

adrenaline (JP)

アドレナリン  
副腎髄質ホルモン

245

基本添付文書 テルモの注シリンジ, エピペン注射液, ポスミン注・外用液2023年5月改訂

〔製品〕 規格等：注射〔処方〕, 〔保険通知〕 《エピペン注射液0.3mg 2003.08.01承認》

アドレナリン 注シリンジ0.1% (テルモ)

エピペン〔EpiPen〕 注射液(自己注射用キット)0.3mg (ヴァイアトリス)

エピベン EpiPen 注射液(自己注射用キット)0.15mg (ヴァイアトリス)

ボスミン〔Bosmin〕 注1mg 外用液0.1% (第一三共)

〔組成〕〔注シリンジ(テルモ)〕：1シリンジ(1mL) 中1mg, pH：2.3～5.0 浸透圧比：約1

〔注射液(エピベン自己注射用キット)〕：1管(2mL) 中1mg, 2mg, pH：2.3～5.0 浸透圧比：約1。1回注入量は0.3mL(適用上の注意④参照)

〔注射液(ボスミン注)〕：1アンプル(1mL) 中1mg, pH：2.3～5.0 浸透圧比：約1

〔外用液(ボスミン)〕：0.1%, pH：2.3～5.0

〔効能・効果〕〔注シリンジ〕：①次の疾患に基づく気管支痙攣の緩解：気管支喘息, 百日咳 ②各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療 ③心停止の補助治療。効能関連注意 ①効能共通：本剤はアドレナリン注射液をあらかじめシリンジに充填した製剤であるため, 前記以外の効能又は効果を目的として使用しない ②各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療に対する使用時：本剤は心筋酸素需要を増加させるため, 心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避ける

〔エピベン〕：蜂毒, 食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療(アナフィラキシーの既往のある人又はアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る)。効能関連注意 ①アナフィラキシー反応は, 病状が進行性であり, 初期症状(しびれ感, 違和感, 口唇の浮腫, 気分不快, 吐き気, 嘔吐, 腹痛, 蕁麻疹, 咳込みなど)が患者により異なることがあるので, 本剤を患者に交付する際には, 過去のアナフィラキシー発現の有無, 初期症状等を必ず聴取し, 注射時期について患者, 保護者又はそれに代わり得る適切な者に適切に指導する ②注射時期については, 次のような目安も参考とし, 注射時期を遺失しないよう注意する ③初期症状が発現し, ショック症状が発現する前の時点 ④過去にアナフィラキシーを起こしたアレルゲンを誤って摂取し, 明らかな異常症状を感じた時点 ⑤心筋酸素需要を増加させるため, 心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避ける

〔ボスミン注〕：①次の疾患に基づく気管支痙攣の緩解：気管支喘息, 百日咳 ②各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療 ③局所麻酔薬の作用延長 ④手術時の局所出血の予防と治療 ⑤心停止の補助治療 ⑥虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止。効能関連注意 各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療に対する使用時：本剤は心筋酸素需要を増加させるため, 心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避ける

〔外用液〕：①次の疾患に基づく気管支痙攣の緩解：気管支喘息, 百日咳 ②局所麻酔薬の作用延長(粘膜面の表面麻酔に限る) ③手術時の局所出血の予防と治療 ④耳鼻咽喉科領域における局所出血 ⑤耳鼻咽喉科領域における粘膜の充血・腫脹 ⑥外創における局所出血

〔用法・用量〕〔注シリンジ〕：アドレナリンとして, 1回0.2～1mgを皮下注又は筋注(増減)。蘇生などの緊急時には, 1回0.25mgを超えない量を生理食塩水などで希釈し, できるだけゆっくりと静注。なお, 必要があれば5～15分ごとに繰り返す

〔エピペン〕：アドレナリンとして0.01mg/kgが推奨用量であり, 患者の体重を考慮して, 0.15mg又は0.3mgを筋注。用法関連注意 ①成人には0.3mg製剤を使用し, 小児には体重に応じて0.15mg製剤又は0.3mg製剤を使用する ②0.01mg/kgを超える用量, すなわち, 体重15kg未満の患者に0.15mg製剤, 体重30kg未満の患者に0.3mg製剤を投与すると, 過量となるおそれがあるので, 副作用の発現等に十分な

注意が必要であり, 本剤以外のアドレナリン製剤の使用についても考慮する必要があるが, 0.01mg/kgを超える用量を投与することの必要性については, 救命を最優先し, 患者ごとの症状を観察した上で慎重に判断する(特定背景関連注意⑩参照)

〔ボスミン注〕：①気管支喘息及び百日咳に基づく気管支痙攣の緩解, 各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療, 心停止の補助治療：アドレナリンとして, 1回0.2～1mgを皮下注又は筋注(増減)。蘇生などの緊急時には, 1回0.25mgを超えない量を生理食塩水などで希釈し, できるだけゆっくりと静注。なお, 必要があれば5～15分ごとに繰り返す ②局所麻酔薬の作用延長：アドレナリンの0.1%溶液として, 血管収縮薬未添加の局所麻酔薬10mLに1～2滴(アドレナリン濃度1：10～20万)の割合に添加して用いる(増減) ③手術時の局所出血の予防と治療：アドレナリンの0.1%溶液として, 単独に, 又は局所麻酔薬に添加し, 局所注入(増減) ④虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止：アドレナリンの0.1%溶液として, 点眼又は結膜下に0.1mL以下を注射(増減)

〔外用液〕：①気管支喘息及び百日咳に基づく気管支痙攣の緩解：5～10倍に希釈して吸入。1回の投与量はアドレナリンとして0.3mg以内。2～5分間たって効果不十分な場合でも, 前記投与をもう一度行うのを限度とする。続けて用いる必要がある場合でも, 少なくとも4～6時間の間隔をおく ②局所麻酔薬の作用延長：血管収縮薬未添加の局所麻酔薬10mLに1～2滴(アドレナリン濃度1：10～20万)の割合に添加して用いる ③手術時の局所出血の予防と治療, 耳鼻咽喉科領域における局所出血, 耳鼻咽喉科領域における粘膜の充血・腫脹, 外創における局所出血：0.1%溶液をそのままか, あるいは5～10倍希釈液を直接塗布, 点鼻もしくは噴霧するか, 又はタンポンとして用いる。用法関連注意 吸入時：過度の使用により不整脈, 心停止等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため, アドレナリンとして1回0.3mg以内投与の用法及び用量を守る(重要な基本的注意⑩参照)

〔警告〕〔エピペン〕：①本剤を患者に交付する際には, 必ずインフォームドコンセントを実施し, 交付前に自らが適切に自己注射できるよう, 保存方法, 使用方法, 使用時に発現する可能性のある副作用等を患者に対して指導し, 患者, 保護者又はそれに代わり得る適切な者が理解したことを確認した上で交付する。本剤を誤った方法で使用すると手指等への誤注射等の重大な事故につながるおそれがある(重要な基本的注意⑩, 適用上の注意参照) ②本剤を患者に交付する際には, 患者, 保護者又はそれに代わり得る適切な者に対して, 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し, また, 練習用エピソードレーナーを用い, 日頃から使用方法について訓練しておくよう指導する(適用上の注意参照) ③アナフィラキシー発現時の緊急補助的治療として使用するものであるため, 本剤を患者に交付する際には, 医療機関での治療に代わり得るものではなく, 使用後には必ず医療機関を受診し, 適切な治療を受けるよう指導する(適用上の注意参照) ④本剤が大量投与又は不慮に静注された場合には, 急激な血圧上昇により, 脳出血を起こす場合があるので, 静注しない。また, 患者に対して投与部位についての適切な指導を行う(適用上の注意⑩参照)

〔禁忌〕〔エピペン〕：イソプレナリン, ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤, アドレナリン作動薬を投与中の患者(ただし, 蘇生等の緊急時はこの限りでない)(相互作用⑩参照)

〔注シリンジ・ボスミン注・外用液〕：①用法共通 ②ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬,  $\alpha$ -遮断薬を投与中の患者〔〔注シリンジ・ボスミン注〕ただし, アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りでない〕(相互作用⑩参照) ③イソプレナリン塩酸塩, ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤, アドレナリン作動薬を投与中の患者〔ただし, 〔注シリンジ・ボスミン注〕蘇生等の緊急時はこの限りでない〕(相互作用⑩参照) ④〔ボスミン注〕点眼・結膜下注射(眼領域)使用時, 〔外用液〕眼周囲部等への使用時：狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者〔閉塞隅角緑内障患者の発作を誘発することがある〕〔〔ボスミン注〕重要な基本的注意⑩, 〔外用液〕重要な基本的注意⑩参照〕〔エピペン〕：〔重要な基本的注意〕①アドレナリン受容体作動薬として,  $\alpha$ -受容体,  $\beta$ -受容体それぞれに作用し, その作用は投与量, 投与方法等に影響を受けやすいので注意する ②アナフィラキシーショックの救急治療の第一選択剤であり, ショック時の循環動態を改善するが, その循環動態はショックを起こした原因及び病期により

## 2 アトレ

異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意する ④本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いる ⑤過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意する(重大な副作用⑥、過量投与⑦参照) ⑥本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、注射により発現する可能性のある副作用及び手指等への誤注射等のリスクについても、十分に説明し指導する(警告⑧、適用上の注意参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②次の患者には、ショック等生命の危機に直面しており、緊急時に用いる場合を除き、投与しない ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ④交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者：アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある ⑤動脈硬化症の患者：本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮及び基質的閉塞が現れるおそれがある ⑥甲状腺機能亢進症の患者：頻脈、心房細動がみられるおそれがある ⑦本剤により悪化するおそれがある ⑧糖尿病の患者：肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある ⑨心室性頻拍等の重症不整脈のある患者：本剤のβ-刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある ⑩精神神経症の患者：一般に交感神経作動薬の中樞神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性及び精神病的状態等があるので悪化するおそれがある ⑪コカイン中毒の患者：コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある ⑫投与量が0.01mg/kgを超える患者(0.15mg製剤については15kg未満、0.3mg製剤については30kg未満の患者)：過量投与になるので、通常のアドレナリン注射液を用いて治療する(用法関連注意⑨参照) ⑬高血圧の患者：本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇が現れるおそれがある ⑭肺気腫のある患者：肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある ⑮心疾患のある患者：本剤のβ-刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある ⑯妊婦：妊婦、妊娠している可能性のある女性又は産婦には投与しないことが望ましい。胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある ⑰授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑱小児等：低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない ⑲高齢者：少量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。本剤の作用に対する感受性が高いことがある

### 【相互作用】①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソプレナリン、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬(プロピロキソロール等) (禁忌参照)	不整脈、場合により心停止が現れることがある。蘇生等の緊急時以外には併用しない	これらの薬剤のβ-刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている

### ②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ・ハロタン <sup>*1</sup> ・イソフルラン <sup>*2</sup> ・セボフルラン <sup>*3</sup> ・デスフルラン <sup>*4</sup>	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている
三環系抗うつ薬 ・イミプラミン ・アミトリプチリン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・ミルナシプラン等 その他の抗うつ剤 ・マプロチリン等		アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている
メチルフェニデート		
抗精神病薬 ・ブチロフェノン系薬	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧が現れる	これらの薬剤のα-遮断作用により、本剤の

剤 ・フェノチアジン系薬剤 ・イミノジベンジル系薬剤 ・ゾレピン ・リスベリドン α-遮断薬	ることがある	β-刺激作用が優位になると考えられている
分娩促進薬 ・オキシトシン等 バクカアルカロイド類 ・エルゴタミン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている
ジギタリス製剤	異所性不整脈が現れることがある	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている
キニジン	心室細動が現れることがある	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている
甲状腺製剤 ・チロキシン等	冠不全発作が現れることがある	甲状腺ホルモンは心筋のβ-受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている
非選択性β-遮断薬 ・プロプラノロール ・カルバジロール等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する (2)血圧上昇、徐脈が現れることがある	(1)これらの薬剤のβ-遮断作用により本剤の作用が抑制される。また、本剤のβ-刺激作用により、これらの薬剤の作用が抑制される (2)これらの薬剤のβ-遮断作用により、本剤のα-刺激作用が優位になると考えられている
血糖降下薬 ・インスリン等	血糖降下薬の作用を減弱させることがある	本剤の血糖上昇作用によると考えられている
プロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣等が現れることがある	機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている
利尿剤 ・チアジド系利尿剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等) ・チアジド系類似剤(インダパミド等) ・ループ利尿剤(フロセミド等) ・カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン)	本剤の作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合は、利尿剤の一時休薬等を行う	併用により本剤の血管反応性を低下させることがある

\*1：ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は2.1μg/kgと報告されている。\*2：インフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7μg/kgと報告されている。\*3：セボフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発されたが、5μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5μg/kg～14.9μg/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。\*4：デスフルラン麻酔中、7.0μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0μg/kg～13.0μg/kgのアドレナリンを投与した場合、50%(6/12例)の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された

【副作用】次の副作用が現れることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②肺水腫(頻度不明)：初期症状として、血圧の異常上昇が現れることがある(重要な基本的注意⑨参照) ③呼吸困難(頻度不明) ④心停止(頻度不明)：初期症状として、頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶が現れることがある(重要な基本的注意⑨参照)

### ②その他の副作用

	頻度不明
循環器	心悸亢進, 胸内苦悶, 不整脈, 顔面潮紅・蒼白, 血圧異常上昇
精神神経系	頭痛, めまい, 不安, 振戦
過敏症	過敏症状等
消化器	悪心・嘔吐
その他	熱感, 発汗

【過量投与】①ときに心室細動, 脳出血等が現れることがある。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では, 特に注意する(重要な基本的注意<sup>⑨</sup>参照) ②腎血管の異常収縮により, 腎機能が停止するおそれがある ③血中の乳酸濃度が上昇し, 重篤な代謝性アシドーシスが現れるおそれがある 【適用上の注意】本剤を処方する医師は次の内容について正しく理解するとともに, 患者に交付する際には, 患者, 保護者又はそれに代わり得る適切な者に次の内容を必ず交付前に説明する(警告<sup>①</sup>〜⑥, 重要な基本的注意<sup>⑨</sup>参照) ①薬剤交付時の注意 ②本剤には有効期限が記載されている。有効期間に注意して, 有効期限が来る前に新しい製品の処方を受ける ③変色していたり, 沈殿物が認められたりしないか定期的に確認する。認められた場合, 本剤を使用せず新しい製品の処方を受ける ④本剤を使用した場合あるいは使用する必要がなくなった場合には, 医療機関等へ本剤を提出する ⑤光で分解しやすいため, 携帯用ケースに収められた状態で保存し, 携帯用ケース及び本剤を落とさないように注意する。落とししてしまった場合, 破損や漏れがないか確認する(取扱上の注意参照) ⑥15℃〜30℃で保存することが望ましいので, 冷所又は日光のあたる高温下等に放置しない(取扱上の注意参照) ⑦薬剤投与前の注意: 使用前に携帯用ケースから取り出す。なお, 本剤には安全キャップが装着されており, 安全キャップを外すと, 予期せぬときに作動するおそれがあるので, 注射を必要とする時まで, 絶対に安全キャップを外さない ⑧薬剤投与時の注意 ⑨本剤を適切に注射するためには, 携帯用ケースのふたを開けて注射器を取り出し, 青色の安全キャップを外し, 投与部位が動かないようにしっかり押さえ, 大腿部の前外側にオレンジ色のニードルカバー先端を数秒間強く押し付けて注射する。適正に本剤が作動した場合には, オレンジ色のニードルカバーが伸びる ⑩大腿部の前外側から注射する。尻や身体他の部分に注射しない。また, 緊急時には衣服の上からでも注射可能である(警告<sup>④</sup>参照) ⑪注射時に投与部位が動くことと注射部位を損傷したり, 針が曲がって抜けなくなったりするおそれがあるので, 投与部位をしっかりと押さえるなど注意する ⑫誤注射を防止するため, 指又は手等をオレンジ色のニードルカバー先端にあてないよう注意する。なお, もし指又は手等に誤って本剤を注射した場合には, 直ちに医療機関を受診して, 適切な処置を受けるよう指導する ⑬薬剤投与後の注意 ⑭投与量を安定化するため, 1管中2mLの薬液が封入されているが, 投与されるのは約0.3mLであり, 注射後にも約1.7mLの薬液が注射器内に残るように設計されていることから, 残液の量をみて投与しなかったと誤解するおそれがあるので注意する(組成参照) ⑮一度注射すると, 再度注射しても薬液が放出しない仕組みとなっているので, 同一の製剤を用いて二度注射しない 【取扱上の注意】外箱開封後は遮光して保存する(適用上の注意<sup>①⑥⑨</sup>参照) 【保存等】室温保存。有効期間: 20ヵ月 【承認条件】①安全性及び有効性を十分に理解し, 使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって処方・使用されるよう, 本剤を納入する前にあらかじめ講習を実施する等の適切な措置を講じる ②適正使用を推進するため, 未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じる

【注シリンジ・ボスミン注】: 【重要な基本的注意】①用法共通 ②本剤はアドレナリン受容体作動薬として, α-受容体, β-受容体それぞれに作用し, その作用は投与量, 投与方法等に影響を受けやすいので注意する ③過度の昇圧反応を起こすことがあり, 急性肺水腫, 不整脈, 心停止等を起こすおそれがあるので, 過量投与にならないよう注意する(重大な副作用<sup>⑨⑩</sup>参照) ④各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療に対する使用時 ⑤本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり, ショック時の循環動態を改善するが, その循環動態はショックを起こした原因及び病期により異なることがあるので, 治療に際し本剤の選択, 使用時期には十分注意する ⑥本剤には昇圧作用のほか血管収縮, 気管支拡張作用等もあるので, ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いる ⑦〔ボスミン〕点眼・結膜下注射(眼領域)使用時: 隅角の所見が未確定のまま投与しない。また, 全身症状が現れた場合には, 中止する

(禁忌<sup>⑩</sup>参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②次の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き, 投与しない ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ④交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者: アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある ⑤動脈硬化症の患者: 本剤の血管収縮作用により, 閉塞性血管障害が促進され, 冠動脈や脳血管等の攣縮及び基質的閉塞が現れるおそれがある ⑥甲状腺機能亢進症の患者: 頻脈, 心房細動がみられることがあり, 本剤により悪化するおそれがある ⑦糖尿病の患者: 肝におけるグリコーゲン分解の促進や, インスリン分泌の抑制により, 高血糖を招くおそれがある ⑧心室性頻拍等の重症不整脈のある患者: 本剤のβ-刺激作用により, 不整脈を悪化させるおそれがある ⑨精神神経症の患者: 一般に交感神経作動薬の中樞神経系の副作用として情緒不安, 不眠, 錯乱, 易刺激性及び精神病的状態等があるので悪化するおそれがある ⑩コカイン中毒の患者: コカインは, 交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので, 本剤の作用が増強されるおそれがある ⑪高血圧の患者: 本剤の血管収縮作用により, 急激な血圧上昇が現れるおそれがある ⑫肺気腫のある患者: 肺循環障害を増悪させ, 右心系への負荷が過重となり, 右心不全に陥るおそれがある ⑬心疾患のある患者: 本剤のβ-刺激作用により, 心疾患を悪化させるおそれがある ⑭〔ボスミン〕脊髄麻酔を行う患者: 局所麻酔薬に添加して用いる場合, 脊髄への血液供給を妨げるおそれがある ⑮〔ボスミン〕全身性又は末梢性の血行障害のある患者, 複数の指趾への同時投与を予定している患者: リドカイン注射液に添加して耳又は指趾へ投与する場合には, 投与の可否を慎重に検討する。投与する場合は, 必要に応じて減量等を行う。壊死状態になるおそれがある(適用上の注意<sup>②④⑨</sup>参照) ⑯妊婦: 妊婦, 妊娠している可能性のある女性又は産婦には投与しないことが望ましい。胎児の酸素欠乏をもたらしたり, 分娩第二期を遅延させるおそれがある ⑰授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する ⑱小児等 ⑲少量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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑳〔ボスミン〕リドカイン注射液に添加して耳又は指趾へ投与する場合には, 投与の可否を慎重に検討する。投与する場合は, 必要に応じて減量等を行う。壊死状態になるおそれがある(適用上の注意<sup>②④⑨</sup>参照) ㉑高齢者: 少量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。本剤の作用に対する感受性が高いことがある

【相互作用】①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗精神病薬 ・ブチロフェノン系薬剤(セレンス, トロペロン等) ・フェンチアジン系薬剤(ウインタミン等) ・イミノジベンジル系薬剤(クレミン等) ・ゾレピン(ロドピン) ・セロトニン・ドパミン拮抗薬(リスパダール等) ・多元受容体標的化抗精神病薬(セロクエル等) ・ドパミン受容体部分作動薬(エビリファイ) α-遮断薬 (禁忌 <sup>⑩⑪</sup> 参照)	本剤の昇圧作用の反転により, 低血圧が現れることがある。アナフィラキシーショックの救急治療時以外には併用しない	これらの薬剤のα-遮断作用により, 本剤のβ-刺激作用が優位になると考えられている
カテコールアミン製剤 ・イソプレナリン塩酸塩(プロタノール等) ・ノルアドレナリン(ノルアドリナリン)等 アドレナリン作動薬 ・β-刺激薬(ベネトリン等) ・エフェドリン(エフェドリン) ・メチルエフェドリン(メチエフ等)等 (禁忌 <sup>⑩⑪</sup> 参照)	不整脈, 場合により心停止が現れることがある。蘇生等の緊急時以外には併用しない	これらの薬剤のβ-刺激作用により, 交感神経興奮作用が増強されると考えられている

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ・ハロタン <sup>※1</sup> ・イソフルラン <sup>※2</sup>	頻脈, 心室細動発現の危険性が増大する	これらの薬剤により, 心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている

## 4 アトレ

・セボフルラン <sup>※3</sup> ・デスフルラン <sup>※4</sup>		
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている
三環系抗うつ薬 ・イミプラミン ・アミトリプチリン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・ミルナシプラン等 その他の抗うつ薬 ・マプロチリン等 メチルフェニデート	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている
分娩促進薬 ・オキシトシン等 バツカアルカロイド類 ・エルゴタミン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている
ジギタリス製剤	異所性不整脈が現れることがある	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている
キニジン	心室細動が現れることがある	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている
甲状腺製剤 ・チロキシシン等	冠不全発作が現れることがある	甲状腺ホルモンは心筋のβ-受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている
非選択性β-遮断薬 ・プロプラノロール ・カルベジロール等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する (2)血圧上昇、徐脈が現れることがある	(1)これらの薬剤のβ-遮断作用により本剤の作用が抑制される。また、本剤のβ-刺激作用により、これらの薬剤の作用が抑制される (2)これらの薬剤のβ-遮断作用により、本剤のα-刺激作用が優位になると考えられている
血糖降下薬 ・インスリン等 プロモクリプチン	血糖降下薬の作用を減弱させることがある 血圧上昇、頭痛、極嘔等が現れることがある	本剤の血糖上昇作用によると考えられている 機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている
利尿剤 ・チアジド系利尿剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等) ・チアジド系類似剤(インダパミド等) ・ループ利尿剤(フロセミド等) ・カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン)	本剤の作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休業等を行う	併用により本剤の血管反応性を低下させることがある

<sup>※1</sup>：ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜炎投与)は2.1μg/kgと報告されている。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液25mLに相当する。<sup>※2</sup>：イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜炎投与)は6.7μg/kgと報告されている。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。<sup>※3</sup>：セボフルラン麻酔中、5μg/kg未満のアドレナリンを粘膜炎に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5μg/kg～14.9μg/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。アドレナリン5μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液60mLに相当する。<sup>※4</sup>：デスフルラン麻酔中、7.0μg/kg未満のアドレナリンを粘膜炎に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0μg/kg～13.0μg/kgのアドレナリンを投与した

場合、50% (6/12例)の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。アドレナリン7.0μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液84mLに相当する

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ③肺水腫(頻度不明)：初期症状として、血圧の異常上昇が現れることがある(重要な基本的注意①②参照) ④呼吸困難(頻度不明) ⑤心停止(頻度不明)：初期症状として、頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶が現れることがある(重要な基本的注意①②参照)

②その他の副作用 ⑥用法共通

	頻度不明
循環器	心悸亢進、胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白、血圧異常上昇
精神神経系	頭痛、めまい、不安、振戦
過敏症	過敏症状等
消化器	悪心・嘔吐
その他	熱感、発汗

⑤【ボスミン】点眼・結膜下注射(眼領域)使用時

	頻度不明
その他	全身症状、結膜・眼瞼・目のまわり等の過敏症状、結膜充血、眼痛、眼瞼・結膜の色素沈着 <sup>※1</sup> 、鼻涙管の色素沈着による閉鎖 <sup>※1, ※2</sup> 、角膜の色素沈着 <sup>※1</sup> 、黄斑部の浮腫 <sup>※3</sup> 、微少出血 <sup>※3</sup> 、血管痙攣 <sup>※3</sup>

<sup>※1</sup>：長期連用時。<sup>※2</sup>：涙道洗浄により取り除くことができる。<sup>※3</sup>：無水晶体眼患者への連用時

【過量投与】症状 ①ときに心室細動、脳出血等が現れることがある。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では、特に注意する ②腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある ③血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスが現れるおそれがある 【適用上の注意】①〔注シリンジ〕全般的な注意：使用時には、次の点に注意する ②感染に対する配慮をする ③シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを針子等で叩くなど、強い衝撃を与えない ④押子(プランジャー)が外れたり、ガasketが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たない ⑤薬剤投与時の注意 ⑥〔注シリンジ〕用法共通 ⑦シリンジポンプでは使用しない ⑧使用に際しては、プリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒(バレル)を持って取り出す ⑨筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注射針等に確実に接続する。キャップを外した後は、筒先に触れない ⑩静注時 ⑪本剤にて心肺蘇生時、炭酸水素ナトリウムとの混注は避ける ⑫血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与する ⑬点滴静注時：大量の注射液が血管外に漏出した場合、局所の虚血性壊死が現れることがある ⑭【ボスミン】局所麻酔薬添加時 ⑮リドカイン注射液以外の局所麻酔薬に添加して用いる場合には、耳、指趾又は陰茎に投与しない ⑯リドカイン注射液に添加して用いる場合には、次の点に注意する (1)陰茎には投与しない (2)全身性又は末梢性の血行障害のある患者、複数の指趾への同時投与を予定している患者、及び小児において、耳又は指趾へ投与する場合は壊死状態になるおそれがあるため、投与の可否を慎重に検討する(特定背景関連注意①②③参照) ⑰【ボスミン】点眼時：原則として横臥位をとり、患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間開眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼する ⑱〔注シリンジ〕薬剤投与後の注意：開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄する 【取扱い上の注意】①外箱開封後は遮光して保存する ②〔注シリンジ〕プリスター包装内は滅菌している。また、脱酸素剤を入れて安定性を保持しているため、使用時まで開封しない ③〔注シリンジ〕次の場合には使用しない ④包装フィルム表面に減圧によるへこみがない場合 ⑤シリンジから薬液が漏れている場合 ⑥性状その他薬液に異状が認められる場合 ⑦シリンジに破損等の異状が認められる場合 ⑧キャップが外れている場合 ⑨シリンジ先端部のシールがはがれている場合 【保存等】室温保存、〔注シリンジ〕遮光。有効期間：3年

【外用液】：【重要な基本的注意】①吸入時 ②過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止が現れるおそれがあり、特に発作発現時の吸入投与の場合には使用が過度になりやすいので十分に注意する ③用法及び用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合

には、本剤が適当でないと考えられるので、中止する ④患者に対し、次の点を指導し理解させる。また、その他必要と考えられる注意を与える(用法関連注意参照) ⑦過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性がある ⑧吸入後2~5分間たつて効果が不十分な場合でも、投与はもう一度行うことを限度とする。続けて用いる必要がある場合は、少なくとも4~6時間の間隔をおく ⑨発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求める ⑩眼周閉部等への使用時：隅角の所見が未確定のまま投与しない(禁忌⑩参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ③交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者：アドレナリン受容体对本剤に対し高い感受性を示すおそれがある ④肺気腫のある患者：肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある ⑤甲状腺機能亢進症の患者：頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤により悪化するおそれがある ⑥高血圧の患者：本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇が現れるおそれがある ⑦心疾患のある患者：本剤のβ-刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある ⑧糖尿病の患者：肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある ⑨動脈硬化症の患者：本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進されるおそれがある ⑩低酸素血症の患者：血清カリウム値をモニターすることが望ましい。低酸素血症は、血清カリウム値の低下によるリズムに及ぼす作用を増強することがある(重大な副作用⑩参照) ⑪妊婦：妊婦、妊娠している可能性のある女性又は産婦には投与しないことが望ましい。胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある ⑫授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑬小児等：少量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。小児等では全身の副作用が起りやすい ⑭高齢者：少量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。本剤の作用に対する感受性が高いことがある

【相互作用】 ①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗精神病薬 ・ブチロフェノン系薬剤(セレン、トロペドン等) ・フェンチアジン系薬剤(ウインタミン等) ・イミノジベンジル系薬剤(クレミン等) ・ゾテピン(ロドピン) ・セロトニン・ドパミン拮抗薬(リスパダール等) ・多元受容体標的化抗精神病薬(セロクエル等) ・ドパミン受容体部分作動薬(エビリファイ) α-遮断薬(禁忌⑩参照)	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧が現れることがある	これらの薬剤のα-遮断作用により、本剤のβ-刺激作用が優位になると考えられている
カテコールアミン製剤 ・イソプレナリン塩酸塩(プロタノール等) ・ノルアドレナリン(ノルアドレナリン)等 アドレナリン作動薬 ・β-刺激薬(ベネトリン等) ・エフェドリン(エフェドリン) ・メチルエフェドリン(メチエフ等)等(禁忌⑩参照)	不整脈、場合により心停止が現れることがある。蘇生等の緊急時以外には併用しない	これらの薬剤のβ-刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ・ハロタン <sup>*1</sup> ・イソフルラン <sup>*2</sup> ・セボフルラン <sup>*3</sup> ・デスフルラン <sup>*4</sup>	頻脈、心室細動発現の危険性が增大する	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている

三環系抗うつ薬 ・イミプラミン ・アミトリプチリン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・ミルナシプラン等 その他の抗うつ薬 ・マプロチリン等 メチルフェニデート	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている
分娩促進薬 ・オキシトシン等 バツカアルカロイド類 ・エルゴタミン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている
ジギタリス製剤	異所性不整脈が現れることがある	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている
キニジン	心室細動が現れることがある	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている
甲状腺製剤 ・チロキシン等	冠不全発作が現れることがある	甲状腺ホルモンは心筋のβ-受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている
非選択性β-遮断薬 ・プロプラノロール ・カルベジロール等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する (2)血圧上昇、徐脈が現れることがある	(1)これらの薬剤のβ-遮断作用により本剤の作用が抑制される。 (2)これらの薬剤のβ-遮断作用により、本剤のα-刺激作用が優位になると考えられている
血糖降下薬 ・インスリン等 プロモクリプチン	血糖降下薬の作用を減弱させることがある 血圧上昇、頭痛、痙攣等が現れることがある	本剤の血糖上昇作用によると考えられている 機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている
利尿剤 ・チアジド系利尿剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等) ・チアジド系類似剤(インダパミド等) ・ループ利尿剤(フロセミド等) ・カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン) (重大な副作用⑩参照)	本剤の作用が減弱することがある。また、低カリウム血症による不整脈が現れるおそれがある。手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休業等を行う	本剤の血管反応性を低下させることがある。また、血清カリウム値の低下を増強させると考えられる

\*1：ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は2.1μg/kgと報告されている。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液25mLに相当する。  
\*2：イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7μg/kgと報告されている。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。  
\*3：セボフルラン麻酔中、5μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5μg/kg～14.9μg/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。アドレナリン5μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液60mLに相当する。  
\*4：デスフルラン麻酔中、7.0μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0μg/kg～13.0μg/kgのアドレナリンを投与した場合、50%(6/12例)の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。アドレナリン7.0μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液84mLに相当する

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**用法共通** **全身性の症状**(頻度不明): 肺水腫等  
 が現れることがある。全身性の症状が現れた場合には中止する ③  
 吸入時 **重篤な血清カリウム値の低下**(頻度不明): キサンチン誘導  
 体, ステロイド剤及び利尿薬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(特定背景関連注意①②, 相互  
 作用③参照)

②**その他の副作用**

	頻度不明
循環器	心悸亢進, 血圧変動, 顔面潮紅・蒼白
精神神経系	頭痛, 振戦, 発汗, 神経過敏
消化器	悪心
過敏症	発疹等
呼吸器	気道刺激症状(吸入時)
眼	結膜・眼瞼・目のまわり等の過敏症状, 結膜充 血, 眼痛

【**過量投与**】 症状: 過度の使用により神経過敏や頻脈等心臓に対する  
 副作用が現れるおそれがある 【**適用上の注意**】 ①**薬剤投与時の注意**  
 ②**投与経路**: 注射又は点眼には使用しない ③**保存時**: 変色したり,  
 あるいは沈殿を生じたものは使用しない ④**薬剤交付時の注意**: 医  
 師・薬剤師の指導により使用する 【**取扱い上の注意**】 瓶開封後は遮  
 光して保存する 【**保存等**】 室温保存。有効期間: 3年

(以降第一三共の添付文書による)【**薬物動態**】 ①**代謝**: 交感神経細胞内  
 に取り込まれるかあるいは組織内で主としてカテコール-O-メチルトラン  
 スフェラーゼ, モノアミンオキシダーゼによって速やかにメタネフリン,  
 そのグルクロン酸及び硫酸抱合体, 3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸  
 等に代謝され, 不活化される ②**排泄**: 組織に取り込まれ代謝されたの  
 ち, 大部分は代謝物として尿中に排泄 【**薬効薬理**】 ①**作用機序**: 化学的  
 に合成した副腎髄質ホルモンであり, 交感神経の $\alpha$ ,  $\beta$ -受容体に作用す  
 る ②**循環器系に対する作用** ③〔**ボスミン注**〕心臓に対しては, 洞房結  
 節の刺激発生のペースをはやめて心拍数を増加させ, 心筋の収縮力を強め  
 て心拍出量を増大し, 強心作用を現す。血管に対しては,  $\alpha$ -受容体刺激  
 による収縮作用と $\beta$ -受容体刺激による拡張作用を示す。心臓の冠動脈を  
 拡張し, 皮膚毛細血管を収縮させ末梢抵抗を増加させて血圧を上昇させ  
 る。皮膚血管では収縮作用が優先するため, 局所に適用すると末梢血管を  
 収縮止血作用を現す ④〔**外用液**〕血管に対しては,  $\alpha$ -受容体刺激に  
 による収縮作用と $\beta$ -受容体刺激による拡張作用を示す。皮膚血管では収縮  
 作用が優先するため, 局所に適用すると末梢血管を収縮止血作用を現  
 し, また鼻粘膜の充血・腫脹を抑制する ⑤**血管以外の平滑筋に対する作  
 用**: 気管支筋に対して弛緩作用を現し, 気管支を拡張させて呼吸量を増加  
 させる。〔**ボスミン注追記**〕また, 虹彩筋に対しては, 収縮作用を現し,  
 散瞳がみられる ⑥**その他の作用**: 局所麻酔薬の作用を増強させ, 効力を  
 持続させる

〔**性状**〕 アドレナリン〔エピネフリン(局別)epinephrine〕は白色～灰白色  
 の結晶性の粉末である。ギ酸又は酢酸(100)に溶けやすく, 水に極めて溶  
 けにくく, メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸  
 に溶ける。空気又は光によって徐々に褐色となる

〔**保険通知**〕平成23年9月22日保医発0922第1号 薬価基準の一部改正に伴う  
 留意事項について エピベン注射液0.15mg及び同0.3mg ①本製剤は, 蜂  
 毒, 食物及び薬物等に起因するアナフィラキシーの既往のある患者又はア  
 ナフィラキシーを発現する危険性の高い患者に対して, 定量自動注射器を  
 緊急補助的治療として用いた場合に限り算定できるものであること ②本  
 製剤はアドレナリン製剤であり, 本製剤の自己注射を行っている患者に対  
 して指導管理を行った場合は, 医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射  
 指導管理料を算定できるものであること ③本製剤は針付注入器一体型の  
 キットであるので, 在宅自己注射指導管理料を算定する場合, 医科点数表  
 区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定でき  
 ないものであること

ampicillin (INN)  
アンピシリン  
合成ペニシリン

613

基本添付文書 ビクシリンカプセル・ドライシロップ・注射用2023年5月改訂

製品 規制等 (処方)

ビクシリン Vicicillin カプセル250mg ドライシロップ10% (Meiji Seika)  
ビクシリン<sup>Ⓜ</sup> Vicicillin 注射用0.25・0.5・1・2g (Meiji Seika)

組成 [カプセル]: 1カプセル中アンピシリン水和物250mg(力価)

[ドライシロップ]: アンピシリン水和物10%(力価)

[注射用]: 1バイアル中アンピシリンナトリウム250mg, 500mg, 1g, 2g(力価)。溶解後pH: (1.0g/10mL水)8.0~10.0 浸透圧比: (250mg/2mL注射用水)約2~3, (500mg/2mL注射用水)約4~5

効能・効果 [カプセル・ドライシロップ]: <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, 腸球菌属, 淋菌, 炭疽菌, 放線菌, 大腸菌, 赤痢菌, プロテウス・ミラビリス, インフルエンザ菌, [カプセルのみ] 梅毒トレポネーマ <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, 骨髄炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 淋菌感染症, 腹膜炎, 肝膿瘍, 感染性腸炎, 子宮内感染, 眼瞼膿瘍, 麦粒腫, 角膜炎(角膜潰瘍を含む), 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, 猩紅熱, 炭疽, 放線菌症, [カプセルのみ] 梅毒。効能関連注意 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 感染性腸炎, 中耳炎, 副鼻腔炎: 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤が適切と判断される場合に投与する

[注射用]: <適応菌種> アンピシリンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 淋菌, 髄膜炎菌, 炭疽菌, 放線菌, 大腸菌, 赤痢菌, プロテウス・ミラビリス, インフルエンザ菌, リステリア・モノサイトゲネス <適応症> 敗血症, 感染性心内膜炎, 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, 骨髄炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 淋菌感染症, 腹膜炎, 肝膿瘍, 感染性腸炎, 子宮内感染, 化膿性髄膜炎, 眼瞼膿瘍, 角膜炎(角膜潰瘍を含む), 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, 猩紅熱, 炭疽, 放線菌症。効能関連注意 ①効能共通: 筋注にあたっては, 組織・神経などへの影響を避けるため, 経口投与が困難な場合や緊急の場合, また, 経口投与で効果が不十分と考えられる場合のみ使用する。なお, 経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には, 速やかに経口投与に切り替える ②咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 感染性腸炎, 中耳炎, 副鼻腔炎: 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤が適切と判断される場合に投与する

用法・用量 [カプセル・ドライシロップ]: ドライシロップは用時溶解する。アンピシリン水和物として1回250~500mg(力価), 1日4~6回経口投与(増減)。[ドライシロップは次も含む] 小児1日25~50mg(力価)/kg, 4回に分服(増減)

[注射用]: アンピシリンとして ①成人 ②筋注: 1回250~1,000mg(力価), 1日2~4回筋注(増減)。敗血症, 感染性心内膜炎, 化膿性髄膜炎については, 一般に通常用量より大量を使用 ③静注: 1日1~2g(力価)を1~2回に分けて生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解して静注し, 点滴静注の場合は, 1日1~4g(力価)を1~2回に分けて輸液100~500mLに溶解し, 1~2時間かけて点滴静注(増減)。敗血症, 感染性心内膜炎, 化膿性髄膜炎については, 一般に通常用量より大量を使用 ④小児: 1日100~200mg(力価)/kgを3~4回に分けて生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解して静注し, 点滴静注の場合は, 輸液に溶解して用いる。症状・病態に応じて適宜増量とするが, 投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまで ⑤新生児: 1日50~200mg(力価)/kgを2~4回に分けて生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解して静注し, 点滴静注の場合は, 輸液に溶解して用いる

禁忌 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②伝染性単核症のある患者 [発疹の発現頻度を高めることがある]

【重要な基本的注意】①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 ②④ [カプセル・ドライシロップ] ショックを起こすおそれがあるので, 十分な問診を行う(重大な副作用<sup>Ⓜ</sup>参照) ① [注射用] 本剤によるショック, アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので, 次の措置をとる(重大な副作用<sup>Ⓜ</sup>参照) ⑦ 事前に既往歴等について十分な問診を行う。なお, 抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認する ④投与に際しては, 必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておく ②投与開始から投与終了後まで, 患者を安静の状態に保たせ, 十分な観察を行う。特に, 投与開始直後は注意深く観察する ③無顆粒球症, 溶血性貧血が現れることがあるので, 定期的に検査を行う(重大な副作用<sup>Ⓜ</sup>参照) ④急性腎障害等の重篤な腎障害が現れることがあるので, 定期的に検査を行う(重大な副作用<sup>Ⓜ</sup>参照) ⑤肝機能障害が現れることがあるので, 定期的に検査を行う(重大な副作用<sup>Ⓜ</sup>参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②ペニシリン系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(ただし, 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない) ③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 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: 観察を十分に行う。ビタミンK欠乏症状が現れることがある ⑤腎機能障害患者 ⑥ [カプセル・ドライシロップ] 高度の腎障害のある患者: 投与間隔をあけて使用する。血中濃度が持続する ⑦ [注射用] 高度の腎障害のある患者: 投与間隔をあけて使用する。血中濃度が持続することがある ⑧妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。大量(3,000mg/kg/day)投与でラットに催奇形性が報告されている ⑨授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。母乳中へ移行することが報告されている ⑩小児等: [注射用] 早産の新生児に投与する場合は, 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。早産の新生児において血中濃度の半減期が延長するとの報告がある ⑪高齢者: 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 ⑫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 ⑬ビタミンK欠乏による出血傾向が現れることがある

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある	腸内細菌叢を変化させ, 経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ③ショック, アナフィラキシー(いずれも0.1%未満): 不快感, 口内異常感, 喘鳴, 眩暈, 便意, 耳鳴等が現れた場合には, 中止し, 適切な処置を行う(重要な基本的注意<sup>Ⓜ</sup>参照) ④中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.1%未満), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満), 急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明) ⑤無顆粒球症, 溶血性貧血(いずれも0.1%未満): (重要な基本的注意<sup>Ⓜ</sup>参照) ⑥急性腎障害等の重篤な腎障害(0.1%未満): (重要な基本的注意<sup>Ⓜ</sup>参照) ⑦偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満): 腹痛, 頻回の下痢が現れた場合には, 直ちに中止し, 適切な処置を行う ⑧肝機能障害(頻度不明): AST, ALTの上昇等を伴う肝機能障害が現れることがある(重要な基本的注意<sup>Ⓜ</sup>参照)

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	発熱, 発疹, 蕁麻疹等		
血液			好酸球増多, 顆粒球減少, 血小板減少, 貧血
肝臓			AST上昇, [注射用] ALT, AI-P上昇
消化器		下痢, 悪心, 食欲不振等	

## 2 アンピ

ア

〔注射用〕 中枢神経	痙攣等の神経症状 (腎不全の患者に大 量投与時)		
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)
〔カプセ ル〕その 他	梅毒患者における, ヤーリッシュ・ヘ ルクスハイマー反 応(発熱, 全身倦怠 感, 頭痛等の発現, 病変部の増悪)		

【臨床検査結果に及ぼす影響】本剤により、バネディクト試薬、フェーリング試薬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 【適用上の注意】①〔ドライシロップ〕薬剤交付時の注意：シロップ剤にする際は、次の点に注意するよう指導する ①シロップ剤にして冷蔵庫中に10日間保存しても力価の低下は認められないが、なるべく早く服用する ②シロップ剤にしてしばらくすると沈殿を生じるので、使用の際はよく振とうする ③〔注射用〕④薬剤調製時の注意 ⑤投与経路共通：溶解後は速やかに使用する ⑥筋注：組織・神経などへの影響を避けるため、注射用水を用い、250mg(力価)及び500mg(力価)は1.5～2mL、1g(力価)は3～4mLに溶解する ⑦薬剤投与時の注意 ⑧筋注：組織・神経などへの影響を避けるため、次の点に注意する。注射部位に疼痛、硬結をみることがある ⑨静注：血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くする 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①アンピシリンとアロプリノールとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある ②〔注射用〕適応外であるが、本剤を投与した梅毒患者及びレプトスピラ症患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応が生じたとの報告がある 【取扱い上の注意】〔ドライシロップ〕ボトル開封後は密栓し、湿気を避けて保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度 ②〔カプセル〕腎機能正常者(4例)に250mg単回経口投与時、血中濃度のピークは1時間後に3.3 $\mu$ g/mL、以後漸減 ③〔ドライシロップ〕250mgを小児(5例、体重15.0～18.3kg；平均16.8kg)に単回経口投与時、血中濃度のピークは1時間後に2.24 $\mu$ g/mL、以後漸減 ④〔注射用〕(健康成人各3例) ⑤筋注：500mgを単回筋注時の血中濃度は添付文書参照、薬物動態パラメータはC<sub>max</sub> 5.51 $\mu$ g/mL、T<sub>max</sub> 1.0時間、T<sub>1/2</sub>(文献から算出) 1.0時間 ⑥静注：500mgを単回静注時の血中濃度は添付文書参照、投与30分後の平均血中濃度は19.36 $\mu$ g/mL、以後漸減し6時間後0.03 $\mu$ g/mL、T<sub>1/2</sub> 0.7時間(文献から算出) ⑦点滴静注：3gを5%ブドウ糖100mLに溶解し、1時間点滴静注時の血中濃度は添付文書参照、薬物動態パラメータはC<sub>max</sub> 150 $\mu$ g/mL、T<sub>max</sub>は点滴終了時、T<sub>1/2</sub> 0.98時間 ⑧排泄 ⑨〔カプセル〕腎機能正常者(4例)に250mg単回経口投与時、尿中排泄率は6時間後に21% ⑩〔ドライシロップ〕250mgを小児(5例、体重15.0～18.3kg；平均16.8kg)に単回経口投与時、尿中排泄率は6時間までに約30% ⑪〔注射用〕健康成人各3例に500mgを筋注、静注、及び3gを点滴静注時の投与後6時間までの尿中排泄率は、各々85.6%、60.7%、70.3% 【薬効薬理】①作用機序：細菌の細胞壁合成阻害により、殺菌的に作用 ②in vitro抗菌作用：ベンジルペニシリン感性黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌、エンテロコッカス・フェカリスなどのグラム陽性菌及び赤痢菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌に強い抗菌作用を示した

〔性状〕アンピシリン水和物ampicillin hydrate(JP)[ABPC]は白色～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)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

アンピシリンナトリウムampicillin sodium(JP)は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい

ampicillin (sodium)・cloxacillin sodium hydrate  
**アンピシリン (ナトリウム)・  
 クロキサシリンナトリウム水和物**  
 複合合成ペニシリン **619**

基本添付文書 **ビクシリンS 配合錠・注射用2023年5月改訂**

【製品】規制等：(処方)

ビクシリンS *Vicillin-S* 配合錠250mg 注射用100・500・1,000mg (Meiji Seika)

【組成】〔錠剤〕：1錠中アンピシリン水和物125mg(力価)・クロキサシリンナトリウム水和物125mg(力価)

〔注射用〕：アンピシリンナトリウム/クロキサシリンナトリウム水和物として、1バイアル中50mg(力価)/50mg(力価)、250mg(力価)/250mg(力価)、500mg(力価)/500mg(力価)。(アンピシリン50mg/mL注射用水)pH：7.0~10.0 浸透圧比：(合剤100mg/mL注射用水)約1~2

【効能・効果】〔錠剤〕：〈適応菌種〉アンピシリン/クロキサシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌〈適応症〉肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染

〔注射100mg〕：①新生児の細菌感染予防 ②その他〈適応菌種〉アンピシリン/クロキサシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌〈適応症〉慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、急性気管炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、外耳炎。**効能関連注意** ①効能共通：筋注は、経口投与が困難な場合や緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用する。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与に切り替える ②咽頭・喉頭炎、急性気管炎：「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤が適切と判断される場合に投与する

〔注射500・1,000mg〕：〈適応菌種〉アンピシリン/クロキサシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌〈適応症〉敗血症、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎。**効能関連注意** 筋注：経口投与が困難な場合や緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用する。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与に切り替える

【用法・用量】〔錠剤〕：合剤(アンピシリン水和物・クロキサシリンナトリウム水和物)として1回250~500mg(力価)、6時間ごとに経口投与(増減)

〔注射100mg〕：新生児・未熟児・乳児に合剤(アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウム水和物)として1日100mg(力価)/kg、6~8時間ごとに分けて筋注

〔注射500・1,000mg〕：合剤(アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウム水和物)として ①筋注：1日1.5~3g(力価)、小児1日50~100mg(力価)/kg、3~4回に分けて筋注(増減) ②点滴静注：用時溶解し、1回1~2g(力価)を250~500mLの輸液中に溶解して、1日2回1~2時間かけて点滴静注(増減)

【禁忌】①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②伝染性単核症のある患者[アンピシリンの投与により発疹の発現頻度を高めることがある]

【重要な基本的注意】①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 ②〔錠剤〕ショックを起こすおそれがあるので、十分な問診を行う(重大な副作用⑨参照) ③〔注射〕本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとる(重大な副作用⑨参照) ④事前に既往歴等について十分な問診を行う。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認する ⑤投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておく ⑥投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行う。特に、投与開始直後は注意深く観察する ⑦無顆粒球症、溶血性貧血が現れることがあるので、定期的に検査を行う(重大な副作用⑨参照) ⑧急性腎障害等の重篤な副作用が現れることがあるので、定期的に検査を行う(重大な副作用⑨参照)

⑨肝機能障害が現れることがあるので、定期的に検査を行う(重大な副作用⑨参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②ペニシリン系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(ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない) ③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 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：観察を十分に行う。アンピシリンの投与によりビタミンK欠乏症状が現れることがある ⑤腎機能障害患者 高度の腎障害のある患者：投与間隔をあけて使用すること。血中濃度が持続する ⑥妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。アンピシリンの大量(3,000mg/kg/day)投与でラットに催奇形性が報告されている ⑦授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。母乳中へ移行することが報告されている ⑧高齢者：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 ⑨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 ⑩ビタミンK欠乏による出血傾向が現れることがある

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②ショック、アナフィラキシー(いずれも0.1%未満)：不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴等が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意⑨参照) ③中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明) ④無顆粒球症、溶血性貧血(いずれも0.1%未満)：(重要な基本的注意⑨参照) ⑤急性腎障害等の重篤な腎障害(0.1%未満)：(重要な基本的注意⑨参照) ⑥偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)：腹痛、頻回の下痢が現れた場合には、直ちに中止し、適切な処置を行う ⑦肝機能障害(頻度不明)：AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害が現れることがある(重要な基本的注意⑨参照)

⑧その他の副作用 ⑧〔錠剤〕

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	発熱、発疹、蕁麻疹等		
血液			好酸球増多、顆粒球減少、血小板減少、貧血
肝臓			AST上昇
消化器		下痢、悪心、食欲不振等	
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)

\*：アンピシリンによる副作用

⑧〔注射〕

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	発熱、発疹、蕁麻疹等		
血液			好酸球増多、顆粒球減少、血小板減少、貧血
肝臓			AST、ALT、Al-P上昇、黄疸
消化器*		下痢、悪心、食欲不振	

## 2 アンピ

ア

中枢神経*	痙攣等の神経症状 (腎不全の患者に大量投与時)	不振等	
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			悪寒, 全身倦怠感, 頭痛等

\*: アンピシリンによる副作用

【臨床検査結果に及ぼす影響】本剤により, ペネディクト試薬, フェーリング試薬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 【適用上の注意】〔注射〕①薬剤調製時の注意 ②〔100mg〕⑦溶解には, 1バイアル100mg(力価)に注射用水1mLを加える ⑧溶解後速やかに使用する。もし保存する時は室温では3時間以内に, 冷蔵庫中では6時間以内に使用する ⑤〔500・1,000mg〕投与経路共通: 用時溶解後速やかに使用する ②薬剤投与時の注意 ③⑦〔100mg〕筋注にのみ使用する。④〔500・1,000mg〕投与経路共通: 筋注及び点滴静注にのみ使用する ⑤〔筋注〕注射部位に疼痛, 硬結をみることがある ⑥〔点滴静注〕血管痛を起こすことがあるので, これを予防するために注射部位, 注射方法等について十分注意し, その注射の速度はできるだけ遅くする 【その他の注意】臨床使用に基づく情報: アンピシリンとアロプリノールとの併用により, 発疹の発現が増加するとの報告がある 【取扱い上の注意】〔錠剤〕光により徐々に退色することがあるので, 開封後の保存には注意する 【保存等】室温保存。有効期間:〔錠剤〕2.5年,〔注射〕3年

【薬物動態】①血中濃度 ③〔錠剤〕健康成人に250mg又は500mg(各2例)1回経口投与時の最高血中濃度は1~2時間後, それぞれ4.1, 9.2 $\mu$ g/mL, 以後漸減, 6時間後はそれぞれ0.56, 0.52 $\mu$ g/mL ⑤〔注射〕⑦〔100mg〕新生児・乳児(4例)に1回筋注時の血中濃度は, いずれも30分後に最高濃度。血中濃度(30分, 1, 3, 9時間の順。 $\mu$ g/mL)は, 1回100mg筋注時に2日齢男子3.2kgで89, 50, 16.1, 2.0, 2日齢男子3.0kgで100, -, -, 7.6, 1回200mg筋注時に4ヵ月男子6.8kgで26.8, 16.5, 8.2, 0.7, 5ヵ月男子7.2kgで39.2, 21.6, 11.6, 1.1 ④〔500・1,000mg〕(1)筋注: 健康成人2例に500mg1回筋注時の血中濃度のピークは, 1時間後に13 $\mu$ g/mL, 以後漸減, 6時間後1.95 $\mu$ g/mL (2)点滴静注: 2例に2gを5%ブドウ糖液500mLに溶解し1回2時間かけて点滴静注時の血中濃度のピークは, 点滴終了時にアンピシリン, クロキサシリンとも約19 $\mu$ g/mL ②排泄 ③〔錠剤〕健康成人(3例)に250mgを1回経口投与後6時間までの尿中排泄率21% ⑤〔注射(500・1,000mg)〕健康成人(2例)に500mgを1回筋注時, 尿中には12時間までに36.4%が排泄 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔錠剤〕肺膿瘍(肺化膿症), 慢性呼吸器病変の二次感染(気管支拡張症), 肺炎(細菌性肺炎)で有効率90.0%(18/20) ②〔注射(500・1,000mg)〕③筋注: 肺膿瘍(肺化膿症), 慢性呼吸器病変の二次感染(気管支拡張症), 敗血症, 肺炎で有効率95.1%(39/41) ⑤点滴静注: 肺膿瘍(肺化膿症), 慢性呼吸器病変の二次感染(気管支拡張症, 肺結核二次感染), 敗血症, 肺炎(細菌性肺炎), 腎盂腎炎及び膀胱炎(尿路感染症)で有効率80.7%(159/197) 【薬効薬理】①作用機序: アンピシリンは, 細菌の細胞壁合成阻害により殺菌的に作用。クロキサシリンは, 細菌の細胞壁合成阻害により殺菌的に作用し, 細菌が産生するペニシリン分解酵素に対し抵抗性を有する ②in vitro抗菌作用: アンピシリン/クロキサシリン(本剤)はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に抗菌作用を示し, 多剤耐性ブドウ球菌にも抗菌作用を示した。最小発育阻止濃度( $\mu$ g/mL)は次表の通り

被験菌	本剤	アンピシリン	クロキサシリン
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.062	0.062	0.5
<i>S.aureus</i> 樋口株*	0.16	0.62	0.16
<i>S.aureus</i> 有富株*	0.31	1.25	0.31
<i>S.aureus</i> 久家株*	0.31	1.25	0.31
<i>Streptococcus hemolyticus</i> D90	0.25	0.5	>1.0
<i>S.hemolyticus</i> Cook	0.005	0.005	0.04
<i>S.pneumoniae</i> type3 IID	0.125	0.125	0.5

<i>Escherichia coli</i> IAM1253	0.62	1.25	>10
---------------------------------	------	------	-----

\*: 患者分離株; ベンジルペニシリン, ストレプトマイシン, テトラサイクリン耐性

〔性状〕アンピシリン水和物ampicillin hydrate(JP)[ABPC]は白色~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)に極めて溶けにくく, アセトニトリルにはほとんど溶けない

アンピシリンナトリウムampicillin sodium(JP)は白色~淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく, エタノール(99.5)にやや溶けにくい

クロキサシリンナトリウム水和物(JP)[クロキサシリンナトリウム, MCIPC]は白色~淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水, N, N-ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく, エタノール(95)にやや溶けにくい

ioversol (JAN)

**イオベルソール**  
非イオン性造影剤

721

基本添付文書 オプテレイ注、注シリンジ2023年5月改訂

【製品】 規制等：(処方) 《オプテレイ240・320・320シリンジ・350 1992.03.27承認》

オプテレイ Optiray 240注シリンジ100mL 320注20・50・100mL  
320注シリンジ75・100mL 350注20・50・100mL 350注シリンジ  
100・135mL (ゲルベ)

【組成】〔注射液〕：1mL中(320)678mg, (350)741mg

〔注射液(シリンジ)〕：1mL中(240)509mg, (320)678mg, (350)741mg

ヨード含有量：1mL中(240)240mg, (320)320mg, (350)350mg。  
pH：6.0～7.5 浸透圧比：(240, 320)約2, (350)約3。粘稠度  
(mPa・s 37℃)：(240)2.9, (320)5.8, (350)8.2

【効能・効果】〔240〕：コンピューター断層撮影における造影

〔320〕：脳血管撮影，大動脈撮影，選択的血管撮影，四肢血管撮影，  
デジタルX線撮影法による動脈性血管撮影，デジタルX線撮影法による  
静脈性血管撮影，コンピューター断層撮影における造影，静脈性  
尿路撮影

〔350〕：①〔注射液〕血管心臓撮影，大動脈撮影，選択的血管撮影，  
腹部のコンピューター断層撮影における造影 ②〔注射液(シリンジ)〕  
③100mL：血管心臓撮影，大動脈撮影，選択的血管撮影，腹部の  
コンピューター断層撮影における造影 ④135mL：腹部のコンピ  
ューター断層撮影における造影

【用法・用量】1回次の量を使用する。年齢，体重，症状，目的により適  
宜増減

〔240〕：コンピューター断層撮影における造影100～150mL

〔320〕：脳血管撮影5～15mL，大動脈撮影30～50mL，選択的血管撮  
影5～60mL，四肢血管撮影10～50mL，デジタルX線撮影法による  
動脈性血管撮影3～50mL，デジタルX線撮影法による静脈性血管撮  
影30～60mL，コンピューター断層撮影における造影50～100mL  
(50mLを超えるときは点滴静注など\*)，静脈性尿路撮影40～100mL  
(50mLを超えるときは点滴静注など\*)。ただし\*はシリンジ製剤を除く

〔350〕：血管心臓撮影(心腔内撮影20～40mL，冠状動脈撮影3～  
8mL)，大動脈撮影30～50mL，選択的血管撮影5～60mL，腹部の  
コンピューター断層撮影における造影90～150mL(体重に応じて  
1.71mL/kgを静注。1回量は150mLを超えない)

【警告】①ショック等の重篤な副作用が現れることがある ②脳・脊  
髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがあるので，脳  
槽・脊髄造影には使用しない

【禁忌】①ヨード又はヨード造影剤に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[甲状腺機能に変化を及ぼし，症状が  
悪化するおそれがある]

【原則禁忌】①一般状態の極度に悪い患者 ②気管支喘息のある患者  
〔副作用の発現頻度が高いとの報告がある〕 ③重篤な心障害のある  
患者[本剤により，血圧低下，不整脈，徐脈，頻脈等の報告があり，  
症状が悪化するおそれがある] ④重篤な肝障害のある患者[症状が  
悪化するおそれがある] ⑤重篤な腎障害(無尿等)のある患者[本剤  
の主たる排泄臓器は腎臓であり，腎機能が低下患者では急性腎不全  
等，症状が悪化するおそれがある] ⑥褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者  
[頻脈，不整脈等の発作が起こるおそれがあるので造影  
検査は避ける。やむを得ず検査を実施する場合には静脈確保の上，  
フェントラミンメシル酸塩等のα-遮断薬及びプロプラノロール塩  
酸塩等のβ-遮断薬の十分な量を用意するなど，これらの発作に対  
処できるよう十分な準備を行い，慎重に投与する]

【慎重投与】①本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，尋麻疹等の

アレルギーを起こしやすい体質を有する患者 ②薬物過敏症の既往歴  
のある患者 ③脱水症状のある患者[急性腎不全を起こすおそれがある]  
④高血圧症の患者[血圧上昇等，症状が悪化するおそれがある]  
⑤動脈硬化のある患者[心，循環器系に影響を及ぼすことがある] ⑥  
糖尿病の患者[急性腎不全を起こすおそれがある] ⑦甲状腺疾患のある  
患者(禁忌②の項参照) ⑧肝機能が低下している患者[肝機能が悪  
化するおそれがある(原則禁忌②の項参照)] ⑨腎機能が低下してい  
る患者[腎機能が悪化するおそれがある(原則禁忌②の項参照)] ⑩急  
性肺炎の患者[症状が悪化するおそれがある(重要な基本的注意の項参  
照)] ⑪高齢者(高齢者への投与の項参照) ⑫幼・小児(小児等への  
投与の項参照) 【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 ②投与量と投与方法の如何にかかわらず過敏反応  
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，それを確実に予知できる方法はない  
ので，投与に際しては必ず救急処置の準備を行う ③投与にあたって  
は，開始時より患者の状態を観察しながら，過敏反応の発現に注意し  
，慎重に投与する。また，異常が認められた場合には，直ちに中止  
し，適切な処置を行う ④重篤な遅発性副作用(ショックを含む)等が  
現れることがあるので，投与中及び投与後も，患者の状態を十分に観  
察する ⑤外来患者に使用する場合には，投与開始より1時間～数日  
後にも遅発性副作用の発現の可能性があることを患者に説明した上  
で，発疹，浮腫・腫脹，尋麻疹，痒痒感，嘔気，嘔吐，血圧低下等の  
副作用と思われる症状が発現した場合には，速やかに主治医に連絡す  
るように指示するなど適切な対応をとる ⑥ヨード造影剤の投与によ  
り腎機能の低下が現れるおそれがあるので，適切な水分補給を行う。  
特に急性肺炎の患者においては，本剤投与前後にはガイドライン等を  
参考にして十分な輸液を行う

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビグアナイド系 糖尿病用薬 ・メトホルミン 塩酸塩 ・フォルミン塩 酸塩等	X線ヨード造影剤との併用 により乳酸アシドーシスを 起こすことがある。本剤を 使用する場合には，ビグア ナイド系糖尿病用薬を一時 的に中止する等処置を行う	ビグアナイド系糖尿病用薬 の腎排泄が減少し，血中濃 度が上昇すると考えられて いる

【副作用】①承認時(腹部のコンピューター断層撮影における造影の効  
能追加を含む)迄の試験及び市販後の使用成績調査における評価対象  
症例10,745例中，本剤との関連が疑われた副作用(臨床検査値の異常  
を含む)は189例(1.8%)255件であり，その主な副作用は嘔気60件(0.6  
%)，発疹30件(0.3%)，嘔吐27件(0.3%)，尋麻疹15件(0.1%)，痒痒  
感15件(0.1%)，血圧低下13件(0.1%)等であった

②重大な副作用(まれに：0.1%未満) ③ショック：まれに  
ショック(遅発性を含む)を起こし，失神，意識消失，呼吸困難，呼  
吸停止，心停止等の症状が現れることがあるので，観察を十分に行  
い，必要に応じ適切な処置を行う。また，軽度の過敏症状も重篤な  
症状に進展する場合がありますので，観察を十分に行う ④アナフィラ  
キシー：まれに呼吸困難，咽・喉頭浮腫等のアナフィラキシー(遅  
発性を含む)が現れることがあるので，観察を十分にを行い，必要に  
応じ適切な処置を行う ⑤心室細動，冠動脈瘤：まれに心室細  
動，冠動脈瘤が現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 ⑥腎不全：まれに急性腎不全が現れることがある  
ので，このような場合には必要に応じ適切な処置を行う ⑦肺水  
腫：まれに肺水腫が現れることがあるので，このような場合には，  
必要に応じ適切な処置を行う ⑧失神(意識消失等)：まれに失神  
(意識消失等)が現れることがあるので，このような場合には，必要  
に応じ適切な処置を行う ⑨痙攣発作：まれに痙攣発作が現れるこ  
とがあるので，このような場合には，フェノバルビタール等バルビ  
ツール誘導体又はジアゼパム等を投与する ⑩麻痺：脳血管撮影  
でまれに麻痺が現れることがあるので，このような場合には，必要  
に応じ適切な処置を行う ⑪肝機能障害，黄疸：肝機能障害  
[AST(GOT)，ALT(GPT)，γ-GTP等の異常)，黄疸が現れるこ  
とがあるので，このような場合には，必要に応じ適切な処置を行う  
⑫血小板減少：血小板減少が現れることがあるので，このような場  
合には，必要に応じ適切な処置を行う ⑬脳血管障害：脳血管障害  
(脳梗塞増悪等)が現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 ⑭造影剤脳症(頻度不明)：脳血管撮影，血管心臓撮  
影，大動脈撮影において，本剤が脳血管外に漏出し，意識障害，麻  
痺，失語，皮質盲等の中枢神経症状が現れることがあるので投与量

は必要最小限とし、異常が認められた場合には適切な処置を行う

⑩ **皮膚障害**：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症が現れることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、小膿疱、痒痒感、眼充血、口内炎等の症状が認められた場合には、適切な処置を行う

