

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤 形	白色のフィルムコート錠
規 格 ・ 含 量	アコレート錠20mg：1錠中 ザフィルルカスト20mg
一 般 名	和名：ザフィルルカスト 洋名：zafirlukast
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	輸入承認年月日：2000年12月22日 薬価基準収載年月日：2001年2月2日 発売年月日：2001年2月2日 40mgは2010年10月末日（2011年3月末日にて経過措置満了） で販売中止 20mgは2014年9月末日（2015年3月末日にて経過措置満了） で販売中止
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2015年1月改訂（第9版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	2)比較試験(二重盲検試験等)	10
I-1 開発の経緯	1	3)安全性試験	10
I-2 製品の特徴及び有用性	1	4)患者・病態別試験	11
II. 名称に関する項目	2	(5)治療的使用	11
II-1 販売名	2	1)使用成績調査・特別調査・ 市販後臨床検査	11
(1)和名	2	2)承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の内容	11
(2)洋名	2		
(3)名称の由来	2		
II-2 一般名	2	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(1)和名(命名法)	2	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
(2)洋名(命名法)	2	VI-2 薬理作用	12
II-3 構造式又は示性式	2	(1)作用部位・作用機序	12
II-4 分子式及び分子量	2	(2)薬効を裏付ける試験成績	13
II-5 化学名(命名法)	2		
II-6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	VII. 薬物動態に関する項目	14
II-7 CAS登録番号	2	VII-1 血中濃度の推移・測定法	14
III. 有効成分に関する項目	3	(1)治療上有効な血中濃度	15
III-1 有効成分の規制区分	3	(2)最高血中濃度到達時間	15
III-2 物理化学的性質	3	(3)通常用量での血中濃度	15
(1)外観・性状	3	(4)中毒症状を発現する血中濃度	15
(2)溶解性	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	15
(3)吸湿性	3	(1)吸収速度定数	15
(4)融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	(2)バイオアベイラビリティ	15
(5)酸塩基解離定数	3	(3)消失速度定数	15
(6)分配係数	3	(4)クリアランス	16
(7)その他の主な示性値	3	(5)分布容積	16
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	(6)血漿蛋白結合率	16
III-4 有効成分の確認試験法	5	VII-3 吸収	16
III-5 有効成分の定量法	5	VII-4 分布	16
IV. 製剤に関する項目	6	(1)血液-脳関門通過性	16
IV-1 剤形	6	(2)胎児への移行性	16
(1)剤形の区別及び性状	6	(3)乳汁中への移行性	16
(2)製剤の物性	6	(4)髄液への移行性	16
(3)識別コード	6	(5)その他の組織への移行性	17
IV-2 製剤の組成	6	VII-5 代謝	17
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	(1)代謝部位及び代謝経路	17
(2)添加物	6	(2)代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種	17
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	7	(3)初回通過効果の有無及びその割合	17
IV-4 混入する可能性のある夾雑物	7	(4)代謝物の活性の有無及び比率	17
IV-5 溶出試験	8	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	17
IV-6 製剤中の有効成分の確認試験法	8	VII-6 排泄	17
IV-7 製剤中の有効成分の定量法	8	(1)排泄部位	17
IV-8 容器の材質	8	(2)排泄率	17
IV-9 その他	8	(3)排泄速度	17
V. 治療に関する項目	9	VII-7 透析等による除去率	18
V-1 効能・効果	9	(1)腹膜透析	18
V-2 用法・用量	9	(2)血液透析	18
V-3 臨床成績	9	(3)直接血液灌流	18
(1)臨床効果	9	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
(2)臨床薬理試験: 忍容性試験	9	VIII-1 警告内容とその理由	19
(3)探索的試験: 用量反応探索試験	10	VIII-2 禁忌内容とその理由	19
(4)検証的試験	10	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1)無作為化平行用量反応試験	10	VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19

VIII-5	慎重投与内容とその理由	20	(3) 生殖発生毒性試験	36
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21	(4) その他の特殊毒性	37
VIII-7	相互作用	23		
	(1) 併用禁忌とその理由	23	X. 取扱い上の注意等に関する項目	38
	(2) 併用注意とその理由	23	X-1 有効期間又は使用期限	38
VIII-8	副作用	24	X-2 貯法・保存条件	38
	(1) 副作用の概要	24	X-3 薬剤取り扱い上の注意点	38
	1) 重大な副作用と初期症状	24	X-4 承認条件	38
	2) その他の副作用	29	X-5 包装	38
	(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	30	X-6 同一成分・同効薬	38
	(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	32	X-7 国際誕生年月日	38
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	38
VIII-9	高齢者への投与	33	X-9 薬価基準収載年月日	38
VIII-10	妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	33	X-10 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	38
VIII-11	小児等への投与	33	X-11 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	38
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	33	X-12 再審査期間	38
VIII-13	過量投与	33	X-13 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	39
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	34	X-14 保険給付上の注意	39
VIII-15	その他の注意	34		
VIII-16	その他	34	XI. 文献	40
IX. 非臨床試験に関する項目		35	XI-1 引用文献	40
IX-1	一般薬理	35	XI-2 その他の参考文献	40
IX-2	毒性	36	XII. 参考資料	41
	(1) 単回投与毒性試験	36	主な外国での発売状況	41
	(2) 反復投与毒性試験	36		

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ザフィルルカストは 1986 年 2 月に米国ゼネカ社(現米国アストラゼネカ社)により合成され、1986 年 7 月より喘息治療薬として本格的に開発が開始された。

ザフィルルカストは消化管より吸収され、錠剤として組み込める用量で有効であることから、製剤の開発は錠剤で行なわれた。1996 年 1 月にアイルランドで承認が得られたのを始め、米国など 91 ヶ国で承認が得られている。(2010 年 12 月現在)

本邦では 1992 年よりゼネカ株式会社(現アストラゼネカ株式会社)により臨床試験が開始され、本剤の 20、40mg1 日 2 回投与での有効性・安全性ならびに有用性が確認され、2000 年 12 月に輸入承認を取得し、発売するに至った。

2010 年 10 月末、アコレート錠 40mg は販売中止した。

2. 製品の特徴及び有用性

①朝・日中・夜間にわたり喘息症状、呼吸機能を改善し、 β_2 刺激薬の使用量を減少させる。(参考：海外データ)

②ステロイド薬の使用有無、使用量にかかわらず優れた効果を示す。

③抗炎症作用および気管支収縮抑制作用をあわせもつ。(参考：海外データ)

④豊富なエビデンスを有するロイコトリエン受容体拮抗薬である。

⑤副作用(臨床検査値異常を含む)は、1193 例中(国内臨床試験 695 例、外国長期投与試験 498 例)166 例(13.9%)であった。主な副作用は、頭痛 27 例(2.3%)、ALT(GPT)上昇 23 例(1.9%)、嘔気 17 例(1.4%)、

AST(GOT)上昇 14 例(1.2%)、腹痛 12 例(1.0%)であった。(承認時の集計)

使用成績調査における安全性評価対象症例 3161 例中 150 例(4.8%)193 件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、肝機能異常(肝機能検査値異常を含む)28 件(0.9%)、ALT(GPT)上昇 16 件(0.5%)、発疹 13 件(0.4%)、嘔気および AST(GOT)上昇 12 件(0.4%)であった。(再審査終了時の集計)

重大な副作用として劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アコレート®錠 20mg

(2) 洋名

ACCOLATE® Tablets 20mg

(3) 名称の由来

即時型(acute)、遅発型(late)喘息を抑制するという薬理作用にちなんで命名された。

2. 一般名

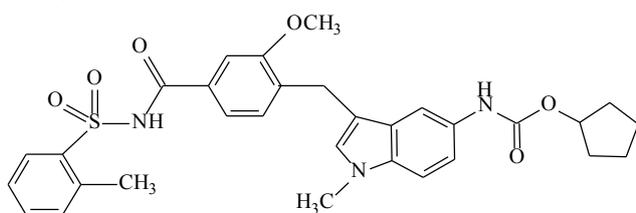
(1) 和名(命名法)

ザフィルルカスト(JAN)

(2) 洋名(命名法)

zafirlukast (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{31}H_{33}N_3O_6S$

分子量 : 575.68

5. 化学名(命名法)

Cyclopentyl 3-(2-methoxy-4-[[2-tolylsulfonyl]carbonyl]benzyl)-1-methylindole-5-carbamate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ICI204,219(研究コード番号)

7. CAS 登録番号

107753-78-6

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない。

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ザフィルルカストは、白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

(測定温度：22～23℃)

溶 媒	ザフィルルカスト 1g を溶解するに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度の表現
ジメチルホルムアミド	10	やや溶けやすい
ピ リ ジ ン	10	やや溶けやすい
ア セ ト ン	30	やや溶けにくい
酢 酸 エ チ ル	1000	極めて溶けにくい
ア セ ト ニ ト リ ル	2000	極めて溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない
メ タ ノ ー ル	10000 以上	ほとんど溶けない
エ タ ノ ー ル (99.5)	10000 以上	ほとんど溶けない
ト ル エ ン	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25±2℃で4条件の湿度(22.5, 43.2, 75.3及び90%RH)条件下で保存し、水分量をカールフィッシャー法により測定したところ、相対湿度の上昇により、水分量が上昇することが認められ、吸湿性が認められた。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 200℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.5

(6) 分配係数

分配係数(logP)：2.3(濃度 1480 μg/mL、1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

光学異性：

ザフィルルカストは分子中に不斉炭素を持たず、光学異性体は認められていない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、定量、溶状、HPTLC

