

## (資料2)

### サティベックス (Sativex)® (識別コード)

デルタ 9-テトラヒドロカンナビノール / カンナビジオール

カンナビノイド鎮痛薬

GW ファーマシューティカルズ / バイエル

医薬品識別番号 (DIN): 02266121

改訂日: 2014 年 10 月 1 日

医薬品販売の承認 (NOC): サティベックスは、他の治療では十分な効果がなく、初回治療において有意な改善が見られる多発性硬化症 (MS) の成人患者において、攣縮症状を緩和する補助的治療として有効である。

医薬品販売の条件付き承認 (NOC/c): サティベックスは、多発性硬化症の成人患者において、神経障害性疼痛の症状を緩和する補助的治療として有効な場合がある。

サティベックスは、持続する安静時痛に対して強力なオピオイド療法で最高忍容用量を用いている中等度から重度の疼痛のある成人進行がん患者に、補助的鎮痛治療として有効な場合がある。

条件付き販売承認は、臨床的エビデンスが有望であること、および、臨床上的有効性を検証する確認試験が必要であることを示すものである。患者には、条件付き承認の暫定的な性質について伝えなければならない。

### 製品概要

投与経路	剤形 / 力価	非医薬品成分のすべて
口腔投与	口腔用スプレー デルタ 9-テトラヒドロカンナビノール 27 mg/mL (Tetranabinex-Cannabis sativa L. 抽出物由来) およびカンナビジオール 25 mg/mL (Nabidiolex-Cannabis sativa L. 抽出物由来)	無水エタノール、プロピレングリコール、ペパーミントオイル 上記以外の非医薬品成分は含まれていない。

### 効能・効果

医薬品販売の承認 (NOC): サティベックスは、他の治療では十分な効果がなく、初回治療において有意な改善が見られる多発性硬化症 (MS) 患者において、攣縮症状を緩和する補助的治療として有効である。

医薬品販売の条件付き承認 (NOC/c): サティベックスは、多発性硬化症 (MS) の成人患者において、神経障害性疼痛の症状を緩和する補助的治療として有効な場合がある。

サティベックスの長期使用を選択する医師は、個々の患者におけるサティベックスの長期的な有効性を定期的に再評価すべきである。

医薬品販売の条件付き承認 (NOC/c): サティベックスは、持続する安静時痛に対して強力なオピオイド療法で最高忍容用量を用いている中等度から重度の疼痛のある成人進行がん患者に、補助的鎮痛治療として有効な場合がある。

デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (THC) およびカンナビジオール (CBD) は、サティベックスの主要有効成分である。THC は、身体的および精神的依存を引き起こし、乱用される可能性のある向精神薬である。有効成分の THC および CBD はともに、規制薬物・物質法の対象として分類されている。

### **高齢者**

高齢患者におけるサティベックスの使用に関するデータが限られているため、この患者集団では慎重に処方し、注意深く監視する必要がある。

### **小児 (18 歳未満)**

サティベックスの安全性と有効性は、18 歳未満の小児および青少年では確立されていないため、サティベックスをこれらの患者に使用してはならない。

### **禁忌**

サティベックスは、以下の患者には投与してはならない。

- ・ カンナビノイド、プロピレングリコール、エタノールまたはペパーミント油に対して既知のアレルギーがある患者または、その疑いがある患者
- ・ 虚血性心疾患、不整脈、制御不良な高血圧または重度の心不全等の重篤な心血管疾患がある患者
- ・ 統合失調症または精神異常症の病歴のある患者
- ・ 小児および 18 歳未満の青少年
- ・ 妊孕性があり、確実な避妊措置を講じていない女性、または子の出生を希望する男性 (「警告および使用上の注意」、「妊孕性のある女性への使用」を参照)
- ・ 妊娠中または授乳中の女性 (「警告および使用上の注意」、「妊孕性のある女性への使用」を参照)

### **警告および使用上の注意**

## 重大な警告および使用上の注意

THC および CBD はサティベックスの主な活性成分である。THC は身体的および精神的依存を起し、乱用される可能性がある。THC は中枢神経系 (CNS) に複雑な作用を及ぼす。それにより、気分の変化、認知能力および記憶力の低下、欲動および衝動を制御する能力の低下、および現実の認識、特に時間感覚の変化がもたらされる。サティベックスの使用に伴う失神のエピソードが観察されている。最も高頻度であるめまいを伴う中枢神経系への影響 (表 2 参照) は、用量に関連していると考えられ、高用量で頻度が高くなり、また患者間の変動が大きい。このような影響は通常、サティベックスの投与量減少と投与中止の間隔を広げることで解決する (「過量投与」の項を参照)。THC が精神状態を変える可能性があるため、サティベックスは指示どおりに使用されなければならない。処方箋は次の外来訪問までに必要な量に制限すべきである。本剤の投与は、精神病性反応または自殺念慮が認められる患者において中止すべきであり、患者は精神状態が正常に戻るまで、適切な環境で注意深く観察されなければならない。患者に混乱または失見当識が見られる場合は、サティベックスの使用を中止するべきである。患者は、車の運転または健全な判断と調整を必要とする活動に従事しないように警告されなければならない。