⑪ その他の副作用：次のような症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行う

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹、発疹、痒痒感	発赤、潮紅、湿疹	発汗等
循環器	血圧低下	徐脈、頻脈、心悸亢進、不整脈、血圧上昇等	顔面蒼白等
呼吸器		咳、くしゃみ、鼻閉	呼吸困難、哽声、鼻汁、咽・喉頭異和感、喉頭浮腫、喘息発作等
精神神経系		頭痛、眠気、耳鳴、めまい等	上肢脱力、振戦、失見当識、しびれ(感)、一過性盲等の視力障害等
消化器	嘔気、嘔吐	上腹部痛、腹痛、下痢等	
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇、尿中蛋白陽性等	
内分泌系			甲状腺機能低下症
その他		浮腫・腫脹、胸痛、絞扼感、寒熱、熱感、注射部位漏出、血中尿酸増加等	味覚・嗅覚異常、発熱、結膜充血、倦怠感等

【高齢者への投与】患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する[一般に高齢者では生理機能が低下している] 【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、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[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、投与の際にはX線照射を伴う] ②授乳中の女性に投与する場合には、一時的に授乳を避けさせる[動物(ラット、静注)で乳汁中への移行が報告されている] 【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] 【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、本剤投与前に実施する。また、投与後1ヵ月間は放射性ヨードによる検査を実施しない[検査値に影響を及ぼすことがある] 【適用上の注意】①投与経路：脳槽及び脊髄造影には使用しない ②投与方法：製剤により効能・効果、また撮影の種類により用法・用量が異なるので、製剤濃度、注入部位、注入量及び注入速度など投与方法に注意する ③前・後処置 ④投与前には極端な水分制限をしない ⑤尿路造影では検査前に腸内ガスを排除し、検査終了迄絶食させる ⑥投与後も水分の補給を行い、造影剤の速やかな排泄を促す ⑦調製時 ⑧投与前に体温まで温める ⑨次の薬剤を混和した場合、白濁することがあるので混和しない：モノエタノールアミンオレイン酸塩注、エタノール ⑩次の薬剤は配合変化を起こす場合があるので、併用する場合は別々に使用する：抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤 ⑪[注射液] 注入装置の洗浄が不十分な場合には、注入器内部に付着する残存液に由来する銅イオン溶出等によって、生成物を生じるおそれがあるので、使い捨て以外の器具を用いる場合には内部の汚れに注意し、洗浄、滅菌を十分に行う ⑫投与時 ⑬静注により血管痛、血栓性静脈炎が現れることがある ⑭非イオン性造影剤の血液凝固抑制作用は、イオン性造影剤に比較して弱いことがin vitro試験で認められているので、本剤による血管撮影にあたってはカテーテル内をよくフラッシュする。また、注入に際し注入器あるいはカテーテル内で血液と本剤との接触が長時間に及ぶことを避ける ⑮誤って造影剤を血管外に漏出させた場合、発赤、腫脹、水疱、血管痛等が現れることがあるので、注入時には十分注意する ⑯[シリンジ] CT用造影剤注入装置にて使用する場合は、注入圧力は13kg/cm<sup>2</sup>(185 PSI)以下とする ⑰その他：開封後は速やかに使用する。1回の検査にのみ使用し、容器の再使用はしない。余剰の薬液は廃棄する 【取扱い上の注意】[シリンジ] 造影剤注入装置への適合：根本杏林堂社製CT用造影剤注入装置及びバイエル薬品社製CT用造影剤注入装置に適合する 【保

存等】遮光・室温保存

【薬物動態】(健康成人5例) ①血清中濃度：320注25mL又は50mLを0.4～0.5mL/秒で肘静注時の血清中未変化体濃度は二相性に消失、半減期は $\alpha$ 相19.8～21.2分、 $\beta$ 相2.10～2.13時間。また、AUCは投与量に比例して増加し、全身クリアランスは投与量にかかわらず一定 ②代謝、排泄：320注25mL又は50mLを静注時、尿中排泄率は投与後2時間で約70%、24時間後にはほぼ全量が尿中に排泄。また、尿中には未変化体として存在し、代謝物は認められなかった 【臨床成績】①臨床効果 ②注射液の比較臨床試験及び一般臨床試験での総症例901例(造影効果が判定された症例)の総造影能評価回数における造影効果の有効率は99.4%(4,275/4,302回) ③シリンジの一般臨床試験265例の造影効果の有効率は98.9% ④腹部のコンピュータ断層撮影における造影について、腹部腫瘍が疑われる患者を対象とした比較臨床試験68例の造影効果の有効率は100%(68回) ⑤遅発性副作用：注射液の副作用評価対象10,745例中、認められた副作用189例(255件)のうち投与1時間以後に認められた遅発性副作用(臨床検査値の異常は除く)は次のとおり ⑥1～3時間未満：過敏症(発疹・痒痒感各1件、蕁麻疹2件)、消化器(嘔気2件、嘔吐1件)、精神神経系(頭痛1件) ⑦3～6時間未満：過敏症(発疹・蕁麻疹各1件)、循環器(血圧低下1件)、消化器(嘔気・嘔吐各2件、下痢1件)、精神神経系(頭痛1件)、その他(浮腫・腫脹等3件) ⑧6～24時間未満：過敏症(発疹2件、蕁麻疹・潮紅各1件)、その他(浮腫・腫脹等4件) ⑨24時間以上：過敏症(発疹6件、痒痒感・湿疹各1件)、消化器(腹痛・上腹部痛各1件)、精神神経系(頭痛1件)

⑩性状 イオパベルソールは白色の粉末で、おおいはない。水に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない

eplerenone (JP)  
エプレレノン  
選択的アルドステロンブロッカー

214

基本添付文書 セララ錠2023年5月改訂

【製品】規制等：(処方) 《セララ錠25・50・100mg 2007.07.31承認》  
エプレレノン 錠25・50・100mg (キョーリンリメディオール杏林)  
セララ(商) Selara 錠25・50・100mg (ヴィアトリス)

【組成】〔錠剤〕：1錠中25mg, 50mg, 100mg

【効能・効果】〔25・50mg錠〕：高血圧症

〔25・50mg錠〕：次の状態で、アンギオテンシン変換酵素阻害薬又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β-遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者：慢性心不全

【用法・用量】エプレレノンとして ①高血圧症：1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量できる ②慢性心不全 ③1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間で降を目安に1日1回50mgへ増量する ④中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする ⑤血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する

【用法・用量】 ①効能共通：CYP3A4阻害薬と併用する場合には、本剤の投与量は1日1回25mgを超えない(相互作用②、薬物動態⑥⑦参照) ②高血圧症：投与中に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/Lを超えた場合は減量ないし中止し、6.0mEq/L以上の場合には直ちに中止する ③慢性心不全 ④中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/分以上50mL/分未満)のある患者においては、1日1回隔日25mgから開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間で降を目安に1日1回25mgへ増量する。なお、最大用量は1日1回25mgとする。臨床試験で使用されたeGFRに基づく調節については、臨床成績②③④参照 ⑤定期的に血清カリウム測定を行い、次に従って用法・用量を調節する(重要な基本的注意①、重大な副作用参照) 《血清カリウム値による用法・用量調節》

血清カリウム値	用法・用量調節
5.0mEq/L未満	50mg1日1回の場合：維持 25mg1日1回の場合：50mg1日1回へ増量 25mg隔日の場合：25mg1日1回へ増量
5.0～5.4mEq/L	維持
5.5～5.9mEq/L	50mg1日1回の場合：25mg1日1回へ減量 25mg1日1回の場合：25mg隔日に減量 25mg隔日の場合：中断
6.0mEq/L以上	中断

中断後、血清カリウム値が5.0未満に下がった場合は、25mg隔日にて再開できる

【禁忌】 ①効能共通 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ③高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えている患者[高カリウム血症を増悪させるおそれがある] ④重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)のある患者(特定背景関連注意⑥⑦参照) ⑤重度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当)のある患者(特定背景関連注意⑥⑦参照) ⑥カリウム保持性利尿薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を投与中の患者(相互作用①参照) ⑦イトラコナゾール、リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者(相互作用①参照) ⑧高血圧症 ⑨微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者[高カリウム血症を誘発させるおそれがある] ⑩中等度以上の腎機能障害(クレアチニンクリアランス50mL/分未満)のある患者(特定背景関連注意⑥⑦参照) ⑪カリウム製剤を投与中の患者(相互作用①参照)

【重要な基本的注意】 ①高カリウム血症が現れることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後(又は用量調節後)の1週間以内及び1ヵ月後に観察し、その後も定期的に観察する(用法関連注意⑥⑦、重大な副作用参照) ②肝機能異常がみられることがあるので、投与開始後1ヵ月を目処に肝機能検査値を観察し、その後も定期的に観察する ③低ナトリウム血症が現れることがあるので、血清ナトリウム値を定期的に観察する ④降圧作用に基づくめまい等が現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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 慢性心不全 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者：より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある ②腎機能障害患者 ③効能共通 ④重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)のある患者：投与しない。高カリウム血症を誘発させるおそれがある(禁忌①参照) ⑤軽度の腎機能障害のある患者：より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある ⑥高血圧症 中等度以上の腎機能障害(クレアチニンクリアランス50mL/分未満)のある患者：投与しない。高カリウム血症を誘発させるおそれがある(禁忌②参照) ⑦慢性心不全 中等度の腎機能障害のある患者：より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある ⑧肝機能障害患者 効能共通 ⑨重度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当)のある患者：投与しない。高カリウム血症等の電解質異常が発現するおそれがある(禁忌①参照) ⑩軽度～中等度の肝機能障害のある患者：高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まるおそれがある ⑪妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。妊娠ラット及びウサギにエプレレノンを経口投与した試験において、胎児に移行することが確認された。この時、催奇形性はみられなかったが、ウサギでは早期吸収胚数の増加が認められた ⑫授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒトにおける乳汁中移行性については不明である。分娩後の哺育中ラットに<sup>14</sup>C-標識体を経口投与した後の放射能は乳汁に移行することが報告されている ⑬小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑭高齢者 ⑮一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 ⑯より頻回に血清カリウム値を測定する。一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある

【相互作用】 主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される

①併用禁忌 ②効能共通

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿薬 ・スピロラクトン(アルダクトンA) ・トリアムテレン(トリテレン) ・カンレノ酸カリウム(ソルダクトン) ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 ・エサキセレン(ミネプロ) (禁忌①参照) イトラコナゾール(イトリゾール) リトナビル(ノービア) ネルフィナビル(ピラセプト) (禁忌①、薬物動態⑥⑦参照)	血清カリウム値が上昇するおそれがある	カリウム貯留作用が増強するおそれがある
①高血圧症	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある	強力なCYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 ・塩化カリウム(塩化カリウム、スローケー) ・グルコン酸カリウム(グルコンサンK) ・アスパラギン酸カリウム(アスパラカリウム、アスパラ) ・ヨウ化カリウム(ヨウ化カリウム) ・酢酸カリウム(酢酸カリウム) (禁忌②参照)	血清カリウム値が上昇するおそれがある	カリウム貯留作用が増強するおそれがある
②併用注意 ③効能共通		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害薬 ・カプトプリル ・エナラプリルマレイン酸塩 ・リシノプリル水和物等 アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬	血清カリウム値が上昇する可能性があるの で、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意する	カリウム貯留作用が増強するおそれがある

2 エフレ

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ロサルタンカリウム</li> <li>・カンデサルタンシレキセチル</li> <li>・バルサルタン等</li> <li>アリスクリンフマル酸塩</li> <li>シクロスポリン</li> <li>タクロリムス水和物</li> <li>ドロスピレノン</li> </ul>		
フィネレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が增大するおそれがあるので、治療上必要と判断される場合のみ併用する。併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定するなど患者の状態を慎重に観察する	
CYP3A4阻害薬 ・クラリスロマイシン ・エリスロマイシン ・フルコナゾール ・サキナビルメシル酸塩 ・ペラパミル塩酸塩等 (用法関連注意 <sup>⑧</sup> 、薬物動態 <sup>⑨</sup> 参照)	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意する	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する
CYP3A4誘導薬 ・デキサメタゾン ・フェニトイン ・リファンピシム ・カルバマゼピン ・フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 (薬物動態 <sup>⑨</sup> 参照)	本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。本剤投与時は、これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないことが望ましい	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	利尿薬又はACE阻害薬との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意する	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するとされているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる
非ステロイド性消炎鎮痛薬 ・インドメタシン等	カリウム保持性利尿薬との併用により、その降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる 危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある	ミトタンの薬効を類薬(スピロラクトン)が阻害するとの報告がある

⑤慢性心不全

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 ・塩化カリウム ・グルコン酸カリウム ・アスパラギン酸カリウム ・ヨウ化カリウム ・酢酸カリウム等	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意する	カリウム貯留作用が増強するおそれがある

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用：高カリウム血症〔高血圧症の場合(1.7%)、慢性心不全の場合(7.3%)〕(用法関連注意<sup>⑧</sup>、重要な基本的注意<sup>①</sup>参照)

②その他の副作用 ③高血圧症

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満

血液及びリンパ系障害			貧血、溢血斑
代謝及び栄養障害	高尿酸血症	高トリグリセリド血症	高血糖、口渇、痛風、高カルシウム血症、脱水、糖尿病悪化、低ナトリウム血症、食欲亢進
精神障害			不眠症、うつ病、神経過敏、不安
神経系障害	頭痛、めまい		異常感覚、起立性低血圧、傾眠、知覚減退、眩暈、片頭痛、失神、健忘
心臓障害		心悸亢進	頻脈、期外収縮、不整脈、狭心症
血管障害			低血圧、脳血管障害
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳、感冒症状・上気道感染	呼吸困難、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻出血、喘息・喘鳴
胃腸障害	嘔気、消化不良	下痢、腹痛、便秘	嘔吐、口内乾燥、胃食道逆流、鼓腸放屁、味覚倒錯
肝胆道系障害			脂肪肝、肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		発疹、多汗	痒痒症、皮膚疾患、尋麻疹、皮膚乾燥、血管神経性浮腫
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙攣		関節痛、筋痛、四肢疼痛、背部痛、筋脱力、攣縮
腎及び尿路障害		頻尿	多尿、蛋白尿、夜間頻尿、血尿、尿路感染
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫、無力症、胸痛	潮紅、ほてり、疼痛、倦怠感
臨床検査	ALT上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、AST上昇	CK上昇、BUN上昇	ECG異常、血中クレアチニン上昇、単球増多、コレステロール増加、尿比重減少、Al-P上昇、好酸球増多、プロトロンビン減少、尿比重増加、リンパ球増多、好塩基球増多、LDH上昇、白血球増多、尿糖、ビリルビン増加、ヘモグロビン増加
眼障害			眼痛、視覚異常、眼球乾燥、霧視
耳及び迷路障害			耳鳴
生殖系及び乳房障害		勃起障害	女性化乳房、リビドー減退、月経異常

⑤慢性心不全

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			限局性感染、ウイルス感染、耳感染、上気道感染	咽頭炎
血液及びリンパ系障害			貧血	好酸球増加症
内分泌障害				甲状腺機能低下症
代謝及び栄養障害			脱水、痛風、高尿酸血症、食欲減退、高カルシウム血症、糖尿病、高トリグリセ	高コレステロール血症

			リド血症, 低ナトリウム血症	
精神障害			不眠症, うつ病	
神経系障害	めまい	頭痛	失神, 感覚鈍麻, 末梢性ニューロパチー, 記憶障害	
心臓障害		心不全増悪	動悸, 徐脈, 心室細動, 心房細動, 頻脈	左室不全
血管障害	低血圧		起立性低血圧, 静脈障害	
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害			呼吸困難, 咳嗽	
胃腸障害		腹痛, 嘔気	下痢, 腹部不快感, 嘔吐, 胃炎, 口内炎, 便秘, 口内乾燥, 放屁	
肝胆道系障害			肝機能異常	胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害		痒痒症	多汗症, 発疹	血管浮腫
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛, 筋痙攣	背部痛	
腎及び尿路障害	腎機能障害	腎不全	頻尿, 慢性腎臓病	
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	疼痛, 倦怠感, 胸痛, 発熱	無力症
臨床検査		血中クレアチニン増加, BUN上昇	上皮成長因子受容体減少, 糸球体ろ過率減少, 体重増加	血中ブドウ糖増加
耳及び迷路障害			耳鳴	
生殖系及び乳房障害			女性化乳房	
良性, 悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)			膀胱新生物	

【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】(\*)：国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mg, 慢性心不全では1日1回25～50mg) ①血中濃度 ②単回投与：欧米人健康成人男性に単回経口投与時, 1.5時間後に平均最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)に達した。25～100mgまでの用量ではC<sub>max</sub>及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)はともに用量に比例して増加(外国人データ) ③反復投与 ④欧米人健康成人男性に1日1回反復投与後2日以内に定常状態に達した。反復投与後の血漿中濃度に蓄積性は認められなかった(外国人データ) ⑤日本人健康成人男性に, 100mg反復投与後の血漿中濃度推移は添付文書参照。C<sub>max</sub>は1.78±0.34µg/mL, AUC<sub>0-24</sub>は12.3±3.7µg·hr/mL, t<sub>max</sub>は1.46±0.84hr, t<sub>1/2</sub>は5.00±1.74hrであり, これらの値は欧米人に100mg反復投与時の値に類似⑥吸収 ⑦食事の影響(外国人データ)：高脂肪含有食を摂取した欧米人健康成人における2種の試験において, 100mg単回投与後のC<sub>max</sub>及びAUCの平均値は, 空腹時と比較してそれぞれC<sub>max</sub>で0.8及び1.0倍, AUCで1.1及び1.0倍 ⑧バイオアベイラビリティ(外国人データ)：経口投与時のバイオアベイラビリティは69% ⑨分布 ⑩ヒト血漿を用いた*in vitro*蛋白結合試験で, <sup>14</sup>C-標識体の平均蛋白結合率は0.02～60µg/mLの濃度範囲で60.6%以下と低値。本剤の結合蛋白質は血清アルブミン及びα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白とあり, それぞれの平均蛋白結合率は11.5%及び53.7%以下。本剤と血漿との特異的な結合は認められなかった ⑪Long-Evans系雌性ラットに<sup>14</sup>C-標識体20mg/kgを単回経口投与後, 消化管を除いた組織において, 組織内濃度が高値を示した組織は肝臓, 脾臓及び腎臓で, 低値を示した組織は眼(水晶体以外), 脳及び脊髄。白色及び有色皮膚における組織内濃度は同様な値を示したが, 有色皮膚中の消失半減期は白色皮膚中よりも高値 ⑫代謝(外国人データ)：本剤は主としてCYP3A4にて代謝される。*in vitro*試験においてCYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9及びCYP2D6活性を阻害しなかった。臨床投与量でヒト血漿中には抗アルドステロン作用を示す代謝物は認められなかった。<sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与後, 糞中に32%,

尿中に67%が排泄。また未変化体として糞中及び尿中に投与量の2.5%が回収。本剤はP-糖蛋白の基質ではなく, 阻害作用も認められなかった ⑬特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑭腎機能障害患者：重度腎機能障害患者に100mg反復投与時, 定常状態においてAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>は健康成人と比較してそれぞれ32%及び19%高値を示したが, 有意な差ではなかった。反復投与後の血漿クレアチニンとクレアチニンクリアランスに相関性は認められなかった。また, これらの患者において反復投与によるクレアチニンクリアランスの減少は認められなかった。本剤は血液透析では除去されなかった ⑮肝機能障害患者：中等度の肝機能障害患者に400mg反復投与時の薬物動態について検討。肝機能障害患者では, 400mg反復投与時, 定常状態においてAUC<sub>0-24</sub>は, 健康成人と比較して42%高値。重度の肝機能障害患者における試験は行われていない ⑯高齢者：100mg反復投与時, 非高齢者(18～45歳)に比べて高齢者(65歳以上)の定常状態におけるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ22%及び45%高値 ⑰慢性心不全患者：心不全患者(NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ)に50mgを反復投与時の定常状態でのAUC及びC<sub>max</sub>は, 年齢, 体重, 性別を一致させた健康被験者と比較して, それぞれ38%及び30%高値 ⑱薬物相互作用(外国人データ) ⑲ケトコナゾール(強力なCYP3A4阻害薬)：本剤100mg及びケトコナゾール(経口剤は国内未承認)200mg(1日2回)を併用投与時, 本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ1.7倍及び5.4倍増加(相互作用参照) ⑳エリスロマイシン, パラバミル塩酸塩, サキナビル, フルコナゾール及びクラリスロマイシン(CYP3A4阻害薬)：エリスロマイシン500mg(1日2回), パラバミル塩酸塩240mg(1日1回), サキナビル1,200mg(1日3回), フルコナゾール200mg(1日1回)及びクラリスロマイシン500mg(1日2回)と本剤100mgを併用投与時, 本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ1.3～1.6倍及び2.0～3.3倍に増加(用法関連注意, 相互作用参照) ㉑グレープフルーツジュース：グレープフルーツジュースの摂取により本剤100mgを投与後の本剤のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ1.2倍及び1.3倍増加 ㉒セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)：本剤100mg及びセイヨウオトギリソウ300mg(1日3回)を併用投与時, 本剤のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ0.7倍及び0.8倍減少(相互作用参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験(\*)：国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mg) ㉓高血圧症 ㉔国内第Ⅱ相試験(用量反応) ㉕本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験で, 1日1回50～100mg投与した94例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は, 本剤50mg群-6.8/-5.1mmHg, 本剤100mg群-9.7/-6.9mmHg ㉖本剤群の副作用の発現率は23.1%(33/143例)。主な副作用は, ALT上昇4.9%(7/143例), AST上昇4.2%(6/143例), γ-GTP上昇3.5%(5/143例), 高尿酸血症3.5%(5/143例)(403試験) ㉗海外第Ⅱ相試験(用量反応) ㉘本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験で, 1日1回50～100mg投与した102例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は, 本剤50mg群-4.4/-4.5mmHg, 本剤100mg群-7.9/-4.4mmHg ㉙本剤群の副作用の発現率は23.7%(75/316例)。主な副作用は, 頭痛7.6%(24/316例), めまい2.2%(7/316例), CK上昇1.6%(5/316例)(010試験) ㉚海外第Ⅱ相試験(用量反応) ㉛本態性高血圧症患者に本剤を12週間投与した二重盲検比較試験で, 1日1回25～100mg投与した216例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は, 本剤50mg群-6.7/-4.6mmHg, 本剤100mg群-10.4/-6.3mmHg ㉜本剤群の副作用の発現率は19.4%(60/310例)。主な副作用は, 頭痛5.8%(18/310例), めまい1.9%(6/310例), 嘔気1.0%(3/310例), 心悸亢進1.0%(3/310例)(049試験) ㉝海外第Ⅲ相試験(単独投与) ㉞本態性高血圧症患者に本剤を16週間投与した二重盲検比較試験で, 1日1回50mg投与した174例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は, 本剤群-12.8/-10.3mmHg ㉟本剤群の副作用の発現率は15.9%(29/182例)。主な副作用は, 頭痛5.5%(10/182例), めまい2.2%(4/182例), 疲労2.2%(4/182例)(020試験) ㊱海外第Ⅲ相試験(単独投与) ㊲本態性高血圧症患者に本剤を16週間投与した二重盲検比較試験で, 1日1回50～200mg投与した84例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は-15.0/-10.5mmHg ㊳本剤群の副作用の発現率は19.3%(17/88例)。主な副作用は, 頭痛3.4%(3/88例), 腹痛3.4%(3/88例), めまい2.3%(2/88例), 嘔気2.3%(2/88例)(026試験) ㊴海外第Ⅲ相試験(単独投与) ㊵本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験で, 本剤1日1回50～200mg投与した250例の患者におけるベースラインに対する投与24週間後のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は-14.5/-11.2mmHg ㊶本剤群の副作用の発現率は29.2%(74/253例)。主な副作用は, 頭痛10.7%(27/253例), めまい2.4%(6/253例), 嘔気1.6%(4/253例), 咳1.6%(4/253例)(016試験) ㊷海外第Ⅲ相試験(単独投与, 低

## 4 エブレ

レニン性高血圧症での検討) ①低レニン性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤1日1回100~200mg<sup>a</sup>投与した80例の患者におけるベースラインに対する投与8週間後のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は-15.8/-9.3mmHg ①本剤群の副作用の発現率は33.7%(29/86例)。主な副作用は、頭痛11.6%(10/86例)、めまい4.7%(4/86例)、多汗3.5%(3/86例)、両下腿痠痛3.5%(3/86例)、高尿酸血症3.5%(3/86例)(019試験) ②海外第Ⅲ相試験(単剤投与、収縮期高血圧での検討) ③収縮期高血圧症患者に本剤を24週間投与した二重盲検比較試験で、1日1回50~200mg<sup>a</sup>投与した128例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は-20.5/-4.5mmHg ④本剤群の副作用の発現率は28.4%(38/134例)。主な副作用は、頭痛9.0%(12/134例)、両下腿痠痛3.0%(4/134例)、末梢性浮腫3.0%(4/134例)(022試験) ⑤海外第Ⅲ相試験(併用療法) ⑥本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験で、ACE阻害薬又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬に追加して本剤又はプラセボを1日1回50~100mg<sup>a</sup>投与した336例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は、本剤とACE阻害薬の併用群-13.4/-9.9mmHg(85例)、ACE阻害薬の単剤群-7.5/-8.0mmHg(89例)、本剤とアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群-16.0/-12.7mmHg(82例)、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の単剤群-9.2/-9.3mmHg(80例) ⑦本剤群の副作用の発現率は、本剤とACE阻害薬の併用群で24.1%(21/87例)、本剤とアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群で30.1%(25/83例)。本剤群の主な副作用は、本剤とACE阻害薬の併用群で頭痛10.3%(9/87例)、めまい4.6%(4/87例)、嘔気4.6%(4/87例)、本剤とアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群で頭痛20.5%(17/83例)、嘔気7.2%(6/83例)、腹痛2.4%(2/83例)、消化不良2.4%(2/83例)、高尿酸血症2.4%(2/83例)、無力症2.4%(2/83例)(023試験) ⑧海外第Ⅲ相試験(併用療法) ⑨本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験で、カルシウム拮抗薬又はβ-遮断薬に追加して本剤又はプラセボを1日1回50~100mg<sup>a</sup>投与した268例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化(収縮期/拡張期)は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群-17.2/-11.7mmHg(67例)、カルシウム拮抗薬の単剤群-10.5/-9.8mmHg(66例)、本剤とβ-遮断薬の併用群-19.1/-12.3mmHg(69例)、β-遮断薬の単剤群-11.0/-8.8mmHg(66例) ⑩本剤群の副作用の発現率は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群で12.9%(9/70例)、本剤とβ-遮断薬の併用群で11.6%(8/69例)。本剤群の主な副作用は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群で頭痛7.1%(5/70例)、嘔気4.3%(3/70例)、疲労2.9%(2/70例)、本剤とβ-遮断薬の併用群で高カリウム血症5.8%(4/69例)、疲労2.9%(2/69例)、頭痛1.4%(1/69例)、嘔気1.4%(1/69例)、無力症1.4%(1/69例)(024試験) ⑪国内第Ⅲ相試験(長期投与) ⑫本態性高血圧症患者に本剤を最長60週間投与したオープン試験で、本剤1日1回50~200mg<sup>a</sup>単剤又は他の降圧剤と併用投与した103例の患者におけるトラフ時血圧(収縮期/拡張期)は、24週間まで経時的に低下し、24週以降はほぼ一定 ⑬本剤群の副作用の発現率は55.8%(58/104例)。主な副作用は、尿異常14.4%(15/104例)、高トリグリセリド血症12.5%(13/104例)、 $\gamma$ -GTP上昇10.6%(11/104例)(061試験) ⑭海外第Ⅲ相試験(長期投与) ⑮本態性高血圧症患者に本剤を最長64週間投与したオープン試験で、本剤1日1回50~200mg<sup>a</sup>単剤又は他の降圧剤と併用投与した582例の患者におけるトラフ時血圧(収縮期/拡張期)は、12週間まで経時的に低下し、12週以降はほぼ一定 ⑯本剤群の副作用の発現率は29.9%(175/586例)。主な副作用は、頭痛6.3%(37/586例)、嘔気3.6%(21/586例)、めまい3.2%(19/586例)(025試験) ⑰慢性心不全〔次の試験⑱⑲とともに、本剤1日1回25mg<sup>a</sup>で投与開始(ただし、eGFRが30~<50mL/分/1.73m<sup>2</sup>の被験者には、本剤隔日25mg<sup>a</sup>で投与開始)、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定。なお、eGFR $\geq$ 50mL/分/1.73m<sup>2</sup>の場合は1日1回50mg<sup>a</sup>を、eGFR30~<50mL/分/1.73m<sup>2</sup>の場合は1日1回25mg<sup>a</sup>を超えないこととした(用法関連注意⑳参照)〕 ⑱国内第Ⅲ相試験：収縮不全を伴う慢性心不全患者(NYHA心機能分類Ⅱ~Ⅳ)を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検比較試験を実施 ⑲主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は、本剤群で29.7%(33/111例)、プラセボ群で32.7%(36/110例)で、本剤群のプラセボ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.85(0.53-1.36)。投与期間(中央値)は本剤群で749.0日、プラセボ群で741.5日 ⑳本剤群の副作用の発現率は30.6%。主な副作用は、浮動性めまい5.4%(6/111例)、血圧低下3.6%(4/111例)、脱水3.6%(4/111例)、高カリウム血症3.6%(4/111例)、低血圧3.6%(4/111例)(A6141114試験、J-EMPHASIS-HF試験) ㉑海外第Ⅲ相試験：収縮不全を伴う慢性心不全患者(NYHA心機能分類Ⅱ)を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検比較試験を実施 ㉒主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は、本剤群で18.3%(249/1,364例)、プラセボ群で25.9%(356/1,373例)で、本剤群の

プラセボ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.63(0.54-0.74)で、本剤群でプラセボ群と比較し統計的に有意な低下を認めた(p<0.0001, Wald検定)。投与期間(中央値)は本剤群で533.0日、プラセボ群で494.0日 ㉓本剤群の副作用の発現率は20.6%(280/1,360例)で、2%以上の被験者に認められた副作用は高カリウム血症6.6%(90/1,360例)のみ(A6141079試験、EMPHASIS-HF試験) 【薬効薬理】 ①作用機序：鉍質コルチコイド受容体に結合し、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)のホルモンであるアルドステロンの結合を阻害。アルドステロンは腎などの上皮組織並びに心臓、血管及び脳などの非上皮組織における鉍質コルチコイド受容体に結合し、ナトリウム再吸収及びその他の機序を介して血圧を上昇させる。これらのアルドステロンの作用を阻害することで降圧作用を発揮するものと考えられる。レニン分泌へのアルドステロンによるネガティブフィードバックを抑制するため、血漿中レニン活性及び血清中アルドステロン濃度を持続的に上昇させるが、これらの上昇は本剤の作用を減弱しない ②受容体結合の選択性：ラット及びヒトの鉍質コルチコイド受容体に選択的に結合。糖質コルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性は、鉍質コルチコイド受容体に対する親和性と比べて1/20以下。ラットで、臨床投与量では、鉍質コルチコイド受容体以外のステロイドホルモン受容体への作用に起因する副作用は認められなかった ③高血圧に対する作用 ④アルドステロン持続投与/食塩負荷を行った一側腎摘出高血圧ラットで、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した ⑤脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット(SHRSP)で、2週間の投与期間中、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した。また、ACE阻害薬であるリシノプリルとの併用により、降圧作用は顕著に増強 ⑥食塩感受性低レニン型高血圧の動物モデルであるDahl食塩感受性ラットで、4週間の持続投与で収縮期血圧に対し用量依存的な降圧作用を示した ⑦慢性心不全に対する作用：心不全動物モデル(マウス、ラット、イス)で、心機能関連のパラメータ(左室駆出分画など)を改善し、心保護作用(心肥大、左室リモデリングの抑制)を示した (性状) エブレレノン は白色の結晶性の粉末である。アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。結晶多形が認められる

carteolol hydrochloride (JP)

カルテオロール塩酸塩

β-遮断剤

131,212,214

基本添付文書 ミケラン小児用細粒0.2%・細粒1%・錠・徐放カプセル

2023年5月改訂, 点眼液2021年7月改訂, LA点眼液2022年3月改訂

〔製品〕規制等：細粒・錠剤・徐放カプセル(処方) 《ミケラン細粒・錠5mg 1980.10.25承認》

カルテオロール塩酸塩 錠5mg (沢井 鶴原 東和薬品 日医工)

カルテオロール塩酸塩 点眼液1・2%(5mL) LA点眼液1・2%

(2.5mL) (わかもと一日東メディック)

カルテオロール塩酸塩 点眼液1・2%(5mL) (東亜薬品一日東メ

ディック ロートニッテンファーマーロートニッテン)

カルテオロール塩酸塩 PF点眼液1・2%(5mL) (ロートニッテン)

ミケラン Mikelan 小児用細粒0.2% 細粒1% 錠5mg 点眼液1・2%

(5mL) (大塚)

ミケランLA Mikelan LA 徐放カプセル15mg 持続性点眼液1・2%

(2.5mL) (大塚)

〔組成〕〔細粒〕：0.2%，1%

〔錠剤〕：1錠中5mg

〔徐放カプセル〕：1カプセル中15mg

〔普通点眼液〕：1%，2%。(ミケラン)pH：6.2～7.2 浸透圧比：0.9～1.1

〔持続性点眼液〕：1%，2%。pH：6.2～7.2 浸透圧比：0.9～1.1

〔効能・効果〕〔0.2%細粒〕：ファロー四徴症に伴うチアノーゼ発作

〔1%細粒〕：狭心症，心臓神経症，不整脈(洞性頻脈，頻脈型不整脈，上室性期外収縮，心室性期外収縮)

〔錠剤〕：狭心症，心臓神経症，不整脈(洞性頻脈，頻脈型不整脈，上室性期外収縮，心室性期外収縮)，本態性高血圧症(軽症～中等症)

〔徐放カプセル〕：本態性高血圧症(軽症～中等症)

〔普通点眼液・持続性点眼液〕：緑内障，高眼圧症

〔用法・用量〕〔0.2%細粒〕：カルテオロール塩酸塩として，乳幼児1日0.2～0.3mg/kg，朝夕2回に分服。症状に応じて適宜増減。用法関連注意：褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では，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(禁忌⑥，特定背景関連注意⑩⑪参照参照)

〔1%細粒・錠剤〕：カルテオロール塩酸塩として，1日10～15mgより始め，効果不十分な場合には30mgまで漸増し，1日2～3回に分服(増減)。用法関連注意：褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では，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(禁忌⑥，特定背景関連注意⑩⑪参照参照)

〔徐放カプセル〕：カルテオロール塩酸塩として，1日1回15mg朝食後経口投与，効果不十分な場合1日1回30mgまで増量できる。用法関連注意：褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では，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(禁忌⑥，特定背景関連注意⑩⑪参照参照)

〔普通点眼液〕：1%製剤を1回1滴，1日2回点眼。なお，十分な効果が得られない場合，2%製剤を1回1滴，1日2回点眼

〔持続性点眼液〕：1%製剤を1日1回1滴点眼。なお，十分な効果が得られない場合，2%製剤を1日1回1滴点眼

〔禁忌〕〔細粒・錠剤・徐放カプセル〕：①本剤の成分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〔気管支筋収縮作用により，喘息症状の誘発，悪化を起こすおそれがある〕 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〔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高度の徐脈(著しい洞性徐脈)，房室ブロック(Ⅱ，Ⅲ度)，洞不全症候群，洞房ブロックのある患者〔刺激伝導系に対し抑制的に作用し，症状を悪化させるおそれがある〕 ⑤心原性ショックの患者〔心拍出量抑制作用により，症状が悪化するおそれがある〕 ⑥肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量抑制作用により，症状が悪化するおそれがある〕 ⑦⑧〔0.2%細粒〕うっ血性心不全のある患者あるいは，そのおそれのある患者〔心収縮力抑制作用により，症状が悪化するおそれがある〕 ⑨〔1%細粒・錠剤・徐放カプセル〕うっ血性心不全のある患者〔心収縮力抑制作用により，症状が悪化するおそれがある〕 ⑩低血圧症の患者〔降圧作用により症状を悪化させるおそれがある〕 ⑪未治療の褐色細胞腫又はパラ

ガングリオーマの患者(用法関連注意，特定背景関連注意⑩⑪参照)

⑩〔1%細粒・錠剤・徐放カプセル〕妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意⑩参照)

〔普通点眼液・持続性点眼液〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②気管支喘息，気管支痙攣又はこれらの既往歴のある患者，重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔これらの症状が増悪するおそれがある〕(重大な副作用⑫参照) ③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)又は心原性ショックのある患者〔これらの症状が増悪するおそれがある〕(重大な副作用⑫参照)

〔細粒・錠剤・徐放カプセル〕：【重要な基本的注意】①投与が長期にわたる場合は，心機能検査(脈拍，血圧，心電図，X線等)を定期的に行う。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止する。また，必要に応じてアトロピン硫酸塩水和物を使用する。なお，肝機能，腎機能，血液像等に注意する ②③〔細粒・錠剤〕類似化合物(プロプラノロール塩酸塩)使用中の狭心症の患者で，急に中止したとき，症状が悪化したり，心筋梗塞を起こした症例が報告されているので，休薬を要する場合は徐々に減量し，観察を十分に行う。また，患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意する。〔1%細粒・錠剤追記〕狭心症以外の適用，例えば不整脈で投与する場合でも，特に高齢者においては同様の注意をする(特定背景関連注意⑩参照) ④〔徐放カプセル〕β-遮断剤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，休薬を要する場合は徐々に減量し，観察を十分に行う。また，患者に医師の指示なしに中止しないよう注意する。特に高齢者においては注意する(特定背景関連注意⑩参照) ⑤手術前24時間は投与しないことが望ましい ⑥〔1%細粒・錠剤・徐放カプセル〕めまい・ふらつきが現れることがあるので，投与中の患者(特に投与初期)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 【特定背景関連注意】⑦合併症・既往歴等のある患者 ⑧〔1%細粒・錠剤・徐放カプセル〕うっ血性心不全のおそれのある患者：観察を十分に行い，ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与する。心収縮力抑制作用により，症状を悪化させるおそれがある ⑨特発性低血糖症，コントロール不十分な糖尿病，長期間絶食状態の患者：血糖値に注意する。低血糖症状を起こしやすく，かつ症状をマスクしやすい ⑩徐脈，房室ブロック(I度)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 ⑪末梢循環障害のある患者(レイノー症候群，間欠性跛行症等)：末梢血管収縮作用により，症状が悪化するおそれがある ⑫甲状腺中毒症の患者：休薬を要する場合には徐々に減量し，観察を十分に行う。急に中止すると，症状が悪化させることがある。また，頻脈等の中毒症状をマスクすることがある ⑬異型狭心症の患者：頻脈で症状が悪化したとの報告がある ⑭褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者：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(禁忌⑥，用法関連注意参照) ⑮腎機能障害患者 重篤な腎機能障害のある患者：薬物動態の影響等で副作用が出現するおそれがある ⑯肝機能障害患者 重篤な肝機能障害のある患者：薬物代謝の遅延等で副作用が出現するおそれがある ⑰妊婦：〔1%細粒・錠剤・徐放カプセル〕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(禁忌⑩参照) ⑱授乳婦：〔1%細粒・錠剤・徐放カプセル〕治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている ⑲小児等 ⑳〔0.2%細粒〕低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ㉑〔1%細粒・錠剤・徐放カプセル〕㉒小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉓低血糖症状が現れた場合には，経口摂取可能な状態では角砂糖，あめ等の糖分の摂取，意識障害，痙攣を伴う場合には，ブドウ糖の静注等を行い，十分に経過観察する。小児用カルテオロール塩酸塩製剤で，低血糖による意識障害，痙攣が報告されている ㉔高齢者：〔1%細粒・錠剤・徐放カプセル〕次の点に注意し，少量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 ㉕㉖〔錠剤・徐放カプセル〕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) ㉗〔1%細粒〕一般に過度の血圧降下，高度の徐脈が起きた場合には脳梗塞等が起こるおそれがあるとされている ㉘休薬を要する場合は，徐々に減量する(〔1%細粒・錠剤〕重要な基本的注意⑩⑪，〔徐放カプセル〕重要な基本的注意⑩⑪参照)

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
------	-----------	---------

## 2 カルテ

交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤・レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので、減量するなど慎重に投与する	相加的に交感神経抑制作用を増強させる
血糖降下剤 ・インスリン ・トルブタミド ・アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状(頻脈、発汗等)をマスクすることがあるので、血糖値に注意する	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、 $\beta$ -遮断作用により低血糖の回復を遅らせる
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	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全が現れることがある。併用する場合には用量に注意する	相互に作用が増強される
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。 $\beta$ -遮断剤を先に中止し、クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩を徐々に減量する	クロニジン塩酸塩は $\alpha_2$ -受容体を選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコラミンの上昇が起こる。この時、 $\beta$ -受容体遮断薬を併用すると上昇したカテコラミンの作用のうち、 $\beta$ -受容体刺激作用が遮断され、 $\alpha$ -受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こるおそれがある。グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予想される
クラス I 抗不整脈剤 ・リン酸ジソピラミド ・プロカイナミド塩酸塩等	過度の心機能抑制が現れるおそれがあるため、減量するなど注意する	相加的に心機能抑制作用を増強させる
ジギタリス製剤	徐脈、房室ブロック等の伝導障害が現れるおそれがあるため、心機能に注意する	相加的に心刺激伝導抑制作用を増強させる
非ステロイド性抗炎症剤 ・インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する
降圧作用を有する他の薬剤 ・降圧剤 ・硝酸剤等	降圧作用が増強するおそれがある。併用する場合には、用量に注意する	降圧作用を増強させる

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

① **重大な副作用** ② [0.2%細粒] **低血糖**(0.1~5%未満)：小児で意識障害、痙攣が現れることがある。低血糖症状が現れた場合には、経口摂取可能な状態では角砂糖、あめ等の糖分の摂取、意識障害、痙攣を伴う場合には、ブドウ糖の静注等を行い、十分に経過観察する。また、保護者に対し患児の状態(悪寒、顔面蒼白、多量の発汗、不機嫌、意識もろろ状態等の低血糖に伴う症状)を十分観察するよう注意を与える ③ **房室ブロック**(頻度不明)、**洞不全症候群**(頻度不明)、**洞房ブロック**(頻度不明)、**洞停止**([細粒・錠剤] 頻度不明)等の徐脈性不整脈([徐放カプセル] 頻度不明)、**うっ血性心不全**(又はその悪化)([細粒・錠剤] 0.1~5%未満、[徐放カプセル] 頻度不明)、**冠攣縮性狭心症**(頻度不明)：定期的に心機能検査を行い、必要に応じて、減量又は中止するなど適切な処置を行う ④ **失神**(頻度不明)：高度な徐脈に伴う失神が現れることがある

⑤ その他の副作用 ⑥ [細粒・錠剤]

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	めまい・ふらつき・立ちくらみ、徐脈、動悸、息切れ、低血圧	胸痛	
精神神経系	頭痛・頭重感、眠気、不眠、振戦、抑うつ感	耳鳴、不安感、悪夢、耳の蟻走感	
消化器	腹部不快感、嘔気、下痢、腹痛、便秘	食欲不振、鼓腸	口内炎

呼吸器	呼吸困難、咳・痰	喘息様症状、上気道閉塞感	
眼		目がしょぼつく	霧視、涙液分泌減少
過敏症	皮疹	皮膚痒痒感	
肝臓			AST、ALT、LDHの上昇
その他	倦怠感、脱力感、浮腫、ほてり、疲労感	頻尿	筋肉痛、総コレステロール値の上昇、手足のしびれ、下肢冷感、発汗、腓腸筋痙攣(こむらがり)、血清CK値の上昇、[1%細粒・錠剤] 血糖値の低下

### ⑦ [徐放カプセル]

	0.1~5%未満	頻度不明
循環器	めまい・ふらつき・立ちくらみ、動悸、息切れ、胸痛	低血圧、徐脈
精神神経系	頭痛・頭重感、眠気、不眠、耳鳴、抑うつ感	振戦、不安感、悪夢、耳の蟻走感
消化器	嘔気、腹部膨満感、胸やけ、心窩部痛	鼓腸、腹部不快感、下痢、食欲不振、腹痛、便秘、口内炎
呼吸器		上気道閉塞感、呼吸困難、咳・痰、喘息様症状
眼		目がしょぼつく、霧視、涙液分泌減少
過敏症	皮疹	皮膚痒痒感
肝臓		AST、ALT、LDHの上昇
その他	倦怠感、浮腫、手足のしびれ、下肢冷感、発汗、冷汗、鼻出血、腓腸筋痙攣(こむらがり)	血糖値の低下、頻尿、筋肉痛、血清CK値の上昇、脱力感、ほてり、疲労感、総コレステロール値の上昇、中性脂肪値の上昇、血糖値の上昇

【過量投与】 ① 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、気管支痙攣等が現れることがある ② 処置：次の処置の間は常に観察下におく ③ 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 ④ 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 ⑤ 気管支痙攣： $\beta_2$ -刺激剤又はアミノフィリン水和物を静注等の投与や補助呼吸を適用する 【適用上の注意】 ① [0.2%細粒] 薬剤投与時の注意：服用に際し、水、ミルクあるいは牛乳に溶解しても差し支えない。なお、水に溶解した場合、わずかに白濁する ② [徐放カプセル] 薬剤交付時の注意：徐放性の製剤であるため、かまわずに服用するように指導する 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報： $\beta$ -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との報告がある 【保存等】 室温保存。有効期間：60ヵ月

【普通点眼液・持続性点眼液】：【重要な基本的注意】 全身的に吸収され、 $\beta$ -遮断剤全身投与時と同様の副作用が現れることがあるので、留意する 【特定背景関連注意】 ① 合併症・既往歴等のある患者 ② 肺高血圧による右心不全の患者：心機能を抑制し症状が増悪するおそれがある(重大な副作用参照) ③ うっ血性心不全の患者：心機能を抑制し症状が増悪するおそれがある(重大な副作用参照) ④ コントロール不十分な糖尿病の患者：血糖値に注意する。低血糖症状を起こしやすく、かつ症状をマスクすることがある ⑤ 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 ⑥ 妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ⑦ 授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている ⑧ 小児等 ⑨ 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑩ 低血糖症状が現れた場合には、経口摂取可能な状態では角砂糖、あめ等の糖分の摂取、意識障害、痙攣を伴う場合には、ブドウ糖の静注等を行い、十分に経過観察する。食事摂取不良等体調不良の状態の患児にカルテオロール塩酸塩点眼液1%・2%を投与した症例で低血糖が報告さ

れている ⑤高齢者：一般に生理機能が低下している

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤(全身投与)	全身的なβ-遮断作用が増強することがあるので、減量するなど注意する	相加的にβ-遮断作用を増強させる
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤・レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、減量するなど注意する	相加的に交感神経抑制作用を増強させる
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	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全等が現れることがある。併用する場合には用量に注意する	相互に作用が増強される
アドレナリン	類薬(チモロールマレイン酸塩点眼液)でアドレナリンの散瞳作用が助長されたとの報告がある	アドレナリンのβ-作用のみが遮断され、α-作用が優位になる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**喘息発作**(頻度不明)：β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作を誘発することがあるので、咳・呼吸困難等の症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う(禁忌参照) ⑤**失神**(頻度不明)：高度な徐脈に伴う失神が現れることがある ④**房室ブロック**、**洞不全症候群**、**洞停止等の徐脈性不整脈**、**うっ血性心不全**、**冠縮性狭心症**(いずれも頻度不明)：β-受容体遮断による刺激伝導系抑制作用・心拍出量抑制作用により、房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠縮性狭心症が現れることがある(禁忌、特定背景関連注意①②参照) ⑥**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、眼瞼眼球癒着等が現れることがある ⑦**脳虚血**、**脳血管障害**(いずれも頻度不明) ⑧**全身性エリテマトーデス**(頻度不明)

②その他の副作用(副作用の項に記載の頻度は、原則として普通点眼液1.2%と持続性点眼液1.2%のうち、発現頻度の高い方の値に基づく)

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
眼	眼刺激症状(しみる感じ、疼痛、灼熱感、かゆみ、乾燥感等)	霧視、異物感、眼脂、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼腫脹、羞明感、角膜障害(角膜炎、角膜びまん性混濁、角膜びらん等)、視力異常、眼瞼発赤	眼底黄斑部の浮腫・混濁*
循環器	徐脈	低血圧、不整脈、動悸、胸痛	
呼吸器	呼吸困難	鼻症状(くしゃみ、鼻水、鼻づまり)、咳、咽喉頭症状(違和感等)	
その他		頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、味覚異常(苦味等)、皮膚炎、発疹	血糖値の低下、筋肉痛、こぼり(四肢等)、腕力感、抑うつ、重症筋無力症の増悪

\*：無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用して現れることがある

【適用上の注意】薬剤交付時の注意：患者に対し次の点に注意するよう指導する ①薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意する ②患眼を開閉して結膜囊内に点眼し、1~5分間閉鎖して涙囊部を圧迫させた後、開眼する ③④〔普通点眼液〕他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼する ⑤〔持続性点眼液〕眼表面での滞留性向上及び持続性發揮のためアルギン酸を添加している。そのため、他の点眼剤との併用時には、本剤が他の点眼剤の吸収性に、あるいは他剤が本剤の持続性に影響を及ぼす可能性がある。したがって、他の点眼剤との併用に当たっては、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて、本剤を最後に点眼するよう指導する。なお、やむを得ず本剤点眼後に他の

点眼剤を使用する場合には、点眼後に十分な間隔をあけて他の点眼剤を使用するよう指導する 【取扱上の注意】①〔普通点眼液〕外箱開封後は遮光して保存する ②〔持続性点眼液〕アルミピロー開封後は遮光して保存する 【保存等】室温保存。有効期間：〔普通点眼液、持続性点眼液(1%)〕36ヵ月、〔持続性点眼液(2%)〕24ヵ月

〔細粒・錠剤・徐放カプセル〕①〔薬物動態〕①血中濃度 ②〔細粒・錠剤〕健康成人19例に10~30mgを単回経口投与時、速やかに吸収され、血中濃度は約1時間後に最高に達した。血中濃度半減期は約5時間 ③〔徐放カプセル〕健康成人男性6例に本剤を1回1カプセル(カルテオロール塩酸塩として15mg)1日1回(朝食後)、普通錠5mgを1回1錠1日3回(毎食後)9日間クロス・オーバー法にて反復経口投与し、血漿中カルテオロール濃度を測定。本剤は投与開始3日目は定常状態に達し、最低~最高血漿中濃度範囲は10~50ng/mLで血漿中半減期は7~10時間。定常状態の本剤と普通錠5mgの血漿中濃度推移は添付文書参照 ④〔徐放カプセル〕吸収：正常胃酸度又は低胃酸度の健康成人男性に本剤を空腹時及び食後1回経口投与し、薬物速度論的パラメータを検討したところ、本剤は胃酸度及び食事の影響を受けにくいことを確認 ⑤分布：ヒト血漿蛋白結合率は約15%(in vitro, 平衡透析法) ⑥代謝：カルテオロールは、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP2D6により代謝され、8-ヒドロキシカルテオロールを生成(in vitro)。なお、代謝物に未変化体をしのご薬理作用・毒性は認められていない ⑦排泄 ⑧〔細粒・錠剤〕⑦健康成人に本剤10~30mgを経口投与時、その約70%が未変化体として尿中に排泄され、一部は水酸化されて8-ヒドロキシカルテオロールとして排泄 ④〔0.2%細粒〕患者に本剤0.2~0.3mg/kgを経口投与時、健康成人と同様に未変化体と8-ヒドロキシカルテオロールが尿中に排泄されることを確認 ⑤〔徐放カプセル〕健康成人男性に本剤を1カプセル経口投与時、その50~70%が未変化体として尿中に排泄 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔0.2%細粒〕国内臨床試験：国内16施設で総計155例について実施された臨床試験(カルテオロール塩酸塩として0.08~0.8mg/kg/日)の概要は次のとおり(\*：承認1日用量は、カルテオロール塩酸塩として0.2~0.3mg/kgを1日2回分服)。ファロー四徴症患者を対象とした臨床試験において、本剤の有効率(「有用」以上の判定を得たもの)は88.5%(123/139例)。また、プロプラノロール塩酸塩を対照薬とする交差比較試験において本剤は、「チアノーゼ発作の回数と程度」及び「チアノーゼ発作の持続時間」に対する改善効果に優れ、副作用を加味した有用度においても優れることが明らかにされている ②〔1%細粒・錠剤〕国内臨床試験(\*：承認1日用量は、10~15mgよりはじめ、効果不十分な場合には30mgまで漸増し、1日2~3回分服) ③狭心症：狭心症患者を対象に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験(4\*~16mg/日)において、本剤の有効率は83.6%(163/195例)。また、プロプラノロール塩酸塩を対照薬とする二重盲検比較試験によって本剤の有用性を確認 ④心臓神経症：心臓神経症患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験(3\*~15mg/日)において、本剤の有効率は73.5%(83/113例)。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性を確認 ⑤不整脈：不整脈(洞性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮)患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験(1\*~30mg/日)において、本剤の有効率は72.1%(592/821例)。また、プロプラノロール塩酸塩を対照薬とする二重盲検比較試験によって本剤の有用性を確認 ⑥〔錠剤〕本態性高血圧症：本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験(5~60mg/日)において、本剤の有効率は68.1%(452/664例)。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性を確認 ⑦〔徐放カプセル〕⑧国内第Ⅲ相試験 ⑨本態性高血圧症患者252例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤を1回1~2カプセル、1日1回投与における有効率は、「下降」以上65.3%(81/124例)であり、対照薬の普通錠5mgを1回1~2錠、1日3回投与の有効率より高く、本剤の1日1回投与の有用性が認められている ⑩副作用発現頻度は、本剤で124例中10例(8.1%)、普通錠で123例中12例(9.8%)。主な副作用は、本剤では頭痛2例(1.6%)及び倦怠感2例(1.6%)、普通錠でめまい2例(1.6%)及び倦怠感2例(1.6%) ⑪国内一般臨床試験：本態性高血圧症患者を対象とした臨床試験(1回1~2カプセル、1日1回投与)において、本剤の有効率は、「下降」以上65.1%(97/149例) ⑫国内長期投与試験：本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験(1回1~2カプセル、1日1回投与)において、本剤の有効率は「下降」以上78.7%(48/61例) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は強力なアドレナリン性β-受容体遮断作用を示す ②〔0.2%細粒〕これがチアノーゼ発作に対する治療薬としての主たる薬理作用である ③〔1%細粒・錠剤〕これが〔錠剤〕本態性高血圧症、心臓神経症、不整脈及び狭心症治療薬としての主たる薬理作用である ④〔徐放カプセル〕これが本態性高血圧症治療薬としての主たる薬理作用である ⑤アドレナリン性β-受容体遮断作用 ⑥〔細粒・錠剤〕麻酔犬及びその摘出臓器を用い

力

## 4 カルテ

た実験で、本剤は心臓神経刺激あるいは体液性因子による心拍数上昇、心筋収縮力増大に拮抗 ①〔0.2%細粒〕麻酔した幼若犬においても成熟犬と同様に、本剤はイソプレナリンによる心拍数増大と血圧下降に対し拮抗 ②〔徐放カプセル〕健康成人男性に本剤を1カプセル経口投与時、運動負荷時のダブルプロダクト(収縮期血圧×脈拍数)は投与直後より減少が認められ、その抑制作用は投与後24時間まで持続 ③〔細粒・錠剤〕作用持続時間 ④麻酔犬で、本剤のアドレナリン受容体遮断作用は長時間持続 ⑤〔細粒〕健康成人の運動負荷試験で、本剤の心拍数上昇抑制効果は長時間持続 ⑥〔錠剤〕健康成人及び動揺性高血圧患者の運動負荷試験で、本剤の心拍数上昇抑制効果及び血圧上昇抑制効果は長時間持続 ⑦内因性交感神経刺激様作用(ISA) ⑧麻酔開胸犬で、本剤はアドレナリン受容体遮断用量での陰性変時・変力作用は弱く、大量投与で心臓興奮作用が現れ、除神経・レセルピン処理下では低用量から明確に現れた ⑨〔0.2%細粒〕幼若犬でも、本剤の心機能抑制作用は弱く、大量投与で心臓興奮作用が現れることを確認 ⑩〔細粒〕健康成人で、本剤は安静時の心拍数に影響を与えず、心機能抑制作用も弱いことを確認 ⑪〔錠剤・徐放カプセル〕健康成人及び動揺性高血圧症患者で、本剤は安静時の心拍数に影響を与えず、心機能抑制作用も弱いことを確認 ⑫〔錠剤・徐放カプセル〕降圧作用 ⑬本態性高血圧症患者で、本剤の降圧効果は早期に発現し、緩徐で持続的な降圧パターンを示した ⑭本剤は自然発症高血圧ラット(SHR)の心肥大・血管肥厚を抑制 ⑮〔1%細粒・錠剤〕実験的不整脈に対する作用: イヌにおいて、本剤はアドレナリン不整脈・冠動脈結紮不整脈及びアコニチン不整脈に抗不整脈作用 ⑯〔1%細粒・錠剤〕抗狭心症作用: 冠動脈結紮犬で、本剤は冠側副血行路を介した心臓の血流分布改善作用と虚血心筋で生じるグリコーゲン代謝の亢進を抑制させる作用を確認 ⑰〔徐放カプセル〕血圧日内変動に及ぼす影響: 本態性高血圧症患者で、本剤を1日1回1~2カプセル経口投与時、降圧効果は投与後24時間まで持続し、血圧の変動幅及び最大日内較差に影響しないことが認められた

〔普通点眼液〕: 【薬物動態】①血中濃度 ②単回点眼 ③2%点眼液を健康成人(11例)の両眼に20 $\mu$ Lずつ単回点眼時、血漿中濃度は投与後15分に最高値1.33ng/mLを示し、減衰期の消失半減期は13.8時間 ④2%点眼液を原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(7例)の両眼に1滴単回点眼時の最高血漿中濃度(平均値±標準誤差)は1.180±0.384ng/mL(点眼30分後) ⑤反復点眼: 2%点眼液を原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(両眼に1滴、1日2回、12例)に8週間反復点眼時の血漿中濃度(平均値±標準誤差)は、3.198±1.500ng/mL(点眼2時間後) ⑥代謝: カルテオロールは、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP2D6により代謝される(*in vitro*) ⑦排泄: 2%点眼液を健康成人の両眼に1滴ずつ点眼後24時間までに点眼量の約16%が未変化体として尿中に排泄され、この時の尿中排泄速度の半減期は約5時間 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内臨床試験: 国内42施設で総計796例について臨床試験を実施 ①二重盲検比較試験を含む臨床試験のうち、緑内障及び高眼圧症患者779例(0.5%\*, 1%, 2%)で、総効果判定眼数1,425眼中1,150眼(80.7%)が有効と規定した21mmHg以下の眼圧に調整。二重盲検比較試験で有用性が認められている ②正常眼圧緑内障患者22例を対象に2%点眼液1日2回18ヵ月間点眼群(10例)と無治療経過観察群(12例)でのハンフリー視野計による視野測定値を比較検討した結果、本剤点眼群は無治療経過観察群に比較し視野の指標であるMean deviation(MD)及びCorrected pattern standard deviation(CPSD)の悪化を有意に抑制。\*: 承認用法・用量は、1%製剤を1回1滴、1日2回点眼し、十分な効果が得られない場合は、2%製剤を用いて1回1滴、1日2回点眼 【薬効薬理】①作用機序: 内因性交感神経刺激様作用を有する $\beta$ -受容体遮断薬である。健康成人でのフルオロフォトメトリー試験、緑内障及び高眼圧症患者でのトノグラフィー試験の結果、房水産生の抑制により眼圧を下降させると推察 ②眼圧下降作用 ③ウサギに0.25~2%液を点眼時、用量依存的で持続的な眼圧下降が認められた ④ウサギの水負荷眼圧上昇試験で、0.1~2%液点眼により眼圧上昇が有意に抑制 ⑤ビーグル犬に1~4%液を1回0.1mL、1日2回、連続8週間点眼しても眼圧下降作用の減弱は認められなかった ⑥眼底血流増加作用: 健康成人に2%点眼液を30 $\mu$ L、1回点眼し、レーザースペックル法で測定したところ、視神経乳頭末梢血流量の定量指標であるnormalized blur (NB)値が増加。また、2%点眼液を30 $\mu$ L、1日2回、連続21日間点眼し、レーザースペックル法で測定したところ、NB値が増加

〔持続性点眼液〕: 【薬物動態】(カルテオロールとして) ①血中濃度 ②単回点眼: 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(14例)に持続性点眼液2% (7例)又は普通点眼液2% (7例)を両眼に1滴単回点眼時の最高血漿中濃度(平均値±標準誤差)はそれぞれ1.727±0.651ng/mL(点眼2時間後)及び1.180±0.384ng/mL(点眼30分後) ③反復点眼 ④原発開放隅角緑内障又は高眼

圧症患者(24例)に持続性点眼液2% (12例、両眼に1滴、1日1回)又は普通点眼液2% (12例、両眼に1滴、1日2回)を8週間反復点眼時の血漿中濃度(平均値±標準誤差)は、それぞれ1.669±0.726ng/mL及び3.198±1.500ng/mL(点眼2時間後) ⑤原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(22例)に持続性点眼液2% (両眼に1滴、1日1回)又は普通点眼液2% (両眼に1滴、1日2回)をクロスオーバー法により9週間反復点眼時の最高血漿中濃度(平均値±標準誤差)はそれぞれ1.76±0.86ng/mL及び2.94±1.48ng/mL(外国人データ) ⑥代謝: カルテオロールは、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP2D6により代謝される(*in vitro*) 【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②国内第Ⅲ相試験 ③原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者146例を対象に実施した二重盲検比較試験で、持続性点眼液1% (1回1滴、1日1回、8週間点眼)の眼圧下降効果は、普通点眼液1% (1回1滴、1日2回、8週間点眼)と同等

《点眼8週後〔午前9時~午前11時(点眼前); 有効性解析対象症例〕》

製剤(症例数)	眼圧下降度	差[95%信頼区間]
持続性点眼液1% (70)	-4.6±0.3mmHg	0.09[-0.67, 0.85]
普通点眼液1% (65)	-4.6±0.2mmHg	

眼圧下降度: 平均値±標準誤差, 差: 平均値, 症例数: 点眼8週後

④副作用発現頻度は、持続性点眼液1%で74例中9例(12.2%)、普通点眼液1%で72例中10例(13.9%)。副作用は、持続性点眼液1%では浮動性めまい2例(2.7%)、眼痒痒症、霧視、結膜充血、乾性角結膜炎、結膜浮腫、眼脂、頭痛、嘔気及び皮膚炎が各1例(1.4%)、普通点眼液1%で眼刺激4例(5.6%)、眼痒痒症2例(2.8%)、霧視、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼痒痒症、眼の異常感、アレルギー性結膜炎、倦怠感、AST増加、ALT増加及び血中コレステロール増加が各1例(1.4%) ⑤海外第Ⅲ相試験 ⑥(1)原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者151例を対象に実施した二重盲検比較試験で、持続性点眼液1% (1回1滴、1日1回、60日間点眼)の眼圧下降効果は普通点眼液1% (1回1滴、1日2回、60日間点眼)と同等

《点眼60日後〔午前9時(点眼前); ITT(Intent-to-treat)解析対象症例〕》

製剤(症例数)	眼圧下降度	差[95%信頼区間]
持続性点眼液1% (74)	-6.32±2.87mmHg	-0.65[-1.66, 0.34]
普通点眼液1% (75)	-5.67±3.30mmHg	

眼圧下降度: 平均値±標準誤差, 差: 平均値, 症例数: 点眼60日後

(2)副作用発現頻度は、持続性点眼液1%で74例中2例(2.7%)、普通点眼液1%で75例中1例(1.3%)。副作用は、持続性点眼液1%では点状角膜炎及び浮動性めまいが各1例(1.4%)、普通点眼液1%で低血圧1例(1.3%) ⑦(1)原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者236例を対象に実施した二重盲検比較試験で、持続性点眼液2% (1回1滴、1日1回、60日間点眼)の眼圧下降効果は普通点眼液2% (1回1滴、1日2回、60日間点眼)と同等。また、120日間にわたり安定した眼圧下降作用が認められた

《点眼60日後〔午前9時(点眼前); ITT(Intent-to-treat)解析対象症例〕》

製剤(症例数)	眼圧下降度	差[95%信頼区間]
持続性点眼液2% (117)	-6.09±3.18mmHg	0.004[-0.80, 0.81]
普通点眼液2% (111)	-6.09±2.97mmHg	

眼圧下降度: 平均値±標準誤差, 差: 平均値, 症例数: 点眼60日後

(2)副作用発現頻度は、持続性点眼液2%で120例中8例(6.7%)、普通点眼液2%で115例中7例(6.1%)。副作用は、持続性点眼液2%では味覚異常3例(2.5%)、眼刺激、点状角膜炎、浮動性めまい、呼吸困難及び徐脈が各1例(0.8%)、普通点眼液2%で眼刺激、乾性角結膜炎、味覚異常、浮動性めまい、呼吸困難、咽喉乾燥及び浮動性めまい・胸痛・多汗症が各1例(0.9%) ⑧製造販売後調査等: 国内製造販売後臨床試験 ⑨原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者124例を対象に実施した非盲検試験で、持続性点眼液2% (1回1滴、1日1回、8週間点眼)の眼圧下降効果は、普通点眼液2% (1回1滴、1日2回、8週間点眼)と同程度

《点眼8週後〔午前9時~午前11時(点眼前); 試験実施計画書適合対象集団〕》

製剤(症例数)	眼圧下降度	差[95%信頼区間]
持続性点眼液2% (58)	-4.7±1.9mmHg	0.5[-0.2, 1.1]
普通点眼液2% (60)	-5.2±1.8mmHg	

