 7.58] (53 例)
9 日目（反復投与による影響の検討）				
60 分間累積 SDLP	35.68 ± 8.71 (56 例)	35.23 ± 9.04 (56 例)	35.80 ± 8.73 (57 例)	41.03 ± 10.97 (55 例)
プラセボとの差 ^{a, b)} [90% 信頼区間]	—	−0.42 [−1.88, 1.04] (56 例)	−0.04 [−1.50, 1.42] (56 例)	5.43 [3.95, 6.90] (53 例)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

投与 9 時間後に評価

a)：最小二乗平均値

b)：薬剤群、年齢、性別、組、投与時期、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルにより算出された。



60 分間累積 SDLP のプラセボ投与期との差
（個別値及び点推定値 [90% 信頼区間]）

60 分間累積 SDLP の陽性対照投与期とプラセボ投与期との差の 90% 信頼区間の上限は閾値（9.23cm）未満であったものの、いずれの評価時期においても 90% 信頼区間の下限が 0 を超え、本試験は分析感度を有していることが示された。

本剤投与については、単回投与及び 8 日間投与の翌朝（投与から 9 時間後）における 60 分間累積 SDLP のプラセボとの差は、本剤 10mg 投与期及び本剤 20mg 投与期の単回及び反復投与で、いずれも 90% 信頼区間の上限が事前に設定した閾値（9.23cm）未満であったが、本剤 20mg の単回投与で 90% 信頼区間の下限は 0 を上回っていた。60 分間累積 SDLP の本剤投与期とプラセボ投与期との差が 9.23cm 以上であった被験者は、本剤 10mg 投与期の 2 及び 9 日目（以下同順）でそれぞれ 7.3%（4/55 例）及び 3.6%（2/56 例）、本剤 20mg 投与期で 20.4%（11/54 例）及び 8.9%（5/56 例）、陽性対照投与期では 32.1%（17/53 例）及び 20.8%（11/53 例）であった¹³⁾。[8.1 参照]

注 1) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはボルノレキサントとして 1 日 1 回 5mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 10mg を超えないこととする。」である。

注 2) 自動車運転シミュレータを用いて道路のセンターラインから車体右端までの距離を測定し、その標準偏差（SDLP）を算出した。

17.3.2 平衡機能、認知機能及び記憶に対する影響

健康高齢者（16 例）を対象に、本剤 5、10mg を就寝前に投与したとき、プラセボと比較して翌朝の平衡機能（投与 8 時間後）、認知機能及び記憶力（投与 9 時間後）の低下は認められなかった¹⁴⁾。[8.1 参照]

17.3.3 呼吸機能への影響

軽度閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者（46 例）を対象に、本剤 10mg を就寝前に投与したとき、臨床的に意義のある呼吸機能に対する影響は認められず、また、無呼吸低呼吸指数はプラセボと同程度であった¹⁵⁾。[9.1.3 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボルノレキサントはオレキシン 1（OX₁）及びオレキシン 2（OX₂）受容体に対する拮抗薬で、ヒトの OX₁ 及び OX₂ 受容体に対する結合親和性（K_i 値）はそれぞれ 0.460 及び 0.374nmol/L であった¹⁶⁾。ボルノレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシン A 及び B の OX₁ 及び OX₂ 受容体への結合を阻害することにより、覚醒から睡眠へ移行させると考えられる。

18.2 睡眠に対する作用

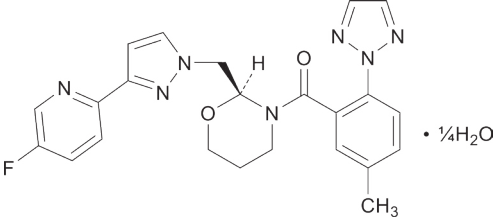
ボルノレキサントの投与により、ラットにおいて入眠潜時の短縮並びにレム睡眠及びノンレム睡眠の増加が認められた¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボルノレキサント水和物（Vornorexant Hydrate）

化学名：[(2S)-2-{{[3-(5-Fluoropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl}-1,3-oxazinan-3-yl}[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone 1/4hydrate

化学構造式：



分子式：C₂₃H₂₂FN₇O₂ · 1/4H₂O

分子量：451.97

性 状：白色の粉末である。エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融 点：143.2℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ボルズイ錠 2.5mg〉

PTP 100 錠 [10 錠×10]

〈ボルズイ錠 5mg〉

PTP 100 錠 [10 錠×10]

〈ボルズイ錠 10mg〉

PTP 100 錠 [10 錠×10]

23. 主要文献

- 社内資料：最終製剤薬物動態試験（304 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.1）
- 社内資料：第 I 相反復投与試験（102 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.3）
- 社内資料：in vitro 蛋白結合（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 社内資料：CYP 分子種推定（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.6.4.5.3）
- 社内資料：マスバランス試験（206 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.4）
- 社内資料：肝機能障害患者試験（303 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.7）
- 社内資料：高齢者反復投与試験（202 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.6）
- 社内資料：イトラコナゾール併用試験（205 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.8）
- 社内資料：PBPK モデル解析（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.6）
- 社内資料：第Ⅲ相試験（301 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.15）
- 社内資料：長期投与試験（302 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.17）
- Iwata M, et al.: Psychopharmacology (Berl). 2021; 238 (3): 775-786
- 社内資料：運転技能評価試験（207 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.9）

- 14) 社内資料：持ち越し効果評価試験（305 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.11）
- 15) 社内資料：呼吸機能障害患者試験（208 試験）（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.12）
- 16) 社内資料：結合親和性（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 17) 社内資料：ラット睡眠誘発作用（2025 年 8 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル（0120）093-396 電話（03）3273-3539
FAX（03）3272-2438

* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2026 年 10 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売



大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

26.2 販売

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

貯 法：2～8℃
有効期間：3年

処方箋医薬品^注

プロスタグランジンF_{2α}誘導体
緑内障・高眼圧症治療剤

ラタノプロスト点眼液

ラタノプロスト点眼液0.005%「VTRS」

Latanoprost Eye Drops

日本標準商品分類番号

871319

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00047
販売開始	2025年6月

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラタノプロスト点眼液0.005%「VTRS」
有効成分	1mL中 ラタノプロスト50 μg
添加剤	ベンザルコニウム塩化物、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、等張化剤

3.2 製剤の性状

pH	6.5～6.9
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）
性状	無色澄明、無菌水性点眼液

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

8.1 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。この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、虹彩の変色が軽度であり、臨床所見によって発見されることが多い。[11.1.1参照]

8.2 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。

8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。

9.1.2 気管支喘息又はその既往歴のある患者

喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。[15.2参照]

9.1.3 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者

眼圧上昇がみられたことがある。

9.1.4 ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者

角膜ヘルペスがみられたことがある。

9.1.5 閉塞隅角緑内障患者

使用経験が少ない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。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、臨床用量の約80倍量（5.0 μg/kg/日）を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ている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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
プロスタグランジン系点眼薬 インプロビルウノプロストン ビマトプロスト等	眼圧上昇がみられたとの報告がある ^{1,2)} 。	機序不明

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 虹彩色素沈着（2.37%^注）

患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。[8.1参照]

11.2 その他の副作用

		5%以上	5%未満	頻度不明
眼	結膜	結膜充血	結膜炎、眼脂、結膜濾胞	偽眼類天疱瘡
	ぶどう膜		ぶどう膜炎、虹彩炎	虹彩囊腫
	角膜		角膜上皮障害、点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん、角膜浮腫	ヘルペス性角膜炎、角膜沈着物、角膜混濁、潰瘍性角膜炎
	眼瞼		眼瞼色素沈着、眼瞼炎、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤	眼瞼溝深化
	その他		しみる等の眼刺激症状、そう痒感、眼痛、霧視、前房細胞析出、流涙、睫毛の異常（睫毛が濃く、太く、長くなる）、異物感等の眼の異常感	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、接触性皮膚炎、羞明
循環器				動悸、狭心症
その他			頭痛、そう痒感、咽頭違和感、嘔気、めまい、胸痛	喘息、筋肉痛、関節痛、発疹

注）使用成績調査を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

- ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・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用している場合は、点眼前にレンズを外し、15分以上経過後に再装用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、眼局所有害事象として、網膜動脈閉塞、網膜剥離、糖尿病性網膜症に伴う硝子体出血、全身有害事象として、上気道感染症、感冒、インフルエンザ、筋肉痛、関節痛、腰痛、胸痛、狭心症、皮疹、アレルギー性皮膚反応があらわれたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラタノプロストをサルに静脈内投与（ $2\mu\text{g/kg}$ ）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（ $1.5\mu\text{g/眼}$ ）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。〔9.1.2参照〕

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人（外国人）に ^3H -ラタノプロスト点眼液 $1.15\mu\text{g}$ （ $50\mu\text{g/mL}$ ）を両眼に点眼後、活性代謝物であるラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度を測定したとき、点眼5分後に 53pg/mL で最高に達し、半減期17分で消失した³⁾。

16.3 分布

16.3.1 房水中濃度

白内障手術を受ける患者（外国人）にラタノプロスト点眼液 $1.5\mu\text{g}$ を片眼に点眼したとき、ラタノプロスト遊離酸の房水中濃度は点眼後1～4時間に $18.7\sim 32.6\text{ng/mL}$ となり、24時間後には 0.2ng/mL に低下した⁴⁾。

16.3.2 眼組織移行（サル）

雌雄カニクイザルに ^3H -ラタノプロスト点眼液 $4.8\mu\text{g}$ を単回点眼したとき、眼組織内放射能濃度は常に角膜で最も高く、結膜及び前部強膜においても高濃度で検出された。角膜では、実質層よりも上皮組織で高濃度の放射能が認められた。次いで、虹彩、前房及び毛様体の順に高濃度の放射能が検出され、後房、硝子体及び網膜では検出されなかった。角膜における放射能は点眼後の最初の測定時点（0.5時間）で最高に達し、半減期4時間で消失した⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人（外国人）に ^3H -ラタノプロスト点眼液 $1.15\mu\text{g}$ （ $50\mu\text{g/mL}$ ）を両眼に点眼後、尿及び糞中排泄率はそれぞれ86%及び15%で、それぞれほぼ24時間及び72時間で排泄が完了した³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

全国35施設で実施された二重盲検試験において、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する改善率は、87.5%（70/80）であった⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラタノプロストの眼圧下降作用は、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの流出を促進することによりもたらされと考えられている。

18.2 ぶどう膜強膜流出促進作用

18.2.1 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 ^{125}I 、 ^{131}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。

18.2.2 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⁷⁾。

18.3 眼圧下降作用

18.3.1 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。

18.3.2 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すことなく眼圧を下降させた^{8～12)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラタノプロスト（Latanoprost）

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

分子式： $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5$

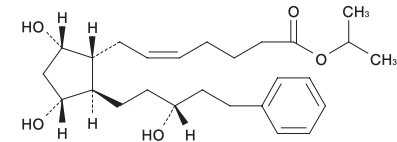
分子量：432.59

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。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 開栓後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

22. 包装

2.5mL×10本

23. 主要文献

- 1) Stewart WC, et al. : Am J Ophthalmol. 2001 ; 131 (3) : 339-344
- 2) Herndon LW, et al. : Arch Ophthalmol. 2002 ; 120 (6) : 847-849
- 3) 社内資料：健康成人における薬物動態（海外データ）（キサラタン点眼液：2009年6月26日承認）
- 4) 社内資料：房水中への移行性（海外データ）（キサラタン点眼液：2009年6月26日承認）
- 5) 社内資料：組織への移行性（サル）（キサラタン点眼液：2009年6月26日承認）
- 6) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報. 1996 ; 90 (5) : 607-615
- 7) 高松 倫也ほか：新薬と臨床. 1996 ; 45 (1) : 76-82
- 8) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4271-4285
- 9) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報. 1996 ; 90 (4) : 465-469
- 10) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4071-4084
- 11) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4085-4099
- 12) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報. 1996 ; 90 (3) : 312-316