カンナビノイドは、頻脈および姿勢依存性の低血圧エピソードを含む血圧の一時的な変化など、心臓血管系に影響を及ぼす。サティベックスの使用は、虚血性心疾患、不整脈、制御不良な高血圧症または重度の心不全などの心血管系疾患の既往がある患者には推奨されない。

カンナビノイドに関して発表された報告では、THC が発作閾値に及ぼす影響ははっきりしていない。さらに詳しい情報が得られるまで、てんかんまたは再発性発作の既往歴のある患者の治療での使用には注意が必要である。

## 一般的注意事項

初期の用量の自己調整期間中、患者はめまいを含む忍容できない有害事象を経験することがある。これらは、用量の減少または治療の中止によって解決されるはずである (「過量投与」の項の「徴候および症状」参照)。

サティベックスが、フェンタニルまたはアルフェンタニルおよびスフェンタニルなどのフェンタニル類似体を含む医薬品を使用している患者に使用される場合、慎重な用量設定およびモニタリングが推奨される (「薬物相互作用」参照)。

サティベックスを鎮静剤、鎮静または向精神作用のある薬剤および催眠剤と併用する場合は、相加作用がある可能性があることから注意を払わなければならない。

## 口腔粘膜

口腔粘膜の定期検査が推奨される。患者は、痛みや炎症を起こした粘膜に噴霧を続けないように注意しなければならない。

サティベックスの短期間および長期間の使用の両方において適用部位の炎症が一般的に見られた。

## 心血管系

「重大な警告および使用上の注意」を参照のこと。

## 中枢神経系 (CNS) への影響

「重大な警告および使用上の注意」、「過量投与」および「副作用」を参照のこと。

### 自動車運転等に関する注意

サティベックスは、車の運転や機械の操作など、潜在的に危険な作業を行う上で求められる精神的および身体的能力をしばしば損なうことがある。患者には、車の運転または健常な判断と調整を必要とする活動に従事しないように警告されなければならない。更に患者には、オピオイド、GABA 受容体拮抗薬、鎮静剤/催眠剤、アルコールなどの他の中枢神経抑制物質とサティベックスの相加的または相乗的効果についても注意する必要がある。

### 泌尿生殖器系

「妊孕性のある女性への使用」を参照のこと。

171215

### 血液系

臨床検査では、血液学的パラメータにおける臨床的意義にいかなる傾向も示されなかった。

### 肝臓、胆道、膵臓

臨床化学パラメータに対するサティベックスの一貫した影響は観察されなかった。

重大な肝障害または腎障害を有する患者を対象とした特定の研究は行われていないため、サティベックスはそのような患者に対して慎重に使用すべきである。臨床医による頻繁な評価の実施が推奨される。

サティベックスはエタノール約 50%v/v を含有する。各用量は最大 0.04 g のエタノールを含有する。5 スプレーの 1 日量中央値は、エタノール 0.2 g 以下となる。エタノールはアルコール依存症に苦しむ人にとって有害である可能性があり、これは、肝疾患患者などの高リスク群でも考慮されるべきである。

### 免疫系

サティベックスの臨床試験では、臨床的に有意な免疫機能の異常は観察されていない。

### 神経系

サティベックスの臨床試験では、転倒発生件数の増加が観察されている。これがめまい、起立性低血圧または攣縮の減少によるものかどうかは確認されていない。転倒を避けるために注意を払うべきであることを患者に伝える必要がある。

発作閾値に対するサティベックスの影響を特徴付けるのに十分な情報はない。てんかんまたは再発性発作の既往のある患者の治療には注意が必要である。

### 周術期の考慮事項

サティベックスは、血圧や心拍数に一時的な軽微な変化を引き起こす可能性がある。周術期の状況では、サティベックスの中枢神経および末梢神経への影響を考慮しなければならない。

### 精神系

症状がカンナビノイドによって悪化する可能性があるため、サティベックスは、精神病の既往歴または強い家族歴（統合失調症および情動精神病を含む）を有する患者には使用すべきではない。サティベックスは、CNS に対して相加的または相乗的影響を及ぼす可能性があるため、他の精神刺激薬を服用している患者には、もし使用するとしても慎重に使用すべきである。失見当識（錯乱）、幻覚、妄想的な信念または精神病反応が見られた場合は、サティベックスを直ちに中止し、症状が完全に消失するまで患者を監視しなければならない（「禁忌」参照）。

自殺念慮および抑うつに関連する症状が報告されている。サティベックス投与と自殺念慮の因果関係を否定することはできない。報告されているうつ症状の発生率は、長期間追跡した MS 患者集団で観察されたものと一致している。自殺念慮の場合、サティベックスは直ちに中止し、症状が完全に消失するまで患者を監視する必要がある。

サティベックスの急性試験では、多発性硬化症患者では、見当識障害（4.1%）、うつ気分を含めた抑うつ（2.9%）、解離（1.7%）、陶酔感（2.2%）、幻覚（0.9%）、幻聴（0.2%）、幻想（0.1%）、偏執病（0.5%）および自殺念慮（0.5%）が報告されている。長期的なフェーズ III 拡張試験（n = 1016）では、多発性硬化症の患者によって、サティベックスとの因果関係があると考えられる妄想知覚（0.1%）の追加有害事象が報告されている。

### **感受性/耐性**

サティベックスは、カンナビノイド、プロピレングリコール、エタノールまたはペパーミント油に対する既知のアレルギーまたはその疑いがある患者には禁忌である（「禁忌」を参照）。