眼圧下降度: 平均値±標準誤差, 差: 平均値, 症例数: 点眼8週後

⑩副作用発現頻度は、持続性点眼液2%で62例中2例(3.2%)、普通点眼液2%で62例中2例(3.2%)。副作用は、持続性点眼液2%では眼瞼炎及び咳嗽が各1例(1.6%)、普通点眼液2%で眼刺激及び眼充血が各1例(1.6%) 【薬効薬理】①作用機序: 〔普通点眼液〕の項参照 ②眼圧下降作用 ③白色及び有色ウサギの水負荷高眼圧モデルで眼圧上昇抑制の持続性が認められた ④ウサギに0.25~2%液を点眼時、用量依存的で持続的な眼圧下降が認めら

れた ④ウサギの水負荷眼圧上昇試験で、0.1～2%液点眼により眼圧上昇が有意に抑制 ⑤ビーグル犬に1～4%液を1回0.1mL、1日2回、連続8週間点眼しても眼圧下降作用の減弱は認められていない ⑥眼底血流増加作用：健康成人に持続性点眼液2%を1回点眼し、レーザースパックル法により視神経乳頭での組織血流量を測定したところ、視神経乳頭近傍上耳側網脈絡膜で組織血流の指標となるMean blur rate(MBR)値が有意に増加

(性状) カルテオロール塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。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)又は酢酸(100)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.0～6.0。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。融点：約277℃(分解)

carvedilol (JP)

カルベジロール

α, β-遮断剤

214

基本添付文書 アーチスト錠2023年5月改訂

【製品】 規制等：(処方, 保険通知) 《アーチスト錠10・20mg 1993.01.19 承認》

アーチスト錠 Artist 錠1.25・2.5・10・20mg (第一三共)

カルベジロール錠 錠1.25・2.5・10・20mg (共和薬品 沢井 第一三共エスファ-第一三共 辰巳化学一日医工, ニプロ 東和薬品 日医工岐阜—武田薬品, 日医工 ニプロES 日本ジェネリック マイランEPD—ヴィアトリス Meiji Seika—Meファルマ)

【組成】 (錠剤)：1錠中1.25mg, 2.5mg, 10mg, 20mg

【効能・効果】 ① [10・20mg] 本態性高血圧症(軽症～中等症), 腎実質性高血圧症 ② [10・20mg] 狭心症 ③ [1.25・2.5・10mg] 次の状態で, アンギオテンシン変換酵素阻害薬, 利尿薬, ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者: 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ④ [2.5・10・20mg] 頻脈性心房細動

【効能関連注意】 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全: 左室収縮機能障害の原因解明に努める。可適的な左室収縮機能障害については, 原因除去あるいは他の治療も考慮する

【用法・用量】 カルベジロールとして ① [10・20mg] 本態性高血圧症(軽症～中等症), 腎実質性高血圧症: 1日1回10～20mg経口投与(増減) ② [10・20mg] 狭心症: 1日1回20mg経口投与(増減) ③ [1.25・2.5・10mg] 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全: 1回1.25mg, 1日2回食後経口投与から開始。1回1.25mg, 1日2回の用量に忍容性がある場合には, 1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量, 忍容性がない場合は減量。用量の増減は必ず段階的に行い, 1回投与量は1.25mg, 2.5mg, 5mg又は10mgのいずれかとし, いずれの用量においても, 1日2回食後経口投与とする。維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与。年齢, 症状により, 開始用量は更に低用量としてもよい。患者の本剤に対する反応性により, 維持量は適宜増減 ④ [2.5・10・20mg] 頻脈性心房細動: 1日1回5mg経口投与から開始し, 効果不十分な場合には1日1回10mg, 1日1回20mgへ段階的に増量(増減)。最大投与量は1日1回20mgまで

【用法関連注意】 ①効能共通: 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では, α-遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し, 常にα-遮断薬を併用する(禁忌<sup>㉑</sup>, 特定背景関連注意<sup>㉒</sup>参照) ②本態性高血圧症(軽症～中等症), 腎実質性高血圧症, 狭心症: 頻脈性心房細動を合併する患者に投与する場合には, 頻脈性心房細動の用法及び用量は1日1回5mg投与から開始することに留意した上で, 各疾患の指標となる血圧や心拍数, 症状等に応じ, 開始用量を設定する ③本態性高血圧症(軽症～中等症), 腎実質性高血圧症, 狭心症, 頻脈性心房細動: 慢性心不全を合併する患者では, 慢性心不全の用法及び用量に従う ④虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ⑤本剤を中止する場合には, 急に中止せず, 原則として段階的に半量ずつ, 2.5mg又は1.25mg, 1日2回まで1～2週間かけて減量し中止する ⑥2週間以上休薬した後, 再開する場合には, 用法及び用量に従って, 低用量から開始し, 段階的に増量する

【警告】 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全: 慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用する

【禁忌】 ①気管支喘息, 気管支痙攣のおそれのある患者[気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発, 悪化を起こすおそれがある] ②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[心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある] ③高度の徐脈(著しい洞性徐脈), 房室ブロック(Ⅱ, Ⅲ度), 洞房ブロックのある患者[症状が悪化するおそれがある](特定背景関連注意<sup>㉒</sup>参照) ④心原性ショックの患者[循環不全症が悪化するおそれがある] ⑤強心薬又は血管拡張薬を静注する必要のある心不全患者[心収縮力抑制作用により, 心不全が悪化するおそれがある] ⑥非代償性の心不全患者[心収縮力抑制作用により, 心不全が悪化するおそれがある] ⑦肺高血圧による右心不全のある患者[心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある] ⑧未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者(用法関連注意<sup>㉑</sup>, 特定背景関連注意<sup>㉒</sup>参照) ⑨妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意

④参照) ⑩本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ②投与が長期にわたる場合は, 心機能検査(脈拍, 血圧, 心電図, X線等)を定期的に行う。また, 徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には, ショックに至る例も報告されているので, 観察を十分に行い本剤を減量又は中止する。必要に応じアトロピン硫酸塩, ドブタミン硫酸塩, イソプレナリン硫酸塩, アドレナリン等を使用する。なお, 肝機能, 腎機能, 血液像等に注意する(重要な基本的注意<sup>㉑</sup>, 重大な副作用<sup>㉒</sup>参照) ③狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において, 本剤を急に中止した場合, 狭心症発作の頻発・悪化, まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるため, 中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し, 観察を十分に行う。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をする(特に高齢者)。また, 患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明する(重要な基本的注意<sup>㉑</sup>, 特定背景関連注意<sup>㉒</sup>参照) ④手術前48時間は投与しないことが望ましい ⑤めまい・ふらつきが現れることがあるので, 投与中の患者(特に投与初期や増量時)には, 自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させる ⑥虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ⑦重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので, 投与初期及び増量時は入院で行う ⑧投与初期及び増量時は, 心不全の悪化, 浮腫, 体重増加, めまい, 低血圧, 徐脈, 血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいため, 観察を十分に行い, 忍容性を確認する ⑨心不全や体液貯留の悪化(浮腫, 体重増加等)を防ぐため, 本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行う。心不全や体液貯留の悪化(浮腫, 体重増加等)がみられ, 利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止する。低血圧, めまいなどの症状がみられ, アンギオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量する。高度な徐脈を来した場合には, 本剤を減量する。また, これら症状が安定化するまで本剤を増量しない 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②特発性低血糖症, コントロール不十分な糖尿病, 絶食状態, 栄養状態が不良の患者: 血糖値に注意する。低血糖症状を起こしやすく, かつその症状をマスクしやすい ③糖尿病を合併した慢性心不全患者: 血糖値が変動するおそれがある ④心不全を合併した頻脈性心房細動患者: 臨床症状に注意し, 心機能検査(脈拍, 血圧, 心電図, X線等)を行う等, 観察を十分に行う。心不全を悪化させる可能性がある ⑤房室ブロック(I度)のある患者: 房室伝導時間が延長し, 症状が悪化するおそれがある ⑥徐脈のある患者[高度の徐脈(著しい洞性徐脈)のある患者を除く]: 症状が悪化するおそれがある(禁忌<sup>㉑</sup>参照) ⑦末梢循環障害のある患者(レイノー症候群, 間欠性跛行症等): 末梢血管の拡張を抑制し, 症状を悪化させるおそれがある ⑧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 ⑨褐色細胞腫又はパラガングリオーマ患者: 本剤の単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある(禁忌<sup>㉑</sup>, 用法関連注意<sup>㉑</sup>参照) ⑩甲状腺中毒症患者: 本剤の中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し, 観察を十分に行う。急に中止すると, 症状を悪化させることがある ⑪腎機能障害患者 重篤な腎機能障害(血清クレアチニン値6mg/dL以上)のある患者: 血中濃度の上昇傾向が報告されている。特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある(薬物動態<sup>㉑</sup>参照) ⑫肝機能障害患者 重篤な肝機能障害のある患者: 投与量を減量するか投与間隔をあけて使用する。本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり, 肝硬変患者において血中濃度の上昇が報告されている。肝機能が悪化するおそれがある(薬物動態<sup>㉑</sup>参照) ⑬妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において, 臨床用量の約900倍(300mg/kg)で黄体数の減少及び骨格異常(13肋骨の短小)の増加が報告されている(禁忌<sup>㉑</sup>参照) ⑭授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている ⑮小児等 ⑯小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑰重症心不全の幼児及び小児の患者: 重篤な低血糖症状が現れ, 死亡に至った例が報告されている ⑱高齢者 ⑲低用量から開始するなど, 患者の状態を観察しながら慎重に投与することが望ましい。肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり, また過度な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)(重要な基本的注意<sup>㉑</sup>参照) ⑳重症慢性心不全患者: 本剤の副作用が生じやすい 【相互作用】 本剤は主にCYP2D6, CYP2C9及びCYP3A4で代謝され

力

2 カルヘ

る(薬物動態<sup>④⑤</sup>参照)

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤・レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。用量を調節する	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている
血糖降下薬・インスリン等	血糖降下作用が増強されることがある	非選択性β-遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている
カルシウム拮抗薬・ベラパミル塩酸塩等	心不全や低血圧を引き起こすことがある	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている
ヒドララジン塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある	ヒドララジン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある
クロニジン塩酸塩	クロニジン塩酸塩中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。クロニジン塩酸塩から本剤へ変更する場合、クロニジン塩酸塩を中止した数日後から本剤を投与する。また、本剤中止後数日間はクロニジン塩酸塩を中止しない	クロニジン塩酸塩中止により末梢でのノルアドレナリン遊離が増加するが、β-遮断薬併用の場合、ノルアドレナリンの作用のうち、α-刺激作用が優位になり、急激な血圧上昇を起こすと考えられている
クラスI抗不整脈薬・ジソピラミド・プロカインアミド塩酸塩等	過度の心機能抑制作用が現れることがある。用量を調節する	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている
アミオダロン塩酸塩	心刺激伝導抑制障害(徐脈、心停止等)が現れるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する	アミオダロン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。用量を調節する	機序不明
リファンピシン	本剤の作用が減弱されるおそれがある	リファンピシンにより、薬物代謝酵素P450(主にCYP3A4)が誘導され、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下すると考えられている
シメチジン	本剤の作用が増強されるおそれがある	これらの薬剤により、薬物代謝酵素P450が阻害され、本剤の代謝が抑制される結果、血中濃度が上昇すると考えられている
選択的セロトニン再取り込み阻害剤・パロキセチン塩酸塩等		
ジギタリス製剤・ジゴキシン等	心刺激伝導抑制障害(徐脈、房室ブロック等)が現れるおそれがある。ジギタリスの濃度が上昇し、中毒症状が発現する可能性もある。用量を調節する	相互に刺激伝導抑制作用を増強する可能性がある。また、ジギタリスの生物学的利用率が上昇し、血中濃度が上昇すると考えられている
利尿降圧剤・フロセミド・トリクロルメチアジド・スピロラクトン等	降圧作用が増強されることがある。併用する場合は用量に注意する	相加的に降圧作用を増強させる
交感神経刺激剤・アドレナリン等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する (2)血圧上昇、徐脈が現れることがある	(1)本剤のβ-遮断作用により、アドレナリンの作用が抑制される。また、アドレナリンのβ-刺激作用により本剤のβ-遮断作用が抑制される (2)本剤のβ-遮断作用により、α-刺激作用が優位になると考えら

非ステロイド性消炎鎮痛剤 ・インドメタシン ・ロキソプロフェン ・アスピリン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する
--	--------------------	--

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

① 重大な副作用 ② 高度な徐脈(頻度不明)、ショック(頻度不明)、完全房室ブロック(頻度不明)、心不全(頻度不明)、心停止(頻度不明)：重大な循環器系の副作用が現れることがあるので、これらの症状が現れた場合には減量又は中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意<sup>①②</sup>参照) ③ 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)：AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸が現れることがある ④ 急性腎障害(頻度不明) ⑤ 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明) ⑥ アナフィラキシー(頻度不明)

⑦ その他の副作用 ⑧ 本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感		
循環器	徐脈、顔面潮紅		低血圧、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、脚ブロック、血圧上昇、心胸比増大、四肢冷感、房室ブロック、狭心症
呼吸器		喘息様症状	咳嗽、呼吸困難、息切れ、鼻閉
精神神経系	めまい、眠気、頭痛		失神、不眠、抑うつ、注意力低下、異常感覚(四肢のしびれ感等)、幻覚
消化器	胃部不快感、嘔吐	悪心	便秘、下痢、食欲不振、腹痛
代謝	CK上昇		血糖値上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇、Al-P上昇、LDH上昇、低血糖、尿糖、トリグリセリド上昇、カリウム上昇、糖尿悪化、カリウム低下、ナトリウム低下
肝臓	AST上昇、ALT上昇		
腎臓・泌尿器			腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、尿失禁、頻尿、蛋白尿
血液			貧血、白血球減少、血小板減少
眼			霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感		浮腫、脱力感、勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渴

⑨ 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、痒痒感	
循環器		徐脈、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、房室ブロック、脚ブロック、低血圧、血圧上昇、四肢冷感、顔面潮紅	心胸比増大、狭心症
呼吸器		呼吸困難、息切れ	喘息様症状、咳嗽、鼻閉
精神神経系	めまい	不眠、頭痛	眠気、注意力低下、失神、抑うつ、異

消化器		悪心、胃部不快感、便秘、下痢、食欲不振	常感覚(四肢のしびれ感等)、幻覚
代謝	血糖値上昇、尿糖、LDH上昇、総コレステロール上昇、CK上昇	糖尿病悪化、Al-P上昇、尿酸上昇、カリウム上昇、ナトリウム低下、カリウム低下	低血糖、トリグリセリド上昇
肝臓	AST上昇、ALT上昇		
腎臓・泌尿器	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)	蛋白尿	尿失禁、頻尿
血液		貧血、血小板減少、白血球減少	
眼			霧視、涙液分泌減少
その他		浮腫、倦怠感、疲労感、胸痛	耳鳴、脱力感、勃起不全、疼痛、発汗、口渇

【過量投与】①症状：重症低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、心停止に至るおそれがある。また、呼吸器障害、気管支痙攣、嘔吐、意識障害、全身の痙攣発作をきたすおそれがある ②処置：本剤を中止し、次のような処置を行う。なお、本剤は血液透析により除去されにくい(薬物動態参照) ③過度の徐脈：アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用する ④心不全、低血圧：強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する ⑤気管支痙攣：β<sub>2</sub>-刺激薬又はアミノフィリンを静注する ⑥痙攣発作：ジアゼパムを徐々に静注する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：健康成人男性に10、20mg(各5例)を単回経口投与時、C<sub>max</sub>は投与量にほぼ比例して上昇。連続経口投与でも蓄積性は認められなかった

投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC(ng・hr/mL)
10mg	0.9±0.3	22.6±4.7	4.26±1.43	59.9±12.7
20mg	0.9±0.1	53.1±14.7	8.03±1.92	232.5±68.1

算術平均値±標準誤差

③本態性高血圧症患者(単回投与)：本態性高血圧症患者4例に10mgを食後経口投与2時間後の血漿中濃度は25.1±8.0ng/mL。健康成人男性4例に10mgを食後経口投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度で、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似 ④狭心症患者(単回投与)：狭心症患者15例に10mgを食後経口投与2時間後の血漿中濃度は18.8±4.1ng/mL。健康成人男性4例に10mgを食後経口投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度で、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人男性と類似 ⑤慢性心不全患者(反復投与)：軽症～中等症の慢性心不全患者に1回2.5、5、10mg(各9例)、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後のC<sub>max</sub>はそれぞれ10.1±1.7、25.0±5.0、52.8±10.4ng/mLで、投与量にほぼ比例して上昇。また、1回10mg、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後の薬物動態パラメータ(算術平均値±標準誤差)は次のとおりで、健康成人男性7例に比べ慢性心不全ではC<sub>max</sub>が約2倍、AUCが約4倍に上昇する傾向が認められた

被験者	健康成人男性	軽症～中等症慢性心不全患者
T <sub>max</sub> (hr)	2.4±0.4	2.6±0.4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22.9±4.5	52.8±10.4
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.25±0.67	4.36±0.41
AUC(ng・hr/mL)	81.3±9.6	297.1±64.9

②吸収(外国人データ)：健康成人男性20例(19～45歳)に12.5mg静注\*(1時間注入)、25mg及び50mgの経口投与(カプセル)を1～2週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は22～24%。\*：承認投与経路は経口投与 ③分布 ④組織分布：ラットに<sup>14</sup>C-標識体10mg/kgを単回経口投与時、多くの組織で投与後1～3時間で最高濃度。投与後1時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値 ⑤蛋白結合率：<sup>14</sup>C-標識体のヒト血清蛋白に対する結合性は50～1,000ng/mLの濃度範囲で平衡透析法を用いて検討したところ、94.2～96.1%の結合率(in vitro) ⑥代謝 ⑦血漿及び尿中代謝物：健康成人男性3例に<sup>14</sup>C-標識体50mgを経口投与時、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体(血漿中存在率22%(投与後1.5時間)、尿中存在率32.4%(投与後12時

間までの蓄積尿)(外国人データ)。本剤の主要な消失経路は代謝である ⑧薬物の肝酸化型代謝に関するチトクロームP450分子種：本剤の代謝に関するチトクロームP450の主分子種はCYP2D6及びCYP2C9で、次いでCYP3A4、CYP1A2、CYP2E1が関与(相互作用参照) ⑨排泄 ⑩健康成人男性3例に<sup>14</sup>C-標識体50mgを経口投与時、放射能排泄率は投与168時間では尿中に15.9%、糞中に59.5%(外国人データ) ⑪健康成人男性5例に20mg単回経口投与後48時間までの未変化体排泄率は、尿中約0.2%、糞中約22.7% ⑫特定の背景を有する患者 ⑬腎機能障害患者：腎実質性高血圧患者9例に5mgを単回及び連続経口投与時、血清クレアチニン値が6mg/dL以下の腎機能障害患者では、C<sub>max</sub>の上昇はみられず、連続投与において健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが、血清クレアチニン値が6mg/dL以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べC<sub>max</sub>が上昇する傾向が認められた(特定背景関連注意参照) ⑭透析患者：透析患者6例に10mgを透析直前に単回経口投与し、投与5時間まで透析を実施時の血漿中未変化体濃度推移は、健康成人に比してT<sub>max</sub>がやや遅延したが、C<sub>max</sub>には差がなかった(過量投与参照) ⑮肝機能障害患者：肝硬変患者6例に25mgを空腹時単回経口投与時、全身クリアランスが健康成人の64%に低下し、C<sub>max</sub>は4.4倍に上昇(特定背景関連注意参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①本態性高血圧症(軽症～中等症)(\*：本態性高血圧症に対する承認用量は10～20mg) ②国内臨床試験：二重盲検を含む試験において、本態性高血圧症に対する有効率(降圧以上)は、70.9%(502/708例) ③国内第Ⅲ相試験：軽・中等度本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤5～20mg\*を114例に、ラベタロール150～450mgを115例に12週間経口投与 ④著明下降あるいは下降の降圧効果(降圧以上)を示したのは、本剤群で52.3%(56/107例)、ラベタロール群で62.5%(70/112例)。また、12週間投与された完了例において、投与終了時の平均血圧降下度が13mmHg以上の降圧症例はそれぞれ、63.3%(50/79例)、66.3%(53/80例) ⑤副作用発現率は本剤群で8.4%(9/107例、11件)であり、主なものは徐脈、ふらつきが各2件 ⑥国内臨床試験(長期)：本態性高血圧症患者94例に対して、本剤単独(5～20mg\*)又は利尿薬との併用で1年以上投与 ⑦著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは66.3%(59/89例) ⑧副作用発現率は11.7%(11/94例、16件)であり、主なものは徐脈3件、めまい、全身倦怠感が各2件 ⑨腎実質性高血圧症(\*：腎実質性高血圧症に対する承認用量は10～20mg) ⑩国内臨床試験：腎実質性高血圧症に対して、5～20mg\*を投与時の有効率(降圧以上)は、68.2%(45/66例) ⑪国内臨床試験(長期)：腎実質性高血圧症19例に対して、本剤単独(5～20mg\*)又は利尿薬との併用で1年以上投与 ⑫著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは66.7%(12/18例) ⑬単独群では副作用は認められず、併用群で1例にふらつきが発現 ⑭狭心症(\*：狭心症に対する承認用量は20mg) ⑮国内臨床試験：狭心症に対する有効率(中等度改善以上)は、71.1%(118/166例) ⑯国内第Ⅱ相試験(用量設定試験)：狭心症患者75例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の3用量(5、10、20mg\*)を2週間経口投与 ⑰全般改善度において、著明改善を示したのは5mg群で0%(0/21例)、10mg群で4.5%(1/22例)、50mg群で23.8%(5/21例)であり、用量依存性が認められた ⑱副作用は5mg群、20mg群に各1例、10mg群に2例発現 ⑲国内第Ⅲ相試験：狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤20mgを56例に、アテノロール50mgを56例に4週間経口投与 ⑳全般改善度において、著明改善を示したのは本剤群で21.7%(10/46例)、アテノロール群で13.3%(6/45例)であり、中等度改善以上はそれぞれ、73.9%(34/46例)、55.6%(25/45例) ㉑副作用発現率は本剤群で3.7%(2/54例、5件)であり、頭痛及び耳鳴が各2件、脱力感が1件認められた ㉒国内第Ⅲ相試験：狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤20mgを27例に、アテノロール50mgを26例に2週間経口投与 ㉓運動耐容能を主指標とした全般改善度において、著明改善を示したのは本剤群で17.4%(4/23例)、アテノロール群で12.5%(3/24例)であり、中等度改善以上はそれぞれ、60.9%(14/23例)、62.5%(15/24例) ㉔副作用発現率は本剤群で12.0%(3/25例、4件)であり、眠気、頭のふらつき、手足のしびれ、胃部不快感が各1件認められた ㉕国内臨床試験(長期)：狭心症患者19例に対して、5～20mg\*を6ヵ月以上投与 ㉖全般改善度で中等度改善以上を示したのは94.1%(16/17例) ㉗副作用は認められなかった ㉘虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全(\*：慢性心不全に対する承認用量は、1回1.25mg、1日2回から開始し、維持量として1回2.5～10mgの1日2回投与) ㉙国内臨床試験(血行動態に及ぼす影響)：軽症～中等症の慢性心不全患者28例を対象とし、10～30mg/日(1日2回)\*を26～52週間投与 ㉚全般改善率(中等度改善以上)は、37.5%(9/24例) ㉛副作用発現率は51.9%(14/27例)であり、主なものは立ちくらみが14.8%(4/27例)、めまいが11.1%(3/27例) ㉜国内臨床試験(慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験)：軽症～中等症の慢性心不全患者10例を対象とし、

#### 4 カルヘ

20mg/日(1日2回)を12~16週間投与 ㉞全般改善率(中等度改善以上)は、33.3%(3/9例) ㉟副作用発現率は40.0%(4/10例)であり、主なものはめまい及び動悸が各20.0%(2/10例) ㊱国内臨床試験(神経体液性因子に及ぼす影響)：軽症~中等症の慢性心不全患者11例を対象とし、5~30mg/日(1日2回)\*を48~52週間投与 ㊲全般改善率(中等度改善以上)は0%(0/10例) ㊳副作用発現率は54.5%(6/11例)であり、心不全が45.5%(5/11例)、血圧低下が9.1%(1/11例) ㊴国内第II相試験：軽症~中等症の慢性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験において、プラセボ群(49例)、本剤5mg/日(1日2回)群(47例)、本剤20mg/日(1日2回)群(78例)の3群に、24~48週間投与 ㊵左室駆出率の用量依存的(P=0.018)な改善〔観察期からの変化：プラセボ群+6.6%(37例)、5mg/日群+8.7%(40例)、20mg/日群+13.2%(66例)〕、並びに心血管系の理由による入院率の用量依存的(P<0.001)な低下〔入院率：プラセボ群24.5%(12/49例)、5mg/日群4.3%(2/47例)、20mg/日群3.9%(3/77例)〕が認められた。全般改善率(中等度改善以上)はプラセボ群36.7%(18/49例)、5mg/日群44.7%(21/47例)、20mg/日群59.7%(46/77例)であり、用量依存性(P=0.010)が認められた ㊶副作用発現率は5mg/日群で36.2%(17/47例)、20mg/日群で46.8%(36/77例)。主なものは、5mg/日群では突然死が4.3%(2/47例)、20mg/日群では心不全が11.7%(9/77例) ㊷海外第III相試験：軽症~中等症の慢性心不全患者を対象とした4つのプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、本剤12.5~100mg/日(1日2回)\*を24~48週間投与した結果、全死亡率はプラセボ群で7.8%(31/398例)、本剤群で3.0%(21/696例)であり、本剤投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた(P<0.001)。各試験の死亡率(死亡例数/評価例数)は次のとおり

試験	プラセボ群	本剤群	相対危険度 (95%信頼区間)	P値 (log-rank検定)
220	15.5% (13/84)	4.2% (11/261)	0.25 (0.11~0.55)	P<0.001
221	7.6% (11/145)	4.5% (6/133)	0.57 (0.21~1.54)	P=0.261
239	5.7% (2/35)	2.9% (2/70)	0.54 (0.08~3.85)	P=0.533
240	3.7% (5/134)	0.9% (2/232)	0.22 (0.04~1.14)	P=0.048
合計	7.8% (31/398)	3.0% (21/696)	0.33 (0.19~0.59)	P<0.001

㊸海外第III相試験(重症)：重症の慢性心不全2,289例を対象としたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、本剤6.25~50mg/日(1日2回)\*を投与 ㊹死亡率はプラセボ群で16.8%(190/1,133例)、本剤群で11.2%(130/1,156例)であり、本剤投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた(P=0.00013) ㊺本剤群における副作用発現率は44.1%(510/1,156例)であり、主なものは無力症5.5%(64/1,156例)等の一般的な全身症状、低血圧9.3%(107/1,156例)、徐脈8.3%(96/1,156例)、うっ血性心不全4.2%(49/1,156例)、失神3.7%(43/1,156例)等の循環器症状、めまい16.4%(190/1,156例)、頭痛2.1%(24/1,156例)等の精神神経系症状、呼吸困難3.6%(42/1,156例)等の呼吸器症状等 ㊻頻脈性心房細動 国内第III相試験：持続性又は持続性心房細動に対する心拍数減少効果を、ホルター心電図の24時間平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験において5mg固定群、10mg漸増群又は20mg漸増群と比較(5mg 1日1回投与から開始し、2週ごとに増量の要否を判断し、5mg維持、あるいは10mg又は20mg 1日1回投与まで段階的に増量し6週まで投与) ㊼5mg/日投与(2週時)により投与前値からの有意な心拍数減少が認められた[6.6拍/分(算術平均値)、t検定：P<0.0001]。4週時には5mg固定群(5mg/日)で6.3拍/分(最小二乗平均値、以降同様)、漸増群(5~10mg/日投与)で8.6拍/分の心拍数減少が、6週時には5mg固定群で7.7拍/分、20mg漸増群(5~20mg/日投与)で10.7拍/分の心拍数減少が認められ、漸増時の心拍数減少効果がより大きかった。また、6週時には用量依存的な心拍数減少効果の増大傾向(5mg固定群で7.6拍/分、10mg漸増群で8.9拍/分、20mg漸増群で10.6拍/分)がみられた ㊽副作用発現率は7.9%(10/127例)で、主なものは慢性心不全1.6%(2/127例)、LDH上昇1.6%(2/127例)、 $\gamma$ -GTP上昇1.6%(2/127例) 【薬効薬理】 ㊾作用機序：本剤は、 $\beta$ -受容体遮断作用に加え、 $\alpha_1$ -受容体遮断作用を主とした血管拡張作用を有し、総末梢血管抵抗及び主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる ㊿交感神経 $\beta$ -受容体遮断作用：無麻酔犬で、イソプレナリン頻脈に対し持続的な非選択的 $\beta$ -受容体遮断作用。狭心症患者で、運動負荷時の心拍数増加を単回投与後24時間でも抑制 ㊿降圧作用：高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラットで、速やかに持続的な降圧作用。本態性高血圧症患者に1日1回投与で、血圧日内変動に影響を与えず、24時間にわたり安定した降圧作用 ㊿血管拡張作用：各種実験で血管拡張作用が認められ、作用機序には主に $\alpha_1$ -受容体遮断作用の関与が考えられる。健康成人

でも $\alpha$ 及び $\beta$ -受容体遮断作用を示し、作用比はおおよそ1:8 ㊿血行動態改善作用：高血圧自然発症ラットで、脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した。本態性高血圧症患者では総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、狭心症患者では左室拡張末期容積の減少及び安静時の左室駆出分画の増加が認められた ㊿腎機能への影響：腎障害合併高血圧モデルで、降圧作用、腎血流量増加作用を示し、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加を抑制。麻酔犬で、腎輸入細動脈を選択的に拡張、腎血流量を増加、糸球体ろ過量を維持 ㊿抗狭心症作用：イヌ及び健康成人で、イソプレナリン負荷、又は運動負荷による心拍数増加を抑制、心筋酸素消費量が減少。狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数減少及びST下降、特に無症候性ST下降の抑制を示し、運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加及びST変化を抑制 ㊿虚血心筋保護作用：ラット摘出虚血再灌流心で、ATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ〔(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)〕の減少を有意に抑制。ブタ、イヌ虚血再灌流心ではその梗塞サイズがプロプラノロールに比べ有意に減少 ㊿抗心不全作用：冠動脈結紮不全モデルラットで、本剤投与群(結紮の翌日より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室駆出率、左室拡張末期圧)を改善。Dahl食塩感受性ラットで、本剤投与群(心不全発症前より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室拡張末期圧)及び生存率を改善。冠動脈塞栓不全モデルイヌで、本剤投与群は無投与群に比べ左室機能(左室駆出率)の改善、左室リモデリングの進展抑制(左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積の縮小)を示した ㊿その他の薬理作用：ラット、ウサギで、膜安定化作用。内因性交感神経刺激作用は認められなかった。ラット脳ホモジネートで、脂質過酸化抑制作用が認められた(*in vitro*)

(性状) カルベジロールは白色~微黄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、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。融点：114~119℃

〈保険通知〉平成14年12月6日保医発第1206004号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について アーチスト錠1.25mg、同2.5mg 本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意に、「慢性心不全患者に投与する場合には、必ず1回1.25mg又はさらに低用量の、1日2回投与から開始し、忍容性及び治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を決定すること。」と記載されているので、使用にあたっては十分留意すること

quizartinib hydrochloride (JAN)

**キザルチニブ塩酸塩**

抗悪性腫瘍剤・FLT3阻害剤

429

基本添付文書 ヴァンフリタ錠2023年5月改訂

【製品】 規格等：(製) (処方), (保険適応) 《ヴァンフリタ錠17.7・26.5mg 2019.06.18承認》

ヴァンフリタ Vanflyta 錠17.7・26.5mg (第一三共)

【組成】〔錠剤〕：1錠中キザルチニブとして17.7mg, 26.5mg  
キザルチニブ塩酸塩20mgはキザルチニブ17.7mgに相当

【効能・効果】 FLT3-ITD変異<sup>\*</sup>陽性の急性骨髄性白血病。<sup>\*</sup>：FMS様チロシンキナーゼ3-内部縦列重複変異

【効能関連注意】 ①効能共通：十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3-ITD変異陽性が確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、PMDAのウェブサイトから入手可能である ②未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病：強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】キザルチニブとして ①未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病：寛解導入療法としてシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用において、地固め療法としてシタラビンとの併用において、1日1回35.4mgを2週間経口投与し、寛解導入療法及び地固め療法の投与サイクル数に応じて投与を繰り返す。その後、維持療法として、1日1回26.5mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53mgを経口投与。患者の状態により適宜減量 ②再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病：1日1回26.5mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53mgを経口投与。患者の状態により適宜減量

【用法関連注意】 ①効能共通：投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450msecを超えている場合には、投与を開始しない(重要な基本的注意<sup>①</sup>参照) ②未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病 ③本剤及び併用するシタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、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投与する。また、シタラビン及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤投与完了後に本剤を投与する(臨床成績<sup>①②</sup>参照) ④維持療法として、本剤を3年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない ⑤維持療法期に本剤の投与開始から2週間後において、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わない(重要な基本的注意<sup>①</sup>参照) ⑥強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、次の減量基準を参考に、本剤を減量する。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻す(用法関連注意<sup>②③</sup>, 相互作用参照)

《強いCYP3A阻害剤との併用時の本剤の減量基準》

併用しない時の用量	併用時の用量
53mg	26.5mgに減量
35.4mg, 26.5mg	17.7mgに減量

③本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止する。また、輸血なしで血小板数50,000/mm<sup>3</sup>超100,000/mm<sup>3</sup>未満又は好中球数500/mm<sup>3</sup>超1,000/mm<sup>3</sup>未満で維持療法期に移行した患者では、維持療法を8週間実施した段階で本剤を1用量レベル下げることが検討する(用法関連注意<sup>②③</sup>, 重要な基本的注意<sup>①②</sup>, 特定背景関連注意<sup>①②③④</sup>参照)

《本剤の減量段階》

段階	強いCYP3A阻害剤を併用しない時	強いCYP3A阻害剤併用時
用量レベル1	53mg	26.5mg
用量レベル2	35.4mg	17.7mg
用量レベル3	26.5mg	休薬
用量レベル4	休薬	-

《本剤の休薬、減量又は中止基準の目安》

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	1用量レベル下げる。QTcF値が450msec未満に回復後は次のサイクルで副

		作用発現時の用量で再開できる
	500msecを超える延長	・休薬。QTcF値が450msec未満に回復後は、1用量レベル下げて再開できる ・寛解導入療法期又は地固め療法期にQTcF値が500msecを超えた場合は、維持療法期に増量しない
	QTcF値が再び500msecを超えた場合	中止
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	中止
非血液系の副作用(QT間隔延長を除く)	グレード3以上	・休薬 ・4週間以内にグレード1以下に回復した場合は、副作用発現時の用量で再開できる ・4週間以内にグレード2に回復した場合は、1用量レベル下げて再開できる ・グレード3以上の副作用が4週間を超えて継続する場合は、中止
骨髄抑制(維持療法期)	維持療法期移行時に血小板数100,000/mm <sup>3</sup> 以上又は好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上の患者が、血小板数100,000/mm <sup>3</sup> 未満又は好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 未満となった場合	1用量レベル下げる

グレードはNCI-CTCAE v4.03に準じる

④再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病 ⑤他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ⑥本剤の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わない(重要な基本的注意<sup>①</sup>参照) ⑦強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を1用量レベル下げる。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻す(用法関連注意<sup>②③</sup>, 相互作用参照) ⑧投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止する(用法関連注意<sup>②③</sup>, 重要な基本的注意<sup>①②</sup>, 特定背景関連注意<sup>①②③④</sup>参照)

《本剤の減量段階》

段階	用量
用量レベル1	53mg
用量レベル2	26.5mg
用量レベル3	17.7mg
用量レベル4	休薬

《本剤の休薬、減量又は中止基準の目安》

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	・53mg又は26.5mgを投与していた場合は、1用量レベル下げる。QTcF値が450msec以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる ・17.7mgを投与していた場合は、休薬。2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、中止
	500msecを超える延長	・休薬。QTcF値が450msec以下に回復後は、1用量レベル下げて再開できる。なお、17.7mgを投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる ・2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、中止
	心室性不整脈等の生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	中止
非血液系の副作用	グレード3以上	・休薬。グレード1以下に



投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1日目 17.7mg (4例)	42.4(25.7) 36.5(25.4)	3.03(1.05~6.03) 5.01(2.05~6.03)	418(50.4) 555(28.8)
1日目 35.4mg (3例)	91.3(28.5) 103(37.0)	2.17(2.07~4.17) 6.08(4.03~6.17)	921(31.3) 1,640(24.4)
14日目 17.7mg (4例)	64.2(64.0) 96.7(23.7)	4.03(2.03~4.13) 5.02(2.08~5.98)	991(87.7) 1,940(25.4)
14日目 35.4mg (2例)	212(47.4) 256(45.0)	4.08(4.05~4.12) 6.09(6.05~6.13)	2,940(76.6) 5,310(40.6)

上段：キザルチニブ，下段：AC886。幾何平均値(幾何CV%)，T<sub>max</sub>は中央値(最小値~最大値)

①再発又は難治性の急性骨髄性白血病：日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者16例に本剤17.7mg，26.5mg又は53mgを1日1回反復経口投与時，投与1日目及び15日目のキザルチニブの血漿中濃度推移は添付文書参照，キザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次表のとおり。キザルチニブの血漿中濃度は，反復投与15日目までに定常状態に達した。また，再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤53mgを1日1回反復経口投与時，母集団薬物動態解析より推定されたAUC<sub>0-24h</sub>の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで73時間，AC886で119時間(外国人データ)

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1日目 17.7mg (9例)	42.8(70.9) 24.6(58.5)	2.15(1.95~6.05) 18.1(3.95~23.9)	550(99.3) 451(55.3)
1日目 26.5mg (3例)	73.4(65.5) 28.9(95.8)	2.00(2.00~6.02) 5.97(5.97~6.02)	1,070(54.9) 547(92.8)
1日目 53mg (4例)	62.6(49.6) 30.1(116.4)	4.04(4.00~6.03) 14.9(5.92~23.8)	1,060(49.2) 534(119.0)
15日目 17.7mg (8例)	81.5(65.3) 132(41.4)	4.03(2.08~6.12) 6.05(0.57~6.12)	1,280(63.1) 2,650(41.3)
15日目 26.5mg (3例)	148(37.7) 160(67.3)	4.00(2.07~4.03) 6.03(4.00~6.15)	2,010(66.2) 3,160(62.6)
15日目 53mg (3例)	283(20.4) 231(23.4)	6.08(3.97~6.12) 6.12(6.03~23.7)	5,080(29.3) 4,930(19.9)

上段：キザルチニブ，下段：AC886。幾何平均値(幾何CV%)，T<sub>max</sub>は中央値(最小値~最大値)

②吸収(外国人データ) ③バイオアベイラビリティ：健康被験者8例に本剤53mgを単回投与時，キザルチニブの絶対経口バイオアベイラビリティは約71% ④食事の影響：健康被験者29例に本剤26.5mgを食後単回経口投与時，空腹時(34例)に比べてキザルチニブのC<sub>max</sub>が8%低下し，AUC<sub>inf</sub>が8%上昇 ⑤分布容積：健康被験者8例に<sup>14</sup>C-キザルチニブ50μgを単回静注時<sup>\*</sup>，キザルチニブの分布容積の幾何平均(%CV)は275(17)(L)(外国人データ) ⑥蛋白結合率：キザルチニブ及びAC886のヒト血漿蛋白結合率はいずれも99%以上であり，キザルチニブは主にヒト血清アルブミンに結合(*in vitro*) ⑦血球移行：キザルチニブ及びAC886の血液/血漿中濃度はそれぞれ1.3~1.5及び2.8~3.4(*in vitro*) ⑧代謝：健康被験者6例に<sup>14</sup>C-キザルチニブ53mgを単回経口投与時，血漿中の主な代謝物はAC886(キザルチニブの水酸化体)(外国人データ)。キザルチニブは主にCYP3Aで代謝されること，AC886はキザルチニブからCYP3Aにより生成し，更に主にCYP3Aで代謝されることが示された(*in vitro*)。なお，AC886はキザルチニブと同様の薬理活性を有する(特定背景関連注意<sup>⑨</sup>，相互作用参照) ⑨排泄(外国人データ) ⑩健康被験者8例に<sup>14</sup>C-キザルチニブ50μgを単回静注時<sup>\*</sup>，キザルチニブの全身クリアランスの幾何平均(%CV)は2.23(29)L/h ⑪健康被験者6例に<sup>14</sup>C-キザルチニブ53mgを単回経口投与336時間後までに投与放射能の76%が糞中に，2%が尿中に排出(特定背景関連注意<sup>⑨</sup>参照) ⑫特定の背景を有する患者：肝機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人データ) ⑬本剤26.5mgを単回経口投与時，肝機能正常被験者(8例)と比べて，軽度の肝機能障害被験者(Child-Pugh分類A)では，キザルチニブ及びAC886のAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ30%及び20%増加。中等度の肝機能障害被験者(Child-Pugh分類B)では，キザルチニブのAUC<sub>inf</sub>は15%増加し，AC886は35%低下。キザルチニブ及びAC886の血漿蛋白結合率は肝機能障害の影響を受けなかった ⑭本剤26.5mgを単回経口投与時，肝機能正常被験者6例と比べて，中等度の肝機能障害被験者6例(総ビリルビン値が正常値上限の1.5~3倍)では，キザルチニブのAUC<sub>inf</sub>は9%増加し，AC886のAUC<sub>inf</sub>は30%低下。肝機能正常被験者と中等度の肝機能障害被験者のキザルチニブの血漿中非結合型率はそれぞれ0.900%(0.318%~1.80%)及び0.452%(0.112%~1.08%) ⑮薬物相互作用 ⑯ケトコナゾール：健康被験者29例に，本剤26.5mgの単回投与をケトコナゾール(経口

剤：国内未承認，200mg，1日2回28日間投与)と併用時，本剤単独群(29例)に比べてキザルチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ17%及び94%上昇し，AC886のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ60%及び15%低下(外国人データ)(相互作用参照) ⑰エファピレンツ：健康被験者15例に，本剤53mgの単回投与をエファピレンツ(600mg，1日1回35日間投与)と併用投与時，本剤単独投与群(16例)に比べて，キザルチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ45%及び90%低下し，AC886のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ68%及び96%低下(外国人データ)(相互作用参照) ⑱その他の薬剤 ⑲フルコナゾール：健康被験者28例に，本剤26.5mgの単回投与をフルコナゾール(200mg，1日2回28日間投与)と併用時，本剤単独群(29例)に比べてキザルチニブ及びAC886のAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ20%及び14%上昇(外国人データ) ⑳ラソプラゾール：健康被験者32例に，ラソプラゾール60mg(国内未承認用量)を1日1回投与し，5日目に本剤26.5mgを併用時，本剤単独群(30例)に比べてキザルチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ14%及び5%低下(外国人データ) ㉑ダビガトランエテキシラート：健康被験者20例に，本剤53mgの単回投与をダビガトランエテキシラート150mgと併用投与時，総ダビガトラン及び非結合型ダビガトランのC<sub>max</sub>は，ダビガトランエテキシラート単独投与(20例)と比較し，それぞれ約12%及び約13%上昇し，AUC<sub>inf</sub>はそれぞれ約13%及び約11%上昇(外国人データ) ㉒トランスポーター：キザルチニブはP-糖蛋白(P-gp)の基質，及びAC886は乳糖耐性蛋白(BCRP)の基質であり，キザルチニブはP-gpを阻害(*in vitro*) ⑳臨床成績 ㉓有効性及び安全性に関する試験 ㉔国際共同第Ⅲ相試験：未治療のFLT3-ITD変異陽性<sup>㉕</sup>の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化二重盲検群間比較試験を実施。被験者539例(日本人28例を含む)を1:1の割合で本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けた(本剤群268例，プラセボ群271例)。寛解導入療法期(最大2サイクル<sup>㉖</sup>)及び地固め療法期<sup>㉗</sup>(最大4サイクル<sup>㉖</sup>)では化学療法<sup>㉘</sup>が完了後(寛解導入療法期では8又は6日目，地固め療法期では6日目)，本剤35.4mg又はプラセボを1日1回，14日間経口投与<sup>㉙</sup>。維持療法期<sup>㉚</sup>には，本剤26.5mg又はプラセボを1日1回2週間経口投与し，投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合，それ以降は本剤53mg又はプラセボを1日1回，最大36サイクル<sup>㉖</sup>経口投与<sup>㉙</sup>。\*：中央測定機関のPCR法で測定。\*：1サイクルは28日間(ただし，寛解導入療法期及び地固め療法期については，血球数の回復までの期間等を考慮し，最大56日間)。\*：地固め療法期は，(1)化学療法のみ，(2)同種造血幹細胞移植(HSCT)のみ，(3)化学療法後にHSCTのいずれかを実施。\*：寛解導入療法期のサイクルにはシタラビン100mg/m<sup>2</sup>/day(施設又は国・地域の基準によっては200mg/m<sup>2</sup>/day)を持続点滴静注(1日目から7日間)並びにダウノルビシン60mg/m<sup>2</sup>/day又はイダルビシン12mg/m<sup>2</sup>/dayを点滴静注(1~3日目)。サイクル2ではサイクル1と同一レジメン，あるいはシタラビン100mg/m<sup>2</sup>/day(施設又は地域の基準によっては200mg/m<sup>2</sup>/day)を持続点滴静注(1日目から5日間)並びにダウノルビシン又はイダルビシン(サイクル1と同一の薬剤を使用)を点滴静注(1及び2日目)。地固め療法期では各サイクルでシタラビン3.0g/m<sup>2</sup>(60歳以上で1.5g/m<sup>2</sup>)を12時間ごとに計6回点滴静注(1，3及び5日目)投与。\*：強いCYP3A阻害剤を併用する際にはキザルチニブとして17.7mgを投与。\*：地固め療法期にHSCTを施行した場合，HSCT後30~180日以内に維持療法の実施を可能とした。\*：強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし，投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合，以降は26.5mgを投与 ㉛主要評価項目である全生存期間のプラセボ群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は，0.78[0.62，0.98]，中央値[95%信頼区間]は，本剤群で31.9[21.0，NE(not estimable)]ヵ月，プラセボ群で15.1[13.2，26.2]ヵ月であり，プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた[p値(両側)=0.0324(層別ログランク検定)，有意水準(両側)=0.05]。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照，リスク集合は投与後経過期間別(本剤群，プラセボ群の順)に，0ヵ月(268，271)，6ヵ月(216，211)，12ヵ月(176，151)，18ヵ月(153，126)，24ヵ月(139，117)，30ヵ月(110，91)，36ヵ月(83，70)，42ヵ月(53，39)，48ヵ月(24，17)，54ヵ月(4，5)，60ヵ月(0，0) ㉜本剤群における主な副作用は，好中球減少症17.4%(46/265例)，心電図QT延長11.7%(31/265例)，悪心9.1%(24/265例)，発熱性好中球減少症7.7%(23/265例)(用法関連注意<sup>㉝</sup>参照) ㉝国内第Ⅱ相試験：再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性<sup>㉕</sup>の急性骨髄性白血病患者を対象に非盲検非対照試験を実施。被験者37例に，本剤を1日1回経口投与。開始用量をキザルチニブとして26.5mgとし，投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合，以降は53mgを投与<sup>㉙</sup>。\*：中央測定機関のPCR法で測定。\*：強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし，投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合，以降は26.5mgを投与 ㉞主要評価項目である治験責任医師判定による複合完全寛解率<sup>㉞</sup>は53.8%(14/26例)。\*：複合完全寛解率は次に示すCR，CRp又は

## 4 キサル

CRiのいずれかを達成した患者の割合。CR：骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上、かつ血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態。CRp：血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態。CRi：好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態(ただし、血小板数の回復、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない)、並びに赤血球又は血小板輸血を行っているが、その他すべてのCR又はCRpの条件を満たす状態 ①主な副作用は、血小板数減少37.8% (14/37例)、心電図QT延長35.1% (13/37例)、発熱性好中球減少症32.4% (12/37例)、貧血27.0% (10/37例) ②海外第Ⅲ相試験：再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性<sup>※11</sup>の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化非盲検群間比較試験を実施。被験者367例を2：1の割合で本剤群又は救援療法群<sup>※12</sup>に無作為に割り付け(本剤群245例、救援療法群122例)、本剤群には本剤を1日1回経口投与。開始用量を26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が $\leq 450\text{msec}$ 以下の場合、以降は53mgを投与<sup>※13</sup>。<sup>※11</sup>：中央測定機関のPCR法で測定。<sup>※12</sup>ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン(MEC)、フルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシン(FLAG-IDA)、又は低用量シタラビン(LoDAC)のうちいずれか1種類を投与。<sup>※13</sup>：強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が $\leq 450\text{msec}$ 以下の場合、以降は26.5mgを投与 ③主要評価項目である全生存期間の救援療法群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.76[0.58, 0.98]、中央値[95%信頼区間]は、本剤群で6.2[5.3, 7.2]ヵ月、救援療法群で4.7[4.0, 5.5]ヵ月であり、救援療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた[p値(片側)=0.0177(層別ログランク検定)、有意水準(片側)=0.0231]。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、リスク集合は投与後経過期間別(本剤群、救援療法群の順)に、0ヵ月(245, 122)、2ヵ月(224, 77)、4ヵ月(173, 59)、6ヵ月(122, 38)、8ヵ月(89, 28)、10ヵ月(71, 21)、12ヵ月(53, 15)、14ヵ月(48, 13)、16ヵ月(38, 13)、18ヵ月(36, 12)、20ヵ月(27, 12)、22ヵ月(20, 10)、24ヵ月(20, 9)、26ヵ月(16, 7)、28ヵ月(11, 7)、30ヵ月(10, 6) ④本剤群における主な副作用は、悪心33.2% (80/241例)、心電図QT延長24.9% (60/241例)、貧血24.9% (60/241例)、血小板減少症21.2% (51/241例) ⑤その他 薬物濃度とQT間隔の関連性：国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験の併合解析により、本剤を1日1回反復投与した263例の再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価。血漿中キザルチニブ及びAC886濃度とQTcF間隔との関係をシグモイドE<sub>max</sub>モデルで解析したところ、本剤投与28日目に53mgを投与された131例の患者でQTcFのベースライン値からの延長( $\Delta\text{QTcF}$ )は中央値が19.9msec、90%信頼区間の上限が22.0msecと推定 【薬効薬理】①作用機序：キザルチニブは、受容体型チロシンキナーゼであるFLT3に対する阻害作用を有する低分子化合物である。ITD変異を有するFLT3に結合し、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、FLT3-ITD変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている ②抗腫瘍効果：キザルチニブは、FLT3-ITD変異を有するヒト急性骨髄性白血病由来MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、キザルチニブ、シタラビン及びダウノルビシンの併用により、キザルチニブ単独又はシタラビン及びダウノルビシンの併用と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた

〔性状〕キザルチニブ塩酸塩は白色～薄い灰色又は黄みの薄い灰色の固体。融点：約228℃(分解)

〔備考〕再審査期間中(2029年6月17日まで)

〔保険通知〕令和元年9月3日保医発0903第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ヴァンプリタ錠17.7mg及び同錠26.5mg 本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3-ITD変異陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、FLT3-ITD変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること

granisetron hydrochloride (JAN)

グラニセトロン塩酸塩

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗型制吐剤

239

基本添付文書 カイトリル細粒・錠2023年4月改訂、注・点滴静注バッグ2022年2月改訂、日医工の内服ゼリー-2014年8月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) (保険通知) 《カイトリル注射液 1992.01.21承認》

カイトリル Kytril 細粒0.4%(分包0.5g) 錠1・2mg 注1・3mg 点滴静注バッグ3mg(50・100mL) (太陽ファルマ)

グラニセトロン 内服ゼリー1mg(分包1g)・2mg(分包2g) 静注液1・3mg 点滴静注液バッグ3mg(100mL) (日医工-日本ケミファ)

グラニセトロン 静注液1・3mg (東和薬品 富士製薬)

グラニセトロン 静注液1・3mg 静注液シリンジ1・3mg (メデイサー-沢井)

グラニセトロン 静注液1・3mg 点滴静注バッグ1mg(50mL)・3mg(50・100mL) (日医工岐阜-武田薬品, 日医工)

グラニセトロン 静注液1・3mg 点滴静注バッグ1mg(50mL) 点滴静注液バッグ3mg(100mL) (ネオクリティケア)

グラニセトロン 静注液1・3mg 点滴静注液バッグ3mg(100mL) (Meiji Seika)

グラニセトロン [細] 静注液1・3mg [注] 点滴静注バッグ3mg(50・100mL) (マイラン製薬-ヴィアトリス)

グラニセトロン 点滴静注バッグ1mg(50mL)・3mg(50・100mL) [細] 静注液1・3mg(光)

グラニセトロン 点滴静注バッグ3mg(50・100mL) (高田)

グラニセトロン 点滴静注液バッグ3mg(100mL) [細] 静注液1・3mg [注] 静注液シリンジ1・3mg (沢井-日本化薬)

【組成】グラニセトロンとして

【細粒】：0.4%

【錠剤】：1錠中1mg, 2mg

【内服ゼリー】：1包(1g, 2g), 1g中1mg

【注射液】：1アンプル(1mL, 3mL)又は1シリンジ(1mL, 3mL), 1mL中1mg。1バッグ(50mL)中1mg, 3mg, (100mL)中3mg。(カイトリル)pH：5.0~7.0 浸透圧比：約1

グラニセトロン塩酸塩1.12mgはグラニセトロン1mgに相当

【効能・効果】①抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与及び放射線照射に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐) ②〔注射(沢井)・テルモ製造販売品を除く〕は次を含む〕術後の消化器症状(悪心, 嘔吐)

【効能関連注意】①本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)に対して使用する場合は, 強い悪心, 嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与に限り使用する ②本剤を放射線照射に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)に対して使用する場合は, 強い悪心, 嘔吐が生じる全身照射や上腹部照射等に限り使用する ③〔細粒・錠剤〕抗悪性腫瘍剤投与後, 本剤の効果が不十分で悪心, 嘔吐が発現した場合には, 他の制吐療法(注射剤の投与等)を考慮する

【用法・用量】グラニセトロンとして

【細粒・錠剤・内服ゼリー】：1日1回2mg経口投与(増減)。【用法関連注意】①本剤を抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)に対して使用する場合は, 抗悪性腫瘍剤の投与1時間前に投与し, がん化学療法各クールにおける投与期間は6日間を目安とする ②本剤を放射線照射に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)に対して使用する場合は, 放射線照射の1時間前に投与する

【注射】：①抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)：1日1回40μg/kg, 成人では静注又は点滴静注(増減), 小児では点滴静注(増減)。症状が改善されない場合には, 40μg/kgを1回追加投与できる ②放射線照射に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)：1回40μg/kgを点滴静注(増減)。ただし, 1日2回まで ③〔沢井・テルモ製造販売品を除く〕術後の消化器症状(悪心, 嘔吐)：1回1mgを静注又は点滴静注(増減)。ただし, 1日3mgまで。【用法関連注意】①剤共通 ②放射線照射に伴う消化器症状に対して使用する場合は, 放射線照射前に点滴静注する。なお, 造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射(TBI: Total Body Irradiation)に伴う消化器症状に対して使用する場合は, 投与期間は4日間を目安とする ③〔沢井・テルモ製造販売品を除く〕術後の消化器症状に対して使用する場合は, 患者

背景や術式等を考慮し, 術前から術後の適切なタイミングで投与する ②バッグ：点滴静注する

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【細粒・錠剤】：【重要な基本的注意】抗悪性腫瘍剤投与後, 本剤の効果が不十分で悪心, 嘔吐が発現した場合には, 他の制吐療法(注射剤の投与等)を考慮する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②フェニルケトン尿症の患者 【細粒】アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)に関する注意：細粒剤はアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する ③消化管通過障害の症状のある患者：投与後観察を十分に行う。本剤により消化管運動の低下が現れることがある ④妊婦：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。妊娠前及び妊娠初期投与(ラット, 0.25~100mg/kg経口)試験では, 100mg/kg投与群で胎児の骨格異常の軽度増加及び雌で協調運動機能低下がみられたが, 親動物の生殖能, 次世代児の発育・生殖能及び第二世代児に対する影響はみられなかった。胎児の器官形成期投与(ラット, 0.25~125mg/kg経口), 周産期及び授乳期投与(ラット, 0.25~100mg/kg経口)の各試験において, 雌雄の生殖能, 次世代児の発育・生殖能に影響はなく, 催奇性もみられなかった ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。授乳中のラットに<sup>14</sup>C-標識体3mg/kgを静注し, 乳児に哺乳させた際の乳児の胃(乳汁を含む内容物)中の放射能を測定したところ, 投与量の0.5%以下であった ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者：一般に, 高齢者には副作用の発現に注意し, 慎重に投与する。なお, 国内で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において, 65歳以上の高齢者での副作用発現は112例中3例(発熱1例, 頭痛2例)であった

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・MAO阻害剤等	セロトニン症候群(不安, 焦燥, 興奮, 錯乱, 発熱, 発汗, 頻脈, 振戦, ミオクローヌス等)が現れるおそれがある	セロトニン作用が増強するおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ショック, アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック, アナフィラキシー(痒痒感, 発赤, 胸部苦悶感, 呼吸困難, 血圧低下等)が現れるとの報告がある

②その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹
精神神経系	頭痛	
消化器	便秘	
肝臓		AST(GOT), ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常
その他		発熱

【その他の注意】がん原性：マウス及びラットに1, 5, 50mg/kgを2年間経口投与し対照群と比較した。マウスでは50mg/kg群の雄で肝細胞癌, 50mg/kg群の雌で肝細胞腺腫の増加がみられた。また, ラットでは5mg/kg以上群の雄及び50mg/kg群の雌で肝細胞腫瘍の増加がみられた。しかし, 1mg/kg群(臨床用量の25倍に相当する)では, マウス及びラットとも肝細胞腫瘍の増加は認められなかった

【保存等】室温保存。有効期間：〔細粒〕5年, 〔錠剤〕3年

【内服ゼリー】：【重要な基本的注意】①本剤により消化管運動の低下が現れることがあるので, 消化管通過障害の症状のある患者は, 投与後観察を十分に行う ②抗悪性腫瘍剤投与後, 本剤の効果が不十分で悪心, 嘔吐が発現した場合には, 他の制吐療法(注射剤の投与等)を考慮する

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)	セロトニン症候群(不安, 焦燥, 興奮, 錯乱, 発熱, 発汗, 頻脈, 振戦, ミオクローヌス等)	セロトニン作用が増強するおそれがある

## 2 クラニ

・MAO阻害剤等	が現れるおそれがある
----------	------------

【副作用】①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

②重大な副作用(頻度不明) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等)が現れるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う

③その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、中止するなど、適切な処置を行う

	頻度不明
過敏症	発疹
精神神経系	頭痛
消化器	便秘
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常
その他	発熱

【高齢者への投与】一般に、高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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 ②ラットにおいて乳汁への移行がみられたとの報告があるので、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させる 【小児等への投与】小児等に対する安全性は確立していない[使用経験が少ない] 【適用上の注意】①投与経路：内服用にのみ使用させる ②服用時：開封後は速やかに服用し、残分は廃棄させる ③薬剤交付時：包装のまま服用しないように指導する 【その他の注意】【細粒・錠剤】のその他の注意参照 【取扱い上の注意】①誤用を避けるため、他の容器に移しかえて保存しない ②小児の手のとどかないところに保管する ③高温になるところには保管しない ④上に重いものをのせない ⑤携帯するときは、折り曲げないように注意する 【保存等】室温保存(取扱い上の注意の項参照)

【注射】：【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②心臓、循環器系機能障害のある患者 [バッグ] 生理食塩水液に関する注意：循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある ③消化管通過障害の症状のある患者：投与後観察を十分に行う。本剤により消化管運動の低下が現れることがある ④腎機能障害患者 [バッグ] 生理食塩水液に関する注意：水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある ⑤妊婦：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。妊娠前及び妊娠初期投与(ラット、0.1~6.0mg/kg皮下)、胎児の器官形成期投与(ラット、0.3~9.0mg/kg静注、ウサギ、0.3~3.0mg/kg静注)、周産期及び授乳期投与(ラット、0.1~6.0mg/kg皮下)の各試験において、雌雄の生殖能、次世代児の発育・生殖能に影響はなく、催奇性もみられなかった ⑥授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。授乳中のラットに<sup>14</sup>C-標識体3mg/kgを静注し、乳児に哺乳させた際の乳児の胃(乳汁を含む内容物)中の放射能を測定したところ、投与量の0.5%以下であった ⑦小児等 ⑧抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)：低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない ⑨放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)、術後の消化器症状(悪心、嘔吐)：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑩高齢者：副作用の発現に注意し、慎重に投与する

### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・MAO阻害剤等	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクロヌス等)が現れるおそれがある	セロトニン作用が増強するおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(痒痒感、発赤、胸部苦悶感、呼

吸困難、血圧低下等)が現れるとの報告がある

### ②その他の副作用

	0.1~2%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発赤
精神神経系	不眠	めまい、頭痛
循環器	頻脈	
消化器	便秘、胃もたれ感	下痢、腹痛
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常
その他	発熱、全身倦怠感	顔面潮紅

【適用上の注意】①【バッグ】薬剤調製時の注意 ②次の場合には使用しない ③外袋が破損しているときや内側に液滴が認められるとき ④内容液が着色又は混濁しているとき ⑤残液は使用しない ⑥容器の液目盛りはおよその目安として使用する ⑦薬剤投与時の注意 ⑧【アンブル】静注する場合は、緩徐に投与する ⑨【バッグ】患者の体重による適正な用量を遵守する 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報：【細粒・錠剤】のその他の注意参照 【取扱い上の注意】【バッグ】製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しない。また、開封後は速やかに使用する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【細粒・錠剤】：【薬物動態】(投与量はグラニセトロンとして) ①血中濃度：健康成人男子20例に錠剤で2mg単回経口投与時の血漿中濃度は次表のとおり

投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC(ng·hr/mL)
1mg×2	1.85±0.59	9.91±3.33	5.05±2.11	79.48±48.83
2mg×1	2.05±0.69	9.05±3.52	5.29±3.34	79.61±50.00

②代謝 ③代謝部位：肝臓 ④代謝経路 ⑤主な代謝は、芳香環7位の水酸化(代謝物D)及びN-脱メチル化(代謝物A)。0.1mg/kg投与時の血漿中濃度は、投与後0.5時間で遊離型及び抱合型を含め、未変化体約49%、代謝物D約8%、代謝物A約5%、投与後24時間ではそれぞれ約16%、13%、6%。代謝物Bも認められたが、24時間時に約4% ⑥ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、グラニセトロンの芳香環7位の水酸化及びN-脱メチル化の代謝にはP450(CYP3A)の関与が報告されている。各代謝物の構造式は添付文書参照 ⑦代謝物の活性の有無：5-HT<sub>2</sub>受容体に対する作用の有無を検討したところ(*in vitro*及び*in vivo*)、代謝物D及びBは、本剤とほぼ同等の5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を示し、抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐にも制吐作用を示したが、他の代謝物では認められなかった。これらの代謝物は、ヒト血中での濃度が低いことから、本剤の制吐作用にはほとんど影響しないと考えられた。代謝物の構造式は添付文書参照 ⑧排泄 ⑨排泄部位：主な経路は腎臓 ⑩排泄率 ⑪日本人の成績：健康成人に、2mgを単回経口投与24時間後の尿中累積排泄率(平均値)は33.7% ⑫外国人の成績(参考)：健康成人(西欧人)に<sup>14</sup>C-標識体0.1mg/kgを経口投与168時間後の尿中及び糞中の累積排泄率はそれぞれ59%、38% 【臨床成績】(投与量はグラニセトロンとして) 有効性及び安全性に関する試験 二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要：抗悪性腫瘍剤投与1時間前に2mg投与時、有効率(有効以上)は83.7%(288/344)。特に、シスプラチン投与前投与では81.3%(217/267)、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤投与前投与では92.2%(71/77)。剤別では、錠2mg(1mg 2錠及び2mg 1錠)で82.6%(251/304)、細粒2mgで92.5%(37/40) 【薬効薬理】①作用機序 ②各種受容体に対する親和性：ラット又はモルモット脳標本で、本剤は5-HT<sub>2</sub>受容体に極めて高い親和性(K<sub>i</sub>値0.26nmol/L)を示したが、5-HT<sub>1</sub>(5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B/C</sub>、5-HT<sub>1C</sub>)、5-HT<sub>2</sub>、ドパミンD<sub>2</sub>、アドレナリンα<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>及びβ、ベンゾジアゼピン、ピロリトキシン並びにヒスタミンH<sub>1</sub>、オピオイドμ、κ及びδの各受容体に対する親和性はほとんど認められなかった(5-HT<sub>1C</sub>以外の受容体：K<sub>i</sub>値>1,000nmol/L、5-HT<sub>1C</sub>受容体：IC<sub>50</sub>値>10,000nmol/L) ③5-HT<sub>2</sub>誘発徐脈に対する作用：麻酔ラットで5-HTによる5-HT<sub>2</sub>受容体を介した一過性の徐脈(von Bezold-Jarisch reflex)に対し用量依存的に抑制 ④抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制 ⑤シスプラチン誘発嘔吐の抑制：フェレレットに本剤0.005mg/kg以上の経口投与15分後にシスプラチン10mg/kg静注で嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間が有意に延長 ⑥ドキシルピシンとシクロホスファミド併用による誘発嘔吐に対する作用：フェレレットにドキシルピシン6mg/kgとシクロホスファミド80mg/kgを静注する15分前に本剤0.5mg/kg経口投与で、嘔吐回数が有意に減少、嘔吐潜伏時間が有意に延長