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験Ⅰ	暗所 25℃ 60%RH	36 カ月	アルミニウム箔で内貼りした ファイバードラム中ポリエチレン製 袋 ¹⁾ 閉栓	保存後、わずかに水分増加が認められた他、変化を認めなかった。
長期保存試験Ⅱ	暗所 30℃ 80%RH	36 カ月	アルミニウム箔で内貼りした ファイバードラム中ポリエチレン製 袋 ¹⁾ 閉栓	保存後、わずかに水分増加が認められた他、変化を認めなかった。
加速試験	暗所 40℃ 75%RH	6 カ月	アルミニウム箔で内貼りした ファイバードラム中ポリエチレン製 袋 ¹⁾ 閉栓	保存後、わずかに水分増加が認められた他、変化を認めなかった。
苛 酷 試 験	(温度) 暗所 60℃	6 カ月	透明ガラス容器 (容器の口は空気、湿気 を通す布で覆った。)	溶状の色が測定開始時に淡黄褐色であったが、6ヶ月後では橙褐色へと変化していた。類縁物質は測定開始時では定量限界以下であったが、6ヶ月保存後では増加していた。 更に HPTLC においても新しいバンドが認められた。
	(湿度) 暗所 25℃ 90%RH	6 カ月	透明ガラス容器 (容器の口は空気、湿気 を通す布で覆った。)	水分値は測定開始時に比し、6ヶ月保存後で有意に増加した。
	(光) 25℃ 白色蛍光灯 及び UV	120 万 Lux・hr +960W・hr/m ²	ホウ酸ガラス容器 閉栓 (原薬は薄い層となるようにした。)	溶状の色が測定開始時では淡黄褐色であったが、保存終了時では橙褐色へと変化していた。また、類縁物質も測定開始時では定量限界付近であったが、保存終了時では増加が認められた。 更に HPTLC において新しいバンドが認められた。
	(光) 25℃ 白色蛍光灯 及び UV	120 万 Lux・hr +960W・hr/m ²	ファイバードラム中ポリエチレン製 袋 ¹⁾ 閉栓	いずれの項目もほとんど変化を認めなかった。

1) 乾燥剤(シリカゲル)をファイバードラム内に置いた。

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外吸収スペクトル(アセトニトリル溶液)による。
- (2) 赤外吸収スペクトル(臭化カリウム錠剤法)による。

5. 有効成分の定量法

内標準物質を用いた液体クロマトグラフ法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	表面	裏面	側面	色調	剤形
アコレート®錠 20mg				白色	フィルムコート錠
直径：約 8mm, 厚さ：約 4mm					

(2) 製剤の物性

該当資料(崩壊試験、硬度等)なし。

(3) 識別コード

アコレート®錠 20mg : ACCOLATE 20

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

アコレート®錠 20mg : 1錠中 ザフィルルカスト 20mg を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、溶出試験、水分、定量、分解物検索、硬度

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所	36 カ月	PTP 包装 (材質：ポリ塩化ビニル、アルミニウム)	いずれの試験項目も変化を認めなかった。
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	6 カ月	PTP 包装 (材質：ポリ塩化ビニル、アルミニウム)	保存開始 6 ヶ月後で 40mg 錠*にわずかな溶出率の低下が認められた以外、変化を認めなかった。
苛酷試験	温度 60℃ 暗所	6 カ月	無包装	保存開始 6 ヶ月後で水分及び 10%以上の溶出率の低下が認められた。その他は変化を認めなかった。
	湿度 30℃ 80%RH 暗所	3 カ月	無包装	水分及び水和物結晶形の増加及び硬度の低下を認めた。3 ヶ月保存後溶出率の低下(60~70%)が認められた。その他は変化を認めなかった。
		40℃ 80%RH 暗所	30 日間	無包装
	光 25℃ 白色蛍光灯 及び UV	120 万 Lux・hr +200W・hr/m ²	無包装及び PTP 包装 (材質：ポリ塩化ビニル+アルミニウム)	いずれの試験項目も変化を認めなかった。

*40mg 錠は 2010 年 10 月末日（2011 年 3 月末日にて経過措置満了）で販売を中止。

4. 混入する可能性のある夾雑物

合成工程上、または分解により混入する可能性のある類縁物質は次の通りである (HPTLC, HPLC 法)。

アミノスルホンアミド、ウレタンアミド、ウレタンアシッド、ジスルホンアミド
ウレア、2-クロロザフィルルカスト、C2C3 ザフィルルカスト、ニトロスルホンアミド、
p-アイソマーザフィルルカスト、オキシダティブダイマー、o-トルエンスルホンアミド、
o-トルエンスルフォニックアシッド

5. 溶出試験

(方法) 日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条 件 : 回転数 50r. p. m.

試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液 1000mL

結 果 : 各力価 3 ロットについて調べた結果、30 分間の溶出率は下記のとおりであった。

アコレート錠 20mg : 79.0~100.7%

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル(アセトニトリル/水混液)

極大波長 239~243nm

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

[操作条件]

検 出 器 : 紫外吸光光度計(測定波長:224nm)

カ ラ ム : 3 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシル化シリカゲル

移 動 相 : アセトニトリル/リン酸緩衝液(pH3.2)混液

8. 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

9. その他

特になし。

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

気管支喘息

2. 用法・用量

通常、成人にはザフィルルカストとして1日40～80mgを朝食後及び就寝前の2回に分けて経口投与する。ただし、高齢者の1日投与量は40mgとする。なお、成人(高齢者を除く)の1日最高量は80mgとする。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

二重盲検比較試験を含む国内臨床試験において、有効性評価対象例541例における改善率(中等度改善以上)は55.3%(299/541例)であり、本剤はその病型、重症度によらず気管支喘息患者に対して有効な薬剤であることが示された⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

各々の試験における改善率は次の通りであった。

疾患名・試験名	改善率
前期第Ⅱ相試験 ⁷⁾	63.7%(72/113)
後期第Ⅱ相試験 ⁸⁾	54.1%(99/183)
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ⁹⁾	57.0%(65/114)
一般臨床試験(高齢者試験) ¹⁰⁾	54.3%(19/35)
長期投与試験 ¹¹⁾¹²⁾¹³⁾	45.8%(44/96)

(最終全般改善度評価における中等度改善以上の改善例数/有効性評価対象例数)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男性を対象として、ザフィルルカスト10、20、40、80mgの単回投与試験および40mgの食事の影響試験¹⁾、40mg1日2回、80mg1日1回の8又は7日間連続投与試験を行った²⁾。また、健康男性成人高齢者及び非高齢者を対象とした20mg単回投与試験を行った³⁾。その結果、自覚症状、血圧、脈拍数及び体温、12誘導心電図及び臨床検査に及ぼす影響を検討したが、いずれも安全性の問題は特に認められなかった。

注)本薬の承認されている用法・用量は1日40～80mgの朝食後及び就寝前の2回経口投与である。ただし、高齢者の1日用量は40mgである。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

成人気管支喘息患者 140 例を対象に、封筒法を用いたオープン試験にて、ザフィルルカスト 20、40、80mg1 日 1 回(就寝前)または 20mg1 日 2 回(朝食後及び就寝前)投与を行った。対照観察期を 2 週間、投与期間を 6 週間とした結果、有意な改善がいずれの投与群においても認められ、いずれの用法用量においても安全性に問題はなかった⁷⁾。

以上より本薬の有効性と安全性を 20mg～80mg/日に設定することは妥当と考えられた。

注)本薬の承認されている用法・用量は 1 日 40～80mg の朝食後及び就寝前の 2 回経口投与である。ただし、高齢者の 1 日用量は 40mg である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

成人気管支喘息患者 340 例を対象に、本剤の有効性、安全性及び至適用量をプラセボを対照とした二重盲検群間比較法により検討した。20mg、40mg 及び 80mg/日を朝食後及び就寝前 1 日 2 回投与とした。対照観察を 2 週間、投与を 6 週間行った結果、本剤による改善率は有意な用量反応性が認められ、いずれの群においてもプラセボ群との有意差が認められた。また、副作用発現頻度は各群においてプラセボ群との間に有意差は認められず、投与量と副作用発現率との間に特に関連性は認められなかった。有用度における有用率(有用以上)は 20mg 群で 39.3%、40mg 群で 50.0%、80mg 群で 58.6% プラセボ群で 18.5%であった。有用度に関し、各群ともプラセボ群との有意差が認められた。以上よりザフィルルカストの用量を 1 日 80mg(朝食後及び就寝前に分割投与)にすることは妥当と考えられた⁸⁾。

2) 比較試験(二重盲検試験等)

成人気管支喘息に対するザフィルルカストの有効性及び安全性は対照薬剤を用いた二重盲検比較試験により確認されている⁹⁾。

3) 安全性試験

成人気管支喘息患者 120 例を対象として、本剤の長期投与における有効性、安全性及び有用性を 3 試験により検討した。対照観察期は 2 週間、投与は 52 週間行った。非高齢者に対しては 80mg/日、高齢者には 40mg/日で投与を開始し、4～8 週間時に安全性及び有用性から判断して 80mg/日に増量した。この結果、本剤は長期投与時においても有効であり、忍容性は良好であった。肝機能検査値の上昇が少数例でみられたが、投与中止後あるいは継続中に改善した。その他長期投与時において、特に問題となるような新たな副作用は認められなかった¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

注)本剤の高齢者への 1 日投与量は 40mg である。

4) 患者・病態別試験

高齢気管支喘息患者 46 例を対象として、本剤の有効性、安全性及び有用性をオープン試験で検討を行った。40mg/日 1 日 2 回(朝食後及び就寝前)から投与を開始し、投与 4 週間時に安全性に問題なく、効果不十分な場合、80mg/日に増量を行った。対照観察期間は 2 週間、投与は 8 週間行ったところ、高齢喘息患者に対し、ザフィルルカスト 40mg/日投与は有効であり、安全性にも特に問題はみられなかった¹⁰⁾。

注) 本剤の高齢者への 1 日投与量は 40mg である。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の内容