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

26.2 販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

貯 法：室温保存
有効期間：3年（錠剤）、18箇月（顆粒剤）

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ラパリムス[®]錠1mg

Rapalimus[®] Tablets 1mg

ラパリムス[®]顆粒0.2%

Rapalimus[®] Granules 0.2%

	錠1mg	顆粒0.2%
承認番号	22600AMX00763000	30600AMX00009000
販売開始	2014年12月	2024年7月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告 （効能共通）

- 1.1 本剤は、本剤及び適応疾患に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。
- 1.2 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、海外においては死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、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。[8.2、9.1.3、11.1.2参照]

（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）

- 1.4 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではないため、剤形の切替えに際しては、血中濃度を確認すること。[7.6、16.1.3、16.1.4参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5 参照]
- 2.3 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラパリムス錠1mg	ラパリムス顆粒0.2%
有効成分	1錠中 シロリムス1mg	1g中シロリムス2mg
添加剤	カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、セラック、タルク、トコフェロール、乳糖水和物、ポビドン、ポリエチレングリコール8000、ポリエチレングリコール20000、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、モノオレイン酸グリセリン、硫酸カルシウム	トコフェロール、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

販売名	ラパリムス錠1mg	ラパリムス顆粒0.2%
色・剤形	白色の糖衣錠	白色の顆粒
形状	表面  裏面  側面 	-
大きさ	直径	約9.8mm
	厚さ	約4.7mm
	重量	約360mg
識別コード	なし	-

4. 効能又は効果

（ラパリムス錠1mg）

- リンパ脈管筋腫症
- 下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形
リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

（ラパリムス顆粒0.2%）

- 下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形
リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーム病、リンパ管拡張症
血管内皮腫、房状血管腫
静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群
混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

5. 効能又は効果に関連する注意

（リンパ脈管筋腫症）

- 5.1 本剤の錠剤を使用すること。本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症lymphangioleiomyomatosis（LAM）診断基準等を参考に確定診断された患者を対象とすること。

（難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形）

- 5.2 本剤の使用にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者を対象とすること。
- 5.3 静脈奇形は、ISSVA分類のcommon venous malformationを対象とすること。
- 5.4 悪性疾患、高流速型脈管奇形（動静脈奇形等）に対する本剤の有効性は確認されていない。
- 5.5 静脈奇形又はリンパ管奇形を含まない混合型脈管奇形への投与は推奨されない。

6. 用法及び用量

〈リンパ脈管筋腫症〉

ラパリムス錠1mg

通常、成人にはシロリムスとして2mgを1日1回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

ラパリムス錠1mg

通常、シロリムスとして、体表面積が1.0m²以上の場合には2mg、1.0m²未満の場合は1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1日1回4mgを超えないこと。

ラパリムス顆粒0.2%

通常、シロリムスとして、体表面積が1.0m²以上の場合には2mg、0.6m²以上1.0m²未満の場合は1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1日1回4mgを超えないこと。

体表面積が0.6m²未満の場合は、月齢に応じて開始用量を下記のとおりとし、1日1回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、下記の最大用量を超えないこと。

月齢	1日あたり開始用量 (最大1mgまで)	1日あたり最大用量 (最大4mgまで)
3ヵ月未満	0.02mg/kg	0.08mg/kg
3ヵ月以上6ヵ月未満	0.04mg/kg	0.16mg/kg
6ヵ月以上12ヵ月未満	0.06mg/kg	0.24mg/kg
12ヵ月以上	0.08mg/kg	0.32mg/kg

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 高脂肪食の摂取後に錠剤又は液剤（国内未承認）を投与した場合、血中濃度に影響を及ぼすとの報告がある。安定した血中濃度を維持できるよう、本剤の投与時期は、食後又は空腹時のいずれか一定とすること。[16.2.1、16.2.2参照]
- 7.2 本剤の血中トラフ濃度や投与量の増加に伴い、間質性肺疾患の発現リスクが増加する可能性がある。間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮し、休薬又は中止すること。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

症状	投与の可否等
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続
軽度の臨床症状 ^{注1)} を認める（日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬し、症状の改善を認めた場合には投与再開可能とする。
重度の臨床症状 ^{注1)} を認める（日常生活に支障があり、酸素療法を要する）	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性をうわまわると判断された場合のみ、投与中止前の半量からの投与再開可能とする。
生命を脅かす：緊急処置を要する（挿管・人工呼吸管理を要する）	投与中止

注1)：咳嗽、呼吸困難、発熱等

- 7.3 中等度から重度の肝機能障害がある患者では、投与量を半量から開始すること。[7.4、9.3.1、16.6.1参照]
- 7.4 増量時、副作用の発現が疑われる場合、肝機能障害がある患者に投与する場合あるいはCYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合等、本剤の血中濃度に影響を及ぼすことが予想される場合には、本剤の血中トラフ濃度を測定し、15ng/mL以内を目安として投与量を調節すること。
[7.3、9.3.1、9.3.2、10.、10.2、16.4、16.6.1、16.7.1-16.7.6参照]

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

- 7.5 本剤の投与開始から1～2週間後に血中トラフ濃度を測定し、15ng/mL以内を目安として投与量を調節すること。
- 7.6 錠剤と顆粒剤は生物学的に同等ではない¹⁾。顆粒剤では、錠剤と比較して定常状態の血中トラフ濃度が1.23倍高かった²⁾。剤形の切替えに際しては、血中濃度の変動に注意し、切替えから1～2週間後の血中トラフ濃度を確認すること。[1.4、16.1.3、16.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するように指導すること。なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。
[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.1.1 投与開始前
胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。
- 8.1.2 投与開始後
定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力 [DL_{CO}]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。
- 8.2 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2、11.1.5、11.1.6参照]
- 8.3 本剤投与により、悪性リンパ腫、悪性腫瘍（特に皮膚）を発現する可能性があるため、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[15.2.2参照]
- 8.4 本剤投与により脂質異常があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査を実施し、脂質異常がみられた場合は、適切な食事指導、運動指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
[11.1.8参照]
- 8.5 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（致命的）が報告されているので、肺移植登録患者では本剤の投与を中止し、移植までに十分な休薬期間を確保すること。また、その他の手術時においても、創傷治癒不良の影響を考慮し、手術前の休薬期間を設けることが望ましい。創傷時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。
[11.1.9、15.2.1参照]
- 8.6 蛋白尿があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に尿蛋白を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺に間質性陰影を認める患者

間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。
[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。
[8.2、11.1.2、11.1.5、11.1.6参照]

9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往歴を有する患者

本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を

行うなど、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。再活性化するおそれがある。また、肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。
[1.3、8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度（Child-Pugh分類 Grade B）以上の肝機能障害患者
投与量を半量から開始すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、7.4、16.6.1参照]

9.3.2 軽度（Child-Pugh分類 Grade A）の肝機能障害患者
血中濃度が上昇するおそれがある。[7.4、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、投与期間中及び投与終了後少なくとも12週間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[2.2、9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験において臨床推奨用量の曝露量以下で、初期吸収胚数、吸収胚数及び死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低値、並びに主として椎骨の骨化遅延及び変異の増加が報告されている³⁾。
[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈リンパ脈管筋腫症〉

9.7.1 18歳未満の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

9.7.2 錠剤を用いて、低出生体重児、新生児、乳児、体表面積が0.6m²未満の幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 顆粒剤を用いて、低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素CYP3A4により代謝され、また、本剤はP-糖蛋白の基質であり、本剤自体もCYP3A4を阻害する。CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤との併用により、本剤の薬物動態に影響を及ぼす。CYP3A4又はP-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休業するなどを考慮し、CYP3A4又はP-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[7.4、16.4参照]

10.1 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
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）[2.3参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

** 10.2 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
シクロスポリン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル 抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール ケトコナゾール ポリコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素（CYP3A4等）が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 メトクロプラミド プロモクリプテン シメチジン ダナゾール レテルモビル プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 [7.4、16.7.1-16.7.4、16.7.6参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素（CYP3A4等）が阻害されると考えられる。
ミカファンギンナトリウム [7.4参照]	本剤のAUCが21%上昇したとの報告がある。併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、本剤の副作用発現に注意し必要に応じて本剤の投与量を調節すること。	機序不明
グレープフルーツジュース [7.4参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによって考えられる。
* * アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	血管性浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管性浮腫（顔面、口唇、舌、咽頭の腫脹等）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明
リファンピシン リファブチン 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン [7.4、16.7.5参照]	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されることが考えられる。
ロルラチニブ	本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	ロルラチニブがP-糖蛋白を誘導することによる。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [7.4参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されることが考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.0%）

間質性肺疾患（肺臓炎、薬剤性肺障害、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症等）の症例が生じており、海外で死亡に至った例が報告されている。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症（62.4%）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症〔肺炎（4.5%）、敗血症（頻度不明）、蜂巣炎（1.5%）、尿路感染（0.8%）、腎盂腎炎、結核を含むマイコプラズマ感染、EB（エプスタイン・バー）ウイルス感染、CMV（サイトメガロウイルス）感染、単純ヘルペス（いずれも頻度不明）、带状疱疹（2.3%）等〕が発現又は悪化することがある。[1.3、8.2、9.1.2、9.1.3、11.1.5、11.1.6参照]

- 11.1.3 消化管障害**
口内炎（78.2%）、下痢（44.4%）、悪心（17.3%）、嘔吐（5.3%）等が高頻度で認められている。
- * * 11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）**
アナフィラキシー、血管性浮腫、過敏性血管炎等の過敏症反応があらわれることがある。
- 11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）**
進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態十分に観察し、意識障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.2、11.1.6 参照]
- 11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）**
[8.2、9.1.2、11.1.2、11.1.5参照]
- 11.1.7 体液貯留**
末梢性浮腫（9.8%）、胸水（3.0%）、心嚢液貯留（2.3%）、腹水（0.8%）等があらわれることがあるので、頻脈等の異常が認められた場合には、心電図、心エコー、胸部CT検査を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.8 脂質異常症**
高コレステロール血症（8.3%）、高トリグリセリド血症（4.5%）、脂質異常症（3.8%）、血中コレステロール増加（3.0%）、高脂血症（2.3%）、脂質異常（0.8%）等を生じる可能性がある。[8.4参照]
- 11.1.9 創傷治癒不良**
創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、治癒不良（3.0%）及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、癒痕ヘルニア、吻合部離開（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。[8.5、15.2.1参照]
- 11.1.10 腎障害**
蛋白尿（8.3%）、ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、血中クレアチニン増加（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.11 皮膚障害**
ざ瘡（26.3%）、ざ瘡様皮膚炎（20.3%）、発疹（19.5%）、剥脱性発疹（3.8%）、そう痒症（3.0%）等があらわれることがある。
- 11.2 その他の副作用**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	鼻咽頭炎（24.1%）、気管支炎（14.3%）、胃腸炎、咽頭炎	上気道感染、皮膚感染、菌周炎、膀胱炎、副鼻腔炎、菌肉炎、口腔ヘルペス、麦粒腫、外耳炎、唾液腺炎、扁桃炎、外陰部腔カンジダ症、細菌尿、感染性腸炎、RSウイルス感染	憩室炎、毛包炎、インフルエンザ、喉頭炎、下気道感染、爪囲炎、腔感染、菌肉膿瘍、白癬感染、細菌感染、気道感染、菌槽骨炎	
血液・リンパ		白血球減少症、リンパ球減少症、貧血	好中球減少症	低γグロブリン血症
代謝・栄養	食欲減退	低カリウム血症	高尿酸血症	高血糖
精神・神経	頭痛（21.1%）、浮動性めまい	不眠症、気分変化、味覚異常	頭部不快感、感覚鈍麻、記憶障害、末梢性感覚ニューロパチー、感覚障害、傾眠	
眼		結膜炎、眼乾燥、眼痛、眼瞼浮腫	霰粒腫	
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感	
心・血管	高血圧	不整脈、動悸、出血		