【注射】：【薬物動態】(投与量はグラニセトロンとして) ①血中濃度 ②日本人の成績 ③単回点滴静注：健康成人男子6例に40μg/kgを30分か

けて単回点滴静注時の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  19.48±6.05ng/mL、 $t_{1/2\beta}$  3.14±1.20時間、AUC 63.06±36.54ng・hr/mL、Vd 3.30±1.22L/kg。血漿中濃度は点滴終了時に最高値を示し、以後2相性に消失 ①単回静注：健康成人男子11例に40μg/kgを2分かけて静注時の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  42.77±22.33ng/mL、 $t_{1/2}$  3.18±1.57時間、AUC 64.99±39.60ng・hr/mL、Vd 2.18±0.60L/kg。血漿中濃度は投与後5分で最高値に達し、以後2相性に消失 ②外国人の成績(参考)：欧米人小児癌患者(2～16歳、36例)に40μg/kgを30分かけて点滴静注終了時に最高値を示し、以後速やかに消失。薬物動態学的パラメータは次表のとおり

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)	Vd (L/kg)
中央値 (最小-最大)	43.1 (14.3-276)	5.63 (0.9-21.1)	185 (43.7-781)	1.34 (0.541-2.71)
症例数	36例	27例	22例	22例

②代謝 ③代謝部位：肝臓 ④代謝経路 ⑤水酸化及び脱メチル化の代謝を受け、主な代謝は芳香環7位の水酸化(代謝物D)で、グラニセトロン40及び80μg/kg投与時の血漿中代謝物Dの最高濃度( $C_{max}$ )は未変化体の $C_{max}$ の1/6～1/8 ⑥ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、グラニセトロンの芳香環7位の水酸化及びN-脱メチル化の代謝にはP450(CYP3A)の関与が報告されている ⑦尿中代謝物：尿中代謝物排泄量は、いずれの投与量でも代謝物Dの遊離型及び抱合型が主で、40μg/kg投与時でそれぞれ投与量の14.5%及び6.4%。代謝物A及びBも認められたが、いずれも投与量の4%以下。尿中代謝物の存在比は各投与量間で差は認められなかった。代謝物の構造式は添付文書参照 ⑧代謝物の活性の有無：〔細粒・錠剤〕参照 ⑨排泄 ⑩排泄部位：主な排泄経路は腎臓 ⑪排泄率 ⑫単回点滴静注：健康成人男子6例に、40μg/kgを30分かけて単回点滴静注時、未変化体の平均排泄率は0～2時間7.6%、2～4時間2.1%、4～6時間1.9%、6～12時間2.1%、12～24時間1.8%、24～48時間1.0% ⑬単回静注：健康成人男子11例に40μg/kgを約2分かけて静注時、48時間後までの尿中未変化体排泄率は11.04% 【臨床成績】(投与量はグラニセトロンとして40μg/kgを点滴静注) 有効性及び安全性に関する試験 ⑭抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制 ⑮成人の成績(二重盲検比較試験及び一般試験の概要)：抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与により発現した悪心、嘔吐での有効率(有効以上)は86.6%(71/82)。抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与30分前に点滴静注で83.3%(100/120) ⑯小児の成績(一般臨床試験の概要) ⑰抗悪性腫瘍剤(主としてシスプラチン)投与30分前に点滴静注での著効率(嘔吐なし)73.0%(119/163)、有効率(嘔吐2回以内)85.3%(139/163) ⑱副作用は、GOT上昇3件、GPT上昇2件、肝機能異常、ビリルビン値上昇、発疹及び便秘が各1件 ⑲放射線照射誘発嘔吐の抑制(一般臨床試験の概要) ⑳放射線全身照射30分前に点滴静注での著効率(嘔吐なし)54.4%(37/68)、有効率(嘔吐2回以内)77.9%(53/68) ㉑副作用は、血中ナトリウム低下、好酸球増多、リンパ球減少、単球減少、GOT上昇、GPT上昇及びビリルビン値上昇が各1件 【薬効薬理】①作用機序：〔細粒・錠剤〕参照 ②抗悪性腫瘍剤誘発嘔吐の抑制 ③シスプラチン誘発嘔吐抑制：フェレットに本剤0.5mg/kg以上の静注15分後にシスプラチン10mg/kg静注で嘔吐回数を有意に減少及び嘔吐潜伏時間を有意に延長 ④シスプラチン誘発嘔吐に対する制吐作用：フェレットにシスプラチン10mg/kg静注で嘔吐を起こさせ、本剤0.5mg/kg静注後、60秒以内に抑制 ⑤ドキシソルピシンとシクロホスファミド併用による誘発嘔吐に対する作用：フェレットにドキシソルピシン6mg/kgとシクロホスファミド80mg/kgを静注する30分前及び30分後の2回、本剤0.5mg/kgを静注で、嘔吐回数の有意な減少及び嘔吐潜伏時間を有意に延長 ⑥放射線照射誘発嘔吐の抑制 放射線全身照射誘発嘔吐に対する作用：フェレットに本剤静注15分後に放射線全身照射時、0.05mg/kg以上で嘔吐回数を有意に減少、嘔吐潜伏時間を有意に延長

〔性状〕グラニセトロン塩酸塩〔塩酸グラニセトロン(JAN別)〕は白色の粉末又は塊のある粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点：約291℃(分解)

〈保険通知〉令和4年2月25日保医発0225第1号 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について カイトリル注1mg、同注3mg、同点滴静注バッグ3mg/50mL及び点滴静注バッグ3mg/100mL 本製剤を「術後の消化器症状(悪心、嘔吐)」に用いる場合は、用法及び用量に関連する注意において、「患者背景や術式等を考慮し、術前から術後の適切なタイミングで投与すること。」とされているとおり、本製剤は術後の消化器症状(悪心、嘔吐)を抑制するために、術前、術中又は術後に投与するものであることに留意すること

glucagon (JAN)

グルカゴン

膵臓ホルモン

249,722

基本添付文書 合成製剤はILS 2023年5月改訂, 遺伝子組換え製剤はグルカゴンG 2022年12月改訂, 点鼻粉末はバクスマー点鼻粉末2020年10月改訂

【製剤】規制等: ①(処方), ②(保険通知) 《注射用グルカゴン・ノボ1996.01.31承認》

グルカゴン 注射用1 U.S.P.単位 (ILS—カイゲンファーマ)

グルカゴンG ノボ注射用1mg (ノボノルディスク)

バクスマー Baqsimi 点鼻粉末3mg (日本イーライリリー)

【組成】〔注射用(合成)〕(グルカゴン): 1バイアル中1 U.S.P.単位。添付溶解液溶解後(1バイアル/1mL注射用水) pH: 2.5~3.0 浸透圧比: 約0.9

〔注射用(遺伝子組換え)〕(グルカゴンG): 1バイアル中1mg<sup>\*</sup>。添付溶解液溶解後(1バイアル/1mL注射用水) pH: 2.5~3.5 浸透圧比: 0.9~1.3

本剤は出芽酵母を用いて製造される。<sup>\*</sup>: 1mgは1 I.U.に相当

〔点鼻粉末〕: 1点鼻容器中3mg

【効能・効果】〔注射用(合成)〕: ①成長ホルモン分泌機能検査: 血中HGH値は、測定方法、患者の状態等の関連で異なるため、明確に規定しないが、通常、正常人では本剤投与後60~180分でピーク10ng/mL以上を示す。血中HGH値が5ng/mL以下の場合HGH分泌不全とする。本剤投与後60分以降は30分ごとに180分まで測定し、判定することが望ましい

②インスリノーマの診断: 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常、正常人では投与後5分以内に血中IRI値がピーク100μU/mL以下を示し、血糖/IRI比は1以上。インスリノーマの患者では投与後6分以降に血中IRI値がピーク100μU/mL以上を示し、血糖/IRI比は1以下

③肝糖原検査: 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常、正常小児では、本剤筋注後30~60分で血糖はピークに達し、前値より25mg/dL以上上昇。正常成人では静注後15~30分でピークに達し、前値より30~60mg/dL上昇。投与後の血糖ピーク値だけでは十分な判定ができないと考えられる場合は、投与後15~30分ごとに測定し判定することが望ましい

④低血糖時の救急処置 ⑤消化管のX線及び内視鏡検査の前処置。効能関連注意 低血糖時の救急処置: 血糖上昇作用は、主として肝グリコーゲンの分解によるので、飢餓状態、副腎機能低下症、一部糖尿病等の場合は血糖上昇効果はほとんど期待できない。また、アルコール性低血糖の場合には、血糖上昇効果はみられない(薬効薬理<sup>①</sup>参照)

〔注射用(遺伝子組換え)〕: ①消化管のX線及び内視鏡検査の前処置 ②低血糖時の救急処置 ③成長ホルモン分泌機能検査 ④肝糖原病検査 ⑤胃の内視鏡的治療の前処置。効能関連注意 ①低血糖時の救急処置: 血糖上昇作用は、主として肝グリコーゲンの分解によるので、飢餓状態、副腎機能低下症、一部糖尿病等の場合は血糖上昇効果がほとんど期待できない。また、アルコール性低血糖の場合には、血糖上昇効果はみられない(薬効薬理<sup>②</sup>参照)

②胃の内視鏡的治療の前処置: 食道、十二指腸及び下部消化管の内視鏡的治療の前処置については使用経験がない

〔点鼻粉末〕: 低血糖時の救急処置。効能関連注意: グルカゴンの血糖上昇作用は、主として肝グリコーゲンの分解によるので、飢餓状態、副腎機能低下症、頻発する低血糖、一部糖尿病、肝硬変等の場合、血糖上昇効果はほとんど期待できない。また、アルコール性低血糖の場合には、血糖上昇効果はみられない(薬効薬理<sup>③</sup>参照)

【用法・用量】〔注射用(合成)〕: 1 U.S.P.単位を1mLの注射用水に溶解。肝糖原検査には1 U.S.P.単位を生理食塩液20mLに溶解 ①成長ホルモン分泌機能検査: 1 U.S.P.単位又は0.03 U.S.P.単位/kg皮下注又は筋注 ②インスリノーマの診断: 1 U.S.P.単位静注 ③肝糖原検査: 1 U.S.P.単位3分かけて静注、小児0.03 U.S.P.単位/kg筋注 ④低血糖時の救急処置: 1 U.S.P.単位筋注又は静注 ⑤消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 0.5~1 U.S.P.単位筋注又は静注(増減)。作用持続時間は、筋注で約25分間、静注で15~20分間

〔注射用(遺伝子組換え)〕: 1mgを1mLの注射用水に溶解。肝糖原病検査には1mgを生理食塩液20mLに溶解 ①消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 0.5~1mg筋注又は静注(増減)。ただし、作用持続時間は、筋注の場合約25分間、静注の場合15~20分間 ②低血糖時の救

急処置: 1mg筋注又は静注 ③成長ホルモン分泌機能検査: 0.03mg/kgを空腹時に皮下注。ただし、最大投与量1mgとする。判定基準: 血中hGH値は、測定方法、患者の状態等の関連で異なるため、明確に規定し得ないが、通常、正常人では、投与後60~180分でピークに達し、10ng/mL以上を示す。血中hGH値が5ng/mL以下の場合hGH分泌不全とする。なお、投与後60分以降は30分ごとに180分まで測定し、判定することが望ましい ④肝糖原病検査: 1mgを3分かけて

静注。小児には1mgを1mLの注射用水に溶解し、0.03mg/kgを筋注。ただし、最大投与量1mgとする。判定基準: 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常、正常小児では、筋注後30~60分で血糖はピークに達し、前値より25mg/dL以上上昇する。正常成人では、静注後15~30分でピークに達し、前値より30~60mg/dL以上上昇する。しかし、投与後の血糖のピーク値だけでは十分な判定ができないと考えられる場合は、投与後15~30分ごとに測定し、判定することが望ましい

⑤胃の内視鏡的治療の前処置: 1mg筋注又は静注。内視鏡的治療中に消化管運動が再開し、治療に困難を来した場合又はその可能性がある場合には、1mg追加投与。作用発現時間は、筋注の場合約5分、静注の場合1分以内であり、作用持続時間については、筋注の場合約25分間、静注の場合15~20分間

〔点鼻粉末〕: 1回3mgを鼻腔内に投与

【禁忌】〔注射用(合成)・点鼻粉末〕: ①〔注射用(合成)〕褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者、〔点鼻粉末〕褐色細胞腫の患者〔カテコールアミンの遊離を刺激して、急激な血圧の上昇を招くおそれがある〕 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔注射用(遺伝子組換え)〕: ①褐色細胞腫及びその疑いのある患者〔急激な昇圧発作を起こすことがある〕 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔注射用(合成)〕: 【重要な基本的注意】①投与後に二次的な低血糖が起こることがある(特定背景関連注意<sup>②</sup>、重大な副作用<sup>③</sup>参照) ②効能共通: 低血糖に基づくめまい、ふらつき、意識障害を起こすことがあるので、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 ③成長ホルモン分泌機能検査、インスリノーマの診断、肝糖原検査、消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 二次的な低血糖を予防するため、検査終了後、糖分を経口摂取させることが望ましい

④低血糖時の救急処置 ⑤患者及びその看護者(家族等)が対処できるように、注射法について十分指導する。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させる(重要な基本的注意<sup>④⑤</sup>、適用上の注意<sup>⑥⑦</sup>参照) ⑥低血糖を生じた患者にグルカゴンを投与すると通常20分以内に症状が回復するが、症状が改善しない場合でも、グルカゴンの反復投与は避け、直ちに、ブドウ糖等の投与など適切な処置を行う。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい(重要な基本的注意<sup>⑧⑨</sup>参照) ⑩消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 投与直後だけでなく、検査終了後も血圧低下が現れることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状が現れた場合には適切な処置を行う(その他の副作用参照) ④成長ホルモン分泌機能検査: 他のグルカゴン製剤による成長ホルモン分泌機能検査では、最終的に成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された症例においても、一部にグルカゴン投与による血中HGHの上昇が認められることがある。同剤の臨床試験において、最終的に成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された6/19例(31.6%)に同剤投与後、血中HGHの上昇(HGHピーク値: 10ng/mL以上)が認められた。また、10ng/mL(プロプラノロール併用では15ng/mL)以上のHGHピーク値が認められた場合は正常反応、10ng/mL未満は低反応とすると、グルカゴン負荷とインスリンあるいはアルギニン負荷との診断の一致率は、それぞれ70.6%(24/34例)、75.8%(25/33例)であった 【特定背景関連注意】

①合併症・既往歴等のある患者 ④インスリノーマ又はその疑いのある患者: 投与後の低血糖症状の発現に注意する。インスリンが過度に分泌され低血糖を起こすおそれがある(重大な副作用<sup>③</sup>参照) ⑤糖尿病患者及び糖代謝異常が認められる患者: 糖尿病の病態(内因性インスリン分泌能等)を考慮し、血糖値の変動等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行う。本剤の血糖上昇作用により、血糖コントロールに影響を及ぼすおそれがある。また、糖代謝異常が認められる患者においては、高血糖状態が持続する可能性がある ⑥糖尿病I型の患者: 肝糖原検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意する。糖尿病I型ではグルコース-6-リン酸からグルコースへの変換が障害されているため、本剤により血液中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスが起り緊急処置を要した例が報告

されている

## 2 クルカ

されている ②肝機能障害患者 肝硬変等、肝の糖放出能が低下している肝疾患のある患者：本剤のインスリン分泌促進作用により低血糖を起こすおそれがある(重要な基本的注意<sup>①</sup>参照) ③妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験で胎仔の眼球異常が報告されている ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑤小児等：低血糖が起こりやすい。他のグルカゴン製剤で、主に小児を対象とした成長ホルモン分泌機能検査においては、嘔気(6/46例, 13%)、嘔吐(4/46例, 8.7%)、発汗(3/46例, 6.5%)等の低血糖によると思われる症状が多く認められている。特に、プロプラノロール併用による検査では、2/5例に低血糖によると思われる症状が認められている(相互作用、重大な副作用<sup>⑨</sup>参照) ⑥高齢者 ⑦高齢者：一般に生理機能が低下している ⑧心疾患のある高齢者：心筋の酸素消費量の増加に伴い虚血症状の悪化が起こるおそれがある

### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 ・プロプラノロール塩酸塩等 (特定背景関連注意 <sup>⑨</sup> 、重大な副作用 <sup>⑨</sup> 参照)	血糖上昇後のリバウンド現象である低血糖症状が現れやすくなる。特に、成長ホルモン分泌機能検査におけるプロプラノロール併用時に低血糖によると思われる症状が高頻度に認められているので、観察を十分に行う	通常、低血糖になるとアドレナリンが遊離され血糖を上昇させるが、β-遮断剤の併用により低血糖からの回復反応が抑制される。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある
膵臓ホルモン ・インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する	本剤は糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進等による血糖上昇作用を有する
抗凝固剤 ・ワルファリンカルウム	ワルファリンカルウムの抗凝固作用が増強することがある。併用時は凝固能の変動に注意し、必要であればワルファリンカルウムを減量するなど適切な措置を行う	機序不明

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②ショック、アナフィラキシーショック(いずれも頻度不明)：不快感、顔面蒼白、血圧低下等の異常が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う ③低血糖(頻度不明)：検査中(通常投与後90分以降)、低血糖が現れることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐、嘔気、全身倦怠、傾眠、顔面蒼白、発汗、冷汗、冷感、意識障害等の異常が認められた場合には、直ちにブドウ糖、糖質の補給が望ましい(重要な基本的注意<sup>⑨</sup>、特定背景関連注意<sup>⑨⑩⑪</sup>、相互作用参照)

### ②その他の副作用

	頻度不明
過敏症	蕁麻疹
消化器	嘔吐、下痢、嘔気、腹痛、腹鳴
循環器	心悸亢進、血圧低下 <sup>*</sup> 、高血圧
肝臓	LDH上昇、血清ビリルビン上昇
血液	白血球数増加、白血球分画の変動
糖代謝	血糖値上昇、尿糖
脂質代謝	トリグリセリド上昇
その他	頭痛、顔色不良、発汗、熱感、発赤、めまい、血清カリウム低下、倦怠感、ほてり、冷感、血清カリウム上昇、眠気、血清無機リン上昇、尿潜血

\*：他のグルカゴン製剤で、低血糖時に投与後40分から60分に血圧、特に収縮期血圧が20～30mmHg程度低下(12/35例)することがあった。また、収縮期血圧の低下は、静注より筋注(静注2例、筋注10例)に多くみられている(重要な基本的注意<sup>⑨</sup>参照)

【過量投与】高用量のグルカゴンは嘔吐、嘔気、血清カリウム低下を引き起こすことがある 【適用上の注意】①薬剤調製時の注意：溶解後なるべく速やかに使用する(溶解後凍結した場合は使用しない)(重要な基本的注意<sup>⑨⑩</sup>参照) ②薬剤投与時の注意：完全に溶けなかった場合、又は浮遊物がみられた場合は使用しない(重要な基本的注意<sup>⑨⑩</sup>参照) 【取扱上の注意】個装箱開封後は遮光して冷所(15℃以下)に保存する 【保存等】冷所(15℃以下)に保存。有効期間：

2年

〔注射用(遺伝子組換え)〕：【重要な基本的注意】①投与後に二次的な低血糖が起こることがある(特定背景関連注意<sup>⑨</sup>、重大な副作用<sup>⑨</sup>参照) ②効能共通：低血糖に基づくめまい、ふらつき、意識障害を起こすことがあるので、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 ③消化管のX線及び内視鏡検査の前処置、成長ホルモン分泌機能検査、肝型糖尿病検査、胃の内視鏡的治療の前処置：二次的な低血糖を予防するため、検査終了後、糖分を経口摂取させることが望ましい ④低血糖時の救急処置 ⑤患者及びその看護者(家族等)が対処できるように、注射法について十分指導する。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させる(重要な基本的注意<sup>⑨⑩</sup>、適用上の注意<sup>⑨⑩⑪⑫</sup>参照) ⑥低血糖を生じた患者にグルカゴン投与すると通常10分以内に症状が改善するが、症状が改善しない場合は、直ちに、ブドウ糖等の静注等適切な処置を行う。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい(重要な基本的注意<sup>⑨⑩</sup>参照) ⑦消化管のX線及び内視鏡検査の前処置：投与直後だけでなく、検査終了後も血圧低下が現れることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状が現れた場合には適切な処置を行う(その他の副作用参照) ⑧成長ホルモン分泌機能検査：成長ホルモン分泌機能検査では、最終的に成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された症例においても、一部にグルカゴン投与による血中hGHの上昇が認められることがある。本剤の臨床試験において、最終的に成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された6/19例(31.6%)に本剤投与後、血中hGHの上昇(hGHピーク値：10ng/mL以上)が認められた。また、10ng/mL(プロプラノロール併用では15ng/mL)以上のhGHピーク値が認められた場合は正常反応、10ng/mL未満は低反応とする。グルカゴン負荷とインスリンあるいはアルギニン負荷との診断的一致率は、それぞれ70.6%(24/34例)、75.8%(25/33例)であった 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②インスリンノーマのある患者：血糖値の変動に注意する。インスリン分泌が促進され、低血糖を起こすおそれがある(重大な副作用<sup>⑨</sup>参照) ③糖尿病患者及び糖代謝異常が認められる患者：糖尿病の病態(内因性インスリン分泌能)を考慮し、血糖値の変動等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行う。胃の内視鏡的治療の前処置時に追加投与(計2mg)を行った場合には、特に注意する。本剤の血糖上昇作用により、血糖コントロールに影響を及ぼすおそれがある。また、糖代謝異常が認められる患者においては、高血糖状態が持続する可能性がある ④糖尿病I型の患者：肝型糖尿病検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意する。糖尿病I型ではグルコース-6-リン酸からグルコースへの変換が障害されているため、本剤により血液中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスが起これば緊急処置を要した例が報告されている ⑤肝機能障害患者 肝硬変等、肝の糖放出能が低下している肝疾患のある患者：本剤のインスリン分泌促進作用により低血糖を起こすおそれがある(重要な基本的注意<sup>①</sup>参照) ⑥妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物胎由来グルカゴンにおけるマウス、ラットを用いた生殖・発生毒性試験において、胎仔の眼球異常が報告されている ⑦授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑧小児等：低血糖症状が現れやすい。主に小児を対象とした成長ホルモン分泌機能検査においては、嘔気(6/46例, 13.0%)、嘔吐(4/46例, 8.7%)、発汗(3/46例, 6.5%)等の低血糖によると思われる症状が多く認められている。特に、プロプラノロール併用による検査では、2/5例(40.0%)に低血糖によると思われる症状が認められている(相互作用、重大な副作用<sup>⑨</sup>参照) ⑨高齢者 ⑩高齢者：一般に生理機能が低下している ⑪心疾患のある高齢者：心筋の酸素消費量の増加に伴い虚血症状の悪化が起こるおそれがある

### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 ・プロプラノロール塩酸塩 ・アテノロール ・ビンドロール (特定背景関連注意 <sup>⑨</sup> 、重大な副作用 <sup>⑨</sup> 参照)	血糖上昇後のリバウンド現象である低血糖症状が現れやすくなる。特に、成長ホルモン分泌機能検査におけるプロプラノロール併用時に低血糖によると思われる症状が高頻度に認められているので、観察を十分に行う	通常、低血糖になるとアドレナリンが遊離され血糖を上昇させるが、β-遮断剤の併用により低血糖からの回復反応が抑制される。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。血	本剤は糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進等による

	糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する	血糖上昇作用を有する
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの抗凝血作用が増強することがある。併用時は凝固能の変動に注意し、必要であればワルファリンカリウムを減量するなど適切な措置を行う	機序不明

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ③ショック、アナフィラキシーショック(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシーショック(初期症状：不快感、顔面蒼白、血圧低下等)が現れることがある ①低血糖症状(0.1%未満)：低血糖症状(初期症状：嘔吐、嘔気、全身倦怠、傾眠、顔面蒼白、発汗、冷汗、冷感、意識障害等)が現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ブドウ糖、糖質の補給が望ましい(重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②③、相互作用参照)

②その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹
消化器	嘔気、嘔吐	腹痛、腹鳴、下痢	
血液	白血球数増加、白血球分画の変動		
心血管系		心悸亢進	血圧低下*、高血圧
肝臓		血清ビリルビン上昇	
糖代謝	血糖値上昇、尿糖		
脂質代謝		トリグリセリド上昇	
その他	頭痛、倦怠感	眠気、顔色不良、発汗、めまい、ほてり、冷感、LDH上昇、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清無機リン上昇、尿潜血	熱感、発赤、注射部位反応

発現頻度は、使用成績調査及び未承認効能を対象とした第Ⅲ相臨床試験の結果を含む。\*：低血糖時に投与後、12/35例(34.3%)で40分から60分に血圧、特に収縮期血圧が20～30mmHg程度低下した。また、収縮期血圧の低下は、静注より筋注(静注2例、筋注10例)に多く認められた(重要な基本的注意③参照)

【過量投与】 高用量のグルカゴンは嘔吐、嘔気、血清カリウム低下を引き起こすことがある 【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ②本剤を添付の溶解液全量で溶かす。このとき、1mL中にグルカゴン(遺伝子組換え)1mgを含む注射用液が調製できる。ただし、成人における肝型糖原病検査の場合は、生理食塩液20mLに溶かす(重要な基本的注意③参照) ③溶解後は速やかに使用する(溶解後凍結した場合は使用しない)(重要な基本的注意②参照) ④薬剤投与時の注意：完全に溶けなかった場合、又は浮遊物がみられた場合は使用しない(重要な基本的注意③参照) 【取扱い上の注意】 個装箱開封後は、凍結を避け、冷所(15℃以下)に遮光して保存する 【保存等】 凍結を避け、冷所(15℃以下)に保存。有効期間：3年

【点鼻粉末】：【重要な基本的注意】 ①患者及びその看護者(家族等)が対処できるように、投与方法及び保管方法について十分指導する。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させる(適用上の注意①②参照) ②低血糖を生じた患者に投与しても、意識レベルの低下等の低血糖症状が改善しない場合は、直ちに、ブドウ糖等を静注するなど適切な処置を行う。本剤の繰り返し投与によるグルコース濃度上昇作用の増大は認められていないため、本剤又は他のグルカゴン製剤の追加投与は行わない。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい(薬物動態③、臨床成績③参照) ③本剤で意識レベルが一時回復しても、低血糖の再発や遷延により、めまい、ふらつき、意識障害を起こすことがあるので、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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 インスリンノーマの患者：投与後に低血糖症状が認められた場合はブドウ糖の経口投与又は静注を行う。本剤により、一旦、血糖値が上昇した後、直接又は間接的(血糖上昇に対する反応性)

に過度なインスリン分泌を促し低血糖を起こすおそれがある ②妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。グルカゴンはヒト胎盤を通過しないことが報告されている ③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。グルカゴンはヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。グルカゴンはペプチドであり、未変化体のまま消化管から吸収されることはない。したがって、授乳により乳児がグルカゴンを経口摂取したとしても影響が生じる可能性は低いと考えられる ④小児等：小児等を対象とした国内臨床試験及び4歳未満の小児等を対象とした国内外臨床試験は実施していない(臨床成績③参照)

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 ・ビソプロロール ・カルベジロール ・アテノロール等 (過量投与③参照)	脈拍数の一時的な増加及び血圧の一時的な上昇が起こることがある	β-遮断剤の薬理作用が、グルカゴンのカテコールアミン分泌刺激に伴う臨床症状発現に影響する可能性がある
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの抗凝血作用が増強することがある	機序は不明である

【副作用】 次の副作用が現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

①重大な副作用：ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

②その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
眼		流涙増加、眼痒痒症	眼充血	
消化器	悪心、嘔吐			
臨床検査		収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇	心拍数増加	
精神神経系	頭痛			
呼吸器		上気道刺激症状(鼻部不快感、鼻閉、鼻痛、鼻漏等)		
皮膚			痒痒症	
その他				味覚異常

【過量投与】 ①症状：過量に投与された場合は、悪心、嘔吐、消化管運動抑制、血圧上昇、脈拍数増加及び血清カリウム低下が起こる可能性がある ②処置：急激な血圧上昇が認められた場合は、適切な血圧降下処置を行う。ただし、β-遮断剤の投与は避ける(相互作用参照)

【適用上の注意】 ①薬剤交付時の注意 ③患者又は看護者(家族等)に添付の取扱説明書にしたがって、使用方法を指導する(重要な基本的注意①参照) ④防湿のため黄色の容器に包装されているので、投与直前に包装用フィルムを開封する(重要な基本的注意①参照) ⑤薬剤投与時の注意 ⑥鼻腔粘膜への噴霧のみに使用する ⑦1回使用の製剤であり、使用後は容器と噴霧器を廃棄する 【その他の注意】(保険給付上の注意)：本製剤を1回2瓶以上処方する場合は、複数必要と判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。(令和2年8月25日付け保医発0825第1号厚生労働省保険局医療課長通知) 【保存等】 室温保存。有効期間：24ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【注射用(合成)】：【薬物動態】 血中濃度：健康成人男子に1 U.S.P.単位を筋注時の血中グルカゴン濃度推移は添付文書参照、C<sub>max</sub>は3,958pg/mL、AUCは3,592pg・hr/mL、T<sub>max</sub>は15min 【薬効薬理】 作用機序 ①血糖上昇作用：肝グリコーゲンの分解及び糖新生により、血糖値を上昇させる(効能関連注意参照) ②消化管蠕動運動抑制作用：消化管の平滑筋に直接作用し、蠕動運動及び消化液分泌を抑制すると考えられている ③インスリン分泌促進作用：健康人及びインスリン非依存型糖尿病患者でインスリン分泌を促進 ④成長ホルモン分泌促進作用：皮下注又は筋注で成長ホルモンの分泌を促進

【注射用(遺伝子組換え)】：【薬物動態】 ①血中濃度：1mgを健康成人に筋注(12例)、皮下注(10例)、静注(8例)時の体内薬物動態パラメータ(Mean±S.E.)は次のとおり

投与経路	AUC (pg・hr/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (min)	t <sub>1/2</sub> (min)
------	----------------	--------------------------	------------------------	------------------------

4 クルカ

筋注	3,524±192	5,029±410	9.2±1.4	16.3±1.7
皮下注	4,710±301	6,629±476	8.0±1.1	19.9±1.5
静注	6,394±937	-	-	3.1±0.2

②その他：作用発現時間〔( )内は作用持続時間〕のおよその目安(静注,筋注の順)は消化管運動抑制作用では1分以内(15~20分),約5分(約25分),血糖上昇作用では1分以内,通常10分以内 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①消化管のX線及び内視鏡検査の前処置 国内第Ⅱ及び第Ⅲ相試験：325例(比較試験145例,一般試験180例)に0.5mg又は1mgを筋注又は静注。X線検査における二重盲検比較試験では63/95例(66.3%),内視鏡検査における単独盲検比較試験では39/50例(78.0%),一般試験では161/180例(89.4%)が「有効」以上と判定。酵母蛋白抗体産生に投与前後で有意な変動は認められなかった ②低血糖時の救急処置：国内第Ⅲ相試験 ③38例に1mgを筋注又は静脈注射時,筋注では21/21例(100.0%)が,静注では16/17例(94.1%)が「改善」以上 ④42例中3例に副作用が3件(不整脈1件と嘔気2件)認められた。酵母蛋白抗体産生に投与前後で有意な変動は認められなかった ⑤成長ホルモン分泌機能検査：国内第Ⅲ相試験 ④5例に1mg又は0.03mg/kg(ただし,最大投与量1mg)を皮下注射時,42/45例(93.3%)が「有効」以上と判定 ⑤46例中13例20件に副作用が認められた。主な症状は嘔気6件,嘔吐4件 ④肝型糖原病検査：国内第Ⅲ相試験 ②21例に,成人には1mgを静注,小児には0.03mg/kg(ただし,最大投与量1mg)を筋注時,18/21例(85.7%)が「満足」以上と判定 ⑤21例中1例に副作用が1件(軽度の嘔気)認められた ⑤胃の内視鏡的治療の前処置：国内第Ⅲ相試験 ⑨97例に,1mg又は2mg(追加投与時)を筋注又は静注時,筋注では45/53例(84.9%),静注では43/44例(97.7%)(追加投与を行った症例では6/7例)が「有効」以上と判定 ⑤98例中1例1件に自覚症状の,16例19件に臨床検査値異常変動の副作用が認められた。主な副作用は,血糖値上昇7件及び尿糖7件 【薬効薬理】作用機序 ①消化管に対する作用：消化管の運動を抑制し,胃酸,胆汁の分泌を抑制。これは平滑筋への直接作用による弛緩作用と考えられる ②血糖値に対する作用：肝臓のアデニル酸シクラーゼを活性化させ,細胞内cAMP濃度を上昇。これにより,グリコーゲンの分解及び糖新生を促進させ,血糖値が上昇(効能関連注意③参照) ③下垂体に対する作用：投与により一時的に血糖値が上昇するが,60~90分後にリバウンド作用により血糖値が低下。その時,下垂体からの成長ホルモン分泌を刺激すると考えられる

〔点鼻粉末〕：【薬物動態】①血中濃度：1型糖尿病及び2型糖尿病患者にクロスオーバー法により本剤3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋注で単回投与時のグルカゴン(ベースライン値で補正した値)の薬物動態〔幾何平均値(変動係数%)〕は次表のとおり(臨床成績③参照)

	本剤3mg(71例)	グルカゴン注射剤1mg(68例)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	9,520(103)	3,290(37)
AUC(0-t <sub>last</sub> )(pg·hr/mL)	4,830(89)	3,240(32)
T <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (min)	30(10, 40)	10(5, 40)
CL/F(L/hr)	563(46)	303(31)
V/F(L)	371 <sup>※2</sup> (92)	235(43)
t <sub>1/2</sub> <sup>※2</sup> (min)	27 <sup>※3</sup> (8, 85)	32(14, 54)

※1：中央値(範囲)。※2：幾何平均値(範囲)。※3：61例

②代謝：肝臓,腎臓及び血漿で分解されることが知られている ③特定の背景を有する患者(外国人データ) ④小児：4歳以上17歳未満の小児1型糖尿病患者に本剤を経鼻投与又はグルカゴン注射剤を筋注時のグルカゴン(ベースライン値で補正した値)の薬物動態は次表のとおり(臨床成績③参照)

《4歳以上8歳未満》

	本剤3mg(12例)	グルカゴン注射剤1mg <sup>※4</sup> (6例)
C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (pg/mL)	3,960(62)	6,290(33)
AUC(0-t <sub>last</sub> )(pg·hr/mL)	2,470(58)	4,080(51)
T <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (min)	17(10, 60)	17(5, 30)
t <sub>1/2</sub> <sup>※2</sup> (min)	31(15, 79)	20(14, 23)

《8歳以上12歳未満》

	本剤3mg(12例)	グルカゴン注射剤1mg(6例)
C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (pg/mL)	5,660(37)	4,740(65)
AUC(0-t <sub>last</sub> )(pg·hr/mL)	2,940(35)	3,640(57)
T <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (min)	15(10, 30)	17(5, 30)
t <sub>1/2</sub> <sup>※2</sup> (min)	21(13, 35)	33(20, 57)

《12歳以上17歳未満》

	本剤3mg(12例)	グルカゴン注射剤1mg(12例)
C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (pg/mL)	3,100(74)	4,280(88)
AUC(0-t <sub>last</sub> )(pg·hr/mL)	2,000(66)	3,110(92)
T <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (min)	20(15, 30)	17(5, 30)
t <sub>1/2</sub> <sup>※2</sup> (min)	24(13, 42)	38(14, 58)

※1：平均値(変動係数%)。※2：中央値(範囲)。※3：グルカゴン濃度の実測値で算出。※4：体重25kg以上の場合1mg,体重25kg未満の場合は0.5mg

⑤感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する患者：感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有する被験者を対象にオキシメタゾリン点鼻液併用,非併用時又は感冒から回復後に本剤3mgを経鼻投与時のグルカゴン(ベースライン値で補正した値)の薬物動態〔平均値(変動係数%)〕は次表のとおり。また,血漿中グルコース濃度上昇に影響を及ぼさなかった

	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC(0-t <sub>last</sub> )(pg·hr/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (min)
感冒症状(18例)	1,150(87)	1,040(98)	18(5, 90)
感冒症状+点鼻液併用(18例)	812(74)	868(72)	18(10, 60)
感冒症状から回復後(17例)	746(74)	632(63)	18(15, 40)

※：中央値(範囲)

④その他 血糖上昇作用：1型糖尿病及び2型糖尿病患者72例にクロスオーバー法により本剤3mgを経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mgを筋注した。本剤投与後10分までに血糖値(中央値)は約70mg/dLに達し,最大血糖値(平均値)は140mg/dLを超える値まで上昇した(重要な基本的注意②,臨床成績③参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相2期クロスオーバー試験 ②成人1型糖尿病及び2型糖尿病患者72例(1型33例,2型39例)を対象として,インスリン誘導低血糖からの治療成功割合に関して,本剤3mg経鼻投与とグルカゴン注射剤1mg筋注を比較。治験薬の投与は,空腹時にインスリン誘導低血糖の状態で行った。インスリンを投与し,血漿中グルコース濃度が60mg/dL未満に低下した後,本剤3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋注を受けた。治療成功は,血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく,グルカゴン投与後30分以内に血漿中グルコース濃度が70mg/dL(3.9mmol/L)以上に上昇した場合,又は最低値から20mg/dL以上上昇した場合と定義した。有効性解析対象(68例)における本剤3mg経鼻投与及びグルカゴン注射剤1mg筋注での治療成功割合はいずれも100%。投与群間の差は0%(95%信頼区間:-1.5%,1.5%)であり,本剤3mg経鼻投与のグルカゴン注射剤1mg筋注に対する非劣性が検証された。なお,本剤3mg経鼻投与及びグルカゴン注射剤1mg筋注の治療成功を達成するまでの時間の平均値は,それぞれ12.0分及び11.0分 ③副作用発現頻度は,本剤3mg経鼻投与(71例)で16.9%(12例)。主な副作用は鼻痛8.5%(6例),悪心5.6%(4例),血圧上昇5.6%(4例),嘔吐2.8%(2例)及び耳痛2.8%(2例)(重要な基本的注意②,薬物動態④参照) ④外国第Ⅲ相部分的クロスオーバー試験 ⑤小児1型糖尿病患者(4歳以上17歳未満)48例を対象として,本剤2用量(2mg<sup>※1</sup>又は3mg)経鼻投与時とグルカゴン注射剤1mg<sup>※2</sup>筋注時の薬物動態,薬理学特性及びグルコース濃度上昇作用を評価した結果は次表のとおり。治験薬は,空腹時にインスリンを投与した後,血漿中グルコース濃度が80mg/dL未満に低下した5分後に単回投与した。\*1：承認用法・用量は,1回3mgを鼻腔内投与。\*2：体重25kg以上の場合1mg,体重25kg未満の場合は0.5mg

《グルカゴン投与から治療反応を達成するまでの時間(平均値：分)》

		20mg/dL以上* 上昇	25mg/dL以上* 上昇
4歳以上	本剤(12例)	10.8	11.7
8歳未満	グルカゴン注射剤(6例)	10.0	10.0
8歳以上	本剤(12例)	11.3	12.9
12歳未満	グルカゴン注射剤(6例)	12.5	15.0
12歳以上	本剤(12例)	14.2	15.8
17歳未満	グルカゴン注射剤(12例)	12.5	14.2

\*：血漿中グルコース濃度の最低値からの上昇

⑤副作用発現頻度は,本剤3mg経鼻投与(36例)で50.0%(18例)。主な副作用は嘔吐30.6%(11例),頭痛22.2%(8例),悪心16.7%(6例)及び鼻部不快感8.3%(3例)(特定背景関連注意④,薬物動態④参照) 【薬効薬理】作用機序：肝臓のグルカゴン受容体に結合して活性化し,肝臓に蓄積されたグリコーゲンをグルコースに分解して血液中に放出させることにより血糖値

を上昇させる(効能関連注意参照)

**性状** グルカゴン(遺伝子組換え)glucagon(genetical recombination)(JP)は白色の凍結乾燥した粉末である。水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性がある

グルカゴン(JAN)は白色の粉末である。0.1mol/L塩酸にやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール及び水に極めて溶けにくい

**備考** 再審査期間中(バクスマー点鼻粉末については2020年3月25日から6年)

**保険通知** 令和2年8月25日保医発0825第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について バクスマー点鼻粉末剤3mg ①本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「グルカゴンの血糖上昇作用は、主として肝グリコーゲンの分解によるので、飢餓状態、副腎機能低下症、頻発する低血糖、一部糖尿病、肝硬変等の場合、血糖上昇効果はほとんど期待できない。また、アルコール性低血糖の場合には、血糖上昇効果はみられない。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること ②本製剤を1回2瓶以上処方する場合は、複数必要と判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること

cholic acid (JAN)  
**コール酸**  
 先天性胆汁酸代謝異常症治療薬 **399**

基本添付文書 オファコルカプセル2023年4月作成

【製品】 規格等：(処方) 《オファコルカプセル50mg 2023.03.27承認 2023.05.24薬価収載》  
 オファコル Orphacol カプセル50mg (レクメド)

【組成】 [カプセル]：1カプセル中50mg

【効能・効果】 先天性胆汁酸代謝異常症

【効能関連注意】 一次胆汁酸のアミノ酸抱合不全をきたす次の欠損症は本剤の効果は期待できない ①bile acid-CoA : amino acid N-acyltransferase(BAAT) 欠損症 ②bile acid CoA ligase (SLC27A5, BACL)欠損症

【用法・用量】 コール酸として1日量5~15mg/kgを1回又は数回に分けて食事中に経口投与。なお、患者の状態に応じて適宜増減

【用法関連注意】 ①通常、1日1回又は1日2回に分けて投与するが、乳幼児等で必要な場合には1日3回以上に分けて投与できる。なお、投与の時間帯は原則一定とする ②定期的に肝機能(AST, ALT,  $\gamma$ -GTP等)や総胆汁酸濃度等を確認し、用量調整を行う。また、必要に応じて、血清又は尿中の胆汁酸分画(コール酸や胆汁酸異常代謝産物を含む)の濃度も確認する ③投与量の決定に際しては、次の点も考慮の上で、各患者に対して適切な用量を決定する ④通常は1日投与量として500mgまでの範囲で用量調整が可能である。1日投与量として500mgを超える用量を投与する場合には肝機能(AST, ALT,  $\gamma$ -GTP等)や総胆汁酸濃度等を確認する ⑤先天性胆汁酸代謝異常症患者に対して1日750mgを超える投与経験は報告されていない

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①肝機能障害が現れることがあるので、定期的に肝機能検査を行う。また、重度の肝機能障害が認められた場合は、中止する ②本剤により効果が認められない場合には、漫然と投与しない 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 家族性IV型高脂血症を有する患者：回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター(IBAT)の発現が低下しているとの報告があり、本剤を含む胆汁酸の取り込みが低下しているおそれがある ②妊婦：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。妊娠中にコール酸が投与された先天性胆汁酸代謝異常症患者において、正常な出産が認められたとの報告があるが、妊婦に本剤を含むコール酸製剤を投与した経験は限られている。また、妊娠ヒツジ又はヒツジ胎児にコール酸を投与した際に早産が、妊娠ハムスターにコール酸を投与した際に肝障害が認められたことが報告されている ③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。健康な授乳婦28例における乳汁中コール酸濃度は、0.89 $\mu$ mol/L(平均値)であったことが報告されている ④小児等：新生児を対象とした臨床試験は実施していない ⑤高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール(フェノバル等) プリミドン (薬物動態 <sup>⑧</sup> 参照)	肝毒性のある胆汁酸異常代謝産物が増加することで、肝トランスアミナーゼの上昇が認められることがあるので、これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとする	フェノバルビタールの投与により健康成人において内因性の一次胆汁酸(コール酸及びケノデオキシコール酸)のプールサイズ及び合成速度を増加させることが報告されている。フェノバルビタール、プリミドン(投与後その一部がフェノバルビタールへ代謝される)は、患者においてコレステロールから胆汁酸異常代謝産物の合成を促進する作用を有していると考えられることから、原疾患を悪化させるおそれがある
シクロスポリン (薬物動態 <sup>⑧</sup> 参照)	投与する場合、総胆汁酸濃度を慎重にモニタリングし、必要に応じて本剤の用量を調整する。また、必要に応じて血清又は尿中にお	胆汁酸の肝臓取り込み及び肝胆汁分泌を阻害することから、本剤の薬物動態を変化させるおそれがある

	ける各胆汁酸(コール酸や胆汁酸異常代謝産物を含む)の濃度も確認する	
コレステラミン コレステミド	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与する	陰イオン交換樹脂であるこれらの薬剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある
制酸剤 ・水酸化アルミニウムゲル等		アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある
ウルソデオキシ コール酸 (薬物動態 <sup>⑧</sup> 参照)	本剤及びウルソデオキシコール酸の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与する	本剤及びウルソデオキシコール酸の吸収が競合するおそれがある
エロキシバ ット	本剤の効果が減弱するおそれがある	回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター(IBAT)阻害作用により、本剤の吸収が阻害されるおそれがある

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う  
 その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明*
胃腸障害			下痢
肝胆道系障害			胆石症
皮膚及び皮下組織障害			痒疹症
臨床検査			トランスアミナーゼ上昇
代謝及び栄養障害	低カルシウム血症		

\*：コール酸製剤としての投与経験に基づく

【保存等】 1~25℃。有効期間：2年 【承認条件】 ①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②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、再審査期間中の全投与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、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 ①血中濃度：日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者〔3 $\beta$ -ヒドロキシ- $\Delta^5$ -ステロイドデヒドロゲナーゼ(以下、3 $\beta$ -HSD)2例、 $\Delta^4$ -3 $\alpha$ -キソステロイド-5 $\beta$ -リダクターゼ(以下、 $\Delta^4$ -3 $\alpha$ -oxoR)2例の計4名]に本剤5~15mg/kg/日を26週間経口投与時、いずれの患者においても、投与前と比較して、血清中コール酸(投与前：0.00~0.57 $\mu$ mol/L、投与26週時：1.58~4.68 $\mu$ mol/L)及びデオキシコール酸(投与前：0.00~0.13 $\mu$ mol/L、投与26週時：0.05~3.52 $\mu$ mol/L)濃度が増加 ②吸収：本剤は、胆汁酸トランスポーターであるIBAT及び受動輸送により、主に回腸末端部より吸収され、NTCP等介して肝臓に取り込まれる。肝臓でアミノ酸抱合された本剤は主にBSEPにより胆汁中に排泄され、小腸内へと分泌された後、回腸末端部において再吸収される(腸肝循環) ③分布：ヒト血清における蛋白結合率は、本剤90~95%(血清中に0.31 $\mu$ mol/L未満)、タウロコール酸46~49.5%(血清中に0.12~0.72 $\mu$ mol/L) ④代謝：本剤は、肝臓でbile acid-CoA synthase, bile acid-CoA amino acid N-acetyltransferase等によりアミノ酸(タウリン又はグリシン)抱合される。小腸内へ分泌された後、回腸末端部から再吸収されなかったアミノ酸抱合型コール酸(タウロコール酸、グリココール酸)は、腸内細菌によるアミノ酸の脱抱合、脱水酸化によってデオキシコール酸へと変換される ⑤排泄：腸管から吸収されなかった胆汁酸(コール酸及びデオキシコール酸等)は糞中へと排泄 ⑥薬物相互作用 ⑦フェノバルビタール：外国人健康成人4例を対象に、フェノバルビタール60mgを1日4回、最大18日間反復投与時、本剤のプールサイズ及び合成速度はフェノバルビタール投与前と比較して増加(相互作用参照)

	フェノバルビタール	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
プールサイズ(mg)	投与前	358	636	827	377
	投与後	652	1,147	1,207	365
合成速度(mg/日)	投与前	114	186	220	149
	投与後	195	338	240	140

⑧シクロスポリン：ラットにシクロスポリン(0.1~10mg/kg)又はクレモフォル油を1日1回4日間反復投与時、シクロスポリンは、コール酸、タウロコール酸及びデオキシコール酸の血清中濃度を用量依存的に増加。

## 2 コルサ

ラット肝スライスをを用いた*in vitro*試験の結果、シクロスポリンは、コル酸の肝臓内への取込みを阻害し、コル酸及びアミノ酸抱合型コル酸の肝臓からの排出を阻害すると考えられた(相互作用参照) ④ウルソデオキシコル酸：回腸瘻を施した外国人被験者8例を対象に、ウルソデオキシコル酸500mgを単回経口投与時、投与後8時間までの回腸におけるコル酸量(平均値±標準誤差)は、ウルソデオキシコル酸投与前で $327 \pm 91 \mu\text{mol}$ 、投与後で $517 \pm 96 \mu\text{mol}$ と増加 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内第Ⅲ相試験：先天性胆汁酸代謝異常症患者4例( $\Delta^4$ -3-oxoR欠損症及び $3\beta$ -HSD欠損症各2例)を対象に、本剤5~15mg/kg/日(1日投与量として50mg~500mg)を1日1~2回に分けて食事と共に、74週間経口投与 ①尿中異常代謝産物(主要評価項目)、血清中異常代謝産物、肝機能検査値の推移は次表のとおり。なお、4例全例が本剤開始前までケノデオキシコル酸による治療を受けていた症例であった

	被験者1 $\Delta^4$ -3-oxoR 欠損症	被験者2 $\Delta^4$ -3-oxoR 欠損症	被験者3 $3\beta$ -HSD 欠損症	被験者4 $3\beta$ -HSD 欠損症
尿中異常代謝産物 (mmol/molCr)				
ベースライン	3.33	2.65	1.84	139.44
投与26週	1.56	18.06	14.57	7.72
投与74週	3.61	5.14	3.30	17.86
血清中異常代謝産物 ( $\mu\text{mol/L}$ )				
ベースライン	0.50	0.18	2.34	36.99
投与26週	0.20	2.21	9.08	1.69
投与74週	1.12	4.03	7.20	12.71
血清中AST(U/L)				
ベースライン	20	26	28	228
投与26週	23	27	21	56
投与74週	48	22	20	44
血清中ALT(U/L)				
ベースライン	10	21	34	197
投与26週	15	14	18	31
投与74週	26	10	14	14

異常代謝産物として、 $3\beta$ -HSD欠損症患者では $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$  bile acids,  $\Delta^4$ -3-oxoR欠損症患者では $\Delta^4$ -3-oxo-bile-acidsが測定された

⑤認められた副作用は低カルシウム血症1例 【薬効薬理】作用機序：先天性胆汁酸代謝異常症の患者では、コレステロールから胆汁酸に代謝されるまでの生合成経路におけるいずれかの酵素の欠損により、胆汁酸の生成まで反応が進まず、毒性の強い中間代謝産物(異常胆汁酸等)が蓄積されることにより肝機能障害が生じる。また、コル酸の不足により、胆汁酸生合成経路の律速酵素であるcholesterol  $7\alpha$ -hydroxylase(CYP7A1)に対する負のフィードバック制御が機能せず、胆汁酸生合成経路が亢進し、異常な中間代謝産物が更に増加。本剤の経口投与は、肝臓においてCYP7A1をダウンレギュレーションさせ、異常な中間代謝産物の産生を抑制。更に、胆汁流量を増加させ、異常な中間代謝産物やビリルビン等の肝クリアランスを促進。また、コル酸の不足により吸収が低下する脂溶性ビタミンと脂肪の吸収を促進

(性状) コル酸は白色。酢酸に溶けやすく、アセトン及びエタノールにやや溶けにくく、エーテル及びクロロホルムに溶けにくく、水及びベンゼンに極めて溶けにくい。融点：197℃~202℃

(備考) 再審査期間中(2023年3月27日から10年)

zinc acetate hydrate (JAN)

酢酸亜鉛水和物

ウィルソン病治療剤 (銅吸収阻害剤)・低亜鉛血症治療剤 392

基本添付文書 ノベルジン顆粒・錠2023年5月改訂

【製品】規格等：(製) (処方) 《ノベルジンカプセル25・50mg 2008.01.25承認》

酢酸亜鉛 錠25・50mg (沢井)

ノベルジン Nobelzin 顆粒5% 錠25・50mg (ノーベルファーマ)

【組成】〔顆粒〕：1g中167.8mg(亜鉛として50mg)

〔錠剤〕：1錠中83.92mg(亜鉛として25mg), 167.84mg(亜鉛として50mg)

【効能・効果】①ウィルソン病(肝レンズ核変性症) ②〔ノベルジン〕低亜鉛血症

【効能関連注意】〔ノベルジン〕低亜鉛血症：食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用する

【用法・用量】亜鉛として ①ウィルソン病(肝レンズ核変性症)：1回50mgを1日3回経口投与(増減)。最大投与量は1日250mg(1回50mgを1日5回)。6歳以上の小児には、1回25mgを1日3回経口投与。1歳以上6歳未満の小児には、1回25mgを1日2回経口投与。なお、いずれの場合も、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて投与 ②〔ノベルジン〕低亜鉛血症：成人及び体重30kg以上の小児では、1回25～50mgを開始用量とし1日2回経口投与。体重30kg未満の小児では、1回0.5～0.75mg/kgを開始用量とし1日2回経口投与するが、患者の状態により1回25mgの1日1回経口投与から開始することもできる。なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量(1日あたり)は成人及び体重30kg以上の小児では150mg(1回50mgを1日3回)、体重10kg以上30kg未満の小児では75mg(1回25mgを1日3回)、体重10kg未満の小児では25mg(1回12.5mgを1日2回、又は1回25mgを1日1回)。いずれの場合も、食後に投与

【用法関連注意】①ウィルソン病(肝レンズ核変性症) ④症候性のウィルソン病患者で初期治療として使用する場合、トリエンチン塩酸塩等のキレート剤と併用する。ただし、無症候性のウィルソン病患者には初期治療として本剤単独投与でもよい(相互作用参照) ⑤食物と同時に摂取した場合、本剤の効果が遅延するおそれがある ⑥妊婦に投与する場合は、1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、銅欠乏をきたすことがないよう、亜鉛として1回25mgに減量するなど尿中銅排泄量に応じて用量を調節する(特定背景関連注意②③、重大な副作用⑤参照) ⑦投与開始初期には、少なくとも1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、尿中銅排泄量に応じて用量を調節する。また、投与継続中も症状推移を勘案しながら、定期的に検査を行う(重大な副作用⑤参照)

項目	参考値
尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	50～125μg/24時間 (0.1μg/mg・クレアチニン以下)

⑧用量を変更する場合は、尿中銅排泄量検査に加え、必要に応じて尿中亜鉛排泄量検査及び肝機能検査(AST、ALT等)を行う

項目	参考値
尿中亜鉛排泄量 (スポット尿中亜鉛濃度)	2,000μg/24時間以上 (1.8μg/mg・クレアチニン以上)

②〔ノベルジン〕低亜鉛血症：投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度の確認を行う。なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は服薬する前に行うことが望ましい

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】①効能共通：本剤により、アミラーゼ及びリパーゼの異常が長期に持続する場合には、膵機能検査(腫瘍マーカーを含む)を考慮する ②低亜鉛血症 ③血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、漫然と投与しない ④本剤により血清銅濃度が低下する可能性があるため、投与中は血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい(重大な副作用⑤参照) 【特定背景関連注意】①肝機能障害患者：肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ②妊婦 ③効能共通：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する ④ウィルソン病(肝レンズ核変性症)：銅欠乏をきたすことがないよう、尿中銅排泄量に応じて用量を調節する。なお、海外で妊婦に投与時に、小頭症及び心臓欠陥の児が各1例報告されて

いる。また、キレート剤による催奇形性について一部銅欠乏によるものであることが報告されている(用法関連注意②③、重大な副作用⑤参照) ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。亜鉛が乳汁中に移行し、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が発現するおそれがある ④小児等 ③ウィルソン病(肝レンズ核変性症)：低出生体重児、新生児、乳児又は幼児を対象とした臨床試験は実施していない ①低亜鉛血症：低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない ⑥高齢者：一般に生理機能が低下している

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポラプレジック	本剤の効果を増強させる可能性がある	亜鉛含有製剤であるため
キレート剤 ・ペニシラミン ・トリエンチン塩酸塩 (用法関連注意②③参照)	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるため、1時間以上あけて投与する	同時投与した場合、本剤及びキレートされ、本剤及びキレート剤の吸収率が低下する可能性がある
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフゾニル 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンボパグオラム ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果を減弱するおそれがあるため、時間をあけて投与する	同時投与した場合、本剤及びこれらの薬剤の吸収率が低下する可能性がある

【副作用】次の副作用が現れることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②銅欠乏症(頻度不明)：本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害を起こすことがある(用法関連注意①②③、重要な基本的注意②③、特定背景関連注意②③参照) ③胃潰瘍(頻度不明)：出血を伴う胃潰瘍が現れることがある

④その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器		胃不快感、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感、便秘	胃炎、口腔内痛、口腔内不快感
肝胆道系		肝腫大、AI-P増加、AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	
膵臓	リパーゼ増加(27.6%)、アミラーゼ増加(17.1%)	急性膵炎	
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	貧血
皮膚		アレルギー性皮膚炎、痒疹症	湿疹、発疹
その他	血清鉄減少(15.5%)	総コレステロール減少、アルブミン減少、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、HDL-コレステロール減少、トリグリセリド増加、総蛋白減少、麦粒腫、膀胱炎、頭痛、血清鉄増加、血清銅減少、咳嗽、発熱	めまい、食欲減退、変色便、倦怠感

【過量投与】①症状：グルコン酸亜鉛の過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいが報告されている。また、硫酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性膵炎による死亡例が報告されている ②処置：速やかに胃洗浄を行うか催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート

サ

2 サクサ

剤による治療を行う 【取扱い上の注意】①〔錠剤〕開封後は高温多湿を避けて保存し、服用直前までPTPシートから取り出さない ②〔顆粒〕ボトル包装品を分包した場合は、高温多湿を避けて保存する 【保存等】室温保存。有効期間：〔顆粒〕30ヵ月、〔錠剤〕5年 【承認条件】効能共通：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：ウィルソン病患者23例にカプセル剤を単回投与時の平均血清中亜鉛濃度(実測値)の推移は添付文書参照、薬物動態パラメータ(服薬前と服薬後との差に基づく値)は次表のとおり

年齢(例数)：用量	C <sub>max</sub>	t <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>0-12</sub>
全体(23)	42.3	1.995	2.059	118.67
16歳以上(16)：50mg単回	51.2	2.158	2.067	175.32
6歳以上～16歳未満(6)：25mg単回	29.3	1.817	2.056	50.90
1歳以上～6歳未満(1)：25mg単回	18.0	-	-	37.00

C<sub>max</sub>：μg/dL。t<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>：時間(平均値)。AUC<sub>0-12</sub>：μg・hr/dL

③生物学的同等性試験：健康成人男性30例に顆粒5%及び錠50mg(いずれも亜鉛として50mg)をクロスオーバー法により絶食時単回経口投与時の平均血清中亜鉛濃度(服用後の濃度から服用前の濃度を差し引いた濃度)の推移は添付文書参照、薬物動態パラメータ(AUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>)は顆粒5%で672.44±165.38μg・h/dL、144.67±31.11μg/dL、錠50mgで685.63±177.49μg・h/dL、144.17±35.28μg/dL。AUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>の対数の平均値の差について90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、生物学的に同等であることが確認された ④排泄 ⑤ウィルソン病患者35例にカプセル剤投与時の24時間尿中亜鉛排泄量(μg/24時間)は次のとおり

年齢(例数)：用量・用量	4週後	24週後
全体(35)	2,535.6±1,153.74	3,918.1±1,826.40
16歳以上(20)：150mg/日(50mg×3回)	2,553.4±1,192.93	4,515.3±1,772.68
6歳以上～16歳未満(15)：75mg/日(25mg×3回)	2,511.9±1,140.31	3,121.9±1,627.19

⑥ウィルソン病患者37例にカプセル剤投与時のスポット尿中亜鉛排泄量[μg/mg・クレアチニン(補正值)]は次のとおり

年齢(例数)：用量・用量	開始前	4週後	12週後	24週後	48週後
全体(37)	2.1640±1.90316	3.9296±1.69023	3.9504±1.34670	4.3634±1.45465	4.0000±1.66166
16歳以上(20)：150mg/日(50mg×3回)	1.4541±0.90904	3.3098±0.83202	3.2941±0.98218	4.3821±1.47796	3.7777±1.67382
6歳以上～16歳未満(15)：75mg/日(25mg×3回)	2.2568±1.21081	3.9594±0.81727	4.5351±1.29246	3.9287±0.80445	3.9860±1.54069
1歳以上～6歳未満(2)：50mg/日(25mg×2回)	8.5666±1.40452	9.9040±1.12323	6.1287±0.58331	7.4358±1.97333	6.3280±1.05098

【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②ウィルソン病(肝レンズ核変性症) 国内第Ⅲ相試験：ウィルソン病患者37例を対象にカプセル剤〔16歳以上20例：150mg/日(50mg×3回)、6歳以上～16歳未満15例：75mg/日(25mg×3回)、1歳以上～6歳未満2例：50mg/日(25mg×2回)〕を48週間投与した臨床試験の結果は次のとおり ③主要評価項目であるALTの平均値は各年齢区分で安定した推移を示した(添付文書の図参照) ④35例のウィルソン病患者(6歳以上)で検討された24時間尿中銅排泄量(μg/24時間)は、4週後60.571±93.0539、24週後52.209±35.2677で、いずれも管理閾値(125μg/24時間)以下に維持 ⑤37例のウィルソン病患者で検討されたスポット尿中銅排泄量[μg/mg・クレアチニン(補正值)]は、投与開始前0.5431±0.94768、4週後0.0677±0.05120、12週後0.0677±0.04371、24週後0.0688±0.04977、48週後0.0644±0.04421で、投与4週後以降有意に減少 ⑥副作用発現頻度は91.9%(34/37例)。主な副作用(10%以上)は、リパーゼ増加75.7%(28/37例)、アミラーゼ増加54.1%(20/37例)、血清鉄低下45.9%(17/37例)、胃不快感16.2%(6/37例)、総コレステロール減少10.8%(4/37例)、尿潜血陽性10.8%(4/37例) ⑦低亜鉛血症 ⑧国内第Ⅲ相試験(比較試験) (1)低亜鉛血症患者56例(24歳以上93歳以下)を対象に本錠(25mg×2回/日)又はプラセボを8週間投与したプラセボ対照二重盲検試験において、血清亜鉛濃度の投与開始時から8週後/中止時の変化量〔最小二乗平均(95%信頼区間)〕では、本錠群(30例)23.7(19.1～28.3)、プラセボ群(26例)1.3(-3.7～6.2)で両群間に有意差が認められた〔群間差(95%信頼区間)22.4(15.6, 29.2), p<0.001〕。\*：投与開始時値を共変量とした

ANCOVA, 単位はμg/dL (2)副作用の発現頻度は12.9%(4/31例)で、悪心6.5%(2/31例)、痒痒症6.5%(2/31例)、血中鉄増加3.2%(1/31例)、咳嗽3.2%(1/31例)、湿性咳嗽3.2%(1/31例) ⑨国内第Ⅲ相試験(用量増減法確認試験) (1)低亜鉛血症患者43例(4歳以上82歳以下)を対象に、本錠(開始用量：体重30kg以上の患者は25mg×2回/日又は50mg×2回/日、30kg未満の患者は25mg×1回/日)を最大24週間投与し、目標血清亜鉛濃度(80以上200μg/dL未満)到達までの用量調節方法及び到達後の維持効果を検討した臨床試験において、目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた症例の割合は86.0%(37/43例) (2)副作用の発現頻度は44.2%(19/43例)で、主な副作用(5%以上)は、リパーゼ増加14.0%(6/43例)、嘔吐7.0%(3/43例)、血清銅減少7.0%(3/43例) ⑩国内第Ⅲ相試験(小児) (1)小児低亜鉛血症患者12例(10ヵ月以上17歳以下)を対象に、本顆粒(開始用量：1.0mg/kg/日又は1.5mg/kg/日)を最大28週間投与した臨床試験において、目標血清亜鉛濃度(80μg/dL以上)を同一投与量で8週間維持できた症例の割合は91.7%(11/12例) (2)副作用の発現頻度は33.3%(4/12例)で、便秘16.7%(2/12例)、ALT増加16.7%(2/12例)、嘔吐8.3%(1/12例)、AST増加8.3%(1/12例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加8.3%(1/12例)、発熱8.3%(1/12例) ⑪製造販売後調査等：ウィルソン病(肝レンズ核変性症) ⑫特定使用成績調査：安全性解析対象症例707例の副作用の発現頻度は49.1%(347/707例)で、5例(0.7%)以上発現した主な副作用は、悪心84例(11.9%)、リパーゼ増加62例(8.8%)、アミラーゼ増加61例(8.6%)、ALT増加43例(6.1%)、AST増加33例(4.7%)、腹部不快感31例(4.4%)等。観察期間中に妊娠が1回以上「あり」と報告された症例は29例収集され、副作用は5例6件(流産、稽留流産、羊水過多、子宮頸管短縮、人工流産、帝王切開)。出生児32例及び人工流産した胎児1例には、5例13件の異常(多発性先天異常、心音異常、尿道下裂等)が認められた(再審査終了時) ⑬製造販売後臨床試験：国内第Ⅲ相長期投与試験の被験者を対象に、本剤承認後から投与終了までの安全性の検討を目的とした製造販売後臨床試験を実施。副作用の発現頻度は14.7%(5/34例)で、認められた副作用は、血中鉄減少5.9%(2/34例)、ALT増加、AST増加、血中クロール増加及びリパーゼ増加が各2.9%(1/34例) 【薬効薬理】①作用機序 ウィルソン病(肝レンズ核変性症)：本剤は、亜鉛として効果を発揮し、作用機序は、腸管細胞でのメタロチオネイン生成誘導である。メタロチオネインは、システインに富む蛋白で金属キレート作用を持ち、食物に含まれる銅及び消化液中に分泌された内因性の銅を腸管粘膜上皮細胞で結合し、銅の門脈循環中への移行を阻害。メタロチオネインと結合した銅は、吸収されず糞便中に排泄。また、亜鉛は、肝臓等、他の臓器においてもメタロチオネインを誘導し、作用を発揮するものとも考えられている ②血中亜鉛濃度低下の改善効果 低亜鉛血症：3種類の血中亜鉛濃度低下動物モデル(卵巣摘出ラット、四塩化炭素誘発性肝硬変ラット及びアルドステロン/Na誘発性アルドステロン血症ラット)において、酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を腹腔内又は経口投与時、血中の亜鉛濃度は増加し、これらの動物モデルにおける血中亜鉛濃度低下が改善することが報告されている

