

貯法:室温保存、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) 使用期限:外箱に表示の使用期限内に使用すること
--

ロイコトリエン受容体拮抗剤/気管支喘息治療剤

アコレート錠20mg

ザフィルルカスト錠

ACCOLATE® Tablets 20mg

日本標準商品分類番号	87449
------------	-------

承認番号	21200AMY00247
薬価収載	2001年2月
販売開始	2001年2月
再審査結果	2009年12月
国際誕生	1996年1月




【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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。〕

【組成・性状】*1. 組成**

販売名	アコレート錠20mg
成分・含量(1錠中)	ザフィルルカスト20mg
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

2. 性状

販売名	アコレート錠20mg
剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形 表面	
外形 裏面	
外形 側面	
直径	約8mm
厚さ	約4mm
重量	約0.21g
識別コード	ACCOLATE 20

【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。

【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) 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)
- (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)

2. 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)
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

- (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。
- (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。
- (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。

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
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(Cmaxが約30%、AUCが約20%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。
テオフィリン	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。	<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(Cmax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(Cmax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。

4. 副作用

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

- 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。
- 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。

- 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。

(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、ALP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、膣カンジダ症
その他	倦怠感、体重増加、トリグリセリド上昇、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。

5. 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Cmax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)

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。

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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。

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

- (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Cmax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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 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。Cmax及びAUCは投与量に比例して増加した。Cmax及びAUCには3倍程度の個体間差が認められた¹⁾。

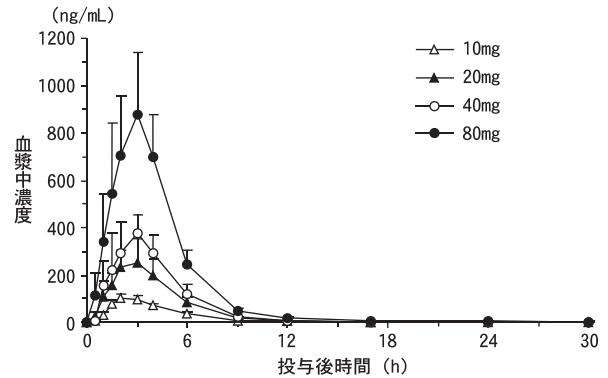


図1 健康成人男子に単回経口投与時の血漿中ザフィルルカスト濃度推移(平均±標準誤差、n=6)

表1 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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _(0-∞) (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)

(2) 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⁾。

(3) 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Cmax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⁾。

(4) 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Cmaxは32%、AUCは22%減少したが、t_{1/2}に有意な変動は認められなかった¹⁾。

(5) 肝機能及び腎機能障害の影響(外国人でのデータ)⁴⁾

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Cmax及びAUCは、健康成人に比べ約2倍に増加した。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。

2. 代謝及び排泄(外国人でのデータ)⁵⁾

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、89%が糞中に排泄された。

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。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験から、水酸化反応にはチトクロームP450のCYP2C9が関与している。また、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。

3. 蛋白結合率⁶⁾

*in vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は0.25~4.0μg/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。

【臨床成績】

1. 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)}。
2. 国内二重盲検比較試験において、改善率(中等度改善以上)は57.0%(65/114例)であった。また、本剤は症状点数、治療点数、喘息点数、夜間睡眠点数、痰の量点数及び気管支拡張剤使用点数を有意に減少させ、起床時及び就寝時ピークフローを有意に改善させた⁹⁾。
3. 国内臨床試験における本剤のステロイド剤使用量別改善率は、「使用なし」で62.1%(118/190例)、「プレドニゾン換算5mg/日以下」で52.3%(116/222例)、「プレドニゾン換算5mg/日を超えて10mg/日未満」で53.2%(59/111例)であり、本剤はステロイド剤投与の有無及び投与量にかかわらず有効であった^{7),8),9),10),11),12),13)}。
4. 海外二重盲検比較試験において、本剤は気管支拡張剤の頓用のみで治療を受けている喘息患者に対し、日中の喘息症状、夜間覚醒回数、早朝の発作回数、気管支拡張剤使用量を有意に減少させ、ピークフロー、FEV_{1.0}を有意に改善させた¹⁴⁾。
5. AQLQ(Asthma Quality of Life Questionnaire)を用いた海外臨床試験において、喘息患者のQOL(Quality of Life)を有意に改善させた¹⁵⁾。
6. 国内長期投与試験(52週間)において、長期投与による効果の減弱はみられなかった^{11),12),13)}。