該当しない。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ロイコトリエン受容体拮抗剤

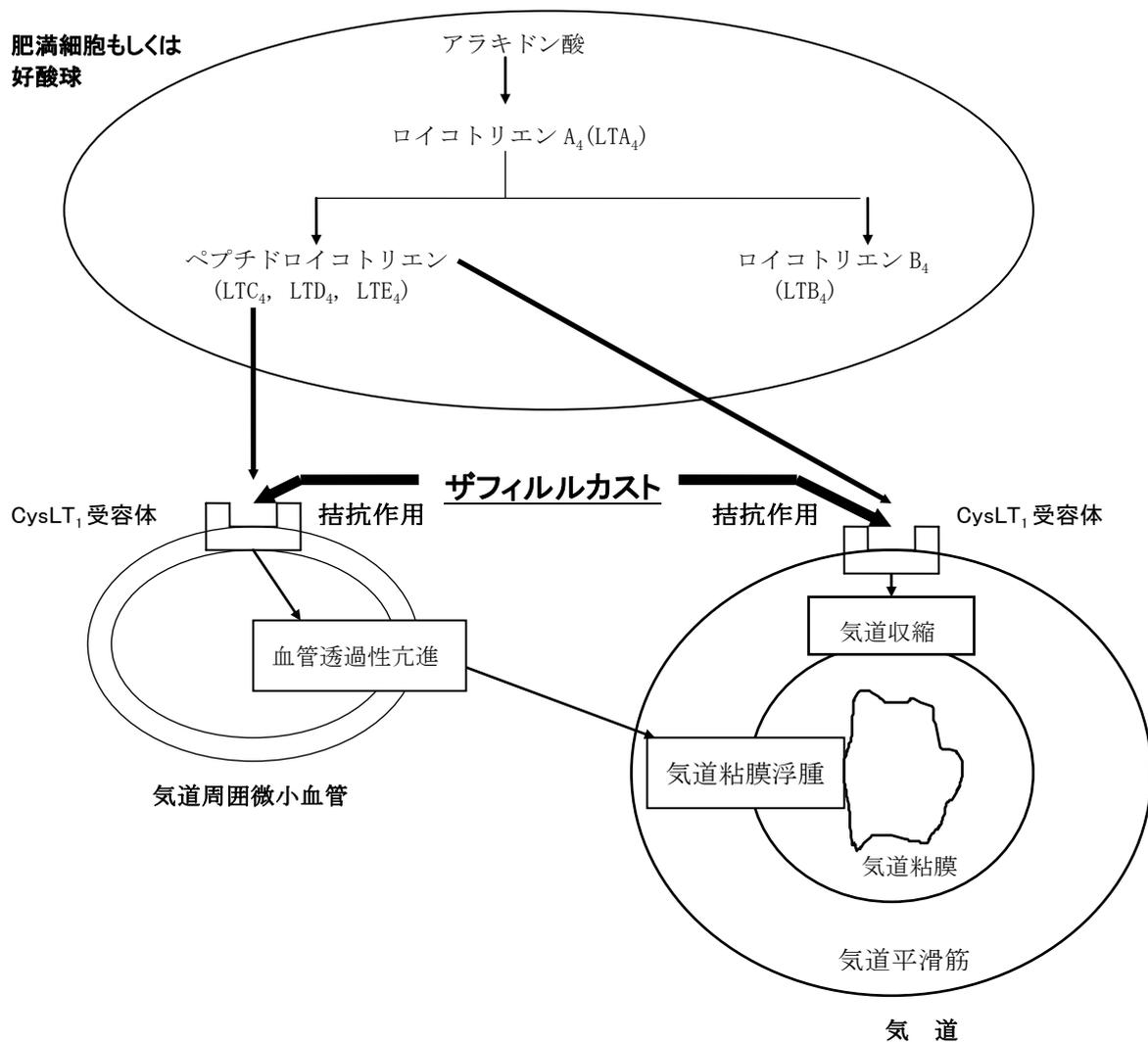
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗原等の曝露により活性化した肥満細胞、もしくは局所に遅発的に遊走してきた好酸球内で産生されたペプチドロイコトリエンは、気道平滑筋上の CysLT₁ 受容体の活性化を介して気道の収縮を引き起こす。

また、気道周囲の微小血管上にある CysLT₁ 受容体にも作用することで血管透過性の亢進及びそれに引き続く気道粘膜浮腫を誘起する。これが喘息発作を引き起こすことになるが、ザフィルルカストはこれらの CysLT₁ 受容体上でペプチドロイコトリエンに拮抗することで抗喘息作用を発揮する。

なお、本剤はペプチドロイコトリエンの産生系や遊離ならびに他のケミカルメディエーターによる生理反応には影響を及ぼさない。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

①ペプチドロイコトリエン(LT)受容体拮抗作用

- (1) モルモット肺由来細胞膜に対する LTD₄/LTE₄ の特異的結合、ならびにヒト肺由来細胞膜に対する LTD₄ の特異的結合を阻害する¹⁵⁾。他の収縮誘発物質の作用には影響を与えない¹⁴⁾。
- (2) 能動感作モルモットから摘出した肺組織からの抗原誘発による各種ケミカルメディエーターの遊離促進に影響を与えない¹⁶⁾。

②気管支収縮抑制作用

- (1) LT 誘発によるヒト摘出気管支の収縮に対して競合的拮抗作用を示す¹⁶⁾。
- (2) LT 誘発によるモルモット摘出気管支及び肺実質の収縮に対して競合的拮抗作用を示す¹⁴⁾。
- (3) モルモットの LT 誘発による呼吸困難を抑制する¹⁴⁾。

③気道過敏性亢進抑制作用

- (1) 気管支喘息患者において、メサコリン刺激による Log PD₂₀ を指標とした気道過敏性亢進を抑制する¹⁷⁾。
- (2) ブタ回虫抗原に対して自然感作されたヒツジにおいて、抗原吸入による即時型並びに遅発型の気管支収縮及び非特異的気道過敏性亢進を吸入投与により抑制する¹⁶⁾。

④抗炎症作用

- (1) 気管支喘息患者の気管支において、LTE₄ 刺激による好酸球浸潤を抑制する¹⁸⁾。
- (2) モルモットの LT 誘発による肺の好酸球浸潤を腹腔内投与及び吸入投与により、また気管支の浮腫を静脈内投与により抑制する¹⁹⁾。
- (3) モルモットの LT 誘発による皮膚血管透過性の亢進を静脈内投与により抑制する¹⁴⁾。
- (4) ブタ回虫抗原に対して自然感作されたヒツジにおいて、LTD₄ 誘発による好中球の浸潤及びタンパク質漏出を抑制する¹⁶⁾。

⑤肺機能低下に対する予防及び改善作用

モルモットの LT 及び抗原誘発による肺機能低下（気道抵抗の上昇及び動的コンプライアンスの低下）に対し、静脈内、経口、腹腔内及び吸入投与で予防作用及び改善作用を有する¹⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

・単回投与

健康成人男子6例に本剤10、20、40及び80mgを空腹時に単回経口投与したとき、ザフィルルカストの血漿中濃度は投与約3時間後に最高値に達し、消失半減期は約6～8時間であった。 C_{max} 及びAUCは投与量に比例して増加した。 C_{max} 及びAUCには3倍程度の個体間差が認められた¹⁾。

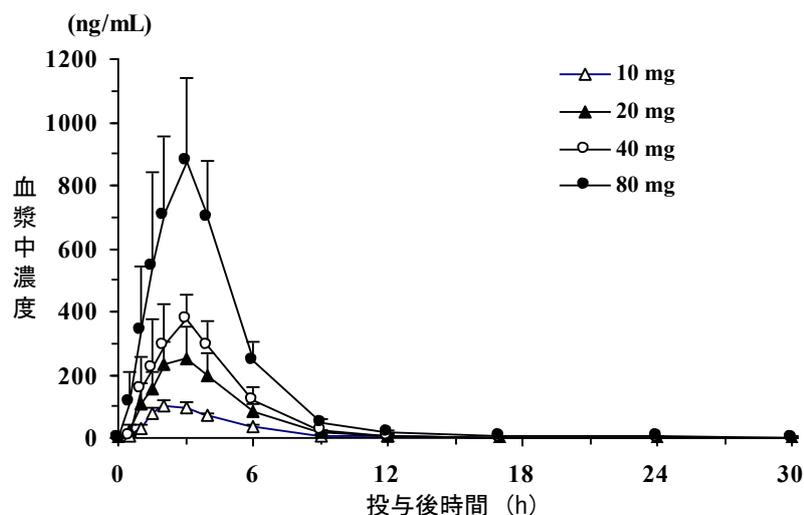


図 健康成人男子に単回経口投与時の血漿中ザフィルルカスト濃度推移

(平均±標準誤差, n=6)

表 単回経口投与時のザフィルルカストの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
10	115.4 ± 16.7	2.5 ± 0.3	464.4 ± 74.5	2.5 ± 0.4
20	320.5 ± 89.0	3.0 ± 0.7	1183.4 ± 305.8	6.0 ± 1.1
40	476.5 ± 113.9	2.8 ± 0.3	1617.4 ± 367.9	7.5 ± 1.6
80	1185.9 ± 205.3	2.8 ± 0.4	3810.6 ± 705.1	8.4 ± 1.1

(平均±標準誤差, n=6)

・反復投与

健康成人男子6例に本剤40mgを単回経口投与し、その48時間後より本剤40mgを1日2回8日間反復投与したときの血漿未変化体濃度は、反復投与開始後4日目までに定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。消失半減期は単回投与で9.4時間、反復投与で11時間であった²⁾。

・高齢者

健康な高齢者(67～71歳)及び非高齢者(20～24歳)各8例に、本剤20mgを空腹時に単回経口投与したとき、高齢者では非高齢者に比べ C_{max} は約2倍、AUCは約1.5倍に増加し、 $t_{1/2}$ は延長する傾向が認められた³⁾。

・食事の影響

健康成人男子 8 例に本剤 40mg を空腹時又は食事 30 分後に単回経口投与した場合、食後投与では空腹時投与に比べ C_{max} は 32%、AUC は 22%減少したが、対応のある t-検定でいずれも有意差はなく (C_{max} ; $p=0.146$, $AUC_{(0-\infty)}$; $p=0.080$)、個々のデータでは個体差の大きいことが確認されている。

また、 $t_{1/2}$ に有意な変動は認められなかった¹⁾。

・肝機能及び腎機能障害の影響（外国人でのデータ）

状態の安定したアルコール性肝硬変患者に本剤 40mg を単回経口投与後の C_{max} 及び AUC は、健康成人に比べ約 2 倍に増加した(Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由の項参照。)

腎障害患者に本剤 40mg を単回経口投与したときの薬物動態に、顕著な変動はみられなかった⁴⁾。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 最高血中濃度到達時間

