

5. 高齢者への投与

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)において胎盤通過性が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない。[6歳未満の小児等を対象とした試験は、実施されていない。]
- (2) 投与初期に体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]

8. 過量投与

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

処置: 気道を確保し、心機能やバイタルサインのモニターを行い、適切な対症療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄又は活性炭の投与を行うこと。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有効ではない。

9. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 眼球刺激性があるため、カプセル剤を開けて服用しないよう指導すること。カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導すること。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導すること。

10. その他の注意

- (1) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD患者における11試験及び遺尿症患者における1試験の計12試験)の併合解析において、プラセボ投与群に対して本剤投与群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある(本剤投与群5/1357(0.37%)、プラセボ投与群0/851(0%))。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HDに併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある。
- (2) 外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験(AD/HD患者における11試験)の併合解析において、プラセボ投与群に対して本剤投与群では攻撃的行動、敵意のリスクが大きかったとの報告がある(本剤投与群21/1308(1.6%)、プラセボ投与群9/806(1.1%))。
- (3) 国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の5.9~11.6%に血圧上昇(収縮期20mmHg以上、拡張期15mmHg以上)又は心拍数増加(20bpm以上)が認められたとの報告がある¹⁾。[「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照]
- (4) 幼若ラットにアトモキセチン1、10及び50mg/kgを約75日間反復投与したところ、1mg/kg以上で性成熟のわずかな遅延、10mg/kg以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度(AUC)を臨床最大用量投与時(1.8mg/kg)のAUCと比較すると1mg/kgでは最大で0.2倍(EM)又は0.02倍(PM)、10mg/kgでは最大で1.9倍(EM)又は0.2倍(PM)であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児

及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験では本剤投与の性成熟に対する影響は示唆されなかった。

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

【薬物動態】^{***}

<CYP2D6の遺伝子型の解析>

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

《遺伝子に基づいたCYP2D6分類》

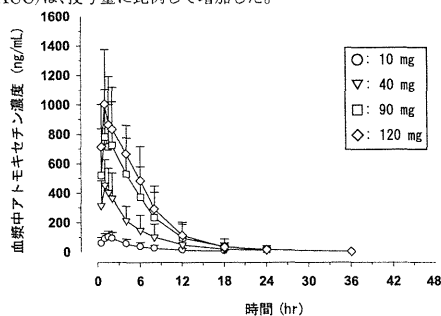
CYP2D6表現型	CYP2D6表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型 ¹⁾ (アレル/アレル)
PM	PM	不活性型 / 不活性型
EM	UM(Ultra rapid Metabolizer)	通常活性型 / 通常活性型 ^{1,2)}
	EM	通常活性型 / 通常活性型
	IM	通常活性型 / 活性低下型 通常活性型 / 不活性型 活性低下型 / 活性低下型 活性低下型 / 不活性型

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

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン10、40、90又は120mgを単回経口投与²⁾したときの最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)は、投与量に比例して増加した。



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

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

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

注1) T_{max}: 中央値(範囲)
 注2) T_{1/2}: 算術平均値(範囲)

(2) 反復投与

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

ストラテラカプセル (4)

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

投与量	投与	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ^{注1)}
40mg(n=10)	初回	1.95(38.3)	427.34(33.9)	1.25 (0.50~2.00)
40mg(n=10)	反復	2.47(42.0) ^{注2)}	604.52(35.3)	1.00 (0.50~1.50)
60mg(n=10)	初回	3.14(41.6)	615.52(32.3)	1.00 (1.00~2.00)
60mg(n=9)	反復	3.73(41.8) ^{注2)}	874.33(26.2)	1.00 (0.50~2.00)

注1)T_{max}:中央値(範囲)

注2)AUC₀₋₁₂

(3) 成人と患児の薬物動態比較(外国人での成績)

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

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

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

注1)体重当たりの投与量で補正した。

2. 吸収(外国人での成績)

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

3. 分布

アトモキセチン静脈内投与後の分布容積は0.85L/kg(CYP2D6 EM健康成人)及び0.91L/kg(CYP2D6 PM健康成人)であり、主に全体液中に広く分布すると考えられた(外国人での成績)。

アトモキセチン濃度150~3000ng/mLの範囲において、*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率は約98%であり、主にアルブミンに結合する。

4. 代謝

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

5. 排泄(外国人での成績)

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

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

	尿	糞	尿糞
EM(n=4) ^{注1)}	95.81±2.16	1.67±0.32	97.48±1.92
PM(n=3) ^{注2)}	79.92±2.39	16.91±2.50	96.83±1.09

注1)¹⁴C-アトモキセチン投与後168時間まで採取した後体で評価

注2)¹⁴C-アトモキセチン投与後264時間まで採取した後体で評価

6. 食事の影響(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg又は60mgを空腹時又は食後に単回経口投与^{注1)}したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比べC_{max}は37%減少し、T_{max}は約2時間遅延したが、AUCには差は認められなかった。CYP2D6 EM患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事によるC_{max}の減少は9%であった。

7. 腎機能障害時の血漿中濃度(外国人での成績)

CYP2D6 EMの成人腎不全患者にアトモキセチン20mgを単回経口投与^{注1)}したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して64%のAUCの増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は24%になった。

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

	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)/(mg/kg) ^{注1)}	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)/(mg/kg) ^{注1)}
健康成人(n=6)	0.469	2.26	86.0	415
腎不全患者(n=6)	0.769	2.80	92.2	336

注1)体重当たりの投与量で補正した。

8. 肝機能障害時の血漿中濃度(外国人での成績)

CYP2D6 EMの成人肝硬変患者にアトモキセチン20mgを単回経口投与^{注1)}したとき、中等度(Child-Pugh Class B)及び重度(Child-Pugh Class C)肝硬変患者において、それぞれ健康成人と比較してAUCが約2倍及び約4倍に増大した。

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

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

注1)T_{max}:中央値(範囲)

注2)T_{1/2}:算術平均値(範囲)

9. CYP2D6遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

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

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

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

注1)体重当たりの投与量で補正した。

注2)T_{max}:中央値(10~90パーセント点, 90~95パーセント点)

日本人において、EMを更に3つに分類した場合(UM、EM及びIM^{注1)}、IM^{注2)}のAUCの算術平均値はEM^{注3)}に比べて約1.4倍高値であった。なお、日本人にはUMは該当がなかった。

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

遺伝子型	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) ^{注2)}
EM ^{注3)} (n=5)	4.95(39.4)	861(23.3)	3.87(2.85~4.87)
IM ^{注2)} (n=14)	6.96(34.4)	1170(28.9)	4.41(3.04~6.23)

