

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

1～20 担当：医薬品審査管理課 審査調整官 山本（内線4233）

- 1 医薬品レキサルティ錠1mg及び同錠2mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 2 医薬品ゲーフィス錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 3 医薬品イブリーフ静注20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 4 医薬品デュピクセント皮下注300mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 5 医薬品ネイリンカプセル100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 6 医薬品テセントリク点滴静注1200mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 7 医薬品ベスポンサ点滴静注用1mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 8 医薬品リムパーザ錠100mg及び同錠150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 9 医薬品ファセンラ皮下注30mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 10 医薬品サチュロ錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 11 生物学的製剤基準の一部改正について
- 12 医薬品リアルダ錠1200mgの再審査期間延長の可否について
- 13 希少疾病用医薬品の指定について
モガムリズマブ（遺伝子組換え）、ニボルマブ（遺伝子組換え）

- 14 医薬品ネキシウムカプセル10mg及び同カプセル20mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について並びに医薬品ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg及び同懸濁用顆粒分包20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 15 医薬品ノルデイトロピン フレックスプロ注 5mg、同フレックスプロ注 10mg、同フレックスプロ注 15mg及び同S注10mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 16 医薬品ソリス点滴静注300mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 17 医薬品ナルベイン注2mg及び同注20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 18 医薬品アレサガテープ4mg及び同テープ8mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 19 医薬品エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」、同皮下注用25mg「MA」、同皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」、同皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」及び同皮下注50mgペン1.0mL「MA」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 20 医薬品タシグナカプセル50mg、同カプセル150mg及び同カプセル200mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

(報道発表用)

1	販 売 名	レキサルティ錠 1 mg、同錠 2 mg
2	一 般 名	ブレクスピプラゾール
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	レキサルティ錠 1 mg (1 錠中にブレクスピプラゾールを 1 mg 含有) レキサルティ錠 2 mg (1 錠中にブレクスピプラゾールを 2 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から投与を開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	統合失調症
7	備 考	添付文書(案)を、別紙として添付 本剤は、セロトニン 5-HT _{1A} 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT _{2A} 受容体アンタゴニスト作用及びドパミン D ₂ 受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ非定型抗精神病薬であり、今回、統合失調症に関する効能・効果について申請したものである。



抗精神病薬

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

レキサルティ®錠 1mg
レキサルティ®錠 2mg

プレクスピプラゾール錠

Rexulti® tablets

	レキサルティ錠1mg	レキサルティ錠2mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2015年7月	

貯 法：室温保存
使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

HD140A2B01

〔禁 忌 (次の患者には投与しないこと)〕

1. 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
3. アドレナリンを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- (3)高度腎機能障害(クレアチニンクリアランスが30mL/min未満)、又は中等度から重度の肝機能障害(Child-Pugh分類B又はC)のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。(「薬物動態」の項参照)

〔組成・性状〕

1.組成

販売名	有効成分	添加物
レキサルティ錠 1mg	1錠中 プレクスピプラゾール 1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、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、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
レキサルティ錠 2mg	1錠中 プレクスピプラゾール 2mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、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、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

2.製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別コード
レキサルティ錠 1mg	淡黄色のフィルムコーティング錠		6.1	2.7	約93	BRX 1
レキサルティ錠 2mg	淡緑色のフィルムコーティング錠		6.1	2.7	約93	BRX 2

〔効能・効果〕

統合失調症

〔用法・用量〕

通常、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1)本剤の1日量4mgを超える用量での安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (2)本剤とCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又は強いCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合及びCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に用法・用量の調節を行うこと。(「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照)

CYP2D6阻害剤又は強いCYP3A4阻害剤のいずれかを併用	1回1mgを1日1回
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者	
CYP2D6阻害剤及び強いCYP3A4阻害剤のいずれも併用	1回1mgを2日に1回
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が強いCYP3A4阻害剤を併用	

〔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)心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者[本剤の投与により血圧降下が見られることがある。]
- (2)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
- (3)糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。](「2. 重要な基本的注意(3)、(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 5)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (4)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (5)肝機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。](「薬物動態」の項参照)
- (6)腎機能障害のある患者[本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。](「薬物動態」の項参照)
- (7)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)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、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2)興奮、敵意、誇大性等の精神症状を悪化させる可能性があるため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (3)本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。(「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 5)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (4)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(3)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 5)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (5)本剤の投与により体重増加及び脂質異常症などの代謝の変化が発現することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

- (6)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (7)投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。
- (8)肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が発現するおそれがあるので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔4. 副作用(1)重大な副作用 8)肺塞栓症、深部静脈血栓症〕の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。〔薬物動態〕の項参照)

(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
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。

(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
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。 〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 〔薬物動態〕の項参照)
強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。 〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 〔薬物動態〕の項参照)
肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 〔薬物動態〕の項参照)

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析の対象となった578例中、臨床検査値の異常を含む副作用が233例(40.3%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(5.7%)、高プロラクチン血症(4.0%)であった。また、外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験において安全性解析の対象となった942例中、臨床検査値の異常を含む副作用が314例(33.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛(6.3%)、不眠(5.7%)であった。

(1)重大な副作用

1) 悪性症候群(頻度不明*)

悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK(CPK)上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。

2) 遅発性ジスキネジア(頻度不明*)

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

3) 麻痺性イレウス(頻度不明*)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

4) 横紋筋融解症(頻度不明*)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

5) 高血糖(0.1%)、糖尿病性ケトアシドーシス(頻度不明*)、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。〔1. 慎重投与(3)〕の項及び〔2. 重要な基本的注意(3)、(4)〕の項参照)

6) 痙攣(0.1%)

痙攣があらわれることがあるので、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。

7) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少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。

8) 肺塞栓症(0.1%)、深部静脈血栓症(0.1%)

肺塞栓症、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、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫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。
〔2. 重要な基本的注意(8)〕の項参照)

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系		不眠、頭痛、傾眠、激越、浮動性めまい、鎮静	落ち着きのなさ、不安、悪夢、回転性めまい、体位性めまい、自殺念慮、精神病性障害、歯ざしり、神経過敏、異常な夢、チック、無為、平衡障害、敵意、錯感覚、幻聴、耳鳴、睡眠障害、勃起不全、パニック障害、抜毛癖、頭部動揺、衝動行為、頭部不快感	
錐体外路症状	アカシジア	振戦、錐体外路障害	ジスキネジア、パーキンソン症候群、流涎、筋骨格硬直、筋固縮、ジストニア、筋痙縮、運動緩慢、精神運動亢進	
循環器			高血圧、心電図QT延長、起立性低血圧、徐脈、頻脈、不整脈、動悸、心室性期外収縮、第一度房室ブロック、右脚ブロック、心電図QRS群延長、低血圧	
消化器		悪心、便秘	口内乾燥、食欲不振、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、食欲亢進、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、排便回数増加、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛	嚥下障害
血液			白血球増多、貧血、APTT延長、血小板減少、ヘモグロビン低下、好中球減少、好中球増多	

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常、高インスリン血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中コルチコトロピン増加、甲状腺機能低下症、高コルチコイド症、遊離サイロキシン減少、血中プロラクチン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加	
泌尿器			尿中血陽性、尿閉、頻尿	
肝臓			肝障害、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血中ビリルビン増加、 γ -GTP上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH上昇	
過敏症			発疹、癢疹、紅斑	
皮膚			皮膚炎、ざ瘡、逆むけ、皮膚乾燥	
代謝異常		CK(CPK)上昇	糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症	
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血	
眼			霧視、眼乾燥、眼瞼痙攣、瞬目過多、流涙増加、眼球回転発作、結膜炎、眼瞼下垂、羞明	
その他		体重増加	疲労、倦怠感、体重減少、口渇、ほてり、筋肉痛、無力症、歩行障害、疼痛、重感、背部痛、顎痛、筋緊張、筋緊張、灼熱感、頸部痛、性器出血、非心臓性胸痛、四肢痛、関節硬直、カンジダ症、真菌感染	体温調節障害

*：外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験以外に外国のみで認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者は一般的に生理機能が低下していることから、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、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。妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている1)〕。

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

徴候、症状：

外国の臨床試験及び市販後自発報告で、最高54mgまで急性過量投与された成人において、幻聴等の症状が報告されている。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気の処置を必要に応じて行うこと。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与により C_{max} 及びAUCが低下することが確認されているが(〔薬物動態〕の項参照)、本剤の過量投与に対する治療的処置として有効であるかについては十分な情報が得られていない。また、本剤は血漿蛋白質への結合率が高いことから、血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

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)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

(2)マウスのがん原性試験において、雌の0.75mg/kg/日以上で、乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。

(3)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)単回投与

健康成人に本剤1mg、2mg及び4mgを空腹時単回経口投与した場合、消失半減期は53~67時間であった(図1、表1)²⁾。

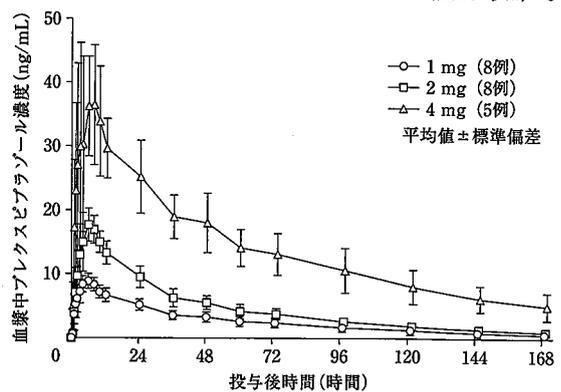


図1 健康成人におけるブレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

表1 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg	8	6.00 (2.0~6.0)	9.09±1.15	514.1±149.4	56.53±16.86
2mg	8	6.00 (4.0~8.0)	17.97±2.50	850.9±164.8	52.88±16.19
4mg	5	6.00 (3.0~8.0)	37.29±9.77	2860±725.2	66.58±17.81