〔性状〕酢酸亜鉛水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末でわずかに酢酸臭がある。水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。融点：237℃(分解)

〔備考〕再審査期間中(低亜鉛血症について2023年1月まで)

cytarabine (JP)

## シタラビン

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

422

基本添付文書 通常量療用法はキロサイド注, 大量療用法はキロサイドN注2023年5月改訂

製剤 規格等: (製) (処方), (保険通知) 《キロサイド注〔通常量療用法〕1971.03.02承認》

通常量療用法:

キロサイド Cylocide 注20・40・60・100・200mg (日本新薬)

大量療用法:

キロサイドN Cylocide N 注400mg・1g (日本新薬)

シタラビン 点滴静注液400mg・1g (日医工岐阜—武田薬品, 日医工)

組成〔通常量療用法:キロサイド(注射液)〕:1アンプル(1mL, 2mL, 3mL, 5mL, 10mL), 1mL中20mg. pH:8.0~9.3 浸透圧比:1.1~1.5

〔大量療用法:キロサイドN(注射液)〕:1アンプル(20mL)中400mg, 1バイアル(50mL)中1g. pH:8.0~9.3 浸透圧比:1.1~1.5

効能・効果〔通常量療用法〕:①急性白血病(赤白血病, 慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む) ②消化器癌(胃癌, 肺癌, 肝癌, 結腸癌等), 肺癌, 乳癌, 女性性器癌(子宮癌等)等。ただし他の抗腫瘍剤(フルオロウラシル, マイトマイシンC, シクロホスファミド水和物, メトトレキサート, ピンクリスチン硫酸塩, ビンブラスチン硫酸塩等)と併用する場合に限る ③膀胱腫瘍

〔大量療用法〕:①シタラビン大量療法 ②〔キロサイドN〕⑦急性白血病(急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病)における次の療法:再発又は難治例に対する寛解導入療法(サルベージ療法), 地固め療法④再発又は難治性の悪性リンパ腫。ただし, 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る ⑤〔日医工岐阜製造販売品〕再発又は難治性の次の疾患:急性白血病(急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病), 悪性リンパ腫。ただし, 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る ⑥腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

用法・用量 シタラビンとして

〔通常量療用法〕:①急性白血病 ③寛解導入:1日成人0.8~1.6mg/kg, 小児0.6~2.3mg/kgを250~500mLの5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して点滴静注, 又は20mLの20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して, ワンショットで静注。2~3週間連続投与を行う(増減) ⑤維持療法:寛解が得られた場合は, 前記用量を1週1回そのまま皮下, 筋注するか, あるいは前記用法に従い静注(増減) ④シタラビン少量療法:成人には1回10~20mgを1日2回, 又は1回20mg/m<sup>2</sup>を1日1回の用量を10~14日間皮下又は静注(増減) ④シタラビン標準量療法:他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 成人及び小児には, 1日100~200mg/m<sup>2</sup>を5~7日間点滴静注 ⑤髄腔内化学療法:成人には1回25~40mgを1週間に1~2回髄腔内投与, 小児には次記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節。なお, 併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長。髄液に異常所見を認める場合は, 正常化するまで投与継続。1歳:15~20mg, 2歳:20~30mg, 3歳以上:25~40mg(増減) ②消化器癌, 肺癌, 乳癌, 女性性器癌等 ③静注:他の抗腫瘍剤(フルオロウラシル, マイトマイシンC, シクロホスファミド水和物, メトトレキサート, ピンクリスチン硫酸塩等)と併用するときは, 1回0.2~0.8mg/kgを1週間に1~2回点滴静注, 又はワンショットで静注(増減) ⑤局所動注:1日0.2~0.4mg/kgを他の抗腫瘍剤(フルオロウラシル, シクロホスファミド水和物, ピンクリスチン硫酸塩, ビンブラスチン硫酸塩等)と併用して持続注入ポンプで投与(増減) ⑥膀胱腫瘍:単独膀胱内注入を行う場合は200~400mgを, 他の抗腫瘍剤と併用し, 膀胱内注入を行う場合は100~300mgを, 10~40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2~3回膀胱内注入(増減)。①②③とも, 併用する薬剤の組合せ, 併用量等は医師の判断による。用法関連注意 急性白血病:シタラビン標準量療法又は髄腔内化学療法に対して使用する際には, 国内外の最新のガイドライン等を参考にする

〔大量療用法〕:①シタラビン大量療法:患者の年齢, 末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量 ⑥急性骨髄性白血病 ⑦〔キロサイドN〕(1)再発又は難治例に対する寛解導入療法(サルベージ療法):1回2g/

m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし, 12時間ごとに3時間かけて点滴で最大6日間連日静注。小児には, 1回3g/m<sup>2</sup>を12時間ごとに3時間かけて点滴で3日間連日静注 (2)地固め療法:1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし, 12時間ごとに3時間かけて点滴で最大6日間連日静注, 又は1回3g/m<sup>2</sup>を12時間ごとに3時間かけて点滴で3日間連日静注。小児には, 1日1~2g/m<sup>2</sup>を12時間ごとに3時間かけて点滴で3~5日間連日静注, 又は1回3g/m<sup>2</sup>を12時間ごとに3時間かけて点滴で3日間連日静注 ④〔日医工岐阜製造販売品〕1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし, 12時間ごとに3時間かけて点滴で最大6日間連日静注。小児には, 1回3g/m<sup>2</sup>を12時間ごとに3時間かけて点滴で3日間連日静注 ⑤急性リンパ性白血病:他の抗腫瘍剤と併用し, 1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし, 12時間ごとに3時間かけて点滴で最大6日間連日静注。小児には, 1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし, 1日1~2回3時間かけて点滴で1~2日間(最大2回)連日静注。小児には, 1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし, 12時間ごとに3時間かけて点滴で最大6日間連日静注 ⑥悪性リンパ腫:他の抗腫瘍剤と併用し, 1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし, 1日1~2回3時間かけて点滴で1~2日間(最大2回)連日静注。小児には, 1回2g/m<sup>2</sup>を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300~500mLとし, 12時間ごとに3時間かけて点滴で最大6日間連日静注 ⑦腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置:再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用。用法関連注意 ①効能共通:点滴時間は有効性及び安全性に関与しており, 時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり, 時間の延長は患者の負担も大きく, 薬剤の曝露時間増加により骨髄抑制の遅延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある ②シタラビン大量療法 ③〔日医工岐阜製造販売品〕急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては, 併用薬剤の電子添文も参照する ④〔キロサイドN〕急性骨髄性白血病に対して本剤を使用する際には, 本剤の投与量, 投与スケジュール, 併用薬等について, 学会のガイドライン等, 最新の情報を参考にする

警告〔通常量療用法〕: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投与する。また, 本剤による治療開始に先立ち, 患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し, 同意を得てから開始する

〔大量療用法〕:シタラビン大量療法 ①本療法は高度の危険性を伴うので, 投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置く。また, 緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施する。他の抗腫瘍剤と併用する場合, 適応患者の選択にあたっては, 各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意する ②本療法施行にあたっては, 患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し, 同意を得てから開始する ③本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり, 本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起り, その結果致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので, 本療法施行にあたっては, 感染予防として無菌状態に近い状況下(無菌室, 簡易無菌室等)で治療を行うなど, 十分注意する(重要な基本的注意①②③, 重大な副作用④参照) ④感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し, 致命的となることがあるので, 本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しない(特定背景関連注意①②参照) ⑤本療法により白血球(好中球)数が減少しているとき, 38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い, 血液培養により感染菌の同定を試みるとともに, 直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する(重要な基本的注意①②参照) ⑥本療法施行にあたっては, 禁忌, 重要な基本的注意, 特定背景関連注意に十分留意し, 慎重に患者を選択する

禁忌〔通常量療用法〕:本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

〔大量療用法〕:①本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者 ②重篤な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]

## 2 シタラ

【通常量療法用】：【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、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。また、使用が長期間にわたると副作用が強く現れ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行う(特定背景関連注意①②、重大な副作用②参照) ②感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意する(特定背景関連注意①②参照) ③本剤に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減できる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑(しばしば高度の痛みを伴う)等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減できる(重大な副作用②参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ①骨髄機能抑制のある患者：骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある(重要な基本的注意①、重大な副作用②参照) ①感染症を合併している患者：骨髄機能抑制により、感染を増悪させるおそれがある(重要な基本的注意②参照) ②腎機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある ③肝機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある ④生殖能を有する者 ④妊娠可能な女性に対しては、投与中及び終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(特定背景関連注意②参照) ①パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、投与中及び終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(その他の注意②参照) ⑤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 ⑥妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている(特定背景関連注意②③参照) ⑥授乳婦：授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある(その他の注意②参照) ⑦小児等：副作用の発現に特に注意する。髄腔内化学療法の場合、低出生体重児、新生児又は乳児(1歳未満)に対する臨床試験は実施していない ⑧高齢者：用量及び投与間隔に留意するなど患者の状況を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に行う	骨髄機能抑制等の相加・相乗作用による
他剤併用療法 ・フルオロウラシル ・マイトマイシンC ・副腎皮質ホルモン等	副作用の項に記載したもの以外に、静脈炎、脱毛が現れることがある	
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に投与する	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある	フルシトシンの血中濃度の低下による
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、本剤の活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②骨髄機能抑制に伴う血液障害：汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(12.9%)、血小板減少(4.0%)、貧血(1.8%)、網赤血球減少(頻度不明)、巨赤芽球様細胞の発現(頻度不明)等が現れることがある(重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②参照) ③ショック(頻度不明)：呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、尋麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。異常が認められた場合は中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行う ④消化管障害(頻度不明)：消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害が現れたとの報告がある ⑤急性呼吸促進症候群、間質性肺炎(いずれも頻度不明) ⑥急性心膜炎、心嚢液貯留

(いずれも頻度不明) ⑦中枢神経系障害(頻度不明)：脳症(白質脳症を含む)、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害(意識消失を含む)等の中枢神経系障害が現れることがある ⑧シタラビン症候群(頻度不明)：シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感が現れることがある。この症候群は通常薬剤投与後6～12時間で発現する。なお、このような症状が現れた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行う(重要な基本的注意②参照)

### ②その他の副作用

	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚			発疹	脱毛(症)、有痛性紅斑
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎	
精神神経系			倦怠感、頭痛	
肝臓			肝障害	
腎臓				腎機能異常
泌尿器		膀胱内注入療法の場合、頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状		
その他			発熱	結膜炎、血栓性静脈炎

発現頻度は使用成績調査を含む

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意：本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流す ②皮下・筋注時の注意：皮下・筋注後、神経麻痺又は硬結等を来すことがある。なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意する ③膀胱内注入時の注意 ④カテーテルで十分に導尿し、膀胱内を空にする ⑤単独注入の場合はシタラビンとして200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤との併用注入の場合は100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水で5～20mg/mLになるよう混合する ⑥この液を前記のカテーテルより膀胱内に注入し、1～2時間排尿を我慢させる 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性腫瘍が発生したとの報告がある ②非臨床試験に基づく情報：染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びびっ菌類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。また、細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている(特定背景関連注意②③参照) 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【大量療法用】：【重要な基本的注意】①本療法施行にあたっては、患者の状態を十分観察し、次の事項について特に注意する ②本療法の強い骨髄機能抑制作用により、白血球数減少及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として無菌状態に近い状況下(無菌室、簡易無菌室等)で治療を行う。また、必ず感染予防処置(消化管殺菌、真菌予防等)を行う(警告②③、特定背景関連注意①②、重大な副作用②参照) ③38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みる。とともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。また、抗菌剤が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する ④G-CSFは、承認されている範囲内で、積極的に投与する ⑤他の抗腫瘍剤と併用する場合には、併用する薬剤の組合せ、用量等に注意する(相互作用参照) ⑥本療法中に急激に白血球数が減少し、高度の骨髄機能抑制が予想される場合は、効果と副作用を評価し、休業、減量、中止等、適切な処置を行う(重大な副作用②参照) ⑦本療法開始後は、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査、肺機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察する(警告②、特定背景関連注意①②、重大な副作用②参照) ⑧本療法の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休業、中止等、適切な処置を行う(重大な副作用②参照) ⑨本療法に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減できる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑(しばしば高度の痛みを伴う)等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減できる(重大な副作用②参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②骨髄機能抑制のある患

者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない(警告④、重要な基本的注意⑩⑪、重大な副作用⑫参照) ⑬感染症を併発している患者(重篤な感染症を併発している患者を除く)：骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある(重要な基本的注意⑩⑪参照) ⑭腎機能障害患者：減量を考慮するなど、注意して投与する。中枢神経系障害が多く発生するとの報告がある。副作用が強く現れるおそれがある ⑮肝機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある ⑯生殖能を有する者 ⑰妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(特定背景関連注意⑫参照) ⑱パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(その他の注意⑫参照) ⑲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 ⑳妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている(特定背景関連注意⑫⑬参照) ㉑授乳婦：授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある(その他の注意⑫参照) ㉒小児等：副作用の発現に特に注意する ㉓高齢者：60歳以上の高齢者には、中枢神経系障害が現れやすいので十分注意し、1回投与量1.5g/m<sup>2</sup>までの減量投与も考慮する。また、用量並びに投与間隔に留意する等患者の状況を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い。地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。なお、本療法を高齢者に施行するにあたっては、患者の全身状態等を考慮し、慎重に患者を選択する

#### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤放射線照射(重要な基本的注意⑩⑪参照)	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行う	骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射
フルシトシン(重要な基本的注意⑩⑪参照)	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与する	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による
フルシトシンの効果を増強させるとの報告がある	フルシトシンの血中濃度の低下による	
フルダラビン(重要な基本的注意⑩⑪参照)	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、本剤の活性化代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**骨髄機能抑制に伴う血液障害**(頻度不明)：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、網赤血球減少、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強く現れることがある。白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は、中止する。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等、適切な処置を行う。なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重篤な感染症、敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている(警告④、重要な基本的注意⑩⑪⑫⑬、特定背景関連注意⑩⑪参照) ③**ショック**(頻度不明)：呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。異常が認められた場合は中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行う ④**シタラビン症候群**(頻度不明)：シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感が現れることがある。この症候群は通常薬剤投与後6～12時間で発現する。なお、このような症状が現れた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行う(重要な基本的注意⑫参照) ⑤**急性呼吸促進症候群**(2.4%)、**間質性肺炎**(頻度不明)：急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部X線異常等が認められた場合には中止し、呼吸管理等の適切な処置を行う ⑥**肝機能障害**(2.4%)、**黄疸**(2.4%)：AST、ALT、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある。高度な肝障害を引き起こされることがあり、また肝

障害が遷延する傾向がある。このため、肝障害出現時には、肝機能の回復が認められるまで、適切な間隔にて肝機能検査を行う。肝障害出現時、肝機能の悪化や回復の遷延を引き起こす可能性のある薬剤は慎重に投与する ⑦**不整脈、心不全**：完全房室ブロック(2.4%)、徐脈、心筋障害(いずれも頻度不明)が現れることがある ⑧**消化管障害**(頻度不明)：消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害が現れたとの報告がある ⑨**中枢神経系障害**：一般に可逆的である言語障害(7.3%)、運動失調(頻度不明)、傾眠(12.2%)、昏睡(頻度不明)、白質脳症(頻度不明)等の中枢神経系障害が現れることがある ⑩**肝臓腫瘍**(頻度不明) ⑪**急性膀胱炎、肺浮腫、有痛性紅斑**(いずれも頻度不明)

#### ⑫その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
皮膚	脱毛(症)、発疹			
精神神経系		頭痛、活動低下	めまい、知覚不全	末梢神経障害
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢		口内炎、血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎	腹痛
肝臓		LDH上昇、肝機能異常、Al-P上昇、 $\gamma$ -GTP上昇		
代謝異常		電解質異常、血中尿酸上昇・低下		
循環器		頻脈、低血圧	ECG異常、高血圧、心膜炎	
血液凝固系		フィブリノーゲン増加、凝固時間延長・短縮、FDP増加	播種性血管内凝固症候群、血痰、出血	
腎臓		BUN上昇・低下、尿糖陽性、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	尿潜血、尿管、尿管結晶、腎機能異常	
その他	倦怠(感)、発熱、CRP上昇	低蛋白血症、結膜炎、体重増加・減少、CK上昇・低下、感染、敗血症、ウロビリノーゲン陽性	薬物性発熱、筋(肉)痛、胸膜炎、腹水、IgG減少	血栓性静脈炎、出血性膀胱炎、浮腫(末梢性、顔面、頸部等)

【過量投与】症状：外国において、4.5g/m<sup>2</sup>を1時間かけて静注し、12時間ごとに12回投与した結果、不可逆的な中枢神経系障害が現れたとの報告がある 【適用上の注意】薬剤調製時の注意 ①本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬剤が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流す ②細菌汚染に注意して用時調製し、未使用の残液は適切に廃棄する 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：本剤と他の抗腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある ②非臨床試験に基づく情報：染色体分体の切断を含む重度の染色体異常及びびびろ菌類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている(外国人データ) また、細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている(特定背景関連注意⑫⑬⑭参照) 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【通常治療法】：【薬物動態】(※：承認1回用量は5.9～200mg/m<sup>2</sup>) ①血中濃度 ②単回投与：<sup>3</sup>H-標識剤67～3,000mg/m<sup>2</sup>を癌患者に単回静注時、血漿中濃度は2相性を示し、第1相10～20分、第2相2～3時間の半減期で消失(外国人データ) ③持続投与：20mg/m<sup>2</sup>/日を非定型性白血病患者8例に14日間持続点滴静注時の血漿中濃度推移は添付文書参照(外国人データ) ④吸収：ウサギ膀胱内注入時、本剤は安定で、膀胱粘膜からの吸収率は0.2% ⑤代謝：本剤(Ara-C)を癌患者に静注又は持続点滴静注時、90%以上が肝臓、血液中中等でuracil arabinoside(Ara-U)に代謝されている(外国人データ) ⑥排泄 ⑦大部分が24時間以内に尿中に排泄(外国人データ) ⑧24時間累積尿中排泄率(%、平均値) ⑨8例に47～3,000mg/m<sup>2</sup>を静注時：合計78.0% [Ara-C(7.1%)、Ara-U(70.9%)] ⑩4例に100～400mg/m<sup>2</sup>を持続点滴静注時：合計83.8% [Ara-C(7.8%)、Ara-U(76.0%)] 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①急性白血病 国内臨床試験：22施設で小児急性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、単球性

## 4 シタラ

白血病、赤白血病及び慢性骨髄性白血病の急性転化例を対象に臨床試験を実施した結果、寛解率(部分寛解以上) 61.5%(88/143)[完全寛解率30.1%(43/143), 部分寛解率31.5%(45/143)] ②消化器癌, 肺癌, 乳癌, 女性性器癌等 国内臨床試験: 9施設で各種固形癌を対象に, 本剤を組み入れたMFC, FCMT, FAMC, METVFC等の多剤併用療法を実施した結果, 有効率(有効以上例数/評価対象例数) 38.7%(128/331)[消化器癌41.0%(68/166), 肺癌26.6%(17/64), 乳癌33.3%(4/12), 女性性器癌65.6%(21/32)] ③膀胱腫瘍 国内臨床試験: 腫瘍の消失又は縮小効果30.6%(11/36)。術後の再発防止効果は, 113例の4年間の観察において再発防止効果(再発率54.3%)が認められた 【薬効薬理】 ①作用機序: 代謝拮抗性作用機序は, DNA合成過程のCDP reductaseレベルとDNA polymeraseレベルでの阻害によると考えられている。DNA合成能の低下したstationary phaseの白血病細胞にも濃度依存的殺細胞作用を示すことや, 殺細胞作用以下の作用濃度で白血病細胞の分化を誘導することも報告されている ②抗腫瘍作用: L1210白血病等, 各種マウス腫瘍に抑制効果。腹水肝癌AH66移植ラットの生存日数を延長, ヒト膀胱腫瘍株KU-1の増殖を抑制(*in vitro*) ③併用効果: マイトマイシンC, フルオロウラシル, メルカプトプリン水和物, ダウノルビシン塩酸塩, ドキソルビシン塩酸塩と相乗的, メトトレキサート, ピンクリスチン硫酸塩, ピンプラスチン硫酸塩, シクロホスファミド水和物と相加的抗腫瘍効果を示す。マイトマイシンC, フルオロウラシルとの3剤併用MFC及びダウノルビシン塩酸塩, メルカプトプリン水和物との3剤併用DPCで相乗効果(L1210マウス白血病)。またドキソルビシン塩酸塩との併用で, ラット膀胱腫瘍株BC-50に対し抗腫瘍効果を増強。株化ヒト結腸癌細胞を用いた実験で, シスプラチンとの相乗効果も認められている

【大量療法用】: 【薬物動態】(外国人データ) ①血中濃度 ②単回投与:  $^3\text{H}$ -標識体 $3\text{g}/\text{m}^2$ を癌患者に単回静注時, 血漿中濃度は2相性を示し, 第1相10~20分, 第2相2~3時間の半減期で消失 ③反復投与: 急性白血病患者4例に $3\text{g}/\text{m}^2$ /回を12時間ごとに3時間持続点滴静注して得られた薬動学的パラメータを用いてシミュレートした血漿中濃度推移は添付文書参照 ④代謝, ⑤排泄: [通常量療法用]の項参照 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験: シタラビン大量療法 ①国内第II相臨床試験 ②43施設で再発・難治性急性白血病対象に臨床試験を実施した結果, 寛解率(部分寛解以上) 51.3%(20/39例)[完全寛解率46.2%(18/39例), 部分寛解率5.1%(2/39例)] ③副作用発現頻度は100.0%(41例中41例)。主な副作用は, 食欲不振39例(95.1%), 倦怠(感)38例(92.7%), 嘔気37例(90.2%), 発熱36例(87.8%), 嘔吐33例(80.5%) ④海外臨床試験 ⑤再発・難治性急性リンパ性白血病(併用療法): シタラビン大量療法( $2\sim 3\text{g}/\text{m}^2/12$ 時間 $\times 4\sim 10$ 回)を組み入れた併用療法での完全寛解率はミトキサントロンとの併用で64%(7/11例)及び50%(12/24例), L-アスパラギナーゼとの併用で45%(10/22例), エトポシドとの併用で56%(10/18例) ⑥再発・難治性悪性リンパ腫(併用療法): シタラビン大量療法を組み入れた併用療法での完全寛解率は, DHAP(本剤 $2\text{g}/\text{m}^2 \times 2$  + デキサメタゾン + シスプラチン)で31%(28/90例), ESHAP(本剤 $2\text{g}/\text{m}^2 \times 1$  + エトポシド + メチルプレドニゾン + シスプラチン)で37%(45/122例), NOAC(本剤 $3\text{g}/\text{m}^2 \times 2$  + ミトキサントロン)で23%(7/31例) 【薬効薬理】 ①作用機序: 大量投与によりスクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外の本剤濃度を得る。再発・難治性白血病患者では白血病細胞でのスクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられる。大量療法で細胞外の本剤濃度を高めることにより, 細胞内外の濃度差が大きくなり, トランスポーターを介する膜透過が亢進し, 細胞内濃度が上昇。そのため, リン酸化の基質である本剤量が増加し, 結果的に細胞内Ara-CTP濃度が上昇し, 抗腫瘍効果に結びつくと考えられる ②薬理作用 ③大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め, 薬剤耐性を克服 ④大量投与時に生成するAra-Uが本剤の殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強 ⑤生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンアミナーゼによる本剤不活性化を抑制 ⑥細胞周期をS期に滞留させ, このS期細胞の蓄積がデオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし, シタラビン $\rightarrow$ Ara-CMP $\rightarrow$ Ara-CTP $\rightarrow$ シタラビン-DNAの代謝を促進 ⑦大量投与により到達する最高血漿中濃度以下の濃度で, 細胞周期のS期に特異的にアポトーシスを誘導

〔性状〕シタラビン(Ara-C)は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく, 酢酸(100)にやや溶けやすく, エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。融点: 約214°C(分解)

〔保険通知〕平成12年4月14日保険発第79号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について キロサイドN注の保険適用上の取扱い 本製剤は, 緊急時に十分に対応できる医療施設において白血病の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用した場合に限り算定できるものであること

平成22年4月23日保医発0423第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項に

ついて キロサイドN注1g 本製剤の使用上の注意において, 「緊急医療体制の整備された保険医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本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」と記載されているので, 使用に当たっては十分留意すること  
平成25年12月13日保医発1213第6号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について シタラビン点滴静注液400mg「テバ」及び同1g「テバ」本製剤の警告に, 「緊急医療体制の整備された保険医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本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」と記載されているので, 使用に当たっては十分留意すること

betaxolol hydrochloride (JP)

**ベタキソロール塩酸塩**

β<sub>1</sub>-遮断剤

131,214

**基本添付文書** 錠はケルロング2023年5月改訂, 水性点眼液は沢井2016年4月改訂

**製剤** 規制等: 錠剤(処方) 《ケルロング錠5・10mg 1992.10.02承認》

ケルロング Kerlong 錠5・10mg (クリニジェン)

ベタキソロール塩酸塩 錠5・10mg (沢井-日本ジェネリック 武田  
テバファーマー-武田薬品 東和薬品)

ベタキソロール 点眼液0.5%(5mL) (沢井-日本東メディック)

**組成** [錠剤]: 1錠中5mg, 10mg

[水性点眼液]: ベタキソロールとして0.5%。pH: 6.7~7.7 浸透圧比: 0.85~1.25

ベタキソロール塩酸塩1.12mgはベタキソロール1mgに相当

**効能・効果** [錠剤]: 本態性高血圧症(軽症~中等症), 腎実質性高血圧症, 狭心症

[点眼液]: 緑内障, 高眼圧症

**用法・用量** [錠剤]: ベタキソロール塩酸塩として ①本態性高血圧症(軽症~中等症): 1日1回5~10mg経口投与(増減)。最高1日1回20mgまで ②腎実質性高血圧症: 1日1回5mg経口投与(増減)。最高1日1回10mgまで ③狭心症: 1日1回10mg経口投与(増減)。最高1日1回20mgまで。用法関連注意: 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では, 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(禁忌⑦, 特定背景関連注意⑩⑪参照)

[点眼液]: 1回1滴, 1日2回点眼。症状により適宜増減

**禁忌** [錠剤]: ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②糖尿病性ケトアシドーシス, 代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある] ③高度の徐脈(著しい洞性徐脈), 房室ブロック(Ⅱ, Ⅲ度), 洞房ブロックのある患者[症状を悪化させるおそれがある](特定背景関連注意⑩⑪参照) ④心原性ショックのある患者[心機能を抑制し, 症状を悪化させるおそれがある] ⑤肺高血圧による右心不全のある患者[心機能を抑制し, 症状を悪化させるおそれがある] ⑥うっ血性心不全のある患者[心機能を抑制し, 症状を悪化させるおそれがある] ⑦未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者(用法関連注意, 特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑧妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意⑫参照)

[点眼液]: ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②コントロール不十分な心不全のある患者[症状を増悪させるおそれがある] ③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)

[錠剤]: 【重要な基本的注意】①投与が長期にわたる場合は, 心機能検査(脈拍・血圧・心電図・X線等)を定期的に行う。徐脈又は低血圧の症状が現れた場合には, 減量又は中止する。また, 必要に応じてアトロピンを使用する。なお, 肝機能, 腎機能, 血液像等に注意する ②類似化合物(プロプラノロール塩酸塩)使用中の狭心症の患者で急に中止したとき, 症状が悪化したり, 心筋梗塞を起こした症例が報告されているので, 休薬を要する場合は徐々に減量し, 観察を十分に行う。また, 患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意する。狭心症以外の適用, 例えば高血圧で投与する場合でも, 特に高齢者においては同様の注意をする(特定背景関連注意⑫参照) ③手術前48時間は投与しないことが望ましい ④降圧作用に基づくめまい等が現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 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②気管支喘息, 気管支痙攣のおそれのある患者: 症状を惹起させるおそれがある ③うっ血性心不全のおそれのある患者: 観察を十分に行い, ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与する。心機能を抑制し, 症状を悪化させるおそれがある ④甲状腺中毒症の患者: 休薬を要する場合は徐々に減量し, 観察を十分に行う。急に中止すると, 症状を悪化させることがある。また, 症状(頻脈等)をマスクするおそれがある ⑤特発性低血糖症, コントロール不十分な糖尿病, 長期間絶食状態の患者: 血糖値に注意する。低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいため ⑥レイノー症候群, 間欠性跛行症等の末梢循環障害のある患者: 末梢循環障害が増悪するおそれがある ⑦徐脈, 房室ブロック(I度)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(禁忌⑦参照) ⑧褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者: 本剤の単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある(禁忌⑦, 用法関連注意参照) ⑨腎機能障害患者 重篤な腎機能障害のある患者: 本剤の代謝又は排泄が遅延するおそれがある ⑩肝機能障害患者 重篤な肝機能障害のある患者: 本剤の代謝又は排泄が遅延するおそれがある ⑪妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験(ラット)で, 胚・胎児の死亡の増加が報告されている(禁忌⑦参照) ⑫授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。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 ⑬小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑭高齢者: 低用量(例えば高血圧症では2.5mg, 狭心症では5mg)から開始するなど, 経過を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。休薬を要する場合は, 徐々に減量する。一般的に高齢者では, 過度の降圧は好ましくないとされている(重要な基本的注意⑫参照)

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経抑制剤 ・レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので, 減量するなど注意する	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる
血糖降下剤 ・インスリン ・トルブタミド ・アトヘキサミド等	血糖降下作用を増強することがある。また, 低血糖状態(頻脈, 発汗等)をマスクすることがあるので, 血糖値に注意する	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり, β-遮断作用により低血糖の回復を遅らせる
カルシウム拮抗剤 ・ベラパミル塩酸塩 ・ジルチアゼム塩酸塩等	徐脈, 房室ブロック等の伝導障害, うっ血性心不全が現れることがある。併用する場合には, 用量に注意する	相加的に作用(陰性変力作用, 心刺激伝導抑制作用, 降圧作用)を増強させる
クロニジン	クロニジン中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。β-遮断剤を先に中止し, クロニジンを徐々に減量する	クロニジンはα <sub>2</sub> -受容体に選択的に作用し, ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため, 急激な中止によって, 血中カテコールアミンの上昇が起こる。この時β-遮断剤を併用すると, 上昇したカテコールアミンの作用のうち, β-受容体刺激作用が遮断され, α-受容体刺激作用だけが残り, 急激な血圧上昇が起こる
クラスⅠ抗不整脈剤 ・ソピラミド ・プロカイナムド塩酸塩 ・アジマリン等 アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制が現れることがあるので, 減量するなど注意する	相加的に作用(心機能抑制作用)を増強させる
麻酔剤 ・エーテル等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるため, 減量するなど注意する	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる
ジギタリス製剤	心刺激伝導障害(徐脈, 房室ブロック等)が現れることがあるので, 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
非ステロイド性抗炎症剤 ・インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある	非ステロイド性抗炎症剤は, 血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害し, 血圧を上昇させることがある
降圧作用を有する他の薬剤	降圧作用を増強することがあるので, 減量するなど適切な処置を行う	相加的に降圧作用を増強させる
レミフェンタニル塩酸塩	徐脈, 血圧低下等の作用が増強することがあるので, 減量するなど注意する	併用により作用(心機能抑制作用)を増強させる
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用：完全房室ブロック(頻度不明)、心胸比増大(頻度不明)、心不全(頻度不明)

②その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	徐脈	動悸、胸痛	レイノー現象、洞停止、低血圧、心電図異常、房室ブロック
眼		目のちらつき	涙液分泌減少、霧視(感)
過敏症		蕁麻疹、痒疹	発疹
精神神経系	ふらふら感、頭痛、めまい、ぼんやり、眠気、不眠	幻覚、悪夢、蟻走感	うつ状態
消化器	下痢、口渇、悪心、胃部不快感	胃痛、嘔吐	
肝臓			肝機能障害(AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LDH上昇等)
呼吸器	呼吸困難		喘息症状
腎臓			BUN上昇
その他	倦怠感、疲労感、しびれ感	耳鳴、熱感、発汗、浮腫	尿酸値上昇、中性脂肪上昇、コレステロール上昇、高血糖、CK上昇、HDLコレステロール低下、脱力感、インポテンス

【過量投与】①症状：過量投与時に予測される症状は、低血圧、徐脈、心不全、気管支痙攣、房室ブロック、低血糖等である ②処置：血液透析又は腹膜透析では十分に除去することはできない ③低血圧：交感神経刺激作用のあるドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリンなどの昇圧剤を投与する。別の $\beta$ -遮断剤の過量投与例においてグルカゴンが有効であったとの報告がある ④徐脈：アトロピン硫酸塩水和物を投与し、更に必要に応じて $\beta_1$ -刺激剤であるドブタミンを投与する。迷走神経遮断に対して反応のない場合にはイソプレナリンを慎重に投与する。それでも効果のみられない場合、経静脈ペースメーカーを考慮する。グルカゴンが有効であったとの報告もある ⑤急性心不全：直ちにジギタリス、利尿剤、酸素吸入などの標準的治療を開始する ⑥気管支痙攣： $\beta_2$ -作動薬を用いる。ほかに、アミノフィリンの投与を検討する ⑦房室ブロック(Ⅱ度又はⅢ度)：イソプレナリン又は心臓ペースメーカーを用いる ⑧低血糖：ブドウ糖を投与する【保存等】室温保存。有効期間：3年

【点眼液】：【慎重投与】①洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、心性ショック、うつ血性心不全のある患者[症状を増悪させるおそれがある] ②コントロール不十分な糖尿病のある患者[低血糖症状を隠蔽することがあるので血糖値に注意する] ③喘息、気管支痙攣、あるいはコントロール不十分な閉塞性肺疾患のある患者[喘息発作の誘発、増悪がみられることがある] 【重要な基本的注意】①全身的に吸収される可能性があり、 $\beta$ -遮断剤全身投与時と同様の副作用が現れることがあるので、留意する ②本剤の投与を受けている患者で、全身麻酔を施す場合、過度の心機能抑制が現れることがあるので、本剤を徐々に減量し、全身麻酔を行う前には休止する ③本剤により、血圧が下降することがあるので、長期投与する場合には、定期的な血圧測定を行う

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法等	機序・危険因子
カテコールアミン拮抗剤・レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈等が現れる可能性があるため、観察を十分に行うなど注意する	$\beta$ -遮断作用を相加的に増強すると考えられる
$\beta$ -遮断剤(全身投与)・プロプラノロール塩酸塩等	眼圧下降あるいは $\beta$ -遮断剤の全身的な作用が増強される可能性があるため、観察を十分に行うなど注意する	作用が相加的に現れると考えられる
カルシウム拮抗剤・ベラパミル塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こす可能性があるため、観察を十分に行うなど注意する	相互に作用が増強されると考えられる

【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(類薬)：類薬で、眼類天疱瘡、全身性エリテマトーデス、脳虚血、脳血管障害、心不全、洞不全症候群が現れたとの報告があるので、症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う

②その他の副作用

	頻度不明
眼	眼刺激症状(しみる感じ、灼熱感、眼痛、異物感、不快感等)、涙液増加、羞明、霧視、眼痒痒症、眼瞼炎、結膜充血、角膜障害(角膜知覚低下、角膜炎、角膜びらん等)、眼乾燥、眼脂、眼底黄斑部の浮腫・混濁*
循環器	徐脈、低血圧
呼吸器	喘息、呼吸困難
その他	めまい、頭痛、蕁麻疹、不眠症、接触皮膚炎

\*：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(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)

【高齢者への投与】一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意する。また、心血管系疾患のために $\beta$ -遮断剤の全身投与を受けている患者に対しては、注意する(相互作用の項参照) 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①動物実験で、胚・胎児の死亡の増加が報告されているので、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 ②動物実験で、乳汁中へ移行することが報告されているので、授乳婦に投与する場合は、投与中は授乳を避けさせる 【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] 【適用上の注意】①投与経路：点眼用にのみ使用する ②投与時 ③点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開眼させ、結膜囊内に点眼する ④点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意する ⑤本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15分以上経過後装着する 【その他の注意】アレルギー性結膜炎等に罹患している患者に対する安全性は確立していない[使用経験がない] 【保存等】室温保存

【錠剤】：【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：健康成人、本態性高血圧症患者及び腎機能低下を伴う高血圧症患者に5mgを1回経口投与後の血漿中未変化体濃度は次のとおり

パラメータ	健康成人(6例)	本態性高血圧症患者(5例)	腎機能障害高血圧症患者(6例)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	11.4±2.2	9.8±0.8	17.0±6.8
t <sub>max</sub> (hr)	5.0±1.9	3.6±0.9	5.7±1.5
t <sub>1/2</sub> (hr)	12.9±4.7	17.2±7.5	18.8±4.2
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	232±45	267±118	482±248

①反復投与：腎機能低下を伴う高血圧症患者に5mgを7日間反復経口投与時、4日目にほぼ定常状態に達した ②吸収(外国人データ) ③バイオアベイラビリティ：健康成人に150 $\mu$ g/kgを経口及び静脈内投与\*し、AUC<sub>0-48h</sub>より求めたバイオアベイラビリティは89%。\*：成人における承認用量は5~20mgを1日1回経口投与 ④食事の影響：健康成人に20mgを食前又は朝食30分後に経口投与時、最高濃度及び消失半減期に有意差は認められず、食事の影響はなかった ⑤分布 乳汁中移行：<sup>14</sup>C-標識体を哺乳ラットに5mg/kg経口投与時の乳汁中濃度は投与後3時間で最高濃度に到達後、血液中濃度に比べ緩徐に低下。投与後24時間の乳汁中濃度(0.15 $\mu$ g/g)は血液中濃度の約5倍 ⑥代謝：健康成人での主な代謝経路はイソプロピルアミノプロポキシ基のN-脱アルキル化と、シクロプロピルメトキシエチル基のO-脱アルキル化及びこれに続く酸化 ⑦排泄 ⑧健康成人に10mg及び20mg経口投与72時間後までの尿中排泄率は55~58%、うち未変化体は26~27% ⑨本態性高血圧症患者に5mgを経口投与48時間後までの尿中未変化体排泄率は約16% 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内臨床試験：国内233施設で実施された総計1,138例の臨床試験の概要は次のとおり(有効率は降圧効果判定基準の「下降」及び狭心症全般改善の「中等度改善」以上が占める割合)。本態性高血圧症75.2%(620/825)、腎実質性高血圧症78.9%(30/38)、狭心症68.7%(189/275)。本態性高血圧症、狭心症に対し二重盲検比較試験でも有用性が認められている(承認を受けた用法および用量とは異なる症例を含む) 【薬効薬理】①作用機序 ② $\beta$ -受容体遮断作用：モルモット摘出心房、麻酔ラットを用いた実験において、イソプレナリンの陽性変時あるいは変力作用に対し、

拮抗作用を示した ①  $\beta_1$ -受容体選択性 ② モルモットの摘出心房及び気管標本を用いた実験において  $\beta_1$ -受容体選択性 ( $\beta_1/\beta_2$ 比)は53~55で、アテノロールの20~32に比べ高かった ③ ラット大脳皮質の  $\beta$ -受容体に対する結合実験で、 $\beta_1$ -受容体への親和性は  $\beta_2$ -受容体に比べ170倍強く、アテノロールの29倍、メトプロロール酒石酸塩の27倍に比べ、高い選択性 ④ 血管拡張作用 ⑤ 本態性高血圧症患者に1日1回経口投与で総末梢血管抵抗の減少傾向を認めた ⑥ ラット摘出大動脈標本を用いた実験で、 $K^+$ 及び  $Ca^{2+}$ による収縮作用を抑制 ⑦ ラット摘出血管床定流量灌流標本を用いた実験で、灌流圧を低下 ⑧ ラット、イスを用いた実験で、直接的な末梢血管拡張作用が認められ、総末梢血管抵抗を減少 ⑨ 降圧作用 ⑩ 本態性高血圧症患者へ1日1回5~20mg経口投与で血圧日内リズムに影響を与えず、24時間安定した降圧効果 ⑪ 各種実験的高血圧動物(高血圧自然発症ラット、DOCA-食塩高血圧ラット)で有意な降圧作用、3週間連続投与でも耐薬性を生じなかった ⑫ 腎性高血圧のラット及びイスで有意な降圧作用 ⑬ 抗狭心症作用 ⑭ 労作性又は労作兼安静狭心症患者に1日1回10mg反復経口投与し、トレッドミル運動負荷試験を行った結果、Rate Pressure Product(RPP)を減少、最大運動時間、ST下降(1mm)到達運動時間が有意に延長 ⑮ 麻酔イスに静注で心筋酸素消費量を減少

〔点眼液〕：【薬効薬理】  $\beta_1$ -受容体選択性の  $\beta$ -遮断薬で、毛様体上皮細胞に作用して房水産生を抑制し、眼圧を低下させる。また、直接的な血管拡張作用をあわせもち、眼血流の改善作用を有する

〔性状〕 ベタキソロール塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。1.0gを水50mLに溶かした液のpHは4.5~6.5。水溶液(1→100)は旋光性を示さない。融点：114~117℃

benazepril hydrochloride (JAN)

ベナゼプリル塩酸塩

ACE阻害剤

214

基本添付文書 チバセン錠2023年5月改訂

【製品】規制等：(処方) 《チバセン錠2.5・5・10mg 1993.01.19承認》

チバセン Cibacen 錠2.5・5・10mg (サンファーマ)

ベナゼプリル塩酸塩 錠2.5・5・10mg (沢井)

【組成】〔錠剤〕：1錠中2.5mg, 5mg, 10mg

【組成・効果】高血圧症

【用法・用量】ベナゼプリル塩酸塩として1日1回5~10mg経口投与(増減)。重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では2.5mgから開始することが望ましい

【禁忌】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(アンギ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](重大な副作用<sup>①</sup>参照) 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<sup>①</sup>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<sup>①</sup>参照) ⑤妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意<sup>③</sup>参照) ⑥アリスクリン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)(相互作用<sup>①</sup>参照)

【重要な基本的注意】①投与に伴い急激な血圧低下を起こすことがあるため手術前24時間は投与しないことが望ましい ②降圧作用に基づくめまい、ふらつきが現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 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②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：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避ける。腎血流量の減少や糸球体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 ③高カリウム血症の患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避ける。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。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、血清カリウム値に注意する ④重症の高血圧症患者：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。まれに急激な血圧低下を起こすおそれがある ⑤厳重な減塩療法中の患者：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。まれに急激な血圧低下を起こすおそれがある ⑥腎機能障害患者 ⑦重篤な腎機能障害のある患者(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値が3mg/dL以上)：投与量を減らすなど慎重に投与する。本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化を起こすおそれがある(薬物動態<sup>⑨</sup>参照) ⑧血液透析中の患者：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。まれに急激な血圧低下を起こすおそれがある ⑨生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性：妊娠していることが把握されずアンギオテンシン変換酵素阻害剤又はアンギオテンシンII受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響(腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等)が認められた例が報告されている。本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して投与の必要性を慎重に検討し、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。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意する(特定背景関連注意<sup>③</sup>参照) ⑩投与開始前に妊娠していないことを確認する。投与中も、妊娠していないことを定期的に確認する。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに中止する ⑪次の事項について、投与開始時に患者に説明する。また、投与中も必要に応じて説明する ⑫妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがある ⑬妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談する ⑭妊娠を計画する場合は、担当医に相談する ⑮妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに中止する。妊娠中期及び末期にアンギオテンシン変換酵素阻害剤又はアンギオテンシンII受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新

生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等が現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、妊娠初期にアンギ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(禁忌<sup>③</sup>、特定背景関連注意<sup>⑨</sup>参照) ⑯授乳婦：授乳しないことが望ましい。ベナゼプリル、ベナゼプリラート共に母乳中にごくわずかに移行する(外国人データ)(薬物動態<sup>⑨</sup>参照) ⑰小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑱高齢者：低用量(例えば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。一般に過度の降圧は好ましくないといわれている。脳梗塞等が起こるおそれがある

【相互作用】①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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の施行(リポソーパー、イムソーパーTR、セルソーパー)(禁忌 <sup>③</sup> 参照)	ショックを起こすことがある	陰性に荷電した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により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニン代謝が妨げられ蓄積すると考えられている
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(禁忌 <sup>③</sup> 参照)	アナフィラキシーを発現することがある	多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニン代謝が妨げられ蓄積すると考えられている
アリスクリンマル酸塩(ラジレス)(糖尿病患者に使用する場合。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)(禁忌 <sup>③</sup> 参照)	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	併用によりレニン-アンギオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスクリンマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察する。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスクリンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避ける	併用によりレニン-アンギオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
アンギオテンシンII受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察する	
カリウム保持性利尿剤 ・スピロロラクトン ・トリウムレン等 カリウム製剤 シクロスポリン	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意する	本剤はアンギオテンシンIIの生成を阻害することにより、血中アルドステロン濃度を減少させ、カリウム保持の方向に働くため危険因子：腎機能障害
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	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 本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある
降圧作用を有する他の薬剤 ・利尿降圧剤 ・ニトログリセリン製剤等	降圧作用が増強されることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら両剤の用量に注意する	いずれも降圧作用を有するため危険因子：利尿降圧剤開始時

リチウム製剤・炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすことがある。血中リチウム濃度に注意する	アンギオテンシン変換酵素阻害剤は尿管細管におけるリチウムの再吸収を促進するため
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)・COX-2選択的阻害剤・インドメタシン等	降圧作用が减弱されることがあるので、本剤の用量に注意する	本剤の降圧作用は一部プロスタグランジンの増加による。非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン合成を阻害するため、その阻害の程度により降圧作用が减弱されることが考えられる
ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤・ビルダグリブチン等	腎機能を悪化させるおそれがある	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる危険因子：高齢者 機序は不明である
ビルダグリブチンとアンギオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある		

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

① **重大な副作用** ② **血管浮腫**：呼吸困難を伴う顔面、口唇、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫(0.1%未満)、また、腹痛を伴う小腸血管浮腫(頻度不明)(禁忌<sup>②</sup>参照) ③ **急性腎障害**(頻度不明) ④ **高カリウム血症**(頻度不明) ⑤ **肝炎、肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明) ⑥ **無顆粒球症、好中球減少**(いずれも頻度不明)：アンギオテンシン変換酵素阻害剤で、腎障害のある患者、自己免疫疾患を有する患者(特に全身性エリテマトーデス)又は免疫抑制剤の投与を受けている患者で現れやすいとの報告がある ⑦ **肺炎**(頻度不明)

② その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		光線過敏症	発疹、痒痒
腎臓	BUN、血清クレアチニンの上昇	蛋白尿	頻尿
血液	貧血	白血球減少、血小板減少、好酸球増多	
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛		協調異常、いらいら感、抑うつ、眠気、不眠、不安
循環器	血圧低下、胸部不快感、動悸		起立性低血圧、過度の血圧低下
消化器	嘔気・嘔吐、胃のもたれ、心窩部痛、腹部膨満感		下痢、便秘
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDHの上昇		
呼吸器	咳嗽、咽頭部不快感		副鼻腔炎
電解質	血清カリウム値の上昇 <sup>*</sup>	血清ナトリウム値の低下	
その他	CK上昇、尿酸上昇、肩こり、味覚異常、視覚障害(霧視等)、口唇乾燥感、手指腫脹	倦怠感、脱力感、浮腫	背部痛、インポテンシ、低血糖、関節痛、筋肉痛、はてり、耳鳴、知覚異常、性欲減退、口渴

\*：特に重篤な腎機能障害、糖尿病を有する患者では注意する

【過量投与】 ① 徴候・症状：主な症状は、過度の低血圧である。また、電解質異常及び腎不全が起こる可能性がある ② 処置：通常、次のような処置を行う ③ 服用直後である場合、活性炭を投与する。また、患者の状態に応じて、早期に胃洗浄や催吐等を行う ④ 活性代謝物ジアシド体(ペナゼプリラート)は透析によってわずかに除去されないが、高度な腎機能障害の患者では、透析を考慮する。又は、血液灌流(血漿交換法)を考慮する 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ① インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンギオテンシン変換酵素阻害剤を投与したとき、低血糖が起こりやすいとの報告がある ② 外国において、アンギオテンシン変換酵素阻害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を発現したとの報

告がある 【取扱い上の注意】 PTPシートから取り出した後は、湿気を避けて保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 ① 血中濃度 ② 単回投与：健康成人に本剤2.5, 5, 10mgを空腹時単回経口投与時、吸収後速やかに活性代謝物ジアシド体(ペナゼプリラート)に変換され、投与後1.2~1.5時間で最高血漿中濃度に達し、血漿中から緩徐に消失

投与量\ジアシド体	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)
2.5mg(6例)	32.7	1.5	251.2
5mg(6例)	87.2	1.5	419.0
10mg(5例)	199.3	1.2	988.5

③ 反復投与：健康成人に本剤5mgを1日1回7日間投与時、投与1日目と7日目で、未変化体のT<sub>max</sub>及び半減期(T<sub>1/2</sub>)に差はなく、投与後8時間には血漿中から消失。また、ジアシド体のT<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>も1日目及び7日目で差はなく、また、最低血漿中濃度は2日目で降一定し、定常状態に達したと示唆された(薬物動態<sup>③</sup>参照) ④ 分布 ⑤ 蛋白結合：健康成人に本剤10mgを単回経口投与30分後の血清中蛋白結合率は未変化体96.2%、ジアシド体91.4% ⑥ 乳汁中への移行性(外国人データ)：未変化体、ジアシド体共、ごくわずかに移行(本剤20mgを1日1回3日間経口投与時、未変化体の最高濃度における乳汁/血漿比は0.006)(特定背景関連注意<sup>③④</sup>参照) ⑦ 代謝 ⑧ 主な代謝経路は肝臓 ⑨ 肝硬変患者及び健康成人に本剤20mg単回経口投与時、ジアシド体のバイオアベイラビリティは両者でほぼ同等。このことから、肝でのジアシド体への変換は肝硬変によりほとんど影響を受けないことを示唆(外国人データ) ⑩ 排泄 ⑪ 主に腎臓から排泄されるが、一部胆汁からも排泄 ⑫ 健康成人に本剤2.5, 5, 10mgを単回経口投与後72時間までに17.0~20.9%がジアシド体、1%未満が未変化体として尿中排泄。未変化体、ジアシド体ともにグルクロン酸抱合を受け、健康成人に本剤10mg単回経口投与時、尿中抱合型/非抱合型の比は未変化体約13.0、ジアシド体0.7 ⑬ 胆管・胆嚢疾患の胆管ドレナージを施した患者(3例)に本剤10mgを単回経口投与時、4.8, 15.5, 4.9%(投与後24時間)がジアシド体として胆汁中に排泄(外国人データ) ⑭ 特定の背景を有する患者 腎機能障害時の体内動態：腎機能障害患者を含む高血圧症患者に本剤5mgを1日1回8日間反復投与時、腎機能低下に伴うジアシド体のAUC<sub>0-24</sub>増加、半減期延長が認められ、消失遅延を示唆。未変化体のバイオアベイラビリティは腎機能低下の影響を受けない(特定背景関連注意<sup>③④</sup>参照) ⑮ その他 蓄積性：健康成人に本剤5mgを1日1回7日間反復経口投与時のジアシド体の血漿中濃度推移から、蓄積性は示唆されていない。なお、反復投与による尿中排泄率の変化は認められていない(薬物動態<sup>③④</sup>参照) 【臨床成績】 ① 有効性及び安全性に関する試験(\*：承認用法・用量は5~10mgを1日1回経口投与(増減)。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では2.5mgから開始することが望ましい) ② 国内第Ⅱ相試験 ③ 本態性高血圧症患者141例を対象に、本剤1日1回2.5~20mg<sup>\*</sup>を単独投与した一般臨床試験での本剤の降圧率は、67.7%(90/133) ④ 副作用発現率は、136例中15例(11.0%)。主な副作用は、咳6件(4.4%)、めまい3件(2.2%)、搔痒性発疹2件(1.5%)、頭痛2件(1.5%)等。また、臨床検査値異常は1例(0.7%)に認められ、主な臨床検査値異常はALT上昇1件(0.7%) ⑤ 国内第Ⅱ相試験(延長試験) ⑥ 軽症~中等症の本態性高血圧症86例を対象に、本剤1日1回2.5~20mg<sup>\*</sup>を単独又は基礎薬として投与されている利尿剤に併用し、1年間投与した長期投与試験での本剤の降圧率は単独投与例で78.6%(44/56)、利尿薬との併用投与例で85.2%(23/27) ⑦ 安全性に関しては、単独投与群58例中4例(6.9%)、利尿薬との併用投与(以下、併用群)27例中1例(3.7%)の副作用が認められた。主な副作用は、単独群で咳3件(5.1%)、めまい1件(1.7%)、併用群で咳1件(3.7%)。また、臨床検査値異常は、単独群58例中2例(3.4%)、併用群27例中2例(7.4%)。主な臨床検査値異常は、単独群でALT上昇1件(1.7%)、白血球数減少1件(1.7%)、併用群でALT上昇1件(3.7%)、AST上昇1件(3.7%)、BUN上昇1件(3.7%)、尿酸上昇1件(3.7%)。長期投与による特異的な副作用は認められず、安全性に関し特に大きな問題点は認めなかった ⑧ 国内第Ⅲ相臨床試験 ⑨ 軽症~中等症の本態性高血圧症を対象に、エナラプリル(ENP)群との二重盲検比較試験の結果、降圧率は、ペナゼプリル(BZP)群で73.6%、ENP群で68.2% ⑩ 副作用発現率は、BZP群で113例中15例(13.3%)15件、ENP群で111例中8例(7.2%)8件。主な副作用は、BZP群で咳12件(10.6%)、嘔気・嘔吐1件(0.9%)、腹部膨満感1件(0.9%)、胃のもたれ1件(0.9%)、ENP群で咳8件(7.2%)。また、臨床検査値異常はBZP群113例中2例(1.8%)3件及びENP群で111例中4例(3.6%)6件。主な臨床検査値異常はBZP群でALT上昇1件(0.9%)、AST上昇1件(0.9%)、CPK上昇1件(0.9%)、ENP群で好酸球増多1件(0.9%)、赤血球数減少1件(0.9%)、ヘモグロビン低下1件(0.9%)、CPK上

昇1件(0.9%)、総蛋白低下1件(0.9%)、抗核抗体陽性化1件(0.9%) ②その他 ③重症高血圧症における検討 ④重症高血圧症対象の一般臨床試験の降圧率は88.6%(31/35) ⑤安全性に関しては、臨床検査値異常が34例中3例(8.8%)に認められたが副作用症状の発現はなく、安全性に問題は認めなかった ⑥腎障害を伴う高血圧症における検討 ⑦腎障害を伴う高血圧症対象の一般臨床試験の降圧率は88.2%(30/34) ⑧安全性に関しては、34例中2例(17.6%)4件に副作用が認められ、主な副作用はふらつき感1件(2.9%)、嘔気1件(2.9%)、冷や汗感1件(2.9%)、咳1件(2.9%)。また、臨床検査値異常は、34例中4例(35.2%)12件に認められ、主な臨床検査値異常は、BUN上昇2件(5.9%)、血清クレアチニン上昇2件(5.9%)、血清K上昇2件(5.9%)、CRP陽性1件(2.9%) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は経口投与後、加水分解により活性代謝物ジアシド体(ベナゼプリラート)に変換。ジアシド体は、血中・組織中のアンギオテンシン変換酵素(ACE)を特異的に阻害することで、アンギオテンシンⅡ生成を抑制し、末梢血管抵抗を減弱させる。アンギオテンシンⅡ減少はアルドステロン分泌抑制につながり、腎での水・Na<sup>+</sup>再吸収抑制による体液量減少が降圧機序の一部として寄与。更に、ブラジキニンを不活性化するキニナーゼⅡとACEは同一酵素で、ジアシド体はブラジキニン不活性化抑制によりブラジキニンの降圧作用を増強 ②ACE阻害作用 ③ジアシド体はウサギ肺粗標本から調製したACE活性を*in vitro*で阻害 ④本剤、ジアシド体をラット及びイスに経口投与又は静注で、外因性アンギオテンシンⅠの昇圧反応を抑制 ⑤高血圧自然発症ラット(SHR)の反復経口投与試験で、血管壁の組織中ACE活性に対し持続的阻害作用 ⑥健康成人に5mg反復経口投与(1日1回7日間)で血清ACE活性は24時間持続的に抑制 ⑦降圧作用(経口) ⑧SHR及び腎性高血圧ラットへの単回投与は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対する影響は極めて小さい ⑨SHR、腎性高血圧ラットに1日1回28日間連続投与で安定した降圧作用。休薬に伴う血圧のリバウンド現象はみられない ⑩本態性高血圧症患者で、通常用量1日1回反復投与時、24時間安定の降圧作用が持続、血圧日内変動幅及び日内較差にはほとんど影響がみられない ⑪SHRに1ヵ月間投与時、心臓、腎臓、脳等の主要臓器の血流量に有意な影響を及ぼすことなく血圧低下 ⑫カリクレイン-キニン系への作用：イスに本剤及びジアシド体を静注時、ブラジキニンの降圧作用を有意に増強 ⑬その他の作用(連続経口投与) ⑭SHRに12週間投与時、降圧作用に伴い高血圧性心肥大を抑制 ⑮腎障害のあるSHRに4週間投与で、降圧作用とともに尿蛋白排泄を抑制

(性状) ベナゼプリル塩酸塩〔塩酸ベナゼプリル(JAN別)〕は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール、エタノール(99.5)、無水酢酸又は酢酸(100)に溶けやすく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。融点：約182℃(分解)

mifepristone・misoprostol

ミフェプリストン・ミソプロストール  
人工妊娠中絶用製剤

249

基本添付文書 メフィーゴバック2023年4月作成

製剤 規制等: (製) (処方) 《メフィーゴバック 2023.04.28承認》

薬価基準未取載

メフィーゴ Mefeeego パック (ライン)

**組成**〔錠剤〕: 1包装単位中ミフェプリストン錠200mg 1錠, ミソプロストールパッカール錠200μg 4錠**効能・効果** 子宮内妊娠が確認された妊娠63日(妊娠9週0日)以下の者に対する人工妊娠中絶**効能関連注意** ①本剤投与前に経膈超音波検査を行い妊娠日数を確認し, ミフェプリストンの投与日が妊娠63日(9週0日)を超えないよう投与する ②異所性妊娠には, 本剤により, 有効性は期待できず, 腹腔内出血等のおそれがあることから, 本剤投与前の経膈超音波検査で子宮内妊娠を確認してから投与する。また, 子宮内妊娠を確認した場合であっても, 稀に正所異所同時妊娠の場合があることから, 本剤投与後は, 正所異所同時妊娠の可能性も念頭に置いた管理(本剤の投与を受けた者への指導等)を行う**用法・用量** ミフェプリストン錠1錠(ミフェプリストンとして200mg)を経口投与し, その36~48時間後の状態に応じて, ミソプロストールパッカール錠4錠(ミソプロストールとして計800μg)を左右の臼歯の歯茎と頬の間に2錠ずつ30分間静置する。30分間静置後, 口腔内にミソプロストールの錠剤が残った場合には飲み込む**用法関連注意** ①ミフェプリストンの経口投与, ミソプロストールの口腔内への静置は, 母体保護法指定医師による確認の下で行う ②ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与までの間に胎嚢の排出が認められた場合, 子宮内容物の遺残の状況を踏まえて, ミソプロストールの投与の要否を検討する ③本剤の投与を受ける者に対して, 本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況について説明するとともに, 本剤による人工妊娠中絶の成否を確認するために, ミソプロストール投与後, 胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに来院させ, 超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認する。なお, そのような子宮出血が確認されない場合であっても, 遅くともミソプロストール投与後1週間を目途に来院させ, 超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認する。本剤による人工妊娠中絶が達成されなかった場合は, ミフェプリストンやミソプロストールの追加投与は行わず, 外科的処置を考慮する(重要な基本的注意④⑤⑥, 臨床成績参照)**警告** ①本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち, 本剤の危険性(重度の子宮出血や感染症)及び有効性(中絶が達成されない場合があることやそのときの処置を含む), 並びに本剤投与時に必要な対応(本剤投与の適否や人工妊娠中絶の成否を確認するための来院, 異常が認められた場合の対応方法等)を本剤の投与を受ける者に十分に説明し, 同意を得てから本剤の投与を開始する(重要な基本的注意④参照) ②本剤投与後に, 失神等の症状を伴う重度の子宮出血が認められることがあり, 外科的処置や輸血が必要となる場合がある。また, 重篤な子宮内膜炎が発現することがあり, 海外では, 敗血症, 中毒性ショック症候群に至り死亡した症例が報告されていることから, 緊急時に適切な対応が取れる体制(異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制)の下で本剤を投与する(重要な基本的注意④⑤⑥, 重大な副作用④⑤参照)**禁忌** ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者 ②プロスタグランジンE<sub>1</sub>誘導体制剤に対し過敏症の既往歴のある者 ③ポルフィリン症の患者[ミフェプリストン投与により, 症状が悪化するおそれがある] ④全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中でそれらの効果の減弱による状態の悪化や離脱症状の発現が懸念される患者[ミフェプリストン投与により, 副腎皮質ステロイドの効果が減弱するおそれがある] ⑤出血性疾患及びその疑いのある者[重度の子宮出血のおそれがある](重大な副作用④参照) ⑥抗凝固薬(ワルファリンカリウム, ダビガトランエテキシラートメタンシルホン酸塩, リバーロキサパン, アピキサパン, エドキサパントシル酸塩)を投与中の患者(相互作用①参照) ⑦抗血小板薬(アスピ

リン, アスピリン含有製剤, チクロピジン塩酸塩, クロピドグレル硫酸塩, プラスグレル塩酸塩, チカグレロル, シロスタゾール, イコサペント酸エチル, ペラプロストナトリウム, サルボグレラート塩酸塩)を投与中の患者(相互作用④参照) ⑧強い及び中程度のCYP3A誘導剤(リファンピシン, リファブチン, カルバマゼピン, フェニトイン, セイヨウオトギリソウ含有食品, フェノバルビタール, ポセンタン, エファベレンツ, ダブラフェニブ, エトラビルン, ロルラチニブ, プリミドン, ソトラシブ)を投与中の者(相互作用④参照) ⑨重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者(特定背景関連注意④参照)

**【重要な基本的注意】** ①緊急時に適切な対応が取れる体制(異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制)の下で本剤を投与する(警告④参照) ②本剤投与後に下腹部痛が現れることから, 必要に応じて鎮痛剤を投与する(臨床成績参照) ③本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち, 本剤の投与を受ける者に次の点を十分に説明し, 同意を得てから投与を開始する(警告④参照) ④ミフェプリストン, ミソプロストールの投与に際しては, 本剤の処方医療機関に来院する必要がある ⑤異常時には, 本剤の処方医療機関に連絡する。また, 緊急時に医療機関に速やかに来院できるようにする必要がある ⑥本剤により子宮出血が現れ, 一定期間継続する可能性があること, 及び本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況。人工妊娠中絶の成否等を超音波検査で確認する必要があることから, ミソプロストール投与後, 胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに本剤の処方医療機関に来院が必要である。なお, そのような子宮出血が認められない場合であっても, 遅くとも1週間を目途に本剤の処方医療機関に来院が必要である(用法関連注意④, 臨床成績参照) ⑦本剤により下腹部痛が現れること, 及び投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の下腹部痛の状況。また, 鎮痛剤投与では管理が困難な異常な痛みが継続する場合には, 正所異所同時妊娠の可能性もあること等から, 速やかに本剤の処方医療機関に連絡する(臨床成績参照) ⑧一定程度の下腹部痛や出血が発現しても中絶が達成されているとは限らないことから, 自己判断せずに規定の来院を遵守する必要がある(用法関連注意④, 臨床成績参照) ⑨本剤投与後, まれに重度の子宮出血が現れることがあり, 失神に至った症例も報告されているので, 目安として夜用生理用ナプキンを1時間に2回以上交換するような出血が2時間以上続く場合には, 速やかに本剤の処方医療機関に連絡する(警告④, 重大な副作用④参照) ⑩失神を伴う子宮出血が発現する可能性があることから, 自動車の運転等危険を伴う機械の操作を行う場合は十分に注意する(重大な副作用④参照) ⑪本剤投与後一定期間経過した後でも, 子宮内膜炎等の感染症が現れることがあり, 敗血症等の致死的な感染症も報告されているので, 発熱, 悪寒, 倦怠感, 膣からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合には, 速やかに本剤の処方医療機関に連絡する(警告④, 重大な副作用④参照) ⑫本剤には, 先天異常のリスクを有する薬剤が含まれる(海外では, ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児において先天異常の報告等がある)(特定背景関連注意④参照) ⑬本剤を用いた人工妊娠中絶が達成されなかった場合は, 外科的処置が考慮される ⑭本剤による人工妊娠中絶では, 胎嚢が排出されても子宮内容物が遺残することがあるが, その場合に, 必ず子宮内容物を除去する手術が行われるものではない ⑮子宮内避妊用具(IUD)又はレボノルゲストレル放出子宮内システム(IUS)を装着している場合は, 本剤の効果を得られないおそれや子宮損傷のおそれがあるため, 本剤投与前にIUD又はIUSを除去する ⑯本剤投与前にRh式血液型を確認し, Rh(D)陰性の者の場合には必要に応じて感作予防のための処置を行う 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 重度の貧血のある患者: 本剤の投与の適否を慎重に判断する。本剤により子宮出血が発現し, 貧血が悪化するおそれがある ②肝機能障害患者 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者: 投与しない。血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が増加することが推定される(禁忌④, 薬物動態④参照) ③妊婦: 本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち, 本剤の投与を受ける者に対して, 次の内容を説明する(重要な基本的注意④⑤参照) ④海外において, ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児について先天異常の報告がある ⑤ミフェプリストンの妊娠動物(マウス, ラット及びウサギ)への反復投与試験(催奇形性試験)では, ミフェプリストンの薬効(妊娠中絶作用)のため, 臨床等価用量を超える投与量での検討は実施していない ⑥授