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

注2)T_{1/2}:算術平均値(範囲)

10. 薬物相互作用

(1) 蛋白結合率の高い薬剤との併用(*in vitro*試験)

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

(2) メチルフェニデートとの併用(外国人での成績)

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

(3) 吸入サルブタモールとの併用(外国人での成績)

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

(4) サルブタモール静脈内投与との併用(外国人での成績)

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

(5) CYP2D6阻害剤との併用(外国人での成績)

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

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

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

CYP2D6 EM健康成人にフルオキシセチン(国内未承認)60mgを1日1回で7日間経口投与、次に20mgを1日1回14日間投与、最後に20mg1日1回とアトモキセチン(10.45、75mg)1日2回を15日間投与²⁾したとき、EM被験者では、フルオキシセチンを併用することによりPM被験者に近いアトモキセチンの血漿中濃度が認められた。

(6) 胃のpHに影響する薬剤との併用(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg単回経口投与²⁾、あるいはオメプラゾール80mg又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物20mLを併用投与したとき、アトモキセチンの生物学的利用率は変化しなかった。

(7) デシプラミンとの併用(外国人での成績)

CYP2D6 EM健康成人にアトモキセチン40mg又は60mgを1日2回13日間経口投与²⁾し、CYP2D6の基質であるデシプラミン50mgを単回経口投与したとき、アトモキセチンはデシプラミンの薬物動態に影響を与えなかった。

(8) ミダゾラムとの併用(外国人での成績)

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

(9) エタノールとの併用(外国人での成績)

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

11. QT間隔に対する作用(外国人での成績)

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

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

投与量	投与後時間 (hr)	プラセボとの差 [90%信頼区間](msec)
アトモキセチン20mgBID	2	0.5[-1.2,2.2]
アトモキセチン60mgBID	2	4.2[2.5,6.0]
モキシフロキサシン400mg ¹⁾	4	4.8[3.3,6.4]

QTcM:統計モデルによる補正QT間隔

注1)モキシフロキサシンの血漿中濃度は予想よりも低く、そのためにQTcM間隔の延長も少なかった。QTcFのモキシフロキサシンとプラセボとの差は、モキシフロキサシンの血漿中濃度と線形性があると報告されており、本試験の回帰直線の傾きは0.00395msec/(ng/mL)と、報告値の0.0039msec/(ng/mL)と同程度であり、分析感度が保証された。

注)本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照。

【臨床成績】^{***}

◇小児AD/HD患者を対象とした臨床試験成績

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、主要な有効性の解析対象となった被験者における成績は以下のとおりである。

1. 二重盲検試験²⁾

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

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

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

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

*p値はWilliams検定に基づき算出された。

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

2. 長期継続投与試験³⁾

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

《ADHD RS-IV日本語版(医師用)総スコアの推移(LYDA試験)》

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

N:最大の解析対象集団の症例数

3. 外国人における二重盲検試験(参考)⁴⁾

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

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

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

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

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

◇成人AD/HD患者を対象とした臨床試験成績

1. 二重盲検試験⁵⁾

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

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

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

N:最大の解析対象集団の症例数 ATX:アトモキセチン

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

ストラテラカプセル (6)

2. 長期継続投与試験⁶⁾

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

《CAARS-inv:SV AD/HD症状総スコアの推移(LYEK試験)》

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

N:最大の解析対象集団の症例数

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

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)²⁾

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

(2) モノアミン取り込み阻害作用 (*in vivo*)²⁾

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

(3) 細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響 (*in vivo*)²⁾

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

2. 作用機序

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

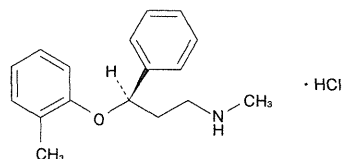
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アトモキセチン塩酸塩(JAN)

Atomoxetine Hydrochloride

化学名: (3R)-N-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride

構造式:



分子式: C₁₇H₂₁NO·HCl

分子量: 291.82

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

分配係数: 3.8(1-オクタノール-水系)

【包装】^{*}

カプセル剤 5mg :140 カプセルPTP(14カプセル×10)

カプセル剤 10mg:140 カプセルPTP(14カプセル×10)

カプセル剤 25mg:140 カプセルPTP(14カプセル×10)

カプセル剤 40mg:140 カプセルPTP(14カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】^{**}

- 社内資料:Analysis of the Changes in Hemodynamic Parameters of Blood Pressure and Heart Rate Associated with Atomoxetine Treatment in Pediatric and Adult Patients with ADHD in Clinical Trials and in Healthy Adult Subjects who are CYP-2D6 Poor Metabolizers
- Takahashi, M. et al.:J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 19 (4):341-50. (2009)
- 社内資料:小児AD/HD患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験
- Michelson, D. et al.:Pediatrics. 108(5):E83. (2001)
- 社内資料:成人AD/HD患者に対する第Ⅲ相短期投与プラセボ対照二重盲検比較試験
- 社内資料:成人AD/HD患者に対する第Ⅲ相長期継続投与臨床試験
- 社内資料:モノアミン取り込み阻害作用の検討
- Bymaster, F. P. et al.:Neuropsychopharmacology, 27, 699 (2002)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間:月~金 8:45~17:30

®:登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PV0803JJAP

ロゼレム錠 8mg

「タケダ」

Rozerem[®] Tablets 8mg.

ラメルテオン錠

承認番号	薬価収載	販売開始
22200AMX00295	2010年6月	2010年7月

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- 高度な肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くなるおそれがある。【薬物動態】の項参照]
- フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者 (【相互作用】の項参照)

【組成・性状】

1錠中の有効成分	ラメルテオン 8mg		
剤形	うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠		
識別コード	⊙ 157		
形状	上面	下面	側面
直径(mm)	7.1		
厚さ(mm)	3.6		

添加物: 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、コポリビドン、酸化チタン、黄色三酸化鉄

【効能・効果】

不眠症における入眠困難の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患(統合失調症、うつ病等)の既往又は合併のある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ので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。【臨床成績】の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。【重要な基本的注意】及び【臨床成績】の項参照)
- 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。
- 本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。[食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。【薬物動態】の項参照)]

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 軽度から中等度の肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。【禁忌】及び【薬物動態】の項参照]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

- 高度の睡眠時無呼吸症候群患者 [これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。【臨床成績】の項参照]
- 脳に器質的障害のある患者 [これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の可否を検討すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【臨床成績】の項参照)
- 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用(【薬物動態】の項参照)

CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4もわずかに関与している。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩(ルボックス、デプロメール)	本剤の最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により本剤の作用が強くなるおそれがある。	本剤の主な肝薬物代謝酵素であるCYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害作用の影響も考えられる。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くなる可能性がある。	フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9阻害剤 フルコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くなる可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗菌薬等 ケトコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くなる可能性がある。	ケトコナゾール(経口：国内未発売)との併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

CYP誘導剤 リファンピシン (結核治療薬) 等	本剤の作用が減弱する可能性がある。リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが低下したとの報告がある。	CYP3A4等の肝薬物代謝酵素を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を減少させる可能性がある。
アルコール (飲酒)	注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。

4. 副作用

承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ラメルテオンとして4mg、8mg、16mg又は32mgが投与された1,864例中の194例(10.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた(承認用量は8mgである)。主な副作用は傾眠(3.4%)、頭痛(1.0%)、倦怠感(0.5%)、浮動性めまい(0.5%)であった。

以下の本剤での副作用は上記の臨床試験あるいは外国での市販後データ等に基づくものである。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、血管浮腫等)^(注2)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2) 外国での市販後の報告による

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
1) 精神神経系	めまい、頭痛、眠気	
2) 皮膚	発疹	
3) 消化器	便秘、悪心	
4) 内分泌		プロラクチン上昇 ^(注3)
5) その他	倦怠感	

注3) 一部の外国臨床試験(慢性不眠症患者、プラセボ対照6ヵ月長期投与試験)では、本剤群でプラセボ群と比べて有意なプロラクチン値の上昇が認められ、副作用としての血中プロラクチン上昇も本剤群で多かった。一方、国内臨床試験では、内分泌機能検査を実施した一部の症例(慢性不眠症患者、6ヵ月間長期投与試験)でプロラクチン値の上昇が認められたものの、副作用としての血中プロラクチン上昇は認められず、国内での発現頻度は不明である。

5. 高齢者への投与

高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(【薬物動態】の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[ラットによる生殖試験(150mg/kg/日以上)において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットでは乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

薬物依存の既往がある健康成人を対象として、本剤を160mgまで単回投与した外国臨床試験において、眠気、倦怠感、めまい、腹痛、頭痛等の症状が認められている。

(2) 処置

呼吸、脈拍、血圧を十分監視するとともに、全身症状があらわれた場合には、一般的な処置や対症療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄、輸液など適切な処置を行うこと。なお、血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。(【薬物動態】の項参照)

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

マウスに2年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100mg/kg/日以上及び雌マウスの300mg/kg/日以上に於いて肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに2年間強制経口投与した試験では、雄ラットにおいて250mg/kg/日以上に於いて肝腫瘍及び良性の精巣間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60mg/kg/日以上に於いて肝腫瘍の発現増加がみられた。

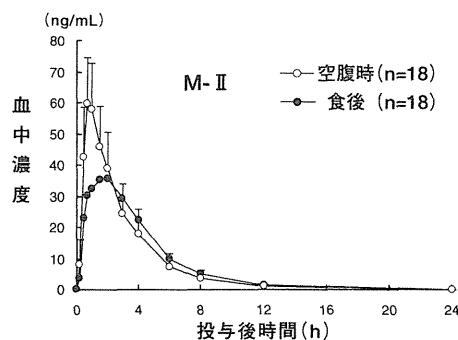
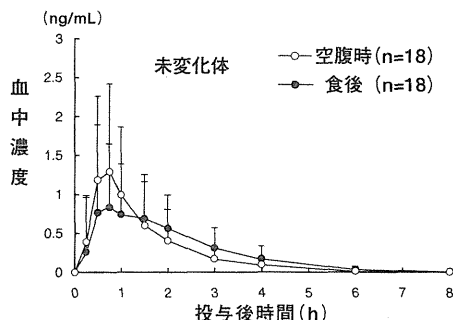
【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人(18例)に1回8mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時の未変化体及び主代謝物M-IIの血中濃度の推移は図のとおりである。食後投与では空腹時投与に比べ未変化体のC_{max}は16%低下した。また、M-IIのC_{max}は26%低下、T_{max}は1時間の延長がみられた。

		AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	空腹時	2.04±1.80	1.41±1.21	0.75	0.94±0.18
	食後	2.16±1.65	1.19±1.11	0.88	1.14±0.39
M-II	空腹時	184.97±69.01	63.04±14.63	0.75	1.94±0.53
	食後	179.18±56.38	46.96±13.05	1.75	2.02±0.45

平均値±標準偏差、*中央値



2. 尿中排泄

健康成人に1回8mgを朝食下で単回経口投与した時、尿中には未変化体及びM-IIはほとんど検出されなかった。¹⁾なお、外国健康成人男子に1回16mg^{*}(標識体)を単回経口投与した時、グルクロン酸抱合体として84%が尿中に排泄された。²⁾

3. 反復投与時の薬物動態³⁾

健康成人(8例)に1回8mgを夕食3時間後に1日1回7日間経口投与した時、投与7日目の未変化体のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ31%及び16%増加し、投与7日目のM-IIのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ9%増加及び3%減少したが、未変化体及びM-IIともに血中濃度トランプ値は定量下限未満であった。

		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	1日目	2.34±1.01	1.39±1.05	1.31±0.84	1.08±0.23
	7日目	2.64±1.40	1.47±1.03	1.09±0.38	0.92±0.31
M-II	1日目	234.79±62.20	54.18±21.20	1.53±0.80	2.26±0.42
	7日目	229.07±66.03	54.15±10.53	1.53±0.54	2.05±0.54

平均値±標準偏差

4. 代謝⁴⁾

ラメルテオンは体内で酸化によりM-I、M-II、M-III、M-IV、M-VII及びM-IXに代謝され、M-VII及びM-IXはさらにグルクロン酸抱合を受ける。未変化体からM-IIへの代謝には主にCYP1A2が寄与し、M-IIの消失にはCYP3A4が寄与していると考えられる。M-IIのヒトMT₁及びMT₂受容体に対する親和性は未変化体の約1/10及び約1/5であり、アゴニスト活性は約1/17及び約1/28である。

5. 高齢者における薬物動態(16mg^{*}投与時のデータ)³⁾

高齢者における未変化体のC_{max}、AUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.9倍及び1.7倍であった。M-IIのAUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.4倍、C_{max}はほぼ同様であった。

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人16mg^{*}投与時のデータ)⁶⁾

軽度、中等度の肝障害患者における未変化体のC_{max}、AUC₀₋₇及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ2.5倍、3.6倍及び1.4倍並びに8.4倍、10.7倍及び2.5倍であった。M-IIのC_{max}、AUC₀₋₇及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ0.9倍、1.3倍及び1.2倍並びに0.8倍、1.0倍及び1.7倍であった。なお、高度の肝障害患者における薬物動態は検討されていない。

7. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人16mg^{*}投与時のデータ)⁷⁾

軽度、中等度及び高度の腎障害患者、慢性的な血液透析患者における未変化体及びM-IIのC_{max}、AUC₀₋₇は、健康成人と比べ差はみられていない。t_{1/2}は高度の腎障害患者において未変化体、M-IIいずれも健康成人と比べ1.5倍、慢性的な血液透析患者においてM-IIで1.4倍であった。

8. 薬物相互作用(外国人データ)

(1)フルボキサミン

健康成人(23例)を対象に、ラメルテオン8mgをフルボキサミン(CYP1A2阻害剤)1日1回200mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約2,700及び8,200%増加し、M-IIでそれぞれ約66%減少、31%増加した。一方、フルボキサミンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(2)フルコナゾール

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}をフルコナゾール(CYP2C9阻害剤)4日間反復経口投与(1日目は400mg、その後1日1回200mg)の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約144及び152%、M-IIでそれぞれ約55及び199%増加した。t_{1/2}は未変化体及びM-IIでそれぞれ33及び94%延長した。

(3)ケトコナゾール

健康成人(26例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}をケトコナゾール(CYP3A4阻害剤)1日2回200mgの4日間反復経口投与の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約36及び84%、M-IIでそれぞれ約23及び93%増加した。t_{1/2}は未変化体及びM-IIでそれぞれ31及び52%延長した。

(4)リファンピシン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン32mg^{*}をリファンピシン(CYP誘導剤)1日1回600mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約82及び81%、M-IIでそれぞれ約81及び89%減少した。

(5)エタノール

健康成人(21例)を対象に、ラメルテオン32mg^{*}と同時にエタノール(ADH基質)0.6g/kgを経口投与し、その後10分毎にエタノール0.6g/kgを2回経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び47%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、エタノールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(6)ドネベジル

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン8mgをドネベジル(CYP2D6基質、CYP3A4基質)1日1回5mgの7日間反復経口投与後、1日1回10mgの16日間反復経口投与の計23日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約87及び100%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、ドネベジルの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(7)フルオキセチン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}をフルオキセチン(CYP2D6基質及び阻害剤)1日1回40mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約40及び50%、M-IIでそれぞれ約17及び52%増加した。

(8)テオフィリン

健康成人(18例)を対象に、ラメルテオン32mg^{*}とテオフィリン(CYP1A2基質)1日1回300mgを10日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC₀₋₇は未変化体でそれぞれ約35及び40%、M-IIでそれぞれ約1及び12%増加した。一方、テオフィリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(9)ガバペンチン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをガバペンチン1回400mgを1日3回7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約27及び14%増加し、M-IIでそれぞれ約22%減少、1%増加した。一方、ガバペンチンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(10)ゾルピデム

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをゾルピデム1日1回10mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約3及び9%増加し、M-IIでそれぞれ約14%減少、0%増加した。一方、ゾルピデム1日1回10mgをラメルテオン8mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、ゾルピデムのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約16及び2%減少した。

(11)デキストロメトルフアン

健康成人(34例)を対象に、ラメルテオン32mg^{*}とデキストロメトルフアン(CYP2D6基質)30mgを単回経口投与したとき、ラメルテオン及びデキストロメトルフアンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(12)セルトラリン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをセルトラリン(CYP2D6阻害剤)1日1回50mgの13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び23%、M-IIでそれぞれ約18及び2%減少した。一方、セルトラリン1日1回50mgをラメルテオン16mg^{*}の13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、セルトラリンのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約15及び11%増加した。

(13)オメプラゾール

健康成人(29例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}とオメプラゾール(CYP1A誘導剤、CYP2C19基質)1日1回40mgを7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC₀₋₇は未変化体でそれぞれ約27及び33%減少し、M-IIでそれぞれ16及び29%増加した。一方、オメプラゾールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(14)ジゴキシン

健康成人(20例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}をジゴキシン1日1回0.2mgと11日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してジゴキシンのC_{max}及びAUC₀₋₇はそれぞれ約9及び3%減少した。

(15)ワルファリン

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン16mg^{*}をワルファリン(CYP1A2基質、CYP2C9基質)1日1回1~15mg(至適用量)と7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してワルファリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(6)ミダゾラム

健康成人(28例)を対象に、ミダゾラム(CYP3A4基質) 1日1回10mgをラメルテオン32mg[®]の10日間反復経口投与の10日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(※承認用量は1回8mgである。)

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相試験⁸⁾

慢性不眠症患者65例(年齢:20~64歳、中央値42歳)を対象(ただし、精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とし、1日1回プラセボ、4mg、8mg、16mg、32mgを2日間投与した5剤5期クロスオーバー二重盲検比較試験の結果、「睡眠ポリグラフ検査による睡眠潜時」において、8mg群ではプラセボ群に比べ13.5分の短縮が認められている(p<0.05)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では18.0分の短縮、前治療歴のない患者では12.7分の短縮が認められている。

2. 第Ⅱ/Ⅲ相試験⁹⁾

慢性不眠症患者1,130例(年齢:20~84歳、中央値50歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠後調査票による自覚的睡眠潜時において、8mg群ではプラセボ群に比べ3.1分の短縮が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.0905)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では0.4分の延長、前治療歴のない患者では5.5分の短縮が認められている。

3. 第Ⅲ相試験¹⁰⁾

慢性不眠症患者971例(年齢:20~80歳、中央値36歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時は本剤(8mg)群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少したが、投与2週後では有意差は認められなかった。

		プラセボ群	本剤群	プラセボ群との差 ^{a)}	p値 ^{a)}
観察期	評価例数	482	489	-	-
	睡眠潜時(分)	77.42±30.22	77.13±30.81		
投与1週目	評価例数	481	489	-4.54 [-7.23, -1.85]	0.0010
	睡眠潜時(分)	65.77±30.36	61.07±30.65		
投与2週目	評価例数	478	478	-2.36 [-5.25, 0.53]	0.1093
	睡眠潜時(分)	59.62±29.13	56.95±31.37		

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

4. 長期投与試験¹¹⁾

慢性不眠症患者190例(年齢:21~81歳、中央値47歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした長期投与試験において、本剤8mgの投与により睡眠潜時の短縮は長期にわたり維持された。

評価時期	観察期	第1週	第4週	第12週	第24週
評価例数	74	74	70	66	60
睡眠潜時(分)	70.51±47.58	54.35±37.32	43.04±27.64	37.42±27.34	38.83±29.11