約 2.8～3.0 時間(参考：健康成人男子 単回投与時)¹⁾

「(3) 通常用量での血中濃度の項」参照

(3) 通常用量での血中濃度

「単回投与、反復投与、高齢者、食事の影響、肝機能及び腎機能障害の影響の項」参照

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

〈参考〉

ラット腸管吸収モデル(*in situ*)を用いて、ザフィルルカスト 10 μ g/mL 生理食塩液の腸管吸収速度について検討を行ったところ、小腸部分によって吸収速度に差は認められず、小腸での平均吸収速度定数は 1.51hr⁻¹であった。

(2) バイオアベイラビリティ

〈参考〉

本薬のバイオアベイラビリティ(静脈内投与時に対する経口投与時の $AUC_{(0-\infty)}$)は雄ラットで約 73%、雄イヌで約 65%であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

「VII.1 血中濃度の推移、測定法の項」参照

健康成人男子に単回経口投与を行った場合の全身クリアランスは、20mg 錠の場合で $21.1 \pm 9.07 \text{ L/h}$ 、40mg 錠の場合で $32.4 \pm 17.27 \text{ L/h}$ (平均 \pm S.D.)であった。¹⁾

(5) 分布容積

該当資料なし。

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率は $0.25 \sim 4.0 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で 99%以上であり、主結合蛋白はアルブミンであった。(平衡透析法)⁶⁾

3. 吸収

吸収部位：消化管 吸収率：ヒトでのデータなし。

<参考>

胆管カニュレーションした雄ラットに、¹⁴C-ザフィルルカスト溶液を 1 mg/kg の用量で単回経口投与後の、胆汁及び尿中より回収された放射能の総量から求めた吸収率は約 55%であった。また、本薬及び代謝物の腸肝循環がラットにおいて認められた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 胎児への移行性

<参考>

マウスとラットにおいて本剤または代謝物の胎児への移行が認められた。母動物に対する胎児の放射能濃度比はマウスで約 19%、ラットで約 4%であった。ウサギ及びサルでは、この濃度比は 1%未満であった。

(3) 乳汁中への移行性

ヒトにおいて乳汁移行が確認された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉 全身オートラジオグラフィ及び組織内放射能濃度測定による体内分布

¹⁴C-ザフィルルカストを用いたラットにおける試験において、本薬の分布は全身的に認められた。経口投与1時間後の組織中放射能濃度は、肝臓、消化管を除き、いずれの組織でも低かった。放射能濃度は投与6時間後に最高値に達し、肝臓、消化管、血漿、血液、腸間膜リンパ節、肺、気管で高値を示した。一方、脳、脊髄、眼では放射能濃度は低値を示した。投与168時間後までに、多くの組織では放射能濃度が検出限界以下あるいは検出限界付近まで低下した。10日間反復経口投与後の放射能分布パターンは、単回経口投与と類似していた。

また、単回投与群と反復投与群における放射能の消失推移も類似していた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路(外国人のデータ)

代謝部位：肝臓

本剤は広範に代謝され、尿中に未変化体は検出されず、糞中には主に水酸化体が認められている⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、水酸化反応には CYP2C9 が関与している⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ヒト血漿中に認められた代謝物の LTD₄/E₄ 結合阻害能 (*in vitro*) は、未変化体の 1/90 以下であった⁵⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし。

6. 排泄

(1) 排泄部位、(2) 排泄率、(3) 排泄速度

健康成人男子に本剤の ¹⁴C-標識体 20mg を単回経口投与したとき、投与168時間後までに投与量の約10%が尿中に、約90%が糞中に排泄された⁵⁾。

〈参考〉

マウス、ラット、イヌに ¹⁴C-ザフィルルカストを経口投与後、尿中及び糞中から放射能が回収された。いずれの動物種においても、糞中排泄が主な排泄経路であった。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし。

(2) 血液透析

該当資料なし。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説) 一般に薬剤によるアレルギーを起こした患者に同じ薬剤を再度投与すると重篤なアレルギーを起こす可能性があることより記載した。

(2) 本剤による肝障害の既往のある患者[本剤による肝障害の既往のある患者への再投与により、より重度な肝障害が発現したとの報告がある。]

(解説) これまでに本剤による肝障害の既往のある患者に対する再投与により肝障害が再発した症例が報告されている(下記表参照)。その中には重度な肝障害が発現した症例もあり(下記表症例1参照)、本剤による肝障害の既往のある患者に対して、再投与を避けることが患者の安全性をより適切に確保できると判断し、禁忌とした。

表：【自発報告(海外)による再投与時副作用再発症例報告】

症例1	性・年齢	女・40歳代
	概要	(肝炎) クラリスロマイシンとザフィルルカスト40mg/日投与4カ月後にALT(GPT)軽度上昇及び軽度肝炎を発現した既往歴があり、ALT(GPT)はザフィルルカスト中止後に改善した。その後、ザフィルルカスト再投与2カ月後に重度の肝炎が発現した。ALT(GPT):1566U/L、AST(GOT):1377U/L、Bil:6.17mg/dL、Al-P:137U/L。ザフィルルカスト投与中止後に肝炎は再度改善した。HBs抗原、HCV抗体、HAV抗体全て陰性であった。経口ステロイドの間欠投与と吸入喘息治療薬を併用した。
症例2	性・年齢	女・40歳代
	概要	(肝酵素値上昇) ザフィルルカスト投与中止後に肝酵素値は改善したが、ザフィルルカスト40mg/日再投与後に再発した。併用薬はクラリスロマイシンと吸入喘息治療薬。ALT(GPT)の最大値は306U/Lであった。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)肝障害のある患者 [本剤は主として肝臓で代謝されるので、低用量(40mg/日)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。] (「薬物動態」の項参照)

本剤は主に肝臓で代謝を受けるため、肝障害患者では C_{max} 及びAUCが増加することが知られている(下表参照)。

表：ザフィルルカストの40mg単回経口投与時の薬物動態パラメーター(平均±標準誤差)

	肝障害患者群(n=8)	正常対照群(n=8)
C_{max} (ng/mL)	847±107	527±111
AUC _(0-∞) (ng・h/mL)	4262±729	2827±669

また、肝障害患者で得られている臨床経験が少ないこと、さらに海外での本剤160mg/日投与においてALT(GPT)上昇の発現率が高い傾向を示したことを考慮すると、肝障害を有する患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要があると考えられることより記載した。

(2)高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)

高齢者に1日80mgを投与し重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されている(下表参照)。高齢者では非高齢者に比べてAUCの増大など曝露量が増大し(「Ⅶ-1 血中濃度の推移・測定法、高齢者の項」参照)、副作用発現のリスクが増大することが考えられることより、承認された用法・用量の「高齢者には40mg/日(1日20mg1日2回投与)」の投与量が遵守されるよう記載した。

表：高齢者における肝機能障害発現例及び重篤例の投与量別内訳(2001年2月～2002年9月末までのデータ)

		肝機能障害発現例	重篤例/肝機能障害例(発現率*)
		45例	15/45例(33.3%)
1日投与量	40mg	28	7/28例(25.0%)
	80mg	17	8/17例(47.1%)

*：(重篤と判断された症例数)/(肝機能障害発現例数)×100

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) 高齢者への1日投与量は40mg(1回20mg1日2回)を超えないこと。(「高齢者への投与」の項参照)

「5 慎重投与内容とその理由(2)の項」参照。

(2) 本剤投与により、劇症肝炎を含む重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。また、投与にあたっては患者に当該副作用について十分な説明を行うとともに、症状がみられた場合には本剤の服用を中止し速やかに診察を受けるよう指導すること。

(8. 副作用(1) 副作用の概要 1) 重大な副作用と初期症状の項参照)

(3) 十分な効果を得るためには、喘息症状のないときでも本剤を規則正しく服用すること。また、喘息の急性増悪時にも通常通り投与を継続すること。

本剤は長期管理薬であり、規則正しく服用することにより効果を発揮する薬剤である。喘息症状の軽減・消失とその維持及び呼吸機能の正常化とその維持を図るため、症状のないときでも本剤を毎日規則正しく使用することが重要である。また急性増悪時に服用を中断することによって更に喘息発作が増悪する可能性があるため記載した。

(4) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明すること。

本剤は喘息の基本病態と考えられている気道の炎症を抑制・改善するための長期管理薬である。短時間作用型吸入 β_2 刺激剤や静注、経ロステロイド剤のような気管収縮とそれに伴う急性症状を速やかに改善させることを目的とした発作治療薬ではないため、本剤を急性発作時に投与しても速効性の効果は期待できない。

「本剤を使用してもすぐに症状の改善がみられない」との理由で、患者が自己判断で投与を中止することのないよう注意・指導することが必要である。

(5) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与すること。

本剤は既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので(「重要な基本的注意(4)」の項参照)、大発作に対する即時効果は期待できない。このような発作時には発作治療薬である短時間作用型吸入 β_2 刺激剤、エピネフリン皮下注射、テオフィリン持続点滴、酸素吸入、ステロイド剤全身投与等による適切な治療が必要である。

(6) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。

ステロイド剤の投与を突然中止すると、ステロイド剤により抑えられていた気道炎症が再燃し、喘息症状の急激な悪化をおこすおそれがあるので、減量を行う場合は、喘息症状及び肺機能(PEF 値等)等を十分観察しながら徐々に行うことが必要である。

(7) 本剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時に、紫斑、肺症状の悪化(肺の浸潤等)、心臓合併症(心筋炎等)、ニューロパシー等の Churg-Strauss 症候群様の血管炎が生じたとの報告がある。これらの症状は、おおむね経口ステロイド剤の減量・中止時に生じている。本剤使用時は、好酸球数、血管炎症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等)などの推移に注意すること。

患者によっては、本剤の使用により、経口ステロイド剤の減量が可能である。

Churg-Strauss 症候群^{注)}における血管炎症状としては紫斑、肺症状の悪化(肺の浸潤等)、心臓合併症(心筋炎等)、ニューロパシーが見られることが多い。Churg-Strauss 症候群や全身性好酸球増多症として報告を受けたものの多くは、経口ステロイド剤の減量により潜在していた疾患が顕在化したものと思われる。生命に危険を及ぼす可能性のある重篤な疾患であるため、重症喘息患者に本剤を投与する際には注意が必要である。