2 ミフェ

乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ミフェプリストン及びミソプロストールではヒトで乳汁中への移行が報告されている(薬物動態<sup>⑨⑩</sup>参照)

【相互作用】ミフェプリストンは主としてCYP3Aで代謝される。また、ミフェプリストンはCYP3Aの阻害剤である(薬物動態<sup>⑨⑩⑪</sup>参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>抗凝固薬</b> ・ワルファリンカリウム(ワファリン) ・ダビガトランエテキシラー ・トメタンスルホン酸塩(プラザキサ) ・リパーロキサパン(イグザレルト) ・アピキサパン(エリキュース) ・エドキサパントシル酸塩(リクシアナ) (禁忌 <sup>⑫</sup> 参照)	これら薬剤との併用により、ミフェプリストン及びミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがあるので、併用しない	これら薬剤の抗凝固作用により出血が増強するおそれがある
<b>抗血小板薬</b> ・アスピリン(バイアスピリン、アスピリン) ・アスピリン含有製剤(パファリン、コンプラピン配合錠、タケルダ配合錠) ・チクロピジン塩酸塩(パナルジン) ・クロピドグレル硫酸塩(プラビックス) ・プラスグレル塩酸塩(エフィエント) ・チカゲレル(プリリンタ) ・シロスタゾール(プレタール) ・イコサパント酸エチル(エパデール) ・ベラプロストナトリウム(ドルナー) ・サルボグレラート塩酸塩(アンブラーグ) (禁忌 <sup>⑬</sup> 参照)	これら薬剤との併用により、ミフェプリストン及びミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがあるので、併用しない	これら薬剤の抗血小板集抑制作用により出血が増強するおそれがある
<b>強い及び中程度のCYP3A誘導剤</b> ・リファンピシン(リファジン) ・リファブチン(ミコブティン) ・カルバマゼピン(テグレトール) ・フェニトイン(アレリアチン等) ・セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 ・フェノバルビタール(フェノバル) ・ボセンタン(トラクリア) ・エファピレンツ(ストックリン) ・ダブラフェニブ(タフィンラー) ・エトラピリン(インテレンス) ・ロラチニブ(ローブレナ) ・プリミドン(プリミドン) ・ソトラシブ(ルマケラス) (禁忌 <sup>⑭</sup> 、薬物動態 <sup>⑨⑩</sup> 参照)	ミフェプリストンの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある	CYP3Aを強く誘導することにより、ミフェプリストンの代謝が著しく亢進され、ミフェプリストンの血漿中濃度が著しく低下するおそれがある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>CYP3A阻害剤</b> ・ケトコナゾール(錠剤及び注射剤：国内未承認) ・イトラコナゾール ・エリスロマイシン ・グレープフルーツジュース等 (薬物動態 <sup>⑨⑩</sup> 参照)	ミフェプリストンの血漿中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがある	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、ミフェプリストンの血漿中濃度が上昇する可能性がある

弱いCYP3A誘導剤 ・モダフィニル等	ミフェプリストンの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、ミフェプリストンの血漿中濃度が低下する可能性がある
<b>CYP3Aの基質となる薬剤</b> ・アトルバスタチン ・ロバスタチン ・ベンゾジアゼピン系薬剤(トリアゾラム、ミダゾラム) ・抗精神薬(ハロペリドール、クエチアピン、ルラシドン等) ・ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤(ニフェジピン、ニソルジピン等) ・シクロスポリン等	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある	ミフェプリストンはCYP3Aを不可逆的に阻害するため、CYP3Aの基質となる薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある
<b>副腎皮質ステロイド剤</b> ・プレドニゾロン ・メチルプレドニゾロン ・デキサメタゾン等	副腎皮質ステロイド療法の有効性が低下する可能性がある	ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用が副腎皮質ステロイド剤の効果に影響を与える可能性がある
<b>マグネシウム含有制酸剤</b> ・水酸化マグネシウム ・酸化マグネシウム等	ミソプロストールにより、下痢が発現しやすくなる	ミソプロストールは、小腸の蠕動運動を亢進させ、小腸からの水・Naの吸収を阻害し、下痢を生じさせる。マグネシウム含有制酸剤には緩下作用があるので、両者の併用で下痢が発現しやすくなる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**重度の子宮出血**(0.8%)：本剤投与後は子宮出血が現れ、まれに重度の子宮出血が現れることがあり、失神に至った症例も報告されている。また、子宮出血が持続した場合、失血性貧血(0.8%)が現れることがある。異常が認められた場合には、外科的処置や輸血等も含め適切な処置を検討する(警告<sup>⑮</sup>、禁忌<sup>⑯</sup>、重要な基本的注意<sup>⑰⑱</sup>参照) ③**感染症**(頻度不明)：子宮内膜炎等の感染症が現れることがあり、敗血症、中毒性ショック症候群等の致死的な症例も報告されている(警告<sup>⑲</sup>、重要な基本的注意<sup>⑲⑳</sup>参照) ④**重度の皮膚障害**(頻度不明)：ミフェプリストン投与後に、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、急性汎発性発疹膿疱症(Acute Generalised Exanthematous Pustulosis：AGEP)等の重度の皮膚障害が現れることがある ⑤**ショック**(頻度不明)、**アナフィラキシー**(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、ふるえ等)が現れることがある ⑥**脳梗塞**(頻度不明)、**心筋梗塞**(頻度不明)、**狭心症**(頻度不明)：ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞、心筋梗塞及び狭心症の報告がある

⑦その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下腹部痛 <sup>㉑</sup> 、嘔吐、下痢	悪心	腹部不快感、腹痛、上腹部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、悪寒	倦怠感	疲労
神経系障害			振戦	頭痛、浮動性めまい
生殖系及び乳房障害				子宮痙攣、乳房痛
血管障害				ほてり、低血圧
皮膚及び皮下組織障害				皮疹、痒痒症、尋麻疹様反応
筋骨格系及び結合組織障害				筋痙攣

※：臨床試験では、より強い鎮痛剤の使用が必要になったもの又は治験担当医師が異常な痛みと判断したもののうち、因果関係が否定でき

ないものを下腹部痛の副作用とした

【適用上の注意】薬剤投与時の注意 ミソプロストール：ミソプロストールパッカル錠は、有効成分を口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚥んだり、舐めたりしない 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：妊娠中期の中絶又は妊娠後期の子宮内死亡胎児の分娩誘発のために、ミソプロストールを投与後、まれに子宮破裂が報告されている ②(保険給付上の注意)：本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未取載) 【取扱上の注意】光に不安定であるため、外箱開封後は個装箱に入れて保管する 【保存等】室温・遮光保存。有効期間：2年 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②本剤が母体保護法指定医師のみにより使用されるよう、関連団体等と連携して流通等の管理を実施することも含め、必要な措置を講じる

【薬物動態】①血中濃度：単回投与(日本人健康成人女性) ②ミフェプリストンの血中濃度：ミフェプリストン200mgを単回経口投与時、血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは、 $AUC_{0-\infty}$  30,700±13,500ng·h/mL(12例)、 $C_{max}$  1,340±452ng/mL(12例)、 $t_{max}$  [中央値(最小値, 最大値)] 0.88(0.50, 4.00)時間(12例)、 $t_{1/2}$  29.72±9.18時間(11例)。ミフェプリストン50mg, 100mg及び200mgを単回経口投与時の血漿中ミフェプリストンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、50~200mgの用量範囲で用量比を下回って増加 ③ミソプロストール遊離酸の血中濃度：12例にミソプロストール800µgを単回パッカル投与時、血漿中ミソプロストール遊離酸濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは、 $AUC_{0-\infty}$  1.30±0.308ng·h/mL、 $C_{max}$  1.51±0.468ng/mL、 $t_{max}$  [中央値(最小値, 最大値)] 0.75(0.75, 1.00)時間、 $t_{1/2}$  0.96±0.21時間。ミソプロストール200µg, 400µg及び800µgを単回パッカル投与時の血漿中ミソプロストール遊離酸の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、200~800µgの用量範囲で投与量に比例して増加 ④吸収：ミフェプリストン ⑤バイオアベイラビリティ：ミフェプリストン200mg投与後、絶対バイオアベイラビリティは69%(外国人データ) ⑥食事の影響：日本人健康閉経女性を対象にミフェプリストン200mgを食後に単回経口投与時、空腹時投与と比較して、 $C_{max}$ は1.03倍、 $AUC_{0-\infty}$ は0.90倍 ⑦分布 ⑧血漿蛋白結合 ⑨ミフェプリストン：ヒト血漿中蛋白結合率は99.5%であり、主な結合蛋白はアルブミン及び $\alpha$ 1-酸性糖蛋白(AAG) ⑩ミソプロストール：ミソプロストール遊離酸のヒト血漿中蛋白結合率は81~88%であり、主な結合蛋白はアルブミン ⑪乳汁移行性(外国人データ) ⑫ミフェプリストン：授乳中の健康成人女性にミフェプリストン600mgを単回経口投与6日後まで乳汁中に検出されたが、ミフェプリストン200mgを単回経口投与時、乳汁中のミフェプリストンは検出下限未満(特定背景関連注意③参照) ⑬ミソプロストール：授乳中の健康成人女性にミソプロストール200又は600µgを単回経口投与時、乳汁中にミソプロストール遊離酸が検出され、投与5時間後には乳汁中からほとんど消失(特定背景関連注意③参照) ⑭代謝 ⑮ミフェプリストン：主な代謝経路は肝臓における酸化代謝であり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験から、ミフェプリストンの脱メチル化及びヒドロキシ化にはCYP3Aが主に関与することが示された(相互作用参照) ⑯ミソプロストール：血漿中で速やかにミソプロストール遊離酸に代謝される。ミソプロストール遊離酸の主な代謝経路は肝臓における $\alpha$ 鎖の $\beta$ 酸化、 $\beta$ 鎖の $\omega$ 酸化、及び還元 ⑰排泄(外国データ) ⑱ミフェプリストン： $^3H$ -標識体を単回経口投与後、6~7日間で糞便中に90%が排泄 ⑲ミソプロストール： $^3H$ -標識体を単回経口投与した2つの臨床試験において、総放射能の63.7%及び73.2%が尿中に排泄 ⑳特定の背景を有する患者(外国人データ)：肝機能障害患者 ミフェプリストン：中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)を有する女性8例にミフェプリストン200mgを単回経口投与時、正常肝機能を有する女性と比較して、 $C_{max}$ は51%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は43%低下。なお、血漿中蛋白非結合形のミフェプリストン濃度は測定されていない。また、軽度及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類A及びC)を有する患者にミフェプリストンを投与時の血中濃度に関するデータは得られていない(特定背景関連注意③参照) ㉑薬物相互作用：ミフェプリストン ㉒イトラコナゾール：健康成人女性18例にCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを反復経口投与後、イトラコナゾールと併用してミフェプリストン200mgを単回経口投与時、ミフェプリストン単独投与時に対する併用投与時のミフェプリストンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比(90%CI)は1.471(1.367-1.583)及び2.581(2.268-2.936)(相互作用参照) ㉓リファンピシン：健康成人女性18例にCYP3A誘導剤であるリファンピシン200mgを反復経口投与後、リファンピシンと併用してミフェプリストン200mgを単回経口投与時、ミフェプリストン単独投与時に対する併用投与時のミフェプリストンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比(90%CI)は0.5831(0.5380-0.6320)及び0.1737(0.1478-0.2042)(相互作用参照) ㉔*in vitro*試験：ヒト肝ミクロソーム

を用いた*in vitro*試験において、ミフェプリストンはCYP3A4に対する不可逆的な阻害作用を示し、 $IC_{50}$ 値は4.7µmol/L。また、ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、ミフェプリストンはCYP3A4に対する誘導作用を示した(相互作用参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験国内第Ⅲ相試験：妊娠63日(妊娠9週0日)以下(ミフェプリストン投与時点)の子宮内妊娠が確認され、母体保護法に基づき人工妊娠中絶の適応となると判断された120例を対象に、ミフェプリストン200mgを単回経口投与し、その36~48時間後にミソプロストール800µgを単回パッカル投与(200µg錠を左右の頬の内側に2錠ずつ30分間静置後、残留物を嚥下)時の人工妊娠中絶の有効性及び安全性を検討する非盲検、前向き、多施設共同試験を実施 ①FAS 120例(平均年齢28.1±6.84歳)において主要評価項目であるミフェプリストン投与からミソプロストール投与後24時間までに人工妊娠中絶が成功(人工妊娠中絶の成功は、経腔超音波検査により確認された胎嚢排出と定義し、長期の多量出血又は持続する発熱と関連がない限り、子宮内容物の遺残は許容可能とされた)した被験者の割合は93.3%(112/120例)[95%CI：87.3-97.1](Clopper-Pearsonの正確法)。ミソプロストール投与後4時間人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は、ミソプロストール投与後0~4時間で61.7%(74/120例)、4~8時間で26.7%(32/120例)、8~12時間及び20~24時間で各1.7%(2/120例)。また、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶が成功に至った被験者の割合は1.7%(2/120例)。当該2例にはミソプロストールを投与しなかったが、子宮内容物の遺残に起因した有害事象は認められなかった ②本試験では、ミソプロストール投与前に全被験者に鎮痛剤を投与することを規定し、鎮痛剤としてジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム及びアセトアミノフェンが投与された。全ての被験者で子宮出血及び下腹部痛が認められた。子宮出血の程度を評価したmodified Pictorial Blood Assessment Chart(PBAC)スコア(次の採点システム\*を用いて評価)及び下腹部痛の程度を評価したNumerical Rating Scale(NRS)を期間別に次に示す[\*：(1)パッドへの出血の付着 出血の程度(スコア)：なし(0点)、少量(1点)、中等量(5点)、多量(20点)、パッドもれ(5点) (2)血塊の大きさ 出血の程度(スコア)：小(1点×個数)、大(5点×個数)]。なお、ミフェプリストン投与から初めて出血が発現するまでの時間(平均値±標準偏差)[中央値(最小値, 最大値)]は34.362±12.2623時間[38.375(0.08, 56.48)](120例)、ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与まで出血が認められなかった被験者におけるミソプロストール投与から初めて出血が発現するまでの時間は2.426±2.0530時間[2.267(0.05, 13.53)](47例)。また、これらの被験者における出血の持続時間は614.860±392.7503時間[488.400(139.25, 2,392.48)](120例) ③modified PBACスコア [平均値±標準偏差[中央値(最小値, 最大値)]。各評価期間中に同一被験者から複数のmodified PBACスコアが得られている場合、当該被験者のmodified PBACスコアはその期間中の合計値とされた] ④胎嚢排出確認前 20~24時間(115例)：0.8±2.51[0.0(0, 18)]、16~20時間(112例)：2.6±9.21[0.0(0, 76)]、12~16時間(76例)：1.7±3.74[0.0(0, 20)]、8~12時間(46例)：2.6±10.40[0.0(0, 70)]、4~8時間(109例)：3.4±9.11[1.0(0, 67)]、0~4時間(116例)：27.3±27.26[22.5(0, 186)] ④胎嚢排出確認後 0~4時間(105例)：21.9±21.04[15.0(1, 135)]、4~8時間(108例)：17.1±16.84[10.0(1, 94)]、8~12時間(66例)：10.9±13.60[5.0(0, 94)]、12~16時間(36例)：8.6±13.15[5.0(1, 80)]、16~20時間(104例)：7.4±6.99[5.0(1, 32)]、20~24時間(104例)：8.2±9.46[5.0(1, 72)] ⑤NRS [平均値±標準偏差[中央値(最小値, 最大値)]。各評価期間中に同一被験者から複数の下腹部痛のNRSが得られている場合、当該被験者の下腹部痛のNRSはその期間中の最大値が採用された] ⑥胎嚢排出確認前 8~9時間(23例)：0.7±1.18[0.0(0, 4)]、7~8時間(29例)：0.8±2.13[0.0(0, 10)]、6~7時間(45例)：0.7±1.19[0.0(0, 5)]、5~6時間(42例)：0.8±1.23[0.0(0, 5)]、4~5時間(58例)：1.5±2.41[0.0(0, 10)]、3~4時間(61例)：1.5±2.00[1.0(0, 9)]、2~3時間(65例)：2.6±2.77[2.0(0, 10)]、1~2時間(66例)：3.5±2.96[3.0(0, 10)]、0~1時間(98例)：3.8±3.10[3.0(0, 10)] ⑥胎嚢排出確認後 0~1時間(58例)：2.3±2.62[1.5(0, 10)]、1~2時間(44例)：2.8±2.55[3.0(0, 10)]、2~3時間(44例)：2.5±2.33[2.0(0, 10)]、3~4時間(27例)：2.6±2.36[2.0(0, 10)]、4~5時間(33例)：2.3±2.44[1.0(0, 10)]、5~6時間(34例)：2.0±1.83[2.0(0, 6)] ⑦ミフェプリストン又はミソプロストールと因果関係ありと判断される副作用の発現割合は37.5%(45/120例)。主な副作用は、下腹部痛15.0%(18/120例)、下痢14.2%(17/120例)及び嘔吐10.8%(13/120例)。なお、本試験では、子宮出血については、治療を要するもの又は治験担当医師が異常な出血と判断したものを有害事象とし、下腹部痛については、より強い鎮痛剤の使用が必要になったもの又は治験担当医師が異常な痛みと判断したものを有害事象とした(用法関連注意③、重要な基本的注意③④⑤参照) 【薬効薬理】①作用機序 ②ミフェプリストン：プロゲステ

#### 4 ミフェ

ロン受容体, グルココルチコイド受容体及びアンドロゲン受容体に結合親和性を有し, それぞれの受容体に対してアンタゴニスト作用を示す。また, 抗エストロゲン様作用を示す。人工妊娠中絶には, プロゲステロン受容体に対するアンタゴニスト作用に基づく子宮内膜の肥厚及び分化の抑制並びに脱落膜形成の抑制, 妊娠維持の障害や子宮頸管の熟化作用が寄与する ①ミソプロストール: プロスタノイド受容体EP3に結合親和性を有し, 当該受容体に対してアゴニスト作用を示す。人工妊娠中絶には, 子宮頸管の熟化や子宮筋の収縮が寄与する ②子宮内膜に対する作用: ミフェプリストンは, ウサギにおいて, プロゲステロンによる子宮内膜の肥厚及び分化を抑制。ミフェプリストンは, マウスにおいて, プロゲステロンによる子宮内膜の脱落膜反応を抑制 ③子宮頸管熟化作用: 妊娠マウスにおいて, ミフェプリストン投与後に摘出した子宮頸管の湿重量を増加させ, 子宮頸管のコラーゲン繊維を減少。妊娠マウスにおいて, ミソプロストール投与後に摘出した子宮頸管標本の開口度及び伸展度を増加 ④子宮収縮作用: ミソプロストールは, 妊娠中のヒト又はモルモットから摘出した子宮筋標本において, プロスタノイド受容体EP3を介し子宮筋を収縮(*in vitro*) ⑤妊娠動物に対する作用: ミフェプリストンは, 妊娠動物(マウス, ラット, モルモット, イヌ及びサル)において, 流産や早産を誘発する妊娠維持の障害作用を示した

**(性状)** ミフェプリストン(JAN)は帯黄色の粉末である。ジクロロメタン及びメタノールに溶けやすく, 水にほとんど溶けない。融点: 191~196℃

ミソプロストール(JAN)は無色~淡黄色の粘稠な液である。エタノール(96)にやや溶けやすく, アセトニトリルにやや溶けにくく, 水にほとんど溶けない

**(備考)** 再審査期間中(2023年4月28日から8年)

mesalazine (JP)  
**メサラジン**  
 潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤 **239**

**基本添付文書** 顆粒, 250・500mg錠, 坐剤, 注腸はペンタサ, 400mg錠はアサコール, 1,200mg錠はリアルダ2023年5月改訂

**製品** 規制等: (処方)

アサコール Asacol 錠400mg (ゼリア新薬)  
 ペンタサ Pentasa 錠250・500mg (杏林)  
 ペンタサ Pentasa 顆粒94% (分包0.265・0.53・1.06・2.12g) 坐剤1g 注腸1g (杏林)  
 メサラジン 錠250・500mg (日本ケミファ-共創未来, 日本薬品工業 日本薬品工業一沢井)  
 メサラジン 錠 [混]錠250・500mg (日医工)  
 メサラジン 錠 徐放錠250・500mg [混]錠250・500mg (東和薬品)  
 メサラジン 錠 徐放錠250・500mg (日医工ファーマー-日医工 日本ジェネリック)  
 メサラジン 腸溶錠400mg (沢井-日本ジェネリック マイラン EPD-ヴァイトリス)  
 メサラジン 注腸1g (健栄 日本ジェネリック)  
 リアルダ Lialda 錠1,200mg (持田)

**組成** [顆粒]: 94%  
 [錠剤(徐放錠, 腸溶錠)]: 1錠中250mg, 400mg, 500mg, 1,200mg  
 [坐剤]: 1個中1g  
 [注腸]: 1容器(100mL)中1g

**効能・効果** [顆粒, 250・500mg錠]: 潰瘍性大腸炎(重症を除く), クローン病

[400・1,200mg錠]: 潰瘍性大腸炎(重症を除く)

[坐剤]: 潰瘍性大腸炎(重症を除く)。効能関連注意: 直腸部の炎症性病変に対して使用する。なお, 本剤が腸内で到達する範囲は直腸部に限局されるため, S状結腸より口側の炎症には効果が期待できない(薬物動態参照)

[注腸]: 潰瘍性大腸炎(重症を除く)。効能関連注意: 脾わん曲部より口側の炎症には効果が期待できない(薬物動態参照)

**用法・用量** メサラジンとして

[顆粒, 250・500mg錠]: ①潰瘍性大腸炎 ②成人: 1日1,500mgを食後3回に分服するが, 寛解期には, 必要に応じて1日1回の投与とすることができる(増減)。1日2,250mgを上限とする。ただし, 活動期には, 必要に応じて1日4,000mgを2回に分服できる ③小児: 1日30~60mg/kgを食後3回に分服(増減)。1日2,250mgを上限とする ④クローン病 ⑤成人: 1日1,500~3,000mgを食後3回に分服。適宜減量 ⑥小児: 1日40~60mg/kgを食後3回に分服(増減)。**用法関連注意** ①1日4,000mgへの増量は, 再燃寛解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者(直腸炎型を除く)に対して行うよう考慮する(臨床成績参照) ②1日4,000mgを, 8週間を超えて投与した際の有効性は確立していないため, 患者の病態を十分観察し, 漫然と1日4,000mgの投与を継続しない ③本剤をメサラジン注腸剤又は坐剤と併用する場合には, メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し, 特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど, 十分に注意する。併用時に異常が認められた場合には, 減量又は中止する等の適切な処置を行う(特定背景関連注意参照)

[400mg錠]: 1日2,400mgを食後3回に分服するが, 寛解期には, 必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には, 1日3,600mgを食後3回に分服。患者の状態により適宜減量。**用法関連注意** ①1日3,600mgを, 8週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないため, 漫然と投与せず, 患者の病態を十分観察し, 重症度, 病変の広がり等に応じて適宜減量を考慮する ②本剤をメサラジン注腸剤と併用する場合には, メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し, 特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど, 十分に注意する。併用時に異常が認められた場合には, 減量又は中止する等の適切な処置を行う(特定背景関連注意参照)

[1,200mg錠]: 1日1回2,400mgを食後経口投与。活動期は, 1日1回4,800mgを食後経口投与。患者の状態により適宜減量。**用法関連注意** ①1日4,800mgを投与する場合は, 投与開始8週間を目安に有効性を評価し, 漫然と継続しない ②本剤をメサラジン注腸剤又は坐剤と併用

する場合には, メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し, 特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど, 十分に注意する。併用時に異常が認められた場合には, 減量又は中止するなどの適切な処置を行う(特定背景関連注意参照)

[坐剤, 注腸]: 坐剤は1日1個(1g)直腸内挿入, 注腸は1日1個(1g)直腸内注入(適宜減量)。**用法関連注意**: 本剤をメサラジン経口剤と併用する場合には, メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し, 特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては, 十分に注意する。併用時に異常が認められた場合には, 坐薬は中止, 注腸は減量又は中止する等の適切な処置を行う(特定背景関連注意参照)

**禁忌** ①重篤な腎障害のある患者(特定背景関連注意参照) ②重篤な肝障害のある患者(特定背景関連注意参照) ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者([顆粒, 250・500mg錠, 坐剤, 注腸]重要な基本的注意参照) ④⑤[顆粒, 250・500mg錠, 坐剤, 注腸]サリチル酸エステル類又はサリチル酸塩類に対する過敏症の既往歴のある患者[交差アレルギーを発現するおそれがある] ⑥[400・1,200mg錠]サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者[交差アレルギーを発現するおそれがある]

[顆粒, 250・500mg錠]: 【重要な基本的注意】①メサラジンにより過敏症状(発熱, 腹痛, 下痢, 好酸球増多等)が発現することがあり, また, 潰瘍性大腸炎・クローン病が悪化することがあるため, 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(禁忌参照) ②間質性腎炎が報告されているため, 投与中はクレアチニン等の腎機能をモニターするなど, 患者の状態を十分に観察する(特定背景関連注意参照, 重大な副作用参照) ③再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少症が現れることがあるので, 投与期間中は血液検査を行う(重大な副作用参照) ④肝炎, 肝機能障害, 黄疸が報告されているため, 投与中はAST, ALT等の肝機能をモニターするなど, 患者の状態を十分に観察する(特定背景関連注意参照, 重大な副作用参照) ⑤脾炎が現れることがあるので, 投与期間中は血清アマラーゼの検査を行う(重大な副作用参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者: 錠剤をサラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に投与したところ, 国内の臨床試験で39例中3例(7.7%), 外国において43例中2例(4.7%)に同様のアレルギー症状が認められた。そのため, サラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に投与する場合は注意する ②腎機能障害患者 ③重篤な腎障害のある患者: 投与しない。腎障害が更に悪化するおそれがある(禁忌参照) ④腎機能の低下している患者(重篤な腎障害のある患者を除く): 排泄が遅延し副作用が現れるおそれがある(用法関連注意参照, 重要な基本的注意参照) ⑤肝機能障害患者 ⑥重篤な肝障害のある患者: 投与しない。肝障害が更に悪化するおそれがある(禁忌参照) ⑦肝機能の低下している患者(重篤な肝障害のある患者を除く): 代謝が遅延し副作用が現れるおそれがある(用法関連注意参照, 重要な基本的注意参照) ⑧妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。海外において新生児に血液疾患(白血球減少症, 血小板減少症, 貧血)が起きることが報告されている。なお, メサラジンの動物実験(ラット)では催奇形性は認められていない ⑨授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。ヒト母乳中へ移行することが報告されている(外国データ)。また, 国内及び海外において乳児に下痢が起きることが報告されている ⑩小児等: 専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用する。小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑪高齢者: 低用量(例えば750mg/日)から開始するなど慎重に投与する。一般に生理機能(腎機能, 肝機能等)が低下している(用法関連注意参照)

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 ・フロセミド ・スピロラクトン ・トピロロールメチアジド等 ステロイド剤 ・プレドニゾロン ・ベタメタゾン	臨床検査値(尿量, 尿中ナトリウム, カリウム及び塩素イオン)の変動に注意する	動物実験(ラット)で, メサラジンの大量投与(300mg/kg)により, 尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる

## 2 メサラ

・デキサメタゾン等 アザチオプリン メルカプトプリン	骨髄抑制が現れる おそれがある	本剤は、チオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある
----------------------------------	--------------------	--

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**間質性肺疾患**(頻度不明)：間質性肺疾患(好酸球性肺炎、肺肺炎、肺臓炎、間質性肺炎等)が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常等が現れた場合には、中止し適切な処置を行う ③**心筋炎**(0.1%未満)\*、**心膜炎**(頻度不明)、**胸膜炎**(頻度不明)：胸痛、胸部痛、心電図異常等が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う ④**間質性腎炎**、**ネフローゼ症候群**、**腎機能低下**、**急性腎障害**(いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意⑤参照) ⑤**再生不良性貧血**、**汎血球減少症**、**無顆粒球症**(いずれも頻度不明)、**血小板減少症**(0.1%未満)\*：(重要な基本的注意⑤参照) ⑥**肝炎**(0.1%未満)\*、**肝機能障害**(頻度不明)、**黄疸**(0.1%未満)\*：肝炎、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある(重要な基本的注意⑤参照) ⑦**肺炎**(0.1%未満)\*：(重要な基本的注意⑤参照) ⑧**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明) ⑨**薬剤性過敏症候群**(頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する。\*：発現頻度(錠剤による)は、国内の臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出

### ② その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚		発疹、癢痒感、丘疹	紅斑、尋麻疹	脱毛
消化器	下痢	腹痛、血便、下血、アミラーゼ上昇、嘔気、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎	粘液便、嘔吐	舌・口腔内・胃内容物・便等の変色(黒色等)
肝臓	AST・ALT・ $\gamma$ -GTP・Al-P・ビリルビンの上昇等の肝機能異常			
腎臓		クレアチニン・尿中NAG・尿中ミクログロブリンの上昇・尿蛋白等の腎機能異常	尿着色	
血液		白血球減少、好酸球増多、貧血		
その他		発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠感	浮腫、筋肉痛、CK上昇	むくみ、末梢神経障害、めまい、胸部痛、頸部痛、ループス様症候群、CRP上昇

発現頻度(錠剤による)は、国内の臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出

【適用上の注意】①**薬剤投与時の注意** ②**〔顆粒〕放出調節剤**であることより、かまわずに服用する。また、乳鉢による混合粉碎は避ける ③**〔250・500mg錠〕二分割して服用可能であるが、放出調節剤であることより、かまわずに服用する。また、乳鉢による混合粉碎は避ける** ④**薬剤投与後の注意**：本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いものがみられることがある 【取扱い上の注意】保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない 【保存等】室温保存。有効期間：3年

〔400mg錠〕：【重要な基本的注意】①**ネフローゼ症候群**、**間質性腎**

炎が報告されているため、投与中は腎機能を検査するなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑤参照) ②**肝炎**、**肝機能障害**、**黄疸**が報告されているため、投与中はAST、ALT等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑤参照) ③**再生不良性貧血**、**汎血球減少症**、**無顆粒球症**等が報告されているため、投与中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑤参照) ④**肺炎**が報告されているため、投与中は血清アミラーゼの検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑤参照) ⑤**メサラジンにより過敏症状(発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は中止するなどの適切な処置を行う** 【特定背景関連注意】①**合併症・既往歴等のある患者** サラズルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者：本剤を投与する場合には、慎重に投与する。腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状が現れた場合には、中止する ②**腎機能障害患者** ③**重篤な腎障害のある患者**：投与しない。腎障害が更に悪化するおそれがある(禁忌①参照) ④**腎機能の低下している患者(重篤な腎障害のある患者を除く)**：排泄が遅延し、副作用が現れるおそれがある(用法関連注意⑤参照) ⑤**肝機能障害患者** ⑥**重篤な肝障害のある患者**：投与しない。肝障害が更に悪化するおそれがある(禁忌②参照) ⑦**肝機能の低下している患者(重篤な肝障害のある患者を除く)**：代謝が遅延し、副作用が現れるおそれがある(用法関連注意⑤参照) ⑧**妊婦**：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない ⑨**授乳婦**：治療上の有益性及び母乳栄養の必要性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている ⑩**小児等**：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑪**高齢者**：十分観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能(腎機能、肝機能等)が低下している(用法関連注意⑤参照)

### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン メルカプトプリン	骨髄抑制が現れるおそれがある	メサラジンがチオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これら薬剤の代謝を阻害するとの報告がある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**再生不良性貧血**、**汎血球減少症**、**無顆粒球症**、**白血球減少症**、**好中球減少症**、**血小板減少症**(いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意⑤参照) ③**心筋炎**、**心膜炎**、**胸膜炎**(いずれも頻度不明)：胸痛、心電図異常、胸水等が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う ④**間質性肺疾患**(0.1%)：間質性肺疾患(間質性肺炎、好酸球性肺炎等)が現れることがあるので、呼吸困難、胸痛、咳嗽が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う ⑤**肺炎**(頻度不明)：急性肺炎が現れることがある(重要な基本的注意⑤参照) ⑥**間質性腎炎**、**ネフローゼ症候群**、**腎不全**(いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意⑤参照) ⑦**肝炎**、**肝機能障害**、**黄疸**(いずれも頻度不明)：肝炎\*、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある(重要な基本的注意⑤参照)。\*：海外における情報を参考とした ⑧**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明) ⑨**薬剤性過敏症候群**(頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する

### ② その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、尋麻疹、癢痒	
血液	好酸球増加	白血球減少、単球増加	貧血
消化器		腹痛、下痢、腹部膨満、悪心、消化	嘔吐、リパーゼ増加、血便、下血

		不良, 鼓腸, 血中 アマラーゼ増加	
肝臓	ビリルビン増加	AST増加, ALT増加, γ-GTP増加, Al-P増加, LDH増加	
腎臓	尿中NAG増加	BUN増加	血中クレアチニン 増加, クレアチニ ンクリアランス減 少*
その他	CRP増加	頭痛, めまい, 関 節痛, 錯覚(しび れ等)	発熱, 耳鳴, 筋肉 痛, 体重減少*, 脱 毛症, ループス様 症候群, 赤血球沈 降速度増加*

\*: 海外における情報を参考とした

【適用上の注意】①薬剤投与時の注意: 放出調節製剤であることより, かまわずに服用する。また, 乳鉢による粉碎は避ける ②薬剤投与後の注意: 便中に錠剤がみられる場合がある 【取扱い上の注意】①ビロ-包装開封後は湿気を避けて保存する ②吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため, 服用直前にPTPシートから錠剤を取り出す ③分包した場合には, 湿気を避けて保存する。なお, 自動分包機内での保存は避ける ④自動分包機内での落下により, 錠剤に亀裂が入る可能性があるため, 取扱いには注意する 【保存等】室温保存。有効期間: 4年

【1,200mg錠】: 【重要な基本的注意】①間質性腎炎, ネフローゼ症候群, 腎不全が報告されているため, 投与中は腎機能を検査するなど, 患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑨参照) ②肝機能障害, 肝炎, 黄疸が報告されているため, 投与中はAST, ALT等の肝機能をモニターするなど, 患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑨参照) ③再生不良性貧血, 汎血球減少症, 無顆粒球症, 白血球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症が現れることがあるため, 投与期間中は血液検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑨参照) ④肺炎が現れることがあるので, 投与期間中は血清アマラーゼの検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑨参照) ⑤メサラジンにより過敏症状(発熱, 腹痛, 下痢, 好酸球増多等)が発現することがあり, また, 潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため, 異常が認められた場合には, 減量又は中止するなどの適切な処置を行う 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者: 腹部の痙攣, 腹痛, 発熱, 重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状が現れた場合は, 中止する ②腎機能障害患者 ③重篤な腎障害のある患者: 投与しない。腎障害が更に悪化するおそれがある(禁忌①参照) ④腎機能の低下している患者(重篤な腎障害のある患者を除く): 排便が遅延し, 副作用が現れるおそれがある。中等度から重度の腎障害患者は臨床試験では除外されている(用法関連注意②参照) ⑤肝機能障害患者 ⑥重篤な肝障害のある患者: 投与しない。肝障害が更に悪化するおそれがある(禁忌②参照) ⑦肝機能の低下している患者(重篤な肝障害のある患者を除く): 代謝が遅延し, 副作用が現れるおそれがある。中等度から重度の肝障害患者は臨床試験では除外されている(用法関連注意②参照) ⑧妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。なお, 動物試験において, 催奇形性は認められていない ⑨授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また, 乳児に下痢が起きることが報告されている ⑩小児等: 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑪高齢者: 十分観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能(腎機能, 肝機能等)が低下している(用法関連注意②参照)

#### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン メルカプトプリン水和物	骨髄抑制が現れるおそれがある	メサラジンがチオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど, これら薬剤の代謝を阻害するとの報告がある

【副作用】次の副作用が現れることがあるので, 観察を十分にに行い, 異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②再生不良性貧血, 汎血球減少症, 無顆粒球症,

白血球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症(いずれも頻度不明): (重要な基本的注意⑨参照) ⑩心膜炎(0.1~1%未満), 心筋炎(頻度不明), 胸膜炎(頻度不明): 胸部痛, 心電図異常, 胸水等が認められた場合には, 中止するなど適切な処置を行う ⑪間質性肺疾患(間質性肺炎, 器質性肺炎, 胞膜炎, 好酸球性肺炎等)(0.1~1%未満): 呼吸困難, 胸痛, 咳嗽が現れた場合には, 中止するなど適切な処置を行う ⑫肺炎(頻度不明): (重要な基本的注意⑨参照) ⑬間質性腎炎, ネフローゼ症候群, 腎不全(いずれも頻度不明): (重要な基本的注意⑨参照) ⑭肝機能障害, 肝炎, 黄疸(いずれも頻度不明): AST, ALT, γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害, 肝炎, 黄疸が現れることがある(重要な基本的注意⑨参照) ⑮中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明) ⑯薬剤性過敏症候群(頻度不明): 初期症状として発疹, 発熱がみられ, 更に肝機能障害, リンパ節腫脹, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れることがある。なお, ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く, 中止後も発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する

#### ②その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
過敏症		痒痒症, 発疹, アレルギ-反応	荨麻疹, 顔面浮腫, 血管浮腫
血液		貧血, 好酸球数増加	
消化器	潰瘍性大腸炎の悪化, アミラーゼ増加	腹部膨満, 腹痛, 下痢, 血便排泄	大腸炎, 消化不良, 鼓腸, 悪心, 嘔吐
肝臓	ビリルビン増加	Al-P増加, ALT増加, AST増加, γ-GTP増加,	
腎臓・泌尿器	尿中N-アセチルβ-D-グルコサミニダーゼ(NAG)増加	尿中蛋白陽性, 尿中血陽性	クレアチニン増加
その他		頭痛, 発熱, 脱毛症, 浮動性めまい, 傾眠, 筋肉痛, CRP増加	無力症, 疲労, 関節痛, 背部痛, 頸痛, 痙攣, ループス様症候群

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ③吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため, PTPシートから取り出し一包化調剤することは避ける ④乳鉢による粉碎は行わない ⑤薬剤交付時の注意: 服用直前にPTPシートから錠剤を取り出させる ⑥薬剤投与時の注意: 放出制御製剤であることより, かまわずに服用する ⑦薬剤投与後の注意 ⑧便中に錠剤が認められることがある ⑨尿中のメサラジン又はその代謝物は, 排尿後, 次亜塩素酸塩を含有する漂白剤と接触することにより変色することがある 【保存等】冷所保存。有効期間: 3年 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上, 適切に実施する

【坐剤, 注腸】: 【重要な基本的注意】①メサラジンにより過敏症状(発熱, 腹痛, 下痢, 好酸球増多等)が発現することがあり, また, 潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため, 異常が認められた場合には, 中止するなど適切な処置を行う(禁忌③参照) ②錠剤において, 間質性肺炎が報告されているため, 投与中はクレアチニン等の腎機能をモニターするなど, 患者の状態を十分に観察する(特定背景関連注意⑨⑩, 重大な副作用⑨参照) ③再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少症が現れることがあるため, 投与期間中は血液検査等を行う(重大な副作用⑨参照) ④肝炎, 肝機能障害, 黄疸が報告されているため, 投与中はAST, ALT等の肝機能をモニターするなど, 患者の状態を十分に観察する(特定背景関連注意⑨⑩, 重大な副作用⑨参照) ⑤肺炎が現れることがあるので, 投与期間中は血清アマラーゼの検査等を行う(重大な副作用⑨参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者: メサラジン錠をサラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に投与したところ, 国内の臨床試験で39例中3例(7.7%), 外国において43例中2例(4.7%)と同様のアレルギー症状が認められた。そのため, サラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に投与する場合は注意する ②腎機能障害患者 ③重篤な腎障害のある患者: 投与しない。腎障害が更に悪化するおそれがある(禁忌①参照) ④腎機能の低下している患者(重篤な腎障害のある患者を除

#### 4 メサラ

く)：排泄が遅延し副作用が現れるおそれがある(用法関連注意、重要な基本的注意<sup>②</sup>参照) **③肝機能障害患者** **④重篤な肝障害のある患者**：投与しない。肝障害が更に悪化するおそれがある(禁忌<sup>③</sup>参照) **⑤肝機能の低下している患者(重篤な肝障害のある患者を除く)**：代謝が遅延し副作用が現れるおそれがある(用法関連注意、重要な基本的注意<sup>②</sup>参照) **④妊婦**：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物実験(ラット)では催奇形性は認められていない **⑤授乳婦**：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する **⑥小児等**：小児等を対象とした臨床試験は実施していない **⑦高齢者**：一般に生理機能(腎機能、肝機能等)が低下している(用法関連注意参照)。<sup>⑧注腸は次も含む</sup> 減量するなど慎重に投与する

#### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 ・フロセミド ・スピロラクトン ・トリクロルメチアジド等 ステロイド剤 ・プレドニゾロン ・デキサメタゾン ・ベタメタゾン等	臨床検査値(尿量、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン)の変動に注意する	動物実験(ラット)で、メサラジンの大量投与(300mg/kg)により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる
アザチオプリン メルカプトプリン	骨髄抑制が現れるおそれがある	本剤は、チオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

**①重大な副作用** **②間質性肺疾患(頻度不明)**：間質性肺疾患(好酸球性肺炎、肺肺炎、肺臓炎、間質性肺炎等)が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常等が現れた場合には、中止し適切な処置を行う **③心筋炎、心膜炎、胸膜炎(いずれも頻度不明)**：胸水、胸痛、心電図異常等が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う **④間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎障害(いずれも頻度不明)**：(重要な基本的注意<sup>②</sup>参照) **⑤再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症(いずれも頻度不明)**：(重要な基本的注意<sup>②</sup>参照) **⑥肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)**：肝炎、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある(重要な基本的注意<sup>②</sup>参照) **⑦肺炎(頻度不明)**：(重要な基本的注意<sup>②</sup>参照) **⑧中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)**、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)** **⑨薬剤性過敏症候群(頻度不明)**：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する

#### ②その他の副作用

	1%以上	0.01~1%未満	0.01%未満	頻度不明
皮膚	発疹、丘疹、蕁麻疹、紅斑		脱毛	痒痒感
消化器	下痢、腹痛、嘔気、嘔吐	血便 <sup>a</sup> 、下血 <sup>a</sup> 、アマラーゼ上昇、腹部膨満感 <sup>b</sup> 、便秘 <sup>b</sup> 、粘液便 <sup>b</sup>		食欲不振、口内炎、便の変色(黒色等)
肝臓			AST・ALT・ $\gamma$ -GTP・Al-P・ビリルビンの上昇等の肝機能異常	
腎臓		尿着色 <sup>a</sup>	クレアチニン・尿中NAG・尿中ミクログロブリンの上昇・尿蛋白等の腎機能異常	
血液			白血球減少、貧	

			血、好酸球増多
その他	頭痛	CK上昇 <sup>a</sup>	筋肉痛、関節痛、ループス様症候群

副作用頻度は、国内の250・500mg錠の臨床成績及び市販後調査結果、又は外国における市販後調査結果(経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない)。<sup>a</sup>：国内で250・500mg錠において認められた副作用

【適用上の注意】〔注腸〕薬剤交付時の注意 **①本剤はポリエチレン製の容器に入った液剤で、窒素充填したアルミの袋に入っている。使用前直前に袋から取り出して使用するよう患者に指導する(取扱い上の注意<sup>②</sup>参照)** **②使用方法**：添付文書参照 **③メサラジンは光及び酸素の影響で分解されやすいため、アルミ袋を開封したものは保存できない(取扱い上の注意<sup>②</sup>参照)** **④本品は白色～微黄色の懸濁液である。メサラジンは酸化により分解されやすく有色の分解物を生成するため、上澄液が無色～微黄色の範囲を超えて着色したものは使用しない** **【取扱い上の注意】** **①〔坐剤〕開封するとわずかに着色することがあるので、開封後は速やかに使用する** **②〔注腸〕アルミ袋開封後は、速やかに使用する(適用上の注意<sup>①②</sup>参照)** **【保存等】室温保存。有効期間：3年**

〔顆粒、250・500mg錠〕：【薬物動態】**①血中濃度** **②〔顆粒〕健康成人(各30例)に顆粒94g又は250mg錠(両剤共メサラジンとして1g)を空腹時に単回経口投与時の血漿中未変化体の濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)は次表のとおり**

	ペンタササ錠94g	ペンタサ錠250mg
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,333.2±815.7	1,341.0±767.8
T <sub>max</sub> (hr)	2.6±1.5	2.2±1.3
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.0±1.4	2.0±1.6
AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	4,316.6±1,913.4	4,113.9±1,964.8

**③〔250・500mg錠〕** **④錠剤及びメサラジン原薬の単回経口投与**：健康成人(各5例)に1g(250mg錠4錠)又はメサラジン原薬1gを空腹時に単回経口投与時の血漿中未変化体の濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)は次表のとおり

	ペンタサ錠	メサラジン原薬
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,448.6±586.4	20,733.7±2,744
T <sub>max</sub> (hr)	2.3±0.5	0.8±0.1
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.4±0.7	4.5±0.4

**④錠剤1回1g、1日3回7日間反復経口投与**：健康成人に1g(250mg錠4錠)を1日3回、7日間反復経口投与時、血漿中未変化体及び代謝物であるN-アセチルメサラジン(アセチル体)濃度はともに4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった **⑤錠剤1回2g、1日2回6日間反復経口投与**：健康成人(各6例)に2g(250mg錠8錠)を1日2回、6日間反復経口投与時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)は次表のとおり。また、血漿中未変化体及びアセチル体濃度はともに4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった

測定時期	未変化体1日目	未変化体6日目	アセチル体1日目	アセチル体6日目
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7,189.5±5,093.1	7,242.0±3,334.5	7,676.0±4,671.4	7,385.3±3,142.5
T <sub>max</sub> (hr)	2.8±0.8	3.0±0.9	3.0±0.9	2.8±0.8
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.0±3.8	5.3±1.4	7.9±2.7	5.8±1.4
AUC(ng・hr/mL)	23,065.7±12,961.4 <sup>#1</sup>	30,563.7±10,722.4 <sup>#2</sup>	44,063.7±18,400.0 <sup>#1</sup>	56,552.5±14,999.3 <sup>#2</sup>

<sup>#1</sup>：AUC<sub>0-24</sub>。<sup>#2</sup>：AUC<sub>0-72</sub>

**②吸収** 食事の影響：健康成人に1g(250mg錠4錠)食後単回経口投与時、空腹時に比べ未変化体及びアセチル体の血漿中濃度推移が低下する傾向を示したが、投与後96時間までの尿中及び糞中への排泄率に差はなかった

**③分布**：蛋白結合率は未変化体で約70%、アセチル体で約88%(in vitro)

**④代謝**：メサラジンは全身に分布するN-アセチルトランスフェラーゼによって生体内でアセチル体に代謝される **⑤排泄**：健康成人に1g(250mg錠4錠)食後単回経口投与96時間後の尿中排泄率28.4%(アセチル体として27.7%)、糞中排泄率50.0%(アセチル体として23.5%)。健康成人に2g(250mg錠8錠)を1日2回、6日間反復経口投与時、尿中排泄は投与開始後4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められず、144時間後まで

の累積尿中排泄率は34.7% (アセチル体として25.6%) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：錠剤の成績 ①国内比較試験を含む臨床試験：二重盲検群間比較試験を含む臨床試験での錠剤の効果判定189例の試験結果の概要は次表のとおり。潰瘍性大腸炎に対し、二重盲検群間比較試験で有用性が認められた

疾患(ステージ)	投与量*(g/日)	投与期間	中等度以上の改善率又は有効率
潰瘍性大腸炎(活動期)	0.75~2.25	4週間	改善率70.3% (78/111)
潰瘍性大腸炎(寛解期)	0.75~2.25	12ヵ月	有効率91.9% (34/37)
クローン病(活動期)	1.5~3.0	4週間以上12週間	改善率54.8% (17/31)
クローン病(寛解期)	1.5~3.0	12ヵ月	有効率90.0% (9/10)

\*：1日3回投与

②国内第Ⅲ相用量比較試験(1日4g投与と2.25g投与との比較) ③再燃寛解型で中等症(UC-DAIスコア\*6以上8以下)の潰瘍性大腸炎患者(直腸炎型を除く)123例を対象に、錠剤を1日3回2.25g又は1日2回4gを8週間反復投与し、UC-DAIスコアの改善度について1日4g投与の1日2.25g投与に対する優越性を検証する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。UC-DAIスコアの投与前後の改善度で、1日4g投与の1日2.25g投与に対する優越性が検証された。\*：排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を0~3の4段階でスコア付けし、合計したスコア(0~12)

投与群	投与開始日* <sup>3</sup>	投与8週後又は中止時* <sup>3</sup>	投与前後の変化* <sup>4</sup>	投与前後の変化における群間差* <sup>4</sup>
2.25g (59例)* <sup>1</sup>	7.0±0.8	6.1±3.6	-0.8 [-1.8~-0.1]	-2.2* <sup>5</sup> [-3.4~-1.0]
4g (59例)* <sup>2</sup>	7.0±0.8	4.0±2.9	-3.0 [-3.8~-2.3]	

\*<sup>1</sup>：1日3回投与。\*<sup>2</sup>：1日2回投与。\*<sup>3</sup>：平均値±標準偏差。\*<sup>4</sup>：平均値[95%信頼区間]。\*<sup>5</sup>：t-検定(t=-3.705, P<0.001)

④副作用発現頻度は2.25g群で25.4% (16/63例)、4g群で21.7% (13/60例)。主な副作用は、2.25g群では尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ(NAG)増加6.6% (4/61例)、血小板数増加4.9% (3/61例)、好酸球百分率増加4.8% (3/63例)、胃不快感及びAST増加3.2% (2/63例)、4g群では尿中NAG増加10.0% (6/60例)、血中ビリルビン増加5.0% (3/60例)、リンパ球百分率減少3.3% (2/60例)(用法関連注意<sup>①</sup>参照) ⑤国内第Ⅲ相用法比較試験(1日1回投与と1日3回投与との比較) ⑥寛解期潰瘍性大腸炎患者301例を対象に錠剤を1日1回(1回1.5g又は2.25g)又は1日3回(1回0.5g又は0.75g)、52週間反復投与し、寛解維持率について1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性を検証する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。UC-DAIスコアで評価した寛解維持率で、1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性が検証された

投与群	被験者数	寛解維持した被験者数* <sup>1</sup>	寛解維持率(%) <sup>2</sup>	群間差(%) <sup>3</sup>
1日1回	141	112	79.4	7.8 [-2.2~17.8]
1日3回	141	101	71.6	

\*<sup>1</sup>：投与52週後又は中止時まで再燃しなかった被験者数。\*<sup>2</sup>：寛解維持率(%)=(寛解維持した被験者数÷被験者数)×100。\*<sup>3</sup>：1日1回投与群-1日3回投与群[95%信頼区間]、非劣性マージン：-10%

⑦副作用発現頻度は1日1回群で5.9% (9/152例)、1日3回群で4.0% (6/149例)で、主な副作用は、1日3回群の胃炎1.3% (2/149例) 【薬効薬理】①作用機序：主な作用機序として炎症性細胞から放出される活性酸素を消去し、炎症進展と組織障害の抑制、及びロイコトリエンB<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)の生成抑制による炎症性細胞の組織への浸潤の抑制が考えられる。その他の作用機序として、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、血小板活性化因子(PAF)の生成抑制作用、インターロイキン-1β(IL-1β)産生抑制作用の一部関与の可能性を推察 ②活性酸素に対する作用：in vitroでフリーラジカル(DPPHL)還元作用、過酸化水素消去作用、次亜塩素酸イオン消去作用、過酸化脂質抑制作用(in vitro, in vivo)が認められた ③LTB<sub>4</sub>に対する作用：ラット好中球でのLTB<sub>4</sub>生成を抑制(in vitro) ④動物モデルに対する障害抑制効果 ⑤潰瘍性大腸炎類似モデル ⑥ラット酢酸誘発モデルに顆粒50、100mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた ⑦ウサギγ-分解カラゲニン誘発モデルに顆粒150mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた ⑧クローン病類似モデル：ラットTNBS誘発モデルに顆粒50mg/kg経口投与で有意な障害抑制効果が認められた

【400mg錠】：【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：健康成人男性(6例)に空腹時単回経口投与時の血漿中未変化体の推移は添付文書参照、薬物動態学的パラメータは次表のとおり。\*：単回投与の承認最大用量は、寛解期における1回2.4g

投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
0.4g	14.7±9.0	58.8±68.4	14.3±11.6
1.2g	12.3±6.3	550.6±636.0	33.9±25.5
2.4g	14.0±5.9	719.6±566.1	24.7±21.6
4.8g	18.0±11.0	1,723.6±625.6	9.1±8.2

③反復投与：健康成人男性(6例)に1回1.2g、1日3回を7日間反復経口投与時の血漿中未変化体の濃度推移は2日目より定常状態に達し、単回投与時と比較し大きな変動はないものと考えられた ④吸収 食事の影響：健康成人男性(6例)に2.4gを単回経口投与時の総食時投与と食後投与による未変化体の薬物速度論的パラメータを比較したところ、食後経口投与時の薬物速度論的パラメータは、絶食時経口投与のパラメータと統計学的有意な差はみられなかった ⑤分布 組織移行：イス(6例)に0.4gを経口投与し、投与22時間後に小腸・大腸での粘膜内濃度を測定した結果、投与22時間後の粘膜内濃度は大腸が最も高く、小腸上部・下部の約10倍 ⑥排泄：健康成人男性に0.4g、1.2g、2.4g、4.8gを単回経口投与後96時間までの各投与量に対する未変化体の尿中排泄率は0.3~1.2%、アセチル体の尿中排泄率は17.1~23.6%。2.4g及び4.8gを単回経口投与後96時間までの未変化体の糞中排泄率は40.1及び31.7%。アセチル体の糞中排泄率は5.9及び2.1%。尿中排泄及び糞中排泄に食事及び反復投与の影響はみられなかった。\*：単回投与の承認最大用量は、寛解期における1回2.4g 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相試験：活動期又は寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した二重盲検群間比較試験の結果、本剤1日3回投与の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた ②活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果(投与期間：8週間)

⑦投与群別

投与群	UC-DAIスコア* <sup>1</sup> の減少度* <sup>2</sup> (活動期指数) [95%信頼区間]	寛解率* <sup>3</sup>	有効率* <sup>4</sup>
2.4g/日	1.5[0.7-2.3](58例)	30.3%(20/66)	45.5%(30/66)
3.6g/日	2.9[2.3-3.5](62例)	45.3%(29/64)	64.1%(41/64)

⑧重症度(UC-DAIスコア)、病変の広がり別

	投与群	UC-DAIスコア* <sup>1</sup> の減少度* <sup>2</sup> (活動期指数)
重症度	3以上5以下	2.4g/日 1.7(23例) 3.6g/日 1.8(27例)
	6以上8以下	2.4g/日 1.3(35例) 3.6g/日 3.7(35例)
病変の広がり	直腸炎型	2.4g/日 1.8(22例) 3.6g/日 1.7(23例)
	その他	2.4g/日 1.3(36例) 3.6g/日 3.6(39例)

\*<sup>1</sup>：排便回数、血便、大腸内視鏡検査による粘膜所見、医師の全般的評価の4項目を点数化した合計点。\*<sup>2</sup>：(投与前のUC-DAIスコア)-(最終判定時のUC-DAIスコア)。\*<sup>3</sup>：最終判定時におけるUC-DAIスコアが2以下、かつ血便スコアが0になった症例を寛解として算出。\*<sup>4</sup>：寛解に至らなかった症例のうちUC-DAIスコアの減少度が2以上であった症例を改善として、寛解例と改善例を有効として算出

⑨副作用の発現頻度は、2.4g群で40.9% (27/66例)、3.6g群で48.4% (31/64例)。主な副作用は、2.4g群で尿中NAG増加13.6% (9/66例)、CRP増加、好酸球数増加各9.1% (6/66例)、3.6g群で尿中NAG増加12.5% (8/64例)、血中ビリルビン増加、CRP増加各7.8% (5/64例) ⑩寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果 ⑪2.4g/日を1日3回48週間投与時、血便の非発現率(%) [95%信頼区間]は76.9% (50/65) [64.9~86.4]、非再燃率\*は80.0% (52/65)。\*：血便スコア1以上、かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し、再燃とならなかった症例数の割合として算出 ⑫副作用の発現頻度は、44.6% (29/65例)。主な副作用は、尿中NAG増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、好酸球数増加各9.2% (6/65例) ⑬用法追加試験(1日1回投与と1日3回投与との比較) ⑭寛解期潰瘍性大腸炎患者を対象に、2.4g/日を48週間反復投与時の寛解維持作用について、非再燃率を主要評価項目として1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性を検証した結果、主要解析で非劣性が検証された

用法	症例数	非再燃率* <sup>1</sup> (%) [95%信頼区間]	群間差* <sup>2</sup> (%) [95%信頼区間]
1日1回	301	88.4[84.3~91.7]	-1.3[-6.2~3.7]

1日3回	299 <sup>*3</sup>	89.6[85.7~92.8]
------	-------------------	-----------------

<sup>\*1</sup>: 血便スコア1以上, かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し, 再燃とならなかった症例数の割合として算出。<sup>\*2</sup>: 1日1回投与群-1日3回投与群(95%信頼区間), 非劣性の限界値; -10%。<sup>\*3</sup>: 最終判定時の再燃の有無が欠測となった2例を除外

⑦副作用の発現頻度は, 1日1回群で4.3%(13/302例), 1日3回群5.3%(16/301例)。主な副作用は, 1日1回群で尿中NAG増加1.7%(5/302例), 1日3回群で尿中NAG増加1.7%(5/301例), 腹部膨満1.0%(3/301例) 【薬効薬理】①作用機序: 過酸化水素消去作用, 一重項酸素消去作用, 1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジルラジカル還元能, 脂質過酸化抑制作用及びロイコトリエンB<sub>4</sub>産生抑制作用を有した(*in vitro*) ②実験的大腸炎モデルにおける効果: 3%デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎モデルで, 0.1g/kgの経口投与時, 血便の改善, 赤白血球数及びヘマトクリット値の増加及び白血球数の減少が認められた

[1,200mg錠]: 【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与: 健康成人に2.4g, 4.8gを絶食単回経口投与時の血漿中未変化体濃度の推移は添付文書参照, 薬物動態パラメータは次表のとおり

	投与量(g)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr) <sup>*</sup>	t <sub>1/2</sub> (hr)
未変化体 (メサラジン)	2.4	900±922 (10例)	25.0 (6.00-34.0)	10.5±6.95 (4例)
	4.8	1,591±932 (10例)	26.0 (6.00-34.0)	6.55±1.76 (3例)
アセチル体 (代謝物)	2.4	1,398±765 (10例)	25.0 (6.00-36.0)	7.62±3.92 (6例)
	4.8	2,548±1,192 (10例)	26.0 (6.00-34.0)	5.74±4.09 (6例)

<sup>\*</sup>: Median (Min-Max), 10例

③反復投与: 2.4g, 4.8gを1日1回7日間反復経口投与時の血漿中未変化体濃度は, いずれの用量ともに反復経口投与後48時間で定常状態に達した。反復経口投与の最終回投与時の血漿中未変化体濃度の推移は, 見かけ上t<sub>1/2</sub>が消失したが単回経口投与時と類似 ④吸収(健康成人) ⑤単回投与: 2.4g, 4.8gを絶食単回経口投与時, 未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率は22.7%, 17.1% ⑥反復投与: 2.4g, 4.8gを1日1回7日間反復経口投与時, 未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率は22.6%, 15.1%で, 絶食単回経口投与と同程度 ⑦食事の影響: 2.4g, 4.8gを単回経口投与時の血漿中未変化体及びアセチル体の濃度推移, 尿中排泄率及び吸収率に, 食事による著しい影響は認められなかった ⑧分布 ⑨分布容積: 健康成人に2.4g, 4.8gを絶食単回経口投与時のみかけの分布容積(V<sub>d</sub>/F)は, 1,735L, 1,072L ⑩血漿蛋白結合率(*in vitro*, 外国人データ): ヒト血漿蛋白結合率は, 未変化体42.9%, アセチル体78.2%又は83% ⑪代謝: 主に消化管粘膜のN-アセチルトランスフェラーゼ(NAT)によりアセチル体(N-アセチルメサラジン)に速やかに代謝される。なお, ヒトにおいて, メサラジンは大部分がNAT1によりアセチル化されることから, CYPを介した他の薬物との相互作用が生じる可能性は低い ⑫排泄(健康成人) ⑬単回投与: 2.4g, 4.8gを絶食単回経口投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率は0.753%, 1.14%, アセチル体は22.0%, 15.9% ⑭反復投与: 2.4g, 4.8gを1日1回7日間反復経口投与時, 絶食時と食後で合計排泄量は同程度 ⑮薬物相互作用: 一般的な4種の抗菌剤(アモキシシリン, シプロフロキサシン, メトロニダゾール, スルファメトキサゾール)の薬物動態に対する本剤の影響を検討した結果, 薬物相互作用は認められなかった 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相臨床試験(活動期の潰瘍性大腸炎患者) ②軽症~中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に, 本剤1日1回4錠(メサラジンとして4.8g), pH依存型メサラジン放出調節剤1日3回9錠(メサラジンとして3.6g)を投与した二重盲検群間比較試験(投与期間8週間)で, 本剤の活動期の潰瘍性大腸炎に対する有効性が認められた ③副作用発現頻度は, 本剤群で26.4%(37/140例)。主な副作用は, 尿中NAG増加及び血中ビリルビン増加各5.0%(7/140例), アミラーゼ増加2.1%(3/140例)

投与群	UC-DAIスコア <sup>*1</sup> の変化量	寛解率 <sup>*2</sup>
本剤 (1日1回製剤) 4.8g/日	-2.6[-3.0~-2.1](134例)	43.4%[34.9~52.1] (59/136例)
	メサラジン群との差: -0.7[-1.3~-0.1]	メサラジン群との差: 12.8[1.4~24.3]
メサラジン (1日3回製剤) 3.6g/日	-1.8[-2.3~-1.4](129例)	30.5%[22.8~39.2] (40/131例)

[ ]: 95%信頼区間。<sup>\*1</sup>: 排便回数, 血便, 直腸からS状結腸までの内視鏡

検査による粘膜所見, 医師による全般的評価の4つの評価項目をそれぞれ0~3の4段階でスコア化し, 合計したスコア(スコアの範囲: 0~12)。<sup>\*2</sup>: 投与期終了時のUC-DAIスコアが2以下かつ血便スコアが0の症例を寛解と定義し, 寛解となった症例数の割合として算出

④国内第Ⅲ相臨床試験(寛解期の潰瘍性大腸炎患者) ⑤寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に, 本剤1日1回2錠(メサラジンとして2.4g), 時間依存型メサラジン放出調節剤1日3回9錠(メサラジンとして2.25g)を投与した二重盲検群間比較試験(投与期間48週間)で, 本剤の寛解期の潰瘍性大腸炎に対する有効性が認められた ⑥副作用発現頻度は, 本剤群で17.0%(17/100例)。主な副作用は, 潰瘍性大腸炎4.0%(4/100例), 尿中NAG増加及び腹部膨満各2.0%(2/100例)

投与群	血便の非発現率	再燃率 <sup>*</sup>
本剤 (1日1回製剤) 2.4g/日	84.8%[76.2~91.3] (84/99例) メサラジン群との差: 6.8[-3.9~-17.6]	13.1%[7.2~21.4] (13/99例) メサラジン群との差: -4.9[-14.9~5.2]
	メサラジン (1日3回製剤) 2.25g/日	78.0%[68.6~85.7] (78/100例)

[ ]: 95%信頼区間。<sup>\*</sup>: 血便スコアが1以上, かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し, 再燃となった症例数の割合として算出

【薬効薬理】①作用機序: 活性酸素種産生の抑制, 活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制, ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ(PPAR-γ)活性化, 核内因子κB(NF-κB)活性化の抑制, アラキドン酸代謝物産生の抑制及びホスホリパーゼD活性化を示し, これらの作用機序により有効性を示すと考えられている ②潰瘍性大腸炎モデルに対する有効性: カラゲニン誘発潰瘍性大腸炎モデル(モルモット), 酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデル(ラット)及び2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸誘発潰瘍性大腸炎モデル(ラット)において潰瘍発生率あるいは損傷スコアを低下させる

③[坐剤, 注腸]: 【薬物動態】①血中濃度 ②[坐剤] 健康成人男性6例に坐剤1g(メサラジンとして1g)を空腹時単回直腸内投与時, 血漿中未変化体の濃度推移は添付文書参照, 血漿中未変化体及び代謝物であるN-アセチルメサラジン(アセチル体)の薬物動態パラメータは次表のとおり

	未変化体	アセチル体
C <sub>max</sub> (ng/mL)	420±242	856±497
t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (hr)	8.00 <sup>*2</sup> (3.00-12.0)	6.00(1.00-24.0)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	5,410±4,780	12,500±10,800