平均値±標準偏差

5. 臨床薬理試験(呼吸抑制に及ぼす影響)¹²⁾

軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者(外国人)に対する16mg[®]単回投与において、睡眠中の無呼吸低呼吸指数への影響は認められていない。

(※承認用量は1回8mgである。)

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラメルテオンは、メラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する親和性(K_i値)はそれぞれ14.0pmol/L及び112pmol/L、フォスコリン誘発cAMP生成反応を指標としたアゴニスト活性のIC₅₀値はそれぞれ21.2pmol/L及び

53.4pmol/Lである。¹³⁾ ラメルテオンはGABA_A受容体をはじめとするGABA、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10μmol/Lの濃度で検出可能な親和性を示さない。¹³⁾

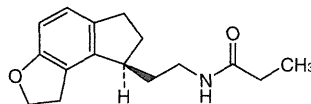
2. 睡眠に対する作用

カニクイザルの夜間睡眠に対する作用ではラメルテオン0.03mg/kg経口投与で浅いNREM睡眠及び徐波睡眠の潜時を有意に短縮し、総睡眠量を有意に増加させる。¹⁴⁾

ネコの睡眠覚醒に対する作用ではラメルテオン0.001mg/kg経口投与で覚醒時間を短縮し、徐波睡眠時間を有意に増加させる。¹⁵⁾

【有効成分に関する理化学的見聞】

化学構造式:



一般名: ラメルテオン (Ramelteon) [JAN]

化学名: N-[2-[(8S)-1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]-furan-8-yl]ethyl]propanamide

分子式: C₁₆H₂₁NO₂

分子量: 259.34

融点: 115.9℃

性状: ラメルテオンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5)及びベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ)

【主要文献】

- 1) 国内における薬物動態試験成績① (社内資料)
- 2) 外国における薬物動態試験成績① (社内資料)
- 3) 国内における薬物動態試験成績② (社内資料)
- 4) ラメルテオンの代謝に関する検討 (社内資料)
- 5) 国内における薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 6) 外国における薬物動態試験成績② (社内資料)
- 7) 外国における薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 8) 国内における臨床試験成績① (社内資料)
- 9) 国内における臨床試験成績② (社内資料)
- 10) 国内における臨床試験成績③ (社内資料)
- 11) 国内における臨床試験成績④ (社内資料)
- 12) Kryger, M. et al.: Sleep Breathing, 11: 159, 2007.
- 13) Kato, K. et al.: Neuropharmacology, 48: 301, 2005.
- 14) Yukuhiro, N. et al.: Brain Res., 1027: 59, 2004.
- 15) Miyamoto, M. et al.: Sleep, 27: 1319, 2004.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

D6

（**2013年2月改訂（第7版）
*2012年11月改訂



日本標準商品分類番号 874291

貯法：

室温保存
光及び湿気を避けるため、
PTP包装のまま保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

**抗悪性腫瘍剤
(mTOR阻害剤)**

劇薬、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

アフィニートル錠2.5mg
アフィニートル錠5mg

AFINITOR® tablets
エベロリムス錠

承認番号	2.5mg : 22400AMX0137000 5mg : 22200AMX0024600	
	2.5mg	5mg
薬価収載	2012年11月	2010年4月
販売開始	2012年11月	2010年4月
国際誕生	2009年3月	
効能追加	2012年11月	

NOVARTIS

【警告】

- * 1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- * 2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- 3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- ** 4. 本剤とアフィニートル分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「薬物動態」の項参照）

成分・含量	1錠中エベロリムス5mg		
添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスボビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム		
性状	白色～微黄白色の素錠		
外形			
識別コード	NVR 5		
大きさ(約)	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g		

【効能又は効果】

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2. 膵神経内分泌腫瘍
- * 3. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
- * 4. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
 - 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 膵神経内分泌腫瘍
臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- * (3) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

***【用法及び用量】**

腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

通常、エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

アフィニートル錠 2.5mg	成分・含量	1錠中エベロリムス2.5mg		
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスボビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR LCL		
大きさ(約)	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g			

登録商標

〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕

- (1) サイトカイン製剤を含む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。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
- * (3) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）
- ** (4) 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）
- * (5) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード ^(注1) (症状)	投与の可否等
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続
グレード2 (症候性: 日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。
グレード3 (症候性: 日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。
グレード4 (生命を脅かす: 人工呼吸を要する)	投与中止

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- * (6) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「1. 慎重投与」、「【薬物動態】」の項参照）

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- * (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕、【薬物動態】の項参照）
- (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化のおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- * (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

1) 投与開始前

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

2) 投与開始後

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力〔DLCO〕、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。
- (5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

*** 3. 相互作用**

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン ブレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

* 4. 副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与274例 (日本人15例を含む) 中、副作用は248例 (90.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 120例 (43.8%)、発疹81例 (29.6%)、貧血77例 (28.1%)、疲労68例 (24.8%)、下痢65例 (23.7%)、無力症63例 (23.0%)、食欲減退57例 (20.8%)、高コレステロール血症54例 (19.7%)、悪心53例 (19.3%)、粘膜の炎症48例 (17.5%)、嘔吐48例 (17.5%)、末梢性浮腫46例 (16.8%)、高トリグリセリド血症44例 (16.1%)、咳嗽41例 (15.0%)、そう痒症39例 (14.2%)、感染症39例 (14.2%)、皮膚乾燥36例 (13.1%)、鼻出血34例 (12.4%)、呼吸困難28例 (10.2%)、味覚異常28例 (10.2%) 等であった。

(試験終了時の集計)

脳神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与204例 (日本人23例を含む) 中、副作用は195例 (95.6%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 131例 (64.2%)、発疹99例 (48.5%)、下痢70例 (34.3%)、疲労66例 (32.4%)、感染症49例 (24.0%)、末梢性浮腫45例 (22.1%)、悪心41例 (20.1%)、食欲減退41例 (20.1%)、頭痛40例 (19.6%)、鼻出血36例 (17.6%)、貧血35例 (17.2%)、味覚異常35例 (17.2%)、体重減少34例 (16.7%)、嘔吐31例 (15.2%)、そう痒症30例 (14.7%)、高血糖28例 (13.7%)、血小板減少症27例 (13.2%)、無力症26例 (12.7%)、爪の障害26例 (12.7%)、肺炎25例 (12.3%)、発熱24例 (11.8%)、咳嗽23例 (11.3%)、高コレステロール血症21例 (10.3%)、皮膚乾燥21例 (10.3%) 等であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