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器	上気道の炎症（23.3%）、呼吸障害（12.8%）、咳嗽（10.5%）、呼吸困難、口腔咽頭痛	鼻出血、発声障害、気胸、鼻漏、肺出血	急性呼吸不全、気管支痙攣、低酸素症、鼻閉、鼻粘膜障害	
消化器	腹痛（12.0%）、便秘、口唇炎、胃腸障害、上腹部痛	下腹部痛、胃炎、消化不良、腹部不快感、菌痛、菌周病、腹部膨満、口内乾燥、腸炎、鼓腸、小腸閉塞	胃食道逆流性疾患、菌肉痛、口腔内痛、顎下腺腫大、口の錯感覚	
肝		肝機能異常	胆嚢炎	
皮膚・皮下組織		湿疹、爪破損、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑、皮下出血、皮膚びらん、毛細血管拡張症、爪線状隆起	脱毛症、貨幣状湿疹、多汗症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、そう痒性皮膚疹、皮膚潰瘍、爪甲脱落症、手皮膚炎、皮膚腫瘍、皮下血腫	
筋骨格	筋骨格障害、背部痛	関節痛、筋痙攣、腱鞘炎	関節腫脹、筋力低下、筋肉痛、四肢痛、顎痛、筋骨格硬直	
腎・尿路		尿生殖器出血	血尿	
生殖器	不規則月経（14.3%）	月経障害、無月経、月経過多、月経困難症、卵巣嚢腫、膣分泌物、性器出血	閉経期症状、不正子宮出血、外陰腔乾燥	無精子症
一般・全身	疼痛（17.3%）、発熱（17.3%）、倦怠感、疲労	胸痛、粘膜の炎症	胸部不快感、異常感、浮腫、圧痛、口渇、限局性浮腫	
傷害・処置		挫傷		
臨床検査	白血球数減少、好中球数減少、ALT増加、AST増加	体重減少、尿蛋白、血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、Al-P増加	CRP増加、白血球百分率数異常、ヘモグロビン減少、LDL増加、体重増加、血小板数増加	

13. 過量投与

13.1 症状

外国で150mg投与後、心房細動を生じた報告が1例ある。

13.2 処置

本剤は水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

- 14.1.1** 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈顆粒〉

14.1.2 分包する場合、冷暗所へ保存するよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

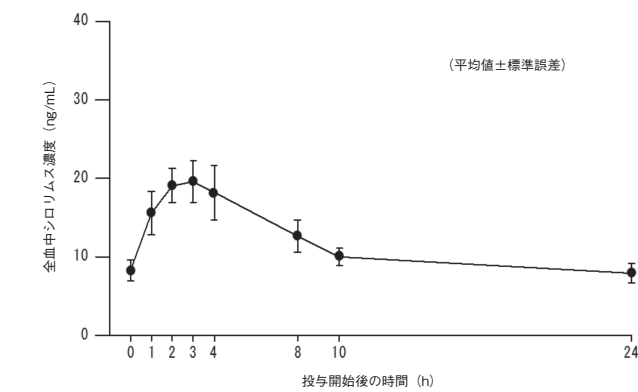
- 15.2.1 本剤は、血管新生、線維芽細胞増殖及び血管透過性に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害する（*in vitro*）ので、創傷治癒不良の可能性がある⁴⁾。[8.5、11.1.9 参照]
- 15.2.2 マウスを用いたがん原性試験において肝細胞癌及び顆粒球性白血病の増加がみられた⁵⁾。[8.3参照]
- 15.2.3 雄ラットにおいて、テストステロン減少に起因すると考えられる精巣細管の萎縮・精子数減少等の生殖器への影響が臨床用量での曝露量で認められており、臨床用量の曝露量以上で生殖能力の低下も認められている⁶⁾。
- 15.2.4 幼若ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験において、臨床用量での曝露量未満で大腿骨の成長板及び関節軟骨の肥厚が認められている⁷⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 定常状態時の薬物動態

錠剤2mg/日で定常状態にある日本人リンパ脈管筋腫症患者10例に錠剤2mgを食後単回投与したときの血中濃度は、投与後平均2.75時間に最高濃度平均22.4ng/mLを示し、消失半減期は平均47.7時間であった⁸⁾。



C _{max,ss} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V _{ss} /F (L/kg)	C _{min,ss} (ng/mL)
22.4 ± 9.4	2.75 ± 0.73	47.7 ± 41.0	276 ± 122	156 ± 41	9.0 ± 6.5	8.2 ± 4.1

平均値±標準偏差

図1 定常状態にある患者に、錠剤2mgを食後投与したときの血中濃度の推移及び薬物動態パラメータ

16.1.2 血中トラフ濃度の推移

体表面積0.6m²以上の小児を含む難治性リンパ管疾患患者11例に錠剤を52週間投与し、血中トラフ濃度を測定した。開始用量として、錠剤1mg/日（体表面積1.0m²未満）又は2mg/日（体表面積1.0m²以上）を経口投与し、その後、目標血中トラフ濃度を5～15ng/mLとして、投与量を適宜調節した（最大投与量は1日4mg）。平均血中トラフ濃度は、投与2週後で5ng/mLを超え、52週後まで目標血中トラフ濃度を維持した⁹⁾。

表1 血中トラフ濃度

時点	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	52週後
全体	5.4±1.8 (11例)	5.6±1.6 (11例)	5.5±1.8 (11例)	7.4±2.0 (11例)	8.4±2.2 (11例)	8.9±3.3 (9例)
体表面積 1.0m ² 以上	5.0±1.7 (8例)	5.5±1.6 (8例)	5.7±2.0 (8例)	7.3±1.5 (8例)	8.3±2.5 (8例)	9.6±3.4 (7例)
体表面積 1.0m ² 未満	6.6±2.1 (3例)	5.8±2.0 (3例)	5.2±1.3 (3例)	7.6±3.6 (3例)	8.8±1.5 (3例)	6.6±1.3 (2例)

平均値±標準偏差

(ng/mL)

乳幼児を含む難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者13例に本剤を52週間投与し、血中トラフ濃度を測定した。開始用量を1日1回体重30kg以上の場合、錠剤2mg又は顆粒剤1.4mg、30kg未満の場合、顆粒剤を月齢に応じて次のとおりとし、血中トラフ濃度を5～15ng/mLとなるよう投与量を適宜調節した¹⁰⁾。
3ヵ月未満：0.02mg/kg/日
3ヵ月以上6ヵ月未満：0.04mg/kg/日
6ヵ月以上12ヵ月未満：0.06mg/kg/日
1歳以上：0.08mg/kg/日、ただし1.4mg/日を超えない。

表2 血中トラフ濃度

製剤	層別	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	52週後
	全体	5.5±2.4 (13例)	5.7±1.7 (13例)	5.8±2.0 (13例)	6.6±3.0 (13例)	6.6±1.5 (12例)	7.8±3.6 (13例)
錠剤	30kg以上	5.7±1.1 (4例)	6.2±1.0 (4例)	6.0±1.1 (4例)	6.5±1.0 (4例)	6.6±1.8 (3例)	9.7±5.0 (4例)
顆粒剤	30kg以上	2.9 (1例)	3.4 (1例)	4.1 (1例)	5.3 (1例)	8.8 (1例)	7.7 (1例)
	30kg未満 かつ体表面積 0.6m ² 以上	6.4±4.1 (3例)	6.2±2.5 (3例)	6.7±2.8 (3例)	6.8±4.1 (3例)	5.7±0.8 (3例)	9.7±2.2 (3例)
	1歳以上 かつ体表面積 0.6m ² 未満	5.5±2.7 (4例)	5.8±1.9 (4例)	4.8±2.4 (4例)	7.2±4.7 (4例)	6.7±1.9 (4例)	5.2±1.5 (4例)
	1歳未満	5.3 (1例)	4.1 (1例)	7.7 (1例)	5.2 (1例)	7.1 (1例)	5.1 (1例)

平均値±標準偏差

(ng/mL)

16.1.3 錠剤と顆粒剤の比較

日本人健康成人に錠剤1mgを2錠又は顆粒剤2mgを、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した結果、AUC_t、C_{max}ともに生物学的同等性の判定基準であるlog（0.80）～log（1.25）を満たさず、生物学的に同等と判定できなかった。顆粒剤は錠剤に対して、AUC_tで1.48倍（幾何平均の比）、C_{max}で2.30倍（幾何平均の比）であった¹⁾。[1.4、7.6参照]

表3 錠剤及び顆粒剤の薬物動態パラメータ

製剤	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
錠剤	6.9±1.8	2.0(1.5, 4.0)	111±24	46.5±19.9
顆粒剤	16.2±5.5	1.8(1.0, 2.0)	165±40	56.8±19.9

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

表4 薬物動態パラメータの幾何平均の比*

パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間	
		下限	上限
AUC _t	1.48	1.22	1.80
C _{max}	2.30	1.90	2.78

#：顆粒剤/錠剤

16.1.4 母集団薬物動態解析（錠剤と顆粒剤の比較）

日本人データ（1282検体）を用いた母集団薬物動態解析の結果、錠剤に比し、顆粒剤の定常状態における血中トラフ濃度が1.23倍（90%信頼区間：1.09～1.37）高かった²⁾。[1.4、7.6参照]

16.2 吸収

16.2.1 シロリムス精円錠

健康成人24例にシロリムス精円錠10mg⁽ⁱ⁾を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取後ではt_{max}、C_{max}及びAUCがそれぞれ32%（19分）、65%及び23%増加した¹¹⁾（外国人データ）。[7.1参照]

16.2.2 シロリムス液剤

健康成人22例にシロリムス液剤15mg⁽ⁱ⁾を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取後ではt_{max}、C_{max}及びAUCがそれぞれ254%増加、34%減少及び35%増加した¹²⁾（外国人データ）。[7.1参照]

16.3 分布

ヒト全血中の³H標識シロリムスの分布（放射活性比：平均値）は、赤血球中で94.5%、血漿で3.1%、リンパ球で1.0%、顆粒球で1.0%であった。全血/血漿比は11.1であった¹³⁾（*in vitro*データ）。
健康成人27例に本剤15mg⁽ⁱ⁾を単回経口投与したときの全血/血漿比は106であった¹⁴⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤はCYP3A4により広範に代謝され、またP-糖蛋白の基質である。本剤の主要な代謝物は、CYP3A4によるO-脱メチル化した代謝物と、水酸化による代謝物であった¹⁵⁾¹⁶⁾。[7.4、10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性に¹⁴C標識シロリムス42mg⁽ⁱ⁾を単回投与したときの尿中及び糞中への排泄量は、それぞれ2.2%、91.0%であった¹⁷⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類 Grade A）13例、中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類 Grade B）5例、重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類 Grade C）9例、肝機能正常被験者27例を対象に、シロリムス液剤15mg⁽ⁱ⁾を単回投与したとき、軽度、中等度、重度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較してAUC_∞はそれぞれ48%、96%、210%増大し、見かけのクリアランス（CL/F）はそれぞれ32%、36%、67%減少し、t_{1/2}はそれぞれ25%、89%、168%延長した¹⁴⁾¹⁸⁾（外国人データ）。[7.3、7.4、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジルチアゼム

健康成人18例にシロリムス液剤10mg^(b)とジルチアゼム120mgを単回併用投与したとき、単独投与時に比べシロリムスのC_{max}、t_{max}及びAUCがそれぞれ43%、29%及び60%増加したが、シロリムスはジルチアゼムの薬物動態に影響を及ぼさなかった⁽⁹⁾（外国人データ）。[7.4、10.2参照]

16.7.2 ペラバミル

健康成人25例にシロリムス液剤2mg、1日1回とペラバミル180mg、1日2回を反復併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスのC_{max}、t_{max}及びAUC24hがそれぞれ134%、8%及び116%増加し、S（-）ペラバミルのC_{max}及びAUC12hがそれぞれ46%及び48%増加、t_{max}が24%低下した⁽²⁰⁾（外国人データ）。[7.4、10.2参照]

16.7.3 エリスロマイシン

健康成人24例にシロリムス液剤2mg、1日1回とエリスロマイシン800mg、1日3回を反復併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスのC_{max}及びAUCが約4倍に、t_{max}は40%増加し、エリスロマイシンのC_{max}、t_{max}及びAUCがそれぞれ63%、29%及び69%増加した⁽²¹⁾（外国人データ）。[7.4、10.2参照]

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人23例にケトコナゾール200mg/日、10日間反復投与中にシロリムス液剤5mg^(b)を単回併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスのC_{max}、t_{max}及びAUCがそれぞれ342%、38%及び990%増加したが、シロリムスはケトコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった⁽²²⁾（外国人データ）。[7.4、10.2参照]

16.7.5 リファンピシン

健康成人14～16例にリファンピシン600mg、1日1回反復投与中にシロリムス液剤20mg^(b)を単回併用投与したとき、単独投与と比べシロリムスのC_{max}及びAUCがそれぞれ71%及び82%低下したが、t_{max}に対する影響は認められなかった⁽²³⁾（外国人データ）。[7.4、10.2参照]

16.7.6 シクロスポリン

健康成人24例にシロリムス錠剤10mg^(b)とシクロスポリン300mg（100mgカプセル）を単回併用投与したとき、単独投与に比べシロリムスのC_{max}及びAUCがそれぞれ512%及び148%増加したが、シロリムスはシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、健康成人22例にシクロスポリン300mg単回投与4時間後にシロリムス錠剤10mg^(b)を投与したとき、単独投与と比べシロリムスのC_{max}及びAUCは共に33%増加した⁽²⁴⁾（外国人データ）。[7.4、10.2参照]

注）承認最大用量は、錠剤は4mg、顆粒剤は体表面積0.6m²以上は4mg、体表面積0.6m²未満は月齢ごとの開始用量（0.02～0.08mg/kg）の4倍又は4mgを超えない量である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈リンパ脈管筋腫症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（比較試験）

リンパ脈管筋腫症患者89例（全例女性、日本人患者24例を含む）を対象に、ブラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（MILES試験）を実施した。錠剤又はブラセボを空腹時又は食後いずれかの条件で経口投与することとし（本剤開始用量は2mg/日）、本剤投与量は、血中トラフ濃度が5～15ng/mLの範囲を維持するよう用量調節した。投与1年間の1秒量（FEV₁）の傾きは表のとおりであり、本剤群とブラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた（P<0.0001）。副作用は97.8%（45/46例）に発現した。主な副作用は、口内炎63.0%（29/46例）、下痢56.5%（26/46例）、疼痛及びざ瘡43.5%（20/46例）、感染41.3%（19/46例）であった⁽²⁵⁾。

表1 投与1年間におけるFEV₁値の変化（mL/月）（ITT集団、OC）

	本剤群	ブラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{b)} P値 ^{b)}
ベースライン ^{a)} （mL）	1357±400 (46)	1378±446 (43)	
投与12ヵ月後（mL）	1383±394 (41)	1272±414 (34)	
変化量（mL）	19±124 (41)	-134±182 (34)	
傾き ^{b)} （mL/月）	1.1±2.0 (46)	-11.8±2.0 (43)	12.9[7.3, 18.5] P<0.0001

平均値±標準偏差（例数）、傾きは点推定値±標準誤差（例数）

a) 投与前に測定した2回のうちの最大値

b) 投与群、時期（月）、時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者及び時期を変量効果とした混合効果モデル

17.1.2 国内臨床試験（非盲検試験）

日本人リンパ脈管筋腫症患者63例（全例女性）を対象に、多施設共同非対照非盲検試験（MLSTS試験）を実施した。錠剤を空腹時又は食後いずれかの条件で経口投与することとし（本剤開始用量は2mg/日）、本剤投与量は、血中トラフ濃度が5～15ng/mLの範囲を維持するよう用量調節した。投与2年間のFEV₁の傾きは表のとおりであり、傾きの95%信頼区間の下限値は、事前に設定した許容限界を上回り、24ヵ月間安定していた。副作用は、100%（63/63例）に発現した。主な副作用は、口内炎88.9%（56/63例）、鼻咽頭炎49.2%（31/63例）、上気道の炎症46.0%（29/63例）、発疹41.3%（26/63例）、頭痛39.7%（25/63例）、下痢34.9%（22/63例）、ざ瘡様皮膚炎30.2%（19/63例）であった⁽⁸⁾。（試験終了時）

表2 投与2年間におけるFEV₁値の変化（mL/月）（FAS集団^{a)}）

ベースライン （mL）	投与24ヵ月後 （mL）	変化量 （mL）	傾き ^{b)} （mL/月）
1794±670 (56)	1834±691 (44)	43±253 (44)	0.7±0.75 [95%信頼区間] -0.7 ^{c)} ～2.2

平均値±標準偏差（例数）、傾きは点推定値±標準誤差（例数）

a) 肺機能検査未実施例を除く

b) 時期（月）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

c) 事前設定した傾きの許容限界 Δ=-5.3 mL/月

〈難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形〉

17.1.3 難治性リンパ管疾患を対象とした第Ⅲ相非盲検試験

リンパ管腫、リンパ管腫症又はゴーハム病の患者11例を対象に錠剤1日1回1mg（体表面積1.0m²未満）又は2mg（体表面積1.0m²以上）を開始用量とし、目標血中トラフ濃度を5～15ng/mLとして52週間投与した。投与52週後の標的病変の奏効率は54.5%で、その95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値（5%）を上回った。副作用は、100%（11/11例）に発現した。主な副作用は、口内炎81.8%（9/11例）、ざ瘡様皮膚炎72.7%（8/11例）、下痢45.5%（5/11例）、上気道感染36.4%（4/11例）、腹痛、咽頭炎及び発熱各27.3%（3/11例）、気管支炎、皮膚感染、疼痛、咳嗽及び月経過多各18.2%（2/11例）であった⁽⁹⁾。

表3 中央判定委員会のMRI画像判定による投与開始52週後の標的病変の奏効率^{a)}

	例数	（%）
対象例数	11	
CR（完全奏効）	0	0.0
PR（部分奏効）	7	63.6
SD（安定）	4	36.4
PD（進行）	0	0.0
奏効率（CR+PR）	6 ^{a)}	54.5
95%信頼区間 ^{b)} P値 ^{c)}		[23.4, 83.3] <0.001

#：MRI画像で標的病変が消失したものをCR、20%以上の縮小を示したものをPRとした。

a) 中止基準に抵触したPRの1例は非奏効例として集計

b) Clopper-Pearson法により算出

c) 二項検定、有意水準片側2.5%

17.1.4 難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした第Ⅲ相非盲検試験

リンパ管腫、リンパ管腫症、カボジ型血管内皮腫、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形又はクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の患者13例^(注1)を対象に、本剤開始用量を1日1回体重30kg以上の場合は錠剤2mg又は顆粒剤1.4mg、30kg未満の場合は顆粒剤を月齢に応じて次のとおりとし、血中トラフ濃度を5～15ng/mLとなるよう投与量を適宜調節し52週間経口投与した。3ヵ月未満：0.02mg/kg/日^(注2)
3ヵ月以上6ヵ月未満：0.04mg/kg/日^(注2)
6ヵ月以上12ヵ月未満：0.06mg/kg/日
1歳以上：0.08mg/kg/日、ただし1.4mg/日を超えない。
投与24週後の標的病変の奏効率は53.8%で、その95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値（5%）を上回った。副作用は、100%（13/13例）に発現した。主な副作用は、口内炎76.9%（10/13例）、発熱61.5%（8/13例）、下痢、ざ瘡、好中球数減少各23.1%（3/13例）であった⁽¹⁰⁾。

表4 中央判定委員会のMRI画像判定による投与開始24週後の標的病変の奏効率^{a)}

	例数	（%）
対象例数	13	
CR（完全奏効）	0	0.0
PR（部分奏効）	7	53.8
SD（安定）	4	30.8
PD（進行）	2	15.4
奏効率（CR+PR）	7	53.8
95%信頼区間 ^{a)} P値 ^{b)}		[25.1, 80.8] <0.001

#：MRI画像で標的病変が消失したものをCR、20%以上の縮小を示したものをPRとした。

a) Clopper-Pearson法により算出

b) 二項検定、有意水準片側2.5%

注1) ゴーハム病及び房状血管腫も試験の対象とされたが、登録なし

注2) 登録なし

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤は、LAMでみられるmTORの恒常的な活性化を阻害することによって、LAM平滑筋様細胞増殖シグナル伝達を阻害し、細胞周期のG0/G1からS期への進行を抑制することで細胞増殖を抑制すると考えられている^{26)～28)}。

18.1.2 本剤は、脈管異常でみられるPI3K/AKT/mTOR経路の異常活性を抑制することによって、リンパ管内皮細胞の増殖・遊走抑制作用、血管内皮細胞増殖因子の発現抑制及びp70S6 kinaseのリン酸化抑制作用を示すと考えられた^{29)～31)}。

18.2 脈管形成・細胞増殖・遊走の抑制作用

18.2.1 本剤は、*in vitro*試験において、LAM患者から採取したLAM平滑筋様細胞の増殖を抑制した²⁶⁾。

18.2.2 本剤は、マウスLAMモデルにおいて、肺組織の破壊及び肺動脈腔面積の拡大を抑制した³¹⁾。

18.2.3 LAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞では、VEGFや肺組織破壊、嚢胞形成を促すマトリックスメタロプロテアーゼが増加するが、本剤はLAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞におけるVEGF及びマトリックスメタロプロテアーゼの増加を抑制した^{4)～31)}。

18.2.4 本剤は、*in vitro*試験において、ヒト皮膚微小血管内皮細胞の構成細胞であるリンパ管内皮細胞、ヒトリンパ管奇形患者由来のリンパ管内皮細胞及びマウスの血管内皮腫細胞の増殖を濃度依存性に抑制した。また、本剤はヒトリンパ管内皮細胞の遊走を抑制した^{29)～30)～32)}。

18.2.5 本剤は、マウスLAMモデルにおいて、エマルジョン化した不完全フロイントアジュバント誘発性リンパ管内皮腫瘍、マウス血管内皮腫細胞移植、マウス静脈奇形及びマウス転移性脾臓腫瘍細胞移植の各腫瘍モデルで、本剤を経口もしくは腹腔内投与したとき、これらの動物モデルでみられた腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、本剤はこれらの腫瘍細胞のリンパ管新生や血管新生を抑制した^{32)～34)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

