

抗精神病剤

劇薬
処方せん医薬品*インヴェガ®錠3mg
インヴェガ®錠6mg
インヴェガ®錠9mg

Invega® Tablets

パリエリドン徐放錠

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

	3mg	6mg	9mg
承認番号	22200AMX00970000	22200AMX00969000	22200AMX00971000
薬価取載		2010年12月	
販売開始		2011年 1月	
国際誕生		2006年12月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2) パルピ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ことがある。]
- 3) アドレナリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 5) 中等度から重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分未満)[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

【組成・性状】

本剤は、浸透圧を利用した放出制御システム(OROS)を用いた、パリエリドンの放出制御型の徐放錠である。

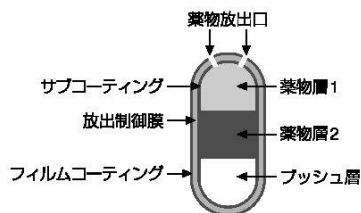
販売名	インヴェガ錠 3mg	インヴェガ錠 6mg	インヴェガ錠 9mg
成分・含量 (1錠中)	パリエリドン 3mg含有	パリエリドン 6mg含有	パリエリドン 9mg含有
添加物	塩化ナトリウム、カルナウパロウ、酢酸セルロース、三二酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ポピドン、ポリエチレンオキシド200K、ポリエチレンオキシド7000K、マクロゴール4000、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄 ^{注1)} 、黒酸化鉄 ^{注2)} 、乳糖水和物 ^{注3)} 、トリアセチン ^{注1)} 、マクロゴール400 ^{注2)} 。		
色・剤形	白色の錠剤	淡褐色の錠剤	桃色の錠剤
外形	PAL 3 長さ：11mm ○ 直径：5mm	PAL 6 長さ：11mm ○ 直径：5mm	PAL 9 長さ：11mm ○ 直径：5mm
識別記号	PAL 3	PAL 6	PAL 9

注1)インヴェガ錠3mgに添加

注2)インヴェガ錠6mgに添加

注3)インヴェガ錠9mgに添加

錠剤断面図



【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはパリエリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行うこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 1) 軽度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満)には、1日用量として3mgから開始し、1日用量は6mgを超えないこと[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。]
- 2) 本剤は徐放性製剤であるため、分割して投与しないこと。
- ※3) 本剤はリスペリドンの活性代謝物であり、リスペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とリスペリドンを含む経口製剤との併用は、避けること。
- 4) 本剤の投与量は必要最低限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心・血管系疾患、低血圧又はこ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。]
- 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者[本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。]
- ※3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者[悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。]
- 4) 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。]
- 5) 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。]
- 6) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 7) 軽度の腎機能障害のある患者[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]
- 8) 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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 9) 高齢者[「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
- 10) 小児[「小児等への投与」の項参照]
- 11) 薬物過敏症の患者
- ※12) 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。]
- 13) 高度な消化管狭窄のある患者[本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり、他のOROS製剤の投与により、まれに閉塞症状が報告されている(「適用上の注意」の項参照)。]

※※2) その他の副作用

	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明 ³⁾
感染症及び寄生虫症		鼻咽喉炎	咽頭炎、鼻炎、肺炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染	気道感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	
血液及びリンパ系障害		白血球数増加、血小板数増加、好酸球数増加、好塩基球数増加	貧血、脾腫、ヘモグロビン減少、血中鉄減少、ヘマトクリット減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加	
免疫系障害			季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症
内分泌障害	血中プロラクチン増加	高プロラクチン血症		
代謝及び栄養障害	トリグリセリド増加	多飲症、過食、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加	電解質失調、食欲亢進、食欲不振、食欲減退、高脂血症、高コレステロール血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加	糖尿病
精神障害	統合失調症の悪化、不眠症		精神症状、セルフレア障害、不安、激越、初期不眠症、睡眠障害、自傷行動、自殺企図、攻撃性、幻覚、抑うつ症状、落ち着きのなさ、リビドー減退	悪夢、幻聴、妄想、自殺念慮、自殺既遂、被害妄想、身体妄想
神経系障害	錐体外路障害	アカシジア、頭痛、パーキンソンズム、振戦、ジストニー、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、感覚鈍麻	運動緩慢、パーキンソン歩行、鎮静、構音障害、構語障害、痙攣、失神、嗜眠、運動過多、後弓反張、会誌障害(舌の麻痺等)、頭部動揺	筋緊張亢進、大発作痙攣、失神、嗜眠、運動過多、後弓反張、会誌障害(舌の麻痺等)、頭部動揺
眼障害		注視麻痺	眼部不快感、眼精疲労、結膜炎	眼球回転運動、霧視
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳鳴、耳痛、耳管障害	
心臓障害		頻脈、心電図QT補正間隔延長	徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、動悸、心拍数増加、心電図QT延長、心電図異常	房室ブロック、洞性不整脈、左脚ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮
血管障害		高血圧		起立性低血圧、虚血、低血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害			喉嚢、嚥下性肺炎、間質性肺疾患	咽喉頭疼痛、鼻閉、咳嗽、鼻出血
胃腸障害	便秘	下痢、嘔吐、胃不快感、上腹部痛、流涎過多	腹痛、悪心、下腹部痛、胃炎、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齧歯、歯肉炎、口唇炎、舌痛	口内乾燥、鼓腸、舌腫脹、嚥下障害、腹部不快感
肝胆道系障害		Al-P増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝、血中ビリルビン増加	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、そう痒症	皮膚炎、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、顔面感覚鈍麻、発疹、皮膚剥脱、さ瘡、紅色汗疹、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹、血管浮腫	

	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明 ³⁾
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格硬直	背部痛、四肢痛、関節痛、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛	筋痙攣、筋固縮、筋骨格痛、筋拘縮、斜頸、頸部痛
腎及び尿路障害		排尿困難、蛋白尿、尿潜血	尿閉	尿失禁、神経因性膀胱、頻尿
生殖系及び乳房障害			無月経、不規則月経、月経困難症、乳房痛、乳汁漏出症、射精障害、前立腺炎	女性化乳房、勃起不全、乳房分泌、性機能不全
全身障害及び投与局所様態		口渇、倦怠感、発熱	易刺激性、胸部不快感、不快感、末梢性浮腫、低体温、薬剤離脱症候群、体温上昇、体温低下	無力症、疲労、浮腫
臨床検査	体重増加、CK(CPK)増加	血圧上昇、体重減少、血中尿酸増加、尿糖陽性	血圧低下、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、グリコヘモグロビン増加、尿中ウロビリリン陽性	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注)本剤の国内臨床試験では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにパリエリド/バルミチン酸エステル持効性懸濁注射液で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある。腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがあるので、1日量として3mgから開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている³⁾。]

7. 小児等への投与

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

※※8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。また、過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。

処置：

特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。過量投与患者の治療に際しては、パリエリドが長期間かけて放出されることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

2) 本剤は徐放性製剤であるため、嚥んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりしないよう指導すること。また、開封後は時間を置かず必ず飲み物と一緒に服用するよう指導すること。

製剤残渣

本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。

薬剤服用時

本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタルX線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。

10. その他の注意

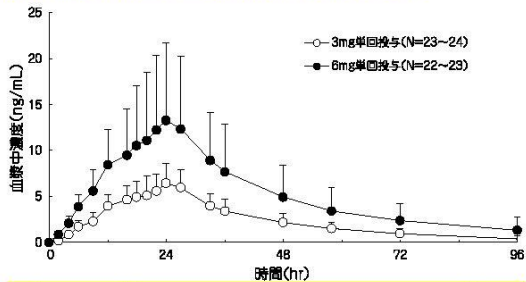
- 他の抗精神病薬による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に關するとの報告がある。
- α1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与履歴について伝えるよう指導すること。
- 動物試験(イヌ)で制吐作用を有することが報告されていることから、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。
- パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンでげっ歯類(マウス、ラット)に臨床常用量の4.7~75倍(0.63~10mg/kg/日)を18~25ヵ月間経口投与したがん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び脾臓内分泌部腫瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。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^{9), 10)}。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態^{6), 7), 8)}

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、投与後、内部充填された薬物が浸透圧変化で徐々に放出されることにより緩やかに上昇し、約24時間後にC_{max}を示し、20~23時間のt_{1/2}で消失した。



健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移[平均値±S.D.]

健康成人に本剤3mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与開始5日までは定常状態に達した。反復経口投与7日目のAUC_τと単回経口投与時のAUC_∞とに差がなかったことから、反復投与による薬物動態への影響がないことが示唆された。

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したとき、並びに3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ[平均値±S.D., (N=23)]

投与方法	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
3mg単回投与	6.60±2.19	24.0(9.0-27.2)	241±84.2	19.6±3.5 ^{d)}
6mg単回投与	13.8±8.22	24.0(6.0-24.1)	565±368 ^{d)}	22.9±6.5
3mg反復投与 ^{e)}	11.8±3.95	12.0(2.0-24.0)	230±78.2 ^{d)}	25.4±3.5

a): 反復経口投与7日目、b): 中央値(範囲)、c): N=22、d): AUC_τ、e): N=24

健康成人(外国人)において、本剤を単回経口投与したとき、3、6、9及び12mgの範囲で用量比例性が示された。本剤の絶対的生物学的利用率は約28%であり、吸収率も同程度であると考えられた。

2) 食事による影響⁹⁾

健康成人を対象に、本剤3mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与ではC_{max}及びAUC_∞が、それぞれ36%及び37%増加した。なお、t_{max}及びt_{1/2}に食事の影響は認められなかった。

3) 腎機能障害による影響(外国人)¹⁰⁾

種々の程度の腎機能障害患者に本剤3mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してC_{max}及びAUC_∞の増加、t_{1/2}の延長、CL_Rの低下、並びに尿中排泄率の減少が認められた。なお、t_{max}に差は認められなかった。

健康成人及び種々の程度の腎機能障害患者に本剤3mgを単回経口投与したときのパリペリドンの薬物動態パラメータ[平均値±S.D.]

腎機能 ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/分)	CL _R (mL/分)
正常 (N=12)	2.63±1.61	20.5(12.0-26.0)	114±74.0	23.2±7.8	561±225	70.5±26.8
軽度障害 (N=11)	4.29±2.39	24.0(12.0-26.0)	169±83.1	23.6±4.9	433±400	49.2±16.8
中等度障害 (N=12)	6.65±5.46	24.0(12.0-28.0)	416±444	40.2±18.3	271±253	21.9±11.9 ^{b)}
重度障害 (N=10)	5.55±2.81	24.0(16.0-26.0)	429±247	51.0±15.4	217±261	12.9±9.64

a): 中央値(範囲)、b): N=11

注) クレアチニン・クリアランスを腎機能の指標とした軽度[50mL/分以上80mL/分未満]、中等度[30mL/分以上50mL/分未満]及び重度[10mL/分以上30mL/分未満]の腎機能障害患者

4) 肝機能障害による影響(外国人)¹¹⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア7~9)に本剤1mg(液剤)を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較してC_{max}及びAUC_∞はそれぞれ35%及び27%低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

5) 高齢者における薬物動態(外国人)¹²⁾

健康成人及び健康高齢者を対象に、本剤3mgを単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者ではC_{max}及びAUC_∞がそれぞれ9~20%及び24~34%増加し、t_{1/2}は27~58%延長した。

2. 分布¹³⁾

ヒト血漿蛋白結合率: パリペリドン 73.2% (*in vitro*、平衡透析法、50~250ng/mL)

3. 代謝^{14), 15)}

ヒト肝試料を用いた*in vitro*試験成績より、肝での代謝率は低いと推定された。代謝酵素(チトクロームP450)の分子種: CYP3A4及びCYP2D6でわずかに代謝される。

4. 排泄^{6), 16)}

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したとき、投与後48時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の約9%であった。なお、健康成人(外国人)に¹⁴C-パリペリドン1mg経口液剤を単回投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約80%が尿中に、約11%が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約59%であった。

5. 相互作用(外国人での成績)

<カルバマゼピン>¹⁾

統合失調症又は双極I型障害患者64例にCYP3A4及びp-糖たん白誘導作用を有するカルバマゼピン(400mg/日反復投与)と本剤(6mg/日反復投与)を21日間併用したとき、パリペリドンのC_{max, ss}及びAUC_τはそれぞれ37.5%及び36.6%減少した。

<パロキセチン>¹⁷⁾

健康成人男性60例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(20mg/日反復投与)と本剤(3mg単回投与)を併用したとき、パリペリドンのAUC_∞は16.48%増加した。

<バルプロ酸>^{2), 18)}

健康成人男性24例にバルプロ酸(徐放性製剤として1000mg/日反復投与)と本剤(12mg単回投与)を併用したとき、パリペリドンのC_{max}及びAUC_∞はそれぞれ51.5%及び51.8%増加した。また、統合失調症、双極I型障害又は統合失調感情障害患者17例にバルプロ酸(徐放性製剤として500~2000mg/日反復投与)と本剤(12mg反復投与)を併用したとき、バルプロ酸の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

<トリメトプリム>¹⁹⁾

健康成人男性30例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム(400mg/日反復投与)と本剤(6mg単回投与)を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

【臨床成績】

<国内における成績>^{20), 21)}

1. プラセボ対照二重盲検比較試験(N=272)

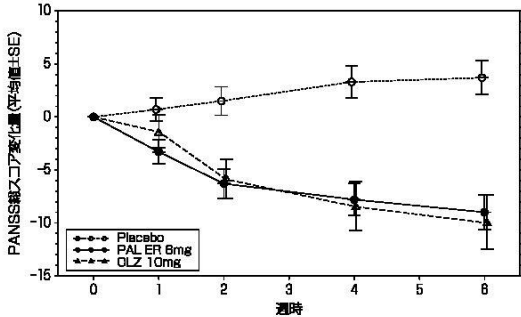
統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤6mg、1日1回の固定用量で6週間投与したとき、最終評価時(LOCF)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤6mg群-9.1±18.4、プラセボ群3.8±18.9で、群間差は-12.7であり、統計学的有意差が認められた(p<0.0001、共分散分析)。

最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

投与群	例数	PANSS総スコア		変化量		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)} 群間差 [95%信頼区間]	P値
プラセボ群	138	91.0±11.2	94.8±22.4	3.8±18.9	—	—
本剤群	134	92.0±12.9	83.0±20.4	-9.1±18.4	-12.7[-17.2, -8.3]	<0.0001
オランザピン群	46	94.1±12.6	84.2±20.1	-9.9±16.8	—	—

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析



PANSS総スコアの平均変化量の経時推移(FAS-LOCF)

2. 長期投与試験(N=228)

先行試験から継続又は新たに組み入れられた統合失調症患者を対象とした長期投与試験において、本剤3、6、9及び12mg/日を可変用量で1日1回経口投与したときの最終評価時(OC)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、投与12週後-9.5±15.4、24週後-11.0±16.1、48週後-13.7±16.4であり、改善効果が持続した。

PANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS, OC)

評価時期	例数	PANSS総スコア	変化量
ベースライン	228	83.6±19.9	—
12週時	165	72.2±19.7	-9.5±15.4
24週時	152	71.3±19.8	-11.0±16.1
48週時	121	68.6±19.5	-13.7±16.4

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用^{22), 23)}

ドパミンD₂受容体拮抗作用を有し、ラットでアポモルヒネ又はアンフェタミンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。

2) 抗セロトニン作用^{22), 24), 25)}

セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又はメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー惹起作用^{23), 26)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同等であった。また、ラットの中脳辺縁系(側坐核)でのドパミンD₂受容体に対する占有率は、錐体外路症状との関連が深いと考えられている線条体での占有率より高い。しかしハロペリドールでは側坐核と線条体で同程度であった。なお、セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序

主としてドパミンD₂受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

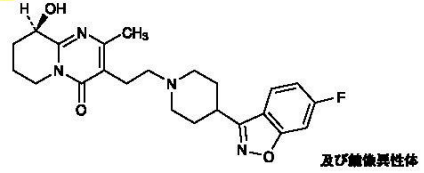
一般名：パリペリドン(JAN)、Paliperidone(JAN)

化学名：(9RS)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one(JAN)

分子式：C₂₂H₂₇N₄O₃

分子量：426.48

化学構造式：



性状：白色～黄色の粉末

溶解性：メタノール 2.1mg/mL

(20℃) エタノール 0.76mg/mL

ジエチルエーテル 0.07mg/mL

水 0.03mg/mL

分配係数：logP=1.02(1-オクタノール/pH7.0リン酸緩衝液)

【取扱い上の注意】

- 1) 本剤は浸透圧による薬物放出制御システムを利用した製剤であり、吸湿により薬物放出挙動が影響を受ける可能性があるため、服用直前までPTPシートから取り出さないこと(本剤をPTPシートから取り出し一包装調剤することは避けること)。
- 2) 小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

インヴェガ錠3mg：100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

インヴェガ錠6mg：100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

インヴェガ錠9mg：100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) Allan, G., et al.: パリペリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討(社内資料)
- 2) Berwaerts, J. et al.: パリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討(社内資料)
- 3) Hill, R. C. et al.: J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
- 4) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 5) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 6) Eerdeken, M., et al.: パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 7) Boom, S., et al.: パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 8) Crauwels, H., et al.: パリペリドン徐放錠の絶対的生物学的利用率の検討(社内資料)
- 9) Eerdeken, M., et al.: パリペリドン徐放錠の薬物動態に及ぼす食事の影響(社内資料)
- 10) Boom, S., et al.: 腎機能障害被験者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 11) Boom, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **47**, 606, 2009
- 12) Boom, S., et al.: 高齢者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 13) Mannens, G., et al.: パリペリドンの蛋白結合率の検討(社内資料)
- 14) Mannens, G., et al.: パリペリドンの代謝の検討(社内資料)
- 15) Bohets, H., et al.: パリペリドンの代謝酵素の検討(社内資料)
- 16) Kramer, M., et al.: パリペリドンの代謝及び排泄の検討(社内資料)
- 17) van de Vliet, I., et al.: パリペリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討(社内資料)
- 18) Berwaerts, J., et al.: 統合失調症患者等患者におけるパリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討(社内資料)
- 19) Boom, S., et al.: パリペリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討(社内資料)
- 20) 平安良雄, 他: 臨床精神薬理, **13**, 2077, 2010
- 21) 平安良雄, 他: 臨床精神薬理, **13**, 2105, 2010
- 22) Schotte, A., et al.: パリペリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用(社内資料)
- 23) Megens, A. A. H. P., et al.: パリペリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用(社内資料)
- 24) Megens, A. A. H. P., et al.: パリペリドンの抗セロトニン作用(社内資料)
- 25) Megens, A. A. H. P., et al.: Drug development research, **33**, 399, 1994
- 26) Leysen, J. E., et al.: J. Clin. Psychiatry, **55**(suppl. 5), 5, 1994

(文献請求先：製品情報お問い合わせ先)

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

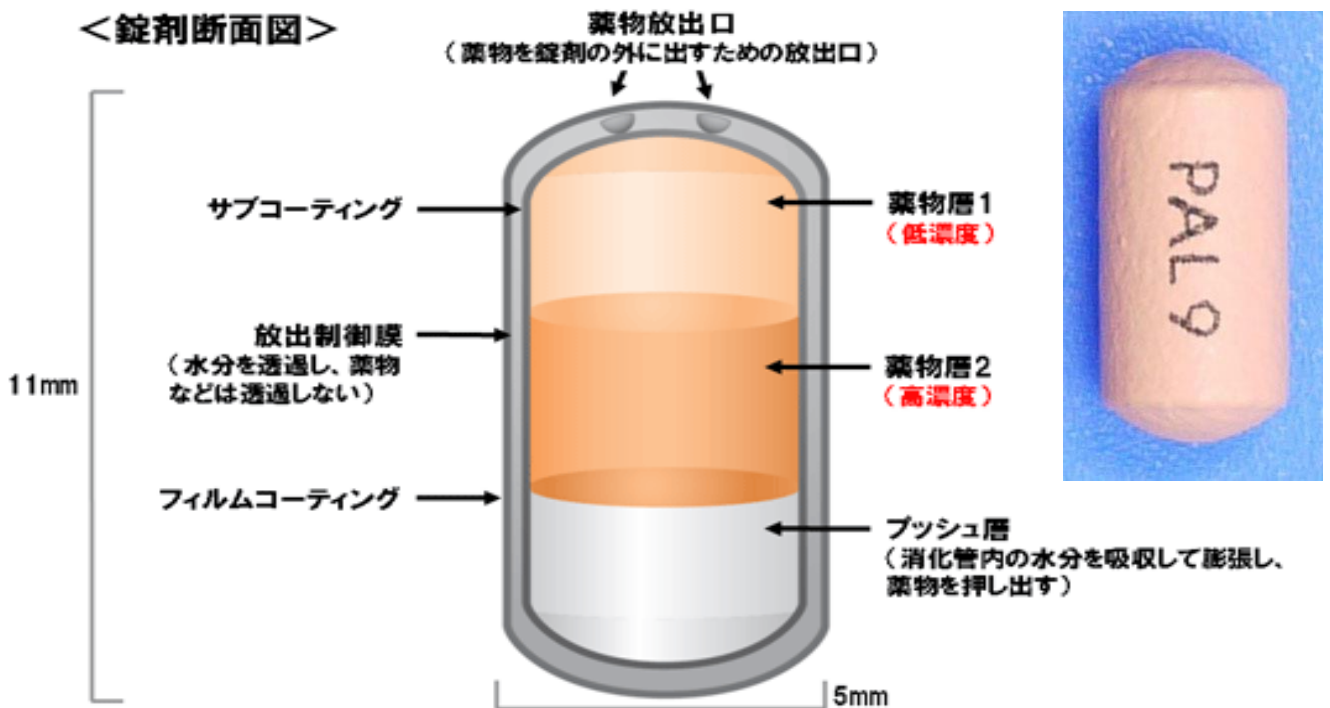
フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日を除く)

薬物放出の制御システム

浸透圧放出システムOROS® (Osmotic controlled Release Oral delivery System)



パリペリドン徐放錠の特徴として、OROS技術による徐放製剤化が挙げられます。

パリペリドン徐放錠の内部は、パリペリドン成分の薬物層1と薬物層2、そしてプッシュ層の3層構造となっています。外側は硬い半透膜で覆われています。服用しますとこの半透膜を通して消化管内の水分を吸収し、錠剤内部のプッシュ層が水分を含んで膨張します。膨張が進むにつれて薬物層1と薬物層2のパリペリドン成分が徐々に二つの穴から放出されます。

パリペリドン徐放錠は24時間かけて内部のパリペリドン成分をゆっくりと放出しますが、薬物層2は薬物層1に比べて濃いパリペリドン成分をもつため、後から段々と濃いパリペリドンが放出される特徴を持っています。これは吸収効率が上部消化管に比べて低い下部消化管でも放出するパリペリドンの濃度を高くすることで吸収量を補うためです。パリペリドン自体は通常の錠剤であれば約1時間で最高血中濃度に到達しますが、パリペリドン徐放錠はOROSを利用することで約24時間かけて最高血中濃度に到達する特徴をもちました。

長時間作用型硝酸イソソルビド製剤

ニトロール[®]R カプセル 20mg **Nitorol[®]R**

承認番号	15700AMY00074000
薬価収載	1982年8月
販売開始	1982年8月
再審査結果	1986年12月
再評価結果	1998年3月

〔貯 法〕 室温保存

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

*注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

****【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)**

1. 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者
〔血管拡張作用によりさらに血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 閉塞隅角緑内障の患者
〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
3. 頭部外傷又は脳出血のある患者
〔頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。〕
4. 高度な貧血のある患者
〔血圧低下により貧血症状(めまい、立ちくらみ等)を悪化させるおそれがある。〕
5. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- **6. 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、タダラフィル)を投与中の患者
〔併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。〔相互作用〕の項参照〕

(2)原発性肺高血圧症の患者

〔心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。〕

(3)肥大型閉塞性心筋症の患者

〔心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。〕

(4)肝障害のある患者

〔高い血中濃度が持続するおそれがあるため、減量するなどして使用すること。〕

(5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の投与に際しては、症状及び経過を十分に観察し、狭心症発作が増悪するなど効果が認められない場合には他の療法に切りかえること。

(2)過度の血圧低下が起こった場合には、本剤の投与を中止し下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

(3)硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用中の患者で、急に投与を中止したとき症状が悪化した症例が報告されているので、休薬を要する場合には他剤との併用下で徐々に投与量を減じること。

また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。

(4)起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。

(5)本剤の投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用を起こすことがある。このような場合には鎮痛剤を投与するか、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。また、これらの副作用のために注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

** (6)本剤と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、タダラフィル)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1カプセル中に硝酸イソソルビド20mgを含有する上下とも白色の硬カプセル剤である。

添加物としてエチルセルロース、精製セラック、ゼラチン、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、白糖、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形識別コード	外 形	性 状
ニトロールR カプセル 20mg	硬カプセル NR20C	 全長(mm)・質量(mg)・号数 14.0 209 4号	カプセル 上半分:白色 下半分:白色 内容物 白色～淡黄色の徐放性の粒

【効能・効果】

狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は狭心症の発作寛解を目的とした治療には不適であるので、この目的のためには速効性の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用すること。

【用法・用量】

通常成人は、1回1カプセル(硝酸イソソルビドとして20mg)を1日2回、経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

****【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)低血圧の患者

〔血管拡張作用により、さらに血圧を低下させるおそれがある。〕

3. 相互作用

(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
** 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(バイアグラ) バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ) タダラフィル(シアリス)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(裏面につづく)

(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
アルコール	血圧低下等が増強されるおそれがある。過度の血圧低下が起こった場合には、減量又は投与を中止し、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	血管拡張作用が増強される。
利尿剤	血圧低下等が増強されるおそれがある。過度の血圧低下が起こった場合には、減量又は投与を中止し、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	血圧低下作用を増強させる。
血管拡張剤 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されるおそれがある。過度の血圧低下が起こった場合には、減量又は投与を中止し、必要に応じて昇圧剤投与等の適切な処置を行うこと。	血管拡張作用が増強される。

4. 副作用

総症例10,098例中、463例 (4.59%) の副作用が報告されている。(再審査終了時)

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸	浮腫、血圧低下	
精神神経系	頭痛、頭重	全身倦怠感、耳鳴	脱力感、不快感
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感・上腹部痛	食欲不振	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等	
過敏症 ^(注)		発疹	

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1)服用時

本剤をかみくだいて服用すると、一過性の血中濃度の上昇に伴って頭痛が発生しやすくなるので、本剤はかまわずに服用すること。

(2)薬剤交付時

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

9. その他の注意

(1)本剤使用中に本剤又は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。

なお、類似化合物(ニトログリセリン)の経皮吸収型製剤での労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休業時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある。

(2)硝酸イソソルピド製剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

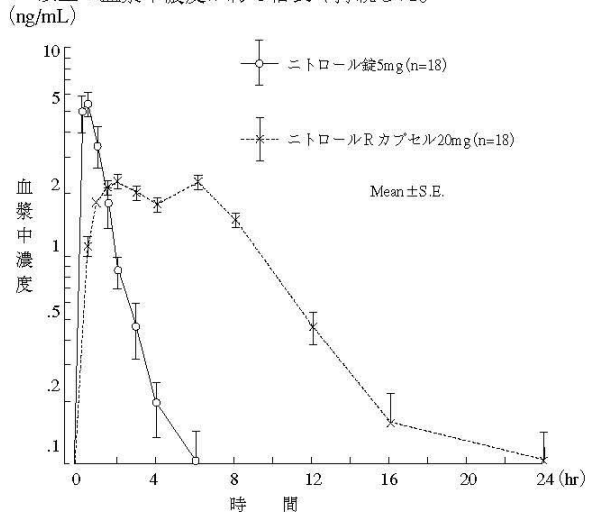
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子18名に本剤1カプセル(硝酸イソソルピドとして20mg)を単回経口投与した際、投与1時間～6時間にわたって安定した血漿中濃度(約2.0ng/mL)を示し、投与12時間後も0.4ng/mLと血漿中濃度の持続が認められた。

一方、硝酸イソソルピド錠1錠(硝酸イソソルピドとして5mg)を単回経口投与した際、25.6分で最高血漿中濃度(5.8ng/mL)を示し、6時間後には0.07ng/mLに減少した。

本剤は、従来の硝酸イソソルピド錠に比較して0.4ng/mL以上の血漿中濃度が約4倍長く持続した。



ニトロールRカプセル20mg及び硝酸イソソルピド錠5mg単回経口投与後の血漿中硝酸イソソルピド濃度

ニトロールRカプセル20mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} ^a (ng·hr/mL)
2.7±0.14	3.5±0.50	21.0±1.63

(Mean±S.E., n=18)

2. 血中濃度と臨床効果の関係

狭心症、心筋梗塞患者5名に本剤1カプセル(20mg)を単回経口投与した際、投与1時間後の血漿中濃度は1.9ng/mLであり、冠動脈造影では平均19%の冠動脈径の拡大が認められた。

投与後1～8時間の平均血漿中濃度は2.36ng/mLに維持され、投与8時間後でも2.0ng/mLと高値を示した。また投与6時間後及び8時間後の肺動脈拡張期圧は有意な低下(P<0.05)を示した。(1)

【臨床成績】

【主要文献】

文献請求番号

臨床効果

1. 本剤は、二重盲検試験及び一般臨床試験において、虚血性心疾患（労作性狭心症、労作兼安静時狭心症、安静時狭心症、心筋梗塞など）に1回1カプセルを1日2回経口投与したところ63.1%（321/509例）の有効率を示した。（②③④⑤⑥⑦）
2. 狭心症患者を対象にした二重盲検試験及び一般臨床試験で本剤の効果を検討したところ、投与後2週間で発作回数が約1/2と有意な減少を認めた。
また、頓用硝酸剤の消費量においても、1/2から1/3と有意な減少を認めた。（②③⑥⑦）

- ① 井上 清ら：医学と薬学, 9, 247 (1983) NR-0372
- ② 前田如矢ら：臨牀と研究, 59, 255 (1982) NR-0366
- ③ 阿部 裕ら：臨牀と研究, 59, 1622 (1982) NR-0375
- ④ 柏木政伸ら：新薬と臨牀, 29, 1687 (1980) NR-0115
- ⑤ 長村好章ら：診療と新薬, 17, 2119 (1980) NR-0117
- ⑥ 中野 越ら：新薬と臨牀, 34, 1441 (1985) NR-0592
- ⑦ 古川一郎ら：臨牀と研究, 63, 2047 (1986) NR-0727
- ⑧ 平川千里ら：最新医学, 29, 170 (1974) NR-0036
- ⑨ Wendt, R.L., : J. Pharmacol. Exp. Ther., 180, 732 (1972) NR-0020
- ⑩ 高山幸男ら：脈管学, 21, 351 (1981) NR-0347
- ⑪ Matlib, M.A., et al. : Am. Heart J., 110, 204 (1985) NR-0728

【薬効薬理】

【文献請求先】

1. 前負荷、後負荷の軽減作用

麻酔イヌによる実験で、本薬は静脈系容量血管を拡張することにより、静脈還流の減少、肺動脈楔入圧及び左室拡張終期圧の低下（前負荷の軽減）をもたらす。同時に末梢動脈を拡張して、総末梢血管抵抗を減少（後負荷の軽減）させる。これらの作用により、心筋の酸素需要を軽減させる。（⑧⑨）

2. 冠血管拡張作用

麻酔イヌによる実験で、本薬は比較的太い冠動脈（conductive vessel）を拡張し、冠血管抵抗を減少させるとともに側副血行路も拡張し、冠血流量の増加は軽微であるが、虚血部心筋、特に内膜下層心筋への血流供給の再配分をうながして、心筋の酸素供給を増加することが認められている。（⑩）

3. cGMP産生作用

KClであらかじめ、収縮させた子ウシの摘出冠動脈に本薬を添加すると、冠動脈の弛緩作用に比例してcGMPの産生が増加する。（⑪）

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

【有効成分に関する理化学的知見】

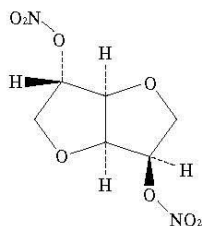
一般名：硝酸イソソルビド（Isosorbide Dinitrate）

化学名：1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol dinitrate

分子式：C₆H₈N₂O₈

分子量：236.14

構造式：



物理化学的性状：

硝酸イソソルビドは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに硝酸ようにおいがある。

本品はN,N-ジメチルホルムアミド又はアセトンに極めて溶けやすく、クロロホルム又はトルエンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、**水にほとんど溶けない。**

本品は急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

【包装】

ニトロールR カプセル20mg ……………100カプセル(PTP)
140カプセル(PTP14C×10)・500カプセル(バラ)
700カプセル(PTP14C×50)・1,000カプセル(PTP)

*製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

S39565-6

**2011年6月改訂(第15版)
*2011年2月改訂

貯法：室温、遮光した
気密容器に保存
使用期限：外箱に表示
注意：取扱い上の注意
の項参照

劇薬
処方せん医薬品^(注)

高血圧・狭心症治療剤(Ca拮抗剤)

アダラート[®]カプセル5mg
アダラート[®]カプセル10mg

(ニフェジピンカプセル)

日本標準商品分類番号 872171	
承認番号	5mg 21700AMX00022 10mg 21700AMX00021
薬価収載	5mg 2005年12月 10mg 2005年12月
販売開始	5mg 1984年7月 10mg 1976年10月
効能追加	5mg 1985年5月 10mg 1985年5月



Adalat[®] Capsule 5mg / Adalat[®] Capsule 10mg

D7

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

**

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (3)心原性ショックの患者〔血圧低下により症状が悪化するおそれがある。〕
- (4)急性心筋梗塞の患者〔急激な血行動態の変化により、病態が悪化するおそれがある。〕

■ 組成・性状

販売名	アダラートカプセル5mg	アダラートカプセル10mg
成分・含量	1カプセル中、日局ニフェジピン5mg含有	1カプセル中、日局ニフェジピン10mg含有
添加物	濃グリセリン、サッカリンナトリウム水和物、ハッカ油、マクロゴール400、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、黄色5号	
色・剤形	カプセル：だいたい色の軟カプセル剤 内容物：黄色～帯赤黄色の粘性の液体	
外形		
長径(mm)	9.6	17.1
短径(mm)	6.55	6.80
重さ(mg)	290.82	605.34

*

■ 効能・効果

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- 狭心症

■ 用法・用量

ニフェジピンとして、通常成人1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者〔血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。〕
- (2)過度に血圧の低い患者〔更に血圧が低下するおそれがある。〕
- (3)血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者〔過度に血圧が低下するおそれがある。〕

- (4)重篤な腎機能障害のある患者〔急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (5)重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。〕
- (6)うっ血性心不全(特に高度の左室収縮機能障害)のある患者〔心不全が悪化するおそれがある。〕
- (7)不安定狭心症の患者〔急激な血行動態の変化により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (8)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (2)まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、速効性を期待した本剤の舌下投与(カプセルをかみ砕いた後、口中に含むか又はのみこませること)は、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので、用いないこと。
- (3)降圧作用に基づく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機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP-450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 レセルピン、メチルドパ水和物、プロプラノロール塩酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロール、アセプトロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

- 4)意識障害：血圧低下に伴う一過性の意識障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5)肝機能障害、黄疸：AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTPの上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝 臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇	黄疸
腎 臓	BUN 上昇	クレアチニン上昇
循 環 器	顔面潮紅, 熱感, のぼせ, 潮紅, 動悸, 血圧低下, 起立性低血圧, 浮腫 (下肢, 顔面等)	胸痛, 頻脈, 頻尿, 発汗, 悪寒
精神神経系	頭痛, めまい, 倦怠感	眠気, 不眠, 脱力感, 筋痙攣, 四肢しびれ感, 異常感覚, 振戦
消 化 器	悪心・嘔吐, 便秘	上腹部痛, 下痢, 腹部 不快感, 口渇, 胸やけ, 食欲不振, 鼓腸
過 敏 症	発疹, 痒痒	光線過敏症, 紫斑, 血 管浮腫
口 腔		歯肉肥厚
代 謝 異 常		高血糖
血 液		血小板減少, 貧血, 白 血球減少
呼 吸 器		呼吸困難, 咳嗽, 鼻出 血, 鼻閉
そ の 他		女性化乳房, 視力異常 (霧視等), 眼痛, 筋肉 痛, 関節痛, 関節腫脹, 勃起不全

5. 高齢者への投与

高齢者では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。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある).]

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

** (1)妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている.]

** (2)妊娠20週以降の妊婦に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.]
投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照しつつ、急激かつ過度の血圧低下とならないよう、長時間作用型製剤の使用を基本とし、剤形毎の特徴を十分理解した上で投与すること。また、母体や胎児及び新生児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下や胎児胎盤循環の低下等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[妊婦への投与例において、過度の血圧低下等が報告されている.]

** (3)硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には、血圧等を注意深くモニタリングすること。[併用により、過度の血圧低下や神経筋伝達遮断の増強があらわれることがある.]

(4)授乳中の婦人に投与することを選び、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている.]

7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候と症状：過量投与に関する情報は少ないが、主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また肝機能障害があると症状が遷延することがある。
処 置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄若しくは催吐, 下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上, また必要に応じて輸液, カルシウムの静注, 昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿, 血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

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

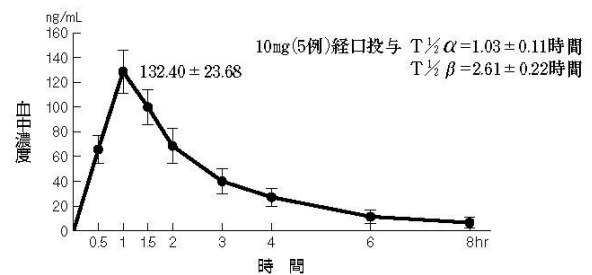
10. その他の注意

外国においてニフェジピン(徐放剤を除く)に関し、急性心筋梗塞及び不安定狭心症等の患者を対象にした複数文献報告を用いたメタアナリシスの結果、高用量(1日80mg)投与群で非心臓死を含む全死亡へのリスク比が増加したとの報告や、高齢の高血圧症患者を対象にした観察研究で、本剤投与群の生存率が他の降圧剤投与群と比べて低かったとの報告がある。

■薬物動態

血中濃度

高血圧症患者に経口投与した場合、血中濃度は図のとおりである¹⁾。



排泄・代謝

患者が¹⁴C-ニフェジピンを1回10mgかみ砕いてあるいは経口服用した場合、投与量の70～80%が尿中に排泄され、そのうち90%以上は24時間以内に排泄される。腎臓を介さない残りの部分は腸肝循環を経て糞便中に排泄される。また同様に経口投与した場合、ほぼ完全に代謝され、代謝産物は薬理学的にはほとんど不活性である²⁾。(参考：外国人)

〈参考〉分布³⁴⁾

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/2~1/4の濃度で乳汁中に移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

■ 臨床成績

二重盲検比較試験を含めて、総計679例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである⁵⁶⁾。

- 高血圧症：本態性高血圧症では431例中341例79.1%、腎性高血圧症では74例中69例93.2%の有効率を示している。また比較試験により有用性が認められている。
- 狭心症：労作性狭心症を主とする各種病型の狭心症で、二重盲検比較試験により有用性が認められている。また多施設で行われた比較試験で異型狭心症149例中、発作の完全消失又は半分以下に減少した有効例は140例で94%の有効率を示している。

■ 薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。
- ATP、CP等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内Ca過負荷による動脈壁へのCa沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

1. 血圧に及ぼす作用

- 高血圧症患者6例に10mgを経口投与した場合、血圧は速やかに下降し、投与180分後においても収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ平均21.2%、20.0%有意に下降する⁷⁾。
- 治療抵抗性の高血圧症患者12例に10mgを経口投与した場合、投与30分後に収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ21.4%、19.4%有意に下降し、全末梢血管抵抗は26.2%有意に減少する。高血圧緊急症患者6例の場合、投与後30~60分以内に最大降圧効果が得られ、180分以上持続する⁸⁾。
- 高血圧症患者14例に1回10mgを1日3~4回経口投与した場合、1日8回の血圧測定値の標準偏差と血圧日内較差からみた血圧日内変動の大きさには有意の変化を及ぼさない。また1日の血圧日内変動のパターンにも大きな変動を及ぼさない⁹⁾。

2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5 μ g/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない¹⁰⁾。

3. 冠循環に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1~5 μ g/kgで、3 μ g/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300 μ g/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する¹¹⁾。
- 正常成犬に1日60mgを4~5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈間吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する¹²⁾。

4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に1, 3, 10 μ g/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する¹³⁾。
- 家兎に2mg/kgを1日2回、4~5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化のリン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化合物(ATP、CP)が保持される¹⁴⁾。

5. 血管・臓器に及ぼす作用

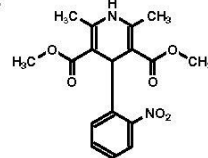
- 高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50~150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁のCaの異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される¹⁵⁾。
- Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内膜の肥厚や頸線維壊死の発生を抑制するとともに修復する¹⁶⁾。

6. その他の作用

- 血小板
麻酔犬に1分間当たり4 μ g/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大腿動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での¹¹¹In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着総数は有意に低下する¹⁷⁾。
- 房室伝導
麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3 μ g/kgから10 μ g/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30 μ g/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期はともに延長するが、それぞれ約20, 30ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない¹⁸⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ニフェジピン(Nifedipine) JAN (Nifedipine INN)

化学名：Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量：346.33

融点：172~175℃

性状：本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品はアセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**本品は光によって変化する。

貯法: 室温, 遮光した
気密容器に保存
使用期限: 外箱に表示

劇薬
処方せん医薬品[※]

持続性Ca拮抗剤/高血圧・狭心症治療剤

アダラート[®]L錠10mg
アダラート[®]L錠20mg

(ニフェジピン徐放錠)

日本標準商品分類番号 872171

承認番号	10mg 16000AMY00066 20mg 16000AMY00067
薬価収載	10mg 1985年7月 20mg 1985年7月
販売開始	10mg 1985年8月 20mg 1985年8月
再審査結果	10mg 1991年3月 20mg 1991年3月



Adalat[®]-L10 / Adalat[®]-L20

D5

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与〕の項参照
(3)心原性ショックの患者〔血圧低下により症状が悪化するおそれがある。〕

■ 組成・性状

販売名	アダラートL錠10mg	アダラートL錠20mg
成分・含量	1錠中, 日局ニフェジピン10mg含有	1錠中, 日局ニフェジピン20mg含有
添加物	結晶セルロース, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ポリソルベート80, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール4000, 酸化チタン, 三二酸化鉄	
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠	
外形(識別コード)		
直径(mm)	5.5	6.0
厚さ(mm)	2.85	2.50
重さ(mg)	82.5	82.5

■ 効能・効果

- 本態性高血圧症, 腎性高血圧症
- 狭心症

■ 用法・用量

- 本態性高血圧症, 腎性高血圧症:
ニフェジピンとして, 通常成人1回10~20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。
- 狭心症:
ニフェジピンとして, 通常成人1回20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (1)大動脈弁狭窄, 僧帽弁狭窄のある患者, 肺高血圧のある患者〔血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。〕
(2)過度に血圧の低い患者〔更に血圧が低下するおそれがある。〕
(3)血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者〔過度に血圧が低下するおそれがある。〕
(4)重篤な腎機能障害のある患者〔急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。〕
(5)重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。〕
(6)うっ血性心不全(特に高度の左室収縮機能障害)のある患者〔心不全が悪化するおそれがある。〕
(7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき, 症状が悪化した症例が報告されているので, 本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し, 観察を十分に行うこと。また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
(2)まれに過度の血圧低下を起こし, ショック症状や一過性の意識障害, 脳梗塞があらわれることがあるので, そのような場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
(3)降圧作用に基づく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機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP-450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 レセルピン, メチルドパ 水和物, プ ラズシン塩 酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し, 過度の血圧低下が認められた場合, 本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロー ル, アセブ トロール塩 酸塩, プロ プラノロー ル塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し, 過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合, 本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。 ジゴキシン中毒症状(悪心・嘔吐, 頭痛, 視覚異常, 不整脈等)が認められた場合, 症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが, ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し, 作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し, 過度の血圧低下や頻脈等の症状が認められた場合, 本剤を減量又はシメチジンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ, 本剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で, 胃酸を低下させ, 本剤の吸収を増加させるためと考えられている。

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	顔面潮紅，熱感，のぼせ，潮紅，動悸，血圧低下，起立性低血圧，浮腫（下肢，顔面等）	胸部痛，頻脈，頻尿，発汗，悪寒
精神神経系	頭痛，めまい，倦怠感	眠気，不眠，脱力感，筋痙攣，四肢しびれ感，異常感覚，振戦
消化器	悪心・嘔吐，便秘	上腹部痛，下痢，腹部不快感，口渴，胸やけ，食欲不振，鼓腸
過敏症	発疹，痒痒	光線過敏症，紫斑，血管浮腫
口腔		歯肉肥厚
代謝異常		高血糖
血液		血小板減少，貧血，白血球減少
呼吸器		呼吸困難，咳嗽，鼻出血，鼻閉
その他		女性化乳房，視力異常（霧視等），眼痛，筋肉痛，関節痛，関節腫脹，勃起不全

5. 高齢者への投与

高齢者では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。〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。〕

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

※(1)妊婦（妊娠20週未満）又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験において，催奇形性及び胎児毒性が報告されている。〕

※(2)妊娠20週以降の妊婦に投与する場合には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
投与に際しては，最新の関連ガイドライン等を参照しつつ，急激かつ過度の血圧低下とならないよう，長時間作用型製剤の使用を基本とし，剤形毎の特徴を十分理解した上で投与すること。また，母体や胎児及び新生児の状態を十分に観察し，過度の血圧低下や胎児胎盤循環の低下等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔妊婦への投与例において，過度の血圧低下等が報告されている。〕

※(3)硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には，血圧等を注意深くモニタリングすること。〔併用により，過度の血圧低下や神経筋伝達遮断の増強があらわれることがある。〕

(4)授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候と症状：過量投与に関する情報は少ないが，主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また肝機能障害があると症状が遷延することがある。

処置：本剤の急性中毒に対しては，通常，胃洗浄若しくは嘔吐，下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら，下肢の挙上，また必要に応じて輸液，カルシウムの静注，昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお，蛋白結合率が高いので，強制利尿，血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

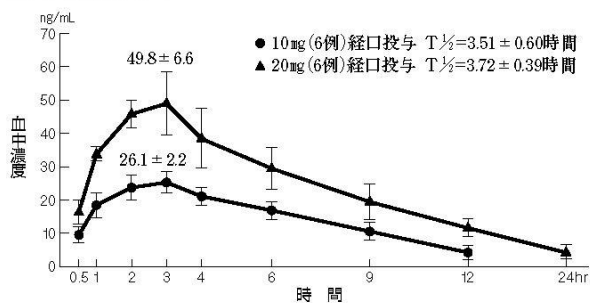
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■ 薬物動態

血中濃度

健康成人に経口投与した場合，血中濃度は図のとおりである。

なお，1回20mgを1日2回経口投与した場合，有効血中濃度はほぼ24時間持続する¹⁾。



〈参考〉分布²⁾

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では，骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され，この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/2～1/4の濃度で乳汁中に移行し，血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

■ 臨床成績

二重盲検比較試験を含めて，総計691例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである⁴⁾。

- 高血圧症：本症性高血圧症では573例中501例87.4%，腎性高血圧症では67例中57例85.1%の有効率を示している。また二重盲検比較試験により有用性が認められている。
- 狭心症：各種病型の狭心症でニフェジピンの軟カプセル剤を対照薬とした二重盲検比較試験により有用性が認められている。

■ 薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して，冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ，抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ，安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血路の発達を促進し，また冠血管攣縮を抑制することにより，心筋虚血部への酸素供給を増加する。

開発の経緯

1975年にドイツで、1976年には日本で軟カプセル剤「アダラート」が発売され、以来、狭心症治療剤として広く使用され高い評価を得てきた。しかしながら、アダラートは速やか、かつ高い血中濃度が得られ、迅速、かつ確実な効果を発現する反面、作用持続時間が短く、さらに高血圧症への臨床応用に伴い、服薬コンプライアンスの改善の点でも、より作用持続性のある製剤が求められるようになった。このような背景の下、Ca拮抗薬では初めての持続性製剤として1日2回投与が可能な「アダラートL錠」が開発され、本邦においては1985年高血圧症・狭心症治療薬として発売された。

[参考]製剤上の特徴

- 1) 粒度分布が一定である微粉化ニフェジピン(micronized nifedipine)を用いることにより達成された、吸収遅延型又は溶出持続型のニフェジピン持効錠。
- 2) 錠剤の小型化により服用が容易。

日局溶出試験法第2法(パドル法)

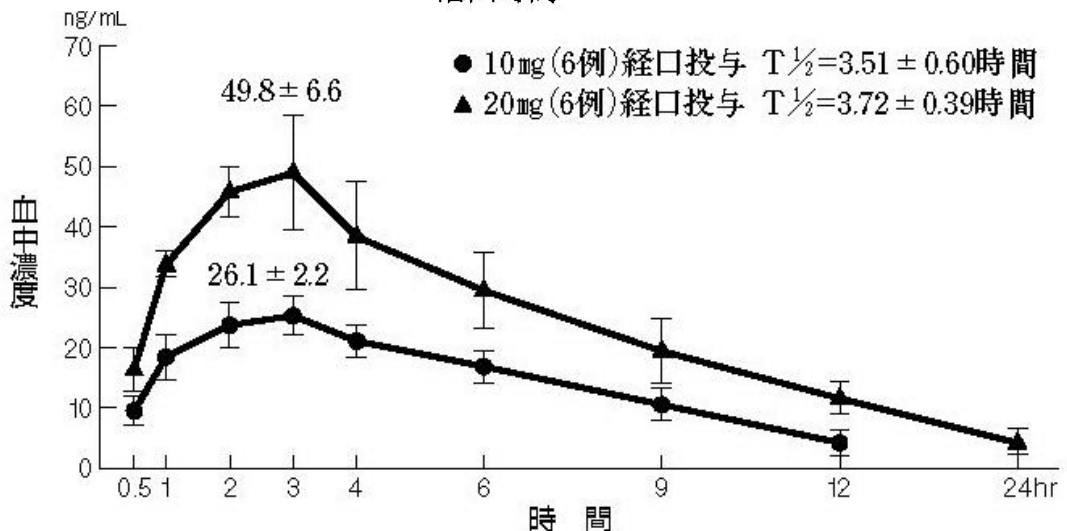
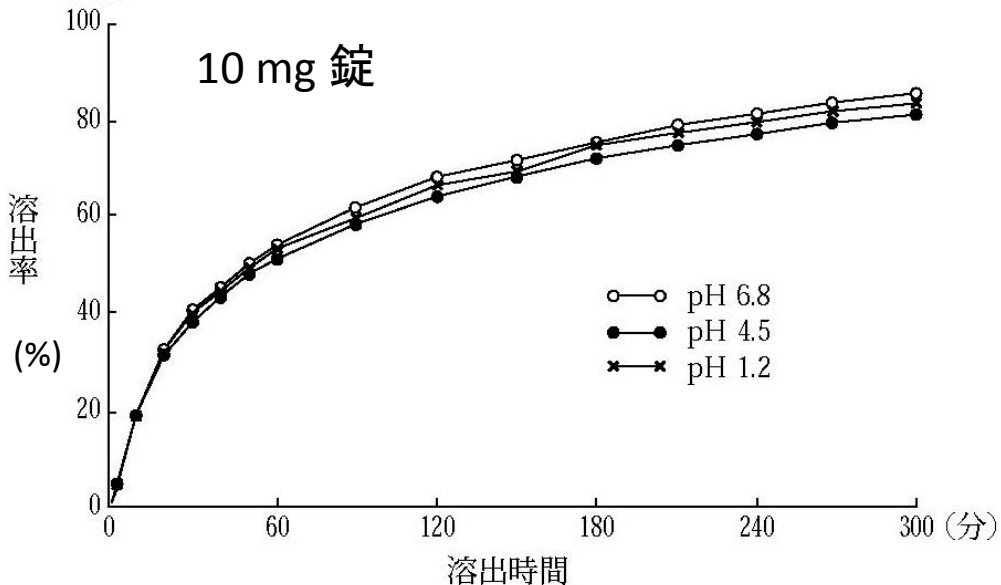
条件: 回転数 75r.p.m.

試験液:

pH1.2 日局崩壊試験法第1液+0.3%ラウリル硫酸ナトリウム

pH4.5 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液+0.3%ラウリル硫酸ナトリウム

pH6.8 リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液+0.3%ラウリル硫酸ナトリウム



貯法：室温、気密容器に
保存
使用期限：外箱に表示

劇薬
処方せん医薬品^(注)

持続性Ca拮抗剤(高血圧・狭心症治療剤)

アダラート[®]CR錠10mg
アダラート[®]CR錠20mg
アダラート[®]CR錠40mg

(ニフェジピン徐放錠)

日本標準商品分類番号 872171

承認番号	10mg 21000AMZ00571
	20mg 21000AMZ00572
	40mg 21000AMZ00573
業 価 収 載	10mg 1998年6月
	20mg 1998年6月
	40mg 1998年6月
販 売 始 期	10mg 1998年6月
	20mg 1998年6月
	40mg 1998年6月
再審査結果	10mg 2008年10月
	20mg 2008年10月
	40mg 2008年10月



Adalat[®]CR10 / Adalat[®]CR20 / Adalat[®]CR40

D3

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

*

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)
- (3)心原性ショックの患者〔血圧低下により症状が悪化するおそれがある。〕

■ 組成・性状

販売名	アダラートCR錠 10mg	アダラートCR錠 20mg	アダラートCR錠 40mg
成分・含量	1錠中、日局ニフェジピン10mg含有	1錠中、日局ニフェジピン20mg含有	1錠中、日局ニフェジピン40mg含有
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン		
	乳糖水和物	その他2成分	乳糖水和物
色・剤形	帯赤灰色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤褐色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)			
直径(mm)	9.2	7.1	8.1
厚さ(mm)	5.5	4.3	5.0
重さ(mg)	312	151	237

■ 効能・効果

- 高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
- 狭心症、異型狭心症

■ 用法・用量

** ●高血圧症：

通常、成人にはニフェジピンとして20~40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10~20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1日40mgで効果不十分な場合には、1回40mg1日2回まで増量できる。

●腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症：

通常、成人にはニフェジピンとして20~40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10~20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。

●狭心症、異型狭心症：

通常、成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1日1回60mgとする。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者〔血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。〕
- (2)過度に血圧の低い患者〔更に血圧が低下するおそれがある。〕
- (3)血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者〔過度に血圧が低下するおそれがある。〕
- (4)重篤な腎機能障害のある患者〔急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕
- (5)重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。〕
- (6)うっ血性心不全(特に高度の左室収縮機能障害)のある患者〔心不全が悪化するおそれがある。〕
- (7)高齢者〔高齢者への投与〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (2)まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3)降圧作用に基づく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機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP-4503A4(CYP3A4)により代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 レセルピン、 メチルドパ 水和物、プ ラゾシン塩 酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

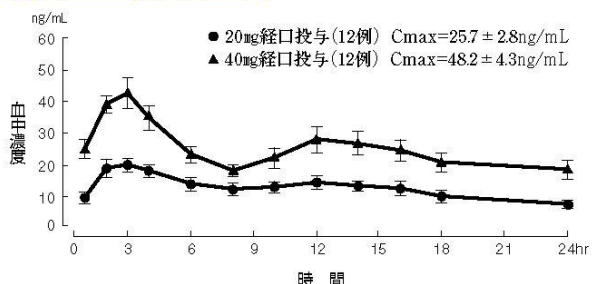
- (1)服用時：本剤は割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用させること。[割ったり、かみ砕いたりして服用すると、血中濃度が高くなり、頭痛、顔面潮紅等の副作用が発現しやすくなる可能性がある。]
- (2)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

■ 薬物動態

吸収・排泄

健康成人に20, 40mgを単回経口投与したときの血中未変化体濃度の推移は図のとおりである¹⁾。

尿中には未変化体は検出されず、投与後60時間までに約60%が代謝物として排泄された¹⁾。



*** 本態性高血圧症患者に40mgを1日1回又は1日2回2週間経口投与したときのトラフ時血中未変化体濃度は、1日1回投与で26.7ng/mL、1日2回投与で68.1ng/mLであった²⁾。

軽～中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者に経口投与したとき、腎障害のない本態性高血圧症患者と比較してCmax及びAUCが約1.4倍であり、代謝物の尿中排泄がやや遅延した³⁾。

〈参考〉分布⁴⁾

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/2～1/4の濃度で乳汁中に移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

■ 臨床成績

*** 二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである^{5)~11)}。

*** 1. 高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

- 本態性高血圧症に対する10～40mg 1日1回投与時(漸増法)の有効率は89.8%(386/430)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

- 40mgを1日1回4～6週間投与後に、拡張期血圧が降圧目標に達しなかった本態性高血圧症患者351例を2群に分けて、40mgを1日2回又は1日1回8週間投与したときの収縮期及び拡張期血圧のベースライン(1日2回投与群：148.7/95.3mmHg、1日1回投与群：146.4/95.6mmHg)からの変化量の最小二乗平均値は、1日2回投与群で11.1/7.7mmHg

の低下、1日1回投与群で3.7/3.6mmHgの低下であり、両群間に統計学的に有意な差がみられた。さらに、継続して40mgを1日2回通算して52週間投与した長期投与試験の有効解析対象となった119例では、収縮期及び拡張期血圧のベースライン(147.8/96.4mmHg)からの変化量の平均値は、16.8/12.0mmHgの低下を示した。

- 40mgを1日1回とカルシウム拮抗剤以外の降圧剤を2週間併用投与した後に、拡張期血圧が降圧目標に達しなかった本態性高血圧症患者71例に40mgを1日2回と他の降圧剤を52週間併用投与したとき、収縮期及び拡張期血圧のベースライン(150.6/93.5mmHg)からの変化量の平均値は、19.1/13.1mmHgの低下を示した。

- 腎実質性高血圧症に対する有効率は73.0%(27/37)、腎血管性高血圧症に対する有効率は77.8%(7/9)であった。

2. 狭心症、異型狭心症

- 狭心症に対する有効率は73.4%(94/128)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
- 異型狭心症に対する有効率は88.2%(45/51)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

3. 高齢者への投与

65歳以上の高齢者における有効例は、高血圧症で127/138例(92.0%)、狭心症で51/69例(73.9%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は21/206例(10.2%)であった。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、有効例は高血圧症で8/10例(80.0%)、狭心症で6/8例(75.0%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は4/19例(21.1%)で、頭痛、めまい、総コレステロールの上昇、AST(GOT)・ALT(GPT)・LDHの上昇が各1例にみられた。

■ 薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。
- ATP、CP等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内Ca過負荷による動脈壁へのCa沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

1. 血圧に及ぼす作用

- 軽・中等症本態性高血圧症患者43例に1回20～40mgを1日1回、8週間経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧は投与前の169/101mmHgより、投与後2週目には149/89mmHg、4週目には143/88mmHg、6週目には144/86mmHg、8週目には141/85mmHgと、有意な降圧が認められている¹²⁾。

- 軽・中等症本態性高血圧症患者27例に1回20～40mgを1日1回経口投与した場合、血圧日内変動のパラメータである血圧の日内較差及び標準偏差に影響を及ぼすことなく、24時間にわたり有意な降圧が持続する¹³⁾。

2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5μg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない¹⁴⁾。

〔参考〕 製剤上の特徴

- 1) ニフェジピンを一定速度で放出する浸食性マトリックスを用い、外層部と内層部に比べニフェジピンの放出速度が速やかな内核錠の2つの徐放性部分から成る有核二層錠。
- 2) 消化管上部では緩徐にニフェジピンを放出し、消化管下部では放出速度を高めることにより生物学的利用率の低下を防いだ。

日局溶出試験法第2法(パドル法/ハンギングシンカー法)

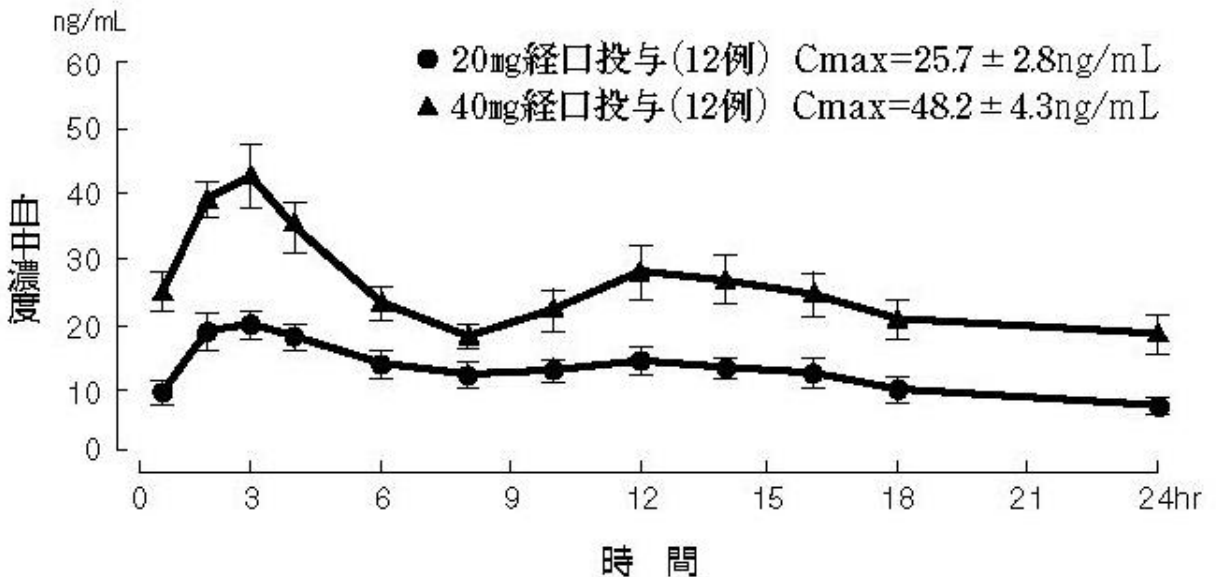
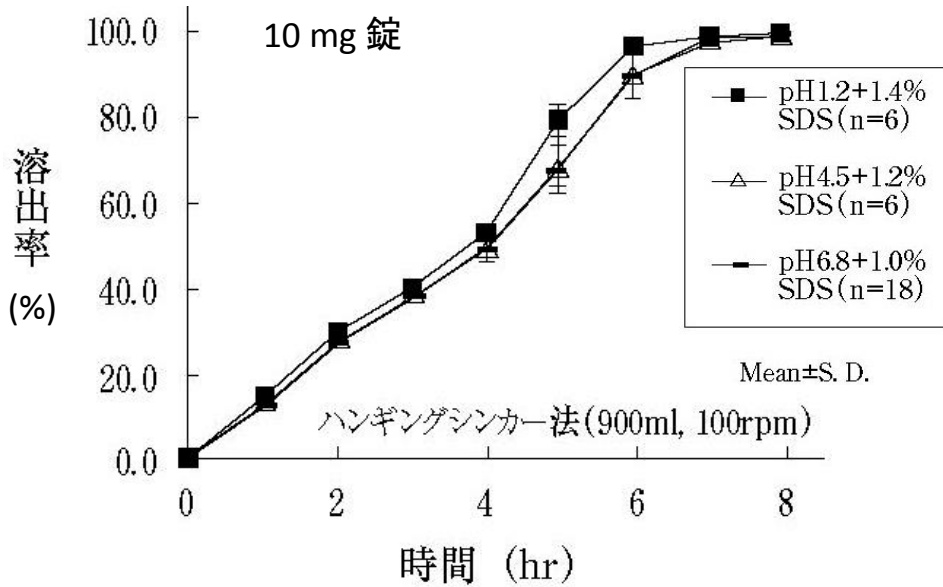
条件: 回転数 100r.p.m.

試験液:

pH1.2 日局崩壊試験法第1液+1.4%ラウリル硫酸ナトリウム

pH4.5 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液+1.2%ラウリル硫酸ナトリウム

pH6.8 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液+1.0%ラウリル硫酸ナトリウム





※※2013年2月改訂（第16版：第十六改正日本薬局方収載に基づく改訂）
※2011年6月改訂

日本標準商品分類番号
872171

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン持効性製剤

日本薬局方 **ニフェジピン腸溶細粒**

劇薬
処方せん医薬品：注意－医師等の処方せん
により使用すること

セバミット®-R細粒2%

承認番号	21900AMX01707000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1992年2月

※貯法：気密容器、遮光、室温保存
使用期間：3年
使用期限：包装に表示の使用期限内
に使用すること

SEPAMIT®-R Fine Granules 2%



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦（妊娠20週未満）又は妊娠している可能性のある
婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 心原性ショックの患者〔血圧低下により症状が悪化する
おそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

細粒 1g中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
セバミット®-R細粒 2%	日局ニフェジピン 20.0mg	結晶セルロース、乳糖水 和物、ヒドロキシプロピ ルセルロース、合成ケイ 酸アルミニウム、その他 1成分

2. 性状

セバミット®-R細粒 2%：黄色細粒

【効能・効果】

本態性高血圧症
狭心症

【用法・用量】

1. 本態性高血圧症に使用する場合

通常、成人にはニフェジピンとして1回10～20mgを
1日2回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減
する。

2. 狭心症に使用する場合

通常、成人にはニフェジピンとして1回20mgを1日2回
食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者〔血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。〕
- (2) 過度に血圧の低い患者〔さらに血圧が低下するおそれがある。〕
- (3) 血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者〔過度に血圧が低下するおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者〔急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。〕¹⁾
- (6) うっ血性心不全（特に高度の左室収縮機能障害）のある患者〔心不全が悪化するおそれがある。〕²⁾
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、**本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと**。また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること³⁾。
- (2) まれに**過度の血圧低下**を起し、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 降圧作用に基づく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機械を操作する際には注意させること**。

3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝される。

※併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 レセルピン メチルドパ プラゾシン塩酸 塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロール アセプトロール塩 酸塩 プロプラノロール 塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。ジゴキシン中毒症状（悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等）が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓 ^(注)		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇	黄疸
腎臓 ^(注)	クレアチニン上昇	BUN上昇	
循環器	悪寒	顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等)	胸部痛 ^(注) 、頰脈、頻尿、発汗
精神神経系	筋痙攣、異常感覚、振戦	頭痛、めまい、倦怠感	眠気、不眠、脱力感、四肢しびれ感
消化器	鼓腸	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振	上腹部痛 ^(注) 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過敏症 ^(注)	光線過敏症 ^(注) 、紫斑、血管浮腫	発疹、そう痒	
口腔 ^(注)			歯肉肥厚
代謝異常 ^(注)	高血糖		
血液 ^(注)	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼吸器	呼吸困難 ^(注) 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
その他	女性化乳房 ^(注) 、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全		視力異常(霧視等)

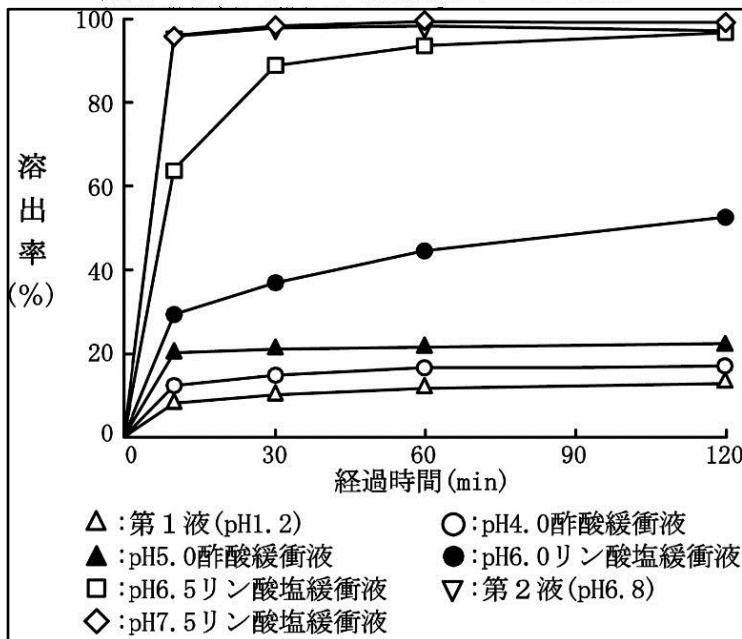
注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では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 [一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)]。

※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと [動物実験において、催奇形



7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候と症状: 過量投与に関する情報は少ないが、主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また、肝機能障害があると症状が遷延することがある。

処置: 本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄もしくは催吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また、必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

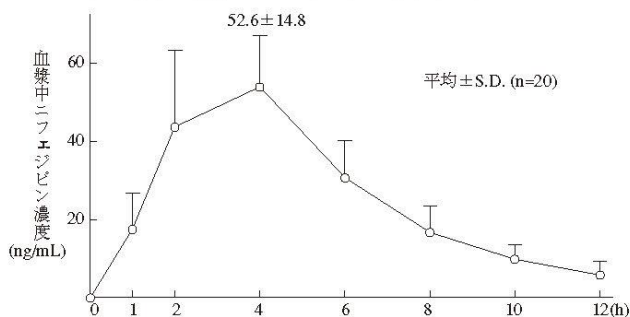
9. 適用上の注意

- (1) 服用時: 本剤をかみ砕いて服用しないこと。
- (2) 服用時: 空腹時に服用すると血中濃度が高くなるおそれがあるので、食後に服用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人に本剤(ニフェジピンとして10mg)を食後経口投与したときのニフェジピン血漿中濃度は、図のとおりであり、緩徐な立ち上がり持続性が認められた。⁵⁾



2. 排泄

本剤は主として尿中へまた一部は糞中へ排泄される。尿中への排泄率は20mg投与後24時間までに60%であり、大部分が酸化・加水分解された代謝物であった。⁹⁾

【臨床成績】

1. 臨床効果

二重盲検比較試験を含む207例の本態性高血圧症及び狭心症の患者について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

(1) 本態性高血圧症⁷⁻⁹⁾

本態性高血圧症を対象とした一般臨床試験での本剤の有効率は85.9%(67例/78例)であった。本態性高血圧症を対象にした二重盲検比較試験では、1回10~20mgを1日2回投与し、本剤の臨床的有用性が認められた。

(2) 狭心症^{10,11)}

一般臨床試験での有効率は63.3%(31例/49例)であった。

【薬効薬理】

ニフェジピンは血管平滑筋に直接作用し、細胞内へのCa²⁺の流入を抑制することにより血管拡張作用を発現する。

1. 血圧降下作用

(1) ニフェジピンを自然発症高血圧ラットに経口投与したところ、速やかな、かつ用量依存的な降圧作用を示したが、正常血圧ラットの血圧にはほとんど影響を及ぼさなかった。心拍数は、降圧に伴い軽度の増加が認められた^{12,13)}。

(2) ニフェジピン10mg/kg/日を自然発症高血圧ラットに単回経口投与したとき、投与後15分以内に血圧の下降がみられ、28日間連続経口投与しても耐性は認められなかった¹⁴⁾。

貯 法：室温保存
使用期限：外箱、容器に使用期限を表示
規制区分：処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

	錠30	錠60
承認番号	21700AMZ00195	16100AMZ03168
薬価収載	2005年6月	1987年10月
販売開始	1974年2月	1987年10月
効能追加	1990年12月	

Ca拮抗剤

ヘルベッサ[®]錠30
ヘルベッサ[®]錠60

HERBESSER[®] Tablets30・Tablets60

(ジルチアゼム塩酸塩製剤)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 重篤なうっ血性心不全の患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 2度以上の房室ブロック、洞不全症候群(持続性の洞性徐脈(50拍/分未満)、洞停止、洞房ブロック等)のある患者〔本剤の心刺激生成抑制作用、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

販売名	ヘルベッサ錠30	ヘルベッサ錠60
成分・含量 (1錠中)	日局 ジルチアゼム塩酸塩 30mg	60mg
添加物	硬化油、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、マクロゴール6000	
剤形	素錠(徐放性)	
色調	白色	
外形		
サイズ (mm)	直径：8.0 厚さ：3.5	直径：8.0 厚さ：3.5
重さ(g)	0.19	0.185
識別コード	TA120	TA125

【効能・効果】

- 狭心症、異型狭心症
- 本態性高血圧症(軽症～中等症)

【用法・用量】

- 狭心症、異型狭心症
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30mgを1日3回経口投与する。効果不十分な場合には、1回60mgを1日3回まで増量することができる。
- 本態性高血圧症(軽症～中等症)
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30～60mg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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) うっ血性心不全の患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 高度の徐脈(50拍/分未満)又は1度の房室ブロックのある患者〔本剤の心刺激生成抑制作用、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 3) 過度に血圧の低い患者〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- 4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物の代謝、排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 2) 降圧作用に基づく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機械を操作する際には注意させること。
- 3) 他の抗不整脈薬(リン酸ジソピラミド)でテルフェナジンとの併用によりQT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある。

*3. 相互作用

本剤は主として代謝酵素系チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤(降圧剤、硝酸剤等)	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し、用量を調節する。	相加的に作用(降圧作用)を増強させると考えられる。
β遮断剤(ピンプロロールフマル酸塩、プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等)	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用)を増強させると考えられる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ラウオルフィア製剤(レセルピン等)		
ジギタリス製剤(ジゴキシン、メチルジゴキシン)	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。また、これらの不整脈を含めジギタリス製剤の血中濃度上昇による中毒症状(悪心・嘔吐、頭痛、めまい、視覚異常等)があらわれることがある。 定期的にジギタリス中毒の有無の観察、心電図検査を行い、必要に応じてジギタリス製剤の血中濃度を測定し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用)を増強させると考えられる。特にβ遮断剤との3剤併用時には注意を要する。 また、本剤はジギタリス製剤の血中濃度を上昇させると考えられる。

筋弛緩剤(バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物等)	筋弛緩剤の作用が増強することがある。 筋弛緩作用に注意し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	本剤が神経筋接合部において、シナプス前からのアセチルコリン放出を抑制させると考えられる。
-----------------------------	--	--

4. 副作用

総症例9,630例中、副作用が報告されたものは442例(4.6%)で、主な副作用は消化器1.4%(胃部不快感0.2%、便秘0.2%、腹痛0.1%等)、循環器1.4%(めまい0.5%、徐脈0.4%、顔面潮紅0.2%、房室ブロック0.2%等)、過敏症1.2%及び頭痛0.2%等であった。(承認時～1990年12月迄の集計)

(1) 重大な副作用(まれに：0.1%未満、副詞なし：自発報告につき頻度不明)

- まれに**完全房室ブロック**、**高度徐脈**(初期症状：徐脈、めまい、ふらつき等)等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や必要に応じて心臓ペースング等の適切な処置を行うこと。
- うっ血性心不全**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、強心剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**、**中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)**、**紅皮症(剥脱性皮膚炎)**、**急性汎発性発疹性膿疱症**があらわれることがあるので、**紅斑**、**水疱**、**膿疱**、**そう痒**、**発熱**、**粘膜疹**等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**や**黄疸**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	徐脈、房室ブロック、顔面潮紅、めまい	洞停止、 血圧低下、 動悸、胸痛、 浮腫	洞房ブロック
精神神経系	倦怠感、頭痛、 頭重感	こむらがり、 脱力感、眠気、 不眠	パーキンソン様 症状
肝臓	AST(GOT) 上昇、 ALT(GPT) 上昇	黄疸	Al-P上昇、 LDH上昇、 γ -GTP上昇、 肝腫大
過敏症	発疹	そう痒、多形 性紅斑様皮疹、 蕁麻疹	光線過敏症、 膿疱
消化器	胃部不快感、 便秘、腹痛、 胸やけ、食欲不振、 嘔気	軟便、下痢、 口渇	
血液			血小板減少、 白血球減少
その他			歯肉肥厚、 女性化乳房、 しびれ

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では過度の降圧は好ましくないとされていることから、高齢者に使用する場合は、低用量から投与を開始するなど患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用(マウス：骨格異常、外形異常)及び胎児毒性(マウス、ラット：致死)が報告されている。〕
- 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。

処置：

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

- 徐脈、完全房室ブロック：
アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペースングを適用すること。
- 心不全、低血圧：
強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

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

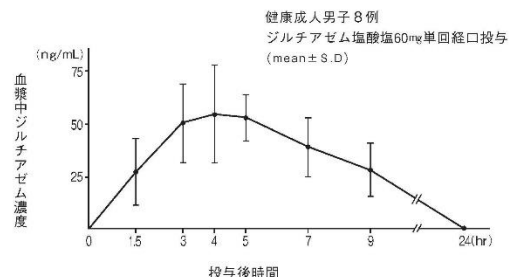
(2) 服用時：

かまずに服用すること。〔徐放性が損なわれるおそれがある。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子にヘルベッサー錠30、2錠(ジルチアゼム塩酸塩として60mg)を経口投与したとき、投与後3～5時間で最高血漿中濃度に達し、以後約4.5時間の半減期で減少する。連続経口投与においては、2日日以降定常状態に達し、90mg/日(分3)長期連用患者の投与後2～4時間における血漿中濃度は約40ng/mLであった。¹⁾



2. 代謝

健康成人男子に経口投与したときの主な代謝経路は、酸化的脱アミノ化、酸化的脱メチル化、脱アセチル化、抱合化である。²⁾

【臨床成績】

1. 狭心症、異型狭心症

狭心症に対して、二重盲検比較試験、単純盲検比較試験、一般臨床試験により³⁻⁶⁾、また、異型狭心症に対して、ホルター心電図による検討を含む一般臨床試験により⁷⁾、本剤の有用性が認められた。

2. 高血圧症

本態性高血圧症に対して、プラセボ、レセルピン、プロプラノロールを対照薬とする4つの二重盲検比較試験の結果⁸⁻¹¹⁾、本剤の有用性が認められた。

【薬効薬理】

ジルチアゼム塩酸塩は冠血管及び末梢血管等の血管平滑筋細胞へのCa²⁺流入を抑制することにより、血管を拡張し、心筋虚血改善作用及び降圧作用を示す。

1. 心筋虚血に対する作用

1) 心筋の酸素需給バランス改善作用

- ①太い冠血管及び副血行路を拡張し、心筋虚血部への血流を増加させる(イヌ)。¹²⁻¹⁵⁾
- ②冠動脈スパズムを抑制する(サル、ヒト)。^{16,17)}
- ③末梢血管拡張に基づく後負荷軽減、及び心拍数減少により、心拍出量を減らさずに心筋酸素消費量を抑制する(イヌ)。¹⁸⁾

2) 心筋保護作用

心筋虚血時、細胞内へのCa²⁺過剰流入を抑制することにより、心機能・心筋エネルギー代謝を保持し梗塞巣の広がりを縮小する(ラット)。¹⁹⁾

2. 血圧に対する作用

- 1) 正常血圧にはほとんど影響せず、高い血圧をゆっくり下げ(ラット、ヒト)²⁰⁻²²⁾、運動負荷による血圧の上昇を抑制する(ヒト)。²³⁾
- 2) 脳、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる(イヌ、ヒト)。²⁴⁻²⁷⁾
- 3) 血圧の低下とともに、心筋肥大、血管肥厚を抑制する(ラット)。²⁸⁾

3. 心刺激生成及び心伝導系に及ぼす影響

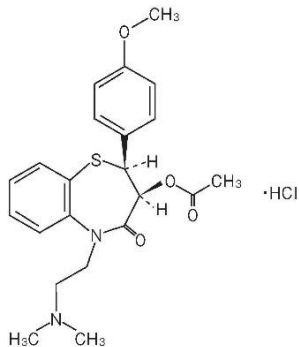
洞結節の自発周期と房室結節内伝導(AH)時間をわずかに延長するが、ヒス-プルキンエ系伝導(HV)時間には影響しない(イヌ、ヒト)。^{18,29,30)}

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：ジルチアゼム塩酸塩

(Diltiazem Hydrochloride) (JAN)

○化学名：(2S, 3S)-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1, 5-benzothiazepin-3-yl acetate monohydrochloride



C₂₂H₂₆N₂O₄·HCl : 450.98

○性状：

- ・白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
- ・ギ酸に極めて溶けやすく、水、メタノール又はクロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、無水酢酸又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- ・旋光度[α]_D²⁰ : +115~+120°(乾燥後, 0.20g, 水, 20mL, 100mm)
- ・融点：210~215°C(分解)

【包装】

- ヘルベッサー錠30： 100錠 (10錠×10),
1,000錠 (10錠×100),
2,100錠 (21錠×100),
500錠 (バラ)
- ヘルベッサー錠60： 100錠 (10錠×10),
1,000錠 (10錠×100),
2,100錠 (21錠×100),
500錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) 江藤 晃 他：基礎と臨床 1980;14(10):3082-3088
- 2) Sugawara, Y. et al. : J. Pharmacobio-dyn. 1988;11: 224-233
- 3) 水野 康 他：臨牀と研究 1973;50(2):565-573
- 4) 笠原浩一郎 他：診断と治療 1975;63:696-706
- 5) 杉本恒明 他：臨床医薬 1990;6(1):41-63
- 6) 新谷博一 他：臨床医薬 1989;5(11):2401-2433
- 7) 金澤知博 他：循環器科 1989;26(3):327-344
- 8) 依藤 進 他：臨床成人病 1979;9(5):893-907
- 9) 池田正男 他：医学のあゆみ 1979;110(5,6):302-320
- 10) 渡辺 務 他：医学のあゆみ 1982;120(8):854-871
- 11) 池田正男 他：医学のあゆみ 1982;121(4):222-246
- 12) 佐藤匡徳 他：Arzneimittelforschung 1971;21(9): 1338-1343
- 13) 今井昭一 他：Jpn. Heart J. 1977;18(1):92-101
- 14) Nagao, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1975;25:281-288
- 15) Nakamura, M. et al. : Chest 1980;78(1 Suppl.): 205-209
- 16) Taira, N. et al. : Circ. Res. 1983;52(Suppl. I):40-46
- 17) 泰江弘文 他：臨床科学 1985;21(5):597-604
- 18) 長尾 拓 他：日本薬理学雑誌 1981;77:195-203
- 19) Zamanis, A. et al. : J. Mol. Cell. Cardiol. 1982;14: 53-62
- 20) 佐藤匡徳 他：日本薬理学雑誌 1979;75:99-106
- 21) 山口 勲 他：日本薬理学雑誌 1979;75:191-199
- 22) Aoki, K. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983;25: 475-480
- 23) Yamakado, T. et al. : Am. J. Cardiol. 1983;52: 1023-1027
- 24) Murata, S. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1982;32: 1033-1040
- 25) Yamaguchi, I. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1974;24: 511-522
- 26) 栗山良絃 他：脈管学 1987;27(2):89-92
- 27) 長木淳一郎 他：脈管学 1986;26(12):1297-1303
- 28) 成田 寛 他：日本薬理学雑誌 1985;86:165-174
- 29) 中谷晴昭 他：日本薬理学雑誌 1980;76:697-707
- 30) Kawai, C. et al. : Circulation 1981;63(5):1035-1042

**【文献請求先】

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

**



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

	Rカプセル100mg	Rカプセル200mg
承認番号	21800AMX10279	21800AMX10280
薬価収載	2006年6月	
販売開始	1991年11月	
再審査結果	1998年3月	

貯 法: 室温保存
開封後は湿気を避けて保存のこと
使用期限: 外箱、容器に使用期限を表示
規制区分: 処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

持続性Ca拮抗剤

ヘルベッサ[®]Rカプセル100mg

ヘルベッサ[®]Rカプセル200mg

HERBESSER[®]R Capsules 100mg・R Capsules 200mg

(ジルチアゼム塩酸塩製剤)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 重篤なうっ血性心不全の患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 2度以上の房室ブロック、洞不全症候群(持続性の洞性徐脈(50拍/分未満)、洞停止、洞房ブロック等)のある患者〔本剤の心刺激生成抑制作用、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

販 売 名	ヘルベッサ [®] Rカプセル100mg	ヘルベッサ [®] Rカプセル200mg
成 分 ・ 含 量 (1カプセル中)	日局 ジルチアゼム塩酸塩 100mg 200mg	
添 加 物	アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、タルク、トウモロコシデンプン、白糖、フマル酸、ポビドン その他の添加物として両カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、ヘルベッサ [®] Rカプセル200mgには赤色3号を含有	
剤 形 (カプセル号数)	硬カプセル剤(4号)	硬カプセル剤(2号)
色 調 (頭部/胴部)	白色/白色	赤色/白色
内容物の性状	白色～微黄白色の粒	
外 形		
サ イ ズ(mm)	長さ:14.2 径:5.4	長さ:17.7 径:6.4
重 さ(g)	0.17	0.32
識 別 コード	TA303	TA304

【効能・効果】

- 本態性高血圧症(軽症～中等症)
- 狭心症、異型狭心症

【用法・用量】

- 本態性高血圧症(軽症～中等症)
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1日1回100～200mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 狭心症、異型狭心症
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1日1回100mgを経口投与する。
効果不十分な場合には、1日1回200mgまで増量することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) うっ血性心不全の患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 高度の徐脈(50拍/分未満)又は1度の房室ブロックのある患者〔本剤の心刺激生成抑制作用、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕

- 3) 過度に血圧の低い患者〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- 4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物の代謝、排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の**休薬**を要する場合は**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。
また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 2) 降圧作用に基づく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機械を操作する際には注意させること。
- 3) 他の抗不整脈薬(リン酸ジソピラミド)でテルフェンジンとの併用によりQT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある。

***3. 相互作用**

本剤は主として代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤(降圧剤、硝酸剤等)	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し、用量を調節する。	相加的に作用(降圧作用)を増強させると考えられる。
β遮断剤(ピソプロロール、フマル酸塩、プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等)	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用)を増強させると考えられる。特にβ遮断剤との3剤併用時には注意を要する。
ラウオルフィア製剤(レセルピン等)		
ジギタリス製剤(ジゴキシン、メチルジゴキシン)	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。また、これらの不整脈を含めジギタリス製剤の血中濃度上昇による中毒症状(悪心・嘔吐、頭痛、めまい、視覚異常等)があらわれることがある。 定期的にジギタリス中毒の有無の観察、心電図検査を行い、必要に応じてジギタリス製剤の血中濃度を測定し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用)を増強させると考えられる。特にβ遮断剤との3剤併用時には注意を要する。 また、本剤はジギタリス製剤の血中濃度を上昇させると考えられる。

筋弛緩剤(バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物等)	筋弛緩剤の作用が増強することがある。筋弛緩作用に注意し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	本剤が神経筋接合部において、シナプス前からのアセチルコリン放出を抑制させると考えられる。
-----------------------------	--	--

4. 副作用

総症例3,577例中、副作用が報告されたものは74例(2.1%)で、主な副作用は循環器0.7%(徐脈0.2%、房室ブロック0.1%、顔面潮紅0.1%等)、消化器0.6%(便秘0.2%、嘔気0.2%、胃部不快感0.1%等)、頭痛・頭重感0.4%及び過敏症0.3%等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用(まれに：0.1%未満、副詞なし：自発報告につき頻度不明)

- 1) まれに**完全房室ブロック**、**高度徐脈**(初期症状：徐脈、めまい、ふらつき等)等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や必要に応じて心臓ペースキング等の適切な処置を行うこと。
- 2) うっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、強心剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- *3) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**、**中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)**、**紅皮症(剥脱性皮膚炎)**、**急性汎発性発疹性膿疱症**があらわれることがあるので、紅斑、水疱、膿疱、そう痒、発熱、粘膜疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**や**黄疸**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度種類	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	徐脈、房室ブロック、顔面潮紅、めまい	洞停止、血圧低下、動悸、胸痛、浮腫	洞房ブロック
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感	こむらがえり、脱力感、眠気、不眠	パーキンソン様症状
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	黄疸	ALP上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、肝腫大
過敏症	発疹	そう痒、多形性紅斑様皮疹、蕁麻疹	光線過敏症、膿疱
消化器	胃部不快感、便秘、腹痛、胸やけ、食欲不振、嘔気	軟便、下痢、口渇	
血液			血小板減少、白血球減少

その他			歯肉肥厚、女性化乳房、しびれ
-----	--	--	----------------

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では過度の降圧は好ましくないとされていることから、高齢者に使用する場合は、低用量から投与を開始するなど患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用(マウス：骨格異常、外形異常)及び胎児毒性(マウス、ラット：致死)が報告されている。〕
- 2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。

処置：

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

1) 徐脈、完全房室ブロック：

アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペースキングを適用すること。

2) 心不全、低血圧：

強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

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

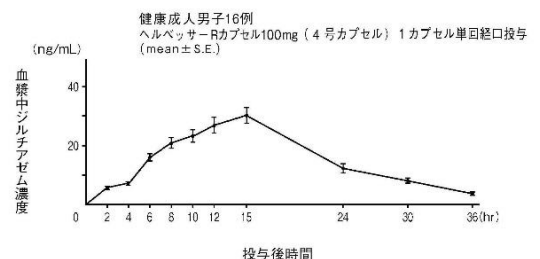
(2) 服用時：

本剤は、カプセルを開けず、また、かみ砕かずに服用させること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子にヘルベッサールRカプセル100mgを1カプセル単回経口投与したとき、投与後約14時間で最高血漿中濃度に達し、半減期は約7時間であった。¹⁾



2. 代謝

健康成人男子に経口投与したときの主な代謝経路は、酸化的脱アミノ化、酸化的脱メチル化、脱アセチル化、抱合化である。²⁾

【臨床成績】

臨床効果

本態性高血圧症、狭心症、異型狭心症に対して、ジルチアゼム塩酸塩（ヘルベッサー錠30）を対照薬とした二重盲検比較試験を含む臨床試験^{3~5)}により本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率	症例数	有効例数
本態性高血圧症	73.9%	222	164 (下降以上)
狭心症	84.7%	124	105 (中等度改善以上)
異型狭心症	90.2%	51	46 (中等度改善以上)

【薬効薬理】

ジルチアゼム塩酸塩は冠血管及び末梢血管等の血管平滑筋細胞へのCa²⁺流入を抑制することにより、血管を拡張し、心筋虚血改善作用及び降圧作用を示す。

1. 心筋虚血に対する作用

1) 心筋の酸素需給バランス改善作用

- ① 太い冠血管及び副血行路を拡張し、心筋虚血部への血流を増加させる(イヌ)^{6~9)}
- ② 冠動脈スバズムを抑制する(サル、ヒト)^{10, 11)}
- ③ 末梢血管拡張に基づく後負荷軽減、及び心拍数減少により、心拍出量を減らさず¹²⁾に心筋酸素消費量を抑制する(イヌ)¹²⁾

2) 心筋保護作用

心筋虚血時、細胞内へのCa²⁺過剰流入を抑制することにより、心機能・心筋エネルギー代謝を保持し梗塞巣の広がり¹³⁾を縮小する(ラット)。

2. 血圧に対する作用

- 1) 正常血圧にはほとんど影響せず、高い血圧をゆっくり下げ(ラット、ヒト)^{14~16)}、運動負荷による血圧の上昇を抑制する(ヒト)¹⁷⁾
- 2) 脳、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる(イヌ、ヒト)^{18~21)}
- 3) 血圧の低下とともに、心筋肥大、血管肥厚を抑制する(ラット)²²⁾

3. 心刺激生成及び心伝導系に及ぼす影響

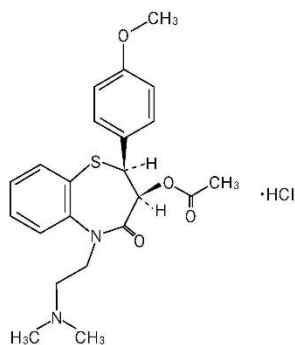
洞結節の自発周期と房室結節内伝導(AH)時間をわずかに延長するが、ヒス-プルキンエ系伝導(HV)時間には影響しない(イヌ、ヒト)^{12, 23, 24)}

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：ジルチアゼム塩酸塩

(Diltiazem Hydrochloride) (JAN)

○化学名：(2S, 3S)-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1, 5-benzothiazepin-3-yl acetate monohydrochloride



C₂₂H₂₆N₂O₅·HCl : 450.98

○性状：

- ・白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
- ・ギ酸に極めて溶けやすく、水、メタノール又はクロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、無水酢酸又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- ・旋光度[α]_D²⁰：+115~+120°(乾燥後, 0.20g, 水, 20mL, 100mm)
- ・融点：210~215°C(分解)

【包装】

ヘルベッサーRカプセル100mg：

- 100カプセル (10カプセル×10),
- 500カプセル (10カプセル×50),
- 1,000カプセル (10カプセル×100),
- 1,400カプセル (14カプセル×100),
- 700カプセル (14カプセル×50)

(ウイークリーシート 曜日印刷)

500カプセル (バラ)

ヘルベッサーRカプセル200mg：

- 100カプセル (10カプセル×10)

【主要文献】

- 1) 甲斐沼 正 他：臨床医薬 1996;12(9):1795-1807
- 2) Sugawara, Y. et al. : J. Pharmacobio-dyn. 1988;11: 224-233
- 3) 荒川規矩男 他：臨床医薬 1989;5(Suppl. 2): 171-197
- 4) 新谷博一 他：臨床医薬 1989;5(11):2401-2433
- 5) 金澤知博 他：循環器科 1989;26(3):327-344
- 6) Sato, M. et al. : Arzneimittelforschung 1971;21(9): 1338-1343
- 7) Imai, S. et al. : Jpn. Heart J. 1977;18(1):92-101
- 8) Nagao, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1975;25: 281-288
- 9) Nakamura, M. et al. : Chest 1980;78(1 Suppl.): 205-209
- 10) Taira, N. et al. : Circ. Res. 1983;52(Suppl. 1):40-46
- 11) 泰江弘文 他：臨床科学 1985;21(5):597-604
- 12) 長尾 拓 他：日本薬理学雑誌 1981;77:195-203
- 13) Zamanis, A. et al. : J. Mol. Cell. Cardiol. 1982;14: 53-62
- 14) 佐藤匡徳 他：日本薬理学雑誌 1979;75:99-106
- 15) 山口 勲 他：日本薬理学雑誌 1979;75:191-199
- 16) Aoki, K. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983;25: 475-480
- 17) Yamakado, T. et al. : Am. J. Cardiol. 1983;52: 1023-1027
- 18) Murata, S. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1982;32: 1033-1040
- 19) Yamaguchi, I. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1974;24: 511-522
- 20) 栗山良紘 他：脈管学 1987;27(2):89-92
- 21) 長木淳一郎 他：脈管学 1986;26(12):1297-1303
- 22) 成田 寛 他：日本薬理学雑誌 1985;86:165-174
- 23) 中谷晴昭 他：日本薬理学雑誌 1980;76:697-707
- 24) Kawai, C. et al. : Circulation 1981;63(5):1035-1042

**【文献請求先】

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

**



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18



日本標準商品分類番号
872399

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱、容器に使用期限を表示

	錠100mg	細粒20%
承認番号	21900AMX00681	21900AMX00682
薬価収載	2007年6月	
販売開始	1984年5月	1987年11月
再審査結果	1991年3月	

消化管運動調律剤

セレキノン[®]錠100mg

セレキノン[®]細粒20%

CEREKINON[®] Tablets 100mg・Fine Granules 20%

(トリメブチンマレイン酸塩製剤)

【組成・性状】

販売名	セレキノン錠100mg	セレキノン細粒20%
成分・含量	口局 トリメブチンマレイン酸塩	
	1錠中 100mg	1g中 200mg
添加物	エチルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000	エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、デキストリン、酸化ケイ素、乳糖水和物
剤形	フィルムコーティング錠	マイクロカプセル化した細粒剤
色調	白色～微黄白色	白色～微黄白色
外形		/
サイズ(mm)	直径: 8.0 厚さ: 3.5	
重さ(g)	0.17	
識別コード	TA127	

【効能・効果】

- 慢性胃炎における消化器症状(腹部疼痛、悪心、嘔気、腹部膨満感)
- 過敏性腸症候群

【用法・用量】

- 慢性胃炎における消化器症状に使用する場合
トリメブチンマレイン酸塩として、通常成人1日量300mg(錠: 3錠、細粒: 1.5g)を3回に分けて経口投与する。
年齢、症状により適宜増減する。
- 過敏性腸症候群に使用する場合
トリメブチンマレイン酸塩として、通常成人1日量300~600mg(錠: 3~6錠、細粒: 1.5~3.0g)を3回に分けて経口投与する。

【使用上の注意】

1. 副作用

臨床試験(治験): 総症例1,515例中、副作用が報告されたのは74例(4.88%)で、主な副作用は便秘20件(1.32%)、口渇10件(0.66%)、下痢8件(0.53%)等であった。

使用成績調査(承認時~再審査終了時): 総症例61,246例中、副作用が報告されたのは198例(0.32%)で、主な副作用は発疹51件(0.08%)、下痢32件(0.05%)、便秘22件(0.04%)、そう痒感18件(0.03%)、口渇14件(0.02%)等であった。

(1) 重大な副作用

肝機能障害(0.1%未満)、**黄疸**(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度	0.1%未満
消化器		便秘、下痢、腹鳴、口渇、口内しびれ感、悪心、嘔吐
循環器		心悸亢進
精神神経系		眠気、めまい、倦怠感、頭痛
過敏症		発疹、蕁麻疹、そう痒感
泌尿器		排尿障害、尿閉

2. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

4. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(なお、再審査時の15歳未満の調査例数381例で副作用は認められなかった)。

5. 適用上の注意

薬剤交付時:

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

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

健康成人男子にトリメブチンマレイン酸塩を100mg経口投与したとき、血漿中トリメブチン濃度は30分前後に最高値32.5~42.3ng/mLを示す。半減期は約2時間である。

2. 代謝・排泄

健康成人男子にトリメブチンマレイン酸塩を経口投与したとき、加水分解、N-脱メチル及び抱合化を受け尿中へ排泄される。
24時間尿中未変化体の排泄率は0.01%以下である。

【臨床成績】

臨床効果

1) 慢性胃炎

2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果、慢性胃炎(526例)における消化器症状(腹部膨満感、腹部疼痛、悪心、嘔気など)に対し総合改善率(中等度改善以上)は64.1%であった。

なお、市販後の使用成績調査(27,096例)においても承認時までの臨床成績と同等以上の結果が得られている。(再審査終了時)

2) 過敏性腸症候群

2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果、過敏性腸症候群(642例)における便通異常及び消化器症状の総合改善率(中等度改善以上)は56.5%であった。なお、市販後の使用成績調査(2,152例)においても承認時までの臨床成績と同等以上の結果が得られている。(再審査終了時)

【薬効薬理】

1. 消化管運動に対する作用

1) 胃運動調律作用

- モルモット摘出胃前庭部の輪状筋標本に対し、 10^{-5} g/mLで自動運動の振幅を減少させる。一方、同標本の28℃での不規則かつ減弱した運動に対しては頻度及び振幅を増加させ、規則的な律動性収縮運動へ移行させる。¹⁾
- 胸部迷走神経を切断した麻酔犬の不規則な胃運動に対し、3mg/kgの静脈内投与で規則的な胃運動に移行させる。²⁾
- 消化器疾患患者の胃幽門部運動に対し、1mg/kgの静脈内投与で運動機能亢進群では運動抑制が認められる。一方、運動機能低下群では運動亢進が認められる。³⁾

2) 消化管連動運動誘発作用

ヒトの消化管運動に対し、4~6mg/kgの空腸内投与で生理的な消化管連動運動の誘発が認められる。⁴⁾

3) 胃排出能改善作用

上腹部消化器不定愁訴を有する慢性胃炎患者に対し、200mgの経口投与で、胃排出能の低下している場合には亢進させる。一方、亢進している場合には抑制傾向が認められる。⁵⁾

4) 腸運動調律作用

- モルモット摘出結腸標本に対し、 10^{-5} g/mLで筋の緊張度が低い場合(低負荷時)にはトーンスを増加させる。一方、筋の緊張度が高い場合(高負荷時)にはトーンスを低下させ、振幅を減少させる。⁶⁾
- 過敏性腸症候群患者の心理ストレス負荷による大腸運動亢進に対し、300mg経口投与で運動抑制が認められる。⁷⁾
- ネオスチグミン負荷により運動亢進したヒトの回腸、上行結腸、S状結腸に対し、50mg静脈内投与で、負荷前のレベルまで運動を抑制する。⁸⁾

5) 食道下端括約圧(LESP)調節作用

麻酔犬の食道下端括約圧に対し、0.6mg/kg静脈内投与でテトラガストリン負荷による内圧上昇を低下させる。一方、セクレチン負荷による内圧低下を上昇させる。⁹⁾

6) 消化管平滑筋直接作用

- モルモット摘出胃前庭部の輪状筋標本に対する作用はアトロピン、フェントラミン、プロプラノロール及びテトロドトキシンの存在下でも発現する。¹⁾
- モルモット摘出回腸のアセチルコリンによる収縮を非競合的に抑制する。¹⁰⁾また、麻酔犬の消化管運動に対する作用は胸部迷走神経を切断しても発現する。²⁾

2. 末梢性鎮吐作用

イヌにおいて、アポモルヒネ誘発の嘔吐に対する抑制作用は弱い。硫酸銅誘発の嘔吐に対し3mg/kgの静脈内投与又は60mg/kgの経口投与で嘔吐発現潜時を明らかに延長させる。¹¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：トリメブチンマレイン酸塩
(Trimebutine Maleate)
- 化学名：(2RS)-2-Dimethylamino-2-phenylbutyl 3,4,5-trimethoxybenzoate monomaleate



**○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酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。
- ・0.01mol/L塩酸試液に溶ける。
- ・本品の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。
- ・融点：131~135℃

【包装】

- セレキノン錠100mg： 100錠(10錠×10)、
1,000錠(10錠×100)、
2,100錠(21錠×100)、
500錠(バラ)
- セレキノン細粒20%： 300g(0.5g×600包)、
100g、
500g

【主要文献】

- 1) 竹永秀幸 他：日本薬理学雑誌 1982；80(2)：163-168
- 2) 玉木 元 他：日本平滑筋学会雑誌 1984；20(5)：407-412
- 3) Mazzone, O. et al.：Clin. Ter. 1980；95(6)：629-635
- 4) 西岡利夫 他：日本平滑筋学会雑誌 1982；18(2)：105-113
- 5) 原沢 茂 他：臨牀と研究 1985；62(5)：1487-1491
- 6) Takenaga, H. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1984；34(2)：177-181
- 7) 福土 審 他：薬理と治療 1986；14(9)：5841-5854
- 8) 佐々木大輔：Therapeutic Research 1985；3(5)：788-797
- 9) 川村 武：Therapeutic Research 1985；3(5)：761-766
- 10) 石田柳一 他：基礎と臨床 1982；16(8)：4139-4152
- 11) 玉木 元 他：基礎と臨床 1982；16(8)：4153-4160

**【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

**



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

	承認番号	薬価収載	販売開始
1.88	(6 AM) 1134	1994年8月	1994年9月
3.75	(4 AM) 896	1992年8月	1992年9月
キット 1.88	(11 AM) 176	1999年5月	1999年5月
キット 3.75	(8 AM)10156	1999年5月	1999年5月

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

リュープリン注射用 1.88
リュープリン注射用 3.75
リュープリン注射用キット 1.88
リュープリン注射用キット 3.75
「タケダ」

LEUPLIN® FOR INJECTION 1.88, 3.75, KIT1.88 & KIT3.75

注射用酢酸リユープロレリン

効能追加 1999年3月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

子宮内膜症 子宮筋腫 中枢性思春期 早発症 の場合	(1)本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (3)診断のつかない異常性器出血の患者〔悪性疾患の可能性がある。〕
閉経前乳癌 の場合	(1)本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
前立腺癌 の場合	本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】

本剤は白色の粉末の凍結乾燥製剤であり、下記のバイアル品とキット品がある。

	リュープリン注射用 1.88(バイアル品 及びキット品)	リュープリン注射用 3.75(バイアル品 及びキット品)
有効成分	酢酸リユープロレリン 1.88ng	3.75ng
添加物	乳酸・グリコール酸共重合体(3:1) D-マンニトール 16.88ng 3.3 ng	33.75ng 6.6 ng

なお、バイアル品には懸濁用液 1 mL が添付されており、キット品は粉末部本体と液体部（懸濁用液 1 mL）が一体となっている。懸濁用液 1 mL には、注射用水及び添加物として D-マンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5 mg、ポリソルベート 80 1mg を含有する。

本剤が添付の懸濁用液 1 mL で懸濁された場合、pH は 6.0 ~ 7.5、浸透圧比（生理食塩液に対する比）は約 1 である。

【効能・効果】

リュープリン 注射用 1.88	リュープリン 注射用 3.75	リュープリン 注射用キット 1.88	リュープリン 注射用キット 3.75
子宮内膜症	子宮内膜症	子宮内膜症	子宮内膜症
過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
	閉経前乳癌		閉経前乳癌
	前立腺癌		前立腺癌
中枢性思春期早発症	中枢性思春期早発症		

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

子宮筋腫 の場合	本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。
閉経前乳癌 の場合	本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

**【用法・用量】

○子宮内膜症の場合

通常、成人には **4週に1回** 酢酸リユープロレリンとして 3.75mg を皮下に投与する。ただし、体重が 50kg 未満の患者では 1.88mg を投与することができる。なお、初回投与は月経周期 1 ~ 5 日目に行う。

○子宮筋腫の場合

通常、成人には **4週に1回** 酢酸リユープロレリンとして 1.88mg を皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75mg を投与する。なお、初回投与は月経周期 1 ~ 5 日目に行う。

○前立腺癌、閉経前乳癌の場合

通常、成人には **4週に1回** 酢酸リユープロレリンとして 3.75mg を皮下に投与する。

○中枢性思春期早発症の場合

通常、**4週に1回** 酢酸リユープロレリンとして 30µg/kg を皮下に投与する。なお、症状に応じて 90µg/kg まで増量できる。

バイアル品の投与に際しては、1 バイアル当たり、添付の懸濁用液 1 mL で泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

キット品は投与量の調節が不可能なため、1 回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

全効能疾患共通

本剤は 4 週間持続の徐放性製剤であり、4 週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4 週に 1 回の用法を遵守すること。

子宮内膜症 子宮筋腫 の場合	(1)一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。〔臨床成績〕の項参照) (2)治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1 ~ 5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (3)エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 カ月を超える投与は原則として行わないこと（6 カ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。
----------------------	---

注 1) LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン

注 2) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

7)肝臓 ^{注3)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	黄疸
8)消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇	
9)循環器		心悸亢進、血圧上昇	
10)血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長	
11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇	
12)投与部位		疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応	膿瘍
13)その他		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常

注3) 観察を十分に行うこと。

前立腺癌の場合

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
1)肝臓 ^{注3)}	LDH 上昇	黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇	
2)内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感	
3)筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難	筋肉痛、骨塩量の低下
4)皮膚		皮膚炎、頭部発毛	
5)泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇	
6)循環器		心電図異常、心胸比増大	
7)血液		貧血、血小板減少	
8)消化器		悪心、嘔吐、食欲不振	下痢
9)過敏症		発疹、痒痒	
10)投与部位		疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応	膿瘍
11)その他		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	脱力感

注3) 観察を十分に行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 中枢性思春期 早発症 の場合	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。[LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値(ラット、ウサギ)並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]
--	--

6. 小児等への投与

中枢性思春期早発症の場合

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

全効能疾患共通

- 投与経路：皮下注射のみに使用すること。
[静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。]
- 投与方法：
 - 注射針は25ゲージ又はそれよりも太いものを用いること(キット品には25ゲージの注射針が装着されている)。
 - 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。
 - 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。
 - 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
 - 注射部位をまもらないように患者に指示すること。
- 調製法：
 - 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。
 - バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

8. その他の注意

全効能疾患共通

ラットに酢酸リユープロレリンとして本剤0.8、3.6及び16ng/kg/4週を1年間、並びに酢酸リユープロレリン水溶液注射剤0.6、1.5及び4ng/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。²⁾

子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合

本剤の投与により静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある。

前立腺癌の場合

本剤の投与により脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

子宮内膜症の場合

1. 血中濃度³⁻⁵⁾

子宮内膜症患者に酢酸リユープロレリンとして1.88mg又は3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した場合の血中濃度は図1のとおりである。

なお、子宮内膜症患者(77例)に酢酸リユープロレリンとして3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した時の未変化体と代謝物M-I^{*}とを合わせた血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

*M-I : Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHCH₂H₅

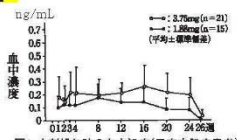


図1 本剤投与時の血中濃度(子宮内膜症患者)

2. 尿中排泄⁵⁾

子宮内膜症患者に酢酸リユープロレリンとして3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した場合、初回投与後24時間及び6回目投与後24時間の未変化体及び代謝物M-Iの尿中排泄率は表のとおりである。

初回投与後24時間		6回目投与後24時間	
未変化体	M-I	未変化体	M-I
1.1 (8)	1.1 (8)	1.3 (7)	1.3 (7)

数字は尿中排泄率(%), ()内は例数

子宮筋腫の場合

子宮筋腫患者における薬物動態は子宮筋腫と同様のエストロゲン依存性疾患であり患者の年齢層も比較的類似する子宮内膜症における薬物動態と同様と考えられる。

閉経前乳癌の場合⁶⁾

閉経前乳癌患者に酢酸リユープロレリンとして3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した場合の未変化体の血中濃度は図2のとおりである。また、2回目及び3回目投与の4週後の血中濃度は初回投与4週後の血中濃度よりも高値を示さず蓄積性はないと考えられる。

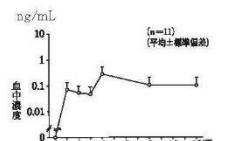


図2 本剤投与時の血中濃度(閉経前乳癌患者)

前立腺癌の場合

1. 血中濃度⁷⁾

前立腺癌患者に酢酸リユープロレリンとして3.75mgを単回皮下投与した場合の血中濃度は図3のとおりである。

なお、前立腺癌患者(17例)に酢酸リユープロレリンとして3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した時の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

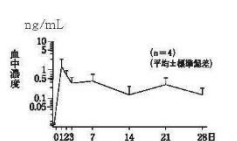


図3 本剤投与時の血中濃度(前立腺癌患者)

2. 尿中排泄

前立腺癌患者(2例)に酢酸リユープロレリンとして3.75mgを単回皮下投与した場合、投与後28日までの未変化体及び代謝物M-Iの尿中累積排泄率はそれぞれ2.9%及び1.5%である。

中枢性思春期早発症の場合

1. 血中濃度

中枢性思春期早発症患者に酢酸リユープロレリンとして30 μ g/kgを4週ごとに12回皮下投与した場合の初回投与後の未変化体の血中濃度は図4のとおりである。また、以降の未変化体の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

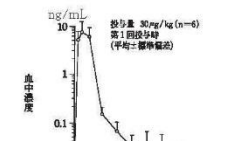


図4 本剤投与時の血中濃度(中枢性思春期早発症患者)

2. 尿中排泄

中枢性思春期早発症患者(1例)に酢酸リユープロレリンとして30 μ g/kgを単回皮下投与した場合、投与後28日までの未変化体及び代謝物M-Iの尿中累積排泄率はそれぞれ1.8%及び7.1%である。

【臨床成績】

子宮内膜症の場合^{3-5,8-13)}

子宮内膜症患者を対象に、4週に1回酢酸リユープロレリンとして1.88mg又は3.75mgを皮下に6回投与した臨床試験における24週時点での全観改善率は次表のとおりであり、3.75mgを投与した場合の改善率(著明改善+改善)は79.9%である。

		1.88mg	3.75mg
		著明改善+改善(改善率)	著明改善+改善(改善率)
体重	50kg未満	20/28(71.4)	107/136(78.7)
	50kg以上	31/49(63.3)	159/197(80.7)

数字は例数, ()内はパーセント

1.88mgの臨床効果は3.75mgと比べるとやや低かったものの、体重別に検討したところ体重50kg未満では概ね同等の改善率が得られることが示唆された。体重50kg未満の子宮内膜症の患者を対象に、4週に1回酢酸リユープロレリンとして1.88mgを皮下に6回投与した臨床試験を更に行ったところ、82.0% (41例/50例)の改善率(「改善」以上)が得られている。なお、子宮内膜症患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有効性が認められている。

子宮筋腫の場合^{14~16,26)}

子宮筋腫患者を対象に、4週に1回酢酸リユープロレリンとして1.88mg又は3.75mgを皮下に4回又は6回投与した臨床試験において、判定不能例を除く最終投与後4週時点での全較改善率(著明改善+改善)は83.5%(259例/310例)、著明改善率は39.7%(123例/310例)である。なお、投与量、体重及び投与前の子宮の大きさ(内診による)で層別した改善率の上の改善率は次表のとおりとなり、比較的体重の重い患者(55kg以上)及び子宮腫大が高度の患者(子宮の大きさが手拳大以上)では1.88mg群に比べ3.75mg群で高い改善率が得られている。

		著明改善+改善(改善率)		検定結果 (χ^2 検定)
		1.88mg	3.75mg	
体重	55kg未満	49/58(84.5)	110/127(86.6)	N.S.
	55kg以上	20/32(62.5)	80/92(87.0)	P<0.01
子宮の大きさ(内診)	手拳大未満	12/14(85.7)	53/66(80.3)	N.S.
	手拳大以上	23/32(71.9)	100/113(88.5)	P<0.01

数字は例数、()内はパーセント

なお、子宮筋腫患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有効性が認められている。

また、1回0.94mg、1.88mg、3.75mg又は5.63mgを4回投与した用量設定試験における集計では、それぞれ48例中35例(72.9%)、45例中36例(80.0%)、43例中39例(90.7%)及び49例中43例(87.8%)に、臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

*閉経前乳癌の場合^{6,17)}

閉経前乳癌患者を対象に、4週に1回酢酸リユープロレリンとして3.75mgを皮下に3回投与した臨床試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率(CR+PR)はそれぞれ30.4%(14例/46例)、28.6%(14例/49例)である。また、12週以降も引き続き本剤が単独投与され、長期投与時の評価が行われた症例及び投与開始12週時点で評価が終了した症例を合わせた完全例及び適格例全例の奏効率(CR+PR)はそれぞれ37.0%(17例/46例)、34.7%(17例/49例)である(※全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価)。「[進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準]」による評価。(CR:Complete Response(著効)、PR:Partial Response(有効))

また、外国(欧州)においてリンパ節転移陽性の閉経前及び閉経周辺期乳癌術後患者を対象に3カ月に1回酢酸リユープロレリン11.25mgの皮下投与又はCMF療法を行った無作為割付群間比較試験における無再発生存率は下表のとおりである。

投与薬剤	用法・用量	投与開始2年後の 無再発生存率 (主要評価項目)	投与開始5年後の 無再発生存率 (副次評価項目)
酢酸リユープロレリン11.25mg	3カ月に1回皮下投与・24カ月間投与	83.0% (224例/270例)	60.5% (153例/253例)
CMF療法 シクロホスファミド500mg/m ² メトトレキサート40mg/m ² フルオロウラシル600mg/m ²	各薬剤を1カ月毎に2回(1日目及び8日目)静脈内投与することを1サイクルとし、6サイクル(6カ月間)投与	80.9% (207例/256例)	60.6% (146例/241例)

前立腺癌の場合^{7,18~19)}

前立腺癌患者を対象に、4週に1回酢酸リユープロレリンとして3.75mgを皮下に3回投与した臨床試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率(CR+PR)はそれぞれ53.9%(55例/102例)、48.2%(55例/114例)である。また、本剤による単独治療が継続された患者を対象に、4週に1回あて5~46回皮下に投与された長期投与試験において、評価可能例の完全例に対する奏効率(CR+PR)は51.7%(15例/29例)である(※全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価)。「[前立腺癌の薬物療法における治療効果判定基準]」による評価。(CR:Complete Response(著効)、PR:Partial Response(有効))

中枢性思春期早発症の場合^{20~21)}

中枢性思春期早発症患者を対象に、4週に1回酢酸リユープロレリンとして30 μ g/kg~90 μ g/kgを皮下に投与した臨床試験において、24週、48週、96週及び144週時点での有効率は次表のとおりである。

評価時期	例数	著効(有効率)	著効+有効(有効率)
24週	102	37(36.3)	92(90.2)
48週	100	33(33.0)	90(90.0)
96週	92	30(32.6)	84(91.3)
144週	23	9(39.1)	22(95.7)

数字は例数、()内はパーセント

【薬効薬理】

1.作用機序

高用量のLH-RH又は高活性LH-RH誘導体である酢酸リユープロレリンを反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体-性腺系刺激作用(急性作用)が

みられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、卵巣及び精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、エストロゲン及びテストステロン産生能が低下する(慢性作用)。酢酸リユープロレリンのLH放出活性はLH-RHの約100倍であり、その下垂体-性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。酢酸リユープロレリンが高活性LH-RH誘導体であり、下垂体-性腺機能抑制作用が強い理由は、酢酸リユープロレリンが、LH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中に酢酸リユープロレリンを放出して効果的に卵巣及び精巣の反応性低下をもたらす。下垂体-性腺機能抑制作用を示す。^{22~25)}

2.性腺ホルモン濃度抑制作用

- ①子宮内膜症患者、子宮筋腫患者及び閉経前乳癌患者において、4週に1回の皮下投与により血清エストロゲン濃度は概ね閉経期レベル近くにまで低下し、卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する。^{9,6,8,17,26)}
- ②前立腺癌患者において4週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。^{7,18~19)}
- ③中枢性思春期早発症の女児及び男児において、4週に1回の皮下投与により性腺ホルモン濃度は、前思春期レベルにまで低下し、二次性徴の進行抑制作用が認められる。^{20~21)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造(アミノ酸配列): 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₂-CH₂-COOH

一般名: 酢酸リユープロレリン(leuprolerin acetate) [JAN]

化学名: 5-oxo-prolyl-histidyl-tryptophyl-seryl-tyrosyl-D-leucyl-leucyl-arginyl-N-methyl-prolinamide monoacetate

分子式: C₅₅H₈₄N₁₆O₁₆·C₂H₃O₂

分子量: 1269.45

性状: 酢酸リユープロレリンは白色〜帯黄白色の粉末である。水又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

**【包装】

1.88mg: 1バイアル(懸濁用液1mL添付)

3.75mg: 1バイアル(懸濁用液1mL添付)

キット1.88: 1キット

キット3.75: 1キット

【主要文献】

- 1) 大島洋次郎他: 薬理と治療, 18 (Suppl.3) : 589,609,625,633, 1990.
- 2) 茶谷文雄他: ibid., 18 (Suppl.3) : 575, 1990.
- 3) 水野正彦他: 産婦人科の世界, 44 : 751, 1992.
- 4) 星合 呉他: ibid., 45 : 61, 1993.
- 5) 中村元一他: 薬理と治療, 20 : 3329, 1992.
- 6) 田口 鐵男他: 痛と化学療法, 22 : 477, 1995.
- 7) 新島端夫他: 泌尿器科紀要, 36 : 1343, 1990.
- 8) 水野正彦他: 産婦人科の世界, 44 : 923, 1992.
- 9) 熊坂高弘他: ibid., 44 : 851, 1992.
- 10) 武谷雄二他: 薬理と治療, 20 : 3343, 1992.
- 11) 松尾明美他: 臨床婦人科産科, 46 : 1140, 1992.
- 12) 水口弘司他: 日本不妊学会雑誌, 37 : 580, 1992.
- 13) 武谷雄二他: 産婦人科の世界, 49 : 315, 1997.
- 14) 寺川直樹他: 産科と婦人科, 62 : 569, 1995.
- 15) 中村元一他: 産婦人科の世界, 47 : 323, 1995.
- 16) 谷口晴記他: ibid., 47 : 423, 1995.
- 17) 田口 鐵男他: 痛と化学療法, 22 : 495, 1995.
- 18) 阿曾佳郎他: 泌尿器科紀要, 37 : 305, 1991.
- 19) 赤座英之他: 泌尿器外科, 4 : 527, 1991.
- 20) 田中敏章他: Endocrinologia Japonica, 38 : 369, 1991.
- 21) 田中敏章他: ホルモンと臨床, 40 : 835, 1992.
- 22) 須藤勝一他: 薬理と治療, 18 (Suppl.3) : 515, 1990.
- 23) 前多敏一郎他: ibid., 18 : 2615, 1990.
- 24) 山崎 巖他: 武田研究所報, 36 : 64, 1977.
- 25) 須藤勝一他: 薬理と治療, 18 (Suppl.3) : 521, 1990.
- 26) 武谷雄二他: 産科と婦人科, 62 : 741, 1995.