### **妊孕性のある女性への使用**

実験用の種を用いた独立した研究において、カンナビノイドは妊娠早期の生殖毒性の証拠と関連しており、精子形成に影響することが判明している。したがって、妊孕性のある女性は、治療期間中および治療中止後 3 ヶ月間、確実な避妊措置を講ずるべきである。妊孕性のあるパートナーを持つ男性患者は、治療期間中および治療中止後 3 ヶ月間、確実な避妊措置が維持される必要がある。

### **特別な集団**

#### **妊娠中の女性**

動物研究では、カンナビノイドが胎児の発育に有害な影響を及ぼす可能性が示されている。サティベックスは妊婦に禁忌である。サティベックスは、妊娠を希望する女性に使用すべきではない。

サティベックスの臨床試験では、すべての女性参加者が確実な避妊措置を講じなければならず、すべての男性参加者はパートナーと共に確実に避妊を行わなければならなかった。また、女性の参加者が妊娠した場合は、試験を中止しなければならなかった。

#### **授乳中の女性**

実験動物を用いた研究では、カンナビノイドの脂溶性によって、母乳中に相当量のカンナビノイドが見出された。1mg/kg/日であっても、母乳中のカンナビノイドは、血漿濃度の 40~60 倍であった。

サティベックスは、授乳中の女性に禁忌である。

#### **小児（18 歳未満）**

動物実験から得たデータは、カンナビノイドがげっ歯類の新生児および若年成体の発達を妨げること

を示している。サティベックスは、小児および18歳未満の青少年には禁忌である。

## 高齢者

高齢患者にはサティベックスの使用に関するデータが限られているため、この患者集団では慎重に処方し、注意深く監視する必要がある。

## 肝障害および腎障害

重度の肝障害または腎障害を有する患者を対象とした特定の研究は、まだ行われていない。(「警告および使用上の注意」を参照のこと。)

## モニタリングと臨床検査

患者の病状および併用薬に適したルーチンでの臨床検査によるモニタリングが推奨される。カンナビノイドは体脂肪中に蓄積するため、サティベックスを中止してから数週間後まで、微量のカンナビノイドが血液や尿中に検出されることがある。

## 薬物依存 / 乱用傾向

嗜好用大麻は、一部の使用者において依存性があることが知られている。THC は、身体的および精神的依存を引き起こし、乱用される可能性のある向精神薬である。

サティベックスにはTHCが含まれており、アルコール乱用や依存症を含む薬物乱用の既往歴のある患者では注意が必要である。複数の物質の乱用は一般的であり、同じ活性成分を含むマリファナは頻繁に乱用される物質である。したがって、サティベックスは薬物中毒および乱用傾向を有する患者には推奨されない。

薬物乱用傾向を特定するための研究では、サティベックスは1回に4回噴霧量を摂取しても、プラセボ以上に強い乱用傾向を示すことはなかった。1回に8~16回噴霧の高用量では、サティベックスにプラセボよりも強い乱用傾向があることが示された。

サティベックスを用いた長期オープンラベル試験では、サティベックスの投与レベルの増加は観察されなかった。

## 副作用

### 薬物有害反応の概要

サティベックスは、プラセボ対照試験において805人の多発性硬化症患者に投与され、また長期オープン延長試験では1016人の患者に投与されている。MSを有する300人以上の被験者はサティベックスに6カ月以上曝露し、MSを有する231人の被験者は1年以上曝露している。

プラセボ対照急性試験(表1および表2参照)で報告された有害事象(全因果関係)に加えて、MS患者(n=1016)においてサティベックスによる長期治療で観察された、動悸(1.2%)、歯の変色(2.1%)、口腔粘膜障害(2.2%)、口腔粘膜の変色(0.7%)、口腔粘膜の剥離(0.7%)、口内炎(0.6%)、高血圧(0.3%)、妄想知覚(0.1%)および失神(0.9%)等の有害事象は、サティベックスとの因果関係が考えられる。

### 臨床試験薬物有害反応

以下のデータは、さまざまな神経学的症状を有する患者を対象とした臨床試験における有害事象を要約したものである。がんの疼痛軽減のための臨床試験の患者は別途説明されている。

MS患者を対象としたすべてのプラセボ対照試験において、有害事象は通常、軽度から中等度までが認められ、望ましくない影響による治療中止発生率は、プラセボ群4.7%に対して、サティベックス群は9.8%であった。ほとんどの患者において、有害事象は治療せずに解決し、サティベックスの投与量を減少させることにより解決した例もあった。これらの数字が由来する研究には、用量調整期から、最適な治療用量または最大耐量（望ましくない影響が最も大きい可能性のある期間でもある）までを決定する期間が組み込まれている。サティベックスは効果を発揮するために用量の自己調整が必要であるため、最適用量が確立された後よりも、調整期間中に有害事象の発生率が高い可能性がある。

臨床試験は非常に特殊な条件下で実施されるため、臨床試験で観察された有害反応発生率は実際に観察された発生率を反映しない可能性があり、他の薬剤の臨床試験における発生率と比較すべきではない。臨床試験から得た薬物有害反応に関する情報は、薬物関連の有害事象を特定し、発生率を近似するのに有用である。