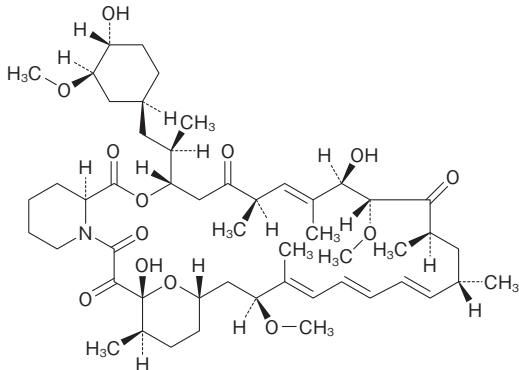
一般名：シロリムス (Sirolimus)

化学名：(1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28E, 30S, 32S, 35R)-1, 18-ジヒドロキシ-12-[(1R, 3R, 4R)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30. 3. 1. 0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16, 24, 26, 28-テトラエン-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオン

分子式：C₅₁H₇₀NO₁₃

分子量：914.17

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

本品は光により分解する。

融点：約179℃（分解）

20. 取扱い上の注意

《顆粒》

20.1 ボトル包装品は防湿のため調剤後必ず密栓すること。

20.2 ボトル開封後は6箇月以降の安定性は確認されていない。

21. 承認条件

《難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形》

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 日本人での投与経験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、本剤の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。

22. 包装

〈ラバリムス錠1mg〉

30錠 [10錠 (PTP) ×3]

〈ラバリムス顆粒0.2%〉

25g [瓶] (脱酸素剤入り)

23. 主要文献

1) 社内資料：NPC-12T-1試験 治験総括報告書（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.1）
2) 社内資料：母集団薬物動態解析（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.2.3）
3) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験（2014年7月4日承認、申請資料概要2.6.6.6）
4) El-Hashemite N, et al. : Cancer Res. 2003; 63(17): 5173-7
5) 社内資料：マウスがん原性試験報告書（2014年7月4日承認、申請資料概要2.6.6.5）
6) 社内資料：ラットの52週経口投与毒性試験報告書（2014年7月4日承認、申請資料概要2.6.6.9）
7) Sanchez CP, et al. : BMC Pediatr. 2009; 9:3
8) 社内資料：MLSTS試験 研究総括報告書（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.1）
9) 社内資料：NPC-12T-LM試験 治験総括報告書（2021年9月27日承認、申請資料概要2.7.6.1）
10) 社内資料：NPC-12T-CVA試験 治験総括報告書（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.2）
11) 社内資料：高脂肪食の影響（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.2.2）
12) 社内資料：食事の影響（2024年1月18日承認、申請資料概要2.7.1.3）
13) 社内資料：血球中の分布（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.2.2）
14) Zimmerman JJ, et al. : J Clin Pharmacol. 2008; 48: 285-92
15) Crowe A and Lemaire M. : Pharm Res. 1998; 15(11): 1666-72
16) 社内資料：代謝（2014年7月4日承認、申請資料概要2.5.3.1）
17) 社内資料：排泄（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2）
18) Zimmerman JJ, et al. : J Clin Pharmacol. 2005; 45: 1368-72
19) 社内資料：ジルチアゼムとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2）
20) 社内資料：ペラバミルとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2）
21) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2）
22) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2）
23) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2）
24) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用（2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.2）
25) McCormack FX, et al. : N Engl J Med. 2011; 364(17): 1595-606
26) Goncharova EA, et al. : J Biol Chem. 2002; 277(34): 30958-67
27) Goncharova EA, et al. : Mol Cell Biol. 2011; 31(12): 2484-98
28) Goncharova EA, et al. : Mol Pharmacol. 2008; 73(3): 778-88
29) Huber S, et al. : Kidney International 2007(71): 771-7
30) Boscolo E, et al. : Angiogenesis. 2015 Apr; 18(2): 151-62
31) Goncharova EA, et al. : Sci Transl Med. 2012; 4(154): 154ra134
32) Zheng N, et al. : Current Therapeutic Research(76)2014; 99-103
33) Boscolo E, et al. : J Clin Invest. 2015; 125(9): 3491-504
34) Kobayashi S, et al. : Cancer Sci 2007; 98(5): 726-33

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

貯 法：室温保存
有効期間：3年

抗痙縮剤
日本薬局方 **バクロフェン錠**
劇薬、処方箋医薬品^{注)}
リオレサル[®]錠5mg
リオレサル[®]錠10mg
Lioresal[®] Tablets

	5mg	10mg
承認番号	15400AMZ01237000	15400AMZ01238000
販売開始	1980年2月	

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リオレサル錠 5mg	リオレサル錠 10mg
有効成分	1錠中 日局 バクロフェン 5mg	1錠中 日局 バクロフェン 10mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、 トウモロコシデンプン、セル ロース	ステアリン酸マグネシウム、 トウモロコシデンプン、セル ロース

3.2 製剤の性状

販売名	リオレサル錠 5mg			リオレサル錠 10mg		
性状	白色の片面割線入りの素錠			白色の片面割線入りの素錠		
外形						
識別コード	SJ 215			SJ 216		
大きさ（約）	直径：6.0mm 厚さ：2.7mm 質量：0.10g			直径：7.0mm 厚さ：2.9mm 質量：0.14g		

4. 効能又は効果

下記疾患による痙性麻痺

脳血管障害、脳性（小児）麻痺、痙性脊髄麻痺、脊髄血管障害、頸部脊椎症、後縦靱帯骨化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、外傷後遺症（脊髄損傷、頭部外傷）、術後後遺症（脳・脊髄腫瘍を含む）、その他の脳性疾患、その他のミエロパチー

6. 用法及び用量

〈成人〉

通常成人には初回量として1日バクロフェン5～15mgを1～3回に分け食後経口投与し、以後患者の症状を観察しながら標準用量に達するまで2～3日毎に1日5～10mgずつ増量する。

標準用量は1日30mgであるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〈小児〉

小児には初回量として1日バクロフェン5mgを1～2回に分け食後に経口投与し、以後患者の症状を観察しながら標準用量に達するまで、2～3日毎に1日5mgずつ増量する。なお、症状、体重に応じて適宜増減する。

標準用量

4～6才：1日5～15mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。

7～11才：1日5～20mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。

12～15才：1日5～25mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 腎機能が低下している患者

低用量から投与を開始すること。特に透析を必要とするような重篤な腎機能障害を有する患者においては、1日5mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。[9.2.1、9.2.2、11.1.1、16.5 参照]

7.2 本剤投与中の患者において、バクロフェン髄注（ギャバロン髄注）による治療を行う場合

患者の状態を慎重に観察しながら、髄注による治療開始前又は治療開始後の適切な時期に本剤の減量又は漸次中止を試みること。ただし、急激な減量又は中止を避けること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の長期連用中に投与を急に中止すると幻覚、せん妄、錯乱、興奮状態、痙攣発作等が発現したとの報告があるので、投与を中止する場合は、用量を徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 眠気等を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん及びその既往歴のある患者
症状を誘発するおそれがある。[9.7 参照]

9.1.2 精神障害のある患者

精神症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 消化性潰瘍のある患者

腹痛等の消化器系の副作用が報告されており、症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 呼吸不全のある患者

本剤の筋弛緩作用により呼吸抑制が起こるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析を必要とするような重篤な腎機能障害を有する患者
過量投与の症状（意識障害、呼吸抑制等）に注意すること。[7.1、11.1.1、13.1、13.2、16.5 参照]

9.2.2 腎機能低下のある患者

血中濃度が上昇することがある。[7.1、11.1.1、16.5 参照]

9.3 肝機能障害患者

症状が悪化するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤通過が報告されている。また、妊娠中に本剤を投与した患者で、新生児に離脱症状が疑われる全身痙攣があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行が報告されている。[16.3.1 参照]

9.7 小児等

慎重に投与すること。特にてんかん及びその既往歴のある患者では発作を誘発するおそれがある。[9.1.1 参照]

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、比較的 low 用量で筋力低下、けん怠感等の症状があらわれることがある。

10. 相互作用

10.2 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
血圧降下剤	血圧降下作用を増強するおそれがある。	いずれも血圧降下作用を有するため。
中枢神経抑制剤（催眠鎮静剤、抗不安剤、麻酔剤等） アルコール	中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。
オピオイド系鎮痛剤（モルヒネ等）	低血圧あるいは呼吸困難等の副作用を増強するおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 意識障害、呼吸抑制（いずれも頻度不明）

意識障害、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状があらわれることがある。特に腎機能障害を有する患者においてあらわれやすいので注意すること。[7.1、9.2.1、9.2.2、16.5 参照]

11.1.2 依存性（頻度不明）

幻覚・錯乱等が発現したという報告があり、精神依存形成につながるおそれがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気（9.8%）	頭痛・頭重、知覚異常（しびれ等）、鎮静、抑うつ	不眠、筋肉痛、情緒不安定、幻覚、意識障害、酩酊感、譫妄、構音障害、舌の運動障害、不随意運動、痙攣発作、嚥下力低下、顔面チック、耳鳴、視調節障害	歩行障害、痙攣増悪、眼振
循環器	—	—	血圧低下、下肢うっ血、頻脈	徐脈
肝臓	—	—	—	肝障害、AST 上昇、ALT 上昇
消化器	悪心	嘔吐、食欲不振、胃部不快感、下痢、口渇	便秘、腹痛、腹部膨満感、流涎、空腹感	胸やけ
泌尿器 生殖器	—	尿失禁	排尿困難、頻尿、勃起消失	—
皮膚症状	—	—	発疹	蕁麻疹
全身症状	脱力感	筋力低下、ふらつき、めまい	全身けん怠感	低体温、薬剤離脱症候群
その他	—	—	浮腫、発汗、胸部圧迫感	味覚異常、呼吸困難、血糖値上昇

13. 過量投与

13.1 症状

特徴的な症状は傾眠、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の中枢神経抑制症状である。また、痙攣、錯乱、幻覚、全身筋緊張低下、反射低下・消失、瞳孔反射障害、ミオクロヌス、脳波変化、低血圧、高血圧、徐脈、頻脈、不整脈、低体温等があらわれることがある¹⁾。[9.2.1 参照]

13.2 処置

特定の解毒薬は知られていないので、低血圧、高血圧、痙攣、呼吸又は循環抑制等の症状に対しては対症療法（痙攣に対するジアゼパム静脈内注射等）を行う。
胃洗浄は、特に生命に危険が及ぶような高用量を服用した場合に早期（60 分以内）に実施する等、患者の状態に応じて適応を考慮すること。なお、昏睡状態や痙攣のある患者の場合は、挿管してから洗浄を行うこと。中毒量を服用したと思われる場合は、服用後早期であれば、活性炭投与を考慮すること。また、必要な場合は緩下剤（塩類又は糖類下剤）の投与を行うこと。本剤は主として腎から排泄されるため、水分の供給を十分に行い、可能ならば利尿剤を併用すること。腎機能が低下している場合には血液透析等を考慮すること¹⁾。[9.2.1、16.5 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