【文献請求先】

武田薬品工業株式会社

医薬開発本部 日本開発センター 医薬情報部
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

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

リュープリン®SR注射用キット 11.25

「タケダ」

LEUPLIN®SR FOR INJECTION KIT 11.25

注射用酢酸リュープロレリン

承認番号	薬価収載	販売開始
21400AMZ00526	2002年8月	2002年8月
	**効能追加	2005年8月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

前立腺癌の場合	本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者
**閉経前乳房の場合	(1)本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

【組成・性状】

本剤は白色の粉末の凍結乾燥製剤である。

有効成分	酢酸リュープロレリン	11.25mg
添加物	乳酸重合体	99.3mg
	D-マンニトール	19.45mg

なお、本製品はキット品であり、粉末部本体と液体部(懸濁用液1mL)が一体となっている。懸濁用液1mLには、注射用水及び添加物としてD-マンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5mg、ポリソルベート80 1mgを含有する。

本剤が添付の懸濁用液1mLで懸濁された場合、pHは6.0~7.1、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は約1である。

**【効能・効果】

- 前立腺癌
- 閉経前乳房

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

閉経前乳房の場合

本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人には12週に1回酢酸リュープロレリンとして11.25mgを皮下に投与する。

投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押し、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立ないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

全効能疾患共通

本剤は12週間持続の徐放性製剤であり、12週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、12週に1回の用法を遵守すること。

**閉経前乳房の場合	(1)治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2)エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。
------------	--

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

前立腺癌の場合	脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者〔初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。〕
**閉経前乳房の場合	粘膜下筋腫のある患者〔出血症状が増悪することがある。〕

2. 重要な基本的注意

** 全効能疾患共通

- (1)本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌及び閉経前乳房に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2)本剤は12週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くどまり、硬結に至ることがあると考えられるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように患者に説明するなど十分注意して投与すること。
(「副作用」、「適用上の注意」の項参照)

前立腺癌の場合	初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1カ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
**閉経前乳房の場合	(1)初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。 (2)本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。 (3)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。 (「重大な副作用」の項参照)

3. 副作用

前立腺癌の場合

国内臨床試験において安全性が評価された61症例中17例(27.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、発汗・多汗3例、ほてり2例、皮膚障害(発疹1例、湿疹1例、皮疹1例、皮膚炎1例)、注射部位障害(注射部位硬結1例、注射部疼痛性硬結1例)、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少2例、ALP上昇3例、LDH上昇2例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された218症例中144例(66.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり85例、多汗61例、性欲減退36例、勃起障害33例、体重増加33例等であった。

** 閉経前乳房の場合

国内臨床試験において安全性が評価された93症例中90例(96.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。自覚的副作用については低エストロゲン症状、注射部位障害等が重点的に調査され、主たる副作用は、熱感・ほてり・のぼせ72例、頭痛・頭重45例、発汗・寝汗18例、注射部位障害42例(主として軽度の硬結)、悪心・嘔吐21例であり、1例は熱感・頭重感・悪心により、1例は注射部位硬結・痛みにより中止された。また、主たる臨床検査値異常は、γ-GTP上昇16例、ALT(GPT)上昇14例、AST(GOT)上昇11例等であった。海外臨床試験において安全性が評価された294症例中280例(95.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり245例、体重増加234例、多汗228例等であった。

以下の副作用は上記の臨床試験や自発報告等、あるいは4週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査または自発報告等で認められたものである。

** 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

(1) 重大な副作用
全効能疾患共通

- * 1) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- * 2) アナフィラキシー様症状(0.1%未満)があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) 糖尿病の発症又は増悪(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- * 5) 下垂体卒中(頻度不明)が下垂体腫瘍患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。

6) 過敏症	発疹、痒痒	
7) 肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	黄疸
8) 消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇	
9) 循環器	心悸亢進、血圧上昇	
10) 血液	赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分 tromboplastin 時間延長	
11) 泌尿器系	頻尿、排尿困難、BUNの上昇	
12) 投与部位 ^{注3)}	疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応	膿瘍
13) その他	疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常

注3) 観察を十分に行うこと。

** 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

閉経前乳癌の場合	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。[LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値(ラット、ウサギ) ¹⁾ 並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ) ¹⁾ がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]
----------	--

5. 適用上の注意

全効能疾患共通

- (1) 投与経路：皮下注射のみに使用すること。
[静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。]

(2) 投与方法：

- 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。
- ① 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。
- ② 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
- ③ 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
- ④ 注射部位をままないように患者に指示すること。

(3) 調製法：

用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

6. その他の注意

全効能疾患共通

ラットに酢酸リユープロレリンとして4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びに酢酸リユープロレリン水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腫瘍が認められたとの報告がある。²⁾

前立腺癌の場合

酢酸リユープロレリンの投与により脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある。

** 閉経前乳癌の場合

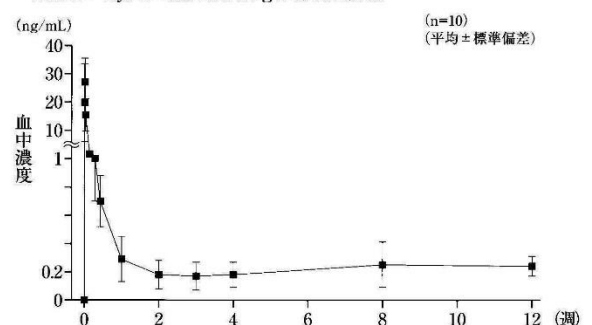
酢酸リユープロレリンの投与により静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

前立腺癌の場合

前立腺癌患者(未治療例)に、酢酸リユープロレリンとして11.25mgを単回皮下投与した場合の血中濃度(代謝物M-Iを含む)は下図のとおりである。

* M-I: Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅



前立腺癌の場合	1) うつ状態(0.1%未満)があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。 2) 下垂体・性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫(5%以上)がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。
** 閉経前乳癌の場合	エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態(0.1~5%未満)があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用
前立腺癌の場合

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
1) 肝臓 ^{注3)}	LDH 上昇	黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇	
2) 内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感	
3) 筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難	筋肉痛、骨塩量の低下
4) 皮膚		皮膚炎、頭部発毛	
5) 泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇	
6) 循環器		心電図異常、胸部拍増大	
7) 血液		貧血、血小板減少	
8) 消化器		悪心、嘔吐、食欲不振	下痢
9) 過敏症		発疹、痒痒	
** 10) 投与部位 ^{注3)}		疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応	膿瘍
11) その他		浮腫、胸部圧迫感、寒寒、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	

注3) 観察を十分に行うこと。

** 閉経前乳癌の場合

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
1) 低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定	
2) 女性生殖器		不正出血、陰乾燥、性交痛、陰炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮	
3) 筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	関節硬直、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症	
4) 皮膚		痒痒、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常	
5) 精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常	

リュプリン[®]PRO注射用キット22.5mg 「タケダ」

LEUPLIN[®]PRO FOR INJECTION KIT 22.5mg.

注射用リュプロレリン酢酸塩

承認番号	薬価収載	販売開始
*22700AMX01018	2015年11月	2015年12月

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

前立腺癌 の場合	本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体 に対して、過敏症の既往歴のある患者
閉経前乳癌 の場合	(1)本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体 に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授 乳中の患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」 の項参照)

【組成・性状】

本剤は白色の粉末の凍結乾燥品で、持続性注射剤である。

有効成分	リュプロレリン酢酸塩	22.5mg
添加物	乳酸重合体	84.96mg
	ステアリン酸	5.05mg
	D-マンニトール	19.9mg

なお、本製品はキット品であり、粉末部本体と液体部(懸濁
用液1mL)が一体となっている。懸濁用液1mLには、注射用
水及び添加物としてD-マンニトール50mg、カルメロースナ
トリウム5mg、ポリソルベート80 1mgを含有する。

本剤が添付の懸濁用液1mLで懸濁された場合、pHは6.0~7.0、
浸透圧比(生理食塩液に対する比)は約1である。

【効能・効果】

- 前立腺癌
- 閉経前乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

全効能疾患共通

患者の治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、
本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者
の選択を行うこと。

閉経前乳癌の場合

本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体
の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断され
た場合には本剤を使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人には24週に1回リュプロレリン酢酸塩として
22.5mgを皮下に投与する。

投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押
して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないよう
に注意しながら、十分に懸濁して用いる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

全効能疾患共通

本剤は24週間持続の徐放性製剤であり、24週を超える間隔
で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン
濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれ
があるので、24週に1回の用法を遵守すること。

閉経前乳癌 の場合	(1)治療に際しては妊娠していないことを確認し、 また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさ せること。 (2)エストロゲン低下作用に基づく骨量量の低下 がみられることがあるので、長期にわたり投 与する場合には、可能な限り骨量量の検査を 行い慎重に投与すること。
--------------	--

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

前立腺癌 の場合	脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈し ている患者又は新たに発生するおそれのある患 者〔初回投与初期の血清テストステロン濃度の 上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性が ある。〕
閉経前乳癌 の場合	粘膜下筋腫のある患者〔出血症状が増悪するこ とがある。〕

2. 重要な基本的注意

全効能疾患共通

(1)本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌及び閉経前乳癌に
対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について
十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療
が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

(2)本剤は24週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射
部位に長くとどまり、硬結等の注射部位反応が発現する
ことがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をも
ままいように患者に説明するなど十分注意して投与する
こと。(「副作用」、「適用上の注意」の項参照)

前立腺癌 の場合	初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体として の下垂体-性腺系刺激作用による血清テスト ステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪 がみられることがあるが、このような症状があら われた場合には対症療法を行うこと。また、 尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれ があるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分 観察を行い、このような症状があらわれた場 合には適切な処置を行うこと。
閉経前乳癌 の場合	(1)初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体として の下垂体-性腺系刺激作用による血清エスト ロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増 悪等がみられることがあるが、このような症状 があらわれた場合には対症療法を行うこと。 (2)本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場 合は、投与を中止すること。 (3)更年期障害様のうつ状態があらわれることが あるので、患者の状態を十分に観察すること。 (「重大な副作用」の項参照)

3. 副作用

前立腺癌の場合

国内臨床試験において、リュプロレリン酢酸塩として
22.5mgが投与された81例中45例(55.6%)に臨床検査値の異
常を含む副作用が認められた。主な副作用は、注射部位硬
結17.3%(14/81例)、注射部位紅斑13.6%(11/81例)、注射
部位疼痛6.2%(5/81例)、糖尿病6.2%(5/81例)、ほてり
6.2%(5/81例)等であった。

閉経前乳癌の場合

国内臨床試験において、リュプロレリン酢酸塩として
22.5mgが投与された83例中77例(92.8%)に臨床検査値の異
常を含む副作用が認められた。主な副作用は、ほてり
50.6%(42/83例)、注射部位硬結43.4%(36/83例)、注射部
位疼痛28.9%(24/83例)、白血球数減少18.1%(15/83例)、
関節痛16.9%(14/83例)、注射部位紅斑15.7%(13/83例)、
注射部位腫脹14.5%(12/83例)、体重増加14.5%(12/83例)、
頭痛13.3%(11/83例)、倦怠感12.0%(10/83例)、筋骨格硬
直12.0%(10/83例)、多汗症10.8%(9/83例)、動悸8.4%
(7/83例)、脂肪肝7.2%(6/83例)、注射部位内出血6.0%
(5/83例)、心電図QT延長6.0%(5/83例)、骨粗鬆症6.0%
(5/83例)、不眠症6.0%(5/83例)、閉経期症状6.0%(5/83
例)、高血圧6.0%(5/83例)等であった。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

閉経前乳癌の場合

妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。[LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値(ラット、ウサギ)¹⁾並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)¹⁾がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]

5. 適用上の注意

全効能疾患共通

- (1)投与経路：皮下注射のみに使用すること。
[静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。]
- (2)投与方法：皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。
 - 1)注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。
 - 2)注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - 3)注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
 - 4)注射部位をもまないように患者に指示すること。
- (3)調製法：用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

6. その他の注意

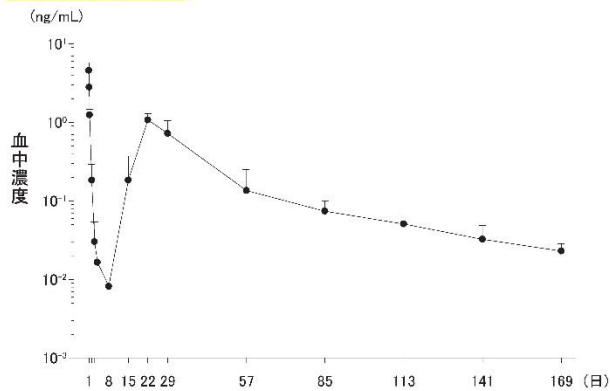
全効能疾患共通

ラットにリュープロレリン酢酸塩として4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。²⁾

【薬物動態】

前立腺癌の場合^{3),4)}

前立腺癌患者(未治療例)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを単回皮下投与した時、リュープロレリン未変化体の血中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。



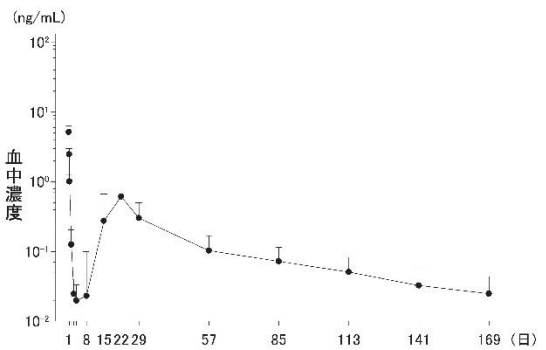
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-168days} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
n=6	4.65±0.97	1.00(0.92,1.05)	799.5±178.8	927.2±320.7

平均値±標準偏差(ただし、T_{max}は中央値(最小値、最大値))

前立腺癌患者(既治療例)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)皮下投与した時のリュープロレリン未変化体の血中濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

閉経前乳癌の場合⁵⁾

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを単回皮下投与(タモキシフェン20mg/Hを併用投与)した時、リュープロレリン未変化体の血中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。



	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-168days} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
n=22	5.20±1.03	0.97(0.77,1.40)	560.9±190.5	894.9±277.7

平均値±標準偏差(ただし、T_{max}は中央値(最小値、最大値))

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)皮下投与した時のリュープロレリン未変化体の血中濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

【臨床成績】

前立腺癌の場合⁴⁾

前立腺癌既治療患者(リュープロレリンSR注射用キット11.25mgの投与により抗腫瘍効果が安定している患者)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回(計4回)皮下投与した。主要評価項目である、投与開始から48週後における血清テストステロン濃度が去勢レベル(100ng/dL以下)を維持した患者の割合は22.5mg投与群で100%(81/81例)、11.25mg投与群で98.7%(78/79例)、両群の差[95%信頼区間]は1.3%[-3.4%, 6.8%]であり、あらかじめ設定した非劣性の基準(95%信頼区間の下限値が-10%を上回る)を満たした。

閉経前乳癌の場合⁵⁾

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回(計4回)皮下投与した(各群タモキシフェン20mg/日を併用投与)。主要評価項目である、投与4週から48週後における血清エストラジオール濃度が閉経期レベル(30pg/mL以下)に抑制された患者の割合は、22.5mg投与群で97.6%(81/83例)、11.25mg投与群で96.4%(81/84例)、両群の差[95%信頼区間]は1.2%[-5.2%, 7.8%]であり、あらかじめ設定した非劣性の基準(95%信頼区間の下限値が-10%を上回る)を満たした。

【薬効薬理】

1. 作用機序

高用量のLH-RH又は高活性LH-RH誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体-性腺系刺激作用(急性作用)がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、精巣及び卵巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、テストステロン及びエストラジオール産生能が低下する(慢性作用)。リュープロレリン酢酸塩のLH放出活性はLH-RHの約100倍であり、その下垂体-性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。リュープロレリン酢酸塩が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体-性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩が、LH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に精巣及び卵巣の反応性低下をもたらし、下垂体-性腺機能抑制作用を示す。⁶⁻⁹⁾

持効性抗精神病剤

劇薬
 処方せん医薬品*

ゼプリオン®水懸筋注 25mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 50mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 75mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 100mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 150mg シリンジ

XEPLION® Aqueous Suspension for IM Injection
 パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液

*注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg
承認番号	22500AMX01791000	22500AMX01792000	22500AMX01793000	22500AMX01794000	22500AMX01795000
薬価収載	2013年11月				
販売開始	2013年11月				
国際誕生	2009年 7月				

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2) パルピ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ことがある。]
- 3) アドレナリン、クロザピンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 5) 中等度から重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分未満)[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

【組成・性状】

本剤は持効性の筋肉内注射用プレフィロドシリンジ製剤であり、それぞれ下記に示す成分・分量を含有する。

販売名	ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ	ゼプリオン水懸筋注50mgシリンジ	ゼプリオン水懸筋注75mgシリンジ	ゼプリオン水懸筋注100mgシリンジ	ゼプリオン水懸筋注150mgシリンジ
成分・含量(1シリンジ中)	39mg (25mg)	78mg (50mg)	117mg (75mg)	156mg (100mg)	234mg (150mg)
成分・含量(1シリンジ中)	39mg (25mg)	78mg (50mg)	117mg (75mg)	156mg (100mg)	234mg (150mg)
薬液量(mL)	0.25	0.5	0.75	1	1.5
添加物(1シリンジ中)(mg)					
ポリソルベート20	3	6	9	12	18
マクロゴール4000NF	7.5	15	22.5	30	45
クエン酸水和物	1.25	2.5	3.75	5	7.5
無水リン酸一水素ナトリウム	1.25	2.5	3.75	5	7.5
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.625	1.25	1.875	2.5	3.75
水酸化ナトリウム	0.71	1.42	2.13	2.84	4.26
色・性状	白色の懸濁液				
pH	6.5~7.5				
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)				

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 本剤は三角筋又は臀部筋内のみ投与し、**静脈内には絶対に投与しないこと。**
 - ※※ 2) **過去にパリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、一週間経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、治療反応性及び忍容性があることを確認した後、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を併用せずに本剤の投与を開始すること。**
 - 3) 本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。[適切な血中濃度が得られないおそれがある。]
- | | |
|----------|---|
| 三角筋内へ投与時 | 体重90kg未満の場合：23G、針の長さ1インチ(25mm)
体重90kg以上の場合：22G、針の長さ1½インチ(38mm) |
| 臀部筋内へ投与時 | 22G、針の長さ1½インチ(38mm) |
- 4) 軽度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満)には、パリペリドンとして初回100mg、1週後に2回目75mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして50mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから100mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして25mgを超えないこと。[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。]
 - ※※ 6) 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること。**本剤及びリスペリドンの主活性代謝物はパリペリドンであり、リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤への切替えにあたっては、過量投与にならないよう、用法・用量に注意すること。**

以下の投与方法で、リスベリドン持続性懸濁注射液投与時の定常状態と同程度の血漿中有効成分濃度が得られることが推定されている(「薬物動態」の項参照)。

・リスベリドン持続性懸濁注射液25mgを2週間隔で投与している患者には、最終投与の2週間後から本剤50mgを4週間隔で投与する。

・リスベリドン持続性懸濁注射液50mgを2週間隔で投与している患者には、最終投与の2週間後から本剤100mgを4週間隔で投与する。

- 7) 本剤を用法・用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合には、再開にあたり、本剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること(「薬物動態」の項参照)。
- 8) 本剤は持続性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること(「薬物動態」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 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。]
- 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者[本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。]
- 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者[悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。]
- 4) 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。]
- 5) 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。]
- 6) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 7) 軽度の腎機能障害のある患者[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]
- 8) 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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 9) 高齢者[「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
- 10) 小児[「小児等への投与」の項参照]
- 11) 薬物過敏症の患者
- 12) 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。]

2. 重要な基本的注意

- ※※1) 持続性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤である。そのため、本剤は、**急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと**。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、**副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること**。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照]
- 2) 増量が必要な場合には、本剤が持続性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。
 - 3) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。
 - 4) 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、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意**すること。
 - 5) 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。

- 6) 本剤の投与により、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、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、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。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 7) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
- 8) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記7)及び8)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 9) 抗精神病薬において、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、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。[「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

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 ポスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、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。
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤(バルビツール酸誘導体等)	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投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン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可能性がある。
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。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
カルバマゼピン ¹⁾	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。

4. 副作用

承認時までの国内探索的試験、国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験における安全性評価対象例492例(日本人410例を含む)中353例(71.7%)に副作用が認められた。その主なものは、高プロラクチン血症136例(27.6%)、注射部位疼痛72例(14.6%)、注射部位硬結52例(10.6%)、不眠症32例(6.5%)、精神症状31例(6.3%)、アカシジア27例(5.5%)であった。

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)^{※1)}: 無動減黙、強度の筋強剛、嘔下困難、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、投与を中止し、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(CPK)の上昇がみら

れることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

- (2) **遅発性ジスキネジア(頻度不明)^{※1)}**: 長期投与により、口周囲等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- (3) **麻痺性イレウス(頻度不明)^{※1)}**: 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があることので注意すること。
- (4) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)^{※1)}**: 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。
- (5) **肝機能障害(1.8%)、黄疸(頻度不明)^{※1)}**: AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **横紋筋融解症(頻度不明)^{※1)}**: 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) **不整脈: 不整脈(0.2%)、心房細動(0.2%)、心室性期外収縮(0.6%)等**があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) **脳血管障害(頻度不明)^{※1)}**: 脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) **高血糖(0.4%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)^{※1)}**: 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、本剤投与中は、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、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (10) **低血糖(頻度不明)^{※1)}**: 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状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。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (11) **無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)^{※1)}**: 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (12) **肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)^{※1)}**: 抗精神病薬において、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、急切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (13) **持続勃起症(頻度不明)^{※1)}**: α 交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
良性、悪性及び詳細不明の新生生物			脂肪腫	
血液及びリンパ系障害		白血球数増加	好酸球数増加、ヘモグロビン減少	貧血、ヘマトクリット減少、脾腫、血小板数増加、好塩基球数増加、血中鉄減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加
免疫系障害			過敏症	アナフィラキシー反応 ^{※2)} 、季節性アレルギー
内分泌障害	高プロラクチン血症			
代謝及び栄養障害		食欲減退、トリグリセリド増加	多飲症、高脂血症、糖尿病、食欲亢進、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加	低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加
精神障害	不眠症、精神症状	不安、統合失調症の悪化	攻撃性、幻聴、妄想、自殺念慮、激越、自殺既遂、抑うつ気分、幻覚、初期不眠症、被害妄想、落ち着きのなさ、身体妄想	悪夢、睡眠障害、リビドー減退、セルフケア障害、自傷行動、自殺企図
神経系障害	アカシジア	錐体外路障害、振戦、頭痛、ジストニー	痙攣、パーキンソンニズム、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、感覚鈍麻、鎮静、運動緩慢、構語障害、構音障害、頭部動揺	失神、パーキンソン歩行、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、筋緊張亢進、大発作痙攣、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害(舌の麻痺等)
眼障害			眼球回転運動、霧視	結膜炎、注視麻痺、眼部不快感、眼精疲労
耳及び迷路障害			回転性めまい	耳痛、耳鳴、耳管障害
心臓障害			徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長	洞性徐脈、頻脈、洞性不整脈、房室ブロック、心電図異常、左脚ブロック、心電図QT補正間隔延長、心拍数増加
血管障害			起立性低血圧、高血圧	低血圧、虚血

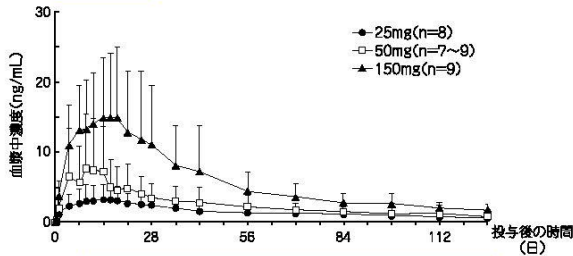
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、活性本体のパリペリドンに加水分解された後、パリペリドンとして全身循環に移行し、組織へ分布する。なお、統合失調症患者に本剤を単回及び反復筋肉内投与したときのパリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度はほとんどの採血時点で定量下限未満であった。

1) 単回投与^{a)}

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして25、50及び150mg臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与11～18日後にC_{max}に達した後、緩やかに低下し、最終測定時の投与後126日においても定量可能であった。



統合失調症患者の臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移(平均値±S.D.)

統合失調症患者の臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ(平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _∞ ^{b)} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{c)} (day)
25mg (n=8)	3.68±2.26	16.0 (4.0-25.0)	5713±2829	47.2±46.8
50mg (n=8)	7.94±6.64	11.0 (4.0-42.2)	9198±4764	44.7±21.6
150mg (n=9)	17.2±9.95	18.0 (4.0-28.0)	20861±9960	49.7±22.6

a) : 中央値(範囲)

(外国人における成績)^{d)}

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして25～150mg三角筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンのC_{max}は、臀部筋内投与時と比し、平均で28%高値であった。AUC_∞は用量に比例して増加したが、75mg以上でC_{max}の増加は用量より低かった。t_{1/2}は25～49日の範囲であった。

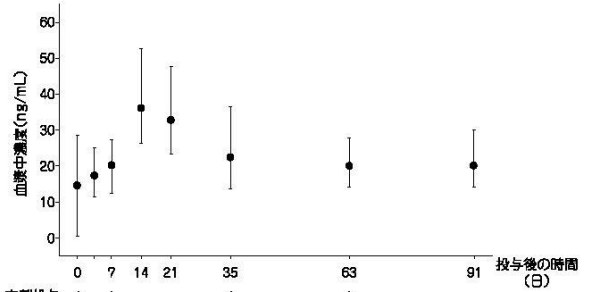
統合失調症患者の三角筋又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ(平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _∞ ^{b)} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{c)} (day)
三角筋内投与				
25mg (n=22)	5.88±2.31	13.0 (4.0-35.0)	6074±1942 ^{b)}	25.5±10.2 ^{b)}
50mg (n=23)	10.4±6.23	13.0 (4.0-48.0)	11800±4579 ^{c)}	33.3±16.6 ^{c)}
100mg (n=22)	13.4±7.82	12.5 (4.0-56.0)	20069±7778 ^{d)}	45.7±16.1 ^{d)}
150mg (n=21)	29.2±11.8	14.0 (4.1-48.0)	36883±11095 ^{e)}	38.0±10.6 ^{e)}
臀部筋内投与				
25mg (n=21)	4.89±2.10	16.0 (4.0-55.2)	5308±1850 ^{e)}	27.1±15.1 ^{e)}
50mg (n=24)	7.82±3.28	13.4 (6.0-41.0)	10556±2039 ^{e)}	34.1±14.3 ^{e)}
100mg (n=25)	12.6±7.04	14.1 (6.0-62.0)	19674±8478 ^{e)}	40.6±10.4 ^{e)}
150mg (n=24)	17.9±9.52	17.0 (4.0-75.9)	30415±9287 ^{e)}	47.5±19.8 ^{e)}

a) : 中央値(範囲), b) : n=20, c) : n=18, d) : n=16, e) : n=19

2) 反復投与

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で75mgを2回三角筋又は臀部筋内に投与したとき、2回目以降のトラフ値及び最終投与後4週で血漿中パリペリドン濃度は同程度であった⁷⁾。



統合失調症患者に初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で75mgを2回三角筋又は臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度(中央値±四分位範囲)

注)本剤投与間隔における血漿中パリペリドン濃度を頻回測定しなかったことから、時点表記のみとした。

3) 腎機能障害による影響(外国人における成績)

1795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、CL/Fの共変量としてクレアチニンクリアランス(CL_{cr})が同定された。軽度腎機能障害患者(CL_{cr} : 50mL/分以上80mL/分未満)では正常腎機能患者(CL_{cr} : 80mL/分以上)と比較してCL/Fが16%低下し、AUC_rが19%増加すると推定されたことから、軽度腎機能障害患者では用量調節の必要性が示唆された。〔慎重投与〕の項参照(外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績)⁸⁾

種々の程度の腎機能障害患者にパリペリドン徐放錠3mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してCL/Fに軽度障害で32%、中等度障害で64%、重度障害で71%の低下が認められた。

4) 肝機能障害による影響⁹⁾(外国人における経口パリペリドン製剤の成績)

中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア7～9)にパリペリドン1mg(液剤)を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較してC_{max}及びAUC_∞はそれぞれ35%及び27%低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

5) 高齢者における薬物動態¹⁰⁾(外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績)

健康成人及び健康高齢者を対象に、パリペリドン徐放錠3mgを単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者ではC_{max}及びAUCがそれぞれ9～20%及び24～34%増加した。

2. 分布¹¹⁾

ヒト血漿蛋白結合率:パリペリドン73.2% (*in vitro*, 平衡透析, 50～250ng/mL)

3. 代謝

パリペリドンパルミチン酸エステル:主にセリンエステラーゼにより、パリペリドンに加水分解される¹²⁾。

パリペリドン:ヒト肝試料を用いた*in vitro*試験成績より、肝での代謝は低いと推定された¹³⁾。代謝酵素(チトクロームP450)の分子種:CYP3A4及びCYP2D6でわずかに代謝される¹⁴⁾。

4. 排泄(外国人における経口パリペリドン製剤での成績)¹⁵⁾

健康成人に¹⁴C-パリペリドン1mg経口液剤を単回投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約80%が尿中に、約11%が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約59%であった。

5. 相互作用(外国人におけるパリペリドン徐放錠での成績)

<カルバマゼピン>¹⁾

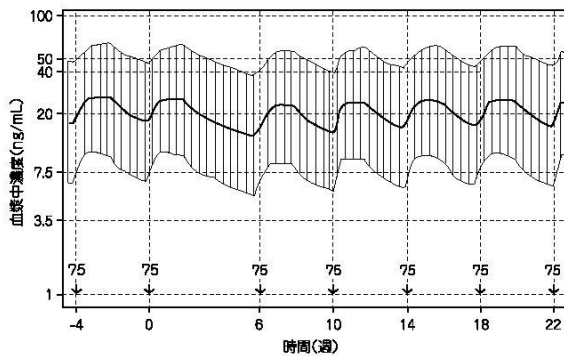
統合失調症又は双極Ⅰ型障害患者64例にCYP3A4及びp-糖タンパク誘導作用を有するカルバマゼピン(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg/日反復投与)を21日間併用したとき、パリペリドンのC_{max,ss}及びAUC_rはそれぞれ37.5%及び36.6%減少した。

<パロキセチン>¹⁶⁾

健康成人男性60例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(20mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(3mg単回投与)を併用したとき、パリペリドンのAUC_∞は16.48%増加した。

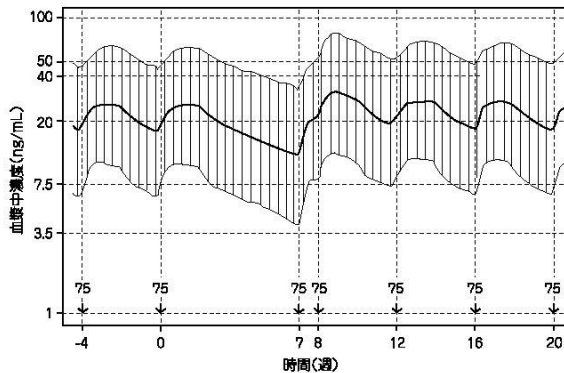
<トリメトプリム>¹⁷⁾

健康成人男性30例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg単回投与)を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。



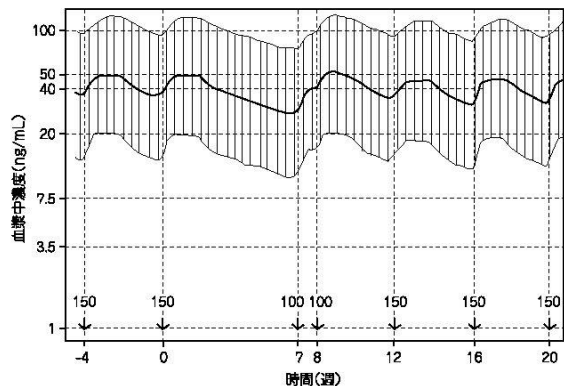
本剤をパリペリドンとして75mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が6週空いた場合に、同用量75mgを投与し、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

②定常状態到達後に投与間隔が6週を超えて6ヵ月以下空いた後（本シミュレーションでは7週）に同用量（ただし、150mgの場合は100mg）を1週間隔で2回投与したとき、4週後の次回投与とすでに定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



本剤をパリペリドンとして75mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が7週空いた場合に、同用量75mgを投与し、その1週後（8週）に同用量75mgを投与、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

（線：中央値、網掛け：90%予測区間）



本剤をパリペリドンとして150mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が7週空いた場合に、パリペリドンとして100mgを投与し、その1週後（8週）に100mgを投与、以降4週間隔で150mgを反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

【臨床成績】

1. 国際共同臨床試験¹⁸⁾

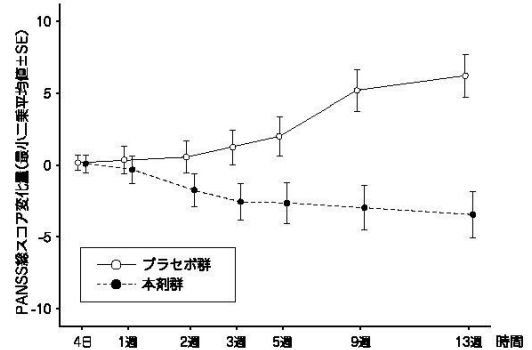
急性期症状を有する統合失調症患者（PANSS総スコアが60以上120以下）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後5週後及び9週後にパリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与し、13週後までのPANSS総スコアについて評価したとき、最終評価時（LOCF）におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤群-3.1±20.32、プラセボ群6.9±19.13で、群間差は-9.7であり、統計学的に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。

最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

投与群	例数	PANSS総スコア		変化量		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)} 最小二乗平均値の群間差 [95%信頼区間]	P値
プラセボ群	164	83.5±15.18	90.3±22.35	6.9±19.13	-	-
本剤群	159	86.7±14.57	82.4±23.52	-3.1±20.32	-9.7 [-14.0, -5.4]	<0.0001

平均値±標準偏差

a) 投与群及び実施国を因子、ベースラインのPANSS総スコアを共変量とした共分散分析



PANSS総スコアの平均変化量の経時推移 [FAS-LOCF]

2. 国内長期投与試験¹⁹⁾

急性期症状を有する統合失調症患者（PANSS総スコアが60以上120以下）を対象とした長期投与試験において、本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後は4週に1回、パリペリドンとして25、50、75、100又は150mgを可変用量で三角筋又は臀部筋内に投与したとき、各評価時（OC）におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、投与5週-2.0±10.52、25週-7.1±12.41、投与49週-10.7±12.37であり、改善効果が持続した。

PANSS総スコアのベースラインからの変化量（FAS、OC）

評価時期	例数	PANSS総スコア	変化量
ベースライン	198	81.1±13.89	-
5週	196	79.1±15.51	-2.0±10.52
13週	157	78.4±15.72	-5.5±11.95
25週	139	74.8±15.52	-7.1±12.41
37週	126	74.3±15.51	-8.2±13.19
49週	120	72.4±15.54	-10.7±12.37

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

パリペリドンパルミチン酸エステルは、活性本体のパリペリドンに加水分解されて薬効を示す。

1. パリペリドンの薬理作用

1) 抗ドパミン作用^{20), 21)}

ドパミンD₂受容体拮抗作用を有し、ラットでアモルヒネ又はアンフェタミンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。

2) 抗セロトニン作用^{20), 22), 23)}

セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又はメスクリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー惹起作用^{21), 24)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同等であった。また、ラットの中脳辺縁系（側坐核）でのドパミンD₂受容体に対する占有率は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での占有率より高い。しかしハロペリドールでは側坐核と線条体で同程度であった。なお、セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序

主としてドパミンD₂受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パリペリドンパルミチン酸エステル(JAN)、

Paliperidone Palmitate(JAN)

化学名：(9R)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)]

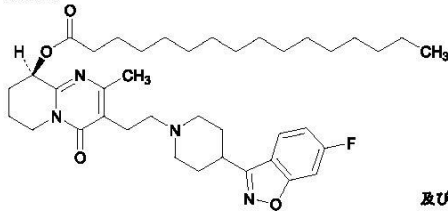
piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-

tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl palmitate

分子式：C₃₉H₅₇FN₄O₄

分子量：664.89

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色の粉末

溶解性：シクロロメタン 330mg/mL

(20℃) 酢酸エチル 2.8mg/mL

メタノール 0.35mg/mL

水 <0.01mg/mL

分配係数：logP>5(疎水性フラグメント定数より算出)

【包装】

ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ：25mg×1シリンジ

ゼプリオン水懸筋注50mgシリンジ：50mg×1シリンジ

ゼプリオン水懸筋注75mgシリンジ：75mg×1シリンジ

ゼプリオン水懸筋注100mgシリンジ：100mg×1シリンジ

ゼプリオン水懸筋注150mgシリンジ：150mg×1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Allan, G., et al.: パリペリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討(社内資料)
- 2) Hill, R. C., et al.: J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
- 3) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 4) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 5) パリペリドンバルミチン酸エステルの薬物動態の検討(社内資料)
- 6) パリペリドンバルミチン酸エステルの外国人における薬物動態の検討(社内資料)
- 7) パリペリドンバルミチン酸エステルの薬物動態の検討(社内資料)
- 8) Boom, S., et al.: 腎機能障害被験者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 9) Boom, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **47**, 606, 2009
- 10) Boom, S., et al.: 高齢者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 11) Mannens, G., et al.: パリペリドンの蛋白結合率の検討(社内資料)
- 12) Mamidi, R. N. V. S., et al.: パリペリドンバルミチン酸エステルの代謝の検討(社内資料)
- 13) Mannens, G., et al.: パリペリドンの代謝の検討(社内資料)
- 14) Bohets, H., et al.: パリペリドンの代謝酵素の検討(社内資料)
- 15) Kramer, M., et al.: パリペリドンの代謝及び排泄の検討(社内資料)
- 16) van de Vliet, I., et al.: パリペリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討(社内資料)
- 17) Boom, S., et al.: パリペリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討(社内資料)
- 18) パリペリドンバルミチン酸エステルの国際共同試験成績(社内資料)
- 19) パリペリドンバルミチン酸エステルの国内長期投与試験成績(社内資料)
- 20) Schotte, A., et al.: パリペリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用(社内資料)
- 21) Megens, A. A. H. P., et al.: パリペリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用(社内資料)
- 22) Megens, A. A. H. P., et al.: パリペリドンの抗セロトニン作用(社内資料)
- 23) Megens, A. A. H. P., et al.: Drug development research, **33**, 399, 1994
- 24) Leysen, J. E., et al.: J. Clin. Psychiatry, **55**(suppl. 5), 5, 1994

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

FN

janssen 

キサンチン系気管支拡張剤

処方せん医薬品^(注)

テオフィリン錠100mg「TYK」

劇薬
 処方せん医薬品^(注)

テオフィリン錠200mg「TYK」

テオフィリン徐放錠

THEOPHYLLINE Tab. 100mg・200mg「TYK」

	錠100mg	錠200mg
承認番号	22100AMX01450	22100AMX01449
薬価収載	2009年9月	
販売開始	1988年7月	
効能追加	1990年5月	

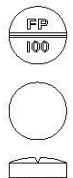

貯法：室温保存
 使用期限：3年(外箱に表示)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	テオフィリン錠 100mg「TYK」	テオフィリン錠 200mg「TYK」
成分	日局 テオフィリン	
含量(1錠中)	100mg	200mg
添加物	乳糖水和物、メタクリル酸コポリマー-LD、ラウリル硫酸ナトリウム、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、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
性状	白色の割線入り徐放錠	
外形		
大きさ	直径：8.0mm 厚み：3.5mm 質量：約180mg	直径：9.2mm 厚み：3.9mm 質量：約270mg
識別コード	本体：FP100 PTP：TYK121	本体：FP200 PTP：TYK122

【効能・効果】

気管支喘息、喘息性(様)気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

テオフィリン錠100mg「TYK」の場合
 (錠200mg「TYK」は小児に対する用法・用量を有していない)

喘息性(様)気管支炎：発熱を伴うことが多く、他の治療薬による治療の優先を考慮すること(テオフィリン投与中に発現した痙攣の報告は、発熱した乳幼児に多い)。

【用法・用量】

・テオフィリン錠100mg「TYK」：
 通常、テオフィリンとして、成人1回200mg(本剤2錠)

を、小児1回100～200mg(本剤1～2錠)を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。また、気管支喘息については、テオフィリンとして成人1回400mg(本剤4錠)を、1日1回就寝前に経口投与することもできる。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

・テオフィリン錠200mg「TYK」：

通常、テオフィリンとして、成人1回200mg(本剤1錠)を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。また、気管支喘息については、テオフィリンとして成人1回400mg(本剤2錠)を、1日1回就寝前に経口投与することもできる。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

テオフィリン錠100mg「TYK」の場合

(錠200mg「TYK」は小児に対する用法・用量を有していない)

本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。

なお、小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン[※]等、最新の情報を参考に投与すること。

※日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012

1. テオフィリン1回投与量の目安(通常用法は、1日2回投与とされている)

年齢	テオフィリン1回投与量の目安
6ヵ月未満	原則として投与しない
6ヵ月～1歳未満	3 mg/kg
1歳～2歳未満	4～5 mg/kg
2歳～15歳	4～5 mg/kg

2. 注意すべき投与対象等

2歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態(発熱、痙攣等)等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) てんかんの患者〔中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進に伴う代謝

み投与すること。〔動物実験(マウス、ラット、ウサギ)で催奇形作用等の生殖毒性が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過して胎児に移行し、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状があらわれることがある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある。〕

7. 小児等への投与

小児には慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。

8. 過量投与

(1) 症状：テオフィリン血中濃度が高値になると、血中濃度の上昇に伴い、消化器症状(特に悪心、嘔吐)や精神神経症状(頭痛、不眠、不安、興奮、痙攣、せん妄、意識障害、昏睡等)、心・血管症状(頻脈、心室頻拍、心房細動、血圧低下等)、低カリウム血症その他の電解質異常、呼吸促進、横紋筋融解症等の中毒症状が発現しやすくなる。なお、軽微な症状から順次発現することなしに重篤な症状が発現することがある。

(2) 処置：過量投与時の処置には、テオフィリンの除去、出現している中毒症状に対する対症療法がある。消化管内に残存するテオフィリンの除去として催吐、胃洗浄、下剤の投与、活性炭の経口投与等があり、血中テオフィリンの除去として輸液による排泄促進、活性炭の経口投与、活性炭を吸着剤とした血液灌流、血液透析等がある。なお、テオフィリン血中濃度が低下しても、組織に分布したテオフィリンにより血中濃度が再度上昇することがある。

1) 痙攣、不整脈の発現がない場合

①服用後短時間しか経過していないと思われる場合、嘔吐を起こさせることが有効である。服用後1時間以内の患者では特に有効である。

②下剤を投与する。ただし、体液、電解質の異常に注意すること。

③活性炭を反復投与し、テオフィリン血中濃度をモニターする。

④痙攣の発現が予測されるようなら、フェノバルビタール等の投与を考慮する。ただし、フェノバルビタールは呼吸抑制作用を示すことがあるので、使用に際しては注意すること。

2) 痙攣の発現がある場合

①気道を確保する。

②酸素を供給する。

③痙攣治療のためにジアゼパム静注等を行う。痙攣がおさまらない場合には全身麻酔薬投与を考慮する。

④バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。

3) 痙攣後に昏睡が残った場合

①気道を確保し、酸素吸入を行う。

②大口径の胃洗浄チューブを通じて下剤及び活性炭の投与を行う。

③テオフィリン血中濃度が低下するまでICU管理を継続し、十分な水分補給を続ける。活性炭を反復経口投与しても血中濃度が下がらない場合には、活性炭による血液灌流、血液透析も考慮する。

4) 不整脈の発現がある場合

①不整脈治療としてペーシング、直流除細動、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。

②バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。また、電解質異常がある

場合はその補正を行う。

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

1) 本剤は徐放性製剤なので、かまわずに服用するよう指導すること。

2) 水とともに経口投与するよう指導すること。

3) 本剤を飲みにくい場合には、割線で2分して服用するよう指導すること。

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

(2) 薬剤残渣：

糞便中に、まれに本剤由来の白色物質が認められることがある。

【薬物動態】

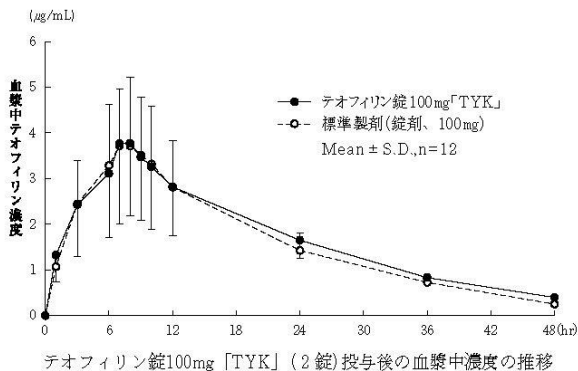
1. 生物学的同等性試験¹⁾

テオフィリン錠100mg「TYK」又はテオフィリン錠200mg「TYK」と標準製剤をクロスオーバー法により、それぞれ2錠又は1錠(テオフィリンとして200mg)を健康成人男子に空腹時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、Cmax)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。

○テオフィリン錠100mg「TYK」

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
テオフィリン錠 100mg「TYK」	82.10± 22.63	3.91±1.69	7.4±0.51	12.06±5.11
標準製剤 (錠剤、100mg)	77.39± 17.55	3.90±1.41	7.4±0.67	9.89±2.35

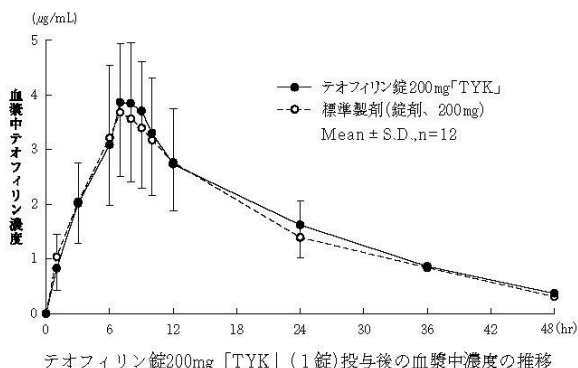
(Mean±S.D., n=12)



○テオフィリン錠200mg「TYK」

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
テオフィリン錠 200mg「TYK」	79.77± 13.45	3.95±1.38	7.3±0.49	17.52±16.99
標準製剤 (錠剤、200mg)	76.38± 13.63	3.77±1.30	7.4±0.51	11.71±5.66

(Mean±S.D., n=12)



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. 溶出挙動²⁾

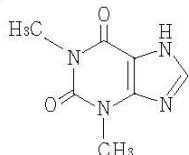
テオフィリン錠100mg「TYK」及びテオフィリン錠200mg「TYK」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたテオフィリン徐放錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

テオフィリンは、気管支平滑筋に直接作用し、気管支を拡張する。作用機序として、ホスホジエステラーゼ活性を阻害して、細胞内cyclicAMPの増加、細胞内Ca動態への直接・間接的な作用、アデノシン受容体の拮抗作用などが考えられている³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テオフィリン、Theophylline (JAN)
 化学名：1,3-Dimethyl-1*H*-purine-2, 6(3*H*,7*H*)-dione
 分子式：C₇H₈N₄O₂
 分子量：180.16
 構造式：



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にやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。
 0.1mol/L塩酸試液に溶ける。
 融点：271～275℃

【取扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾
 最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、テオフィリン錠100mg「TYK」及びテオフィリン錠200mg「TYK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

テオフィリン錠100mg「TYK」：100錠(PTP10錠×10)
 500錠(PTP10錠×50)
 1000錠(PTP10錠×100)
 1000錠(バラ)
 テオフィリン錠200mg「TYK」：100錠(PTP10錠×10)
 500錠(PTP10錠×50)
 1000錠(PTP10錠×100)
 1000錠(バラ)

【主要文献】

- 1) 大正薬品工業㈱：社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 大正薬品工業㈱：社内資料(溶出試験)
- 3) 第十五改正日本薬局方解説書、廣川書店 2006；C-2545
- 4) 大正薬品工業㈱：社内資料(安定性試験)

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献：社内資料は下記にご請求下さい。
 テバ製薬株式会社 DIセンター
 〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
 TEL.0120-923-093 FAX 052-459-2853
 受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日を除く)

* 販売元 **テバ製薬株式会社**
 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
 製造販売元 **大正薬品工業株式会社**
 滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示(3年)

承認番号	21600AMZ00642
薬価収載	2006年4月
販売開始	2005年9月

気管支拡張剤

劇薬

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用する事)

テオフィンドライシロップ20%「タカタ」

テオフィリン徐放性ドライシロップ

THEOPHYLLINE



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

品 名	テオフィンドライシロップ20%「タカタ」
成分・分量	1g中 テオフィリン 200mg
添 加 物	D-マンニトール、エチルセルロース、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸水和物、タルク、香料

2. 製剤の性状

品 名	テオフィンドライシロップ20%「タカタ」
性 状	白色の粉末状又は粒状で、特異な芳香があり、味は甘い。

【効能・効果】

気管支喘息、喘息性(様)気管支炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

喘息性(様)気管支炎：

発熱を伴うことが多く、他の治療薬による治療の優先を考慮すること。(テオフィリン投与中に発現した痙攣の報告は、発熱した乳幼児に多い。)

【用法・用量】

通常、小児にテオフィリンとして、1回4～8mg/kg(本剤20～40mg/kg)を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。なお、開始用量は年齢、症状、合併症等を考慮のうえ決定し、臨床症状等を確認しながら適宜増減する。

本剤は通常、用時、水に懸濁して投与するが、顆粒のまま投与することもできる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉*

本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。

なお、小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン*等、最

前訂
改訂

新の情報を参考に投与すること。(※日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012)

1. テオフィリン1回投与量の目安(通常用法は、1日2回投与とされている。)

年 齢	テオフィリン1回投与量の目安
6ヵ月未満	原則として投与しない
6ヵ月～1歳未満	3mg/kg
1歳～2歳未満	4～5mg/kg
2歳～15歳	4～5mg/kg

2. 注意すべき投与対象等

2歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態(発熱、痙攣等)等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には、原則として推奨されない。

【使用上の注意】*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) てんかんの患者[中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。]
 - (2) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコールアミンの作用を増強することがある。]
 - (3) 急性腎炎の患者[腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。]
 - (4) うっ血性心不全の患者[テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。]
 - (5) 肝障害のある患者[テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。]
 - (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦、授乳婦(「5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
 - (7) 小児
 - 1) 小児、特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすいので、テオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。なお、次の小児には、より慎重に投与すること。
 - ① てんかん及び痙攣の既往歴のある小児[痙攣を誘発することがある。]
 - ② 発熱している小児[テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。]

- ② 下剤を投与する。ただし、体液、電解質の異常に注意すること。
- ③ 活性炭を反復投与し、テオフィリン血中濃度をモニターする。
- ④ 痙攣の発現が予測されるようなら、フェノバルビタール等の投与を考慮する。ただし、フェノバルビタールは呼吸抑制作用を示すことがあるので、使用に際しては注意すること。

2) 痙攣の発現がある場合

- ① 気道を確保する。
- ② 酸素を供給する。
- ③ 痙攣治療のためにジアゼパム静注等を行う。痙攣がおさまらない場合には、全身麻酔薬投与を考慮する。
- ④ バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。

3) 痙攣後に昏睡が残った場合

- ① 気道を確保し、酸素吸入を行う。
- ② 大口径の胃洗浄チューブを通じて下剤及び活性炭の投与を行う。
- ③ テオフィリン血中濃度が低下するまでICU管理を継続し、十分な水分補給を続ける。活性炭を反復経口投与しても血中濃度が下がらない場合には、活性炭による血液灌流、血液透析も考慮する。

4) 不整脈の発現がある場合

- ① 不整脈治療としてペースング、直流除細動、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。
- ② バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。また、電解質異常がある場合は、その補正を行う。

8. 適用上の注意

(1) 調剤時：

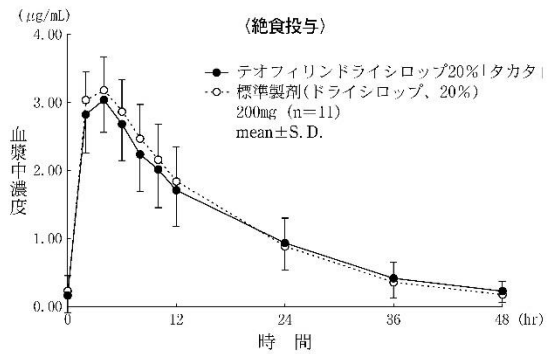
- ① 他の薬剤と配合しないことが望ましい。[発熱時には、一時減量あるいは中止する等、投与量の調整が必要となることもある。]
- ② 懸濁液剤として調剤しないこと。

- (2) 薬剤交付時：懸濁後は速やかに服用するよう指導すること。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験¹⁾

本剤と標準製剤(ドライシロップ、20%)をクロスオーバー法により、絶食した健康成人男子11名(絶食投与)及び食後10分以内に健康成人男子19名(食後投与)にそれぞれ1g(テオフィリンとして200mg)を単回経口投与し、投与前、投与後2、4、6、8、10、12、24、36及び48時間に採血した。液体クロマトグラフィーにより測定したテオフィリンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log 0.8 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

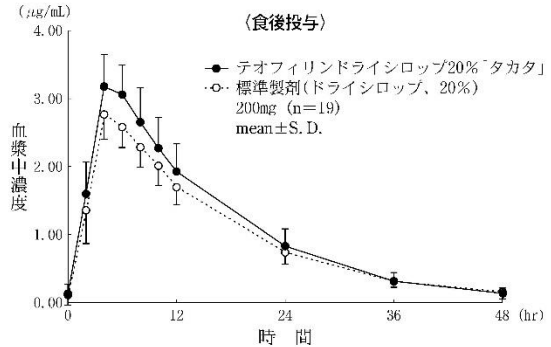


	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT* (hr)
テオフィリンドライシロップ20%「タカタ」	55.33±16.17	3.08±0.50	3.6±0.8	11.5±2.5	14.0±2.2
標準製剤 (ドライシロップ、20%)	56.36±15.50	3.23±0.47	3.5±0.9	10.1±1.8	13.1±2.0

(mean ± S. D.)

*MRT：平均血中滞留時間

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。



	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT* (hr)
テオフィリンドライシロップ20%「タカタ」	53.71±9.80	3.26±0.46	4.7±1.0	9.4±1.5	13.5±1.4
標準製剤 (ドライシロップ、20%)	47.50±6.71	2.83±0.33	4.5±1.1	10.2±1.1	14.0±1.0

(mean ± S. D.)

*MRT：平均血中滞留時間

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. 溶出挙動²⁾

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたテオフィリン徐放ドライシロップの溶出規格に適合していることが確認されている。

貯法：

防湿、室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

鎮痛・抗炎症剤

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ボルタレン[®]錠25mg
Voltaren[®] Tablets 25mg
ジクロフェナクナトリウム錠


承認番号	22000AMX00959000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1974年2月
再評価結果	1994年9月
効能追加	2005年12月

NOVARTIS

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させる。〕（ただし、「1. 慎重投与」の項参照）
- 重篤な血液の異常のある患者〔副作用として血液障害が報告されているため血液の異常を悪化させるおそれがある。〕（「4. 副作用」の項参照）
- 重篤な肝障害のある患者〔副作用として肝障害が報告されているため肝障害を悪化させることがある。〕（「4. 副作用」の項参照）
- 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化させることがある。〕
- 重篤な高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
- 重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発する。〕
- インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者（「10. その他の注意」の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- トリアムテレンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【組成・性状】

品名	ボルタレン錠25mg		
成分・含量	1錠中ジクロフェナクナトリウム（11局）25mg		
添加物	ポビドン、セルロース、トウモロコシデンプン、乳糖、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク		
性状	淡黄色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	CG 301		
大きさ（約）	直径：7.1mm 厚さ：3.3mm 質量：0.14g		

【効能又は効果】

- 下記の疾患ならびに症状の鎮痛・消炎
関節リウマチ、変形性関節症、変形性脊椎症、腰痛症、腱鞘炎、頸肩腕症候群、神経痛、後陣痛、骨盤内炎症、月経困難症、膀胱炎、前眼部炎症、歯痛
- 手術ならびに抜歯後の鎮痛・消炎
- 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）

【用法及び用量】

- ①②
通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1日量75～100mgとし原則として3回に分け経口投与する。また、頓用する場合には25～50mgとする。なお、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
- ③
通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回量25～50mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大100mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕
 - 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
 - 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため出血傾向を助長するおそれがある。〕
 - 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させることがある。〕
 - 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化又は誘発させることがある。〕
 - 腎血流量が低下しやすい患者〔心機能障害のある患者、利尿剤や腎機能に著しい影響を与える薬剤を投与中の患者、腹水を伴う肝硬変のある患者、大手術後、高齢者等では有効循環血液量が低下傾向にあり、腎血流量が低下しやすいので、腎不全を誘発するおそれがある。〕
 - 高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
 - 心機能障害のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
 - SLE（全身性エリテマトーアス）の患者〔SLE症状（腎障害等）を悪化させるおそれがある。〕
 - 過敏症の既往歴のある患者
 - 気管支喘息のある患者〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発する。〕
 - 潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
 - クローン病の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
 - 食道通過障害のある患者〔食道に停留し食道潰瘍を起こすおそれがある。〕（「9. 適用上の注意」の項参照）
 - 高齢者及び小児〔副作用、特に過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすい。〕（「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」、「7. 小児等への投与」の項参照）
 - 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロ

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	シクロスポリンによる腎障害を増強するとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	機序は十分解明されていないが、本剤はシクロスポリンによる腎障害に対して保護的な作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害し、腎障害を増大すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ドロスビレノン・エチニルエストラジオール	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。コレステラミンによる吸収阻害を避けるため、コレステラミン投与前4時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与すること。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン パロキセチン	消化管出血があらわれることがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、併用により出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

承認時までの調査例数1,474例中、160例（10.85％）に239件の副作用が認められた。症状としては胃部不快感等の消化器症状139例（9.43％）が主なものであり、他に、浮腫14例（0.95％）、発疹等の皮膚症状23例（1.56％）等がみられている。

なお、市販後の使用成績調査では、35,653例中2,749例（7.71％）に4,545件の副作用が認められた。症状としては、消化器症状2,365例（6.63％）、ついで浮腫などの全身症状215例（0.60％）、皮膚症状172例（0.48％）などがみられている。（承認時まで及び市販後使用成績調査の累計）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

以下のような副作用があらわれることがある。
このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- *1) ショック（胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、四肢冷却、血圧低下、意識障害等）、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）
- 2) 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍
- 3) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少
- *4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）
- 5) 急性腎不全（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）（症状・検査所見：乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等）、ネフローゼ症候群
- 6) 重症喘息発作（アスピリン喘息）
- 7) 間質性肺炎
- 8) うっ血性心不全、心筋梗塞
- 9) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）〔特にSLE又はMCTD等のある患者では注意すること。〕
- 10) 重篤な肝障害（劇症肝炎、広範な肝壊死等）
- 11) 急性脳症（特に、かぜ様症状に引き続き、激しい嘔吐、意識障害、痙攣等の異常が認められた場合には、ライ症候群の可能性を考慮すること）
- 12) 横紋筋融解症（急激な腎機能悪化を伴うことがある）（症状：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等）
- 13) 脳血管障害

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
消化器	小腸・大腸の潰瘍あるいは狭窄、出血性大腸炎、クローン病又は潰瘍性大腸炎の悪化、腸炎、食道障害、胃炎	食欲不振、悪心・嘔吐、胃痛、腹痛、下痢、口内炎	消化性潰瘍、胃腸出血、口渇、便秘、吐血、下血
血液	血小板機能低下（出血時間の延長）	—	貧血、出血傾向
肝臓	—	—	黄疸、肝障害、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇
皮膚	光線過敏症、多形紅斑、紫斑	—	そう痒症
過敏症	喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫	発疹	蕁麻疹、顔面浮腫
精神神経系	神経過敏、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害	—	頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ
感覚器	聴覚障害	—	視覚異常（霧視等）、耳鳴、味覚障害
循環器	頸脈	—	血圧上昇、血圧低下、動悸
その他	脱毛、発熱、胸痛、血管炎	浮腫	全身けん怠感、発汗

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症（PFC）、動脈管閉存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。〕
- (2) 子宮収縮を抑制することがある。
- (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) ウイルス性疾患（水痘、インフルエンザ等）の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 小児では、副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

8. 過量投与¹⁾

徴候、症状：過量投与に関する情報は少なく、典型的な臨床症状は確立していない。

処置：非ステロイド性消炎鎮痛剤による過量投与時には、通常次のような処置が行われる。

○嘔吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じ塩類下剤の投与。

○低血圧、腎不全、痙攣、胃腸障害、呼吸抑制等に対しては支持療法及び対症療法を行う。

蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は、ジクロフェナクの除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

服用時：食道に停滞し崩壊すると、食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。



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

10. その他の注意

- (1) インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症を発症した患者(主として小児)のうち、ジクロフェナクナトリウムを投与された例で予後不良例が多いとする報告がある。
- (2) インフルエンザ脳炎・脳症例の病理学的検討において脳血管の損傷が認められるとの報告があり、また、ジクロフェナクナトリウムは血管内皮修復に関与するシクロオキシゲナーゼ活性の抑制作用が強いとの報告がある。
- (3) 外国において、肝性ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹痛、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。
- (4) ノンステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。²⁾⁴⁾

【薬物動態】

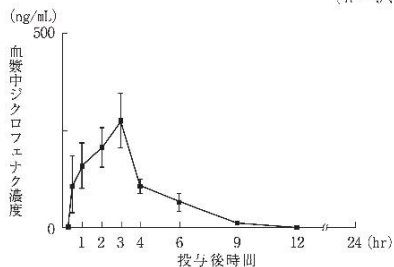
1. 吸収・血中濃度³⁾

健康成人9名にボルタレン錠25mgを朝食1時間後に単回経口投与した場合の平均血中濃度は図のように推移した。

薬物動態パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng/mL・hr)	T1/2 (hr)
ボルタレン錠 25mg	2.72±0.55	415±57	998±84	1.2

(n = 9、平均±SE)



2. 代謝・排泄³⁾⁸⁾

健康成人に経口投与した場合、尿中には未変化体の他5種類の水酸化体が認められており、その大部分はグルクロン酸結合体である。(外国人のデータ)

健康成人に¹⁴C-ジクロフェナクナトリウム50mgを経口投与又は静脈内投与した場合、投与後12時間で投与量の約40%が尿中に、96時間で約60%が尿中に、約30%が糞中に排泄される。(外国人のデータ)

【臨床成績】

二重盲検比較試験10試験を含む11回127施設における臨床適用例総計2,889例中、臨床効果についての判定が行われた2,690例での本剤の有効率(著効+有効)は、70%であった。1日投与量並びに投与回数は、それぞれ75~100mg/日、3~4回/日が大半を占め、また投与日数は1~559日間に及んでいる。

本剤の承認適応疾患における疾患別有効率は、次のとおりである。

疾患名	例数	有効	有効率(%)
関節リウマチ	93	48	51.6
変形性関節症	188	117	62.2
変形性脊椎症	94	63	67.0
腰痛症	248	158	63.7
腱鞘炎	26	15	57.7
頸肩腕症候群	76	42	55.3
神経痛	70	51	72.9
後陣痛	91	67	73.6
骨盤内炎症	101	67	66.3
月経困難症	52	42	80.8
膀胱炎	170	113	66.5
前眼部炎症	94	72	76.6
手術後の疼痛・炎症	202	146	72.3
抜歯後の疼痛・炎症	345	284	82.3

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用⁹⁾¹⁰⁾

(1) 急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、カラゲン浮腫(ラット)に対してインドメタシンと同等の抑制作用を示し、紫外線紅腫(モルモット)に対してはインドメタシン又はフルフェナム酸より強い抑制作用を示す。また酢酸投与による毛細血管透過性亢進(マウス)に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示す。

(2) 亜急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、持続性浮腫、肉芽のう腫、肉芽腫、アジュバント関節炎等の実験的慢性炎症及び肉芽形成に対し優れた抑制作用を示す(ラット)。これらの作用は、インドメタシン及びブレドニゾロンに匹敵するものであり、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタンより明らかに強い。

2. 鎮痛作用⁹⁾¹¹⁾¹²⁾

ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法(モルヒネ負荷マウス)、酢酸ストレッチ法(マウス)、Randall-Selitto法(ラット)等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。

また、ヒトでの電氣刺激法による試験(経口投与)で、ジクロフェナクナトリウム投与群(50mg投与)では、30分値で初期値の平均値に対して疼痛閾値の有意の上昇が、またプラセボ投与群に対しては30分値で有意に高いことが認められている。

3. 解熱作用¹³⁾

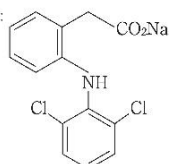
ジクロフェナクナトリウムは、酵母による発熱(ラット)を低用量で抑制し、その作用はフェニルブタンより明らかに強く、インドメタシンよりやや強い。

4. プロスタグランジン合成阻害作用¹³⁾

ジクロフェナクナトリウムは、ウシ精のマイクロソーム分画におけるプロスタグランジンの合成を低濃度で阻害し、その作用はインドメタシン、ナプロキセン等より強い。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: ジクロフェナクナトリウム (Diclofenac Sodium)

化学名: Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino) phenylacetate

分子式: C₁₅H₁₁Cl₂NNaO₂

分子量: 318.13

性状: 白色~微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。吸湿性である。

分配係数: 13.4 (1-オクタノール/水、pH7.4のリン酸緩衝液)

【包装】

ボルタレン錠25mg 100錠 (PTP) 500錠 (PTP) 1,000錠 (PTP・バラ)
2,100錠 (PTP) 3,000錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 「日本チバガイギー医薬品 過量使用時の症状と処置」日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集,1987,P.91 [VOL.S00703]
- 2) Akil, M. et al.: Br. J. Rheumatol. 35(1): 76, 1996 [VOL.M03650]
- 3) Smith, G. et al.: Br. J. Rheumatol. 35(5): 458, 1996 [VOL.M03676]
- 4) Mendonca, L. L. F. et al.: Rheumatology 39(8): 880, 2000 [VOL.M04908]
- 5) 水島 裕ほか: 炎病 8(5): 475, 1988 [VOL.J00563]
- 6) Faigle, J. W. et al.: Xenobiotica 18(10): 1191, 1988 [VOL.M01866]
- 7) Degen, P. H. et al.: Xenobiotica 18(12): 1449, 1988 [VOL.M01895]
- 8) 社内資料: 血中濃度、排泄および代謝に関するヒトでの実験 [VOL.00034]
- 9) 高島俊行ほか: 基礎と臨床 6(8): 1682, 1972 [VOL.J00044]
- 10) 鶴見介登ほか: 日本薬理学雑誌 69(2): 299, 1973 [VOL.J00050]
- 11) 鶴見介登ほか: 日本薬理学雑誌 69(2): 319, 1973 [VOL.J00054]
- 12) 青木隆一ほか: 基礎と臨床 6(8): 1770, 1972 [VOL.J00020]
- 13) 総 経展ほか: 薬科展覧 41(6): 1059, 1973 [VOL.J00026]
- 14) Krupp, P. J. et al.: Fifth Int. Congr. Pharmacol. Abstract, 1972 [VOL.M00001]
- 15) Menassé, R. et al.: Scand. J. Rheumatol. Suppl. 22: 5, 1978 [VOL.M00345]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス グラインド
** 〒105 6333 東京都港区虎ノ門1 23 1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間: 月~金 9:00~17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(12)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

**東京都港区虎ノ門1-23-1

貯法：

防湿、室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

徐放性鎮痛・抗炎症剤

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品

(注意・医師等の処方せん・指示により使用すること)

ボルタレン®SRカプセル
Voltaren®SR Capsules


ジクロフェナクナトリウムカプセル

承認番号	(2AM)935
薬価収載	1990年11月
販売開始	1990年12月
再審査結果	1996年12月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させる。〕
(ただし、「1. 慎重投与」の項参照)
- 重篤な血液の異常のある患者〔副作用として血液障害が報告されているため血液の異常を悪化させるおそれがある。〕
(「4. 副作用」の項参照)
- 重篤な肝障害のある患者〔副作用として肝障害が報告されているため肝障害を悪化させることがある。〕
(「4. 副作用」の項参照)
- 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化させることがある。〕
- 重篤な高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
- 重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作) 又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発する。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

品名	ボルタレンSRカプセル				
成分・含量	1カプセル中ジクロフェナクナトリウム (日局) 37.5mg (速溶性顆粒と徐放性顆粒を3:7の割合で混合)				
** 添加物	白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、メタクリル酸コポリマーS、グリセリン脂肪酸エステル、タルク カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン含有				
外観・性状	白色の3号硬カプセル				
外形・識別コード	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="text-align: center;">CG305</td> <td style="text-align: center;">90E93</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">識別コード：CG305</td> </tr> </table> 	CG305	90E93	識別コード：CG305	
CG305	90E93				
識別コード：CG305					
大きさ (約)	長径：15.8mm 短径：5.8mm 重量：0.27g				

【効能又は効果】

下記の疾患並びに症状の消炎・鎮痛

慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群

【用法及び用量】

通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回37.5mgを1日2回食後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕

- 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため出血傾向を助長するおそれがある。〕
- 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させることがある。〕
- 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化又は誘発させることがある。〕
- 腎血流量が低下しやすい患者〔心機能障害のある患者、利尿剤投与中の患者、腹水を伴う肝硬変のある患者、大手術後、高齢者等では有効循環血流量が低下傾向にあり、腎血流量が低下しやすいので、腎不全を誘発するおそれがある。〕
- 高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
- 心機能障害のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- SLE (全身性エリテマトーデス) の患者〔SLE症状 (腎障害等) を悪化させるおそれがある。〕
- 過敏症の既往歴のある患者
- 気管支喘息のある患者〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発する。〕
- 潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
- クローン病の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
- 食道通過障害のある患者〔食道に停留し食道潰瘍を起こすおそれがある。〕 (「9. 適用上の注意」の項参照)
- 高齢者〔副作用、特に過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすい。〕 (「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」の項参照)
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミズプロストールによる治療が行われている患者 (ミズプロストールによる治療が行われているが、ミズプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。)

2. 重要な基本的注意

- 消炎鎮痛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すること。
- 患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 重篤な肝障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。特に連用する場合は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害に先行して、あるいは同時に急激な意識障害があらわれることがある。
- 慢性疾患 (慢性関節リウマチ、変形性関節症等) に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 長期投与する場合には、定期的に臨床検査 (尿検査、血液

皮膚	光線過敏症	—	—
過敏症	喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫	発疹	潮紅、蕁麻疹
精神神経系	神經過敏、しびれ、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害	—	不眠、眠気、頭痛、めまい
感覚器	聴覚障害	—	視覚異常（霧視等）、耳鳴、味覚障害
循環器	血圧上昇、血圧低下、動悸、頻脈	—	—
その他	発汗、脱毛、胸痛	浮腫	発熱、夜間頻尿、全身けん怠感

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少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。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症（PFC）、動脈管開存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。〕
- 子宮収縮を抑制することがある。
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

* 7. 小児等への投与

ジクロフェナクナトリウム製剤を解熱目的で投与後にライ症候群を発症したとの報告があり、また、同効薬（サリチル酸系医薬品）とライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告がある。
〔ライ症候群：水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、CK(CPK)の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。〕

8. 過量投与¹⁾

徴候、症状：過量投与に関する情報は少なく、典型的な臨床症状は確立していない。

処置：非ステロイド性消炎鎮痛剤による過量投与時には、通常次のような処置が行われる。

- 催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じて塩類下剤の投与。
- 低血圧、腎不全、痙攣、胃腸障害、呼吸抑制等に対しては支持療法及び対症療法を行う。

蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は、ジクロフェナクの除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

服用時：（1）本剤はかまずに服用すること。

（2）食道に停滞し崩壊すると、食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

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

10. その他の注意

- 外国において、肝性ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。²⁻⁴⁾

【薬物動態】

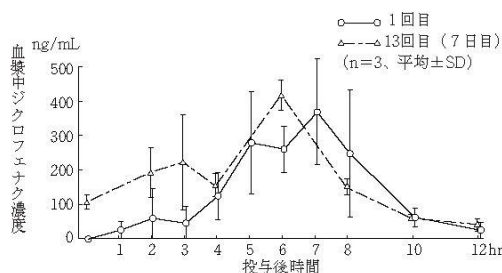
1. 吸収・血中濃度⁵⁾

健康人にボルタレンSRカプセルを1日2回7日間連続投与した場合の1回目及び13回目（7日目）の平均血漿中濃度推移は下図のとおりである。

各薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng/mL・hr)
投与1回目	平均	436.0	7.0	1.51	1687.0
	±SD	116.4	1.0	0.38	273.9
投与13回目 (7日目)	平均	416.5	6.0	2.28	2148.9
	±SD	44.2	0.0	0.48	386.0

(n=3)



2. 代謝・排泄⁵⁾

健康人にボルタレンSRカプセルを1日2回7日間連続投与した場合の血漿中代謝物及び尿中排泄物は次のとおりである。

- 血漿中代謝物：ジクロフェナクの代謝物のうち4'-OH体については連続投与により蓄積性が示唆されているが、投与後6日までに定常状態となる。5-OH体及び3'-OH体については連続投与においても血漿中では検出されない。
- 尿中排泄：1回目投与後12時間までの尿中に4'-OH体が投与量の14.2%、5-OH体が5.8%、未変化体が5.6%、3'-OH体が1.1%排泄され、いずれも0～2時間での排泄はわずかで、6～8時間で排泄量は最大となる。連続投与で尿中排泄は未変化体及び各代謝物とも1回目に比較して高値を示す。

【臨床成績】

臨床適用症例総計1,121例中、承認適応疾患の臨床効果について判定が行われた781例での最終全般改善度は次のとおりであった。

	症例数	中等度 改善以上	軽度 改善以上
慢性関節リウマチ	277	91 (32.9)	167 (60.3)
変形性関節症	161	116 (72.0)	144 (89.4)
腰痛症	130	104 (80.0)	120 (92.3)
肩関節周囲炎	113	66 (58.4)	94 (83.2)
頸肩腕症候群	100	63 (63.0)	83 (83.0)

数字は累積例数、()内は累積パーセント

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用⁶⁻⁹⁾

(1) 亜急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、持続性浮腫、肉芽のう腫、肉芽腫、アジュバント関節炎等の実験的慢性炎症及び肉芽形成に対し優れた抑制作用を示す(ラット)。これらの作用は、インドメタシン及びブレドニゾロンに匹敵するものであり、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより明らかに強い。

(2) 急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、カラゲニン浮腫(ラット)に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示し、紫外線紅斑(モルモット)に対してはインドメタシン又はフルフェナム酸より強い抑制作用を示す。また酢酸投与による毛細血管透過性亢進(マウス)に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示す。

2. 鎮痛作用^{6,8)}

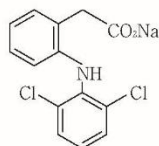
ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法(モルヒネ負荷マウス)、酢酸ストレッチ法(マウス)、Randall-Selitto法(ラット)等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。

3. プロスタグランジン合成阻害作用¹⁰⁾

ジクロフェナクナトリウムは、ウシ精のウミクロソーム分画におけるプロスタグランジンの合成を低濃度で阻害し、その作用はインドメタシン、ナプロキセン等より強い。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ジクロフェナクナトリウム (Diclofenac Sodium)

化学名：Monosodium 2-(2,6-dichloroanilino) phenylacetate

分子式：C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

分子量：318.13

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

融点：280℃(分解)

分配係数：13.4 [1-オクタノール/水 (pH7.4のリン酸緩衝液)]

【包装】

カプセル (37.5mg)：100カプセル (PTP)、1000カプセル (PTP)
500カプセル (バラ)

【主要文献】

- 1) 「日本チバガイギー医薬品、過量使用時の症状と処置」
日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集, 1987, p91 [VOLS00703]
- 2) Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol. 35, 76, 1996 [VOLM03650]
- 3) Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol. 35, 458, 1996 [VOLM03676]
- 4) Mendonca, L.L.F. et al. : Rheumatology 39, 880, 2000 [VOLM04908]
- 5) 角尾道夫ほか：Prog. Med.9 (Suppl.2), 877, 1989 [VOLJ00611]
- 6) 高島俊行ほか：基礎と臨床6(8), 1682, 1972 [VOLJ00044]
- 7) 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌69(2), 299, 1973 [VOLJ00050]
- 8) 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌69(2), 319, 1973 [VOLJ00054]
- 9) 青木隆一：基礎と臨床6(8), 1770, 1972 [VOLJ00020]
- 10) Menassé, R. et al. : Scand. J.Rheumatol. (Suppl. 22), 5, 1978 [VOLM00345]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.voltaren.jp

製造

同仁医薬化工株式会社

東京都中野区弥生町5丁目2番2号

販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

2002-8-A18

** 2008年1月改訂 (第18版、薬物動態等の改訂)
* 2007年6月改訂 (販売名の変更)

日本標準商品分類番号
876149

貯法：錠剤—室温保存
ドライシロップ—気密容器、室温・しゃ光保存
使用期限：外箱及びボトルに表示

	錠50小児用	ドライシロップ10%小児用
* 承認番号	3AM-252	21800AMX10891000
* 薬価収載	1991年5月	2007年6月
販売開始	1991年10月	1996年12月
再審査結果	1999年3月	
効能追加	2006年2月	
再評価結果	2004年9月	

マクロライド系抗生物質製剤

日本薬局方 クラリスロマイシン錠

指定医薬品
処方せん医薬品注) **クラリス錠 50小児用**

指定医薬品 *
処方せん医薬品注) **クラリスドライシロップ 10%小児用**

Clarith[®] tab. 50 for pediatric
dry syrup 10% for pediatric

クラリスロマイシン製剤

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
2. ピモジド、エルゴタミン含有製剤、シサプリドを投与中の患者 [[相互作用] の項参照]

*【組成・性状】

販売名	クラリス錠 50 小児用	クラリスドライシロップ10%小児用
成分・含量	1錠中 日局 クラリスロマイシン 50 mg (力価)	1g中 日局 クラリスロマイシン 100 mg (力価)
添加物	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース トウモロコシデンプン 軽質無水ケイ酸 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム ヒドロキシプロピルセルロース ステアリン酸マグネシウム 硬化油 カルナウバロウ パラフィン ショ糖脂肪酸エステル ポリソルベート 80 ポリビニルアルコール (部分けん化物) ヒプロメロース 酸化チタン	モノステアリン酸グリセリン アミノアルキルメタクリレートコポリマー E アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS ソルビン酸 水酸化ナトリウム ポリソルベート 80 カルメロースナトリウム 軽質無水ケイ酸 酸化マグネシウム D-マンニトール トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース サクカリンナトリウム水和物 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 三二酸化鉄 香料

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 一般感染症 (適応菌種) 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属、クラミジア属、マイコプラズマ属 (適応症) ●表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症 ●外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ●咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ●感染性腸炎 ●中耳炎、副鼻腔炎 ●猩紅熱 ●百日咳	錠：通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10~15mg (力価)を2~3回に分けて経口投与する。 レジオネラ肺炎に対しては、1日体重1kgあたり15mg (力価)を2~3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ドライシロップ：用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10~15mg (力価)を2~3回に分けて経口投与する。 レジオネラ肺炎に対しては、1日体重1kgあたり15mg (力価)を2~3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
クラリス錠 50 小児用	T17	白色フィルムコーティング錠			
			直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
			約6	約3.5	約84
クラリスドライシロップ 10% 小児用	T16 (分包)		微赤白色の粉末		

【臨床成績】^{18)~19)}

下記の疾患に対する有用性が認められた。なお、成人を対象とした皮膚科領域感染症、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、扁桃炎に対する二重盲検比較試験で本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率(%)【有効以上】
皮膚科領域感染症 (表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染)	91.7 (22/ 24)
呼吸器感染症 (咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染)	93.7 (550/587)
感染性腸炎	98.9 (90/ 91)
耳鼻科領域感染症 (中耳炎、副鼻腔炎)	88.5 (69/ 78)
猩紅熱	100 (28/ 28)
百日咳	86.7 (39/ 45)
後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症 (米国)	(61.1 (11/ 18))

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{20)~28)}

(1) ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌の好気性グラム陽性菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属等の一部のグラム陰性菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同等以上である。一方、各種感染症モデルにおいては、本剤の良好な組織移行性を反映し、更に優れた防衛及び治療効果を示す。

(2) ヒト主代謝物14位水酸化体の抗菌力は、ブドウ球菌属等に対しては未変化体とほぼ同等であるが、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)に対しては未変化体より弱い。

2. 作用機序²⁹⁾

細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

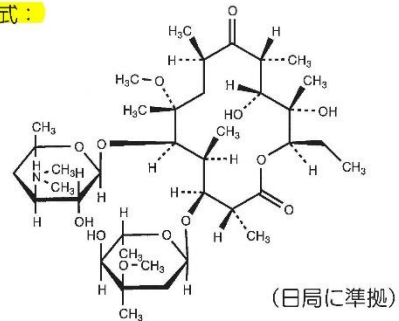
一般名：クラリスロマイシン (JAN)

clarithromycin (JAN, INN)

化学名：(2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11, 12-dihydroxy-6-methoxy-2, 4, 6, 8, 10, 12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide
(日局に準拠)

略号：CAM

構造式：



分子式：C₃₈H₆₀NO₁₃

分子量：747.95

性状：白色の結晶性の粉末で、においはなく味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**

融点：220~227℃

【承認条件】

今後、再審査期間の終了までは、後天性免疫不全症候群に伴う播種性マイコバクテリア感染症について国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤が他剤と併用されることを踏まえて、臨床効果、副作用、併用薬、及び薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

***【包装】**

クラリス錠 50小児用：PTP 100錠、PTP 500錠

クラリスドライシロップ 10%小児用：100g、0.5g×120包

****【主要文献】**

- 1) Dube, M. P., et al.: J. Infect. Dis., **176**, 1225 (1997)
- 2) Chiu, J., et al.: Annals Internal Medicine, **113**, 358 (1990)
- 3) Kemper, C. A., et al.: Annals Internal Medicine, **116**, 466 (1992)
- 4) 社内資料(ドライシロップの小児血中濃度に関する資料)
- 5) 諏訪俊男ほか：Chemotherapy, **36** (12), 921 (1988)
- 6) 瀧井昌英ほか：Chemotherapy, **37** (1), 15 (1989)
- 7) 足立暁ほか：Chemotherapy, **36** (S-3), 660 (1988)
- 8) 佐々木次郎ほか：Chemotherapy, **36** (S-3), 1058 (1988)
- 9) 古賀宏延ほか：Chemotherapy, **36** (S-3), 698 (1988)
- 10) 力富直人ほか：Chemotherapy, **36** (S-3), 715 (1988)

高血圧症・狭心症治療剤
 持続性Ca拮抗剤

劇薬、処方せん医薬品^(注1)

アムロジピンOD錠2.5mg「トーフ」
アムロジピンOD錠5mg「トーフ」
 ＊ **アムロジピンOD錠10mg「トーフ」**

《アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠》

AMLODIPINE OD TABLETS 2.5mg "TOWA"/OD TABLETS 5mg "TOWA"/
 OD TABLETS 10mg "TOWA"







貯 法：室温保存、気密容器
 使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号 872171			
	承認番号	薬価収載	販売開始
OD錠2.5mg	22000AMX00940	2008年7月	2008年7月
OD錠5mg	22000AMX00941	2008年7月	2008年7月
＊ OD錠10mg	22400AMX00291	2012年6月	2012年6月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 2) ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

＊【組成・性状】

	アムロジピンOD錠 2.5mg「トーフ」	アムロジピンOD錠 5mg「トーフ」	＊アムロジピンOD錠 10mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 アムロジピンベシル酸塩 ……………3.47mg (アムロジピンとして2.5mg)	日局 アムロジピンベシル酸塩 ……………6.93mg (アムロジピンとして5mg)	日局 アムロジピンベシル酸塩 ……………13.87mg (アムロジピンとして10mg)
添加物	D-マンニトール、タルク、クロスボビドン、無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、トメントール、ステアリン酸Mg、香料、アラビアガム、デキストリン、その他3成分		
性状	淡黄色の口腔内崩壊錠	割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠	割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠
識別コード	Tw510	Tw513	Tw520
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)	7.5	8.5	10.0
厚さ(mm)	3.2	3.5	4.0
質量(mg)	150	205	325

【効能・効果】

高血圧症、狭心症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。

＊＊【用法・用量】

- ・高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。
なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合は1日1回10mgまで増量することができる。

- ・狭心症
通常、成人にはアムロジピンとして5mgを1日1回経口投与する。
なお、症状に応じ適宜増減する。

＊＊＊小児への投与【アムロジピンOD錠2.5mg/OD錠5mg「トーフ」】

- ・高血圧症
通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

＊＊【用法・用量に関連する使用上の注意】

＊＊＊【アムロジピンOD錠2.5mg/OD錠5mg「トーフ」】

- 1) 6歳以上の小児への投与に際しては、1日5mgを超えないこと。
[アムロジピンOD錠「トーフ」]
- 2) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

＊＊＊【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 1) 過度に血圧の低い患者 [さらに血圧が低下するおそれがある。]
 - 2) 肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。高用量(10mg)において副作用の発現率が高まる可能性があるため、増量時には慎重に投与すること。]
 - 3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
 - 4) 重篤な腎機能障害のある患者 [一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。]
2. 重要な基本的注意
 - 1) 降圧作用に基づく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機械を操作する際には注意させること。
 - 2) 本剤は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

本剤の代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンベシル酸塩製剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン 等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
*** シンバスタチン	シンバスタチン80mg（国内未承認の高用量）との併用により、シンバスタチンのAUCが77%上昇したとの報告がある。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

- 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血小板減少、白血球減少：血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 房室ブロック：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

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

	頻度不明
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能障害、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、黄疸、腹水
循環器	浮腫 ^{※2)} 、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、動悸、血圧低下、胸痛、期外収縮、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、失神、徐脈
精神・神経系	眩暈・ふらつき、頭痛・頭重、眠気、振戦、末梢神経障害、気分動揺、不眠
消化器	心窩部痛、便秘、嘔気・嘔吐、口渇、消化不良、下痢・軟便、排便回数増加、口内炎、腹部膨満、胃腸炎、肺炎
筋・骨格系	筋緊張亢進、筋痙攣、背痛、関節痛、筋肉痛

	頻度不明
泌尿・生殖器	BUN上昇、クレアチニン上昇、頻尿・夜間頻尿、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、排尿障害
代謝異常	血清コレステロール上昇、CK(CPK)上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性
血液	赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増加、紫斑、血小板減少
過敏症 ^{※3)}	発疹、そう痒、蕁麻疹、光線過敏症、多形紅斑、血管炎、血管浮腫
口腔 ^{※3)}	（連用により）歯肉肥厚
その他	全身けん怠感、しびれ、脱力感、耳鳴、鼻出血、味覚異常、疲労、咳、発熱、視力異常、呼吸困難、異常感覚、多汗、血中カリウム減少、女性化乳房、脱毛、鼻炎、体重増加、体重減少、疼痛、皮膚変色

注2) 10mgへの増量により高頻度に認められたとの報告がある。

注3) 発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされていること及び高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が認められているので、低用量（2.5mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〔動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。〕
- 授乳中の女性への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

*** 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない）

8. 過量投与

症状：過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

処置：心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。

また、アムロジピンベシル酸塩製剤服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンベシル酸塩製剤のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピンベシル酸塩製剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

9. 適用上の注意

- 分割後：分割後は早めに使用すること。分割後やむを得ず保存する場合には、湿気、光を避けて保存すること。
- 薬剤交付時：
 - PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
 - 本剤をPTPシート又は瓶から取り出して保存する場合は、湿気、光を避けて保存するよう指導すること。
- 服用時：本剤は舌の上のせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

10. その他の注意

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

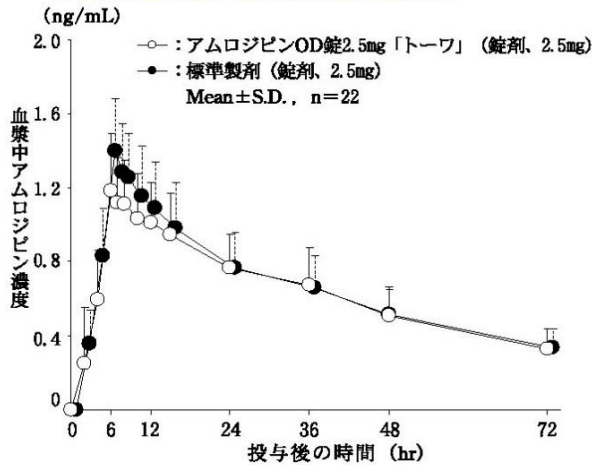
【薬物動態】

生物学的同等性試験

1) アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」

アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」と標準製剤(普通錠)を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アムロジピンとして2.5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与(水なしで服用(n=22)及び水で服用(n=12))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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

(1) 水なしで服用(標準製剤は水で服用)

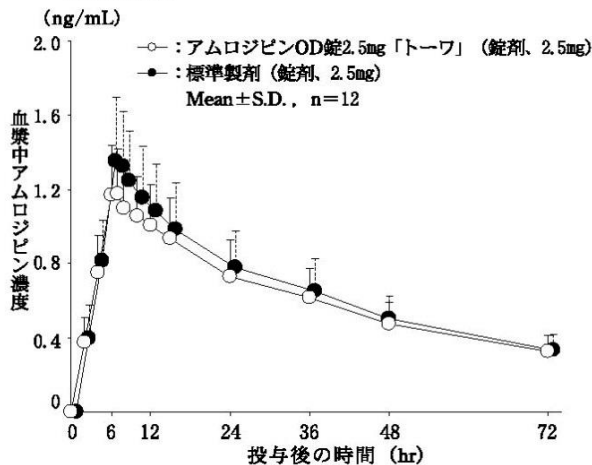


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」 (錠剤, 2.5mg)	46.72±11.57	1.232±0.279	7.9±2.8	36.42±5.02
標準製剤 (錠剤, 2.5mg)	47.81±11.52	1.425±0.284	6.7±1.3	38.80±8.72

(Mean±S.D., n=22)

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) 水で服用



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」 (錠剤, 2.5mg)	44.65±9.83	1.246±0.257	7.2±1.9	41.61±12.31
標準製剤 (錠剤, 2.5mg)	47.66±11.33	1.399±0.343	6.5±0.7	39.25±8.65

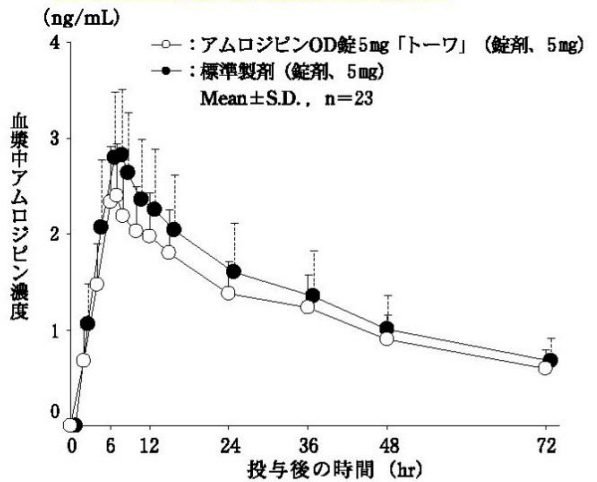
(Mean±S.D., n=12)

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) アムロジピンOD錠5mg「トーワ」

アムロジピンOD錠5mg「トーワ」と標準製剤(普通錠)を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アムロジピンとして5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与(水なしで服用(n=23)及び水で服用(n=12))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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

(1) 水なしで服用(標準製剤は水で服用)

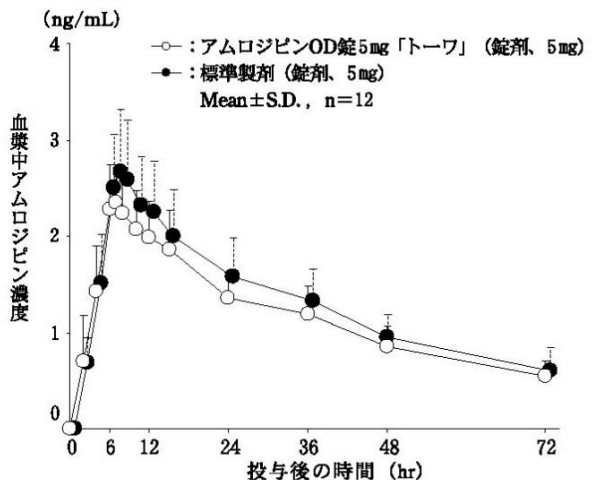


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アムロジピンOD錠5mg「トーワ」 (錠剤, 5mg)	86.8±20.7	2.460±0.575	7.0±1.1	37.83±10.87
標準製剤 (錠剤, 5mg)	99.0±29.7	2.903±0.686	6.7±0.6	37.03±6.60

(Mean±S.D., n=23)

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) 水で服用



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アムロジピンOD錠5mg「トーワ」 (錠剤、5mg)	84.3±17.8	2.431±0.425	6.7±0.7	33.71±6.35
標準製剤 (錠剤、5mg)	93.8±22.9	2.743±0.642	7.3±1.6	33.65±5.35

(Mean±S.D., n=12)

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) アムロジピンOD錠10mg「トーワ」

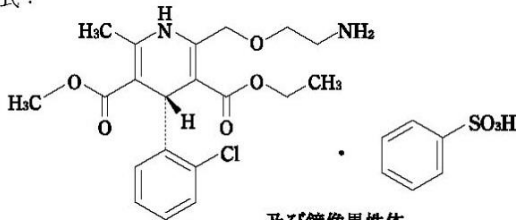
アムロジピンOD錠10mg「トーワ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号）」に基づき、アムロジピンOD錠5mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

【薬効薬理】

膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有し、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ベラパミルやジルチアゼム）と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：アムロジピンベシル酸塩（Amlodipine Besilate）

別名：ベシル酸アムロジピン

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

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₅O₃S

分子量：567.05

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、**水に溶けにくい**。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約198℃(分解)

※【取扱い上の注意】

1. 注意

- 1) 使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。
- 2) アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。
瓶の開封後は湿気、光を避けて保存すること。

2. 安定性試験

- 1) アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」及びアムロジピンOD錠5mg「トーワ」
最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」及びアムロジピンOD錠

5mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが確認された³⁾⁴⁾。

※2) アムロジピンOD錠10mg「トーワ」

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、アムロジピンOD錠10mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された⁵⁾。

※【包装】

- アムロジピンOD錠2.5mg「トーワ」：100錠、1000錠(PTP)
140錠(14錠×10：PTP)
700錠(14錠×50：PTP)
500錠(バラ)
- アムロジピンOD錠5mg「トーワ」：100錠、1000錠(PTP)
140錠(14錠×10：PTP)
700錠(14錠×50：PTP)
500錠(バラ)
- ※アムロジピンOD錠10mg「トーワ」：100錠、500錠(PTP)
300錠(バラ)

※【主要文献】

- 1) 降旗 謙一ほか：医学と薬学，59(5)，787，2008
- ※2) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（OD錠10mg）
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験（OD錠2.5mg）
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験（OD錠5mg）
- ※5) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験（OD錠10mg）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献（社内資料を含む）は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター（24時間受付）

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

<http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff>



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

**2002年9月改訂（第3版）
*2002年6月改訂

日本標準商品分類番号 872329

指定医薬品

タケロン[®]OD錠15 タケロン[®]OD錠30

「タケタ」

Takepron[®] OD Tablets 15 & 30
ランソプラゾール口腔内崩壊錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
*15	21400AMZ00223	2002年6月	2002年6月
*30	21400AMZ00224	2002年6月	2002年6月

効能追加	2000年9月
再審査結果	2002年3月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)
注意：自動分包機使用不適
[通常の錠剤に比べやわらかい。]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

- 慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - 肝障害のある患者 [本剤の代謝、排泄が遅延することがある。]
 - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意**
 - 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
 - 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないため、維持療法には用いないことが望ましい。
 - 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。
 - 本剤を胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、アモキシシリン、クラリスロマイシンの添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の**使用上の注意を必ず確認**すること。

****【組成・性状】**

	タケロンOD錠15	タケロンOD錠30
1錠中の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg
剤形	素錠 (腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠)	
錠剤の色	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。	
識別コード	⊙212	⊙213
形状	上面	下面
	側面	側面
直径(mm)	9.1	12.1
厚さ(mm)	3.8	4.3

添加物：ポリソルベート80、アスパルテーム、香料、乳糖、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、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、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、無水クエン酸、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム

【効能・効果】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

【用法・用量】

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。
なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。
さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。
- 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして1回750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回200mg (力価) の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg (力価) 1日2回を上限とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。
- 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔適用上の注意〕の項参照)

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
フェニトイン、ジアゼパム	左記の薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬(オメプラゾール)で報告されている。	

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群：承認時までの試験では2,214例中342例 (15.4%) に、市販後の使用成績調査 (再審査終了時点) では6,260例中138例 (2.2%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：承認時までに国内で行われた試験では430例中217例 (50.5%) に、外国で行われた試験では548例中179例 (32.7%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシー反応 (全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等) (0.1%未満) があらわれることがあり、ショック (0.1%未満) を起こした例もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血 (0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血 (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 3) 黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う重篤な肝機能障害 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満
1) 過敏症 ^(注1)	発疹、痒痒	
2) 肝臓 ^(注2)	AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇	
3) 血液	好酸球増多	
4) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、口内炎、舌炎、味覚異常
5) 精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦
6) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^(注1) 、かすみ目、浮腫、脱力感、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、関節痛、筋肉痛、脱毛

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 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。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1～5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便 (13.7%)、下痢 (9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
2) 肝臓 ^(注2)		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血液 ^(注2)		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^(注1)		発疹	痒痒
5) 精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 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。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用 (頻度1%以上) は次のとおりである。

	5%以上	1～5%未満
1) 消化器	下痢 (13.7%)、味覚異常 (9.9%)	悪心、口内炎、舌炎
2) その他		頭痛、めまい、陸モニリア症

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下も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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験 (ラット) において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾ また、ウサギ (経口30mg/kg/日) で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾ なお、ラットにランソプラゾール (50mg/kg/日)、アモキシシリン (500mg/kg/日) 及びクラリスロマイシン (160mg/kg/日) を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[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。]¹⁾

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

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

(2) 服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

9. その他の注意

(1) 類薬 (オメプラゾール) で、視力障害が発現したとの報告がある。

(2) ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群 (臨床用量の約100倍) において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。³⁾ さらに、24カ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上以上の群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

(3) ラットにランソプラゾール (15mg/kg/日以上)、アモキシシリン (2000mg/kg/日) を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにランソプラゾール (100mg/kg/日)、アモキシシリン (500mg/kg/日)、クラリスロマイシン (25mg/kg/日) を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリンを単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリンが排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

(4) 本剤の投与が胃痛による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

(5) 長期投与における安全性は確立していない (本邦においては長期投与の経験は十分でない)。

(6) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

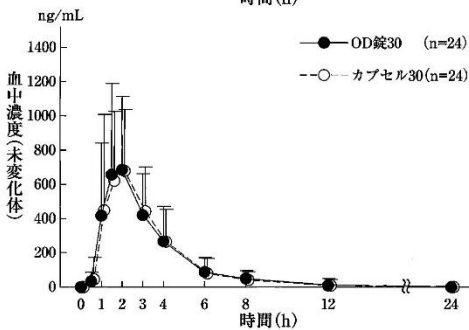
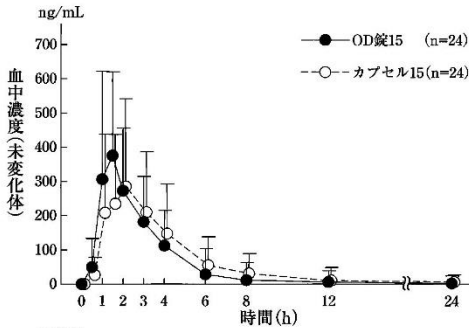
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人24例にタケブロンOD錠15あるいはタケブロンカプセル15を、また、別の健康成人24例にタケブロンOD錠30あるいはタケブロンカプセル30をそれぞれクロスオーバー法にて、朝絶食下に単回経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、未変化体の血中濃度は図のとおりであり、OD錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
OD錠15	15	1,105.3 ± 1,101.40	474.1 ± 254.04
カプセル15	15	1,136.2 ± 1,186.29	442.7 ± 231.71
OD錠30	30	2,216.5 ± 1,270.16	992.8 ± 384.34
カプセル30	30	2,223.6 ± 1,203.07	949.2 ± 361.68

各々24例の平均値 ± 標準偏差



また、ランソプラゾールとスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、ランソプラゾールの血中濃度が低下することが外国で報告されている。⁵⁾

2. 尿中排泄⁴⁾

健康成人（6例）に1回30mg（カプセル剤）を絶食下又は食後に、また、1回15mg（カプセル剤）を絶食下に経口投与した場合、尿中にはランソプラゾールの未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、投与後24時間までの尿中排泄率は13.1～23.0%である。

3. 反復投与時の薬物動態⁴⁾

健康成人（6例）に1回30mg又は15mg（いずれもカプセル剤）を1日1回7日間絶食下に反復経口投与した時の血中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられる。

4. ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシン併用時の薬物動態

健康成人（6例）にランソプラゾールとして1回30mg（カプセル剤）、アモキシシリンとして1回1000mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回400mg（力価）の3剤を同時に経口投与した場合^{註3)}、ランソプラゾールの未変化体の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

	絶食下
T _{max}	1.7 ± 0.5h
C _{max}	1,104 ± 481ng/mL
T _{1/2}	1.88 ± 1.88h
AUC	5,218 ± 6,284ng·h/mL

6例の平均値 ± 標準偏差

なお、3剤併用時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康成人（7例）に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与した時の薬物動態からみて、蓄積性に問題はないと考えられる。

註3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。【用法・用量】の項参照

【臨床成績】

1. 臨床効果⁶⁻²⁶⁾

(1)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

上記患者を対象に、1日1回30mgを一般臨床試験では主として2～8週間、二重盲検比較対照試験では8週間（胃潰瘍）及び6週間（十二指腸潰瘍）経口投与した臨床試験において、最終内視鏡判定が行われた1,137例の疾患別治癒率は表のとおりである。

疾患名	例数	治癒例数 (治癒率)
胃潰瘍	604	535 (88.6)
十二指腸潰瘍	445	418 (93.9)
吻合部潰瘍	19	17 (89.5)
逆流性食道炎	66	61 (92.4)
Zollinger-Ellison症候群	3	3 (100)
計	1,137	1,034 (90.9)

数字は例数、()内は%

なお、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法として1日1回15mgを24週間経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が確認されている。

(2)胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験（ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤療法）における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・胃潰瘍における除菌率（7日間経口投与）

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg アモキシシリン750mg（力価） クラリスロマイシン200mg（力価）	2回/日	87.5% (84/96例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン750mg（力価） クラリスロマイシン400mg（力価）	2回/日	89.2% (83/93例)

・十二指腸潰瘍における除菌率（7日間経口投与）

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg アモキシシリン750mg（力価） クラリスロマイシン200mg（力価）	2回/日	91.1% (82/90例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン750mg（力価） クラリスロマイシン400mg（力価）	2回/日	83.7% (82/98例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^{註4)}においても、同程度の成績が認められている。

註4) 各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。【用法・用量】の項参照

米国：ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして1回1000mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回500mg（力価）の3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国：ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして1回1000mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回250mg（力価）の3剤を1日2回、7日間経口投与

2. 血清ガストリン、内分泌機能、胃粘膜の内分泌細胞に及ぼす影響²⁴⁻²⁶⁾

(1)1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認

められるが、投与終了4週後に回復する。

- (2)胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、T₃、T₄、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない。
- (3)胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁹⁻³²⁾

本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っている (H⁺ + K⁺)-ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる。

2. 胃酸分泌抑制作用^{4, 20, 33-38)}

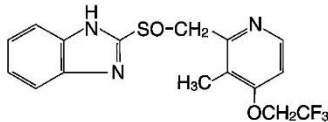
- (1)ペンタガストリン刺激分泌：健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- (2)インスリン刺激分泌：健康成人への1日1回30mg 7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (3)夜間分泌：健康成人への1日1回30mg 7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- (4)24時間分泌：健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg 7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- (5)24時間胃内pHモニタリング：健康成人及び十二指腸潰瘍癒着痕期の患者への1日1回30mg 7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (6)24時間下部食道内pHモニタリング：逆流性食道炎患者への1日1回30mg 7～9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

- (1)アモキシシリン及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- (2)アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤療法におけるランソプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ランソプラゾール (lansoprazole) [JAN]
 化学名：(±)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole
 分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S
 分子量：369.36
 融点：約166℃(分解)
 性状：ランソプラゾールは白色～帯褐色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

市販後調査によって、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における安全性に関するデータを集積すること。

【包装】

- 15：100錠 (10錠×10)
- 140錠 (14錠×10)
- 500錠 (10錠×50)
- 700錠 (14錠×50)
- 30：100錠 (10錠×10)
- 500錠 (10錠×50)
- 700錠 (14錠×50)

【主要文献】

- 1) 三輪 清 他：薬理と治療，**18**：3413, 1990.
- 2) Schardein, J. L. et al. : *ibid.*, **18** (Suppl.10) : 2773, 1990.
- 3) Atkinson, J. E. et al. : *ibid.*, **18** (Suppl.10) : 2713, 1990.
- 4) 立野政雄 他：臨床医薬，**7**：51, 1991.
- 5) Delhotal-Landes, B. et al. : *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **3**(3) : 315, 1991.
- 6) 竹本忠良 他：臨床成人病，**21**：769, 1991.
- 7) 竹本忠良 他：*ibid.*，**21**：975, 1991.
- 8) 竹本忠良 他：*ibid.*，**21**：995, 1991.
- 9) 竹本忠良 他：*Modern Physician*，**11**：117, 1991.
- 10) 竹本忠良 他：*ibid.*，**11**：253, 1991.
- 11) 中村 肇 他：*Therapeutic Research*，**11**：4039, 1990.
- 12) 安武晃一 他：消化器科，**13**：602, 1990.
- 13) 浅香正博 他：薬理と治療，**19**：953, 1991.
- 14) 児玉 正 他：*ibid.*，**18**：4891, 1990.
- 15) 森瀬公友 他：薬理と治療，**19**：327, 1991.
- 16) 湯川永洋 他：*ibid.*，**18**：4919, 1990.
- 17) 興沼憲男 他：*Therapeutic Research*，**12**：917, 1991.
- 18) 園田孝志 他：薬理と治療，**18**：4911, 1990.
- 19) 西村善也 他：*ibid.*，**18**：4901, 1990.
- 20) 関口利和 他：*Therapeutic Research*，**12**：191, 1991.
- 21) 岸清一郎 他：*Progress in Medicine*，**10**：3197, 1990.
- 22) 竹本忠良 他：臨床成人病，**21**：327, 1991.
- 23) 竹本忠良 他：*ibid.*，**21**：613, 1991.
- 24) 牧山和也 他：薬理と治療，**19**：307, 1991.
- 25) 三澤 正 他：*Therapeutic Research*，**12**：175, 1991.
- 26) 小越和栄 他：薬理と治療，**19**：933, 1991.
- 27) 遠藤光夫 他：臨床成人病，**29**：805, 1999.
- 28) 遠藤光夫 他：*ibid.*，**29**：959, 1999.
- 29) Satoh, H. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*，**248**：806, 1989.
- 30) Nagaya, H. et al. : *Jpn. J. Pharmacol.*，**55**：425, 1991.
- 31) Nagaya, H. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*，**248**：799, 1989.
- 32) Nagaya, H. et al. : *ibid.*，**252**：1289, 1990.
- 33) 杉山 貢 他：消化器科，**14**：183, 1991.
- 34) 松尾 裕 他：薬理と治療，**18**：4865, 1990.
- 35) 多田正弘 他：臨床成人病，**21**：633, 1991.
- 36) Hongo, M. et al. : *Digestive Diseases and Sciences*，**37**：882, 1992.
- 37) 浜向伸治 他：薬理と治療，**19**：925, 1991.
- 38) 木平 健 他：日本消化器病学会雑誌，**88**：672, 1991.