サティベックスで治療を受けた患者の1%以上に治療関連有害事象が発生し、発生率が1%以上の有害事象はプラセボよりもサティベックスのほうが多かった。すべての第III相試験における急性期試験の結果を、以下の表1および表2に示す。試験に用いたプラセボには、サティベックスと同じ賦形剤（エタノールおよびプロピレングリコール）が含まれていたため、表1には適用部位に関連するすべての有害事象が含まれている。

表1はCNSへの影響を除外し、表2はCNSへの影響のみを示す。

**表1：多発性硬化症(MS)患者を対象としたプラセボ対照試験において、1%以上発生したまたは1%以上の発生率でプラセボより高頻度が発生したサティベックスの治療発症有害事象(CNSへの影響を除く)**

	サティベックス n=805 (%)	プラセボ n=741 (%)
<b>心疾患</b>		
頻脈	1.0	0.4
<b>耳および迷路障害</b>		
めまい	6.5	2.0
<b>目の障害</b>		
霧視	1.9	0.4
<b>胃腸障害</b>		
上腹部痛	1.4	0.3
便秘	2.4	0.5
下痢	5.5	3.9
口渇	6.1	3.1
舌痛症 <sup>a</sup>	1.1	1.3
口腔潰瘍 <sup>a</sup>	1.5	0.8
吐気	9.6	5.7
口の不快感 <sup>a</sup>	1.9	1.9

口の痛み <sup>a</sup>	2.1	2.2
嘔吐	3.5	2.2
<b>全身症状および適用部位の症状</b>		
適用部位の炎症 <sup>a</sup>	0.7	1.1
適用部位の痛み <sup>a</sup>	2.0	2.3
無力症	5.6	3.1
疲労	12.5	8.4
不快感	1.0	0.4
<b>感染症および侵襲</b>		
咽頭炎	1.2	1.1
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>		
転倒	1.5	0.5
<b>代謝および栄養障害</b>		
食欲不振（食欲減少を含む）	2.1	0.7
食欲亢進	1.4	0.4
<b>神経系障害</b>		
味覚障害（異常な味覚） <sup>a</sup>	3.1	0.8
<b>呼吸器、胸部および縦隔の障害</b>		
喉の炎症	0.5	0.1

表2：多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照試験において、1%以上発生したまたは1%以上の発生率でプラセボより高頻度に発生したサティベックスの CNS 関連の治療発症有害事象

	サティベックス n=805 (%)	プラセボ n=741 (%)
<b>全身症状および適用部位の症状</b>		
感覚異常	2.4	0.5
酒に酔った感覚	3.0	0.4
<b>神経系障害</b>		
記憶喪失（短期記憶喪失を含む）	1.1	0.3
平衡障害（バランス障害）	2.9	1.8
注意障害	3.9	0.1
めまい	25.0	8.2



構音障害	2.0	0.4
無気力	1.5	0.7
記憶障害	1.4	0.1
眠気	8.2	2.3
<b>精神障害</b>		
不安 <sup>a</sup>	0.9	0.9
抑うつ（抑うつ気分を含む）	2.9	2.0
失見当識（混乱を含む）	4.1	0.8
解離	1.7	0.1
多幸感	2.2	0.9
幻覚 <sup>a</sup>	0.9	0.1
幻聴 <sup>a</sup>	0.2	0
幻視 <sup>a</sup>	0.2	0
幻想 <sup>a</sup>	0.1	0
偏執病 <sup>a</sup>	0.5	0.1
自殺念慮 <sup>a</sup>	0.5	0.1

<sup>a</sup> サティベックスとの間には妥当な関係がある。

### 適用部位の症状

適用部位に発生した事象に関しては、サティベックスまたはプラセボを使用した患者の約 14%で報告された。これらには、舌の痛み、口腔潰瘍、口の不快感、口の痛み、適用部位の炎症、適用部位の痛み、咽頭炎、喉の炎症および味覚異常が含まれていた。サティベックス治療群およびプラセボ群の発生率は同等であったことから、適用部位に見られた反応は、賦形剤（50%エタノールおよび50%プロピレングリコール）に起因する可能性があることを示している。これらの反応の大半は、適用時の軽度から中等度の刺痛であった。口腔潰瘍は、サティベックス群の1.5%、プラセボ群の0.8%で観察された。白板症の可能性のある2例がサティベックスに関連して報告されたが、いずれも組織学的に異常は確認されなかった。また、3例目は無関係だった。

不快感を訴える患者は、口腔内での適用部位を変えるように勧めるべきであり、痛みまたは炎症を起こした粘膜に噴霧を続けるべきではない。長期的に適用する場合は、口腔粘膜の定期検査が強く推奨される。病変が認められた場合や持続性の痛みが報告された場合は、症状が完全に消失するまで治療を中断しなければならない。

### 心血管系

THC は頻脈を引き起こす可能性がある。一貫した血圧への影響は認められないが、急激に起立した際に起立性低血圧または失神が起こることがあるため、特に初期の用量調整時には注意が必要である。

サティベックスは、虚血性心疾患、不整脈、制御不良な高血圧症または重度の心不全などの心血管疾患の既往がある患者には推奨されない。徹底的なQT検査において、健康なボランティアにサティベックスを1日2回から18回まで5日間投与した後、QTc、PRまたはQRS間隔、心拍数、または血圧に臨床的に関連する変化は見られなかった。