注)Churg-Strauss 症候群は、Churg と Strauss によって報告^{*1}された肉芽腫血管炎で比較的まれな疾患である。Churg-Strauss 症候群の診断基準については本邦では一般的に厚生省(現厚生労働省)研究班の診断基準^{*2}が使用され、血管炎による症状として多発単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛等を示す例が多いことが示されている。また、米国リウマチ学会の診断基準^{*3}では神経炎、肺浸潤があらわれること、Lanham の診断基準^{*4}では臨床徴候として肺疾患、心疾患、胃腸疾患がみられることが記載されている。

また、検査所見では著明な好酸球増加が認められる。

参考文献：*1 Churg J:Am. J. Pathol., 27:277(1951)

*2 橋本博史：(厚生省厚生科学特定疾患対策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究班平成 11 年度研究報告書, 256(2000)

*3 Lie. J. T. and American College of Rheumatology subcommittee on Classification of Vasculitis:Arthritis and Rheum., 33, 8, 1074, (1990)

*4 Lanham, J. G., etal.:Medicine, 63, 2, 65, (1984)

(8) 海外において本剤を投与した患者で、うつ病を含む精神症状が報告されている。また、他のロイコトリエン拮抗剤を投与した患者で、因果関係は明らかではないが自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状が報告されているので、本剤の投与にあたっては患者の状態を十分に観察すること。

他のロイコトリエン受容体拮抗剤投与と自殺との関連性が否定できないような報告があることから、米国の規制当局（FDA：米国食品医薬品庁）が全てのロイコトリエン受容体拮抗剤の中樞神経系に与える影響について検討を行った結果、本剤を含む全てのロイコトリエン受容体拮抗剤に対して精神神経症状に関する注意喚起が必要であると判断し、米国添付文書が改訂された*。

米国と同様に国内においてもロイコトリエン受容体拮抗剤共通として注意喚起が必要であると判断し、「重要な基本的注意」の項に精神神経症状に関する注意事項を記載した。

*：FDA MedWatch 2009 Safety Alerts for Human Medical Products

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm>

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

(2) 併用注意(併用に注意すること)とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	本剤との併用により、S-ワルファリンの血漿中濃度が上昇し、抗凝血作用が増強することがある(本剤80mg投与でAUCが約60%上昇し、プロトロンビン時間(INR)が約35%延長したとの報告がある)ので、プロトロンビン時間を監視し、抗凝血剤を減量するなど注意して投与すること。	<i>in vitro</i> 試験において、本剤はCYP2C9を阻害することが認められているため、ワルファリンの肝臓での代謝を阻害する可能性がある。
テオフィリン	本剤の血漿中濃度が低下することがある(C_{max} が約30%、AUCが約20%低下したとの報告がある)。 薬物相互作用の試験において、テオフィリンに対する作用は認められなかったが、テオフィリンの血清中濃度が上昇したとの報告がある。	相互作用の機序は解明されていない。 <i>in vitro</i> 試験において、本剤が高濃度でCYP1A2を阻害するとの報告がある。
アスピリン	本剤の血漿中濃度が上昇することがある(C_{max} が約20%、AUCが約45%上昇したとの報告がある)。	相互作用の機序は解明されていない。
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度が低下することがある(C_{max} が約40%、AUCが約30%低下したとの報告がある)。	相互作用の機序は解明されていない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 1193 例中(国内臨床試験 695 例、外国長期投与試験 498 例)、166 例(13.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、頭痛 27 例(2.3%)、ALT(GPT)上昇 23 例(1.9%)、嘔気 17 例(1.4%)、AST(GOT)上昇 14 例(1.2%)、腹痛 12 例(1.0%)であった。(承認時の集計)

使用成績調査における安全性評価対象症例 3161 例中 150 例(4.8%) 193 件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、肝機能異常(肝機能検査値異常を含む) 28 件(0.9%)、ALT(GPT)上昇 16 件(0.5%)、発疹 13 件(0.4%)、嘔気および AST(GOT) 上昇 12 件(0.4%) であった。(再審査終了時の集計)

1) 重大な副作用と初期症状

1) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(0.1%未満)：
劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全や死亡に至ったとの報告もあるので、定期的な肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

薬剤性肝障害は一般的に肝細胞障害型と胆汁うっ滞型及びその混合型に大きく分けられるが、本剤による肝障害の多くは肝細胞障害型であると考えられている。

本剤によると考えられる重篤な肝障害関連症例は、国内で 2003 年 4 月までに 39 例集積されており、その中には、重篤な劇症肝炎を含む肝炎の症例また死亡の転帰をとった症例も集積されている(代表症例については次頁以降の表参照)。

本剤による肝機能障害を示唆する臨床症状・兆候は、食欲不振、嘔気、嘔吐、右上腹部痛、疲労、嗜眠、感冒様症状、肝腫大、そう痒、黄疸などである。

通常、本剤による肝障害は投与中止により回復、または処置としてコルチコステロイドの投与が有効であった症例もあるが、投与中止の遅れにより重症化する可能性がある。

よって、投与にあたっては患者に本剤の副作用である肝障害について十分な説明を行うとともに、症状がみられた場合には本剤の服用を中止し速やかに診察を受けるよう指導すること、前述の症状・兆候が認められた場合には本剤の投与を中止し、速やかに血清トランスアミナーゼ、特に血清 ALT(GPT) 値等を測定すること、また、定期的な肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うことが必要である。

尚、本剤投与時に肝障害を発現したことがある患者に本剤を再投与しないようにすることが必要である。

(2. 禁忌内容とその理由の項参照)

表：【国内における肝機能障害症例報告】（企業報告）

症例 1	性・年齢	男性・40歳代
	概要	<p>(劇症肝炎)</p> <p>気管支喘息に対してアコレート 40mg/日投与開始。 開始 90 日目頃より腹痛、嘔気が出現。諸検査を患者は拒否していた。 投与開始 120 日目夜、嘔吐、腹痛、上腹部圧痛と黄疸を認め、本剤投与中止。 中止 1 日後、重症肝炎と診断。潰瘍に対してファモチジン錠、アルギン酸ナトリウムなど処方し、肝炎に対しては薬剤性も考えられたため、被疑薬も含め中止。グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤の投与開始。 中止 4 日後、手指の振戦、嘔気再発。テオフィリン中止。意識レベル変化なし。A、B、C 型肝炎ウイルス陰性、抗核抗体陰性。 中止 5 日後、3 日間コハク酸プレドニゾロンナトリウム 40mg/日使用。 中止 11 日後、総ビリルビンが 30mg/dL 以上となり、PT24.6 秒、APTT53.9 秒と出血傾向を呈したため、血漿交換療法の必要性を説明したが、転院し、治療を受けることを拒否。コハク酸プレドニゾロンナトリウム 40mg/日投与再開し、新鮮凍結血漿の輸血実施。 中止 13 日後、意識レベル低下。肝性脳症Ⅱ度と診断。肝不全用アミノ酸製剤 500mL 点滴開始。 中止 14 日後、意識レベルはやや回復。 中止 15 日後、GOT (AST)、GPT (ALT)、LDH 等は著明に低下。血小板 8.3 万、PT40 秒と出血傾向が進行したため、転院・血漿交換の必要性を再度説明。 中止 16 日後、未明から血圧低下、大量吐血。気管内挿管し、救命を試みたが、午前 6 時 36 分永眠。死因：劇症肝炎による肝不全。</p>
症例 2	性・年齢	女性・40歳代
	概要	<p>(劇症肝炎)</p> <p>4 年前に気管支喘息発症。 アルコールを常用していたが、肝機能障害の既往歴なし。前年度の肝機能検査は正常。 気管支喘息に対し、本剤 80mg/日投与開始。 3 ヶ月目まで定期的に服用されていなかったが、4 ヶ月目からは規則正しく服用された。 投与開始から約 5 ヶ月後(投与中止日はこの付近)、倦怠感続く。近医受診し肝機能障害を指摘された。 発現翌日、入院。ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎が除外され、本剤による薬剤性肝炎と診断された。 保存的療法にて経過みるも改善せず。グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、ウルソデスオキシコール酸を投与開始。絶食で点滴を投与。FFP(新鮮凍結血漿)投与、血漿交換などは患者が拒否。 腹部エコー、CT では急性肝炎に合致する所見。HAV、HBV、HCV、サイトメガロウイルス、EB ウイルスはいずれも否定。 発現 20 日後、転院。 発現 21 日後、腹部エコーにて総胆管拡張はなし。 発現 22 日後、肝不全も進行しつつある劇症肝炎の定義も満たす重症の薬剤性肝炎であるため FFP を投与(3 日間)。ウルソデスオキシコール酸を増量、絶食を中止。栄養補助剤、肝不全用アミノ酸製剤。 発現 25 日後、肝生検施行。所見：肝細胞の脱落が顕著な Submassive な肝壊死。 発現 27 日後、アンモニア 107 のため、ラクツロースも使用開始。明らかな肝性脳症および感染症は認めず。プレドニゾロン投与開始(発現 57 日後まで投与継続)。 発現 35 日後、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤投与開始(発現 62 日目まで継続)。その後グリチルリチン・グリシン・メチオニン投与開始。発現 73 日後、退院</p>