【文献請求先】

武田薬品工業株式会社
 医薬開発本部 日本開発センター 医薬情報部
 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

製造発売元

武田薬品工業株式会社
 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより
使用すること
処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより
使用すること

前立腺肥大症の排尿障害改善剤

ハルナル[®]D錠0.1mg

ハルナル[®]D錠0.2mg

タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠

Harnal[®]D Tablets 0.1mg・0.2mg

	D錠0.1mg	D錠0.2mg
承認番号	21600AMZ00554	21600AMZ00555
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	
国際誕生	1993年7月	

貯 法：気密容器、室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕
使用期限：ケース等に表示（製造後3年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕
注 意：【取扱い上の注意】の項参照

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

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分（1錠中）	添加物
ハルナル D錠 0.1mg	日局 タムスロシン塩酸塩 0.1mg	セルロース、ヒドロメロース、 エチルセルロース、メタクリル 酸コポリマーLD、ラウリル硫 酸ナトリウム、ポリソルベート 80、セタノール、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、D-マン ニトール、乳糖水和物、アム粉、 ステアリン酸カルシウム
ハルナル D錠 0.2mg	日局 タムスロシン塩酸塩 0.2mg	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ハルナル D錠 0.1mg	口腔内崩壊錠	白色				*HA0.1
			直径	厚さ	重量	
			7.5mm	3.3mm	0.12g	
ハルナル D錠 0.2mg	口腔内崩壊錠	白色				*HA0.2
			直径	厚さ	重量	
			8.5mm	4.2mm	0.20g	

【効能・効果】

前立腺肥大症に伴う排尿障害

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)起立性低血圧のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2)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。〕
- (3)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。〕（「薬物動態」の項参照）
- (4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(5)ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を服用している患者（「相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)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)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。
- (6)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。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	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денаフィルクエン酸塩 バルデナフィルクエン酸塩水和物等	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。

4. 副作用

ハルナルカプセル承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例4,724例中、ハルナルカプセルとの関連が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）は104例（2.2%）に発現し、主なものはめまい、胃不快感等であった。

（ハルナルカプセル再審査結果通知：2003年11月）

(1)重大な副作用

- 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の

投与を中止し適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、黄疸等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%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		血圧低下、起立性低血圧、頻脈、動悸	不整脈
** 過敏症 ^{注)}		そう痒感、発疹	蕁麻疹、多形紅斑
消化器	胃不快感	嘔気、嘔吐、口渇、便秘、胃重感、胃痛、食欲不振、下痢、嚥下障害	
** その他		鼻閉、浮腫、尿失禁、咽頭灼熱感、全身倦怠感	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

注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることがあるので、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。

6. 適用上の注意

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

(2) 服用時：

- 1) 本剤は噛み砕かず服用させること。[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。]
- 2) 本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。
- 3) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

7. その他の注意

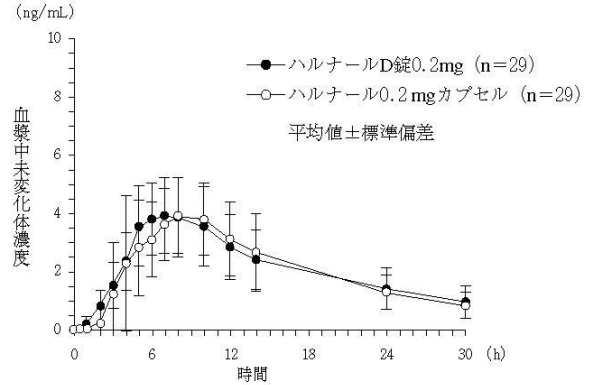
(1) α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群 (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) があらわれるとの報告がある。

* (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こと。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人にハルナール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濃度は下記の図に示したとおりである¹⁾。



製剤	投与量	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Tmax (h)
ハルナールD錠0.2mg	0.2mg	4.34±1.32	63.5±22.9	11.70±2.96	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	10.27±3.27	7.83±2.42

健康成人にハルナールカプセルを0.1~0.6mg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²⁾。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例して上昇した。ハルナールカプセルを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日目まで定常状態に達した³⁾。

＜ハルナールカプセルの臨床用量での値＞

用量 (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

* (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。

腎機能障害患者11名にハルナール0.2mgカプセルを経口投与したとき、血圧低下はみられなかったが、腎機能重度障害者の2名で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。

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⁴⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人にハルナールカプセルを0.1~0.6mg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²⁾。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³⁾。

* (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。

3. 生物学的同等性

ヒトにハルナールD錠及びハルナールカプセルを経口投与した場合、それぞれの剤形で血漿中未変化体濃度の推移はほぼ同じであり、生物学的に同等である¹⁾⁵⁾⁶⁾。

【臨床成績】

前立腺部の尿道内圧を有意に減少させ⁷⁾、用量依存的な尿流率及び残尿量の改善が認められた⁸⁾⁹⁾。全般改善度の解析対象276例の成績を次に示した。また、二重盲検比較試験の結果、ハルナール0.2mgカプセル1日1回投与において有用性が認められた¹⁰⁾。

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	37.3% (62/166)
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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 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¹¹⁾。

(2) 動物での作用

1) 交感神経 α 受容体遮断作用¹²⁾¹³⁾

ラット脳膜標本での受容体結合実験及び摘出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より1/2.2~22倍、フェントラミンメシル酸塩より45~140倍強力であった。なお、摘出ウサギ大動脈、摘出ラット輸精管及び摘出モルモット腸管での摘出実験において、本薬は α_2 受容体よりも α_1 受容体に対して5,400~24,000倍の選択性を示した。

2) 下部尿路(尿道・膀胱)及び前立腺に対する作用^{14)~16)}

摘出ウサギ尿道、前立腺及び膀胱基部平滑筋標本での摘出実験において、プラゾシン塩酸塩より23~98倍、フェントラミンメシル酸塩より87~320倍強い α_1 受容体遮断作用を示した。

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。

3) 排尿障害改善作用¹⁷⁾

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。

2. 作用機序

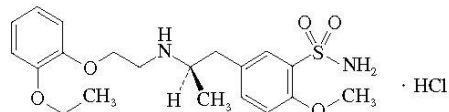
尿道及び前立腺部の α_1 受容体を遮断することにより、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。

【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

構造式：



分子式：C₂₀H₂₈N₂O₅S · HCl

分子量：444.97

融点：約230℃ (分解)

性状：タムスロシン塩酸塩は白色の結晶である。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。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

D錠 0.1mg：140錠 (14錠×10)

D錠 0.2mg：140錠 (14錠×10)、300錠 (バラ)、560錠 (14錠×40)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 横山 修 他：薬理と治療 33(6)：521, 2005 [HA-05486]
- 2) 角尾道夫 他：臨床医薬 6(12)：2529, 1990 [HA-0011]
- 3) 角尾道夫 他：臨床医薬 7(1)：63, 1991 [HA-0012]
- 4) Koiso, K. et al. : J. Clin. Pharmacol. 36(11)：1029, 1996 [HA-00314]
- 5) 横山 修 他：薬理と治療 33(6)：535, 2005 [HA-05485]
- 6) 横山 修 他：薬理と治療 33(6)：527, 2005 [HA-05483]
- 7) Kawachi, Y. : Curr. Ther. Res. 59(3)：149, 1998 [HA-04828]
- 8) 河邊香月 他：泌尿器外科 3(10)：1247, 1990 [HA-0027]
- 9) Kawabe, K. et al. : J. Urol. 144(4)：908, 1990 [HA-0038]
- 10) 河邊香月 他：泌尿器外科 4(2)：231, 1991 [HA-0026]
- 11) Yamada, S. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 242(1)：326, 1987 [HA-0003]
- 12) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 328(3)：264, 1985 [HA-0036]
- 13) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 336(3)：295, 1987 [HA-0035]
- 14) Honda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 239(2)：512, 1986 [HA-0006]
- 15) Honda, K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 330(1)：16, 1985 [HA-0004]
- 16) Shibasaki, M. et al. : J. Auton. Pharmacol. 12(4)：263, 1992 [HA-0037]
- 17) Sudoh, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 52(S-1)：131, 1990 [HA-0042]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎ 0120-189-371

問 284-285 70歳男性。1年ほど前から夜間頻尿、残尿感を認めていたの
で、近くの泌尿器科を受診した。前立腺肥大症と診断され、以下の薬剤が
処方された。

(処方1) ハルナール®D錠 0.2 mg^(註) 1回1錠(1日1錠)
1日1回朝食後14日分

(注:タムスロシン塩酸塩 0.2 mg を含有する口腔内崩壊錠)

問 285(薬剤) 処方された口腔内崩壊錠に関する記述のうち、正しいのはどれ
か。2つ選べ。

- 1 錠剤表面が、水不溶性高分子でコーティングされている。
- 2 錠剤表面が、腸溶性高分子でコーティングされている。
- 3 口腔粘膜からの薬物吸収を期待した製剤である。
- 4 滑沢剤として、ステアリン酸塩が添加されている。
- 5 水に溶解しやすい糖類が、添加されている。

(第100回)

山之内製薬(旧)

排尿障害改善薬「タムスロシン」の剤型追加 オランダで承認取得 —自社OCAS(経口持続吸収型徐放システム)技術を採用—

2004年9月22日

山之内製薬株式会社(社長:竹中 登一)はこのたび、欧州において承認申請している、OCAS^{*1}(経口持続吸収型徐放システム)
技術を用いた排尿障害改善薬「Omnice[®]-OCAS(一般名:Tamsulosin-OCAS)」について、オランダで承認を取得したと発表した。

「Omnice[®]-OCAS」は、山之内製薬が創製した前立腺肥大症の排尿障害改善剤「タムスロシン(一般名)」(欧州での製品名
「Omnice[®]」、日本での製品名「ハルナール[®]」)に、同社が開発したDDS^{*2}(薬物送達システム)技術であるOCAS技術を採用し、
2004年1月にオランダを審査調整国とする相互認証方式で承認申請していたもの。今後、関係加盟国での承認を目指すことにな
る。発売時期に関しては、各国での承認取得状況等を見て決定していく。

OCAS技術とは、薬剤の吸収を上部消化管(胃・十二指腸など)のみならず、これまで吸収が困難とされていた下部消化管(結
腸)でも可能にした、1日1回投与の経口持続吸収型徐放システムの錠剤である。この技術により、既存のカプセル製剤と比較し
て、食事の影響を受けにくく、効果と安全性のバランスの改善が期待される。「Omnice[®]-OCAS」は、同技術を採用して承認を取
得した初めての薬剤となる。

「タムスロシン」は、同社が創製した前立腺・尿道平滑筋に選択性が高いα1ブロッカーである。血圧に影響を与える血管平滑筋
にほとんど作用することなく尿道の緊張状態をやわらげ排尿障害を改善する。1993年に日本で発売以来、世界65ヶ国で販売し
ており、昨年度の全世界での売上高^{*3}は1,900億円以上に達している。その有効性と高い安全性から着実に市場に浸透し、前立
腺肥大症関連薬のトップブランドとしての地位を確立している。今後も山之内製薬ではグローバル戦略製品である「タムスロシ
ン」の価値最大化を図っていく考えである。

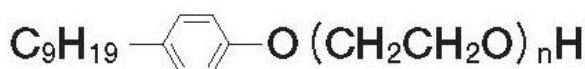
*1.OCAS: Oral Controlled Absorption System

*2.DDS: Drug Delivery System

*3.ライセンスの売上を含む現地売上高

アルキルフェノール型界面活性剤

以上



処方せん医薬品
注意 - 医師等の処方せんにより
使用すること
処方せん医薬品
注意 - 医師等の処方せんにより
使用すること

過活動膀胱治療剤

ベシケア[®]OD錠2.5mg
ベシケア[®]OD錠5mg

コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠

	OD錠2.5mg	OD錠5mg
承認番号	22200AMX00967	22200AMX00968
薬価収載	2011年 3月	
販売開始	2011年 4月	
国際誕生	2004年 6月	

貯法: 室温保存 Vesicare[®] OD Tablets 2.5mg・5mg

〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

使用期限: ケース等に表示 (製造後3年)

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注 意: 【取扱い上の注意】の項参照

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)尿閉を有する患者〔排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3)閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (4)幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者〔胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5)胃アトニー又は腸アトニーのある患者〔抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。〕
- (6)重症筋無力症の患者〔抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。〕
- (7)重篤な心疾患の患者〔期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。〔重要な基本的注意〕及び〔薬物動態〕の項参照〕
- (8)重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C)〔血中濃度が過度に上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分(1錠中)	添加物
ベシケアOD錠 2.5mg	コハク酸 ソリフェナシン 2.5mg	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、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、アムホ、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ソルビン酸、ポリソルベート80、マクロゴール、D-マンニトール、メチルセルロース、リン酸二水素ナトリウム、pH調節剤
ベシケアOD錠 5mg	コハク酸 ソリフェナシン 5mg	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、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、アムホ、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ソルビン酸、ポリソルベート80、マクロゴール、D-マンニトール、メチルセルロース、リン酸二水素ナトリウム、pH調節剤、黄色三二酸化鉄

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ベシケアOD錠 2.5mg	口腔内 崩壊錠	白色				★721
			直径	厚さ	重量	
			約7.0mm	約3.8mm	約0.13g	
ベシケアOD錠 5mg	口腔内 崩壊錠	淡黄色				★755
			直径	厚さ	重量	
			約7.5mm	約4.0mm	約0.15g	

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患 (尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等) があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
- (2)下部尿路閉塞疾患 (前立腺肥大症等) を合併している患者では、それに対する治療 (α₁遮断薬等) を優先させること。

【用法・用量】

通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして5mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は10mgまでとする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) への投与は1日1回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は1日1回5mgまでとする。軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A) への投与は1日1回5mgから開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。〔肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。〔慎重投与〕及び〔薬物動態〕の項参照〕

(2)重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）への投与は1日1回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は1日1回5mgまでとする。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30mL/min以上かつ80mL/min以下）への投与は1日1回5mgから開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。]（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- (2)潰瘍性大腸炎のある患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。]
- (3)甲状腺機能亢進症の患者 [抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。]
- (4)肝機能障害患者（重度を除く）及び腎機能障害患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (5)認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
- (6)パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 [症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。]
- (7)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。（「適用上の注意」の項参照）
- (2)排尿困難のある患者（下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）又は排尿筋収縮障害等）では、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。また、投与中も十分に観察を行い、排尿困難の増悪を来していないかを定期的に確認すること。
- (3)過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。
- (4)QT延長症候群患者、QT延長を来すことが知られている薬剤を投与中の患者では過量投与に注意すること。（「薬物動態」の項参照）
- ** (5)眼調節障害（霧視等）、傾眠が起こることがあるので、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。
- (6)本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が增強されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	これらの薬剤はCYP3A4を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導し、併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数1,267例中、副作用発現症例は577例（45.5%）で、主なものは口内乾燥358例（28.3%）、便秘182例（14.4%）、霧視42例（3.3%）であった。関連が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は1,265例中157例（12.4%）で、主なものはBUN上昇27例（2.1%）、尿沈渣陽性24例（1.9%）、ALT（GPT）上昇23例（1.8%）、CK（CPK）上昇21例（1.7%）であった。（ベシケア錠承認時：2006年4月）

(1)重大な副作用

- *1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **肝機能障害**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、総ビリルビンの上昇（各0.1～5%未満）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) **尿閉**：尿閉（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 4) **QT延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈**：QT延長、心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈（いずれも頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *5) **麻痺性イレウス**：麻痺性イレウス（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *6) **幻覚・せん妄**：幻覚・せん妄（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*** (2)重大な副作用（類薬）**

急性緑内障発作：眼圧亢進があらわれ、急性緑内障発作を惹起し、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球数増多、白血球数減少、血小板数増多、血小板数減少	
*** 心臓障害		狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮	徐脈、心房細動、頻脈、動悸
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害		霧視、調節障害、乾性角結膜炎、視力低下	
*** 胃腸障害	口内乾燥、便秘	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、下痢、消化不良、硬便、胃炎、萎縮性胃炎、舌炎、悪心、胃不快感、口内炎、舌変色	嘔吐、胃食道逆流性疾患、口の感覚鈍麻
全身障害及び投与局所様態		胸部不快感、胸痛、倦怠感、発熱	浮腫
感染症		膀胱炎、尿路感染、気管支炎、鼻咽頭炎、上気道感染、尿沈渣陽性	
* 代謝及び栄養障害		CK (CPK) 上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇、K上昇、尿糖陽性	食欲減退
** 筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、背部痛、側腹部痛	筋力低下
** 神経系障害		浮動性めまい、味覚異常、頭痛、傾眠	認知機能障害
* 精神障害		不眠症	
腎及び尿路障害		排尿困難、膿尿、排尿躊躇、クレアチニン上昇、BUN上昇、尿蛋白陽性	
* 呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻乾燥、咽頭不快感	発声障害
* 皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹	血管浮腫、多形紅斑、剥脱性皮膚炎
血管障害		潮紅、高血圧	

5. 高齢者への投与

高齢者では1日1回5mgから投与を開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多い。(「慎重投与」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳婦：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状：尿閉、散瞳、肝機能障害等

処置：胃洗浄又は活性炭を投与し、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。また、尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

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

(2)服用時：

1)本剤をかみ碎かないで服用するよう患者に指導すること。[本剤をかみ碎いた際にマスクング粒が壊れ、有効成分由来の刺激性を感じる可能性があるため。]

2)本剤は舌の上のみに唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。

3)本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

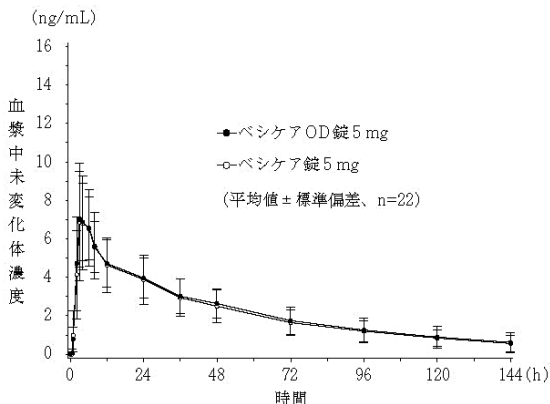
【薬物動態】

1. 健康成人

(1)血中濃度

1)単回投与

非高齢健康成人男性に2×2クロスオーバー法にてベシケアOD錠5mgとベシケア錠5mgをそれぞれ水とともに単回経口投与した場合、投与後4時間に最高血中濃度に達する。血中消失半減期は、約48時間であった¹⁾。



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
ベシケアOD錠5mg	7.35 ±2.19	3.8 ±1.2	380.43 ±170.68	48.3 ±18.2	12.68 ±10.22
ベシケア錠5mg	7.46 ±2.73	4.1 ±1.2	358.23 ±133.57	47.7 ±11.6	14.88 ±18.50

(平均値±標準偏差)

健康成人男性にベシケア錠を絶食下単回経口投与したときのC_{max}及びAUCは、投与量にほぼ比例して上昇した。T_{max}、t_{1/2}及びCL/Fの平均値は各用量間でほぼ一定であった²⁾。

単回投与時のパラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
5	12	6.54 ±2.41	5.50 ±1.17	314.57 ±110.61	38.03 ±7.48	13.68 ±5.81
10	12	14.87 ±3.41	5.67 ±0.78	751.65 ±255.96	40.28 ±9.21	11.04 ±3.46
20 ^{注)}	12	25.94 ±4.01	5.67 ±1.15	1,191.59 ±316.94	36.94 ±8.51	13.57 ±3.74
40 ^{注)}	12	53.09 ±9.18	5.33 ±1.23	2,535.55 ±613.92	40.55 ±13.17	12.54 ±2.89
80 ^{注)}	12	100.31 ±27.54	4.08 ±1.78	4,144.65 ±1,571.57	34.20 ±4.79	16.43 ±6.17

(平均値±標準偏差)

注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は10mgである。

2) 反復投与^{3) 4)}

健康高齢・非高齢男女にベシケア錠10mgを1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中濃度は、非高齢者では投与後1～2週間で、高齢者では投与後2～3週間で定常状態に達した。また、反復投与により血漿中濃度は単回投与時に比べ2～4倍に上昇した。

反復投与時のパラメータ

対象	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
非高齢男性	15	34.47 ±11.12	3.9 ±1.1	624.71 ±226.48	44.0 ±10.1	13.76 ±5.20
非高齢女性	14	37.57 ±18.31	5.2 ±1.4	732.84 ±375.83	39.2 ±9.1	12.88 ±5.71
高齢男性	16	52.89 ±23.47	4.6 ±1.6	1,091.27 ±493.88	71.1 ±28.3	8.60 ±4.68
高齢女性	16	53.82 ±10.27	5.6 ±1.8	1,095.61 ±213.19	61.3 ±13.1	7.18 ±1.69

(平均値±標準偏差)

(2) 吸収

ベシケア錠10mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは88%であった⁵⁾。(外国人データ) ベシケア錠5mgを食後に投与したときのCmax及びAUCは絶食時とほぼ同じであり、食事の影響は認められなかった⁶⁾。

(3) 分布

静脈内投与時の定常状態における分布容積は600Lであった⁵⁾。(外国人データ) 血漿蛋白結合率は96%であり、主結合蛋白はα₁-酸性糖蛋白質であった。

(4) 代謝

本剤は肝臓において、主としてCYP3A4によって代謝され、一部CYP1A1、2C8、2C19、2D6及び3A5並びにグルクロン酸抱合酵素も代謝に関与していた。本剤を経口投与後、未変化体の他に薬理的に活性のある代謝物4R-水酸化体と、活性がない3種の代謝物N-グルクロン酸抱合体、N-酸化体及び4R-水酸化-N-酸化体が血漿中及び尿中に認められた。血漿中では大部分が未変化体として存在し、4R-水酸化体の薬効への寄与は未変化体よりも低いと考えられた。未変化体及びこれら4種の代謝物は、本剤10mg投与時に予想される曝露レベルにおいて、CYP1A1/2、2C9、2C19、2D6及び3A4の代謝活性に影響を及ぼさなかった。

(5) 排泄⁷⁾ (外国人データ)

¹⁴C標識体10mgを単回経口投与した後、投与量の69.2%の放射活性が尿中に、22.5%が糞中に回収された。尿中では投与量の15%未満が未変化体として排泄され、17.8%がN-酸化体、8.9%が4R-水酸化-N-酸化体、そして8.3%が4R-水酸化体としてそれぞれ排泄された。

2. 高齢者³⁾

健康高齢者(65～75歳)にベシケア錠10mgを投与したときのCmax及びAUCは、非高齢者(21～34歳)と比べて1.5～1.8倍高く、t_{1/2}は1.4～1.6倍に延長した。

3. 腎機能障害患者⁸⁾ (外国人データ)

軽度(クレアチンクリアランス50～80mL/min)から中等度(クレアチンクリアランス30～49mL/min)の腎機能障害を持つ患者では、ベシケア錠10mg投与時のAUCは健康成人と比べてそれぞれ1.4倍及び1.3倍高かった。重度の腎機能障害(クレアチンクリアランス30mL/min未満)を持つ患者では、健康成人と比べてAUCが2.1倍高かった。

4. 肝機能障害患者⁹⁾ (外国人データ)

中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を持つ患者では、ベシケア錠10mg投与時のAUCは健康成人と比べて1.6倍高く、t_{1/2}は2倍に延長した。

5. 過活動膀胱患者¹⁰⁾

第Ⅱ相試験において、母集団薬物動態解析により推定した過活動膀胱患者におけるCL/Fの母集団平均値は、男性が6.95L/h、女性が5.76L/hであった。母集団推定値から予想される10mg投与時の定常状態におけるAUC_{24h}は、男性が1,085ng·h/mL、女性が1,309ng·h/mLであり、ベシケア錠を10mg投与したときの血漿中濃度は健康高齢者とほぼ同じと考えられた。

6. 相互作用^{11) 12)} (外国人データ)

ベシケア錠10mgをケトコナゾール200mg及び400mgと併用したとき、コハク酸ソリフェナシンのAUCinfは併用によりそれぞれ2倍及び2.8倍に上昇した。

7. QT間隔に対する影響¹³⁾ (外国人データ)

ベシケア錠反復投与時のQT間隔に及ぼす影響を検討することを目的として、健康成人女性86例を対象に二重盲検比較対照試験を実施した。ベシケア錠10mg投与時の定常状態において、QT間隔の変化はプラセボと同程度であった。一方、ベシケア錠30mg投与時の定常状態、及びモキシフロキサシン400mgの単回投与時においてQT間隔の増加が認められた。

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量(プラセボとの差)

薬剤	QTc ^{注1)} (msec)	90%信頼区間	
		下限	上限
コハク酸ソリフェナシン10mg/日	0	-5	5
コハク酸ソリフェナシン30mg/日 ^{注2)}	6	1	11
モキシフロキサシン400mg/日	10	6	13

注1) 被験者毎に補正したQTcの推定値。被験者毎にQT及びRR間隔の実測値を直線回帰式に当てはめ、QTcを求めた。

注2) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は10mgである。ベシケア錠10mgをCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール400mgと併用したとき、コハク酸ソリフェナシンのAUCinfは2.8倍に上昇したが、これはベシケア錠30mg投与時の血漿中濃度に相当する。

8. 生物学的同等性

ヒトにベシケアOD錠及びベシケア錠を経口投与した場合、それぞれの剤形で血漿中未変化体濃度の推移はほぼ同じであり、生物学的に同等である^{11) 14)}。

【臨床成績】

国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験における成績は以下のとおりであった。ベシケア錠5mgあるいは10mgを1日1回経口投与したときの結果は、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次的評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量及び24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量に関してベシケア錠5mg群、10mg群、プラセボ群に比し有意な減少が認められた¹⁵⁾。

最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	395	-0.94	2.286	-1.164	-0.712
バシケア錠 5mg	383	-1.93	1.974	-2.133	-1.736
バシケア錠 10mg	371	-2.19	2.090	-2.406	-1.979

最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	395	-1.28	2.899	-1.563	-0.989
バシケア錠 5mg	383	-2.41	2.877	-2.697	-2.119
バシケア錠 10mg	371	-2.78	2.819	-3.072	-2.497

最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	260	-0.69	2.002	-0.932	-0.443
バシケア錠 5mg	235	-1.45	1.886	-1.688	-1.204
バシケア錠 10mg	255	-1.52	1.771	-1.735	-1.298

最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	283	-0.72	1.951	-0.950	-0.493
バシケア錠 5mg	274	-1.59	2.117	-1.843	-1.339
バシケア錠 10mg	270	-1.60	1.810	-1.817	-1.383

【薬効薬理】

1. ムスカリン受容体に対する親和性

ヒトムスカリン受容体を用いた結合実験において、ムスカリンM₃受容体に対する親和性はムスカリンM₁、M₂、M₄及びM₅受容体に対する親和性より高かった¹⁶⁾。

2. ムスカリン受容体拮抗作用

(1) *In vitro*

摘出ラット及びモルモット膀胱平滑筋を用いた摘出実験において、カルバコール刺激による収縮に対して濃度依存のかつ競合的な拮抗作用を示した。また、ラット及びガニクイザルの膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞において、カルバコール刺激による細胞内カルシウム濃度上昇に対して濃度依存的な抑制作用を示したが、顎下腺よりも膀胱平滑筋に対する抑制作用がそれぞれ3.6倍及び2.1倍強かった¹⁷⁾¹⁸⁾。

(2) *In vivo*

麻酔ラットにおいて、カルバコール刺激による膀胱内圧上昇及び唾液分泌に対して用量依存的な抑制作用を示した。膀胱内圧上昇及び唾液分泌をそれぞれ30%及び50%抑制する用量で比較すると、唾液分泌よりも膀胱内圧上昇に対する抑制作用がそれぞれ6.5倍及び3.7倍強かった¹⁷⁾。

3. 排尿機能に対する作用

麻酔ラットの膀胱内圧測定試験（シストメトリー）において、用量依存的な膀胱容量増加作用を示した。また、無麻酔脳梗塞ラットにおいて、排尿尿及び残尿量に影響を及ぼすことなく、用量依存的な膀胱容量及び排尿量増加作用を示した¹⁹⁾。

4. 作用機序

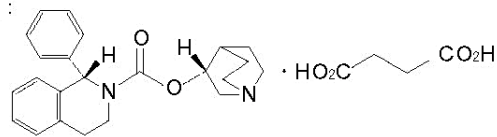
膀胱平滑筋において、ムスカリンM₃受容体拮抗作用を示すことにより、膀胱の過緊張状態を抑制し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コハク酸ソリフェナシン (Solifenacin Succinate)

化学名：(3*R*)-1-*Azabicyclo*[2.2.2]oct-3-yl(1*S*)-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate monosuccinate

構造式：



分子式：C₂₃H₂₆N₂O₂ · C₄H₆O₄

分子量：480.55

融点：144~149℃

性状：コハク酸ソリフェナシンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

OD錠2.5mg：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）

OD錠5mg：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、700錠（14錠×50）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 首藤英利 他：社内報告書（健康成人・口腔内崩壊錠水あり）(DIR100103)
- 2) 田中孝典 他：薬理と治療 34 (Suppl.) : S5, 2006 [VC-00080]
- 3) 鈴木真奈絵 他：薬理と治療 34 (Suppl.) : S29, 2006 [VC-00082]
- 4) 田中孝典 他：薬理と治療 34 (Suppl.) : S15, 2006 [VC-00081]
- 5) Kuipers, M. E. et al : Drugs in R & D. 5 (2) : 73, 2004 [VC-00040]
- 6) 田中孝典 他：薬理と治療 34 (Suppl.) : S41, 2006 [VC-00083]
- 7) Gengler, C. et al : 社内報告書（海外健康成人・代謝）(DIR060026)
- 8) Smulders, R. A. et al : J. Pharmacol. Sci. 103 : 67, 2007 [VC-00181]
- 9) Kuipers, M. et al : J. Pharmacol. Sci. 102 : 405, 2006 [VC-00174]
- 10) 山口 脩 他：薬理と治療 34 (Suppl.) : S47, 2006 [VC-00084]
- 11) Swart, P. J. et al : Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 99 : 33, 2006 [VC-00142]
- 12) Knebel, W. et al : 社内報告書（海外健康成人・相互作用）(DIR060030)
- 13) Smith, N. et al : 社内報告書（海外健康成人・二重盲検比較対照試験）(DIR060031)
- 14) 首藤英利 他：社内報告書（健康成人・口腔内崩壊錠水なし）(DIR100104)
- 15) Yamaguchi, O. et al : BJU Int. 100 (3) : 579, 2007 [VC-00232]
- 16) Ohtake, A. et al : Biol. Pharm. Bull. 30 (1) : 54, 2007 [VC-00178]

生薬製剤

ジェントスルーコーツ細粒

「出渋ってすぐにでない」(排尿困難)
「夜中に何度もトイレに行く」(夜間尿)
「すぐにトイレに行きたくなる」(頻尿)

このような排尿トラブルは加齢とともに起こりやすくなっていきます。
排尿トラブルは、不快だけでなく仕事や日常生活にも影響を与えますので、
早めに手当てをすることが大切です。

ジェントスルーコーツ細粒は、疲れやすくて、口に渴きなどがある方の排尿困難、
夜間尿、頻尿などの症状に効く10種の生薬の抽出エキスを、のみやすい細粒
としたお薬です。

おのみになりますと、不快な排尿トラブルが改善され、次第に正常な状態に
なってまいります。

⚠ 使用上の注意

❌ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)
次の人は服用しないでください

- (1) 胃腸の弱い人。
- (2) 下痢しやすい人。



相談すること

1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください
(1) 医師の治療を受けている人。
(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
(3) のぼせが強く赤ら顔で体力の充実している人。
(4) 今までに薬などにより発疹・発赤、かゆみ等を起こしたことがある人。
2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、
直ちに服用を中止し、この添付文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者
に相談してください

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	食欲不振、胃部不快感、腹痛
その他	動悸、のぼせ、口唇・舌のしびれ

3. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続
又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この添付文書を持って医師、
薬剤師又は登録販売者に相談してください
下痢
4. 1ヵ月位服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、この添付文書
を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください

貯法：

防湿（【取扱い上の注意】の項参照）、
 室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること
 使用期限内であっても、開封後はなるべく
 速やかに使用すること

徐放性カリウム剤

*** スローケー錠 600mg**
Slow-K Tablets 600mg

塩化カリウム錠

* 承認番号	22000AMX00958000
* 薬価収載	2008年6月
販売開始	1976年2月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 乏尿・無尿（前日の尿量が500mL以下あるいは投与直前の排尿が1時間当たり20mL以下）又は高窒素血症がみられる高度の腎機能障害のある患者〔高カリウム血症が悪化する。〕
2. 未治療のアジソン病患者〔高カリウム血症が悪化する。〕
- ** 3. 高カリウム血症の患者〔不整脈や心停止を引き起こすおそれがある。〕
4. 消化管通過障害のある患者〔塩化カリウムの局所的な粘膜刺激作用により潰瘍、狭窄、穿孔をきたすことがある。〕
 - (1)食道狭窄のある患者（心肥大、食道癌、胸部大動脈瘤、逆流性食道炎、心臓手術等による食道圧迫）
 - (2)消化管狭窄又は消化管運動機能不全のある患者
5. 高カリウム血症周期性四肢麻痺の患者〔発作を誘発するおそれがある。〕
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ** 7. エブレレノンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【組成・性状】

*品名	スローケー錠600mg		
成分・含量	1錠中塩化カリウム（日局）600mg（カリウムとして8mEq）		
添加物	酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム、セラチン、セトステアリルアルコール、タルク、白糖、カルナウバロウ		
性状	白色の糖衣錠（徐放錠）		
外形			
識別コード	CG 504		
大きさ(約)	直径：11.9mm 厚さ：7.6mm 質量：0.91g		

【効能又は効果】

低カリウム血症の改善

【用法及び用量】

通常成人は1回2錠を1日2回、食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 腎機能低下あるいは腎機能障害のある患者〔高カリウム血症があらわれやすい。〕
 - (2) 急性脱水症、広範囲の組織損傷（熱傷、外傷等）のある患者〔高カリウム血症があらわれることがある。〕
 - (3) 高カリウム血症があらわれやすい疾患（低レニン性低アルドステロン症等）を有する患者
 - (4) 心疾患のある患者〔過剰に投与した場合、症状を悪化させることがある。〕
 - (5) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔塩化カリウムの刺激により再発させるおそれがある。〕
 - (6) 抗コリン作動薬を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

本剤の投与に際しては、患者の血清電解質及び心電図の変化に注意すること。特に、長期投与する場合には、血清又は尿中カリウム値、腎機能、心電図等を定期的に検査することが望ましい。また、高カリウム血症があらわれた場合には投与を中止すること。

なお、血清カリウムの測定に際しては溶血等によるカリウム値の人為的上昇に注意すること。

3. 相互作用

** (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
エブレレノン (セララ)	高カリウム血症があらわれることがある。	エブレレノンは血中のカリウムを上昇させる可能性があり、併用により高カリウム血症があらわれやすくなると考えられる。 危険因子：腎障害患者

** (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
抗アルドステロン剤 スピロラクトン等 カリウム保持性利尿剤 トリウムテレン等 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 ベナゼプリル塩酸塩 カプトプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 バルサルタン ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキセチル テルミサルタン等 β-遮断剤 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等 シクロスポリン ヘパリン ジゴキシン	高カリウム血症があらわれることがある。	これらの薬剤は血中のカリウムを上昇させる可能性があり、併用により高カリウム血症があらわれやすくなると考えられる。 危険因子：腎障害患者
抗コリン作動薬	本剤の消化管粘膜刺激があらわれやすい。症状があらわれた場合には、本剤の減量又はカリウムの液剤の使用を考慮する。	抗コリン剤の消化管運動の抑制による。

4. 副作用

総症例1,869例中47例（2.5%）に副作用が認められ、そのうち約87%が胃部不快感、軽度の腹痛などの消化器症状であった。（承認時まで及び市販後1978年までの集計）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 消化管の閉塞、潰瘍又は穿孔：観察を十分に行い、嚥下時の疼痛、激しい嘔吐・腹痛・腹部膨満、消化管出血等があらわれた場合には、直ちに投与を中止する。
- 2) 心臓伝導障害：一時に大量投与した場合にあらわれやすい。（「8. 過量投与」の項参照）

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満
消化器	—	悪心・嘔吐、腹部不快感、下痢

	頻度不明	0.1%～5%未満
過敏症	蕁麻疹、発疹、そう痒感	—

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦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。〔消化管運動が低下していることが多く、塩化カリウムの消化管粘膜刺激作用があらわれやすい。〕

** (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児に対する有用性は確立していない。

** 8. 過量投与

通常経口投与では重篤な高カリウム血症があらわれることは少ないが、排泄機能の異常等がある場合には起こることがある。

一般に高カリウム血症は初期には無症状のことが多いので、血清カリウム値及び特有な心電図変化（T波の尖鋭化、QRS幅の延長、ST部の短縮、P波の平坦化ないしは消失）に十分注意し、高カリウム血症が認められた場合には血清カリウム値、臨床症状に応じて下記のうち適切と思われる処置を行う。なお、筋肉及び中枢神経系の症状として、錯感覚、痙攣、反射消失があらわれ、また、横紋筋の弛緩性麻痺は、呼吸麻痺に至るおそれがある。

- (1) カリウムを含む食物や薬剤の制限又は排除。カリウム保持性利尿剤の投与が行われている場合にはその投与中止。
- (2) インスリンをブドウ糖3～4gに対し1単位（もし糖尿病があれば2gに対し1単位）加えた20～50%高張ブドウ糖液200～300mLを30分くらいで静脈内投与。
- (3) アシドーシスのある場合には、乳酸ナトリウムあるいは炭酸水素ナトリウムを5%ブドウ糖液200mL程度に溶解し静脈内投与。
- (4) グルコン酸カルシウムの静脈内投与。
- (5) 陽イオン交換樹脂（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム等）の経口投与又は注腸。
- (6) 血液透析又は腹膜透析。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) 代謝性アシドーシスの場合、低カリウム血症の治療は塩基性塩によって行われることが望ましい。
- (2) 服用後、錠剤がX線で造影されることがある。
- (3) 各種の消化管吻合術後の患者では吸収されないまま消化管を通過することがあるので吸収率が著しく低下するおそれがある。このような患者に対しては、内用液剤、顆粒剤等を投与することが望ましい。
- (4) 本剤のゴーストタブレット（有効成分放出後の殻錠）が糞中に排泄されることがある。

【薬物動態】

1. 排泄

健康成人に経口投与した場合、本剤投与後の尿中カリウム排泄量は投与4時間後で最も高く、投与量に対する投与8時間後までのカリウムの尿中回収率は44.6%であった。¹⁾

2. 吸収

健康成人に経口投与した場合、本剤は消化管内において4時間以上にわたって徐々に塩化カリウムを放出する。腎からの排泄

パターンからみて、同量の塩化カリウムを溶液として投与したときに比べると、本剤は30～60分遅れて吸収される。^{2,3)}

（外国人のデータ）

*【臨床成績】

カリウム欠乏症に対する本剤の一般臨床試験及び二重盲検試験における140例のうち、投与前血清カリウム値が3.5mEq/L以下の群では、投与前の血清カリウム値に対し10%以上増加した例は2週後で64.9%、4週後で82.3%であった。

投与前血清K値		3.5mEq/L以下	3.6mEq/L以上
症例数		84例	56例
2週後血清K値	測定例数	74例	41例
	増加	48例 (64.9%)	17例 (41.5%)
	やや増加	19例	15例
	不変	4例	2例
4週後血清K値	測定例数	62例	50例
	増加	51例 (82.3%)	24例 (48.0%)
	やや増加	7例	14例
	不変	1例	2例
	減少	3例	10例

(注) スローケー錠600mg投与後の血清K値は投与前K値に対し10%以上を「増加」、10%未満を「やや増加」とした。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：塩化カリウム（Potassium Chloride）

化学名：KCl

式量：74.55

性状：無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。水に溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液（1→10）は中性である。

【取扱い上の注意】

1. 吸湿性が極めて高いので、アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。
2. PTPシートから取り出して調剤しないこと。
3. 粉砕して調剤しないこと。

*【包装】

スローケー錠600mg 100錠（PTP） 1,000錠（PTP）

【主要文献】

- 1) 岩崎由雄ほか：基礎と臨床8(9), 2714, 1974 [SLKJ00001]
- 2) Lowance, D.C. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. 20(5), 204, 1982 [SLKM00092]
- 3) Ben-Ishay, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 14(2), 250, 1973 [SLKM00025]

【文献請求先】

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

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.novartis.co.jp

(07)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布 4-17-30

7413816-D00000

2009年9月作成
貯法：室温保存
使用期限：ラベル，ケースに記載

日本標準商品分類番号

873222

徐放型鉄剤

フェロ・グラデュメット[®]錠105mg

<硫酸鉄徐放錠>

承認番号
22100AMX01333000
薬価収載
2009年9月
販売開始
1964年11月
再評価結果
1980年8月


®登録商標
(アボット ラボラトリーズ所有)

Fero-Gradumet[®]

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

鉄欠乏状態にない患者〔鉄過剰症をきたすおそれがある。〕

■組成・性状

販売名	フェロ・グラデュメット錠105mg		
成分・含量	1錠中乾燥硫酸鉄を鉄として105mg		
添加物	メチルアクリレート・メチルメタクリレート，乳糖水和物，ポビドン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，エチルセルロース，酸化チタン，アルブミン，ソルビタン脂肪酸エステル，ヒマシ油，サッカリンナトリウム水和物，赤色3号，黄色5号		
剤形	赤色のフィルム錠		
外形			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	9.9	3.8	0.41

■効能・効果

鉄欠乏性貧血

■用法・用量

鉄として，通常成人1日105～210mg(1～2錠)を1～2回に分けて，空腹時に，または副作用が強い場合には食事直後に，経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，眼局性腸炎等の胃腸疾患のある患者〔消化管粘膜を刺激し，潰瘍や炎症を増悪するおそれがある。〕
- (2)発作性夜間血色素尿症の患者〔溶血を誘発することがある。〕
- (3)腸管に憩室または強度の狭窄のある患者および腸管の運動機能が低下している患者〔錠剤の通過が妨げられ，憩室部位の壊疽および腸閉塞をきたすことがある。〕

2. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン製剤 乾燥甲状腺 リオチロニン レボチロキシン	これらの薬剤の吸収が阻害され，作用が減弱することがあるため，できるだけ投与間隔をあけるなど注意すること。	甲状腺ホルモン製剤と難溶性の複合体を形成することが考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セフジニル ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン シプロフロキサシン等	これらの薬剤の吸収が阻害され，作用が減弱することがあるため，できるだけ投与間隔をあけるなど注意すること。	これらの薬剤とキレートを形成する。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ドキシサイクリン ミノサイクリン	相互に吸収が阻害され，作用が減弱することがあるため，できるだけ投与間隔をあけるなど注意すること。	テトラサイクリン系抗生物質とキレートを形成する。
制酸剤	本剤の吸収が阻害されるおそれがある。	難溶性の複合体の形成または消化管のpHの上昇によると考えられている。
タンニン酸を含有する食品等		難溶性の複合体を形成する。

3. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため，国内文献を参考に集計した。712例中43例(6.0%)に副作用がみられ，主なものは悪心・嘔吐(2.8%)，食欲不振(0.8%)，腹痛(0.7%)等の消化器症状であった。

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐，腹痛，食欲不振，胃部不快感	下痢，便秘	
過敏症(注)			蕁麻疹，そう痒感

注：このような場合には投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

高齢者では用量に留意すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

5. 臨床検査結果に及ぼす影響

潜血反応で偽陽性となることがある。

6. 過量投与

症状 主な症状は胃粘膜刺激による悪心，嘔吐，腹痛，血性下痢，吐血等の消化器症状である。また，頻脈，血圧低下，チアノーゼ等がみられる。重症の場合は，昏睡，ショックに至ることがある。

本剤は徐放錠のため症状が持続することがある。

処置 服用初期には催吐，胃洗浄が有効である。その他に下剤，鉄排泄剤(アフェロキサミン)等の投与を行う。血圧低下や循環虚脱があらわれた場合には，昇圧剤，輸液等による対症療法を行う。

レニン・アンジオテンシン系降圧剤

処方せん医薬品*

カプトプリル錠 12.5「SW」 カプトプリル錠 25「SW」

CAPTOPRIL

カプトプリル錠

日本標準商品分類番号

872144

	錠12.5	錠25
承認番号	21200AMZ00614000	22200AMX00481000
薬価収載	2001年7月	2010年11月
販売開始	2001年10月	2010年11月

貯法：室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること
使用期限：外箱に表示

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現するおそれがある。]
- 3) デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスを施行中の患者(「相互作用」の項参照)
- 4) アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN 69®)を用いた血液透析施行中の患者(「相互作用」の項参照)
- 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 6) アリスケレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている(「重要な基本的注意」の項参照)。]

【組成・性状】

・組成



カプトプリル錠12.5「SW」：1錠中に日局カプトプリル12.5mgを含有する。

添加物として、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、リン酸水素Caを含有する。

カプトプリル錠25「SW」：1錠中に日局カプトプリル25mgを含有する。

添加物として、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

・製剤の性状

品名	剤形	外形			性状
		直径(mm)	重量(mg)	厚さ(mm)	
カプトプリル錠12.5「SW」	割線入りの素錠		約90	2.4	白色
		6.0			
		[識別コード：SW 203]			
カプトプリル錠25「SW」	素錠		約120	2.5	白色
		7.0			
		[識別コード：SW 215]			

【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧

【用法・用量】

通常、成人に1日37.5～75mgを3回に分割経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

なお、重症例においても1日最大投与量は150mgまでとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

重篤な腎障害のある患者では、血清クレアチニン値が3 mg/dLを超える場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。[過度の血圧低下及び血液障害が起こるおそれがある。](「慎重投与」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 重篤な腎障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 4) 造血障害のある患者(好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。)
- 5) 全身性エリテマトーデス(SLE)などの免疫異常のある患者(好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。)
- 6) 重篤な肝障害のある患者(黄疸等の副作用が発現することがある。)
- 7) 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者(副作用として消化器症状が発現することがある。)
- 8) 脳血管障害のある患者(過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。)
- 9) 光線過敏症の既往歴のある患者(副作用として発疹等の皮膚症状が発現することがある。)
- 10) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- 3) 本剤の投与によって次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
(1)重症の高血圧症患者
(2)血液透析中の患者

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

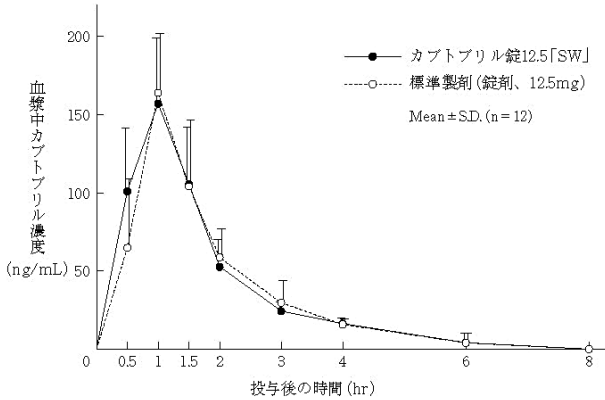
○カプトプリル錠12.5[SW]

カプトプリル錠12.5[SW]と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2錠(カプトプリルとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中カプトプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。¹⁾

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)
カプトプリル錠 12.5[SW]	168.0±29.6	1.1±0.2	1.8±1.7	278.0±56.3
標準製剤 (錠剤、12.5mg)	174.5±27.4	1.0±0.2	1.6±0.9	271.9±60.0

(Mean±S.D.)



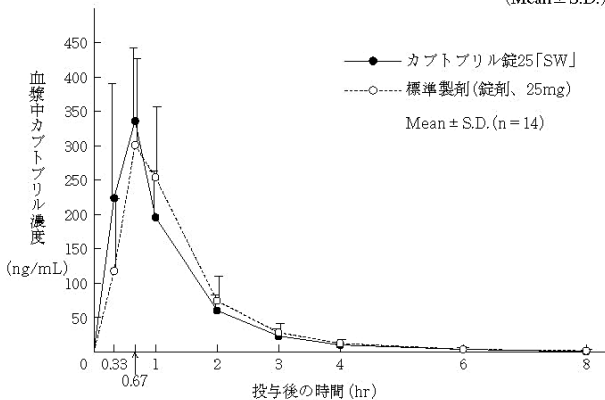
○カプトプリル錠25[SW]

カプトプリル錠25[SW]と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(カプトプリルとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中カプトプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)
カプトプリル錠 25[SW]	351.5±125.4	0.6±0.1	1.5±0.8	424.8±139.5
標準製剤 (錠剤、25mg)	322.8±105.7	0.7±0.2	1.3±0.6	440.8±143.5

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

カプトプリルはアンジオテンシン変換酵素(ACE)を阻害して、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの産生を抑制することにより、降圧作用を示す。また、ブラジキニンの不活性化を抑制し、降圧作用を増強させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カプトプリル(Captopril)

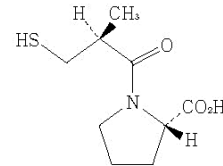
化学名：(2S)-1-[(2S)-2-Methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid

分子式：C₉H₁₅NO₃S

分子量：217.29

融点：105~110℃

構造式：



性状：カプトプリルは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、酸味がある。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けやすい。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

錠12.5：PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))及びバラ包装(アルミ袋(乾燥剤入り))したものを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。³⁾

錠25：PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものを用いた長期保存試験(25℃60%RH、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。⁴⁾

【包装】

カプトプリル錠12.5[SW]：

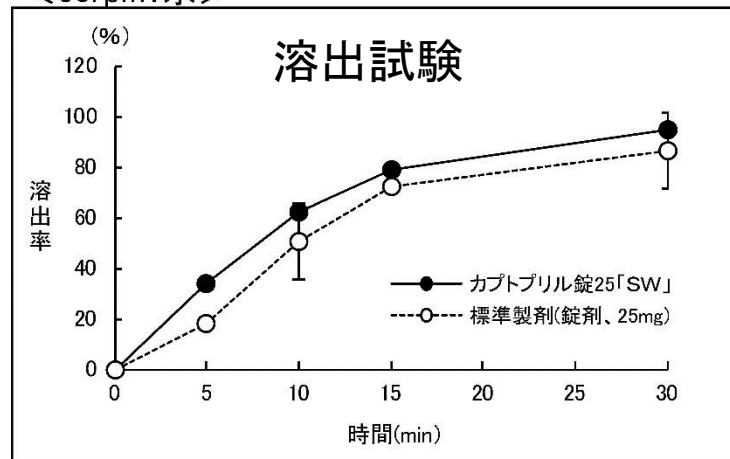
PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

カプトプリル錠25[SW]：

PTP：100錠(10錠×10)

<50rpm:水>



製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

Z12 A140409

①②③④ A

貯法	室温(30℃以下)保存 高温(40℃以上)で保存 すると放出速度が早くなる。
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号	872144
------------	--------

*承認番号	22000AMX02282
*薬価収載	2008年12月
*販売開始	2008年12月
*再審査結果	1994年3月

レニン・アンジオテンシン系降圧剤
持効性製剤

処方せん医薬品*

カプトリル[®]-Rカプセル18.75mg

CAPTORIL[®]-R CAPSULES



カプトプリル持効性製剤

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現するおそれがある。]
3. デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者(「相互作用」の項参照)
4. アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69[®])を用いた血液透析施行中の患者(「相互作用」の項参照)
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
 - (2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
 - (3) 重篤な腎障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)
 - (4) 造血障害のある患者[好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。]
 - (5) 全身性エリテマトーデス(SLE)などの免疫異常のある患者[好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。]
 - (6) 重篤な肝障害のある患者[黄疸等の副作用が発現することがある。]
 - (7) 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者[副作用として消化器症状が発現することがある。]
 - (8) 脳血管障害のある患者[過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。]
 - (9) 光線過敏症の既往歴のある患者[副作用として発疹等の皮膚症状が発現することがある。]
 - (10) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
カプトリル-R カプセル18.75mg	カプトプリル (17局) 18.75mg	アスコルビン酸、ステアリアルアルコール、トリオレイン酸ソルビタン、ダイズ油、乳糖水和物、ゼラチン、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			長径(mm)	短径(mm)	重さ(mg)	
カプトリル-R カプセル18.75mg	硬カプセル剤 (3号)	白色 (赤褐色帯状のシール有)	15.8	5.8	340	SANKYO 271

【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症

【用法・用量】

通常、成人1回1～2カプセル、1日2回(カプトプリルとして37.5～75mg)経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、重症本態性高血圧症及び腎性高血圧症の患者では1回1カプセル、1日1～2回(カプトプリルとして18.75～37.5mg)から投与を開始することが望ましい。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

重篤な腎障害のある患者では、血清クレアチニン値が3mg/dLを超える場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。[過度の血圧低下及び血液障害が起こるおそれがある。](「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意
 - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
 - (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
 - (3) 本剤の投与によって次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるため、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
 - 1) 重症の高血圧症患者
 - 2) 血液透析中の患者
 - 3) 利尿降圧剤投与中の患者(特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者)
 - 4) 厳重な減塩療法中の患者
 - (4) 1) 腎疾患の既往歴のある患者、腎障害のある患者では、本剤の投与により蛋白尿があらわれやすいので、腎機能、尿所見に留意し、定期的に検査を行うこと。
2) 持続的な蛋白尿の増加傾向が認められる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (5) 腎障害のある患者に投与する場合には低用量より開始するなど特に注意すること。

(2) その他の副作用

	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明
血液 ^{注1)}		白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板減少
腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇		蛋白尿
皮膚 ^{注3)}	発疹 ^{注2)} 、そう痒	蕁麻疹	光線過敏症
味覚 ^{注4)}		味覚の異常	
精神神経系		頭痛、めまい、頭重感、眠気	
消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、下痢	食欲不振、腹痛
肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇	LDH上昇	黄疸、肝障害
循環器		起立性低血圧、動悸、息切れ	胸痛、胸部不快感、レイノー様症状
その他	咳嗽	血清カリウム値の上昇、四肢のしびれ感、顔面潮紅	脱力感、発熱、筋肉痛、口渇、口内炎、菌痛の増強、知覚異常、嘔声、クームス試験の陽性例、抗核抗体の陽性例、低血糖

注1) 投与を中止すること。

注2) 発熱、好酸球増多を伴う発疹を含む。

注3) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注4) 減量又は投与を中止すること(通常、味覚の異常は可逆的である)。

5. 高齢者への投与

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。[高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]
- (2) 妊娠中に本剤を投与された重症高血圧症の患者で、羊水過少症、また、その新生児に低血圧・腎不全等があらわれたとの報告がある。
- (3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ケトン(アセトン)が偽陽性を呈することがある。

9. 過量投与

- (1) 症 例：33歳の女性に対し、カプトプリル(推量500～750mg)、アルプラゾラム10mgを投与。投与6時間後の

カプトプリル血漿中濃度は5952 μ g/L。患者は、薬剤投与5時間後に入院し、その時低血圧になっていた(収縮期血圧80mmHg)。それから輸液とドパミンを30分以内、10 μ g/kg/minで点滴静注したところ血圧上昇。さらに、入院後18.5時間目と24.5時間目に2回低血圧を発現したが、ドパミンにて上昇。その後入院期間中の血圧は正常になり、初期の嗜眠や全身脱力感の消失後は、他の症状の発現はなかった¹⁾。

- (2) 処 置：低血圧-生理食塩液の点滴静注による体液量増加が、血圧の回復のために採るべき処置である。カプトプリルは、血液透析により成人の循環系から除去されるが、新生児又は小児に対しては、有効性のデータは不十分である。腹膜透析はカプトプリルを除去するのに有効ではない²⁾。

10. 適用上の注意

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

11. その他の注意

- (1) カプトリル錠(非持続性製剤)投与中に高度の蛋白尿が認められた患者について腎生検を行ったところ、膜性腎症がみられたとの報告がある。
- (2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人8例にカプトリル-R(持続性製剤)を1回25mg食後30分に経口投与(交叉法)した場合、カプトリル-R(25mg/カプセル)はカプトリル錠(25mg/錠)に比べ投与後4時間以降の濃度は有意に高く、投与後8時間でも遊離カプトプリルの存在を確認できた。

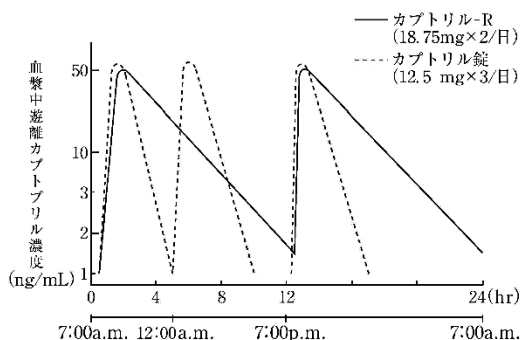
また、生物学的半減期は2.13時間、平均体内滞留時間は3.59時間といずれもカプトリル錠の2～3.5倍の値を示している。

パラメータ	カプトリル-R	カプトリル錠
Cmax (ng/mL)	73.7	121.0
Tmax (hr)	1.25	1.13
T _{1/2} (hr)	2.13	0.62
[AUC] ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	238.5	250.5
MRT (hr)	3.59	1.75

MRT：Mean residence time

これらの実験より得られた薬物速度論的パラメータを用い、さらに線形性が成立するという仮定の下にカプトリル-Rとカプトリル錠との多回投与時の血漿中濃度をシミュレートした結果は図のとおりである³⁾。

カプトリル-Rとカプトリル錠との多回投与時の血漿中濃度シミュレーション



- (2) 本態性高血圧症患者(WHO病期分類I～II期)10例にカプトリル-R、1カプセル(18.75mg)を朝食後30分に1回投与した結果、急性降圧効果は8～12時間持続することが示され、また血漿中遊離カプトプリル濃度、血漿ACE阻害活性でも持続性が認められ、製剤の持効化に伴うBioavailabilityの低下はなかった^{4,5)}。

2. 排泄

健康成人8例にカプトリル-Rを1回25mg食後30分に経口投与(交叉法)した場合、24時間までの尿中排泄率は遊離カプトプリルでは25.7%、トータルカプトプリルでは42.5%であり、カプトリル錠とはほぼ同等である³⁾。

3. 腎障害患者への適用

腎障害患者に¹⁴C-カプトプリルを1回100mg経口投与し、総放射能の血中半減期を求め、腎障害患者におけるカプトプリルの用法・用量について検討した(外同人)。その結果に基づく腎障害患者の投与量・投与間隔の例を次表に示す。

(1) 投与間隔による調節

Ccr (mL/min)	>75	75~35	34~20	19~8	7~5
投与間隔(hr)	8	12~24	24~48	48~72	72~108

(2) 投与量による調節

Ccr(mL/min)	投与間隔(hr)	投与量(mg)
30	24	100
25	24	90
20	24	80
15	24	70
10	24	55
5	24	35

【臨床成績】

1. 一般臨床試験⁶⁾

カプトリル-Rの一般臨床試験は27施設、総症例55例の本態性高血圧症患者を対象に実施され、そのうち判定不能2例を除く53例について効果判定が行われ、69.8%(37/53)の有効率が得られた。

2. 二重盲検比較試験⁷⁾

本態性高血圧症患者を対象に、カプトリル-R(37.5~75mg、1日2回分服)の有用性をカプトリル錠(37.5~75mg、1日3回分服)を対照薬として二重盲検群間比較法により検討した結果、カプトリル-Rは1日2回の服用にてカプトリル錠と同等の降圧効果及び安全性が認められた。

3. 長期投与試験⁸⁾

本態性高血圧症患者65例を対象に症例登録制下カプトリル-Rの長期投与(12ヵ月以上-22例、6ヵ月以上-39例、6ヵ月未満-4例)を行なった結果、本剤の有効率は83%(54/65)であった。

4. 重症高血圧症患者39例及び腎性高血圧症患者30例に対しカプトリル-Rを1回1~2カプセル、1日1~2回投与した結果、重症群では59%(23/39)、腎性群では80%(24/30)の有効率が得られ、本剤の有効性及び安全性が認められた⁹⁾。

【薬効薬理】

カプトプリルはアンジオテンシン変換酵素を抑制して、アンジオテンシンⅡの生成を抑えることにより、末梢血管を拡張して、総末梢血管抵抗を下げて降圧作用をあらわすと共に、アルドステロンの分泌を抑え、軽度のナトリウム排泄作用をあらわす。

1. アンジオテンシン変換酵素抑制作用

カプトプリルはウサギ肺より精製したアンジオテンシン変換酵素を競合的に抑制し¹⁰⁾、また経口投与によりアンジオテンシンⅠによる血圧上昇を抑制する¹¹⁾ことが明らかにされている。

2. 降圧作用

(1) カプトプリルは経口投与により、高血圧自然発症ラット及び腎血管性高血圧ラットの血圧を下降させるが、正常ラットの血圧には影響を及ぼさない¹²⁾。

(2) カプトプリルを長期間連続経口投与しても降圧作用に耐薬性を生じていない(ラット)¹³⁾。また連続投与後に休薬しても血圧はもとのレベルに戻るだけで、リバウンド現象はみられない(ラット)¹⁴⁾。

(3) カプトプリルは用量に応じた血圧の下降及び心拍出量の増大をもたらす。総末梢抵抗を低下させるが、心拍数には有意の変動はみられていない。また血圧下降時にも臓器血流を減少させることはなく、逆に腎・脳血流を有意に増加する(ラット)¹³⁾。

(4) カプトプリルは長期投与により高血圧による心肥大を改善し¹⁵⁾、延命効果をもたらす(ラット)^{14,16)}。

3. 血圧日内変動に及ぼす影響

本態性高血圧症患者において、カプトリル-R、1カプセルを1日1回投与した場合、投与4時間後に最大降圧効果を示し、10~12時間後まで効果の持続がみられる¹⁷⁾。また、最大、最小血圧とも有意に降圧し、血圧の標準偏差及び日内最大変動幅に及ぼす影響は少ない¹⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

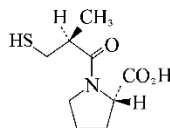
一般名：カプトプリル(Captopril)

化学名：(2S)-1-[(2S)-2-Methyl-3-sulfonylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid

分子式：C₉H₁₅NO₅S

分子量：217.29

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、**水にやや溶けやすい。**

分配係数：

pH	2.0	3.0	4.0	7.4
分配係数(log Pow)	-0.72	-0.77	-1.52	-2.00

Pow=(n-オクタノール相のカプトプリル濃度/水相のカプトプリル濃度)

【包装】

カプトリル-Rカプセル18.75mg

(PTP)100カプセル 1,000カプセル
(瓶) 500カプセル

【主要文献】

- 1) Augenstein WL, et al.: JAMA 1988;259(22):3302-3305
- 2) Physicians' Desk Reference 49th ed. 1995;710-714
- 3) 西村憲治ほか：臨床医薬 1986;2(6):819-826
- 4) 塩之内洋ほか：日本腎臓学会誌 1986;28(1):73-78
- 5) 塩之内洋ほか：臨床医薬 1986;2(6):827-833
- 6) 金子好宏ほか：臨床医薬 1986;2(6):857-867
- 7) 金子好宏ほか：臨床医薬 1987;3(1):21-63
- 8) 蔵本 築ほか：臨床医薬 1986;2(11):1525-1548
- 9) 阿部圭志ほか：臨床医薬 1988;4(5):815-837
- 10) Cushman DW, et al.: Prog Cardiovasc Dis 1978;21(3):176-182
- 11) Rubin B, et al.: J Pharmacol Exp Ther 1978;204(2):271-280
- 12) Laffan RJ, et al.: J Pharmacol Exp Ther 1978;204(2):281-288
- 13) Koike H, et al.: Hypertension 1980;2(3):299-303
- 14) Rubin B, et al.: Eur J Pharmacol 1978;51(4):377-388
- 15) Antonaccio MJ, et al.: Jpn J Pharmacol 1979;29(2):285-294
- 16) Horovitz ZP, et al.: Br J Clin Pharmacol 1979;7(Suppl 2):243S-248S
- 17) 金子好宏ほか：臨床医薬 1986;2(6):835-843
- 18) 金子好宏ほか：臨床医薬 1986;2(6):845-856

【文献請求先】

ブリistol・マイヤーズ株式会社

メディカル情報部

(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1

(TEL) 0120-093-507

製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

発売元



ブリistol・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1

持効性レニン・アンジオテンシン系降圧剤

処方せん医薬品*

カプトプリルRカプセル 18.75「SW」

CAPTOPRIL R

カプトプリル徐放カプセル

日本標準商品分類番号

8 7 2 1 4 4

承認番号	21200AMZ00615000
薬価収載	2001年7月
販売開始	2001年10月

貯法: 室温保存(30℃以下)
 本品は高温(40℃以上)で保存すると放出速度が早くなる
 開封後は湿気を避けて保存すること
使用期限: 外箱に表示

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)(高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現するおそれがある。)
- 3) デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者(「相互作用」の項参照)
- 4) アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN 69®)を用いた血液透析施行中の患者(「相互作用」の項参照)
- 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 6) アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)(「非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている(「重要な基本的注意」の項参照)。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

重篤な腎障害のある患者では、血清クレアチニン値が3 mg/dLを超える場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。[過度の血圧低下及び血液障害が起こるおそれがある。](「慎重投与」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 重篤な腎障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 4) 造血障害のある患者(好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。)
- 5) 全身性エリテマトーデス(SLE)などの免疫異常のある患者(好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。)
- 6) 重篤な肝障害のある患者(黄疸等の副作用が発現することがある。)
- 7) 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者(副作用として消化器症状が発現することがある。)
- 8) 脳血管障害のある患者(過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。)
- 9) 光線過敏症の既往歴のある患者(副作用として発疹等の皮膚症状が発現することがある。)
- 10) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
 また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- 3) 本剤の投与によって次の患者では、**初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に**行うこと。
 (1) 重症の高血圧症患者
 (2) 血液透析中の患者
 (3) 利尿降圧剤投与中の患者(特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者)
 (4) 嚴重な減塩療法中の患者


【組成・性状】

・組成

カプトプリルRカプセル18.75「SW」は、1カプセル中に日局カプトプリル18.75mgを含有する。

添加物として、クエン酸、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリアルアルコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウロマクロゴール、カプセル本体に酸化チタン、ゼラチン、ポリソルベート80、マクロゴール4000、ラウリル硫酸Naを含有する。

・製剤の性状

剤形	外形 全長(mm)・重量(mg)・カプセル号数	性状
硬カプセル剤	 16.0 約314 3 [識別コード: SW-204]	帯状にシールされ、頭部白色不透明、胴部白色不透明 内容物: 白色、ろうようで軟らかい

【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症

【用法・用量】

通常、成人1回1~2カプセル、1日2回(カプトプリルとして37.5~75mg)経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、重症本態性高血圧症及び腎性高血圧症の患者では1回1カプセル、1日1~2回(カプトプリルとして18.75~37.5mg)から投与を開始することが望ましい。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 非ステロイド性消炎鎮痛剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するため考えられる。
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) **血管浮腫**：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがある。このような場合には、気管の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに投与を中止し、アドレナリンの皮下注射、気道確保など適切な処置を行うこと。また、腹痛を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) **汎血球減少、無顆粒球症**：汎血球減少、無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **急性腎不全、ネフローゼ症候群**：急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) **天疱瘡様症状**：天疱瘡様症状があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、心停止**：狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、心停止があらわれたとの報告がある。
- 7) **アナフィラキシー**：アナフィラキシーがあらわれたとの報告がある。
- 8) **皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎**：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎があらわれたとの報告がある。
- 9) **錯乱**：錯乱があらわれたとの報告がある。
- 10) **肺炎**：肺炎があらわれたとの報告がある。

2) その他の副作用

	頻度不明
血液 ^{注1)}	白血球減少、貧血、好酸球増多、血小板減少
腎 臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇、蛋白尿
皮 膚 ^{注2)}	発疹 ^{注3)} 、癢痒、蕁麻疹、光線過敏症
味 覚 ^{注4)}	味覚の異常
精神神経系	頭痛、めまい、頭重感、眠気
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感、下痢、食欲不振、腹痛
肝 臓 ^{注2)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇、黄疸、肝障害
循環器	起立性低血圧、動悸、息切れ、胸痛、胸部不快感、レイノー様症状

	頻度不明
そ の 他	咳嗽、血清カリウム値の上昇、四肢のしびれ感、顔面潮紅、脱力感、発熱、筋肉痛、口渇、口内炎、歯痛の増強、知覚異常、嘔声、クームス試験の陽性例、抗核抗体の陽性例、低血糖

注1) 投与を中止すること。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 発熱、好酸球増多を伴う発疹を含む。

注4) 減量又は投与を中止すること(通常、味覚の異常は可逆的である)。

5. 高齢者への投与

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。[高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]
- 2) 妊娠中に本剤を投与された重症高血圧症の患者で、羊水過少症、また、その新生児に低血圧・腎不全等があらわれたとの報告がある。
- 3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ケトン(アセトン)が偽陽性を呈することがある。

9. 過量投与

- 1) **症例**：33歳の女性に対し、カプトプリル(推量500~750mg)、アルプラザラム10mgを投与。投与6時間後のカプトプリル血漿中濃度は5952 μ g/L。患者は、薬剤投与5時間後に入院し、その時低血圧になっていた(収縮期血圧80mmHg)。それから輸液とドパミンを30分以内、10 μ g/kg/minで点滴静注したところ血圧上昇。さらに、入院後18.5時間目と24.5時間目に2回低血圧を発現したが、ドパミンにて上昇。その後入院期間中の血圧は正常になり、初期の嗜眠や全身脱力感の消失後は、他の症状の発現はなかった。
- 2) **処置**：低血圧—生理食塩液の点滴静注による体液量増加が、血圧の回復のために採るべき処置である。カプトプリルは、血液透析により成人の循環系から除去されるが、新生児又は小児に対しては、有効性のデータは不十分である。腹膜透析はカプトプリルを除去するのに有効ではない。

10. 適用上の注意

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

11. その他の注意

- 1) カプトプリル(非持続性製剤)投与中に高度の蛋白尿が認められた患者について腎生検を行ったところ、膜性腎症がみられたとの報告がある。
- 2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいつの報告がある。

【薬物動態】

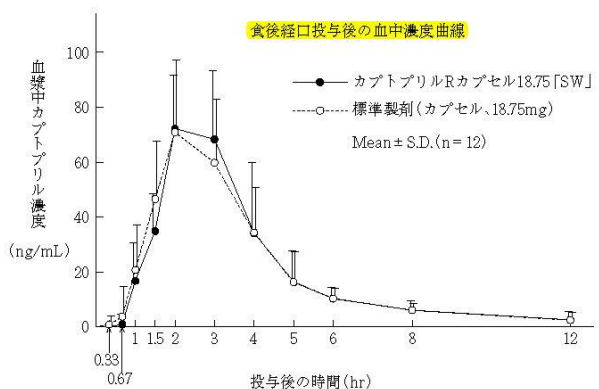
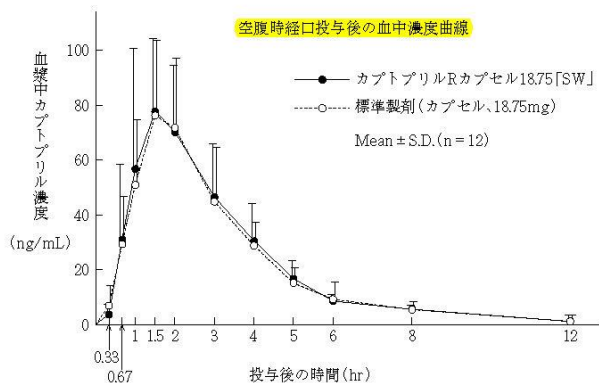
1. 生物学的同等性試験

カプトプリルRカプセル18.75「SW」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1カプセル(カプトプリルとして18.75mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中カプトプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。¹⁾

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12r} (ng·hr/mL)
空腹時投与	カプトプリルRカプセル18.75「SW」	86.6±29.7	1.7±0.5	3.6±3.8	252.1±65.9
	標準製剤(カプセル、18.75mg)	85.9±22.6	1.7±0.5	2.7±2.8	246.6±63.7
食後投与	カプトプリルRカプセル18.75「SW」	84.4±12.9	2.7±0.7	3.3±1.9	236.6±71.9
	標準製剤(カプセル、18.75mg)	80.5±23.2	2.5±0.9	5.2±4.9	236.0±42.2

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

カプトプリルはアンジオテンシン変換酵素(ACE)を阻害して、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンIIの産生を抑制することにより、降圧作用を示す。また、ブラジキニンの不活性化を抑制し、降圧作用を増強させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カプトプリル(Captopril)

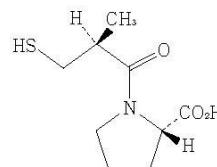
化学名：(2S)-1-[(2S)-2-Methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid

分子式：C₈H₁₆NO₃S

分子量：217.29

融点：105~110℃

構造式：



性状：カプトプリルは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、酸味がある。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けやすい。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))及びバラ包装(アルミ袋(乾燥剤入り))したものをを用いた長期保存試験(室温、3年間の)結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。²⁾

【包装】

PTP：100カプセル(10カプセル×10)、1,000カプセル(10カプセル×100)
バラ：1,000カプセル

【主要文献及び文献請求先】

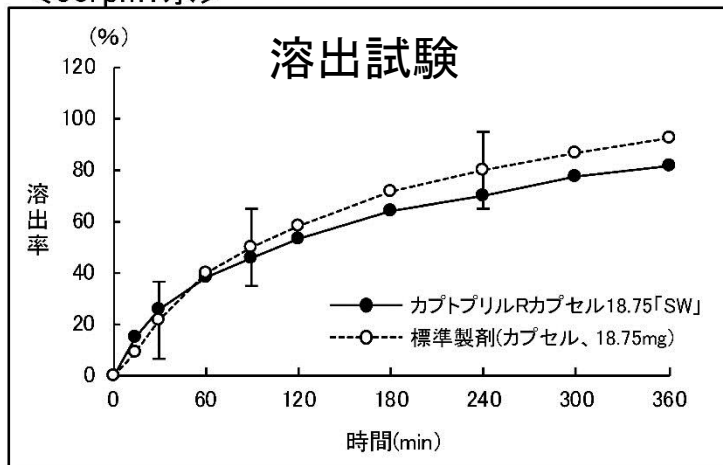
・主要文献

- 1) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
- 2) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

<50rpm:水>



製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

※ 2009年6月改訂（第7版、指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂）
 ※ 2005年4月改訂

日本標準商品分類番号
878114

貯 法：10mg錠，60mg錠－室温保存
 30mg錠－遮光・気密容器・室温保存

持続性癌疼痛治療剤

劇薬，麻薬，処方せん医薬品^{注1}***，*

MSコンチン錠10mg
MSコンチン錠30mg
MSコンチン錠60mg

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠

MS Contin[®]

	10mg	30mg	60mg
承認番号	16300AMZ00949	20200AMZ00633	20600AMZ00910
薬価収載	1988年11月	1990年6月	1994年7月
販売開始	1989年1月	1990年7月	1994年7月
再審査結果	1993年9月	1993年9月	

シオノギ製薬

〔規制区分から「指定医薬品」を削除〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕
2. 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕
3. 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕
4. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕
5. 痙攣状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕
6. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では，症状の悪化，治療期間の延長を来すおそれがある。〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】













細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	MS コンチン錠 10mg	MS コンチン錠 30mg	MS コンチン錠 60mg
成分・含量 (1錠中)	モルヒネ硫酸塩水和物 10mg	モルヒネ硫酸塩水和物 30mg	モルヒネ硫酸塩水和物 60mg
添加物	無水乳糖，ヒドロキシエチルセルロース，セタノール，ステアリン酸アルコール，ステアリン酸マグネシウム，タルク，ヒプロメロース，マクロゴール 400，酸化チタン 10mg錠は黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄を含有 30mg錠は赤色3号アルミニウムレーキ，青色1号アルミニウムレーキを含有 60mg錠は黄色5号アルミニウムレーキを含有		

2. 性状

販売名	MS コンチン錠 10mg	MS コンチン錠 30mg	MS コンチン錠 60mg
性状・剤形	うすい黄褐色の円形のフィルムコーティング錠で，おおいはない。	青紫～赤紫色の円形のフィルムコーティング錠で，おおいはない。	だいたい色の円形のフィルムコーティング錠で，おおいはない。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 7.1mm 厚さ 約 4.4mm	直径 約 7.1mm 厚さ 約 4.4mm	直径 約 7.1mm 厚さ 約 4.4mm
重量	約 0.155g	約 0.155g	約 0.155g
識別コード	 902 : 10	 902 : 30	 902 : 60

【効能・効果】

激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛

【用法・用量】

通常，成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として 1日 20～120mg を 2回に分割経口投与する。

なお，初回量は10mgとすることが望ましい。
 症状に応じて適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕
 - (2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
 - (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
 - (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕
 - (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
 - (6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
 - (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕
 - (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。〕
 - (9) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
 - (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (11) 新生児，乳児〔「小児等への投与」の項参照〕
 - (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。〕
 - (13) 前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
 - (14) 器質的幽門狭窄，痙攣性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕
 - (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕
 - (16) 胆嚢障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある。〕
 - (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合，巨大結腸症を起こすおそれがある。〕
 - (18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕
 - (2) 眠気，眩暈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。
 - (3) 本剤を増量する場合には，副作用に十分注意すること。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

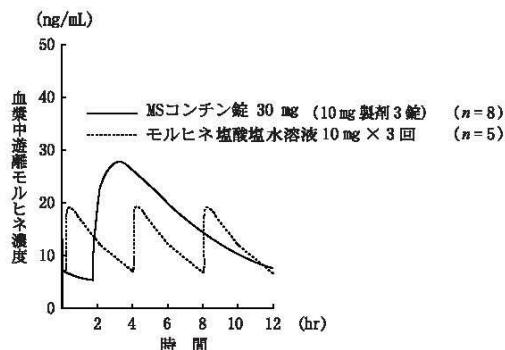


図1 MSコンチン錠及びモルヒネ塩酸塩水溶液経口投与時の血漿中遊離モルヒネ濃度予測曲線

(2) MSコンチン錠投与時のモルヒネの消失速度はモルヒネ塩酸塩水溶液投与時とほぼ一致し、AUCも両者ではほぼ同じ値を示し、差は認められなかった。しかし、MSコンチン錠の吸収速度は遅く、 T_{max} は長く、 C_{max} は低く(単位量あたり)なり、本剤の徐放性が見された(表1)²⁾。

表1 薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL) ^{注1)}	T_{max} (hr) ^{注1)}
MSコンチン錠	30 ^{注2)}	8	29.9±13.3	2.7±0.8
モルヒネ塩酸塩水溶液	10 ^{注3)}	5	19.5±8.1	0.5±0.2

	AUC_{0-12} (ng·hr/mL) ^{注1)}	$T_{1/2}$ (kab) (hr)	$T_{1/2}$ (kel) (hr)
MSコンチン錠	165.5±78.3	0.41±0.27	2.58±0.85
モルヒネ塩酸塩水溶液	160.8±44.1 ^{注4)}	0.12±0.07	2.90±1.14

注1: パラメータから計算

注2: 10mg製剤3錠を12時間ごと投与

注3: 10mgを4時間ごと投与

注4: 10mg3回投与時のAUCに換算

$T_{1/2}$ (kab): 吸収半減期, $T_{1/2}$ (kel): 消失半減期

(mean±S.D.)

(3) 本剤の吸収は食事による影響をほとんど受けなかった³⁾。(外国人によるデータ)

2. 代謝

モルヒネは主としてグルクロン酸抱合を受け、モルヒネ-3-グルクロナイド及び薬理活性をもつモルヒネ-6-グルクロナイドに代謝される⁴⁾。

3. 排泄

(1) MSコンチン錠1回30mg、1日2回投与時の定常状態時におけるモルヒネ、モルヒネ-6-グルクロナイド、モルヒネ-3-グルクロナイド及びこれら3者の合計の24時間の全尿中排泄率 (mean±S.D.)は、それぞれ2.6±2.6%、4.8±1.8%、21.6±11.2%、29.1±14.1%であった²⁾。

(2) 腎不全患者及び血液透析患者において、モルヒネ-6-グルクロナイドの蓄積によると考えられる遷延性の意識障害あるいは遷延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある^{5),6)}。

4. その他

効果発現時間: 1時間30分~2時間

初回通過効果: 初回通過効果を受ける。生物学的利用率は22.4%である。

血漿蛋白結合率: 約35%

【臨床成績】

承認時における中等度以上の癌疼痛に対する臨床成績の概要は下表のとおりであった。

1. 同等性試験

(1) MSコンチン錠10mg製剤とモルヒネ塩酸塩錠⁷⁾

表2 臨床成績

薬剤名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
MSコンチン錠10mg製剤	43/45	95.6
モルヒネ塩酸塩錠	41/45	91.1

(2) MSコンチン錠30mg製剤と既存のモルヒネ製剤⁸⁾

表3 臨床成績

薬剤名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
MSコンチン錠30mg製剤	50/53	94.3
既存のモルヒネ製剤(モルヒネ塩酸塩製剤又はMSコンチン錠10mg製剤)	52/53	98.1

(3) MSコンチン錠60mg製剤と既存のモルヒネ製剤⁹⁾

表4 臨床成績

薬剤名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
MSコンチン錠60mg製剤	62/64	96.9
既存のモルヒネ製剤(モルヒネ塩酸塩製剤又はMSコンチン錠10mg製剤及び30mg製剤)	63/64	98.4

2. 長期投与試験¹⁰⁾

表5 臨床成績

薬剤名及び投与期間	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
MSコンチン錠10mg製剤(28日から456日間)	77/78	98.7

3. 増量時初回至適投与量試験

1日投与量60mg以下では効果不十分な癌疼痛患者151例を対象に、MSコンチン錠10mg製剤及び30mg製剤を用いて増量による初回至適投与量を検討した。なお、増量前のモルヒネ1日投与量は60mg投与例が151例中139例(92.1%)であった。

1日投与量61mg以上に増量後の初回至適投与量は、90mgが58例(38.4%)と最も多く、次いで80mgの38例(25.2%)で、120mgまでに132例(87.4%)の初回至適投与量が得られた。MSコンチン錠の1日投与量を120mgまでに増量することの意義が裏付けられたと考えられる¹¹⁾。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

鎮痛作用

鎮痛作用についてモルヒネ塩酸塩水和物を対照薬として比較した。マウスのhot plate法、酢酸ライジング法及びラットのtail flick法(いずれも経口投与)を用いて検討した結果、硫酸塩(モルヒネ硫酸塩水和物)と塩酸塩(モルヒネ塩酸塩水和物)はほぼ同程度の効力を有することが確認された(表6)¹²⁾。

表6 鎮痛作用

試験項目	使用動物(1群の動物数)	投与経路(投与回数)	ED ₅₀ (mg/kg)	
			モルヒネ硫酸塩水和物	モルヒネ塩酸塩水和物
hot plate法	マウス (n=15)	経口(1回)	18.6	15.0
酢酸ライジング法	マウス (n=10)	経口(1回)	9.6	7.6
tail flick法	ラット (n=15)	経口(1回)	13.2	10.0

2. 作用機序

オピオイド受容体を介して作用を示す。大脳皮質知覚領域の痛覚閾値を上昇させるほか、痛覚伝導路のうち脊髄以上の部位に作用し、脳幹の下降性抑制系の賦活や、視床及び脊髄後角を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: モルヒネ硫酸塩水和物 (JAN)

Morphine Sulfate Hydrate

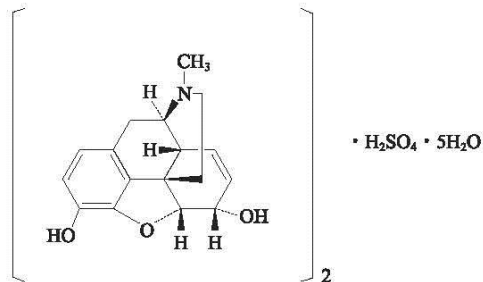
化学名: (5R,6S)-7,8-Didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol sulfate (2:1) (salt) pentahydrate

MS コンチン錠(4)

分子式： $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

分子量： 758.83

化学構造式：



性状： 白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点： 280~290℃(融解発泡)
(明確な融点及び分解点は測定できない。)

分配係数： 1.17 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

- MS コンチン錠 10mg：瓶 50 錠
PTP100 錠 (10 錠×10)、
PTP200 錠 (10 錠×20)
- MS コンチン錠 30mg：瓶 50 錠
PTP100 錠 (10 錠×10)
- MS コンチン錠 60mg：瓶 50 錠
PTP100 錠 (10 錠×10)

【主要文献】

(文献請求番号)

- 1) 厚生省薬務局安全課：医薬品研究, 1994, 25(5), 402 [199401181]
- 2) 平賀一陽ほか：臨床薬理, 1989, 20(3), 639 [198900880]
- 3) Guy, G. et al. : The international symposium on pain control (Band, P. et al. Ed.), 1986, pp. 131-134, Purdue Frederick, Toronto
- 4) Yeh, S. Y. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1975, 192(1), 201 [197500766]
- 5) 石津隆ほか：透析会誌, 1995, 28(4), 357 [199500140]
- 6) Osborne, R. et al. : Clin. Pharm. Ther., 1993, 54(2), 158 [199302255]
- 7) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1987, 21(17), 6889 [198701742]
- 8) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1989, 23(14), 5579 [198901732]
- 9) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1993, 27(3), 1119 [199300287]
- 10) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1988, 22(4), 863 [198800046]
- 11) 山村秀夫ほか：基礎と臨床, 1992, 26(1), 499 [199201894]
- 12) 西森可雄ほか：基礎と臨床, 1987, 21(17), 6509 [198701782]

【文献請求先】

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



製造販売元*

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号



＊ ＊ 2009年6月改訂(第6版, 薬事法改正に伴う改訂)
＊ 2008年5月改訂
貯法: 室温保存

日本標準商品分類番号
878114

持続性癌疼痛治療剤

劇薬
麻薬
処方せん医薬品[※]

カディアン[®]カプセル 20mg カディアン[®]カプセル 30mg カディアン[®]カプセル 60mg

<モルヒネ硫酸塩徐放性製剤>

KADIAN[®]

注) 注意 - 医師等の処方せんに
より使用すること

登録商標
(FH フォールディング社所有)

	20mg	30mg	60mg
承認番号	21100AMZ00621	21100AMZ00622	21100AMZ00623
薬価収載	1999年11	1999年11	1999年11
販売開始	1999年11	1999年11	1999年11
国際誕生	1994年7		

禁忌(次の患者には投与しないこと) (1)重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕(2)気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕(3)重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕(4)慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕
(5)痙攣状態(てんかん重積症, 破傷風, ストリキニーネ中毒)にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕
(6)急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
(7)本剤の成分およびアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
(8)出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では, 症状の悪化, 治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること) 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

■組成・性状*

販売名	カディアンカプセル 20mg			
成分・含量*	1カプセル中モルヒネ硫酸塩水和物 20mg			
添加物*	(内容物中) 精製白糖, トウモロコシデンプン, ヒプロメロース, エチルセルロース, タルク, マクロゴール, 乾燥メタアクリル酸コポリマーLD, フタル酸ジエチル(カプセル中)ゼラチン, ラウリル硫酸ナトリウム, 黄色五号			
剤形	キャップが微橙黄色, ボディが白色半透明の硬カプセル剤			
外形				
大きさ	カプセル号数	長さ(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)
	4号	14.5	キャップ 5.2 ボディ 5.0	0.14
識別コード	P287			

販売名	カディアンカプセル 30mg			
成分・含量*	1カプセル中モルヒネ硫酸塩水和物 30mg			

販売名	カディアンカプセル 30mg			
添加物*	(内容物中) 精製白糖, トウモロコシデンプン, ヒプロメロース, エチルセルロース, タルク, マクロゴール, 乾燥メタアクリル酸コポリマーLD, フタル酸ジエチル(カプセル中)ゼラチン, ラウリル硫酸ナトリウム, 赤色三号			
剤形	キャップが淡紅色, ボディが白色半透明の硬カプセル剤			
外形				
大きさ	カプセル号数	長さ(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)
	4号	14.5	キャップ 5.2 ボディ 5.0	0.18
識別コード	P288			

販売名	カディアンカプセル 60mg			
成分・含量*	1カプセル中モルヒネ硫酸塩水和物 60mg			
添加物*	(内容物中) 精製白糖, トウモロコシデンプン, ヒプロメロース, エチルセルロース, タルク, マクロゴール, 乾燥メタアクリル酸コポリマーLD, フタル酸ジエチル(カプセル中)ゼラチン, ラウリル硫酸ナトリウム, 赤色三号, 青色一号			
剤形	キャップが青紫色, ボディが白色半透明の硬カプセル剤			
外形				
大きさ	カプセル号数	長さ(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)
	2号	17.8	キャップ 6.2 ボディ 6.0	0.35
識別コード	P289			

■効能・効果

激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛

■用法・用量*

通常, 成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として1日20~120mgを1日1回経口投与する。

なお, 症状に応じて適宜増減する。

分類	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
腎臓		排尿障害	
その他		K 怠感, ほてり	頭蓋内圧の亢進

注：このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

- 高齢者への投与 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。（一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。）
- 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
 - 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。（動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用（骨格異常）が報告されている。）（2）分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。
 - 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
 - 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。（ヒト母乳中へ移行することがある。）
- 小児等への投与

新生児、乳児、幼児および小児に対する安全性は確立されていない。なお、新生児、乳児には、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。（呼吸抑制の感受性が高い。）
- 過量投与 症状 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮腫、皮膚冷感等を起こすことがある。

処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。（1）投与を中止し、気道確保、補助呼吸および呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。（2）麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候または麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うかまたは患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

（3）必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与または他の補助療法を行う。
- 適用上の注意
 - 本剤は徐放性製剤であることから、早期に除痛を必要とする場合は、速溶性製剤を用いることが望ましい。
 - 患者等に対する指導
 - 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
 - 服用時 本剤は徐放性製剤であるため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのまま噛まずに服用させること。
 - PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
 - 本剤が不要となった場合には、病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町 2-6-8

提携

FH フォールディング社（オーストラリア）

■薬物動態*

1. 血漿中濃度

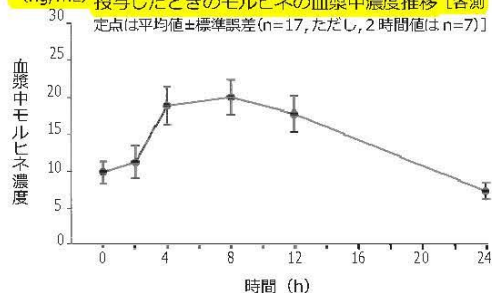
（癌疼痛患者 17 例，60mg 1 日 1 回，3 日間以上投与³⁾）

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmin* (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0~24} (ng·h/mL)
7.3±0.8	21.8±2.5	9.4±1.4	9.2±0.9	342.3±44.8

平均値±標準誤差

※反復経口投与中における投与前の血漿中濃度

癌疼痛患者にカディアン 60mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのモルヒネの血漿中濃度推移 [各測定点は平均値±標準誤差 (n=17, ただし、2 時間値は n=7)]



食事の摂取により、モルヒネの Tmax が遅延する場合があるが、吸収量に影響はない³⁾。(外国人)

2. 主な代謝産物および代謝経路

モルヒネは肝臓で 3 位または 6 位の水酸基がグルクロン酸抱合を受け、モルヒネ-3-グルクロニド(活性なし)またはモルヒネ-6-グルクロニド(活性あり)になる。

3. 排泄経路および排泄率³⁾

排泄経路：主として尿中

排泄率：1 日あたりの平均尿中排泄率は、未変化体として 3.2 ~5.6%、モルヒネ-6-グルクロニドとして 13.1~17.7%、モルヒネ-3-グルクロニドとして 43.7~56.3%であった。これらは投与量の 60.5~78.5%であった。（癌疼痛患者，20~90mg 1 日 1 回，3 日間以上投与）

4. 腎機能障害患者における薬物動態^{4)※}

類薬(モルヒネ硫酸塩徐放錠)において、腎不全患者および血液透析患者では、モルヒネ-6-グルクロニドの蓄積によると考えられる遅延性の意識障害または遅延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある。

5. 高齢者における薬物動態⁶⁾

[癌疼痛患者(高齢者 8 例，非高齢者 9 例)，60mg 1 日 1 回，3 日間以上投与]

患者群	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0~24} (ng·h/mL)
高齢者 (65 歳以上)	7.5±1.4	22.4±3.1	8.4±1.0	350.3±51.5
非高齢者 (65 歳未満)	7.1±0.9	21.2±4.0	10.0±1.4	335.2±74.3

平均値±標準誤差 モルヒネ代謝物の血漿中濃度は、高齢者群で 8~50%高く推移した(有意差なし)。

■臨床成績* 単盲検交叉比較試験(対照薬:モルヒネ硫酸塩徐放錠)を

含む総計 193 例についての臨床成績は次のとおりである^{3,7~9)}。

試験	改善率
単盲検交叉比較試験	88%(56/64)
一般試験	96%(124/129)

貯 法：室温保存

パシーフ®カプセル30mg パシーフ®カプセル60mg パシーフ®カプセル120mg

「タケダ」

PACIF® CAPSULES 30mg, 60mg, & 120mg.

*モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセル

	承認番号	薬価収載	販売開始
30mg	21700AMZ00737	2005年12月	2006年4月
60mg	21700AMZ00738	2005年12月	2006年4月
120mg	21700AMZ00739	2005年12月	2006年4月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 重篤な呼吸抑制のある患者 [呼吸抑制を増強する。]
- 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げる。]
- 重篤な肝障害のある患者 [昏睡に陥ることがある。]
- 慢性肺疾患に続発する心不全の患者
[呼吸抑制や循環不全を増強する。]
- 痙攣状態(てんかん重症症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者 [脊髄の刺激効果があらわれる。]
- 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]
- アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- 出血性大腸炎の患者 [腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
細菌性下痢のある患者 [治療期間の延長をきたすおそれがある。]

***【組成・性状】**

	パシーフカプセル 30mg	パシーフカプセル 60mg	パシーフカプセル 120mg
1カプセル中の有効成分	モルヒネ塩酸塩水和物 30mg	モルヒネ塩酸塩水和物 60mg	モルヒネ塩酸塩水和物 120mg
色調・剤形	白色～帯黄白色の粒を含む淡黄色のカプセル剤		
識別コード	△ 851	△ 852	△ 853
形状・号数	 5号	 4号	 2号
長径(mm)	11.1	14.0	17.4
短径(mm)	4.7	5.0	6.0

添加物：結晶セルロース、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポピドンK30、マクロゴール6000、酒石酸、ヒプロメロース、タルク、エチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、セタノール

【効能・効果】

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は持続性癌疼痛治療剤であり、疼痛増強時や突発性の疼痛が発現した場合の追加投与(レスキュードーズ)には使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 初回投与**
本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、すでに治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。
1)モルヒネ硫酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合
モルヒネ硫酸塩徐放剤の1日投与量と同量を、本剤の1日投与量の目安とすること。
2)オキシコドン塩酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合
オキシコドン塩酸塩徐放剤1日投与量の1.5倍量を、本剤の1日投与量の目安とすること。
3)経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合
経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。
- 疼痛増強時**
本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られていない患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにモルヒネ速溶性製剤の追加投与(レスキュードーズ：1日投与量の6分の1量を目安とする)を行い鎮痛を図ること。
- 増量**
本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこととし、増量する場合は1日あたり30mg増あるいは30～50%増とする。
- 減量**
連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。
- 投与の中止**
本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)
 - 心機能障害のある患者
[循環不全を増強するおそれがある。]
 - 呼吸機能障害のある患者
[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
 - 肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
 - 脳に器質的障害のある患者
[呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。]
 - ショック状態にある患者
[循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
 - 代謝性アシドーシスのある患者
[呼吸抑制を起こすおそれがある。]
 - 甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者
[呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。]

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (8) 副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者
[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (9) 薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい。]
- (10) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (11) 新生児、乳児 (「小児等への投与」の項参照)
- (12) 衰弱者
[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者 [排尿障害を増強することがある。]
- (14) 器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者 [消化管運動を抑制する。]
- (15) 痙攣の既往歴のある患者
[痙攣を誘発するおそれがある。]
- (16) 胆嚢障害及び胆石のある患者
[胆道痙攣を起こすことがある。]
- (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者 [連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。]
- (18) ジドブジン(アジドチミジン)を投与中の患者
(「相互作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇により重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際してカプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するよう指示すること。
(「適用上の注意」の項参照)
- (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
(「重大な副作用」の項参照)
- (3) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。(「適用上の注意」の項参照)

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、 バルビツール酸系薬剤 等 吸入麻酔剤、 モノアミン酸化酵素阻害 剤、 三環系抗うつ剤、 β-遮断剤、 アルコール	相加的抑制作用により、呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。
クマリン系抗凝血剤	クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。
抗コリン作動性薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。モルヒネには腸管神経叢でのアセチルコリン遊離抑制作用、尿路平滑筋収縮作用があり、抗コリン作動性薬剤には消化管緊張、自動運動の抑制作用並びに膀胱括約筋を収縮させる傾向がある。

ジドブジン (アジドチミジン)	肝臓でのグルクロン酸抱合における競合的阻害により、ジドブジンのクリアランスを低下させる。
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量(8 mg連続皮下投与)において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。オピオイド受容体に対する競合的阻害による。

4. 副作用

承認時までの臨床試験では201例中101例(50.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

(1) 重大な副作用

- 1) 連用により薬物依存(頻度不明*)を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の**退薬症候**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。
- 2) 呼吸抑制(頻度不明*)があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が拮抗する。
- 3) 錯乱、せん妄(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫(いずれも頻度不明*)があらわれるとの報告がある。
- 5) 臨床試験においてイレウス(1%)、腸管麻痺(0.5%)が報告されている。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、**中毒性巨大結腸(頻度不明*)**があらわれるとの報告がある。

※) 本剤の承認時までの臨床試験では認められなかったが、モルヒネ製剤でみられている副作用。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	頻度不明*
1)過敏症 ^{注2)}		掻痒	発疹
2)精神神経系	眠気	頭痛、めまい	不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗
3)消化器	嘔気、嘔吐、便秘	食欲不振、下痢、口渇	
4)循環器			不整脈、血圧変動、顔面潮紅
5)肝臓		A S T (G O T)、A L-P、L D H、ビリルビンの上昇	
6)血液		貧血、白血球増多、好中球増多、リンパ球減少、血小板減少、血小板増多	
7)その他		排尿障害、倦怠感、発熱、B U N、クレアチニンの上昇	頭蓋内圧の亢進

注2)このような場合には投与を中止すること。

※)本剤の承認時までの臨床試験では認められなかったが、モルヒネ製剤でみられている副作用。

【薬物動態】

5. 高齢者への投与

高齢者では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。

[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。

(3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

(4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。なお、新生児、乳児には、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。[呼吸抑制の感受性が高い。]

8. 過量投与

(1) 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮腫、皮膚冷感等を起こすことがある。

(2) 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。

2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は持続性製剤であることから、早期に除痛を必要とする場合は、速溶性製剤を用いることが望ましい。

(2) 患者等に対する指導：

1) 本剤は徐放性製剤であるため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するように指示すること。

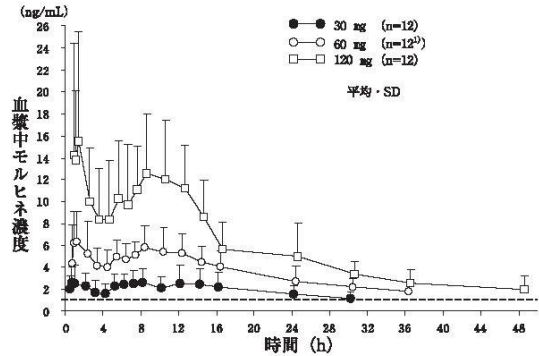
2) PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

3) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。

4) 本剤が不要となった場合には、病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。

1. 単回投与

健康成人男子12例(外国人)を対象に、本剤30mg、60mg又は120mgを絶食下に単回経口投与した時の血中濃度の推移は図のとおりである。



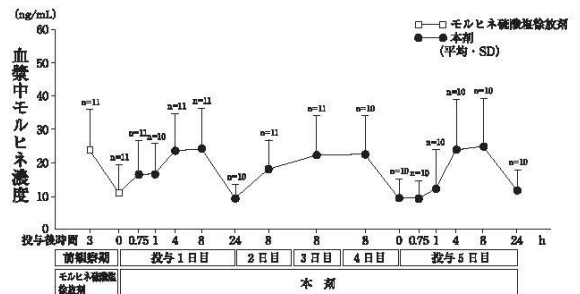
1) 投与後0.5時間：n=11(1例、採血時間が所容範囲から外れたため、要約統計量から除外した。)

投与量	Cmax (ng/mL)		AUC (ng・h/mL)
	速放部	徐放部	
30mg	3.50 ± 1.42	3.99 ± 1.32	61.1 ± 35.5
60mg	8.12 ± 2.83	6.76 ± 1.70	145 ± 46.0
120mg	20.6 ± 10.2	14.6 ± 5.00	275 ± 99.1

(平均値 ± 標準偏差)

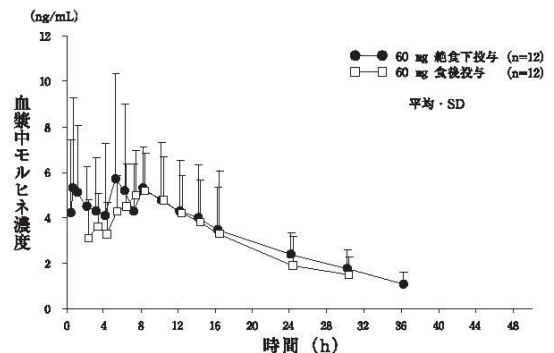
2. 反復投与

モルヒネ硫酸塩徐放剤30mgの1日2回投与により疼痛がコントロールされている癌患者11例に対し、本剤に切り替え1日1回60mgを5日間投与した時の血中濃度の推移は図のとおりである。



3. 食事の影響

健康成人男子12例(外国人)に本剤60mgを朝食前絶食下又は高脂肪・高カロリー食(総カロリー：927kcal、総脂肪量59g)を摂食5分後に単回経口投与した時の血中濃度の推移は図のとおりである。



投与条件	Cmax (ng/mL)		AUC (ng·h/mL)
	速放部	徐放部	
絶食下	7.55 ± 3.98	5.96 ± 2.06	122 ± 50.7
食後	4.56 ± 1.19	6.75 ± 1.61	100 ± 46.8

(平均値 ± 標準偏差)

4. 代謝

モルヒネは主として肝臓及び消化管粘膜に存在するUDP-glucuronyl transferaseにより代謝され、モルヒネ-3-グルクロニド(活性なし)及びモルヒネ-6-グルクロニド(活性あり)に代謝される。

5. 排泄

既存の経口モルヒネ製剤30mg/日の投与により疼痛治療されている癌患者2例に対し、本剤に切り替え1日1回30mgを5日間投与した時の尿中排泄率は、モルヒネ-3-グルクロニドが64.5~82.9%、モルヒネ-6-グルクロニドが7.3~15.7%、モルヒネの未変化体が2.4~5.8%である。

【臨床成績】

1. 二重盲検交差比較試験

モルヒネ硫酸塩徐放剤30mg又は60mgの1日2回投与により疼痛がコントロールされている癌患者61例を対象に、前治療でのモルヒネ投与量と同じ1日用量にて、本剤(1日1回投与)及びモルヒネ硫酸塩徐放剤(1日2回投与)を交互に4日間投与した二重盲検交差比較試験の結果、安静時疼痛のVAS(Visual Analogue Scale)を指標とした鎮痛効果において本剤の非劣性が確認されている。また、疼痛の程度、鎮痛と副作用を総合した治療の満足度、有痛時間及び睡眠時間においても薬剤間の差はみられていない。

安静時疼痛のVAS

前観察期	1.39 ± 1.19cm
本剤投与時	1.59 ± 1.52cm
モルヒネ硫酸塩徐放剤投与時	1.46 ± 1.39cm

(VASは0~10cmであり、0cmが無痛で、10cmが最大痛を示す。)

2. 長期投与試験

モルヒネによる疼痛治療が行われていない癌患者10例(新規例)及び既存の経口モルヒネ製剤の120mg/日以下の投与で疼痛治療されている癌患者78例(切替例)を対象に、新規例では30mg/日、切替例では30~120mg/日より投与を開始し、1~141日間投与した試験の結果、新規例では、安静時疼痛のVASは投与2日目より低下し、その効果は投与終了時まで維持された。また、切替例では、切替前と切替後の安静時疼痛のVASに違いはなく、切替前の効果が維持された。

安静時疼痛のVAS

新規例	本剤投与前	4.51 ± 2.05cm
	本剤投与後	1.51 ± 1.61cm
切替例	本剤投与前	2.23 ± 1.97cm
	本剤投与後	1.96 ± 1.81cm

(VASは0~10cmであり、0cmが無痛で、10cmが最大痛を示す。)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

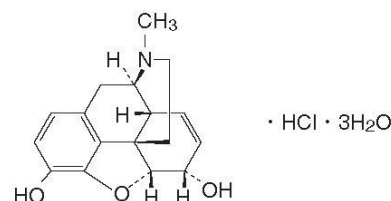
本剤に含まれる徐放性粒と同じ放出制御システムであるプロトタイプの徐放性粒による鎮痛効果を水溶液による鎮痛効果と比較した(ラット: Tail-flick法)。その結果、プロトタイプの徐放性粒(モルヒネ塩酸塩水和物として160mg/kg)を1日1回投与した時の鎮痛効果は、モルヒネ塩酸塩水和物水溶液(モルヒネ塩酸塩水和物として40mg/kg/回)を6時間毎に1日4回分割投与した時とほぼ同程度であった。また、この時同時に測定した血漿中モルヒネ濃度と鎮痛効果はほぼ同様に推移した。

2. 作用機序

モルヒネは主に脊髄後角に存在する μ -受容体に作用して侵害刺激伝達を直接抑制し、更に脳の μ -受容体を介して中枢・延髄からの下行性の抑制系を活性化する。この直接的及び間接的な抑制作用により鎮痛作用を発現する。その他、大脳辺縁系に作用して疼痛に伴う不安や恐怖といった情動反応を抑制し、また、大脳皮質における痛覚閾値を上昇させることも作用機序の一部として考えられている。

*【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: モルヒネ塩酸塩水和物

(Morphine Hydrochloride Hydrate) [JAN]

化学名: (5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-17-methyl-7,8-didehydromorphinan-3,6-diol monohydrochloride trihydrate

分子式: $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量: 375.84

性状: モルヒネ塩酸塩水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、**水にやや溶けやすく**、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。光によって徐々に黄褐色を帯びる。

【包装】

30mg: 50カプセル (10カプセル×5)、
100カプセル (10カプセル×10)
60mg: 50カプセル (10カプセル×5)、
100カプセル (10カプセル×10)
120mg: 50カプセル (10カプセル×5)、
100カプセル (10カプセル×10)

***【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

製薬
処方せん医薬品^特

鎮痛・解熱・抗炎症剤
インテバン[®] SP25
インテバン[®] SP37.5
Inteban[®]
徐放性 インドメタシン カプセル

	25	37.5
承認番号	21300AMZ00841000	21300AMZ00842000
薬価収載	2002年7月	
販売開始	1974年2月	1976年2月
再評価結果	1994年9月	

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

※) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)消化性潰瘍のある患者(ただし、「慎重投与」の項参照)(消化器への直接刺激作用及びプロスタグランジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下するため、消化性潰瘍が悪化するおそれがある。)
- (2)重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常が悪化するおそれがある。〕
- (3)重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕
- (4)重篤な腎障害のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、腎障害が悪化するおそれがある。〕
- (5)重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用により、水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能不全が悪化するおそれがある。〕
- (6)重篤な高血圧症の患者〔プロスタグランジン合成阻害作用により、水、ナトリウムの貯留が起こるため、血圧が上昇するおそれがある。〕
- (7)重篤な肺炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (8)本剤の成分又はサリチル酸系化合物(アスピリン等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- (9)アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発することがある。〕
- (10)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

** (11) トリアムテレンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

**小児(他剤が無効又は使用できない関節リウマチに対して投与する場合には慎重に投与すること(「小児等への投与」の項参照))

■組成・性状

販売名	インテバンSP25	インテバンSP37.5
有効成分 (1カプセル中)	インドメタシン 25mg	インドメタシン 37.5mg
添加物	精製白糖、トウモロコシデンプン、タルク、カルメロースカルシウム、ポビドン、その他2成分 カプセル：青色一号、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	精製白糖、トウモロコシデンプン、タルク、カルメロースカルシウム、ポビドン、その他2成分 カプセル：赤色三号、青色一号、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン
色・剤形	青色(不透明)/無色(透明)の硬カプセル剤	
外形	◆302 23C◆	37.5 52C
大きさ	3号カプセル	
識別コード	◆302	◆303 (包装に記載)

インドメタシンを種々の厚さの異なった疎水性皮膜でコーティングした白色の小丸粒として硬カプセルに充填している。

****■効能・効果、用法・用量**

○下記疾患の消炎・鎮痛・解熱

関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節症、腰痛症、痛風発作、肩胛関節周囲炎、急性中耳炎、症候性神経痛、膀胱炎、前立腺炎、歯痛、顎関節症、歯槽骨膜炎、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、掌蹠膿疱症

○手術後及び外傷後の炎症及び腫脹の緩解

通常成人には、インドメタシンとして1回25mgを1日2回経口投与する。

症状により、1回37.5mgを1日2回経口投与する。

○下記疾患の解熱・鎮痛

急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)

通常、成人にはインドメタシンとして、1回25mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大75mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化器への直接刺激作用及びプロスタグランジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下するため、消化性潰瘍が再発するおそれがある。〕
- (2)非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者〔ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に

4. 副作用

総症例3754例中、副作用が報告されたのは403例(10.74%)であった。主な副作用症状としては、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状306件(8.15%)、頭痛、めまい等の精神・神経系症状74件(1.97%)のほか、浮腫等の全身症状67件(1.78%)、発疹等の過敏症状23件(0.61%)がみられた。(再評価資料)

(1)重大な副作用

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

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**(いずれも頻度不明)：冷汗、顔面蒼白、呼吸困難、血圧低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

2) **消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎(いずれも頻度不明)

3) **再生不良性貧血、溶血性貧血、骨髄抑制、無顆粒球症**(いずれも頻度不明)：血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。

4) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、剥脱性皮膚炎**(いずれも頻度不明)

5) **喘息発作(アスピリン喘息)**(頻度不明)：喘息発作等の急性呼吸障害があらわれることがある。

6) **急性腎不全、間質性腎炎、ネフロローゼ症候群**(いずれも頻度不明)：乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カルシウム血症、低アルブミン血症等があらわれることがある。

7) **痙攣、昏睡、錯乱**(いずれも頻度不明)

8) **性器出血**(頻度不明)

9) **うっ血性心不全、肺水腫**(いずれも頻度不明)

10) **血管浮腫**(頻度不明)

11) **肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明)：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

(2)その他の副作用

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

種類	頻度	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		腹痛、口渇、食欲不振、消化不良、悪心・嘔吐、胃炎、下痢・軟便、口内炎	便秘	限局性回腸炎 ^{※1)} 、腹部膨満感、痔炎
血液 ^{※2)}				貧血、顆粒球減少、血小板減少、紫斑病、血小板機能低下(出血時間の延長)
皮膚 ^{※1)}				脱毛、結節性紅斑
過敏症 ^{※1)}	発疹、掻痒			脈管炎、蕁麻疹
感覚器	耳鳴			角膜混濁 ^{※3)} 、網膜障害 ^{※3)} 、結膜炎、眼窩及びその周囲の疼痛、難聴
肝臓				肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)
精神神経系 ^{※4)}	頭痛、眠気、めまい	不眠、知覚異常		ふらつき感、脱力感、抑うつ、不安、離人症、振戦、失神、末梢神経炎、疲労、神経過敏
循環器			動悸、血圧上昇	
その他	浮腫	ほてり、不快、胸痛		発汗亢進、頻尿、尿糖、高血糖、鼻出血

※1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※2) 血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

**※3) 関節リウマチ患者等に長期連用して、前駆症状(嚙視等の視覚異常)があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。

※4) 症状が激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少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〔「重要な基本的注意」の項参照〕。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠中の投与に関し次のような報告がある。

1) 妊娠末期に投与したところ、胎児循環持続症(PFC)、胎児の動脈管収縮、動脈管開存症、胎児腎不全、胎児腸穿孔、羊水過少症が起きたとの報告がある。また、妊娠末期に投与したところ早期出産した新生児に壊死性腸炎の発生率が高いとの報告、及び消化管穿孔、頭蓋内出血が起きたとの報告がある。

2) 動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。¹⁾

(参考)

マウス胎児の器官形成期にインドメタシン10mg/kgを単回経口投与、又は7.5mg/kg/Hを9日間連続経口投与した催奇形性試験において、外形及び骨格の異常が認められた。

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

**7. 小児等への投与

他剤が無効又は使用できない関節リウマチの場合にのみ本剤の投与を考慮するとともに、投与する場合には必要最小限の使用にとどめるなど、慎重に投与すること。〔小児に対する安全性は確立されておらず、また、経口投与時の小児で大量投与により、重篤な副作用(感染症の不顕性化、肝炎)が報告されている。〕

8. 過量投与

痙攣、錯乱、失見当識等が認められた場合には、症状に応じ支持療法、対症療法を行う。なお、本剤は透析では除去されないとの報告がある。

9. 適用上の注意

(1)服用時

胃腸障害の発現を少なくするため、食直後に投与、又は食物、制酸剤等と共に服用することが望ましい。

(2)薬剤交付時

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

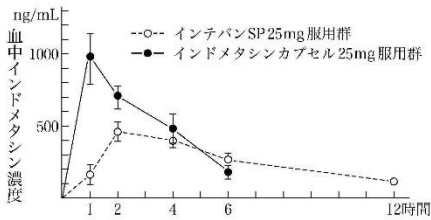
10. その他の注意

(1) 動物実験(マウス)でレンチナンとの併用により、消化管潰瘍、消化管穿孔があらわれたとの報告がある。

(2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与とされている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。^{2),3),4),5)}

■薬物動態⁶⁾

健常男子成人にインテバンSP 25mgを経口投与し、クロスオーバー法によりインドメタシンカプセルとの比較が行われた。インドメタシンの血中濃度推移は下図のとおりで、インテバンSPでは、血中濃度に持続性が認められ、かつ急激な上昇は抑えられている。



**■臨床成績

5種の二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

疾患名	有効率 (%)
関節リウマチ※	64.5 (131/203)
変形性関節症※	58.2 (110/189)
変形性脊椎症	60.4 (90/149)
腰痛症	62.1 (175/282)
肩胛関節周囲炎・神経痛・痛風	68.0 (51/ 75)
咽喉頭炎・中耳炎	76.9 (60/ 78)
膀胱炎・前立腺炎	77.0 (67/ 87)
皮膚科疾患(多形滲出性紅斑、結節性紅斑、掌蹠膿疱症)	60.5 (26/ 43)
歯科疾患(歯痛、顎関節症、歯槽骨膜炎)	80.0 (52/ 65)
手術後	78.0(284/364)
外傷後	85.9(79/ 92)

※二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認されている。^{7), 8), 9), 10)}

■薬効薬理

1. 鎮痛作用

化学的刺激による発痛実験-酢酸Writhing法(マウス)、フェニルキノンWrithing法(マウス)、炎症足を用いたRandall-Selitto法(ラット)において、経口投与により鎮痛効果が認められている。¹¹⁾ また、ウサギにおける発痛物質(ブラジキニン)の投与実験で、知覚神経線維終末においてブラジキニンの作用を抑えて鎮痛作用を示すことが確認されている。¹²⁾

2. 抗炎症作用¹¹⁾

(1)急性炎症に対する作用

カラゲン足浮腫(ラット)に対して、経口投与により抑制効果が認められている。

(2)慢性炎症に対する作用

アジュバント関節炎(ラット)に対して、経口投与により発症予防、治療のいずれにおいても優れた効果が認められている。

3. 解熱作用¹¹⁾

発熱物質として腸チフス・パラチフス混合ワクチンが投与された発熱ウサギに対して、経口投与により解熱効果が認められている。

4. 作用機序^{13), 14)}

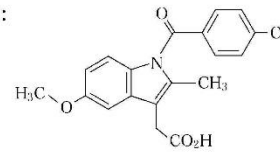
インドメタシンの薬理作用の主な機序は、プロスタグランジンの合成阻害作用に基づくとされている。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：インドメタシン (Indometacin)

化学名：[1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

構造式：



分子式：C₁₉H₁₆ClNO₄

分子量：357.79

融点：155～162℃

性状：白色～淡黄色の微細な結晶性の粉末である。

メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

光によって着色する。

■取扱い上の注意

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、インテバンSP25、インテバンSP37.5は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

■包装

インテバンSP25：PTP100カプセル(10カプセル×10)、PTP120カプセル(10カプセル×12)、600カプセル、

PTP600カプセル(10カプセル×60)

インテバンSP37.5：PTP600カプセル(10カプセル×60)、PTP1200カプセル(10カプセル×120)

■主要文献

- 1) 草薙隆夫ほか：先天異常, 17: 177, 1977.
- 2) Mendonca, L. L. F., et al.: Rheumatology, 39: 880, 2000.
- 3) Akil, M., et al.: Br. J. Rheumatol., 35: 76, 1996.
- 4) Smith, G., et al.: Br. J. Rheumatol., 35: 458, 1996.
- 5) Calmels, C., et al.: Rev. Rhum. [Engl. Ed.], 66: 167, 1999.
- 6) 前田忠男ほか：「住友化学」特集号(1973-I): 19, 1973.
- 7) 佐々木智也：リウマチ, 12: 253, 1972.
- 8) 三原 茂：現代の臨床, 4: 225, 1970.
- 9) 室 捷之：基礎と臨床, 7: 2593, 1973.
- 10) 福西 修：基礎と臨床, 7: 2605, 1973.
- 11) 犬飼利也ほか：基礎と臨床, 12: 521, 1978.
- 12) Satoh, M. et al.: Japan. J. Pharmacol., 26: 309, 1976.
- 13) Vane, J. R.: Nature New Biology, 231: 232, 1971.
- 14) Flower, R. J. et al.: Biochem. Pharmacol., 23: 1439, 1974.

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
☎0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

** 2009年12月改訂 (第8版 承認事項の一部変更等)
* 2007年11月改訂

日本標準商品分類番号
872171

虚血性心疾患治療剤 (持効錠)

処方せん医薬品
(注意 - 医師等の処方せんにより使用すること)

フランドル[®]錠 20mg
Frاندol[®] tab. 20mg (硝酸イソソルビド徐放錠)

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

承認番号	21600AMZ00111
薬価収載	2004年7月
販売開始	2004年8月
再審査結果	1986年12月
再評価結果	1998年3月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと) *

- 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者
[血管拡張作用により更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- 閉塞隅角緑内障の患者
[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 頭部外傷又は脳出血のある患者
[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。]
- 高度な貧血のある患者
[血圧低下により貧血症状 (めまい、立ちくらみ等) を悪化させるおそれがある。]
- 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- * (6) 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、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル) を投与中の患者
[本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。]「3. 相互作用」の項参照

【用法・用量】

通常、成人に対し、1回1錠 (硝酸イソソルビドとして20mg) を1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
本剤はかまわずに服用すること。

【使用上の注意】*

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 低血圧の患者
[血管拡張作用により更に血圧を低下させるおそれがある。]
- 原発性肺高血圧症の患者
[心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。]
- 肥大型閉塞性心筋症の患者
[心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。]
- 肝障害のある患者
[高い血中濃度が持続するおそれがあるため、減量するなどして使用すること。]
- 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]





2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与に際しては、症状及び経過を十分に観察し、狭心症発作が増悪するなど効果が認められない場合には他の療法に切りかえること。
- 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用中の患者で、急に投与を中止したとき症状が悪化した症例が報告されているので、**休薬を要する場合には他剤との併用下で徐々に投与量を減じること。**また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。
- 過度の血圧低下**が起きた場合には、本剤の投与を中止し、**下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。**
- 起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。
- 本剤の投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用を起こすことがある。このような場合には鎮痛剤を投与するか、減量又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。

また、これらの副作用のために注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

- * (6) 本剤と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、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル) との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。

【組成・性状】**

成分・含量 (1錠中)	硝酸イソソルビド 20mg
添加物	乳糖水和物、バレイショデンプン、結晶セルロース、タルク、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸
剤形・性状	白色にうすい灰色ないし淡黄色の不定形のはん点がある徐放錠である (はん点は効果を持続性にするための特殊加工によるものである)。わずかに特異なおいがある。
識別コード	 611
外形	  
大きさ	直径 8.0 mm 厚さ 3.5 mm 重量 190 mg

【効能・効果】

狭心症、心筋梗塞 (急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は狭心症の発作寛解を目的とした治療には不適であるので、この目的のためには速効性の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用すること。

3. 相互作用

* (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
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 (バイアグラ錠) バルденаフィルクエン酸塩水和物 (レビトラ錠) タダラフィル (シアリス錠)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

下記の薬剤等との相互作用により、過度の血圧低下が起こった場合には、減量又は投与を中止し、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール 摂取	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。
利尿剤	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血圧低下作用を増強させる。
血管拡張剤 硝酸・亜硝酸 エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。

4. 副作用

総症例 10,098 例中報告された副作用は 463 例 (4.59%) 延べ 541 件であった。主な副作用は、頭痛 384 件 (3.80%)、めまい 37 件 (0.37%)、悪心・嘔吐 22 件 (0.22%) 等であった (再審査終了時)。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸	血圧低下、浮腫	
精神神経系	頭痛、頭重	耳鳴、全身倦怠感	脱力感、不快感
過敏症 ^(注)		発疹	
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感、上腹部痛	食欲不振	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等	

注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

(1) 服用時：本剤をかみくだいて服用すると、一過性の血中濃度の上昇に伴って頭痛が発生しやすくなるので、本剤はかみくだいて服用すること。

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

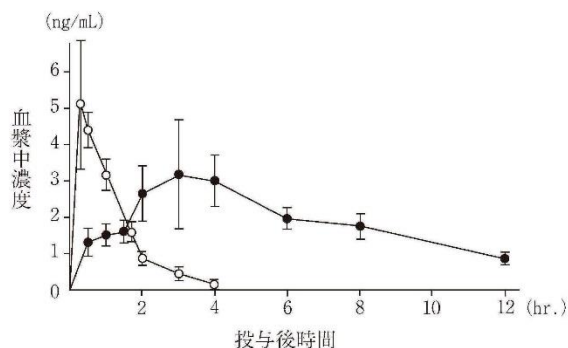
9. その他の注意

(1) 本剤使用中に本剤又は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。なお、類似化合物 (ニトログリセリン) の経皮吸収型製剤での労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休薬時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある。¹⁾

(2) 硝酸イソソルビド製剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

健康成人男子に本剤 1 錠 (硝酸イソソルビドとして 20 mg) を経口投与したとき、血漿中硝酸イソソルビド濃度は投与後 3 時間でピーク (3.2 ± 1.5 ng/mL) に達し、以後漸次減少するが、投与 12 時間後においても日本薬局方・硝酸イソソルビド錠 (5 mg) 経口投与 2 時間後の血漿中濃度に相当する値 (0.9 ± 0.1 ng/mL) を示した。²⁾



健康成人男子にフランドル (20 mg) 又は日局・硝酸イソソルビド錠 (5 mg) を経口投与したときの血漿中硝酸イソソルビド濃度推移 (平均値 ± S.E. n = 6)

● : フランドル

○ : 日局・硝酸イソソルビド錠

健康成人男子に本剤 1 錠を経口投与したとき、未変化体の硝酸イソソルビドは尿中にわずかに認められたにすぎず、代謝物である isosorbide-5-mononitrate 及び isosorbide-2-mononitrate が投与後 72 時間までの尿に投与量の約 10% 排泄され、その大部分はグルクロン酸抱合体であった。²⁾

【臨床成績】

本剤は狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)及びその他の虚血性心疾患に対してその有用性が確認されている。^{3,4)}

疾患名	中等度改善以上
狭心症	67.4% (180/267)
心筋梗塞(急性期を除く) ²⁾	72.2% (52/72)
その他の虚血性心疾患	63.6% (7/11)

注)心筋梗塞(急性期を除く)は狭心症に合併する症例

また、狭心症に対する二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。⁵⁾

【薬効薬理】

硝酸イソソルビドは主に末梢の容量血管を拡張して前負荷を減少させるとともに、冠動脈に対しては拡張作用と攣縮解除作用を有し、心筋酸素需給のアンバランスを改善することにより心機能の改善をもたらす。

1. 運動耐容量の増加作用

本剤は労作狭心症患者の運動負荷試験において、投与7時間後にも投与前に比較して有意な運動耐容量の増加を示した。また、これは血漿中硝酸イソソルビド濃度の推移とよく対応した。⁶⁾

2. 血行動態に及ぼす作用

広範心筋梗塞あるいは重症狭心症患者の左室拡張終期圧は、本剤の投与6時間後においても非投与群に比較して有意に低下した。

3. 脈圧に及ぼす作用(無麻酔犬)

本剤の脈圧減少作用は、日本薬局方・硝酸イソソルビド錠に比較して持続性であり、投与10時間後においても有意な作用を示した。⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

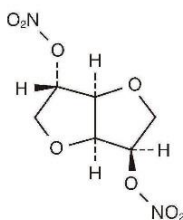
一般名：硝酸イソソルビド (Isosorbide Dinitrate)

化学名：1, 4 : 3, 6-Dianhydro-D-glucitol dinitrate

分子式：C₆H₈N₂O₈

分子量：236.14

構造式：



性状：硝酸イソソルビドは白色の結晶又は結晶性の粉末で、
においはないか、又はわずかに硝酸ようのにおいがある。*N, N*-ジメチルホルムアミド又はアセトンに極めて溶けやすく、クロロホルム又はトルエンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、**水にほとんど溶けない。**硝酸イソソルビドは急速に熱するか又は衝撃を与えると爆発する。

【包装】**

フランドル錠 20 mg 100錠(PTP)
1,000錠(PTP、バラ)
1,400錠(PTP(14錠×100))

【主要文献】

- 1) Demots, H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. , **13**, 786 (1989)
- 2) 加藤隆一ほか：臨床薬理, **10**, 509 (1979)
- 3) 池田正男ほか：Geriat. Med. , **18**, 1726 (1980)
- 4) 荒川規矩男ほか：臨牀と研究, **58**, 533 (1981)
- 5) 池田正男ほか：心臓, **14**, 615 (1982)
- 6) 斎藤宗靖ほか：心臓, **12**, 717 (1980)
- 7) 古城健太郎ほか：日薬理誌, **76**, 99 (1980)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-300
電話 (048) 648-1070



* 2009年10月改訂(第16版)D5
* 2007年10月改訂

日本標準商品分類番号
872251

処方せん医薬品^(注)

劇薬
処方せん医薬品^(注)

キサンチン系気管支拡張剤

テオドール錠100mg

テオドール錠200mg

THEODUR[®] Tablets 100mg, Tablets 200mg

テオフィリン徐放性製剤

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

	錠100mg	錠200mg
承認番号	21400AMY00078	21400AMY00079
薬価収載	2002年7月	2002年7月
販売開始	1984年4月	1984年4月
効能追加	1987年9月	1987年9月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

【組成・性状】

	錠100mg	錠200mg
有効成分 (1錠中)	日局 テオフィリン100mg	日局 テオフィリン200mg
添加物	白糖, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ステアリン酸マグネシウム, アラビアゴム, セラセフェート, タルク, ラウリル硫酸ナトリウム, ステアリン酸グリセリン, サラシミツロウ, セタノール, ミリスチルアルコール, フタル酸ジエチル	白糖, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ステアリン酸マグネシウム, セラセフェート, ヒプロメロース, ステアリン酸グリセリン, サラシミツロウ, セタノール, ミリスチルアルコール, フタル酸ジエチル
性状・剤形	白色・表面が不定形の斑点状を呈する割線入りの徐放性錠剤	白色・表面が不定形の斑点状を呈する割線入りの徐放性錠剤
外形	  	  
規格	直径 (mm) 9.6 厚さ (mm) 3.9 重量 (mg) 300	長径 (mm) 12.4 短径 (mm) 6.9 厚さ (mm) 5.9 重量 (mg) 420
識別コード	THEO-DUR100	THEO-DUR200

【効能・効果】

気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎, 慢性気管支炎, 肺気腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

テオドール錠100mgの場合

(錠200mgは小児に対する用法・用量を有していない)

喘息性(様)気管支炎：

発熱を伴うことが多く、他の治療薬による治療の優先を考慮すること(テオフィリン投与中に発現した痙攣の報告は、発熱した乳幼児に多い)。

【用法・用量】

テオドール錠100mg

通常、テオフィリンとして、成人1回200mg(本剤2錠)を、小児1回100~200mg(本剤1~2錠)を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。また、気管支喘息については、テオフィリンとして成人1回400mg(本剤4錠)を、1日1回就寝前に経口投与することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

テオドール錠200mg

通常、テオフィリンとして、成人1回200mg(本剤1錠)を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。また、気管支喘息については、テオフィリンとして成人1回400mg(本剤2錠)を、1日1回就寝前に経口投与することもできる。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

テオドール錠100mgの場合

(錠200mgは小児に対する用法・用量を有していない)本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。

なお、小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン*等、最新の情報を参考に投与すること。

*日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005¹⁾

1. テオフィリン1回投与量の目安(通常の方法は、1日2回投与とされている)

年齢	テオフィリン1回投与量の目安
6ヵ月未満	原則として投与しない
6ヵ月~1歳未満	3 mg/kg
1歳~2歳未満	4~5 mg/kg
2歳~15歳	4~5 mg/kg

2. 注意すべき投与対象等

2歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態(発熱、痙攣等)等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) てんかんの患者[中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。]
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコールアミンの作用を増強することがある。]
- (3) 急性腎炎の患者[腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。]
- (4) うっ血性心不全の患者[テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。]
- (5) 肝障害のある患者[テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。]
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

8. 過量投与

(1) 症状:

テオフィリン血中濃度が高値になると、血中濃度の上昇に伴い、消化器症状(特に悪心、嘔吐)や精神神経症状(頭痛、不眠、不安、興奮、痙攣、せん妄、意識障害、昏睡等)、心・血管症状(頻脈、心室頻拍、心房細動、血圧低下等)、低カリウム血症その他の電解質異常、呼吸促進、横紋筋融解症等の中毒症状が発現しやすくなる。なお、軽微な症状から順次発現することなしに重篤な症状が発現することがある。

(2) 処置:

過量投与時の処置には、テオフィリンの除去、出現している中毒症状に対する対症療法がある。消化管内に残存するテオフィリンの除去として催吐、胃洗浄、下剤の投与、活性炭の経口投与等があり、血中テオフィリンの除去として輸液による排泄促進、活性炭の経口投与、活性炭を吸着剤とした血液灌流、血液透析等がある。なお、テオフィリン血中濃度が低下しても、組織に分布したテオフィリンにより血中濃度が再度上昇することがある。

1) 痙攣、不整脈の発現がない場合

- ① 服用後短時間しか経過していないと思われる場合、嘔吐を起こさせることが有効である。服用後1時間以内の患者では特に有効である。
- ② 下剤を投与する。ただし、体液、電解質の異常に注意すること。
- ③ 活性炭を反復投与し、テオフィリン血中濃度をモニターする。
- ④ 痙攣の発現が予測されるようなら、フェノバルビタール等の投与を考慮する。ただし、フェノバルビタールは呼吸抑制作用を示すことがあるので、使用に際しては注意すること。

2) 痙攣の発現がある場合

- ① 気道を確保する。
- ② 酸素を供給する。
- ③ 痙攣治療のためにジアゼパム静注等を行う。痙攣がおさまらない場合には全身麻酔薬投与を考慮する。
- ④ バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。

3) 痙攣後に昏睡が残った場合

- ① 気道を確保し、酸素吸入を行う。
- ② 大口径の胃洗浄チューブを通じて下剤及び活性炭の投与を行う。
- ③ テオフィリン血中濃度が低下するまでICU管理を継続し、十分な水分補給を続ける。活性炭を反復経口投与しても血中濃度が下がらない場合には、活性炭による血液灌流、血液透析も考慮する。

4) 不整脈の発現がある場合

- ① 不整脈治療としてペースング、直流除細動、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。
- ② バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。また、電解質異常がある場合はその補正を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

- (1) 本剤は徐放性製剤なので、かまわずに服用するよう指導すること。
- (2) 水とともに経口投与するよう指導すること。
- (3) 本剤を飲みにくい場合には、割線で2分して服用するよう指導すること。
- (4) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして

縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

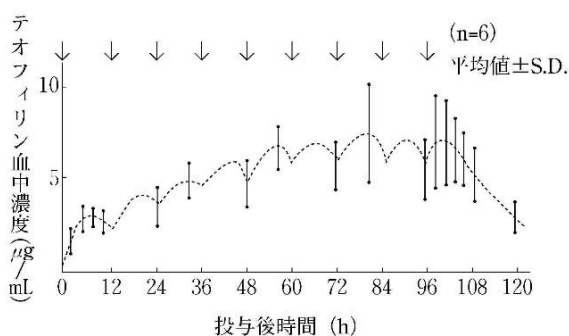
【薬物動態】

1. 吸収²⁰⁾

- (1) 健常成人にテオドール錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

	健常成人(n=6)
C _{max} (μg/mL)	3.0 ± 0.5
t _{max} (h)	7.2 ± 1.6
AUC _{0→∞} (μg·h/mL)	53.9 ± 10.8

- (2) 健常成人にテオドール錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を12時間ごとに9回連続投与した場合のテオフィリン血中濃度は、下図のように6回目投与後ほぼ定常状態に達した。



- (3) 健常高齢者及び健常非高齢者にテオドール錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を12時間ごとに9回連続経口投与した場合の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

	健常非高齢者(n=16)	健常高齢者(n=16)
C _{max} (μg/mL)	8.7 ± 2.2	10.3 ± 2.3
t _{max} (h)	3.9 ± 1.4	4.8 ± 1.7
AUC _{96→108} (μg·h/mL)	93.1 ± 25.5	111.6 ± 24.7

2. 代謝^{20, 21)}

健常成人にテオドール錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を経口投与した場合、テオフィリンは主として肝臓で代謝され、尿中代謝物は1,3-dimethyluric acid、1-methyluric acid及び3-methylxanthineが同定された。テオフィリンの代謝にはP450の分子種のうちCYP1A2が主たる分子種として、3A4や2E1がマイナーな分子種として関与することが示唆されている。

3. 排泄²⁰⁾

テオドール錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を投与後48時間に健常成人の尿中に排泄される未変化のテオフィリンは投与量の約8%、代謝物は約80%であった。

〈参考〉²²⁾

ラットに¹⁴C-theophyllineを経口投与した場合、テオフィリン及びその代謝物が特異的に分布、蓄積する臓器は認められなかった。

【臨床成績】

(1日2回投与)²⁻¹⁰⁾

気管支喘息患者を対象に実施された二重盲検比較試験を含む国内臨床症例394例中、脱落、除外例を除いた348例のうち、改善以上と評価されたのは232例(66.7%)であった。

(1日1回投与)¹⁵⁻¹⁹⁾

1日2回分割投与法との気管支喘息患者を対象に実施された多施設二重盲検交叉比較試験の概要は下表のとおりであった。

投与法別の全般改善度の比較

1日1回投与は1日2回投与に比べ							検定		
著明改善	改善	やや改善	同等	やや悪化	悪化	著明悪化	計	S検定	W検定
0 [0.0]	5 [7.0]	11 [15.5]	41 [57.7]	11 [15.5]	2 [2.8]	1 [1.4]		71	NS

[] : % () : 累積% S検定: 符号検定
W検定: 順位和検定 NS: Not significant

【薬効薬理】²³⁻²⁹⁾

テオフィリンは、気管支拡張、肺血管拡張、呼吸中枢刺激、気道の粘液線毛輸送能の促進、横隔膜の収縮力増強、肥満細胞からの化学伝達物質(気管支収縮因子)の遊離抑制等の作用により、気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫等の閉塞性肺疾患の諸症状を改善する。

また、テオフィリンは、喘息患者の気管支生検において活性化好酸球数、総好酸球数の減少及びCD4陽性細胞数の減少等の抗炎症作用を示す。

*In vitro*においては、ヒト炎症細胞からの活性酸素及びサイトカインの産生に対する抑制作用、ヒト好酸球の接着因子発現の抑制作用、IL-5のヒト好酸球寿命延長に対する抑制作用等が報告されている。

その作用機序は、phosphodiesteraseの作用を阻害して細胞内cyclic 3', 5'-AMP濃度を高めることによるとされている。

このほかにも、アデノシン受容体に対する拮抗作用、細胞内カルシウムイオンの分布調節作用、内因性カテコールアミンの遊離促進作用及びプロスタグランジンに対する拮抗作用等が報告されており、いまだ作用機序については不明な点が多い。

【有効成分に関する理化学的知見】

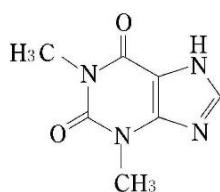
一般名: テオフィリン(Theophylline)

化学名: 1, 3-Dimethyl-1*H*-purine-2, 6(3*H*, 7*H*)-dione

分子式: C₇H₈N₄O₂

分子量: 180.16

構造式:



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にやや溶けやすく、

水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。0.1mol/L

塩酸試液に溶ける。

融点: 271~275°C

【取扱い上の注意】

テオドール錠100mg及びテオドール錠200mgの表面の斑点は、効果を持続するための特殊製剤技術によるもので、変質によるものではない。



New York 2006 : 727-736

24) 第十五改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2006 ;

C-2545-C-2549

25) 黒沢元博 他: 医学のあゆみ 1985 ; 134(13) : 1121-1124

26) Sullivan, P. et al. : Lancet 1994 ; 343(8904) : 1006-1008

27) Barnes, P. J., Pauwels, R. A. : Eur. Respir. J. 1994 ; 7(3) : 579-591

28) Ohta, K. et al. : Clin. Exp. Allergy 1996 ; 26 (Suppl. 2) : 10-15

29) Sagara, H. et al. : Clin. Exp. Allergy 1996 ; 26 (Suppl. 2) : 16-21

** 2. 文献請求先

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

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示(3年)

	5mg	15mg
承認番号	16100AMZ00642	16100AMZ00643
薬価収載	1986年11月	1986年11月
販売開始	1986年12月	1986年12月
再審査結果	1989年12月	1989年12月

本態性高血圧症治療剤

ブロックリン[®]-Lカプセル5mg ブロックリン[®]-Lカプセル15mg

ピンドロール持続性カプセル

BLOCKLIN[®]-L

Ⓔ 登録商標

※ 劇薬

処方せん医薬品

(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分及び他のβ遮断剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[喘息等の症状を誘発・悪化させるおそれがある。]
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者[本症でみられる心筋収縮力抑制を増強するおそれがある。]
4. 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(2、3度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者[心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
5. 心原性ショック、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全の患者[心筋収縮力を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
6. 異型狭心症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
7. 重症の末梢循環障害(壊疽等)のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
8. 未治療の褐色細胞腫の患者(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
10. チオリダジンを投与中の患者[不整脈、QT延長等があらわれることがある。](「3.相互作用」の項参照)

【組成・性状】**

1. 組成

品名	ブロックリン-Lカプセル5mg
成分・分量	1カプセル中 ピンドロール 5mg 速放部 ピンドロール1.67mg 徐放部 ピンドロール3.33mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、メタクリル酸コポリマー-L、白色セラック、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、白糖、トウモロコシデンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン

品名	ブロックリン-Lカプセル15mg
成分・分量	1カプセル中 ピンドロール 15mg 速放部 ピンドロール5mg 徐放部 ピンドロール10mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、メタクリル酸コポリマー-L、白色セラック、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、白糖、トウモロコシデンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン

2. 製剤の性状

品名	ブロックリン-Lカプセル5mg
性状	白色の不透明な硬カプセル
外形	 重さ 約0.28g 2号カプセル
識別コード	TTS-287

品名	ブロックリン-Lカプセル15mg
性状	白色の不透明な硬カプセル
外形	 重さ 約0.36g 1号カプセル
識別コード	TTS-288

【効能・効果】

本態性高血圧症(軽症～中等症)

【用法・用量】

通常、成人にはピンドロールとして15mgを1日1回朝食後に経口投与する。

なお、年齢、体重、症状によっては通常量以下に適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経刺激剤 アドレナリン 等	昇圧反応を引き起こすことがあるので、血圧値に注意すること。	本剤のβ遮断作用により、交感神経刺激剤のα刺激作用が優位となり、血圧が上昇することがある。

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例488例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は77例(15.8%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇36件、めまい16件等であった。

再審査終了時における安全性評価対象例1782例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は155例(8.70%)に認められた。主なものは、CK(CPK)上昇41件、腓腸筋痙直12件等であった。

(1) 重大な副作用

- 心不全(0.1～5%未満)、心胸比増大(0.1%未満) 心不全の誘発・悪化、また、心胸比増大がみら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。
- 喘息症状(0.1%未満) 喘息症状の誘発・悪化がみられることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}			発疹等
眼 ^{注)}	涙液分泌減少、霧視等		
精神神経系 ^{注)}		めまい、ふらつき、頭痛、不眠、脳貧血様症状、眠気、振戦	精神症状(抑うつ、幻覚)、悪夢、多汗等
循環器		低血圧、動悸、徐脈、胸痛、浮腫	房室ブロック、脚ブロック
消化器		悪心・嘔吐、下痢、腹痛、食欲不振、口渇、心窩部不快感等	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇	
その他 ^{注)}	CK(CPK)上昇、LDH上昇、血清尿酸値上昇	脱力感、倦怠感、熱感、手足のしびれ感	腓腸筋痙直(こむらえり)、その他の筋肉痛、筋緊張亢進

注)症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少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。

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- 休薬を要する場合は、徐々に減量する。([2.重要な基本的注意]の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過量投与時には通常次のような処置が行われる。

過度の徐脈にはアトロピン硫酸塩を静注し、効果不十分な場合にはβ刺激剤(イソプレナリン塩酸塩、オルシプレナリン硫酸塩等)を徐々に静注する。

低血圧には昇圧剤(アドレナリン、ドパミン等)を投与する。心不全にはジギタリス製剤、利尿剤を投与する。なお、グルカゴンの静注が有効な場合もある。

気管支痙攣にはβ刺激剤(サルブタモール硫酸塩等)又はアミノフィリンを静注する。

これらの処置の間は患者を常に観察下におくこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

β遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗する場合がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

本態性高血圧症入院患者17例を対象にピンドロール持続性カプセル15mgを1日1回(朝食後)、ピンドロール錠5mgを1日3回(毎食後)連続7日間クロスオーバーにて投与し、各製剤の投与第7日の血漿中ピンドロール濃度を測定した。血漿中ピンドロール濃度の時間推移は図1のとおりであり、ピンドロール持続性カプセル15mgでは投与6時間後に最高値を示した。また、このとき同一症例におけるピンドロール持続性カプセル15mg 1日1回投与時の吸収量(AUC)は、ピンドロール錠5mg、1日3回投与時のそれとほぼ同様であった(図2)。¹⁾(測定法：HPLC)

■ ピンドロール持続性カプセル15mg (n=17)
 ▼ ピンドロール錠5mg (n=17)
 mean ± S.E.

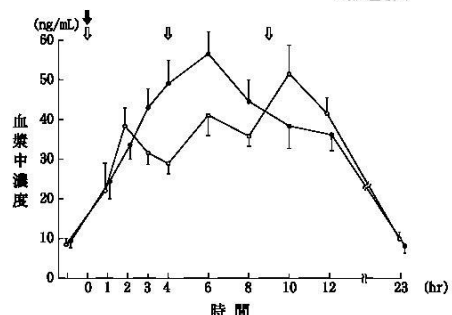


図1 投与第7日における血漿中ピンドロール濃度の時間推移

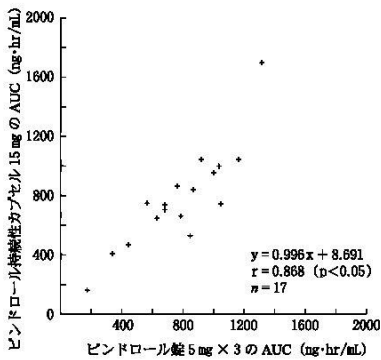


図2 投与第7日の各症例における両製剤についてのAUCの関係

2. 排泄

ピンドロール持続性カプセル15mgを経口投与したとき、24時間後までの尿中排泄率は25.4%であった。

3. その他

(外国人によるピンドロール使用時のデータ)
 血漿蛋白結合率：50.6±2.5%⁹⁾ (mean±S.E.)

【臨床成績】

ピンドロール錠5mgを対照薬とした二重盲検比較試験において、本態性高血圧症を対象とした本剤単独投与時の有効率は、64.5% (49例/76例)であった。⁹⁾

表1 臨床成績

対象	(著明下降+下降)例数/ 降圧効果評価対象例数	有効率(%)
二重盲検比較試験 ⁹⁾	49/76	64.5
長期投与試験 ⁴⁾	37/59	62.7

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 交感神経β受容体遮断作用

健康成人男性7例を対象にピンドロール持続性カプセル15mgを朝食後に1回投与して、投与前、投与1、4、8、10時間後に運動負荷試験を実施した。投与1、4、8、10時間後の血圧及び心仕事量(収縮期血圧×心拍数)は投与前に比べて有意に低下した。⁹⁾

(2) 血圧及び脈拍数の日内変動に及ぼす影響

本態性高血圧症入院患者(成人)17例を対象にピンドロール持続性カプセル15mgを1日1回(朝食後)、ピンドロール錠5mgを1日3回(毎食後)、連続7日間クロスオーバーにて投与し、投与第7日における日内の血圧及び脈拍数変動を比較した。ピンドロール持続性カプセル15mg、1日1回投与での日内の血圧は投与前に比べて有意に低下しており、持続的な降圧効果が認められた。脈拍数に対しては有意な変動を及ぼさなかった。¹⁾

2. 作用機序

降圧作用

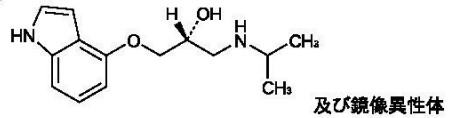
β受容体遮断作用による心拍出量減少のほかに、中枢神経系への作用やレニン分泌抑制作用等の関与が考えられている。⁹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ピンドロール(Pindolol)

化学名：(2RS)-1-(1H-Indol-4-yloxy)-3-(1-methylethyl)aminopropan-2-ol

構造式：



分子式：C₁₄H₂₀N₂O₂

分子量：248.32

性状：白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。

メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

希硫酸又は酢酸(100)に溶ける。

融点：169~173℃

分配係数：0.82[pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包 装】

ブロクリン-Lカプセル 5mg

PTP包装：100カプセル(10カプセル×10)

1000カプセル(10カプセル×100)

ブロクリン-Lカプセル15mg

PTP包装：100カプセル(10カプセル×10)

500カプセル(10カプセル×50)

【主要文献】

- 1) 池田正男他：薬理と治療,13(2)：781,1985.
- 2) Weiss, Y. A., et al. : Curr. Ther. Res.,21(5)：644, 1977.
- 3) 池田正男他：Geriatr. Med.,23(3)：420,1985.
- 4) 関顕他：Ther. Res.,2(2)：357,1985.
- 5) 関顕他：薬理と治療,13(2)：763,1985.
- 6) Simpson, F. O. : Drugs,7(1)：85,1974.

【文献請求先】**

今
改
訂
→

高田製薬株式会社 学術部
 〒331-8588 さいたま市西区宮前町203番地1
 電話 048(622)2617
 FAX 048(623)3065

今
改
訂
→

製造販売
高田製薬株式会社
 さいたま市西区宮前町203番地1

**2009年6月改訂（第7版、指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂）
*2009年2月改訂

日本標準商品分類番号
876132

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間2年）

持続性経口用セフェム系抗生物質製剤

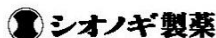
処方せん医薬品^{注1}**

L-ケフレックス[®]顆粒^①

セファレキシン複粒

L-Keflex[®] 【規制区分から「指定医薬品」を削除】

	①
承認番号	15300EMZ00796
薬価収載	1979年4月
販売開始	1979年4月
再評価結果	2004年9月
効能追加	1981年11月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	L-ケフレックス顆粒
成分・含量 [1包(1g)中]	セファレキシン500mg(力価) <u>胃溶性粒</u> ：セファレキシン150mg(力価) <u>腸溶性粒</u> ：セファレキシン350mg(力価)
添加物	白糖、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、メチルセルロース、タルク、 <u>ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート</u> 、クエン酸トリエチル、サラシミツロウ、含水二酸化ケイ素、黄色5号

2. 性状

販売名	L-ケフレックス顆粒
性状・剤形	ごくうすいだいだい色の顆粒で、わずかに特異なおいがあり、味はほとんどない。

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス

<適応症>

- 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎
- 咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染
- 膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）
- パルトリン腺炎
- 涙囊炎、麦粒腫
- 外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎
- 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染

【用法・用量】

通常、成人及び体重20kg以上の小児にはセファレキシンとして1日1g(力価)を2回に分割して、朝、夕食後に経口投与する。

重症の場合や分離菌の感受性が比較的低い症例にはセファレキシンとして1日2g(力価)を2回に分割して、朝、夕食後に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
 - (3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。〕
 - (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕
 - (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意

ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。

 - (1) 重大な副作用
 - 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、浮腫等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 急性腎不全（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 3) 溶血性貧血（0.1%未満）：溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 4) 偽膜性大腸炎（0.1%未満）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（0.1%未満）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 6) 間質性肺炎、PIE症候群（0.1%未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹、蕁麻疹、紅斑、 そう痒、発熱、リンパ 腺腫脹、関節痛等		
血液 ^{注1}			顆粒球減少、好酸球増 多、血小板減少
肝臓 ^{注2}			黄疸、AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇
消化器		悪心、嘔吐、下痢、 軟便、腹痛、食欲不 振、胃不快感等	
菌交代症			口内炎、カンジダ症
ビタミン 欠乏症			ビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血 症、出血傾向等)、ビ タミンB群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲 不振、神経炎等)
その他			頭痛、めまい、全身倦 怠感

注1：症状（異常）が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注2：症状（異常）が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

7. 適用上の注意

- (1) 調剤時：原則としてSP包装のまま調剤すること。SP包装を開封して調剤すると2種類の顆粒が偏析を起し、混合比率が変化することがあるので注意すること。
- (2) 調製方法：牛乳、ジュース等に懸濁したまま放置しないように注意すること。

(3) 服用時

- 1) かまずに服用するように注意すること。
- 2) 制酸剤を配合したり、同時に服用すると、本剤の腸溶性が損なわれるおそれがあるので避けることが望ましい。やむを得ず併用するときは十分に服用間隔をあけること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に、セファレキシン複粒500mg（力価）（n=5）、1g（力価）（n=10）を食後単回経口投与したときの血中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。血中濃度は多少のばらつきがあるが二峰性を示す傾向がみられた¹⁾

500 mg（力価）投与（n=5）

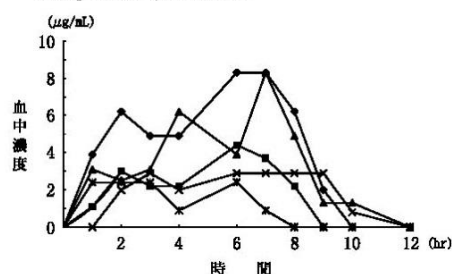


図1 経口投与時の血中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₀ (μg・hr/mL)
500mg（力価）	5	5.3±2.9	29.8±15.6
1g（力価）	10	11.7±2.9	65.7±13.0

(測定法：bioassay) (mean±S. D.)

2. 代謝

(参考)

健康成人にセファレキシンカプセル経口投与後、生体内で代謝されず未変化のまま尿中に排泄された²⁾。

3. 排泄

健康成人にセファレキシン複粒500mg（力価）（n=5）及び1g（力価）（n=10）を食後単回経口投与したときの12時間までの平均尿中回収率（mean±S. E.）は、それぞれ56.3±8.0%、91.8±2.0%を示した¹⁾。

4. その他

(参考)

血清蛋白結合率：限外ろ過法にて測定されたセファレキシンの血清蛋白結合率は約15%であった³⁾。（外国人によるデータ）

【臨床成績】

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は1650例（顆粒、カプセル[※]、カプセル125[※]を含む）であり、有効率は85.4%（1409例）であった。（※ L-ケフレックスカプセル、カプセル125は販売中止）

表2 臨床成績

疾患	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
皮膚科領域感染症	143/155	92.3
外科領域感染症	25/27	92.6
呼吸器感染症	285/359	79.4
尿路感染症	604/684	88.3
産婦人科領域感染症	11/11	100
眼科領域感染症	81/84	96.4
耳鼻科領域感染症	45/69	65.2
歯科・口腔外科領域感染症	215/261	82.4

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗菌作用

セファレキシンは、試験管内でブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラピリスに抗菌力を示す^{4),5)}。

2. 作用機序

細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、その作用は殺菌的である⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：セファレキシン（JAN）〔日局〕

Cefalexin

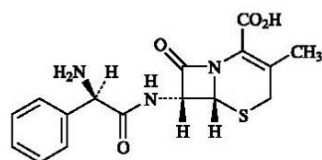
略号 CEX

化学名： (6*R*, 7*R*)-7-[(2*R*)-2-Amino-2-phenylacetyl-amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

分子式： $C_{16}H_{17}N_3O_4S$

分子量： 347.39

化学構造式：



性状： 白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにほとんど溶けない。

吸湿性である。

融点： 約170℃(分解)

分配係数： 0.14 [pH7.2, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

L-ケフレックス顆粒：SP100g (1g×100包)、
SP500g (1g×500包)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 上田泰ほか：最新医学, 1977, 32(6), 1189 [197700121]
- 2) 西村治雄ほか：最新医学, 1969, 24(9), 1983 [196900019]
- 3) Kind, A. C. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 1968, 361 [196800050]
- 4) 西野武志ほか：Chemotherapy, 1979, 27(S-7), 38 [197900102]
- 5) 中沢昭三ほか：Jpn. J. Antibiot., 1969, 22(4), 269 [196900025]
- 6) 上田泰ほか：化学療法ハンドブック, 1975, pp. 16-18, 永井書店, 東京

【文献請求先】

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

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

[提携会社名削除]*



貯法：

高温を避けて保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

* 経皮吸収型狭心症治療剤

* * 劇薬、処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

* * **ニトロダーム[®]TTS[®] 25mg**
Nitroderm[®]TTS[®] 25mg

* ニトログリセリン経皮吸収型製剤

* * 承認番号	22100.AMX.01747000
* * 薬価収載	2009年9月
販売開始	1989年4月
再審査結果	1994年3月



【禁忌 (次の患者には使用しないこと)】

1. 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者〔血管拡張作用によりさらに血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 閉塞隅角緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
3. 頭部外傷又は脳出血のある患者〔頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。〕
4. 高度な貧血のある患者〔血圧低下により貧血症状(めまい、立ちくらみ等)を悪化させるおそれがある。〕
5. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- * 6. ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)を投与中の患者〔本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。〕(「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

**品名	ニトロダームTTS25mg
成分・含量	1枚(薬物放出有効面積:10cm ²)中にニトログリセリン25mgを含有する。
添加物	乳糖、無水ケイ酸、ジメチルポリシロキサン その他2成分
外観・性状	白色の泥状物質をうすいだい色の支持体と放出制御膜で包み込んだ長楕円形の平板で、皮膚によく付着する。
**外形	<p>平面図 (放出有効面積:10cm²)</p>
識別コード	CG DOD
大きさ(約)	長径:5cm 短径:3cm 質量:1g

【効能又は効果】

狭心症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

本剤は狭心症の発作緩解を目的とした治療には不適であるので、この目的のためには速効性の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用すること。

【用法及び用量】

通常、成人に対し1日1回1枚(ニトログリセリンとして25mg含有)を胸部、腰部、上腕部のいずれかに貼付する。
なお、効果不十分の場合は2枚に増量する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)
 - (1) 低血圧の患者〔血管拡張作用によりさらに血圧を低下させるおそれがある。〕
 - (2) 原発性肺高血圧症の患者〔心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。〕
 - (3) 肥大型閉塞性心筋症の患者〔心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の使用に際しては、症状及び経過を十分に観察し、狭心症発作が増悪するなど効果が認められない場合には他の療法に切り替えること。
 - (2) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を投与中の患者で、急に投与を中止したとき症状が悪化した症例が報告されているので、休薬を要する場合には他剤との併用下で行うこと。また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。
 - (3) 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがある。このような場合には貼付部位を変更し、非ステロイド系抗炎症剤軟膏又はステロイド軟膏等を使用するか、本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (4) 過度の血圧低下が起こった場合には、本剤を除去し、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。
 - (5) 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
 - (6) 本剤使用開始時には他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用を起こすことがある。このような場合には鎮痛剤を投与するか、減量又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。また、これらの副作用のために注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- * (7) 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤使用前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤使用中及び使用後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。

3. 相互作用

* (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
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩(パイアグラ) バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ) タダラフィル(シアリス)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム拮抗剤 ACE阻害剤 β-遮断剤 利尿降圧剤 二環系抗うつ剤 メジャー・トランキライザー	血圧低下作用が増強されるおそれがある。めまい、虚脱感等の自覚症状の発現に注意し、定期的に血圧の測定を行うことが望ましい。	両剤ともに血圧低下作用を有するため、併用した場合相加的に血圧が低下する可能性がある。
アルコール摂取	血圧低下作用が増強されることがある。	飲酒により血管拡張作用が増強され相加的に血圧低下作用が増強される可能性がある。
他の血管拡張剤 他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されることがある。	相加的に血管拡張作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症剤 アスピリン等	本剤の血管拡張作用が減弱するおそれがある。	プロスタグランジンL等の合成が阻害され、本剤の作用を減弱する可能性がある。

4. 副作用

副作用調査例数の累計4,870例中340例(7.0%)に411件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛98例(2.0%)、そう痒82例(1.7%)、発赤44例(0.9%)、かぶれ40例(0.8%)等であった。(再審査終了時までの集計)

その他の副作用

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
循環器	脳貧血、熱感、潮紅、顔脈、失神	めまい	血圧低下、動悸、浮腫
精神神経系	—	頭痛、頭重感	—
過敏症 ^(*)	—	—	アレルギー性接触皮膚炎、全身発疹
皮膚 ^(*)	色素脱失斑	一次刺激性の接触皮膚炎(刺激症状、発赤、そう痒等)、かぶれ	びらん
消化器	—	—	悪心・嘔吐、下痢
その他	尿失禁、便失禁	—	耳鳴、頸部硬直感、疲労感、けん怠感、発汗

注1) このような場合には使用を中止すること。
注2) このような場合には貼付部位を変えるなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には使用することを避け、やむを得ず使用する場合には、授乳を中止させること。〔他のニトログリセリン外用剤の動物実験において乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への使用

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

7. 過量投与

徴候・症状：高用量のニトログリセリンは血圧低下、反射性頻脈、虚脱、失神、メトヘモグロビン血症等を引き起こすことがある。しかし、本剤では放出制御膜により、過量投与発現の可能性は低い。
処置：本剤除去により、直ちに症状は消失する。高度の血圧低下及び虚脱には、患者を臥位にし、下肢を挙げさせる。

8. 適用上の注意

- 貼付部位：(1) 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。
(2) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
(3) 創傷面に使用しないこと。
(4) 自動体外式除細動器(AED)の妨げにならないように貼付部位を考慮するなど、患者、その家族等に指導することが望ましい。

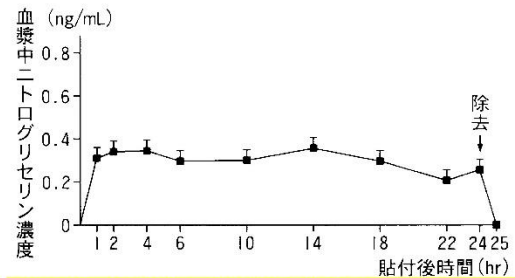
9. その他の注意

- 以下の療法を行うときは、前もって本剤を除去すること。
1) 電気的除細動(DC細動除去等)〔除細動器と接触した場合、本剤の支持体(アルミニウム箔)が破裂することがある。〕
2) ジアテルミー(高周波療法)〔本剤の温度が上昇するおそれがある。〕
3) MRI(核磁気共鳴画像法)〔本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。〕
- 本剤使用中に本剤又は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。なお、労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休薬時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある。
- 肺疾患、虚血性心疾患、脳虚血の患者で低酸素血症がある場合には、本剤の使用により低酸素状態が悪化することがある。

***【薬物動態】

単回貼付

健康成人にニトログラームTTS25mg 1枚を24時間貼付したとき、血漿中ニトログリセリン濃度は、貼付1時間後から本剤を除去するまで平均0.30ng/mLの定常血漿中濃度を保ち、除去後は速やかに消失している。¹⁾



ニトログラームTTS25mg貼付時の血漿中ニトログリセリン濃度 (平均±S. E., n=12)

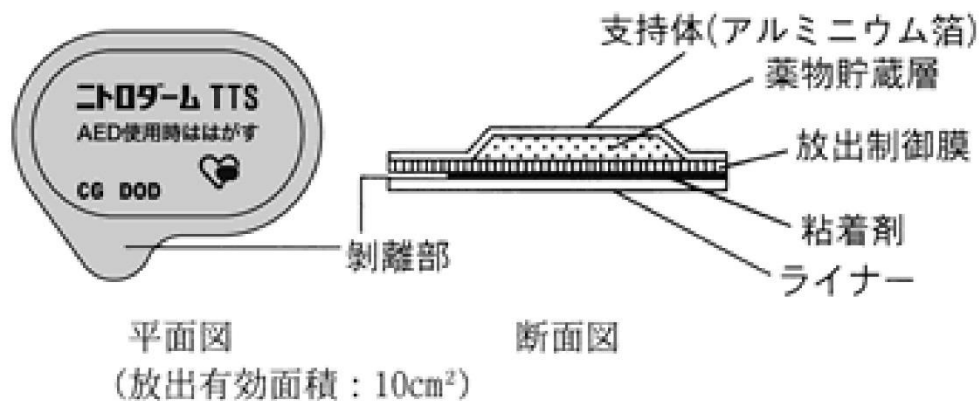
【参考】

健康成人にニトログラームTTS25mg 1枚又は2枚を24時間貼付したとき、その定常血漿中ニトログリセリン濃度には用量依存性が認められている。²⁾
健康成人にニトログラームTTS25mg 1枚又は2枚を24時間ごとに貼り替え、4~5日間連続貼付したとき、貼り替えによる血漿中ニトログリセリン濃度の変化は認められず、蓄積性も認められていない。³⁾
同様に、10日間連続貼付したときも、血漿中ニトログリセリン濃度に蓄積性を認めない。²⁾ (外国人のデータ)

***【臨床成績】

運動負荷法を用い、運動耐容能を主な指標とした臨床薬理試験では、ニトログラームTTS25mgの貼付により抗狭心症効果が長時間にわたり得られることが確認されている。^{3)~5)}
長時間連続記録心電図法を用いた試験では、ニトログラームTTS25mgの貼付により、発作のみならず心電図上の虚血性ST偏位も改善することが確認されている。⁶⁾

- ニトロダームTTS25mgは白色の泥状物質をうすいだい色の支持体と放出制御膜で包み込んだ長楕円形の平板で、皮膚によく付着する経皮吸収型製剤である。
- ニトロダームTTS25mgの薬物放出有効面積は10cm²である。
- 1枚中：25mgのニトログリセリンを含有する。（但し、24時間あたりの放出量は約5mg）



製剤上の解説：

ニトロダームTTS25mgは支持体、薬物貯蔵層、放出制御膜、粘着剤、ライナーの5層よりなる。

①支持体

薬物貯蔵層からのニトログリセリンの揮散を防止し、また、光、空気、水分あるいは外力からシステムを保護する。裏面にアルミニウム箔（アルミ積層フィルム）を使用し、表面は皮膚の色に近い肌色を施している。

②薬物貯蔵層

ニトログリセリンをしみ込ませた乳糖をシリコン油に懸濁させた白色の泥状物質。シリコン油にニトログリセリンの一部が溶解・飽和しており、放出により、溶解していたニトログリセリン量が減少しても、乳糖に吸着されていたニトログリセリンが、直ちにシリコン油中に移行・飽和し、放出速度に影響がないよう工夫されている。

③放出制御膜

薬物貯蔵層からのニトログリセリンの放出を制御する高分子フィルム。

④粘着剤

アレルギーや刺激性の少ないシリコン系粘着剤。

⑤ライナー

塩化ビニルフィルムを使用しシステムを使用するまで密閉状態に保ち、使用時に剥離する。

経皮吸収型・虚血性心疾患治療剤

処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

フランドルテープ® 40mg
Frاندol tape 40mg (硝酸イソソルビド・テープ剤)



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

承認番号	21800AMX10694
薬価収載	2006年12月
販売開始	2007年1月
再審査結果	1998年3月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】*

- (1) 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者
[血管拡張作用により更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 閉塞隅角緑内障の患者
[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) 頭部外傷又は脳出血のある患者
[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。]
- (4) 高度な貧血のある患者
[血圧低下により貧血症状(めまい、立ちくらみ等)を悪化させるおそれがある。]
- (5) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- * (6) ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)を投与中の患者
[本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。]「3.相互作用」の項参照

【組成・性状】**

成分・含量 (1枚中)	硝酸イソソルビド 40mg
添加物	アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、ミリスチン酸イソプロピル、ポリイソシアネート液
剤形・性状	白色半透明の粘着テープ剤(管面被覆材は透明)で、粘着剤に基づくわずかな特異臭がある。
識別コード等	 613 (アルミ袋に表示)  フランドルテープ (テープ本体に表示)
大きさ	63.5mm × 63.5mm

【効能・効果】

狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は狭心症の発作寛解を目的とした治療には不適であるので、この目的のためには速効性の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用すること。

【用法・用量】

通常、成人に対し、1回1枚(硝酸イソソルビドとして40mg)を胸部、上腹部又は背部のいずれかに貼付する。貼付後24時間又は48時間ごとに貼りかえる。
なお、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 低血圧の患者
[血管拡張作用により更に血圧を低下させるおそれがある。]
- (2) 原発性肺高血圧症の患者
[心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。]
- (3) 肥大型閉塞性心筋症の患者
[心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) 肝障害のある患者
[高い血中濃度が持続するおそれがあるため、減量するなどして使用すること。]
- (5) 高齢者[「5.高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、症状及び経過を十分に観察し、狭心症発作が増悪するなど効果が認められない場合には他の療法に切りかえること。
- (2) 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用中の患者で、急に投与を中止したとき症状が悪化した症例が報告されているので、**休薬を要する場合には他剤との併用下で徐々に投与量を減じること。**また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。
- (3) 本剤の貼付により**過度の血圧低下**が起こった場合には、本剤を剝離し、**下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。**
- (4) **起立性低血圧**を起こすことがあるので注意すること。
- (5) 本剤の投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用を起こすことがある。このような場合には鎮痛剤を投与するか、減量又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。
また、これらの副作用のために注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (6) 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更しステロイド軟膏等を投与するか、投与中止するなど適切な処置を行うこと。

* (7) 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。

3. 相互作用

* (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
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 (バイアグラ錠) バルденаフィル塩酸塩水和物 (レビトラ錠) タダラフィル (シアリス錠)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

下記の薬剤等との相互作用により、過度の血圧低下が起こった場合には、本剤を剥離し、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール 摂取	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。
利尿剤	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血圧低下作用を増強させる。
血管拡張剤 硝酸・亜硝酸 エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。

4. 副作用

総症例 5,285 例中報告された副作用は 339 例 (6.41%) 延べ 360 件であった。主な副作用は接触皮膚炎 272 件 (5.15%)、頭痛 52 件 (0.98%)、血圧低下 10 件 (0.19%) 等であった (再審査終了時)。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血圧低下	めまい・ふらつき、熱感、潮紅、動悸	
精神神経系		頭痛		脱力感、不快感
過敏症 ^{注1)}	皮膚の刺激感		発疹	
皮膚	一次刺激性の接触皮膚炎 (刺激症状、発赤、痒痒等) ^{注2)} 、アレルギー性接触皮膚炎 ^{注1)}		接触皮膚炎の後の色素沈着 (軽度)	
消化器			悪心	胃部不快感、食欲不振、嘔吐

注 1) 投与を中止すること。

注 2) 貼付部位を変えたり、副腎皮質ステロイド軟膏を塗布するなどの適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。
[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

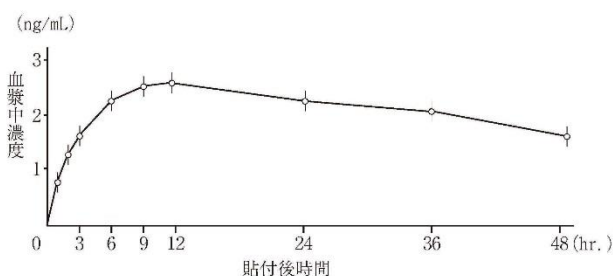
- 貼付部位:** (1) 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。
(2) 貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときは清潔なタオル等でよくふき取ってから本剤を貼付すること。特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与すること。
(3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。
(4) 自動体外式除細動器 (AED) の妨げにならないように貼付部位を考慮するなど、患者、その家族等に指導することが望ましい。

9. その他の注意

- (1) 本剤使用中に本剤又は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。なお、類似化合物 (ニトログリセリン) の経皮吸収型製剤での労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休薬時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある。¹⁾
- (2) 硝酸イソソルビド製剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

健康成人男子の胸部に本剤 1 枚 (硝酸イソソルビドとして 40mg) を貼付したとき、血漿中硝酸イソソルビド濃度は、貼付 6 時間後に 2.29 ± 0.23 ng/mL に達し、12 時間後に 2.60 ± 0.20 ng/mL に達した後、24 時間後でも 2.28 ± 0.19 ng/mL、48 時間後でも 1.65 ± 0.12 ng/mL と安定した濃度を維持した。



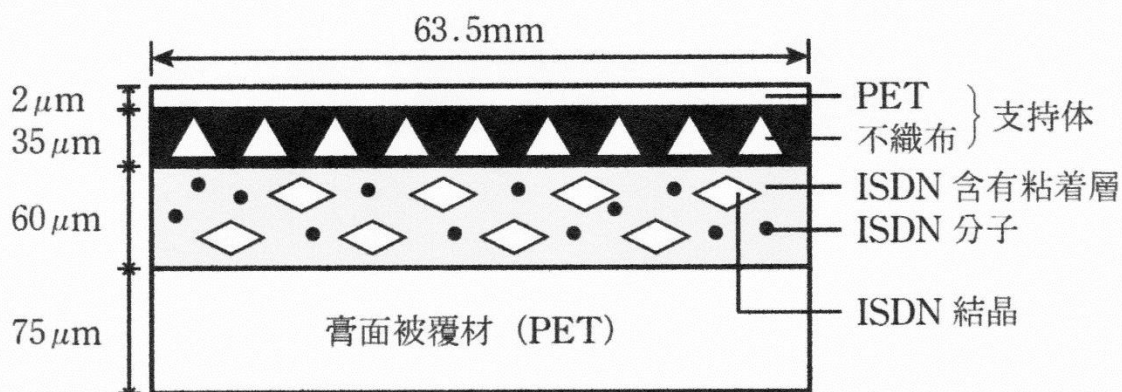
健康成人男子の胸部に本剤 1 枚を 48 時間貼付したときの血漿中硝酸イソソルビド濃度推移 (平均値 ± S.E. n = 16)

経皮（胸部、上腹部又は背部のいずれかに貼付する。）

区別：経皮吸収型製剤

規格：1枚（63.5mm × 63.5mm）中に硝酸イソソルビド（ISDN）40mg を含有する。

性状：白色半透明の粘着テープ剤（膏面被覆材は透明）で、粘着剤に基づくわずかな特異臭がある。



（PET：ポリエチレンテレフタレート）

図IV-1. 本剤の構造

労作狭心症患者のエルゴメータ運動負荷試験では、貼付48時間後においても、投与前に比較して有意な運動耐容量の増加を示した。⁶⁾

また、トレッドミル試験による運動耐容量もフランドルテープにより増加した。その増加の程度は貼付枚数に比例する傾向を示し、血漿中硝酸イソソルビド濃度と運動耐容量の間には正の用量反応関係が示された。⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

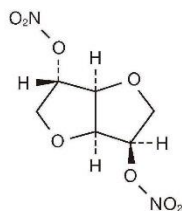
一般名：硝酸イソソルビド (Isosorbide Dinitrate)

化学名：1, 4 : 3, 6-Dianhydro-D-glucitol dinitrate

分子式：C₆H₈N₂O₈

分子量：236.14

構造式：



性状：硝酸イソソルビドは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに硝酸ようのにおいがある。N, N'-ジメチルホルムアミド又はアセトンに極めて溶けやすく、クロロホルム又はトルエンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。硝酸イソソルビドは急速に熱するか、又は衝撃を与えると爆発する。



貯法：

室温保存

使用期限：

- 包装に表示の使用期限内に使用すること
- 使用期限内であっても内袋開封後は1ヵ月以内に使用すること

禁煙補助薬

ニコチネル®TTS®30
ニコチネル®TTS®20
ニコチネル®TTS®10

承認番号	TTS30:21000AMY00293000 TTS20:21000AMY00292000 TTS10:21000AMY00291000
薬価収載	2006年6月 (健保等一部限定適用)
販売開始	1999年5月
国際誕生	1990年3月
再審査結果	2008年2月

Nicotinell®TTS®

経皮吸収ニコチン製剤

NOVARTIS

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

1. 非喫煙者〔本剤の使用が不必要であるため。また、副作用があらわれやすい。〕
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦〔動物で催奇形性及びヒトで乳汁中移行が報告されている。〕
3. 不安定狭心症、急性期の心筋梗塞（発症後3ヵ月以内）、重篤な不整脈のある患者又は経皮的冠動脈形成術直後、冠動脈バイパス術直後の患者〔カテコラミン放出促進による血管収縮、血圧上昇をきたし症状が悪化するおそれがある。〕
4. 脳血管障害回復初期の患者〔脳血管の攣縮・狭窄を起こし症状が悪化するおそれがある。〕
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

ニコチネルTTS30	成分・含量	1枚（薬物放出有効面積：30cm ² ）中にニコチン52.5mgを含有する。
	添加物	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、中鎖脂肪酸トリグリセリド その他1成分
	外観・性状	粘着面が微黄色～淡黄色であり、支持体はうすいだいだい色の円形の平板である。
	外形	
	識別コード	CG EME
	大きさ(約)	直径：62mm 質量：2.1g
ニコチネルTTS20	成分・含量	1枚（薬物放出有効面積：20cm ² ）中にニコチン35mgを含有する。
	添加物	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、中鎖脂肪酸トリグリセリド その他1成分
	外観・性状	粘着面が微黄色～淡黄色であり、支持体はうすいだいだい色の円形の平板である。
	外形	
	識別コード	CG FEF
	大きさ(約)	直径：51mm 質量：1.4g
ニコチネルTTS10	成分・含量	1枚（薬物放出有効面積：10cm ² ）中にニコチン17.5mgを含有する。
	添加物	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、中鎖脂肪酸トリグリセリド その他1成分
	外観・性状	粘着面が微黄色～淡黄色であり、支持体はうすいだいだい色の円形の平板である。
	外形	
	識別コード	CG CWC
	大きさ(約)	直径：36mm 質量：0.7g

【効能又は効果】

循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、代謝性疾患等の基礎疾患を持ち、医師により禁煙が必要と診断された禁煙意志の強い喫煙者が、医師の指導の下に行う禁煙の補助

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

1. 心疾患患者に本剤を使用する場合、問診、心電図、血圧測定、運動負荷試験等により症状が安定であることを確認すること。
2. 本剤の使用は禁煙意志の強い喫煙者の禁煙補助を目的としている。このことを患者に十分説明し、禁煙宣誓書等により禁煙意志の強いことを確認してから使用すること。

【用法及び用量】

ニコチネルTTS10（ニコチンとして17.5mg含有）、ニコチネルTTS20（ニコチンとして35mg含有）又はニコチネルTTS30（ニコチンとして52.5mg含有）を1日1回1枚、24時間貼付する。通常、最初の4週間はニコチネルTTS30から貼付し、次の2週間はニコチネルTTS20を貼付し、最後の2週間はニコチネルTTS10を貼付する。なお、最初の4週間に減量の必要が生じた場合は、ニコチネルTTS20を貼付する。本剤は10週間を超えて継続投与しないこと。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 減量する場合は、予定の貼付期間を変更せず、一段階ニコチン含量の少ない同一製剤を使用すること。
2. 本剤は24時間貼付するため、就寝中に不眠等の睡眠障害があらわれることがあるので、このような場合には本剤を中止すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
 - (1) 心筋梗塞、狭心症（異型狭心症等）の既往歴のある患者、又は狭心症で症状の安定している患者〔症状が再発又は悪化するおそれがある。〕
 - (2) 高血圧、不整脈、脳血管障害、心不全、末梢血管障害（パージャール病等）のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - (3) 甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、糖尿病（インスリンを使用している）等の内分泌疾患のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - (4) 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - (5) 肝・腎機能障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - (6) アトピー性皮膚炎あるいは湿疹性皮膚炎等の全身性皮膚疾患の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - (7) てんかん又はその既往歴のある患者〔痙攣を引き起こすおそれがある。〕
 - (8) 神経筋接合部疾患（重症筋無力症、イートン・ランバート症候群）又はその既往歴のある患者〔筋力低下等の症状が悪化するおそれがある。〕



2. 重要な基本的注意

- (1) 禁煙の成功は、禁煙指導の質及び頻度に依存するので、本剤は、医師等による適切な禁煙指導の下に禁煙計画・指導の補助として用いること。
また、本剤使用後も禁煙を維持させるため、禁煙指導を実施すること。
- (2) 本剤使用中の喫煙により循環器系等への影響が増強されることがあるので、本剤使用中は喫煙させないこと。
- (3) 本剤は禁煙意志が強く、循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、代謝性疾患等の基礎疾患を持つ患者であって、禁煙の困難な喫煙者に使用すること。
- (4) 本剤の使用開始にあたって、本剤の使用に関する説明書を患者に与えること。

3. 相互作用

喫煙により肝代謝酵素CYP1A2が活性化されることが知られている。

喫煙中に下記薬剤を服用している場合、本剤を使用して禁煙を開始後、下記薬剤の作用が増強するおそれがある。
フェナセチン、カフェイン、テオフィリン、イミプラミン、ペンタゾシン、フロセמיד、プロプラノロール

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
アドレナリン遮断薬	本剤との併用により、アドレナリン遮断性の薬剤の作用を減弱させるおそれがある。 必要に応じてアドレナリン遮断性の薬剤を増量するなど用量に注意すること。	ニコチンにより血中コルチゾール、カテコラミンの量が増加する。
アドレナリン作動薬	本剤との併用により、アドレナリン作動性の薬剤の作用を増強させるおそれがある。 必要に応じてアドレナリン作動性の薬剤を減量するなど用量に注意すること。	

4. 副作用

承認時までの調査では、総症例747例中334例（44.7％）に560件の副作用が認められた。全身性の副作用は140例（18.7％）、局所性副作用は248例（33.2％）に認められた。主な全身性副作用は不眠51件（6.8％）等であり、主な局所性副作用は紅斑155件（20.7％）、そう痒136件（18.2％）等であった。

市販後の使用成績調査では、総症例2,793例中542例（19.4％）に813件の副作用が認められた。全身性の副作用は320例（11.5％）、局所性副作用は283例（10.1％）に認められた。主な全身性副作用は不眠164件（5.9％）等であり、主な局所性副作用は紅斑（かぶれ、発赤等）194件（6.9％）、そう痒161件（5.8％）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状（頻度不明）：低血圧、頻脈、呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫等の全身症状を伴うアナフィラキシー様症状があらわれることがある。このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

** (2) その他の副作用

	頻度不明	5％以上	0.1％～5％未満	0.1％未満
皮膚	—	一次刺激性の接触皮膚炎（紅斑、そう痒）	一次刺激性の接触皮膚炎（丘疹、腫脹 ^{※1} 、小水疱、刺激感）、皮膚剥離、色素沈着	一次刺激性の接触皮膚炎（熱感等）
精神神経系	神経過敏、錯感覚、振戦	不眠 ^{※2}	頭痛 ^{※3} 、めまい、けん怠感、異夢 ^{※4} 、悪夢 ^{※5} 、集中困難	疲労、しびれ、眠気、易刺激性、感情不安定

	頻度不明	5％以上	0.1％～5％未満	0.1％未満
消化器	—	—	嘔気、嘔吐、腹痛、口内炎、下痢、食欲不振	胸やけ、便秘、消化不良
肝臓	—	—	ALT (GPT)、LDH、 γ -GTP、総ビリルビン値の上昇	AST (GOT) 上昇
循環器	—	—	血圧上昇、動悸	不整脈
自律神経系	—	—	口渇、ほてり、多汗	顔面蒼白、睡液過多
感覚器系	—	—	味覚倒錯（口中苦味感、味覚異常）	耳鳴
呼吸器系	咳嗽	—	—	息苦しさ、咽頭違和感
筋・骨格系	背部痛	—	—	筋肉痛、肩こり
過敏症	—	—	そう痒、発疹、アレルギー性接触皮膚炎、全身性蕁麻疹	紅腫疹（ふけの増加）
その他	—	—	疼痛、ニコチン臭、トリグリセリド上昇、不快感	胸痛、浮腫、寒気、無力症

注1) 症状があらわれた場合は中止すること。必要に応じてステロイド軟膏剤（ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩配合剤等）等の使用を考慮すること。

注2) 症状があらわれた場合は中止すること。
注3) 症状があらわれた場合は減量又は中止すること。

5. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。〔ニコチンでは、動物実験で、マウスにおいて、催奇形作用（四肢の骨格異常）、胎児死亡増加、胎児体重減少、ラットにおいて、胎児死亡増加、胚の発育遅延、着床遅延、分娩開始遅延、出生児発育遅延、出生児の行動異常等が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には使用しないこと。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 過量投与

症状及び徴候は、急性ニコチン中毒の症状及び徴候と同様である。

徴候、症状：蒼白、発汗、嘔気、流涎、嘔吐、腹部痙攣、下痢、頭痛、めまい感、聴覚障害、視覚障害、振戦、精神錯乱、筋脱力感、全身痙攣、疲憊、神経反応の喪失、呼吸不全。致死量では、全身痙攣、死亡につながる末梢性及び中枢性呼吸麻痺、非常にまれに心不全（非喫煙者において）。

処置：ニコチネルTTSを直ちにはがし、石鹸等を使用せずに、その皮膚表面を水で洗い乾燥させる。急性ニコチン中毒に対する処置として、呼吸麻痺に対しては人工呼吸を行う。また、正常体温を維持し、低血圧、心血管虚脱には対症療法を行う。

8. 適用上の注意

- (1) 貼付部位は、上腕部、腹部あるいは腰背部とする。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。なお、入浴後に貼付する場合は、水分を十分に取り除き、乾燥させてから貼付すること。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変え、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。
- (4) 内袋を開封後は、1ヵ月以内に使用すること。

9. その他の注意

- (1) 海外で類薬の長期使用により、ニコチン依存性が製剤に引き継がれ、離脱が困難になる症例が報告されている。
- (2) ラットに皮下投与した実験で、精子形成の低下が起こることが報告されている。

- (3) 以下の療法を行うときは、前もって本剤を除去すること。
 - 1) 電気的除細動（DC細動除去等）〔本剤の支持体と類似するアルミニウムが使用されている製剤で、除細動器と接触した場合、製剤の支持体（アルミニウム箔）が破裂したとの報告がある。〕
 - 2) ジアテルミー（高周波療法）〔本剤の温度が上昇するおそれがある。〕
 - 3) MRI（核磁気共鳴画像法）〔本剤の貼付部位に火傷を引き起こすことがある。〕
- (4) サウナの使用や激しい運動を行うときは、前もって本剤を除去すること。〔ニコチンの吸収量が増加し、過量摂取時の症状があらわれることがある。〕
- (5) 発熱している患者では、ニコチンの吸収量が増加し、過量摂取になるおそれがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人喫煙者にニコチネルTTS10、20、30を単回24時間貼付したとき、血漿中ニコチン濃度は貼付7～24時間後に最高濃度に達し、用量依存的であった。ニコチネルTTS30の血漿中ニコチン濃度推移は、1時間ごとに1本タバコを喫煙したときの各喫煙直前濃度推移と同様であった。本剤除去後の血漿中ニコチン濃度の消失半減期は6～7時間であった。¹⁾

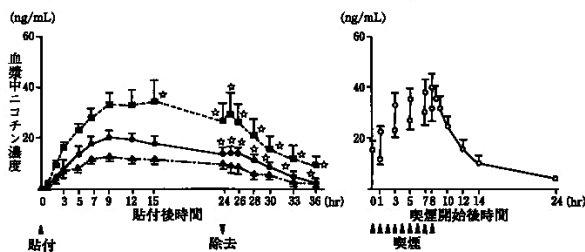


図 ニコチネルTTS貼付時ならびに1時間ごと1本喫煙時の血漿中ニコチン濃度推移
 (▲：ニコチネルTTS10，●：ニコチネルTTS20，■：ニコチネルTTS30，○：喫煙，平均±S.E.，n=6，☆：n=5)

本剤からニコチンは含量の40～47%が放出され、その絶対生物学的利用率はおよそ80%であった。²⁾ また、本剤を腰背部、腹部及び上腕部に貼付したときの生物学的利用率に差は認められなかった。³⁾

2. 代謝・排泄⁴⁾

ニコチンの主代謝部位は肝臓であり、主にコチニンに代謝された後、更に広範に代謝を受ける。ニコチン並びに代謝物は大部分が尿中に排泄される。

3. 蓄積性⁵⁾

健康成人喫煙者にニコチネルTTS30を5日間反復貼付したときの血漿中ニコチン濃度に蓄積性は認められなかった。

4. 腎機能障害患者における薬物動態

喫煙習慣のある軽度～中等度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス：10～40mL/min）6名にニコチネルTTS30（52.5mg）を単回24時間貼付した。腎機能障害患者における血漿中ニコチン濃度のAUC₀₋₄₈、C_{max}は健康成人喫煙者と同様であった。

（外国人のデータ）

【臨床成績】^{6,7)}

基礎疾患を有する喫煙者を対象にした二重盲検比較試験を含む臨床試験において効果判定が行われた329例について有効率（「完全禁煙」及び「禁煙」）は52.3%であった。

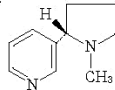
二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められ、離脱症状、特にニコチンへの渴望の発現頻度がプラセボ群に比較し、有意に低かった。

【薬効薬理】

本剤は、タバコに含まれるニコチンを経皮的に吸収させ、禁煙時の離脱症状を軽減することを目的とした禁煙補助剤である。本剤の効果は臨床試験によって裏付けされている（【臨床成績】の項参照）。本剤の成分であるニコチンはサルで強化作用を有することが報告されている。^{8,9)} 身体依存性については、動物では明確になっていない¹⁰⁾ので、動物を用いた薬効薬理試験は実施しなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ニコチン（Nicotine）

化学名：(S)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine

分子式：C₁₀H₁₄N₂

分子量：162.23

性状：無色～黄色又は褐色の液体である。

水、エタノール（95）又はジエチルエーテルと混和する。
 吸湿性である。

【取扱い上の注意】

- (1) 本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されている。本剤を使用するときは、内袋裏面の点線に沿って、貼付剤を傷つけないようハサミで切って取り出すよう患者に指示すること。
- (2) 治療中の成人喫煙者が耐えられるニコチンの投与量であっても、幼児には重度の中毒症状を生じ、死亡に至るおそれがある。ニコチネルTTSは使用前後も相当量のニコチンを含有している。未使用及び使用済みニコチネルTTSはいずれも、絶対に小児の手に入ることのないように、取り扱い及び廃棄には注意するよう患者に指導すること。

【包装】

ニコチネルTTS30（分包品） 14枚
 ニコチネルTTS20（分包品） 14枚
 ニコチネルTTS10（分包品） 14枚

【保険給付上の注意】

1. 本製剤の薬剤料については、ニコチン依存症管理料の算定に伴って処方された場合に限り算定できることとする。また、処方せんによる投薬の場合においては、処方せんの「備考」欄に「ニコチン依存症管理料の算定に伴う処方である。」と記載すること。
- * 2. 1. にかかわらず、ニコチン依存症管理料を算定する禁煙治療を行っている患者が、何らかの理由により入院治療を要することとなった場合、ニコチン依存症管理料の施設基準を届け出ている保険医療機関に入院し、患者本人の強い禁煙意志に基づき禁煙治療を継続した場合に限り、当該禁煙治療に要した本剤の薬剤料を、入院している保険医療機関において算定して差し支えない。
 当該薬剤料の算定に当たっては、外来で実施されていた禁煙治療の内容を十分に踏まえ、継続して計画的な禁煙指導を行うために本剤が処方された場合に算定が認められるものであり、突然の休業等に伴う単なる離脱症状への対応等として本剤が処方された場合には、算定は認められないこと。
 また、診療報酬請求の際には、診療報酬明細書の摘要欄に、「外来においてニコチン依存症管理料を算定する患者に対し、禁煙治療を継続するために処方した。」と記載すること。
 なお、入院の期間は、ニコチン依存症管理料の算定期間である12週間には含まないものとし、また、当該入院中の処方については、ニコチン依存症管理料を算定できる治療回数である5回には含まない。



【主要文献】

- 1) 浦江明憲ほか：臨床医薬 10(Suppl. 3), 3, 1994 [NICJ00001]
- 2) N. L. Benowitz et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 50, 286, 1991 [NICM00052]
- 3) 浦江明憲ほか：臨床医薬 10(Suppl. 3), 53, 1994 [NICJ00003]
- 4) G. A. Kyerematen et al. : Drug Metab. Rev. 23(1&2), 3, 1991 [NICS00095]
- 5) 浦江明憲ほか：臨床医薬 10(Suppl. 3), 35, 1994 [NICJ00004]
- 6) 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(Suppl. 3), 91, 1994 [NICJ00006]
- 7) 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(8), 1801, 1994 [NICJ00008]
- 8) 安藤 潔ほか：Psychopharmacol. 72, 117, 1981 [NICS00034]
- 9) 柳田知司：(財)喫煙科学研究財団「喫煙と健康に関する助成研究」 [NICS00037]
- 10) 柳田知司：最新医学 44, 1359, 1989 [NICS00036]

【文献請求先】

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

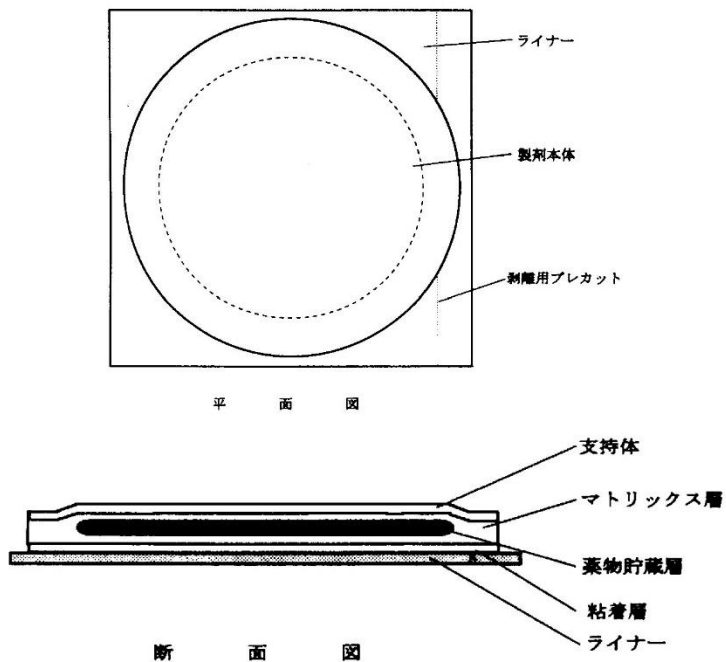
ニコチネル専用ダイヤル

☎ 0120-377-305

受付時間：月～金 9:00～18:00

<http://nicotinell.jp>

ニコチネルTTSの構造



製剤上の解説

- ① 支持体：アルミ蒸着ポリエステルを使用し、ニコチンの揮発を防止する。また、システム内に水分あるいは異物が入り込むのを防ぐ。
- ② 薬物貯蔵層：高濃度のニコチンを紙にしみ込ませ蓄えておくことにより、長時間の放出を可能にする。
- ③ マトリックス層：ニコチンの放出速度を制御し、ニコチンの過剰放出とニコチンの皮膚刺激を抑える。
- ④ 粘着層：貼付時にはがれにくく、また、はがした時に皮膚に残らないように工夫されている。
- ⑤ ライナー：シリコン付着アルミ蒸着ポリエステルを使用し、ニコチンの揮発を防止する。また、粘着面を保護する。

2010年3月改訂（第5版）
 *2008年5月改訂
 貯法：室温保存
 使用期限：製造後5年（外箱に表示）

日本標準商品分類番号

872259

閉塞性気道疾患用剤

ホクナリン錠1mg

〈ツロブテロール塩酸塩錠〉

ホクナリンドライシロップ[®]0.1%小児用

〈ツロブテロール塩酸塩ドライシロップ〉


承認番号
 錠：
 21700AMZ00232000
 ドライシロップ：
 21700AMZ00116000
 薬価収載
 2005年6月
 販売開始
 1981年9月
 再審査結果
 1989年3月
 効能追加
 1989年12月

®登録商標

Hokunalin[®]**■禁忌（次の患者には投与しないこと）**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	ホクナリン錠1mg	ホクナリンドライシロップ0.1%小児用
有効成分の名称・含量	1錠中 ツロブテロール塩酸塩1mg	1g中 ツロブテロール塩酸塩1mg 分包：1包（0.5g）中 ツロブテロール塩酸塩0.5mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アラビアゴム末、ステアリン酸マグネシウム、カルメロースカルシウム	精製白糖
色・剤形	白色素錠（割線入り）	白色顆粒状シロップ
味・におい	わずかに苦い・なし	甘い・なし
外形（実物大）		—————
大きさ	直径：約6.0mm 厚さ：約2.2mm	—————
平均重量	約0.08g	—————
識別コード	HC78	HC77 (分包剤ヒートシールに表示)

■効能・効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
 気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、
 肺気腫、珪肺症、塵肺症

■用法・用量**ホクナリン錠1mg：**

通常、成人1回1錠、1日2回経口投与する。

ただし、年齢、症状により適宜増減する。

ホクナリンドライシロップ0.1%小児用：

通常、小児に対し、ドライシロップとして、1日40mg/kg（ツロブテロール塩酸塩として0.04mg/kg）を2回に分け、用時溶解して経口投与する。

ただし、年齢、症状により適宜増減する。

なお、標準投与量は、通常、下記の用量を1日2回に分け、用時溶解して経口投与する。

年齢	ドライシロップとして1日量 (ツロブテロール塩酸塩として1日量)
0.5～3歳未満	0.25～0.5g (0.25～0.5mg)
3～9歳未満	0.5～1g (0.5～1mg)
9～15歳	1～2g (1～2mg)

■使用上の注意**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- (2) 高血圧症の患者〔血圧が上昇することがある。〕
- (3) 心疾患のある患者〔心悸亢進、不整脈等があらわれることがある。〕
- (4) 糖尿病の患者〔糖代謝が亢進し、血中グルコースが増加するおそれがある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 気管支喘息治療における長期管理の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
- (2) 気管支喘息治療の長期管理において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与え、同時に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
- (3) 用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。
なお、小児に使用する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (4) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるため、使用が過度にならないよう注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 エピネフリン イソプロテレノール 等	臨床症状：不整脈、 場合によっては心停 止を起こすおそれがある。	機序：本剤及びカテ コールアミン製剤は ともに交感神経刺激 作用を持つ。
キサントシン誘導体 テオフィリン アミノフィリン ジブロフィリン 等	臨床症状：低カリウ ム血症による不整脈 を起こすおそれがある。	機序：本剤及びキサ ントシン誘導体はと もに細胞内へのカリ ウム移行作用を持つ。
ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン ヒドロコルチゾン 等		機序：ステロイド剤 及び利尿剤は尿中へ のカリウム排泄を増 加させる。
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド アセタゾラミド 等		

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例1,572例中、副作用は199例（12.66%）、278件（17.68%）に認められ、その主なものは振戦102件（6.49%）、心悸亢進89件（5.66%）であった。また、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

再審査終了時における安全性評価対象例21,986例中、副作用は505例（2.30%）、727件（3.31%）に認められ、その主なものは振戦266件（1.21%）、心悸亢進196件（0.89%）であった。また、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(1) 重大な副作用

重篤な血清カリウム値の低下： β_2 刺激薬により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 β_2 刺激薬による血清カリウム値の低下作用は、キサントシン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		そう痒感、発疹等
循環器	心悸亢進、顔面紅潮等	不整脈等
精神神経系	振戦、めまい、頭痛等	全身倦怠感、熱感、不眠等
消化器	嘔気・悪心、胃不快感、 食欲不振等	下痢、嘔吐等
その他	口渇	CK (CPK) 上昇

注) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 適用上の注意

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

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人¹⁾

健康成人に錠剤（ソロブテロール塩酸塩 2 mg）を単回経口投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1、表1に示す。

（注）本剤の承認された1回用量は1 mgである。

図1 経口投与時の血清中濃度推移

（健康成人、mean±S.E., n=10）

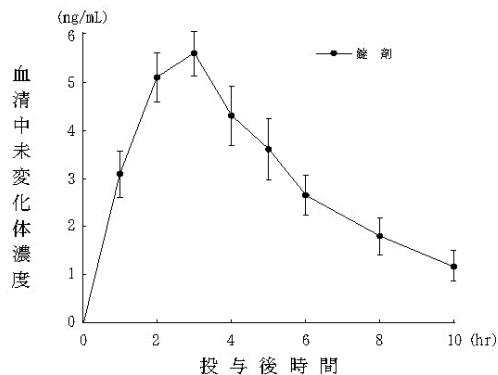


表1 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₀ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2	6	3	30.5	3.19

(2) 小児患者²⁾

小児患者（6歳5ヵ月～11歳10ヵ月）にドライシロップ剤 20 mg/kg（ソロブテロール塩酸塩 0.02 mg/kg）を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図2、表2に示す。

図2 経口投与時の血漿中濃度推移

（小児患者、mean±S.E., n=5）

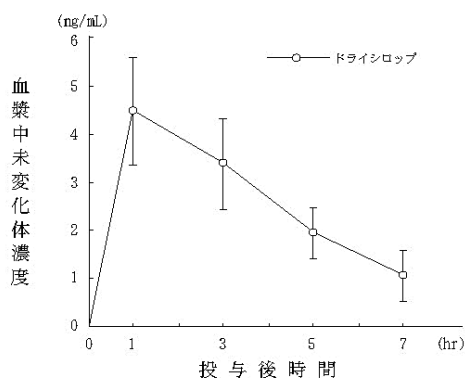


表2 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
0.02	4.46	1	3.56

2. 分布³⁾

（参考）動物実験の結果

ラットに¹⁴C-ソロブテロール塩酸塩10 mg/kgを経口投与したとき、組織内分布は、肝臓、小腸、腎臓に高濃度であり、肺にも若干の移行が認められた。また、気管では長時間にわたり一定量が持続した。

3. 代謝・排泄⁴⁾

健康成人に錠剤（ツロブテロール塩酸塩 1 mg）を単回経口投与したときの尿中代謝物について検討した結果、未変化体、3-hydroxy体、4-hydroxy体、5-hydroxy体及びそれらの抱合体が認められた。なお、遊離の未変化体の尿中排泄率は最も高い値を示した。

4. その他

血清蛋白結合率：ヒト血清での血清蛋白結合率は28.1%であった（*in vitro*）。

■臨床成績

1. 錠剤^{5~8)}

二重盲検比較試験を含む承認時及び効能追加時における有効性評価対象例は693例であり、その臨床成績は以下の通りであった。

疾患名	改善率 (%)	
	中等度改善以上	軽度改善以上
気管支喘息	47.5 (180/379例)	77.6 (294/379例)
急性気管支炎	72.8 (150/206例)	91.7 (189/206例)
慢性気管支炎	28.3 (17/60例)	65.0 (39/60例)
肺気腫	33.3 (11/33例)	63.6 (21/33例)
珪肺症・塵肺症	13.3 (2/15例)	73.3 (11/15例)
計	51.9 (360/693例)	79.9 (554/693例)

2. ドライシロップ剤^{9~19)}

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は429例であり、その臨床成績は以下の通りであった。

疾患名	改善率 (%)	
	中等度改善以上	軽度改善以上
気管支喘息	62.2 (97/156例)	83.3 (130/156例)
急性気管支炎	61.8 (94/152例)	86.8 (132/152例)
喘息性気管支炎	69.4 (84/121例)	92.6 (112/121例)
計	64.1 (275/429例)	87.2 (374/429例)

■薬効薬理

1. 作用機序

気管支平滑筋の β_2 受容体に作用し、 β_2 受容体と密接に関係のある酵素adenyl cyclaseを賦活化する。それにより細胞内のATPがcyclic AMPに変化し、気管支拡張作用を示す。

2. 肺機能改善作用

(1) 錠剤²⁰⁾

気管支喘息患者にツロブテロール塩酸塩 1 mg（錠剤 1 錠）を頓用させ、肺機能改善効果をFVC、FEV_{1.0}及びPFRにより観察したところ、効果は服用後1～4時間にかけて最高を示し、8時間後にも効果の持続がみられた。

(2) ドライシロップ剤²¹⁾

気管支喘息患児にツロブテロール塩酸塩0.02 mg/kg（ドライシロップ剤20 mg/kg）を頓用させ、肺機能改善効果をFVC、FEV_{1.0}及びPFRにより観察したところ、効果は服用後30分よりみられ、4～5時間で最高を示し、8時間後にも効果の持続がみられた。

3. 実験的喘息抑制作用²²⁾

ツロブテロール塩酸塩はヒスタミン、アセチルコリン噴霧による喘息及びegg albumin噴霧によるアレルギー喘息を抑制し、その効力はイソプロテレノール、サルブタモール及びクロルブテリンよりも強かった（モルモット）。

4. 気道狭窄抑制作用

ツロブテロール塩酸塩はヒスタミンによる気道狭窄を抑制し、その効力はサルブタモールと同等であった。またその作用は12時間近く持続した（イヌ）。

5. 気管筋に対する作用選択性²³⁾

ツロブテロールは気管筋弛緩作用及び心筋興奮作用を示すが、その気管筋に対する作用選択性（ β_2 受容体に対する選択性）はイソプロテレノール、サルブタモール、プロカテロール、フェ

ノテロールに比し高いことが認められた（*in vitro*）。

6. 気管絨毛運動促進作用及び鎮咳作用²²⁾

ツロブテロール塩酸塩は気管絨毛運動促進作用（ハト）及び鎮咳作用（イヌ）を示した。

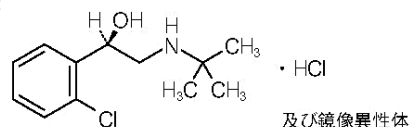
■有効成分に関する理化学的知見

一般名：ツロブテロール塩酸塩

Tulobuterol hydrochloride (JAN)

化学名：(1*RS*)-1-(2-Chlorophenyl)-2-(1,1-dimethylethyl)aminoethanol monohydrochloride

構造式：



分子式：C₁₂H₁₈ClNO · HCl

分子量：264.19

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

融点：約163℃

■包装

ホクナリン錠 1 mg

PTP：100錠（10錠×10）

500錠（10錠×50）

1,000錠（10錠×100）

バラ：1,000錠

ホクナリンドライシロップ0.1%小児用

瓶：100 g 500 g

分包：0.5 g×1, 120包

■主要文献

- 1) K. Matsumura et al. : J. Chromatogr. 230, 148(1982)
- 2) 田島公夫 他：小児科臨床, 36(2), 349(1983)
- 3) 上坂征夫 他：医薬品研究, 7(4), 548(1976)
- 4) K. Matsumura et al. : J. Chromatogr. 222, 53(1981)
- 5) 塩田憲三 他：臨床と研究, 55(3), 868(1978)
- 6) 足立 満 他：Prog. Med. 6(10), 2850(1986)
- 7) 高瀬恵一郎 他：Prog. Med. 6(10), 2869(1986)
- 8) 杉山幸比古 他：薬理と治療, 14(8), 5381(1986)
- 9) 本多正直：小児科臨床, 34(7), 1783(1981)
- 10) 野呂忠夫 他：現代の診療, 23(6), 861(1981)
- 11) 山田耕一郎 他：基礎と臨床, 15(12), 6017(1981)
- 12) 平谷美智夫 他：Prog. Med. 1(1), 156(1981)
- 13) 一色保夫 他：小児科臨床, 35(1), 197(1981)
- 14) 高嶋 章 他：Prog. Med. 3(1), 113(1983)
- 15) 岡 洋瑚 他：現代の診療, 25(6), 809(1983)
- 16) 石黒和正：Prog. Med. 6(10), 2860(1986)
- 17) 谷口 昂 他：基礎と臨床, 23(3), 1150(1989)
- 18) 岩崎榮作 他：Prog. Med. 6(9), 2686(1986)
- 19) 武内可尚 他：基礎と臨床, 20(12), 6577(1986)
- 20) 渡辺勝之延：現代の診療, 25(2), 325(1983)
- 21) 古賀龍夫 他：医学と薬学, 6(5), 1385(1981)
- 22) S. Kubo, et al. : Arzneimittel.-Forsch. (Drug Res.), 25(7), 1028(1975)
- 23) 垣内正人 他：薬理と治療, 24(4), 779(1996)

経皮吸収型・気管支拡張剤

ホクナリンテープ 0.5mg
ホクナリンテープ 1 mg
ホクナリンテープ 2 mg

処方せん医薬品[※]

Hokunalin[®] Tape

ツロブテロール貼付剤

日本標準商品分類番号

8 7 2 2 5 9

承認番号	0.5 mg 21000AMZ00792000 1 mg 21000AMZ00793000 2 mg 21000AMZ00794000
薬価収載	1998年11月
販売開始	1998年12月
国産誕生	1994年1月
**再審査結果	2009年6月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後2年（外箱、内袋に表示）

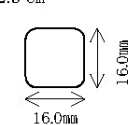
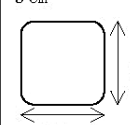
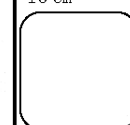
**

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔禁忌（次の患者には使用しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販売名	ホクナリンテープ 0.5 mg	ホクナリンテープ 1 mg	ホクナリンテープ 2 mg
成分・含量 （1枚中）	ツロブテロール 0.5 mg	ツロブテロール 1 mg	ツロブテロール 2 mg
添加物	ポリイソブチレン、ポリブテン、脂環族飽和炭化水素樹脂		
性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は白色のライナーで覆われている。		
外形・大きさ	2.5 cm 	5 cm 	10 cm 
識別コード	HC780	HC781	HC782

〔効能・効果〕

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
 気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺炎腫

〔用法・用量〕

通常、成人にはツロブテロールとして2 mg、小児にはツロブテロールとして0.5～3歳未満には0.5 mg、3～9歳未満には1 mg、9歳以上には2 mgを1日1回、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付する。

〔使用上の注意〕

1.慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1)甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- (2)高血圧症の患者〔血圧が上昇することがある。〕
- (3)心疾患のある患者〔心悸亢進、不整脈等があらわれることがある。〕
- (4)糖尿病の患者〔糖代謝が亢進し、血中グルコースが増加するおそれがある。〕
- (5)アトピー性皮膚炎の患者〔貼付部位にそう痒感、発赤等があらわれやすい。〕
- (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2.重要な基本的注意

- (1)気管支喘息治療における長期管理の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合のみに、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、

患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

- (2)気管支喘息治療の長期管理において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与え、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。

- (3)用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合（目安は1～2週間程度）は、本剤が適当でないと考えられるので、使用を中止すること。なお、小児に使用する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (4)用法・用量を超えて使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて使用しないように注意すること。

***3.相互作用**

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン イソプロテレノール等	臨床症状：不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	機序：本剤及びカテコールアミン製剤はともに交感神経刺激作用を持つ。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン水和物 ジプロピリン等	臨床症状：低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。	機序：本剤及びキサンチン誘導体はともに細胞内へのカリウム移行作用を持つ。
ステロイド剤 プレドニゾロン ベタメタゾン ヒドロコルチゾン等		機序：ステロイド剤及び利尿剤は尿中へのカリウム排泄を増加させる。
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド アセタゾラミド等		

****4.副作用**

承認時：成人の安全性評価対象例601例中、副作用は75例（12.5%）に95件の副作用が認められ、主な副作用は振戦23件（3.8%）、心悸亢進16件（2.7%）、そう痒症・適用部位そう痒感15件（2.5%）、接触性皮膚炎15件（2.5%）等であった。一方、小児では安全性評価対象例401例中41例（10.2%）に57件の副作用が認められ、主な副作用は紅斑・適用部位紅斑21件（5.2%）、そう痒症・適用部位そう痒感19件（4.7%）、接触性皮膚炎10件（2.5%）であった。臨床検査値の異常変動は成人及び小児でそれぞれ

7件認められ、その主なものはCK (CPK) 上昇で、それぞれ24件 (10.5%)、4件 (2.5%) 認められた^{1~12)}。

再審査終了時: 使用成績調査における成人の安全性評価対象例1,354例中、副作用は50例 (3.69%) に61件の副作用が認められ、主な副作用は心悸亢進9件 (0.66%)、振戦7件 (0.52%)、接触性皮膚炎8件 (0.59%)、そう痒症・適用部位そう痒感8件 (0.59%)、紅斑・適用部位紅斑6件 (0.44%) 等であった。一方、小児では安全性評価対象例1,704例中29例 (1.70%) に37件の副作用が認められ、主な副作用は紅斑・適用部位紅斑9件 (0.53%)、接触性皮膚炎8件 (0.47%)、そう痒症・適用部位そう痒感6件 (0.35%) 等であった。また、成人を対象に実施された市販後のCK (CPK) に関する特別調査において、安全性評価対象例859例中55例 (6.40%) にCK (CPK) 上昇がみられた。

小児への長期使用時: 使用成績調査並びに特別調査における小児への長期投与症例 (3ヵ月以上: 170例、6ヵ月以上: 74例、1年以上: 33例) において、適用部位の副作用が5例6件に認められたが、長期投与に起因すると考えられる遅発性の副作用は認められなかった。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状 (頻度不明): アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な血清カリウム値の低下: β_2 刺激薬により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 β_2 刺激薬による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ¹³⁾			発疹、そう痒症	蕁麻疹
循環器	心悸亢進			顔面紅潮、不整脈、頻脈
精神神経系	振戦、頭痛、不眠	全身倦怠感、めまい、興奮、しびれ感、筋痙攣		熱感、こわばり感
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、下痢		胃部不快感
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
血液				好酸球数増加
皮膚		適用部位そう痒感、適用部位紅斑、接触性皮膚炎		適用部位疼痛、適用部位変色
その他	CK (CPK) 上昇	血清カリウム値の低下	胸痛、浮腫	口渇、筋肉痛

注) 症状が認められた場合には使用を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量から使用を開始するなど慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益

性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には本剤使用中は授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。]

* * 7. 小児等への投与

(1) 6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

(2) 小児等における長期投与時の安全性は確立していない [使用経験が少ない (「副作用」の項参照)]。

8. 適用上の注意

貼付部位:

- (1) 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。
- (2) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (3) 本剤をはがす可能性がある小児には、手の届かない部位に貼付することが望ましい。
- (4) 動物実験 (ラット) で損傷皮膚に貼付した場合、血中濃度の上昇が認められたので、創傷面に使用しないこと。

[薬物動態]

1. 血中濃度

(1) 健康成人¹³⁾

健康成人に本剤 2 mg を 24 時間単回経皮投与したときの血中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを図 1、表 1 に示す。

図 1 単回経皮投与時の血中未変化体濃度推移

(健康成人, mean ± S.E.)