進行性胃癌 (未承認) 患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例 (98.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎38例 (71.7%)、食欲不振25例 (47.2%)、発疹23例 (43.4%)、疲労22例 (41.5%)、悪心13例 (24.5%)、そう痒症10例 (18.9%)、味覚異常9例 (17.0%)、血小板減少症8例 (15.1%)、下痢8例 (15.1%)、肺炎8例 (15.1%)、発熱6例 (11.3%) 等であった。

(試験終了時の集計)

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫 (孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認) 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与79例 (日本人7例を含む) 中、副作用は76例 (96.2%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 59例 (74.7%)、感染症33例 (41.8%)、高コレステロール血症18例 (22.8%)、ざ瘡12例 (15.2%)、疲労10例 (12.7%)、貧血8例 (10.1%)、LDH増加8例 (10.1%)、白血球減少症8例 (10.1%)、悪心8例 (10.1%) 等であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与78例中、副作用は67例 (85.9%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 47例 (60.3%)、感染症23例 (29.5%) 等であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計) 副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

*1) 間質性肺疾患 (12.4%) : 間質性肺疾患 (肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺出血、肺毒性等を含む) があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)

- *2) **感染症** (21.7%)：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。（【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- *3) **腎不全** (1.3%)：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- *4) **高血糖** (9.5%)、**糖尿病の発症又は増悪** (3.9%)：高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- *5) **貧血** (21.5%)、**ヘモグロビン減少** (3.2%)、**白血球減少** (5.7%)、**リンパ球減少** (7.7%)、**好中球減少** (5.2%)、**血小板減少** (10.1%)：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- *6) **口内炎** (55.7%)：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー様症状** (頻度不明)：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **急性呼吸窮迫症候群** (0.2%)：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *9) **肺塞栓症** (0.7%)、**深部静脈血栓症** (頻度不明)：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **悪性腫瘍（二次発癌）** (0.2%)：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **進行性多巣性白質脳症 (PML)** (頻度不明)：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊

髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 12) **BKウイルス腎症** (頻度不明)：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **血栓性微小血管障害** (頻度不明)：溶血性尿毒症症候群 (HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **肺胞蛋白症** (頻度不明)：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) **心嚢液貯留** (0.2%)：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*2) **その他の副作用**

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
血液・リンパ	-	-	リンパ球減少症	-
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白 (LDL) 増加
精神・神経系	激越	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	-	-	眼瞼浮腫	結膜炎
心血管系	-	-	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	咽頭の炎症	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	咯血
消化器	-	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸	胃炎
肝臓	-	-	AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP の増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹、全身性皮疹、斑状皮疹）、皮膚乾燥、そう痒症	手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	-
筋骨格系	-	-	関節痛	-
腎臓・泌尿器	-	-	血中クレアチニン増加、昼間頻尿、蛋白尿	-
生殖器	無精子症	-	不規則月経、無月経	陰出血、月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）



	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
全身症状	-	疲労、無力症、末梢性浮腫	発熱、粘膜の炎症、体重減少	胸痛、創傷治療不良、易刺激性、歩行障害
その他	血中フィブリノーゲン減少、血中IgG減少、高クレアチン血症	-	LDH増加	出血（網膜出血、メレナ、血尿等） ^(注2) 、APTT延長

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験(ラット及びウサギ)で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。〕

* 7. 小児等への投与

腎細胞癌、副神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、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)。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

9. 適用上の注意

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

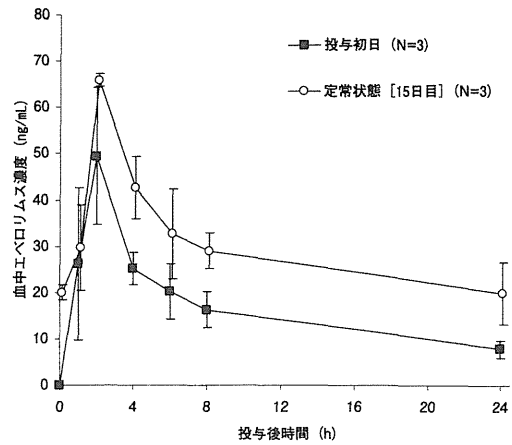
10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巢の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量(治療量の範囲内)で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

【薬物動態】

* 1. 血中濃度

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1~2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態(投与開始15日目)におけるCmax及びAUC_{0-24h}は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC_{0-24h}比から計算した累積率は1.6~2.6であった。¹⁾



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与	薬物動態パラメータ	投与量		
		2.5mg (N=3)	5mg (N=3)	10mg (N=3)
投与初日	Tmax (h)	1.98 (0.98~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
	Cmax (ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態 (Day 15)	Tmax (h)	1.92 (1.00~1.98)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
	Cmax (ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113

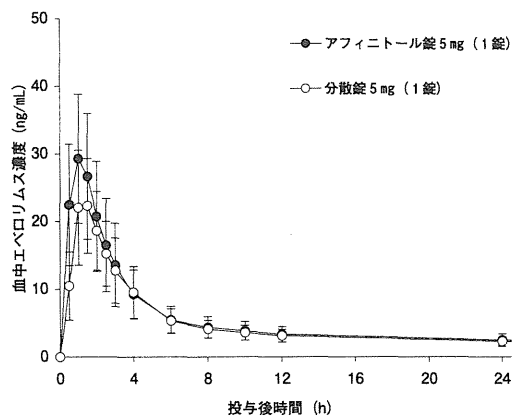
Tmaxは中央値(最小値~最大値)、他は平均値±標準偏差

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2~48週における投与2時間後の血中濃度の中央値は29.1~41.5ng/mL、トラフ濃度の中央値は6.6~7.8ng/mLであった。²⁾

** 本剤(アフィニトール錠)と分散錠の比較

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg(国内における承認規格は2及び3mgである。)を単回経口投与した結果、AUC_{0-14h}の幾何平均比の90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、分散錠のAUC_{0-14h}は10%低く、Cmaxは20%低かった。³⁾

(外国人のデータ)



健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニトール錠 (N=53)	分散錠 (N=53)	幾何平均比 [*] (90%信頼区間)
Cmax (ng/mL)	32.0	25.8	0.80 (0.75, 0.86)
AUC _{0-14h} (ng·h/mL)	238.3	214.3	0.90 (0.85, 0.95)

数値は幾何平均値

* アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

2. 食事の影響

健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、AUC_{0-∞}は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、AUC_{0-∞}は32%低下した。T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。⁴⁾ (外国人のデータ)

3. 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した (*in vitro*のデータ)。⁵⁾ 本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。⁶⁾ (外国人のデータ)

4. 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される (*in vitro*のデータ)。⁷⁾ 腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。⁸⁾ (外国人のデータ)