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(最小値~最大値))

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(〔用法・用量〕の項参照)。

(2)反復投与

統合失調症患者に本剤1mg及び4mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、未変化体の血漿中濃度は投与10日で定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期はそれぞれ92時間及び71時間であった(表2)³⁾。

表2 本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg					
反復投与 1日目	7	4.10 (1.3~8.0)	10.24±4.95	159.5±67.11	-
反復投与 14日目	6	5.00 (2.0~7.9)	29.30±15.08	537.0±263.5	91.85±47.63
4mg					
反復投与 1日目	8	6.00 (4.0~8.3)	37.03±13.50	601.4±197.2	-
反復投与 14日目	7	4.00 (1.8~4.3)	164.63±101.96	3238±2184	70.63±26.90

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(最小値~最大値)、-:算出せず)

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(〔用法・用量〕の項参照)。

(3)食事の影響

本剤のC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁴⁾。

(4)絶対的生物学利用率(外国人による成績)

健康成人における経口投与時の絶対的生物学利用率は102%であった⁵⁾。

2. 蛋白結合

主としてアルブミン及びα₁酸性糖蛋白質に結合し、ヒト血清蛋白結合率は、99.8%以上であった(in vitro、平衡透析法)⁶⁾。

3. 代謝

主にCYP3A4とCYP2D6が関与し、主要代謝物であるスルホキシド体(DM-3411)が産生された^{7, 8)}。投与14日目では未変化体に対するDM-3411のAUCの割合は23~41%であった⁹⁾(外国人による成績)。

統合失調症患者に本剤1mg及び4mgを食後1日1回14日間反復投与した時のCYP2D6遺伝子型別(EM: Extensive Metabolizer, IM: Intermediate Metabolizer)の薬物動態パラメータを表3に示す³⁾。

表3 CYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータ

Table with 6 columns: 投与量, CYP2D6 遺伝子型, 例数, tmax (h), Cmax (ng/mL), AUC0-inf (ng·h/mL), t1/2 (h). Rows for 1mg and 4mg doses across EM and IM genotypes.

(平均値±標準偏差、tmaxのみ中央値(最小値~最大値))

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである([用法・用量]の項参照)。

健康成人に本剤2mgを空腹時単回投与した時のCYP2D6遺伝子型別(EM: Extensive Metabolizer, PM: Poor Metabolizer)の薬物動態パラメータを表4に示す。

表4 CYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータ

Table with 6 columns: 投与量, CYP2D6 遺伝子型, 例数, tmax (h), Cmax (ng/mL), AUC0-inf (ng·h/mL), t1/2 (h). Rows for 2mg dose across EM and PM genotypes.

(平均値±標準偏差、tmaxのみ中央値(最小値~最大値))

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識プレクスピラゾール2mgを経口投与したとき、投与放射能の46.0%及び24.6%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄された。未変化体は糞便中及び尿中にそれぞれ14%及び0.14%排泄された⁸⁾。

5. 相互作用(外国人による成績)

1) ケトコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール400mgとプレクスピラゾール2mgの併用により、プレクスピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び97%増加した¹⁰⁾。

2) キニジン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン324mgとプレクスピラゾール2mgの併用により、プレクスピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ11%及び94%増加した¹⁰⁾。

3) リファンピシン

健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgとプレクスピラゾール4mgの併用投与により、プレクスピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ31%及び73%低下した¹¹⁾。

4) 活性炭

健康成人において、プレクスピラゾール2mg投与1時間後の活性炭(経口活性炭/ソルビトール50g/240mL)投与で、プレクスピラゾールのC_{max}は約5~23%、AUCは約31~46%低下した¹²⁾。

6. その他(外国人による成績)

腎障害: 高度腎機能障害被験者10例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)に本剤3mgを空腹時単回経口投与した時のAUCは、腎機能正常被験者(クレアチニンクリアランス80mL/min超)と比べて1.7倍であった。高度腎機能障害被験者においても未変化体の血漿蛋白結合率は99%以上、未変化体の腎排泄は1%未満であった¹³⁾。

肝障害: 肝機能障害被験者22例(Child-Pugh A~C)に本剤2mgを空腹時単回経口投与した時、軽度あるいは中等度肝障害被験者は、肝機能正常被験者と比べてC_{max}で差はなく、AUCでそれぞれ1.3倍及び1.7倍であった。高度肝障害被験者は、C_{max}で0.5倍、AUCで差はなかった。肝機能障害被験者(Child-Pugh A~C)においても未変化体の血漿蛋白結合率は99%以上であった¹⁴⁾。

高齢者(65歳以上)、性別: プレクスピラゾールの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった¹⁵⁾。

[臨床成績]

1. プラセボ対照二重盲検試験

統合失調症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は表5のとおりであった。本剤2mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群p=0.0124, MMRM解析)¹⁶⁾。

表5 投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

Table with 7 columns: 投与群, ベースラインのPANSS総スコア (例数, 平均値±標準偏差), 投与6週後 (例数, 平均値±標準偏差), 変化量 (最小二乗平均値±標準偏差), プラセボ群との対比較 (群間差 [95%信頼区間], p値). Rows for プラセボ群, 本剤1mg/日群, 本剤2mg/日群, 本剤4mg/日群.

a) 固定効果を投与群、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。

b) 検定の多重性は、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、本剤2mg/日群とプラセボ群、本剤4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-5.59 [-10.62, -0.55]、p値は0.0298であった。

c) 本剤4mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、本剤1mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

(外国人による成績)

統合失調症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は、表6のとおりであった。本剤4mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(4mg群p=0.0022, MMRM)¹⁷⁾。

表6 投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

Table with 7 columns: 投与群, ベースラインのPANSS総スコア (例数, 平均値±標準偏差), 投与6週後 (例数, 平均値±標準偏差), 変化量 (最小二乗平均値±標準偏差), プラセボ群との対比較 (群間差 [95%信頼区間], p値). Rows for プラセボ群, 本剤1mg/日群, 本剤2mg/日群, 本剤4mg/日群.

a) 固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。

b) 検定の多重性は、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、本剤2mg/日群とプラセボ群、本剤4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-4.78 [-8.37, -1.18]、p値は0.0093であった。

c) 本剤2mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、本剤1mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

・統合失調症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は表7のとおりであった。本剤2mg群及び4mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群 $p<0.0001$ 、4mg群： $p=0.0006$ 、MMRM)¹⁸⁾。

表7 投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

投与群	ベースラインのPANSS総スコア		投与6週後		変化量 ^{a)} 最小二乗 平均値± 標準偏差	プラセボ群との 対比較 ^{a)}	
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差		群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	178	95.69± 11.46	108	75.15± 18.73	-12.01± 1.60	-	-
本剤0.25mg/日群	87	93.61± 11.53	56	71.64± 17.60	-14.90± 2.23	-2.89 [-8.27, 2.49]	-
本剤2mg/日群	180	95.85± 13.75	123	70.70± 18.53	-20.73± 1.55	-8.72 [-13.1, -4.37]	<0.0001
本剤4mg/日群	178	94.70± 12.06	121	70.45± 18.17	-19.65± 1.54	-7.64 [-12.0, -3.30]	0.0006

a) 固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。

b) 検定の多重性は、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、本剤2mg/日群とプラセボ群、本剤4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-8.18[-12.0, -4.40]、 $p<0.0001$ であった。

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(用法・用量)の項参照)。

2. 長期投与試験

日本人患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験¹⁹⁾からの継続例及び新たに組み入れられた統合失調症患者を対象に実施した非盲検長期投与試験において、プレクスピプラゾール1~4mgを1日1回52週間投与したときのPANSS総スコアの推移は表8のとおりであった¹⁹⁾。

表8 PANSS総スコアの推移(FAS、OC)

	継続例 (プラセボ群 ^{a)})	継続例 (本剤群 ^{a)})	新規例
切替え期開始時			69.62±21.90 (201)
切替え期4週			67.17±20.88 (189)
治療期開始時	82.52±22.29 (27)	83.51±22.21 (70)	66.93±20.42 (182)
4週	74.19±20.87 (21)	79.57±22.59 (60)	64.30±20.20 (169)
8週	74.12±24.17 (17)	75.30±23.32 (53)	62.77±20.07 (154)
12週	71.50±18.72 (16)	73.80±23.84 (46)	62.58±19.92 (146)
24週	66.50±18.28 (14)	69.86±23.87 (37)	60.93±19.56 (123)
40週	59.20±14.31 (10)	67.66±24.09 (32)	59.66±18.70 (116)
52週	62.33±12.03 (9)	68.16±25.72 (32)	58.86±19.23 (109)
最終評価時 (LOCF)	77.56±24.14 (27)	81.86±25.81 (70)	63.82±22.61 (182)