<sup>\*1</sup>: 中央値及び(範囲)。<sup>\*2</sup>: 5例

③[注腸] 潰瘍性大腸炎患者9例に注腸100mL(メサラジンとして1g)を単回直腸投与時, 血漿中未変化体及びアセチル体は投与後3時間にそれぞれ0.35µg/mL(中央値, 範囲0.1~1.77µg/mL)及び0.55µg/mL(中央値, 範囲0.33~1.49µg/mL)の最高血漿中濃度に達した(外国人データ) ④分布: 蛋白結合率はメサラジンで約70%, アセチル体で約88%(*in vitro*) ⑤代謝: メサラジンは全身に分布するN-アセチルトランスフェラーゼによって生体内でアセチル体に代謝される ⑥排泄 ⑦[坐剤] 健康成人男性6例に坐剤1g(メサラジンとして1g)を空腹時単回直腸内投与時, 未変化体及びアセチル体の投与後24時間の累積尿中排泄率はそれぞれ0.1%及び14.0% ⑧[注腸] 潰瘍性大腸炎患者9例に注腸剤100mL(メサラジンとして1g)を単回直腸投与時の投与後48時間までの排泄率は, 尿中では未変化体は検出せず, アセチル体が35%(中央値, 範囲20~79%)であり, 糞中では未変化体が26%(中央値, 範囲18~43%), アセチル体が2%(中央値, 範囲0.1~6%)(外国人データ) ⑨その他 ⑩[坐剤] <sup>153</sup>Sm-標識坐剤1gを健康成人8例に直腸内投与時の腸内での到達部位を検討した結果, 8例全例で直腸部に限局した(外国人データ)(効能関連注意参照) ⑪[注腸] <sup>99m</sup>Tc-標識注腸剤1g/100mLを健康成人8例に経直腸投与時の腸内での最速到達部位と移行量は, 1例で直腸とS状結腸に滞留, 7例で脾わん曲部まで到達し, そのうち4例は横行結腸まで到達した(外国人データ)(効能関連注意参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①[坐剤] 国内第Ⅲ相臨床試験: 直腸部に炎症を有する活動期の潰瘍性大腸炎患者129例を対象に, 坐剤1g又はプラセボを1日1回1個, 4週間直腸内投与する多施設共同並行群間無作為化二重盲検比較試験を実施 ②直腸部の粘膜スコアを基にした内視鏡的寛解導入率で, プラセボに対する優越性が検証された ③本剤投与群で発現した副作用は, 適用部位疼痛1.5%(1/65例)

	本剤1g(65例)	プラセボ(64例)	群間差(%) <sup>*3</sup>
内視鏡的寛解導入した被験者数 <sup>*1</sup>	53	19	51.9 [37.2, 66.5]
内視鏡的寛解導入率(%) <sup>*2</sup>	81.5	29.7	χ <sup>2</sup> 検定: P<0.0001

[ ] : 95%信頼区間。\*<sup>1</sup> : 投与4週後(又は中止時)の粘膜所見スコアが0又は1の被験者数。\*<sup>2</sup> : 内視鏡的寛解導入率(%) = (内視鏡的寛解導入した被験者数 ÷ 総被験者数) × 100。\*<sup>3</sup>群間差 : 本剤1g群 - プラセボ群

②〔注腸〕③ステロイド注腸剤との比較試験(海外第Ⅲ相試験) : デンマークの7施設で活動期の軽～中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、プレドニゾロン注腸剤との二重盲検比較試験(解析症例114例)を実施。本剤注腸1g/100mL, プレドニゾロン注腸剤25mg/100mLで1日1回, 4週間投与 ⑦有効性 : 臨床判定及びS状結腸鏡判定を総合した概括判定では、寛解又は改善率は本剤群77%, プレドニゾロン群72%, 両薬剤間の有効性は同等 ⑧安全性 : 試験に参加した123例において、本剤群13例(21.3%), プレドニゾロン群6例(9.7%)に副作用が報告されたが、この差異は統計学的に有意ではなかった。本剤群の副作用は腹部膨満及び痙痛が各3例(4.9%)と高頻度であった ④用量(濃度)比較試験(海外第Ⅱ相試験) : アメリカの18施設で活動期の軽～中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボ対照の二重盲検比較試験(解析症例計287例)を実施。注腸剤の用量は1g, 2g, 4g/100mL\*<sup>2</sup>で、1日1回, 8週間投与。\* : 承認用量は1日1個(メサラジンとして1g) ⑦有効性 (1)医師による概括判定 : 改善効果を認めた患者がプラセボ群27%, 1g/100mL群67%, 2g/100mL群65%, 4g/100mL群75%で、いずれの用量でもプラセボに対し有意に高い治療効果を示したが、注腸剤群間での有意な差は認められなかった (2)内視鏡スコア : プラセボ群の1.8ポイントの改善に対し、1g/100mL群5.8ポイント, 2g/100mL群5.9ポイント, 4g/100mL群6.4ポイントの改善といずれも有意な改善効果を示したが、注腸剤群間には有意な差は認められなかった ⑧安全性 : 副作用はプラセボ群10%, 注腸剤群14%で、用量依存的な変動も認められなかった 【薬効薬理】①作用機序, ②活性酸素に対する作用, ③LTB<sub>4</sub>に対する作用 : [顆粒, 250・500mg錠]の項参照 ④動物モデルに対する効果 ⑤ラットの酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデルにメサラジンを注腸投与時, 6.25mg/kgから有意な潰瘍面積の抑制効果が認められた ⑥ラットのTNBS誘発大腸炎モデルにメサラジンを注腸投与時, 25.0mg/kgで有意な障害抑制効果が認められた

(性状) メサラジンは白色, 淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けにくく, エタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。融点 : 270～275℃(分解)

morphine sulfate hydrate (JP)  
**モルヒネ硫酸塩水和物**  
 持続性疼痛治療剤

811

基本添付文書 MSコンチン錠2023年5月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) 《MSコンチン錠10mg 1988.09.20承認》  
 MSコンチン MS Contin 錠10・30・60mg (シオノギファーマー塩野義)

MSツイスロン MS-Twicon カプセル10・30・60mg (帝國)  
 モルヒネ硫酸塩水和物 徐放細粒分包10・30mg(分包0.5g) (藤本)  
 モルベス Morphes [製]細粒2・6g(分包0.5g) (藤本)

【組成】〔徐放細粒〕：2%、6%

〔徐放錠・徐放カプセル〕：1個中10mg, 30mg, 60mg

【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】モルヒネ硫酸塩水和物として、1日20～120mg、2回に分服。初回量は10mgが望ましい。症状に応じて適宜増減

【禁忌】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重篤な肝機能障害のある患者〔特定背景関連注意⑩参照〕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〔脊髄の刺激効果が現れる〕⑥急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する〕⑦本剤の成分及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〕(特定背景関連注意⑩参照)⑨ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者(相互作用⑩参照)

【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(重大な副作用⑩参照)②眠気、めまいが起こることがあるので、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③増量する場合には、副作用に十分注意する【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者②細菌性下痢のある患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。治療期間の延長を来すおそれがある(禁忌⑩参照)③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④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⑤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⑥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⑦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⑧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⑨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⑩薬物依存の既往歴のある患者：依存性を生じやすい⑪衰弱者：呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている⑫前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者：排尿障害を増悪することがある⑬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⑭痙攣の既往歴のある患者：痙攣を誘発するおそれがある⑮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⑯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⑰腎機能障害患者：排泄が遅延し、副作用が現れるおそれがある。腎不全患者及び血液透析患者において、薬理活性をもつ代謝物のモルヒネ-6-グルクロナイドの蓄積によると考えられる遅延性の意識障害あるいは遅延性の呼吸抑制が起きたとの報告がある⑱肝機能障害患者⑲重篤な肝機能障害のある患者：投与しない。昏睡に陥ることがある(禁忌⑩参照)⑳肝機能障害のある患者(重篤な肝機能障害のある患者を除く)：代謝が遅延し、副作用が現れるおそれがある㉑妊婦㉒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。動物試験(マウス、ラット)で催奇形作用(マウスでは脳脱、軸骨格癒合)が報告されている㉓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)が現れることがある㉔分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制が現れることがある㉕授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせる。ヒト母乳中へ移行することがある㉖小児等：新生児、乳児では低用量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。新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高い㉗高齢者：低用量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。一般に生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い

【相互作用】①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物(セリシクロ)(禁忌⑩参照)	本剤の離脱症状が現れるおそれがある。また、本剤の効果が減弱するおそれがある	μオピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される

②併用注意

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・フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体等吸入麻酔剤 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	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	相対的に中枢神経抑制作用が増強される
クマリン系抗凝血剤・ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強される	機序は不明である
抗コリン作動性薬剤	痙攣性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある	相対的に抗コリン作用が増強される
ジドブジン(アジドチミジン)	ジドブジンの副作用(骨髄抑制等)を増強させるおそれがある	ジドブジンのグルクロン酸抱合が競合的に阻害され、ジドブジンの代謝が阻害される
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量(8mg連続皮下注)において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある	μオピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②ショック(頻度不明) ③依存性(頻度不明)：連用により生じることがある。また、連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、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現れることがあるので、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(重要な基本的注意⑩参照)④呼吸抑制(0.7%)：息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う。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)が拮抗する⑤錯乱(1.7%)、せん妄(頻度不明)⑥無気肺(頻度不明)、気管支痙攣(頻度不明)、喉頭浮腫(頻度不明)⑦麻痺性イレウス(頻度不明)、中毒性巨大結腸(頻度不明)：炎症性腸疾患の患者に投与した場合に現れるとの報告がある⑧肝機能障害(頻度不明)：AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇等が現れることがある

⑨その他の副作用

種類・頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、痒疹感等
循環器			不整脈、血圧変動、顔面潮紅等
精神神経系	眠気・傾眠(11.2%)	不安定感、意識障害、発汗、めまい、視調節障害等	不穏、不安、興奮
消化器	便秘(13.3%)、悪心(14.3%)、嘔吐、口渴	食欲不振	
その他			排尿障害、頭蓋内圧の亢進

【過量投与】①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、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある②処置：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

モ

## 2 モルヒ

回投後は注入速度を調節しながら持続静注する 【適用上の注意】  
薬剤交付時の注意 ①徐放性の製剤であるため、かまずに服用するように指示する ②本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導する 【その他の注意】(保険給付上の注意)：本剤は厚生労働省告示第75号(平成24年3月5日付)に基づき、投剂量は1回30日分を限度とされている 【取扱い上の注意】  
[30mg] PTP包装開封後は遮光して保存する 【保存等】室温保存。  
有効期間：5年

【薬物動態】①血中濃度 ③モルヒネ塩酸塩水溶液経口投与時との比較：癌疼痛患者を対象に徐放錠1回30mg(10mg 3錠, 8例)を12時間ごと経口投与時とモルヒネ塩酸塩水溶液1回10mg(5例)を4時間ごと経口投与時の定常状態での薬物動態について比較検討 ④速度論的に解析可能であった症例の血漿中濃度の平均値から血漿中濃度曲線を予測検討した結果、徐放錠12時間ごと投与時の血漿中濃度は、モルヒネ塩酸塩水溶液4時間ごと投与時とほぼ同等 ⑤徐放錠投与時のモルヒネ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も両者でほぼ同値で、差は認められなかった。しかし、徐放錠の吸収速度は遅く、 $T_{max}$ は長く、 $C_{max}$ は低く(単位量当たり)、徐放性が示された。薬物動態パラメータ(徐放錠30mg, モルヒネ塩酸塩水溶液10mgの順)は $C_{max}^{*1}$ : 29.9±13.3, 19.5±8.1ng/mL,  $T_{max}^{*1}$ : 2.7±0.8, 0.5±0.2時間,  $AUC_{0-12}^{*1}$ : 165.5±78.3, 160.8±44.1\* $ng \cdot hr/mL$ ,  $T_{1/2}(kab)^{*3}$ : 0.41±0.27, 0.12±0.07時間,  $T_{1/2}(kel)^{*4}$ : 2.58±0.85, 2.90±1.14時間。\*<sup>1</sup>: パラメータから計算。\*<sup>2</sup>: 10mg 3回投与時のAUCに換算。\*<sup>3</sup>: 吸収半減期。\*<sup>4</sup>: 消失半減期 ①効果発現時間：1時間30分～2時間 ②吸収 ③初回通過効果を受ける。生物学的利用率は22.4% ④健康成人10例において本剤の吸収は食事による影響をほとんど受けなかった(外国人データ) ⑤分布 血漿蛋白結合率：約35% ⑥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-グルクロン酸及び薬理活性を持つモルヒネ-6-グルクロン酸に代謝 ⑦排泄：癌疼痛患者12例の徐放錠1回30mg, 1日2回投与時の定常状態時でのモルヒネ, モルヒネ-6-グルクロン酸, モルヒネ-3-グルクロン酸及びこれら3者の合計の24時間の全尿中排泄率はそれぞれ2.6±2.6%, 4.8±1.8%, 21.6±11.2%, 29.1±14.1% 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：承認時における中等度以上の癌疼痛を有する患者に対する臨床成績の概要を次に示す

①国内第Ⅲ相試験 ②10mg製剤とモルヒネ塩酸塩錠との比較(単一盲検交差比較試験) ③有効率(有効例数/有効性評価対象例数)は徐放錠10mg 95.6%(43/45), モルヒネ塩酸塩錠91.1%(41/45) ④副作用発現頻度は、徐放錠群で29.4%(15/51例)。主な副作用は、便秘、嘔気各11.8%(6/51例), 嘔吐7.8%(4/51例), 眠気・傾眠5.9%(3/51例) ⑤既存のモルヒネ製剤から30mg製剤への切替え試験 ⑥有効率(有効例数/有効性評価対象例数)は徐放錠30mg 94.3%(50/53), 既存のモルヒネ製剤(モルヒネ塩酸塩製剤又は徐放錠10mg) 98.1%(52/53) ⑦副作用発現頻度は45.6%(31/68例)。主な副作用は、嘔気・嘔吐, 便秘各16.2%(11/68例), 眠気8.8%(6/68例), 食欲不振4.4%(3/68例) ⑧既存のモルヒネ製剤から60mg製剤への切替え試験 ⑨有効率(有効例数/有効性評価対象例数)は徐放錠60mg 96.9%(62/64), 既存のモルヒネ製剤(モルヒネ塩酸塩製剤又は徐放錠10mg及び30mg) 98.4%(63/64) ⑩副作用発現頻度は30.0%(21/70例)。主な副作用は、便秘15.7%(11/70例), 嘔気10.0%(7/70例), 眠気4.3%(3/70例)

⑪国内第Ⅱ～Ⅲ相試験(長期投与試験) ⑫有効率(有効例数/有効性評価対象例数)は徐放錠10mg(投与期間：28日から456日間) 98.7%(77/78) ⑬副作用発現頻度は53.6%(45/84例)。主な副作用は、便秘21.4%(18/84例), 眠気・傾眠15.5%(13/84例), 嘔気14.3%(12/84例) ⑭国内臨床試験(増量時の初回至適投与量)：既存の経口モルヒネ製剤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、徐放錠10mg及び30mgを用いて増量による初回至適投与量を検討。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%) ⑮1日投与量61mg以上に増量後の初回至適投与量は、90mgが38.4%(58/151)と最も多く、次いで80mgの25.2%(38/151)で、120mgまでに87.4%(132/151)の初回至適投与量が得られた。徐放錠の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 ⑯試験終了時における副作用発現頻度は50.3%(83/165例)。主な副作用は、便秘19.4%(32/165例), 眠気18.8%(31/165例), 嘔気17.6%(29/165例) 【薬効薬理】①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 ②薬理作用：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。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を確認。鎮痛作用〔ED<sub>50</sub>(mg/kg), 経口(1回)。モルヒネ硫酸塩

水和物, モルヒネ塩酸塩水和物の順〕は, hot plate法(マウス15匹)：18.6, 15.0, 酢酸ライジング法(マウス10匹)：9.6, 7.6, tail flick法(ラット15匹)：13.2, 10.0

③性状)モルヒネ硫酸塩水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける

ravulizumab (genetical recombination) (JAN)

**ラブリズマブ** (遺伝子組換え)  
抗補体 (C5) モノクローナル抗体

639

基本添付文書 ムルトミリス点滴静注・HI点滴静注2023年5月改訂

【製品】 規格等：(生物) (処方) (保険通知) 《ムルトミリス点滴静注 300mg 2019.06.18承認》

ムルトミリス Ultomiris 点滴静注300mg HI点滴静注 300mg(3mL・1,100mg/11mL (アレクシオン))

【組成】 [注射液(点滴静注)]：1バイアル(30mL) 中300mg、pH：7.0 浸透圧比：(5mg/mL生理食塩液)約1

[注射液(HI点滴静注)]：1バイアル(3mL, 11mL), 1mL中100mg、pH：7.4 浸透圧比：(50mg/mL生理食塩液)約1

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)由来の樹立細胞株を用いて製造される

【効能・効果】 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症 ②非典型溶血性尿毒症症候群 ③全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る) ④視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

【効能関連注意】 ①効能共通：本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌ははじめとすると肺炎形成細菌による感染症を発生しやすくなる可能性があることから、有効性及び安全性を十分に理解した上で、投与は是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用する。また、投与に際しては、緊急治療を要する場合等を除いて、原則、投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する。特に小児への投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討する(警告①②、特定背景関連注意①③⑤、重大な副作用④⑥、臨床成績①③⑦～⑩参照) ②発作性夜間ヘモグロビン尿症 ③本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用する ④本剤によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、有効性及び安全性を十分に理解した上で、投与が適切と考えられる患者に使用する(重要な基本的注意①参照) ⑤非典型溶血性尿毒症症候群 ⑥補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群\*の患者に使用する。\*：「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」(日本腎臓学会・日本小児科学会)を参考にする ⑦二次性血栓性微小血管症の患者に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない) ⑧全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る) ⑨本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用する ⑩本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、次に示す患者への投与を考慮する ⑪免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者 ⑫合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者 ⑬視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防 ⑭本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)\*の患者に使用する。\*：「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」(日本神経学会)を参考にする ⑮抗アコクアポリン4抗体陽性の患者に投与する

【用法・用量】 ラブリズマブ(遺伝子組換え)として ①発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)及び視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防：患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000～3,600mg、以降8週ごとに1回3,000～3,600mgを点滴静注 ②非典型溶血性尿毒症症候群：患者の体重を考慮し、1回600～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300～3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300～3,600mgを点滴静注

【用法関連注意】 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症 ③1回あたりの本剤の投与量は、次表を参考にする

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

①初回投与2週後までに血清中乳酸脱水素酵素(LDH)活性が低下していない場合には、本剤の投与継続の要否を検討する ②非典型溶血性尿毒症症候群：1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、次表を参考にする

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

③全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る) ③1回あたりの本剤の投与量は、次表を参考にする

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

④本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始18週後までに症状の改善が得られた。投与開始18週後までに症状の改善が認められない患者では、リスクベネフィットを考慮し、本剤の中止を検討する ④視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防 ③1回あたりの本剤の投与量は、次表を参考にする

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

⑤本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守する ⑥本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の中止を検討する ⑥効能共通 ⑦免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、次表を参考に本剤の補充投与を考慮する。補充投与後は患者の状態を慎重に観察する(相互作用参照)

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
本剤の補充投与の時期	—	血液浄化療法施行後4時間以内	免疫グロブリン大量静注療法後4時間以内
40kg以上60kg未満	2,400mg 3,000mg	1,200mg 1,500mg	600mg
60kg以上100kg未満	2,700mg 3,300mg	1,500mg 1,800mg	600mg
100kg以上	3,000mg 3,600mg	1,500mg 1,800mg	600mg

⑧新鮮凍結血漿輸注の施行により、本剤の有効性が減弱するおそれがある

**警告** ①本剤により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、次の点に十分注意する(効能関連注意①、特定背景関連注意①③、重大な副作用⑥参照) ②投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行う ③緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種する。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮する ④髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与する ⑤髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与える ⑥発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断され

## 2 ラブリ

る場合にのみ投与する。また、投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与する(効能関連注意<sup>①</sup>、重大な副作用<sup>②</sup>参照)

**禁忌** ①髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある] ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【重要な基本的注意】**①発作性夜間ヘモグロビン尿症：本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。投与を中止した患者に対しては、最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行う(効能関連注意<sup>②③</sup>参照) ②非典型溶血性尿毒症症候群 ③投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の可否を検討する ④本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがある。投与を中止した患者に対しては、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行う **【特定背景関連注意】**①合併症・既往歴等のある患者 ②髄膜炎菌感染症の既往のある患者：本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある(警告<sup>①</sup>、効能関連注意<sup>①</sup>、重大な副作用<sup>②</sup>参照) ③感染症の患者又は感染症が疑われる患者：特に荚膜形成細菌(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症に罹患しやすくなる可能性がある(効能関連注意<sup>①</sup>、重大な副作用<sup>②③</sup>参照) ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑥小児等 ⑦発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)及び視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑧非典型溶血性尿毒症症候群：体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者：患者の状態を観察しながら、慎重に投与する。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

### 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)(用法関連注意 <sup>⑥</sup> 参照)	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮する	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある
エフガルトチゴモドアルファ(遺伝子組換え)	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤による治療を開始する場合には、エフガルトチゴモドアルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい	エフガルトチゴモドアルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体(FcRn)に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある

**【副作用】**次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**髄膜炎菌感染症(0.4%)**：髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)の観察を十分に行う。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行う。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある(警告<sup>①②</sup>、効能関連注意<sup>①</sup>、特定背景関連注意<sup>②③④</sup>参照) ③**重篤な感染症(1.9%)**：播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症が現れることがある(効能関連注意<sup>①</sup>、特定背景関連注意<sup>②③</sup>参照) ④**infusion reaction**(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー等が現れることがある

### ②その他の副作用

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	消化不良、腹痛	

一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、悪寒	無力症
感染症及び寄生虫症		上気道感染、上咽頭炎		ナイセリア感染(淋菌等)
傷害、中毒及び処置合併症		注入に伴う反応		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙縮、背部痛	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		
皮膚及び皮下組織障害		痒痒症、発疹	尋麻疹	

**【適用上の注意】**①薬剤調製時の注意 ②製剤共通 ③希釈前に、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しない ④滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、生理食塩液を用い、点滴バッグ等で希釈する。1バイアルの希釈に必要な生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度は次表を参考にする

	本剤 (1バイアル)	希釈に必要な 生食液(1バイアルあたり)	希釈後の 本剤の濃度
点滴静注300mg	30mL	30mL	5mg/mL
HI点滴静注300mg/3mL	3mL	3mL	50mg/mL
HI点滴静注1,100mg/11mL	11mL	11mL	50mg/mL

⑤濃度の異なる製剤(点滴静注300mgとHI点滴静注300mg/3mL及び1,100mg/11mL)を混合して使用しない ⑥希釈液は穏やかに混合し、振とうしない ⑦調製後、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しない ⑧調製後は速やかに投与する ⑨本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄する ⑩点滴静注：調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内、又は常温保存では6時間以内使用する ⑪HI点滴静注：調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内、常温保存では4時間以内使用する ⑫薬剤投与時の注意 ⑬製剤共通 ⑭0.2又は0.22ミクロンのフィルターを通して投与する。本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しない ⑮投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察する ⑯点滴静注：希釈した液の投与速度は、次の臨床試験における最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わない

《臨床試験における初回及び2回目以降投与時の最大投与速度》

体重	最大投与速度 初回投与時	最大投与速度 2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	31mL/時	31mL/時
10kg以上20kg未満	63mL/時	63mL/時
20kg以上30kg未満	120mL/時	127mL/時
30kg以上40kg未満	184mL/時	192mL/時
40kg以上60kg未満	253mL/時	250mL/時
60kg以上100kg未満	318mL/時	330mL/時
100kg以上	333mL/時	328mL/時

《臨床試験における補充投与時の最大投与速度》

体重	補充用量	最大投与速度
40kg以上60kg未満	600mg	240mL/時
	1,200mg	240mL/時
	1,500mg	250mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	300mL/時
	1,500mg	300mL/時
	1,800mg	328mL/時
100kg以上	600mg	300mL/時
	1,500mg	300mL/時
	1,800mg	328mL/時

⑰HI点滴静注：希釈した液の投与速度は、次の最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わない

《初回及び2回目以降投与時の最大投与速度》

体重	最大投与速度 初回投与時	最大投与速度 2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	8mL/時	8mL/時
10kg以上20kg未満	16mL/時	16mL/時

20kg以上30kg未満	30mL/時	33mL/時
30kg以上40kg未満	46mL/時	49mL/時
40kg以上60kg未満	64mL/時	65mL/時
60kg以上100kg未満	92mL/時	98mL/時
100kg以上	144mL/時	144mL/時

《補充投与時の最大投与速度》

体重	補充用量	最大投与速度
40kg以上60kg未満	600mg	48mL/時
	1,200mg	57mL/時
	1,500mg	60mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	60mL/時
	1,500mg	83mL/時
	1,800mg	86mL/時
100kg以上	600mg	71mL/時
	1,500mg	120mL/時
	1,800mg	127mL/時

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：国際共同第Ⅲ相試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている(臨床成績<sup>②</sup>参照) ②非臨床試験に基づく情報：マウスの胚・胎児発生試験(60mg/kgを器官形成期に静注)において、網膜形成異常が認められた 【取扱い上の注意】外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】凍結を避け、2～8℃で保存。有効期間：〔点滴静注〕30ヵ月、〔HI点滴静注〕18ヵ月 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②発作性夜間ヘモグロビン尿症 ③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、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる ④本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ⑤非典型溶血性尿毒症症候群 ⑥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、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる ⑦本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ⑧全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り) ⑨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、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる ⑩本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ⑪視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防 ⑫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、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる ⑬本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる

【薬物動態】①血中濃度 ②発作性夜間ヘモグロビン尿症 ③国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301)(補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者)：18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者125例(日本人患者18例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度(μg/mL)は次表のとおり

り

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	424±116(41例)	378±146(79例)	334±93(5例)
Day183	548±168(41例)	439±139(77例)	392±144(6例)
Day351	573±175(37例)	462±186(76例)	407±162(7例)
日本人			
Day15	431±123(6例)	387±99(12例)	-
Day183	669±211(5例)	475±143(13例)	-
Day351	734±153(4例)	511±168(14例)	-

④国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302)(エクリズマブ(遺伝子組換え)投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者)：18歳以上のエクリズマブ(遺伝子組換え)投与により血管内溶血が抑制されている日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者97例(日本人患者5例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度(μg/mL)は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	448±151(26例)	395±108(63例)	344±50(7例)
Day183	561±135(27例)	484±143(60例)	424±109(8例)
Day351	584±146(27例)	513±164(58例)	458±134(9例)
日本人			
Day15	561(1例)	333±86(3例)	421(1例)
Day183	854(1例)	369±132(4例)	-
Day351	789(1例)	429±101(3例)	564(1例)

⑤非典型溶血性尿毒症症候群 ⑥国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311)(補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者)：12歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者55例(日本人3例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度(μg/mL)は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	343±109(11例)	312±107(39例)	269±67(5例)
Day183	612±333(7例)	492±180(33例)	549±208(5例)
Day351	596±324(7例)	574±204(30例)	715±306(5例)
日本人			
Day15	397(1例)	283, 352(2例)	-
Day183	543(1例)	374, 773(2例)	-
Day351	688(1例)	434, 807(2例)	-

⑦国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312)(非典型溶血性尿毒症症候群患者)：18歳未満の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者18例(日本人1例を含む)に、本剤を1回300～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回300～3,600mgを4週又は8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度(μg/mL)は次表のとおり

《全集団》	Day15	Day183	Day351
5以上10kg未満	58*, 432(2例)	193*(1例)	-
10以上20kg未満	231±87(9例)	701±244(8例)	673±210(9例)
20以上30kg未満	199±25(4例)	570±224(4例)	573±297(3例)
30以上40kg未満	142, 217(2例)	511±100(3例)	303, 623(2例)
40以上60kg未満	-	-	637(1例)
60以上100kg未満	435(1例)	444(1例)	639(1例)

\*：初回投与量は300mg

《日本人》

	Day15	Day183	Day351
5以上10kg未満	432(1例)	-	-
10以上20kg未満	-	1,000(1例)	1,000(1例)
20以上30kg未満	-	-	-
30以上40kg未満	-	-	-
40以上60kg未満	-	-	-
60以上100kg未満	-	-	-

⑧全身型重症筋無力症 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-MG-306)(全身型重症筋無力症患者)：18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人全身型重症筋無力症患者86例(日本人6例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週

## 4 ラブリ

間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度(μg/mL)は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	556±116(7例)	439±118(46例)	358±68(32例)
Day183	887±83(4例)	636±157(39例)	471±109(27例)
日本人			
Day15	492, 520(2例)	467±159(4例)	-
Day183	817, 833(2例)	736±86(3例)	-

⑥視神経髄膜炎スペクトラム障害(視神経髄膜炎を含む)の再発予防 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-NM0-307)(視神経髄膜炎スペクトラム障害患者):18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人視神経髄膜炎スペクトラム障害患者58例(日本人9例を含む)に、本剤を1回2,400~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000~3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度(μg/mL)は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	475±87(22例)	467±87(31例)	343±45(5例)
Day183	829±222(21例)	755±162(29例)	500±128(5例)
Day351	857±212(21例)	741±180(26例)	497±203(5例)
日本人			
Day15	531±77(7例)	603, 643(2例)	-
Day183	831±198(7例)	901, 1,100(2例)	-
Day351	880±170(7例)	813, 993(2例)	-

⑦排泄:本剤はヒト化IgGモノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される ⑧その他 ⑨18歳以上の10mg/mL製剤を投与している日本人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者8例において、100mg/mL製剤に切替え時、切替え前後の本剤の血清中トラフ濃度(μg/mL)は、10mg/mL製剤投与時502.9±184.2、100mg/mL製剤投与時498.0±214.3で同程度。製剤の切替えによる薬物動態の差異はみられなかった。切替え前後のLDH値の平均値の推移は安定していた。安全性への新たな懸念も認められなかった

⑩外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者25例における10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替えにおいても、切替え前後で薬物動態及びLDH値の平均値の推移に差異は見られず、安全性への新たな懸念も認められなかった 【臨床成績】⑪有効性及び安全性に関する試験 ⑫発作性夜間ヘモグロビン尿症 ⑬国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301)(補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者)

(1)18歳以上の補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者(総症例246例、日本人33例を含む)を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験(本剤群:125例、うち日本人18例、エクリズマブ群:121例、うち日本人15例)を実施。なお、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とし(効能関連注意⑩参照)、用法・用量は、1回2,400~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000~3,600mgを8週間隔で点滴静注する。主要評価項目であるDay183までの濃厚赤血球(pRBC)輸血回避を達成した被験者の割合[95%信頼区間]は本剤群73.6%[65.87, 81.33](92例)、エクリズマブ群66.1%[57.68, 74.55](80例)、群間差<sup>\*</sup>(本剤群-エクリズマブ群)[95%信頼区間]は6.8%[-4.66, 18.14]で、Day29からDay183までの乳酸脱水素酵素(LDH)が基準値上限の1倍以下(LDH正常化)<sup>\*\*</sup>[95%信頼区間]は本剤群53.6%[45.9, 61.2]、エクリズマブ群49.4%[41.7, 57.0]、エクリズマブ群に対する本剤群のオッズ比<sup>\*\*</sup>[95%信頼区間]は1.187[0.796, 1.769]であり、いずれも本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。<sup>\*</sup>1:ランダム化時の層(輸血量<治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血ユニット数(pRBC輸血ユニットは、日本のpRBC 1単位の量は海外で使用されているpRBC 1単位の約半分であることから、日本人被験者のpRBC 1単位は0.5単位に換算)が0, 1~14, 15以上)、スクリーニング時のLDH値<基準値上限の1.5倍以上3倍未満, 3倍以上)による6つの層内におけるグループ間差について調整したMantel-Haenszel法、非劣性限界値:-20%。<sup>\*\*</sup>2:投与群、輸血量、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式(個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した)、非劣性限界値:0.39。<sup>\*</sup>3:投与群、輸血量、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式(個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した)(2)52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例44.0%(125例中55例)に認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例20.0%(125例中25例)に認められた⑭国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302)(エクリズマブ(遺伝子組換え)投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者)(1)18歳以上のエクリズマブ(遺伝子組換え)投与により血管内溶血

が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者195例(日本人12例を含む)を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験(本剤群:97例、うち日本人5例、エクリズマブ群:98例、うち日本人7例)を実施。なお、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とし(効能関連注意⑩参照)、用法・用量は、1回2,400~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000~3,600mgを8週間隔で点滴静注する。ベースラインのLDH値(U/L)は本剤群228.01±48.712、エクリズマブ群235.22±49.710、Day183のLDH(U/L)は本剤群224.11±51.719、エクリズマブ群244.11±70.292であり、主要評価項目であるベースラインからDay183までのLDH変化率(最小二乗平均値±標準誤差)は本剤群-0.82±3.03、エクリズマブ群8.39±3.04、群間差<sup>\*</sup>(本剤群-エクリズマブ群)[95%信頼区間]は-9.21[-18.84, 0.42]であり、本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。<sup>\*</sup>1:投与群、来院、ベースラインのLDH、pRBC輸血量(治験薬投与開始前1年以内のpRBC輸血の有無)、来院と投与群の交互作用を固定効果としたMMRM法、非劣性限界値:15%(2)52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例33.0%(97例中32例)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例13.4%(97例中13例)に認められた ⑮非典型型溶血性尿毒症症候群 ⑯国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311)(補体阻害剤未治療の非典型型溶血性尿毒症症候群患者)(1)12歳以上の補体阻害剤未治療の非典型型溶血性尿毒症症候群患者58例(日本人3例を含む)を対象とした多施設共同非盲検非対照試験(本剤投与/例:56例)を実施。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損による血栓性微小血管症(TMA)は除外。組入れられた患者には、腎移植歴のあるTMA患者8例及び分娩後3日を超えて持続するTMAが確認された分娩後のTMA患者8例も含まれた。なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須、投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとし(効能関連注意⑩参照)、次の投与レジメンにより点滴静注した

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

主要評価項目であるDay183までのTMA完全奏効(血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下)を達成した被験者の割合[95%信頼区間]は53.6%[39.6, 67.5](30例)で、TMA完全奏効の構成条件は、血小板数が正常化した被験者の割合[95%信頼区間]:83.9%[73.4, 94.4](47例)、LDH値が正常化した被験者の割合[95%信頼区間]:76.8%[64.8, 88.7](43例)、血清クレアチニン値がベースラインから25%以上改善した被験者の割合[95%信頼区間]:58.9%[45.2, 72.7](33例)(2)52週データカットオフ日までの副作用は、34.5%(58例中20例)に認められた。主な副作用は頭痛及び関節痛で、各5.2%(58例中3例)に認められた ⑰国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312)(非典型型溶血性尿毒症症候群患者)(1)18歳未満の非典型型溶血性尿毒症症候群患者21例(日本人1例を含む)を対象とした多施設共同非盲検非対照試験[本剤投与/例:18例(1例は本剤2回投与後に中止)]を実施。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損によるTMAは除外。なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須、投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとし(効能関連注意⑩参照)、次の投与レジメンにより点滴静注した

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg <sup>**</sup>	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

<sup>\*</sup>:初回中間解析前は300mgの初回投与量が投与された  
主要評価項目であるDay183までのTMA完全奏効(血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下)を達成した被験者の割合[95%信頼区間]は77.8%[52.4, 93.6](14例)

で、TMA完全奏効の構成条件は、血小板数が正常化した被験者の割合[95%信頼区間]; 94.4%[72.7, 99.9](17例), LDH値が正常化した被験者の割合[95%信頼区間]; 88.9%[65.3, 98.6](16例), 血清クレアチニン値がベースラインから25%以上改善した被験者の割合[95%信頼区間]; 83.3%[58.6, 96.4](15例) (2)52週データカットオフ日までの副作用は、47.6%(21例中10例)に認められた。主な副作用は、高血圧が9.5%(21例中2例)に認められた (3)また、エクリズマブ(遺伝子組換え)の治療中の非典型型溶血性尿毒症症候群患者10例(日本人小児4例を含む)に本剤を、体重10kg以上ではエクリズマブ(遺伝子組換え)の最終投与2週後、体重5kg以上10kg未満では最終投与3週後後に本剤の投与を初回投与量より開始することとし、前記の投与レジメンにより点滴静注。全ての血液学的TMAパラメータ及びeGFRは26週間の初期評価期間を通して安定しており、ベースライン時と同等のレベルを維持していた。52週データカットオフ日までの副作用は、20%(10例中2例)に認められた (4)全身型重症筋無力症 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-MG-306)(全身型重症筋無力症患者): 18歳以上の全身型重症筋無力症患者175例(日本人13例を含む)を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施。対象は、補体阻害剤未治療で、抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の患者とした。なお、治療薬投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎ワクチン接種を必須とした。治療薬投与開始2週間前までに髄膜炎ワクチン接種を受けていない患者には、治療薬投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした(効能関連注意<sup>①</sup>参照)。本試験では、26週間のランダム化比較期とそれに続く非盲検延長期を設定。ランダム化比較期には、本剤群には1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で維持投与量の本剤を体重に基づいて盲検下で点滴静注することとした。非盲検延長期には、投与26週時に、本剤群には900mgの本剤を、プラセボ群には体重に基づく初回投与量の本剤をいずれも盲検下で投与し、28週以降は、全ての患者に8週間隔で体重に基づく維持投与量の本剤を非盲検下で投与。体重に基づく投与レジメン(初回投与量, 維持投与量の順)は、40kg以上60kg未満: 2,400mg, 3,000mg, 60kg以上100kg未満: 2,700mg, 3,300mg, 100kg以上: 3,000mg, 3,600mg。175例(日本人13例を含む)中、26週の評価を完了した患者は160例(過去2年間に免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行した患者83例[52%], 未施行の患者77例[48%], 日本人10例では施行した患者4例[40%], 未施行の患者6例[60%]) (5)主要評価項目であるベースラインに対する投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量(FAS)は次表のとおりで、プラセボ群と本剤群との間に統計学的に有意な差が認められた

	プラセボ群 (89例)	本剤群 (86例)	群間差	p値*
評価患者数	82	78	-	-
最小二乗平均値* (標準誤差)	-1.4(0.37)	-3.1(0.38)	-1.6(0.49)	0.0009
95%信頼区間	-2.1, -0.7	-3.8, -2.3	-2.6, -0.7	

\*: 制限付き最尤法に基づく反復測定混合効果モデル

なお、事後解析の結果、過去2年間に免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行した患者での投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量は、プラセボ群(45例)で-1.4±3.16, 本剤群(38例)で-3.1±3.11で、前の表に示した全体集団の結果と同様。また、非盲検延長期のMG-ADL総スコアの変化量(非盲検延長集団)は次表のとおり(非盲検延長期に移行した患者の52週の評価終了後にデータカットオフを実施。60週のデータは、データカットオフ時点で60週の評価を終了している患者のデータ)

《プラセボ-本剤群(26週から本剤を投与)》

	評価例数	MG-ADL 総スコア	変化量
本試験のベースライン	83	8.9±2.17	-
28週	80	5.4±3.44	-3.4±2.72
36週	82	4.8±3.50	-4.0±2.96
44週	79	4.4±3.27	-4.3±2.81
52週	76	4.7±3.64	-4.0±3.04
60週	58	5.1±4.36	-3.7±3.88

《本剤-本剤群》

	評価例数	MG-ADL 総スコア	変化量
本試験のベースライン	78	9.2±2.64	-
28週	75	5.6±4.03	-3.7±3.21
36週	77	5.3±3.99	-3.9±3.43
44週	75	5.3±3.93	-4.0±3.14
52週	72	5.4±4.13	-3.9±3.17

60週	55	4.7±3.86	-4.5±2.80
-----	----	----------	-----------

⑥ランダム化比較期での副作用発現頻度は、本剤群で33.7%(86例中29例)。主な副作用は悪心、頭痛が各7.0%(86例中6例)、下痢が4.7%(86例中4例)に認められた。60週データカットオフ日までの副作用発現頻度は、34.3%(169例中58例)。主な副作用は頭痛が8.9%(169例中15例)、悪心が6.5%(169例中11例)、下痢が4.1%(169例中7例)に認められた (7)視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-NMO-307)(視神経脊髄炎スペクトラム障害患者): 18歳以上の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例(日本人9例を含む)を対象とした多施設共同外部プラセボ対照非盲検試験を実施。対象は、補体阻害剤未治療で、抗AQP4抗体が陽性であり、スクリーニング期間前の過去12ヵ月間に初発又は少なくとも1回の再発が観察された患者とした。外部対照として、視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象としたエクリズマブの臨床試験(ECU-NMO-301試験)におけるプラセボ群の結果と比較することが事前に規定された。なお、本剤投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした(効能関連注意<sup>①</sup>参照)。本試験では、主要投与期<sup>①</sup>とそれに続く延長投与期を設定し、1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で、本剤を体重に基づいて点滴静注することとした。体重に基づく投与レジメン(初回投与量, 2回目以降の投与量の順)は、40kg以上60kg未満: 2,400mg, 3,000mg, 60kg以上100kg未満: 2,700mg, 3,300mg, 100kg以上: 3,000mg, 3,600mg。主要投与期の試験期間の中央値は73.5週(11.0~117.7週)であり、本期間中に独立評価委員会により判定された試験中の再発は本剤群では認められなかった<sup>②</sup>。本試験では、主要投与期を「独立評価委員会により判定された試験中再発」が2例に認められた時点、若しくは全ての患者が26週の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか早い方までとされた。ただし、全ての患者が50週の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された試験中再発」が2例に認められなかった場合には、その時点で主要投与期を終了することとされた。<sup>③</sup>: データカットオフ日は2022年3月15日 (8)主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回再発までの期間」のKaplan-Meier曲線(データカットオフ日: 2022年3月15日)は添付文書参照。本剤群では外部プラセボ群と比較して有意な差が認められ(p<0.0001)<sup>①</sup>、再発リスクの低下率は98.6%(ハザード比: 0.014, 95%信頼区間: 0.000, 0.103)<sup>②,③</sup>。各時点の患者数は試験期間別(外部プラセボ群, 本剤群の順)に、0週(47, 58), 12週(38, 57), 24週(30, 57), 36週(24, 57), 48週(21, 57), 60週(16, 47), 72週(13, 33), 84週(10, 17), 96週(9, 8), 108週(6, 2), 117週(-, -)。また、主要投与期及び延長投与期の試験期間の中央値は90.9週(11.0~135.1週)であり、本期間中に独立評価委員会により判定された試験中の再発は本剤群では認められなかった。<sup>①</sup>: ログランク検定に基づく。<sup>②</sup>: Cox比例ハザードモデルに基づきFirth法で調整した。<sup>③</sup>: プロファイル尤度信頼限界

⑨主要投与期及び延長投与期における副作用発現頻度は、本剤群で44.8%(58例中26例)(データカットオフ日: 2022年7月15日)。主な副作用は注入に伴う反応が6.9%(58例中4例)、頭痛が5.2%(58例中3例)に認められた (10)その他: 本剤に対する抗体産生(その他の注意<sup>①</sup>参照) (11)発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤を投与された患者のうち(総症例436例, 日本人44例を含む)、52週データカットオフ日までのいずれかの時点で、本剤投与下で抗体産生が認められた患者の割合は0.2%(1例/436例中, 日本人は0例) (12)52週データカットオフ日までのいずれかの時点で、非典型型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験で、1.1%(1例/89例, 日本人は0例)に本剤投与下で抗体産生が認められた (13)全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、60週データカットオフ日までのいずれかの時点で、本剤投与下で抗体産生が認められた患者はいなかった (14)視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験において、本剤投与下で抗体産生が認められた患者はいなかった (15)作用機序: 補体蛋白C5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、C5aによる炎症活性化及び終末補体複合体(C5b-9)の生成を抑制。その結果、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び非典型型溶血性尿毒症症候群患者における終末補体介在性血管内溶血を抑制。全身型重症筋無力症患者において終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者において終末補体介在性のアストロサイトの傷害と、それに続く細胞傷害作用を抑制 (16)溶解抑制作用: *in vitro*において抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶解を抑制

(性状) ラブリズマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えヒトモノクローナ

## 6 ラフリ

ル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部は $\kappa$ 鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2( $\gamma$ 2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4( $\gamma$ 4鎖)からなる。H鎖のMet429及びAsn435はそれぞれLeu及びSerに置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。448個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖蛋白質(分子量:約148,000)

**〔備考〕**再審査期間中〔発作性夜間ヘモグロビン尿症について2019年6月18日から10年、非典型溶血性尿毒症症候群について2020年9月25日から5年10ヵ月、全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)について2022年8月24日から4年、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防について2023年5月25日から4年〕

**〔保険通知〕**令和元年9月3日保医発0903第1号(令和4年8月24日保医発0824第1号により改正済) ユルトミリス点滴静注300mg、同HI点滴静注300mg/3mL及び同HI点滴静注1100mg/11mL 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ①発作性夜間ヘモグロビン尿症 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。」とされているので、発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること ②非典型溶血性尿毒症症候群 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群の患者に使用すること。」とされているので、補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群以外の患者に投与しないこと ③全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る) 本製剤の効能又は効果に関連する注意に次のように記載があるので、使用にあたっては十分留意すること ア 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること イ 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者 ・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

risankizumab (genetical recombination) (JAN)  
**リサンキズマブ (遺伝子組換え)**  
 ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤 **399**

**基本添付文書** スキリジ皮下注シリンジ・ベン2023年5月改訂, 点滴静注・オートドージャー2022年9月作成

**【製品】** 規制等: (生物) (製) (処方) 《スキリジ皮下注シリンジ 75mg/0.83mL 2019.03.26承認》  
 スキリジ Skyrizi 皮下注シリンジ75mg/0.83mL・150mg/1mL 皮下注ペン150mg/1mL 皮下注オートドージャー360mg 点滴静注 600mg (アツヴィ)

**【組成】** [シリンジ]: 1シリンジ(0.83mL, 1mL) 中75mg, 150mg. pH: [75mg] 5.7~6.5, [150mg] 5.2~6.0 浸透圧比: 約1  
 [ペン]: 1ペン(1mL)中150mg. pH: 5.2~6.0 浸透圧比: 約1  
 [点滴静注]: 1バイアル(10mL)中600mg. pH: 5.2~6.0 浸透圧比: 約0.9  
 [オートドージャー]: 1カートリッジ(2.4mL)中360mg. pH: 5.2~6.0 浸透圧比: 約1

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  
**【効能・効果】** [シリンジ・ベン]: 既存治療で効果不十分な次記疾患: 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 掌蹠膿疱症.  
**【効能関連注意】** ①尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症: 次のいずれかを満たす患者に投与する ③光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず, 皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者 ④難治性の皮疹, 関節症状又は膿疱を有する患者 ⑤掌蹠膿疱症: 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与する

[点滴静注]: 中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)。効能関連注意: 過去の治療において, 栄養療法, 他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤, ステロイド, アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても, 疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する(警告⑥参照)  
 [オートドージャー]: 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)。効能関連注意: 過去の治療において, 栄養療法, 他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤, ステロイド, アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても, 疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する(警告⑥参照)

**【用法・用量】** リサンキズマブ(遺伝子組換え)として  
 [シリンジ・ベン] ①尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症: 1回150mgを初回, 4週後, 以降12週間隔で皮下注。患者の状態に応じて1回75mgを投与できる ②掌蹠膿疱症: 1回150mgを初回, 4週後, 以降12週間隔で皮下注。**【用法関連注意】** ①効能共通: 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける ②尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症: 本剤による治療反応は, 通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は, 治療計画の継続を慎重に再考する ③掌蹠膿疱症: 本剤による治療反応は, 通常投与開始から28週以内に得られる。28週以内に治療反応が得られない場合は, 治療計画の継続を慎重に再考する

[点滴静注]: 600mgを4週間隔で3回(初回, 4週, 8週)点滴静注。なお, リサンキズマブ(遺伝子組換え)の皮下注用製剤による維持療法開始16週以降に効果が減弱した場合, 1,200mgを単回点滴静注することができる。**【用法関連注意】** ①維持療法については, 3回目投与の4週後から, リサンキズマブ(遺伝子組換え)の皮下注用製剤の投与を開始する [維持療法における用法・用量は, リサンキズマブ(遺伝子組換え)の皮下注用製剤の添付文書を参照する] ②リサンキズマブ(遺伝子組換え)の皮下注用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合の1,200mg単回投与については, その必要性を慎重に検討する。また, 次の点に注意する ③1,200mg単回投与を行った8週後からリサンキズマブ(遺伝子組換え)の皮下注用製剤の投与を再開する ④1,200mgの再投与を行う場合は, 前回の1,200mg投与から16週以上の間隔をあける ⑤1,200mgの投与を3回以上行った場合の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため, 漫然と繰り返さない ⑥本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける  
 [オートドージャー]: リサンキズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤に

よる導入療法終了4週後から, 360mgを8週間隔で皮下注。**【用法関連注意】** ①リサンキズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では, 本剤の皮下注開始後, 3回目の投与までに治療反応がない場合, 投与を継続しても効果が得られない可能性があることから, 本剤の投与継続の必要性を検討する ②維持療法において効果が減弱時にリサンキズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤を単回投与した場合は, 8週後から本剤の皮下注を再開する [効果減弱時における用法・用量は, リサンキズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤の添付文書を参照する] ③本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける

**【警告】** ①効能共通 ③本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで, 本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用する。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり, また結核の既往歴を有する患者では結核を活性化させる可能性がある。また, 本剤との関連性は明らかではないが, 悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち, 本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め, 本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し, 患者が理解したことを確認した上で治療を開始する(禁忌①②, 重要な基本的注意①②③, 特定背景関連注意①②③, 重大な副作用②, その他の注意④, [シリンジ・ベン] その他の注意⑤参照) ④重篤な感染症: ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため, 十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し, 投与後に感染症の徴候又は症状が現れた場合には, 速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する(禁忌①, 重要な基本的注意①, 特定背景関連注意①②, 重大な副作用③参照) ⑤ [シリンジ・ベン] ①尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症: 本剤の治療を開始する前に, 光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に実施する ②掌蹠膿疱症: 本剤の治療を開始する前に, 光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勧告する ③ [点滴静注・オートドージャー] 本剤の治療を開始する前に, 適応疾患の既存治療の適用を十分に勧告する(効能関連注意参照)

**【禁忌】** ①重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある](警告①②③, 重要な基本的注意①, 重大な副作用③参照) ②活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある](警告①②, 重要な基本的注意②, 特定背景関連注意①②参照) ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【重要な基本的注意】** ①本剤は, 感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため, 投与に際しては, 十分な観察を行い, 感染症の発症や増悪に注意する。感染症の徴候又は症状が現れた場合には, 速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する(警告①②③, 禁忌①, 特定背景関連注意①②, 重大な副作用③参照) ②投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツバクルリン反応検査を行い, 適宜胸部CT検査等を行うことにより, 結核感染の有無を確認する。また, 投与中も, 胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し, 結核を疑う症状(持続する咳, 体重減少, 発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する。なお, 結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し, 本剤を投与しない(警告①②, 禁忌②, 特定背景関連注意①②参照) ③本剤投与中は, 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため, 生ワクチン接種は行わない ④他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察する ⑤臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが, 悪性腫瘍の発現には注意する(警告①②, その他の注意④, [シリンジ・ベン] その他の注意⑤参照) [特定背景関連注意] ①合併症・既往歴等のある患者 ②感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者: 感染症が悪化するおそれがある(警告①②③, 重要な基本的注意①, 重大な副作用③参照) ③結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者: 結核症の発現に十分に注意する ④結核の既往歴を有する患者では, 結核を活性化させるおそれがある(警告①②, 禁忌②, 重要な基本的注意③参照) ⑤結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には, 結核の診療経験がある医師に相談する。次のいずれかの患者には, 原則として抗結核薬を投与した上で, 本剤を投与する(警告①②, 禁忌②, 重要な基本的注意③参照)

## 2 リサン

照) (1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 (2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 (3)インターフェロン $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 (4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者  
**②妊婦**：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。カナクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない  
**③授乳婦**：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である  
**④小児等**：小児等を対象とした臨床試験は実施していない  
**⑤高齢者**：感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行う。一般に生理機能が低下している

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

**①重大な副作用**(発現頻度はシリンジ・ペン、点滴静注、オートドローザーの順) **②重篤な感染症**(0.4%、頻度不明、2.5%)：重篤な感染症(敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等)が現れることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで投与しない(警告<sup>①②③</sup>、禁忌<sup>④</sup>、重要な基本的注意<sup>⑤</sup>)、特定背景関連注意<sup>⑥⑦</sup>(参照) **③重篤な過敏症**(0.1%、0.3%、頻度不明)：アナフィラキシー等の重篤な過敏症が現れることがある

### ②その他の副作用 ③〔シリンジ・ペン〕

	1~5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬乾癬、毛包炎
神経系障害		頭痛
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応(紅斑、腫脹、痒痒感、疼痛、出血、硬結等)	疲労

### ④〔点滴静注〕

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	上気道感染			白癬感染、毛包炎
神経系障害		頭痛		
全身障害及び投与局所様態		疲労		注射部位反応(紅斑、腫脹、痒痒感、疼痛、出血、硬結等)

### ⑤〔オートドローザー〕

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染		毛包炎
神経系障害			頭痛	
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応(紅斑、腫脹、痒痒感、疼痛、出血、硬結等)	疲労	

【適用上の注意】**①**〔シリンジ・ペン〕**④**薬剤投与前の注意 **⑦**〔シリンジ〕投与15~30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置することが望ましい **①**〔ペン〕投与30~90分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置することが望ましい **②**〔製剤共通〕混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しない。半透明~白色の製品由来の微粒子を含むことがある **③**薬剤投与時の注意 **⑦**冷蔵庫から取り出した後は、25℃以下で24時間以内に使用することが望ましい **④**投与毎に注射部位を変える。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(皮膚の圧痛、内出血、傷、紅斑、硬結等の部位)、乾癬の部位には注射しない **⑤**投与部位は、腹部、大腿部、上腕部又は臀部が望ましい **⑥**1回使用の製剤であり、再使用しない  
**②**〔点滴静注〕**④**薬剤投与前の注意 **⑦**調製は、無菌的操作で行う  
**④**本剤を、5%ブドウ糖液(生理食塩液は用いない)を含んだ点滴バッグ又はガラス瓶に加え、総液量が100mL、250mL又は500mLとなるよう希釈する(本剤600mgを点滴静注する場合の最終薬物濃度：約1.2~6mg/mL、本剤1,200mgを点滴静注する場合の最終薬物濃度：約2.4~12mg/mL)。なお、5%ブドウ糖液以外の溶液との配合に関するデータはない **⑤**希釈液は投与時まで25℃以下で静置する **③**薬剤投与時の注意 **⑦**混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しない。半透明~白色の製品由来の微粒子を含むことがある **①**本剤

600mgの希釈液を1時間以上又は本剤1,200mgの希釈液を2時間以上かけて投与する(1時間当たり600mgの投与速度を超えない)。希釈後は8時間以内に投与完了する **②**他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしない **③**バイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄する **④**〔オートドローザー〕**④**薬剤投与前の注意：外箱のまま、投与45~90分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置する **⑤**薬剤投与時の注意 **⑦**混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しない。半透明~白色の製品由来の微粒子を含むことがある **⑦**注射部位は腹部又は大腿部とし、投与毎に注射部位を変える。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(皮膚の圧痛、内出血、傷、紅斑、硬結等の部位)には注射しない **⑧**1回使用の製剤であり、再使用しない **【その他の注意】**臨床使用に基づく情報  
**①③**〔点滴静注・オートドローザー〕海外及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法(点滴静注600mgを投与0、4及び8週時に静注)後に維持療法(シリンジ360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下注)を行った場合、64週間の曝露期間でそれぞれ2/58例(3.4%)及び0/58例(0%)の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた **①**日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にシリンジ75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下注時、それぞれ15/67例(22.4%)及び31/100例(31.0%)の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67例(14.9%)及び12/100例(12.0%)の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、シリンジ150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下注時、263/1,079例(24.4%)の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1,079例(13.9%)の患者に中和抗体が認められた **②**〔シリンジ・ペン〕日本人掌蹠膿疱症患者に本剤150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に68週まで皮下注時、7/60例(11.7%)の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、6/60例(10.0%)の患者に中和抗体が認められた **③**〔シリンジ・ペン〕免疫抑制剤又は光線療法と併用時の安全性及び有効性は確立していない **④⑤**〔点滴静注・オートドローザー〕クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験(M16-000試験Sub-study1)の結果、本剤皮下注群では、悪性腫瘍の100人年あたりの発現被験者数は0.6例/100人年(360mg皮下注群1例)であった(警告<sup>①②</sup>参照) **⑥**乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果(延べ例数：1,672例、総曝露期間：1,758.5人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.6/100人年(発現割合：0.5%、9/1,672例)。併合解析での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率(1.42/100人年、95%信頼区間：1.35、1.49)と同程度。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100人年(発現割合：0.7%、12/1,672例)。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は1.80/100人年(95%信頼区間：1.73、1.88)(警告<sup>①②</sup>、重要な基本的注意<sup>③</sup>参照) **⑤**〔シリンジ・ペン〕掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の68週までの結果(本剤投与例数：119例、総曝露期間：147.6人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、1.4/100人年(発現割合：1.7%、2/119例)。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった(警告<sup>①②</sup>、重要な基本的注意<sup>③</sup>参照) **【取扱い上の注意】****①**〔シリンジ・ペン〕外箱開封後は遮光して保存する **②**〔点滴静注・オートドローザー〕**④**本剤及び希釈液は、激しく振とうしない **⑤**外箱に入れた状態で保存する **⑥**凍結を避けて保存する **【保存等】**2~8℃で保存。有効期間：24ヵ月 **【承認条件】**医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する  
**【薬物動態】****①**血中濃度 **③**単回投与 **⑦**〔シリンジ・ペン〕日本人健康成人に18~300mg<sup>\*</sup>を単回皮下注時又は200~1,200mg<sup>\*</sup>を静注時の血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加。皮下注後7日に最高血漿中濃度に到達。<sup>\*</sup>：尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症における承認最大用量は1回150mg皮下注

	18mg	90mg	300mg
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	1.70(30)	9.08(7)	22.3(41)
T <sub>max</sub> (day)	7.0(7.0-14.0)	7.0(7.0-7.0)	7.0(7.0-14.0)
t <sub>1/2</sub> (day)	32.5(4.95)	26.9(1.54)	29.7(4.80)
AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu$ g·day/mL)	84.7(17)	377(6)	1,100(37)

C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>：算術平均(CV%)。T<sub>max</sub>：中央値(範囲)。t<sub>1/2</sub>：調和平均(疑似標準偏差)

⑦〔点滴静注〕日本人健康成人(各群6例)に18、90若しくは300mgを単回皮下注時又は200~1,800mgを静注時の血漿中濃度は、いずれも用量に比例

して増加

	200mg	600mg	1,200mg	1800mg*
C <sub>max</sub> (μg/mL)	60.1(14)	225(8)	363(15)	693(16)
t <sub>1/2</sub> (day)	31.2(7.38)	30.7(2.56)	32.7(14.2)	28.2(5.70)
AUC <sub>∞</sub> (μg·day/mL)	998(12)	3,620(9)	7,020(28)	11,200(15)

C<sub>max</sub>, AUC<sub>∞</sub>: 算術平均(CV%)。t<sub>1/2</sub>: 調和平均(疑似標準偏差)。\*: 最大承認用量は1,200mg

㊟ [オートドローゼ] (1)日本人健康成人(各群6例)に18, 90若しくは300mgを単回皮下注\*時又は200, 600, 1,200若しくは1,800mgを静注\*時の血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加 (2)健康成人に180mg\*(28例)又は360mg(114例)を単回皮下注時の血清中濃度は用量に比例して増加し、皮下注後5日に最高血清中濃度に到達(日本人及び外国人併合データ)

	180mg	360mg
C <sub>max</sub> (μg/mL)	22.1(45)	44.6(39)
T <sub>max</sub> (day)	5.0(2.0-28.0)	5.0(2.0-14.0)
t <sub>1/2</sub> (day)	27.8(6.26)	26.2(5.86)
AUC <sub>∞</sub> (μg·day/mL)	983(50)	1,730(37)

C<sub>max</sub>, AUC<sub>∞</sub>: 算術平均(CV%)。T<sub>max</sub>: 中央値(範囲)。t<sub>1/2</sub>: 調和平均(疑似標準偏差)。\*: 承認用量は1回360mg皮下注

㊟ 反復投与 ㊟ [シリンジ・ペン] (1)日本人尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症患者に75mg又は150mgを0週目, 4週目及びそれぞれ以降12週毎に皮下注時の血漿中トラフ濃度は次表のとおり(上段: 75mg, 下段: 150mg)

	4週目	16週目	28週目	40週目	52週目
尋常性乾癬	3.52(36) 6.75(35)	1.40(57) 2.53(54)	1.29(62) 2.25(49)	1.23(80) 2.18(59)	1.08(54) 2.07(60)
膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症	3.37(21) 7.25(76)	1.02(37) 2.66(103)	0.962(53) 2.89(72)	- -	0.693(59) 1.96(64)

単位: μg/mL。算術平均(CV%)。-: データなし

(2)日本人掌蹠膿疱症患者に150mgを0週目, 4週目及びそれぞれ以降12週毎に皮下注時の血漿中トラフ濃度 [μg/mL, 算術平均(CV%)] は、4週目8.9(39), 16週目3.1(54), 28週目3.2(66), 52週目2.5(65), 64週目2.4(48), 68週目1.2(61) ㊟ [点滴静注・オートドローゼ] クロウン病患者に導入用量の点滴静注600mgを投与0, 4, 8週時に静注し、引き続き維持用量の360mgを投与12週時, 以降は8週間ごとに皮下注時, 導入療法期(投与8-12週時)のC<sub>max</sub>及びC<sub>trough</sub>の最大値の中央値は各々156及び38.8μg/mLで、維持療法期(投与40-48週時)の定常状態C<sub>max</sub>及びC<sub>trough</sub>の中央値は各々28.0及び8.13μg/mL(日本人及び外国人併合データ) ㊟ 母集団薬物動態解析(日本人及び外国人併合データ) ㊟ [シリンジ・ペン] 母集団薬物動態解析より、体重70kgの患者に対する本剤の血漿クリアランス(CL), 中央及び末梢コンパートメント分布容積(V<sub>d</sub>及びV<sub>p</sub>), 定常状態分布容積(V<sub>ss</sub>)及び終末相消失半減期(t<sub>1/2</sub>)はそれぞれ0.24L/day, 4.87L, 4.25L, 9.12L及び28日。絶対的バイオアベイラビリティは試験横断的な母集団薬物動態解析結果に基づき89%であると推定 ㊟ [点滴静注・オートドローゼ] 母集団薬物動態解析より、体重70kgの患者に対する本剤の全身クリアランス(CL), 定常状態分布容積(V<sub>ss</sub>)及び終末相消失半減期(t<sub>1/2</sub>)はそれぞれ0.296L/day, 7.68L及び21日 ㊟ 薬物相互作用(外国人データ): 尋常性乾癬患者にシリンジ150mgを反復投与時, カフェイン(CYP1A2), ウルファリン(CYP2C9), オメプラゾール(CYP2C19), メトプロロール(CYP2D6)及びミダゾラム(CYP3A)の曝露量は併用前後で同程度 ㊟ [シリンジ・ペン] その他(外国人データ): 本剤150mg/1mLシリンジ単回投与と75mg/0.83mLシリンジ単回投与との生物学的同等性が示された。また、150mg/1mLシリンジと150mg/1mLペンの生物学的同等性も示された【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ㊟ [シリンジ・ペン] ㊟ 尋常性乾癬, 関節症性乾癬 ㊟ 国内第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験(M16-004[1311.38]試験) (1)中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)(乾癬病変が体表面積(BSA)の10%以上, PASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12点以上及びsPGA(医師による皮膚病変の静的総合評価指標)スコアが3(中等度)以上)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, 本剤75mg, 150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与時のPASI90, PASI100, sPGA0/1(消失又はほぼ消失)及びDLQI(Dermatology Life Quality Index)0/1達成率(16週及び52週)を次表に示す(本剤上段: 75mg, 下段: 150mg)。本剤75mg, 150mg投与群の投与16週時のPASI90達成率はプラセボに比べて有意に優れていた

	16週: プラセボ	16週: 本剤	52週: 本剤
PASI90	1.7%(1/58)	75.9%*(44/58)	86.2%(50/58)

PASI100	0%(0/58)	74.5%*(41/55)	92.7%(51/55)
		22.4%(13/58)	43.1%(25/58)
sPGA0/1	10.3%(6/58)	32.7%(18/55)	41.8%(23/55)
		86.2%(50/58)	84.5%(49/58)
DLQI0/1	5.2%(3/58)	92.7%(51/55)	94.5%(52/55)
		62.1%(36/58)	75.9%(44/58)
		58.2%(32/55)	80.0%(44/55)

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。( )は例数。\*: p < 0.001, 対プラセボ群(Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90のみ記載)

(2)本試験では本剤75mg又は150mgを投与された安全性評価対象167例中39例(23.4%)に副作用が認められた。75mg群で85例中21例(24.7%), 150mg群で82例中18例(22.0%)。主な副作用は、上咽頭炎が167例中7例(4.2%), 咽頭炎が167例中3例(1.8%)等で、うち上咽頭炎が75mg群では3例, 150mg群では4例, 咽頭炎が75mg群では2例, 150mg群では1例 ㊟ 国際共同第Ⅲ相臨床試験(M16-008[1311.3]試験) (1)中等症から重症の尋常性乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)(乾癬病変がBSAの10%以上, PASIスコアが12点以上及びsPGAスコアが3以上)を対象としたプラセボ及びウステキスマブ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, ウステキスマブ(100kg以下: 45mg, 100kg超: 90mg)又は本剤150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与時のPASI90, sPGA0/1及びPASI100達成率(16週)を次表に示す(上段: 全体集団, 下段: 日本人集団)。本剤150mg群の投与16週時のPASI90及びsPGA0/1達成率はプラセボに比べて有意に優れていた

	プラセボ	ウステキスマブ	本剤150mg
PASI90	4.9%(5/102) 0%(0/9)	42.0%(42/100) 40.0%(4/10)	75.3%*(229/304) 77.4%(24/31)
sPGA0/1	7.8%(8/102) 0%(0/9)	63.0%(63/100) 90.0%(9/10)	87.8%*(267/304) 90.3%(28/31)
PASI100	0%(0/102) 0%(0/9)	12.0%(12/100) 0%(0/10)	35.9%(109/304) 32.3%(10/31)

また、PASI90, sPGA0/1及びPASI100達成率(52週)を次表に示す(上段: 全体集団, 下段: 日本人集団)