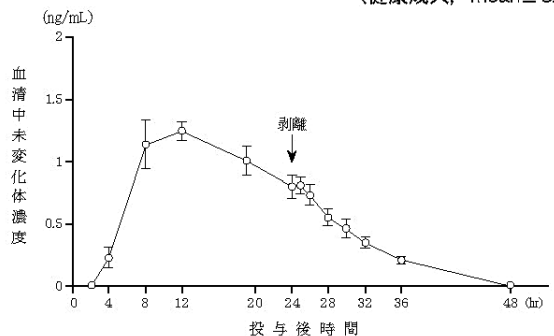


表 1 単回経皮投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0~∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1.35 ± 0.08	11.8 ± 2.0	27.79 ± 1.58	5.9 ± 0.6

mean ± S.E., n = 5

(2) 小児患者¹⁴⁾

気管支喘息小児患者に本剤を年齢 4 ~ 9 歳 (体重 18.0 ~ 26.5 kg) には 1 mg、年齢 9 ~ 13 歳 (体重 33.0 ~ 41.7 kg) には 2 mg を 24 時間単回経皮投与したときの血中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2、表 2 に示す。

図 2 単回経皮投与時の血中未変化体濃度推移

(小児患者, mean ± S.E.)

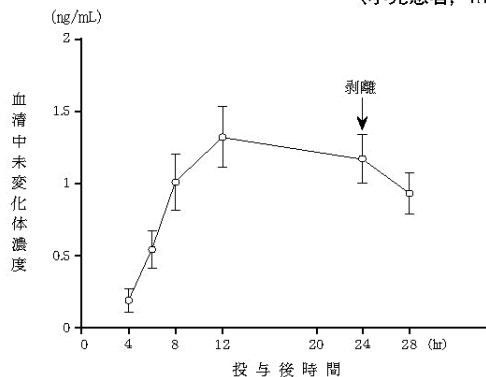


表2 単回経皮投与時の薬物動態パラメータ (小児患者)

Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₈ (ng·hr/mL)
1.33±0.21	14.0±2.0	27.06±4.24

mean±S.E., n = 6

(3)投与部位

健康成人にツロブテロールテープ (3 mg) を24時間単回経皮投与したときの血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを図3、表3に示す。

(注) 本剤の承認された成人の1回用量は2 mgである。

図3 投与部位別の血清中未変化体濃度推移

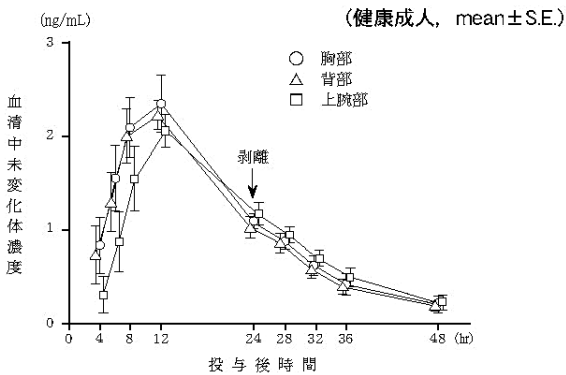


表3 投与部位別の薬物動態パラメータ (健康成人)

部位	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
胸部	2.43±0.28	13.3±2.2	53.37±6.76	9.2±1.7
背部	2.30±0.18	11.3±0.7	49.64±3.63	9.4±1.3
上腕部	2.13±0.20	11.3±0.7	48.69±5.44	9.5±1.5

mean±S.E., n = 6

2.分布^{15,16)}

(参考) 動物実験の結果

成熟及び幼若ラットに¹⁴C-ツロブテロールテープ10mg/kgを24時間経皮投与したとき、肝臓、腎臓、消化管等の大部分の組織で血液よりも高い放射能分布が認められた。また、標的部位と考えられる気管及び肺への移行が確認された。各組織からの消失は血液中濃度推移と同様であった。さらに、組織内濃度推移は成熟及び幼若でほぼ同様であった。

3.代謝¹³⁾

健康成人にツロブテロールテープ (4 mg) を24時間単回経皮投与したとき、尿中にはツロブテロール、3-hydroxy体、4-hydroxy体及び5-hydroxy体とそれらの抱合体及び4-hydroxy-5-methoxy体の抱合体が主に排泄された。この中でツロブテロールの排泄率が最も大きかった。

(注) 本剤の承認された成人の1回用量は2 mgである。

4.排泄¹³⁾

健康成人に本剤2 mgを24時間単回経皮投与したときの尿中排泄率は使用後3日間まででツロブテロールが5.39%であった。

5.その他

血清蛋白結合率：ヒト血清での血清蛋白結合率は28.1%であった (in vitro)。

〔臨床成績〕

二重盲検比較試験を含む承認時における有効性評価対象例は681例であり、その臨床成績は以下の通りであった^{1~12)}。

対象	疾患名	改善率 (%)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
成人	気管支喘息	56.8 (113/199例)	76.9 (153/199例)
	急性気管支炎	63.0 (29/46例)	91.3 (42/46例)
	慢性気管支炎	44.8 (26/58例)	79.3 (46/58例)
	肺気腫	44.4 (36/81例)	67.9 (55/81例)
小児	気管支喘息	65.9 (141/214例)	86.4 (185/214例)
	急性気管支炎	77.1 (64/83例)	89.2 (74/83例)
計		60.1 (409/681例)	81.5 (555/681例)

*〔薬効薬理〕

1.作用機序

気管支平滑筋のβ₂受容体に作用し、β₂受容体と密接に関係のある酵素adenyl cyclaseを賦活化する。それにより細胞内のATPがcyclic AMPに変化し、気管支拡張作用を示す。

2.肺機能改善作用

- (1)気管支喘息患者 (成人) に本剤2 mgを就寝前に4週間経皮投与した試験において、起床時及び就寝前のPEF値は使用前に比べ有意な上昇を示し、肺機能改善効果が認められた⁹⁾。
- (2)気管支喘息小児患者 (年齢6ヵ月~15歳) に本剤0.5 mg、1 mg又は2 mgを就寝前に2週間経皮投与した試験において、起床時及び就寝前のPEF値は使用前に比べ有意な上昇を示し、肺機能改善効果が認められた¹⁰⁾。

3.気管支拡張作用¹⁷⁾

イヌ及びモルモットに本剤を経皮投与するとヒスタミンによる気道狭窄が持続的に抑制された。

4.気管筋に対する作用選択性¹⁷⁾

イヌに本剤を経皮投与すると心拍数に影響することなく気道狭窄抑制作用を示した。また、ツロブテロールは気管筋弛緩作用及び心房興奮作用を示すが、その気管筋に対する作用選択性 (β₂受容体に対する選択性) はイソプロテレノール、サルブタモール、プロカテロール、フェノテロールに比し高いことが認められた (in vitro)。

5.気管纖毛運動促進作用及び鎮咳作用¹⁸⁾

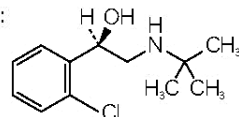
ツロブテロール塩酸塩は気管纖毛運動促進作用 (ハト) 及び鎮咳作用 (イヌ) を示した。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ツロブテロール Tulobuterol (JAN)

化学名：(RS)-2-tert-Butylamino-1-(2-chlorophenyl)ethanol

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₂H₁₈ClNO

分子量：227.73

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール (95)、酢酸 (100)、ジエチルエーテル又はイソプロピルエーテルに溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光性を示さない。

融点：90~93°C

分配係数：6.66 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

〔取扱い上の注意〕

使用時及び保管についての注意：

患者には本剤を内袋のまま渡し、本剤を使用するとき内袋から取り出すように指示すること。

〔 包 装 〕

70枚（1枚×70）、350枚（1枚×350）

〔 主 要 文 献 〕

- 1)宮本昭正ら：臨床医薬, 11(4), 761(1995)
- 2)中島明雄ら：新薬と臨床, 44(4), 573(1995)
- 3)三浦 博ら：新薬と臨床, 44(4), 589(1995)
- 4)石岡伸一ら：Therapeutic Research, 16(5), 1449(1995)
- 5)石岡伸一ら：診療と新薬, 32(4), 834(1995)
- 6)須甲松信：臨床医薬, 11(4), 809(1995)
- 7)田村 弦ら：臨床医薬, 11(5), 1067(1995)
- 8)伊藤幸治、須甲松信：新薬と臨床, 44(4), 581(1995)
- 9)馬場 実、三河春樹：小児科診療, 58(6), 1141(1995)
- 10)馬場 実ら：小児科診療, 58(7), 1316(1995)
- 11)谷内江昭宏ら：小児科臨床, 48(7), 1889(1995)
- 12)崎山幸雄ら：小児科臨床, 48(6), 1351(1995)
- 13)T.Uematsu et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., 44, 361(1993)
- 14)飯倉洋治ら：医療, 48(3), 190(1994)
- 15)村田光夫ら：薬物動態, 11(6), 614(1996)
- 16)村田光夫ら：薬物動態, 11(6), 634(1996)
- 17)垣内正人ら：薬理と治療, 24(4), 779(1996)
- 18)S.Kubo et al. : Arzheim.-Forsch.(Drug Res.), 25(7), 1028(1975)

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

マルホ株式会社 製品情報センター

〒531-0071 大阪市北区中津1-5-22

TEL : 0120-12-2834

©登録商標

販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

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

S912031R17

※経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

※劇薬
 麻薬
 処方せん医薬品*

デュロテップ® MT パッチ 2.1mg
 デュロテップ® MT パッチ 4.2mg
 デュロテップ® MT パッチ 8.4mg
 デュロテップ® MT パッチ 12.6mg
 デュロテップ® MT パッチ 16.8mg

	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg	16.8mg
承認番号	22000AMX01422000	22000AMX01423000	22000AMX01424000	22000AMX01425000	22000AMX01426000
薬価収載	2008年 6月				
販売開始	2008年 7月				
国際誕生	1994年 3月				
※効能追加	2010年 1月				

Durotep® MT Patch
 フェンタニル経皮吸収型製剤

*注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

※【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

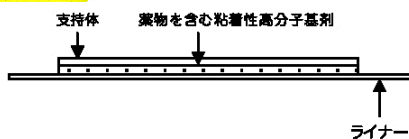
【組成・性状】

本剤は、フェンタニルをアクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ピニル・アクリル酸2-ヒドロキシエチルコポリマーに溶解、固化し、成形した半透明で角が丸い長方形の経皮吸収型製剤である。本剤には、含量の異なる5製剤があり、単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。

販売名	デュロテップ MTパッチ 2.1mg	デュロテップ MTパッチ 4.2mg	デュロテップ MTパッチ 8.4mg	デュロテップ MTパッチ 12.6mg	デュロテップ MTパッチ 16.8mg
成分・含量(1枚中)	フェンタニル 2.1mgを含有	フェンタニル 4.2mgを含有	フェンタニル 8.4mgを含有	フェンタニル 12.6mgを含有	フェンタニル 16.8mgを含有
大きさ(縦×横mm)	20.5×26.1	25.4×41.6	60.8×37.8	60.7×55.1	60.7×72.3
面積(cm ²)	5.25	10.5	21.0	31.5	42.0
放出速度(μg/hr)	12.5	25	50	75	100
添加物	アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ピニル・アクリル酸2-ヒドロキシエチルコポリマー(基剤) ポリエステル/エチレン酢酸ピニル(支持体) ポリエチレンテレフタレートセパレータ(ライナー)				

外形

断面図(模式図)



本剤は、デュロテップパッチ(2001年10月承認)に製剤的な変更を行い、2008年3月に製造販売承認を取得した製剤である。

※【効能・効果】

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

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
- 中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

※《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
2. 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3日毎(約72時間)に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、2.1mg(12.5μg/hr)、4.2mg(25μg/hr)、8.4mg(50μg/hr)、12.6mg(75μg/hr)のいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

※《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 初回貼付用量

本邦において、初回貼付用量として12.6mg(75μg/hr)を超える使用経験はない。

初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量90mg/日(坐剤の場合45mg/日、注射の場合30mg/日)、経口オキシコドン量60mg/日、経口コデイン量270mg/日以上に対して本剤4.2mg(25μg/hr；フェンタニル0.6mg/日)へ切り替えるものとして設定している。

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

換算表(オピオイド鎮痛剤1日使用量に基づく推奨貼付用量)
 [慢性疼痛における切り替え]

デュロテップMTパッチ 貼付用量	2.1mg (12.5μg/hr ×72hr)	4.2mg (25μg/hr ×72hr)	8.4mg (50μg/hr ×72hr)	12.6mg (75μg/hr ×72hr)
モルヒネ経口剤(mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
モルヒネ坐剤(mg/日)	<30	30~69	70~112	113~157
モルヒネ注射剤(mg/日)	<15	15~44	45~74	75~104
オキシコドン経口剤(mg/日)	<30	30~89	90~149	150~209
フェンタニル注射剤(mg/日)	<0.3	0.3~0.8	0.9~1.4	1.5~2.0

デュロテップMTパッチ 貼付用量	2.1mg (12.5μg/hr ×72hr)	4.2mg (25μg/hr ×72hr)	8.4mg (50μg/hr ×72hr)	12.6mg (75μg/hr ×72hr)
モルヒネ経口剤(mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
コデイン経口剤(mg/日)	<270	270~	-	-

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
泌尿器		排尿困難	尿閉
眼障害		結膜炎、複視、霧視	縮瞳
感染症		鼻咽頭炎、膀胱炎、帯状疱疹	
臨床検査	蛋白尿	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、体重減少、白血球数減少、白血球数増加、血中ALP増加、血中尿素窒素上昇	
その他	食欲不振、倦怠感、発汗、薬剤離脱症候群、発熱	貧血、白血球増加症、食欲減退、耳鳴、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、不正子宮出血、胸部不快感、胸痛、悪寒、異常感、末梢性浮腫	性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ※1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。(妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。)
- 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

1) 症状

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

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- 麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。

※9. 適用上の注意

1) 交付時

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

2) 貼付部位

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

3) 貼付時

- 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。
- 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。
- 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。
- 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用する。
- 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

4) 貼付期間中

- 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて3日間貼付すること。
- 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却するよう指導すること。

5) 保管方法

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

※【薬物動態】

1. 血中濃度

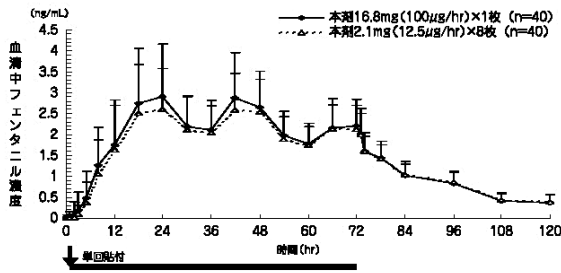
1-1) 健康成人における血中動態(日本人)²⁾

健康成人に本剤16.8mg(100 μ g/hr)1枚あるいは2.1mg(12.5 μ g/hr)8枚をクロスオーバー法にて72時間単回貼付した。血清中フェンタニル濃度はいずれも類似した推移を示し、貼付後30~36時間にCmaxに達した後72時間まで有効血中濃度を維持した。

投与量(貼付用量)	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC(0~120)(ng·hr/mL)	AUC(ng·hr/mL)
16.8mg(100 μ g/hr)×1枚(n=40)	30.8±12.2	3.31±1.34	21.4±5.8 ³⁾	189.5±58.7	202.0±61.1
2.1mg(12.5 μ g/hr)×8枚(n=40)	36.8±17.8	2.96±1.10	22.9±7.7	180.9±52.6	195.3±56.3

平均±標準偏差

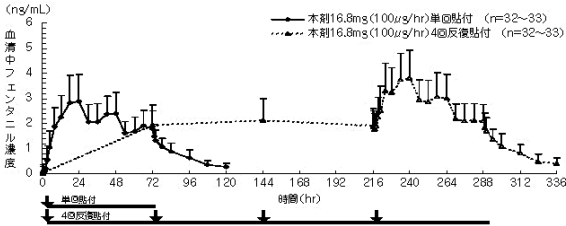
注)n=36



本剤16.8mg(100 μ g/hr)1枚又は2.1mg(12.5 μ g/hr)8枚を単回(72時間)貼付中及び剥離後の血清中濃度推移(平均 \pm 標準偏差)

1-2) 反復貼付時の血中動態(外国人)³⁾

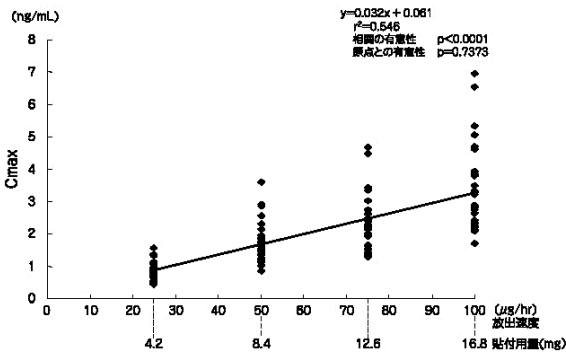
健康成人に本剤16.8mg(100 μ g/hr)を反復貼付(1回72時間 \times 4回、合計288時間)したときの4回目貼付時におけるフェンタニルの曝露量は、1回目貼付時と同程度であり、フェンタニルの血中動態は反復貼付においても大きく変化しなかった。



本剤16.8mg(100 μ g/hr)単回(72時間)又は4回反復(計288時間)貼付中及び剥離後の血清中濃度推移(平均 \pm 標準偏差)

1-3) 用量と血中濃度との関係(外国人)⁴⁾

健康成人に本剤4.2mg(25 μ g/hr)、8.4mg(50 μ g/hr)、12.6mg(75 μ g/hr)及び16.8mg(100 μ g/hr)を72時間単回貼付したときのC_{max}と貼付用量は、正の相関(p<0.0001)を示した。



本剤貼付用量とC_{max}

なお、日本人癌性疼痛患者に本剤2.1mg(12.5 μ g/hr)を初回貼付用量とし、以後用量調整(最高8.4mg(50 μ g/hr))したときの血清中フェンタニル濃度は、用量依存的に増加した⁹⁾。

2) 高齢者における血中動態(外国人)⁶⁾

健康な高齢者(65~81歳)に本剤16.8mg(100 μ g/hr)1枚を72時間単回貼付したとき、健康成人(18~33歳)に比して、貼付期間(72時間)にわたって血清中フェンタニル濃度は若干低く推移し、C_{max}は成人群で2.69ng/mLであったのに対して2.48ng/mL、AUC(0→120)は164.1ng \cdot hr/mLに対して153.3ng \cdot hr/mLであった。t_{1/2}の約10時間の延長が認められた。

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC(0→120) (ng \cdot hr/mL)	AUC (ng \cdot hr/mL)	t _{1/2} (hr)
高齢者(n=21)	49.7 \pm 21.4	2.48 \pm 1.60	153.3 \pm 89.7	190.1 \pm 110	34.4 \pm 14.1 ^{注)}
成人(n=27)	35.1 \pm 17.1	2.69 \pm 0.66	164.1 \pm 36.7	177.8 \pm 41.8	23.9 \pm 9.8

平均 \pm 標準偏差

注)n=19

3) 肝障害患者における血中動態(外国人:デュロテップパッチの成績)⁷⁾

肝硬変合併術後疼痛患者(39~66歳)にデュロテップパッチ5mg(50 μ g/hr)1枚を72時間単回貼付したとき、対照群(30~65歳)に比して、C_{max}は1.35倍、AUC(0→144)は1.73倍高く、T_{max}及びt_{1/2}にほとんど相違は認められなかった。

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC(0→144) (ng \cdot hr/mL)	t _{1/2} (hr)
肝硬変患者(n=9)	40 \pm 17	1.52 \pm 0.70	123.0 \pm 71.9	19.8 \pm 10.2
対照群(n=8)	33 \pm 5	1.13 \pm 0.51	71.0 \pm 28.7	20.6 \pm 5.7

平均 \pm 標準偏差

4) 血中動態に対する温度の影響(外国人)⁸⁾

健康成人に本剤4.2mg(25 μ g/hr)を36時間単回貼付したときの薬物動態に及ぼす皮膚温の影響を検討した。本剤貼付後0~10時間に電気パッドにて皮膚を加温したとき、フェンタニルのAUC(0→10)は非加温群と比べて約2倍増加したが、貼付後26~36時間に加温したときのAUC(26→36)への影響は小さかった。

	C ₀ ^{注1)} (ng/mL)	AUC(0→10) (ng \cdot hr/mL)	AUC(26→36) (ng \cdot hr/mL)	AUC (ng \cdot hr/mL)	皮膚温(°C)	
					10(hr)	36(hr)
非加温群 (4.2mg(25 μ g/hr)) (n=20)	0.379 \pm 0.27	1.26 \pm 1.12	5.06 \pm 1.84	32.3 \pm 13.1	32.7 \pm 14.2	32.8 \pm 0.81
加温群 (4.2mg(25 μ g/hr) +加温)(n=20)	0.559 \pm 0.25	2.18 \pm 1.10	5.91 \pm 2.02	34.5 \pm 14.3	35.5 \pm 13.4	36.4 \pm 0.66
比 ^{注2)} (加温群/非加温群, %)	161	220	115	103	-	-

平均 \pm 標準偏差

注1)本剤貼付後10時間の血清中フェンタニル濃度

注2)最小二乗平均比

2. 分布

1) 組織への分布(参考:ラット)⁹⁾

ラットに³H-フェンタニルを皮下投与したとき、膀胱内尿及び小腸(十二指腸)内容物に高い放射能が認められた。肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、鼻粘膜、生殖器及び骨髄など多くの組織に放射能が認められた。

2) 胎児移行性(参考:ラット)¹⁰⁾

妊娠ラットに³H-フェンタニルを皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2.0倍高く推移した。

3) 乳汁移行性(外国人)¹¹⁾

分娩時にフェンタニルカルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認された。

4) 血漿蛋白結合率¹²⁾

84.4%(*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL)

3. 代謝(参考:ラット¹⁰⁾、*in vitro*¹³⁾)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物の一つはピペリジン環の酸化的N-脱アシル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

4. 排泄(外国人)¹⁴⁾

健康成人に³H-フェンタニルを静脈内投与したとき、72時間までに投与量の76 \pm 3%が尿中に排泄され、そのほとんどが代謝物であり、未変化体は投与量の6.4 \pm 1.2%であった。糞中には投与量の1.2 \pm 0.3%が未変化体として、7.8 \pm 1.0%が代謝物として排泄された。

※【臨床成績】

1. 癌性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) 本剤の臨床試験

日本人癌性疼痛患者でオピオイド鎮痛剤(経口モルヒネ換算量として45mg/日未満のモルヒネ製剤、30mg/日未満のオキシコドン経口剤又は0.3mg/日未満のフェンタニル注射剤)を投与されている患者(目標症例数:85例)を対象に、本剤の初回貼付用量(2.1mg(12.5 μ g/hr))へ切り替え、1~3回(3~9日間)貼付したところ、主要評価項目である治療期終了(中止)日の患者による総合評価において「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は89.4%(76/85例)であった⁵⁾。

「非常に満足」及び「満足」	69.4% (59/85例)
「満足・不満のどちらでもない」	20.0% (17/85例)
「不満」及び「非常に不満」	10.6% (9/85例)

2) デュロテップパッチの臨床試験

モルヒネ製剤からデュロテップパッチへ切り替えた癌性疼痛患者174例に対する臨床成績は以下のとおりである^{15)、16)}。
第I相/前期第II相臨床試験では、デュロテップパッチを1~3回(3~9日間)貼付した。後期第II相臨床試験では、デュロテップパッチの3回(9日間)貼付による「切り替え貼付試験」に引き続き、継続貼付の希望があった患者を対象として最大20回(60日間)貼付による「継続貼付試験」を実施した。

試験	有効率
第I相/前期第II相臨床試験	61.5% (8/13例)
後期第II相臨床試験(切り替え貼付試験)	61.5% (99/161例)
a群:モルヒネ投与時に疼痛管理が良好	68.9% (91/132例)
b群:モルヒネ投与時に疼痛管理が不良	27.6% (8/29例)
後期第II相臨床試験(継続貼付試験)	83.3% (80/96例)
a群:モルヒネ投与時に疼痛管理が良好	86.1% (68/79例)
b群:モルヒネ投与時に疼痛管理が不良	70.6% (12/17例)

a群:モルヒネ投与時の痛みの強さが0~10の11段階評価で0~3であった群

b群:モルヒネ投与時の痛みの強さが0~10の11段階評価で4~10であった群

切り替え貼付試験においては、モルヒネ製剤の使用量に応じてデュロテップパッチの初回貼付用量が選択されたが、3回目貼付日までに43.2% (63/146例)の患者で増量が行われた。また、デュロテップパッチ貼付中にモルヒネ製剤の追加投与(レスキュー)が行われた患者は、1回目貼付日では81.9% (131/160例)、2回目貼付日では56.4% (84/149例)、3回目貼付日では55.8% (77/138例)であった。

3) デュロテップパッチの使用成績調査結果

使用成績調査1665例における有効率は、83.1% (1384/1665例)であった。各オピオイド製剤から切り替えた際の有効率は下表のとおりである(第9回安全性定期報告時)。

モルヒネ製剤	オキシコドン経口剤	フェンタニル注射剤
83.6% (1027/1228例)	78.0% (156/200例)	75.0% (15/20例)

投与開始時と最終判定時との疼痛スコアを比較し、1段階以上悪化した症例及び「3: 重度」又は「2: 中等度」から改善しなかった症例以外を有効例とした。

2. 慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) 第Ⅲ相臨床試験¹⁷⁾

慢性疼痛患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え貼付試験において、「安静時疼痛強度VAS変化量が+15mm以下」及び「レスキュー・ドーズ投与回数が1日2回以下であり、投与回数の差が1日あたり1回以下」である患者を疼痛コントロールが達成された患者と定義し評価した結果、4週後の疼痛コントロール達成率は86.3% (44/51例)であった。

疼痛コントロール達成率	86.3% (44/51例)
「VASの変化量が+15mm以下」	98.0% (50/51例)
「レスキュー・ドーズ投与回数が1日2回以下であり、投与回数の差が1日あたり1回以下」	88.2% (45/51例)

また、4週後の「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は90.0% (45/50例)であった。

「非常に満足及び満足」	62.0% (31/50例)
「満足・不満のどちらでもない」	28.0% (14/50例)
「不満及び非常に不満」	10.0% (5/50例)

2) 長期投与試験¹⁸⁾

慢性疼痛患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え貼付試験において、52週後の「満足・不満のどちらでもない」以上と評価した患者の割合は75.2% (79/105例)であった。

「非常に満足及び満足」	35.2% (37/105例)
「満足・不満のどちらでもない」	40.0% (42/105例)
「不満及び非常に不満」	24.8% (26/105例)

※【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{19), 20), 21)}

- 1) 機械的侵害刺激法の一つであるマウス尾根部のピンチによる発痛に対して、フェンタニル(皮下投与)は鎮痛作用を示し、ED₅₀は0.07mg/kgであった。モルヒネ硫酸塩水和物(皮下投与)のED₅₀は9mg/kgであった。
- 2) 化学的侵害刺激法の一つであるラットのプラジキニン発痛法において、フェンタニルは皮下投与15分後に最大作用を示し、そのED₅₀は0.010mg/kgであった。フェンタニルの鎮痛活性は、モルヒネ硫酸塩水和物(皮下投与後30~60分にED₅₀が2~3mg/kg)に比べて、約200倍強い効力比を示した。
- 3) 電気的侵害刺激法のウサギ歯髄刺激誘発脳液覚醒反応試験において、デュロテップパッチ(2.5mg(25µg/hr))は1回の貼付で3~72時間まで持続的な鎮痛作用を示した。
- 4) 神経障害性疼痛モデルの一つであるスナネズミの絞扼性神経損傷モデルにおいて、フェンタニルは0.04mg/kg以上の皮下投与で冷のアロディニアを有意に抑制した。

2. 作用機序(in vitro)^{22), 23)}

受容体結合試験の結果、フェンタニルはヒト・クローン化μ(ミュー)オピオイド受容体に対してKi=1.02nmol/L、δ(デルタ)オピオイド受容体に対してKi=1530nmol/L及びκ(カプパ)オピオイド受容体に対してKi=1080nmol/Lの親和性を示した。また、モルモット全脳膜組織を用いた検討では、フェンタニルはμオピオイド受容体に対してKi=2.11nmol/L、δオピオイド受容体に対してKi=109nmol/L及びκオピオイド受容体に対してKi=308nmol/Lの親和性を示した。これらの結果から、フェンタニルはμオピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示した。したがって、フェンタニルはμオピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

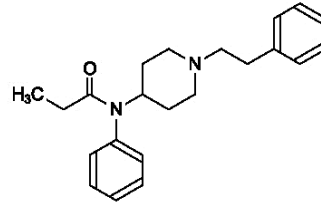
一般名: フェンタニル(JAN), fentanyl(JAN, INN)

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

分子式: C₂₂H₂₈N₂O

分子量: 336.47

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性: メタノール、エタノール(95)に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、0.1mol/L塩酸試液にやや溶けにくく、0.01mol/L硫酸試液に溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**

融点: 85~87℃

分配係数: logP=2.96(1-オクタノール/pH7.4緩衝溶液)

※【承認条件】

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によるのみ処方・使用されるときも、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

デュロテップM Tパッチ2.1mg(12.5µg/hr) : 5枚(1枚×5)
 デュロテップM Tパッチ4.2mg(25µg/hr) : 5枚(1枚×5)
 デュロテップM Tパッチ8.4mg(50µg/hr) : 5枚(1枚×5)
 デュロテップM Tパッチ12.6mg(75µg/hr) : 5枚(1枚×5)
 デュロテップM Tパッチ16.8mg(100µg/hr) : 5枚(1枚×5)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) Bentley, J. B., et al.: Anesth. Analg., **61**, 968, 1982
- 2) Thipphawong, J., : 日本人におけるJNS005の薬物動態の検討(社内資料)
- 3) Albrecht, D. F., : JNS005の単回及び反復貼付時の薬物動態の検討(社内資料)
- 4) Albrecht, D. F., : JNS005の用量相関性の検討(社内資料)
- 5) Miyazaki, T., et al.: Clin. Drug Invest., **28**, 313, 2008
- 6) Albrecht, D. F., : JNS005の民族間及び年齢層間での薬物動態の比較(社内資料)
- 7) Levron, J. C., et al.: フェンタニルパッチの肝障害患者における薬物動態の検討(社内資料)
- 8) Jones, D., : JNS005の薬物動態に対する温度の影響の検討(社内資料)
- 9) フェンタニルの薬物動態試験(社内資料)
- 10) 大塚宏之, 他: 薬理と治療, **29**, 865, 2001
- 11) Leuschen, M. P., : Clin. Pharmacy, **9**, 336, 1990
- 12) Meuldermans, W. E. G., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn., **257**, 4, 1982
- 13) Feerman D. E., : Drug Metab. Dispos., **24**, 932, 1996
- 14) McClain, D. A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **28**, 106, 1980
- 15) 水口公博, 他: 医業ジャーナル, **37**, 2389, 2001
- 16) 水口公博, 他: 医業ジャーナル, **37**, 2403, 2001
- ※17) 鈴木康正: JNS005の慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験(社内資料)
- ※18) 鈴木康正: JNS005の慢性難治性疼痛に対する臨床試験(社内資料)
- 19) フェンタニルの一般薬理作用(社内資料)
- 20) 塩崎静男, 他: 薬理と治療, **29**, 849, 2001
- ※21) Vissers, K., et al.: Anesth. Analg., **101**, 457, 2005
- 22) フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性(社内資料)
- 23) Maguire, P., et al.: Eur. J. Pharmacol., **213**, 219, 1992

(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒

101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元

ヤンセン ファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

DN

◆貯 法:室温保存

◆使用期限:3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

劇薬
麻薬
処方せん医薬品^(※)

経皮吸収型 持続性癌疼痛治療剤

フェントス[®] テープ 1mg
フェントス[®] テープ 2mg
フェントス[®] テープ 4mg
フェントス[®] テープ 6mg
フェントス[®] テープ 8mg

Fentos[®] Tape
フェンタニルクエン酸塩
経皮吸収型製剤

注) 注意-医師等の処方せん
により使用すること

日本標準商品分類番号	878219	
承認番号	1mg	22200AMX00301000
	2mg	22200AMX00302000
	4mg	22200AMX00303000
	6mg	22200AMX00304000
	8mg	22200AMX00305000
薬価収載	2010年6月	
販売開始	2010年6月	

【警告】

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

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

販売名	フェントス テープ1mg	フェントス テープ2mg	フェントス テープ4mg	フェントス テープ6mg	フェントス テープ8mg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩				
有効成分 含量(1枚中)	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg
フェンタニル としての 含量(1枚中)	0.64mg	1.27mg	2.55mg	3.82mg	5.09mg
添加物	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。				
外観 性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。				
外形					
大きさ	2.24cm × 2.24cm	3.17cm × 3.17cm	4.48cm × 4.48cm	5.48cm × 5.48cm	6.33cm × 6.33cm
面積	5cm ²	10cm ²	20cm ²	30cm ²	40cm ²
識別 コード	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

【効能・効果】

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

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日(約24時間)毎に貼り替えて使用する。

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

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 初回貼付用量

初回貼付用量として、フェントステープ8mgは推奨されない(初回貼付用量として6mgを超える使用経験は少ない)。初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量60mg/日(坐剤の場合30mg/日、注射の場合20mg/日)、経口オキシコドン量40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤4.2mg(25μg/hr;フェンタニル0.6mg/日)に対して本剤2mgへ切り替えるものとして設定している。

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

換算表

(オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量)

フェントステープ1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均 吸収量(フェンタニルとして) ^(注)	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日

本剤 使用 前 の 鎮 痛 剤	モルヒネ	経口剤(mg/日)	≤ 29	30~89	90~149	150~209
	モルヒネ	坐剤(mg/日)	≤ 10	20~40	50~70	80~100
		注射剤/静脈内投与(mg/日)	≤ 9	10~29	30~49	50~69
	オキシコドン	経口剤(mg/日)	≤ 19	20~59	60~99	100~139
	フェンタニル	経皮吸収型製剤(mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6

注) フェントステープ8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

2. 初回貼付時

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

【使用方法例】

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

*経皮吸収型製剤を除く

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

3. 用量調整と維持

1) 疼痛増強時における処置

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

2) 増量

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

鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、本剤を1mg（0.3mg/日）又は2mg（0.6mg/日）ずつ増量する。ただし、1mgから増量する場合は2mgに増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mg（7.2mg/日）を超える場合は、他の方法を考慮すること。

3) 減量

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

4. 使用の中止

- 1) 本剤の使用を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2) 本剤の使用を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上（16.75～45.07時間）かかることから、

他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- 1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- 2) 喘息患者〔気管支収縮を起こすおそれがある。〕
- 3) 徐脈性不整脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある。〕
- 4) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。〕
- 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- 6) 40℃以上の発熱が認められる患者〔本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。〕
- 7) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- 8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- ※※ 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 8) 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。

9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。

10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。

11) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に使用すること。〔相互作用〕の項参照]

12) 眠気、めまいが起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に注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
※※ CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	フェンタニルのAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
※※ CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

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

1) 重大な副作用

(1) 呼吸抑制(0.5%)

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

(2) 意識障害(0.2%)

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

(3) 依存性(頻度不明^{注)})

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。

また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。

(4) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注)})

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

(5) 痙攣(頻度不明^{注)})

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

注) 類薬の添付文書において使用上の注意に記載されている副作用。

2) その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[動物実験(ラット)で胎児死亡が報告されている。]²⁾
- 2) 授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]³⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

1) 症状

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

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1) 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさませしておく。
- (2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- (3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血流量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

1) 交付時

(1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。

(2) 包装袋を開封せず交付すること。

※※ (3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等(下記の「2) 貼付部位」、「3) 貼付時」、「4) 貼付期間中」、「5) 保管方法」の項参照)を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。

(4) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。

(5) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

2) 貼付部位

(1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。

(2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

(3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。

(4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。

(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

(5) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

4) 貼付期間中

※※ (1) 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。[海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者(特に小児)が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。]

(2) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はばんそう膏等で縁を押さえること。完全に剥離した場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があるので注意すること。

※※ (3) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。

※※ 5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

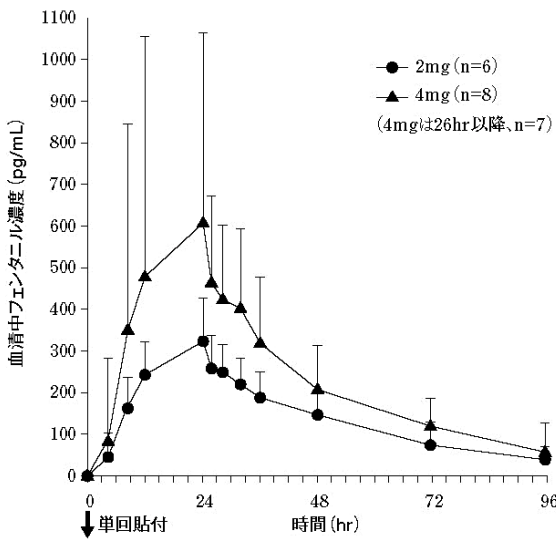
1) 癌性疼痛患者における単回貼付時の薬物動態⁴⁾

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

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

*: n=8

平均値±標準偏差



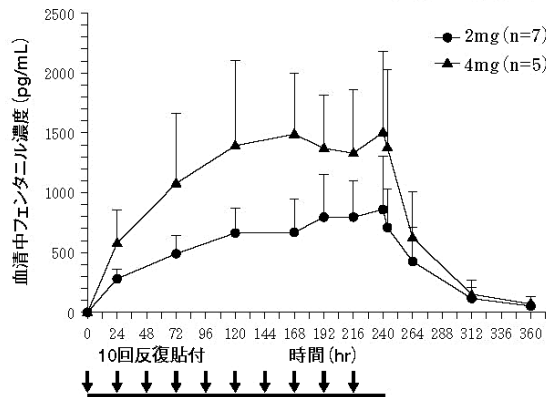
血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

2) 癌性疼痛患者における反復貼付時の薬物動態⁵⁾

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

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

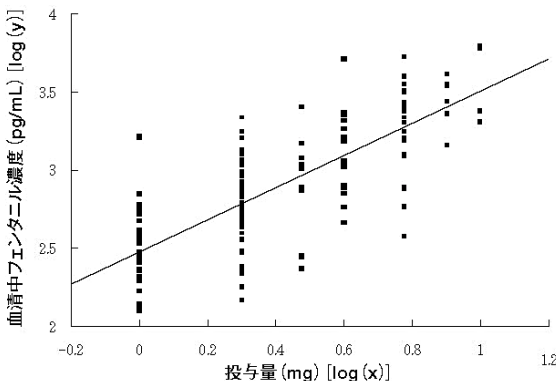
平均値±標準偏差



血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

3) 用量と血清中濃度との関係⁶⁾

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



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

2. 分布

1) 組織への分布(参考:ラット)⁷⁾

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

2) 胎児移行性(参考:ラット)⁸⁾

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

3) 乳汁移行性(外国人)⁹⁾

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

4) 血漿蛋白結合率⁷⁾

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

3. 代謝(参考:ラット⁷⁾、in vitro⁹⁾)

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

4. 排泄⁵⁾

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

【臨床成績】

本剤の臨床成績

(1) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験¹⁰⁾

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

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時のVAS値変化量

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

平均値±標準偏差

(2) フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験¹¹⁾

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

フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた時の有効率

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

平均値±標準偏差

a群: 前観察期のVAS値が35mm未満(疼痛管理良好)

b群: 前観察期のVAS値が35mm以上(疼痛管理不良)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{12,13)}

(1) 本剤の主薬であるフェンタニルクエン酸塩は、ペペリジン系の合成オピオイドであり、フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネに比べて約100倍強力である。

(2) 体性感覚野の誘発電位を指標としたウサギ歯髄刺激試験において、本剤(2mg)は1日1回、3日間の貼付で2~72時間まで持続的な鎮痛効果を示した。

2. 作用機序^{14,15)}

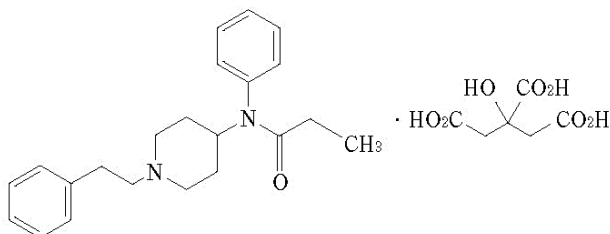
フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示すことから、 μ オピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的見聞】

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

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

構造式:



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

分子量: 528.59

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

【包装】

フェントステープ1mg: 7枚(1枚×7)

フェントステープ2mg: 7枚(1枚×7)

フェントステープ4mg: 7枚(1枚×7)

フェントステープ6mg: 7枚(1枚×7)

フェントステープ8mg: 7枚(1枚×7)

【主要文献】

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

※【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内2-4-1

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

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

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元

 久光製薬株式会社
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408

発売元

協和発酵キリン株式会社
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

	0.25%	0.5%
承認番号	21800AMX1033400	21800AMX1033500
薬価収載	2006年6月	
販売開始	2006年6月	

持続性 緑内障・高眼圧治療剤

チモプトル®XE 点眼液 0.25%

チモプトル®XE 点眼液 0.5%

貯法: 気密容器、しゃ光、室温保存
 (凍結を避けること)

使用期間: 2年
 使用期限: 外箱に表示

Timoptol® - XE Ophthalmic Solution 0.25%・0.5%
 チモロールマレイン酸塩持続性点眼液

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

※【組成・性状】

販売名	チモプトル®XE 点眼液0.25%	チモプトル®XE 点眼液0.5%
剤形	点眼剤	
有効成分の名称	日本薬局方 チモロールマレイン酸塩	
容量	2.5mL	2.5mL
含量: 1mL中にチモロールとして	2.5mg	5.0mg
添加物	ジェランガム、トロメタモール、ベンゾドテシニウム臭化物、D-マンニトール	
pH	6.5~7.5	
性状	無色〜わずかに白色を帯びた、わずかに粘性のある無菌水性点眼剤	

【効能・効果】

緑内障、高眼圧症

【用法・用量】

通常、0.25%製剤を1回1滴、1日1回点眼する。
 なお、十分な効果が得られない場合は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日1回点眼する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 肺高血圧による右心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
 - (2) うっ血性心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
 - (3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者(アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。)
 - (4) コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 他点眼剤を併用するにあたっては、本剤を最後に点眼するよう指導すること。なお、やむを得ず本剤点眼後に他点眼剤を使用する場合には、ゲル化した点眼液が他点眼剤の吸収を妨げるおそれがあるので、本剤点眼後に十分な間隔をあけて他点眼剤を使用するよう指導すること。
- (2) 点眼直後、製剤の特徴として眼の表面で涙液と接触することにより点眼液がゲル化するため、霧相又はべたつきが数分間持続することがあるので、このことを患者に十分説明し、注意させること。
- (3) 全身的に吸収される可能性があり、β-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。
- (4) 縮瞳剤から本剤投与に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがある。また、閉塞隅角緑内障にチモプトル®点眼液を単独使用し眼圧上昇を来した例が報告されているので¹⁾、閉塞隅角緑内障への使用に際しては縮瞳剤との併用が必要である。

※3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

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



4. 副作用

臨床試験（治験）

総症例364例中、副作用が報告されたのは31例（8.52%）であった。主な副作用は、眼科的には霧視8件（2.20%）、結膜充血7件（1.92%）、角膜上皮障害7件（1.92%）、眼刺激症状5件（1.37%）であり、全身的には徐脈2件（0.55%）であった。

（参考）

チモプトール®点眼液の使用成績調査及び臨床試験

臨床試験（治験）

総症例818例中、副作用が報告されたのは148例（18.09%）であった。主な副作用は、眼科的には眼刺激症状81件（9.90%）、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害36件（4.40%）、霧視・視力低下等の視力障害22件（2.69%）であり、全身的には徐脈等の不整脈8件（0.98%）、頭痛6件（0.73%）であった。

使用成績調査（再審査終了時）

総症例5,617例中、副作用が報告されたのは266例（4.74%）であった。主な副作用は、眼科的には角膜炎・角膜びらん等の角膜障害80件（1.42%）、眼刺激症状53件（0.94%）、霧視・視力低下等の視力障害21件（0.37%）であり、全身的には徐脈等の不整脈23件（0.41%）、頭痛13件（0.23%）であった。

(1) 重大な副作用

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

- 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) 気管支痙攣（0.1%未満）、呼吸困難（0.1%未満）、呼吸不全（頻度不明）
- 3) 心ブロック（0.1%未満）、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）
- 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

※(2) その他の副作用

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

種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	角膜知覚低下、複視	灼熱感・かゆみ・異物感等の眼刺激症状、霧視・視力低下等の視力障害、角膜炎・角膜びらん・角膜上皮障害等の角膜障害、結膜充血、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼乾燥感、眼痛、眼瞼下垂、結膜浮腫、眼瞼浮腫、濾胞性結膜炎、眼脂	羞明
眼（無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合）	眼底黄斑部に浮腫、混濁（定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分にすること）		
循環器	失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感	動悸、徐脈等の不整脈、低血圧	
精神神経系	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常	頭痛、めまい、不眠	
消化器	下痢、消化不良		悪心、口渇
その他	脱力感、耳鳴	不快	胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳

（注釈）副作用の項に記載の頻度は、原則として本剤の臨床試験、チモプトール®点眼液の臨床試験及び使用成績調査結果のうち、発現頻度の高い方の値に基づく。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。）

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。（ヒト母乳中へ移行することがある。）

（参考）

器官形成期のラットに500mg/kg/dayを経口投与した試験で骨遅延が、マウスに1,000mg/kg/day、ウサギに200mg/kg/dayを経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。

8. 適用上の注意

点眼時：

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

(2) 使用時、キャップをしたまま点眼瓶を下に向け、1回振ってから（何回も振る必要はない）キャップを開けて点眼すること。

(3) 点眼のとき、容器の先端が眼やまわりの組織に触れないように注意すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

外国人のデータでは、健康成人に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後、涙嚢部圧迫処置の有無（n=20）及び閉眼処置の有無（n=16）による1時間後の平均血漿中濃度を比較検討した。その結果、平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では、各々0.41ng/mL、1.28ng/mLで、閉眼処置群、無処置群では、各々0.46ng/mL、1.34ng/mLを示し、これらの処置による血漿中移行抑制が有意に認められた。²⁾

外国人のデータにおいて、健康成人（n=6）に0.5%の本剤（1日1回点眼）又はチモプトール®点眼液0.5%（1日朝夕の2回点眼）をクロスオーバー法により8日間点眼した後の最高血漿中濃度の平均は、本剤では0.28ng/mL、チモプトール®点眼液では朝夕それぞれ0.46ng/mL及び0.35ng/mLであった。

2. 吸収・分布

（参考）

白色ウサギに¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を点眼した場合、角膜から速やかに吸収され、角膜、虹彩、毛様体、前房水などに高度に分布するが、水晶体、視神経、血漿などへの分布は少ないことが認められた。一方、有色ウサギでは、メラニン色素を含まない組織での分布は白色ウサギと同等であるが、メラニン色素を含む虹彩、毛様体、網脈絡膜には高度に分布することが認められた。³⁾

【臨床成績】

1. 国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤（1日1回点眼）の有効性は、緑内障、高眼圧症患者390例を対象に全国89施設で実施された比較試験において、チモプトール®点眼液（1日2回点眼）と同等であることが認められている。⁴⁾長期投与試験を含む一般臨床試験は全国29施設で実施され、74.8%（95/127例）の有効率を示した。

2. 健康成人又は緑内障患者に点眼した場合、瞳孔径、視力にほとんど影響を及ぼすことなく眼圧を下降させる。^{5)~7)}

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用

ウサギにおけるα-キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている。⁸⁾

2. β-受容体遮断作用

ラット、イヌ、ネコにチモロールマレイン酸塩を全身投与した場合、イソプレナリンにより惹起された心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加は著明に抑制され、本剤のβ-受容体遮断作用はピンドロールと同程度、プロプラノロールより数倍強力である。^{9)~10)}また、チモロールマレイン酸塩は有意の内因性交感神経刺激作用、直接心筋抑制作用、局所麻酔作用を示さない。^{9)~10)}

3. 作用機序

眼圧下降作用機序の詳細は明らかでないが、サル¹¹⁾、健康成人¹²⁾でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィ試験^{5)~13)}において、チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。しかし房水流出率の増加が関与するとの報告もある。^{14)~15)}

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

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

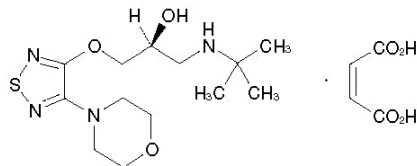
分子式： $C_{18}H_{24}N_4O_5S \cdot C_4H_4O_4$

分子量：432.49

融点：約197℃ (分解)

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

構造式：



【包装】

チモプトル®XE点眼液0.25% (2.5mL)：10瓶

チモプトル®XE点眼液0.5% (2.5mL)：10瓶

【主要文献】

- 1) 宇治幸隆 他：眼科臨床医報, 74(8)：1036, 1980
- 2) Zimmerman, T. J. et al. : Arch. Ophthalmol., 102(4)：551, 1984
- 3) Araie, M. et al. : Jpn. J. Ophthalmol., 26(3)：248, 1982
- 4) 北澤克明 他：あたらしい眼科, 13(1)：143, 1996
- 5) 藤永 豊 他：眼科臨床医報, 74(4)：409, 1980
- 6) 北沢克明 他：眼科臨床医報, 74(2)：158, 1980
- 7) 瀬川雄三：眼科臨床医報, 74(4)：415, 1980
- 8) Vareilles, P. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 16(11)：987, 1977
- 9) Hall, R. A. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 213：251, 1975
- 10) 田辺堅三郎 他：応用薬理, 17(3)：455, 1979
- 11) Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24(9)：1269, 1983
- 12) 新家 真 他：日本眼科学会雑誌, 84(10)：1436, 1980
- 13) 玉田康房 他：日本眼科紀要, 31(10)：1667, 1980
- 14) 錦織恂子 他：日本眼科紀要, 31(4)：729, 1980
- 15) 推原芳郎 他：眼科臨床医報, 74(7)：924, 1980

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9:00～18:00 (土日祝日・当社休日を除く)



製造販売元 萬有製薬株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

® : Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
7526-11

貯 法：しゃ光、10℃以下に保存
 使用期限：外箱、容器に記載あり(使用期間：3年6箇月)
 取扱以上の注意：「取扱以上の注意」の項参照

	承認番号	薬価収載	販売開始
0.25%	21100AMZ00627	1999年11月	1999年11月
0.5%	21100AMZ00628	1999年11月	1999年11月

緑内障・高眼圧症治療剤 <チモロールマレイン酸塩>製剤

リズモンTG点眼液0.25%

リズモンTG点眼液0.5%

RYSMON^{TG}OPHTHALMIC SOLUTION 0.25%/0.5%

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者[気管支平滑筋収縮作用により、喘息症状の誘発・悪化を起こすおそれがある。]
2. コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、心原性ショックのある患者[心刺激伝導系を抑制し、これらの症状が増悪するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	リズモンTG点眼液0.25%	リズモンTG点眼液0.5%
剤形	点眼剤	
成分・含量	1 mL中にチモロール2.5 mg相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する。	1 mL中にチモロール5.0 mg相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する。
	添加物としてメチルセルロース、マクロゴール4000、クエン酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤を含有する。	
pH	7.2~8.0	
浸透圧比	1.3~1.6(生理食塩液に対する比)	
性状	本剤は粘性のある無色~微黄色澄明な無菌製剤である。	

【効能・効果】

○緑内障、高眼圧症

【用法・用量】

通常、0.25%製剤を1回1滴、1日1回点眼する。

なお、十分な効果が得られない場合は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日1回点眼する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肺高血圧による右心不全のある患者[心機能を抑制し、症状を増悪するおそれがある。]
- (2) うっ血性心不全のある患者[心機能を抑制し、症状を増悪するおそれがある。]
- (3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- (4) コントロール不十分な糖尿病のある患者[低血糖症状を起こしやすく、かつ低血糖の前駆症状である頻脈等の症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 全身的に吸収される可能性があり、β-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。
- (2) 併用の場合にあっては、本剤を最後に点眼するよう指導すること。やむを得ず本剤を使用した後、他の点眼剤を使用する場合には、ゲル化した点眼剤の吸収を妨げるおそれがあるので、本剤点眼後に十分な間隔をあけて点眼剤を使用するよう指導すること。
- (3) 点眼直後に製剤の特徴として点眼液が熱によりゲル化するため、べたつき等があるので、患者に十分説明すること。

※3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エピネフリン、塩酸ジビペフリン	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	
カテコールアミン枯渇剤(レセルピン等)	交感神経系を過剰に抑制することがあるので、減量するなど注意すること。	本剤との併用により、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β-遮断剤(全身投与)(アテノロール、塩酸プロプラノロール、メトプロロール)	眼圧下降作用あるいはβ-遮断剤の全身的な作用を増強することがある。	本剤との併用により、相加的に作用が増強する可能性がある。
カルシウム拮抗剤(塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム)	徐脈、房室ブロック等の心刺激伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。	本剤との併用により、相互に作用が増強されることがある。
ジギタリス製剤(ジゴキシン、ジギトキシン)	房室ブロック、徐脈等の心刺激伝導障害があらわれるおそれがあるので、心機能に注意すること。	本剤との併用により、相加的に作用が増強する可能性がある。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	心拍数減少、徐脈等のβ-遮断作用が増強されたとの報告がある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるP450(CYP2D6)を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

4. 副作用

緑内障、高眼圧症を対象とした臨床試験における安全性評価対象例数256例中、24例(9.4%)に副作用が認められた。主な副作用として眼科的には眼刺激感7件(2.7%)、痒痒感4件(1.6%)、結膜充血2件(0.8%)、異物感2件(0.8%)、ねばつき感2件(0.8%)、全身的には脈拍数減少2件(0.8%)が認められた(承認時)。

(1)重大な副作用(頻度不明)

1)気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全

気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるので、これらの症状があらわれたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳血管障害、脳虚血

心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳血管障害、脳虚血があらわれることがあるので、これらの症状があらわれたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスの報告がある。

4)眼類天疱瘡

結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。

※(2)その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
眼		疼痛、灼熱感、かゆみ、ねばつき感、異物感、乾燥感等の眼刺激症状、霧視、視力低下等の視力障害、結膜充血、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)、角膜炎、角膜びらん、角膜上皮障害等の角膜障害	眼脂、羞明、眼瞼下垂、角膜知覚低下、複視
眼(無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合)			眼底黄斑部に浮腫、混濁(定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと)
循環器	浮腫、レイノー現象、四肢冷感	動悸、徐脈等の不整脈	低血圧、失神
精神神経系	悪夢、感覚異常、不眠	頭痛、めまい	抑うつ、重症筋無力症の増悪
消化器	下痢、消化不良、口渇		
その他	脱力感、耳鳴、倦怠感、咳		不快、胸部圧迫感、発疹、悪心

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[安全性が確立していない。]
- (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。

8. 適用上の注意

(1)投与経路

点眼用のみに使用すること。

(2)投与时

- 1)点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼し、涙嚢部を圧迫した後開瞼する。

- 2)容器の先端が直接眼に触れないように注意すること。
- 3)点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取ること。

〔薬物動態〕

血漿中濃度

(1)健康成人に本剤の0.25%又は0.5%を1回1滴点眼した単回投与試験及び本剤の0.5%を1日1回1滴7日間点眼した連続投与試験において、チモロールの血中移行量は0.07～0.44ng/mLであった⁹⁾。

(2)原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤の0.5%を1回1滴点眼した結果、点眼1時間後の血漿中チモロール濃度は0.34±0.27ng/mLであった⁹⁾。

〔参考〕

家兔眼組織内移行

白色及び有色家兔に本剤の0.25%又は0.5%を各々50μL 1回点眼した結果、角膜、房水及び虹彩・毛様体中のチモロール濃度は点眼後比較的早期から高値を示し、速やかな眼組織内移行性が認められた。なお、血漿中への移行は緩徐であった⁹⁾。また、有色家兔に本剤の0.5%を1回50μL、1日1回7日間点眼した結果、メラニン色素が存在する虹彩・毛様体及び網・脈絡膜中のチモロール濃度は投与回数とともに上昇したが、5～7日目以降ではほぼ定常状態に達していた。一方、角膜、房水中では投与回数の増加に伴う濃度の上昇は認められず、また、血漿中濃度はすべて検出限界以下であった⁹⁾。

〔臨床成績〕

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした比較試験を含む臨床試験244例における本剤の0.25%及び0.5%の改善率(改善以上)は、それぞれ88.2%(67/76)、90.5%(152/168)であった⁹⁾。

〔薬効薬理〕

1. 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する眼圧下降作用

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤の0.5%を1回1滴点眼した結果、点眼24時間後まで持続的な眼圧下降作用が認められた⁹⁾。

2. 正常眼圧に対する眼圧下降作用

白色及び有色家兔に本剤の0.25%又は0.5%を50μL 1回点眼した結果、点眼30分後より濃度依存的かつ基剤点眼群と比べて有意な眼圧下降作用が認められた⁹⁾。

3. 高眼圧モデルに対する眼圧下降作用

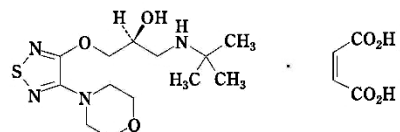
白色家兔に本剤の0.25%又は0.5%を各々50μL 1回点眼した結果、水又は糖負荷による急性の眼圧上昇を基剤点眼群に比べて有意に抑制した。また、α-キモトリプシン誘発高眼圧モデルに本剤の0.5%を50μL 1回点眼した結果、点眼24時間後まで持続的な眼圧下降作用が認められた⁹⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名 チモロールマレイン酸塩(Timolol Maleate) (JAN)

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

構造式



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

分子量 432.49

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

融点 約197°C(分解)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -5.7~-6.2° (乾燥後、1.25g、1 mol/L塩酸試液、25mL、100mm)

pH 本品1.0gを水20mLに溶かした液のpHは3.8~4.3である。

【取扱い上の注意】

本剤は熱応答ゲル点眼液のため、室温中に放置するとゲル化することがあるので、本剤がゲル化した場合は冷蔵庫等で冷却してから点眼すること。

【包装】

リズモンTG点眼液0.25% 2.5mL×5本、2.5mL×10本

リズモンTG点眼液0.5% 2.5mL×5本、2.5mL×10本

【主要文献】

- 1) 近藤雄司 他：あたらしい眼科，12(8)，1289(1995)
- 2) 北澤克明 他：臨床医業，12(12)，2703(1996)
- 3) 和田敬弘 他：あたらしい眼科，16(7)，1013(1999)
- 4) 和田敬弘 他：あたらしい眼科，16(10)，1443(1999)
- 5) 北澤克明 他：臨床医業，12(12)，2663(1996)
- 6) 北澤克明 他：臨床医業，12(12)，2683(1996)
- 7) 保科 太 他：あたらしい眼科，14(3)，447(1997)

【文献請求先】

わかもと製薬株式会社 学術部

〒103-8330 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号

TEL 03-3279-0379

FAX 03-3279-0393



製造販売元

わかもと製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号

®登録商標

①-1 2009.7

LH-RHアゴニスト

日本標準商品分類番号

872499

**劇薬、処方せん医薬品:

注意一医師等の処方せんにより使用すること

ゾラデックス® LA10.8mgデポ

ゴセレリン酢酸塩デポ

Zoladex® LA 10.8mg depot

承認番号	21400AMY00014
薬価収載	2002年4月
販売開始	2002年4月
*再審査結果	2008年12月

貯法:凍結を避け、冷所に保存すること
 使用期限:組箱に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はLH-RH作動薬に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ゾラデックスLA10.8mgデポ
成分・含量 (1筒中)	ゴセレリン10.8mg (ゴセレリン酢酸塩として11.3mg)
添加物	乳酸グリコール酸共重合体(95:5)(高分子量) 乳酸グリコール酸共重合体(95:5)(低分子量)

2. 性状

販売名	ゾラデックスLA10.8mgデポ
剤形	白色～淡黄褐色の円柱状の固形物 (直径約1.5mm、重量約0.036g)

【効能・効果】

前立腺癌

【用法・用量】

通常、成人には本剤1筒(ゴセレリンとして10.8mg含有)を前腹部に12～13週ごとに1回皮下投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある前立腺癌患者(「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) LH-RH作動薬の投与開始初期に、血中テストステロンの一過性の上昇を認める。この時期に骨性疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので、慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

3. 副作用

国内臨床試験及び「使用実態における特別調査」、「蓄積性に関する特別調査」における総症例3,037例中、185例(6.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が252件報告された。主な副作用は体のほてり1.4%(41件)、肝機能異常0.6%(17件)、AST(GOT)上昇0.5%(15件)、Al-P上昇0.5%(14件)、ALT(GPT)上昇0.4%(13件)、発汗0.5%(15件)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 前立腺癌随伴症状の増悪(0.1%未満):本剤投与開始初期に骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

- 2) アナフィラキシー(0.1%未満):アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎(0.1%未満):間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- 4) 肝機能障害、黄疸(0.1～5%未満):AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 糖尿病の発症又は増悪(0.1%未満):糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注1)}		血圧の変動(高血圧、低血圧等)
皮膚		発疹、そう痒感
内分泌	勃起力低下	性欲減退、乳房腫脹、乳房圧痛
泌尿器		排尿困難、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇	
* 精神神経系		感覚異常(しびれ等)、幻覚、妄想
消化器		悪心、嘔吐
筋・骨格系		骨性疼痛、関節痛、骨塩量の低下
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
注射部位	注射部位反応(出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等)	
* その他	発汗、体のほてり、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、浮腫、倦怠感	食欲不振、顔面潮紅、発熱、体重増加、鼻出血、血糖値上昇、下垂体卒中、下垂体腺腫

発現頻度は国内臨床試験及び特別調査の合計より算出した。なお、国内臨床試験及び特別調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。

注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休業により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

4. 小児等への投与

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

5. 適用上の注意

- (1) 必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。
- (2) 皮下投与にあたっては次の点に注意する。
 - 1) 投与部位は前腹部の皮下とする。
 - 2) 投与部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わない。

6. その他の注意

- (1) 本薬で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、集学的治療法などの治療法を考慮すること。
- (2) 本剤の投与により脳梗塞等の血栓塞栓症がみられたとの報告がある。
- (3) 雄ラットに長期投与した試験で、対照群に比し、良性的下垂体腺腫の発現の増加がみられている¹⁾。本所見は外科的に去勢した雄ラットにおいても報告されている。

【薬物動態】

- 前立腺癌患者に本剤を皮下投与した場合、投与後2時間に最高血清中濃度が認められた(平均7.24ng/mL)。その後速やかに減少し、投与後72時間以降、次回投与時期に至る迄(12週後)血清中濃度は低濃度に維持された²⁾。また、蓄積性に関する特別調査(30例)にて、12~13週ごとに継続投与した場合の血清中濃度を12ヵ月にわたり観察したが、臨床的に影響を与えと考えられる蓄積性は認められなかった³⁾。
- 肝機能障害または腎機能障害患者での薬物動態
前立腺癌患者にゴセレリン250 μ gを水性注射液として単回皮下投与しAUCを基に評価した結果、肝機能障害はゴセレリンの血中消失半減期またはクリアランスに対し統計的に有意な影響を及ぼさないことが判明した⁴⁾。
同様に前立腺癌患者にゴセレリン250 μ gを水性注射液として単回皮下投与した結果、血中消失半減期は腎機能障害の程度に応じ延長することが認められた。正常腎機能患者における血中消失半減期は4.2時間であり、重症腎機能障害患者(Ccr10-20mL/min)における血中消失半減期は12時間であった⁵⁾。(英国での成績)
- その他
前立腺癌患者に本剤を皮下投与した場合のバイオアベイラビリティは水性注射剤に対して約58%であった⁶⁾。ゴセレリンの血漿蛋白結合率は20~28%であった⁷⁾。

【臨床成績】

1. 有効性⁸⁾

試験の種類 (試験番号)	期間	抗腫瘍効果 総合効果の 奏効率 (奏効例 /評価例)	抗腫瘍効果 PSA 低下率 ³⁾ (評価例)	薬力学的 効果 誘導率 ⁴⁾ (誘導例 /評価例)	薬力学的 効果 維持率 ⁵⁾ (維持例 /評価例)
国内後期第Ⅱ相試験	12週	90.0% (18/20例) ¹⁾	94.8% (20例)	100.0% (20/20例)	100.0% (36/36例)
外国第Ⅲ相試験 (118630/1805)	12週			100.0% (39/39例)	97.2% (35/36例)
外国第Ⅲ相試験 (118630/1805)	48週				95.9% (71/74例)
外国第Ⅲ相試験 (9393HQ/0001)	12週			100.0% (37/37例)	94.3% (33/35例)
外国第Ⅲ相試験 (9393HQ/0001)	48週				96.2% (76/79例)
外国第Ⅲb相試験 (9393IL/0024)	12週		95.0% (54例)		94.7% (54/57例)
外国第Ⅲb相試験 (9393IL/0024)	13週		95.3% (58例)	100.0% (31/31例)	94.8% (55/58例)
外国第Ⅲb相試験 (9393IL/0024)	65週	79.3% (46/58例) ²⁾	99.7% (4例)		98.1% (53/54例)

注1) 「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による12週後の奏効率(PR以上)を示した。

注2) 「National Prostate Cancer Project(NPCP)判定基準」による最大効果時の奏効率(PR以上)を示した。

注3) 治療前のPSA濃度に対する各評価時点のPSA濃度の低下率(治療前濃度/各評価時点濃度/治療前濃度)について、評価例の中央値を示した。

注4) デボ初回投与後4週以内に血清テストステロン濃度が去勢域(72ng/dL)以下に低下した症例の割合を示した。

注5) 去勢域(72ng/dL)以下に低下した血清テストステロン濃度が、各評価期間中(12週:0~12週、13週:0~13週、48週:12~48週、65週:12~65週)に去勢域以下を維持した症例の割合を示した。

2. その他

- 国内後期第Ⅱ相臨床試験でグレード1(軽度)の臨床検査値異常変動がゾラデックス3.6mgデボからの切替例よりも初回治療例で多く観察された。
- 海外で閉経前乳癌を対象とした臨床試験を実施した結果、適格例19例中9例において血清中エストロゲン濃度が閉経後範囲に維持されなかった⁹⁾。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ゴセレリンはLH-RHアゴニストとして下垂体LH-RH受容体に作用する。初期刺激時にはゴナドトロピン分泌能を増大させるが、継続的刺激により受容体のダウン・レギュレーションを引き起こし、ゴナドトロピン分泌能を低下させ、その結果、精巣からのテストステロン分泌を抑制する。この下垂体-性腺系機能抑制作用により、前立腺癌に対する抗腫瘍効果を発揮する¹⁰⁾。

2. 下垂体-性腺系機能抑制作用

ラット及びサルにおいて、下垂体機能の抑制(血清LH値、FSH値の低下)及び下垂体機能の低下に伴う性腺機能の抑制(雄で血清テストステロン値の低下)が認められた¹⁰⁾。

前立腺癌患者に本剤を皮下投与したとき、血清LH値及び血清テストステロン値上昇のピークは初回投与3日後にみられ、以後漸次低下し、投与4週後に去勢域に達した²⁾。去勢域への抑制は多くの患者で投与16週まで維持された¹¹⁾。12週~13週ごとの継続投与により血清テストステロン値は、去勢域内に維持された³⁾。

3. 抗腫瘍作用

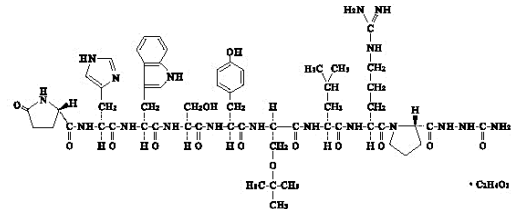
Dunning R3327アンドロゲン依存性ラット前立腺癌において、外科的切除術と同等の抗腫瘍効果を示した¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゴセレリン酢酸塩(Goserelin Acetate)(JAN)

化学名: 1-(5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide acetate

構造式:



分子式: C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄·C₂H₄O₂

分子量: 1329.46

性状: 白色の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

- 本剤は無菌製剤であり、また吸湿性を有するため使用直前まで開封しないこと。
- 本剤は針刺し事故防止機能付き専用注入器のため、使用前に末尾掲載の「投与方法」を確認すること。
- 使用後は感染防止に留意し、安全な方法で処分すること。

【包装】

ゾラデックスLA10.8mgデボ: 1筒(専用注入器付)

【主要文献】

- 1) Iswaran, T.J. 他:薬理と治療, 17(3), 799, 1989
- 2) 古武敏彦 他:泌尿紀要, 47, 349, 2001
- 3) 社内資料(蓄積性に関する特別調査, 2006)
- 4) 社内資料(ゴセリンの体内動態に及ぼす肝機能障害の影響, 2006)
- 5) Adam, H.K., et al.:Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition,10, 57, 1988
- 6) 社内資料(バイオアベイラビリティ, 2002)
- 7) Cockshott, I.D.:Clin. Pharmacokinet., 39(1), 27, 2000
- 8) 社内資料(主要臨床試験成績(有効性)の要約, 2002)
- 9) 社内資料(閉経前乳癌を対象とした臨床試験成績(有効性)の要約, 2002)
- 10) Furr, B.J.A.:R. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Ser., (125), 1, 1987
- 11) 社内資料(その他の臨床試験成績(有効性)の要約, 2002)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

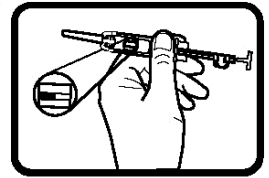
アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

投与方法

(ゾラデックスの投与の際必ずお読み下さい。)

投入する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデボ剤(白色～淡黄褐色)の存在を必ず確認下さい。

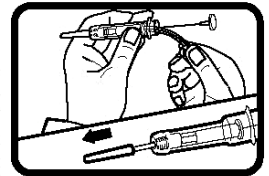
- ①アルミパウチから滅菌済みの注入器を取り出し、注入器のチャンバー(透明箇所)内にデボ剤(ゾラデックス)があることを確かめてください。(図1)



(図1)

注) デボ剤はシリンジ内で移動するため、チャンバー(透明箇所)内に一部のみが見えない場合があります。

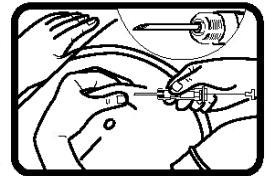
- ②投与部位を消毒します。



(図2)

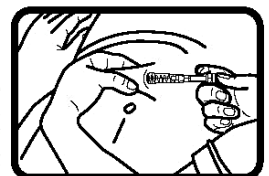
- ③プランジャー(押棒)を固定しているクリップをはずした後注射針キャップをはずします。この時、絶対にプランジャーを押し下したり、指ではじいたりしないように注意してください(空気抜きは必要ありません)。(図2)

- ④下腹部の皮下をつまみ上げ注射針の切り口を上向きにして、皮下組織にシリンジ部分が患者の皮膚に触れるぐらいの深さまで注射針を30～40度の角度で速やかに挿入してください。投与に際しては、針先が腹筋や腹膜に到達しないようご注意ください。(図3)



(図3)

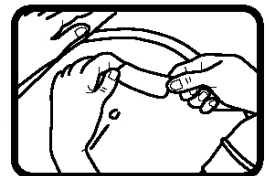
- ⑤プランジャー(押棒)を最後までしっかり押し込んでください。プランジャーを押し込むと注入器からデボ剤(ゾラデックス)が押し出されます。投与終了後注射針を抜きます。注射針カバーが作動して針先を覆います。(図4)



(図4)

注) 注射針カバーが作動しない場合には、針刺し事故に注意しながら注射針を抜き、安全な方法で処分して下さい(注射針カバーが作動しない場合でもデボ剤の注入は完了しています)。

- ⑥投与部位は滅菌テープなどで保護してください。(図5)



(図5)

日本標準商品分類番号	872649
------------	--------

承認番号	22100AMX01492000
薬価収載	2009年9月
販売開始	1982年9月

付着型アフタ性口内炎治療剤
アフタッチ® 口腔用貼付剤 25 μ g
 トリアムシノロンアセトニド製剤
 ※※ **Aftach®** Adhesive Tablet 25 μ g

【貯 法】 室温、遮光した気密容器保存
【使用期限】 製造後4年（外箱に表示）

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

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
 口腔内に感染を伴う患者〔感染症の増悪を招くおそれがあるので、やむを得ず使用する必要がある場合は、あらかじめ適切な抗菌剤、抗真菌剤による治療を行うか、又はこれらとの併用を考慮すること。〕

※※ **【組成・性状】**

販売名	アフタッチ口腔用貼付剤25 μ g	
剤形	錠剤（二層錠）	
有効成分	名称	トリアムシノロンアセトニド
	含量(1錠中)	0.025mg
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、カルメロースカルシウム、タルク、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、黄色5号	
色調・性状	白色層（有効成分含有）と淡黄赤色の着色層とからなる円形の薄い二層錠	
外形	<p>白色付着層（主薬を含む） 淡黄赤色支持層 7mm 0.7mm 0.4mm 質量 約55.6mg</p>	

【効能・効果】
 アフタ性口内炎

【用法・用量】
 通常、1患部に1回1錠ずつを、1日1～2回、白色面を患部粘膜に付着させて用いる。
 なお、症状により適宜増量する。

【使用上の注意】

1. 副作用
 適応疾患であるアフタ性口内炎についての承認時の安全性評価対象387例中副作用として報告されたのはカンジダ症1例（0.3%）・1件のみであった。また、副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。

種類	頻度	頻度不明	0.1～5%未満
口腔の感染症 ^{注1)}			カンジダ症
過敏症 ^{注2)}		気管支喘息発作、顔面浮腫、発疹等	

注1) 発現した場合には、適切な抗真菌剤を用い、症状が改善するまで本剤の使用を中止すること。
 注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2. 高齢者への投与
 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には大量又は長期使用を避けること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕
4. 適用上の注意
 - (1) 投与経路：本剤は口腔内粘膜付着剤（外用剤）であるので、本剤を内服しないこと。
 - (2) 使用方法：指先を唾液でぬらし、錠剤の着色面（淡黄赤色支持層）に指先をつけ、指先に錠剤を付着させ、そのまま錠剤で患部をできるだけ被覆するように患部粘膜に白色面を軽く当て、2～3秒指先で押さえたのち指先を離す。
 - (3) 使用時：
 - 1) 本剤は正しく使用しないと付着しないことがあるので、次の諸点に注意すること。
 - ・白色面が唾液でぬれると粘膜への付着性が悪くなるので、注意すること。
 - ・患部粘膜が唾液などで著しくぬれている場合は、付着しないことがあるので、あらかじめティッシュペーパーやガーゼなどで軽く拭きとってから付着させること。
 - ・本剤をしっかり患部粘膜に付着させるために、貼付後数分間は舌などで本剤に触れないこと。
 - 2) 使用部位によっては、付着しにくいことがある。
 - (4) 使用后：
 - ・貼付後数時間で本剤は徐々に溶解し口腔内から消失する。
 - ・付着している本剤を無理にはがさないこと。無理にはがすと患部を傷つけるおそれがある。
 - (5) 乳幼児への使用時：乳幼児への使用においては、貼付後指ではがしとおそれがあるので注意すること。
 - (6) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して使用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）



【薬物動態】

(参考)

口腔内分布・付着滞留性

ラットの舌粘膜に標識化した主薬³H-トリアムシノロンアセトニドを含む本品錠剤を付着させ、舌組織への吸収性を検討した結果、組織中に存在する³H-トリアムシノロンアセトニドの量は15分でピークに達し、以後極めてゆるやかに減少した¹⁾。また、マイクロオートラジオグラフィにより分布を経時的に測定した結果、³H-トリアムシノロンアセトニドが持続的に浸透することによって、結合組織及び筋層における³H-トリアムシノロンアセトニドの濃度の上昇と持続が認められた²⁾。

【臨床成績】

臨床効果

承認時までに実施された国内延べ38施設、総計387例のアフタ性口内炎を対象にした二重盲検試験を含む臨床試験において、痛み、大きさ、発赤等を指標にした有効(中等度改善)以上の有効率は、87.0%(334例/384例)であった^{3,4)}。

【薬効薬理】

1. 主薬トリアムシノロンアセトニドの薬効

トリアムシノロンアセトニドは糖質コルチコイド作用を主とする作用持続性のトリアムシノロン誘導体であり、抗炎症作用、抗アレルギー作用を有する⁵⁾。

2. 基剤の特性

本剤の基剤はヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマーを主成分とする高分子基剤からなり、口腔内などの粘膜に対する付着性が大きく、かつ唾液により膨潤し、柔軟な薄層となって病巣患部を被覆保護(患部被覆保護性)し、接触痛を緩和する。しかも、物理的な摩擦によっても容易に剝離せず(創面付着性)、徐々に溶解し長時間局所に付着・滞留する(局所徐放性)特性を有している。

※【有効成分に関する理化学的知見】

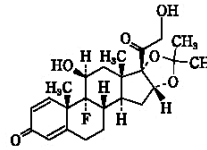
一般名：トリアムシノロンアセトニド

(Triamcinolone Acetonide)

化学名：9-Fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17-

(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-diene-3,20-dione

化学構造式：



分子式：C₂₄H₃₁FO₆

分子量：434.50

融点：約290℃(分解)

性状：白色の結晶性の粉末ではない。

エタノール(99.5)、アセトン又は1,4-ジオキサランにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

PTP：100錠(10錠×10)

※【主要文献】

- 1) 久保順嗣ほか：基礎と臨床，16(9)4599，1982
- 2) 久保順嗣ほか：基礎と臨床，16(9)4603，1982
- 3) 大谷隆俊ほか：新薬と臨床，29(8)1327，1980
- 4) 西山茂夫ほか：薬物療法，13(8)515，1980
- 5) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十五改正日本薬局方解説書(廣川書店)：C-2765，2006

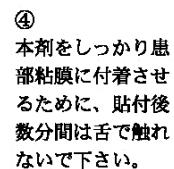
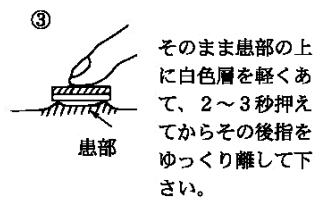
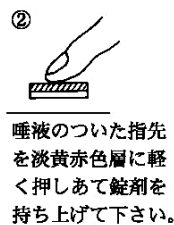
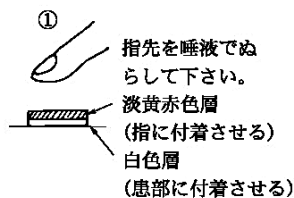
※【文献請求先】

帝人ファーマ株式会社 学術情報部

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

☎03-3506-4053

＜使用方法＞ 本剤は口腔内粘膜付着剤(外用剤)ですので、内服せず(飲みこまないこと)下記の方法により患部に本剤を貼りつけて下さい。



製造販売元

帝人ファーマ株式会社

※東京都千代田区霞が関



合成セファロスポリン製剤
エポセリン®坐剤 125
エポセリン®坐剤 250
セフチゾキシムナトリウム坐剤
EPOCELIN® Suppositories 125・250

処方せん医薬品[※]

	125	250
承認番号	16100EMZ01723	16100EMZ01724
薬価収載	1986年8月	
販売開始	1986年10月	
再審査結果	1994年3月	
再評価結果	2004年9月	

貯 法：室温保存
【取扱い上の注意】の項参照
使用期限：2年間（外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること）
注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とする
が、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し、過敏症の
既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	エポセリン坐剤125	エポセリン坐剤250
成分・含量 (1個中)	日局 セフチゾキシムナトリウム 125mg(力価)	250mg(力価)
添加物	カプリン酸ナトリウム、ハードファット	
性状・剤形	白色～帯黄白色・紡錘形坐剤	
外形		
重量(mg)	750	1250
識別コード	CH 1E	CH 2E

【効能・効果】

〈適応菌種〉

セフチゾキシムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ・メラニノジェニカ

〈適応症〉

急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎

【用法・用量】

通常、小児に体重kg当りセフチゾキシムとして1日20～70mg(力価)を、3～4回に分けて肛門内に挿入する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2)高度の腎障害のある患者では、血中濃度が持続するので、腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)ペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
 - (2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
 - (3)高度の腎障害のある患者(〈用法・用量〉に関連する使用上の注意)の項参照)
 - (4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。〕
2. 重要な基本的注意
本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
利尿剤 フロセミド等	腎障害が増強されるおそれがある。	機序は明らかではないが、他のセフェム系抗生物質で、腎障害が増強されるとの報告がある。

4. 副作用

承認時及び市販後の調査における総症例数4,595例中本剤によるものとして224例(4.87%)に256件の副作用及び臨床検査値の変動が報告された。副作用は下痢・軟便150件(3.26%)が最も多く、その他には肛門部痛24件(0.52%)、腹痛15件(0.33%)等がみられた。また、主な臨床検査値の変動は、AST(GOT)上昇18件(0.39%)、ALT(GPT)上昇15件(0.33%)等であった¹⁾。
(再審査結果通知：1994年3月)

(1)重大な副作用

- 1)ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2)アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 血液障害：汎血球減少(0.1%未満)、無顆粒球症(0.1%未満、初期症状：発熱、咽頭痛、頭痛、倦怠感等)、溶血性貧血(0.1%未満、初期症状：発熱、ヘモグロビン尿、貧血症状等)、血小板減少(0.1%未満、初期症状：点状出血、紫斑等)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝障害：黄疸(0.1%未満)、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇(各0.1~5%未満)等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 腎障害：急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎、PIE症候群：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群(各0.1%未満)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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

皮膚障害：他のセフェム系抗生物質で皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱	リンパ腺腫脹、しびれ
血液		顆粒球減少、好酸球増多	貧血
消化器		下痢、排便感、腹痛	悪心、嘔吐
菌交代症			口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他		投与局所の疼痛	投与局所のびらん、頭痛

注) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テスターブ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路：

本剤は直腸投与にのみ使用し、経口投与しないこと。

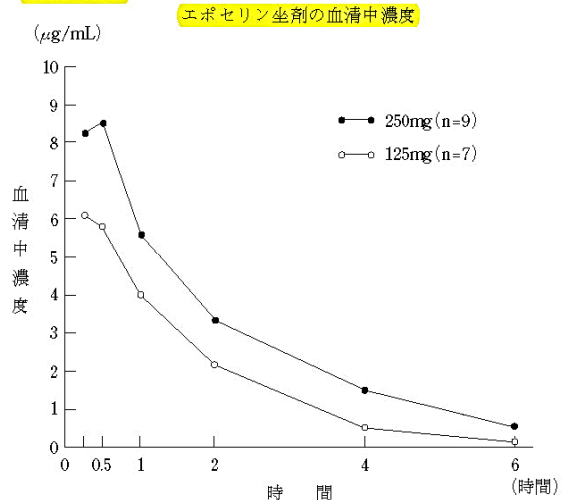
(2) 投与时：

本剤はできるだけ排便後に用いること。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

患児に本剤125mg(平均11.1mg/kg)、250mg(平均15.8mg/kg)を直腸内に投与したとき、血清中濃度ピーク値はそれぞれ6.01 μ g/mL(投与15分後)、8.59 μ g/mL(投与30分後)を示した。また、血清中濃度半減期は1.21時間(125mg投与时)、1.33時間(250mg投与时)であった²⁾。



2. 組織内移行

患児に本剤250mg(平均10.4mg/kg)を直腸内投与したときの扁桃組織内濃度は2.73 μ g/g(投与30分後)であった³⁾。

3. 尿中排泄

患児に本剤125mg(平均5.2mg/kg)、250mg(平均9.2mg/kg)を直腸内投与したときの尿中回収率(投与後6時間まで)は、それぞれ31.4%、32.2%であった。また、投与後2時間までの尿中濃度は270.8 μ g/mL(125mg投与时)、622.7 μ g/mL(250mg投与时)であった⁴⁾。

【臨床成績】

比較試験(肺炎)を含む総計321例の臨床試験の概要は以下のとおりであった⁵⁾。

1. 呼吸器感染症

肺炎球菌、インフルエンザ菌等による気管支炎、肺炎に対する有効率はそれぞれ94.3%(50/53例)、96.1%(74/77例)であった。また、小児細菌性肺炎を対象としてセフトキシムナトリウム静注剤を対照薬にした比較試験で、本剤は静注剤と同等の有効性が確認された。

2. 尿路感染症

大腸菌、クレブシエラ属等による尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎)に対する有効率は92.2%(47/51例)であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

(1) 抗菌スペクトルはグラム陽性菌、グラム陰性菌の広範囲にわたっており、特にグラム陽性球菌ではレンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性桿菌では大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌等に対して強い抗菌力を示すほか、シトロバクター属、エンテロバクター属、セラチア属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属及びプレボテラ・メラニノジェニカを含む嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示す。作用形式は殺菌的である⁶⁻⁹⁾。

貯 法：室温保存（開封後は湿気
 を避けて保存すること）
 使用期限：外箱に表示の使用期限内
 に使用すること
 処方せん医薬品[※]

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤
 日本薬局方

日本標準商品分類番号
 872144, 872179

エナラプリルマレイン酸塩錠

※※ エナリン錠25mg・エナリン錠5mg

ENALIN TABLETS 2.5mg・5mg

	2.5mg	5mg
承認番号	22100AMX00456	22100AMX00457
薬価収載	2000年7月	
販売開始	2000年7月	
効能追加	2000年3月	1999年9月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）「高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。」
- (3) アキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスを施行中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (4) アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69[®]）を用いた血液透析施行中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名	エナリン錠25mg	エナリン錠5mg
成分・含量 （1錠中）	エナラプリルマレイン酸塩 2.5mg（日局）	エナラプリルマレイン酸塩 5mg（日局）
色・剤形	白色の素錠	うすい桃色の素錠（割線入り）
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄
外形		
大きさ	直径（mm）	6.5
	厚さ（mm）	2.3
	質量（mg）	100
識別コード	DK403	DK404

【効能・効果】

1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合
 慢性心不全（軽症～中等症）

【用法・用量】

1. 高血圧症：
 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。
2. 慢性心不全（軽症～中等症）：
 本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。
 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。

＜用法・用量に関する使用上の注意＞

重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕

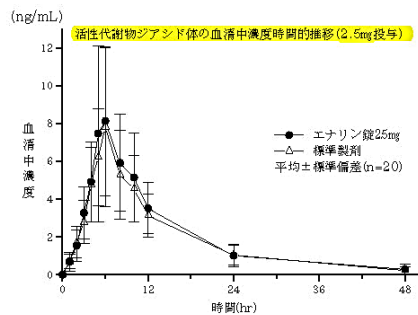
【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
 - (2) 高カリウム血症の患者（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
 - (3) 重篤な腎機能障害のある患者（「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照）
 - (4) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。〕
 - (5) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
 - (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
 - (3) 高血圧症の場合
 本剤の投与によって特に次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
 ア. 重症の高血圧症患者
 イ. 血液透析中の患者
 ウ. 利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）
 エ. 嚴重な減塩療法中の患者
 - (4) 慢性心不全（軽症～中等症）の場合
 ○ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
 ○重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない（使用経験が少ない）。
 ○初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。
 ア. 腎障害のある患者
 イ. 利尿剤投与中の患者
 ウ. 嚴重な減塩療法中の患者
 - (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
 - (6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する

(2) その他の副作用

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

	頻度不明
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
血液	ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、貧血、白血球減少、好酸球増多
皮膚	発疹、痒疹、蕁麻疹、光線過敏症、多汗、脱毛
精神神経系	めまい、頭痛、眠気、いらいら感、不眠、抑うつ
循環器	低血圧、動悸、起立性低血圧、胸痛、調律障害(頻脈、徐脈)
消化器	腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎、舌炎、便秘
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、黄疸
呼吸器	咳嗽、咽(喉)頭炎、喘息、嘔声
その他	倦怠感、ほてり、発熱、潮紅、口渇、味覚異常、疲労、脱力感、しびれ、インポテンス、血清ナトリウム値低下、耳鳴、筋肉痛、低血糖



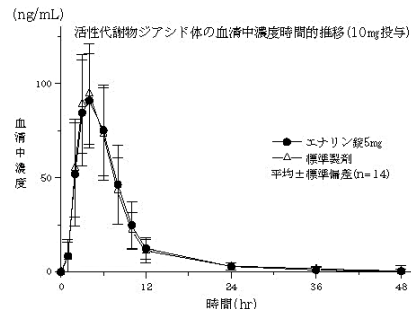
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エナリン錠2.5mg	9.19±5.15	98.85±40.53	6.2±1.2	10.8±3.3
標準製剤(錠剤、2.5mg)	8.01±4.09	91.19±31.26	6.1±1.0	10.2±4.0

平均±標準偏差 (n=20)

血清中濃度並びに Cmax、AUC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) エナリン錠5mg

エナリン錠5mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(エナラプリルマレイン酸塩として10mg)を健康成人男子に絶食時に単回経口投与して血清中活性代謝物ジアシド体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(Cmax、AUC)について分散分析に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。²⁾



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エナリン錠5mg	92.79±24.61	710.7±224.3	3.9±0.8	10.7±12.4
標準製剤(錠剤、5mg)	96.31±26.81	706.6±222.8	3.5±0.5	12.8±13.4

平均±標準偏差 (n=14)

血清中濃度並びに Cmax、AUC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) 溶出挙動

エナリン錠2.5mg及びエナリン錠5mgは、日本薬局方エナラプリルマレイン酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾

【薬効薬理】^{4)~6)}

1. 高血圧に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩は経口吸収後活性代謝物であるジアシド体に変換され、このジアシド体がアンジオテンシン変換酵素活性を阻害し、昇圧作用をもつアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって降圧作用を示す。

2. 慢性心不全に対する作用

アンジオテンシンⅡは血管平滑筋の収縮(後負荷)作用や、Na・水の体内貯留(前負荷)作用をもつアルドステロンの副腎皮質からの産生・分泌促進作用を有する。エナラプリルマレイン酸塩の活性代謝物ジアシド体がアンジオテンシンⅡの生成を抑制し、後負荷及び前負荷を軽減することにより血行動態を改善する。

【薬物動態】

(1) 生物学的同等性試験

1) エナリン錠2.5mg

エナリン錠2.5mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(エナラプリルマレイン酸塩として2.5mg)を健康成人男子に絶食時に単回経口投与して血清中活性代謝物ジアシド体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(Cmax、AUC)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~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。¹⁾

5. 高齢者への投与

高齢者では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。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

※(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。]

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

過量投与時にみられる主な症状は過度の低血圧である。これに対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は血液透析により血中から除去できる。ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69[®])を用いた血液透析を行わないこと。(「禁忌」及び「3.相互作用」の項参照)

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

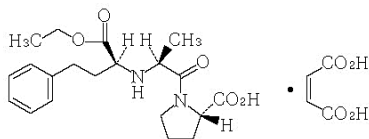
- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- (2) 外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒(ハチ毒)による脱感作中にアナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エナラプリルマレイン酸塩 (Enalapril Maleate)

化学名：(2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate

構造式：



分子式：C₂₀H₂₈N₂O₅ · C₄H₄O₄

分子量：492.52

融点：約145℃（分解）

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、3年間）の結果、外観、溶出挙動、含量等は規格の範囲内であり、エナリン錠2.5mg及びエナリン錠5mgは通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。⁷⁾

【包装】

エナリン錠2.5mg	(PTP)	100錠 (10錠×10)
		500錠 (10錠×50)
エナリン錠5mg		500錠
	(PTP)	100錠 (10錠×10)
		500錠 (10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

- 1)ダイト株式会社 社内資料(生物学的同等性試験エナリン錠2.5)
- 2)ダイト株式会社 社内資料(生物学的同等性試験エナリン錠5)
- 3)ダイト株式会社 社内資料(溶出挙動)
- 4)吉成昌郎, 医薬品作用の基礎と応用 改訂第2版, 薬業時報社, p.166(1993)
- 5)安藤鶴太郎ほか, 優秀処方とその解説 第37版, 南山堂, p.363 (1996)
- 6)USP DI 19th EDITION Vol. I, p.177(1999)
- 7)ダイト株式会社 社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

ダイト株式会社 信頼性保証本部安全管理室
〒101-0047 東京都千代田区内神田2-8-4
TEL: 03-5294-7147 FAX: 03-5294-7148
(9:00~17:30/土日祝日を除く)

1.開発の経緯

レニン・アンジオテンシン(RA)系が血圧の維持や昇圧に深く関与していることが証明されて以来、このRA系のうちアンジオテンシン変換酵素(ACE)が注目され、ACE阻害剤を降圧剤として開発する試みがなされた。

1968年 Bakhleは Ferreiraが蛇毒中に発見したブラジキニン作用増強ポリペプチド(BPP)がACE活性を阻害することを明らかにした。その後、1977年スクイブ社の Ondettiらはプロリン誘導体である経口投与可能なACE阻害剤カプトプリルの合成に成功した。さらに、1979年 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A. の Patchettらは構造中にSH基を有しない、さらに強力で作用持続時間の長いACE阻害剤として、本剤の活性代謝物であるジアシド体(エナラプリラト)を合成したが、この化合物は経口吸収が低いものであった。そこで、本化合物に化学的修飾を加え(モノエチルエステルとし)、さらに結晶化のためマレイン酸塩とすることにより本剤が合成された。

基礎試験成績に基づき、健康成人への投与試験及び本態性高血圧症をはじめ腎血管性高血圧症並びに慢性心不全などの患者に対して臨床試験が世界各国で行われたが、本邦ではまず、各種高血圧症の治療剤として開発すべく、1980年に毒性試験を開始し、翌1981年より第I相試験が開始され、1986年4月30日に製造承認、1986年7月14日に発売された。

その後本剤の心不全に対する治療剤として1985年より開始された臨床試験により本剤の慢性心不全(軽症~中等症)に対する臨床的有用性が確認され、1991年3月29日に追加効能効果として慢性心不全(軽症~中等症)が承認された。

高血圧症に関しては9,314例の使用成績調査を実施し1993年9月8日薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

慢性心不全に関しては、1,302例の使用成績調査を実施し1998年3月12日薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

日本小児循環器学会及び日本小児腎臓病学会より提出された、本剤の小児高血圧症に対する用法・用量の追加要望に基づき、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」が取りまとめられ、2012年1月の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、公知申請に該当するとの評価を受けた。同年2月に申請し、2012年6月に「生後1ヵ月以上の小児」に対する用法・用量が承認された。

販売元
扶桑薬品工業株式会社
大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

製造販売元
DAITOダイト株式会社
富山県富山市八日町326番地

貯 法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
874223

抗悪性腫瘍内服剤

※※ 劇薬、
 処方せん医薬品*

5-FU錠50 協和

5-FU錠100 協和

5-FU Tablets Kyowa
 フルオロウラシル錠

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

	50mg錠	100mg錠
承認番号	15500AMZ01604	15500AMZ01605
薬価収載	1980年12月	1980年12月
販売開始	1981年 1月	1981年 1月
再審査結果	1986年 1月	
効能追加	子宮頸癌:1988年11月	
警告設定	1993年10月	

【 警 告 】

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。〔相互作用〕の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者〔相互作用〕の項参照

【 組 成 ・ 性 状 】

1. 組成

品名	5-FU錠50協和	5-FU錠100協和
有効成分	1錠中日局フルオロウラシル50mg	1錠中日局フルオロウラシル100mg
添加物	日局カルナウパロウ、日局クロスカルメロースナトリウム、日局軽質無水ケイ酸、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース(置換度タイプ:2910)、日局マクロゴール6000、日局D-マンニトール	

2. 製剤の性状

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号
5-FU錠50協和	7.1	3.6	0.15	KH006 006	○	○	白色 フィルムコーティング錠	KH006 (錠剤本体、PTPシートに表示)
5-FU錠100協和	9.1	4.6	0.29	KH007 007	○	○	白色 フィルムコーティング錠	KH007 (錠剤本体、PTPシートに表示)

【 効 能 ・ 効 果 】

下記諸疾患の自覚的および他覚的症状の緩解
 消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌、子宮頸癌

【 用 法 ・ 用 量 】

通常、1日量フルオロウラシルとして200~300mgを1~3回に分けて連日経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 3) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- 4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

- 5) 消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。〔相互作用〕の項参照
- 5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査において、7,302例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は2,401例(発現率32.9%)で、5,050件であった。

主な副作用は食欲不振972件(13.3%)、白血球減少702件(9.6%)、嘔気605件(8.3%)、貧血361件(4.9%)、嘔吐291件(4.0%)、血小板減少290件(4.0%)、下痢269件(3.7%)、口内炎169件(2.3%)等であった。(再審査終了時)

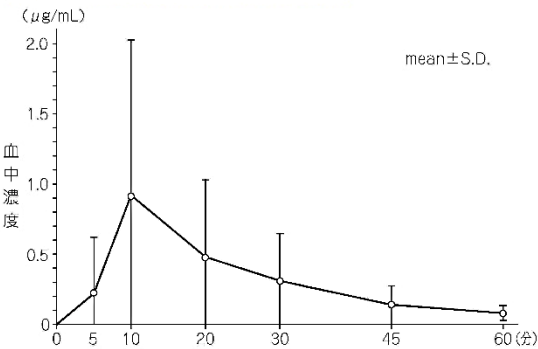
1) 重大な副作用

- (1) 激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

1. 吸収)

消化器癌患者5名に5-FU 300mgを経口投与した場合、血中濃度の平均値は投与後10分で0.92 μ g/mLの最高値を示し、30分0.31 μ g/mL、60分0.08 μ g/mLであった。



2. 分布

● **体組織への分布** (参考: 米国での試験成績) 2)
癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを経口投与した場合、24時間後の放射活性は腫瘍、筋肉、皮膚に認められたが脂肪組織には検出されなかった。

● **蛋白結合率** (平衡透析法)

添加濃度(μg/mL)	1	10	25
血漿蛋白結合率(%)	7.5	10.3	9.0

3. 代謝 (参考: 米国での試験成績) 3)

癌患者に5-FU-2-¹⁴Cを経口投与した場合の尿中代謝産物は投与後4時間まで未変化体の比率が高く、経時的に α -fluoro- β -ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄 (参考: 米国での試験成績) 2)

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを経口投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO₂として約80%、尿中に約10%排泄された。

【臨床成績】^{4)~7)}

承認申請時(評価可能208例)及び承認後(医薬品再審査1986年 評価可能122例)の胃癌、結腸・直腸癌、乳癌に対する臨床成績の概要及び子宮頸癌(効能・効果追加申請資料1988年 評価可能44例)に対する臨床成績の概要は次のとおりである。

なお、有効率は承認申請時においてはKarnofskyの効果判定基準の1-A以上を有効とし、承認後においてはKarnofskyの効果判定基準の1-A以上、固形がん化学療法直接効果判定基準のPR以上、あるいは進行・再発乳癌における治療効果判定基準のPR以上を有効として、ひとつあるいは複数の判定基準を用い総合的に算定した。また、子宮頸癌に関しては、固形がん化学療法直接効果判定基準のPR以上を有効として算定した。

対象疾患		有効率(有効例/判定可能例)	
消化器癌	胃癌	承認時	20.1% (28/139)
		承認後	17.1% (12/70)
	結腸・直腸癌	承認時	29.0% (9/31)
		承認後	26.7% (8/30)
乳癌	承認時	28.9% (11/38)	
	承認後	18.2% (4/22)	
子宮頸癌		31.8% (14/44)	

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性 (マウス、ラット移植腫瘍でのデータ)⁸⁾

腫瘍移植翌日から5-FUを静脈内若しくは経口投与を行い、抗腫瘍効果を比較した。経口投与は静脈内投与の約2倍量で静脈内投与に匹敵する抗腫瘍効果を示した。

Sarcoma180(皮下移植)に対する効果(マウス)

	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (g)	抗腫瘍効果 (T/C)
control	無処理	—	2.22±0.99	—
5-FU	経口	20×9日間	1.60±0.81	0.72
		30×9日間	0.80±0.36	0.36
		40×9日間	0.13±0.12	0.06
	静脈内	10×9日間	0.88±0.58	0.40
		15×9日間	0.45±0.28	0.20
		20×9日間	0.15±0.09	0.07

Yoshida Sarcoma(皮下移植)に対する効果(ラット)

	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (g)	抗腫瘍効果 (T/C)
control	無処理	—	3.64±1.10	—
5-FU	経口	20×7日間	2.48±0.62	0.68
		30×7日間	1.76±0.92	0.48
		40×7日間	0.98±0.43	0.27
	静脈内	10×7日間	2.25±0.62	0.62
		15×7日間	2.06±0.43	0.57
		20×7日間	1.26±0.77	0.35

2. 作用機序^{9) 10)}

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に關すると思われる。

【有効成分に関する理化学的知見】

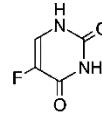
一般名: フルオロウラシル Fluorouracil

化学名: 5-Fluorouracil

略名: 5-FU

分子式: C₄H₃FN₂O₂ = 130.08

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

溶解性: N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約282°C(分解)

分配係数: logP_{oc} = -1.00

測定法: フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

5-FU錠50協和: [PTP] 100錠 (10錠×10)

5-FU錠100協和: [PTP] 100錠 (10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 奥原 稔, 他: 癌と化学療法, 5, (2), 369, (1978)	002-499
2) Chaudhuri N. K., et al.: Biochem. Pharmacol., 1, 328, (1958)	003-010
3) Mukherjee K. L., et al.: Cancer Res., 23, 49, (1963)	001-551
4) 菊地金男, 他: 癌と化学療法, 6, (3), 559, (1979)	002-488
5) 田口龍男, 他: 癌と化学療法, 6, (4), 737, (1979)	002-501
6) 神代龍之介, 他: 癌と化学療法, 6, (5), 1021, (1979)	002-495
7) 羽田良洋, 他: 癌と化学療法, 6, (6), 1299, (1979)	002-492
8) 穴田久雄, 他: Chemotherapy, 22, (6), 1074, (1974)	002-378
9) Hartmann K. U., et al.: J. Biol. Chem., 236, (11), 3006, (1961)	001-465
10) Spiegelman S., et al.: Cancer, 45, (5), 1129, (1980)	003-261

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 <すり相談室>
〒100-8185 東京都千代田区人手町1-6-1
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

代謝拮抗剤

※※**劇薬、処方せん医薬品**(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

※ **フトラフル®カプセル200mg**

※ **Putraful® capsule 200mg**

テガフルカプセル

※	フトラフルカプセル 200mg
承認番号	21800AMX10686000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1974年2月
再評価結果	1991年9月

(フトラフルカプセルからフトラフルカプセル200mgに名称変更)

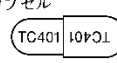
【 警 告 】

- 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上)に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと(「相互作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者(「相互作用」の項参照)
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【 組 成 ・ 性 状 】

※ 販売名	フトラフルカプセル200mg			
成分・含量	1カプセル中 テガフル200mg			
添加物	結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン			
性状	白色で苦味を有する無臭の粉末を含む、キャップ部白色、ボディ部白色の不透明硬カプセル剤である。			
外形	3号カプセル 			
大きさ・重量	全長(mm)	長径(mm)	短径(mm)	重量(mg)
	16.0	5.8	5.5	280.7
識別コード	TC401			

【 効 能 ・ 効 果 】

消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌の自覚的・他覚的症候の寛解

【 用 法 ・ 用 量 】

通常1日量としてテガフル800mg～1200mgを1日2～4回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

なお、他の抗悪性腫瘍剤または放射線との併用の場合は単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

【 使用上の注意 】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
 - 肝障害又はその既往歴のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]
 - 腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
 - 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
 - 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
 - 耐糖能異常のある患者[耐糖能異常が悪化するおそれがある。]¹⁾
 - 木疔患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- 重要な基本的注意
 - 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
 - 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
 - 小児に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
 - 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。
 - テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は少なくとも7日以上の間隔をあけること(「相互作用」の項参照)。
- 相互作用
 - 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
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン ²⁾	フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テガフルによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。

しやすいとの報告がある¹²⁾

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[テガフル・ウラシルを投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告(妊娠マウス・ラットで胎児の骨格変異、化骨遅延等が認められている)がある¹³⁾

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている¹⁴⁾

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(「重要な基本的注意」の項参照)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

(1) 本剤を投与した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

(2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

癌患者にフトラフル胃溶解剤(テガフル1000mg相当量)を経口投与し、血中テガフル及び5-FU濃度を測定した結果、投与後2、4、6、8及び10時間のテガフル濃度はそれぞれ17.1±8.6µg/mL、20.0±5.5µg/mL、22.0±5.0µg/mL、17.7±3.3µg/mL、15.6±5.4µg/mL、一方、5-FU濃度はそれぞれ0.096±0.064µg/mL、0.069±0.018µg/mL、0.069±0.016µg/mL、0.068±0.014µg/mL、0.047±0.027µg/mLで、24時間後の濃度はテガフル9.3±4.7µg/mLが検出されたが、5-FUは検出限界以下であった¹⁵⁾。テガフルは徐々に5-FUに活性化され、活性物質の血中濃度が長時間持続する特性を有する¹⁶⁾。また、テガフルから5-FUへの代謝に関与するヒト肝チトクロームP-450分子種としてCYP2A6が主であるとの報告がある(*in vitro*)¹⁷⁾。

【臨床成績】

テガフル経口投与による臨床成績を集計した結果、効果判定可能例数は245例であり、有効率は14.7%(36/245例)であった。癌種別有効率は胃癌13.2%(21/159例)、結腸・直腸癌12.1%(4/33例)、乳癌20.8%(11/53例)であった。また、厚生省小山・斎藤班の固形がん化学療法直接効果判定基準による奏効率は18.9%(17/90例)であった^{18~24)}。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{25~28)}

Walker-256、吉山肉腫、AH-130(ラット)及びSarcoma-180、Ehrlich腫瘍(マウス)等の各種皮下移植腫瘍に対して腫瘍増殖抑制効果を示し、さらに上記実験腫瘍移植によるリンパ節転移及び肺転移を抑制した。また、ヒト直腸癌皮下移植腫瘍(ヌードマウス)に対しても効果を示した。

2. 作用機序^{16,29~35)}

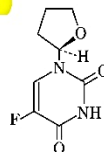
テガフルの抗腫瘍効果は体内で徐々に変換される5-FUに基づい

ている。

5-FUの作用機序は活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthaseを抑制することによるDNAの合成阻害と、FUTPがRNAに取込まれることによるRNAの機能障害に起因するものと考えられている(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：テガフル(Tegafur)

化学名：5-Fluoro-1-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]uracil

分子式：C₈H₉FN₂O₃

分子量：200.17

融点：166~171℃

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノール又はアセトンにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