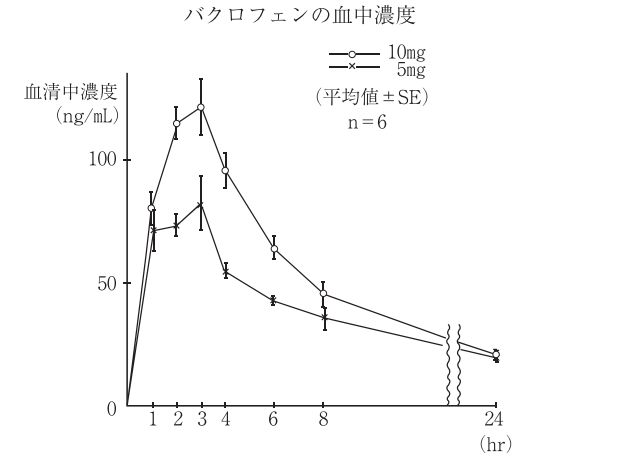
本剤は錐体外路系疾患（パーキンソン症候群、アテトーシス等）の治療には適当でない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に 10mg 及び 5mg を経口投与した場合、血中濃度は 3 時間後で最高に達し、血中からの消失半減期は 3.6～4.5 時間であった²⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)
5mg 錠	3	82.8	4.5
10mg 錠	3	121.8	3.6



16.2 吸収

バクロフェンは消化管からよく吸収される²⁾。

16.3 分布

16.3.1 乳汁中移行

バクロフェンを 20mg 1 回投与した場合、乳汁中への移行が認められている（強直性対麻痺患者）³⁾（外国人のデータ）。[9.6 参照]

16.4 代謝

ヒトに経口投与した場合、83～93%が未変化体で 4～8%が代謝物として尿中に排泄され、ヒトの体内での代謝はわずかであった（外国人のデータ）。

16.5 排泄

健康成人に 10mg 及び 5mg を経口投与した場合、24 時間までに 78.7～80.8%が未変化体として尿中に排泄された。漸増法により連続投与された場合、累積投与に対して尿中排泄率は 1 日目 80.8%、2 日目 75.8%であり、3 日目以降は 62～63%と一定であった²⁾。[7.1、9.2.1、9.2.2、11.1.1、13.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内一般臨床試験

一般臨床試験において、効果判定を5段階評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）した場合の疾患別痙性麻痺における改善度は次表のとおりである。

全般改善度 原因疾患	調査例数	著明改善	中等度改善 以上	軽度改善 以上
脳血管障害	121	4 (3.3)	24 (19.8)	82 (67.8)
脳性（小児）麻痺	134	10 (7.5)	34 (25.4)	73 (54.5)
痙性脊髄麻痺	54	2 (3.7)	22 (40.7)	44 (81.5)
脊髄血管障害	12	1 (8.3)	3 (25.0)	9 (75.0)
頸部脊椎症	34	3 (8.8)	8 (23.5)	25 (73.5)
後縦靱帯骨化症	20	0 (0)	4 (20.0)	13 (65.0)
多発性硬化症	13	0 (0)	5 (38.5)	8 (61.5)
筋萎縮性側索硬化症	7	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)
脊髄小脳変性症	4	0 (0)	1 (25.0)	1 (25.0)
外傷後遺症	151	10 (6.6)	47 (31.1)	97 (64.2)
術後後遺症	42	4 (9.5)	14 (33.3)	34 (81.0)
その他の脳性疾患	17	2 (11.8)	7 (41.2)	10 (58.8)
その他のミエロパチー	55	0 (0)	10 (18.2)	27 (49.1)

数字は累積件数、（ ）内は累積パーセント

他覚的観察では痙縮及びクロースの改善度がやや高く、自覚症状ではこわばり感、つっぱり感及び歩行の改善度がやや高い。

副作用発現率は、成人では580例中223例（38.4%）、小児では140例中30例（21.4%）であった。主な副作用は、成人では眠気54件（9.3%）、脱力感39件（6.7%）、悪心30件（5.2%）等であり、小児では脱力感8件（5.8%）、眠気6件（4.3%）、嘔吐4件（2.9%）等であった。

17.1.2 国内臨床試験（二重盲検試験、脊髄部位に原因をもつ痙性麻痺患者）

脊髄部位に原因をもつ痙性麻痺患者114例（本剤群59例、塩酸トルペリゾン群55例）を対象に本剤1日30～45mg^{注1}を4週間経口投与し、二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、本剤群の有用度（担当医が試験終了時に5段階で評価したもののうち、有用と判断された割合）は51%あり、本剤の有用性が認められている。

副作用発現率は、59例中26例（44.1%）であった。また、第2、3、4週の主な副作用の発現率はそれぞれ、眠気は10例（17%）、12例（20%）、10例（17%）、脱力感は7例（12%）、9例（15%）、6例（10%）、悪心は5例（9%）、6例（10%）、6例（10%）等であった⁴。

17.1.3 国内臨床試験（二重盲検試験、脳及び脊髄部位に原因をもつ痙性麻痺患者）

脳及び脊髄部位に原因をもつ痙性麻痺患者194例（本剤群97例、塩酸トルペリゾン群97例）を対象に本剤1日5～40mg^{注1}を4週間経口投与し、二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度、自覚症状改善度、副作用の出現率、有用度で両剤間に有意差は認められなかったが、神経症状のうちアキレス腱反射及び足クロースにおいては、推計学的に優位に優れ（ $p < 0.05$ ）、屈曲痙縮、下肢挙上障害では優れる傾向が認められた（ $p < 0.10$ ）。また、脳及び脊髄痙縮に対する本剤の改善率は、65%及び53%であった。

副作用発現率は、97例中42例（43.3%）であった。また、第1、2、3、4週の主な副作用の発現率はそれぞれ、脱力感は

7例（7.2%）、11例（11.3%）、16例（16.5%）、12例（12.4%）、ふらつきは6例（6.2%）、8例（8.2%）、7例（7.2%）、6例（6.2%）、眠気は4例（4.1%）、7例（7.2%）、9例（9.3%）、7例（7.2%）、食欲不振は1例（1.0%）、4例（4.1%）、7例（7.2%）、6例（6.2%）等であった⁵。

注）本剤の承認された用法・用量は「通常成人には初回量として1日バクロフェン5～15mgを1～3回に分け食後経口投与し、以後患者の症状を観察しながら標準用量に達するまで2～3日毎に1日5～10mgずつ増量する。標準用量は1日30mgであるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、年齢、症状に応じて適宜増減する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バクロフェンは神経筋接合部並びに筋紡錘に影響を及ぼさない用量で脊髄の単シナプス及び多シナプス両反射に対し選択的な抑制作用を示し、実験的固縮モデルについての実験では、上丘－下丘間除脳固縮（ γ -固縮）及び貧血性除脳固縮（ α -固縮）の両固縮に対し用量依存性の抑制作用が認められている。

18.2 行動観察

行動観察（イヌ⁶、ネコ⁶、ウサギ⁶、マウス^{6,7}）、握力試験（マウス⁷）並びに回転棒試験（マウス⁸）において明らかな筋弛緩作用が認められている。

18.3 脊髄機能に及ぼす影響

18.3.1 単シナプス及び多シナプス反射に及ぼす影響

バクロフェンは単シナプス反射、多シナプス反射をともに抑制するが、単シナプス反射に対しより強い抑制作用が認められている（カエル^{6,7}、ラット⁷、ネコ⁶、ヒヨコ⁷）。

18.3.2 前根及び後根に及ぼす影響

前根自発発射の用量依存性の抑制（カエル^{7,9}）、前根の過分極（カエル⁹）、興奮性シナプス後電位（EPSP）の抑制（カエル¹⁰、ネコ¹¹）、後根反射の抑制（ラット⁷、ネコ¹²）及び後根終末の過分極（カエル¹⁰）作用が認められている。

18.3.3 γ -運動ニューロンに及ぼす影響

γ -運動ニューロン自発発射の強い持続的な抑制作用（ラット⁷、ネコ⁶）並びに耳介機械刺激誘発発射の軽度抑制作用（ラット⁷）が認められている。

18.3.4 Renshaw細胞活性に及ぼす影響

ネコを用いた実験でRenshaw細胞活性増強作用が認められている¹³。

18.4 固縮に対する作用

ラット⁷及びネコ⁶の上丘－下丘間除脳固縮、貧血性除脳固縮の両固縮モデルに対し用量依存性の抑制作用が認められている。

18.5 末梢受容器に対する作用

脊髄反射を抑制する用量レベルでは、神経筋接合部（カエル⁷、マウス⁷、ネコ⁶）、筋紡錘（カエル⁷、ラット⁷）等に対する末梢作用は認められていない。

18.6 その他の作用

圧刺激法（マウス⁷、ラット⁷）、熱板法（マウス¹⁴）等において鎮痛作用が認められている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：バクロフェン（Baclofen）

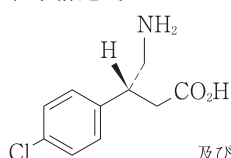
化学名：(3*RS*)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl) butanoic acid

分子式：C₁₀H₁₂ClNO₂

分子量：213.66

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、水に溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

化学構造式：



22. 包装

〈リオレサル錠 5mg〉

- 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]
- 1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]
- 1,000 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈リオレサル錠 10mg〉

- 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集：日本チバガイギー医薬品過量使用時の症状と処置．1987：101-106
- 2) 高杉紀雄ほか：日本薬学会講演要旨集（第 97 回）．1977：237
- 3) Eriksson, G. et al. : Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1981：41 (2)：185-187
- 4) 津山直一ほか：新薬と臨床．1977；26 (5)：805-824
- 5) 里山宮二郎ほか：診断と治療．1977；65 (7)：1328-1336
- 6) Fehr, H. U. et al. : J. Int. Med. Res. 1974；2：36-47
- 7) 福田英臣ほか：応用薬理．1977；13 (5)：611-626
- 8) Cutting, D. A. et al. : Br. J. Pharmacol. 1975；54 (2)：171-179
- 9) 福田英臣ほか：第 45 回日本薬理学会近畿部会 1974 年 6 月，日本薬理学雑誌．1975；71 (1)
- 10) Davidoff, R. A. et al. : Neurology. 1974；24(10)：957-963
- 11) Pierau, F. K. et al. : Brain Res. 1973；17 (54)：376-380
- 12) Pierau, F. K. et al. : Exp. Neurol. 1975；48 (2)：343-351
- 13) Benecke, R. et al. : Neuropharmacology. 1974；13 (10-11)：1067-1075
- 14) Levy, R. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1977；202 (2)：437-445

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

サンファーマ株式会社 くすり相談センター
〒105-0011 東京都港区芝公園 1-7-6
受付時間：9 時～17 時
(土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)
TEL：0120-22-6880
ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **サンファーマ株式会社**
SUN PHARMA 東京都港区芝公園 1-7-6

(06)

抗精神病剤

プロナンセリン経皮吸収型製剤

	20mg	30mg	40mg
承認番号	30100AMX00007	30100AMX00008	30100AMX00009
販売開始	2019年9月		

劇薬
処方箋医薬品^(注)

ロナセンテープ[®]20mg

ロナセンテープ[®]30mg

ロナセンテープ[®]40mg

LONASEN[®]Tapes

貯法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕

2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕

2.3 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く)[10.1参照]

* 2.4 イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール(経口剤、口腔用剤、注射剤)、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボサコナゾール、リトナビルを含む製剤、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、エンシトレルビル、コピシスタットを含む製剤、ロナファルニブ、セリチニブを投与中の患者〔10.1参照〕

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロナセンテープ 20mg	ロナセンテープ 30mg	ロナセンテープ 40mg
有効成分	1枚中プロナンセリン20mg	1枚中プロナンセリン30mg	1枚中プロナンセリン40mg
添加剤	ミリスチン酸イソプロピル、ジブチルヒドロキシルエン、その他4成分		