平均値±標準偏差(評価例数)

a) 国内プラセボ対照二重盲検試験における投与群

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(用法・用量)の項参照)。

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性

*in vitro*受容体結合試験で、組換え型ヒトセロトニン5-HT_{1A}、ヒトセロトニン5-HT_{2A}及びヒトドパミンD₂受容体に対して高い親和性を示した²⁰⁾。

(2) 統合失調症諸症状関連の動物モデルでの改善作用

*in vivo*試験において、陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、認知機能障害の指標と考えられているフェンシクリジン誘発性の新奇物体の探索行動の低下を抑制した²¹⁾。

2. 作用機序

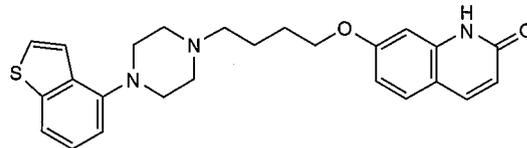
プレクスピプラゾールは、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用及びドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ薬剤である²⁰⁾。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的見解〕

一般名：プレクスピプラゾール[Brexpiprazole (JAN, INN)]

化学名：7-[4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy]quinolin-2(1H)-one

構造式：



分子式：C₂₅H₂₇N₃O₂S

分子量：433.57

性状：白色(ほとんど白色を含む)の結晶又は結晶性の粉末である。N-メチルピロリドンに溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

レキサルティ錠1mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
[プラスチックボトル]500錠、1,000錠

レキサルティ錠2mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
[プラスチックボトル]500錠、1,000錠

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 社内資料(ラット乳汁移行性試験)
- 社内資料(国内単回投与試験)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした国内反復投与試験)
- 社内資料(食事の影響試験)
- 社内資料(静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験)
- 社内資料(蛋白結合試験)
- 社内資料(推定代謝経路)
- 社内資料(単回投与時の薬物動態、マスマランス、食事の影響試験)
- 社内資料(統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした反復投与試験)
- 社内資料(CYP阻害剤併用投与による薬物相互作用試験)
- 社内資料(リファンピシン併用投与による薬物相互作用試験)
- 社内資料(活性炭併用投与による薬物相互作用試験)
- 社内資料(腎機能障害患者での薬物動態試験)
- 社内資料(肝機能障害患者での薬物動態試験)
- 社内資料(年齢及び性別の薬物動態への影響)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験1)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験2)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験)
- Maeda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 350(3), 589-604, 2014
- Maeda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 350(3), 605-614, 2014

文献請求先

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。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

HD140A2B01

(新聞発表用)

1	販 売 名	グーフィス錠 5 mg
2	一 般 名	エロビキシバット水和物
3	申 請 者 名	E A ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	グーフィス錠 5 mg [1 錠中にエロビキシバット 5 mg (エロビキシバット水和物として 5.13 mg) を含有する錠剤]
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエロビキシバットとして 10 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は 1 日 15 mg とする。
6	効 能 ・ 効 果	慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は、回腸における胆汁酸再吸収に関わるトランスポーターである Ileal bile acid transporter (IBAT) に対する阻害作用を有する慢性便秘症治療薬である。 本剤は処方箋医薬品である。

1.8 添付文書（案）

貯 法： 気密容器、室温保存（アルミ袋開封後は高温、湿気を避けて保存すること）
 使用期限： 外箱に表示の使用期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
872359

胆汁酸トランスポーター阻害剤

処方箋医薬品^{注)}

グーフィス錠5mg
GOOFICE®

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【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. 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者 [腸閉塞を悪化させるおそれがある。]

【組成・性状】

本剤は、1錠中にエロピキシバット5 mg（エロピキシバット水和物として5.13 mg）を含有する。

本剤は淡黄色の円形のフィルムコーティング錠である。

販売名	識別コード	外形			サイズ重量
		表面	裏面	側面	
グーフィス® 錠 5mg	EAI				直径約 6.1 mm 厚み約 3.9 mm 重量約 110.3 mg

添加物として、結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄、カルナウバロウを含有する。

【効能又は効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

<効能又は効果に関連する使用上の注意>
 薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はない。

【用法及び用量】

通常、成人にはエロピキシバットとして10 mgを1日1回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は1日15 mgとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>
 本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

【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）

重篤な肝障害のある患者 [胆道閉塞や胆汁酸分泌が低下している患者等では本剤の効果が期待できない場合がある。]

2. 相互作用

本剤は、P-糖蛋白質の阻害作用を有する^{1) 2)}（【薬物動態】の項参照）。

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
胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、胆汁酸製剤の再吸収が阻害されるおそれがある。
アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アルジオキサ等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、消化管内で胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。
コレステラミン、コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。
ジゴキシン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP-糖蛋白質に対する阻害作用による。（【薬物動態】の項参照）
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 （【薬物動態】の項参照）	機序は不明である。

3. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では 631 例中 292 例（46.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は腹痛 120 例（19.0%）、下痢 99 例（15.7%）であった。

1.8 添付文書 (案)

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
肝臓 ^(注1)		肝機能検査異常 (ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加)	
精神神経系			頭痛、浮動性めまい
循環器			ほてり
消化器	腹痛 (19.0%)、 下痢 (15.7%)、 下腹部痛、腹部 膨満	悪心、上腹部痛、 腹部不快感、軟便	鼓腸、口渇、便秘切 迫、嘔吐、胃腸音異 常、便秘、口内炎
過敏症 ^(注2)			蕁麻疹、発疹
血液			好酸球数増加、貧血、 ビタミンE増加
その他		CK (CPK) 増加	月経困難症

注1) : このような症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注2) : このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

5. 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のみ投与すること。〔動物実験 (ラット) で大量経口投与により、母体毒性 (1000 mg/kg/日) 並びに出生児の生存性、成長及び発達に影響 (350 mg/kg/日以上) がみられた³⁾。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔¹⁴C-エロビキシバットを用いた動物実験 (ラット) で、放射能の乳汁中への移行が報告されている⁴⁾。〕

6. 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)。

7. 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。〕

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 日本人慢性便秘患者を対象に、本剤 5 mg、10 mg、

15 mg を朝食前に単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁵⁾。

用量	5 mg	10 mg	15 mg
例数	10	10	10
C _{max} (pg/mL)	186.8±87.1	386.4±215.4	389.7±103.6
AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	837.8±572.9	1272.5±656.2	1632.2±475.8
T _{max} (h)	1.8±1.6	1.9±1.6	1.8±0.6
t _{1/2} (h)	3.3±3.1	2.5±1.5	3.2±1.5

平均値±標準偏差

(2) 外国人健康成人男性 6 名に、¹⁴C-エロビキシバット 5 mg (約 2.75 MBq) を朝食前に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

パラメータ	5 mg ¹⁴ C-エロビキシバット
C _{max} (nmol/L)	0.5 ± 0.3
AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	1.2 ± 0.4 (n=3)
T _{max} (h) ^{**}	0.8 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	0.8 ± 0.2 (n=3)

平均値±標準偏差

^{*}中央値 (範囲)

2. 分布

エロビキシバットの *in vitro* におけるヒト血漿蛋白質との結合率は 99% 以上であり、ヒト血球移行率は 5% 未満であった⁷⁾。

3. 代謝 (外国人データ)

¹⁴C-エロビキシバット 5 mg (約 2.75 MBq) を外国人健康成人男性 6 名に単回経口投与したときの血漿中には代謝物は認められなかった。投与 24~48 時間後までのプールした糞便中には未変化体及びモノヒドロキシエロビキシバットが認められたが、放射能の割合はそれぞれ 96.06% 及び 3.16% であり、ほとんどが未変化体であった⁶⁾。

4. 排泄

(1) 日本人慢性便秘患者に本剤を絶食下で単回経口投与した時、投与 144 時間後までの累積尿中薬物排泄率は投与量の 0.01% 程度であり、尿中への薬物の排泄はほとんど認められなかった⁵⁾。

(2) ¹⁴C-エロビキシバット 5 mg (約 2.75 MBq) を外国人健康成人男性 6 名に単回経口投与したとき、投与 144 時間後の糞便中には投与量の 103.1% の放射能が排泄され、尿中には投与量の 0.00~0.02% の放射能が排泄された⁸⁾。

5. 薬物相互作用

(1) Caco-2 細胞において P-糖蛋白質の基質であるジギキシンの輸送に対するエロビキシバットの IC₅₀ 値は 2.65 μmol/L であり、P-糖蛋白質阻害作用を示した⁹⁾。

(2) 外国人健康成人男女 25 名を対象に本剤 10 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、ダビガトランエテキシラ

1.8 添付文書（案）

ート 150 mg/回/日を 1 日目に、ミダゾラム 2 mg/回/日を 1 日目及び 5 日目に併用して、それぞれの単独投与時と比較した。その結果、P-糖蛋白質の基質であるダビガトランの AUC₀₋₄ 及び C_{max} は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.17 倍（90%信頼区間：1.00-1.36）、1.13 倍（90%信頼区間：0.96-1.33）であり、90%信頼区間の上限値がいずれも基準値の 1.25 を超えた。ミダゾラムの AUC₀₋₄ 及び C_{max} は、単独投与時と比較してそれぞれ 0.78 倍（90%信頼区間：0.73-0.83）、0.94 倍（90%信頼区間：0.87-1.01）であり、C_{max} の 90%信頼区間の下限値が基準値 0.80 を下回った²⁾。