症例 3	性・年齢	女性・70歳代
	概 要	<p>(劇症肝炎)</p> <p>7年前から肝機能検査値異常。5年前にCTにて脂肪肝を確認。5年前より気管支喘息にて加療中。アルコール歴無し。喫煙歴なし。</p> <p>本剤投与開始16日前、喘息発作にて入院。</p> <p>プラシチン水和物より本剤40mg/日に変更され投与開始。</p> <p>投与11日目、退院</p> <p>投与106日目、定期外来にて血糖319と高値であったが、全身倦怠感、黄疸等は認めず。</p> <p>投与122日目頃より、嘔気、全身倦怠感、食欲不振が出現。</p> <p>投与129日目(投与中止日)、朝より嘔気、嘔吐出現し来院。本剤投与中止。</p> <p>黄疸のため入院精査。腹部エコーにて胆のう内結石を認めたが、閉塞性パターンは認めず。</p> <p>禁食、内服中止、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤にて加療開始。</p> <p>中止2日後、右季肋部の圧痛あり。エコーにて胆のう軽度腫大認めたが、閉塞性パターン認めず。</p> <p>中止6日後、IgM HA 抗体(-)、IgM HBc 抗体(-)、HCV(-)、総ビリルビン上昇。黄疸精査の為転院。</p> <p>転院先にて、総ビリルビン21.7、AST(GOT) 581、ALT(GPT) 483、PT 25.7%、アンモニア高値。HBs 抗原、IgM HBc 抗体、IgM HA 抗体、IgM CMV 抗体、IgM EBV 抗体、HCV-RNA 定性、抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗ミトコンドリア抗体全て陰性。γ-グロブリン正常。</p> <p>グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、ウルソデスオキシコール酸投与開始。意識は清明。</p> <p>中止7日後、プレドニゾロンも投与開始。CT 検査、超音波検査にて肝萎縮の所見を認めた。</p> <p>中止9日後、血漿交換と持続濾過透析開始。</p> <p>(中止46日後までの間、血漿交換13回、持続濾過透析11回施行)</p> <p>中止10日後、肝性脳症Ⅱ度。</p> <p>中止31日後、総ビリルビン26.6、PT 14.3%、肝性脳症Ⅰ度。肝シンチグラフィ：LHL15 0.56。肝の萎縮あり。</p> <p>中止38日後、タール便(+)。</p> <p>中止39日後、上部内視鏡施行するも、明らかな出血源なし。輸血施行。</p> <p>中止40日後、CT 上、肝萎縮著明。輸血施行。アルブミン点滴(中止42日後まで)。</p> <p>中止45日後、意識レベル悪化(Japan Coma Scale Ⅱ-10)。</p> <p>中止46日後、意識レベル悪化(Japan Coma Scale Ⅲ-200)。</p> <p>中止50日後、死亡(剖検実施せず)。</p>

症例 4	性・年齢	男性・70 歳代
	概 要	(肝障害) 開始 1~2 週前、軽度の喘鳴発作出現。 テオフィリン (100mg) 2 錠、アコレート (20mg) 2 錠投与開始。 開始 39 日目、症状軽快したため投与終了。 アコレート終了 28 日後、再び喘鳴が出現したため、アコレート (20mg) 2 錠、 テオフィリン (100mg) 2 錠処方する。服用は当日のみ。 翌日 (中止 1 日後)、発熱および全身倦怠感出現。抗生剤含有の点滴製剤投 与。(総合アミノ酸・グリセリン配合剤 200cc+塩酸フルスルチアミン 1 アンブ ル+ホスホマイシンナトリウム) 中止 2 日後、同様の症状が持続したため、検査施行し、検査所見を得た。
症例 5	性・年齢	男性・60 歳代
	概 要	(肝障害) 肝障害の既往歴なし。 本剤 40mg/日の投与開始。 投与 144 日目、全身倦怠、黄疸が発現。 投与 155 日目、入院。AST(GOT) 1194、ALT(GPT) 1834、LDH 994、Al-P 322、 γ-GTP 399、総ビリルビン 9.5。HA、HB、HBc の肝炎ウイルス検査は陰性。 投与 171 日目 (投与中止日)、本剤の投与中止。グリチルリチン・グリシン システイン配合剤、肝庇護剤で治療。 中止 15 日後、退院。 中止 24 日後、回復。AST (GOT) 26、ALT(GPT) 24、LDH 318、Al-P 196、 γ-GTP 100。

表：【海外における症例報告】

症例 1	性・年齢	女・43 歳
	概 要	〈肝炎、黄疸、肝壊死〉 喘息の為、6 カ月間ザフィルルカストを 20mg 1 日 2 回投与していた。併用薬な し。食欲不振、腹痛及び黄疸が発現し入院。ザフィルルカスト中止。入院時、 AST(GOT) : 1023 (単位不明)、ALT (GPT) : 1211 (単位不明)、総ビリルビン : 25.2mg/dL、Al-P は正常。血清学的及び自己免疫検査は陰性。本剤中止 18 日後 にも正常に戻らず、肝生検を実施。薬剤誘発性肝障害が示唆された。肝機能検査 値はステロイド静注により速やかに回復し、ステロイド投与中止後も正常値を維 持している。
	引 用	Persky S. : Am. J. Gastroenterol, 94 (9) : 2729, 2000 (社内資料より追加)
症例 2 (企業 報告)	性・年齢	女・45 歳
	概 要	(肝不全) 抗核抗体軽度陽性の既往歴あり。ザフィルルカスト 40mg/日投与 3 ヶ月後に、ま ず疲労と倦怠感が現われたが、その後もザフィルルカストの投与を継続した。そ の 1~2 週間後に黄疸が発現し、劇症肝不全であると診断された。肝生検では自 己免疫性肝炎であった。

2) 無顆粒球症：

まれに無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

承認時迄の国内外臨床試験では集積されておらず、外国での市販後使用において無顆粒球症があらわれたとの報告があるため記載した。一般的に無顆粒球症が発現する頻度は100万人に3～20人の割合だと報告されている。^{*1*2}

本剤投与時の正確な無顆粒球症発現頻度は不明であるが、米国で60万人に投与された時点まで集積された無顆粒球症の症例が2例であったことから、同様にその頻度は非常にまれであると考えられる。

無顆粒球症は、顆粒球、特に好中球の重度の減少(通常、好中球：500個/ μ L以下)で定義付けられる。機序は一般的な薬剤性無顆粒球症の発現機序と同様に、主として免疫学的機序による顆粒球産生障害または成熟顆粒球の破壊亢進が考えられるが、詳細は不明である。

表：【自発報告(海外)による症例報告】

性・年齢	男・60歳
概要	(無顆粒球症、口内潰瘍、発熱、血小板減少) 本患者に慢性間接リウマチに対し6年間、メトトレキサートを2.5～15mg/週の用量で投与していたが、その間血液検査で異常はなかった。慢性閉塞性肺疾患の為、ザフィルルカスト20mg/日投与50日後に無顆粒球症が発現した。白血球数：2.8/mm ³ 、好中球：2%、血小板数：163000/mm ³ で骨髓穿刺を行った結果、非悪性の骨髓細胞成熟停止が認められた。ザフィルルカスト及びメトトレキサートを中止し、ホリナートカルシウム5mg/週及び成長因子4カ月間間欠投与後に回復した。

参考文献：*1 Bottinger L. E. :Acta. Med. Scand. , 210:475-479, 1981

*2 Kaufman D. W. :The drug aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia, Oxford University Press:148-158, 1991

3) 好酸球性肺炎(頻度不明)：

好酸球性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増加等の症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

本邦での市販後使用において、本剤によると考えられる好酸球性肺炎は、2003年4月末までに3例集積されている(代表症例については次頁以降の表参照)。

尚、本剤による好酸球性肺炎を示唆する臨床症状は発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増加等であり、これらの症状・兆候が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが必要である。

表：【国内における好酸球性肺炎症例報告】（企業報告）

性・年齢	男・60歳
概要	<p>（好酸球性肺炎、好酸球増多）</p> <p>投与約4年前、Heavy smoker（20本/日×60年）に伴う肺気腫+喘息で治療抵抗性。経口プレドニゾロン処方。年ごとに症状悪化傾向で、プレドニゾロン外来にて高用量処方するも発作コントロールつかず。</p> <p>投与15日前、入院。</p> <p>投与開始日、難治性喘息にてステロイド投与していたが反応乏しく、この日より経口剤としてプランルカスト水和物から本剤80mg/日に変更。糖尿病、高脂血症の合併症あり。併用薬は、塩酸プロカテロール、テプレノン、トリアゾラム、クラリスロマイシン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ファモチジン。</p> <p>投与13日目、ステロイド点滴投与は漸減し終了。以後、経口プレドニゾロン30mgを1週間で漸減し、5mg（外来での維持量）に戻した。以後、喘鳴は残るものの症状は比較的落ち着いていた。</p> <p>投与28日目、微熱（37℃）。頭痛出現、CRP1.9、炎症乏しく経過観察。</p> <p>投与33日目、症状続きCRP7.8上昇。好酸球1.5%やや上昇。感染を疑い、メロペネム三水和物開始開始。</p> <p>投与34日目、胸部レントゲン上も右上葉に淡い浸潤影。</p> <p>投与37日目、この段階で好酸球性肺炎他、真菌、リンパ管症等を疑い、各種抗生剤投与。</p> <p>投与40日目、発熱、頭痛続く。好酸球6.7%。CT上、両側の肺野濃度上昇+右上葉野の圧密化。</p> <p>投与42日目、髄液検査施行するも、真菌(-)、髄膜炎(-)、又、喘息発作も増悪傾向。かつ、好酸球9.9%上昇より、好酸球性肺炎が強く疑われた。</p> <p>投与44日目（投与中止日）、好酸球11.8%。原因について検討し、本剤投与中止。</p> <p>中止1日後、解熱。頭痛の消失を得る。</p> <p>中止5日後、好酸球も1.9%迄低下。X線上、影が残存するため、プレドニゾロン40mg投与開始。</p> <p>中止7日後、プレドニゾロン40mg投与。中止8～10日後、プレドニゾロン30mg投与。</p> <p>中止11～12日後、プレドニゾロン20mg投与。中止13～14日後、プレドニゾロン10mg投与。</p> <p>中止14日後、胸部X線上、影はほぼ消失していた。</p>