### 疼痛を有するがん患者における有害事象

疼痛を有するがん患者を対象とした試験において、サティベックスまたはプラセボを投与された患者の3%以上で生じた治療下発現有害事象を表3に示す。

**表3：疼痛を有するがん患者を対象としたプラセボ対照研究におけるサティベックスの治療下発現有害事象**

	サティベックス n=60 (%)	プラセボ n=59 (%)
<b>血液系およびリンパ系疾患</b>		
貧血	0	5
心疾患		
心肺停止	0	3
耳および迷路障害		
めまい	5	2
<b>胃腸障害</b>		
吐気	12	10
嘔吐	8	7
便秘	5	10
口の痛み	2	5
下痢	7	3
舌痛症	3	0
上腹部痛	2	3
口渇	0	3
口内炎	2	3
<b>全身症状および適用部位の症状</b>		
疼痛悪化	0	3
発熱	0	3
衰弱	5	0

疾患の進行	3	0
<b>肝胆道系疾患</b>		
肝細胞溶解	0	3
<b>感染症および侵襲</b>		
口腔カンジダ症	3	2
尿路感染	0	7
下気道感染症	0	5
<b>検査数値</b>		
GGT の増加	3	5
血液尿素の増加	2	5
肝機能検査値異常	5	3
血液クレアチニンの増加	2	3
血中カルシウムの増加	0	5
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
四肢痛	2	3
臀部痛	0	3
<b>良性、悪性および特定されていない (嚢胞およびポリープを含む)腫瘍</b>		
進行性腫瘍	10	5
進行性悪性腫瘍	2	5
<b>神経系障害</b>		
眠気	15	14
めまい	12	5
注意障害	3	0
味覚異常	3	0
頭痛	3	0
<b>精神障害</b>		
混乱	7	3
幻覚	3	2
不眠症	3	2

パニック発作	3	0
多幸感	3	0
<b>腎障害および尿疾患</b>		
閉尿	5	0
血尿	3	0
<b>呼吸器、胸部および縦隔の障害</b>		
呼吸困難	2	3
血管障害		
低血圧	5	0

### 尿閉および感染症

プラセボ群と比較して、サティベックスを使用するがん患者では、尿閉および尿感染の合併症の発生率が高い。サティベックスを使用しているがん患者の尿管理には注意が必要であろう。

### 血液学および臨床化学的所見における異常値

血液学および臨床化学的パラメータに対するサティベックスの一貫した影響は観察されなかった。

### 市販後の有害な薬物反応

市販後の自発的報告に基づく有害事象プロファイルは、臨床試験で観察されたものと一致する。

### 薬物相互作用

#### 重篤な薬物相互作用

- ・サティベックスを鎮静剤、鎮静または向精神作用のある薬剤および催眠剤と併用する場合は相加作用の可能性があるため注意を払わなければならない。
- ・アルコールは、特に協調性、集中力、および迅速な対応力に影響を及ぼす点で、サティベックスと相互作用することがある。

### 概要

サティベックスの2つの主要成分、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (THC) およびカンナビジオール (CBD) は、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19 および CYP3A4 を含むシトクロム P450 酵素系によって代謝される。生体外 (*in vitro*) および動物モデルにおける抑制効果は、臨床試験で観察された最大値よりも有意に高い曝露でのみ見られた。シトクロム P450 酵素系によって代謝される他の薬物との併用でサティベックスが摂取された臨床試験では、臨床用量で用いられた場合、臨床的に明らかな薬物相互作用は認められなかった。

THC 植物性薬物 (BDS) および CBD BDS を 1:1% (v/v) で用いたインビトロ (*in vitro*) 試験では、1  $\mu$ M (314ng/mL) までの用量で、ヒト肝細胞におけるヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 および CYP3A4 酵素のシトクロム P450 酵素に関連する誘導は見られなかった。

### 薬物相互作用

サティベックスによる CYP450 阻害のために薬物相互作用の潜在的なリスクが存在する可能性がある。アミトリプチリン、フェンタニルおよび関連するオピオイドであるスフェンタニルおよびアルフェンタニルなどの CYP3A4 または CYP2C19 の基質であることが知られている薬剤を服用している患者には注意が必要である。

CYP3A4 阻害剤ケトコナゾールとの併用療法は、THC、11-ヒドロキシ-THC (THC の最初の代謝産物 11-OH-THC) および CBD の最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) および AUC (Area Under the blood concentration-time Curve: 薬物濃度時間曲線下面積) の上昇を生じた。この上昇の程度は、被験者間の変動性よりも小さかった。CYP3A4 誘導剤リファンピシンによる治療後、THC、11-OH-THC および CBD の C<sub>max</sub> および AUC の低下が観察された。THC および CBD についてのこの減少の幅は、被験者間の変動性よりも小さかった。

CYP2C19 阻害剤オメプラゾールによる併用治療は、薬物動態パラメータのいずれにおいても顕著な変化をもたらさなかった。

### **タンパク質結合**

THC は血漿タンパク質に高度に結合するため、他のタンパク質結合薬物を置き換える可能性がある。この置換は生体内では確認されていないが、医師は、密接にタンパク質結合している他の薬物を摂取している患者にサティベックスを投与する際に、投与量の変更について患者を観察する必要がある。