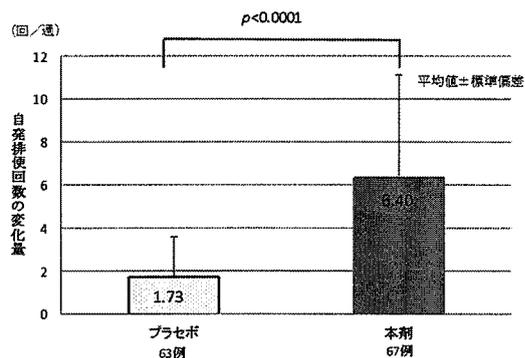
6. 食事の影響

日本人慢性便秘患者 60 名を対象に、クロスオーバー法で、本剤単回経口投与後の食事摂取の有無による薬物動態への影響を評価した。食前投与時の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、食事非摂取時の約 20~30%であった⁵⁾。

【臨床成績】

1. 第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験

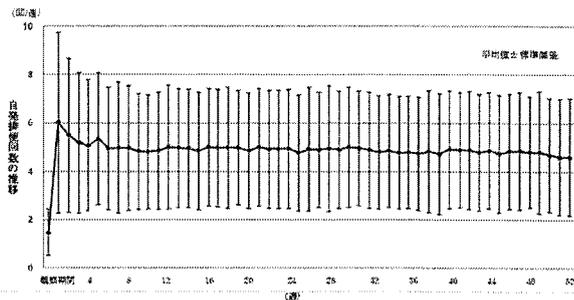
日本人慢性便秘患者 132 名を対象に、プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与したとき、本剤の「投与期間第 1 週の自発排便回数の観察期間からの変化量」はプラセボに対して有意に多く、プラセボに対する本剤の優越性が検証された ($p < 0.0001$)⁹⁾。



観察期間の自発排便回数を共変量とした共分散分析

2. 長期投与試験

日本人慢性便秘患者 340 例を対象に、本剤 10 mg を 1 日 1 回（症状に応じて 5 mg~15 mg に適宜増減）朝食前に 52 週間経口投与したとき、週当たりの自発排便回数は、投与期間第 1 週から増加し 52 週時点まで同程度で推移した¹⁰⁾。



【薬効薬理】

1. 作用機序

エロビキシバットは回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター（IBAT）を阻害し¹¹⁾、胆汁酸の再吸収を抑制することで¹²⁾、大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させる。胆汁酸は、大腸管腔内に水分および電解質を分泌させ、さらに消化管運動を亢進させる為、本剤の便秘治療効果が発現する^{13, 14, 15)}。

2. ロペラミド誘発ラット便秘モデルにおけるエロビキシバットの作用

ロペラミドにより誘発したラット便秘モデルにおいてエロビキシバットは単回経口投与により便秘改善作用を示した¹⁶⁾。

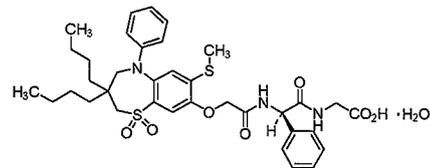
【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般名：エロビキシバット水和物（JAN）

Elobixibat Hydrate (JAN)

2. 化学名：[(2R)-2-(2-{[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfonyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate

3. 化学構造式：



4. 分子式：C₃₆H₄₅N₃O₇S₂·H₂O

5. 分子量：713.90

6. 性状：エロビキシバット水和物は白色の粉末である。本品は、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1.8 添付文書（案）

【包装】

100錠（PTP）、500錠（PTP）

【主要文献】

- 1) EA ファーマ株式会社：社内資料（トランスポーターに関する検討）
- 2) EA ファーマ株式会社：社内資料（薬物相互作用の検討）
- 3) EA ファーマ株式会社：社内資料（毒性試験「生殖発生毒性試験」）
- 4) EA ファーマ株式会社：社内資料（乳汁への移行性）
- 5) EA ファーマ株式会社：社内資料（慢性便秘患者を対象とした臨床薬理試験）
- 6) EA ファーマ株式会社：社内資料（外国臨床試験における代謝動態の確認）
- 7) EA ファーマ株式会社：社内資料（血漿蛋白結合率および血球移行率）
- 8) EA ファーマ株式会社：社内資料（排泄率の検討）
- 9) EA ファーマ株式会社：社内資料（慢性便秘患者における有効性、安全性の検討）
- 10) EA ファーマ株式会社：社内資料（慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討）
- 11) EA ファーマ株式会社：社内資料（胆汁酸トランスポーターに対する作用）
- 12) EA ファーマ株式会社：社内資料（胆汁酸吸収に対する作用）
- 13) Acosta A., et al. : Ther. Adv. Gastroenterol., 7 (4), 167 (2014)
- 14) Iser J. H., et al. : Drugs, 21, 90 (1981)
- 15) Mitchell W. D., et al. : Gut, 14, 348 (1973)
- 16) EA ファーマ株式会社：社内資料（ラットロペラミド誘発便秘モデルに対する作用）

【文献請求先】

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下さい。

EA ファーマ株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

0120-917-719

製造販売元



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	イブリーフ静注 20 mg
2	一 般 名	イブプロフェン L-リシン
3	申 請 者 名	千寿製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル (2 mL) 中にイブプロフェンとして 20 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常 3 回、イブプロフェンとして初回は 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目は 5 mg/kg を 15 分以上かけて 24 時間間隔で静脈内投与する。
6	効 能 ・ 効 果	下記疾患で保存療法 (水分制限、利尿剤投与等) が無効の場合 未熟児動脈管開存症
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は、シクロオキシゲナーゼ阻害薬であり、未熟児動脈管開存症に関する効能・効果について申請したものである。

2017年2月作成（第1版）

日本標準商品分類番号 872190

貯法：微生物の混入を防ぐことのできる気密容器、
室温・遮光保存
使用期限：製造後3年

承認番号	（未承認）
薬価収載	（未承認）
販売開始	（未承認）

処方箋医薬品^{注)}

未熟児動脈管開存症治療剤
イブリーフ 静注 20mg
IBULIEF I.V. INJECTION 20mg
イブプロフェン L-リシン注射液

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 動脈管依存性の先天性心疾患（肺動脈閉鎖、ファロー四徴症、大動脈縮窄症等）のある患者〔これらの患者では、十分な肺又は全身血流確保のために、動脈管の開存が必要であり、本剤による動脈管の開鎖はこれらの症状を悪化させるおそれがある。〕
- 重篤な腎機能障害のある患者〔血管拡張性のプロスタグランジンによって腎血流が維持されている患者では、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎機能障害が悪化するおそれがある。〕
- 高度の黄疸のある患者〔ビリルビンの血中濃度が上昇し、黄疸が悪化するおそれがある。〕
- 消化管出血のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくとされる胃粘膜防御能の低下により、消化管出血が悪化するおそれがある。〕
- 壊死性腸炎又はその疑いのある患者〔壊死性腸炎が悪化するおそれがある。〕
- 頭蓋内出血のある患者〔頭蓋内出血が悪化するおそれがある。〕
- 血小板減少症の患者〔血小板減少症が悪化するおそれがある。〕
- 血液凝固障害のある患者〔血小板凝集能を抑制するため、血液凝固障害が悪化するおそれがある。〕

【組成・性状】

成分・含量	1バイアル（2 mL）中 イブプロフェン L-リシン 34.18 mg （イブプロフェンとして 20 mg）
添加物	pH 調節剤
剤形	水性注射剤
色	無色澄明
pH	6.0 ～ 8.0
浸透圧比	生理食塩液に対する比：約 0.3
その他	無菌製剤

【効能・効果】

下記疾患で保存療法（水分制限、利尿剤投与等）が無効の場合

未熟児動脈管開存症

効能・効果に関連する使用上の注意

未熟性を伴う新生児に対して投与すること。

【用法・用量】

通常3回、イブプロフェンとして初回は10 mg/kg、2回目及び3回目は5 mg/kgを15分以上かけて24時間間隔で静

脈内投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 投与時間の上限は1時間を目安とすること。
- 無尿又は著しい乏尿（尿量：0.6 mL/h/kg 未満）が明らかな場合は2回目又は3回目の投与を行わないこと。
- 初回又は2回目の投与後、動脈管の開鎖が得られた場合は、再開通の可能性と副作用のリスクを慎重に検討した上で投与継続の要否を検討すること。
- 本剤を希釈して投与する場合は、日本薬局方ブドウ糖注射液（5又は10%）又は日本薬局方生理食塩液を用いること。
- 中心静脈栄養と同じ静脈ラインで投与する際は、中心静脈栄養を中断し、日本薬局方ブドウ糖注射液（5又は10%）又は日本薬局方生理食塩液を本剤の投与前後15分間かけて静脈内投与すること。

【使用上の注意】**1. 重要な基本的注意**

- 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考にとすること。
- 新生児医療及び未熟児動脈管開存症患者の管理に習熟した医師が使用するか、又はそれら医師の監督下で使用すること。
- 腎障害、尿量減少、重篤な無尿を起こすことがあるので、定期的に腎機能に関する検査を行うこと。
- イブプロフェンはアルブミン結合部位からビリルビンを置換させることがあるので、総ビリルビンの上昇がみられる患者では、黄疸の発現に注意し、慎重に投与すること。
- 他のプロスタグランジン合成阻害剤と同時に投与しないこと。

2. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。

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
利尿剤 フロセミド、ヒドロクロチアジド等	利尿作用を減弱させるおそれがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・ナトリウムの体内貯留が生じるためと考えられる。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等	消化管出血の発現が高まるおそれがある。	プロスタグランジン合成阻害作用を増強するためと考えられる。

ジギタリス	ジギタリスの作用を増強することがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、ジギタリスの腎排泄が減少するためと考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 抗血小板剤 アスピリン等	出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、血小板凝集抑制が生じ、相互に作用を増強するためと考えられる。
アミノグリコシド系 抗生物質 ゲンタマイシン等	アミノグリコシド系抗生物質の作用を増強することがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、アミノグリコシド系抗生物質の腎排泄が減少するためと考えられる。
一酸化窒素	出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、血小板凝集抑制が生じ、相互に作用を増強するためと考えられる。

3. 副作用

国内第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例 20 例中、17 例 (85.0%) に副作用 (臨床検査異常を含む) が認められた。主な副作用は尿量減少 (乏尿を含む) 8 例 (40.0%)、腎機能障害 5 例 (25.0%)、血中クレアチニン増加 4 例 (20.0%)、血中尿素増加 3 例 (15.0%) であった (承認時)。

海外第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例 68 例中、35 例 (51.5%) に副作用 (臨床検査異常を含む) が認められた。主な副作用は頭蓋内出血 13 例 (19.1%)、敗血症 9 例 (13.2%)、無呼吸 7 例 (10.3%)、代謝性アシドーシス 6 例 (8.8%)、壊死性腸炎 5 例 (7.4%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎障害 (1.1%)、無尿 (頻度不明^{注)}) が報告されているため、観察を十分に行い、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。
- 2) 肺高血圧症 (頻度不明^{注)}) が報告されているため、徴候や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。
- 3) 壊死性腸炎 (5.7%)、消化管穿孔 (2.3%)、イレウス (2.3%) が報告されているため、腹部膨満、血便等の症状の発現に注意し、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。
- 4) 血小板減少症 (4.5%)、出血 (2.3%)、胃腸出血 (1.1%)、肺出血 (頻度不明^{注)}) が報告されているため、観察を十分に行い、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。
- 5) 頭蓋内出血 (15.9%) が報告されているため、頭部超音波検査を行うなど観察を十分に行い、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。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、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。

	頻度不明 ^{注)}	5%以上	5%未満
腎臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、尿量減少	乏尿、尿中血陽性
消化管			腹部膨満、胃食道逆流症、胃炎
血液			貧血、好中球減少、白血球減少
代謝異常			低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、血中重碳酸塩減少、血中カルシウム減少
循環器	高血圧、徐脈		血圧上昇、低血圧、頻脈、心雑音
呼吸器	気胸	無呼吸	呼吸不全、呼吸窮迫、高炭酸ガス血症、低酸素症
感染症		敗血症	尿路感染症
肝臓	胆汁うっ滞		抱合ビリルビン増加、黄疸、高ビリルビン血症
その他	甲状腺機能低下症、水頭症、全身性炎症反応症候群	低血糖、代謝性アシドーシス	CRP増加、高血糖、酸素飽和度低下、便潜血陽性、哺乳障害

注) その他の臨床試験及び自発報告等で認められた副作用を頻度不明として記載した。

4. 適用上の注意

投与時: 本剤を希釈する場合は用時調製すること。また、使用されなかった薬液は廃棄すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

日本人未熟児動脈管開存症患者に本剤を用法・用量どおりに投与 (イブプロフェンとして初回 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目 5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与) したとき、1 回目投与後 1 時間における血漿中イブプロフェン濃度は 37.0 ± 6.54 µg/mL (18 例)、2 回目及び 3 回目投与直前における血漿中イブプロフェン濃度はそれぞれ 24.3 ± 6.06 µg/mL (17 例) 及び 25.5 ± 10.6 µg/mL (15 例) であった¹⁾。

本剤を用法・用量どおりに投与 (イブプロフェンとして初回 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目 5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与) された外国人未熟児動脈管開存症患者 54 例から得た血漿中イブプロフェン濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した。出生後 1 日目の患者におけるイブプロフェンのクリアランスは 2.96 mL/h/kg、分布容積は 320 mL/kg と推定された。出生後日数はイブプロフェンの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、出生後日数を経るに従ってクリアランスは増加すると予測された²⁾。

2. 代謝・排泄

外国人健康成人にイブプロフェンとして 200 mg を 1 日 3 回経口投与した場合、24 時間までに尿中に約 60% が代謝物 (側鎖イソブチル基が酸化されたもの 2 種、及びそれらの抱合体) として排泄され、未変化体は認められていない³⁾。

3. 蛋白結合率

新生児血漿を用いた *in vitro* におけるイブプロフェンの血漿蛋白結合率は 95.0% であった⁴⁾。

【臨床成績】

1. 国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）

出生後 72 時間以内の日本人未熟児動脈管開存症患者（出生時体重 500 g 以上 1500 g 以下、在胎 32 週未満）に本剤をイブプロフェンとして初回 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目 5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与した結果、死亡又は脱落した症例を含まない、試験開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合（本剤から他の治療法に切り替えが必要となった割合）は 15.0%（3/20 例）であり、本試験における有効性判断基準 30% 未満を満たした¹⁾。

2. 海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

無作為化時点で出生後 72 時間未満の外国人未熟児動脈管開存症患者（出生時体重 500 g 以上 1000 g 以下、在胎 30 週以下）に本剤をイブプロフェンとして初回 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目 5 mg/kg、又はプラセボを 24 時間間隔で静脈内投与した結果、死亡又は脱落した症例を含む、試験開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合（本剤から他の治療法に切り替えが必要となった割合）は本剤群 30.9%（21/68 例）、プラセボ群 52.9%（36/68 例）であり、群間に有意差（ $p=0.005$ ）が認められた（投与群及び施設を要因としたロジスティック回帰モデル、有意水準は両側 1%、以下同様）。また、死亡又は脱落した症例を含まない、試験開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合は本剤群 25.0%（17/68 例）、プラセボ群 48.5%（33/68 例）であり、群間に有意差（ $p=0.003$ ）が認められた⁵⁾。

【薬効薬理】

本剤の動脈管閉鎖作用に関する詳細な作用機序は明らかにされていないが、その効果はプロスタグランジンの合成酵素阻害作用によるものであると考えられている。

ヒトの未熟児動脈管開存症に類似するとされている早産ヒヒ未熟児動脈管開存症モデルの *in vivo* 試験において、本剤は開存動脈管を閉鎖することが報告されている⁶⁾。また、同モデルにおいて、イブプロフェンは全身血圧の上昇、肺体血流量比及び左室拡張末期径の低下を示したことが報告されている⁷⁾。

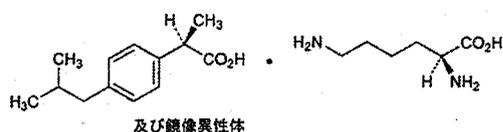
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イブプロフェン L-リシン

(Ibuprofen L-Lysine) [JAN]

化学名：(2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid - (2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid (1/1)

構造式：



分子式：C₁₃H₁₈O₂ · C₆H₁₄N₂O₂

分子量：352.47

性状：イブプロフェン L-リシンは、白色～灰白色の固体である。

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)又はジメチルスルホキシドに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

外箱開封後は、遮光して保存すること。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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、本剤の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。

【包装】

1 バイアル（イブプロフェンとして 20mg）×3

【主要文献】

- 1) 千寿製薬株式会社 社内資料
- 2) 千寿製薬株式会社 社内資料
- 3) Mills RF, et al. : *Xenobiotica*, **3**, 589, 1973.
- 4) Aranda JV, et al. : *Acta Paediatr*, **86**, 289, 1997.
- 5) Aranda JV, et al. : *Am J Perinatol*, **26**, 235, 2009.
- 6) Sutherland MR, et al. : *Am J Physiol Renal Physiol*, **302**, F1286, 2012.
- 7) McCurnin D, et al. : *Pediatrics*, **121**, 945, 2008.

【文献請求先】

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下さい。

<文献請求先・製品情報お問合せ先>

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

〒541-0046 大阪市中央区平野町二丁目 5 番 8 号

TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00~17:30（土、日、祝日を除く）

製造販売元 千寿製薬株式会社
大阪市中央区平野町二丁目5番8号

販売 武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	デュピクセント皮下注 300mg シリンジ
2	一般名	デュピルマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	サノフィ株式会社
4	成分・分量	1 シリンジ (2 mL) 中にデュピルマブ (遺伝子組換え) を 300 mg 含有する注射剤
5	用法・用量	通常、成人にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に 600mg を皮下投与し、その後は1回 300mg を2週間隔で皮下投与する。
6	効能・効果	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
7	備考	取扱い区分：医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 添付文書 (案) を別紙として添付 本剤は、インターロイキン (IL) -4 受容体及び IL-13 受容体複合体に共通の IL-4 受容体アルファサブユニットに特異的に結合することにより IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4 モノクローナル抗体である。今回、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に関する効能・効果について申請したものである。

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体

デュピクセント皮下注300mgシリンジ

Dupixent

デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

SANOFI  REGENERON

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2017年 3月

【 警 告 】

本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通している医師のもとで行うこと。

【 禁忌（次の患者には投与しないこと） 】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

販 売 名	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	
成 分	1 シリンジ(2 mL) 中の分量	
有効成分	デュピルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}	300mg
添 加 物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	6.2mg ^{注2)}
	L-アルギニン塩酸塩	8.7mg ^{注3)}
	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸	1.5mg ^{注4)}
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート80	4 mg
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)	
pH	5.6～6.2	
浸透圧比	約1.0(生理食塩液に対する比)	