【包装】

PTP包装：120カプセル(10カプセル×12)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 高橋達雄 他：外科，45(9)955(1983)
- 原富英 他：九州神経精神医学，38(1)36(1992)
- 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報，No.31 pp.9-11(1978)
- 大元謙治 他：臨床消化器内科，10(5)705(1995)
- 向井正哉 他：日本痛治療学会誌，28(6)942(1993)
- 長沼陸雄 他：臨床神経学，28(9)1058(1988)
- 河田典子 他：心臓，22(12)1401(1990)
- 中川義久 他：呼吸と循環，36(11)1265(1988)
- Horio, T. et al. : Arch. Dermatol., 114(10)1498(1978)
- 田中信 他：皮膚科の臨床，25(4)383(1983)
- 荒瀬誠治 他：皮膚科の臨床，29(10)951(1987)
- 都留紀子 他：皮膚科の臨床，19(13)1157(1977)
- 森山健一 他：応用薬理，5(4)555(1971)
- 川口安郎 他：応用薬理，21(3)389(1981)
- 阿部達生 他：癌と化学療法，5(4)747(1978)
- 藤山浩 他：癌の臨床，18(12)911(1972)
- Ikeda, K. et al. : Clin. Cancer Res., 6 4409(2000)
- 田口鐵男 他：癌の臨床，18(8)550(1972)
- 飛田祐吉 他：診断と治療，60(11)2264(1972)
- 近田千尋 他：癌の臨床，19(5)495(1973)
- 渡辺裕 他：癌と化学療法，1(1)111(1974)
- 中島修 他：癌と化学療法，7(9)1558(1980)
- 渡辺裕 他：癌と化学療法，7(9)1588(1980)
- 瀧野辰郎 他：癌と化学療法，7(10)1804(1980)
- 藤井節郎 他：応用薬理，7(9-10)1277(1973)
- 中野陽典 他：癌と化学療法，1(1)77(1974)
- 田口鐵男 他：最新医学，33(11)2300(1978)
- 藤山昌英 他：日本外科学会雑誌，81(9)1073(1980)
- 藤田浩 他：癌の臨床，18(12)917(1972)
- Heidelberger, C. et al. : Cancer Res., 20 903(1960)
- Hartmann, K-U. et al. : J. Biol. Chem., 236(11)3006(1961)

※※2010年6月改訂(第10版) ():改訂箇所)

※2009年10月改訂(第9版)

※規制区分:

処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

抗ウイルス化学療法剤

ゾビラックス錠200
ゾビラックス錠400

Zovirax[®] Tablets

アシクロビル錠

日本標準商品分類番号

87625

	200	400
承認番号	21000AMZ00145	21000AMZ00146
薬価収載	1988年8月	1992年4月
販売開始	1988年10月	1992年4月
再審査結果	1998年3月	
効能追加	2010年6月	

貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

※※

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分あるいはバラシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ゾビラックス錠200	ゾビラックス錠400
成分・含量	1錠中にアシクロビル200mgを含有する。	1錠中にアシクロビル400mgを含有する。
添 加 物	結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム	

2. 性状

白色の割線つきの素錠で、においはない。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質 量
ゾビラックス錠200	GX CL3	 8.6mm		 4.5mm	261mg
ゾビラックス錠400	GX CM1	 11mm		 5.2mm	522mg

※※【効能・効果】

【成人】

単純疱疹
造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

帯状疱疹

【小児】

単純疱疹
造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

帯状疱疹

性器ヘルペスの再発抑制

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40kg以上に限り投与すること。
- (2) 成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。

※※【用法・用量】

【成人】

単純疱疹:

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回経口投与する。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制:

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

帯状疱疹:

通常、成人には1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【小児】

単純疱疹:

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制:

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

帯状疱疹:

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。

性器ヘルペスの再発抑制:

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである(参考)^{※)}。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕、〔高齢者への投与〕、〔過量投与〕及び〔薬物動態〕の項参照)

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	単純疱疹の治療	帯状疱疹の治療
>25	1回200mgを1日5回	1回800mgを1日5回
10~25	" 1日5回	" 1日3回
<10	" 1日2回	" 1日2回

注) 外国人における成績である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎障害のある患者〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔重要な基本的注意〕及び〔薬物動態〕の項参照]
- (2) 肝障害のある患者[肝障害が増悪するおそれがある。]
- (3) 高齢者〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔重要な基本的注意〕、〔高齢者への投与〕及び〔薬物動態〕の項参照]
- (4) 小児〔小児等への投与〕の項参照]

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	傾眠、眠気	振戦、めまい、感情鈍麻	意識障害、見当識障害、情動失禁、うつ状態、そう状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、多弁、不眠、不安、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意運動、れん縮、しびれ感、眼振等
循環器		動悸	頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下
筋骨格			関節痛、筋肉痛
泌尿器		排尿困難	尿閉
全身症状	頭痛	悪寒、発熱、全身倦怠感	失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下
その他	血清トリグリセリド値上昇、AG比低下、血清コレステロール値上昇、尿酸	血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇	肺炎、咽頭炎、呼吸困難、喘鳴、胸水、疼痛、難聴、結膜炎、視力異常、味覚障害、脱毛、発汗、低ナトリウム血症、血清蛋白低下

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

〔動物実験(ラット)の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている¹⁾。〕

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔ヒト母乳中への移行が報告されている（「薬物動態」の項参照）。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：アシクロビルを数日間経口過量投与された際には、胃腸管症状（嘔気、嘔吐等）及び精神神経症状（頭痛、錯乱等）の発現が認められている。過量静脈内投与の場合は、血清クレアチニン及びBUNの上昇に続き腎不全の発現が認められている。また、過量静脈内投与後に、精神神経症状（錯乱、幻覚、興奮、てんかん発作、昏睡等）が認められている。

処置：患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より効率的に除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

骨髓小核試験において、高用量（マウス腹腔内投与、180 mg/kg以上）で染色体異常の誘発性を疑わせる所見が得られている。

〔Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であったが、マウスに180, 360, 720mg/kgを腹腔内1回投与した骨髓小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。〕

【薬物動態】

1. 吸収^{2),3)}

健康成人にアシクロビル200mg及び800mgを単回経口投与した場合、投与約1.3時間後にそれぞれ最高血漿中濃度0.63 μ g/mL及び0.94 μ g/mLに達し、血漿中濃度半減期は約25時間であった。200mgを4時間毎に1日5回、3日間連続経口投与した場合、平均ピーク濃度は0.77～0.85 μ g/mL、平均トラフ濃度は0.41～0.45 μ g/mLであった。また、800mgを同様の投与方法で連続経口投与した場合、平均ピーク濃度は2.02～2.31 μ g/mL、平均トラフ濃度は1.18～1.36 μ g/mLであった。

2. 代謝・排泄^{2),3)}

健康成人にアシクロビル200mg及び800mgを単回経口投与した場合、48時間以内にそれぞれ投与量の25.0%及び12.0%が未変化体として尿中に排泄された。主な尿中代謝体9-カルボキシシストキシメチルゲアニンの未変化体に対する割合は、経口投与時で約75%であった。

3. 分布(外国人における成績)

- (1) 水疱中アシクロビル濃度及び陰分泌液中への移行^{4),5)}
アシクロビル200mgの1日4時間毎連続経口投与時、水疱中アシクロビル濃度は血漿中濃度と同程度であった。アシクロビル200mgの1日5回10日間経口投与時、陰分泌液中への移行(投与終了0.5～1時間後：約0.43 μ g/g)が認められた。

- (2) 乳汁移行⁶⁾
アシクロビル200mgの1日5回経口投与後、乳汁中アシクロビル濃度は血漿中濃度の0.6～4.1倍を示し、最高約1.31 μ g/mL(200mg投与3時間後)であった。

4. 腎機能障害者における薬物動態(外国人における成績)

腎機能障害のある患者では点滴静注時、アシクロビルの生体内半減期の延長及び全身クリアランスの低下が認められた⁴⁾。これらの結果から、患者の腎機能に対応する本剤の減量の目安を算出した（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

重症腎機能障害患者へのアシクロビル2.5mg/kg 1時間点滴静注時、6時間の血液透析により血漿中濃度は約60%減少した⁷⁾。

5. 小児等における薬物動態

アシクロビル200mgを単回経口投与した場合、6歳以上では体内薬物動態は成人とほぼ同等であった⁸⁾。骨髓移植患児においても他の患者と同等の吸収が認められたが、クレアチニンクリアランス値が40～60mL/min/1.48m²の一部の患児では2.25 μ g/mL以上の血清中濃度を示した⁹⁾。

【臨床成績】

国内延べ136施設で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 単純疱疹

一般臨床試験において、カボジ水痘様発疹症をはじめ種々の単純疱疹に対し、有効率89.2% (552/619)を示した。またプラセボ対照二重盲検比較試験¹⁰⁾によって本剤の有用性が認められた。

2. 骨髓移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

同種骨髓移植患者における二重盲検比較試験¹¹⁾での、単純ヘルペスウイルス感染症の発症率は、本剤投与群0% (0/28)、プラセボ投与群24.1% (7/29)と有意に抑制された。

3. 帯状疱疹
一般臨床試験において、有効率93.4% (142/152)を示した。またプラセボ対照二重盲検比較試験¹³⁾によって本剤の有用性が認められた。
4. 小児
小児の単純疱疹の治療に対する有効率は0～5歳：87.8% (43/49)、6～15歳：84.4% (27/32)であった。投与量は6歳以上の大多数で1回200mg、6歳未満の約半数では1回100mgであった。また小児骨髄移植試験では、1回200mg、1日3～5回投与において、単純ヘルペスウイルス感染症の発症は認められなかった(0/12)。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用

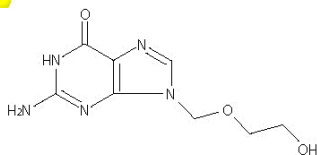
- (1) 単純ヘルペスウイルスに対する作用
アシクロビルは、単純ヘルペスウイルス1型及び2型のin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀はそれぞれ0.01～1.25μg/mL及び0.01～3.20μg/mLであった^{13)、14)}。また、モルモットの臍内に単純ヘルペスウイルス2型を接種して性器ヘルペス感染症を発生させ、接種後1ないし2日目から5日間、アシクロビルを経口投与(125mg/kg×2/day)した実験で、病巣スコアは対照群に比し有意に低下した¹⁵⁾。
- (2) 水痘・帯状疱疹ウイルスに対する作用
アシクロビルは、水痘・帯状疱疹ウイルスのin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀は0.17～7.76μg/mLであった^{16)～18)}。

2. 作用機序^{16)、19)～23)}

アシクロビルは単純ヘルペスウイルスあるいは水痘・帯状疱疹ウイルスが感染した細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され、アシクロビル三リン酸(ACV-TP)となる。ACV-TPは正常基質であるdGTPと競合してウイルスDNAポリメラーゼによりウイルスDNAの3'末端に取り込まれると、ウイルスDNA鎖の伸長を停止させ、ウイルスDNAの複製を阻害する。アシクロビルリン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内に存在するウイルス性チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する障害性は低いものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アシクロビル(Aciclovir)
化学名：9-[2-Hydroxyethoxy]methyl] guanine
分子式：C₈H₁₁N₅O₃
分子量：225.20
構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包装】

ゾピラックス錠200：100錠(10錠×10)PTP
ゾピラックス錠400：100錠(10錠×10)PTP

【主要文献】

- 1) Stahlmann, R., et al. : Infection, **15**, 261-262 (1987)
- 2) 笹 征史ほか：臨床薬理, **18**, 523-536 (1987)
- 3) 笹 征史ほか：臨床医薬, **6**, 427-439 (1990)
- 4) de Miranda, P., et al. : J Antimicrob Chemother, **12** (suppl. B), 29-37 (1983)
- 5) Van Dyke, R. B., et al. : Am J Med, **73** (1A), 172-175 (1982)
- 6) Lau, R. J., et al. : Obstet Gynecol, **69**, 468-471 (1987)
- 7) Laskin, O. L., et al. : Am J Med, **73** (1A), 197-201 (1982)
- 8) 南谷幹夫ほか：小児科臨床, **40**, 3153-3162 (1987)
- 9) 矢部みはるほか：臨床とウイルス, **15**, 397-401 (1987)
- 10) 新村真人ほか：臨床とウイルス, **16**, 73-84 (1988)
- 11) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス, **15**, 255-264 (1987)
- 12) 新村真人ほか：臨床とウイルス, **18**, 464-473 (1990)

- 13) Al-Hasani, A. M., et al. : J Antimicrob Chemother, **18** (Suppl. B), 113-119 (1986)
- 14) McLaren, C., et al. : Am J Med, **73** (1A), 376-379 (1982)
- 15) Kern, E. R., et al. : Am J Med, **73** (1A), 100-108 (1982)
- 16) Biron, K. K., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 443-447 (1980)
- 17) 武藤茂生ほか：小児科臨床, **36**, 2785-2790 (1983)
- 18) Machida, H. : Antimicrob Agents Chemother, **29**, 524-526 (1986)
- 19) Biron, K. K., et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 677-685 (1984)
- 20) Furman, P. A., et al. : J Virol, **32**, 72-77 (1979)
- 21) Furman, P. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **20**, 518-524 (1981)
- 22) St. Clair, M. H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 741-745 (1980)
- 23) Miller, W. H., et al. : J Biol Chem, **255**, 7204-7207 (1980)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

11000000006450

®登録商標



抗ウイルス化学療法剤

処方箋医薬品^{注1)}

*日本薬局方

アシクロビル錠

アシクロビル錠200mg「トワ」

アシクロビル錠400mg「トワ」

ACICLOVIR TABLETS 200mg “TOWA”/
 TABLETS 400mg “TOWA”

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱に記載

日本標準商品分類番号 87625					
	承認番号	薬価収載	販売開始	再評価(品質)	効能追加
錠200mg	22500AMX01125	2013年12月	2000年7月	2004年2月	2010年6月
錠400mg	22500AMX01328	2013年12月	2000年7月	2004年2月	2010年6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分あるいはバラシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

		アシクロビル錠200mg 「トワ」	アシクロビル錠400mg 「トワ」
1錠中の有効成分		日局 アシクロビル200mg	日局 アシクロビル400mg
添加物		結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、グリコール酸Na、ステアリン酸Mg、軽質無水ケイ酸	
性状		白色の割線つきの素錠で、においはない。	
識別コード	本体	Tw139	Tw140
	包装		
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)		8.6	11.0
厚さ(mm)		4.0	5.0
質量(mg)		260	520

【効能・効果】

[成人]
 単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹

[小児]
 単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1) 小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40kg以上に限り投与すること。
- 2) 成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。

【用法・用量】

[成人]

単純疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回経口投与する。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

帯状疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[小児]

単純疱疹：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

帯状疱疹：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである(参考)^(b)。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「過量投与」の項参照)

注1) 注意—医師等の処方箋により使用する

	頻度不明
肝臓	肝腫大、肝機能検査値異常 (AST(GOT)、ALT(GPT) 等の上昇)
腎臓・泌尿器	BUN上昇、血清クレアチニン値上昇、血尿、尿管柱、蛋白尿、膿尿、排尿困難、乏尿、結晶尿、尿閉
消化器	下痢、軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感、消化不良、食欲不振、胃炎、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁
精神神経系	傾眠、眠気、振戦、めまい、感情鈍麻、意識障害、見当識障害、情動失禁、うつ状態、そう状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、多弁、不眠、不安、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意運動、れん縮、しびれ感、眼振等
循環器	動悸、頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下
筋骨格	関節痛、筋肉痛
全身症状	頭痛、悪寒、発熱、全身けん怠感、失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下
その他	血清トリグリセライド値上昇、AG比低下、血清コレステロール値上昇、尿糖、血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇、肺炎、咽頭炎、呼吸困難、喘鳴、胸水、疼痛、難聴、結膜炎、視力異常、味覚障害、脱毛、発汗、低ナトリウム血症、血清蛋白低下

注3) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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）の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200mg/kg/day以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。〕

2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：アシクロビルを数日間経口過量投与された際には、胃腸管症状（嘔気、嘔吐等）及び精神神経症状（頭痛、錯乱等）の発現が認められている。過量静脈内投与の場合は、血清クレアチニン及びBUNの上昇に続き腎不全の発現が認められている。また、過量静脈内投与後に、精神神経症状（錯乱、幻覚、興奮、てんかん発作、昏睡等）が認められている。

処置：患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より効率的に除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

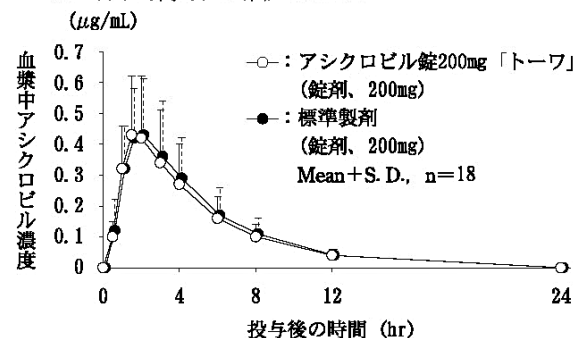
骨髄小核試験において、高用量（マウス腹腔内投与、180mg/kg以上）で染色体異常の誘発性を疑わせる所見が得られている。〔Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であったが、マウスに180, 360, 720mg/kgを腹腔内1回投与した骨髄小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。〕

※【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

1) アシクロビル錠200mg「トーワ」

アシクロビル錠200mg「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アシクロビルとして200mg）健康成人男子（n=18）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、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¹⁾。



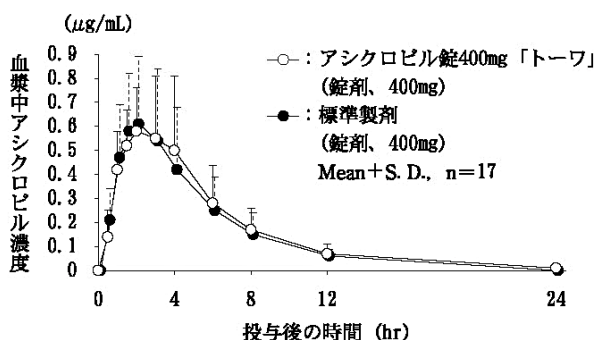
	判定パラメータ			参考パラメータ
	AUC ₂₄ (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	
アシクロビル錠200mg「トーワ」 (錠剤, 200mg)	2.44 ± 1.04	0.46 ± 0.20	1.72 ± 0.43	
標準製剤 (錠剤, 200mg)	2.55 ± 1.02	0.46 ± 0.17	1.81 ± 0.73	

(Mean ± S.D., n=18)

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) アシクロビル錠400mg「トーワ」

アシクロビル錠400mg「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アシクロビルとして400mg）健康成人男子（n=17）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、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²⁾。



【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献（社内資料を含む）は下記にご請求下さい。
 東和薬品株式会社 学術部DIセンター（24時間受付対応）
 〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号
 ☎0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797
<http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff>

	判定パラメータ		参考パラメータ
	AUC ₀₋₄ (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)
アシクロビル錠400mg 「トーワ」 (錠剤、400mg)	3.89±1.59	0.69±0.23	2.15±1.07
標準製剤 (錠剤、400mg)	3.70±1.67	0.69±0.29	1.74±0.89

(Mean±S.D., n=17)

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、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. 溶出挙動

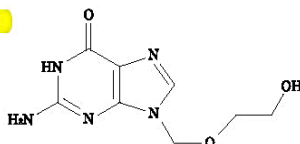
アシクロビル錠200mg「トーワ」及びアシクロビル錠400mg「トーワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアシクロビル錠の溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている³⁾⁴⁾。

【薬効薬理】

ヘルペス群ウイルス感染細胞内でウイルス誘導のチミジンキナーゼにより酸化されて活性型のアシクロビル三リン酸となり、ウイルスDNAポリメラーゼを阻害すると共にウイルスのDNAに取り込まれてウイルスのDNA鎖形成を阻害する。正常細胞では活性化を受けないので、正常細胞への毒性は極めて低い⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：アシクロビル (Aciclovir)

化学名：2-Amino-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-one

分子式：C₈H₁₁N₅O₃

分子量：225.20

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

安定性試験

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、アシクロビル錠200mg「トーワ」及びアシクロビル錠400mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された⁶⁾⁷⁾。

【包装】

アシクロビル錠200mg「トーワ」：100錠（PTP）

アシクロビル錠400mg「トーワ」：100錠（PTP）

【主要文献】

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（錠200mg）
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（錠400mg）
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験（錠200mg）
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験（錠400mg）
- 5) 第十六改正日本薬局方解説書、C-36、2011
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験（錠200mg）
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験（錠400mg）



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

※※規制区分:

処方せん医薬品

(注意一医師等の処方せん
により使用すること)

バルトレックス錠500

VALTRESX[®] Tablets

※バラシクロビル塩酸塩錠

貯法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示

承認番号	21200AMY00148
薬価収載	2000年8月
販売開始	2000年10月
※再審査結果	2008年12月
※効能追加	2007年9月
国際誕生	1994年12月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
 本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

※1. 組成

成分・含量	1錠中にバラシクロビル塩酸塩556mg (バラシクロビルとして500mg)
添加物	結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、カルナウバロウ

2. 性状

白色～微黄白色のフィルムコート錠である。

販売名	識別コード	表	裏	側面	質量
バルトレックス錠500	GX CF1	GX CF1 長径: 18.5mm 短径: 7.3mm			700mg

※【効能・効果】

単純疱疹
 帯状疱疹
 性器ヘルペスの再発抑制
 水痘

効能・効果に関連する使用上の注意

性器ヘルペスの再発抑制に対する本剤の投与により、セックスパートナーへの感染を抑制することが認められている(「臨床成績」の項参照)。ただし、本剤投与中もセックスパートナーへの感染リスクがあるため、コンドームの使用等が推奨される。

※【用法・用量】

単純疱疹: 通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。

帯状疱疹: 通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

性器ヘルペスの再発抑制: 通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm³以上)にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。

水痘: 通常、成人および体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

※【用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回500mg 1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)から1回500mg 1日2回投与(単純疱疹の治療に対する用法・用量)に変更すること。治癒後は必要に応じて1回500mg 1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)の再開を考慮すること。また、再発抑制に対し

て本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250mg 1日2回又は1回1000mg 1日1回投与に変更することを考慮すること(「臨床成績」の項参照)。

- (2) 腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチンクリアランス10mL/min未満の目安よりさらに減量(250mgを24時間毎等)することを考慮すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び「薬物動態」の項参照)

	クレアチンクリアランス (mL/min)			
	≥50	30~49	10~29	<10
単純疱疹	500mgを12時間毎	500mgを12時間毎	500mgを24時間毎	500mgを24時間毎
帯状疱疹 水痘(成人)	1000mgを8時間毎	1000mgを12時間毎	1000mgを24時間毎	500mgを24時間毎
性器ヘルペスの再発抑制	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)には、500mgを12時間毎	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)には、500mgを12時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)には、500mgを24時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm ³ 以上)には、500mgを24時間毎

肝障害のある患者でもバラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される(「薬物動態」の項参照)。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎障害のある患者[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照]
 (2) 高齢者[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]

※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の生物学的利用率はアシクロビル経口製剤よりも高く、また、本剤(25mg/kg、1日3回)投与時のアシクロビル曝露量は、アシクロビル静注製剤(10mg/kg、1日3回)投与時と同程度となることから、副作用発現に留意すること(「重要な基本的注意(7)」及び「薬物動態」の項参照)。

5. 高齢者への投与

本剤は、活性代謝物のアシクロビルに変換された後、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高いアシクロビルの血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験(ラット)の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている²⁾。]

(2) 本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も本療法を続けた場合の安全性は確立していない。

(3) 授乳婦への投与は慎重に行うこと。[本剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）。]

※7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。[動物実験(ラット)でバラシクロビルを経口投与したときの活性代謝物であるアシクロビルの曝露量は、成熟動物に比べて幼若動物で大きいことが報告されている。]

8. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により、急性腎不全、精神神経症状(錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等)が報告されており、嘔気・嘔吐が発現する可能性も考えられる。

なお、これら報告例には、適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者又は高齢者における例が多く含まれていた。

処置：毒性の発現を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。

9. 適用上の注意

(1) 服用時：

1) 本剤は主薬の苦みを防ぐため、コーティングを施しているため、錠剤をつぶすことなく服用させること。

2) 本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。

(2) 薬剤交付時：

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

10. その他の注意

(1) 海外において、本剤の高用量(8g/日)を用い、重度の免疫不全患者(特に進行性HIV感染症患者)におけるCMV感染症予防に対する臨床試験が実施されている。この試験において、本剤が長期間にわたり投与された患者で、腎不全、微小血管溶血性貧血及び血小板減少(ときに併発)の発現が認められている。また、これらの症状は本剤の投与を受けていない同じ基礎疾患、合併症等を有する患者においても発現が認められている。

(2) Ames試験及びラット骨髄細胞染色体異常試験では陰性であったが、マウス骨髄小核試験では、高用量(経口投与、500mg/kg、アシクロビルのヒト血漿中濃度の26~51倍相当)において小核出現頻度の軽度増加

を認めた。また、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系の存在下で1000 μ g/mL以上の濃度において弱い遺伝毒性(変異コロニー頻度の増加)を示した。

【薬物動態】

バラシクロビルはアシクロビルのL-バリエルエステルであり、経口投与後、主に肝初回通過効果によりアシクロビルに加水分解され、アシクロビルとして抗ウイルス作用を発現する。プロドラッグ化により経口吸収性が改善され、アシクロビル経口製剤より高いAUCが得られる。なお、バラシクロビルの消化管吸収にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。

1. 吸収

(1) 血漿中濃度³⁾

6例の健康成人にバラシクロビル500mg又は1000mgを単回経口投与した場合、その活性代謝物であるアシクロビルに主に肝臓において速やかに代謝され、血漿中アシクロビル濃度推移及び薬物動態パラメータは下記の通りであった。また、バラシクロビル500mgを1日2回(12時間毎)又は1000mgを1日3回(8時間毎)6日間反復経口投与した場合、数回の投与で血漿中アシクロビル濃度は定常状態に達し、トランプ濃度の平均はそれぞれ0.22~0.29 μ g/mL及び0.94~1.18 μ g/mLであり蓄積性は認められなかった。

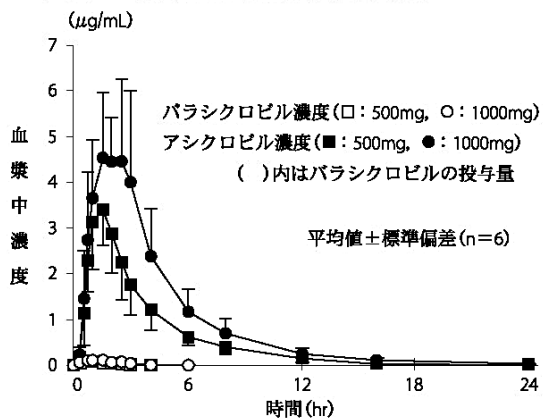


図 2 健康成人にバラシクロビル500mg又は1000mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度

投与量	例数	単回経口投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)			
		C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
500mg	6	3.66±0.83	1.50±0.63	12.74±2.77	2.96±0.41
1000mg	6	5.84±1.08	2.17±0.61	22.26±5.73	3.55±0.27

(2) バイオアベイラビリティ(外国人における成績)⁴⁾

健康成人にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合のアシクロビルの生物学的利用率は54.2%であった。

(3) 食事の影響(外国人における成績)⁵⁾

食事により血漿中アシクロビルの最高血漿中濃度到達時間は僅かに遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった。

(4) 吸収過程における相互作用(in situでの成績)⁶⁾

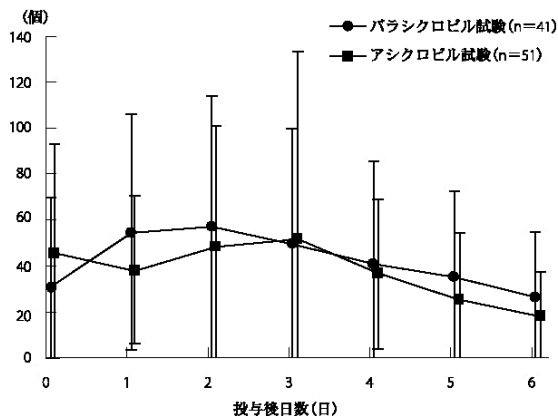
バラシクロビルの吸収過程にはPEPT1の関与が報告されている。

ラット小腸にバラシクロビル0.01mMを含む緩衝液を灌流したとき、バラシクロビルの小腸透過係数はPEPT1の基質として知られる β -ラクタム系抗生物質(アモキシシリン、アンピシリン、セフトロキシム、セファラジン;各々5mM)の高濃度の共存下で有意に低下した。ヒトにこれらの薬剤の臨床用量を併用投与したときの相互作用は不明である。

2. 代謝・排泄⁷⁾

6例の健康成人にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合、主な排泄経路は尿中であり、24時間以内の尿中に未変化体、アシクロビル及び9-カルボキシシメトキシメチルグアニン(既知のアシクロビルの代謝物)がそれぞれ投与量の0.4%、43.1%及び5.0%排泄された。

ラットにおいて、バラシクロビルの加水分解活性は肝、腎、胃及び小腸粘膜に認められ、特に肝で高い活性を示した。ヒト肝においても高い加水分解活性が認められた。



投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
n	41	41	41	41	41	41	40
平均値	30.7	54.6	57.0	49.4	40.9	35.1	26.4

投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
n	51	22	28	38	27	25	19
平均値	45.5	38.1	48.1	51.5	36.7	25.3	18.2

(2) 安全性

本剤との関連性が疑われた副作用(臨床検査値異常を含む)の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数(件)	種類(件)
43	2(3)	ALT増加(1)、AST増加(1)、便秘(1)

【薬効薬理】

本剤はアシクロビルのプロドラッグであり、投与後速やかにアシクロビルに変換されて抗ウイルス作用を発現する。

1. 抗ウイルス作用

- 単純ヘルペスウイルスに対する作用
パラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、単純ヘルペスウイルス1型及び2型のin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀はそれぞれ0.01~1.25μg/mL及び0.01~3.20μg/mLであった^{21,24}。また、単純ヘルペスウイルス1型を鼻面に接種したマウスに、パラシクロビル1 mg/mLを飲水に溶解し4日間投与すると、皮膚の病巣の悪化が抑制された。
- 水痘・带状疱疹ウイルスに対する作用
パラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、水痘・带状疱疹ウイルスのin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀は0.17~7.76μg/mLであった^{25~27}。また、サル水痘ウイルスを気道に接種したサルにパラシクロビル200及び400mg/kg/日を1日3回に分割し連続10日間経口投与したところ、皮疹の発現が抑制され、血中ウイルス価が減少した。

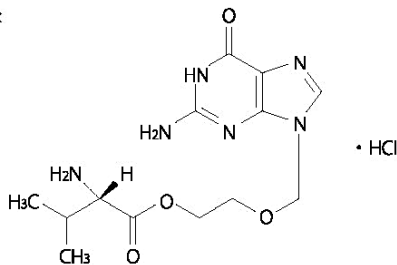
2. 作用機序^{29,28~32}

パラシクロビルは投与後、速やかにアシクロビルに変換される。アシクロビルは、単純ヘルペスウイルスあるいは水痘・带状疱疹ウイルスが感染した細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され、アシクロビル三リン酸(ACV-TP)となる。ACV-TPは正常基質であるdGTPと競合してウイルスDNAポリメラーゼによりウイルスDNAの3'末端に取り込まれると、ウイルスDNA鎖の伸長を停止させ、ウイルスDNAの複製を阻害する。アシクロビルリン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内に存在するウイルス性チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する障害性は低いものと考えられる。

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パラシクロビル塩酸塩(Valaciclovir Hydrochloride)
 化学名：2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl L-valinate monohydrochloride
 分子式：C₁₆H₂₀N₆O₄・HCl
 分子量：360.80

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

【包装】

42錠(6錠×7)PTP

※※【主要文献】

- Red Book, American Academy of Pediatrics
- Stahlmann, R., et al. : Infection, **15**, 261-262 (1987)
- 東 純一ほか：臨床医薬, **14**, 2683-2700 (1998)
- Soul-Lawton, J., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **39**, 2759-2764 (1995)
- Obenshain, M. K., et al. : Pharm Res, **11** (Suppl. 10), S435 (1994)
- Sinko, P. J., et al. : Biopharm Drug Dispos, **19**, 209-217 (1998)
- Burnette, T. C., et al. : J Biol Chem, **270**, 15827-15831 (1995)
- Perry, C. M., et al. : Drugs, **52**, 754-772 (1996)
- Sheffield, J. S., et al. : Am J Obstet Gynecol, **186**, 100-102 (2002)
- Katsutoshi, H., et al. : Drug Metab Pharmacokinet, **23**, 306-312 (2008)
- Wang, L. H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **40**, 80-85 (1996)
- 浅野喜造ほか：臨床医薬, **23**, 183-200 (2007)
- 新村真人ほか：臨床医薬, **18**, 1131-1154 (2002)
- 川島 真ほか：臨床医薬, **18**, 1155-1175 (2002)
- 新村真人ほか：臨床医薬, **14**, 2833-2866 (1998)
- 新村真人ほか：臨床医薬, **14**, 2867-2902 (1998)
- Beutner, K. R., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **39**, 1546-1553 (1995)
- Reitano, M., et al. : J Infect Dis, **178**, 603-610 (1998)
- Patel, R., et al. : Genitourin Med., **73**, 105-109 (1997)
- Conant, M. A., et al. : International Journal of STD & AIDS, **13**, 12-21 (2002)
- DeJesus, E., et al. : J Infect Dis, **188**, 1009-1016 (2003)
- Corey, L. et al. : N Engl J Med, **350**, 11-20 (2004)
- Al-Hasani, A. M., et al. : J Antimicrob Chemother, **18** (Suppl. B), 113-119 (1986)
- McLaren, C., et al. : Am J Med, **73** (1A), 376-379 (1982)
- Machida, H. : Antimicrob Agents Chemother, **29**, 524-526 (1986)
- Biron, K. K., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 443-447 (1980)
- 武藤茂生ほか：小児科臨床, **36**, 2785-2790 (1983)
- Furman, P. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **20**, 518-524 (1981)
- St. Clair, M. H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 741-745 (1980)
- Biron, K. K., et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 677-685 (1984)
- Furman, P. A., et al. : J Virol, **32**, 72-77 (1979)
- Miller, W. H., et al. : J Biol Chem, **255**, 7204-7207 (1980)

※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
 カスタマー・ケア・センター
 TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
 FAX : 0120-561-047 (24時間受付)



グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

貯法：

室温保存
服薬直前までPTP包装のまま
保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用
すること

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
(注意－医師等の処方せん・指示により使用すること)

サンディミュン®カプセル25mg
サンディミュン®カプセル50mg

Sandimmun®

シクロスポリンカプセル

	25mg	50mg
承認番号	(2M輸)32	(2M輸)31
薬価収載	1990年11月	
販売開始	1991年1月	
再審査結果	1998年3月	
* 効能追加	2003年1月	

【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 本剤はネオオラルと生物学的に同等ではなく、ネオオラルはバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からネオオラルに切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、本剤の投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、本剤からネオオラルへの切り換えは、十分な本剤使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。一方、ネオオラルから本剤への切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】


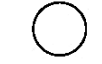
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- タクロリムス投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- **4. ピタバスタチン投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

神経パーチエット病の患者〔神経パーチエット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

サンディミュン カプセル 25mg	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	
	添加物	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油 カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	うすい赤色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色粘性の油状の液で、澄明である。	
	外形		
	大きさ(約)	長径：11.3mm 短径：7.4mm 重量：0.34g	

サンディミュン カプセル 50mg	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg	
	添加物	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油 カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	明るい黄赤色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色粘性の油状の液で、澄明である。	
	外形		
	大きさ(約)	長径：19.8mm 短径：7.5mm 重量：0.70g	

【効能又は効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病（眼症状のある場合）
- 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 再生不良性貧血（重症）、赤芽球瘵
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
- 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。

【用法及び用量】

- 腎移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 心移植、肺移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。



4. 骨髄移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

5. ベーチェット病の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

6. 乾癬の場合

通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

7. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを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。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

8. ネフローゼ症候群の場合

通常、シクロスポリンとして下記の用量を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。

(1) 頻回再発型の症例

成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/kgを投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(1) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値 (trough level) を測定し、投与量を調節すること。

1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。

2) ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血及びネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

(2) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状況及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

(3) 再生不良性貧血患者に投与する際には8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

(4) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

(5) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕

(2) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕

(3) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕

(4) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕

(5) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕

(6) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕

(7) PUVA療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

(8) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

(9) 低出生体重児、新生児又は乳児（「7. 小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、**トラフ値を参考にして投与量を調節すること**。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。

(2) ネオオラルから本剤への切り換えは、本剤とネオオラルが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。

(3) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。

(5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

(6) 副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫発生の可能性がある**ので、十分注意すること。

(7) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。

(8) 全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

(9) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されている**ので注意して使用し、経過を十分観察すること。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A (CYP3A)系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 一般に小児での多毛の発現率（10～18％）は成人（2～6％）に比べ高い傾向がある。
- (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35％前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果では成人（18～32％）に比べ小児（26～41％）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18％）、Al-P上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、Al-P上昇：1％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤とネオオラルを同時に用いることは避けること。〔ネオオラルは本剤と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10. その他の注意

- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。
- (3) 注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

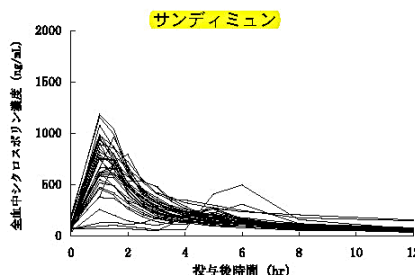
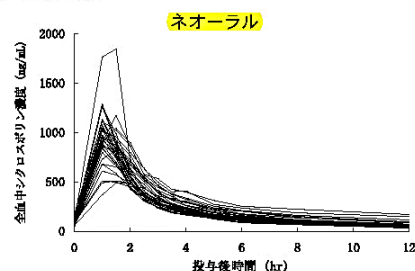
- (5) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度と比べて高いとの報告がある。〕

** (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1,2)}

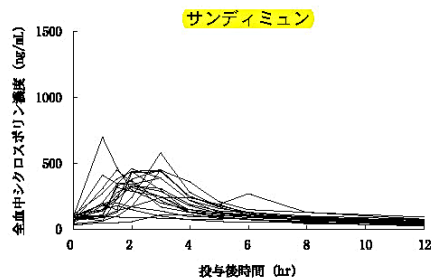
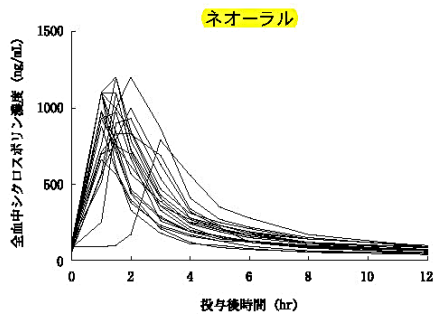
- (1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していた本剤と同量のネオオラル又は本剤をクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった（ネオオラル投与1～1.5時間後に全血中シクロスポリン濃度が約1,770～1,850ng/mLまで上昇した1例は、感染症の治療に用いた薬剤とシクロスポリンの薬物相互作用の影響が考えられたが原因は不明である）。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。



パラメータ	ネオオラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
T _{max} (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

(平均値±S.D.)

- (2) 本剤で維持療法中の腎移植患者で、本剤に吸収不良を示す20例に、それまで服用していた本剤と同量のネオオラル又は本剤をクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。（吸収不良例：dose normalized AUC_{0-12hr}が10ng·hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）



パラメータ	ネオオラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	106.6±74.5
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
T _{max} (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

(平均値±S. D.)

2. 代謝^{3)~5)}

シクロスポリンは主としてチクロロムP450 3A系で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。(外国人のデータ)

3. 排泄⁶⁾

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった(96時間値)。(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制^{7)~13)}

腎移植患者において新規投与例(生体腎移植49例、死体腎移植9例)及び内用液からの切り換え投与例(生体腎移植24例、死体腎移植23例)の有効性及び安全性について評価を行った結果、新規投与例における180日時点の生着率は生体腎移植では97.8%で死体腎移植では77.8%であった。また、切り換え投与例においては生体腎移植及び死体腎移植ともに全例で生着が維持された。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

海外で肝移植を受け帰国した24例に対し有効性及び安全性について評価を行った結果、1年及び2年生存率は共に95.7%、3年生存率は82.0%であった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制^{14),15)}

①ネオオラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会(ISHLT)の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオオラル群42.6%(80例/188例)、サンディミュン群41.7%(80例/192例)であった。また、生存率はネオオラル群93.1%(175例/188例)、サンディミュン群92.7%(178例/192例)であった。移植後6ヵ月までに7.1%(27例/380例)の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶(12例)、敗血症(4例)、悪性

腫瘍(2例)であった。(外国人のデータ)

②心移植患者139例の3剤併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。(外国人のデータ)

* 4. 肺移植における拒絶反応の抑制^{16),17)}

①片肺移植73例及び両肺移植58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%(11例/131例)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3例)、心臓病(3例)、アスペルギルス感染(2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2例)、気道合併症(1例)であった。(外国人のデータ)

②片肺又は両肺移植44例をATG(抗胸腺細胞グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードII以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5例/22例)、非ATG群で55%(12例/22例)とATG群で有意(p=0.03)に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。(外国人のデータ)

5. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病(GVHD)の抑制¹⁸⁾

骨髄移植患者13例(新規投与例9例、内用液からの切り換え投与例4例)において検討を行った結果、新規投与例では88.9%(8例/9例)が生着、切り換え投与例では全例で生着が維持された。

6. バーチェット病¹⁹⁾

バーチェット病患者9例において検討した結果、新規投与例における「中等度以上」の改善率は80.0%(4例/5例)で、内用液からの切り換え投与例では全例で効果が維持された。

7. 乾癬^{20)~22)}

乾癬患者に対する本剤の改善率は尋常性乾癬84.3%(295例/350例)、膿疱性乾癬83.3%(20例/24例)、乾癬性紅皮症77.8%(14例/18例)、関節症性乾癬92.9%(13例/14例)、合計84.2%(342例/406例)であった。

8. 再生不良性貧血、赤芽球瘡²³⁾

再生不良性貧血患者29例及び赤芽球瘡患者10例に対する有効率はそれぞれ24.1%(7例/29例)及び60.0%(6例/10例)であった。

9. ネフローゼ症候群²⁴⁾

頻回再発型の患者に対する本剤の有効率は小児61.2%(30例/49例)、成人46.2%(12例/26例)であった。また、ステロイド抵抗性の患者に対する有効率は小児65.2%(15例/23例)、成人60.0%(24例/40例)であった。

【薬効薬理】

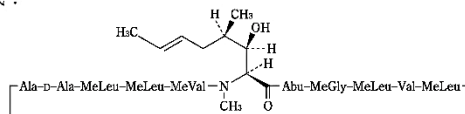
本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro, ex vivo*）。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。
- * 4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髓（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髓移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。
5. 本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。
7. 再生不良性貧血患者骨髓細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。
8. 本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu = (2S)-2-アミノノルホロ
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

一般名：シクロスポリン (Ciclosporin)

化学名：cyclo {-[(2S, 3R, 4R, 6E) -3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-octenyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-}

分子式：C₆₈H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、**水にほとんど溶けない。**

**【取扱い上の注意】

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

【包装】

サンディミュンカプセル 25mg 100カプセル

(両面アルミニウムPTP)

サンディミュンカプセル 50mg 100カプセル

(両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 5, 1999 (SIMJ15603)
- 2) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 25, 1999 (SIMJ15604)
- 3) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6), 630, 1988 (SIMM06322)
- 4) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989 (SIMM08003)
- 5) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983 (SIMM00849)
- 6) Beveridge, T. : In : "Cyclosporin A" Ed. White, D. J. G. ; Elsevier Biomedical Press (1982)p35 (SIMM00315)
- 7) 吉村了勇ほか：移植 23(6), 582, 1988 (SIMJ02660)
- 8) 高原史郎ほか：腎と透析 25(6), 1067, 1988 (SIMJ02607)
- 9) 高橋公太ほか：腎と透析 25(6), 1073, 1988 (SIMJ02608)
- 10) 柏原英彦ほか：今日の移植 1(3), 285, 1988 (SIMJ02730)
- 11) 深尾立ほか：今日の移植 2(2), 185, 1989 (SIMJ03259)
- 12) 打出和治ほか：移植 24(4), 331, 1989 (SIMJ03468)
- 13) 坂本薫ほか：今日の移植 2(3), 257, 1989 (SIMJ03299)
- 14) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5), 663, 1999 (SIMM30186)
- 15) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990 (SIMM11320)
- 16) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994 (SIMS00510)
- 17) Palmer, S. M. et al. : CHEST 116, 127, 1999 (SIMM29876)
- 18) 手島博文ほか：今日の移植 2(1), 87, 1989 (SIMJ03228)
- 19) 稲葉午朗ほか：新薬と臨床 38(1), 10, 1989 (SIMJ02975)
- 20) 中川秀己ほか：西日本皮膚科 53(1), 118, 1991 (SIMJ05073)
- 21) 中川秀己ほか：西日本皮膚科 53(3), 583, 1991 (SIMJ05354)
- 22) 上出良一ほか：西日本皮膚科 53(4), 824, 1991 (SIMJ05509)
- 23) 北村聖ほか：臨床血液 36(3), 175, 1995 (SIMJ09646)
- 24) 東條静夫ほか：腎と透析 37(3), 565, 1994 (SIMJ09018)

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

www.novartis.co.jp

(24-1, 05)

製造

日本チバガイギー株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS

01.D

貯法：

室温保存
 約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること(内用液)
 服薬直前までPTP包装のまま保存すること(カプセル)

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤
 (カルシニューリンインヒビター)

劇薬、処方箋医薬品
 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

ネオール®内用液10%
 ネオール®10mgカプセル
 ネオール®25mgカプセル
 ネオール®50mgカプセル
 Neoral®

シクロスポリン製剤

承認番号	内用液10% : 22100AMX01780000 10mgカプセル: 21200AMY00062000 25mgカプセル: 21200AMY00063000 50mgカプセル: 21200AMY00064000
	10mg・25mg・50mgカプセル
薬価収載	2009年9月 2000年5月
販売開始	2000年5月
国際誕生	1993年2月
再審査結果	2012年10月
効能追加	2013年3月

NOVARTIS

【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- 本剤はサンディミュン(内用液又はカプセル)と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度(AUC、Cmax)の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。([薬物動態]の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】







- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- タクロリムス(外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、パニプレビルを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者(「3. 相互作用」の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

神経バーチエット病の患者〔神経バーチエット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

ネオール内用液10%	成分・含量	1瓶(50mL)中シクロスポリン(日局)5.0g (内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する)
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

ネオール10mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 10	
ネオール25mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)25mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 25mg	
ネオール50mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)50mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 50mg	
大きさ(約)	長径: 8.9mm 短径: 6.7mm 質量: 0.2g		
大きさ(約)	長径: 14mm 短径: 8.2mm 質量: 0.4g		
識別コード	NVR 50mg		
大きさ(約)	長径: 21.9mm 短径: 8.5mm 質量: 0.8g		

貯法：遮光・気密容器・冷所保存（「取扱以上の注意」の項参照）

使用期限：外箱等に表示（使用期間2年）

経口腎性貧血用剤・抗乳腺腫瘍剤

劇薬、処方せん医薬品^{注1）*}

チオデロン[®]カプセル5mg^①

メピチオスタンカプセル

Thioderon[®]

シオノギ製薬

①	
承認番号	22000AMX00737
薬価収載	2008年6月
販売開始	1979年4月
再審査結果	1989年3月
効能追加	1983年5月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）**】

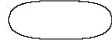
- アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば前立腺癌、男子乳癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍を増悪・顕性化することがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	チオデロンカプセル5mg
成分・含量 (1カプセル中)	メピチオスタン5mg
添加物	ゴマ油 カプセル本体中：ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール、マクロゴール400、パラオキシン安息香酸エチル、パラオキシン安息香酸プロピル、水酸化ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60

2. 性状

販売名	チオデロンカプセル5mg
性状・剤形	淡黄褐色半透明な軟カプセル剤で、においはない。
外形	
大きさ	直径 約 5.5mm 長さ 約 14.7mm
重量	約 0.31g

【効能・効果】

透析施行中の腎性貧血、乳癌

【用法・用量】

通常、成人にはメピチオスタンとして1日20mgを2回に分けて経口投与する。

症状により適宜増減する。

なお、透析施行中の腎性貧血に対しては、投与開始後3ヵ月目頃に効果判定を行い、有効な場合は投与を継続する。その後、末梢血液像の改善及び貧血症状の有無等により適宜減量又は休薬する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 前立腺肥大のある患者〔前立腺肥大を悪化させ、排尿障害などの症状があらわれるおそれがある。〕
- 心疾患、腎疾患及び癌の骨転移のある患者〔ナトリウム又は体液の貯留、高カルシウム血症があらわれることがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 幼児、小児〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

透析患者への投与

- 本剤を透析施行中の腎性貧血の患者に投与する場合、血清クレアチニン値の上昇、尿量減少を来すことがあるので観察を十分に行い、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 本剤の投与により、基準体重（dry weight）の増加を来すことが

ある。したがって、血圧の推移（低血圧等）に留意し、適切な基準体重の再設定を行うこと。

3. 副作用

承認時における安全性評価対象例は腎性貧血症例219例（うち女性116例）及び乳癌症例183例であり、副作用はそれぞれ69例（31.5%）、99例（54.1%）に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例は腎性貧血症例4205例及び乳癌症例1968例であり、臨床検査値の異常変動を含む副作用はそれぞれ459例（10.92%）、859例（43.65%）に認められた。主なものは、腎性貧血症例で嘔声84件、多毛59件、ざ瘡50件、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、血清クレアチニン値の上昇等であった。また、乳癌症例で嘔声582件、多毛246件、ざ瘡206件、体重増加144件、顔面皮脂分泌増加102件、浮腫76件、色素沈着64件、赤血球とヘモグロビン値の増加傾向等であった^{1)~10)}。

種類\頻度	5%以上又は頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒等
肝臓 ^{注2)}	肝機能検査値の異常
女性 ^{注2)}	回復しがたい嘔声・多毛、ざ瘡、色素沈着、顔面潮紅、月経異常、陰核肥大、乳房縮小、性欲亢進
男性 ^{注2)}	陰茎肥大、持続性勃起、性欲亢進、特に大量継続投与による睾丸萎縮・精子減少・精液減少等の睾丸機能抑制
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃不快感、腹部膨満感、心窩部不快感、心窩部痛、口内炎、口唇炎、口渇、下痢、便秘等
精神神経系	多幸症
皮膚	脱毛、皮脂分泌増加、皮膚色調の変化（紅斑等）
その他	浮腫、性欲亢進、体重増加、手のこわばり、心悸亢進、満月様顔貌、赤血球増加、倦怠感

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2：症状（異常）が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

高齢者では、ナトリウム又は体液の貯留、高カルシウム血症等があらわれやすいので、慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
〔動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されており、また雌性胎児の雄性化を起こす¹²⁾。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物試験（ラット）で乳汁を介して新生児に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

幼児、小児では骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

7. 適用上の注意

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

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

8. その他の注意

- (1) 動物試験(ラット)で胆汁排泄障害がある場合吸収されないとの報告があるので、胆汁うっ滞性黄疸の患者に対しては効果が期待し難い。
- (2) 蛋白同化・男性ホルモン剤を長期大量に投与された再生不良性貧血の患者等に肝腫瘍の発生が観察されたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性にメピチオスタンカプセル10mgを単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す¹³⁾。

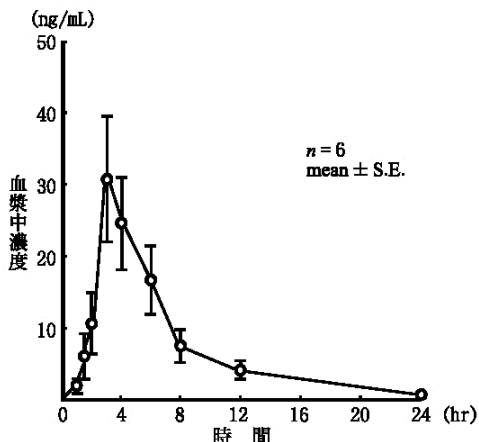


図1 経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
10	6	34.5±7.8	4.2±0.8	183.9±31.0

(測定法: GC-MS法) (mean±S.E.)

(2) 血液透析患者

血液透析を必要とする腎疾患患者6例にメピチオスタンカプセル10mgを朝夕2回7日間反復経口投与した。血漿中濃度は上昇していく傾向はみられず、蓄積性は認められなかった¹³⁾。

2. 分布

(参考)

- (1) ラットに¹⁴C-標識メピチオスタンを5mg/kg単回経口投与したとき、心臓、肺、肝臓、腎臓等の主要臓器では投与2~4時間後に放射活性はピークに達し24~48時間後にはほぼ消失した。子宮、卵巣等の標的器官では放射活性の消失が緩慢であり24時間後でも強い活性を示したが、48時間後にはほぼ消失した。1日1回14回反復投与後の放射活性の時間的推移は単回投与の場合とよく類似しており、標的器官以外の主要臓器では投与終了24~48時間後には放射活性はほぼ消失し、本剤の蓄積性は認められなかった。標的器官では48時間後もかなりの活性を示し、その後消失に向かった¹⁴⁾。
- (2) 妊娠ラットに投与すると、母動物における濃度に比しわずかであるが胎児に移行し、胎児各臓器中の放射活性は投与2~4時間後にピークに達し、24時間後にはほぼ消失した¹⁴⁾。
- (3) マウスに経口投与したとき、新生児への乳汁を介しての移行は、わずかではあるが認められ比較的ゆっくりと消失した¹⁵⁾。

3. 代謝

(参考)

ラットに¹⁴C-標識メピチオスタンを経口投与したときの代謝経路はメピチオスタンのメトキシシクロペンチル基がはずれてエピチオスタノールとなった後、また一部は、エピチオ基の酸化、脱硫酸を経てメピチオスタンオレフィンとなり、ついでメトキシシクロ

ペンチル基がはずれてエピチオスタノールの代謝経路に入ると考えられる¹⁶⁾。

4. 排泄

(参考)

ラットにおける単回経口投与時の尿中及び糞中への累積排泄率は、それぞれ約30%、約67%であった。1日1回、14回反復投与後の場合も1回投与の成績と類似していた。本剤は吸収された後、かなりの部分が胆汁中に排泄されるが、このうち再吸収されるものがあり、腸肝循環が認められた¹⁶⁾。

【臨床成績】

腎性貧血及び乳癌の各疾患について行われた臨床試験の概要は下表のとおりであった。

1. 腎性貧血

表2 臨床成績(腎性貧血)

		有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
二重盲検比較試験 ¹⁾	本剤	56/84	66.7
	プラセボ	12/85	14.1
一般臨床試験 ²⁾		29/59	49.2
長期投与症例 ¹⁶⁾		61/87	70.1
その他の臨床報告 ¹⁷⁾		18/22	81.8

}p<0.001

2. 再発又は進行乳癌

表3 臨床成績(再発又は進行乳癌)

	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
一般臨床試験 ^{4)~7),9)}	39/133	29.3

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 造血作用(ラット, マウス)

ラット及び多血マウスに本剤を投与した場合、動物の赤血球⁵⁹Fe摂取率が明らかに上昇した。

(2) 抗エストロゲン作用(マウス)

メピチオスタンの抗エストロゲン作用の効力は、乳腺ではフルオキシメステロンより強く、膣ではフルオキシメステロンと同等である。

(3) 抗乳腺腫瘍作用(マウス, ラット)

ホルモン依存性マウス乳癌及びラット乳腺線維腺腫に対する抗乳腺腫瘍作用は、いずれもフルオキシメステロンに比し強い。

2. 作用機序(ラット, マウス)

(1) 骨髄幹細胞に直接作用し、骨髄中のCFU-E(赤芽球コロニー形成細胞)を増加させて造血効果を発揮すると考えられる¹⁸⁾。

(2) メピチオスタンは経口投与された場合、生体内で代謝されてエピチオスタノールを生じる。このエピチオスタノールが標的器官(例えば子宮、膣、乳腺)のエストロゲン受容体に結合し、エストロゲンとエストロゲン受容体の結合を競合的に阻害し、その結果エストロゲン作用を抑制するものと考えられる¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: メピチオスタン(JAN) [日局]

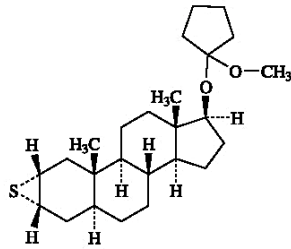
Mepitiostane

化学名: 2α,3α-Epithio-17β-(1-methoxycyclopentylloxy)-5α-androstane

分子式: C₂₆H₄₀O₂S

分子量: 404.65

化学構造式：



- 性状： 白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
 トリエチルアミン、クロロホルム、ジエチルエーテル
 又はシクロヘキサンに溶けやすく、ジエチレングリコ
 ールジメチルエーテル又は石油エーテルにやや溶けや
 すく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエ
 タノール (99.5) に溶けにくく、**水にほとんど溶けな
 い。**
 湿った空气中で加水分解する。
- 融点： 70℃以上で融解し始め、約 110℃で融解する。(分解)

【取扱い上の注意】

1. 冷所保存でも 5℃以下で保存された場合には、カプセル内部の一部又は全体に白濁を認めることがある。これは、溶剤として使用しているゴマ油の凝固が原因で、有効成分の析出、あるいは分解によるものではないので、使用に差し支えない。
2. 温度・湿度・光により主成分の分解、皮膜の変質がみられることがある。

【包装】

チオデロンカプセル 5mg：PTP100 カプセル (10 カプセル×10)

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 三村信英ほか：臨床評価, 1982, 10(1), 149 [198200178]
- 2) 秋沢忠男ほか：最新医学, 1982, 37(2), 370 [198200180]
- 3) Japanese Cooperative Group of Hormonal Treatment for Breast Cancer : Cancer, 1978, 41, 758 [197800376]
- 4) Kumaoka, K. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 1974, 4(1), 65 [197400076]
- 5) Inoue, K. et al. : Cancer Treat. Rep., 1978, 62(5), 743 [197800124]
- 6) 堀雅晴ほか：外科診療, 1978, 20(2), 252 [197800091]
- 7) 岡隆宏ほか：京都府立医科大学雑誌, 1977, 86(7), 461 [197700102]
- 8) 乳癌ホルモン療法研究会：癌の臨床, 1978, 24(1), 41 [197800094]
- 9) 阿部令彦ほか：社内資料 (再発, 進行乳癌に対する臨床検討, 1977) [197700756]
- 10) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 72, 1985, pp. 7-8 [198503708]
- 11) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 97, 1989, pp. 17-18 [198902254]
- 12) 長谷川靖彦ほか：社内資料 (マウス, ラット, ウサギにおける器官形成期投与試験, 1977) [197700758]
- 13) 山田秀雄ほか：社内資料 (ヒト体内動態に関する研究, 1982) [198201927]
- 14) 山田秀雄ほか：社内資料 (吸収, 分布, 代謝及び排泄に関する研究, 1977) [197700605]
- 15) 堤内正美ほか：社内資料 (マウスにおける体内分布, 1977) [197700823]
- 16) 越川昭三ほか：腎と透析, 1983, 14(6), 757 [198300149]
- 17) 渡辺有三ほか：日本腎臓学会誌, 1982, 24(6), 655 [198200179]
- 18) 外山圭助ほか：最新医学, 1980, 35(9), 1913 [198000508]

19) Miyake, T. et al. : Endocrinol. Jpn., 1973, 20(2), 157
 [197300145]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

滅菌吸収性粉末ゼラチンスポンジ
粉末ゼルフォーム®
Gelfoam® Powder

貯法：室温保存。乾燥した場所に汚染を避けて保管すること
使用期限：5年（最終年月をラベル・外箱等に記載）

承認番号	43AM贈-285
薬価収載	1972年2月
販売開始	1972年2月
再評価結果	1983年4月

【禁忌（次の部位には使用しないこと）】

血管内〔塞栓を起こすおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1g中、日局ゼラチン1gを含有する製剤である。

2. 性状

本剤は白色～淡黄色の多孔性の軽い粉末で、わずかに特異なおいがある。本剤は無菌製剤である。

【効能・効果】

各種外科領域における止血
褥瘡潰瘍

【用法・用量】

適量を乾燥状態のまま皮膚或は臓器の傷創面に散布する。又は散布した上から生理食塩液かトロンビン溶液で浸すか、これらの液に浸したガーゼを当て固着させる。本品は組織に容易に吸収されるので体内に包埋しても差し支えない。

【使用上の注意】

1. 慎重使用（次の部位には慎重に使用すること）

視神経及び視束交叉の周囲〔圧迫により視力障害を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 凝固障害を伴う出血の場合は、凝固障害に対する適切な処置を行い、本剤は補助的に使用すること。
- (2) 本剤の使用は縫合、結紮等の止血に代わるものではないことに留意すること。
- (3) 本剤は殺菌作用を持たないので、感染の可能性が高い場合には、適切な処置を考慮すること。
- (4) 創面への使用にあたっては癒合を妨げる可能性があるため、必要最小限に使用し、過量に使用しないこと。
- (5) 膨脹による圧迫が正常な機能を妨げる可能性があるため、創腔又は組織の間隙に使用する場合には、詰めすぎないように留意すること。特に、骨小腔内への使用は、周辺組織の壊死を起こすおそれがあるので避けること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) 巨細胞肉芽腫（頻度不明）：脳内への使用により巨細胞肉芽腫があらわれたとの報告があるので、止血後、余剰分は可能な限り除去すること。

- 2) 神経障害（頻度不明）：椎弓切除術において、馬尾症候群、脊髄狭窄症、髄膜炎、くも膜炎、頭痛、知覚異常、痛覚、膀胱・直腸不全、インポテンス等の神経障害があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

感染、膿瘍、異物反応、体液の被包化、血腫、体液貯留による脳・脊髄圧迫、腱への使用による過度の線維症・腱固定の遅延、発熱、鼓膜形成術での使用による吸収不良及び難聴があらわれたとの報告がある。

4. 適用上の注意

(1) 使用時

本剤は用法・用量にしたがって使用し、血管内、腔内（分娩後出血、月経過多等）には使用しないこと。

(2) 使用方法

使用に際しては無菌的に取扱い、開封後はできるだけ早く使用すること。

(3) 開封後の未使用分

- 1) 未使用分は廃棄すること。
- 2) 再滅菌使用は行わないこと。

5. その他の注意

- (1) 類薬（微線維性コラーゲン塩酸塩）で製剤の断片が自家血返血装置のフィルターを通過するとの報告がある。
- (2) 類薬（微線維性コラーゲン塩酸塩）において、メタクリル系接着剤（例：骨セメント等）の作用を減弱させるおそれがあるとの報告がある。
- (3) 鼻腔への使用により、ショック様症候群（ブドウ球菌繁殖によるトキシックショック症候群）を起こしたとの報告がある。
- (4) 塞栓術に使用した結果、組織壊死、組織破壊等があらわれたとの報告がある。

【薬効薬理】^{1,2)}

1. 動物実験（イヌ）で、ゼラチンスポンジの止血効果を検討した結果、出血の抑制、血流の回復が認められている。
2. 褥瘡潰瘍に対し、滲出液の吸収、壊死部切除後の止血及び肉芽促進等の作用をあらわす。

【包装】

粉末ゼルフォーム：1g（瓶）

【主要文献】

- 1) Jenkins HP, et al. J Am Med Assoc 1946; 132: 614-9.
- 2) 高橋義男ほか、新薬と臨 1982; 31: 106-15.

【文献請求先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

※※【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



ジェルパート®

再使用禁止

【警告】

- (1)本材は、緊急時に十分な措置が可能な医療機関において、塞栓療法に対する専門知識と施行技術を有する医師のもとで使用すること。
- (2)本材を肝臓周辺の他の臓器に流入させないこと。
【塞栓材が肝臓周辺の他の臓器に流入した場合に炎症又は梗塞等を起こすおそれがある。】
- (3)併用する抗がん剤の添付文書を熟読のうえ、観察を十分に行い、有害事象が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4)ゼラチンによりショック等重篤な有害事象が発現することがある。
なお、本材の使用にあたっては添付文書を熟読すること。

【禁忌・禁止】

- (1)門脈血流が著しく低下している患者
[肝動脈塞栓後に肝血流量が減少し、肝不全が急激に発症するおそれがある。]
- (2)肝臓内に高度の動静脈シャントのある患者
【本材が静脈系へ流出した場合に、腎不全等の極めて重篤な臓器不全が発症するおそれがある。】
- (3)治療部位へのカテーテル挿入が困難な血管走行を有する患者
[標的外の血管に本材が流出するおそれがある。]
- (4)ゼラチン含有注射製剤又はゼラチン含有食品に対し過敏症の既往歴のある患者
[「重要な基本的注意」の項参照]
- (5)肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法以外の目的で本材を使用しないこと。
[使用経験がない。想定外の血管塞栓により有害事象発現の可能性が高くなることが予想される。]
- (6)再使用禁止。

【原則禁忌】(次の患者には適用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に適用すること)

血清ビリルビン値が3.0mg/dL以上の患者及び「原発性肝癌取扱い規約」肝障害度(Liver damage)C^{注1)}に該当する患者

注1)肝障害度(Liver damage)：原発性肝癌取扱い規約

肝障害度	A	B	C
項目			
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値(mg/dL)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dL)	3.5超	3.0~3.5	3.0未満
ICG R15 (%)	15未満	15~40	40超
プロトロンビン活性値(%)	80超	50~80	50未満

臨床所見、血液生化学所見により3度に分類する。各項目別に重症度を求め、そのうち2項目以上が該当した肝障害度をとる。2項目以上の項目に該当した肝障害度が2ヶ所に生じる場合には高い方の肝障害度をとる。例えば、肝障害度Bが3項目、肝障害度Cが2項目の場合には肝障害度Cとする。

【形状・構造及び原理等】

1. 形状

販売名(規格)	組成	含量(1バイアル中)	外観・色調
ジェルパート (1mm粒)	ゼラチン	粒径1mmの多孔性ゼラチン粒80mg	白色～淡黄褐色の多孔性の塊又は粒
ジェルパート (2mm粒)		粒径2mmの多孔性ゼラチン粒80mg	

本材は、架橋及び滅菌のため熱処理した多孔性ゼラチン粒を無色透明ガラス製滅菌バイアルに多孔性ゼラチン粒として80mgとなるよう充てんし、凍結乾燥後に滅菌ゴム栓を用いて密封した製材である。

2. 原理

(1)肝動脈塞栓療法の原理

肝臓は肝動脈と門脈の2系統の血流を受けている。肝実質細胞は肝動脈と門脈の二重支配であるのに対して、肝細胞癌はほぼ肝動脈支配であり門脈血流に依存していない。このため、腫瘍に栄養を供給している肝動脈を塞栓することにより腫瘍は阻血状態となり壊死に陥るが、非腫瘍部の正常細胞は門脈から栄養を供給されるため障害を受けにくい。塞栓は、透視下において肝動脈の血流の停滞を観察して確認する。

(2)塞栓の原理

本材は、カテーテルを通じて肝動脈内に注入され、血管内腔を物理的に塞栓する。

【使用目的、効能・効果】

肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法

【操作方法又は使用方法等】

○使用規格・使用量

血管径・腫瘍の大きさ及び塞栓範囲を考慮し粒径1mm規格又は2mm規格を使用する。使用規格の選択及び使用量の決定は、造影による血管の走行像を確認しながら行うこと。なお、1塞栓術あたりの総使用量は、1バイアル(多孔性ゼラチン粒として80mg)以内を日処とする。

○使用方法

本材を非イオン性造影剤と混和した後に、肝動脈内に挿入されたカテーテルを通じて、慎重に手圧にて注入する。なお、カテーテルの先端は治療部位にできるだけ近づけ留置し、少なくとも固有肝動脈を越えて更に末梢の動脈まで挿入すること。本手技はX線透視下で行うこと。また、本材の取扱いは無菌的に行うこと。

(1)調製手順

- ①プラスチックキャップをはずし、金属のふたを開け取り除く。
- ②ゴム栓の一部を開け、非イオン性造影剤5~10mLをバイアル内壁上に沿わすようにして加える。
- ③ゴム栓を閉め、本材と造影剤を泡立たないようにバイアル内でよく混和する。
- ④注入用シリンジ(針なし)を用いて混和液を吸引、吐出を繰り返し、粒子に付着した微細な空気をできる限り取り除く。
- ⑤注入用シリンジ(針なし)をバイアル内に差し入れ、本材と造影剤の混和液を筒先からシリンジ内に直接吸引する。この際、シリンジ内の造影剤が少ない場合は、造影剤を追加吸引する。
- ⑥注入用シリンジをカテーテルに装着する。

(2)操作手順

- ⑦本材注入前に血管造影を行い、本療法にあたって血管走行及びカテーテル先端の位置が適切であることを十分確認する。特に、側副血行路が形成されている場合には、本材が他臓器に流入する可能性があるので注意すること。

⑧透視下にて、本材をカテーテルを経由し慎重に少量注入する。
 なお、注入中にシリンジ内の本材濃度が高くなり、注入圧の上昇を感じる場合には、カテーテルからシリンジを取り外し、適量の造影剤を追加吸引して希釈、シリンジ内で再分散後に注入を行う。ただし、カテーテルの閉塞が起こった場合は、無理な注入の継続を行わないこと。

⑨本材の注入は、血管造影にて標的血管の血行状態を確認しながら慎重に行うこと。

⑩上記⑧、⑨の操作を繰り返し、標的血管の血流の停滞を認めた時点で本材の注入を終了する。

(3)使用後の処置

①塞栓後に自動注入器を用いた肝動脈の血管造影を行う場合は、カテーテル内に残存する本材を除去した後に行うこと。

②本材がバイアル内及びシリンジ内に残存する場合は廃棄し、再使用しないこと。

<操作方法又は使用方法等に関連する使用上の注意>

(1)塞栓の際は、適宜、造影剤を注入して血管走行像に注意すること。

[本材は画像上に描出されないので、造影剤による血管走行像を確認しながら注入を行う必要がある。]

(2)注入は緩徐に行い、過量注入による他血管への流出に十分注意すること。

[極く少量の注入で血流の滞留がみられる場合がある。]

(3)肝臓内に動静脈シャントが存在する場合には、他血管への流出に十分注意すること。

[肝動脈以外の血管に本材が流出することがある。]

(4)塞栓の際は、本材の粒径・量、造影剤、カテーテル及び注入用シリンジサイズについて適切な規格の組み合わせを選択すること。

[本材のカテーテル通過性は、塞栓に用いる本材の粒径・量、造影剤のヨウ素濃度・粘度、カテーテル内径及び注入圧(注入用シリンジのサイズ等)により異なることが確認されている。]¹⁾

【使用上の注意】

1. 使用注意 (次の患者には慎重に適用すること)

食道静脈瘤、胃静脈瘤を合併している患者
 [塞栓後に静脈瘤が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1)本材の使用により、塞栓療法に起因する有害事象が発現するおそれがあるので、全身状態を注意深く観察し、有害事象が発現した場合は速やかに適切な処置を行うこと。

(2)本療法後に臨床検査値の異常が認められるので、適時、臨床検査(肝機能等)を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(3)ゼラチン含有注射剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等)等の過敏症の既往について十分な問診を行うこと。

[ゼラチンがショック等の原因物質になり得るとの報告があり、また本材の動物実験(モルモット能動性全身アナフィラキシー試験)でアナフィラキシー症状が認められている。]

(4)本材が塞栓部位から流出した場合に重大な有害事象(他臓器の炎症又は梗塞等)を引き起こす可能性があるため、標的血管の血行状態を十分に確認し、必要最小限の量を透視下で確認しながら慎重に注入すること。

(5)本材の使用にあたっては、カテーテルの添付文書を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

医薬品・医療機器の名称等	臨床症状・措置方法・機序・危険因子
塞栓性を有する物質 ヨード化ケシ油脂肪 酸エチルエステル 微小デンプン球 等	塞栓性を有する物質との併用による安全性は確認されていない(塞栓性が増強される可能性がある)。本材の使用量及び血流再疎通時期に影響を及ぼす可能性がある。
抗がん剤	塞栓時に抗がん剤を併用することにより、抗がん剤の作用増強等による有害事象が発現又は増強するおそれがあるので、抗がん剤を併用する場合には抗がん剤の添付文書を熟読のうえ、観察を十分にを行い、有害事象が認められた場合には適切な処置を行うこと。

4. 不具合・有害事象

有害事象の概要

承認時の臨床試験において安全性を評価した63例のうち、有害事象(関連性の否定できない)は45例(71.4%)72件に認められた。その主なものは、発熱、腹痛、嘔気、血圧上昇等であった。臨床検査値の異常変動は、62例(98.4%)に認められた。AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、コリンエステラーゼ低下、LDH上昇、総ビリルビン上昇、アルブミン低下、AI-P上昇、総たん白低下、血小板減少、白血球の増加又は減少、赤血球減少等が認められた。 [承認時]

(1)重大な有害事象

1)肝性脳症(5%未満)：塞栓後に肝性脳症が発現した例があるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2)肝内胆汁性嚢胞(5%未満)：標的血管以外へ本材が流出し、肝内胆汁性嚢胞を起こした例があるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3)重篤な血小板減少(頻度不明)：塞栓療法により重篤な血小板減少(血小板数10,000以下)を起こした例があるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の有害事象

	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液	赤血球減少、血小板減少	白血球増加、白血球減少	血小板増加
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、AI-P上昇、総ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ低下、総たん白低下、アルブミン低下		右季肋部痛
消化器	腹痛	嘔気	嘔吐、吐血、心窩部痛
心血管系		血圧上昇	血圧低下
腎臓		BUN上昇、尿たん白増加、尿糖増加、尿ウロビリノーゲン増加	クレアチニン上昇、クレアチニン低下
その他	発熱	血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、血清クロル低下	血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清クロル上昇、胸部圧迫感

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への使用に関しては安全性は確立していない。[使用経験がない。]

6. その他の注意

塞栓部位の血流の再疎通時期は、塞栓環境により異なると考えられるので留意すること。

【臨床成績】²⁾

肝動脈塞栓療法に対する臨床成績の概要は以下のとおりであった。
有効性の解析対象症例数は63例であり、肝動脈塞栓時に水溶性抗がん剤が併用された症例は62例(塩酸エビルピシンのみが43例、塩酸エビルピシンとマイトマイシンGの併用が19例)であった。主評価項目の「塞栓性」は、63例全例において血管造影上十分な塞栓性が認められた。副次評価項目の「腫瘍壊死効果」は、62例中35例(56.5%)に腫瘍の50%以上の壊死が認められた。再疎通性は、塞栓後4週に血管造影が可能であった20例中、再疎通性を期待した症例は16例であり、そのうち13例(81.3%)は再疎通が得られた。また、再疎通を期待せずに長期間塞栓することを目的とした症例は4例であり、そのうち3例(75.0%)は再疎通が認められなかった。
本材の操作性は「取扱い易い」又は「非常に取扱い易い」と評価された。なお、副作用の種類や程度を考慮し、使用の適否を判定した忍容性は全例(63例/63例)「使用に適する」と評価された。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

貯蔵・保管方法：室温保存
使用期間：3年

【取扱い上の注意】

本材は無菌製材であるが、バイアル開栓後は細菌感染のおそれがあるので取扱いに注意すること。

(1)開栓後は速やかに使用すること。

(2)バイアル内及びシリンジ内に残った本材は廃棄すること。

【包装】

ジェルパート(1mm粒) 1バイアル(80mg)
ジェルパート(2mm粒) 1バイアル(80mg)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1)アステラス製薬社内資料
- 2)山田龍作 他：痛と化学療法, 32:1431, 2005.

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>


日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部 学術部
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
(TEL) 0120-505-282(フリーダイヤル)
03-3237-5051

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号
TEL (03)3244-6500

製 造 **アステラス東海株式会社**
静岡県焼津市大住180番地

発 売 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

 製造販売
アステラス製薬株式会社
astellas 東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

発売
 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

1. 臨床試験(合計63例)における造影剤及びカテーテルの使用状況

使用造影剤・カテーテル 使用粒径	造影剤のヨウ素濃度 (mg/dL)			カテーテル外径 (Fr.)		
	最多規格	最小規格	最大規格	最多規格	最小規格	最大規格
粒径 1 mmのみ使用	350、370	300	370	3.0	2.3	5.0
粒径 2 mmのみ使用	350	300	370	3.0	2.7	5.0
両規格とも使用	320	300	350	3.0	3.0	3.0

2. 1バイアル量全量カテーテル通過性試験結果

各種カテーテル(内径0.011~0.021inch)、各種造影剤(ヨウ素濃度140~400mg/dL)及び各種シリンジ(1mL、2.5mL、5mL)を用いて、健常人5名の片手親指による平均最大通過圧力の範囲内で、1バイアル量全量の通過が可能と判断された組み合わせを示した。なお、注入中に注入圧の上昇を感じた場合には、適量の造影剤を追加吸引して希釈、再分散後に再注入を行っている。また、本試験はあくまでも1バイアル量全量の通過性を検討した試験結果であり、用いる本材の量により異なることがある。

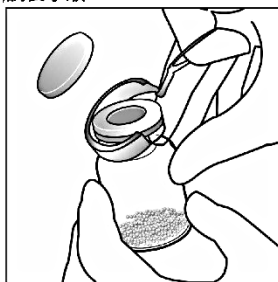
造影剤 ヨウ素 濃度 (mg/dL)	造影剤 粘度 (mPa·s)	1 mm 粒			2 mm 粒		
		カテーテル内径(inch)			カテーテル内径(inch)		
		0.021	0.019	0.017 以下	0.021	0.019	0.017 以下
140	1.5	◎	◎	△	◎	△	×
300	4.4	◎	○	△	○	△	×
320	5.8	○	○	△	○	△	×
370	9.1	○	△	△	○	△	×
400	13.6	○	△	△	○	△	×

- ◎：1、2.5及び5mLシリンジで全量通過した
- ：1及び2.5mLシリンジで全量通過した
- △：1mLシリンジのみで全量通過した
- ×：すべてのシリンジで全量通過し得なかった

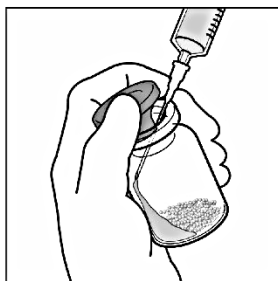
3. 使用方法

本材の取扱いは無菌的に行うこと。

(1)調製手順



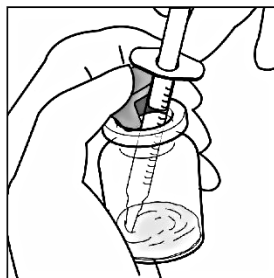
①プラスチックキャップをはずし、金属のふたを開け取り除く。



②ゴム栓の一部を開け、非イオン性造影剤5~10mLをバイアル内壁に沿わせるようにして加える。

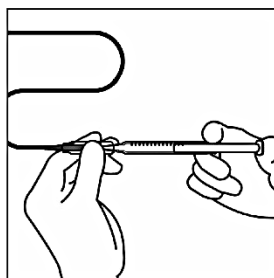


③ゴム栓を開め、本材と造影剤を泡立たないようにバイアル内でよく混和する。



④注入用シリンジ(針なし)を用いて混和液を吸引、吐出を繰り返し、粒子に付着した微細な空気をできる限り取り除く。

⑤注入用シリンジ(針なし)をバイアル内に差し入れ、本材と造影剤の混和液を筒先からシリンジ内に直接吸引する。この際、シリンジ内の造影剤が少ない場合は、造影剤を追加吸引する。



⑥注入用シリンジをカテーテルに装着する。

(2)操作手順

⑦本材注入前に血管造影を行い、本療法にあたって血管走行及びカテーテル先端の位置が適切であることを十分確認する。特に、側副血行路が形成されている場合には、本材が他臓器に流入する可能性があるので注意すること。

⑧透視下にて、本材をカテーテルを経由し慎重に少量注入する。なお、注入中にシリンジ内の本材濃度が高くなり、注入圧の上昇を感じる場合には、カテーテルからシリンジを取り外し、適量の造影剤を追加吸引して希釈、シリンジ内で再分散後に注入を行う。ただし、カテーテルの閉塞が起こった場合は、無理な注入の継続を行わないこと。

⑨本材の注入は、血管造影にて標的血管の血行状態を確認しながら慎重に行うこと。

⑩上記⑧、⑨の操作を繰り返し、標的血管の血流の停滞を認めた時点で本材の注入を終了する。

(3)使用後の処置

⑪塞栓後に自動注入器を用いた肝動脈の血管造影を行う場合は、カテーテル内に残存する本材を除去した後に行うこと。

⑫本材がバイアル内及びシリンジ内に残存する場合は廃棄し、再使用しないこと。

ディーシー・ビーズ®

再使用禁止

【警告】

1. 本品による塞栓療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、塞栓療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
2. 本品は、団粒を形成しない等、他の塞栓材と血管内での挙動が異なる可能性があることから、塞栓時及び塞栓後に本品が逆流し、標的血管以外に流出しないよう注意すること。
 【本品が他臓器に流入し、梗塞や臓器不全等を引き起こす可能性がある。「重要な基本的注意」の項参照】
3. 本品を抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読した上で使用すること。また、併用する抗悪性腫瘍剤の副作用に留意して、患者の状態を十分に観察すること。
 なお、本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること（抗悪性腫瘍剤を含浸させた場合の有効性及び安全性は確立されていない）。

【禁忌・禁止】

1. 門脈血流が著しく低下している患者
 [肝血流量が減少し、肝障害があらわれる可能性がある。]
2. 肝臓内に高度の動静脈、動門脈シャントのある患者
 【本品が他臓器に流入し、梗塞や臓器不全等を引き起こす可能性がある。】
3. 治療部位へのカテーテル挿入や塞栓材注入を妨げるような血管走行若しくは血流がある患者
 [本品が他臓器に流入し、梗塞や臓器不全等を引き起こす可能性がある。]
4. 下記に該当する進行した肝細胞癌患者
 - ・高度の門脈腫瘍塞栓並びに門脈血栓のある患者
 - ・肝葉全体の50%超を占めるびまん性肝細胞癌のある患者
 [塞栓療法の適用ではない。]
5. 再使用禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 形状

本品はリン酸緩衝生理食塩液中に、架橋構造を持つポリビニルアルコール（PVA）高分子からなる親水性のマイクロスフィアの球状微粒子2mLをガラスバイアルに充填し、密封・滅菌した製品である。本品には粒子サイズの異なる3種の製品がある。

販売名（粒子サイズ）	組成	含量 （1バイアル中）	外観・色調
ディーシー・ビーズ （100～300 μ m粒）	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロ スフィア2mL	青色の微粒子
ディーシー・ビーズ （300～500 μ m粒）	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロ スフィア2mL	青色の微粒子
ディーシー・ビーズ （500～700 μ m粒）	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロ スフィア2mL	青色の微粒子

適合するカテーテルについては、〈操作方法又は使用方法等に関連する使用上の注意〉の項を参照。

2. 原理

(1)肝動脈塞栓療法の原理

肝動脈塞栓療法とは、肝細胞癌に栄養を供給している血管を人工的に塞栓し、癌細胞を阻血壊死に陥らせる治療法である。

肝臓の肝実質細胞（正常細胞）は、動脈血と門脈血の二重支配を受け両者から栄養供給を受けるが、肝細胞癌は腫瘍組織に発達した肝動脈を主体に動脈血より栄養供給を受けている。したがって、腫瘍に栄養供給する動脈を塞栓物質で選択的に塞栓することで、肝細胞癌に対する選択的な腫瘍壊死効果が期待される。一方、正常細胞は、門脈血より栄養供給を受けるため障害は受けにくい。

(2)塞栓の原理

本品は、注入用カテーテルを通じて標的血管に注入され、血管内腔を物理的に塞栓する。塞栓は、透視下において標的血管の血流停滞を観察して確認する。

【使用目的、効能・効果】

肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法

【操作方法又は使用方法等】

○使用粒子サイズ・使用量

標的血管の血管径、腫瘍の大きさ及び塞栓範囲を考慮し、100～300 μ m粒、300～500 μ m粒及び500～700 μ m粒の3種の粒子サイズの製品から適切に選択し使用する。粒子サイズの選択及び使用量の決定は、造影により血管の走行像を確認しながら行うこと。原則として、1塞栓術あたりの総使用量は、1バイアル（球状微粒子として2mL）とするが、標的血管径及び範囲を考慮し増量を要する場合には、2バイアル（球状微粒子として4mL）以内を目処とする。

○使用方法

(1)注入処置前

1)塞栓手技を開始する前に、血管造影により治療部位に関わる血管走行状態を慎重に評価する。特に、側副血行路が形成されている場合には、本品が他臓器に流入する可能性がある。

（裏面につづく）

- 2)本品には粒子サイズの異なる3種の製品がある。標的血管の血管径、腫瘍の大きさ及び塞栓範囲を考慮し、最適粒子サイズの製品を選択する。
- 3)選択した粒子サイズの製品に適した注入用カテーテルを選択する。
- 4)注入用カテーテルを標的血管に挿入する。正常血管が塞栓されることを避けるため、カテーテルの先端は固有肝動脈、右肝動脈を超え、できる限り治療部位の近くに挿入する。

(2)注入時

- 1)本品は無菌的に取り扱う。本品が入った容器を振盪した後、直接バイアル中で、あるいは20mLのシリンジ、若しくは滅菌された金属・ステンレス製容器を用い非イオン性ヨード造影剤を適宜加え希釈する。カテーテルを通じて注入中の拡散が促進されるように造影剤の中で本品がしっかり懸濁されていることを確認する。確認後、注入用シリンジに吸い上げる。注入用シリンジ内でしっかり懸濁されていない場合はシリンジを振り攪拌する。20mLのシリンジを用いた場合は3方活栓を用い、注入用シリンジに移行させる。
- 2)X線透視下にて造影剤の流速を確かめながら注入用カテーテルに本品をゆっくり手圧注入する。なお、注入中にシリンジ内の本品の濃度が高く、注入圧の上昇を感じた場合は、カテーテルよりシリンジを取り外し適宜造影剤にて希釈し、シリンジ内で再分散後に注入を行う。ただし、カテーテル内で閉塞が起きた場合は無理な注入の継続を行わないこと。
- 3)注入時は本品を含んだ造影剤が逆流しないことをX線透視下にてモニターしながら慎重に注入する。血流の流速に変化がなければ、より標的血管に最適粒子サイズの製品を選択し、同じ手順を繰り返す。
- 4)上記2)、3)の操作を繰り返し、標的血管の血流の停滞を認めた時点で本品の注入を終了する。塞栓終了の決定は慎重に行うこと。
- 5)塞栓手技完了時、注入用カテーテル内に残存している本品を押し出してしまうまいよう、慎重に確認しながら終了すること。

(3)使用後の処置

- 1)塞栓後に肝動脈の血管造影を行う場合は、注入用カテーテル内に残存する本品を除去した後に行うこと。
- 2)本品がバイアル内及びシリンジ内に残存する場合は廃棄し、再使用しないこと。

＜操作方法又は使用方法等に関連する使用上の注意＞

- 1.本品の注入時は非イオン性ヨード造影剤中に本品が十分に分散されていることを確認すること。分散が不十分な場合は注入用シリンジを振盪し本品をよく分散させること。
〔本品は造影剤との懸濁後継続して攪拌しないと造影剤と分離する。本品が造影剤中に分散されていない場合、注入時に一過性に圧がかかる可能性がある。〕
- 2.本品は画像上描出されないため、本品の注入時には造影剤を適宜注入し、標的血管近傍の血管走行像を適宜確認すること。
- 3.本品の使用にあたっては、適切な本品の粒子サイズ、非イオン性ヨード造影剤及び注入用カテーテルを使用すること。
〔カテーテルが日詰まりを起こすことがある。〕

- 4.本品を肝動注適用のある抗悪性腫瘍剤と混和して使用する場合は、薬剤の取り込みにもなる本品の変化や取り込んだ薬剤の動態に留意すること。
〔本品は、エピルピシン等を取り込むと若干縮小する。また、本品に取り込まれたフルオロウラシル(5-FU)やシスプラチン等は、血管内注入後に急速に放出されることがある。〕
- 5.本品による塞栓療法にあたっては、標的血管の血管径、標的腫瘍の大きさ及び塞栓範囲に基づき、適切な本品の粒子サイズ、造影剤及びカテーテルを使用すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

<参考>

1.カテーテルの通過性試験

各種注入用カテーテル(先端外径2.0~2.7Fr)、造影剤(ヨウ素濃度140~400mg/mL)、及び注入用シリンジ(1mLと2.5mL)を用いて、造影剤と混和した本品のカテーテル通過性を確認した。本品1バイアルから5mLのリン酸緩衝生理食塩液を除去して内容量を3mLとした後、造影剤7mLを加え混合試験溶液を作製した。試験は、注射筒の中の混合試験溶液を手押しでカテーテルを通過させた際の最大圧力を測定し、その値がカテーテルの最大耐圧以下の場合を「通過」とした。

<1.0mLシリンジ使用^{注1)}>

粒子サイズ	100~300 µm粒	300~500 µm粒	500~700 µm粒
外径Fr (カテーテル内径)			
2.7Fr (0.68mm)	○	○	○
2.2Fr (0.55mm)	○	○	×
2.0Fr (0.49mm)	○	○	×
2.0Fr (0.48mm)	○	×	×

○=試験試料中の粒子が当該カテーテルを通過した。
×=試験試料中の粒子が当該カテーテルを通過しなかった。

<2.5mLシリンジ使用^{注1)}>

粒子サイズ	100~300 µm粒	300~500 µm粒	500~700 µm粒
外径Fr (カテーテル内径)			
2.7Fr (0.68mm)	○	○	○
2.2Fr (0.55mm)	○	○	×
2.0Fr (0.49mm)	○	△	×
2.0Fr (0.48mm)	△	×	×

○=試験試料中の粒子が当該カテーテルを通過した。
×=試験試料中の粒子が当該カテーテルを通過しなかった。

△=試験試料中の粒子が一部の造影剤との組合せで当該カテーテルを通過しなかった。

注1) 圧測定実施に先立ち、一定数に調整した粒子を用い、そのカテーテルを通過した回収率により通過性を評価した試験を実施した。この評価で当該カテーテルを通過しなかった結果もそれぞれの表に反映した。

本試験結果は、一定の濃度(造影剤7に対し本品3の割合)を用いた参考成績である。使用する造影剤及び注入用シリンジによりカテーテル通過性は異なり、施術時の状況(本品の濃度、拡散状態及び施術時の温度等)により若干カテーテルの通過性は異なるおそれがあるため、注意すること。

【使用上の注意】

1.使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- (1)高度な肝障害のある患者
〔肝障害を悪化させる可能性がある。〕
- (2)肝臓内に動静脈、動門脈シャントのある患者
〔本品が標的外の血管に流出し、他臓器に流入する可能性がある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕

- (3)食道静脈瘤を合併している患者
〔静脈瘤を悪化させる可能性がある。〕

	頻度不明 ^{注3)}
その他	血糖上昇、体重減少、尿閉、皮膚感染

注3) 外国でのみ認められた有害事象は頻度不明とした。

2. 重要な基本的注意

(1)本品による塞栓療法に伴い、塞栓術後症候群（Post-embolization syndrome）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、疼痛、悪心、嘔吐、白血球増加、倦怠感等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(2)本品が他臓器に流入した場合、梗塞又は臓器不全等を引き起こす可能性があるため、標的血管の血行状態を十分に確認した上で、必要最小限の量を透視下にて慎重に注入し、標的血管以外の血管に流出させないこと。

(3)外国臨床試験において、カテーテルの日詰まり、本品注入前の肝動脈閉塞、肝動脈解離及び腫瘍血管が造影されない等の不具合が報告されている。塞栓療法を開始する前に、血管造影により治療部位の血管走行状態を慎重に評価すると同時に、標的腫瘍の大きさ、標的血管の血管径及び塞栓範囲に基づき、適切な本品の粒子サイズ、造影剤、カテーテルを使用すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
塞栓性を有する物質 ヨード化ケシ油脂 脂肪酸エチルエステル 微小デンプン球 多孔性ゼラチン粒 等	併用により、塞栓性が増強される可能性がある。	塞栓性を有する物質との併用による安全性は確認されていない。

4. 不具合・有害事象

国内においては臨床試験等の不具合・有害事象の発現頻度が明確となる調査を実施していない。（承認時）肝細胞癌を対象とした外国臨床試験における本品とドキシソルピシンの併用治療群において、安全性解析対象症例121例中、76例（62.8％）に本治療との因果関係が否定できない有害事象が報告されている。

(1)重大な有害事象

1)肝不全 肝不全（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、黄疸、腹水等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2)肝膿瘍 肝膿瘍（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱の遷延等の異常が認められた場合には、腹部超音波検査等を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

注2) 外国でのみ認められた有害事象は頻度不明とした。

(2)その他の有害事象

	頻度不明 ^{注3)}
血液	出血、腫瘍出血、血栓症、白血球増加、好中球増加
肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT)・γ-GTP・総ビリルビンの上昇、黄疸
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、便秘、腹水、下血、膵炎、腹膜炎
循環器	頻脈、血圧上昇、動脈解離、仮性動脈瘤
全身症状	発熱、疼痛、疲労、浮腫、倦怠感、胸痛
精神神経系	不安、頭痛、不眠
筋骨格系	背部痛、筋肉痛

5. 高齢者への適用

一般に高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多く、有害事象があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

妊婦、産婦、授乳婦及び小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. その他の注意

本品の使用に当たっては、肝細胞癌治療の最新のガイドライン等を参考にして使用すること。

【臨床成績】

肝細胞癌に対して本品にドキシソルピシンを併用した化学塞栓療法の外国臨床試験における奏効率^①はRECIST基準で44.4%（12/27）、EASL基準で66.6%（18/27）であった。

また、従来の化学塞栓療法を対照とした外国臨床試験での成績は本品群のEASL基準での奏効率は51.6%（48/93）、従来群が43.5%（47/108）であった。^②

本品を用いた塞栓療法は従来の塞栓療法と遜色のない成績である。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

貯蔵・保管方法：室温保存（凍結させないこと）

使用期間：3年（使用期限は外箱に記載）

【取扱い上の注意】

本品は滅菌済みであるが、バイアル開栓後は細菌汚染のおそれがあるので取扱いに注意すること。

(1)開栓後は速やかに使用すること。

(2)一度開栓したバイアルは廃棄し、バイアル中及びシリンジ内に残った本品は再使用しないこと。

【承認条件】

1.肝動脈塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。

2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

【包装】

ディーシー ビーズ（100～300μm粒）1バイアル
ディーシー ビーズ（300～500μm粒）1バイアル
ディーシー ビーズ（500～700μm粒）1バイアル

（裏面につづく）

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- ① Varela M et al. ; J. Hepatol., 46 474 (2007) DCB-0001
② Lammer J et al. ; Cardiovasc. Intervent. Radiol., 33 41 (2010) DCB-0002

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497



**2010年6月改訂(第9版)、製造販売元変更等に伴う改訂)
*2008年6月改訂

光線力学的療法用剤

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

フォトフリン[®] 静注用75mg
PHOTOFRIN[®] INJECTION 75mg
ポルフィマーナトリウム注

日本標準商品分類番号
874299

*承認番号	22000AMX00978
*薬価収載	2008年6月 ※1996年4月
*販売開始	2008年6月 ※1995年4月
再審査結果	2007年3月

※旧販売名による

貯法：冷所保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

【禁忌(次の患者には光線力学的治療を行わないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. ポルフィリン症の患者
[症状を増悪させるおそれがある。]
3. 肺癌において腫瘍が気管支軟骨層より外側に浸潤している患者
[レーザー光が十分に到達しない可能性がある。また、気管支壁外に浸潤している患者では穿孔の危険性がある。]
4. 肺癌において太い気管の広範な病変又は気管狭窄を来している患者
[呼吸困難、窒息を起こす危険性がある。]
5. 食道癌において全周性の腫瘍のある患者
[狭窄を来す危険性がある。]
6. 次の部位に腫瘍のある患者
[一般にレーザー照射が困難とされている。]
(1) 早期肺癌における亜区域支より末梢側
(2) 表在型食道癌における食道入口部、食道・胃接合部
(3) 表在型早期胃癌における食道・胃接合部、幽門輪
(4) 子宮頸部初期癌及び異形成において開口摂子を用いても扁平円柱上皮境界(2nd S-C Junction)の上限を確認できないもの

【レーザー照射に際しての注意】
レーザー照射に際しては、エキシマ・ダイ・レーザー(型名 PDT EDL-1 浜松ホトニクス社製)の取扱説明書を参照すること。通常、適応されるレーザー照射は次のように行われる。

疾患 照射条件	早期肺癌 (病期0期又は病期I期肺癌)	表在型食道癌	表在型早期胃癌	子宮頸部初期癌及び異形成	
				コルポスコプによる照射	頸管プローブによる照射
ファイバーの太さ(μm)	400	400	400	400, 800	400, 800
先端出力(mJ/パルス)	2~4	4	4	4~8	4~8
パルス周波数(Hz)	30~40	40	30~40	40	40
照射エネルギー密度(J/cm ²)	100~500	60~150	60~200	100	100

照射時間の計算式：
照射時間(秒) = $\frac{\text{照射エネルギー密度(J/cm}^2\text{)} \times \text{照射面積(cm}^2\text{)}}{\text{先端出力(mJ/パルス)} \times \text{パルス周波数(Hz)} \times 1/1000}$

【組成・性状】*

*販売名	フォトフリン静注用75mg
成分・含量 1バイアル中	ポルフィマーナトリウム 75mg
添加物・含量 1バイアル中	塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
色・性状	暗赤色~赤褐色の粉末
pH	7.0~8.1 [2.5mg/mL 5%ブドウ糖注射液]
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 [2.5mg/mL 5%ブドウ糖注射液]

成分のポルフィマーナトリウムは、ブタの血液を原料としている。

【効能・効果】
手術等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺又は子宮頸部の機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病変全容が観察でき、レーザー照射が可能な下記疾患。
早期肺癌(病期0期又は病期I期肺癌)
表在型食道癌
表在型早期胃癌
子宮頸部初期癌及び異形成

【用法・用量】
ポルフィマーナトリウムとして2mg/kgを1回静脈内注射する。静脈内注射48~72時間後レーザー光を病変部位に照射する。

【注射液の調製法】
1バイアルあたり日本薬局方5%ブドウ糖注射液30mLを加えて溶解し、ポルフィマーナトリウムとして2.5mg/mLの溶液を調製する。

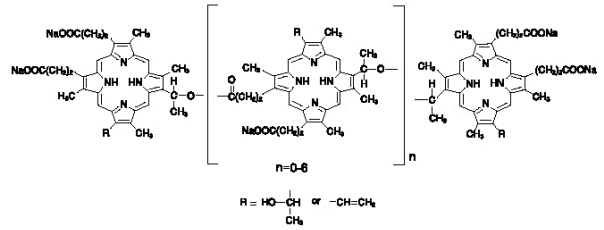
【光線力学的治療に際しての留意点】

1. 全般的留意事項
 - (1) 本療法は局所的な治療法であり、レーザー照射部位以外には効果がない。
 - (2) レーザー照射時の留意事項
1) 腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザー光を照射すること。
2) 諸臓器の呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等により、レーザー光の照射が不十分になることがある。
 - (3) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、細胞診、組織診等を行い、病変の経過を観察すること。
2. 本療法を行うにあたっては、次の点を考慮すること
 - (1) 早期肺癌(病期0期又は病期I期肺癌)
本療法が適応となるのは、長径1cm以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が1cmより大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること。
 - (2) 表在型食道癌
1) 内視鏡的粘膜切除など根治的治療が可能な患者は、これらの治療法を優先すること。
2) 本療法が適応となるのは、横への広がり度が1/3~1/2周程度で2×2cm以内の内視鏡的に一視野でとらえられる範囲内にあり、かつ粘膜切除が不可能な上皮内(ep)から粘膜下層(sm)までの腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がないもの。
 - (3) 表在型早期胃癌
1) 内視鏡的粘膜切除など根治的治療が可能な患者は、これらの治療法を優先すること。
2) 本療法が適応となるのは次の腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がなく、粘膜切除が不可能なものである。
ア. 潰瘍を伴わない長径1~3cm程度の粘膜下層(sm)までの腫瘍
イ. 潰瘍を伴う長径2cm程度以下の粘膜下層(sm)までの腫瘍
 - (4) 子宮頸部初期癌及び異形成
妊孕性温存を希望する患者を適応とするが、外科的切除が可能な患者に行う場合には、腫瘍残存・再発の可能性があること(使用経験では再発はない)、光線過敏症を防ぐための注意を説明した上で本療法施行の可否を判断すること。

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ポルフィマーナトリウム (Porfimer sodium) (JAN)
 化学名：polyhematoporphyrin ether/ester
 構造式：



分子量：1,231.28～4,883.30

融点：250℃以上(分解)

性状：本品は暗赤色～赤褐色の粉末ではない。

本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)、テトラヒドロフラン及びジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

〔バイアル〕 75mg×1

【主要文献及び文献請求先】**

〈主要文献〉

- 1) 社内資料(副作用集計)
- 2) 會沢勝夫, 他: 社内資料(ポルフィマーナトリウムの体内動態)
- 3) 古瀬清行, 他: 癌と化学療法, 20(10):1369(1993)
- 4) 楠 洋子, 他: 気管支学, 14(7):638(1992)
- 5) 吉田一成, 他: 癌と化学療法, 20(13):2063(1993)
- 6) 三村征四郎, 他: Lasers in Surgery and Medicine, 19:168(1996)
- 7) 室谷哲弥, 他: Oncology & Chemotherapy, 8(3):302(1992)
- 8) 田中基裕, 他: 応用薬理, 49(5):567(1995)
- 9) 中島 進, 他: 新薬と臨床, 48(1):26(1999)
- 10) Gibson S. L., et al.: Br. J. Cancer, 59:47(1989)

**〈文献請求先〉

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
 ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

5. 高齢者への投与

高齢者では肝機能が低下していることが多いので、本剤投与後は定期的に肝機能検査を行い患者の状態に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
 [動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。
 [小児に対する使用経験はない。]

8. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 1) 本剤は5%ブドウ糖液に溶解すること。
- 2) 他剤との混注は避けること。
- 3) 本剤は防腐剤を含まないので、溶解後は6時間以内に使用すること。

(2) 投与経路

本剤は静脈内注射のみに使用すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

癌患者(4例)にポルフィマーナトリウム2mg/kgを静脈内投与したときの血中濃度は1時間後に14.2 µg/mLを示し、48時間後は2.6 µg/mLである。血中からの本剤の消失は二相性を示し、α相半減期は平均7.7時間、β相半減期は平均250時間である。

2. 蛋白結合率(in vitro)

ヒト血清蛋白結合率(n=3、平均値±標準偏差)
 88.6±3.8%(ポルフィマーナトリウム濃度 20 µg/mL)
 90.6±3.0%(ポルフィマーナトリウム濃度 100 µg/mL)

【臨床成績】³⁻⁷⁾

本剤とエキシマ・ダイ・レーザー(型名PDT EDL-1)を用いて国内11施設で実施された臨床試験91例の臨床効果は以下のとおりである。

疾患名	奏効症例/評価症例	奏効率*
臨床病期0期肺癌	30/33	90.9%
臨床病期I期肺癌	4/6	66.7%
表在型食道癌	9/10	90.0%
表在型早期胃癌	24/24	100.0%
子宮頸部初期癌及び異形成	17/18	94.4%

※奏効率：(著効+有効)症例数/評価症例数

【薬効薬理】

1. 薬理作用

培養腫瘍細胞、担癌動物等を用いた試験において、本療法は細胞増殖抑制作用⁸⁾又は殺細胞作用を示す。

2. 作用機序

腫瘍細胞に選択的に取り込まれたポルフィマーナトリウムは、レーザー光照射により励起され、腫瘍組織中の酸素と反応し、活性酸素(特に一重項酸素)を生じさせる。⁹⁾ この活性酸素が腫瘍細胞のミトコンドリアの酵素系を阻害し、細胞内呼吸に障害を与え、抗腫瘍効果を示す。¹⁰⁾

貯法	冷所保存
使用期限	バイアル及び外箱 に最終年月表示

光線力学的療法用剤

劇薬、処方せん医薬品^{注)}

承認番号	21500AMZ00509000
薬価収載	2004年6月
販売開始	2004年6月

注射用レザフィリン[®]100mg

LASERPHYRIN[®]100mg FOR INJECTION

注射用タラボルフィンナトリウム

禁忌（次の患者には光線力学的療法を行わないこと）

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3)腫瘍が気管支軟骨層より外側に浸潤している患者〔レーザ光が十分に到達しない可能性があり、気管支壁外に浸潤している患者では穿孔の危険性がある。〕
- (4)太い気管の広範な病巣又は気管狭窄を来している患者〔呼吸困難、窒息を起こす危険性がある。〕
- (5)亜区域支より末梢側に腫瘍のある患者〔一般にレーザ光照射が困難とされている。〕

【組成・性状】

(1)組成

注射用レザフィリン100mgは、1バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	タラボルフィンナトリウム	100mg
添加物	pH調整剤	

(2)製剤の性状

形 状	色
粉末又は塊（凍結乾燥品）	暗青緑色

pH及び浸透圧比

pH	7.0～8.0（濃度25mg/mL（精製水））
浸透圧比	約1～2（濃度25mg/mL（日局生理食塩液））

（浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザ光照射が可能な下記疾患。

早期肺癌（病期0期又は1期肺癌）

【用法・用量】

タラボルフィンナトリウムとして40mg/m²を1回静脈内注射する。静脈内注射4～6時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

【注射液の調製法】

1バイアルに日局生理食塩液4mLを加え、よく攪拌して溶解する。

【レーザ光照射に際しての注意】**

パナソニックヘルスケア株式会社製PDT半導体レーザ（波長664nm±2nm、販売名PDレーザ）を使用し、本剤投与4～6時間後に下記条件にてレーザ光照射を行う。PDレーザの使用に当たってはPDレーザの添付文書及び取扱説明書を参照すること。

- ・照射パワー密度：150mW/cm²
- ・照射エネルギー密度：100J/cm²

（上記照射条件における照射時間は11分7秒間となる。）

【光線力学的療法に際しての留意点】

- (1)本療法は局所的な治療法であり、レーザ光照射部位以外には効果がない。
- (2)本療法が適応となるのは、長径1cm以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が1cmより大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること。
- (3)レーザ光照射時の留意事項
 - 1)腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザ光を照射すること。
 - 2)呼吸性移動、心拍動等により、レーザ光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザ光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。
- (4)本療法施行後は、定期的の内視鏡検査、細胞診、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

【使用上の注意】

(1)慎重投与（次の患者には光線力学的療法を慎重に行うこと）

- 1)光線過敏症を起こすことがある医薬品を併用している患者〔患者を薄暗い室内で過ごさせるなど十分な管理を行うこと。（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）〕
- 2)気管癌の患者〔気管癌の患者へのレーザ光照射後に、肉芽形成に起因した気管狭窄による呼吸困難があらわれたとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）〕
- 3)肝障害のある患者〔排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- 4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(2)重要な基本的注意

- 1)本療法は対象部位にレーザ光を的確に照射する必要があるため、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。なお、対象症例は転移がなく、他の治療法よりも光線力学的療法が有用と判断される症例に行うこと。〔「光線力学的療法に際しての留意点」の項参照〕

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

【薬物動態】

(1)血漿中濃度

癌患者 (n = 9) に本剤40mg/m²を静脈内投与したときの血漿中濃度は、4～6時間後に約20μg/mLであった。薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

表1 薬物動態パラメータ

T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL _{tot} (mL/hr/m ²)	V _{dss} (L/m ²)
14.6 ± 2.96	138 ± 21.4	19.0 ± 3.8	3.26 ± 0.51

Mean ± S. D.