	ウステキスマブ	本剤150mg
PASI90	44.0%(44/100) 20.0%(2/10)	81.9%(249/304) 83.9%(26/31)
sPGA0/1	54.0%(54/100) 50.0%(5/10)	86.2%(262/304) 90.3%(28/31)
PASI100	21.0%(21/100) 0%(0/10)	56.3%(171/304) 64.5%(20/31)

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。( )は例数。\*: p < 0.001, 対プラセボ群(Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90及びsPGA0/1のみ記載)

(2)本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象401例中71例(17.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、ウイルス性上気道感染12例(3.0%), 頭痛6例(1.5%), 注射部位紅斑6例(1.5%)等 ㊟ 関節症性乾癬: 国際共同第Ⅱ相臨床試験(M16-002[1311.5]試験) ㊟ 活動性関節症性乾癬患者(5ヵ所以上の圧痛関節及び5ヵ所以上の腫脹関節を有する)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, 本剤150mgを0週, 4週, 16週に投与時のACR20反応率\*(16週)は、プラセボ: 35.7%(15/42例), 本剤150mg: 61.9%(26/42例)。\*: 脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計 ㊟ 本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象123例中23例(18.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、ウイルス性上気道感染6例(4.9%), 注射部位紅斑3例(2.4%) ㊟ 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症: 国内第Ⅲ相臨床試験(M15-988[1311.39]試験) ㊟ 膿疱性乾癬(膿疱を伴う紅斑面積がBSAの10%以上)又は乾癬性紅皮症(炎症性紅斑面積がBSAの80%以上)の日本人患者(膿疱性乾癬患者8例, 乾癬性紅皮症患者9例)を対象にしたランダム化非盲検試験で、150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与。膿疱性乾癬患者全例で、16週時に日本皮膚科学会の膿疱性乾癬の合計スコアに基づいた臨床効果で「わずかに改善」以上を達成(150mg群: 4/4例)。乾癬性紅皮症患者全例で、16週時にCGI-GI(臨床全般印象-全般改善度)で「わずかに改善」以上を達成(150mg群: 4/4例)。また、150mg群のPASI90達成率(16週)は、膿疱性乾癬で75.0%(3/4例), 乾癬性紅皮症で100%(4/4例) ㊟ 膿疱性乾癬患者では、75mg又は150mgを投与された8例中3例(37.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性上気道感染, アラニジアモニトランスフェラーゼ増加が各8例中1例(12.5%)で、いずれも75mg群。乾癬性紅皮症患者では、75mg又は150mgを投与された9例中2例(22.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性気管支炎, 血中ビリルビン増加が各9例中1例(11.1%)であり、いずれも150mg群 ㊟ 掌蹠膿疱症: 国内第Ⅲ相臨床試験(M19-135試験) ㊟ 中等症から重

## 4 リサン

症の日本人掌蹠膿疱症患者〔PPPASI(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index)合計スコアが12以上及び手又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上〕を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験で、プラセボ又は本剤150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量〔PPPASIスコア変化量(平均値(SD))は、プラセボ群(58例) -8.48(10.44)、本剤150mg群(60例) -12.07(10.34)〔 $p < 0.05$ (対プラセボ群, mixed-effect model repeated measurement)〕で、本剤150mg群はプラセボに比べ有意に優れていた。PPPASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合(PPPASI 50達成率)は、16週後に41.0%(25/61例)〔プラセボが24.1%(14/58例)、52週後に79.6%(43/54例)、68週後に87.0%(47/54例)〕①本試験で本剤150mgを投与された安全性評価対象119例中14例(11.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛、投与部位痒疹感、注射部位内出血、注射部位反応、アルコール性肝疾患、肝機能異常、結膜炎、膀胱炎、帯状疱疹、上咽頭炎、癩風、髄膜炎、膿疱性骨関節炎、下咽頭痛、上気道の炎症が各1例(0.8%) ②【点滴静注・オートドーズ】クローン病〔\*1:平均1日排便回数が2.8回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均1日腹痛スコアが1以下でベースラインより悪化していない。\*2:中央判定の評価者によるスコア判定で粘膜炎症の内視鏡的所見(Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease[SES-CD])がベースラインから50%超減少(病変が回腸に限局している被験者でベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2以上)。\*3:平均1日排便回数が30%以上減少及び又は平均1日腹痛スコアが30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない〕 ③【点滴静注】国際共同第Ⅲ相臨床試験(M16-006試験):中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とし、プラセボ、本剤600mg又は1,200mgを0週、4週及び8週に静注した導入療法試験を実施。生物製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、ナタリズマブ、ベドリズマブ又はウスチキスマブ)の治療で効果不十分又は不耐容の患者及び既存治療(アミノサリチル酸製剤、コルチコステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分又は不耐容の患者を対象とした ④12週時の臨床的寛解\*1及び内視鏡的改善\*2が得られた被験者の割合を次表に示す。投与12週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、いずれも本剤600mg群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された( $P < 0.001$ )

		プラセボ	本剤600mg
全体集団	臨床的寛解*1	21.7% (38/175例)	43.5%* (146/336例)
	内視鏡的改善*2	12.0% (21/175例)	40.3%* (135/336例)
日本人集団	臨床的寛解*1	18.8% (3/16例)	67.9% (19/28例)
	内視鏡的改善*2	6.3% (1/16例)	35.7% (10/28例)

達成割合は、COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンス補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出。\*:多重性調整下で本剤とプラセボの比較において統計学的に有意( $p < 0.001$ )

①本試験では本剤600mgを投与された安全性評価対象373例中84例(22.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、本剤600mg群では疲労が373例中12例(3.2%)上気道感染が373例中11例(2.9%)、頭痛が373例中8例(2.1%)等。また、本剤600mgの最終投与から7週間後に一過性の急激な肝機能検査値異常を発現した症例が1例認められた ②国際共同第Ⅲ相臨床試験(M16-000試験Sub-study1) ③中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした本剤の導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラセボ、本剤180mg又は360mgを8週ごとに皮下注した維持療法試験を実施(1)導入療法試験で本剤静注により臨床的改善\*3が得られた被験者における、本試験52週時の臨床的寛解\*1及び内視鏡的改善\*2が得られた被験者の割合を次表に示す。投与52週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、いずれも本剤360mg群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された( $P \leq 0.01$ )

		プラセボ	本剤600mg
全体集団	臨床的寛解*1	39.6% (65/164例)	51.8%*1 (73/141例)
	内視鏡的改善*2	22.0% (36/164例)	46.5%*2 (66/141例)
日本人集団	臨床的寛解*1	50.0% (7/14例)	60.0% (6/10例)
	内視鏡的改善*2	35.7% (5/14例)	50.0% (5/10例)

達成割合は、COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンス補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出。\*1:多重性調整下で本剤とプラセボの比較において統計学的に有意( $p \leq 0.01$ )。\*2:多重性調整下で本剤とプラセボの比較において統計学的に有意( $p < 0.001$ )

(2)本試験では本剤360mgを投与された安全性評価対象163例中43例(26.4%)

に副作用が認められた。主な副作用は、本剤360mg群では上気道感染が163例中9例(5.5%)、注射部位反応が163例中7例(4.3%)、関節痛が163例中4例(2.5%)等 ④非盲検下でのレスキュー治療:投与16週時以降、症状の活動性の亢進及び客観的な炎症マーカーの確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下での本剤によるレスキュー治療(1,200mgを静注後、360mgを8週ごとに皮下注)を行った (1)360mg群でレスキュー治療を受けた被験者の投与52週時の臨床的寛解\*1及び内視鏡的改善\*2を達成した被験者の割合は、20.0%(6/30例)及び34.5%(10/29例)。また、投与52週時に臨床的改善\*3が得られた割合は56.7%(17/30例) (2)本剤360mg群で、本剤1,200mg静注によるレスキュー治療を受けた被験者33例中1例(3.0%)に副作用が認められた(インフルエンザ、痒疹症)。本剤1,200mgを静注後、360mgを8週ごとに皮下注された被験者28例中6例(21.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑が28例中2例(7.1%) 【薬効薬理】

①作用機序:インターロイキン(IL)-23に対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、IL-23のp19サブユニットに結合し、IL-23の作用を中和 ②in vitro中和作用 ③ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒトBリンパ芽球細胞株において、STAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害 ④マウス脾細胞において、ヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制 ⑤in vivo中和作用:ヒトIL-23により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて、耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制

(性状)リサンキズマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23 $\alpha$ (p19)サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、H鎖237及び238番目のアミノ酸残基がそれぞれAlaに置換され、C末端のLysは除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449個のアミノ酸残基からなるH鎖( $\gamma$ 鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖( $\kappa$ 鎖)2本で構成される糖蛋白質である。分子量:約149,000

(備考)再審査期間中(シリンジ・ペンについて2022年3月25日まで。点滴静注・オートドーズについて2022年9月26日から6年)

rifabutin (JAN)  
**リファブチン**  
 抗酸菌症治療剤 616

基本添付文書 ミコブチンカプセル2023年5月改訂

【製品】 規格等：(処方) (保険通知) 《ミコブチンカプセル150mg 2008.07.16承認》  
 ミコブチン Mycobutin カプセル150mg (ファイザー)

**組成** [カプセル]：1カプセル中150mg  
**効能・効果** (適応菌種) 本剤に感性のマイクバクテリウム属 (適応症) 結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症、HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制

**効能関連注意**：本剤は、リファンピシンの使用が困難な場合に使用する

**用法・用量** リファブチンとして ①結核症：1日1回150～300mg経口投与。多剤耐性結核症には1日1回300～450mg経口投与 ②マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症の治療：1日1回300mg経口投与 ③HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制：1日1回300mg経口投与

**用法関連注意** ①効能共通 ②本剤を使用する際には、近年、新たな臨床試験を実施していないため、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与する ③エファピレンツ等のCYP3Aを誘導する薬剤と併用する場合には、本剤の曝露量が低下する可能性があるため、ガイドライン等を参考に本剤の増量を考慮する(相互作用②、薬物動態⑦⑧参照) ④1日投与量が300mgを超える場合は、副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるので、特に注意する ⑤重度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが30mL/分未満)に使用する場合は、本剤の用量を半量にする(特定背景関連注意①、薬物動態⑧⑨参照) ⑥MAC症を含む非結核性抗酸菌症、結核症：抗酸菌に感受性を示す他の薬剤と必ず併用する

**禁忌** ①本剤の成分又は他のリファマイシン系薬剤(リファンピシン)に対し過敏症の既往歴のある患者 ②次の薬剤を投与中の患者：ポリコゾール、エンシトレルビル、グラゾプレビル、エルバスビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、リルビピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン(相互作用⑩参照)

**【重要な基本的注意】** ①効能共通 ②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 ③白血球減少症、血小板減少症などの血液障害が現れることがあるので、定期的に血液検査を行う(重大な副作用⑭参照) ④肝機能障害が現れることがあるので、定期的に肝機能検査を行う(特定背景関連注意②、重大な副作用⑭、薬物動態⑧⑨参照) ⑤結核症：本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断する 【特定背景関連注意】 ①腎機能障害患者 重度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが30mL/分未満)：(用法関連注意①⑥、薬物動態⑧⑨参照) ②肝機能障害患者 重度の肝機能障害のある患者：本剤の用量の減量を考慮する。肝機能を悪化させるおそれがある(重要な基本的注意①⑥、重大な副作用⑭、薬物動態⑧⑨参照) ③妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると思われる場合のみ投与する。ラット胎児で、骨格変異(過剰肋骨の発生頻度増加)及び生存胎児数の減少、ウサギ胎児で骨化遅延が認められたが、ラット及びウサギともに催奇形性は示さなかった ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト母乳中への移行は不明である ⑤小児等：小児等に対する臨床試験は実施していない ⑥高齢者：一般に生理機能が低下している(薬物動態⑧⑨参照)

**【相互作用】** 本剤はチトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝され、また、CYP3Aをはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。他の薬剤との相互作用は、すべての薬剤と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、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与する

**併用禁忌**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコゾール(ブイフェンド) (禁忌⑩、薬物動態⑧⑨参照)	本剤の作用が増強するおそれがある。また、ポリコゾールの作用が減弱するおそれがある	ポリコゾールは本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、ポリコゾールの代謝を促進し、ポリコゾールの血中濃度を低下させる
エンシトレルビル(ゾコエバ) (禁忌⑩参照)	本剤の作用が増強するおそれがある	エンシトレルビルは本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる
グラゾプレビル(グラジナ) エルバスビル(エレルサ) チカグレロル(プリリント) (禁忌⑩参照)	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある	本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある
アルテメテル・ルメファントリン(リアメット配合錠) (禁忌⑩参照)	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある	本剤の肝代謝酵素(CYP3A)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある
リルビピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン(オデブシイ配合錠) (禁忌⑩参照)	リルビピリン及びテノホビル アラフェナミドの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝代謝酵素(CYP3A)誘導作用により、リルビピリンの代謝を促進し、血中濃度を低下させるおそれがある。本剤のP-糖蛋白質の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの代謝を促進し、血中濃度を低下させるおそれがある

**併用注意**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロテアーゼ阻害薬+リトナビル ・アタザナビル+リトナビル ・インジナビル+リトナビル ・サキナビル+リトナビル ・ダルナビル+リトナビル ・Tiplranavir+リトナビル ・ホスアンプレナビル+リトナビル ・ロピナビル+リトナビル (薬物動態⑧⑨参照)	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも1/4に減量することを考慮する	これらの薬剤は本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤又は活性代謝物の血中濃度を上昇させる。また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、インジナビル、サキナビル及びホスアンプレナビルの代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる
プロテアーゼ阻害薬 ・リトナビル (薬物動態⑧⑨参照)	本剤の作用が増強するおそれがある。リトナビルを、1回600mg 1日2回の用法・用量で使用する場合には、本剤との併用を避ける。他の抗レトロウイルス薬とリトナビルと本剤を併用する場合には、国内外のガイドラインを参考にし、リトナビル及び本剤の用量調節を行う(プロテアーゼ阻害薬+リトナビルの項を参照)	これらの薬剤は本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる
プロテアーゼ阻害薬 ・アタザナビル (薬物動態⑧⑨参照)	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を1/4に減量することを考慮する	

## 2 リファ

プロテアーゼ阻害薬 ・インジナビル(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照) ・ネルフィナビル(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照) ・ホスアンプレナビル(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照)	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある	これらの薬剤(ホスアンプレナビルの場合、活性本体のアンプレナビル)は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる
カボテグラビル(水懸筋注)	カボテグラビルの作用が減弱するおそれがある	本剤のUGT1A1誘導作用により、カボテグラビルの代謝を促進し、カボテグラビルの血中濃度を低下させる
エトラピリン	本剤及びエトラピリンの作用が減弱するおそれがある	本剤又はエトラピリンの主たる肝代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、本剤又はエトラピリンの血中濃度を低下させる。プロテアーゼ阻害薬ナリトナビルとエトラピリンが併用された場合、本剤は使用すべきでない
デラビルジン(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照)	本剤の作用が増強するおそれがあり、また、これらの薬剤の作用が著しく減弱するおそれがあることから、他の薬剤への変更を考慮する	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる
ネビラピン(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照)	本剤の作用が増強するおそれがある。また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を低下させる
エファビレンツ(用法関連注意 <sup>⑩</sup> 、薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照)	本剤の作用が減弱するおそれがある	エファビレンツの肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、本剤の代謝を促進し、本剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる
マラビロク	マラビロクの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、マラビロクの代謝を促進し、マラビロクの血中濃度を低下させる
ドラピリン	ドラピリンの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、ドラピリンの代謝を促進し、ドラピリンの血中濃度を低下させる
アズール系抗真菌薬(ボサコナゾールを除く) ・イトラコナゾール(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照) ・フルコナゾール等(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照)	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。また、これらの薬剤(フルコナゾールを除く)の作用が減弱するおそれがある	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤(フルコナゾールを除く)の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる
ボサコナゾール	本剤の作用が増強するおそれがあり、また、ボサコナゾールの作用が減弱するおそれがあることから、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、ボサコナゾールとの併用は避ける。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無、全血球数の推移及び本剤の血中濃度上昇に伴う副作用(ぶどう膜炎等)を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察する	ボサコナゾールは、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。また、本剤はボサコナゾールのクリアランスを亢進させ、ボサコナゾールの血中濃度を低下させる。本剤のUGT1A4又はP-糖蛋白質の誘導作用が関与している可能性がある
マクロライド系抗生剤 ・エリスロマイシン ・クラリスロマイシン(薬物動	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用によ

態 <sup>⑩</sup> 参照) ・ロキシシロマイシン等		り、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤の血中濃度を低下させる
経口避妊薬 ・ノルエチステロン+エチニルエストラジオール(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照)	経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が增大するおそれがある	本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる
ジアフェニルスルホン(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照)	ジアフェニルスルホンの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、ジアフェニルスルホンの代謝を促進し、ジアフェニルスルホンの血中濃度を低下させる
タクロリムス(薬物動態 <sup>⑩</sup> 参照)	タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニタリングを行い、必要に応じ増量等の処置を行う	本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる
ピクテグラビルナトリウム・エムトリシタピン・テノホビルアラフェナミド	ピクテグラビル及びテノホビルアラフェナミドの作用が減弱し、ピクテグラビル及びテノホビルアラフェナミドに対する耐性が発現するおそれがある	本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)及びP-糖蛋白質の誘導作用により、ピクテグラビル及びテノホビルアラフェナミドの代謝を促進し、これらの成分又は活性代謝物の血中濃度を低下させる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

- ① 重大な副作用 ② 白血球減少症(6.06%)、貧血(1.74%)、血小板減少症(1.59%)、汎血球減少症(0.16%)：(重要な基本的注意<sup>⑩</sup>参照) ③ 肝機能異常(1.93%)、黄疸(0.72%)、肝炎(頻度不明)：(重要な基本的注意<sup>⑩</sup>、特定背景関連注意<sup>②</sup>、薬物動態<sup>⑩</sup>参照) ④ ショック(0.09%) ⑤ 心停止(0.06%)、心室細動(0.03%)、不整脈(0.03%) ⑥ 脳出血(0.03%) ⑦ 溶血性貧血(0.03%) ⑧ 消化管出血(吐血、メレナ、胃腸出血)(0.12%) ⑨ 偽膜性大腸炎(頻度不明)：偽膜性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル性下痢等の血便を伴う重篤な大腸炎が現れることがあるので、腹痛、頻回の下痢が現れた場合には直ちに中止するなど適切な処置を行う ⑩ 深部静脈血栓症(0.09%)、血栓性血小板減少性紫斑病(0.03%) ⑪ 腎機能障害(0.53%) ⑫ 筋痙攣(0.09%) ⑬ 痙攣(0.37%) ⑭ 精神病性障害(0.09%) ⑮ 歩行障害(0.09%) ⑯ ぶどう膜炎(頻度不明)：ぶどう膜炎が疑われる場合には、患者に眼科医の診察を受けさせ、必要に応じて中止し、適切な処置を行う

### ② その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
血液及びリンパ系		好酸球増加症、溶血、血小板障害	
肝胆道系		Al-P増加、AST増加、ALT増加、肝腫大、Al-P減少	
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹痛、下痢、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、おくび、便秘、肺炎、嚥下障害、アフタ性口内炎、胃腸障害、口腔カンジダ症	
循環器		起立性低血圧、心電図での非特異的T波変化	
皮膚及び皮下組織	発疹	痒疹症、皮膚変色、脱毛症、色素沈着障害、皮膚炎、尋麻疹、紅斑性皮疹、乾癬、痒瘡	
筋骨格系及び結合組織		筋骨痛、関節炎	
神経系		頭痛、錯感覚、ニューロパシー、浮動性めまい、筋緊	

		張亢進, 昏睡, 回転性めまい, 失語症	
精神		不眠症, 錯乱状態, 不安, うつ病, 会話障害, 思考異常, 感情不安定	
代謝及び栄養		食欲不振, 体重減少, 悪液質, アミラーゼ増加, 高尿酸血症	
泌尿・生殖器	尿変色	頻尿, 勃起不全, 尿毒症, 腎臓痛, 血尿	
呼吸器, 胸部及び縦隔		呼吸困難, 咳嗽, 肺炎, 咯血, 鼻出血, 気胸, 気管支痙攣	
感覚器障害		味覚異常, 難聴, 視覚障害, 網膜炎, 弱視, 耳鳴, 視野欠損, 結膜炎	角膜沈着物
その他	発熱	疲労, 無力症, 胸痛, 疼痛, 浮腫, 悪寒, 背部痛, 倦怠感, 副腎機能不全, 単純ヘルペス, 過敏症, 口内乾燥, インフルエンザ様症状	

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：本剤により，尿，糞，皮膚，唾液，痰，汗，涙液が橙赤色となることがある。コンタクトレンズ，特にソフトコンタクトレンズは着色することがある ②(保険給付上の注意)：本製剤をHIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制及び治療のために使用した場合は，使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱においては，当該患者の秘密の保護に十分配慮する【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度(外国人データ) 単回投与：健康成人(男性4例，女性5例)に300，450及び600mg\*を単回経口投与後，3.1～3.5時間で最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)に到達し(375～724ng/mL)，終末相の半減期(t<sub>1/2</sub>)は，17～20時間。血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)及びC<sub>max</sub>は投与量に比例して増加。また，本剤の活性代謝物である25脱アセチル体は，3.8～4.2時間で最高血漿中濃度に達した(53～103ng/mL)。\*：承認用量は150～450mgを1日1回経口投与 ②吸収(外国人データ) ③バイオアベイラビリティ：男性HIV感染患者(5例)に経口及び静注投与\*時，絶対的バイオアベイラビリティは20%。\*：承認投与経路は経口投与のみ ④食事の影響：健康成人男性(12例)に高脂肪食摂取直後に投与時，本剤の最高血漿中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)は有意に遅れ，空腹時及び食後投与時の平均値はそれぞれ，3.0及び5.4時間。AUC及びC<sub>max</sub>に有意差は認められなかった ⑤分布：本剤の肺及び胆嚢組織中濃度は，血漿中濃度の2～10倍，ヒト好中球及び単球における細胞内濃度は細胞外濃度のそれぞれ9及び15倍。本剤の血漿蛋白結合率は100～10,000ng/mLの範囲で一定値を示し，平均値は93%(外国人データ)。参考：本剤は，ラットにおいて広範囲な組織に分布し，特に，肝臓，肺，腎臓及び脾臓等に高濃度に分布したが，脳内濃度は低かった ⑥代謝(外国人データ)：ヒトでの血漿中及び尿中の主要な代謝物として，未変化体と同程度の抗菌活性を示す25脱アセチル体及び抗菌活性を示さない31水酸化体が検出された ⑦排泄(外国人データ)：健康成人男性(3例)に<sup>14</sup>C-標識体約300mgを単回経口投与後，尿中及び糞中にそれぞれ53%及び29%の放射能が回収された。未変化体の尿中排泄率は8.3% ⑧特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑨腎機能障害患者：腎機能障害患者(男性12例，女性6例)に300mgを単回経口投与時のAUC及びC<sub>max</sub>はクレアチニンクリアランスの低下に伴い，増加傾向を示した(用法関連注意⑩，特定背景関連注意⑪参照)

腎機能障害 (CLer; mL/min)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
軽度(>50-80)	386±42	3,710±462	3.3±0.7	11±2.7
中等度(30-50)	471±78	5,236±974	2.8±0.7	26±7.2
重度(<30)	470±64	6,328±635	2.3±0.3	23±4.1

⑩肝機能障害患者：アルコール性肝機能障害患者(男性8例，女性4例)に300mgを単回経口投与時のAUC(8,159ng·hr/mL)及びC<sub>max</sub>(472ng/mL)は，健康成人のAUC(4,298～8,851ng·hr/mL)及びC<sub>max</sub>(375～577ng/mL)

と大きく異ならなかった(重要な基本的注意⑫，特定背景関連注意⑬，重大な副作用⑭参照) ⑮高齢者：健康高齢者(71～80歳，男性5例，女性7例)に300mgを単回経口投与時のAUC及びC<sub>max</sub>は，健康非高齢者(健康成人，25～60歳)に比べてそれぞれ1.0～2.1倍及び0.9～1.4倍高値(特定背景関連注意⑯参照) ⑰薬物相互作用 ⑱ポリコナゾール：健康成人男性にポリコナゾール400mgを1日2回及び本剤300mgを1日1回7日間反復併用経口投与時，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ331%及び195%増加。また，健康成人男性にポリコナゾール200mgを1日2回及び本剤300mgを1日1回7日間反復併用経口投与時，ポリコナゾールのAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ78%及び69%減少(外国人データ)(相互作用⑲参照) ⑲リトナビル：健康成人に，リトナビル500mgを1日2回及び本剤150mgを1日1回10日間反復併用経口投与時，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ約300%及び約150%増加(外国人データ)(相互作用⑲参照) ⑳ロピナビル・リトナビル：健康成人に，ロピナビル400mg/リトナビル100mgを1日2回及び本剤150mgを1日1回10日間反復併用経口投与時，非併用投与時(本剤300mg)と比べて本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は203%及び112%増加(相互作用⑲参照) ㉑ホスアンプレナビル：ホスアンプレナビルは，経口投与後，主に消化管上皮で速やかにアンプレナビルと無機リン酸に加水分解される。アンプレナビルにおいては，健康成人男性に1,200mgを1日2回及び本剤300mgを1日1回10日間反復併用経口投与時，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ193%及び119%増加。アンプレナビルのAUC及びC<sub>max</sub>は，それぞれ15%及び7%減少(外国人データ)(相互作用⑲参照) ㉒インジナビル：健康成人に，インジナビル800mgを1日3回及び本剤300mgを1日1回10日間反復併用経口投与時，インジナビルのAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ34%及び25%減少，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ173%及び134%増加(外国人データ)(相互作用⑲参照) ㉓ネルフィナビル：ネルフィナビル750mgを1日3回及び本剤300mgを1日1回7～8日間反復併用経口投与時，ネルフィナビルのAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ32%及び24%減少，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，それぞれ207%及び146%増加(外国人データ)(相互作用⑲参照) ㉔イトラコナゾール：HIV感染患者に，イトラコナゾール200mgを1日1回及び本剤300mgを1日1回14日間反復併用経口投与時，イトラコナゾールのAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べていずれも70%～75%減少(外国人データ)。また，イトラコナゾール900mgを1日1回及び本剤300mgを1日1回，反復併用経口投与時，本剤のトラフ濃度が約200%増加したという報告がある(外国人データ)(相互作用⑲参照) ㉕フルコナゾール：ジドズジン100mg，1日5回投与による維持療法を受けているHIV感染患者に，本剤300mgを1日1回及びフルコナゾール200mgを1日1回14日間反復併用経口投与時，本剤のAUCは，非併用投与時と比べて約80%増加(外国人データ)。本剤は，フルコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった(外国人データ)(相互作用⑲参照) ㉖アタザナビル：健康成人に，アタザナビル400mgを1日1回及び本剤150mgを1日1回14日間反復併用経口投与時，アタザナビルのAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べて15%及び34%増加。また，アタザナビル600mgを1日1回及び本剤150mgを1日1回10日間反復併用経口投与時，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べて110%及び18%増加(外国人データ)(相互作用⑲参照) ㉗デラビルジン：HIV感染患者に，本剤300mgを1日1回及びデラビルジン400mgを1日3回15日間反復併用経口投与時，デラビルジンの経口クリアランスは，非併用投与時と比べて約400%上昇。また，本剤のAUCは，非併用投与時と比べて100%以上増加(外国人データ)(相互作用⑲参照) ㉘クラリスロマイシン：HIV感染患者に，本剤300mgを1日1回及びクラリスロマイシン500mgを1日2回28日間反復併用経口投与時，本剤のAUCは非併用投与時と比べて77%増加。また，クラリスロマイシンのAUCは非併用投与時と比べて55%減少(外国人データ)(相互作用⑲参照) ㉙サキナビル：HIV感染患者に，本剤300mgを1日1回及びサキナビル1,200mgを1日3回10日間反復併用経口投与時，サキナビルのAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ47%及び39%減少し，一方，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，それぞれ44%及び45%増加(外国人データ) ㉚ネビラピン：本剤300mg(又は150mg)を1日1回及びネビラピン200mgを1日1回14日間反復併用経口投与し，その後，本剤300mg(又は150mg)を1日1回及びネビラピン200mgを1日2回14日間反復併用経口投与時，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ17%及び28%増加。また，ネビラピンの全身クリアランスが9%増加したという報告がある(相互作用⑲参照) ㉛エファビレンツ：本剤300mgを1日1回及びエファビレンツ600mgを1日1回2週間反復併用経口投与時，本剤のAUC及びC<sub>max</sub>は，非併用投与時と比べてそれぞれ38%及び32%減少。本剤は，エファビレンツの薬物動態には，影響を及ぼさなかった(用法関連注意⑲，相互作用⑲参照) ㉜経口避妊薬：少なくとも2ヵ月間経口避妊薬(1日あたり35µgのエチンシルエストラジオールと1mgのエチンレボル)

## 4 リファア

を服用していた健康成人女性に、本剤300mgを1日1回10日間反復併用経口投与時、非併用投与時と比べてエチニルエストラジオールのAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ35%及び20%減少、ノルエチステロンでは、それぞれ46%及び32%減少(外国人データ)(相互作用<sup>⑨</sup>参照) ⑩タクロリムス：本剤によりタクロリムスの血中トランプ濃度が低下するとの報告がある(外国人データ)(相互作用<sup>⑨</sup>参照) ⑪ジアフェニルスルホン：HIV感染患者(アセチル代謝亢進者及び低下者)に本剤300mgを1日1回及びジアフェニルスルホン50mgを1日1回14日間反復併用経口投与時、ジアフェニルスルホンのAUCは、非併用投与時と比べて約27%~40%減少(相互作用<sup>⑨</sup>参照) ⑫ジドブジン：少なくとも6週間ジドブジンを服用していたHIV感染患者にジドブジン200mg又は100mgを1日6回及び本剤450mg又は300mgを1日1回12日間反復併用経口投与時、ジドブジンのAUC及びC<sub>max</sub>は、非併用投与時と比べてそれぞれ32%及び48%減少(外国人データ)。ジドブジンは、本剤の薬物動態には影響を及ぼさなかった(外国人データ) ⑬スルファメトキサゾール・トリメトプリム：HIV感染患者に本剤300mgを1日1回及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム1日2回14日間反復併用経口投与時、トリメトプリムのAUCは非併用投与時と比べて14%、C<sub>max</sub>は6%減少したが、臨床的意義はないと考えられた。スルファメトキサゾール・トリメトプリムは本剤の薬物動態には影響を及ぼさなかった(外国人データ) 【臨床成績】<sup>(\*)</sup>：承認用量は、多剤耐性結核症に対して300~450mg、非結核性抗酸菌症に対して300mgを1日1回投与) 有効性及び安全性に関する試験 ①結核症：海外第3相試験 ②初回治療患者：肺結核症と診断された初回治療患者を対象とした非盲検比較試験3試験で、174例に本剤150mg、171例に本剤300mg、175例に对照群としてリファンピシン600mgを1日1回6ヵ月間経口投与。いずれにおいてもイソニアジド(INH)、エタンブトール(EB)及びピラジナミドを併用。最終観察日における本剤の細菌学的効果(菌消失率)は、150mg群94%(162/173)<sup>※</sup>、300mg群92%(156/169)<sup>※</sup>であり、对照群の89%(153/171)<sup>※</sup>と同程度。<sup>※</sup>：菌を消失した患者/評価患者総数 ③多剤耐性患者：肺結核症でリファンピシン又は他の抗結核薬(INH、ストレプトマイシン、EB)に耐性を示す結核菌に罹患した患者を対象に次の試験を実施 ④非盲検非对照試験5試験で、270例に本剤300、450又は600mg<sup>#</sup>を1日1回6~12ヵ月間経口投与し、各患者に感受性を示す抗結核薬を併用した場合の細菌学的効果(菌消失率：ベースライン時の培養結果が陽性で、かつ各評価時における細菌学的評価が行われた症例)は、投与12週目34%(76/221)<sup>※</sup>、投与期間終了時21%(46/221)<sup>※</sup>、最終観察日33%(74/221)<sup>※</sup>。<sup>※</sup>：多剤耐性結核菌が消失した患者/評価患者総数 ⑤非盲検無作為化用量比較試験1試験で、105例に本剤150、300又は450mg<sup>#</sup>を1日1回6~24ヵ月間経口投与し、各患者に感受性を示す抗結核薬を併用した場合の最終観察日における細菌学的効果(菌消失率：ベースライン時の培養結果が陽性であり、各投与量に割り付けられた症例)は、150mg投与11%(3/28)<sup>※</sup>、300mg投与35%(16/46)<sup>※</sup>、450mg投与46%(6/13)<sup>※</sup>。<sup>※</sup>：多剤耐性結核菌が消失した患者/評価患者総数 ⑥MAC症を含む非結核性抗酸菌症：海外臨床試験 ⑦HIV非感染者における非結核性抗酸菌症：HIV非感染者を対象とした非盲検試験1試験で、460例に本剤150<sup>#</sup>、300又は450mgを1日1回6~24ヵ月間経口投与し、INH、EB及びサイクロセリンの併用療法を行った結果、細菌学的効果(菌消失率：最終観察日を含め、連続して2回の培養成績が陰性を示した場合、有効と判定)は、150mg投与12%(11/93)<sup>※</sup>、300mg投与14%(18/133)<sup>※</sup>、450mg投与16%(7/44)<sup>※</sup>、合計13%(36/270)<sup>※</sup>であり、本剤の投与量の増加に伴い高くなる傾向。<sup>※</sup>：NTM菌が消失した患者/評価患者総数 ⑧HIV感染(エイズ)に伴う非結核性抗酸菌症：HIV感染(エイズ)患者を対象とした非盲検試験5試験で、1,163例に本剤150<sup>#</sup>、300、450又は600mgを1日1回6~24ヵ月間経口投与し、INH、EB等を含む併用療法を行った結果、細菌学的効果(菌消失率：最終観察日を含め、連続して2回の培養成績が陰性を示した場合、有効と判定)は、150mg投与7%(7/103)<sup>※</sup>、300mg投与16%(15/93)<sup>※</sup>、450mg投与54%(19/35)<sup>※</sup>、600mg投与55%(17/31)<sup>※</sup>、合計22%(58/262)<sup>※</sup>であり、投与量の増加に伴い高くなる傾向。<sup>※</sup>：菌が消失した患者/評価患者総数 ⑨HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制：海外第3相試験 ⑩HIV感染(エイズ)患者を対象とした二重盲検比較2試験で、566例に本剤300mg、580例にプラセボを1日1回12ヵ月間経口投与した場合、播種性MAC症の発現頻度は、本剤群8.7%(48/549)<sup>※</sup>、プラセボ群17.9%(102/571)<sup>※</sup>、P値( $\chi^2$ 検定) $<0.001$ 。<sup>※</sup>：MAC陽性の患者数/評価患者総数 ⑪播種性MAC症が発現するまでの期間は、ハザード比〔プラセボ：本剤(95%信頼限界)〕2.22(1.58~3.13)、P値(Log-Rank検定) $<0.001$ 。播種性MAC症非発症生存率(MAC陰性の患者数/評価した患者総数)は、ハザード比〔プラセボ：本剤(95%信頼限界)〕1.99(1.50~2.65)、P値(Log-Rank検定) $<0.001$  【薬効薬理】①作用機序：DNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害。更に、リファンピシン耐性*M.tuberculosis*のDNAへのチミジン

の取り込みを阻害。このことから、本剤はDNA合成も阻害し、リファンピシン耐性菌に対しても有効であることが示唆された ②抗菌作用 ③*Mycobacterium tuberculosis*及び*Mycobacterium avium complex*(MAC)の臨床分離株に対してリファンピシンより強い*in vitro*抗菌活性を示した ④マウスの*M.tuberculosis*及びMAC全身感染モデルに対してリファンピシンより強い治療効果を示した

⑤性状)リファブチン(RBT)は赤紫色の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい

⑥保険通知)平成20年9月12日保医発第0912002号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ミコブチンカプセル150mg (1)本製剤をHIV感染患者における播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症の発症抑制及び治療のために使用した場合は、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること (2)本製剤をHIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制及び治療のために投薬する場合に限っては、本製剤に係る「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」(平成18年厚生労働省告示第107号)第10第2号(一)に規定する投薬期間制限(14日間を限度とする)の適用については、特例的に当該14日間の投薬期間制限には服しないものとして取り扱うこと

leflunomide (JAN)

レフルノミド

抗リウマチ剤

399

基本添付文書 アラバ錠2023年5月改訂

製剤 規格等：(製) (処方), (保険通知) 《アラバ錠10・20・100mg 2003.04.16承認》

アラバ Arava 錠10・20・100mg (サノフィ)

組成〔錠剤〕：1錠中10mg, 20mg, 100mg

効能・効果 関節リウマチ

用法・用量 レフルノミドとして1日1回100mg錠1錠の3日間経口投与から開始し、その後、維持量として1日1回20mg経口投与。また、1日1回20mg経口投与から開始することもできる。なお、維持量は、症状、体重により適宜1日1回10mgに減量

用法関連注意 ①100mg錠の投与にあたっては、初期投与としてのみ使用する。なお、1日100mgの初期投与を行った患者では、行わない患者よりも副作用の発現率が高かったとする報告があるため、特に注意する(臨床成績②③参照) ②患者背景(例えば体重50kg未満の非喫煙女性)によっては血中濃度が高くなる可能性があるため、リスクとベネフィットの両面から慎重に考慮する(薬物動態⑩参照) ③1日20mg投与中にALTが基準値上限の2倍以上3倍以下に上昇した場合は、1日10mgに減量し、より頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察する。ALTが基準値上限の3倍以上に上昇した場合、又は1日10mg投与中においても2~3倍の上昇が持続した場合、本剤を中止し、薬物除去法を施行する等、適切な処置を行う(その他の注意⑪参照) ④本剤の効果は、通常、投与開始後2週間~3ヵ月で発現するので、少なくとも3ヵ月間は継続投与し、効果を確認することが望ましい

警告 ①本剤の投与において、重篤な副作用(間質性肺炎、汎血球減少症、肝不全、急性肝壊死、感染症等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用する ②間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎の合併又は既往歴のある患者で間質性肺炎が急速に増悪して致死的な経過をたどる症例が報告されている。このため、本剤による治療を開始するにあたり、間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎の合併又は既往の有無を胸部X線検査等で確認し、投与の可否を慎重に判断する(重要な基本的注意②, 特定背景関連注意⑩参照) ③肝毒性、血液毒性又は免疫抑制作用を有する薬剤を最近まで投与されていたか又は投与中の患者では、副作用の発現が増加するおそれがある。したがって、本剤の開始にあたっては、リスクとベネフィットの両面から慎重に考慮する(特定背景関連注意⑩参照) ④本剤の活性代謝物A771726の消失半減期は約2週間と長いので、本剤の中止後、A771726の消失を待たずに肝毒性、血液毒性又は免疫抑制作用を有する薬剤を投与する際には、副作用の発現が増加するおそれがある(その他の注意⑪, 薬物動態⑩参照) ⑤本剤投与中に重篤な副作用が発現した場合や他の理由により、速やかに活性代謝物A771726を消失させる必要があるときには、本剤を中止し、薬物除去法を施行する(その他の注意⑪参照) ⑥投与に際しては、患者に対して本剤の危険性及び投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで開始する ⑦投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、次の症状が認められた場合には中止するとともに直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与える：咳嗽、発熱、呼吸困難、発疹、皮膚痒痒感、口内炎、倦怠感、黄疸 ⑧本剤による治療を開始する前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤による治療を検討し、リスクとベネフィットを考慮してから本剤を開始する

禁忌 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦、妊娠している可能性のある女性又は授乳中の女性(特定背景関連注意⑩⑪⑫参照) ③慢性肝疾患のある患者(特定背景関連注意⑩⑪参照) ④活動性結核の患者(症状を悪化させるおそれがある)

【重要な基本的注意】①重篤な肝障害(肝不全、急性肝壊死等)が起こることがあるので本剤投与開始時、投与開始後6ヵ月間は少なくとも1ヵ月に1度、その後は1~2ヵ月に1度、肝機能検査を行う(特定背景関連注意⑩⑪, 相互作用, 重大な副作用⑭参照) ②骨髄抑制の重篤な

副作用が起こることがあるので本剤投与開始時、投与開始後6ヵ月間は2週間に1度、その後は1~2ヵ月に1度、白血球分画を含む血液学的検査を行う。特に、免疫抑制剤や血液毒性を有する薬剤を最近まで投与されていたか又は現在投与中の患者、貧血、白血球減少症、血小板減少症、骨髄機能低下、骨髄抑制のある患者、及びこれらの既往歴のある患者では、本剤の投与開始後6ヵ月以降も、血液学的検査を頻回に行う(特定背景関連注意⑩⑪, 重大な副作用⑭参照) ③間質性肺炎の発症又は増悪が起こることがあり、急速に悪化し、致死的な経過をたどる例が報告されている。これらの症例の中には、間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎の合併又は既往歴のある患者、もしくはメトトレキサート、プシラミンを含む他の抗リウマチ剤(DMARD)を最近まで投与されていたか又は投与中の患者が含まれていた。本剤の投与に際しては間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎の合併又は既往の有無を確認した上で投与を開始する(警告②, 特定背景関連注意⑩⑪, 重大な副作用⑭, その他の注意⑫参照) ④本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロナー遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認する。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談する。次のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与する(特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑤胸部画像検査で陈旧性結核に合致するが確定された陰影を有する患者 ⑥結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 ⑦インターフェロナー遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ⑧結核患者との濃厚接触歴を有する患者。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明する。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しない ⑨本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避ける。また、本剤の中止後に生ワクチンを接種する場合も、本剤の体内からの消失が遅いことを考慮する ⑩血圧が上昇することがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血圧を測定する ⑪本剤並びに疾患の特性を考慮して、治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しない 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者、骨髄機能低下患者、骨髄抑制の起こりやすい患者：血液障害の発現が増加するおそれがある(重要な基本的注意②参照) ③肝毒性、血液毒性又は免疫抑制作用を有する薬剤を最近まで投与されていたか、又は現在投与中の患者：本剤の投与開始にあたっては、リスクとベネフィットの両面から慎重に考慮する。副作用の発現を助長するおそれがある(警告②, 重要な基本的注意①, 相互作用参照) ④重症感染症又は重症免疫不全(AIDS等)の患者：免疫機能を抑制し、感染症を増悪させるおそれがある ⑤間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎又はそれらの既往歴のある患者：間質性肺炎が増悪して致死的な経過をたどる例が報告されている(警告②, 重要な基本的注意②参照) ⑥結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線検査上結核治療所見のある患者)：胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意する。結核を活動化させるおそれがある(重要な基本的注意②参照) ⑦B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性)：投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認する。本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意する。B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある(重大な副作用⑭参照) ⑧C型肝炎ウイルスキャリアの患者：投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認する。本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、C型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意する。C型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある(重大な副作用⑭参照) ⑨腎機能障害患者：副作用の発現を助長するおそれがある ⑩肝機能障害患者 ⑪慢性肝疾患のある患者：投与しない。副作用が強く現れるおそれがある(禁忌②参照) ⑫肝疾患の既往歴のある患者：副作用の発現を助長するおそれがある ⑬生殖能を有する者 ⑭妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与終了後安全な妊娠が可能になるまでの期間、避妊をさせる(禁忌②, 特定背景関連注意⑩⑪⑫⑬, その他の注意①, 薬物動態⑩参照) ⑮投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認する(特定背景関連注

## 2 レフル

意<sup>④⑤⑥⑦</sup>、薬物動態<sup>⑦⑧</sup>参照) ④本剤投与中に妊娠を希望する女性には、投与を中止する。なお、薬物除去法を施行することが望ましい(特定背景関連注意<sup>④⑤⑥⑦</sup>、その他の注意<sup>①</sup>、薬物動態<sup>⑦⑧</sup>参照) ⑤男性に投与する場合には、投与期間中避妊するよう注意を与える(その他の注意<sup>①</sup>参照) ⑥妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験(ラット及びウサギ)で催奇形性作用が報告されている(禁忌<sup>②</sup>、特定背景関連注意<sup>④⑤⑥⑦</sup>参照) ⑦授乳婦：授乳中の女性には投与しない。ラットにおいて、乳汁中に移行すること及び授乳期間中に出生児に毒性が発現することが報告されている(禁忌<sup>②</sup>参照) ⑧小児等：18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

【相互作用】本剤及び活性化代謝物A771726は、主に代謝酵素CYP3A4により代謝されるが、他のP450分子種も活性を有する。活性化代謝物A771726は、CYP2C9を阻害する(薬物動態<sup>⑦⑧</sup>参照)

### 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	プロトンポンプ阻害剤が延長したとの報告症例がある。血中プロトンポンプ活性を基に、ワルファリンを減量する	A771726がワルファリンの主代謝酵素であるCYP2C9を阻害することにより、ワルファリンの血中濃度が上昇するおそれがある
コレステラミン 薬用炭 (その他の注意 <sup>①</sup> 参照)	A771726の体内からの消失を促進し、本剤の作用を減弱させることがある	コレステラミン(陰イオン交換樹脂)は本剤の活性化代謝物A771726を吸着する。A771726は体内で腸肝循環しているため、腸管内でA771726を吸着し、血中濃度を低下させる。薬用炭についても、同様の作用機序と考えられる
免疫抑制剤・副腎皮質ホルモン剤等 (特定背景関連注意 <sup>①②③</sup> 参照)	免疫抑制作用が増強され、感染症を誘発する可能性がある	共に免疫抑制作用を有するため
抗リウマチ剤(DMARD) ・メトトレキサート等 (特定背景関連注意 <sup>①②③</sup> 参照)	骨髄抑制、肝障害の副作用が増強される可能性がある	共に骨髄抑制、肝障害の副作用を有するため
リファンピシン (薬物動態 <sup>⑦⑧</sup> 参照)	外国人健康成人を対象に行った併用試験(単回経口投与)において、A771726のC <sub>max</sub> が上昇したとの報告がある	リファンピシンがCYP3A4を誘導することにより本剤からA771726への代謝が促進されると考えられる
アルコール (重要な基本的注意 <sup>①</sup> 、 重大な副作用 <sup>②</sup> 参照)	本剤の投与中はアルコール摂取を避けることが望ましい	アルコールによる肝障害を助長させるおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う。なお、これらの副作用は早期(投与開始後8週間以内)に現れる傾向があり、軽度又は中等度でかつ可逆的であることが多かったが、観察を十分に行う

①重大な副作用 ②アナフィラキシー(0.06%) ③皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.06%)、中毒性表皮壊死融解症(頻度不明)、皮膚潰瘍(頻度不明)：本剤を中止する。なお、薬物除去法を施行することが望ましい(その他の注意<sup>①</sup>参照) ④汎血球減少症(0.06%)：初期症状が現れた場合には直ちに中止し血液検査を行うなど適切な処置を行う。薬物除去法を施行することが望ましい(重要な基本的注意<sup>②</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) ⑤肝不全(頻度不明)、急性肝壊死(頻度不明)、肝炎(0.06%)、肝機能障害(0.3%)、黄疸(0.06%)：致死的な肝不全、急性肝壊死が報告されている。ALTが基準値上限の2~3倍に持続的に上昇した場合は3倍以上に上昇した場合には、中止し、適切な処置を行う。薬物除去法を施行することが望ましい(重要な基本的注意<sup>①</sup>、相互作用、その他の注意<sup>①</sup>参照) ⑥感染症(0.65%)：重篤な感染症(肺炎(カリニ肺炎を含む)(0.29%)、敗血症(0.06%)等)が現れることがある。致死的な感染症、敗血症、日和見感染が報告されており、また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化も報告されている

ので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止し適切な処置を行う。薬物除去法を施行することが望ましいが、その場合、経口の抗生物質製剤は吸収が阻害されるおそれがあるため、注射剤を使用する(特定背景関連注意<sup>①②③</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) ⑦結核(頻度不明)：(その他の注意<sup>①</sup>参照) ⑧間質性肺炎(頻度不明)：致死的な間質性肺炎が報告されているので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状やKL-6、CRP、LDH等の検査値に十分に注意する。異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)の検査等を実施し、本剤を中止するとともにカリニ肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ、薬物除去、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意<sup>②</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) ⑨肺炎(頻度不明)：重篤な肺炎が報告されている(その他の注意<sup>①</sup>参照)

### ②その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢	嘔気、腹痛、口内炎、胃腸障害、嘔吐、口腔内潰瘍形成、食欲不振、消化不良	大腸炎、便秘、胃炎、腹部膨満	顕微鏡的大腸炎
肝臓		ALT増加、AST増加、γ-GTP増加、血中アルカリホスファターゼ増加	血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
循環器		高血圧	胸痛	
血液		白血球減少症	貧血、好酸球増加症、血小板減少症	
精神神経系		頭痛、めまい	口内乾燥、多汗症、不安	感覚異常
皮膚		脱毛症、発疹、痒痒症、爪の障害、皮膚乾燥	蕁麻疹	皮膚エリテマトーデス、膿疱性乾癬
代謝			低カリウム血症、高脂血症	
呼吸器系		上気道感染、咳嗽、気管支炎	鼻炎	
泌尿器・生殖器系		蛋白尿、尿沈渣異常	尿路感染、月経障害	
その他		発熱、体重減少、無力症	味覚異常、血管炎、末梢性ニューロパシー	

【過量投与】①症状：過量投与(初期投与量の2~3倍量、又は通常の維持量の2~10倍量を数週~数ヶ月間等)により、腹痛、下痢、軟便、嘔気・嘔吐、口内炎、AI-P上昇、γ-GTP上昇、白血球減少症、貧血、頭痛、痒痒、湿疹、蕁麻疹、体重減少、無力症が発現したとの報告がある。また、外国人健康成人男子における1日1回100mg、14日間反復経口投与試験において、10例中2例に肝機能検査値上昇が報告された ②処置：薬物除去法を施行する(その他の注意<sup>①</sup>参照) 【適用上の注意】薬剤交付時の注意：十分量の水でかまずに服用するよう指導する 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①薬物除去法：血漿中A771726の体外排泄を促進させるためには、本剤を中止し、コレステラミン無水物4gを1日3回、17日間を目安として反復経口投与する。投与期間に関しては、患者の症状及び検査所見を参考に調節する。また、薬用炭の反復経口投与により血漿中A771726の消失半減期を短縮させたとの報告がある。絶飲食の病態にある患者に対しては、経鼻胃管による薬用炭の投与を考慮する(警告<sup>②</sup>、用法関連注意<sup>②</sup>、重要な基本的注意<sup>②</sup>、相互作用、過量投与<sup>②</sup>、薬物動態<sup>⑦⑧⑨</sup>参照) ②重篤な副作用発現時：血漿中A771726の除去効率を高めるために、コレステラミン無水物8gを1日3回、11日間を目安として反復経口投与することを考慮する。なお、臨床症状に応じて、コレステラミンの投与期間を調節する(重大な副作用<sup>①</sup>参照) ③妊娠を希望する場合は：コレステラミン無水物4gを1日3回、17日間反復経口投与する。コレステラミンによる薬物除去法施行後、少なくとも2回、血漿中A771726濃度を測定し、2回の測定値が胎児へのリスクが極めて低いと考えられる0.02μg/mL未満であることを確認する。血漿中A771726濃度の測定間隔は、14日間以上とする。血漿中A771726濃度が0.02μg/mL以上であった場合、コレステラミンの投与を継続する(薬

物除去法を実施しない場合は、本剤中止後、血漿中A771726濃度を胎児へのリスクが極めて低いと考えられる0.02 $\mu$ g/mL未満に低下させるためには、最長2年間の待機期間が必要な場合があることを説明し、確実な避妊を行うよう注意を与える。2年間の待機期間が実際的でないと考えられる場合は、薬物除去法を行うことが望ましい(特定背景関連注意<sup>④⑤⑥</sup>参照) ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：日本人健康成人男子17例に本剤10、20及び100mgを単回経口投与時、速やかに吸収され活性代謝物A771726に代謝(警告<sup>④</sup>参照)

《血漿中A771726の薬物動態パラメータ》

投与量	10mg(6例)	20mg(6例)	100mg(5例)
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	1.07 $\pm$ 0.14	2.10 $\pm$ 0.13	10.61 $\pm$ 1.17
T <sub>max</sub> (hr)	1.8 $\pm$ 0.7	2.3 $\pm$ 1.3	3.2 $\pm$ 0.8
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	361 $\pm$ 93	741 $\pm$ 188	3,530 $\pm$ 1,423
t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (day)	15.9 $\pm$ 3.0	16.3 $\pm$ 3.4*	14.9 $\pm$ 5.7*
CL( $\mu$ L/min)	0.49 $\pm$ 0.16	0.48 $\pm$ 0.12	0.52 $\pm$ 0.16

2-コンパートメントモデルによる解析。\*：20mg群5例、100mg群4例(各群1例で2-コンパートメントモデルの適合が不十分であったため)

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

について検討した結果、臨床的血漿中濃度の範囲でワルファリン、イブプロフェン及びジクロフェナクはA771726の結合率にほとんど影響を及ぼさなかったが、トルブタミドでは400 $\mu$ g/mL添加時にA771726の非結合率が約3倍に増加 ④代謝：日本人健康成人男子に本剤を単回又は反復経口投与した結果、速やかに代謝され、血漿中には大部分が活性代謝物A771726として存在。また、極めて微量な中間代謝物A771726-4-TFMA(4-trifluoromethylamline)が測定されたが、未変化体はほとんど検出されなかった ⑤排泄 ⑥外国人健康成人男子3例に<sup>14</sup>C-標識体100mgを単回経口投与後28日までの尿中累積放射能回収率は42.8%であり、糞便中からは48.2%回収。尿中及び糞便中に未変化体は存在しなかった ⑦日本人健康成人男子に本剤投与後コレスチラミンを経口投与することによって血漿中A771726の消失半減期が1/10以下(22.5時間)に短縮したことから、A771726が胆汁中に排泄され、腸管から再吸収される過程で、コレスチラミンに吸着され糞便中に排泄されるものと考えられた ⑧特定の背景を有する患者 ⑨肝機能障害患者での体内動態：外国人肝機能障害患者(Child-pugh分類でA又はB)20例を対象に本剤100mgを単回経口投与時の血漿中A771726の薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub> 9.9 $\pm$ 2.9 $\mu$ g/mL、AUC 3,319 $\pm$ 1,561 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、消失半減期11.8 $\pm$ 5.0day ⑩高齢者での体内動態：日本人関節リウマチ患者を対象として実施された二重盲検用量反応性試験における高齢者の薬物動態パラメータは、非高齢者とほぼ同様

対象	Vd:体内分布容積	CL:クリアランス	t <sub>1/2</sub> :消失半減期
高齢者(51例)	10.5 $\pm$ 8.4L	32.1 $\pm$ 17.9mL/hr	13.5 $\pm$ 13.1day
非高齢者(176例)	9.7 $\pm$ 5.7L	23.9 $\pm$ 12.3mL/hr	15.0 $\pm$ 9.8day

1-コンパートメントモデルによる解析

①薬物相互作用 ②リファンピシン：外国人健康成人男子に、本剤100mg単回経口投与時と、リファンピシン600mgを1日1回12日間反復投与しその8日目に本剤100mgを単回経口投与時の血漿中A771726の濃度推移を比較した結果、併用投与時のC<sub>max</sub>及びAUCは、単回投与時の0.817 $\mu$ g/mL及び732 $\mu$ g $\cdot$ hr/mLから11.4 $\mu$ g/mL及び810 $\mu$ g $\cdot$ hr/mLにそれぞれ上昇(相互作用参照) ③経口避妊薬：外国人健康成人女性32例に、本剤と経口避妊薬併用投与時の血清中プロゲステロン濃度に及ぼす影響を検討。本剤と経口避妊薬併用投与時、排卵を認めなかった(特定背景関連注意<sup>④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>参照) ④薬物代謝酵素に関わる薬物相互作用試験：ヒトP450分子種の遺伝子発現系及び肝組織標本を用いた*in vitro*試験系で、本剤からA771726への変換活性はCYP3A4が最も高かったが、他のP450分子種(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19及びCYP2D6)も活性を持つこと、及びA771726の代謝でもCYP3A4が関与することを確認。A771726がCYP2C9による代謝反応(トルブタミド4-水酸化酵素活性及びジクロフェナク4-水酸化酵素活性)を阻害することが示されたが、それらのIC<sub>50</sub>値(それぞれ17.7及び63.7 $\mu$ mol/L)は*in vivo*でのヒト血漿中のA771726遊離濃度に比べて高かった(相互作用参照) ⑤その他 ⑥血漿中A771726の除去法(コレスチラミン)：日本人健康成人男子12例に本剤100mgを3日間反復経口投与し、その後コレスチラミン無水物として4g 1日3回、8g 1日3回を10日間反復投与。その結果、A771726濃度は速やかに低下し、消失半減期は通常の約14日間からそれぞれ35.7 $\pm$ 8.7時間及び22.5 $\pm$ 2.8時間に短縮(その他の注意<sup>④</sup>参照) ⑦血漿中A771726の除去法(薬用炭)：外国人健康成人に本剤投与後、薬用炭(50g $\times$ 3回)を投与時、血漿中A771726濃度は速やかに低下(消失半減期が240時間から29時間に短縮)(その他の注意<sup>④</sup>参照) 【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②国内第Ⅱ相試験(\*：承認維持量は1日1回10又は20mg)：国内で関節リウマチ患者256例(解析対象235例)を対象とした二重盲検用量反応性試験(28週間投与)を実施 ③(1)関節リウマチに基づく自己覚症候の改善：関節リウマチに基づく自己覚症候の改善をACR20反応率で評価した結果は次のとおり。最終評価時のACR20反応率(反応患者数/総患者数)：5mg/日 \*27.2%(22/81)、10mg/日 47.4%(36/76)、20mg/日 52.6%(41/78)。\*：最終評価時にACR20反応を示した患者の割合 (2)日常生活機能に関するQOLの改善：MHAQ調査票を用いて患者の日常生活の身体機能に関するQOLを評価した結果〔日常生活機能に関するMHAQスコア(スコアが減少するほどQOLが改善)〕は次表のとおり

群	開始時	最終評価時	変化度
5mg群*(77例)	1.13 $\pm$ 0.61	1.00 $\pm$ 0.65	-0.13 $\pm$ 0.41
10mg群(74例)	1.11 $\pm$ 0.57	0.86 $\pm$ 0.61	-0.25 $\pm$ 0.50
20mg群(73例)	1.07 $\pm$ 0.58	0.80 $\pm$ 0.55	-0.27 $\pm$ 0.50

④解析対象235例中、副作用は5mg群42例(51.9%)、10mg群51例(67.1%)及び20mg群54例(69.2%)に発現。主な副作用は下痢24例(10.2%)、発疹21例(8.9%)、脱毛症20例(8.5%)、 $\gamma$ -GTP上昇17例(7.2%)、肝機能検査異常(尿酸値又はBUN低下)17例(7.2%) ⑤海外第Ⅲ相試験〔プラセボ、スルファサラジンを対照とした二重盲検比較試験(MN301)〕：関節リウマチ

## 4 レフル

患者359例(有効性解析対象353例)を対象とした二重盲検比較(本剤初期投与量を3日間の後、維持量として本剤20mg/日を24週間投与)を実施 ②(1)関節リウマチに基づく自・他覚症候の改善:関節リウマチに基づく自・他覚症候の改善をACR20反応率で評価した結果は次のとおり。最終評価時のACR20反応率(最終評価時にACR20反応を示した患者の割合)は本剤群(130例)55%、プラセボ群(91例)29%。プラセボとの比較:p値=0.0001(Logistic回帰) ②関節破壊進行の抑制:X線像による手・足の関節破壊の進行度をLarsenスコアで評価した結果は次のとおり。プラセボと比較した関節破壊に関するX線スコア(スコアが増加するほど関節破壊が進行)は本剤群(91例):開始時1.48±0.65, 最終変化度0.01±0.03, プラセボ群(60例):開始時1.49±0.60, 最終変化度0.05±0.09。プラセボとの比較:p値=0.0012(ANCOVA) ③日常生活機能に関するQOLの改善:HAQ調査票を用いて患者の日常生活の身体機能に関するQOLを評価した結果は次のとおり。日常生活機能に関するHAQスコア(スコアが減少するほどQOLが改善)は本剤群(116例):開始時1.1±0.6, 変化度-0.50±0.5, プラセボ群(81例):開始時1.1±0.6, 変化度-0.04±0.5。プラセボとの比較:p値=0.0001(ANCOVA) ④安全性評価対象症例358例中、本剤群88例(66.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢21例(15.8%)、嘔気12例(9.0%)、発疹10例(7.5%)、脱毛症10例(7.5%)、頭痛8例(6.0%) ⑤海外第Ⅲ相試験[プラセボ、メトトレキサートを対照とした二重盲検比較試験(US301)]:関節リウマチ患者485例(有効性解析対象480例)を対象とした二重盲検比較(本剤初期投与量を3日間の後、維持量として本剤10-20mg/日を52週間投与)を実施 ②(1)関節リウマチに基づく自・他覚症候の改善:関節リウマチに基づく自・他覚症候の改善をACR20反応率で評価した結果は次のとおり。最終評価時のACR20反応率(最終評価時にACR20反応を示した患者の割合)は本剤群(178例)52%、プラセボ群(118例)26%。プラセボとの比較:p値≤0.001(Logistic回帰) ②関節破壊進行の抑制:X線像による手・足の関節破壊の進行度をSharpスコアで評価した結果は次のとおり。プラセボと比較した関節破壊に関するX線スコア(スコアが増加するほど関節破壊が進行)は本剤群(131例):開始時23.11±34.0, 最終変化度0.53±4.5, プラセボ群(83例):開始時25.37±31.3, 最終変化度2.16±4.0。プラセボとの比較:p値≤0.001(ANCOVA) ③日常生活機能に関するQOLの改善:HAQ調査票を用いて患者の日常生活の身体機能に関するQOLを評価した結果は次のとおり。日常生活機能に関するMHAQスコア(スコアが減少するほどQOLが改善)は本剤群(178例):開始時0.8±0.6, 変化度-0.3±0.5, プラセボ群(118例):開始時0.9±0.5, 変化度0.1±0.5。プラセボとの比較:p値<0.05(ANCOVA) ④安全性評価対象症例482例中、重篤な副作用は本剤群で2例(1.1%)、プラセボ群で2例(1.7%)認められた。本剤群182例中、138例(75.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢(26.9%)、肝機能検査異常(14.8%)、頭痛(11.5%)、嘔気(11.5%)、発疹(11.0%) ⑤製造販売後調査等 ⑥海外市販後臨床試験成績:海外で、DMARD使用経験のない初期のRA患者121例を対象に、二重盲検期として本剤20又は100mg/日を3日間投与後、非盲検期として20mg/日を3ヵ月間投与する試験を実施。本試験での有害事象発現率(有害事象発現患者数/総患者数)は、ローディングドーズ(1日100mg 3日間初期投与)有で53.7%(29/54)、無で49.3%(33/67)。本試験で認められた有害事象のうち、胃腸障害及び肝酵素上昇の発現率は100mg/日で投与開始群で高い傾向が認められた(用法関連注意⑥参照) ⑦国内使用成績調査(再審査期間終了時):観察期間24週間の国内使用成績調査における副作用発現率(副作用発現患者数/総患者数)は、全症例51.9%(3,571/6,878)[ローディングドーズ(1日100mg初期投与)有]57.4%(2,383/4,154)、無43.6%(1,188/2,724)。ロジスティック回帰分析(多変量解析)による調整オッズ比2.964[95%信頼区間:2.433-3.612], p<0.0001。本調査で認められた副作用のうち、肝機能障害、血球減少及び下痢の発現率は100mg/日で投与開始群で高かった(用法関連注意⑥参照) 【薬効薬理】①作用機序:本剤の活性代謝物A771726は、*de novo*ピリミジン合成に関与する酵素ジヒドロロテートデヒドロゲナーゼ(DHODH)を標的分子とし、同酵素活性を阻害。*in vitro*試験で、A771726は、フィトヘマグルチニン(PHA)刺激によるヒト末梢血T細胞のピリミジンスクレオチド濃度の上昇、リポ多糖(LPS)刺激によるマウス脾細胞の増殖を抑制。本剤の関節炎モデルでの薬効や免疫異常を改善する作用には、DHODH活性阻害により*de novo*ピリミジン合成が抑制され、*de novo*経路からのピリミジンスクレオチドの供給に依存している活性化リンパ球増殖の抑制という機序が関与していると考えられる ②関節炎モデルに対する作用:マウスⅡ型コラーゲン誘発関節炎モデルで、本剤は、予防的又は治療的に投与時、それぞれ発症又は症状の進行を抑制。ラットアジュバント関節炎モデルで、本剤は足浮腫の増加を抑制 ③免疫系に対する作用:マウスⅡ型コラーゲン誘発関節炎モデルで、本剤は、予防的又は治療的に投与時、遅延型過敏反応及び抗Ⅱ型コラーゲンIgG産生を抑制

④骨吸収及び骨破壊に対する作用:マウスⅡ型コラーゲン誘発関節炎モデル及びラットアジュバント関節炎モデルで、本剤は関節破壊を抑制。ラットアジュバント関節炎モデルで、本剤は、骨密度及び力学的強度の低下、骨の構造破壊、骨吸収の増加及び骨形成の低下を抑制。ウサギ全骨細胞及び単離破骨細胞を用いた*in vitro*試験で、活性代謝物A771726は骨吸収を抑制。関節リウマチ患者由来滑膜組織を用いた*in vitro*試験でも、A771726は骨吸収を抑制。マウス骨髄細胞を用いた*in vitro*試験で、A771726は破骨細胞の形成を抑制

⑤性状 レフルノミドは白色の結晶性の粉末である。アセトニトリル、メタノール、エタノール(95)又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない

⑥保険通知 平成15年9月12日保医発第0912001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 本製剤の使用上の注意において、「本剤の投与において、重篤な副作用(汎血球減少症、肝不全、急性肝壊死、感染症等)により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること」と記載されているので、使用にあたっては十分留意すること