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量をL-ヒスチジンとしての量として示す。

注3) L-アルギニン塩酸塩の分量をL-アルギニンとしての量として示す。

注4) 酢酸ナトリウム水和物と氷酢酸の合計量を酢酸イオンとしての量として示す。

【 効能又は効果 】

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。〔【臨床成績】の項参照〕
- 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

【 用法及び用量 】

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔【1. 重要な基本的注意】の項参照〕
- 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。〔【7. 適用上の注意】の項参照〕
- 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

【 使用上の注意 】

1. 重要な基本的注意

- 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。
- 本剤の投与によって喘息等の合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、喘息等の症状が急激に悪化し、死亡に至るおそれもある。本剤投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患の主治医と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- ショック、アナフィラキシーがあらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。異常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. 副作用(1)重大な副作用】の項参照〕
- 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、

寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。

- (5)長期に経口ステロイドを投与している患者において、本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- (6)本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
- (7)自己投与における注意
 - 1)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - 2)自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
 - 3)使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

2. 副作用

アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同試験3試験で本剤300mgを2週に1回投与された403例（日本人62例を含む）において、副作用は123例（30.5%）に発現し、主な副作用は、注射部位反応29例（7.2%）、頭痛12例（3.0%）、アレルギー性結膜炎7例（1.7%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

重篤な過敏症（頻度不明）…血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれる可能性があるため、本剤投与時には観察を十分に行い、異常がみられた時には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、細菌性結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位反応	注射部位紅斑	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能（免疫機能等）が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。]
- (2)授乳中の女性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。[本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。]

5. 小児等への投与

小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]

6. 過量投与

臨床試験において、単回静脈内投与で12mg/kgまで投与されたが重篤な有害事象は認められていない。過量投与された場合には、患者にみられる徴候や症状を観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

7. 適用上の注意

(1)投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2)投与前

- 1)投与前に45分以上かけて室温に戻しておくこと。
- 2)溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。
- 3)投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

(3)投与时

- 1)皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
 - 2)正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。
 - 3)他の薬剤と混合しないこと。
- (4)本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

8. その他の注意

16週間単独療法試験において、プラセボ群では約2%、本剤投与群で約5%に、抗薬物抗体（ADA）陽性反応が認められ、中和抗体が認められたのはプラセボ群では0.5%、本剤投与群では1.7%であった。52週間投与試験において、プラセボ群では約3%、本剤投与群で約2%に、12週間を超えて持続するADA陽性反応が認められ、中和抗体が認められたのはプラセボ群では0.7%、本剤投与群では0.2%であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度：全患者集団の0.1%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。

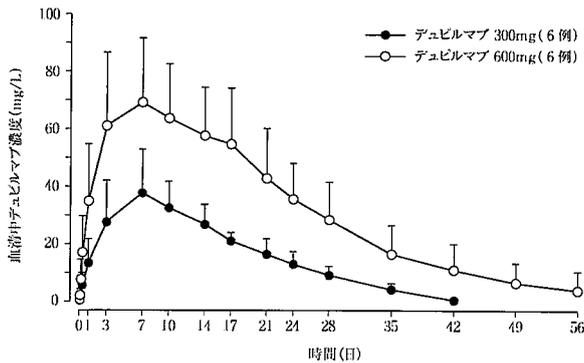
加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュピルマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

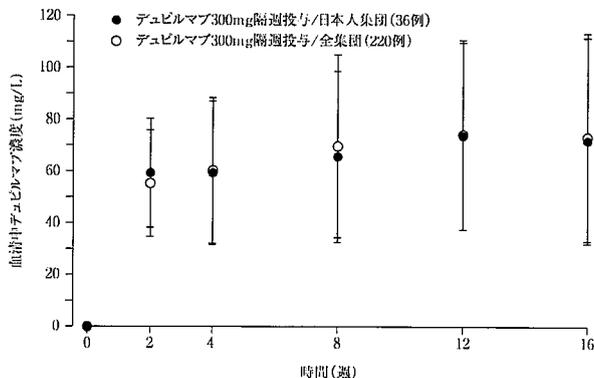
投与量 (mg)	C _{max} (mg/L)	t _{max} * (day)	AUC _{last} (mg·day/L)	t _{1/2z} [#] (day)
300 (6例)	38.3 ± 15.3	7.01 (6.99-10.00)	700 ± 234	5.13 ± 1.42
600 (6例)	70.1 ± 24.1	7.00 (3.00-7.02)	1780 ± 699	8.77 ± 5.18

(平均値±標準偏差)、*：中央値(最小値-最大値)

[#]：血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

(2) 反復投与²⁾

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤(300mg隔週投与)を16週間反復皮下投与したときの日本人部分集団と全患者集団でデュピルマブの曝露量は以下に示すとおりであった。



16週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移

【臨床成績】

1. 国際共同第Ⅲ相併用療法試験³⁾

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症^{注1)}のアトピー性皮膚炎(AD)患者740例(日本人患者117例を含む)を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤300mgを2週に1回(Q2W)又は毎週1回(QW)、若しくはプラセボを52週間投与した。本剤群で

は投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った^{注2)}。ベースラインの医師による全般評価(IGA)スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index(EASI)スコアは32.5±12.9であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≤1達成率^{注3)}及びEASI-75達成率^{注4)}において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な(P<0.0001)改善効果を示した。

注1) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒数値評価スケール(NRS)スコアの日内最大値の週平均が3点以上

注2) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注3) IGAスコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)かつベースラインから2点以上減少(改善)を達成した患者の割合

注4) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績[#]

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^{a,b)}
16週	IGA≤1達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3[16.3, 36.3] <0.0001
	EASI-75達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7[35.7, 55.7] <0.0001
	そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{c)}	58.8 (60/106)	19.7 (59/299)	39.1[28.5, 49.7]
52週	IGA≤1達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5[12.8, 32.3]
	EASI-75達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4[30.1, 50.7]
	そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{c)}	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7[24.2, 45.1]
日本人部分集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
16週	IGA≤1達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0[-13.2, 41.7]
	EASI-75達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3[12.5, 65.0]
	そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{c)}	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1[-7.82, 48.5]
52週	IGA≤1達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1[-7.78, 46.5]
	EASI-75達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9[-2.15, 52.3]
	そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{c)}	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4[-12.5, 44.0]

[#]：承認用法・用量である300mgQ2Wのみ提示

% (例数)

中止例又は救済治療例はNon-responderとした

a) 地域及びベースライン時の重症度 (IGAスコア3又は4)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定(主要有効性評価項目についてのみ表中に表示)

b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

c) そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合(スコアの最大は10)

2. 国際共同第Ⅲ相単独療法試験⁴⁾

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等^{注5)}からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症^{注6)}のAD患者671例(日本人患者106例を含む)を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した^{注7)}。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時

点のIGA \leq 1達成率^{注8)}及びEASI-75達成率^{注9)}において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な(P<0.0001)改善効果を示した。

注5) ステロイド外用薬治療により副作用(治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など)を認めた患者

注6) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注7) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注8) IGAスコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)かつベースラインから2点以上減少(改善)を達成した患者の割合

注9) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績[#]

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^{a) b)}
IGA \leq 1達成率	37.9 (85/224)	10.3 (23/224)	27.7[20.2, 35.2] <0.0001
EASI-75達成率	51.3 (115/224)	14.7 (33/224)	36.6[28.6, 44.6] <0.0001
そう痒NRS \geq 4点 改善達成率 ^{c)}	40.8 (87/213)	12.3 (26/212)	28.6[20.7, 36.5]
日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
IGA \leq 1達成率	19.4 (7/36)	2.9 (1/35)	16.6[-6.36, 38.8]
EASI-75達成率	25.0 (9/36)	0.0 (0/35)	25.0[2.16, 46.5]
そう痒NRS \geq 4点 改善達成率 ^{c)}	25.0 (8/32)	0.0 (0/34)	25.0[1.35, 47.6]

[#]: 承認用法・用量である300mgQ2Wのみ提示

% (例数)

中止例又は救済治療例はNon-responderとした

a) 地域及びベースライン時の重症度 (IGAスコア3又は4)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定 (主要有効性評価項目についてのみ)

b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

c) そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合 (スコアの最大は10)

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁾

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体 α サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎の病態において重要な役割を担う2型サイトカインである。

2. 薬理作用⁵⁾

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Raに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デュピルマブ (遺伝子組換え)

Dupilumab (Genetical Recombination)

本質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ 4鎖) 2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量：約152,000) である。

【取扱い上の注意】

(1) 遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。

(2) 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

300mg/2mL×1シリンジ

【主要文献】

- 社内資料：国内第I相単回投与試験
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相単独療法試験
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相併用療法試験
- Simpson, E. L., et al.: N. Engl. J. Med., **375**(24), 2335, 2016
- 社内資料：非臨床薬効薬理試験

【文献請求先】

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。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