### **食物との相互作用**

臨床的に関連する食物相互作用は観察されなかった。

### **薬草との相互作用**

薬草製品との相互作用は確立されていない。

### **臨床検査値への影響**

臨床検査値への影響は確立されていない。カンナビノイドは、サティベックスの使用が中止されてから数週間後に血漿および尿中に検出される可能性がある(「警告および使用上の注意」, 「モニタリングおよび臨床検査」を参照)。

### **ライフスタイルへの影響**

喫煙やその他の方法による大麻の効果は、サティベックスに相加作用を及ぼし、中毒やその他の望ましくない影響を生じる可能性があるため、本製品の使用中の大麻の使用は推奨されない。

### **用量および投与経路**

#### **成人**

#### **投与に関する考慮事項**

サティベックスは口腔内(頬側)投与、でのみ使用される。薬剤は、舌下または頬の内側に真っすぐ向けて噴霧する。適用部位は変更する必要がある。患者には、咽頭に向けて噴霧しないよう、また噴霧された薬剤を吸入しないよう注意しなければならない。鼻に噴霧してはならない。

#### **治療の開始と安定化**

- ・ 治療第 1 日目に、患者は午前中に 1 回、午後もしくは夕方に 1 回噴霧しなければならない。午前中

は、起床から正午までの任意の時間に噴霧し、午後は午後4時から就寝時までの間の任意の時間に噴霧する。

・ 第2日目以降は、必要に応じ、また忍容範囲内で、毎日1回ずつ噴霧回数を増加させることにより、合計噴霧回数を徐々に増加させることができる。次の噴霧までには少なくとも15分の間隔をあけること。最初の用量調整期間では、1日の噴霧の間隔が均一になるよう噴霧する。

・ めまいやその他の中枢神経系の反応などの許容できない副作用が発生した場合は、症状が治まるまで投与を中止しなければならない。投与間隔を長くすることによって達成される用量で治療を続けることができる患者もいれば、その後に用量を減らす必要がある患者もいる。患者は、十分な鎮痛効果が得られ、忍容できる投与量が決定するまで、注意深く用量を再調整すべきである。

用量調節期間後、患者は得られた最適用量を維持することが推奨される。患者の状態の重症度の変化、併用薬物の変化、または許容できない副作用が発現した場合、上向きまたは下向きの再調整が適切となることもある。

通常の投与量範囲は、毎日4~8回噴霧である。大多数の患者の必要噴霧回数は12回までである。必要性和忍容性を考慮して投与量を調整しなければならない。1日12回以上の噴霧の経験は限られている。また、それ以上の回数の噴霧を必要とし、忍容できる患者もいる。

### 投与忘れ (Missed Dose)

サティベックスは、疼痛緩和のために「必要に応じて」使用される用量の自己調節に基づく薬剤であるため、「投与忘れ (missed dose)」は当てはまらない。

### 投与

#### プライミング

1. 使用前にバイアルを静かに振る。
2. 保護キャップを取り外す。
3. バイアルを直立した状態で保持し、作動器を2~3回しっかりと素早く押して、細かいスプレーが出てくるまで口腔内組織に向け、サティベックスバイアルをプライムする。

**重要：**組織にプライミングするときは、薬剤が安全に噴霧されるよう注意すること。子供、ペット、または火気の近くでプライミングしてはならない。

#### 通常の使用

1. 使用前にバイアルを静かに振る。
2. 保護キャップを取り外す。
3. バイアルを直立した状態で保持し、口腔内に向ける。舌下または頬の内側領域の口腔内表面に向かってしっかりと迅速に押す。適用部位は変更する必要がある。サティベックスは炎症を引き起こす可能性があるため、決して喉に向けて噴霧してはならない。
4. 保護キャップを被せ戻す。
5. 熱や直射日光の当たる場所を避けて保管する。

## 過量投与

薬物の過量投与の疑いがある場合の管理については、地域の中毒事故管理センターに連絡すること。中毒事故管理センターのリストについては、eCPS ディレクトリのセクションを参照すること。

サティベックス

### 兆候と症状

これまで、サティベックスを意図的に過量投与した経験はない。過量投与の徴候および症状は、国際基準に従って行われた徹底的な QT 試験から報告された。20 分間に 18 回の噴霧を行った後、数名の被験者に精神医学的徴候および症状が認められた。最初の有害反応は 1~2 時間以内に現れ、大麻および THC の中毒作用と一致した。257 人中 4 人の患者において、中毒症状は抑うつ、不安、偏執症、妄想、幻覚、および精神病のような主要な精神症状に発展した。これらの重篤な症状は 2~3 時間後にプラトーに達し、9~24 時間持続した。

### 管理

推奨される処置には、負傷を防ぐためのカウンセリングや介入が含まれる。その他に追加される処置は、対症療法もしくは支持療法でなければならない。ベンゾジアゼピンは、重度の興奮が見られる患者に使用することができる。患者が回復を示した後も、すべての臨床症状が消失するまで追跡しなければならない。複数の薬物の関与の可能性が考慮されるべきである。現在の情報については、最寄りの中毒事故管理センターに連絡しなければならない。