【薬効薬理】

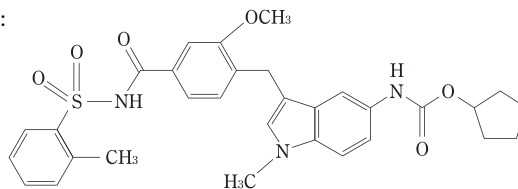
1. ペプチドイコトリエン(LT)受容体拮抗作用
 - (1) モルモット肺由来細胞膜に対するLTD₄/LTE₄の特異的結合、ならびにヒト肺由来細胞膜に対するLTD₄の特異的結合を阻害する¹⁶⁾。
他の収縮誘発物質の作用には影響を与えない¹⁷⁾。
 - (2) 能動感作モルモットから抽出した肺組織からの抗原誘発による各種ケミカルメディエーターの遊離促進に影響を与えない¹⁸⁾。
2. 気管支収縮抑制作用
 - (1) LT誘発によるヒト摘出気管支の収縮に対して競合的拮抗作用を示す¹⁸⁾。
 - (2) LT誘発によるモルモット摘出気管支及び肺実質の収縮に対して競合的拮抗作用を示す¹⁷⁾。
 - (3) モルモットのLT誘発による呼吸困難を抑制する¹⁷⁾。
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¹⁹⁾。
 - (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¹⁸⁾。
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²⁰⁾。
 - (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²¹⁾。
 - (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¹⁷⁾。
 - (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¹⁸⁾。
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¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名：ザフィルルカスト(Zafirlukast) (JAN)

化学名：Cyclopentyl 3-(2-methoxy-4-[(2-tolylsulfonyl)carbamoyl]benzyl)-1-methylindole-5-carbamate

構造式：



分子式：C₃₁H₃₃N₃O₆S

分子量：575.68

融点：約200℃(分解)

性状：本品は白色～微黄白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド又はピリジンにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、アセトニトリル又は酢酸エチルに極めて溶けにくく、水、メタノール、エタノール(99.5)又はトルエンにほとんど溶けない。

*【包装】

アコレート錠20mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)(販売中止)

【主要文献】

- 1) 大西明弘 他：臨床医薬，16(8)，1059，2000
- 2) 大西明弘 他：臨床医薬，16(8)，1079，2000
- 3) 大西明弘 他：臨床医薬，16(8)，1095，2000
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 宮本昭正 他：臨床医薬，16(8)，1115，2000
- 8) 宮本昭正 他：臨床医薬，16(8)，1143，2000
- 9) 宮本昭正 他：臨床医薬，16(8)，1181，2000
- 10) 中島重徳 他：臨床医薬，16(8)，1217，2000
- 11) 山木戸道郎 他：臨床医薬，16(8)，1247，2000
- 12) 藤村政樹 他：臨床医薬，16(8)，1271，2000
- 13) 白土邦男 他：臨床医薬，16(8)，1295，2000
- 14) Fish, J.E., et al.: Clin. Ther., 19(4), 675, 1997
- 15) Nathan, R.A., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 102(6), 935, 1998
- 16) Aharony, D.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, S214, 1998
- 17) Krell, R.D., et al.: Am. Rev. Respir. Dis., 141, 978, 1990
- 18) 社内資料
- 19) Rosenthal, R., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 97, 250 Abs.270, 1996
- 20) Laitinen, L.A., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159(3), Part2, A642, 1999
- 21) Krell, R.D., et al.: Annals N. Y. Acad. Sci., 744, 289, 1994

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

** 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

® : アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2001

AstraZeneca 

製造販売元
** アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号