1	販売名	ネイリンカプセル 100 mg
2	一般名	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
3	申請者名	佐藤製薬株式会社
4	成分・含量	1 カプセル中にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1 mg (ラブコナゾールとして 100 mg) を含有する硬カプセル剤
5	用法・用量	通常、成人には1日1回1カプセル(ラブコナゾールとして 100 mg) を12週間経口投与する。
6	効能・効果	<適応菌種> 皮膚糸状菌 (トリコフィトン属) <適応症> 爪白癬
7	備考	「添付文書 (案)」は別紙として添付。 本剤は、トリアゾール系抗真菌薬であるラブコナゾールのプロドラッグであるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物を含有する硬カプセル剤である。

処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

ネイリン®カプセル 100mg

NAILIN® Capsules 100mg

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物カプセル

貯法	湿気を避け室温保存
使用期限	外箱および内袋に記載

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

成分・含量 (1カプセル中)	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1mg (ラブコナゾールとして 100mg)
添加物	酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色・剤形	キャップ部は赤色及びボディ部は黄色の3号硬カプセル
外形・大きさ	 長径 15.6mm 径 5.8mm
識別コード	SATO 18 (カプセル、PTPシートに表示)

【効能・効果】

＜適応菌種＞

皮膚糸状菌（トリコフィトン属）

＜適応症＞

爪白癬

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1カプセル（ラブコナゾールとして100mg）を12週間経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

投与終了後は、爪の伸長期間を考慮して経過観察を行うこと。なお、本剤は、新しい爪が伸びてこない限り一旦変色した爪所見を回復させるものではない。〔「臨床成績」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）
 - 肝障害を有する患者〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕
 - ワルファリンを投与中の患者〔「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕
- 重要な基本的注意
 - 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔「副作用」の項参照〕
 - アゾール系抗真菌剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 相互作用

ラブコナゾールはCYP3Aを阻害する。〔「薬物動態」の項参照〕

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
CYP3Aにより主に代謝される薬剤 シンバスタチン ミダゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 〔「薬物動態」の項参照〕	ラブコナゾールのCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

4. 副作用^{1) 2)}

爪白癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、101例中、24例（23.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、 γ -GTP増加16例（15.8%）、ALT（GPT）増加9例（8.9%）、AST（GOT）増加8例（7.9%）、腹部不快感4例（4.0%）及び血中Al-P増加2例（2.0%）であった。

(1) 重大な副作用

肝機能障害：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査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

下記のような症状があらわれた場合^(注)には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	1%～10%	1%未満
消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎
臨床検査	γ -GTP増加	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中Al-P増加	白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少
その他		口角口唇炎	膀胱炎、高尿酸血症、円形脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、痒疹

(注) 国内爪白癬患者を対象とした臨床試験において認められた副作用

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{3) ~6)}

- 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。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後3ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、ラット又はウサギにおいて、臨床曝露量（ラブコナゾールとして）を下回る曝露量から胚・胎児に骨格形成への影響（骨格変異、骨化遅延、骨化不全等）、出生児に水晶体混濁、外表異常（短尾、鎖肛等）及び生存率の低下が、ラットにおいて臨床曝露量を上回る曝露量で奇形（口蓋裂、小眼球症等）が認められている。また、ラットにおいて胎盤通過が報告されている。〕
- 授乳中の婦人は、本剤投与中の授乳を避けること。〔動物実験（ラット）で乳汁排泄が報告されている。〕

6. 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。）。

7. 適用上の注意

患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。

- (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に指導すること。〔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。〕
- (2) 必要に応じて、やすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度^{1) 7) ~9)}

(1) 単回投与

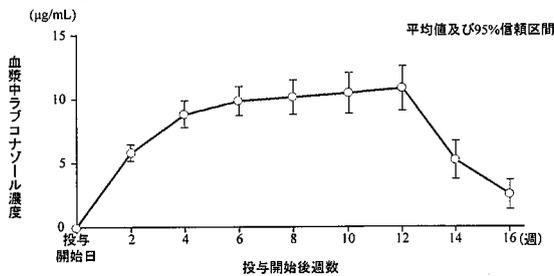
健康成人男性（各用量6例）にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして100mg~600mg^(注1)）を空腹時単回経口投与したとき、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物は血漿中にはほとんど検出されず、活性本体であるラブコナゾールが検出された。ラブコナゾールの T_{max} は 2.50~3.33 時間、t_{1/2} は 71~101 時間であった。なお、100mg~600mg^(注1) の投与量の範囲で C_{max} 及び AUC₀₋₄ に用量比例性が認められた。

表 ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの薬物動態パラメータ

用量 ^(注2)	統計量	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
100mg	平均値	2.17	2.50	109	71.17
	標準偏差	0.43	1.22	21	35.02
200mg	平均値	4.38	2.50	268	94.44
	標準偏差	0.40	0.84	105	32.64
400mg	平均値	7.49	3.33	542	80.18
	標準偏差	1.29	1.51	141	15.41
600mg	平均値	10.88	2.67	946	100.87
	標準偏差	1.29	0.52	216	55.14

(2) 反復投与

爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を1日1回12週間反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は投与終了時の第12週で10.84µg/mLに達した。



爪白癬患者における血漿中ラブコナゾール濃度の推移 (µg/mL)

(3) 食事の影響

健康成人男性（20例）への本剤（ラブコナゾールとして100mg）の空腹時単回経口投与に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC₀₋₄ の比〔90%信頼区間〕は 0.601〔0.509, 0.709〕及び 0.977〔0.895, 1.066〕であり、食後投与の C_{max} は空腹時投与と比較して約40%低下したが、AUC₀₋₄ は同等であった。

(4) 生物学的利用率（外国人データ）

外国人健康成人男性におけるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして200mg^(注1) または 400mg^(注1)）を空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの生物学的利用率（幾何平均の比）は106%^(注3)であった。

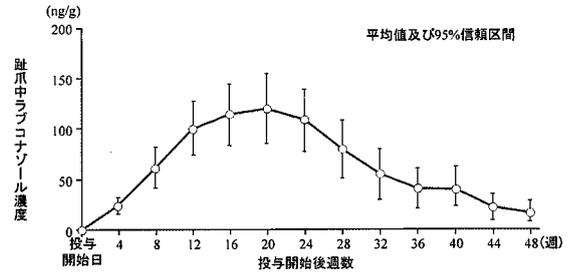
(注1) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。〔「用法・用量」の項参照〕

(注2) ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物をラブコナゾールに換算した1回投与量

(注3) 解析対象例数は AUC_{0-∞} が算出可能であった計9例

2. 爪中濃度¹⁾

爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を1日1回12週間反復経口投与後の趾爪中ラブコナゾール濃度は100.70ng/gに達し、本剤投与終了後も上昇が認められた。本剤投与開始後20週で趾爪中ラブコナゾール濃度は最高値（120.16ng/g）を示した。



爪白癬患者における趾爪中ラブコナゾール濃度の推移 (ng/g)

3. 分布^{10) 11)}

(1) 蛋白結合率（in vitro 試験）

ラブコナゾールのヒト血漿蛋白結合率は98.5%~99.0%であった。

(2) 血球移行性（in vitro 試験）

ラブコナゾールのヒト血液/血漿中濃度比（R_B）は0.529~0.532であった。

4. 代謝^{7) 12) 13)}

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物は経口投与後、体内で速やかにラブコナゾールに代謝される。その代謝には、アルカリホスファターゼが関与している。（in vitro 試験）

ヒト凍結肝細胞を用いた試験では、ラブコナゾールの水酸化体のグルクロン酸抱合体やラブコナゾールのグルクロン酸抱合体の生成が認められた。（in vitro 試験）

5. 排泄^{7) 14)}

健康成人男性（6例）にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして100mg）を単回経口投与したとき、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物の尿中濃度は、いずれの測定時点においても、定量下限（25ng/mL）未満であった。この時の投与後840時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は0.0621%であった。

また、健康成人男性（各用量6例）にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして200mg/日、又は400mg/日）を7日間反復経口投与^(注)したとき、最終投与後192時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は、いずれの投与量においても、0.033%であった。

(注) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。〔「用法・用量」の項参照〕

6. 相互作用^{15) ~21)}

(1) in vitro データ

ラブコナゾールは、CYP1A2、2B6及び2D6は阻害しなかったが、CYP2C8、2C9、2C19、3A（基質：テストステロン）及び3A（基質：ミダゾラム）を阻害し、IC₅₀は、それぞれ2.69、1.51、7.49、2.28及び1.07µmol/Lであった。

ラブコナゾールは、CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA レベルをコントロールに対して平均で0.5µmol/Lでは1.37~1.49倍、2µmol/Lでは2.71~3.49倍上昇させた。ラブコナゾールはOATP1B1、OATP1B3、P-gp及びBCRPの基質ではなかった。

ラブコナゾールは、OCT2、P-gp及びBCRPに対して阻害作用を示し、IC₅₀は、それぞれ2.80、7.12及び1.14µmol/Lであった。OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K及びBSEPに対する阻害作用は認められなかった。