### 経口 THC の過量投与の経験は以下の通りである

#### 兆候と症状

軽度の THC 中毒では、眠気、多幸感、感覚認識の高まり、時間知覚の変化、結膜の充血、口腔内乾燥および頻脈などの症状が現れる。中等度の THC 中毒では、記憶障害、離人症、気分の変化、尿閉および腸運動の低下などの症状が現れる。さらに、重度の THC 中毒では、運動調整機能の低下、無気力、不明瞭発語および姿勢依存性低血圧などの症状が現れる。不安な患者はパニック反応を起こすことがあり、発作障害のある患者は発作を起こすことがある。

静脈内 THC の推定致死量は 30mg/kg (2100mg/70kg) である。

### 管理

意識の低下を引き起こすほどの重大な過量投与では、気道確保およびバイタルサインの監視を含めた、意識喪失の患者に対処する通常の予防措置で治療すべきである。抑うつ、幻覚または精神病性反応を経験している患者は、静かな場所に寝かせて安心感を与えるべきである。極端な興奮を示す患者には、ベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム経口投与 1 回あたり 5~10mg）の使用により治療することができる。低血圧症の場合、患者は症状が寛解するまで、トレンドレンプルグ体位（足よりも頭部を低く）または変形トレンドレンプルグ体位（足のみを挙上する）に寝かせる必要がある。静脈輸液や圧迫装置はほとんど必要ない。

### 作用および臨床薬理

## 作用機序

哺乳類の組織には、少なくとも2種類のカンナビノイド(CB)受容体、CB<sub>1</sub>およびCB<sub>2</sub>が分布している。CB<sub>1</sub>受容体は、中枢神経系の神経末端に存在し、また、後根神経節、交感神経節、副腎、心臓、肺、生殖器、膀胱、胃腸、および免疫細胞を含むいくつかの末梢組織にも分布している。脳内では、CB<sub>1</sub>受容体の分布は異質であり、そのパターンは、運動機能、認知および記憶に対するカンナビノイドの実証済み効果と一致する。疼痛調節に関連して、CB<sub>1</sub>受容体は、脳および脊髄における痛覚伝導路ならびに末梢神経系の一次求心性ニューロンの末端に見出され、カンナビノイド誘発性の鎮痛作用を媒介することができる。CB<sub>2</sub>受容体は、主に末梢および中枢の免疫細胞上に存在し、サイトカインの放出を介して免疫機能を調節することができる。カンナビジオール(CBD)は、アデノシン・トランスポーター。に対する阻害作用を有するTRPV-1(バニロイド)受容体のアゴニストである。

## 薬力学

### 動物実験データ

THCの主な薬理作用には、鎮痛、筋弛緩、制吐、食欲亢進および精神活性作用が含まれる。CBDは、鎮痛、抗痙攣、筋弛緩、抗不安、神経保護、抗酸化および抗精神病作用を有する。THCは、精神活性代謝物である11-ヒドロキシ-テトラヒドロカンナビノール(11-OH-THC)へと代謝される。CBDの主要代謝産物は7-ヒドロキシ-カンナビジオールである。

## 薬物動態

### ヒトを対象とした試験データ

健常ボランティアにおけるサティベックスの薬物動態パラメータの要約 - 2件の研究における単回投与の薬物動態(PK)。PKデータに見られる相違は、被験者間の変動性および試験の実施法を反映している可能性がある(表4、表5および表6参照)。

表4：薬物動態パラメータの平均値(GWPK0112)<sup>a</sup>

治療	検体	T <sub>max</sub> (時間) (n=12)	C <sub>max</sub> (ng/mL) (n=12)	t <sub>1/2</sub> (時間) (n=12)	AUC <sub>0-t</sub> (min <sup>b</sup> ng/mL) (n=12)	AUC <sub>inf</sub> (min <sup>b</sup> ng/mL) (n=12)
サティベックス <sup>b</sup> (舌下)	CBD	1.63	2.50	1.44	408.53	427.33
	THC	1.63	5.54	1.76	808.78	837.25
	11-OH- THC	1.58	6.24	2.15	1522.09	1632.46
サティベックス <sup>b</sup> (頬の内側)	CBD	2.80	3.02	1.81	384.13	407.79
	THC	2.40	6.14	1.34	751.23	770.62
	11-OH- THC	2.40	6.13	1.91	1293.14	1362.12

<sup>a</sup>薬物動態学的データは、被験者間の大きな変動性を示している。THC、CBD、および11-OH-THCは、投与後約30分から血漿中に出現する。

<sup>b</sup>4回噴霧(合計THC 10.8mg+ CBD 10mg)

表5：薬物動態パラメータの平均値(GWPK0215)



治療	検体	T <sub>max</sub> (時間) (n=24)	C <sub>max</sub> (ng/mL) (n=24)	t <sub>1/2</sub> (時間) (n=24)	AUC <sub>0-t</sub> (min <sup>b</sup> ng/mL) (n=24)	AUC <sub>inf</sub> (min <sup>b</sup> ng/mL) (n=24)
サティベックス <sup>b</sup> (舌下)	CBD	4.22	3.33	1.81	680.61	718.46
	THC	4.38	4.90	1.40	894.80	918.81
	11-OH- THC	3.83	4.49	2.17	1423.20	1463.67

<sup>a</sup> ここでのデータは2つ以上のピークを表すため、T<sub>max</sub>は早期の頰側吸収および後の胃腸吸収を表す。

<sup>b</sup> 4回噴霧(合計 THC 10.8mg+ CBD 10mg)