2) その他の副作用

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器系	心悸亢進、血圧上昇	不整脈	
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒、蕁麻疹		血管浮腫 ^{注2)}
血液	貧血、白血球増多 ^{注2)}	好酸球増多、リンパ球増多 ^{注2)}	出血斑 ^{注2)} 、出血異常、白血球減少
肝臓 ^{注1),注3)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、高ビリルビン血症、γ-GTP上昇		
腎臓	尿潜血、蛋白尿 ^{注2)} 、尿糖		クレアチニン上昇
消化器	嘔気、腹痛、下痢、消化不良、食欲不振、食欲亢進 ^{注2)} 、便秘、口渇、	嘔吐、口内炎	腹部膨満
精神神経系	頭痛、知覚減退、めまい、振戦、傾眠、不眠、		緊張亢進、神経過敏
呼吸器系			気道感染 ^{注4)}
生殖系	月経困難 ^{注2)}	性器出血、月経過多 ^{注2)}	不正出血、陰カンジダ症
その他	倦怠感、体重増加、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、浮腫、顔面浮腫、味覚異常、血糖値上昇 ^{注2)} 、胸痛	耳鳴、血清カリウム低下、関節痛	筋肉痛、CK(CPK)上昇

注1)：異常が認められた場合には投与を中止すること。

注2)：外国でのみみられた副作用。

注3)：女性で多く報告されている。

注4)：主に高齢者で認められている。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時迄の調査(国内臨床試験並びに外国長期投与試験の合算)

試験区分		国内臨床試験	外国長期試験	総計
安全性評価症例数		695	498	1193
副作用発現症例数(%)		105(15.1%)	61(12.2%)	166(13.9%)
副作用発現件数		148	121	269
副作用の種類		副作用の発現症例又は件数(%)		
精神神経系	頭痛	12(1.7)	15(3.0)	27(2.3)
	傾眠	6(0.9)	1(0.2)	7(0.6)
	不眠	3(0.4)	2(0.4)	5(0.4)
	覚減退	2(0.3)	0(0.0)	2(0.2)
	振戦	1(0.1)	2(0.4)	3(0.3)
	緊張亢進	0(0.0)	3(0.6)	3(0.3)
	めまい	2(0.3)	2(0.4)	4(0.3)
	うつ病	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
	リビド-減退	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
神経過敏[症]	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)	
健忘[症]	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)	
消化器系	嘔気	9(1.3)	8(1.6)	17(1.4)
	嘔吐	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	下痢	4(0.6)	6(1.2)	10(0.8)
	消化不良	5(0.7)	1(0.2)	6(0.5)
	腹痛	7(1.0)	5(1.0)	12(1.0)
	口渴	4(0.6)	0(0.0)	4(0.3)
	便秘	3(0.4)	1(0.2)	4(0.3)
	食欲不振	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)
	口内炎	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	食欲亢進	0(0.0)	2(0.4)	2(0.2)
胃腸炎	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)	
鼓腸放屁	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)	
循環器系	心悸亢進	4(0.6)	2(0.4)	6(0.5)
	不整脈	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	高血圧	1(0.1)	2(0.4)	3(0.3)
	失神	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
呼吸器系	咽頭炎	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)
血液	貧血	2(0.3)	1(0.2)	3(0.3)
	顆粒球減少[症]	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	好酸球増多[症]	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	白血球減少[症]	0(0.0)	3(0.6)	3(0.3)
	白血球増多[症]	0(0.0)	2(0.4)	2(0.2)
リンパ球増多[症]	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)	
肝臓	血清AST(GOT)上昇	10(1.4)	4(0.8)	14(1.2)
	血清ALT(GPT)上昇	13(1.9)	10(2.0)	23(1.9)
	ビリルビン血症	2(0.3)	0(0.0)	2(0.2)
	Al-P上昇	4(0.6)	2(0.4)	6(0.5)
	肝細胞性障害	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
皮膚	蕁麻疹	2(0.3)	0(0.0)	2(0.2)
	そ痒	3(0.4)	1(0.2)	4(0.3)
	発疹	5(0.7)	4(0.8)	9(0.8)
	乾癬様皮疹	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)

泌尿・生殖系	血尿(顕微鏡的)	5(0.7)	0(0.0)	5(0.4)
	蛋白質尿	0(0.0)	4(0.8)	4(0.3)
	糖尿	2(0.3)	0(0.0)	2(0.2)
	結晶尿	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
	性器出血	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	月経困難	0(0.0)	2(0.4)	2(0.2)
	不正出血	0(0.0)	2(0.4)	2(0.2)
	膣モニリア症	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
	月経過多	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
クレアチニン上昇	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)	
その他	胸痛	2(0.3)	0(0.0)	2(0.2)
	背(部)痛	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
	関節痛	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	倦怠感	6(0.9)	0(0.0)	6(0.5)
	味覚倒錯	2(0.3)	1(0.2)	3(0.3)
	顔面浮腫	2(0.3)	0(0.0)	2(0.2)
	浮腫(末梢性)	2(0.3)	0(0.0)	2(0.2)
	耳鳴	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	体重増加	1(0.1)	3(0.6)	4(0.3)
	高脂血症	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
	高トリグリセライド血症	3(0.4)	0(0.0)	3(0.3)
	高コレステロール血症	2(0.3)	0(0.0)	2(0.2)
	低カリウム血症	1(0.1)	0(0.0)	1(<0.1)
	腹部腫脹	0(0.0)	2(0.4)	2(0.2)
	悪化反応	0(0.0)	2(0.4)	2(0.2)
	疼痛	0(0.0)	1(0.2)	1(<0.1)
	CK(CPK)上昇	0(0.0)	6(1.2)	6(0.5)
	高血糖	0(0.0)	3(0.6)	3(0.3)

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧

試験区分		使用成績調査
調査症例数		3161
副作用等の発現症例数		150
副作用等の発現件数		193
副作用等の発現症例率(%)		4.75
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率 () : %
感染症 および寄生虫 症	鼻炎	1 (0.03)
血液およびリンパ 系障害	好酸球増加症	1 (0.03)
代謝および栄養障 害	食欲不振	2 (0.06)
	食欲減退	2 (0.06)
精神障害	不眠症	1 (0.03)
神経障害	浮動性めまい	3 (0.09)
	味覚異常	2 (0.06)
	蟻走感	1 (0.03)
	頭痛	4 (0.13)
	感覚鈍麻	1 (0.03)
	末梢性ニューロパシー	1 (0.03)
心臓障害	嗅覚錯誤	1 (0.03)
	狭心症	1 (0.03)
	動悸	5 (0.16)
	上室性期外収縮	1 (0.03)
	頻脈	1 (0.03)
呼吸器、 胸郭およ び縦隔障 害	心室性期外収縮	1 (0.03)
	咽喉頭疼痛	1 (0.03)
	湿性咳嗽	1 (0.03)
	肺好酸球増多症	1 (0.03)
	鼻漏	1 (0.03)
	アレルギー性肉芽腫性 血管炎	1 (0.03)
	腹部不快感	1 (0.03)
	腹痛	4 (0.13)
	上腹部痛	3 (0.09)
	便秘	1 (0.03)
	下痢	3 (0.09)
	消化不良	2 (0.06)
	胃炎	1 (0.03)
	悪心	12 (0.38)
	膈炎	1 (0.03)
	胃不快感	1 (0.03)
	口内炎	2 (0.06)
	嘔吐	3 (0.09)
	口の錯感覚	1 (0.03)
肝胆道系 障害	肝機能異常	1 (0.03)
皮膚およ び皮下組 織障害	湿疹	2 (0.06)
	そう痒症	3 (0.09)
	発疹	10 (0.32)
	紅斑性皮疹 蕁麻疹	1 (0.03) 6 (0.19)
筋骨格系 および結 合組織障 害	関節痛	1 (0.03)
	筋痛	2 (0.06)
	四肢痛	1 (0.03)
腎および 尿路障害	排尿困難	1 (0.03)
	尿閉	1 (0.03)
全身障害 および投 与局所様 態	胸部不快感	1 (0.03)
	胸痛	1 (0.03)
	倦怠感	5 (0.16)
	浮腫	2 (0.06)
	末梢性浮腫	2 (0.06)
	発熱	2 (0.06)
	口渇	1 (0.03)
臨床検査	ALT 増加	16 (0.51)
	AST 増加	12 (0.38)
	血中 CK (CPK) 増加	3 (0.09)
	血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.13)
	血中尿酸増加	1 (0.03)
	γ-GTP 増加	10 (0.32)
	肝機能検査異常	27 (0.85)
	血中 Al-P 増加	8 (0.25)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし。

9. 高齢者への投与

高齢者への1日投与量は40mgとすること。〔薬物動態試験で高齢者では非高齢者に比べ C_{max} が約2倍、AUCが約1.5倍になることが認められている。〕（「薬物動態」の項参照）

「VII-1 血中濃度の推移・測定法、高齢者の項」および「5 慎重投与内容とその理由(2)の項」参照。

10. 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がある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験において催奇形性は認められなかったが、ラットでは2000mg/kg/日で死亡例を含む母体毒性の発現及びこれに起因する胚・胎児死亡率の増加傾向が認められ、最大2000mg/kg/日まで投与したサルにおいて、流産が認められた。〕
(2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳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。

(1) 「VII-4 分布 (2) 胎児への移行性の項」参照。

(2) 「VII-4 分布 (3) 乳汁中への移行性の項」参照。

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

13. 過量投与

海外での臨床試験において、本剤1日160mg投与患者で肝酵素上昇の発現頻度が高くなるとの報告がある。

本邦における本剤の用法・用量は40～80mg/日であるが、海外での臨床試験では、本剤160mg/日投与においてALT(GPT)上昇の発現頻度が高くなるとの報告がある。

<参考>

米国PDR：アコレート錠の記載

マウスに2000mg/kg(ヒトにおける1日経口投与用量の mg/m^2 換算での約210倍相当量)、ラットに2000mg/kg(ヒトにおける1日経口投与用量の mg/m^2 換算での約420倍相当量)、イヌに500mg/kg(ヒトにおける1日経口投与用量の mg/m^2 換算での約350倍相当量)の用量のザフィルルカストを経口投与したところ、死亡は観察されていない。

本剤では4例の過量投与(200mg)報告があり、死亡例はない。本剤の過量投与による主な症状は、皮疹と胃の悪化であった。ヒトにおいては、本剤の投与と急性毒性効果に密接な相関はない。過量投与時の処置としては、通常の方法が適当と考えられる。すなわち、未消化の薬剤を消化管