3.2 製剤の性状

販売名	ロナセンテープ 20mg	ロナセンテープ 30mg	ロナセンテープ 40mg
色・剤形	白色半透明～微黄色半透明のテープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。		
外形	断面図 		
	平面図(ライナー) 		
	平面図(支持体) 		
大きさ	62.4mm×62.4mm	76.3mm×76.3mm	90.6mm×85.6mm
面積	38.6cm ²	57.9cm ²	77.2cm ²

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 用法及び用量

通常、成人にはプロナンセリンとして40mgを1日1回貼付するが、患者の状態に応じて最大80mgを1日1回貼付することもできる。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量は80mgを超えないこと。

本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24時間ごとに貼り替える。

7. 用法及び用量に関連する注意

プロナンセリン経口剤から本剤へ切り替える場合には、次の投与予定時刻に切り替え可能であるが、患者の状態を十分観察すること。切り替えに際しては、「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。[17.1.2参照]

本剤からプロナンセリン経口剤へ切り替える場合には、プロナンセリン経口剤の用法・用量に従って、1回4mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量すること。

なお、プロナンセリン経口剤と本剤を同時期に投与することにより過量投与にならないよう注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 1日貼付量を遵守し、本剤の貼付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。

8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

8.4 本剤の使用により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤の使用に際しては、あらかじめこれらの副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状があらわれた場合には、直ちに使用を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[9.1.5、11.1.9参照]

8.5 本剤の使用により皮膚症状が発現した場合には、適切な処置を行うか、本剤を休薬又は本剤の使用を中止すること。

8.6 光線過敏症が発現するおそれがあるので、衣服で覆う等、貼付部位への直射日光を避けること。また、本剤を剥がした後1～2週間は、貼付していた部位への直射日光を避けること。[15.2.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれることがある。

9.1.2 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

錐体外路症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 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

痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。[8.4、11.1.9参照]

9.1.6 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。[11.1.1参照]

9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.7参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生理機能が低下しており、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.3、16.7参照]

10.1 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
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* CYP3A4を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール(イトリゾール) ボリコナゾール(ブイフェンド) ミコナゾール(経口剤、口腔用剤、注射剤)(フロリド、オラビ) フルコナゾール(ジフルカン) ホスフルコナゾール(プロジフ) ボサコナゾール(ノクサフィル) リトナビルを含む製剤(ノービア、カレトラ、パキロビッド) ダルナビル(プリジスタ) アタザナビル(レイアタツ) ホスアンプレナビル(レクシヴァ) エンシトレルビル(ゾコーバ) コビシタットを含む製剤(ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ) ロナファルニブ(ゾキンヴィ) セリチニブ(ジカディア) [2.4、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。
中枢神経抑制剤 アルコール	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチン 等	相互に作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム 等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるの、観察を十分に行い、必要に応じて減量あるいは低用量から開始するなど慎重に使用すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 フェントイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため、クリアランスが増加する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

無動減黙、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場合は、使用を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理ととも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。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。[9.1.6参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア(頻度不明)

長期使用により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、使用中止後も症状が持続することがある。

11.1.3 麻痺性イレウス(頻度不明)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.2.1参照]

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

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。このような場合には使用を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.6 無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明)

11.1.7 肺塞栓症、深部静脈血栓症(いずれも頻度不明)

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

11.1.8 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.9 高血糖(0.1%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(いずれも頻度不明)

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、使用を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症		発疹、湿疹、そう痒	
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常(QT間隔の延長、徐T波の変化等)、徐脈、動悸	起立性低血圧、頻脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心拍数増加、心拍数減少

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}
錐体外路症状 ^{注1)}	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等)(13.6%)、アカシジア(静坐不能)(10.4%)	ジスキネジア(構語障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球回転発作、後弓反張等)	
肝臓		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇、肝機能異常、脂肪肝	LDH上昇、ALP上昇
眼		眼の乾燥	調節障害、霧視、羞明
消化器		悪心、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、食欲亢進、上腹部痛、胃不快感、胃炎、胃腸炎、腹痛	腹部膨満感、口唇炎
内分泌	プロラクチン上昇		月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全
泌尿器		排尿困難	尿閉、尿失禁、頻尿
精神神経系	統合失調症の悪化	不眠、睡眠障害、眠気、めまい・ふらつき、不安・焦燥感・易刺激性、頭重・頭痛、自殺企図、興奮、攻撃性、抑うつ、脱抑制、行動異常、妄想、悪夢、痙攣	過鎮静、幻覚・幻聴、被害妄想、多動、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、会話障害、多弁、緊張、しびれ感
血液		白血球増加、白血球減少	好中球増加、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現
皮膚(適用部位)	紅斑(11.7%)、そう痒感	皮膚炎、湿疹、発疹、丘疹、小水疱、変色、刺激感、乾燥、びらん、皮膚剥脱、じん麻疹	疼痛、不快感、熱感
その他	体重増加	倦怠感、脱力感、体重減少、CK上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血糖上昇、糖尿病、血糖低下、胸痛、口渇、尿中蛋白陽性、上気道感染、発熱、鼻出血、鼻咽頭炎、四肢痛	発汗、咳嗽、過換気、鼻漏、多飲、水中毒、顔面浮腫、浮腫、嚥下性肺炎、低体温、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、BUN上昇、BUN減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、尿中ウロビリリン陽性、尿糖陽性、尿潜血陽性、脱毛

注1) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

注2) 頻度不明にはプロナセリン経口剤のみで認められた副作用を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 包装袋を開封せず交付すること。[本剤の品質は光の影響を受ける。]

14.1.2 貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及びその家族に指導すること。[貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]

14.2 貼付部位に関する注意

14.2.1 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

14.2.2 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。

14.2.3 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

14.3 薬剤貼付時の注意

14.3.1 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

14.3.2 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

14.3.3 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

14.3.4 貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認すること。

14.4 薬剤貼付期間中の注意

14.4.1 本剤が皮膚から一部剥離し粘着力が弱くなった場合は、サージカルテープ等で縁を押さえること。本剤が剥離した場合は、再貼付又は必要に応じて新しいものを貼付すること。

14.4.2 使用済みの製剤は接着面を内側にして貼り合わせた後、小児の手の届かないところに安全に廃棄すること。[貼付24時間後も製剤中に本剤の成分が残っている。]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。[11.1.3参照]

15.2.2 げっ歯類(マウス、ラット)に104週間経口投与したがん原性試験において、マウス(1mg/kg/日以上)で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット(1mg/kg/日)で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。

15.2.3 動物実験(モルモット)で皮膚光感作性が認められている。[8.6参照]

16. 薬物動態

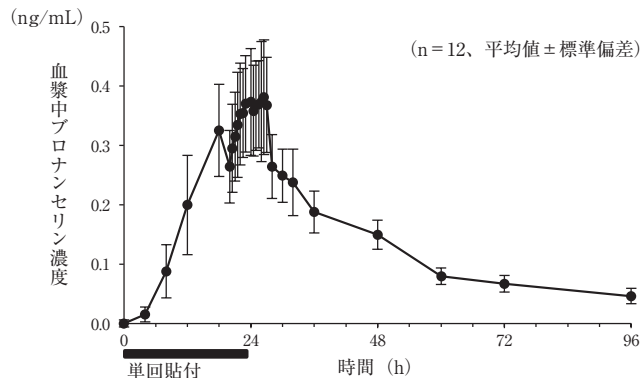
16.1 血中濃度

16.1.1 単回貼付(健康成人)

健康成人12例に本剤40mgを上背部に24時間単回貼付したとき、血漿中プロナセリン濃度は貼付約25時間後に最高濃度(C_{max})に達し、以後緩やかに減少した¹⁾。

C_{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t_{max} * (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.42 ± 0.09	13.16 ± 2.77	25.3(22.0-27.0)	41.9 ± 17.0

平均値 ± 標準偏差、* 中央値(最小値-最大値)

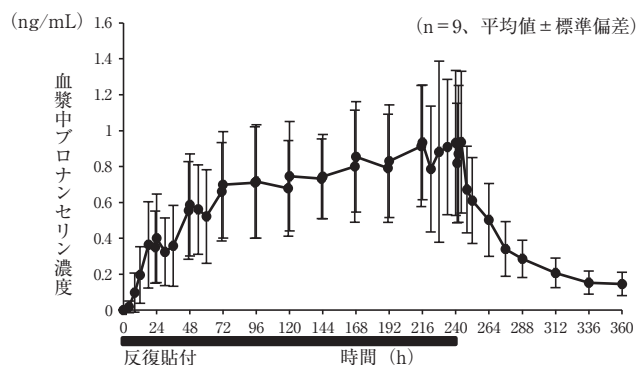


16.1.2 反復貼付(健康成人)

健康成人9例に本剤40mgに相当する用量を1日1回10日間背部に反復貼付したとき、平均血漿中プロナセリン濃度は、7日間ではほぼ定常状態に達したと考えられた。定常状態でのプロナセリン濃度の日内変動は小さく、最終(10回)貼付時のプロナセリン濃度の最大値(C_{max})と最小値(C_{min})の比は平均1.25であった²⁾。

	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t_{max} * (h)	$t_{1/2}$ (h)
初回貼付時	0.41 ± 0.25	0.31 ± 0.18	9.82 ± 5.37	24.0 (18-24)	—
最終貼付時	0.96 ± 0.41	0.78 ± 0.36	21.05 ± 9.40	24.0 (18-28)	46.4 ± 11.3

平均値 ± 標準偏差、* 中央値(最小値-最大値)



16.1.3 反復貼付(統合失調症患者)

統合失調症患者に本剤40mg又は80mgを胸部、腹部、背部のいずれかに1日1回反復貼付したときの平均血漿中プロナセリン濃度は、用量に比例して増加した。また、貼付1及び2週後の濃度は、いずれの用量でも貼付6週後の濃度の60%及び80%程度だったことから、本剤を統合失調症患者に反復貼付した時の血漿中プロナセリン濃度は、貼付後2週間程度ではほぼ定常状態に達すると考えられた³⁾。

貼付群	本剤 40mg		本剤 80mg	
時期	例数	濃度 (ng/mL)	例数	濃度 (ng/mL)
1 週後	187	0.67 ± 0.38	192	1.32 ± 0.76
2 週後	175	0.88 ± 0.52	184	1.83 ± 0.98
6 週後	162	1.16 ± 0.81	169	2.23 ± 1.31

平均値 ± 標準偏差

16.3 分布

16.3.1 血清蛋白結合率

99.7%以上(*in vitro*、ヒト血清、10ng/mL～2μg/mL、平衡透析法)⁴⁾⁻⁶⁾

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝産物

7,8位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体
N-脱エチル体⁷⁾

16.4.2 代謝経路

プロナセリンは、ピペラジン環のN-脱エチル化及びN-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される⁸⁾。

16.4.3 代謝酵素

プロナセリンは、主としてCYP3A4で代謝されることが知られる⁸⁾(*in vitro*)。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

尿中及び糞便中

16.5.2 排泄率

健康成人6例に¹⁴C-プロナセリン4mgを朝食2時間後単回経口投与したとき、尿中及び糞便中には、それぞれ投与放射エネルギーの約59%及び約30%が排泄された。尿中に未変化体は認められず、主代謝物として数種類のグルクロン酸抱合体が存在した。また、糞便中には未変化体が少量(糞便中放射エネルギーの5%未満)認められた^{7, 9)} (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