5. 排泄

腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。⁸⁾ (外国人のデータ)

* 6. 肝機能障害

成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときのAUC_{0-∞}は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。⁹⁾ (外国人のデータ)

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) は本剤の見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

* 9. 小児での薬物動態

小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者 (3~17歳) に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量 (1.5~14.6mg/m²) とトラフ濃度 (0.5~20.8ng/mL) の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。¹¹⁾ (外国人のデータ)

【臨床成績】

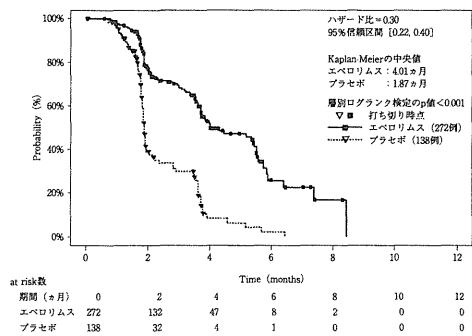
1. 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験)^{12,13)}

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者24例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%) がエベロリムス群 (272例) 又はプラセボ群 (138例) に無作為割付けされた。主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS: 中央値) は、エベ

ロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22~0.40; MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001)。

(第2回中間解析時のデータ: 2007年10月カットオフ)



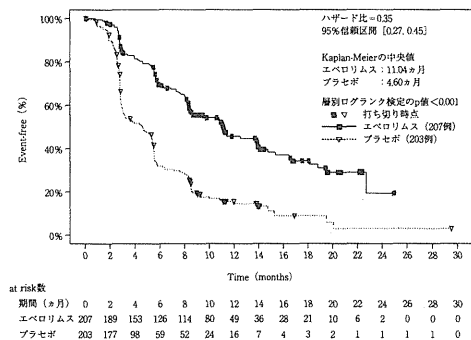
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

2. 降神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界18ヵ国で実施された二重盲検比較試験)^{14,15)}

切除不能または転移性の降神経内分泌腫瘍患者 (低分化型を除く) を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者40例を含む) がエベロリムス群 (207例) 又はプラセボ群 (203例) に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.27~0.45; 前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001)。

(最終主要解析時データ: 2010年2月カットオフ)



治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

* 3. 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験)²⁾

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫患者を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例 (日本人患者10例を含む) がエベロリムス群 (79例) 又はプラセボ群 (39例) に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0 (範囲: 18.0~61.0) 歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった (無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001)。

(注3: 孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認)

*** 4. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした臨床試験**

(1) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）¹¹⁾

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、本剤（開始用量3.0mg/m²の1日1回又は隔日投与、トラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25~17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3~34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49~14.23）cm³であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31~7.98）cm³であり、中央値で0.80（範囲：0.06~6.25）cm³の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 p<0.001）。

(2) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）¹⁶⁾（参考）

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg¹⁴⁾（開始用量4.5mg/m²/日¹⁵⁾、トラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲1~22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8~26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）。

（注4：本試験で使用された臨床試験錠1mgとアフィニートール錠との薬物動態を比較する試験は実施されていない。）

（注5：本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m²である。【用法及び用量】の項参照）

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。¹⁷⁻²⁰⁾ また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス²¹⁻³²⁾、同系腫瘍移植マウス³³⁾及び同系腫瘍移植ラット^{34,35)}の腫瘍増殖を抑制した。

2. 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。³⁶⁾ また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。³³⁾ *In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。³⁷⁾ B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。³⁸⁾

*** 3. TSC遺伝子欠損マウスに対する作用**

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis (TSC) 遺伝子のうち、TSC1遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた。³⁸⁾ また、エベロリムスは、TSC2遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した。³⁹⁾

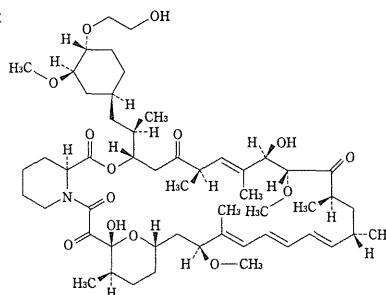
4. 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。⁴⁰⁾ エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。

エベロリムスを投与された担癌マウス⁴¹⁾及び担癌ラット³⁴⁾の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。³⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：エベロリムス（Everolimus）

化学名：(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式：C₅₃H₈₃NO₁₄

分子量：958.22

性状：白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

***【承認条件】**

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によるのみ処方・使用されるとともに、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・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

脳神経内分泌腫瘍

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 脳神経内分泌腫瘍の診断、化学療法に精通した医師によるのみ処方・使用されるとともに、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・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によるのみ処方・使用されるとともに、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・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

アフィニートール錠2.5mg 30錠（両面アルミニウムPTP）

アフィニートール錠5mg 30錠（両面アルミニウムPTP）

【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1), 17, 2010 [CERJ00122]
- * 2) 社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2302試験） [CERU00063]
- ** 3) 社内資料：アフィニートール錠5mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00066]
- 4) 社内資料：食事の影響（2120試験） [CERU00025]

- 5) 社内資料：[³H]-エベロリムスの血中分布に関する検討
[CERU00005]
- 6) Kovarik, J. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70(5), 425, 2001
[CERM00127]
- 7) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 8) 社内資料：維持期腎移植患者における[¹⁴C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討
[CERU00006]
- 9) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響
[CERU00054]
- 10) 社内資料：母集団薬物動態解析 [CERU00027]
- *11) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2485試験) [CERU00065]
- 12) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2240試験) [CERU00028]
- 13) Motzer, R. J. et al. : Lancet 372(9637), 449, 2008 [CERM00841]
- 14) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2324試験) [CERU00055]
- *15) Yao, J. C. et al. : New Engl. J. Med. 364(6), 514, 2011
[CERM01678]
- *16) 社内資料：海外臨床試験の結果 (M2301試験) [CERU00064]
- 17) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のパネル)
[CERU00029]
- 18) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (乳癌, 非小細胞肺癌, 腎癌細胞株)
[CERU00030]
- 19) Missiaglia, E. et al. : J. Clin. Oncol. 28(2), 245, 2010
[CERM01243]
- 20) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (睪神経内分泌腫瘍BON細胞株)
[CERU00056]
- 21) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (睪臓癌細胞株)
[CERU00031]
- 22) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB31細胞株)
[CERU00032]
- 23) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株)
[CERU00033]
- 24) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株)
[CERU00034]
- 25) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株)
[CERU00035]
- 26) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株)
[CERU00036]
- 27) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB-8511細胞株)
[CERU00037]
- 28) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織)
[CERU00038]
- 29) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織)
[CERU00039]
- 30) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株)
[CERU00040]
- 31) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (睪神経内分泌腫瘍BON細胞株)
[CERU00057]
- 32) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株)
[CERU00058]
- 33) Lane, H. A. et al. : Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009
[CERM00998]
- 34) Boulay, A. et al. : Cancer Res. 64(1), 252, 2004
[CERM00235]
- 35) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (下垂体癌GH3細胞株)
[CERU00041]
- 36) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用
[CERU00042]
- 37) 社内資料：In vivo血管新生阻害作用 [CERU00043]
- *38) Meikle, L. et al. : J. Neurosci. 28(21), 5422, 2008 [CERM00816]
- *39) Pollizzi, K. et al. : Mol. Cancer 8, 38, 2009 [CERM01073]
- 40) 社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能
[CERU00044]
- 41) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響
[CERU00045]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