(2)蛋白結合

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白結合率は、5、100 μg/mLの濃度ではほぼ100%であった (in vitro)。

(3)代謝

ヒトではほとんど代謝されない (in vitro)。

(4)排泄

癌患者 (n = 5) に本剤40mg/m²を静脈内投与したとき、投与7日後までの尿中排泄率は約3.4%であった。

【臨床成績】**

本剤とパナソニックヘルスケア株式会社製PDT半導体レーザー (波長664nm ± 2 nm) を用いて実施された臨床試験における早期肺癌の臨床効果は、病変別は表2、症例別は表3のとおりである。^{1,2)}

表2 病変別

照射エネルギー密度	著効病変/評価病変	著効率 (%)	奏効病変/評価病変	奏効率 (%)
100J/cm ²	36/42	85.7	40/42	95.2

表3 症例別

照射エネルギー密度	著効症例/評価症例	著効率 (%)	奏効症例/評価症例	奏効率 (%)
100J/cm ²	32/38	84.2	36/38	94.7

※奏効率：(著効+有効)/評価母数

なお、光線力学的療法施行後1年の追跡調査 (国内臨床試験の全例を対象) では、確認できた34病変のうち、2病変で再発が確認され、1年以内の再発率は5.9%であった。全体 (39病変) では、6病変で再発が確認され、調査時点 (追跡症例数36例、追跡期間中央値832日、範囲457～2012日) での全体の局所再発率は15.4% (6/39病変) であった。

【薬効薬理】

(1)薬理作用

本療法はヌードマウス移植ヒト肺癌に対し抗腫瘍効果を示した (5、10mg/kg、静脈内投与)。

(2)作用機序及び作用特性^{3,4)}

タラポルフィンナトリウムにレーザー光を照射することにより一重項酸素が生じる。この一重項酸素が腫瘍細胞に直接障害を与えること、あるいは腫瘍血管に障害を与えることにより、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的見解】

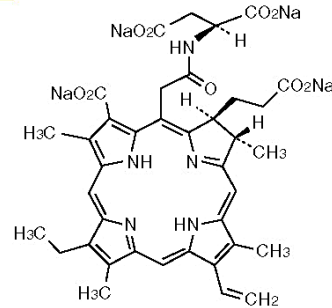
性状：タラポルフィンナトリウムは暗青緑色の粉末である。
 本品は水に溶けやすく、酢酸 (100) にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。
 旋光度 [α]_D²⁰：約 +1000° (脱水物に換算したもの0.02g、水、500mL、100mm)。
 本品は吸湿性である。

一般名：タラポルフィンナトリウム Talaporfin Sodium
 化学名：(+)-tetrasodium (2S, 3S)-18-carboxylato-20-[N-(S)-1, 2-dicarboxylatoethyl] carbamoylmethyl-13-ethyl-3, 7, 12, 17-tetramethyl-8-vinylchlorin-2-propanoate

分子式：C₃₈H₃₇N₅Na₄O₉

分子量：799.69

構造式：



融点：約150℃ (分解点)

分配係数：(log₁₀ 1-オクタノール層/水層)

pH 2	pH 4	pH 6	pH 8 ~12
>3.00	2.08	-1.58	<-3.00

【承認条件】

- 承認から3年間は可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬による光線力学的療法施行後の再発、生存期間等、長期的な予後について検討すること。調査結果について、手術等の他の治療法における成績と比較した結果をとりまとめて提出すること。
- 本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、必要な措置をとること。

【包装】

1バイアル中 100mg含有 1バイアル

【主要文献】

- 1) Furukawa K., et al. : Porphyrins, 7 (2・3) : 199, 1998
- 2) Kato H., et al. : Lung Cancer, 42 : 103, 2003
- 3) Spikes JD., et al. : J. Photochem. Photobiol. B., 17 : 135, 1993
- 4) Saito K., et al. : Jpn. J. Cancer Res., 91 : 560, 2000

【文献請求先】**

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

〈製品情報問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 電話 (03)3273-3539
 FAX (03)3272-2438

** 製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
 東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

貯法：

- 室温保存
- 溶解、希釈後は使用する
- まで遮光し、4時間以内
- に使用すること

使用期限：

- 包装に表示の使用期限内
- に使用すること

加齢黄斑変性症治療剤
(光線力学的療法用製剤)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

ビスタイン® 静注用15mg
Visudyne®

静注用ベルテポルフィン

承認番号	21500AMY00139000
薬価収載	2004年4月
販売開始	2004年5月
国際誕生	1999年12月

 **NOVARTIS**

【警告】

- 本剤による光線力学的療法は、規定の講習を受け、光線力学的療法の安全性・有効性を十分に理解し、本剤の調製・投与及びレーザー照射に関する十分な知識・経験のある眼科専門医のみが実施すること。
- 本剤投与後48時間は皮膚又は眼を直射日光や強い室内光に暴露させないように注意すること。〔本剤投与後48時間以内は光線に対して過敏になるため。〔2. 重要な基本的注意(4)患者指導〕の項参照〕
- 本剤投与後48時間以内に緊急手術を要する場合は、できる限り内部組織を強い光から保護すること。〔本剤投与後48時間以内は光線に対して過敏になるため。〕
- 光照射により本剤を活性化させた場合に、視力低下等の高度の視覚障害が誘発されるおそれがあり、回復しなかった症例も認められていることから、本剤による光線力学的療法のリスクについても十分に患者に説明した上で、本治療を施行すること（「4. 副作用」の項参照）。
- 本剤は特定の適切な眼科用光線力学的療法用レーザーにより光照射した場合にのみ、適正かつ安全に使用できることが確認されているので、本剤の光活性化の基準に適合しないレーザーは使用しないこと。光熱凝固のために使用されているレーザーを本剤の活性化に用いることはできない。〔基準に適合しないレーザーを用いた場合には、本剤の部分的光活性化による不十分な治療、あるいは逆に、過度の活性化により網膜等周辺正常組織の損傷を引き起こすおそれがある。〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 眼底の観察が困難な患者〔混濁の程度の強い白内障又は角膜混濁のある患者等では、眼底の観察が困難であり、また、対象となる病変部に適切な光照射エネルギー量が到達するかどうか不明であるため、本剤による適切な治療を施行することができない。〕

【組成・性状】

品名	ビスタイン静注用15mg
成分・含量	1バイアル中ベルテポルフィン 15mg
添加物	乳糖 690mg エッグホスファチジルグリセロール 48.75mg ジミリスチルホスファチジルコリン 70.50mg パルミチン酸アスコルビン酸 0.15mg ジブチルヒドロキシトルエン 0.015mg
性状	暗緑色の塊又は粉末（凍結乾燥品）

日局注射用水で溶解したときのpH及び浸透圧比は以下のとおりである。

15mg/7mL 日局注射用水	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
	5.0~7.0	約1

【効能又は効果】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

**〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

Occult CNV（脈絡膜新生血管）又はminimally classic CNVを有する患者では、本剤の有効性（視力低下抑制）はプラセボと統計学的有意差がみられなかったとの成績があるので、これらの患者に本剤を適用することについてはリスクとベネフィットを勘案した上で判断すること（【臨床成績】の項参照）。

【用法及び用量】

ベルテポルフィンとして6 mg/m²（体表面積）を10分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から15分後にレーザー光〔波長689±3nm、光照射エネルギー量50J/cm²（照射出力600mW/cm²で83秒間）〕を治療スポットに照射する。

なお、3ヵ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

本剤による光線力学的療法（本PDT）は、本剤の静脈内投与（第1段階）及び眼科用光線力学的療法用レーザー（非発熱性ダイオードレーザー）からのレーザー照射によるビスタインの活性化（第2段階）の2つのプロセスからなる。

(1) 再治療

3ヵ月以内の間隔で再治療を実施しても、視力低下の維持においてさらなる有効性は認められなかったとの成績があるので、再治療の実施時期については、各患者の症状や検査成績の推移について慎重に検討した上で判断すること（【臨床成績】の項参照）。

(2) 注射液の調製法・投与時の注意等

- 1) 本剤1バイアルに日局注射用水7mLを加えて溶解し、ベルテポルフィン2mg/mLを含有する7.5mLの溶液を調製する。バイアルから6 mg/m²（体表面積）相当量のビスタイン溶液を吸引し、総量として30mLになるよう日局ブドウ糖注射液（5%）で希釈し、投与用注射液とする。総量30mLを適切なシリンジポンプとインフュージョン・ラインフィルターを用い、10分間（3mL/分）かけて静脈内に投与する。
- 2) 本剤の血管外漏出がみられた場合には、直ちに投与を中止し、冷湿布を行うとともに、重度の局所的過剰反応（日焼け等）が発現するおそれがあるので、腫脹や変色が消退するまで漏出部位を直射日光から完全に保護すること。

また、本剤の過量投与により患者の強い光に対する光線過敏状態の期間が延長する。このような場合は、過量投与の量に応じて、光線過敏性反応に対する予防措置を講ずる期間を延長する必要がある。

9. 適用上の注意

- (1) 光線過敏性反応を誘発する可能性があるため、注射液調製時又は投与時に薬液が眼や皮膚に触れないよう十分注意すること。万一、触れた場合は強い光から保護すること（「2. 重要な基本的注意(4) 患者指導」の項参照）。
- (2) 薬液がこぼれた場合は雑巾等で拭き取ること。その際、薬液が皮膚や眼に触れないようにするため、ゴム手袋や防護用のメガネを使用することが望ましい。
- (3) **投与速度**：「**用法及び用量に関連する使用上の注意**」(2)注射液の調製法・投与時の注意等1)の項に従って調製した投与用注射液の総量30mLを、適切なシリンジポンプとインフュージョン・ラインフィルターを用い、10分間（3 mL/分）かけて静脈内に投与する。

【薬物動態】

1. 健康成人における薬物動態¹⁾

健康成人にビスダイン3、6及び14mg/m²（体表面積）を10分間持続静脈内投与した場合の薬物動態パラメータは次のとおりであった。

薬物動態パラメータ（未変化体血漿中濃度）

	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	T _{1/2} (h)
3mg/m ²	0.17	0.66	0.88	5.77
6mg/m ²	0.17	1.32	1.75	5.72
14mg/m ²	0.17	3.13	4.95	5.62

血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）は、3～14mg/m²（体表面積）で用量相関性を示した。ベルテポルフィンはその大部分が未変化体として肝臓より排泄される。排泄経路は糞便中排泄であり、尿中での回収率は投与量の0.004%未満である。（日本人のデータ）

海外データにおいても、薬物動態パラメータは3～14mg/m²で、国内データと同様に用量相関性を示し、また、性別による影響は認められなかった。

また、動物実験の結果、ベルテポルフィンは肝及び血漿中エステラーゼによってわずかにジカルボン酸代謝物に代謝されることが確認されている。また、NADPH-依存肝酵素系（チトクロームP450アイソザイムを含む）はベルテポルフィンの代謝には関与していないと考えられた。

2. 肝機能低下時における薬物動態

海外において、9名の軽度肝機能低下例（2種以上の肝機能検査項目で異常を呈した患者）及び8名の健康成人にビスダイン12mg/m²を45分間かけて持続静脈内投与し、血漿中ベルテポルフィン濃度をHPLCを用いて測定した。投与終了時点（45分後）でCmax（それぞれ1.41及び1.38 μg/mL）に到達し、平均AUC_{0-∞}は軽度肝機能低下例では健康成人よりも42%高く（それぞれ4.60、3.25 μg・h/mL、P=0.068）、この差は静注後1～12時間持続した。しかしながら両者でCmax及びAUCに有意差はみられなかった。一方、軽度肝機能低下例の消失パラメータ（K_a及びT_{1/2}）は健康成人での報告値と類似していた。T_{1/2}は軽度肝機能低下例で19%の延長がみられたものの、その差の程度は小さく、軽度肝

機能低下例においても薬物動態に顕著な違いはないものとする。（外国人のデータ）

3. 高齢者における薬物動態

65歳以上の患者と65歳未満の対象患者における薬物動態パラメータを共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析することで、年齢による影響を検討した結果は次のとおりである。

薬物動態パラメータと年齢の比較 平均値（CV、%）

ベルテポルフィンの薬物動態パラメータ	65歳未満		65歳以上		年齢層の影響* P値
	例数	平均値	例数	平均値	
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	14	2.66 (24%)	7	3.50 (19%)	0.022
AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	14	2.91 (27%)	7	3.70 (21%)	0.067
Cmax(μg/mL)	14	1.03 (21%)	7	1.14 (20%)	0.066

*：年齢及び性別を層別ファクターとし、投与量を共変指数（covariate）とするANCOVAにより計算した。

AUC_{0-t}値は65歳以上群で高く（統計学的有意差あり、P=0.022）、AUC_{0-∞}値にも同様の傾向が認められた（統計学的有意差なし、P=0.067）。（外国人のデータ）

別の試験で、被験者にビスダイン6mg/m²を10分間持続静脈内投与した結果、平均血漿中濃度は、65歳以上群が65歳未満群に比し、統計学的に有意に高い成績が得られた。投与開始後10分の平均血漿中ベルテポルフィン濃度は、65歳以上群で1.51 μg/mL（1.24～1.82 μg/mL）、65歳未満群で1.25 μg/mL（0.37～1.67 μg/mL）であった（P=0.034）。持続静脈内投与開始後20分の平均ベルテポルフィン濃度は、65歳以上群で0.78 μg/mL（0.51～1.20 μg/mL）、65歳未満群で0.56 μg/mL（0.22～1.12 μg/mL）であり、両者の平均血漿中濃度の差は統計学的に有意であった（P=0.01）。（外国人のデータ）

【臨床成績】

1. 国内での臨床試験²⁾

中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にした非盲検非対照試験を実施した（対象患者数：64例）。本試験の主要評価項目はclassic CNVの進展率（ベースライン以降にclassic CNVの進展が認められた患者の比率）とした。12ヵ月後の結果はclassic CNVの進展率が18.8%、occult CNVの進展率が14.1%であった。また、副次的評価項目の1つである最高矯正視力については、ETDRSチャートでベースラインスコアと比較して12ヵ月後に平均で3.0文字の増加が認められた。

2. 海外での臨床試験

** (1) 中心窩下にclassic CNVを有する加齢黄斑変性症患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検試験（TAP試験）を実施した（合計登録患者数：609例、ビスダイン群402例、プラセボ群207例）。24ヵ月時点において、classic CNVの進展率はビスダイン群23.1%、プラセボ群53.6%、occult CNVの進展率はビスダイン群37.1%、プラセボ群50.7%、平均最高矯正視力はビスダイン群で13.4文字の低下、プラセボ群で19.6文字の低下であった。本試験の主要評価項目であるレスポンスの比率（ETDRSチャートによる視力の低下が15文字（3ライン）未満の患者の比率）では、24ヵ月後でビスダイン群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていた。治療群間の差は15.3%（ビスダイン群53.0%、プラセボ群37.7%、p<0.001）であった。^{3,4)}

** (2) 視力が比較的良好な加齢黄斑変性症患者及びclassic CNVのないoccult CNV患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検試験（VIP試験）を実施した（合計登録患者数：339例、ビスダイン群225例、プラセボ群114例）。24ヵ月間のフォローアップの結果、本試験の主な対象であるclassic CNVのないoccult CNV患者において、

classic CNVの進展率はビスドイン群17.5%、プラセボ群38.0%、occult CNVの進展率はビスドイン群46.4%、プラセボ群56.5%、平均最高矯正視力はビスドイン群で19.0文字の低下、プラセボ群で25.5文字の低下であった。本試験の主要評価項目であるレスポンドーの比率(15文字未満)は、ビスドイン群45.2%、プラセボ群31.5%で、統計学的有意差がみられた (p=0.032)。⁹⁾

** (3) 市販後臨床試験として、classic CNVのないoccult CNV患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (VIO試験) を実施した (合計登録患者数: 364例、ビスドイン群244例、プラセボ群120例)。24ヵ月の時点において、平均最高矯正視力はビスドイン群で14.8文字の低下、プラセボ群で17.8文字の低下となり、本試験の主要評価項目であるレスポンドーの比率は、ビスドイン群とプラセボ群との間に統計学的有意差はみられなかった (15文字未満: ビスドイン群53.3%、プラセボ群47.5%、p=0.300; 30文字未満: ビスドイン群77.5%、プラセボ群75.0%、p=0.602)。⁹⁾

(4) 中心窩下CNVを有する患者を対象に用量設定試験 (合計登録患者数: 142例) を実施したところ、治療後のclassic CNVの完全閉塞率が4週間後に低下し、再治療の必要性が示唆された。約4週間の間隔で2~3回の再治療を受けた患者の視力の転帰 (-1.0ライン、16週目: 7例、20週目: 2例) は1回のみの治療を受けた患者の視力の転帰 (+0.4ライン、12週目: 11例) と大きな差異が認められなかったため、本剤の再治療については、3ヵ月毎の検査結果により実施することとした。^{7,9)}

** (5) 海外のプラセボ対照比較試験の結果 (上記(1)、(2)のサブグループ解析並びに(3)の試験結果)、predominantly classic CNVでは、本剤の有効性 (視力低下抑制) はプラセボ群と比較して統計学的有意差がみられたが、minimally classic CNVでは統計学的有意差はみられなかった (TAP試験)。Occult CNV患者については、VIP試験では本剤の有効性はプラセボ群と比較して統計学的有意差がみられたが、市販後に本剤の有効性を確認する目的で実施されたVIO試験では統計学的有意差はみられなかった。

24ヵ月後における視力変化量及びレスポンドーの比率

	24ヵ月後におけるベースラインと比較した平均最高矯正視力の変化量 (平均値±標準誤差)	24ヵ月後におけるレスポンドーの比率*	
Predominantly classic CNV (TAP試験) ⁷⁾	ビスドイン群 (n=158) : -11.7±1.4 プラセボ群 (n=83) : -22.6±2.0 p<0.001	ビスドイン群 : 59.1% プラセボ群 : 31.3% p<0.001	
	Minimally classic CNV (TAP試験) ⁷⁾	ビスドイン群 (n=202) : -14.9±1.4 プラセボ群 (n=104) : -17.0±1.7 p=0.340	ビスドイン群 : 47.5% プラセボ群 : 44.2% p=0.584
Occult CNV	VIP試験 ¹²⁾	ビスドイン群 (n=166) : -19.0±1.6 プラセボ群 (n=92) : -25.5±2.1 p=0.002	ビスドイン群 : 45.2% プラセボ群 : 31.5% p=0.032
	VIO試験 ¹³⁾	ビスドイン群 (n=244) : -14.8±1.3 プラセボ群 (n=120) : -17.8±1.6 p=0.138	ビスドイン群 : 53.3% プラセボ群 : 47.5% p=0.300

※ETDRSチャートによる視力の低下が15文字 (3ライン) 未満の患者の比率

- #1 病変サイズの最大直径が5,400 μ m (9MPS DAの円の直径に相当) 以下で、ETDRSチャートによる最高矯正視力スコアが73~34文字の患者を対象とした
- #2 病変サイズの最大直径が5,400 μ m (9MPS DAの円の直径に相当) 以下で、ETDRSチャートによる最高矯正視力スコアが50文字以上の患者を対象とした
- #3 病変サイズが6MPS DA以下で、ETDRSチャートによる最高矯正視力スコアが73~34文字の患者を対象とした (病変サイズが4MPS DAを上回るCNV病変を有し、最高矯正視力スコアが65文字以上の患者は除外)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にて請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

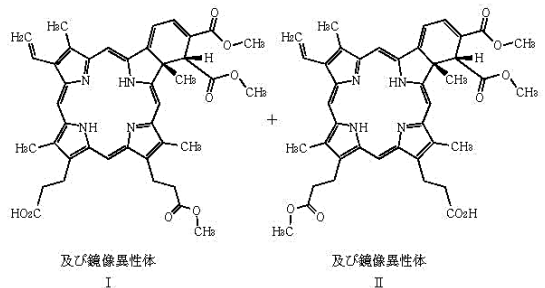
NOVARTIS DIRECT
☎ 0120-003-293
受付時間: 月~金 9:00~18:00
www.novartis.co.jp

作用機序

本PDTは2段階のプロセスからなっており、ベルテポルフィン (非発熱性ダイオードレーザー) による光照射の両治療が必要である。ベルテポルフィンは血漿中では主として低密度リポ蛋白 (LDL) によって輸送され、内皮細胞のLDL-receptorと結合する。ベルテポルフィンは新生血管 (CNVを含む) における程度選択的に蓄積する。ベルテポルフィンがCNVにおいて酸素の存在下で光によって活性化されると反応性が高く、短寿命の一重項酸素と反応性酸素ラジカルが発生する。¹⁴⁾ CNVでのベルテポルフィンの光による活性化により新生血管内皮が局所的に損傷を受け、その結果、血管閉塞が起こる。¹³⁻¹⁴⁾ 損傷した内皮はリポキシゲナーゼ経路及びシクロオキシゲナーゼ経路を介して、凝固促進因子や血管活性因子を遊離して、血小板凝集、フィブリンクロット (線維素塊) 形成並びに血管収縮を招くことが確認されている。CNV等の組織ではLDL-receptorが増加しているため、ベルテポルフィンはCNVに比較的に蓄積する¹⁴⁾ が、動物モデルではベルテポルフィンが網膜にも存在することが示されている。従って、光活性化後に網膜色素上皮や網膜外顆粒層を含む網膜構造にも付随的に損傷が起こる可能性がある。ビスドイン療法後にCNVの閉塞が起こることが、ヒトでの蛍光眼底造影により確認されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式: 下記の2種の位置異性体 (I、II) の1:1混合物



一般名: ベルテポルフィン (Verteporphin)
化学名: A 1:1 mixture of (4*R*S, 4*a*S*R*)-4, 4*a*-dihydro-3, 4-methoxycarbonyl-9-(2-methoxycarbonylethyl)-4*a*, 8, 14, 19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*, 25*H*-benzo[*b*]porphine-13-propionic acid and (4*R*S, 4*a*S*R*)-4, 4*a*-dihydro-3, 4-methoxycarbonyl-13-(2-methoxycarbonylethyl)-4*a*, 8, 14, 19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*, 25*H*-benzo[*b*]porphine-9-propionic acid

分子式: C₄₄H₄₂N₄O₈
分子量: 718.79
性状: ベルテポルフィンは暗緑色~黒色の固体である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融点: 244~258℃

【承認条件】

1. 本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。

貯法：2～8℃で保存
使用期限：外箱等に記載

※注意-医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)白血球を輸注中の患者〔相互作用〕の項参照)

組成・性状

販売名	アムビゾム点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中アムホテリシンB 50mg(力価)
添加物	水素添加大豆リン脂質 213mg ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム 84mg コレステロール 52mg トコフェロール 0.64mg 精製白糖 900mg コハク酸二ナトリウム六水和物 27mg pH調節剤 適量
色・性状	黄色の塊又は粉末
pH※	5.0～6.0

※本剤に注射用水12mLを加えて振り混ぜ、4mg(力価)/mLとした場合

効能・効果、用法・用量

1. 真菌感染症

アスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症

真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症
体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg(力価)を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。
患者の症状に応じて適宜増減できるが、1日総投与量は体重1kg当たり5mg(力価)までとする。但し、クリプトコッカス髄膜炎では、1日総投与量は体重1kg当たり6mg(力価)まで投与できる。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg(力価)を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 真菌感染症

アゾール系抗真菌薬等が1分奏効するような軽症のカンジダ感染症に対しては、他剤を第一選択薬として使用することを考慮すること。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症


- (1)本剤は以下の3条件を満たす症例に投与すること。
 - ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
 - ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1,000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
 - ・適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合
- (2)発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- (3)発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】


- *1. 投与時関連反応(発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頭痛、背部痛等)が発現した場合は、点滴を一時中断し、患者の様子をみながら点滴速度を遅らせて投与を再開するなどの措置をとること。投与時関連反応の予防あるいは治療には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 2. 本剤の投与量に相関して副作用の発現率が上昇するため、高用量を投与する場合には十分注意すること。


注射液の調製法


本品1バイアル〔50mg(力価)〕中に注射用水12mLを加えて、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。溶解にあたっては注射用水のみを使用すること。〔詳しい調製方法は図参照〕
このアムホテリシンB 4mg(力価)/mLの薬液を必要量シリンジに採取し、添付のフィルター(孔径5μm)を取り付け、フィルターを過しながら薬液を5%ブドウ糖注射液(2.5mg/kg/日未満投与の場合100mL、2.5mg/kg/日以上投与の場合250mLが望ましい)で希釈して使用する。希釈にあたっては、必ず5%ブドウ糖注射液を使用すること。〔「適用上の注意」の項参照〕


1  患者さんの体重にあわせ必要なバイアルを準備し、1バイアルにつき注射用水12mLを加える。
注意 ●コアリング*防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。
●溶解には必ず注射用水を用い、それ以外のもの(生理食塩液等の電解質溶液等)は使用しないこと。


※コアリング：バイアルのゴム栓に注射針を穿刺するときに、ゴムの削片が生じ注射液に異物混入をおこす現象。

2  本剤は溶けにくいので、注射用水注入後、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。
注意 ●溶解状態を目視にて確認し、溶け残りの小さな塊を認めた場合には、完全に溶解するまでさらに振とうを続けること。

3  完全に溶解した本剤は、黄色く半透明な液〔4mg(力価)/mL〕で泡立ちやすい。

4  溶解した本剤をシリンジに採取する。
注意 ●針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

5  シリンジに添付のフィルター(孔径5μm)を取り付ける。
注意 ●本フィルターは除菌フィルターではない。
●フィルターは汚染を避けるため、使用前直前に開封し、速やかに使用すること。また、フィルターあるいはシリンジの接合部分(先端部分)は直接触らないこと。
●添付のフィルター(孔径5μm)以外のものを用いないこと。また、各々のバイアルについて新たなフィルターを使用すること。

6  採取した溶解薬液をフィルターを過しながら5%ブドウ糖注射液に加え、静注用希釈液とする。
(参考)
・2.5mg/kg/日未満投与の場合、100mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。
・2.5mg/kg/日以上投与の場合、250mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。
注意 ●希釈には必ず5%ブドウ糖注射液を用い、それ以外のものを用いないこと。

*添付のフィルターについては「取扱上の注意」の項を参照すること。

8. 過量投与

本剤の過量投与による毒性は明らかではない(但し、米国臨床試験では小児患者では10mg/kg、成人患者では15mg/kgまでの忍容性は確認されている)。過量投与した場合は直ちに投与を中止し対症療法を開始、腎機能、肝機能、電解質、血液学的状態に注意して観察する。

血液透析や腹膜透析では、本剤は体内から除去されないと思われる。

9. 適用上の注意

(1)投与経路

本剤の投与は点滴静注のみで行うこと。

(2)調製時

溶解液又は希釈液として、生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと(濁りを生じることがある)。

(3)溶解後

注射用水で溶解後、薬液は2~8°Cで最長24時間まで保存できる(禁凍結)。薬液を5%ブドウ糖注射液で希釈した後、6時間以内に投与開始すること。なお、希釈後の薬液は0.2~2mg(力価)/mLの濃度において安定性が確認されている。

(4)沈殿、異物が確認された場合は使用しないこと。

(5)投与时

1)本剤を投与する場合は1~2時間以上かけて点滴静注すること。

2)本剤の点滴投与時にインラインフィルターを用いる場合、平均孔径1.2µm未満のフィルターを使用してはならない。(孔径0.2µm及び0.45µmのインラインフィルターでは目詰まりを生じる。)

3)他の薬物とは混合しないこと。また、既に留置されている静注ラインは5%ブドウ糖注射液であらかじめ置き換えること。これができない場合には、別のラインを使って投与すること。

(6)その他

可塑剤としてDEHP[di-(2-ethylhexyl) phthalate; フタル酸ジ-2-エチルヘキシル]を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

10. その他の注意

(1)ラットの1ヵ月間静脈内投与及び6ヵ月間静脈内投与では3mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。また、イヌの1ヵ月間静脈内投与では4mg/kg/日、3ヵ月間静脈内投与では2.5mg/kg/日、9ヵ月間静脈内投与では1.5mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。

(2)国内臨床試験において、総投与口数303口を超える使用経験はない。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1)日本人における成績

成人の深在性真菌症患者31例に、本剤1mg/kg/日、2.5mg/kg/日及び5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときのCmax及びAUC_{0~24}は用量が増すにつれ増加し、特に5mg/kg/日投与群で一段と増加する傾向であった。半減期(T_{1/2})は用量による一定の変化は見られなかった。

薬物動態学的パラメータ

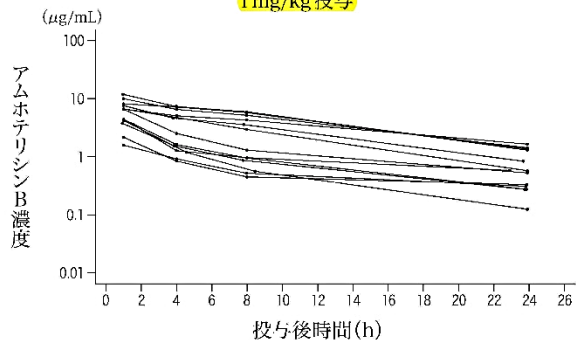
投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~24} (µg·h/mL)	MRT ^(※1) (h)	Cl ^(※2) (mL/h/kg)	V _d ^(※3) (L/kg)
1.0	13	5.96 ± 3.02	8.3 ± 2.0	55.5 ± 39.0	11.3 ± 3.2	26 ± 18	0.30 ± 0.25
2.5	9	16.19 ± 7.41	9.8 ± 8.0	138.5 ± 56.5	13.7 ± 12.4	19 ± 13	0.21 ± 0.13
5.0	9	45.71 ± 20.14	7.0 ± 1.4	390.3 ± 223.2	9.9 ± 1.9	18 ± 17	0.18 ± 0.16

平均値 ± 標準偏差

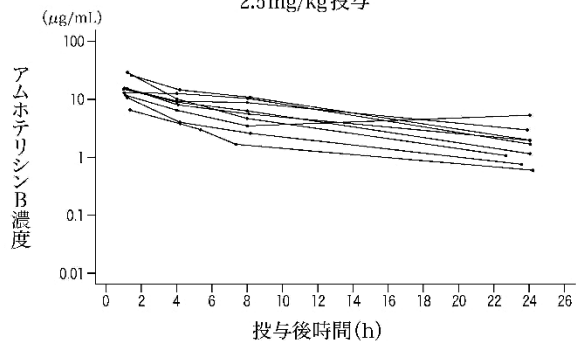
※1) 平均滞留時間 ※2) クリアランス ※3) 分布容積

血清中薬物濃度

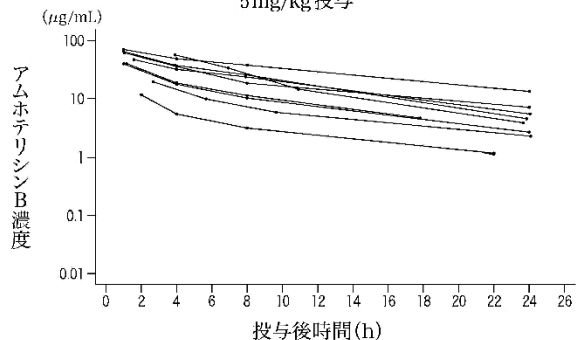
1mg/kg 投与



2.5mg/kg 投与



5mg/kg 投与



成人の深在性真菌症患者8例において、限外ろ過によりアムホテリシンBの血漿中での存在形態を検討した。リボソーム型、蛋白結合型及びフリー体としての存在比率はそれぞれ89.1 ± 15.1、10.1 ± 13.9及び0.8 ± 1.1% (平均 ± 標準偏差)であり、ほとんどがリボソーム型として血漿中に存在していた。

(2)外国人における成績

米国において、成人の発熱性好中球減少症患者33例を対象に、本剤1mg/kg/日、2.5mg/kg/日、5mg/kg/日及び7.5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときのCmax及びAUC_{0~24}は用量が増すにつれ増加する傾向であった。半減期(T_{1/2})は用量による一定の変化は見られなかった¹⁾。

また、米国において、免疫不全状態にある小児の発熱性好中球減少症あるいは侵襲性真菌感染症の患者に対し、本剤2.5mg/kg/日及び5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときの薬物動態は、成人と大きな差はなかった。

薬物動態学的パラメータ (成人)

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~24} (μg·h/mL)	MR1 ^{※1)} (h)	C ₁ ^{※2)} (mL/h/kg)	V _d ^{※3)} (L/kg)
1.0	8	7.3 ± 3.8	10.7 ± 6.4	27 ± 14	12.2 ± 6.8	39 ± 22	0.44 ± 0.27
2.5	7	17.2 ± 7.1	8.1 ± 2.3	65 ± 33	8.0 ± 1.0	51 ± 44	0.40 ± 0.37
5.0	12	57.6 ± 21.0	6.4 ± 2.1	269 ± 96	8.2 ± 2.0	21 ± 14	0.16 ± 0.10
7.5	6	83.7 ± 43.0	8.5 ± 3.9	476 ± 371	9.5 ± 3.2	25 ± 22	0.18 ± 0.10

平均値 ± 標準偏差

薬物動態学的パラメータ (小児)

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~24} (μg·h/mL)	C ₁ ^{※2)} (mL/h/kg)	V _d ^{※3)} (L/kg)
2.5	10	15.1 ± 9.0	8.8 ± 2.1 (n=8)	54.7 ± 32.9	38 ± 13 (n=8)	0.47 ± 0.18 (n=8)
5.0	13	46.2 ± 46.7	12.6 ± 8.4	351 ± 445	45 ± 38	0.86 ± 0.86

平均値 ± 標準偏差

※1) 平均滞留時間 ※2) クリアランス ※3) 分布容積

注) 本剤の承認された1日用量は、アムホテリシンBとして2.5mg(力価)/kgである。なお、真菌感染症においては、患者の症状に応じて5mg(力価)/kgまで投与できる(但し、クリプトコッカス髄膜炎においては6mg(力価)/kgまで)。

2. 分布 (参考)

本剤をラット(1及び9mg/kg)及びイヌ(1mg/kg)に単回静脈内投与した時の臓器中アムホテリシンB濃度は、細網内皮系臓器である肝臓、脾臓が高く、消失は緩やかであった。

3. 代謝

健康成人(外国人)に本剤2mg/kgを1回静脈内投与し、代謝物の存在を調査したが、アムホテリシンBの代謝物の存在は確認できなかった。

ラット及びイヌの肝S9では、種々の補酵素添加系においても明確な代謝反応は認められず、本剤を静脈内投与した時の各種臓器、排泄物及び屍体ホモジネートを分析した時のHPLCクロマトグラムには代謝物と考えられるピークは検出されなかった。(参考)

4. 排泄

健康成人(外国人)に本剤の¹⁴C-コレステロール脂質標識体2mg/kgを1回静脈内投与した結果、投与後1週間までにアムホテリシンBの約10%が尿中及び糞便中に排泄され、血漿中のアムホテリシンBと併せて24.0%が確認された。

胆汁導出ラットに本剤3mg/kgを単回静脈内投与した時、投与後72時間までのアムホテリシンBの累積排泄率は、尿中に4.3%、胆汁中に5.9%であり、肝臓中のアムホテリシンBの残存率は投与量の60.1%であった。

肝障害モデルラットでのアムホテリシンBの血漿クリアランスは、対照動物に比べて約4分の1に低下したが、腎障害モデルラットでは対照動物と差がなかったことから、本剤のクリアランスには主に肝臓が関与し、腎臓の関与は小さいと考えられた。(参考)

■ 臨床成績

1. 国内臨床試験

国内で実施された臨床試験(投与量1.0~5.0mg/kg/日)のうち真菌感染症を対象とした臨床試験成績の概要は下記のとおりで、総合有効率は、47.3% (35/74)であった。

真菌感染症別臨床効果

真菌感染症疾患名	有効例数/症例数 (有効率)	
アスペルギルス症	侵襲性肺アスペルギルス症	8/15 (53.3%)
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	6/9 (66.7%)
	肺アスペルギルス症*	3/5
	アスペルギローマ	4/19 (21.1%)
	その他のアスペルギルス感染症	3/7 (42.9%)
合計	24/55 (43.6%)	
カンジダ症	カンジダ血症	6/12 (50.0%)
	播種性カンジダ症	3/4
合計	9/16 (56.3%)	
クリプトコッカス症	肺クリプトコッカス症	2/2
	クリプトコッカス髄膜炎(脳)炎	0/1
	合計	2/3
合計	35/74 (47.3%)	

※・一部の試験では「侵襲性肺アスペルギルス症」「慢性壊死性肺アスペルギルス症」の区別がされなかったため「肺アスペルギルス症」とした。

2. 海外臨床試験

(1)クリプトコッカス髄膜炎

海外で実施されたIIIV陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者を対象とした臨床試験成績は下記のとおりであった。

HIV陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者における有効率

評価項目	投与量	3mg/kg/日	6mg/kg/日
2週後の有効率 ^{※1)}		35/60 (58.3%)	36/75 (48.0%)
10週後の有効率 ^{※2)}		27/40 (67.5%)	42/37 (73.7%)

※1) 髄液培養の陰性化で評価

※2) 臨床効果と髄液培養の陰性化で評価

(2)発熱性好中球減少症

海外で実施された発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験成績は下記のとおりで、主要評価項目である総合臨床効果は49.9% (171/343)であった。

発熱性好中球減少症患者における有効率

評価項目	投与量	1.5~6.0mg/LI
総合臨床効果		171/343 (49.9%)
治療投与終了後7日間の生存		318/343 (92.7%)
好中球減少期間中の解熱		199/343 (58.0%)
新たな真菌感染症の発症なし ^{※1)}		294/343 (85.7%)
毒性又は無効で早期の投与中止なし		294/343 (85.7%)

※1) 新たな確定真菌感染症又は推定真菌感染症のどちらも発症なしの場合を示す。「新たな確定真菌感染症に限定した発症なし」では、327/343(95.3%)であった。

■ 薬効薬理

(1)抗真菌作用

アムホテリシンBのリボソーム製剤である本剤は、アムホテリシンBと同様にカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属等の病原真菌に対して*in vitro* 抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。また、マウスの播種性カンジダ症、播種性アスペルギルス症、肺アスペルギルス症及びクリプトコッカス髄膜炎において、防御あるいは治療効果を示す^{2),3)}。

(2)作用機序

本剤の有効成分であるアムホテリシンBは、真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールに高い親和性を持ち、エルゴステロールと結合することにより、真菌細胞膜の透過性を高め、細胞質成分を漏出させ、真菌を死滅させる。一方、アムホテリシンBは動物細胞の細胞膜成分であるコレステロールに対しても、親和性は低いものの結合し、細胞傷害性を示す。

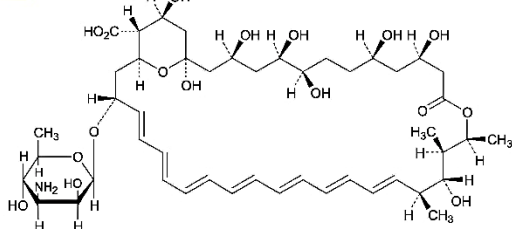
本剤は、リボソームのコレステロールを含む脂質二重膜中にアムホテリシンBを保持することにより、真菌に対する膜傷害活性を維持しつつ、動物細胞に対する膜傷害活性が低減されている。

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アムホテリシンB (Amphotericin B)

化学名：(1R, 3S, 5R, 6R, 9R, 11R, 15S, 16R, 17R, 18S, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R, 35S, 36R, 37S) - 33 - (3 - Amino - 3, 6 - dideoxy - β - D - mannopyranosyloxy) - 1, 3, 5, 6, 9, 11, 17, 37 - octahydroxy - 15, 16, 18 - trimethyl - 13 - oxo - 14, 39 - dioxabicyclo [33.3.1] nonatriaconta - 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 - heptaene - 36 - carboxylic acid

構造式：



分子式：C₄₇H₇₃NO₁₇

分子量：924.08

■ 文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター

0120-03-4389

貯法：遮光して冷所（1～15℃）保存
使用期限：2年（使用期限の年月は外箱に記載されて
います。）

【取扱い上の注意】の項参照

毒薬、処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより
使用すること

ポリエンマクロライド系 抗真菌性抗生物質製剤

日本薬局方 注射用アムホテリシンB

ファンギゾン® 注射用50mg

FUNGIZONE® FOR INFUSION

承認番号	22000AMX00242000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1962年11月
再評価結果	1976年10月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1バイアル中にアムホテリシンB50.00mg(力価)を含有する。

添加物としてデスオキシコール酸ナトリウム41.00mg、無水リン酸一水素ナトリウム及び無水リン酸二水素ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

性状	黄色～だいだい色の粉末又は塊である
pH	7.2～8.0 [0.1mg(力価)/mL溶液]
浸透圧比 (生理食塩液対比・氷点降下法)	約1 [0.1mg(力価)/mL 5%ブドウ糖液]

【効能又は効果】

有効菌種

アスペルギルス、カンジダ、ムコール、クリプトコッカス、プラストマイセス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、ホルモデンドラム、ヒアロホーラ、ホルミシチウム

適応症

上記真菌による深在性感染症

【用法及び用量】

(静注)

(調製法) 本品1バイアル(50mg)中に注射用水または5%ブドウ糖注射液10mLを加えて溶かし、溶液が透明になるまでゆっくりと振盪する。この溶解液(アムホテリシンB5mg/mL)をさらに5%ブドウ糖注射液で500mL以上に希釈(アムホテリシンB0.1mg/mL以下の濃度)して使用する。

通常、成人に対しては、1日体重1kg当りアムホテリシンB0.25mg(力価)より開始し、次回より症状を観察しながら漸増し、1日量として体重1kg当り0.5mg(力価)を点滴静注するが、投与量は1日体重1kg当り1mg(力価)または隔日体重1kg当り1.5mg(力価)までとする。副作用の発現のため投与困難な場合には、初回量は1日1mg(力価)より開始し、症状を観察しながら漸増し、1日総量50mg(力価)までを連日又は隔日1回点滴静注する。

点滴静注は3～6時間以上かけて徐々に行う。

患者の症状、状態に応じて適宜用量を調節する。

(気管内注入)

本品1バイアル(50mg)を注射用水10mLに溶解し、その0.2～4mL(1～20mg)を更に注射用水約10mLに希釈(アムホテリシンB0.1～2mg/mL)して用いる。

通常、初回量は1日1mg(力価)または5～10mg(力価)より開始し、漸次増量し、1日10～20mg(力価)を隔日1回気管内に注入する。

(胸膜内注入)

気管内注入と同じ要領で溶解したアムホテリシンB液を、初回量は1日1mg(力価)より開始し、漸次増量し、5～20mg(力価)を週1～3回、胸水排除後、胸膜内に注入する。

(胸腔内注入)

1バイアル(50mg)を注射用水10mLに溶解し、その0.2～4mL(1～20mg)を更に注射用水20～30mLに適宜希釈して用いる。

通常1回0.25～1mg(力価)を採取髄液量を超えない液量で漸増法により1日1回隔日、又は3日毎に徐々に注入する。

(膀胱内注入)

膀胱内の尿を排除し、アムホテリシンB15～20mg(力価)を注射用水100mLに溶解し、1日1～2回尿道カテーテルをとおして直接注入する。注入後薬剤は1時間以上(出来れば2～3時間)膀胱内にとどめておく。

(皮下注)

1バイアル(50mg)を2%プロカイン10mLに溶かし、その0.1～0.4mL(アムホテリシンBとして0.5～2mg(力価))を病巣皮内及び皮下に分注する。1回の総量は50mg(力価)を限度とし、10～30日の間隔で行う。

(吸入)

1バイアル(50mg)を注射用水10～20mLで溶解し、1回2.5～5mg/mLを1日2～5回吸入する。1～2ヵ月継続して行う。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 静注においては、副作用発現により投与困難な場合があるので、初回は試験的に1mg(力価)を5%ブドウ糖注射液20mLに溶解し20～30分かけて投与し、30分毎に体温、脈拍、呼吸、血圧を2～4時間観察することが望ましい。
- 静注においては、1日総投与量は体重1kg当り1.5mg(力価)を超えないこと。
- 静注においては、休薬後7日以上を経て投与を再開する場合には用法・用量欄の記載に従い初回量より再開すること。

【使用上の注意】

注射用剤

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎障害のある患者[本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがあるので、一旦休薬するか、投与間隔をあげて投与すること。]

2. 重要な基本的注意

- 毒性が非常に強いため深在性の重篤な疾患にのみ適用すること。

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^(注1)		発疹、癢疹、潮紅、アレルギー反応、斑状丘疹性皮疹
血液		凝固障害、貧血、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、好酸球増多、白血球増多
循環器		血圧低下、血圧上昇
呼吸器		呼吸困難、気管支痙攣、過敏性肺臓炎
肝臓		肝機能異常、黄疸
神経系		末梢神経障害、複視、霧視、聴力低下、難聴、耳鳴
その他		低カリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、発熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、めまい、痙攣、疼痛、体重減少、血栓性静脈炎、注射部疼痛

注1) 観察を十分に行い、定期的に尿一般検査、クレアチニンクリアランス試験、BUN試験等の検査を実施することが望ましい。[総投与量が5gを超えると不可逆的な腎障害があらわれることがあるので十分注意すること。]

注2) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行するかは不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過量投与により、心停止、呼吸停止が起こることがある。過量投与の疑いがある場合には、投与を中止し、患者の状態(心肺・腎・肝機能、血液学的状態、血清電解質)を観察し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

- (1) **注射時の注意**：血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射液調製、注射部位、注射方法等に十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。なお、悪寒、戦慄が起こった場合には、さらに注射速度を遅くすること。注射部位の変更及び隔日投与で、血栓性静脈炎の発生頻度を低下させるとの報告がある。
- (2) **調製時**：溶解剤として、生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと(沈殿が生じる)。また、糖尿病患者でブドウ糖液が使用できない場合は、キシリトール輸液等の非電解質溶液の使用を考慮すること。
- (3) **投与速度**：本剤を1時間以内で静脈内投与すると高カリウム血症、不整脈を起こすとの報告があるので、特に腎機能が低下している患者では、1時間以内の投与を避けること。
- (4) **投与器具**：本剤はコロイド溶液であり、1.0ミクロンより小さい孔径のインラインフィルターを使用すると、目詰まりを起こすことがあるので使用しないこと。インラインフィルターを使用する場合は、本剤の通過を確実にするために、1.0ミクロン以上の孔径のものを使用すること。

【薬物動態】^{1)~4)}

1. 血中濃度

外国人のデータでは、成人に本剤約0.5mg/kg/dayを連続投与した場合の平均最高血漿中濃度は0.5~2μg/mLである。初期血漿中半減期は約24時間で消失半減期は約15日である。乳幼児及び小児における本剤の薬物動態のデータは少ない。

2. 分布

血漿蛋白結合率：本剤は血漿蛋白と高度に(>90%)結合し、ほとんど透析されない。

投与後の血漿中濃度の約2/3が炎症性の胸膜、腹膜、滑膜及び房水中に認められている。なお、脳脊髄液中からはほとんど検出されない。また正常もしくは炎症性の髄膜、硝子体及び正常の羊水にはほとんど移行しない。本剤の組織内分布については解明されていないが、主に肝組織に蓄積されるとの報告がある。

3. 排泄

本剤は腎臓からきわめて緩徐に排泄され、投与量の2~5%は生物学的活性体として排泄される。また消失速度が遅いため、投与中止後3~4週間尿中に検出される。胆汁排泄が重要な排泄経路である可能性もあるが、代謝経路について他に詳細な報告はない。血中濃度は腎機能及び肝機能による影響を受けない。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{4),9)}

アムホテリシンBは、カンジダ属、アスペルギルス属等の病原真菌に対し抗菌力を示すが、グラム陽性菌、グラム陰性菌、リケッチア、ウイルス等には、ほとんど抗菌活性を示さない。カンジダに対する最小発育阻止濃度は、0.04~1.56 μg/mLである。

2. 作用機序⁹⁾

アムホテリシンBは感受性真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールと結合することにより膜障害を起こし、細胞質成分の漏出が生じてその真菌を死滅させる。

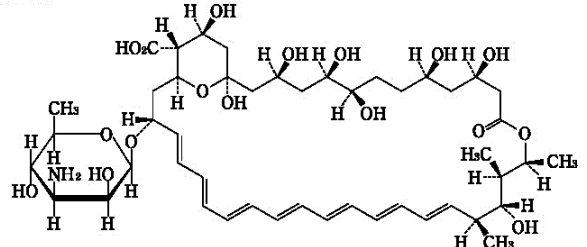
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アムホテリシンB(Amphotericin B)

化学名：(1R, 3S, 5R, 6R, 9R, 11R, 15S, 16R, 17R, 18S, 19E, 21E, -23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R, 35S, 36R, 37S)-33-(3-Amino-3, 6-dideoxy-β-D-mannopyranosyloxy)-1, 3, 5, -6, 9, 11, 17, 37-octahydroxy-15, 16, 18-trimethyl-13-oxo-14, 39-dioxabicyclo[33. 3. 1]nonatriaconta-19, 21, 23, 25, -27, 29, 31-heptaene-36-carboxylic acid

略号：AMPH

構造式：



分子式：C₄₇H₇₅NO₁₇

分子量：924.08

性状：アムホテリシンBは黄色~だいたい色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

溶解液(アムホテリシンB 5mg/mL)は遮光し、冷蔵庫に保存し、なるべく早く使用すること。

【包装】

ファンギゾン注射液50mg：50mg(力価) 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Block, E. R., et al. : Annals Internal Med. 80, 613(1974)
- 2) Gallis, H. A., et al. : Rev. Infect. Dis. 12(2), 308(1990)
- 3) Fisher, JF., et al. : J. Infec. Dis. 147, 164(1983)
- 4) American Society Hospital Pharmacists. : American Hospital Formulary Service Drug Information 85. Antifungal antibiotics, 67-70(1990)
- 5) Gold, W., et al. : Antibiotics Annual 579(1955-1956)
- 6) Lampen, J. O. : Am. J. Clin. Pathol. 52(2), 138(1969)

貯 法: 2~8℃(凍結を避けること)
 使用期限: 20ヵ月(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号
 874235

抗悪性腫瘍剤

劇薬
 指定医薬品
 処方せん医薬品*

ドキシル®注 20mg

DOXIL® Injection

ドキシルピシン塩酸塩 リボソーム注射剤

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	Z1900AMX00001000
薬価収載	2007年 1月
販売開始	2007年 2月
国際誕生	1995年11月
効能追加	2009年 4月

【警 告】

- 従来のドキシルピシン塩酸塩製剤の代替として本剤を投与しないこと。[[重要な基本的注意]の項参照]
- 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- ※ 本剤の卵巣癌患者への投与は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の臨床試験成績等を踏まえて、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。[[臨床成績]の項参照]
- ※ ドキシルピシン塩酸塩が有する心毒性に注意すること。ドキシルピシン塩酸塩の総投与量が500mg/m²を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキシルピシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。また、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、より低い総投与量(400mg/m²)で心毒性が発現する可能性がある。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。[[慎重投与]、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[[慎重投与]、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- ※ 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[[重要な基本的注意]、「重大な副作用」の項参照]
- ※ ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心、息切れ、胸部及び咽喉の絞扼感、低血圧等を含む急性のinfusion reactionが認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様のinfusion reactionが報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction発現の危険性を最小限にするため投与速度は1mg/分を超えないこと。このようなinfusion reactionが生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[[重要な基本的注意]、「重大な副作用」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

従来のドキシルピシン塩酸塩製剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は、ドキシルピシン塩酸塩をMPEG-DSPE修飾リボソームに封入した静脈内投与製剤である。

販売名	ドキシル注20mg	
成分・含量	1バイアル10mL中ドキシルピシン塩酸塩20mg含有	
添加物 (1バイアル中)	HSPC注1) MPEG-DSPE注2) コレステロール 硫酸アンモニウム L-ヒスチジン 精製白糖 DH調整剤	95.8mg 31.9mg 31.9mg 20mg 15.5mg 940mg 適量
色・性状	赤色の懸濁液	
pH	6.0~7.0	

注1) Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine(水素添加大豆ホスファチジルコリン)
 注2) *N*-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt

【効能・効果】

- ※1) がん化学療法後に増悪した卵巣癌
- ※2) エイズ関連カポジ肉腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

＜卵巣癌＞
 本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の他の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

- ※1) がん化学療法後に増悪した卵巣癌
 通常、成人にはドキシルピシン塩酸塩として1日1回50mg/m²を1mg/分速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コース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。
- ※2) エイズ関連カポジ肉腫
 通常、成人にはドキシルピシン塩酸塩として1日1回20mg/m²を1mg/分速度で静脈内投与し、その後2~3週間休薬する。これを1コース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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- ※1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ※2) 本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。希釈方法については、本剤の投与量に合わせ、以下のa)、b)いずれかの方法で行うこと。
 - a) 本剤の投与量が90mg未満の場合
 5%ブドウ糖注射液250mLで希釈する
 - b) 本剤の投与量が90mg以上の場合
 5%ブドウ糖注射液500mLで希釈する
 急速な投与によりinfusion reaction発現の危険性が高くなるおそれがあるため、急速静脈内投与又は希釈しない溶液での投与は行わないこと。
- ※3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

<肝機能障害>

肝機能障害のある患者に対する本剤の治療経験は限られている。従来のドキソルピシン塩酸塩製剤での経験に基づき、血清ビリルビン値が次のように上昇した場合は、本剤を減量することが望ましい。

- ・血清ビリルビン値が1.2~3.0mg/dLの場合は、通常量の1/2
- ・血清ビリルビン値が3.0mg/dLを超える場合は、通常量の1/4

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者〔**心筋障害があらわれることがある(「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。**〕

※2) 骨髄抑制のある患者(エイズ関連カポジ肉腫患者では、HIVや併用薬等により、また、卵巣癌患者では前治療等の影響により、本剤の投与開始前から骨髄抑制が認められる場合がある。)〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)〕

※3) 肝機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照)〕

4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

5) 大豆アレルギーのある患者〔本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれている。〕

2. 重要な基本的注意

1) 本剤はドキソルピシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のドキソルピシン塩酸塩製剤と異なる。本剤を従来のドキソルピシン塩酸塩製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のドキソルピシン塩酸塩製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。

2) **ドキソルピシン塩酸塩が有する心毒性に注意し**、本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回、心機能検査(心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

3) 骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血がおこることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、他の骨髄抑制作用を有する薬剤との併用により、骨髄抑制が増強される可能性がある。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

※4) 急性のinfusion reaction(ほてり、潮紅、胸部不快感、呼吸困難、悪心、熱感、背部痛、頻脈、そう痒症、鼻漏、腹痛、動悸、血圧上昇、顔面腫脹、頭痛、悪寒、胸痛、胸部及び咽喉の絞扼感、発熱、発疹、チアノーゼ、失神、気管支痙攣、喘息、無呼吸、低血圧、息切れ等の特徴とする)があらわれることがある。これらの症状は、投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快することが多く、また、投与速度の減速により軽快することもある。一方、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様のinfusion reactionがあらわれることがあるので、緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction発現の危険性を最小限にするため投与速度は1mg/分を超えないこと。このようなinfusion reactionが生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕

※5) 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は肝機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

- 6) 本剤を含め、トポイソメラーゼⅡ阻害剤を投与した患者で、二次性急性骨髄性白血病が報告されている。
- 7) 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 8) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、従来のドキソルピシン塩酸塩製剤で相互作用が知られている薬剤と相互作用を示す可能性がある。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
本剤投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。	

※4. 副作用

<再発卵巣癌：国内臨床第Ⅱ相試験>

国内で行われた再発卵巣癌(ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む)を対象とした臨床試験では、74例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は74例(100%)に認められた。主な副作用は、白血球数減少69例(93.2%)、好中球数減少69例(93.2%)、リンパ球数減少66例(89.2%)、ヘモグロビン減少63例(85.1%)、手足症候群58例(78.4%)、口内炎57例(77.0%)、赤血球数減少56例(75.7%)、血小板数減少45例(60.8%)、悪心45例(60.8%)、血中LDH増加38例(51.4%)、食欲不振37例(50.0%)、発疹37例(50.0%)、血中アルブミン減少36例(48.6%)、疲労34例(45.9%)、体重減少24例(32.4%)であった。(承認時)

<エイズ関連カポジ肉腫：外国臨床試験>

外国で行われたエイズ関連カポジ肉腫を対象とした4臨床試験では、720例中、血液学的検査での異常として血小板減少症439例(61.0%)、貧血399例(55.4%)、好中球減少症352例(48.9%)が認められた。有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)の情報は705例から得られ、83%に副作用が認められた。主な副作用(血液学的検査関連の副作用を除く)は、悪心119例(16.9%)、無力症70例(9.9%)、低色素性貧血69例(9.8%)、発熱64例(9.1%)、脱毛症63例(8.9%)、Al-P増加、嘔吐、下痢各55例(7.8%)、口内炎48例(6.8%)、口腔モニリア症39例(5.5%)であった。

1) 重大な副作用^{注)}

(1) **心筋障害(頻度不明)**：心筋症、うっ血性心不全があらわれることがあるので、本剤投与時には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に、ドキソルピシン塩酸塩の総投与量が500mg/m²を超えると急性左室不全が生じる可能性があるので注意すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

※(2) 骨髄抑制(白血球数減少93.2%、好中球数減少93.2%、血小板数減少60.8%、ヘモグロビン減少85.1%、赤血球数減少75.7%)：白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球数減少)があらわれることがある。また、骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、本剤投与時には頻回に血液検査を行うなど観察を十分にいき、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。〔警告〕、〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕の項参照]

※(3) infusion reaction(18.9%)：infusion reactionのうち重篤な致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の症状があらわれることがあるので、投与中は患者の状態を十分に観察し、重篤なinfusion reactionが認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔警告〕、〔重要な基本的注意〕の項参照]

※(4) 手足症候群(78.4%)：腫脹、疼痛、紅斑、手足の皮膚の落屑を特徴とする手掌・足底の皮疹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するなど適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]

※(5) 口内炎(77.0%)：口内炎があらわれることがあるので、本剤投与時には頻回に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]

※(6) 肝機能障害(頻度不明)：肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕の項参照]

※(7) 間質性肺炎(間質性肺炎1.4%、肺炎1.4%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(8) 肺塞栓症(頻度不明)：致死的な肺塞栓症がまれに報告されているので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※(9) 深部静脈血栓症(1.4%)：深部静脈血栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注) 発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。

※2) その他の副作用

<再発卵巣癌：国内臨床第Ⅱ相試験(n=74)※>

	30%以上	5%~30%未満	5%未満
感染症および寄生虫症		毛包炎、鼻咽頭炎	上気道感染、外耳炎、口腔感染、体部白癬、膀胱炎、ウイルス性肝炎、帯状疱疹、ヘルペス性口内炎、感染、インフルエンザ、咽頭炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、創傷感染、咽頭炎
血液およびリンパ系障害	リンパ球数減少	単球数減少、血小板数増加、白血球数増加、単球数増加	リンパ球数増加、好酸球数増加、ヘマトクリット減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、好中球数増加
免疫系障害			季節性アレルギー、過敏症
代謝および栄養障害	食欲不振		高カルシウム血症、耐糖能障害
精神障害			不眠症
神経系障害		頭痛、味覚異常、末梢性感覚ニューロパシー	嗅覚錯乱、浮動性めまい、感覚鈍麻、片頭痛
眼障害			眼の障害、白内障、結膜炎、眼乾燥、眼脂、角膜炎、涙液増加、硝子体浮遊物

	30%以上	5%~30%未満	5%未満
耳および迷路障害			耳痛、耳鳴
心臓障害			第一度房室ブロック、動悸、洞性頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、左房ブロック、洞性不整脈、上室性期外収縮、心室肥大、駆出率減少、心電図ST部分下降、心拍数増加、心電図ST-T部分下降、心電図PQ間隔延長、心電図ST-T変化
血管障害		高血圧	起立性低血圧、潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛、咳嗽	咽頭不快感、鼻漏、咽頭の炎症、鼻出血、咯血
胃腸障害	悪心	便秘、下痢、嘔吐、消化不良、上腹部痛、痔核	腹部膨満、腹痛、胃不快感、口唇炎、嚥下障害、肛門周囲痛、口唇びらん、腹部不快感、歯肉腫脹、歯肉炎、歯周病、小腸閉塞、舌変色、歯痛
肝胆道系障害	LDH増加	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加、ALP増加、血中ビリルビン増加、血中ビリルビン減少	高ビリルビン血症、AST(GOT)減少、LDH減少、γ-GTP減少
皮膚および皮下組織障害	発疹	脱毛症、色素沈着障害	爪の障害、紅斑、そう痒症、多汗症、過角化、点状出血
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	四肢痛、肩痛、側頭部痛、筋痛、筋骨格硬直、関節痛
腎および尿路障害		蛋白尿、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン減少	頻尿、尿道障害、尿道痛、尿中ブドウ糖陽性、尿pH上昇、尿中ケトン体陽性
生殖系および乳房障害			性器発疹、陰部そう痒症、女性外陰部潰瘍
全身障害および投与局所様態	疲労、体重減少	倦怠感、発熱、胸痛	注射部位反応、胸部不快感、悪寒、熱感、低体温、インフルエンザ様疾患
臨床検査	血中アルブミン減少	総蛋白減少、CK(CPK)減少、血中Na減少、血中尿素増加、血中尿素減少、血中C減少、血中K減少、血中K増加、CK(CPK)増加、血中C増加、血中Na増加	血圧上昇、総蛋白増加
傷害、中毒および処置合併症			凍瘡、熱傷

注) 重大な副作用以外の事象を記載した。

<エイズ関連力ボジ肉腫：外国臨床試験(n=705)※1>

	5%以上※2)	1%~5%未満	1%未満
全身	無力症、発熱	頭痛、背部痛、感染、アレルギー反応、悪寒	顔面浮腫、蜂窩炎、敗血症、膿瘍、放射線損傷、インフルエンザ様候群、モニリア症、低体温、注射部位出血、注射部位疼痛、クリプトコッカス症、腹水
心臓血管		胸痛、低血圧、頻脈	血栓性静脈炎、心嚢液貯留、出血、動悸、失神、脚ブロック、心拡大、心停止、片頭痛、血栓症、心室性不整脈
皮膚・付属器	脱毛症	単純ヘルペス、発疹、そう痒	斑状丘疹状皮膚疹、皮膚潰瘍、皮膚変色、帯状疱疹、剥脱性皮膚炎、皮膚モニリア症、多形紅斑、結節性紅斑、せつ腫症、乾癬、膿疱性皮膚疹、皮膚壊死、蕁麻疹、小水疱性皮膚疹
消化器	悪心、嘔吐、下痢、口腔モニリア症	口腔内潰瘍形成、舌炎、便秘、アフト女性口内炎、食欲不振	消化不良、胆汁うっ滞性黄疸、胃炎、歯肉炎、潰瘍性直腸炎、大腸炎、食道潰瘍、食道炎、胃腸出血、肝不全、口腔内白斑症、肺炎、潰瘍性口内炎、肝炎、肝脾腫大、食欲亢進、黄疸、硬化性胆管炎、しぶり、宿便
内分泌			糖尿病

	5%以上注 ²⁾	1%~5%未満	1%未満
血液及びリンパ	低色素性貧血	溶血、プロトロンビン時間延長	好酸球増加症、リンパ節症、リンパ管炎、リンパ浮腫、点状出血、トロンボプラスチン減少
代謝・栄養	Al-P増加	ALT(GPT)増加、体重減少、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、高血糖	LDH増加、高ナトリウム血症、クレアチニン増加、BUN増加、脱水、浮腫、高カルシウム血症、高カリウム血症、高尿酸血症、低血糖、低カリウム血症、低脂血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低蛋白血症、ケトアシトシス、体重増加
筋骨格			筋痛、関節痛、骨痛、筋炎
神経			錯覚、不眠症、末梢神経炎、うつ病、ニューロパシー、不安、痙攣、筋緊張低下、急性脳症候群、錯乱、片麻痺、筋緊張亢進、運動低下、回転性めまい
呼吸器			胸水、喘息、気管支炎、咳嗽増加、過換気、咽頭炎、気胸、肺炎、副鼻腔炎
特殊感覚			中耳炎、味覚倒錯、視覚異常、盲、結膜炎、眼痛、視神経炎、耳鳴、視野欠損
泌尿生殖			血尿、亀頭炎、膀胱炎、排尿困難、性器浮腫、糖尿、腎不全
その他		呼吸困難、アルブミン尿、肺炎、網膜炎、情動不安定、浮動性めまい、傾眠	

注1) 外国で行われた4臨床試験の成績に基づき、重大な副作用以外の事象を記載した。

注2) 血液学的検査関連の副作用を除く。

5. 高齢者への投与

高齢者では特に心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。また、肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(ラット¹⁾、ウサギ²⁾で胎児毒性及び流産誘発作用が報告されている。〕
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

ドキソルピシン塩酸塩の短期間での過量投与により粘膜炎、白血球減少症及び血小板減少症の頻度が増加することがある。

処置：

血小板及び顆粒球の輸血、抗菌剤投与等、適切な処置を行うとともに、粘膜炎に対する対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

1) 投与経路

静脈内へのみ投与すること。皮下、筋肉内投与は行わないこと。

2) 調製時

本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

3) 投与時

(1) 本剤のパイアルは1回使い切りである。パイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、希釈後は2~8℃で保存し、24時間以内に投与すること。

(2) 刺痛感又は灼熱感が生じることがあるため、血管外漏出を避けるよう注意すること。血管外漏出の徴候あるいは症状が生じた場合には、投与を直ちに中止し、別の静脈で再開すること。なお、漏出部位を冷やすことで、症状が緩和される場合がある。

(3) 本剤投与の際は、インラインフィルターを使用しないこと。また、投与ラインの急速なフラッシュは避けること。

10. その他の注意

- 動物実験でドキソルピシン塩酸塩及び関連化合物は遺伝毒性及び発癌性を有することが示されている。
- ラットに反復静脈内投与した実験で、1mg/kg投与群において精巢小型化及び精巢内精子数減少が認められ³⁾、イスに反復静脈内投与した実験で、0.25~1mg/kg投与群において精巢重量減少、精細管変性及び精子未形成が認められた⁴⁾。
- ドキソルピシン塩酸塩の有する色により、尿が赤色となることがある。

【薬物動態】

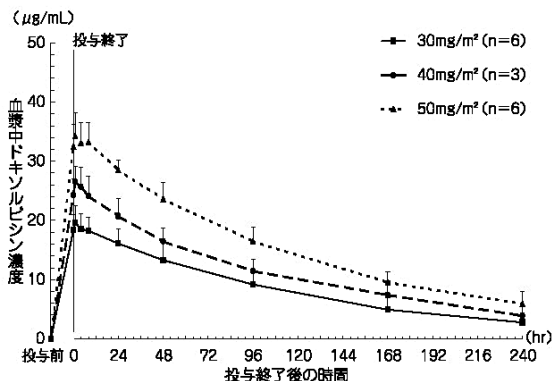
※<各種固形癌患者>血漿中濃度⁵⁾

各種固形癌患者15例を対象に、本剤30、40及び50mg/m²を4週ごとに静脈内投与したとき、血漿中ドキソルピシン濃度推移は同用量範囲において線形性を示した。また、コース間における血漿中ドキソルピシンの蓄積は認められなかった。

固形癌患者における本剤投与時の血漿中ドキソルピシンの薬物動態パラメータ

用量(mg/m ²)	30	40	50
例数	6	3	6
C _{max} (µg/mL)	19.3±2.5	25.6±2.9	34.1±3.3
AUC(µg·hr/mL)	2513±784	3228±790	4663±1062
t _{1/2α} (hr)	89.5±24.0	86.3±14.7	95.3±25.3
CL(L/hr/m ²)	0.013±0.005	0.013±0.004	0.011±0.002
V _d (L/m ²)	1.57±0.19	1.57±0.17	1.47±0.13

1-コンパートメントモデル解析、平均値±標準偏差



固形癌患者における本剤投与時の血漿中ドキソルピシン濃度推移(平均値±標準偏差)

<外国人エイズ関連カポジ肉腫患者>

1. 血漿中濃度⁶⁾

患者23例において、クロスオーバー法により3週間の休業期間を設け、本剤10又は20mg/m²を30分間かけてそれぞれ単回静脈内投与したときの血漿中ドキソルピシンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

エイズ関連カポジ肉腫患者における本剤投与時の血漿中ドキソルピシンの薬物動態パラメータ

パラメータ(単位)	用量	
	10mg/m ²	20mg/m ²
C _{max} (µg/mL)	4.12±0.215	8.34±0.49
CL(L/hr/m ²)	0.056±0.01	0.041±0.004
V _{ss} (L/m ²)	2.83±0.145	2.72±0.120
AUC(µg·hr/mL)	277±32.9	590±58.7
t _{1/2α} (hr)	4.7±1.1	5.2±1.4
t _{1/2β} (hr)	52.3±5.6	55.0±4.8

n=23、平均値±標準偏差

本剤投与時の血漿中ドキソルピシンの薬物動態は、10~20mg/m²の範囲で線形性を示した。本剤投与後の血漿中ドキソルピシン濃度は2相性の消失を示し、α相半減期(t_{1/2α})が約5時間、β相半減期(t_{1/2β})が約55時間であった。

2. 分布⁶⁾

ドキソルビシン塩酸塩投与時の分布容積(700~1,100L/m²)と比較して、本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの分布容積(V_{ss})は約3L/m²と小さく、本剤のほとんどが血液中に存在していることが示唆された。本剤の血漿蛋白結合率は測定されていないが、ドキソルビシンの血漿蛋白結合率は約70%である。

患者11例において、本剤20mg/m²投与48及び96時間後に病変部位及び正常部位の皮膚を採取し、ドキソルビシン濃度を測定した結果、投与48時間後では病変部位のドキソルビシン濃度は正常部位に比べて中央値で19倍(範囲：3~53倍)高値であった。しかし、この濃度は病変部位と正常部位に含まれる血液量の差について補正しておらず、補正された比は1~22倍であると推測された。以上より、正常部位に比べて病変部位に高濃度のドキソルビシンが分布することが示唆された。

3. 代謝⁶⁾

本剤10又は20mg/m²を投与したとき、ドキソルビシンの主代謝物であるドキソルビシンノールが低濃度で血漿中に認められた(範囲：0.8~26.2ng/mL)。

4. 排泄⁶⁾

本剤20mg/m²投与時の全身クリアランス(CL)は0.041L/hr/m²であり、ドキソルビシン塩酸塩投与時のCL(24~35L/hr/m²)と比較して小さい。

※【臨床成績】

<卵巣癌⁷⁾>

再発卵巣癌(ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む)を対象に、本剤50mg/m²を4週ごとに静脈内投与した国内臨床第Ⅱ相試験における有効性は以下のとおりであった。

卵巣癌患者における有効性(n=73)

奏効率	
完全奏効(CR)+部分奏効(PR)	21.9%(16例)
奏効率の95%信頼区間	13.1-33.1%

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する再発卵巣癌を対象に本剤50mg/m²又はノギテカン塩酸塩1.5mg/m²(国内未承認)を4週ごと静脈内投与した外国臨床第Ⅲ相臨床試験において、有効性について以下の探索的な情報が得られている。

全生存期間の中央値は本剤群(239例)62.7週、ノギテカン塩酸塩群(235例)59.7週、HRは1.216(95%信頼区間：(1.000, 1.478))であり、本剤群において全生存期間の延長傾向が示唆された。このうち、白金製剤を含む一次化学療法中に疾患進行がみられた患者、SDであった患者、又は治療終了後6ヵ月以内に疾患が再発した患者のサブグループでは全生存期間の中央値は本剤群(130例)38.3週、ノギテカン塩酸塩1.5mg/m²群(125例)42.1週、HRは1.069(95%信頼区間：(0.823, 1.387))であった。

<エイズ関連カポジ肉腫：外国臨床試験成績⁸⁾>

エイズ関連カポジ肉腫を対象に、本剤20mg/m²を2週又は3週ごとに静脈内投与したオープン多施設共同試験において得られた有効性は以下のとおりであった。

エイズ関連カポジ肉腫患者における有効性

	未治療例 ^{注1)} (n=214)	既治療例 ^{注2)} (n=35)	合計 (n=249)
奏効割合	54.7%	42.9%	53.0%
臨床的完全奏効(CCR)	3.3%	2.9%	3.2%
部分奏効(PR)	51.4%	40.0%	49.8%
安定(SD)	44.9%	57.1%	46.6%
進行(PD)	0.5%	0%	0.4%
奏効までの期間(中央値)	42日	44日	43日
奏効持続期間(中央値)	126日	119日	119日

注1) 未治療例：全身化学療法による前治療なし
注2) 既治療例：全身化学療法による前治療あり

【薬効薬理】

1. 薬理作用

※1) 本剤は卵巣癌細胞株を移植した担癌マウスにおいて腫瘍の増大を抑制した^{9), 10)}。
2) 本剤はエイズ関連カポジ肉腫患者から分離した初代培養カポジ肉腫細胞に対して増殖抑制作用を示した¹¹⁾。

2. 作用機序^{12), 13), 14)}

本剤の有効成分であるドキソルビシン塩酸塩は、細胞の2本鎖DNAを架橋することによって、DNA合成とRNA合成反応を阻害し、更にトポイソメラーゼⅡ阻害作用により、DNA鎖を切断することによって抗腫瘍作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

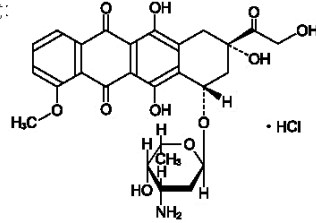
一般名：ドキソルビシン塩酸塩 Doxorubicin Hydrochloride(JAN)、Doxorubicin(INN)

化学名：(2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotriacene-6,11-dione monohydrochloride

分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl

分子量：579.98

化学構造式：



性状：赤だいたい色の結晶性の粉末

溶解性：水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

【承認条件】

※<卵巣癌>

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

<エイズ関連カポジ肉腫>

国内での治験症例がないことから、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、HIV感染症治療薬に関する共同調査等の方法を用いて、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ドキシル注20mg：1バイアル(10mL)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Dearlove, G. E., : ドキシル注の生殖発生毒性試験(社内資料)
- 2) Holliday, D. E., : ドキシル注の生殖発生毒性試験(社内資料)
- 3) Kiorpes, A. L., : ドキシル注の反復投与毒性試験(社内資料)
- 4) Sullivan, T. M., : ドキシル注の反復投与毒性試験(社内資料)
- ※ 5) Fujisaka, Y., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **36**, 768, 2006
- 6) 米国添付文書
- ※ 7) Katsumata, N., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., **38**, 777, 2008
- 8) ドキシル注のエイズ関連カポジ肉腫患者に対する臨床試験(社内資料)
- ※ 9) Minko, T., et al. : ドキシル注の卵巣癌異種移植モデルでの増殖抑制作用(社内資料)
- ※ 10) Vaage, J., et al. : Cancer, **72**, 3671, 1993
- 11) Stürzl, M., et al. : Res. Virol., **145**, 261, 1994
- 12) Di Marco, A., : Cancer Chemother. Rep., **3**, 6, 91, 1975
- 13) 根岸嗣治, 他 : 薬学雑誌, **93**, 1498, 1973
- 14) Potmesil, M., et al. : Cancer Res., **48**, 3537, 1988

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 コールセンター

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

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

AN

合成副腎皮質ホルモン剤

劇薬
処方せん医薬品^(注)

リメタゾン[®] 静注 2.5mg

デキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液

Limethason[®] INTRAVENOUS INJECTION 2.5mg

承認番号	21800AMX10376
薬価収載	2006年6月
販売開始	1988年6月
再審査結果	2001年12月

貯 法：遮光保存，室温保存

有効期間：2年間(外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること)

(注)注意一医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
- (2) 消化性潰瘍の患者〔肉芽組織増殖抑制作用により，潰瘍治癒(組織修復)が障害されることがある。〕
- (3) 精神病の患者〔大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え，症状が増悪することがある。〕
- (4) 結核性疾患の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
- (5) 単純疱疹性角膜炎の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
- (6) 後嚢白内障の患者〔症状が増悪することがある。〕
- (7) 緑内障の患者〔眼内圧の上昇により，緑内障が増悪することがある。〕
- (8) 高血圧症の患者〔電解質代謝作用により，高血圧症が増悪することがある。〕
- (9) 電解質異常のある患者〔電解質代謝作用により，電解質異常が増悪することがある。〕
- (10) 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により，症状が増悪することがある。〕
- (11) 最近行った内臓の手術創のある患者〔創傷治癒(組織修復)が障害されることがある。〕
- (12) 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕
- (13) コントロール不良の糖尿病の患者〔糖新生促進作用(血糖値上昇)等により，糖尿病が増悪するおそれがある。〕

【用法・用量】

通常成人1回1管(デキサメタゾンとして2.5mg)を2週に1回静脈内注射する。

なお，年齢，体重，症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者〔免疫機能を抑制するため，感染症を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 糖尿病の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 骨粗鬆症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (4) 腎不全の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (5) 甲状腺機能低下のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (6) 肝硬変の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (7) 脂肪肝の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (8) 脂肪塞栓症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (9) 重症筋無力症の患者〔使用当初，一時症状が増悪することがある。〕
- (10) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により，続発性副腎皮質機能不全，消化性潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，次の注意が必要である。
 - 1) 投与に際しては特に適応，症状を考慮し，消炎鎮痛剤，金剤等で抑制できない難治例に使用すること。
 - 2) 投与中は副作用の出現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにすること。
 - 3) 連用後，投与を急に中止すると，ときに発熱，頭痛，食欲不振，脱力感，筋肉痛，関節痛，ショック等の離脱症状があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には，直ちに再投与又は増量すること。
- (2) 特に，本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると，致命的な経過をたどることがあるので，次の注意が必要である。
 - 1) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - 2) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には，直ちに受診するよう指導し，適切な処置を講ずること。
 - 3) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても，本剤投与中は，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

【組成・性状】

有効成分 〔1管(1mL)中〕	デキサメタゾンパルミチン酸エステル 4.0mg (デキサメタゾンとして2.5mg)
添加物 〔1管(1mL)中〕	精製ダイズ油 100mg 精製卵黄レシチン 12mg 濃グリセリン 22.1mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量
性状・剤形	白色のわずかに粘性のある乳濁液で，わずかに特異なにおいがある。
pH	6.5~8.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

関節リウマチ

その他	動悸、しゃっくり	発熱、体重増加	疲労感、ステロイド腎症、精子数及びその運動性の増減、しびれ感
-----	----------	---------	--------------------------------

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある。動物実験で催奇形作用が報告されている。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

(1) 小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

(2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

(3) 低出生体重児で、一過性の肥大型心筋症が起こることが報告されている。

8. 適用上の注意

(1) 投与时：

1) 本剤の投与は静脈注射で行い、原則として点滴注射は避けること。

2) 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これを予防するため、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。

(2) アンプルカット時：

本剤の容器はワンポイントカットアンプルを使用しているので、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。

9. その他の注意

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチンを接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

【薬物動態】

リメタゾンを関節リウマチ患者(50~80歳、5名)に1mL、及び健康成人(男子26~29歳、3名)に2mL静脈内投与した際の血漿中濃度推移を図1、2に示す¹⁾。

デキサメタゾンパルミチン酸エステル及び活性代謝物デキサメタゾンの血中半減期、デキサメタゾンの血中最高濃度、デキサメタゾンの血中最高濃度到達時間は、下記のとおりであった。

また、リメタゾンを投与した患者と健康成人との間では、年齢差によると推察されるデキサメタゾンパルミチン酸エステルの血中半減期の差を除き、他のパラメーターに差は認められなかった。

また、健康男子成人24時間尿中に主代謝物として、6-β-ヒドロキシデキサメタゾンが検出された。

	関節リウマチ患者(1mL)	健康成人(2mL)
デキサメタゾンパルミチン酸エステルの血中半減期(時間)	2.17±0.51	1.13±0.16
デキサメタゾンの血中半減期(時間)	5.48±1.77	5.20±0.69
デキサメタゾンの血中最高濃度(μg/dL血漿)	4.09±0.92	6.62±0.66
デキサメタゾンの血中最高濃度到達時間(時間)	1.54±0.41	1.68±0.26

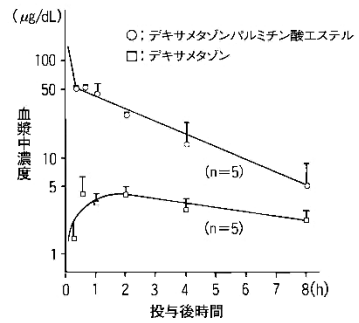


図1. 関節リウマチ患者にリメタゾンを投与した場合

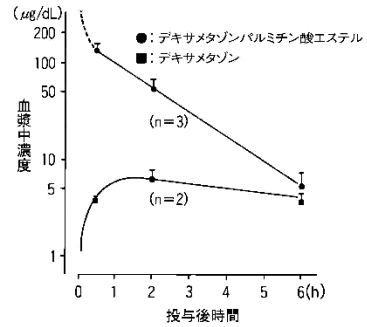


図2. 健康成人にリメタゾンを投与した場合

【臨床成績】²⁻⁴⁾

活動性関節リウマチ患者78例を対象に、本剤を延べ106回単回投与した有効率は、67.9%(72/106)であった。また、関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験(クロスオーバー法)においても、本剤2週に1回8週にわたり(計4回)投与した試験を行い、対照薬に比べて本剤の有用性が認められている。

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用⁵⁾

ラットカラゲニン足浮腫を用いた急性炎症に対しては、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムと同程度の効力を示したにすぎなかったが、ラットのホルマリン嚙肉芽腫、ラットのカラゲニン肉芽腫及びラットのアジュバント関節炎に対しては、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムに対し、2~5倍の抗炎症作用を示した。

2. 炎症部への分布

ラットのアジュバント関節炎の炎症部への分布は、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムに比べ約2倍高いことが⁶⁾、³H-リメタゾンを用いた実験で、その放射活性から明らかにされた⁶⁾。この炎症巣への分布は、ラットのアジュバント関節炎、ラットのカラゲニン肉芽腫の全身オートラジオグラフィ、マイクロオートラジオグラフィによっても明らかにされている⁷⁾。

3. マクロファージに対する作用

ラットのカラゲニン胸膜炎を用いた胸水のゲル過分析により炎症巣へは、遊離のデキサメタゾンとともに乳剤形で、本剤が移行し得ることが示された。このことは、ラットのカラゲニン肉芽腫の炎症巣の電子顕微鏡像によっても示されている⁸⁾。

すなわち、乳剤状リメタゾンは、炎症巣マクロファージに積極的に貪食され、遊走能、食食能、活性酸素生成能にみるマクロファージ機能を水溶性のデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムに比べより効率よく抑制することが示された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デキサメタゾンパルミチン酸エステル、

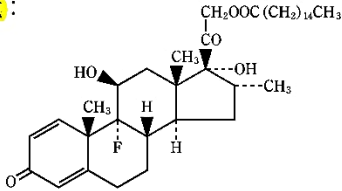
Dexamethasone Palmitate (JAN)

化学名：9-fluoro-11 β , 17, 21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 21-palmitate

分子式：C₃₈H₅₉FO₆

分子量：630.88

構造式：



性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

アセトニトリル、メタノール、エタノール(95)、2-プロパノール、ジエチルエーテル又は1, 4-ジオキサンに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、**水又はn-ヘプタンにほとんど溶けない。**

【包装】

リメタゾン静注2.5mg：1 mL×10管

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 井伊重雄 他：薬理と治療 1988；16(2)：865-871
- 2) 金子久美子：炎症 1985；5(3)：241-249
- 3) 柏崎禎夫 他：炎症 1985；5(4)：327-332
- 4) 塩川優一 他：臨床評価 1985；13(1)：195-227
- 5) 浜野哲夫 他：基礎と臨床 1985；19(7)：3167-3177
- 6) 岩井止和 他：基礎と臨床 1985；19(8)：4085-4109
- 7) 北川 勉 他：薬理と治療 1990；18(2)：409-417
- 8) 名倉一晶 他：基礎と臨床 1985；19(7)：3195-3206

* 2. 文献請求先

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

*  製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

**2009年7月改訂(第16版、指定医薬品の規制区分廃止等)
*2007年4月改訂

日本標準商品分類番号
871119

**劇薬、習慣性医薬品：注意—習慣性あり
処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せんにより使用すること

全身麻酔・鎮静剤

1%ディプリバン注

プロポフォール注射剤
1%Diprivan® Injection

貯法：凍結を避けて25℃以下保存
使用期限：組箱に表示の使用期限内に使用すること
注意：一度凍結したものは使用しないこと

承認番号	(7AM輸)231
薬価収載	1995年11月
販売開始	1995年12月
再審査結果	2006年12月
効能追加	1999年3月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊産婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. 小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)、「小児等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	1%ディプリバン注
成分・含量 (1mL中)	プロポフォール 10mg
添加物(1mL中)	ダイズ油 100mg 濃グリセリン 22.5mg 精製卵黄レシチン 12mg エドト酸ナトリウム水和物 0.055mg pH調整剤 適量

2. 性状

販売名	1%ディプリバン注
剤形	乳濁性注射液
色及びにおい	白色の乳濁液で、特異なにおいがある
pH	7.0~8.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

【効能・効果】

全身麻酔の導入及び維持
集中治療における人工呼吸中の鎮静

【用法・用量】

1. 全身麻酔の導入及び維持

(1) 導入

通常、成人には本剤を0.05mL/kg/10秒(プロポフォールとして0.5mg/kg/10秒)の速度で、患者の全身状態を観察しながら、就眠が得られるまで静脈内に投与する。なお、ASAⅢ及びⅣの患者には、より緩徐に投与する。

通常、成人には本剤0.20~0.25mL/kg(プロポフォールとして2.0~2.5mg/kg)で就眠が得られる。高齢者においては、より少量で就眠が得られる場合がある。就眠後は必要に応じて適宜追加投与する。

(2) 維持

通常、酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、本剤を静脈内に投与する。適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。通常、成人には、本剤0.4~1.0mL/kg/時(プロポフォールとして4~10mg/kg/時)の投与速度で適切な麻酔深度が得られる。

また、鎮痛剤(麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等)を併用すること。なお、局所麻酔剤併用時には通常より低用量で適切な麻酔深度が得られる。

2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静

成人(高齢者を含む)には本剤を0.03mL/kg/時(プロポフォールとして0.3mg/kg/時)の投与速度で、持続注入にて静脈内に投与を開始し、適切な鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。

通常、成人には本剤0.03~0.30mL/kg/時(プロポフォールとして0.3~3.0mg/kg/時)の投与速度で適切な鎮静深度が得られる。

なお、疾患の種類、症状の程度を考慮し、必要とする鎮静深度に応じて投与速度を増減すること。また、必要に応じて鎮痛剤を併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

維持における使用例

導入後の時間	0~10分	10~20分	20~30分	30分~
投与速度	1.0mL/kg/時(プロポフォールとして10mg/kg/時)	0.8mL/kg/時(プロポフォールとして8mg/kg/時)	0.6mL/kg/時(プロポフォールとして6mg/kg/時)	全身状態をみながら調節する。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合】

1. 本剤は、持続注入により投与すること。急速投与を行わないこと。
2. 本剤は、通常、7日を超えて投与しないこと。ただし、鎮静効果が認められ、7日を超えて本剤投与による鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

使用例

時間	0~5分	5分~
投与速度	0.03mL/kg/時	0.03~0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) ASAⅢ、Ⅳの患者及び衰弱患者[無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こるおそれがあるので例えば、導入時の投与速度を約1/2、すなわち本剤約0.025mL/kg/10秒に減速する。]
- (2) 循環器障害、呼吸器障害、腎障害、肝障害及び循環血液量減少のある患者[無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制や覚醒遅延が起こるおそれがあるので患者の全身状態を慎重に観察しながら、投与量や投与速度に注意する。]
- (3) てんかん発作の既往歴のある患者[痙攣があらわれることがある。]
- (4) 薬物依存の既往歴のある患者
- (5) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (6) 脂質代謝障害の患者又は脂肪乳剤投与中の患者[本剤1.0mLあたり約0.1gの脂質を含有する。血中脂質濃度が上昇する可能性があるため、血中脂質が過剰となるおそれのある患者については、血中脂質をモニターし本剤又は併用中の脂肪乳剤の投与量を調節すること。]
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項、「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

【共通】

- (1) 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
- (2) 本剤投与にあたっては、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。
- (3) 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。集中治療の鎮静に利用する場合においても、集中治療に熟練した医師が本剤を取り扱うこと。
- (4) 本剤投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
- (5) 本剤投与中は、適切な麻酔又は鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。
- (6) 汚染防止：本剤は防腐剤を使用しておらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こるおそれがあるので以下の点に注意すること¹⁾。
 - 1) 開封後、無菌的に取り扱い、直ちに使用を開始すること。
 - 2) 本剤の投与に使用するチューブ類等も無菌的に取り扱うこと。

- 3) 1アンプル又は1バイアルを複数の患者に使用しないこと、1人の患者に対し、1回のみでの使用とし、残液は廃棄すること。
 - 4) 本剤の投与に使用した注射器、チューブ類及び本剤の残液は手術終了時又は、投与開始12時間後のいずれか早い時点で廃棄すること。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類及び本剤を使用すること。
- (7) 麻酔の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合】

- (1) 本剤投与中は、鎮静レベル及び中枢神経系機能の評価を必要に応じて行い、鎮静に必要な最低投与速度を定めること。
- (2) 本剤投与中は、気管挿管による気道確保を行うこと。
- (3) 人工呼吸からの離脱の過程では、患者の観察を継続し、必要に応じて人工呼吸を行うこと。
- (4) 本剤を長期にわたり投与する場合、特に熱傷、下痢、重度の敗血症患者等の亜鉛欠乏をきたすおそれのある患者においては、必要に応じて亜鉛の補充を行うこと。[エデト酸ナトリウム水和物は亜鉛等の金属イオンとキレートを形成する。]

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
・ベンゾジアゼピン系薬物 (シアゼパム、ミダゾラム等) ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤(亜酸化窒素等) ・局所麻酔剤 ・中枢神経系抑制剤 (麻薬性鎮痛剤等) ・アルコール ・降圧剤 ・抗不整脈剤(β ₁ 遮断剤) (塩酸エスモロール、塩酸ランジオロール等)	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	相互に作用(麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化)を増強させる。

4. 副作用

*承認時及び使用成績調査における総症例4738例中1369例(28.9%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は注射時疼痛564件(11.9%)、低血圧414件(8.7%)、徐脈161件(3.4%)であった。(再審査終了時、ディプリバン注製剤として)

(1) 重大な副作用

- 1) **低血圧(5%以上)**: 低血圧があらわれることがある。このような場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー様症状(0.1%未満)**: 血管浮腫、気管支痙攣、紅斑、低血圧を伴うアナフィラキシー様症状があらわれることがある。
- 3) **気管支痙攣(0.1%未満)**: 気管支痙攣を起こすことがあるので、本剤の使用にあたっては、緊急時に対応できる準備をし、本剤投与中は観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) **舌根沈下、一過性無呼吸(0.1～5%未満)**: 舌根沈下、一過性無呼吸があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。
- 5) **てんかん様体動(0.1～5%未満)**: 痙攣・反弓緊張等のてんかん様体動があらわれることがある。
- 6) **重篤な徐脈(0.1～5%未満)、不全収縮(0.1%未満)**: 重篤な徐脈、不全収縮があらわれることがある。(本剤には迷走神経抑制作用がないので、迷走神経が亢進した状態あるいは徐脈等を生じる可能性のある薬剤を併用する場合には、麻酔導入前又は維持中、抗コリン剤(例えばアトロピン)の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。)
- 7) **心室頻拍(0.1%未満)、心室性期外収縮(0.1～5%未満)、左脚ブロック(0.1%未満)**: 心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) **肺水腫(0.1%未満)**: 肺水腫があらわれることがある。
- 9) **覚醒遅延(0.1～5%未満)**: 覚醒遅延があらわれることがあるので、使用に際しては十分な患者管理のできる状態で使用すること。
- 10) **横紋筋融解症(0.1%未満)**: 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解

症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 11) **悪性高熱類似症状(0.1%未満)**: 原因不明の頻脈、不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋硬直、血液の暗赤色化(チアノーゼ)、過呼吸、ソーグライムの異常加熱・急激な変色、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿等を伴う重篤な悪性高熱類似の臨床症状を呈することがあるので十分な観察をし、使用中、これら類似症状を認めた場合は、直ちに適切な処置等を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		徐脈	ST低下
中枢神経系		頭痛	振戦
呼吸器		吃逆	咳嗽
消化器		悪心、口腔内分泌物増加	嘔吐、肺炎
皮膚		発赤、紅斑	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇	
泌尿器		腎機能障害、変色尿(白濁、緑尿等)	
精神神経系			多幸症、性欲抑制不能、譫妄
血液		白血球増加、低蛋白血症、低アルブミン血症	
注射部位	注射時疼痛(血管痛)	静脈炎・血栓症	しびれ感
その他			術後発熱、戦慄

5. 高齢者への投与

本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一般に高齢者では、肝、腎機能及び圧受容体反射機能が低下していることが多く、循環器系等への副作用があらわれやすいので、投与速度を減速する(例えば、導入時の投与速度を約1/2すなわち本剤約0.025mL/kg/10秒に減速する)など患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) ヒト胎児へ移行することが報告されているので、妊産婦には投与しないこと。
- (2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静においては、小児等には投与しないこと。[因果関係は不明であるが、外国において集中治療中の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。]²⁾

8. 過量投与

急速投与又は過量投与により、循環器・呼吸器系の抑制が起こる可能性がある。呼吸器系が抑制された場合には、酸素による人工換気を行うこと。また、循環器系が抑制された場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤を使用すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与前:

- 1) 使用前にアンプル又はバイアルを振盪すること。
- 2) 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット時は異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭し、カットすること。
- 3) バイアルは使用前にゴム栓部をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 4) エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。
- 5) 投与前に本剤を他の薬剤(5%ブドウ糖注射液を除く)と混合しないこと。本剤を5%ブドウ糖注射液(ガラス製容器)で希釈する時の希釈率は5倍を超えないこと(プロポフォル濃度2mg/mL以上)。希釈は投与前に無菌的に行い、6時間以内に使用すること。なお、本剤の希釈液の投与速度の設定には注意すること。

2歳児死亡 医療ミスか

東京女子医大

東京女子医大病院（東
京・新宿）は6日までに、
2月に同病院で首の手術
を受けた当時2歳の幼児
に、子供に使用してはい

けないとされる鎮静剤を
投与し、その後、幼児が
死亡したと発表した。
同病院によると、2月
18日、2歳幼児に首のリ
ンパ管の手術をした後、
全身麻酔をして経過観察
していたところ、21日に
容体が急変して死亡。調
査の結果、子供に使用し
てはいけないとされる鎮
静剤「プロポフォール」
を投与していたことが分
かった。同病院は、鎮静
剤の投与が死亡につなが
った疑いがあるとして、
詳しい経緯を調べてい

日経2014.03.06

本剤は鎮痛作用がないので、非麻
薬性鎮痛剤又は硬膜外麻酔等
を併用した。また、必要に応じ筋弛緩剤を併用した。

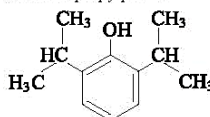
4. 集中治療中の鎮静の投与方法^{19),20)}
国内の成人を対象とした臨床試験で、一般的に行われた集中治療中の鎮静の投
与方法は次の通りである。
本剤を0.03mL/kg/時（プロポフォールとして0.3mg/kg/時）の速さで静脈内に持続
注入し、5分間持続した。その後は患者の状態を観察しながら、最小有効量で
[Ramsay score 3]（言葉による指示に反応）を目標とし、鎮静レベルをプロポフォ
ール投与速度で調節した。鎮静レベルは、本剤0.03～0.3mL/kg/時（プロポフォ
ールとして0.3～3.0mg/kg/時）の用量で得られた。本剤は鎮痛作用がないので、非麻
薬性鎮痛剤又は硬膜外麻酔を併用した。

【薬効薬理】

1. 静脈内投与における50%催眠量(HD₅₀)は12.9mg/kg、50%致死量(LD₅₀)は
57.9mg/kgで治療指数(LD₅₀/HD₅₀)は4.5であった(マウス)。
2. 本剤は速やかに麻酔を導入し、HD₅₀値の約2倍量を投与した場合の麻酔時間は
約5分であり、麻酔後の回復時間も約3分と速やかな回復性が認められた(マウス
21)。
3. 麻酔維持中の呼吸・循環器系や維持麻酔後の回復性に特に異常はみられず、本
剤の麻酔維持への適応性が認められた(ネコ・ラット)。
4. 本剤は用量依存的に脳波を低振幅速波から、平坦脳波へ変化させた(ネコ)²²⁾。
5. 本剤の反復投与による麻酔時間の延長はチオペンタールより明らかに軽微であ
った(マウス)²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： プロポフォール(Propofol) (JAN)
化学名： 2,6-Diisopropylphenol
構造式：



分子式： C₁₂H₁₈O

分子量： 178.27

性状： 本品は無色～微黄色澄明の液で、特異なにおいがある。エタノール(99.5)、
2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル及びヘキサンに極め
て溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

6) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤であるDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate; フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)]が製剤中に溶出することが報告されているので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

(2) 投与経路：

本剤は静脈内のみ投与すること。注射時にみられる血管痛は、前腕、前肘窩の比較的大い静脈へ注射することにより、最小限に抑えることができる。

(3) 投与方法：

1) 注射部位の近位で三方活栓を介して、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、ブドウ糖加乳酸リンゲル液とともに本剤を投与してもよい。

なお、本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず麻酔覚醒等が生じる可能性があるため注意すること。

2) 本剤を持続投与する場合には、投与速度を調節するため、シリンジポンプ等を使用すること。

3) 微生物ろ過フィルターを用いて本剤を投与しないこと[エマルジョンが破壊されることがある]。

10. その他の注意

(1) 外国で、本剤とアルフェンタニール(麻薬性鎮痛剤)を併用すると、アルフェンタニールの血中濃度が上昇する[20.2%±12.6 (SD), 11例]との臨床報告がある。

(2) サルにおいてバルビタール身体依存交差能、弱い身体依存形成能及び明らかな強化効果を有することが示されている。

(3) 外国において、本剤の血管外漏出により局所疼痛、腫脹、血腫及び組織壊死が報告されている。

** (4) 外国で、集中治療における人工呼吸中の鎮静の目的で、本剤の投与を受けた重篤な患者において、因果関係は確立していないが、代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、高カリウム血症、心不全が極めてまれに発現し、数例が死亡に至ったという報告がある。これらの症状を発現した患者の背景として、組織への酸素供給の低下、重大な神経学的な障害(頭蓋内圧亢進等)や敗血症、血管収縮剤・ステロイド・強心剤・本剤の高用量投与が報告されている。

(5) 重篤な症例で多剤を併用している場合、重度の肝機能異常があらわれる可能性がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{3),4)}

日本人健康成人男子6例に1.0、2.0及び2.5mg/kgを単回静脈内ボラス投与したとき、プロポフォールの体内動態は3-コンパートメントモデルに適合し、全血中濃度は3相性に減衰した。各相の半減期は2.6分(t_{1/2α})、51.0分(t_{1/2β})及び365分(t_{1/2γ})であった。中央コンパートメントにおける分布容積及び定常状態時の分布容積はそれぞれ2.6L及び31.7Lであった。全身クリアランス(CL_{TD})値は1.62L/分であった。1～2.5mg/kgの用量範囲で、血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})が用量に比例して増加することが示された。また、薬物動態パラメータに明らかな性差はみられなかった(外国人の成績)。

2. 代謝及び排泄⁹⁾

成人患者8例に平均2.6mg/kgを単回静脈内ボラス投与した場合、投与後24時間までにプロポフォール及び1.4キノール体のグルクロン酸抱合体ならびに1.4キノール体の硫酸抱合体として投与量の68.3%が尿中に排泄された。

3. 蛋白結合率⁹⁾

外国人患者にプロポフォールを2.5mg/kg用量で単回静脈内ボラス投与したとき、投与後10及び120分後の蛋白結合率は約97～99%であった。

4. 高齢者における薬物動態(外国人の成績)^{9),7)}

プロポフォールの体内動態について、高齢者のV₁及びCL_{TD}が若齢者に比して僅かに(20～25%)低くなることが報告されている。一方、高齢者では薬力学的な変化よりもむしろ、上記の体内動態の差により、必要とされる用量が低くなることが報告されている。

5. 腎障害患者における薬物動態(外国人の成績)^{9),9)}

腎障害患者群及び正常な腎機能を有する患者群にプロポフォールを単回静脈内ボラス投与あるいは静脈内持続投与したとき、薬物動態パラメータに統計的有意差は認められなかった。

6. 肝障害患者における薬物動態(外国人の成績)^{10),11)}

肝硬変患者群及び正常な肝機能を有する患者群にプロポフォールを単回静脈内ボラス投与あるいは静脈内持続投与したとき、薬物動態パラメータに両群間で統計的有意差は認められなかった。

7. 心血管機能の影響(外国人の成績)¹²⁾

プロポフォールのクリアランスは肝血流量に依存するため、心疾患や開心術等により心拍出量が減少した場合には、肝血流量が減少し、プロポフォールのCL_{TD}が影響を受ける可能性がある。

** 2009年2月改訂（第12版、使用上の注意及び再審査結果に伴う改訂）
* 2008年6月改訂（製剤の日本薬局方収載に伴う改訂）

日本標準商品分類番号
87219

貯法：凍結を避け5℃以下にし、光して保存する。
有効期間：1年間（使用期限をアンプル及び外箱に表示）

	注5μg	注10μg
承認番号	21300AMZ00688000	21300AMZ00687000
薬価収載	2001年9月	2001年9月
販売開始	1988年10月	1988年10月
** 再審査結果	2008年12月	
効能追加	1998年6月	

プロスタグランジンE₁製剤
*日本薬局方 アルプロスタジル注射液

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^(注)

パルクス[®]注5μg

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^(注)

パルクス[®]注10μg
Palux[®] inj. 5μg / inj. 10μg

アルプロスタジル注射液

【警告】

動脈管依存性先天性心疾患（新生児）に投与する場合には、本剤投与により無呼吸発作が発現することがあるので、呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な心不全の患者〔心不全の増強があらわれるとの報告がある。〕
2. 出血（頭蓋内出血、消化管出血、咯血等）している患者〔出血を助長するおそれがある。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

【組成・性状】

販売名		パルクス注5μg	パルクス注10μg
1管中の容量		1mL	2mL
成分・含量	日局アルプロスタジル	5μg	10μg
添加物・含量	精製大豆油	100mg	200mg
	高度精製卵黄レシチン	18mg	36mg
	オレイン酸	2.4mg	4.8mg
	濃グリセリン	22.1mg	44.2mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
剤形	アンプル		
性状	白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なにおいがある		
pH	4.5~6.0		
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
○慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善	通常、成人1日1回1~2mL（アルプロスタジルとして5~10μg）をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注、又は点滴静注する。なお、症状により適宜増減する。
○下記疾患における皮膚潰瘍の改善 進行性全身性硬化症 全身性エリテマトーデス	
○糖尿病における皮膚潰瘍の改善	
○振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復	

効能・効果	用法・用量
○動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存	輸液に混和し、開始時アルプロスタジル5ng/kg/minとして持続静注し、その後は症状に応じて適宜増減して有効最小量とする。
○経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善	通常、成人には1回1mL（アルプロスタジルとして5μg）を生理食塩液で10mLに希釈し、造影剤注入30秒前に3~5秒間で経カテーテル的に上腸間膜動脈内に投与する。

用法・用量に関する使用上の注意

1. 本剤を輸液以外の他の薬剤と混和使用しないこと。ただし血漿増量剤（デキストラン、ゼラチン製剤等）との混和は避けること。なお、持続投与を行う場合には、ライン内での凝集を防ぐため、必ず単独ラインで投与すること。
2. 経上腸間膜動脈性門脈造影に用いる場合には、凝集・クリッピングを起こす可能性があるため、造影剤と直接混和しないこと。また、本剤を投与した後、カテーテル内を生理食塩液で洗浄してから造影剤を投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 心不全の患者〔心不全の増強傾向があらわれることがある。〕
 - (2) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔眼圧を亢進させるおそれがある。〕
 - (3) 胃潰瘍の合併症及び既往歴のある患者〔既往のある患者に胃出血をおこすおそれがある。〕
 - (4) 間質性肺炎の患者〔間質性肺炎を増悪することがある。〕
 - (5) 腎不全の患者〔腎不全を増悪することがある。〕
 - (6) 出血傾向のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
 - (7) 抗凝血剤（ワルファリンカリウム等）あるいは血小板機能を抑制する薬剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照。〕
 - (8) 経上腸間膜動脈性門脈造影に用いる場合、重度の食道静脈瘤が認められている患者〔門脈圧を上昇させるおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）、進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、振動病、糖尿病における皮膚潰瘍の患者に適用する場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 本剤による治療は対症療法であり、投与中止後再燃することがあるので注意すること。
 - 2) 心不全、肺水腫、胸水があらわれることがあるので、循環状態（血圧、脈拍等）を十分に観察すること。また、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等が認められた場合には本剤の投与を中

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
出血傾向 ²⁾			出血(鼻出血、眼底出血、結膜出血、皮下出血、血尿等)
その他	熱感	四肢疼痛(増強を含む) 気分不良 浮腫 視力低下 脱毛	低ナトリウム血症 四肢腫脹

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること

2) 新生児への投与にあたっては、1)に記載した副作用のほか、低クロール血症(1.32%)、低カルシウム血症(0.50%)、高脂血症(0.17%)があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[動物実験(ラット、*in vitro*)で子宮収縮作用が報告されており、またヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

動脈管依存性先天性心疾患以外の小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

(1) 投与时：

1) 本剤投与により副作用があらわれた場合には、投与の中止、投与速度の変更など適切な処置を講ずること。

2) イヌにPGE₁として0.1～1.0μg/kgを前腸間膜動脈内投与したところ、投与1分以後に腸管運動が促進された。この腸管運動の促進が血管造影に影響を与える可能性が否定できないため、経上腸間膜動脈性門脈造影に適用する場合、本剤を造影剤注入30秒前に投与すること。

(2) 調製時：

1) 凍結したものは使用しないこと。
2) 本剤を輸液に混和し使用する場合は混和後24時間以内に使用し残液は廃棄すること。

(3) アンブルカット時：

本剤の容器はワンポイントカットアンブルを使用しているので、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンブルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。

(4) その他：

1) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤であるDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されている。
特に動脈管依存性先天性心疾患の新生児への投与に際しては、持続静注によりDEHPの総溶出量が増加するので、ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けることが望ましい。
2) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

9. その他の注意

本剤の投与により脳梗塞がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. ヒトにおける薬物動態(健康成人)

本剤点滴静注直後の血中PGE₁をRIA2抗体法にて測定したが、微量定量であること、その代謝が速いこと等の理由により信頼性の高い数値

を得ることはできなかった。

2. (参考) 動物における薬物動態(ラット、イヌ)¹⁾²⁾

(1) 血液、血漿中濃度

³Hで標識した本剤(5μgPGE₁/kg)のラット静脈内投与後の血液、血漿中放射能濃度は、投与後30秒でそれぞれ24.74ng eq.PGE₁/mL、39.82ng eq.PGE₁/mLを示した後、いずれも4相性の推移で消失し、投与後8時間には30秒の濃度の1%以下であった。また、イヌでもほぼ同様な推移が認められた。

(2) 分布

³Hで標識した本剤のラット静脈内投与後の組織内放射能濃度は大部分の組織において5分以内に最高濃度を示し、その後の消失は血漿に比べやや緩慢であった。高濃度を示した組織は、腎、肝及び肺であり、中枢神経系、眼球及び精巣は最も低かった。また、反復投与しても特定組織への残存は認められなかった。自然発症高血圧ラットへの静脈内投与後の血管内分布は、病変血管において³H-PGE₁に比べ有意に高かった。

(3) 代謝、排泄

³Hで標識した本剤のラット静脈内投与後の血漿中PGE₁未変化体の割合は、³H-PGE₁-CD(PGE₁-CD：アルプロスタジルアルファデクス)投与時に比べ有意に高かった。

主な代謝物は13,14-dihydro-15-keto-PGE₁であった。排泄経路は主に尿中であり、投与後168時間までに尿中へ59%、糞中へ24%、呼気中へ約8%が回収された。胆汁中へは、48時間までに投与量の約28%が排泄され、その一部は腸肝循環することが示された。

【臨床成績】^{3)~8)}

承認時に実施された成人対象疾患の二重盲検比較試験及び一般臨床試験、また、新生児対象疾患の一般臨床試験、糖尿病の皮膚潰瘍及び経上腸間膜動脈性門脈造影の造影能に対する臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	改善率(%)【改善以上】
慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍、安静時疼痛の改善	52.1(75/144)
進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍の改善	75.3(55/73)
糖尿病における皮膚潰瘍の改善	72.5(50/69)
振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善、末梢循環・神経・運動機能障害の回復	31.8(27/85)
動脈管依存性先天性心疾患の新生児における動脈管の開存	74.2(66/89)
経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善	86.1(142/165)

【薬効薬理】

1. 血管拡張作用^{9)~11)}

血流増加作用、血圧降下作用を指標に血管拡張作用をPGE₁-CDと比較検討した結果は次のとおりである。

(1) 正常ラット及びストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいて、PGE₁-CDより強い血流増加作用を示し、その作用は糖尿病ラットにおいてより顕著であった。
(2) イヌにおいては、著明な血圧降下作用を示さない用量でPGE₁-CDより強い血流増加作用を示した。
(3) ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット及び自然発症高血圧ラットにおいて、PGE₁-CDより著明な強い血圧降下作用を示した。これは病態の進行あるいは慢性化に伴いより顕著となった。
(4) ラット新生児動脈管に対し、PGE₁-CDより強く持続的な動脈管拡張作用を示した。

2. 血小板凝集抑制作用^{2)~14)}

(1) ハムスター頬袋微小血管でのADP誘発血栓形成に対して、正常又は損傷血管のいずれにおいてもPGE₁より強い血栓形成抑制作用及び持続性を示した。
(2) ラットのラウリン酸による末梢動脈閉塞症モデルにおいて、PGE₁-CDより強い病態進行の抑制を示した。
(3) ラット*ex vivo*系において、cyclic-AMP量を増加させPGE₁-CDより強い血小板凝集抑制作用を示した。

3. 作用機序¹⁾²⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

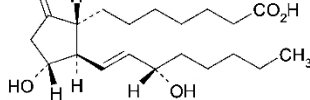
- (1) 本剤の有効成分はアルプロスタジル (PGE₁) であるが、脂肪粒子を薬物担体とすることにより、次のような特徴が認められた。
- 1) ハムスター頬袋微小血管を損傷させた後、本剤を投与した時の方が、損傷前に投与した時より顕著で持続的な血栓形成抑制作用を示した。
 - 2) 薬物担体としての脂肪粒子が正常及び糖尿病ラットの腸間膜細動脈、毛細血管内皮細胞及び自然発症高血圧ラットの胸部病変大動脈内皮細胞に付着し、エンドサイトーシスされていることが電顕的に観察された。
 - 3) ³H で標識した本剤は ³H-PGE₁ に比し自然発症高血圧ラットの病変血管に高い放射能分布を示した。
 - 4) ラットにおいて、³H で標識した本剤の静脈内投与後の血漿中 PGE₁ 未変化体濃度は、³H-PGE₁-CD 投与時に比べ有意に高かった。
- (2) 経上腸間膜動脈性門脈造影能に対する作用
- 1) イヌにおいて、前腸間膜動脈内投与により、用量依存的な門脈血流量の増加作用が認められた。
 - 2) イヌにおいて、前腸間膜動脈内投与により、造影剤注入時における造影剤の漏れの減少及び門脈本幹への到達時間の短縮、門脈造影径の増大並びに門脈分枝の識別性の改善が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アルプロスタジル (JAN)
alprostadil (JAN, INN)