本剤を貼付したとき、プロナセリンは初回通過効果を受けないため、プロナセリン経口剤を投与したときに比べ、CYP3A4阻害剤・誘導剤併用時の薬物動態への影響は小さいと考えられる。[10.参照]

16.7.1 プロナセリン経口剤にエリスロマイシン併用時の薬物動態 (健康成人12例にプロナセリン2mg^{ib})を朝食後経口投与)¹⁰⁾ [10.2参照]

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng・h/mL) ^{b)}
単独投与時	2(1-3)	0.26±0.11	14.9±8.5	1.94±1.03
併用投与時 ^{c)}	3(2-3)	0.63±0.24	27.0±11.0	4.93±1.65

- a) 中央値(最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差
c) プロナセリン投与7日前より投与前日までエリスロマイシン1,200mg/日(分4)を反復経口投与し、プロナセリン投与時はエリスロマイシン300mgを併用

16.7.2 プロナセリン経口剤にケトコナゾール併用時の薬物動態 (健康成人12例にプロナセリン2.5mg^{ib})を朝食後経口投与(外国人データ)¹¹⁾ [10.1参照]

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng・h/mL) ^{b)}
単独投与時	3(1-5)	0.32±0.13	20.9±9.0	2.60±1.39
併用投与時 ^{c)}	4.3(2-5)	4.22±2.05	18.2±5.5	45.17±22.82

- a) 中央値(最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差
c) プロナセリン投与7日前より投与当日までケトコナゾール400mg/日反復経口投与
注) プロナセリン経口剤の承認された1回用量は4mgから、1日用量は通常8～16mg、最大24mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

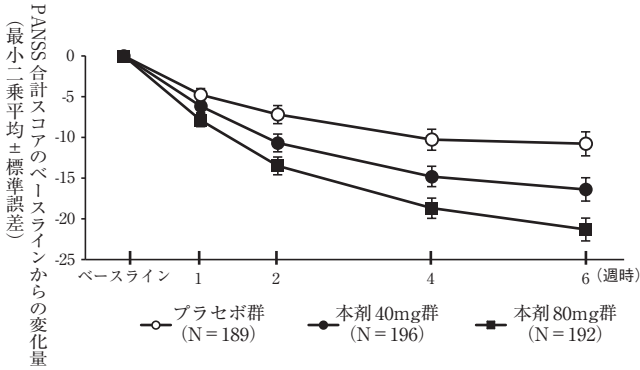
17.1.1 国際共同第3相試験

急性期の統合失調症患者を対象にプラセボ対照の二重盲検治療期(6週間)と非盲検治療期 [52週間(日本)、28週間(日本以外)] から構成される国際共同第3相試験を実施した。

二重盲検治療期で、580例(日本人患者164例を含む)に本剤40mg、80mg又はプラセボを1日1回6週間貼付した。modified Intention-to-treat(以下、mITT)集団のベースラインからの6週時のPositive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)合計スコア変化量は次のとおりであった。本剤40mg群及び80mg群共に、PANSS合計スコアはベースラインから減少し、その変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった。

貼付群	例数 ^{a)}	PANSS 合計スコア			
		ベースライン (平均値±標準偏差)	変化量(最小二乗平均±標準誤差) ^{b)}		
			6週時におけるベースラインからの変化量	プラセボ群との比較	
プラセボ	189	99.5±13.84	-10.8±1.47		
本剤40mg	196	101.6±15.55	-16.4±1.43	-5.6±2.04 [-9.6, -1.6]	0.007
本剤80mg	192	101.5±14.76	-21.3±1.41	-10.4±2.03 [-14.4, -6.4]	< 0.001

- a) mITT集団
b) Mixed Model for Repeated Measuresによる解析
c) Hochbergの方法を用いて多重性を調整



非盲検治療期は二重盲検治療期を完了した患者を対象に継続して実施し、431例(日本人患者102例を含む)に本剤を1日1回、40mg、60mg又は80mgの漸増漸減法で貼付した。28週時までのPANSS合計スコアの推移は下表のとおりであった。

評価時期	二重盲検治療期 プラセボ群		二重盲検治療期 40mg 群		二重盲検治療期 80mg 群	
	例数	PANSS 合計 スコア	例数	PANSS 合計 スコア	例数	PANSS 合計 スコア
開始時	131	84.6 ± 19.98	143	80.1 ± 19.23	157	78.1 ± 20.28
12週時	104	68.7 ± 20.38	109	65.9 ± 17.83	126	67.5 ± 19.03
28週時	83	62.1 ± 21.04	91	59.3 ± 17.81	114	60.8 ± 20.06

平均値±標準偏差

安全性解析対象例521例中(日本人患者139例を含む)、副作用(臨床検査値異常を含む)が310例(日本人患者94例を含む)(59.5%)に認められた。主な副作用はパーキンソン症候群(14.0%)、アカシジア(10.9%)、適用部位紅斑(7.7%)等であった³⁾。

17.1.2 国内第3相長期投与試験

国内の統合失調症患者を対象に、本剤への直接切り替えによる非盲検52週間長期投与試験を実施した(1日1回、40mg、60mg又は80mgの漸増漸減法)。ロナセン錠単剤6週間投与を経て本剤貼付を開始したコホート、及びすぐに本剤貼付を開始したコホートのPANSS合計スコアは下表のとおりであった。

評価時期	ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤を52週間貼付したコホート			すぐに本剤を52週間貼付したコホート		
	例数	PANSS 合計スコア	ベースラインからの変化量	例数	PANSS 合計スコア	ベースラインからの変化量
ロナセン錠投与前ベースライン	108	65.7 ± 22.19	—			
ベースライン	97 ^{a)}	63.6 ± 21.23 ^{a)}	—	103	67.5 ± 21.34	—
6週時	80	62.9 ± 20.63	-0.6 ± 5.41	95	63.3 ± 19.92	-3.3 ± 7.18
12週時	75	61.1 ± 20.79	-1.9 ± 5.92	88	61.7 ± 20.87	-4.9 ± 10.42
28週時	67	60.3 ± 22.20	-1.2 ± 10.29	69	59.7 ± 20.70	-7.9 ± 12.52
52週時	57	56.0 ± 19.00	-3.5 ± 8.41	60	57.0 ± 21.58	-9.2 ± 15.08
最終評価時 (LOCF) ^{b)}	97	63.5 ± 22.98	-0.1 ± 11.59	103	64.1 ± 23.79	-3.4 ± 15.30

平均値±標準偏差

- a) ロナセン錠投与6週時
b) Last Observation Carried Forwardによる解析

治療継続率(95%信頼区間)は、ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤を52週間貼付したコホートの28週で64.9%(54.6～73.5)、52週で58.8%(48.3～67.8)、すぐに本剤を52週間貼付したコホートの28週で66.0%(56.0～74.3)、52週で57.3%(47.2～66.2)であった。

安全性解析対象例 200 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) が 137 例 (68.5%) に認められた。主な副作用は適用部位紅斑 (22.0%)、プロラクチン上昇 (14.0%)、パーキンソン症候群 (12.5%)、適用部位そう痒感 (10.0%)、アカシジア (9.0%)、不眠 (8.0%) 等であった。

なお、ロナセン錠単剤 6 週間投与後に本剤貼付を開始したコホートでは、下表に示す用量でロナセン錠から本剤へ切り替えた¹²⁾。[7. 参照]

ロナセン錠最終投与量	本剤開始貼付量
8mg/日	40mg/日
12mg/日	60mg/日
16mg/日	80mg/日

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro受容体結合試験において、ブロナンセリンはドパミンD₂受容体サブファミリー (D₂、D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示し、完全拮抗薬として作用した。また、ブロナンセリンはアドレナリンα₁、ヒスタミンH₁、ムスカリンM₁及びM₃等の受容体に対して主作用であるドパミンD₂受容体サブファミリー (D₂、D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体への親和性に比べて低い親和性を示した¹³⁾⁻¹⁵⁾。

18.2 薬理作用

動物実験において、次の薬理作用が認められている。

作用の種類 (動物種、投与経路)	EDあるいはED ₅₀ (mg/kg)		備考
	ブロナンセリン	ハロペリドール	
条件回避反応抑制作用 単回投与 (ラット、経口) ¹³⁾ 反復投与 (ラット、経口) ¹³⁾	ED ₅₀ : 0.55 耐性なし	ED ₅₀ : 0.62 耐性なし	抗精神病効果と 相関
側坐核内ドパミン投与による運動過多の抑制作用 (ラット、経口) ¹⁶⁾	ED: 0.3 ~ 3	ED: 1、3	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発前頭前皮質自発発火障害の改善作用 (ラット、静脈内) ¹⁶⁾	ED: 1	—	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用 (ラット、経口) ¹⁷⁾	ED ₅₀ : 0.446	ED ₅₀ : 0.287	陽性症状改善作用の指標
フェンシクリジン誘発無動改善作用 (マウス、経口) ¹³⁾	ED: 0.3、1	—	陰性症状改善作用の指標
アポモルヒネ誘発プレバルス抑制障害改善作用 (ラット、経口) ¹³⁾	ED: 0.3 ~ 3	ED: 1、3	認知障害改善作用の指標
カタレプシー惹起作用 (ラット、経口) ¹³⁾	ED ₅₀ : 16.4	ED ₅₀ : 5.63	急性期錐体外路系副作用の指標
SKF38393 誘発異常口唇運動増強作用 (ラット、経口) ¹³⁾	10mg/kg/day で作用なし	ED: 3	慢性期錐体外路系副作用の指標

ED: 作用用量、ED₅₀: 50%作用用量

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ブロナンセリン (Blonanserin)

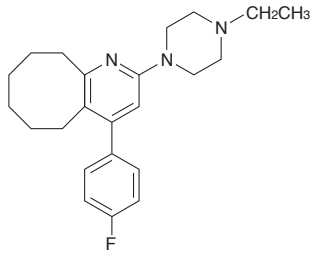
化学名: 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridine

分子式: C₂₅H₃₀FN₃

分子量: 367.50

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末。酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



融点: 123 ~ 126℃

22. 包装

〈ロナセンテープ 20mg〉

70 枚 [1 枚(袋)× 70]

〈ロナセンテープ 30mg〉

70 枚 [1 枚(袋)× 70]

〈ロナセンテープ 40mg〉

70 枚 [1 枚(袋)× 70]

23. 主要文献

- 1)社内資料: 健康成人における単回貼付試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 2)社内資料: 健康成人における反復貼付試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 3)社内資料: 国際共同第3相試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.9)
- 4)社内資料: ヒト血清たん白結合の検討1(ヒト血清、ヒト血清アルブミンおよびα1-酸性糖蛋白を用いた検討)(ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 5)社内資料: ヒト血清たん白結合の検討2(ブロナンセリンおよび代謝物を用いた検討)(ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 6)社内資料: ヒト血清たん白結合の検討3(各種共存薬物との相互作用の検討)(ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 7)社内資料: ヒトの血漿、尿および糞中の代謝物検索(ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 8)社内資料: ヒト代謝CYPの同定(ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 9)社内資料: ¹⁴C標識体を用いたマスバランス試験(ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 10)松本和也ほか: 臨床精神薬理. 2008; 11: 891-899
- 11)社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 12)社内資料: 国内第3相長期投与試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.10)
- 13)承輝昭ほか: 臨床精神薬理. 2007; 10: 1263-1272
- 14)社内資料: ドパミンD₂、D₃及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対する作用及び拮抗作用(2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 15)社内資料: ムスカリンM₃受容体への結合親和性(2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 16)Noda Y., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 265: 745-751
- 17)社内資料: メタンフェタミン誘発運動過多に対する抑制作用(ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8