個々の被験者の血漿濃度データおよび薬物動態パラメータは、大きな被験者間変動を示す。

**表6：MS患者におけるサティベックスの薬物動態パラメータの要約 - 定常状態のPK**

パラメータ	カンナビノイド (検体)	来院 A (n=13)	来院 B (n=7)
投与前のトラフ (ng/mL)	CBD	0.12-4.41	0.75-4.19
	THC	0.16-4.64	0.47-5.67
	11-OH-THC	0.05-5.41	1.02-5.67
最高血中濃度 (C <sub>max</sub> ) (ng/mL)	CBD	1.09-16.97	3.83-13.69
	THC	2.30-28.66	2.86-33.63
	11-OH-THC	2.76-20.45	3.74-14.22
最高血中濃度到達時間 (T <sub>max</sub> ) (時間)	CBD	1-6	3.0-6
	THC	1-6	2.5-6
	11-OH-THC	1-6	1.5-6

凡例：

注記：来院 A はサティベックス投与から少なくとも20週後に、来院 B は来院 A の8週後に実施された。すべての患者は毎日少なくとも5回の噴霧を行った。

血漿レベルは、GWMS0001EXT 試験の延長期における長期的治療期間に、安定した自己調整用量を使用し、限られた数の患者を対象に測定された。ほとんどの患者は、自分の投与量を、明らかに THC および CBD の両方の血漿濃度が一般的に5~10ng/mL以下の範囲のレベルになるまで自己調整していた。長期投与中の血漿濃度レベルのサンプリングでは、カンナビノイドの有意な蓄積は起こらないことが示唆されている。

## 吸収

口腔内への単回投与後、CBD および THC の両方の最大血漿濃度は、一般的には2~4時間以内に起こる。口腔内に投与した場合、THC およびその他のカンナビノイドの血中濃度は、喫煙された大麻の吸入に

比べて低い。その結果、吸収が遅く、脂肪組織への再分布が迅速であり、さらに一部の THC が肝臓で初回通過代謝を経て精神活性代謝物 11-OH-THC になるため、血液中の濃度は、同じ用量を吸入することによって得られる濃度よりも低い。

## 分布

カンナビノイドは体全体に分布している。カンナビノイドは高度に脂溶性であり、脂肪組織に蓄積する。脂肪組織からのカンナビノイドの放出は、末梢での消失半減期の延長の原因である。

## 代謝

THC および CBD は、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 および CYP3A4 を含む多数のシトクロム P450 アイソザイムによって肝臓で代謝される。それらは脂肪組織に 4 週間も蓄積され、そこから徐々に治療レベル以下で血流中に放出され、腎臓および胆管系を介して代謝される。

## 排泄

血漿からの排出は、両指数関数的であり、初期半減期は 1~2 時間である。末梢の消失半減期は、約 24~36 時間またはそれ以上である。サティベックスは尿および糞便中に排泄される。

## 特別な集団および条件

特定の集団における薬物動態試験は行われなかった。

## 保存と安定性

サティベックスは有効期限を超えて使用してはならない。サティベックスは、一度開封して使用したら、42 日以内に使用しなければならない。

開封前に、サティベックスは冷蔵庫内に (2~8 °C) 真っすぐに立てて保管すること。凍らせないこと。

一度開封したら、噴霧薬は室温 (15~25 °C) で保管すること。安全な処分のため、サティベックスの未使用分は薬局に返却するか、現地の規制に従って処分すること。

熱や直射日光の当たる場所を避けること。子供の手の届かないところに保管すること。

## 特別な取扱いに関する指示

なし。

## 剤形、組成および包装

各口腔スプレーは、デルタ 9-テトラヒドロカンナビノール 27 mg/mL (Tetranabinex-カンナビス・サティバ・エル抽出物由来) およびカンナビジオール 25 mg/mL (Nabidiolox-カンナビス・サティバ・エル抽出物由来) を含有する。各 100 マイクロリットルのスプレーは、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール 2.7mg およびカンナビジオール 2.5mg を含有する。この製品には約 50% v/v のエタノールが含まれている。各スプレーは約 0.04g のアルコールを含有する。

非医薬品成分：エタノール無水物、ペパーミント油およびプロピレングリコール。10mL のアンバー色ガラスバイアル (定量噴霧 90 回分) 1 箱 3 本入り。ポリエチレンキャップで覆われたポリプロピレン製ディップチューブおよびエラストマーネックを有する定量ポンプを備えたバイアル。

計量ポンプは、1回の作動（噴霧）につき 100 マイクロリットルを供給する。

## **患者向医薬品情報**

### サティベックス

この製品モノグラフは、カナダ保健省の要件に従って医薬品製造業者が開発したものである。カナダ薬剤師連合（CPhA）は、モノグラフ全文の使用を推奨する。部分的なモノグラフは、患者もしくはその他の人物に提供されるべきではなく、医師の自己責任においてのみ使用されるものとする。CPhA は、このモノグラフの使用に関して責任を負うものではない。印刷された内容については、情報が最新であるという保証はない。（印刷：2017年9月25日 05:47 PM）RxTx, Compendium of Pharmaceuticals and Specialties（カナダ医薬品集）© Canadian Pharmacists Association（カナダ薬剤師協会）2017. All rights reserved.