(12)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7415570-D00000



** 2011年 9月改訂(第22版)D17
* 2011年 2月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血 ウェノグロブリン® IH5% 静注 0.5g/10mL

献血 ウェノグロブリン® IH5% 静注 1g/20mL

献血 ウェノグロブリン® IH5% 静注 2.5g/50mL

献血 ウェノグロブリン® IH5% 静注 5g/100mL

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

Venoglobulin® IH5% i.v. 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL

特定生物由来製品
処方せん医薬品[※]

貯法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から2年
(最終有効年月日は外箱及びラベルに表示)
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

**
*

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049
薬価収載	2009年 9月			
販売開始	1992年 1月	1996年 9月	1992年 1月	2002年10月
再評価結果	2001年 8月			
再審査結果	2003年 6月			
効能追加	2011年 9月			

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。〔使用上の注意〕の項参照

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- (2) 遺伝性果糖不耐症の患者(本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖症等が発現し、肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある。)

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	500mg製剤 (10mL)	1,000mg製剤 (20mL)	2,500mg製剤 (50mL)	5,000mg製剤 (100mL)
有効成分 〔1瓶中〕	人免疫グロブリンG 500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加物 〔1瓶中〕	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸 適量 適量	1,000mg 適量	2,500mg 適量	5,000mg 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。			
pH	3.9~4.4			
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)			
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)			

【効能・効果】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
4. 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)
- *6. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
- *7. 全身型重症筋無力症(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限り)

(効能・効果に関連する使用上の注意)

- (1) 重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。
〔ステロイド剤が効果不十分な判断基準〕
① 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上ステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。
② 本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6~12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上ステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。

(4)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)。

- *** (5) 全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。(臨床試験では、プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上)のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。〔臨床成績〕6.の項参照)

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

- **低並びに無ガンマグロブリン血症：**
通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。
- **重症感染症における抗生物質との併用：**
通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増減する。
- **特発性血小板減少性紫斑病：**
通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg(4～8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- **川崎病の急性期：**
通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- **多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)：**
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
- **慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善：**
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- *** **全身型重症筋無力症(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限る)：**
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。
- (2) **投与速度：**
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を

超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

- ②川崎病の患者に対し、2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。
- (3)低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
- *** (4) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。
- * (5)慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
- (2)腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (3)脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (4)血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (5)溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- (6)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
- (7)心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1)本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 2) 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)
- (3) 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、まれに**溶血性貧血**を起こすことがある。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。
- (7) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない。〕

** (8) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。

* (9) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

*** 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 〔麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等〕	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、全身型重症筋無力症に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

** 総症例数2,486例(使用対象疾患：川崎病2,355例、多発性筋炎・皮膚筋炎52例、低並びに無ガンマグロブリン血症*15例、重症感染症26例、特発性血小板減少性紫斑病15例、全身型重症筋無力症23例)中285例(11.46%)540件の副作用が報告されている。主な症状としては、肝障害142件(5.71%)、悪寒・戦慄77件(3.10%)、発熱39件(1.57%)、チアノーゼ27件(1.09%)、振戦23件(0.93%)等であった。〔全身型重症筋無力症の効能・効果追加承認時〕

※「通常、成人に対しては、1回免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回免疫グロブリンGとして100~150mg(2~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は10.96%(224例/2,044例)で、そのうちショック0.78%(16例18件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)2.74%(56例67件)であり、重篤な副作用の発現率は2.89%(59例84件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg(222例268件)で、そのうちショック17例/1,000kg(72例79件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)26例/1,000kg(111例130件)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 無菌性髄膜炎(0.1~5%未満)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全(頻度不明)：急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にならないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。
- 5) 血小板減少(頻度不明)：血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) 肺水腫(頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症(頻度不明)：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

8) 心不全(頻度不明): 主として川崎病への大量投与で、循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔慎重投与〕(7)の項参照)

(2) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、蕁麻疹	顔面潮紅、局所性浮腫	痒痒感、全身発赤等
精神神経系 ^{注)}			振戦、痙攣	傾眠	意識障害、不穏
循環器 ^{注)}			顔色不良、四肢冷感	血圧上昇、徐脈	
** 肝臓		肝機能検査値の異常 〔AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等〕			
呼吸器				咳嗽	喘息様症状、低酸素血症
消化器			悪心、嘔吐、下痢	腹痛	
** 血液				好中球減少	白血球減少、好酸球増多、溶血性貧血
** その他			頭痛、発熱、悪寒・戦慄、体温低下	四肢痛	倦怠感、関節痛、背部痛、CK(CPK)上昇、ほてり、不機嫌

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免

疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

(1) 調製時:

- 1) 他剤との混合注射を避けること。
- 2) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため)。

(2) 投与时:

- 1) 室温程度に戻した後投与すること。
- 2) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し、血中半減期を求めたところ、それぞれ、約27±3日及び28±6日であり、両製剤間に有意な差は認められなかった¹⁾。

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症²⁾

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350~600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある。

2. 重症感染症³⁾

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%(163/265)、対照群47.3%(113/239)であった。

3. 特発性血小板減少性紫斑病⁴⁾

特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について、5万/mm³以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で80.0%(4/5)、成人で66.7%(6/9)、合計71.4%(10/14)であった。

4. 川崎病^{5,6)}

多施設群間比較試験において、30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日5日間連日投与群の有効率は、95.4%(145/152)であり、200mg/kg体重/日5日間連日投与群の87.1%(128/147)に比し、有意に優れていた(差の95%信頼区間4.0~10.8%)⁵⁾。

海外の静注用免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で、登録2週間後及び7週間後の冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日4日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群)は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ1.94(p=0.045)、1.84(p=0.099)、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ2.33(p=0.067)、1.67(p=0.307)であったと報告されている⁶⁾。

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである。