化学名：7-[(1R, 2R, 3R)-3-Hydroxy-2-[(1E, 3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid

構造式：



分子式：C₂₀H₃₄O₅

分子量：354.48

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール (99.5) 又はテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**

融点：114~118℃

【包装】

バルクス注 5 μg：1 mL×1 管、1 mL×5 管、1 mL×10 管
バルクス注 10 μg：2 mL×1 管、2 mL×5 管、2 mL×10 管

【主要文献】

- 1) 名倉一晶ほか：基礎と臨床, 20 (10), 5195 (1986)
- 2) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, 20 (9), 4399 (1986)
- 3) 勝村達喜ほか：循環器科, 20 (4), 331 (1986)
- 4) 塩川優一ほか：炎症, 6 (3), 311 (1986)
- 5) 豊田隆謙ほか：医学のあゆみ, 155 (11・12), 749 (1990)
- 6) 橋本納ほか：脈管学, 35 (8), 567 (1995)
- 7) 阿岸祐幸ほか：臨床医薬, 2 (9), 1269 (1986)
- 8) 門間和夫ほか：小児科臨床, 39 (10), 2441 (1986)
- 9) 浜野哲夫ほか：基礎と臨床, 20 (10), 5145 (1986)
- 10) 内田武ほか：基礎と臨床, 20 (10), 5155 (1986)
- 11) 古橋忠和ほか：基礎と臨床, 20 (9), 4296 (1986)
- 12) Sim, A. K. et al.: Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., 36 (II), 1206 (1986)
- 13) Goto, J. et al.: Drugs Exp. Clin. Res., 12 (11), 917 (1986)
- 14) 大滝裕ほか：基礎と臨床, 20 (10), 5162 (1986)
- 15) 内田武ほか：基礎と臨床, 29 (6), 1483 (1995)
- 16) 山崎隆三郎ほか：基礎と臨床, 29 (6), 1501 (1995)

【文献請求先】

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1
電話 03-3985-5599

※※2010年9月改訂(第8版)
※2010年4月改訂

プロスタグランジンE₁製剤

日本標準商品分類番号

87219

劇薬
処方せん医薬品^(注)

アピスタンディン[®]注射用500 μ g

Apistandin

承認番号	21800AMX10495000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1994年7月

貯法: 遮光・室温保存

使用期限: 外装に表示(3年)

注射用アルプロスタジル アルファテクス

(注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

●禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)重症の動脈硬化症及び心あるいは脳に高度な循環障害のある患者
[低血圧により症状が悪化するおそれがある。]
- (2)重症の肝疾患、腎疾患のある患者
[低血圧により症状が悪化するおそれがある。]
- (3)非代償性の高度の出血、ショック状態及び呼吸不全の患者、未治療の貧血患者
[低血圧により症状が悪化するおそれがある。]
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある女性
(「5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

●組成・性状

1. 組成

アピスタンディン注射用500 μ gは、1バイアル中アルプロスタジル500 μ gを(日局)アルプロスタジルアルファテクスとして含有する。
添加物として乳糖水和物100mgを含有する。

2. 製剤の性状

アピスタンディン注射用500 μ gは、白色の凍結乾燥品である。
本品1バイアルを生理食塩液5mLに溶かした液のpHは3.5～5.5であり、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は1.2～1.3である。

●効能又は効果

1. 下記における外科手術時の低血圧維持

高血圧症又は軽度の虚血性心疾患を合併する場合

2. 外科手術時の異常高血圧の救急処置

●用法及び用量

通常成人には本品1バイアル(アルプロスタジルとして500 μ g)を輸液100mLに溶解し毎分5～10 μ g(0.1～0.2 μ g/kg/分)の注入速度で点滴静注を開始する。血圧の下降に注意しながら目的とする血圧まで下げ、以後それを維持できる点滴速度に調節する。低血圧を維持するためには通常毎分2.5～10 μ g(0.05～0.2 μ g/kg/分)を必要とする。

●使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)心不全のある患者
[心不全の増強傾向があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。]
- (2)緑内障、眼圧亢進のある患者
[動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。]
- (3)ステロイド服用中の患者
[急性副腎不全を起こすおそれがある。]
- (4)衰弱患者
[状態が悪化するおそれがある。]
- (5)小児等(「6.小児等への投与」の項参照)
- (6)高齢者(「4.高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の作用には個人差があるので血圧を頻回に測定するとともに、患者の全身状態を十分に管理しながら慎重に投与すること。
- (2)低血圧を必要とする手術ではECG、導尿等により心機能や腎機能を監視すること。
- (3)呼吸抑制があらわれることがあるので、呼吸管理に注意すること。
- (4)本剤の過剰投与により著明な低血圧をきたした場合には本剤の投与を中止して、麻酔を浅くし、体位変換、気道内圧の減少等の処置を行うこと。また、その他の副作用があらわれた場合には速やかに投与速度を遅くするか又は投与を中止すること。
- (5)術後は患者の血圧が完全に回復するまで管理を行うこと。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

ショック: ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明
循環器	心電図異常(ST上昇・低下、T波逆転・平低化)、頻脈、低血圧、不整脈
注射部	静脈炎
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等
その他	PaO ₂ 低下、尿量減少、タキフィラクシー

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
[アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている。]

6. 小児等への投与

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

※※7. 適用上の注意

投与時: 本剤は輸液以外の薬剤とは別経路で投与すること(患者の血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要があるため)。

●有効成分に関する理化学的知見

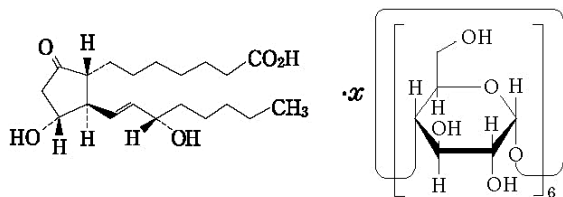
一般名：アルプロスタジル アルファデクス(Alprostadil
Alfadex)

化学名：7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-
hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic
acid- α -cyclodextrin

分子式：C₂₀H₃₄O₅ · α C₃₆H₆₀O₃₀

分子量：354.48 (アルプロスタジルとして)

構造式：



性状：アルプロスタジル アルファデクスは白色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール(95)、酢酸エチル
又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

●取扱い上の注意

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±
5%、遮光、6ヵ月)の結果、アピスタンティン注射用500 μ g
は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測され
た。¹⁾

●包装

アピスタンティン注射用500 μ g：5バイアル

●主要文献

1) 富士製薬工業株式会社：安定性に関する資料(社内資料)

●文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ケミファ株式会社 安全管理部

〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号


TEL 03-3863-1225

FAX 03-3861-9567

●薬価基準収載に伴う取扱いについて

外科手術時の低血圧維持・外科手術時の異常高血圧の救急処
置においては、既に他の薬剤が用いられており一般的に特に
本剤を用いる必然性はないが、本剤の作用上の特徴等を踏ま
え、保険診療上は、術前から、高血圧症を合併する場合であ
って腎機能障害若しくは肝機能障害を有する場合、又は軽度
の虚血性心疾患を合併する場合における外科手術時の低血圧
維持に限り本剤の使用を認めるものであること。(昭和62年8
月28日保険発第58号厚生省保険局医療課長通知)

販売元
※  日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

製造販売元
 富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ケ堂1515番地

問 196-199 慢性動脈閉塞症（バージャー病）の 65 歳男性。安静時にも疼痛を訴えるため、医師からプロスタグランジン E₁（アルプロスタジル）注射剤を投与したいと、朝のカンファレンスにおいて提案があった。プロスタグランジン E₁ 製剤として、 α -シクロデキストリンを含む**注射用アルプロスタジルアルファデクス**と、リポ化製剤の**アルプロスタジル注射液**が院内で、採用されている。医師は、2つの製剤に関する情報提供を薬剤師に求めた。

問 196（実務）注射用アルプロスタジルアルファデクスは、 α -シクロデキストリン及び、乳糖水和物を含む用時溶解型の凍結乾燥製剤である。提供する情報として、誤っているのはどれか。1つ選べ。

- 1 溶解液には、生理食塩液を用いる。
- 2 溶解後 1 時間経過したものは、廃棄する。
- 3 静脈及び動脈内に持続的な投与が可能である。
- 4 本剤による治療は、対症療法に位置づけられる。
- 5 出血している患者には投与しない。

（第 100 回）

問 197（実務）アルプロスタジル注射液 10 μ g は、以下の組成のリポ化製剤である。

アルプロスタジル	10 μ g
精製ダイズ油	200 mg
高度精製卵黄レシチン	36 mg
オレイン酸	4.8 mg
濃グリセリン	44.2 mg
pH 調整剤	

薬剤師が、医師に対して提供するアルプロスタジル注射液の情報として、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 澄明な溶液である。
- 2 凍結して保存する。
- 3 5%ブドウ糖注射液に混和して、点滴静注することができる。
- 4 ポリ塩化ビニル製の輸液セットを用いる必要がある。
- 5 病変部位に集積する性質をもつ

（第 100 回）

問1 リポ化製剤であるアルプロスタジル注射液は、ダイズ油を分散体の主成分とする油滴分散体である。この分散体を球体としたとき、分散体の内圧は、外圧に対してどの程度高いか。最も近い値はどれか。1つ選べ。ただし、以下に示すヤング・ラプラスの式が成り立つとし、油滴分散体の直径は、約 120 nm、分散体の主成分であるダイズ油の注射液界面に対する界面ギブズエネルギーは、25 mJ/m² とする。ただし、分散体中の界面活性剤の影響はないものとする。

$$\Delta P = \gamma \cdot 2/r \quad (\Delta P: \text{液滴内外の圧力差}, \gamma: \text{界面張力}, r: \text{液滴の半径})$$

- 1 8.3×10^4 Pa 2 1.7×10^5 Pa 3 4.2×10^5 Pa
4 8.3×10^5 Pa 5 1.7×10^6 Pa

正解 4 [100-199]

$$\Delta Pa = 25 \cdot 2 \cdot 10^{-3} / (60 \cdot 10^{-9}) = 8.3 \cdot 10^5 \text{ (Pa)}$$

問1 注射用アルプロスタジルアルファデクス中の α -シクロデキストリンは、プロスタグランジン E₁ をモル比 1: 1 で包接する。注射用アルプロスタジルアルファデクス (20 μ g) を 25°C、1 mL 注射用水に溶解した。この時、65%のプロスタグランジン E₁ が α -シクロデキストリンから解離していた。プロスタグランジン E₁ の α -シクロデキストリンへの包接化の平衡定数 (L \cdot mol⁻¹) として最も近いのはどれか。1つ選べ。ただし、この注射用粉末にはプロスタグランジン E₁ が 56.4 nmol、 α -シクロデキストリンが 685 nmol 含まれるとする。

- 1 8.1×10^2 2 9.0×10^2 3 9.0×10^3 4 8.1×10^4 5 9.0×10^5

正解 1 [100-198]

$$\begin{aligned} & PG(56.4 \cdot 0.65 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) + DEX(685 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3 - 56.4 \cdot 0.35 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) \\ & = PG-DEX (56.4 \cdot 0.35 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) \\ & K = (56.4 \cdot 0.35 \cdot 10^{-6}) / (56.4 \cdot 0.65 \cdot 10^{-6}) / (685 \cdot 10^{-6} - 56.4 \cdot 0.35 \cdot 10^{-6}) \\ & = 8.1 \cdot 10^2 \end{aligned}$$

* * 規制区分：劇薬

処方せん医薬品^(※1)

貯法：2～8℃に保存すること

使用期限：3年

(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

ペグインターフェロン-α-2a製剤

ペガシス[®]皮下注90 μ g

ペガシス[®]皮下注180 μ g

PEGASYS[®]

ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 注

	90 μ g	180 μ g
承認番号	21500AMY00138	21500AMY00137
薬価収載	2003年12月	
販売開始	2003年12月	
国際誕生	2001年7月	
効能追加	2007年1月	



ロシュグループ

【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、「使用上の注意」に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

慢性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、及び肝硬変を伴う慢性肝炎ではないこと、並びに肝不全を伴わないことを確認する。本剤の使用にあたっては、組織像又は肝予備能、血小板数などにより、慢性肝炎であることを確認すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 小柴胡湯を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
2. 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある(「重大な副作用」の項参照)。]
3. 自己免疫性肝炎の患者[肝炎が重症化することがある。]
4. 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
5. 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児(「小児等への投与」の項参照)
6. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【用法・用量】

使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。通常、成人には1回180 μ gを週1回、皮下に投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤単独によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- (1) 本剤単独の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。
- (2) 本剤単独の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	10g/dL以上

- (3) 90 μ gへの減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること(「慎重投与」の項参照)。
- (4) 本剤単独投与中は、各投与直前に必ず血液学的検査を実施し、90 μ gへの減量又は中止の必要性について検討すること。好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。

検査項目	90 μ gに減量	中止
好中球数	750/ μ L未満	500/ μ L未満
血小板数	50,000/ μ L未満	25,000/ μ L未満
ヘモグロビン量	—	8.5g/dL未満

2. リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- (1) 本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与24週で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。なお、臨床試験の結果より、投与中止例では有効率が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。
- (2) セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者以外に対しては、患者の状態や治療への反応性に応じて24週間で投与終了するなど投与期間の短縮も考慮すること。

【組成・性状】

販売名	ペガシス皮下注90 μ g ^(※2)	ペガシス皮下注180 μ g
成分 (1バイアル (1.0mL)中)	有効成分・含有量 ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) 90 μ g (インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)として)	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) 180 μ g (インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)として)
添加物	ベンジルアルコール 10.0mg	
	ポリソルベート80 0.05mg	
	酢酸ナトリウム 2.617mg	
	氷酢酸 0.0462mg	
	等張化剤	
性状	無色～微黄色の澄明の液	
剤形	注射剤(バイアル)	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比	1.2～1.5(生理食塩液に対する比)	

注2)：90 μ g製剤は減量用製剤である。

【効能・効果】

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者
 - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者

<効能・効果に関連する使用上の注意>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコー

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

	頻度不明 ^(注3)	10%以上	10%未満
眼	角膜潰瘍、霧視		眼痛、網膜の微小循環障害 ^(注) 、眼の炎症(結膜炎、角膜炎等)、結膜充血、網膜出血、眼の異常感、眼乾燥
その他	無力症、勃起機能不全	注射部位反応(71.4%) ^(注3) 、トリグリセライド上昇(28.6%)、体重減少(22.6%)、電解質異常(カルシウム、リン等)(25.6%)、感染症(細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪、CRP上昇、TSH上昇、疲労、熱感	TSH減少、血糖上昇、冷感、血中アルブミン減少、T ₄ 上昇・減少、浮腫、T ₃ 上昇、痔出血、耳鳴、疼痛、胸部不快感、耳痛、耳閉感、尿糖陽性、中耳炎、外耳炎、末梢腫脹、慢性甲状腺炎、サルコイドーシス、リンパ節症熱感

- 注3) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。
 注4) 必要に応じて解熱剤等の投与等の適切な処置を行うこと。
 注5) 腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 注6) 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。
 注7) 網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 注8) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、癢疹、硬結、腫脹、潰瘍等を見ることがある。

5. 高齢者への投与

国内外で実施された臨床試験において、加齢に伴い重篤な副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

<本剤単独の場合>

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠アカゲザルに対し、胎児期初期から中期にかけてインターフェロン アルファ-2a 100、500、2,500万IU/kg/日を投与したところ用量依存性の流産誘発作用がみられている。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行(6.5mg/kg単回投与)することが報告されている(【薬物動態】の項参照)。]

<リバビリンとの併用の場合>

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[リバビリンの動物実験で催奇形性作用(ラット: 10mg/kg/日、ウサギ: 1.0mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット: 10mg/kg/日、ウサギ: 1.0mg/kg/日以上)が認められている。]
- 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。[本剤に含まれているベンジルアルコールの過剰暴露に関連した新生児、乳児の死亡が報告されている。]
- 3歳以上の幼・小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

- 投与経路: 本剤は皮下注射のみに使用すること。
 - 投与方法: 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - 注射部位反応: 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、癢疹、硬結、腫脹、潰瘍等を見ることがある。
- (4)本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

9. その他の注意

国内臨床試験において、中和抗体の発現が4.1%にみられている。

【薬物動態】

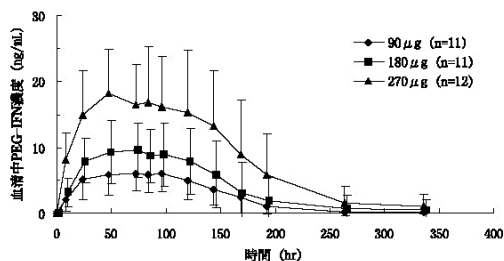
<日本人における成績>

血中濃度

1. 単回投与⁽¹⁾

健康成人男子36名にPEGインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)[以後PEG-IFN] 90、180及び270 μ gを各投与群12名ずつ、単回皮下投与^(注)した際の血清中濃度は、いずれの群も投与後約70時間で最高値に達し、その後、緩やかな一相性の消失を示した。消失半減期($t_{1/2}$)の平均値はそれぞれ40時間、33時間、43時間であった。C_{max}、AUCは投与量に比例して増加し、PEG-IFN初回投与時の体内動態は線形性を示すことが示唆された。

単回皮下投与後の血清中濃度推移(平均±標準偏差)



薬物動態パラメータ

	投与量(μ g)		
	90 ^(注) n=11 ^a	180 n=11 ^a	270 ^(注) n=12
t _{max} (hr)	72.0±17.8	70.9±36.6	73.0±41.1
C _{max} (ng/mL)	6.56±3.0	10.7±4.27	20.4±8.68
t _{1/2} (hr)	40.2±16.2 ^b	32.5±31.2	42.8±27.7
AUC(ng·hr/mL)	1000±455 ^b	1530±1110	3100±1500
CL/F(mL/hr)	126±102 ^b	212±197	110±64.0

平均±標準偏差

- a 定量限界以下あるいは定量限界付近で推移した被験者各1例は除外した。
 b 消失相が算出できない被験者が1名いたため、n=10とした。

注9)承認された用法・用量は1回180 μ gを週1回皮下投与である。

2. 反復投与⁽²⁾

C型慢性肝炎患者90例にPEG-IFNを週1回24週間投与した際、血清中濃度の蓄積率は、約2-3倍であり、4-8週間で定常状態に到達した。

3. リバビリン併用時の薬物動態⁽³⁾

C型慢性肝炎患者36例(PEG-IFNとリバビリン併用投与群、PEG-IFN単独投与群各18例)においてPEG-IFNとリバビリンの薬物相互作用を検討したところ、投与12週時のC_{max}及びAUC_{0-168h}は両群で類似しておりリバビリンの併用は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

PEG-IFNとリバビリン併用投与群、PEG-IFN単独投与群におけるPEG-IFNの薬物動態パラメータ

	PEG-IFN+リバビリン 併用投与群 n=18	PEG-IFN単独投与群 n=18
t _{max} (h)	73.6±58.5	69.2±34.8
C _{max} (ng/mL)	30.5±16.0	30.7±14.2
AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	4080±1860	4220±1880

(平均±標準偏差)

<外国人における成績(参考)>

1. 代謝⁹⁾

チトクロムP-450(CYP)分子種への影響について、酵素活性の良好な被験者を対象に、CYPにより特異的に代謝されるDapsone(CYP3A4)、Debrisoquine(CYP2D6)、Mephenytoin(CYP2C19)、Theophylline(CYP1A2)、Tolbutamide(CYP2C9)の薬物動態を、PEG-IFN180 μ gを週1回4週間投与する前と投与後で比較した。TheophyllineのCmaxにPEG-IFNの影響は認められなかったが、AUCは反復投与前と比べ約25%増加した。よってPEG-IFNは、CYP1A2で代謝される薬物の血中濃度を上昇させる可能性があるため、併用には注意が必要であることが示された。CYP1A2以外の代謝活性にPEG-IFNの影響は認められなかった。

2. 腎機能障害者における薬物動態¹⁰⁾

腎機能障害者および健康成人30名にPEG-IFN 90 μ gを単回皮下投与して薬物動態を検討したところ、クレアチニン・クリアランスが20mL/minを超える患者では、健康成人と薬物動態パラメータは同様であった。

ただし、透析患者にPEG-IFN 45、90、135又は180 μ gを単回皮下投与したところ、暴露量は用量比例的に増加し、135 μ g投与した時の暴露量は健康成人に180 μ g投与した場合と同様であった。

(参考)動物実験の結果

1. 分布¹¹⁾

雄ラットに¹⁴C]PEG-IFN 1.3mg/kgを単回皮下投与した際、放射能は緩やかに各主要組織に分布し、腎臓、肺、脾臓、副腎、肝臓、骨髄が主であった。最も高い放射能濃度を示した組織は、皮膚(投与部位を含む)以外では腎臓であり、唯一血中を超える放射能濃度を示した。

また、妊娠13日目のラットに¹⁴C]PEG-IFN 6.5mg/kgを皮下投与後、放射能は緩やかに各組織中に分布したが、胎児の放射能濃度はわずかであった。

2. 排泄¹²⁾

雄ラットに¹⁴C]PEG-IFN 1.0mg/kgを単回皮下投与した際、投与後14日までに、尿中に35%、糞中に4.3%の放射能が排泄され、尿中排泄が主であった。尿中への排泄は投与初日から認められ、1日あたりの排泄は7%を超えることはなかったが、14日目においても1%以上の排泄が確認された。

3. 乳汁中移行¹³⁾

授乳ラットに¹⁴C]PEG-IFN 6.5mg/kgを単回皮下投与した際、母動物血清ならびに乳汁中放射能濃度は、いずれも投与後48時間で最高濃度に達した後、ほぼ同様な推移で消失したが、血清中放射能と乳汁中放射能のAUC比較で乳汁中の放射能は血清中の約1/25と低かった。

【臨床成績】

<PEG-IFN単独での成績>⁹⁾

C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)9MIU週6回2週間以後週3回2週間投与を対照とした国内臨床第II相試験において、投与終了後24週時のHCV-RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN 180 μ g週1回48週間投与では36.1%(44/122)であった。ジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス学的効果及び主な副作用・臨床検査値異常発現率を投与量別に表に示した。

C型慢性肝炎患者におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN 180 μ g ^{注11)}	PEG-IFN 90 μ g ^{注9,12)}
1b	≥100KIU/mL	15.5%(11/71)	12.5%(4/32)
	<100KIU/mL	57.1%(4/7)	50.0%(3/6)
2a, 2b	≥100KIU/mL	76.2%(16/21)	27.3%(3/11)
	<100KIU/mL	61.5%(8/13)	85.7%(6/7)
その他 ^{注10)}		50.0%(5/10)	0%(0/3)
合計		36.1%(44/122)	27.1%(16/59)

注9)承認された用法・用量は1回180 μ gを週1回皮下投与である。

注10)投与前ウイルス量が未測定の場合、ジェノタイプ不明、混合感染例を含む

注11)PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間

注12)PEG-IFN 90 μ g週1回×48週間

C型慢性肝炎患者における主な副作用・臨床検査値異常の発現率^{注13)}

副作用・臨床検査値異常		PEG-IFN 180 μ g ^{注11)} (121例)	PEG-IFN 90 μ g ^{注9,12)} (57例)
副作用	発熱	65%	49%
	倦怠感	56%	54%
	頭痛	61%	53%
	脱毛	37%	30%
	関節痛	37%	25%
	不眠症	24%	26%
	上腹部痛	24%	18%
	背部痛	26%	21%
	咳嗽	26%	21%
	筋痛	27%	11%
	咽喉痛	23%	21%
	注射部位紅斑	10%	23%
臨床検査値異常	好中球数減少	79%	68%
	血小板数減少	78%	56%
	白血球数減少	73%	47%
	リンパ球数減少	56%	40%
	トリグリセライド上昇	22%	14%
	ALT(GPT)上昇	21%	25%
	AST(GOT)上昇	20%	25%
	ヘモグロビン減少	24%	16%
	ヘマトクリット減少	23%	16%
	赤血球数減少	26%	16%

注9)承認された用法・用量は1回180 μ gを週1回皮下投与である。

注11)PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間

注12)PEG-IFN 90 μ g週1回×48週間

注13)PEG-IFN 90 μ g群又は180 μ g群のいずれかから発現率が20%以上の副作用及び臨床検査値異常を記載した。

<リバビリンとの併用での成績>¹⁴⁾

ジェノタイプ1bでインターフェロン未治療のC型慢性肝炎患者を対象に、PEG-IFNとリバビリンの48週間併用投与群とPEG-IFN 48週間単独投与群の比較試験を実施した。その結果、高ウイルス量(血中HCV-RNA100KIU/mL以上)症例に対する投与終了後24週時のHCV-RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN単独投与群で24.0%(23/96)であったのに対し、PEG-IFNとリバビリンの併用投与群で59.4%(57/96)と有意に高いウイルス学的効果が認められた。

ジェノタイプ1bの初回治療例に対するウイルス学的効果

ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン併用投与群 ^{注14)}	PEG-IFN単独投与群 ^{注15)}
≥100KIU/mL	59.4%(57/96)	24.0%(23/96)

注14)PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間+リバビリン600~1,000mg/日×48週間

注15)PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間

また、ジェノタイプを問わないインターフェロン既治療のC型慢性肝炎患者を対象に、PEG-IFNとリバビリンの48週間併用投与を行った場合のウイルス学的効果は、全体で54.0%(54/100)、無効例で47.5%(19/40)及び再燃例で58.3%(35/60)であった。

再治療例に対するウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン併用群 ^{注14)}		
		全体	無効例	再燃例
1a	<100KIU/mL	100%(1/1)	-	100%(1/1)
1b	≥100KIU/mL	50.6%(41/81)	51.4%(18/35)	50.0%(23/46)
	<100KIU/mL	66.7%(2/3)	0%(0/1)	100%(2/2)
2a	≥100KIU/mL	57.1%(4/7)	0%(0/2)	80.0%(4/5)
	<100KIU/mL	100%(2/2)	-	100%(2/2)
2b	≥100KIU/mL	66.7%(4/6)	50.0%(1/2)	75.0%(3/4)
合計		54.0%(54/100)	47.5%(19/40)	58.3%(35/60)

注14)PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間+リバビリン600~1,000mg/日×48週間

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用¹³⁾

HCV-RNAサブゲノムレプリコンアッセイにおいて、HCV-RNAレプリコンの複製を阻害した。また、水疱性口内炎ウイルス及び脳心筋炎ウイルスに対する、抗ウイルス作用を示した。

*In vitro*においては、PEG-IFNの抗ウイルス作用は、インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)に比べて低下していた。

2. 腫瘍細胞増殖抑制作用¹⁴⁾

パーキットリンパ腫由来細胞(Daudi)、ヒト腎癌由来細胞(A-498等)、慢性骨髄性白血病由来細胞(K562)、黒色腫由来細胞(Hs294T等)及び神経膠芽細胞腫由来細胞(T98G)に対して細胞増殖抑制作用を示した。また、ヌードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞(A-498、ACHN及びCaki-1)の増殖を抑制した。

*in vitro*においては、PEG-IFNの腫瘍細胞増殖抑制作用は、インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)に比べて低下していたが、*in vivo*においては高い抗腫瘍効果が認められた。

3. 作用機序¹⁵⁻²⁰⁾

*in vitro*でインターフェロンα受容体と結合し、DNA結合性の転写因子複合体(statタイマー、ISGF3複合体)の形成及びインターフェロンアルファ誘導性の遺伝子発現を誘導した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)

[Peginterferon Alfa-2a(Genetical Recombination)]

本質：インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)のリジン残基の1箇所に、1分子の分枝ポリエチレングリコールが、アミド結合を介して共有結合している修飾蛋白質

分子式：インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)：

$C_{80}H_{136}N_{27}O_{235}S_3$

分枝ポリエチレングリコール：

リジン分子のα及びεアミノ基にカルボニル基を介して分子量約20,000ダルトンのモノメトキシポリエチレングリコール鎖が1本ずつ結合したものからなる。

分子量：約60,000

インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)：

分子量19,236.87

分枝ポリエチレングリコール：分子量約40,000

【承認条件】

C型慢性肝炎に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

【包装】

ペガシス皮下注 90μg：1バイアル

ペガシス皮下注180μg：1バイアル

【主要文献】

- 1) 東純一, 他：薬理と治療 31：945, 2003
- 2) 社内資料：第Ⅱ相臨床試験(国内：JV15724)
- 3) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験(リバビリン併用時の薬物動態)(国内：JV15725)
- 4) 社内資料：薬物間相互作用試験(国外：NP15581)
- 5) 社内資料：腎機能障害による薬物動態への影響試験(国外：NP15579)
- 6) 社内資料：血液透析下にある腎不全患者の薬物動態への影響試験(国外：NR16081)
- 7) 社内資料：動物実験：組織分布、尿糞中排泄
- 8) 社内資料：動物実験：組織分布、乳汁中移行
- 9) 堺隆弘, 他：医薬と薬学 50：655, 2003
- 10) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験(リバビリン併用)(国内：JV15725)
- 11) 社内資料：脳心筋炎ウイルス(EMCV)に対する効果(*in vitro*試験)
- 12) 社内資料：HCV RNAサブゲノムの複製に対する効果(*in vitro*試験)
- 13) 社内資料：水疱性口内炎ウイルス(VSV)に対する効果(*in vitro*試験)
- 14) 社内資料：細胞増殖抑制作用(*in vitro*試験)
- 15) 社内資料：IFNα受容体(IPNAR)結合性(*in vitro*試験)
- 16) 社内資料：細胞内シグナル伝達性(*in vitro*試験)
- 17) 社内資料：6-16遺伝子の発現(*in vitro*試験)
- 18) 社内資料：DNAマイクロアレイによる遺伝子発現パターンの検討(*in vitro*試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

84006666



※2012年11月改訂（第12版）
 ※2011年12月改訂

日本標準商品分類番号
 876399

	皮下注用50	皮下注用100	皮下注用150
承認番号	21600AMY00134000	21600AMY00135000	21600AMY00136000
薬価収載	2004年12月	2004年12月	2004年12月
販売開始	2004年12月	2004年12月	2004年12月
国際誕生	2000年5月		
※効能追加	2011年12月		

ペグインターフェロン α -2b製剤

ペグイントロン皮下注用50 μ g/0.5mL用
ペグイントロン皮下注用100 μ g/0.5mL用
ペグイントロン皮下注用150 μ g/0.5mL用

劇薬
 処方せん医薬品：注意－医師等の
 処方せんにより
 使用すること

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
 使用期間：3年
 使用期限：外箱等に記載

PEGINTRON Powder for Injection

注射用ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）



【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、【使用上の注意】に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- 自己免疫性肝炎の患者【自己免疫性肝炎が悪化することがある。】

【組成・性状】

1. 組成

成分名		販売名		
		ペグイントロン [®] 皮下注用		
		50 μ g /0.5mL用	100 μ g /0.5mL用	150 μ g /0.5mL用
有効成分	ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）	74 μ g	148 μ g	222 μ g
	1バイアル中の含有量 日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解した溶液0.5mL中に含まれる量	50 μ g	100 μ g	150 μ g
添加物	ポリソルベート80	0.074mg	0.074mg	0.074mg
	白糖	59.2mg	59.2mg	59.2mg
	その他	リン酸二水素ナトリウム二水和物、無水リン酸一水素ナトリウムを含有する。		

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品で、溶解液として日本薬局方「注射用水」0.7mLを添付している。

2. 性状

本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤である。
 溶解後溶液

溶状	pH	浸透圧比
無色澄明	6.5～7.1	約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

- リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - 血中HCV RNA量が高値の患者
 - インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
- リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

（効能・効果に関連する使用上の注意）

- 本剤はリバビリンと併用すること（【臨床成績】の項参照）。
- 本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で10⁶IU/mL以上又はb-DNA法で1Meq/mL以上であることを確認すること。
- 本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない。

【用法・用量】

- リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
 リバビリンと併用すること。
 通常、成人には、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.5 μ g/kgを週1回皮下投与する。
 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
- リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合
 リバビリンと併用すること。
 通常、成人には、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.0 μ g/kgを週1回皮下投与する。
 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

- 本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解したとき、溶解液0.5mL中に表示量のペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。
 本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

体重(kg)	投与量(μ g)	使用バイアル	液量(mL)
35～45	60	100 μ g/0.5mL用	0.3
46～60	80		0.4
61～75	100		0.5
76～90	120	150 μ g/0.5mL用	0.4
91～120	150		0.5

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

体重(kg)	投与量(μ g)	使用バイアル	液量(mL)
35～45	40	50 μ g/0.5mL用	0.4
46～60	50		0.5
61～75	70		0.35
76～90	80	100 μ g/0.5mL用	0.4
91～120	100		0.5

- 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^(注2)
眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙
投与部位	注射部反応(紅斑、そう痒、発疹、疼痛)	注射部反応(腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍)	注射部反応(壊死)
その他	甲状腺機能異常、CRP上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、電解質異常(カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白質血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花柳症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、腫瘍、悪性リンパ腫 ^(注4) 、食道癌 ^(注4) 、ヘモグロビンA _{2c} 減少、腫脹、肺炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌 ^(注5) 、大腸癌 ^(注5)

注2) 頻度が明確となる調査によるものではない(海外報告等)

注3) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注4) 国内臨床試験において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

注5) インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

5. 高齢者への投与

国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)においても同様に流産の可能性が否定できないため。リバビリンにおいて、動物試験で催奇形性作用(ラット及びウサギ:1mg/kg/日)及び胎・胎児致死作用(ラット:10mg/kg/日)が認められている。]
- 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンの動物試験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- 投与経路: 本剤は皮下注射にのみ使用すること。
- 以下の手順に従い調製を行うこと。
 - 調製方法: 添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLを泡立てないように添加し、澄明になるまで静かに円を描くように回して十分に溶解させ(振り混ぜ

ないこと)、しばらく静置して消泡した後、必要量を抜き取ること。1パイアルあたり投与できる最大の液量は0.5mLである。

- 用時調整し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも2-8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また残液は廃棄すること。
- 凍結乾燥製剤と溶解液を混和した際、溶液が変色していたり、浮遊物がある場合には使用しないこと。

(3) 投与時:

- 注射部位は上腕、大腿、腹部、臀部等の皮下とする。注射部位反応(紅斑、そう痒等)が報告されているので、同一部位への反復注射は行わないこと。
- 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

9. その他の注意

本剤に対する中和抗体が出現することがある。(海外臨床試験)

【薬物動態】

ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)(以下:PEG-IFN α -2b)は、インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)(以下:IFN α -2b)を平均分子量約12,000の直鎖ポリエチレングリコール(PEG)で修飾した高分子医薬品である(分子量約32,000)。本薬の生物活性は分子内のIFN α -2b部分に由来している。また、IFN α -2bと比較して、PEG修飾によって代謝及び排泄が抑制されるため、生体内での保持時間が長く持続的な体内動態を示す特性を有している。

※1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性(1群6例)に本剤の0.5、0.7、1.0、1.5又は2.0 μ g/kg^(注2)を単回皮下投与したとき、血中濃度のt_{max}は投与後22~37時間、消失半減期は28~37時間であり、それぞれIFN α -2bの4~9倍及び6~7倍に遅延又は延長していた。また、本薬の平均滞留時間(MRT)はIFN α -2bの6~8倍に延長し、見かけの全身クリアランス(CL/F)は約1/10に低下していた。C_{max}及びAUC_{0- ∞} は用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。

(2) 反復投与²⁾

C型慢性肝炎患者(15例)に本剤の1.5 μ g/kgを、リバビリン400mg(800mg/日)の1日2回経口投与との併用により、週1回48週間反復皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血中濃度は反復投与開始後8週目までにはほぼ定常状態に到達し、AUC_{0-168hr}に基づく累積係数は1.12であった。48週間投与後のt_{1/2}は約55時間であった。

C型慢性肝炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

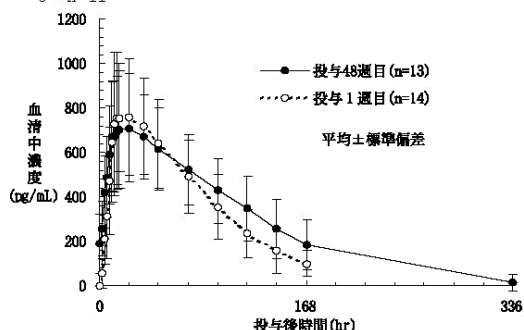
	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	C _{8hr} (pg/mL)	AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/hr/kg)
1週目 (n=14)	23.1 (50)	874 (33)	99 (60)	68.9 (26)	40.2 (29)	21.4 (28)
48週目 (n=13) ^a	22.2 (57)	774 (30)	185 (60)	77.0 (29)	55.3 (24)	21.1 ^b (28)
累積係数	—	0.917 ^b (28)	2.11 ^c (57)	1.12 ^b (22)	—	—

Electrochemiluminescent immunoassayによる測定 平均(%)CV

a: 1例の途中減量例(1.5 μ g/kg \rightarrow 0.75 μ g/kg)を含む。

b: n=12

c: n=11



C型慢性肝炎患者における反復投与時の血中濃度推移

【承認条件】

より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験（比較試験）を実施し、結果を速やかに報告すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
（JAN）

Peginterferon Alfa-2b（Genetical Recombination）（JAN）
（略号：PEG-IFN α -2b）

化学名：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
（ $C_{660}H_{1363}N_{229}O_{255}S_6$ ；分子量：19268.91）のアミノ酸残基（Cys¹、His⁷、Lys³¹、His³⁴、Lys⁴⁹、Lys⁸³、Lys¹¹²、Lys¹²¹、Tyr¹²⁹、Lys³¹、Lys³³、Lys³⁴、Ser¹⁶³及びLys¹⁶⁴）の1箇所につき1分子のメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約12,000）がカルボニル基を介して共有結合している修飾タンパク質（分子量：約32,000）

構造式： $H_3C-(O-CH_2CH_2)_n-OCO-Interferon\ \alpha-2b$

【包装】

ペグイントロン®皮下注用50 μ g/0.5mL用 1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）

ペグイントロン®皮下注用100 μ g/0.5mL用 1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）

ペグイントロン®皮下注用150 μ g/0.5mL用 1バイアル
（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL添付）

※※【主要文献】

- 1) 単回投与（社内資料）
- 2) 反復投与（社内資料）
- 3) 高齢者（社内資料）
- 4) 腎機能障害患者（社内資料）
- 5) 分布・排泄（社内資料）
- 6) 代謝物（社内資料）
- 7) 排泄（社内資料）
- 8) 代謝と薬物相互作用（社内資料）
- 9) Glue P, et al. : Hepatology 2000, 32, 647
- 10) 国内臨床試験（社内資料）
- 11) 熊田 博光ほか：肝胆膵 2006, 52, 645
- 12) C型代償性肝硬変患者での成績（社内資料）
- 13) Grace M, et al. : J Interferon Cytokine Res 2001, 21, 1103
- 14) 作用機序（社内資料）
- 15) 抗ウイルス作用（社内資料）
- 16) 細胞増殖抑制作用（社内資料）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961
<受付時間>9:00~18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより使用すること

処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより使用すること

スマンクス[®]肝動注用懸濁用液4mL

スマンクス[®]肝動注用懸濁用液6mL

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

SMANCS[®]suspension vehicle

**

	4mL	6mL
承認番号	21600AMY00024	21600AMY00025
薬価収載	2004年7月	
販売開始	1994年2月	
再審査結果	2006年12月	

貯法：遮光、室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

4mL・6mL for Hepatic Intra-arterial Injection

【警告】

*ショック、肝不全、急性腎不全及び胃穿孔、消化管出血・潰瘍等の重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設において、本療法に十分な経験を持つ医師が用いること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)ジノスタチン スチマラマー又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2)重篤な甲状腺疾患のある患者 [本剤はヨード化合物であり、ヨード摂取量増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。]

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

総ビリルビン値が3 mg/dL以上の患者又は肝癌病変の臨床病期Ⅲの患者 [肝不全等を起こしやすいので、やむを得ず投与する場合は亜区域投与とすること。]

【組成・性状】

1.組成

	有効成分（1管中）
スマンクス 肝動注用懸濁用液 4mL	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル 4 mL
スマンクス 肝動注用懸濁用液 6mL	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル 6 mL

2.製剤の性状

本剤は淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液である。
容器：無色透明アンプル

【効能・効果】

- ・スマンクス肝動注用懸濁用液 4 mL
スマンクス肝動注用 4 mg の懸濁用
- ・スマンクス肝動注用懸濁用液 6 mL
スマンクス肝動注用 6 mg の懸濁用

【用法・用量】

ジノスタチン スチマラマー 1 mg（力価）に対し、本懸濁用液 1 mL の割合で加えて使用する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

1 回投与量が 6 mg を超す場合あるいは投与間隔が 4 週間以内の場合は重篤な副作用があらわれることがあるので、用法・用量の範囲内で使用すること。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- (2)甲状腺疾患のある患者（「禁忌」の項参照）
- (3)休業後に再度本剤の投与を受ける患者 [本剤は抗原性を有し、抗体をつくりやすいので過敏症を起こすおそれがある。]
- (4)消化性潰瘍のある患者 [本剤の胃十二指腸動脈内への流入により消化性潰瘍を悪化させることがある。]
- (5)総ビリルビン値が 2～3 mg/dL までの患者又は肝癌病変の臨床病期Ⅱの患者あるいは高度門脈閉塞 (Vp3) のある患者 [肝不全等を起こすおそれがあるため、可能な限り亜区域投与を行うことが望ましい。]
- (6)肝内 AV シャントのある患者 [肺塞栓等を起こすおそれがある。]
- (7)肋間動脈への投与が必要な患者 [本剤の流入により脊髄梗塞を起こすおそれがある。]
- (8)食道静脈瘤のある患者 [食道静脈瘤の破裂のおそれがある。]

2.重要な基本的注意

- (1)使用にあたっては添付文書を熟読すること。
- (2)肝不全、肝膿瘍、間質性肺炎、急性腎不全等の重篤な副作用があらわれることがあるので、必要に応じて臨床検査（肝機能・腎機能等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

* (3) 標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍や脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こることがあるので、投与に際しては以下の点に注意すること。

- 1) ジノスタチン スチマラマーを懸濁した液の投与に際しては、肝動脈（固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等）内投与にのみ使用すること。ただし腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し投与すること。投与に際しては本剤の大動脈への逆流あるいは胃十二指腸動脈内への流入回避に十分注意して、カテーテルを挿入し投与すること。

2) 門脈本幹との著明なAPシャントのある患者に投与を行う場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し投与すること。

3) ジノスタチン スチマラマーを懸濁した液の投与に際して、それが肝動脈内で球状形態となる速度（1 mLあたり15～30秒）で少量ずつ投与を行うこと。

(4) ジノスタチン スチマラマーを懸濁した液に対する過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともにあらかじめジノスタチン スチマラマーによるプリック試験を行うことが望ましい。

(5) 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

** 3. 副作用

承認時の臨床試験では177例中170例（96.05%）に、市販後の使用成績調査では、4,779例中1,899例（39.74%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。（再審査結果通知：2006年12月）

(1) 重大な副作用

1) ショック（0.1～5%未満）：ショック（血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、咽頭浮腫等）、蕁麻疹等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝不全（0.1～5%未満）：肝不全があらわれることがあるので、必要に応じてビリルビン、コリンエステラーゼ等を含む肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸、腹水等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3) 肝膿瘍（0.1～5%未満）：肝膿瘍があらわれることがあるので、発熱の遷延、腹痛、右季肋部痛等が認められた場合には、速やかに腹部超音波検査等を実施し、抗生物質の投与、経皮経肝肝膿瘍ドレナージを行うなど適切な処置を行うこと。

4) 肝内胆汁性嚢胞（0.1～5%未満）：肝内胆汁性嚢胞があらわれることがあるので、発熱の遷延、上腹部痛等が認められた場合には、速やかに腹部超音波検査等を実施し、必要に応じて嚢胞穿刺にて胆汁の吸入を行うなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎（0.1%未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) 成人呼吸窮迫症候群（0.1%未満）：成人呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、胸部X線による両側性びまん性肺浸潤陰影が認められた場合には呼吸管理、循環管理等適切な処置を行うこと。

7) 急性腎不全（0.1～5%未満）：急性腎不全等があらわれることがあるので、必要に応じて血清クレアチニン、BUN等を含む腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8) 胃穿孔（頻度不明）、消化管出血・潰瘍（0.1～5%未満）：胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9) アシドーシス（0.1%未満）：アシドーシスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には適切な処置を行うこと。

10) 脊髄梗塞（頻度不明）：肋間動脈からの投与により、脊髄梗塞、両下肢麻痺等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
発熱	発熱 (27.8%)	悪寒・戦慄		
消化器	悪心・嘔吐、腹痛	食欲不振、腹部膨満感、心窩部不快感、上腹部不快感、びらん性胃炎	膵炎	
肝臓		ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、AI-P上昇、LDH上昇、コリンエステラーゼ低下、黄疸、総蛋白低下、アルブミン低下、赤沈亢進、コレステロール低下、ウロビリノ尿、腹水	ICGR15上昇、A/G低下、肝萎縮、血清アンモニウム値上昇	
胆のう、胆管		胆のう炎	胆のう壊死、胆管炎、胆管狭窄	胆管壊死
血液		貧血、血小板減少、白血球増多、白血球減少、好中球増多、好酸球増多、リンパ球減少、単球増多、プロトロンビン時間延長	好塩基球増多、好中球減少、リンパ球増多	
泌尿器		BUN上昇、血清クレアチニン上昇、尿中NAG上昇	蛋白尿、尿酸上昇、尿糖、尿沈渣異常、血尿	
皮膚 ^{*)}			紅斑、潰瘍	びらん、皮下脂肪組織炎
過敏症		発疹、潮紅		
循環器		血圧低下、血圧上昇、肝動脈狭小化及び閉塞	徐脈	血管炎
呼吸器		胸水、しゃっくり	呼吸困難、胸膜炎	肺水腫
電解質		低カルシウム血症	低カルシウム血症	
精神神経系		振戦	精神症状（譫妄状態、不安状態、記憶障害、失見当識）	

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他	動注部位の重苦しさ・痛み	全身倦怠感、胸部痛、頭痛、腰部痛、背部痛	動注時息苦しさ、上腹部圧痛、浮腫	

注)皮膚の変化は腹壁等に至る血管への流入による障害としてあらわれる。またこれらの症状から、皮膚壊死、筋壊死に至ることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験で胎児毒性が報告されている。]
- (2)授乳婦：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中移行が報告されている。]

5.小児等への投与

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

6.適用上の注意

(1)調製時：

- 1)本懸濁用液はジノスタチン スチマラマー専用の懸濁に使用する。
- 2)ジノスタチン スチマラマーを懸濁するにあたっては、ジノスタチン スチマラマーに本懸濁用液を無菌的に静かに加えた後、液を振り混ぜずにそのまま超音波を約3分間照射すること。超音波処理後、液を手で振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認したうえで使用すること。液中に塊が認められた場合には、超音波を更に30秒~1分間照射すること。超音波照射装置は、周波数が25~50kHz、出力密度が0.2~0.5W/cm²の範囲のものを使用すること。
- 3)ジノスタチン スチマラマーを懸濁するにあたっては、用時調製することとし、調製後速やかに使用するか、又は冷蔵庫に遮光保存して2日以内に使用すること。
- 4)本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2)使用時：

- 1)ジノスタチン スチマラマーを懸濁した後は光により不活性化されるので、十分に注意して使用すること。
- 2)本懸濁用液は油性成分のため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ部分に緩みやひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため注意すること。

7.その他の注意

ジノスタチン スチマラマーを懸濁した液の投与により、ジノスタチン スチマラマーに対する抗体が出現することがある。

【薬物動態】

1.肝腫瘍内濃度

肝腫瘍患者(2症例)の肝動脈内にジノスタチン スチマラマーを懸濁した液4mg/4mLを投与したとき、肝腫瘍組織内に投与後15日及び26日でもジノスタチン スチマラマーが高濃度検出され、その濃度はそれぞれ229.8ng/g及び381.8ng/gであった¹⁾。

	投与後日数	肝組織内免疫反応性濃度 (ng/g)		
		腫瘍組織	腫瘍組織近傍正常肝	正常肝
症例1	15日	229.8 (16.5)	18.6 (1.3)	13.9 (1.0)
症例2	26日	381.8 (55.3)	19.8 (2.9)	6.9 (1.0)

()内は正常肝内濃度に対する比

2.血漿中濃度

肝腫瘍患者の肝動脈内にジノスタチン スチマラマーを懸濁した液4mg/4mLを投与したとき、ジノスタチン スチマラマーの血漿中濃度は投与後1時間で510.3ng/mLであり、その後経時的に低下し、消失半減期は6.1時間であった¹⁾。

	投与前	投与後			
		1h	3h	6h	24h
ジノスタチン スチマラマー 濃度 (ng/mL)	0	510.3	385.3	184.4	45.4

【臨床成績】

全国45施設において肝細胞癌患者を対象に行われた臨床試験(効果判定可能症例：167例)での有効例はCR1例、PR59例であり、PR以上の奏効率は35.9%(60/167)であった²⁾。

【薬効薬理】

抗腫瘍作用

VX₂細胞を肝臓に移植されたVX₂肝癌ウサギにおいて、ジノスタチン スチマラマーを懸濁した液を肝動脈内に投与することにより、用量依存的な抗腫瘍作用を示した³⁾⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：**ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(Iodine addition products of the ethylesters of the fatty acids obtained from poppyseed oil)
- 本質：**本物質は、ケシ油脂肪酸エチルエステルにヨウ素を結合させたもので、定量するとき、ヨウ素(I：126.90)36.0~41.0%を含む。
- 性状：**ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは淡黄色~黄褐色澄明の粘性の油液である。エタノール(95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムと混和する。水に溶けない。空気は光によって徐々に暗褐色となる。
[粘度] 27~54mm²/s(20℃)
[比重] d₄1.270~1.292

【取扱い上の注意】

ロットにより色調に多少の異同があるが、淡黄色~黄褐色の範囲であれば、異状ではない。

【包装】

肝動注用懸濁用液4mL：1管
肝動注用懸濁用液6mL：1管

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1)峠 哲哉 他:癌と化学療法.18(10):1677,1991.[SMNC-005]
- 2)田口鐵男 他:癌と化学療法.18(10):1665,1991.[NCS-00100]
- 3)木村正美 他:癌と化学療法.16(6):2183,1989.[SMNC-010]
- 4)織田 勉 他:癌と化学療法.18(14):2423,1991.[SMNC-002]

*2.文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎ 0120-189-371

貯 法	遮光・室温保存
使用期限	容器、外箱に表示
注 意	取扱以上の注意の項参照

日本標準商品分類番号	877211
------------	--------

**承認番号	22300AMX00396
**薬価収載	2011年6月
販売開始	1996年7月
再評価結果	1982年1月

処方せん医薬品^注

リンパ系・子宮卵管造影剤

****リピオドール[®]480注10mL**

Lipiodol[®] 480 inj. 10mL

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル注射液

【警告】

ショック等の重篤な副作用があらわれることがある。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1)ヨード過敏症の既往歴のある患者
[ヨード過敏症発症の確率が極めて高い]
- (2)重篤な甲状腺疾患のある患者
[本剤はヨード剤なので甲状腺に影響するおそれがある]
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者（子宮卵管造影）
[妊娠中の投与に関する安全性が確立していない]

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

- (1)一般状態の極度に悪い患者
[副作用が重篤化するおそれがある]
- (2)重篤な心障害のある患者
[副作用が重篤化するおそれがある]
- (3)重篤な肝障害のある患者（リンパ系造影）
[本剤の代謝・排泄が障害されることにより副作用があらわれる可能性がある]
- (4)重篤な腎障害（無尿等）のある患者（リンパ系造影）
[本剤の代謝・排泄が障害されることにより副作用があらわれる可能性がある]
- (5)呼吸機能の著しく低下している患者（リンパ系造影）
[副作用が重篤化するおそれがある]
- (6)リンパ管閉塞の明らかな患者、急性耳下腺炎又はリンパ系に炎症のある患者（リンパ系造影）
[副作用が重篤化するおそれがある]

【組成・性状】

本剤は1アンプル中、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル10mLにヨウ素量として4.8g（38%w/w）を含有する。

内容量（mL）	10
ヨード含有量（mg/mL）	480
1アンプル中のヨード含有量（g）	4.8
性状	淡黄色～黄褐色の澄明な粘性の油性注射液

【効能・効果】

リンパ系造影、子宮卵管造影

【用法・用量】

1. リンパ系造影

本剤を皮膚直下の末梢リンパ管内に注入する。用量はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとして、通常、上腕片側5～6mL、下肢片側10mLである。注入速度は毎分0.3～0.5mL程度が望ましい。

2. 子宮卵管造影

用時医師が定める。ただしヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとして、通常5～8mLを200mmHg以下の圧で注入することを原則とし、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を有する患者
[ヨード過敏症発症の確率が高い]
- (2)甲状腺疾患のある患者
[本剤はヨード剤なので甲状腺に影響するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- (1)ショック等の発現に備え、十分な問診を行うこと。
- (2)投与量と投与方法の如何にかかわらずまれに過敏反応を示すことがある。本剤によるショック等の重篤な副作用は、ヨード過敏反応によるものとは限らず、それを確実に予知出来る方法はないので、投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。なお、油性造影剤であるため本剤による皮内反応テストは行わないこと。
- (3)子宮腔内の血管露出部等より血液中へ移行する可能性があり、重篤な副作用が発現するおそれがある。

3. 副作用

リンパ系造影^{1, 3, 4)}

承認時及び市販後の調査症例374例中、300例（80.2%）に副作用が報告され、特に、肺脂肪塞栓像143例（38.2%）、発熱135例（36.1%）の発現頻度が高かった。しかし、肺脂肪塞栓像の脂肪は肺動脈を閉塞しているものではなく、血管内に浮遊しているものであり、臨床的に問題のある症例はほとんどなかった。これらは、注入量、注入速度を注意することにより防げると思われる。また、発熱は一過性で翌日には回復しており、重篤なものではなかった。

子宮卵管造影²⁾

市販後の調査症例1,050例中、副作用としては腹痛2例（0.2%）、胸痛1例（0.1%）、油性剤の残留5例（0.5%）であった。

(1)重大な副作用

1) ショック

ショック（0.1%未満）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 呼吸器

肺炎、肺塞栓があらわれることがある（リンパ系造影）。

3) その他

脳塞栓（0.1%未満）があらわれることがある（リンパ系造影）。

注）処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

(2)その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚			皮膚炎		発疹 ^{注1)}
呼吸器			せき ^{注1)} 、くしゃみ ^{注1)} 、喀痰等		
循環器	肺脂肪塞栓像		チアノーゼ		
消化器			腹痛		食欲不振、下痢等
適用部位			疼痛		
白血球・網内系					リンパ管炎(一過性)
その他	発熱		油性剤の残留	胸痛	熱感 ^{注1)} 等、異物肉芽腫 ^{注2)}

注1) 観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。
 注2) 子宮卵管撮影に際して卵管通過性不良の場合、卵管内に造影剤が長期残留して生じることがある(特に、通過障害が炎症の場合には炎症を再燃させる危険性があるので注意すること)。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤投与の際にはX線照射を伴うので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと(子宮卵管撮影)。

あるいは、診断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(リンパ系撮影)。

6. 小児等への投与

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

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺機能検査等の放射性ヨードによる診断が必要な場合には、本剤の投与前に実施すること。

[検査値に影響を及ぼすことがある]

8. 適用上の注意

- (1) 静脈内に注入しないように注意すること。
- (2) 疼痛、卵管壁の損傷、造影剤の脈管内侵入、異物肉芽腫が発生することがあるので、本剤の注入量、注入速度等について十分注意すること(子宮卵管撮影)。
- (3) リンパ管破裂、塞栓、造影剤の管外漏出、疼痛が発生することがあるので、本剤の注入量、注入速度等については十分注意すること(リンパ系撮影)。
- (4) 皮膚切開部の局所感染を起こすことがあるので、局所及び器具の消毒を十分に行い、また、抗生物質、サルファ剤等の投与を行うこと(リンパ系撮影)。
- (5) 重篤なヨード過敏反応を防ぐため、患者に少量注入してしばらく状態を観察し、異常がなければ必要量を注入すること。
- (6) アンブルカット時に、ガラス微小片の混入を避けるため、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (7) ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤であるDEHP(di-(2-ethylhexyl) phthalate: フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)が製剤中に溶出するおそれがあるので、DEHPを含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。
- (8) 1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

9. その他の注意

承認外の肝動脈塞栓療法使用例で、重篤な胃・十二指腸潰瘍や脳梗塞、肺梗塞、肝臓への影響等が報告されている。

【臨床成績】

1. リンパ系撮影^{3,4)}

7施設145例において、本剤の造影能に良好な成績が得られている。

2. 子宮卵管撮影³⁾

総症例1,050例において、本剤の造影能に良好な成績が得られている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヨード化ゲシ油脂肪酸エチルエステル (ethyl ester of iodinated poppy-seed oil fatty acid)

性状：淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液。

溶解性：本品はエタノール(95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムと混和する。本品は水に溶けない。本品は空気又は光によって徐々に暗褐色となる。

[比重] d_4^{20} 1.270～1.292

[粘度] 27～54mm²/s (20℃)

【取扱上の注意】

本剤はロットにより色調に多少の異同がありますが、淡黄色～黄褐色の範囲であれば異状ではありません。

【包装】

リピオドール[®]480注10mL：5アンプル

【主要文献】

- 1) 市場正敏：日本胸部外科学会雑誌、1968；16：525-543。
- 2) 百瀬和夫ほか：日本不妊学会雑誌、1981；26：183-186。
- 3) 鈴木慎二ほか：日本医学放射線学会雑誌、1964；24：275-283。
- 4) 入野昭三：臨床放射線、1965；10：134-143。

***【文献請求先】

テルモ株式会社 コールセンター
 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
 TEL 0120-12-8195

製造販売元

Guerbet | ■■■

ゲルベ・ジャパン株式会社
 東京都千代田区麹町4丁目5番10号

販売元

TERUMO

テルモ株式会社
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

抗多発性骨髄腫剤

アルケラン錠2mg

Alkeran® Tablets 2mg

メルファラン錠

承認番号	21900AMX01072
薬価収載	2007年12月
販売開始	1979年5月

※規制区分:

毒薬、
 処方せん医薬品
 (注意—医師等の処方せん
 により使用すること)

※貯 法: 遮光した気密容器、2~8℃で保存
 使用期限: 包装に表示

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 白血球数2000/mm³以下又は血小板数50000/mm³以下に減少した患者[致死的な感染症誘発や出血傾向増大の危険性が高くなる。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中に日局メルファラン2mg
添加物	結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール400

2. 性状

白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
アルケラン錠 2mg	GX EH3				103mg

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解
 多発性骨髄腫

【用法・用量】

- ①1日1回メルファランとして2~4mg(本剤1~2錠)を連日経口投与する。
 又は
 ②1日1回メルファランとして6~10mg(本剤3~5錠)を4~10日間(総量40~60mg)経口投与し、休業して骨髄機能の回復を待ち(通常2~6週間)、1日2mg(本剤1錠)の維持量を投与する。
 又は
 ③1日1回メルファランとして6~12mg(本剤3~6錠)を4~10日間(総量40~60mg)経口投与し、休業して骨髄機能の回復を待ち(通常2~6週間)、同様の投与法を反復する。
 なお、投与中は頻回に血液検査を行い、特に白血球数、血小板数を指標として適宜用量を増減又は休業する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の投与により、骨髄抑制があらわれるので血液検査を十分に行い、特に白血球数が3000/mm³以下又は血小板数100000/mm³以下に減少した場合は骨髄機能が回復するまで減量又は休業すること。
- (2) 腎障害のある患者では本剤のクリアランスが低下し、本剤による副作用が増強するおそれがあるので、投与量が過多にならないよう考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 他の化学療法剤の投与中又は投与直後の患者あるいは放射線照射中又は照射直後の患者[重症の骨髄抑制があらわれるおそれがある。]
- (2) 感染症がある患者[感染症が増悪するおそれがある。]
- (3) 尿毒症を伴う患者[本剤の毒性が増大されるので、観察を十分に行い適宜減量のこと。]
- (4) 腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

骨髄異形成症候群(MDS)、急性白血病が発生したとの報告があるので、本剤を投与する際は、患者に対する有益性及び危険性を考慮すること。

3. 副作用

昭和42年9月より昭和57年4月までに収集された総症例1096例中596例(54.4%)に副作用の発現が報告された。また臨床検査値の変動は、660例で60.2%であった。その主なものは、骨髄抑制に伴う白血球減少、食欲不振、悪心・嘔吐等の胃腸障害、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇を伴う肝障害であった¹⁾。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制: 汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー様症状: ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあり、そのような症状に伴ってまれに心停止が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重篤な肝障害、黄疸: 肝炎や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症: 間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 溶血性貧血: 溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1%~5%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、胃重感、下痢、腹部膨満感、胃・十二指腸潰瘍、口内炎	
過敏症	発熱、痒痒感、発疹	紅斑、丘疹、めまい、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹、浮腫
皮膚	脱毛	

	0.1%~5%未満	頻度不明 ^{注)}
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇	
そ の 他	感染誘発	卵巣機能不全、月経異常、BUN増加

注) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験で大量(1.0mg/kg以上)をラットに投与した場合、催奇形性が報告されており、また他のアルキル化剤(シクロホスファミド)で催奇形性を疑う症例報告がある。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

6. 過量投与

徴候、症状: 本剤の過量の経口投与において、最も起こり得る初期症状は悪心、嘔吐及び下痢である。また、主な副作用は白血球減少、血小板減少及び貧血をきたす骨髓抑制である。

処置: 本剤は特有の解毒剤を有しておらず、本剤は血液透析により除去されないとの報告がある²⁾。本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分観察すること。

7. その他の注意

(1) マウス(1回0.75及び1.5mg/kgを週3回、6ヵ月間、腹腔内投与)及びラット(1回0.9及び1.8mg/kgを週3回、6ヵ月間、腹腔内投与)におけるがん原性試験で、マウスでは肺腫瘍及びリンパ肉腫の発生、ラットでは腹膜肉腫の発生が報告されている。

(2) 本剤は動物試験(ラット及びマウス)において遺伝毒性が認められている。また、本剤を投与した患者において染色体異常が認められたとの報告がある。

(3) 動物試験(ラット及びイヌ)において精子形成抑制作用が認められたとの報告がある。

(4) 類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを、シクロホスファミドを投与しない雌ラットと交配させたところ、胎仔の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある。

【薬物動態】^{注1)注2)}

1. 吸収

成人悪性腫瘍患者に経口投与された¹⁴C標識メルファラン(4.4~6.4mg/m²/日)は、投与2時間後に最高血中濃度に達した³⁾。

2. 代謝・排泄

成人悪性腫瘍患者に経口投与された¹⁴C標識メルファラン(4.4~6.4mg/m²/日)は、緩徐な排泄パターンを示し、投与後6日間で、投与量の約30%が尿中に排泄され、また20~50%が糞便中に排泄された³⁾。

注1) 外国人における成績である。

注2) アルケラン錠の効能・効果は多発性骨髄腫の自覚的並びに他覚的症狀の寛解である。

【臨床成績】

昭和42年9月より昭和51年12月に実施された、多発性骨髄腫患者234症例における一般臨床試験の概要は次のとおりである⁴⁾。

多発性骨髄腫治療効果判定項目	有効	やや有効	無効
自覚症状の改善 (骨痛の軽快その他)	114例 (54.5%)	64例	31例
末梢血液像の改善 (Hb量の改善その他)	56例 (26.8%)	56例	97例
骨髄像の改善 (形質細胞百分比の減少その他)	78例 (44.6%)	40例	57例
M成分量の減少 血清骨髄腫 蛋白の減少 尿BJ蛋白の減少	96例 (43.8%) 48例 (50.0%)	63例 12例	60例 36例
骨レ線所見の改善	11例 (6.3%)	32例	131例
血清カルシウムの減少	14例 (18.7%)	21例	40例
腎機能の改善 (BUNその他の改善)	19例 (21.1%)	23例	48例

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果⁵⁾

メルファランは、多発性骨髄腫に罹患した患者における骨髄腫細胞に対し、増殖抑制作用を示す。

2. 作用機序⁵⁾

メルファランは、ヒト多発性骨髄腫細胞のDNA合成開始を抑制することによりその増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的見解】

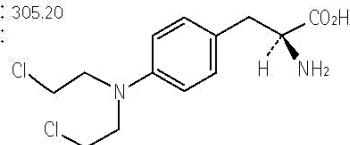
一般名:メルファラン(Melphalan)

化学名:4-Bis(2-chloroethyl)amino-L-phenylalanine

分子式: C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂

分子量: 305.20

構造式:



性 状: 白色~淡黄白色の結晶性の粉末である。水、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希硫酸化ナトリウム試液に溶ける。光によって徐々に着色する。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: 約 -32° (乾燥物に換算したものの0.5g、メタノール、100mL、100mm)

【包 装】

アルケラン錠2mg: 25錠 瓶

【主要文献】

- 厚生省薬務局監修: 薬務公報, **1226**, 21-23(1983)
- Tricot, G., et al.: Blood, **84**, 180A(1994)
- Tattersall, M. H. N., et al.: Eur J Cancer, **14**, 507-513(1978)
- Melphalan治療研究グループ: 臨床血液, **18**, 961-972(1977)
- 原 宏ほか: 日本血液学会雑誌, **34**, 614-621(1971)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL: 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX: 0120-561-047(24時間受付)

GlaxoSmithKline

製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

※規制区分:

毒薬、

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

貯 法:室温保存、遮光

使用期限:包装に表示

造血幹細胞移植前処置剤

アルケラン® 静注用50mg

Alkeran® for injection

注射用メルファラン

日本標準商品分類番号	874219
------------	--------

承認番号	21300AMY00134
薬価収載	2001年6月
販売開始	2001年6月
国際誕生	1963年9月

【警 告】

- 本剤の投与は、緊急時に十分措置できる医療施設及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。
- 本剤の使用にあたっては、患者又はそれに代わる適切な者に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行後、骨髄抑制作用の結果、感染症を発現し死亡した例が認められている。本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすことがあるので、下記につき十分注意すること。
 - 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
 - 本剤の投与後は輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行にあたっては、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。本剤の使用にあたっては製品添付文書を熟読のこと。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- 重症感染症を合併している患者[感染症が増悪し致命的となることがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※【組成・性状】

		1バイアル中の含量等
成分	日局メルファラン	50mg
添加物	ポリドロンK12	20mg
	塩酸(pH調節剤)	
専用溶解液 添加物	プロピレングリコール	6 mL
	エタノール	0.52mL
	クエン酸ナトリウム水和物	
性状	白色～微黄白色の凍結乾燥した塊状になった粉末の注射剤	
pH(専用溶解液10mLに溶解した時)	6.0～7.0	
溶状(専用溶解液10mLに溶解した時)	無色～微黄色澄明	

【効能・効果】

下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置

白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍

【用法・用量】

造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。ただし、移植は本剤の投与終了から24時間以上あけて行うこととする。

成人(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫):

メルファランとして1日1回60mg/m²を3日間投与(メルファラン3日間総量180mg/m²)する。

多発性骨髄腫に対してはメルファランとして1日1回100mg/m²を2日間投与(メルファラン2日間総量200mg/m²)も可とする。

小児(白血病、小児固形腫瘍):

メルファランとして1日1回70mg/m²を3日間投与(メルファラン3日間総量210mg/m²)する。

なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮すること。
- 腎障害のある患者では本剤のクリアランスが低下するおそれがあり、本剤による副作用が増強するおそれがあるので、投与量が過多にならないよう考慮すること。なお、減量の目安は確立されていない(「薬物動態」の項参照)。
- 本剤の投与前日から投与終了後24時間は、水分補給及び利尿剤の投与を行い十分な尿量を確保すること。なお、補液量は2,000mL/日以上、確保すべき尿量は100mL/h以上を目安とし、患者の年齢及び状態を勘案し調整すること。

<注射液の調製法及び投与法>

メルファラン50mg(1バイアル)に専用溶解液10mLを加え激しく振盪して完全に溶解し、希釈する場合には100mL以上の日局生理食塩液を用いること。なお、本剤は室温(約25℃)で用時調製し、溶解後又は希釈後に混濁又は結晶が認められる場合には使用しないこと。

溶解後は、安定性が低下するので速やかに使用し、室温においては少なくとも調製から1.5時間以内で投与を終了すること。投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。(「適用上の注意」及び「取扱い上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)
- 肝機能障害のある患者[肝機能障害が増悪するおそれがある。]
- 心機能障害のある患者(特にアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者)[致命的な心機能障害を発現するおそれがある。]
- 感染症を合併している患者[感染症が増悪し致命的となることがある。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植は、各医療施設において定められている造血幹細胞移植の手法に従って実施すること。
- 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植にあたっては、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
 - 本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)及び尿量のモニター等を行うこと。
 - 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
 - 本剤の投与後は輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- 感染症が増悪し致命的となることがあるので、重症感染症を合併している患者においては投与しないこと。
- 本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、水分補給や利尿剤の投与により十分な尿量を確保すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- 本剤の用量規制因子は下痢及び口内炎等の粘膜障害である。本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行に先立ち、口腔内病巣の治療、口腔内及び腸内の殺菌等の適切な処置を行うこと。
- 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植は、下記のことを踏まえ、患者に対する有益性及び危険性を考慮し十分説明した上で行うこと。
 - 閉経前の女性においては、卵巣機能抑制の結果、一時的又は永久的な無月経及び不妊症に陥る可能性が高いとの報告がある。

項目	評価対象例数	自家移植			同種骨髄移植 (4例)
		自家骨髄移植 (3例)	末梢血幹細胞移植 (19例)	合計 (22例)	
好中球数 > 500/mm ³	26	16.0 (15-22)	10.0 (8-13)	10.0 (8-22)	12.5 (11-15)
血小板数 > 3 × 10 ⁹ /mm ³	26	42.0 (38-62)	18.0 (9-90)	20.0 (9-90)	22.0 (18-24)
血小板数 > 5 × 10 ⁹ /mm ³	26	62.0 (38-86)	18.0 (9-90)	23.0 (9-90)	23.0 (18-27)
網状赤血球 > 10%	22	35.0 (28-36)	15.0 (11-26)	15.0 (11-36)	14.5 (13-15)

*自家骨髄移植：自家骨髄移植と末梢血幹細胞移植を併用した1例を含む。
 *血小板数：観察期間(3ヵ月)に血小板数が未回復であった4例(いずれも末梢血幹細胞移植は90日で打ち切りとした)。
 *網状赤血球：評価不能4例(いずれも末梢血幹細胞移植)を除外した。

小児における骨髄(幹細胞)生着日及び白血球指標の回復日数(造血幹細胞移植の種類別)

項目	評価対象例数	自家移植			同種骨髄移植 (7例)
		自家骨髄移植 (2例)	末梢血幹細胞移植 (5例)	合計 (7例)	
骨髄(幹細胞)生着日	14	19.67	11.0 (11-15)	13.0 (11-17)	18.0 (12-24)
白血球数 > 1000/mm ³	14	15.38	11.0 (10-15)	11.0 (10-38)	18.0 (12-24)
好中球数 > 500/mm ³	14	19.67	11.0 (11-15)	13.0 (11-17)	17.0 (12-24)
血小板数 > 2 × 10 ⁹ /mm ³	14	69.73	42.0 (15-47)	43.0 (15-73)	28.0 (23-45)
血小板数 > 5 × 10 ⁹ /mm ³	11	69.90	15.27 (2例)	48.0 (15-90) (4例)	28.0 (23-45)
網状赤血球 > 10%	13	41.53	15.0 (14-18) (4例)	16.5 (14-53) (6例)	24.0 (14-30)

*血小板数(> 5 × 10⁹/mm³)：観察期間(3ヵ月)に未到達の1例(自家骨髄移植)は90日で打ち切りとし、評価不能3例(いずれも末梢血幹細胞移植)を除外した。
 *網状赤血球：評価不能1例(末梢血幹細胞移植)を除外した。

3. その他の有効性

項目	3年生存率 (n: 評価対象例数) 生存期間中央値(範囲)	3年無病生存率 (n: 評価対象例数) 無病生存期間中央値(範囲)	奏効率(PR以上) (評価可能のみ)
全体	64.9% (n=37) 1089日 (69-1462)	54.1% (n=37) 1038日 (69-1462)	50.0% (9/18)
成人	60.9% (n=23) 1062日 (69-1358)	52.2% (n=23) 1012日 (69-1246)	46.2% (6/13)
多発性骨髄腫	37.5% (n=8) 450日 (69-1358)	12.5% (n=8) 320.5日 (69-1154)	50.0% (4/8)
悪性リンパ腫	80.0% (n=10) 1167.5日 (148-1246)	80.0% (n=10) 1167.5日 (98-1246)	40.0% (2/5)
白血病	60.0% (n=5) 1098日 (497-1233)	60.0% (n=5) 1098日 (169-1233)	
小児	71.4% (n=14) 1135日 (170-1462)	57.1% (n=14) 1098.5日 (92-1462)	60.0% (3/5)
小児固形腫瘍	60.0% (n=10) 1098.5日 (170-1462)	50.0% (n=10) 699.5日 (92-1462)	60.0% (3/5)
白血病	100% (n=4) 1202.5日 (1018-1265)	75.0% (n=4) 1202.5日 (278-1265)	

移植実施前に投与を中止した小児の1例を除く
 *：評価対象例なし。

4. 安全性

有害事象及び副作用の発現頻度

項目	成人	小児	合計
安全性評価対象	26例	15例	41例
有害事象発現例数・件数	26例・123件	15例・62件	41例・185件
副作用発現例数・件数	26例・107件	15例・57件	41例・164件
有害事象・副作用の種類	有害事象	副作用	有害事象 副作用 有害事象 副作用
消化器			
下痢	25 96.2%	25 96.2%	13 86.7%
口内炎・粘膜炎	21 80.8%	21 80.8%	12 80.0%
悪心・嘔吐	19 73.1%	18 69.2%	8 53.3%
腹痛	2 7.7%	2 7.7%	
食欲不振	1 3.8%	1 3.8%	
直腸潰瘍	1 3.8%	1 3.8%	
肝臓			
AST(GOT)・ALT(GPT)上昇	14 53.8%	11 42.3%	12 80.0%
ビリルビン値上昇	1 3.8%	1 3.8%	
LDH上昇	3 11.5%	1 3.8%	
ALP上昇	2 7.7%	1 3.8%	
ウロビリノーゲン陽性			
壊胆	1 3.8%	1 3.8%	
心筋症	1 3.8%	1 3.8%	
心房細動	1 3.8%	1 3.8%	
不整脈	1 3.8%	1 3.8%	
心不全	1 3.8%	0 0%	
中枢・末梢			
振戦	1 3.8%	0 0%	
泌尿器			
蛋白尿	3 11.5%	3 11.5%	
血尿	3 11.5%	2 7.7%	
腎障害	1 3.8%	1 3.8%	
急性腎不全	1 3.8%	0 0%	
皮膚			
発疹	3 11.5%	3 11.5%	
色素沈着	1 3.8%	1 3.8%	
発赤			
呼吸器			
咽喉炎	7 26.9%	7 26.9%	
間質性肺炎			
気管支炎	1 3.8%	0 0%	
代謝異常			
尿糖	1 3.8%	1 3.8%	
高力リウム血症	1 3.8%	1 3.8%	
感覚器			
味覚異常			
倦怠感	1 3.8%	1 3.8%	
その他			
下腿疼痛			
浮腫	1 3.8%	0 0%	
発熱	2 7.7%	0 0%	
顔面浮腫	1 3.8%	0 0%	
鼻出血			
頭痛	1 3.8%	1 3.8%	

項目	成人	小児	合計
感染症(感染症の疑いを含む) 38℃以上の発熱期間中央値	22例 6.5日 (0~44日)	13例 8.0日 (0~39日)	35例 7.5日 (0~44日)
急性GVHD*	4例 100%	3例 42.9%	7例 63.6%
慢性GVHD*	4例 100%	0例 0%	4例 36.4%

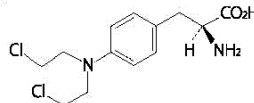
*：GVHDの評価対象は、成人4例及び小児7例(同種骨髄移植実施例)

【薬効薬理】

- 骨髄抑制作用¹⁾ メルファランには骨髄細胞のコロニー形成抑制作用及び骨髄抑制作用(in vivo マウス)が認められた。
- 抗腫瘍効果^{2)~25)} メルファランは用量依存性の抗腫瘍効果を示し、広い抗腫瘍スペクトルを有する。
 - マウスのSarcoma180腹水腫瘍、Ehrlich腹水癌、L1210白血病、P388白血病、B16黒色腫、Lewis肺癌、Colon-26結腸癌、Colon-38結腸癌、CD8F1乳癌及びブラットのWalker癌肉腫256、吉田肉腫、Jensen肉腫に対して腫瘍増殖抑制作用を示した。
 - ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍系であるMX-1乳癌、LX-1肺癌、CX-1結腸癌に対する抗腫瘍作用が認められた。
 - ヌードマウス移植ヒト神経芽腫、骨肉腫、免疫抑制マウス移植横紋筋肉腫及びヌードラット移植神経膠腫に対する抗腫瘍作用が認められた。
- 作用機序²⁶⁾ メルファランは、細胞内に取りこまれた後にDNA鎖間又はDNA鎖内架橋形成あるいはDNA-蛋白質架橋形成を通して抗腫瘍作用や骨髄抑制作用を示すものと考えられる。

※【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名：メルファラン(Melphalan)
 化学名：4-Bis(2-chloroethyl) amino-L-phenylalanine
 分子式：C₁₃H₁₄Cl₂N₂
 分子量：305.20
 構造式：



性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。水、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。光によって徐々に着色する。
 旋光度[α]_D²⁰：約-32°(乾燥物に換算したもの0.5g、メタノール、100mL、100mm)

【取扱上の注意】

本剤の溶液に触れると皮膚反応が起こることがあるので、取扱いは手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、十分に注意すること。皮膚に本溶液が付着した場合には、直ちに石鹸で洗い、水で完全に洗い落とすこと。

【包装】

1バイアル(専用溶解液10mL 1バイアル添付)

※【主要文献】

- Jost, L. M., : Onkologie, 13, 96-101 (1990)
- Tricot, G., et al. : Blood, 84, 180A (1994)
- Reece, P. A., et al. : Cancer Chemother Pharmacol, 22, 348-352 (1988)
- Ardiet, C., et al. : Cancer Chemother Pharmacol, 16, 300-305 (1986)
- Moreau, P., et al. : Br J Haematol, 95, 527-530 (1996)
- Pinguet, F., et al. : Anticancer Res, 17, 605-612 (1997)
- Hersh, M. R., et al. : Invest New Drugs, 1, 331-334 (1983)
- Alberts, D. S., et al. : Clin Pharmacol Ther, 26, 73-80 (1979)
- Greig, N. H., et al. : Eur J Clin Pharmacol, 32, 179-185 (1987)
- Gera, S., et al. : Cancer Chemother Pharmacol, 23, 76-80 (1989)
- Zucchetti, M., et al. : Cancer Chemother Pharmacol, 22, 87-89 (1988)
- Kergeris, M. F., et al. : Anticancer Res, 14, 2379-2382 (1994)
- Osterborg, A., et al. : Eur J Cancer Clin Oncol, 25, 899-903 (1989)
- Tricot, G., et al. : Clin Cancer Res, 2, 947-952 (1996)
- Reiter, E., et al. : Ann Hematol, 78, 189-191 (1999)
- Du, D. L., et al. : Cancer Res, 50, 4038-4043 (1990)
- Filippini, C., et al. : Int J Cancer, 72, 801-809 (1997)
- Sugiura, K. : Cancer Res, 25, 494-521 (1965)
- Schmidt, L. H., et al. : Cancer Chemother Rep, suppl. 2, 1-63 (1965)
- Goldin, A., et al. : Eur J Cancer, 17, 129-142 (1981)
- Makino, S., et al. : Med Pediatr Oncol, 13, 36-40 (1986)
- 望月一男ほか：整形外科基礎科学, 12, 558-560 (1985)
- Houghton, J. A., et al. : Cancer Treat Rep, 69, 91-96 (1985)
- Houghton, J. A., et al. : Eur J Cancer Clin Oncol, 20, 955-960 (1984)
- Friedman, H. S., et al. : Cancer Res, 54, 4710-4714 (1994)
- Samuels, B. L., et al. : J Clin Oncol, 13, 1786-1799 (1995)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
 カスタマー・ケア・センター
 TEL：0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
 FAX：0120-561-047(24時間受付)



グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

1100000005163

®登録商標

抗悪性腫瘍剤 抗CD20モノクローナル抗体

リツキサン®注10mg/mL

RITUXAN® Injection

リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

日本標準商品分類番号

874291

承認番号	21300AMY00273
薬価収載	2001年8月
販売開始	2001年9月
効能追加	2008年1月



* 規制区分：生物由来製品
処方せん医薬品注1)
貯法：凍結を避け
冷所(2~8℃)に保存
使用期限：瓶ラベル及び外箱に
表示の使用期限内に
使用すること

**【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後30分~2時間よりあらわれる infusion reactionのうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
(1)血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/μL以上)など腫瘍量の多い患者
(2)脾腫を伴う患者
(3)心機能、肺機能障害を有する患者
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高Al-P血症等の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12~24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
4. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
5. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。
6. ゼヴァリン イットリウム(90Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム(111In) 静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム(90Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム(111In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はマウスタンパク由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

*【組成・性状】

販売名	リツキサン注10mg/mL	
成分・含量(1瓶中)	10mL	50mL
有効成分 リツキシマブ(遺伝子組換え)®	100mg	500mg
添加物	ポリソルベート80 7mg 塩化ナトリウム 90mg クエン酸ナトリウム 71.4mg 無水クエン酸 1.4mg pH調整剤 適量	ポリソルベート80 35mg 塩化ナトリウム 450mg クエン酸ナトリウム 357mg 無水クエン酸 7mg pH調整剤 適量
性状	無色~淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5 ± 0.3	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対して)	

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(D-ガラクトース)を使用している。

【効能・効果】

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
 - インジウム(111In) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与
- ※CD: cluster of differentiation

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
2. CD20抗原は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

【用法・用量】

1. <CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
<インジウム(111In) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として250mg/m²を1回、点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。
2. 初回投与時は、最初の1時間は25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を100mg/時以上上げて1時間点滴静注し、さらにその後は200mg/時まで速度を上げることができる。なお2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。
3. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守ること。これらの症状は注入速度を上げた直後から30分以内に発現しやすいので、十分観察すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、25mg/時の注入速度で投与を開始する。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）

rituximab (genetical recombination) (JAN)

本 質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンパシバク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1 κ ）のマウスーヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

分子量：144,510 Da (daltons)

【承認条件】

使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

【包 装】

リツキシマブ注 10mg/mL：10mL 瓶×1，50mL 瓶×1

【主要文献】

- 1) 「IDEC-C2B8の薬物動態」(社内資料)
- 2) 「IDEC-C2B8 単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(社内資料)
- 3) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. **13** : 928 (2002)
- 4) 「IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 5) Igarashi T, et al. : Int.J.Hematol. **73** : 213 (2001)
- 6) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. **9** : 527 (1998)
- 7) 米国添付文書 2001
- 8) Reff ME, et al. : Blood **83** : 435 (1994)
- 9) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



全薬工業株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14

発売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1



抗HER2²⁾ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

ハーセプチン[®]注射用60
ハーセプチン[®]注射用150
HERCEPTIN[®]
トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

規制区分：生物由来製品
処方せん医薬品^{注1)}
貯 法：2～8℃に保存すること
使用期限：3年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

	注射用60		注射用150	
	添付希釈液あり	添付希釈液なし	添付希釈液あり	添付希釈液なし
承認番号	21600AMY00065		21300AMY00128	
薬価収載	2004年6月	2011年5月	2001年6月	2011年5月
販売開始	2004年8月		2001年6月	
効能追加	2011年3月		2011年3月	



ロシュグループ

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。
 - (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
 - (2) 胸部へ放射線を照射中の患者
 - (3) 心不全症状のある患者
 - (4) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
 - (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
3. 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(【慎重投与】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。
重篤な心障害のある患者(【警告】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)

注1) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: c-erbB-2)
注2) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【組成・性状】

販 売 名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150	
成分・含有量 (1バイアル中)	有効成分	トラスツズマブ(遺伝子組換え) ^{注3)} 60mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え) ^{注3)} 150mg
	添加物	トレハロース 54.48mg、L-塩酸ヒスチジン 1.34mg、L-ヒスチジン 0.86mg、ポリソルベート20 0.24mg	トレハロース 136.2mg、L-塩酸ヒスチジン 3.36mg、L-ヒスチジン 2.16mg、ポリソルベート20 0.6mg
性 状	白色～微黄色の塊		
剤 形	注射剤(バイアル)		
溶 解 液	日局注射用水 3.0mL	日局注射用水 7.2mL	
希 積 液 (添付希釈液あり製剤)	日局生理食塩液 250mL		
浸 透 圧 比 (生理食塩液に対する比)	1.0(日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後)		
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり			
pH	5.8～6.4		
浸 透 圧	55～70mOsm/kg		
溶 状	澄明又はわずかにタンパク質特有の乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。		

注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタの胃組織由来成分(ペプトン)を使用している。

【効能・効果】

- HER2過剰発現が確認された転移性乳癌
- HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法
- HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. HER2過剰発現が確認された乳癌の場合
本剤による術前補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
3. HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
(1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
(2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

	10%以上	2～10%未満	2%未満
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	痒疹症
肝臓			肝機能異常
腎臓		腎クリアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	急性腎不全
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊するよう指導すること。[本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25 mg/kg反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg反復投与)が報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1)調製時

1)本剤の調製時には、下記の換算式により投与に必要な抜き取り量を算出すること。

《体重あたりの換算式》

A法：HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の場合

$$\text{初回 抜き取り量(mL)} = \frac{\text{体重(kg)} \times 4 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量(mL)} = \frac{\text{体重(kg)} \times 2 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

B法：HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法及びHER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌の場合

$$\text{初回 抜き取り量(mL)} = \frac{\text{体重(kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量(mL)} = \frac{\text{体重(kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

*2)調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

3)溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。[本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。]

4)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2)投与時

1)他剤との混注をしないこと。

*2)ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。[本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こる。]

3)点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

(1)本剤投与により抗トラスツマブ抗体が出現したとの報告(921例中1例)があるが、当該症例において副作用は認められなかった。

(2)本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

(3)無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

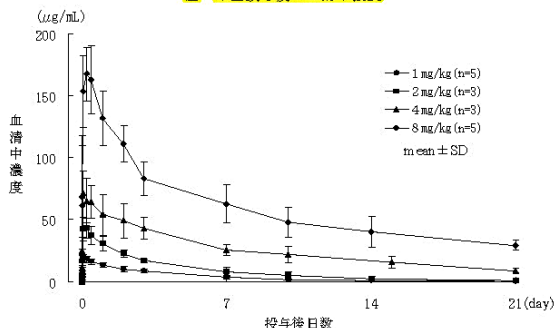
【薬物動態】

1. 血中濃度

単回投与時^{*)}

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツマブとして1～8 mg/kg^{**)}を90分間点滴静注したときの血中濃度は以下のとおりであった。トラスツマブの血中からの消失は緩やかで、被験者毎に1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1 mg/kg^{**)}では2.4日、8 mg/kg^{**)}では5.5日であった。C_{max}は用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス(CL)は投与量の増加に伴って低下した。分布容積(V_d)では、投与量の増加に伴う変化は認められなかった。

図 単回投与後の血中濃度



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 ^{**)} (mg/kg)	症例数	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _d (mL/kg)
1	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8	5	177±19	1,261±330	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean±SD

注4)承認された用法・用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgを週1回投与(A法)及び初回投与時8 mg/kg、2回目以降6 mg/kgを3週間1回投与(B法)である。

反復投与時^{**)}

(1)日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツマブとして1～8 mg/kg^{**)}を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低及び最高血中濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の最低及び最高血中濃度

投与量 ^{**)} (mg/kg)	症例数	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8	4	200±20.6	327±41.6

1, 8mg/kg : mean±SD

1. 抗腫瘍効果^{24,25,26,27}

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌(MCF7-HER2、BT-474(細胞当たりのHER2レセプター数=1.0×10⁹))、ヒト胃癌(NCI-N87)及び卵巣癌(CAOV3-HER2)^{28,29}に対し抗腫瘍効果が認められた。また、NCI-N87において、他の抗癌性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた。

MCF7-HER2、CAOV3-HER2に対しては総投与量3～100mg/kg(3回投与)の範囲で、NCI-N87に対しては総投与量70～280mg/kg(6回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1～30mg/kg(8～10回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された。

注11)承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌、HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法及びHER2過剰発現が確認された治療不能な進行・再発の胃癌である。

2. 作用機序^{28,29,30}

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発揮する。ヒトInterleukin-2で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、Na²⁴CrO₄で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞：標的細胞=25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツズマブを添加し、4時間培養した(37℃、5%CO₂)。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

- ヒト乳腺上皮細胞184A1株(HER2発現レベル^{31,32}=0.3)
- ヒト乳癌細胞MCF7株(HER2発現レベル=1.2)
- ヒト大腸癌細胞COLO201株³³(HER2発現レベル)=8.3)
- ヒト胃癌細胞MKN7株(HER2発現レベル=16.7)
- ヒト乳癌細胞SK-BR-3株(HER2発現レベル=33.0)

注12)ヒト乳腺上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値その結果、いずれの作用細胞：標的細胞比率においても、細胞障害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ(作用細胞：標的細胞=25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の時、それぞれR²=0.93、0.92、0.87、0.66)、トラスツズマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞障害活性を發揮することが示された。

また、ヒト乳癌細胞SK-BR-3(HER2高レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=9.0×10⁹))及びMCF7(HER2低レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=2.2×10⁹))を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した。この結果より、HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる。

ただし、HER2低発現の腫瘍(MCF7)では、*in vitro*の試験において、トラスツズマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用(トラスツズマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた)は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツズマブ(遺伝子組換え)
(Trastuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖分子式：軽鎖(C₁₀₂H₁₆₆N₃₀O₃₈S₆)
重鎖(C₂₁₄H₃₃₈N₅₈O₇₄S₁₄)
分子量：148,000

*【取扱い上の注意】

添付希釈液あり製剤を使用する場合、投与時に患者の体添付の溶解液、希釈液は冷蔵庫より取り出し、数分間室温

【承認条件】

承認時(HER2過剰発現が確認された転移性乳癌)
本適応に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を

*【包装】

- (添付希釈液なし)
ハーセプチン注射用60：1バイアル
日局注射用水1アンブル(3.0mL) 添付
- ハーセプチン注射用150：1バイアル
日局注射用水1アンブル(7.2mL) 添付
- (添付希釈液あり)
ハーセプチン注射用60：1バイアル
日局注射用水1アンブル(3.0mL) 及び
日局生理食塩液1バッグ(250mL) 添付
- ハーセプチン注射用150：1バイアル
日局注射用水1アンブル(7.2mL) 及び
日局生理食塩液1バッグ(250mL) 添付

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態<国内第I相試験-単回投与時の血中濃度>
- 2) 社内資料：薬物動態<国内第I相試験-反復投与時の血中濃度>
- 3) 社内資料：薬物動態<HERA試験におけるPKサブスタディー中間解析結果>
- 4) Bruno, R., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 58: 361, 2005
- 5) 社内資料：薬物動態<海外第III相試験-反復投与>
- 6) 社内資料：薬物動態<国内第I相試験-排泄>
- 7) 社内資料：薬物動態<動物実験-組織内分布>
- 8) 社内資料：薬物動態<動物実験-代謝物>
- 9) 社内資料：薬物動態<動物実験-胎児移行>

- 10) 社内資料：薬物動態<動物実験-尿糞中排泄>
- 11) 社内資料：薬物動態<動物実験-乳汁中移行>
- 12) 社内資料：臨床成績<国内第I相試験>
- 13) 社内資料：臨床成績<海外第II相試験-単独投与>
- 14) 社内資料：臨床成績<海外第II相試験-シスプラチン併用>
- 15) 社内資料：臨床成績<海外第III相試験-化学療法併用>
- 16) 社内資料：臨床成績<海外第III相試験-単独投与>
- 17) 社内資料：臨床成績<その他の海外臨床試験-用量別単独投与>
- 18) 社内資料：臨床成績<その他の海外臨床試験-既存の癌治療併用>
- 19) 社内資料：臨床成績<その他の海外臨床試験-標準的癌化学療法併用>
- 20) 社内資料：臨床成績<HERA試験-中間解析結果>
- 21) 社内資料：臨床成績<ToGA試験>
- 22) Coussens, L., et al.: Science 230: 1132, 1985
- 23) Lewis, G. D., et al.: Cancer Immunol. Immunother. 37: 255, 1993
- 24) Pietras, R. J., et al.: Oncogene 17: 2235, 1998
- 25) Baselga, J., et al.: Cancer Res. 58: 2825, 1998
- 26) 社内資料：抗腫瘍効果<ヒト胃癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討>
- 27) Fujimoto-Ouchi, K., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 59: 795, 2007
- 28) 社内資料：作用機序<抗体依存性細胞障害作用(ADCC)>
- 29) 社内資料：作用機序<HER2受容体数抑制作用>

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
FAX：0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量(mL)の目安					
体重(kg)	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の場合		HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法・治療不能な進行・再発の胃癌の場合		
	A法		B法		
	初回(mL)	2回目以降(mL)	初回(mL)	2回目以降(mL)	
35	6.7	3.3	13.3	10.0	
40	7.6	3.8	15.2	11.4	
45	8.6	4.3	17.1	12.9	
50	9.5	4.8	19.0	14.3	
55	10.5	5.2	21.0	15.7	
60	11.4	5.7	22.9	17.1	

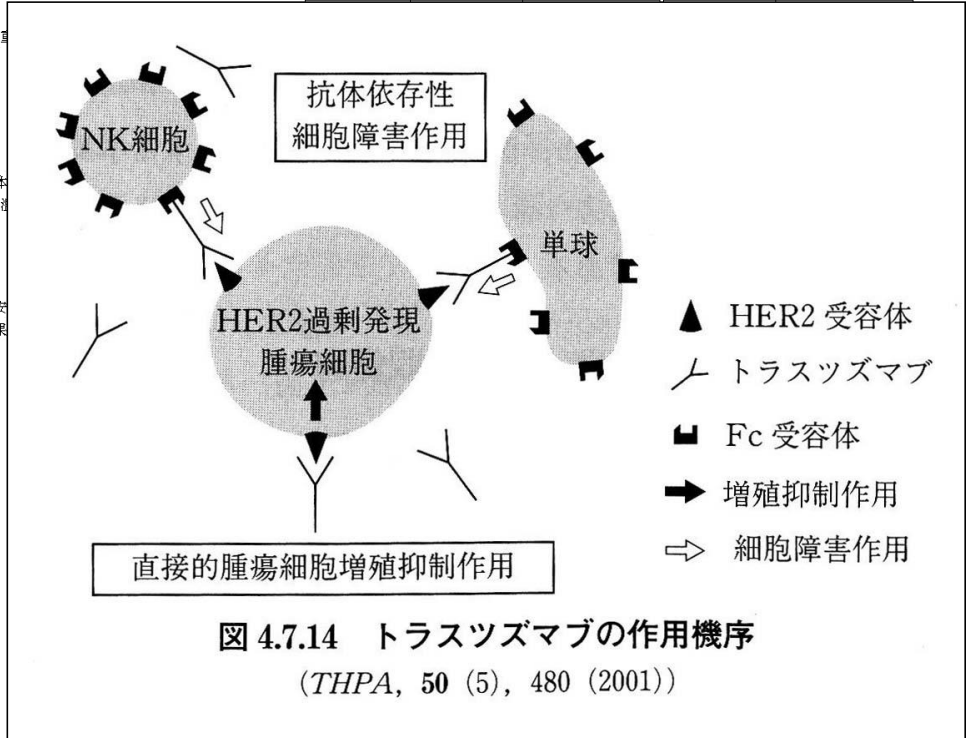


図 4.7.14 トラスツズマブの作用機序 (THPA, 50 (5), 480 (2001))

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

問 276-277 50 歳女性。2 型糖尿病と診断され内服薬で治療を行っていたが、血糖コントロール不良のため、インスリン導入目的で入院となり、以下の薬剤をペン型注人器を用いて投与することとなった。

(処方)

皮下注射（自己注射）

ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液

（カートリッジ型）

1 日 4 単位 1 日 1 回 朝食前 1 本

問 276（実務）

薬剤師が患者に指導する内容として、正しいのはどれか。2 つ選べ。

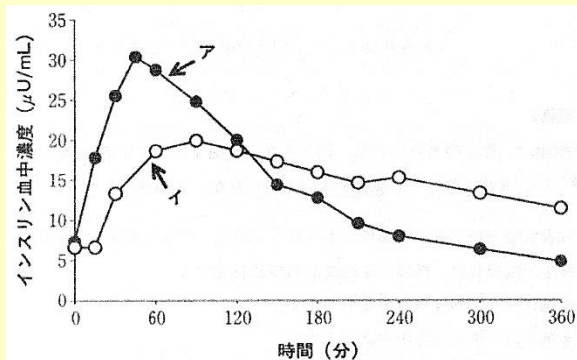
- 1 十分に混和し、均一にしてから使用してください。
- 2 注射を忘れた場合は、次回 2 倍量を注射してください。
- 3 注入ボタンを押したら速やかに針を抜いてください。
- 4 腹部、大腿部、上腕部などの投与部位を決め、その中で注射部位を毎回変えてください。

正解 1, 4

第 101 回

問 277（薬剤）

下図は、今回処方された注射剤（ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液）とインスリンヒト注射液を、それぞれヒトの皮下に投与した後のインスリン血中濃度推移を示している。処方された注射剤に該当する血中濃度推移と、この製剤の特徴に関する記述の組合せのうち、正しいのはどれか。1 つ選べ。なお、処方された注射剤には、添加剤としてプロタミン硫酸塩が含まれている。



	血中濃度推移	製剤の特徴
1	ア	プロタミン硫酸塩がインスリンの溶解補助剤として働いている。
2	ア	プロタミン硫酸塩がインスリンの六量体から単量体への解離を促進している。
3	ア	プロタミン硫酸塩がインスリンと溶解性の高い複合体を形成している。
4	イ	プロタミン硫酸塩がインスリンと固体分散体を形成している。
5	イ	プロタミン硫酸塩がインスリンとマイクロカプセルを形成している。
6	イ	プロタミン硫酸塩がインスリンと溶解性の低い複合体を形成している。

正解 6

第 101 回

抗糖尿病剤

劇薬
処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

ヒューマリン®N注カート^①
ヒューマリン®N注ミリオペン^{②}**

Humulin®N

ヒトインスリン水性懸濁注射液

貯法:遮光、2~8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

	①	②
承認番号	22000AMX01887	22300AMX00562
薬仙取載	2008年12月	2011年11月
販売開始	1996年12月	2011年11月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**

販売名	ヒューマリンN注カート	ヒューマリンN注ミリオペン キット
形態	カートリッジ	(カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て剤キット)
成分・含量 (1カートリッジ 又は1キット中)	ヒトインスリン(遺伝子組換え)300単位	
添加物	プロタミン硫酸塩 酸化亜鉛 濃グリセリン m-クレゾール 液状フェノール リン酸水素二ナトリウム七水和物 pH調節剤	1.04mg 適量 48mg 4.8mg 2.2mg 11.3mg 適量
性状・剖形	白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、穏やかに振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となる。(注射液)	
pH	7.0~7.5	
浸透圧比 (生理食塩液に対す る比)	約0.9	

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

通常、成人では初期は1回4~20単位を朝食前30分以内に万年筆型注入器を用いて皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

適用にあたっては本剤の作用時間、1mL当たりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適合する場合に投与すること。

なお、糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
 - 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用[「相互作用」の項参照]
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- (4) 自律神経障害の患者[アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。(「副作用」の項参照)

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、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経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

- 2) アナフィラキシーショック(0.1%未満)、血管神経性浮腫(頻度不明):アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用分類	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症			アレルギー、蕁麻疹、発疹、そう痒感
神経系			治療後神経障害(主に有痛性)
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常		
注射部位		発赤、そう痒感	疼痛、腫脹、硬結、リポダイストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
肝臓			肝機能異常
その他	浮腫		

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。(「副作用」の項参照)

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと。(「副作用」の項参照)

9. 適用上の注意

(1) 投与時

<カート>

- a 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後使用すること。

- b 本剤はインスリンペン型注入器を用いて使用する。また本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

- c 本剤の使用にあたっては、必ずインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むこと。

- d 1本を複数の患者に使用しないこと。

<ミリオペン>

- a 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後使用すること。

- b 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

- c 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

- d 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 マイクロファイナプラス及びナノパスニードルで行っている。]

- e 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等の処置方法を患者に十分指導すること。

- f 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

<カート>

- a 凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

- b 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

- c 使用開始後28日以内に使用すること。

- d カートリッジの壁に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

<ミリオペン>

- a 凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

- b 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

- c 使用開始後28日以内に使用すること。

- d カートリッジの壁に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

10. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

(2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

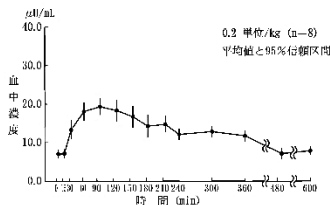
【薬物動態】

健康成人男子8名にヒューマリンN注を0.2単位/kg皮下注射して得られた血中濃度及びそれに対応する血糖値は次のとおりである³⁾。

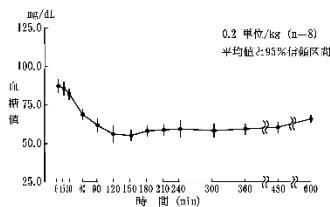
1. 皮下注射後の血中インスリン濃度

投与量 (単位/kg)	n	C _{max} (μ U/mL)	T _{max} (min)	AUC (μ U \cdot min/mL)
0.2	8	18.1	94	3374

平均値と95%信頼区間



2. 皮下注射後の血糖値



【臨床成績】*

インスリン投与を必要とする糖尿病患者を対象として行われた臨床試験の成績の概要は次のとおりである。総症例は97例。1日投与量は、患者個々に症状に応じて主治医が決定した。有効性解析症例のうち「極めて良好」あるいは「良好」と判定された症例は50.5% (49/97)であった。有用度判定において、有用以上と判定された症例は61.9% (60/97)であった³⁾。

評価方法	n	開始時	2ヵ月	3ヵ月
平均1日投与量(単位)	74	16.6	17.5	17.5
平均空腹時血糖値(mg/dL)	44	158	139	146
平均HbA1c ^{IF} (%)	62	8.52	7.83	7.84

注) 本試験で測定されたHbA1c値は、JDS値/NGSP値として標準化される前に測定された値である。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

- (1) ウサギ血糖による定量法により血糖降下作用が認められ、その力価は約27~28単位/mgであった。
- (2) 健康成人男子にヒューマリンR注は0.1単位/kgを、ヒューマリンN注は0.2単位/kgをそれぞれ1回皮下注射した結果、いずれの試験においても、血糖降下作用が認められた²⁾。

2. 作用機序

- (1) 下記の作用の結果として血糖が降下する⁴⁾。
 - 1) 肝臓におけるブドウ糖新生の抑制
 - 2) 肝臓、筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
 - 3) 肝臓における解糖系の促進
- (2) 培養ヒトリンパ球細胞、ラット脂肪細胞、ラット肝細胞膜におけるインスリンレセプターに対する結合、ラット脂肪細胞へのブドウ糖取り込み作用が認められた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ヒトインスリン(遺伝子組換え)(JAN)[日局]
Insulin Human(Genetical Recombination)

分子式: C₅₀₇H₇₅₃N₁₆₅O₁₇₅S₆

分子量: 5807.57

構造式: アミノ酸21個のA鎖とアミノ酸30個のB鎖が、S-S結合で連結されたポリペプチドである。

性状: 白色の粉末である。水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

注射剤 3mL (100単位/mL):2カートリッジ

注射剤 3mL (100単位/mL):2キット

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Herings, R. M. C. et al.:Lancet, 345, 1195(1995)
- 2) 小坂樹徳 他:最新医学, 43(3), 590(1988)
- 3) 小坂樹徳 他:基礎と臨床, 27(6), 2171(1993)
- 4) 葛谷 健:インスリン分子メカニズムから臨床へ, pp. 90-93, 講談社(1996)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間:月~金 8:45~17:30

®:登録商標

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7丁目1番5号

PV0592JJAP

製薬
処方箋医薬品
(注意 医師等の処方箋
により使用すること)

日本薬局方
インスリン ヒト(遺伝子組換え)注射液**

ヒューマリン® R注 100単位/mL

Humulin®R

インスリン ヒト注射液**

承認番号	22000AMX01881
薬価収載	2008年12月
販売開始	1986年1月
再審査結果	1993年9月

貯 法: 遮光、2~8℃で保存
使用期限: 外箱等に表示

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**

販売名		ヒューマリンR注100単位/mL	
		H局 インスリン ヒト (遺伝子組換え) 1000単位	
成分・含量 (1バイアル中)	濃グリセリン	160mg	
	m-クレゾール	25mg	
	pH調節剤	適量	
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)		
pH	7.0~7.8		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.8		

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

通常、成人では初期は1回4~20単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常成人1日4~100単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

適用にあたっては本剤の作用時間、1mL当たりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適合する場合に投与すること。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
- 2) 妊婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照〕

- 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用〔相互作用〕の項参照〕
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- (4) 自律神経障害の患者〔アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。H常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。(副作用)の項参照)
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。(副作用)の項参照)	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
二環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。〔副作用〕の項参照

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕の項参照

9. 適用上の注意

(1) 調製時

本剤は緩衝液を含まない速効型製剤である。本剤は燐酸緩衝液を含むヒトインスリン製剤と混合して使用することができる。混合に際しては各製剤の1mL当たりのインスリン含有単位に注意し、混合後、直ちに皮下注射する。なお、異なるインスリン製剤の混合に際しては、各製剤ごとに付された注意を守ること。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

(3) 保存時

- 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 使用開始後28日以内に使用すること。

10. その他の注意

- インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある¹⁾。
- ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

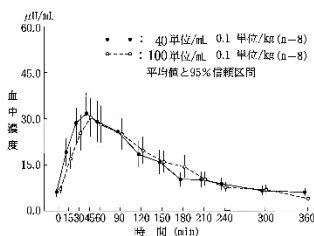
【薬物動態】

健康成人男子8名に本剤を0.1単位/kg皮下注射して得られた血中濃度及びそれに対応する血糖値は次のとおりである²⁾。

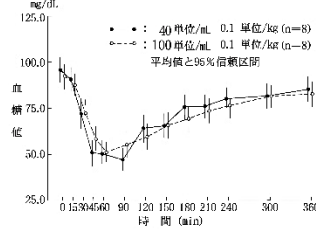
1. 皮下注射後の血中インスリン濃度

記号	規格 (単位/mL)	投与量 (単位/kg)	n	C _{max} (μ U/mL)	T _{max} (min)	AUC (μ U \cdot min/mL)
●-●	40	0.1	8	31.5	49.1	3469
○---○	100	0.1	8	29.1	52.7	3127

平均値と95%信頼区間



2. 皮下注射後の血糖値



【臨床成績】*

インスリン投与を必要とする糖尿病患者を対象として行われた臨床試験の成績の概要は次のとおりである。総症例は124例。ヒューマリンR注、ヒューマリンN注あるいは両製剤併用の選択は、主治医が患者の病態に応じて行い、また、個々の症例に応じて血糖コントロールに要する投与量、投与回数を用いた³⁾。

評価方法	n	開始時	前期 (1～2ヵ月)	中期 (3～4ヵ月)	後期 (5～6ヵ月)
平均日投与量(単位)	116	20.8	21.1	21.0	21.1
平均空腹時血糖値(mg/dL)	103	154	150	155	161
平均HbA _{1c} (%)	11.6	8.06	7.95	8.11	8.27

注) 本試験で測定されたHbA_{1c}値は、JDS値/NGSP値として標準化される前に測定された値である。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

- ウサギ血糖による定量法により血糖降下作用が認められ、その力価は約27～28単位/mgであった。
- 健康成人男子にヒューマリンR注を0.1単位/kgを、ヒューマリンN注は0.2単位/kgをそれぞれ1回皮下注射した結果、いずれの試験においても、血糖降下作用が認められた²⁾。

2. 作用機序

- 下記の作用の結果として血糖が降下する⁴⁾。
 - 肝臓におけるブドウ糖新生の抑制
 - 肝臓、筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
 - 肝臓における解糖系の促進
- 培養ヒトリンパ球細胞、ラット脂肪細胞、ラット肝細胞膜におけるインスリンレセプターに対する結合、ラット脂肪細胞へのブドウ糖取り込み作用が認められた (*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名: インスリンヒト(遺伝子組換え)(JAN) ||| 局。
Insulin Human (Genetical Recombination)

分子式: C₅₀₇H₇₆₄N₁₆₄O₁₇₅S₆

分子量: 5807.57

構造式: アミノ酸21個のA鎖とアミノ酸30個のB鎖が、S-S結合で連結されたポリペプチドである。

性状: 白色の粉末である。水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01 mol/L塩酸試液又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

注射剤 10mL(100単位/mL):1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- Herings, R. M. C. et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 小坂樹徳 他: 最新医学, 43(3), 590 (1988)
- 小坂樹徳 他: 最新医学, 43(4), 860 (1988)
- 葛谷 健: インスリン分子メカニズムから臨床へ, pp.90-95, 講談社 (1996)

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605 (医療関係者向け)
受付時間: 月～金 8:45～17:30
www.lillyanswers.jp

®: 登録商標