より取り除き、観察を行い、必要に応じて対症療法を行うなどの処置を施すことが有効と考えられる。

[Physicians' Desk Reference, 651-653(2003)]

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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。]

15. その他の注意

- (1) 日本人健康成人男子に本剤40mgを食事30分後に単回投与した場合、空腹時投与に比べて C_{max} は32%、AUCは22%減少したとの報告がある。
- (2) 2年間のがん原性試験において、雄マウス(300mg/kg/日)で肝細胞腺腫、ラット(2000mg/kg/日)で膀胱乳頭腫の発現頻度が上昇したとの報告がある。

(1) 「VII-1 血中濃度の推移・測定法、食事の影響の項」参照。

(2) 「IX-2 毒性(4) その他の特殊毒性、がん原性の項」参照。

注) C_{max} 及びAUCの減少率は幾何平均値に基づく値である。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

ザフィルルカストの一般薬理試験を、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌを用いて行った。その結果、次表の試験項目において本剤の作用が認められた(社内資料)。

試験項目	動物種	適用経路	試験結果
一般症状及び行動に関する多次元観察	マウス	経口投与	10mg/kg で攻撃性、瞳孔散大、立毛、50mg/kg で立毛、200mg/kg で瞳孔散大が認められた。
中枢神経系に及ぼす影響	マウス	経口投与	10、50、200mg/kg の全用量で痙攣発作を生じるまでの時間を短縮させたが、痙攣誘発・抗痙攣作用は認められなかった。
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	モルモット(回腸)	<i>in vitro</i>	10 及び 100 μ M* でアゴニスト誘発収縮を抑制した。作動作用は認められなかった。
	ウサギ(回腸)	<i>in vitro</i>	10 及び 100 μ M* で弛緩作用を有し、また 100 μ M* では電気刺激による弛緩を抑制した。
	非妊娠ラット(子宮)	<i>in vitro</i>	メサコリンによる収縮能を低下させた。
	ラット(輸精管)	<i>in vitro</i>	100 μ M* で電気刺激及びノルアドレナリン誘発収縮を抑制した。
呼吸・循環器系に及ぼす影響	イヌ	十二指腸内投与	血圧、血中 CO ₂ 分圧及び血中 O ₂ 分圧にわずかな一過性の変化が認められた。
消化器系に及ぼす影響	ラット	経口投与	50 及び 200mg/kg で輸送能、排泄能の低下が認められた。
水及び電解質代謝に及ぼす影響	ラット	経口投与	50mg/kg 以上で尿量の増加、200mg/kg で尿中カリウムの低下、10、50、200mg/kg の全用量で尿中ナトリウム及び塩素イオンの変化が認められた。

*成分析出のため、実際の濃度は 10~30 μ M と予想される。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験(ラット, マウス, イヌ)

動物種	投与経路	性別	概略致死量(mg/kg)
マウス	経口	雌雄	>2000
	腹腔内	雌雄	>100
	静脈内	雌雄	>75
ラット	経口	雌雄	>2000
	腹腔内	雌雄	>100
	静脈内	雌雄	>60
イヌ	経口	雌雄	>500

(2) 反復投与毒性試験(ラット, イヌ)

ラットに対し経口投与試験(0, 1, 10, 100mg/kg/日の用量で6週間連続、0, 2, 20, 400 mg/kg/日の用量で6ヶ月連続、0, 10, 40, 400, 2000mg/kg/日の用量で12ヶ月連続)を行った。その結果、ラットにおける主たる標的器官は肝臓であり、腫大、肝細胞の肥大あるいは細胞質の空胞化が認められたが、酵素誘導作用あるいはペルオキシソーム増生作用はみられなかった。イヌに対し経口投与試験(0, 1, 10, 75mg/kg/日の用量で6週間連続、0, 2, 20, 150mg/kg/日の用量で6ヶ月連続、0, 10, 40, 150mg/kg/日の用量で12ヶ月連続)を行った。その結果、イヌではグリコーゲン沈着の増加を伴う肝臓の腫大が認められ、さらに高曝露条件下では肝細胞の変性がみられた。また、主として大型の組織球からなる肉芽腫様細胞浸潤が広汎な組織において認められた。

(3) 生殖発生毒性試験(マウス, ラット, ウサギ, サル)

マウス、ラット及びサルにおける母体毒性を誘発しうる投与可能な最高経口投与用量あるいはウサギにおける投与可能な最高皮下投与用量において、催奇形性等の生殖毒性は認められなかった。マウスとラットに経口投与した場合、未変化体または代謝物の胎児への移行が認められたが、ウサギ及びサルに経口投与した場合、未変化体あるいは代謝物の胎児移行性は認められなかった。サルでは母体毒性を示す用量で流産が誘発される可能性が示唆された。ラットにおいてザフィルルカストの乳汁中への移行が認められたが、出生児に対する影響はみられなかった。マウス胎児に対する無毒性量は800mg/kg/日、ラット胎児及び出生児に対する無毒性量は1000mg/kg/日であった。さらに高い用量でみられた影響(胎児・出産児体重の減少、出生児生存率の低下等)は母体に対する毒性発現(全身状態の悪化等)の結果として生じた二次的な作用と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

依存性

一般毒性試験及び種々の薬理試験の結果、中枢作用は認められず、依存性形成能を示す可能性は極めて低いことから、依存性試験は実施していない。

抗原性(モルモット、ウサギ)

モルモットを用いた能動全身アナフィラキシー試験、受動皮膚アナフィラキシー試験及び接触皮膚感作性試験並びにウサギを用いた受動赤血球凝集試験を実施したが、結果はいずれも陰性であった。

がん原性(マウス、ラット)

2年間のがん原性試験において、雄マウス(300mg/kg/日)で肝細胞腺腫、ラット(2000mg/kg/日)で膀胱移行上皮乳頭腫の発現頻度が上昇したとの報告がある。これらマウス及びラットでそれぞれ認められた肝臓及び膀胱腫瘍は、非常に高用量のザフィルルカストを長期間投与したことに対するそれぞれの動物種における種特異的な生体反応の結果として二次的に発現したものと考えられた。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

2. 貯法・保存条件

室温保存(1～30℃)

吸湿注意(吸湿性を有するので PTP 包装のまま保存すること)

3. 薬剤取扱い上の注意点

特になし。

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

100錠、500錠（販売中止）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：プラシルカスト水和物、モンテルカストナトリウム

7. 国際誕生年月日

1996年1月

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：2000年12月22日

承認番号：21200AMY00247

40mg錠は2010年10月末日（2011年3月末日にて経過措置満了）で販売を中止。

20mg錠は2014年9月末日（2015年3月末日にて経過措置満了）で販売を中止。

9. 薬価基準収載年月日

2001年2月2日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009年12月21日

薬事法第14条第2項3号イからハまでのいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

6年間（2000年12月22日～2006年12月21日（終了））

13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

4490024F1029

14. 保険給付上の注意

該当しない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 122-000325 大西昭弘他：臨床医薬, **16**(8)：1059-1077, 2000.
- 2) 122-000326 大西昭弘他：臨床医薬, **16**(8)：1079-1094, 2000.
- 3) 122-000334 大西昭弘他：臨床医薬, **16**(8)：1095-1114, 2000.
- 4) 128-000005 社内資料
- 5) 128-000007 社内資料
- 6) 128-000006 社内資料
- 7) 122-000327 宮本昭正他：臨床医薬, **16**(8)：1115-1142, 2000.
- 8) 122-000328 宮本昭正他：臨床医薬, **16**(8)：1143-1179, 2000.
- 9) 122-000329 宮本昭正他：臨床医薬, **16**(8)：1181-1216, 2000.
- 10) 122-000330 中島重徳他：臨床医薬, **16**(8)：1217-1246, 2000.
- 11) 122-000331 山木戸道郎他：臨床医薬, **16**(8)：1247-1269, 2000.
- 12) 122-000332 藤村政樹他：臨床医薬, **16**(8)：1271-1293, 2000.
- 13) 122-000333 白土邦男他：臨床医薬, **16**(8)：1295-1317, 2000.
- 14) 122-000156 Krell, R. D., et al. : Am. Rev. Respir. Dis., **141**: 978-987, 1990.
- 15) 122-000208 Aharony, D. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., **157**:S214-219, 1998.
- 16) 128-000001 社内資料
- 17) 122-000271 Rosenthal R., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., **97**: 250 Abs. 270, 1996.
- 18) 122-000238 Laitinen LA, et. al. : Am J. Respir Crit. Care Med., **159**(3)part2:A642abs, 1999.
- 19) 122-000227 Krell, R. D., et al. : Annals N. Y. Acad. Sci., **744**:289-298, 1994.

2. その他の参考文献

文献請求先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大深町3番1号
フリーダイヤル : 0120-189-115

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

(効能・効果)

気管支喘息

(用法・用量)

通常、成人にはザフィルルカストとして1日40～80mgを朝食後及び就寝前の2回に分けて経口投与する。ただし、高齢者の1日投与量は40mgとする。なお、成人(高齢者を除く)の1日最高量は80mgとする。

国名	イギリス
会社名	AstraZeneca
販売名	Accolate®
剤形・規格	フィルムコート錠 20mg
発売年	1998年
効能・効果	気管支喘息
用法・用量	12歳以上の小児および成人： 20mg錠1回1錠を1日2回投与。この用量を超えないこと。高用量投与では肝毒性を示す1つ以上の肝酵素の上昇との関連が示唆されている。食事と共に服用しないこと。 12歳未満の小児： 臨床経験がないため、小児への投与は禁忌である。

(イギリスの添付文書：2011年2月)

国名	米国
会社名	AstraZeneca
販売名	Accolate®
剤形・規格	フィルムコート錠 10mg、20mg
発売年	1996年
効能・効果	気管支喘息
用法・用量	12歳以上の小児および成人： 20mg錠1日2回。食事の1時間以上前ないし2時間以上後に服用。 5歳から11歳の小児： 10mg錠1日2回。食事の1時間以上前ないし2時間以上後に服用。

(米国の添付文書：2011年2月)

上記を含み世界91カ国で承認されている。(2010年12月末現在)