(2) 臨床試験

健康成人に本薬と各種薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった。

表 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤 ^{a)}	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 [90%信頼区間]		
	併用薬	投与薬剤 ^(b)		C _{max}	AUC	
トルブタミド	500mg 単回	負荷投与： 400mg BID 3日間、 維持投与： 200mg QD 6日間 ^(b)	28	1.004 [0.966, 1.043]	0.879 ⁽¹⁾ [0.840, 0.921]	
オメプラゾール	40mg 単回		28	0.780 [0.698, 0.872]	0.745 ⁽¹⁾ [0.685, 0.810]	
デキストロメトルフアン	60mg 単回		28	0.763 [0.670, 0.869]	0.719 ⁽¹⁾ [0.658, 0.786]	
カフェイン	200mg 単回		28	0.946 [0.899, 0.997]	0.920 ⁽¹⁾ [0.861, 0.982]	
ミダゾラム	2mg 単回 (経口)		28	2.384 [2.152, 2.641]	3.010 ⁽¹⁾ [2.667, 3.398]	
	2mg 単回 (静脈内)		28	1.201 [1.094, 1.318]	1.405 ⁽¹⁾ [1.292, 1.529]	
シンバスタチン	40mg 単回		400mg QD 1日間 ^(c)	20	1.79 [1.52, 2.12]	2.06 ⁽¹⁾ [1.70, 2.50]
	40mg 単回		400mg QD 14日間 ^(c)	20	4.34 [3.68, 5.13]	3.98 ⁽¹⁾ [3.28, 4.84]
レバグリニド	0.25mg 単回		400mg QD 7日間 ^(d)	12	1.065 [0.878, 1.292]	1.012 ⁽¹⁾ [0.903, 1.134]
ジゴキシシン	0.25mg 単回			12	1.132 [0.827, 1.551]	1.179 ⁽¹⁾ [1.074, 1.293]
ロスバスタチン	5mg 単回	12		1.138 [1.000, 1.296]	1.139 ⁽¹⁾ [1.016, 1.277]	

QD：1日1回、BID：1日2回

a) トルブタミド、オメプラゾール、デキストロメトルフアン、カフェイン及びミダゾラム（経口）はカクテルとして同時投与、ジゴキシシン及びロスバスタチンはカクテルとして同時投与

b) ホスラブコナゾール-L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールに換算した1回投与量）を投与（外国人データ）

c) ラブコナゾールを投与（外国人データ）

d) 本剤（ラブコナゾールに換算した1回投与量）を投与

1) AUC_{0-∞}

2) AUC₀₋₄

(注) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。〔「用法・用量」の項参照〕

7. 肝機能障害患者²²⁾

軽度肝機能障害者（Child-Pugh分類 Grade A）6例及び対応する健康成人6例、また中等度肝機能障害者（Child-Pugh分類 Grade B）4例及び対応する健康成人4例に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を空腹時単回経口投与した。軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者及び健康成人ともいずれの時点においてもホスラブコナゾール-L-リシンエタノール付加物の血漿中濃度は定量下限（25ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度のAUC_{0-∞}の健康成人に対する軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の幾何平均の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ0.942〔0.633, 1.400〕及び1.984〔1.234, 3.190〕であった。

8. QT間隔に対する影響（外国人データ）²³⁾

外国人健康成人（合計152例）にホスラブコナゾール-L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして300mg、又は500mg）又はプラセボを1日2回計6回負荷用量として静脈内投与後、負荷用量の1/2量を維持用量として1日1回4日間静脈内投与を行った^(注)。

ホスラブコナゾール-L-リシンエタノール付加物反復静脈内投与後のQTcF間隔の平均値はベースラインと比較して短縮し、平均変化量のプラセボとの差は投与後1.5時間最大となり、-15.1msecであった。QTcF間隔は投与後4時間にベースラインの水準に戻った。

(注) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。〔「用法・用量」の項参照〕

【臨床成績】²⁾

日本人爪白癬患者（爪甲混濁部面積比が25%以上）153例に本剤（ラブコナゾールとして100mg）又はプラセボを1日1回12週間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は下表のとおりであった。

表 本剤又はプラセボ投与開始後48週の治癒率

投与群	爪白癬治癒率 (爪白癬治癒症例数 /有効性解析対象症例数)	Fisherの 直接確率計算 法
本剤群	59.4% (60/101例)	P<0.001
プラセボ群	5.8% (3/52例)	

中止例は非治癒例として取り扱った。

治癒の定義：臨床的治癒（爪甲混濁部が完全に消失）、かつ真菌学的治癒（直接鏡検にて白癬菌が陰性化）したもの。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{24) 25)}

(1) 抗真菌活性（*in vitro*）

本剤の活性本体であるラブコナゾールは、爪白癬の主要原因菌である *Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* の新鮮臨床分離株に対し、強い抗真菌活性を示した。

表 新鮮臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種（株数）	MIC (µg/mL)		
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>T. rubrum</i> (51)	≤0.03 - 0.12	≤0.03	0.06
<i>T. mentagrophytes</i> (20)	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06

(2) モルモット皮膚糸状菌症モデルに対する作用（*in vivo*）

モルモット *Trichophyton mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状の改善及び用量依存的な感染局所体毛の菌陰性化率の増加が認められた。

2. 作用機序²⁶⁾

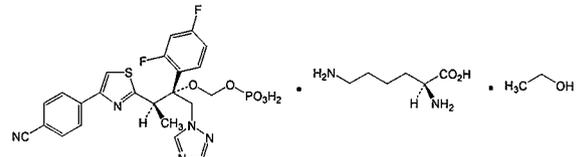
本剤は、ラブコナゾールのプロドラッグ（ホスホノキシメチル化合物：ホスラブコナゾール）であり、動物及びヒトに投与すると速やかにラブコナゾールに代謝される。ラブコナゾールは、真菌細胞の膜成分であるエルゴステロール生合成を阻害することにより、抗真菌作用を示す。

【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名：ホスラブコナゾール-L-リシンエタノール付加物
(Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate) (JAN)

化学名：{[(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]oxy)methyl dihydrogen phosphate mono[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate

構造式：



分子式：C₂₃H₂₀F₂N₅O₅PS · C₆H₁₄N₂O₂ · C₂H₆O

分子量：739.73

性状：本品は、白色～黄色の粉末である。

溶解性：水に溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融点：148～156℃（分解）

比旋光度〔α〕_D²⁰：+6.6°（50mg、水、5mL、100mm）

【取扱い上の注意】

湿気を避けて室温保存すること。

【包装】

ネイリンカプセル 100mg 84カプセル（PTP 14カプセル×6）

【主要文献】

- 1) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第Ⅱ相臨床試験（日本人爪白癬患者を対象とした試験 試験番号：BFE1224-210）
- 2) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第Ⅲ相臨床試験（日本人爪白癬患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験 試験番号：SKS-11-01）
- 3) 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（ラットを用いたBFE1224の経口投与による胚・胎児発生に関する試験）
- 4) 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（ウサギを用いたBMS-379224の静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験）
- 5) 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（ラットを用いたBFE1224の経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）

- 6) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (¹⁴C-BFE1224 のラット単回経口投与におけるラブコナゾールの胎盤通過及び乳汁排泄)
- 7) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第 I 相臨床試験 (日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験 試験番号：BFE1224-010)
- 8) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第 I 相臨床試験 (日本人健康成人男性を対象とした食事の影響試験 試験番号：BFE1224-060)
- 9) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人海外第 I 相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした単回投与及び反復一維持用量投与試験 試験番号：E1224-A001-002)
- 10) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (¹⁴C-ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率)
- 11) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (¹⁴C-ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血球移行性)
- 12) Ueda Y, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2003 Nov; 13 (21) : 3669-72.
- 13) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (¹⁴C-ラブコナゾールの凍結肝細胞を用いた比較代謝)
- 14) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第 I 相臨床試験 (日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験 試験番号：BFE1224-020)
- 15) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (ラブコナゾールの CYP 代謝酵素阻害)
- 16) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (ラブコナゾールの CYP 代謝酵素誘導)
- 17) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (¹⁴C-ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する基質認識性)
- 18) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する阻害作用)
- 19) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人海外第 I 相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：E1224-A001-004)
- 20) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人海外第 I 相臨床試験 (外国人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：AI422-011)
- 21) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (日本人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：BFE1224-070)
- 22) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第 I 相臨床試験 (日本人肝機能障害者及び健康成人を対象とした薬物動態試験 試験番号：BFE1224-050)
- 23) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人海外第 I 相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした QTc 間隔検討試験 試験番号：E1224-A001-006)
- 24) Yamaguchi, H. et al. Med. Mycol. J., 2014; 55(4): J157-63.
- 25) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬理試験 (ラブコナゾールのモルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける作用)
- 26) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬理試験 (ラブコナゾールの *C. albicans* 及び *C. krusei* のエルゴステロール生合成阻害作用)

【文献請求先】

主要文献 (社内資料含む) は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部
 〒107-0051 東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号
 TEL. 03-5412-7817
 FAX. 03-3796-6560

製造販売元

佐藤製薬株式会社

東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号

(新聞発表用)

1	販 売 名	テセントリク点滴静注1200 mg
2	一 般 名	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1バイアル中にアテゾリズマブ (遺伝子組換え) を1200 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回1200 mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
6	効 能 ・ 効 果	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
7	備 考	別紙：添付文書 (案)

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

規制区分：生物由来製品
 劇薬
 処方箋医薬品^{注2)}
 貯 法：遮光、2～8℃保存
 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

テセントリク®点滴静注1200mg
TECENTRIQ®
 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

承認番号	*****AMX*****
薬価収載	****年**月
販売開始	****年**月
国際誕生	2016年5月



【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販 売 名		テセントリク点滴静注1200mg
成分・含有量（1バイアル中）	内容量	20.0mL
	有効成分	アテゾリズマブ（遺伝子組換え） ^{注3)} 1200mg
添加物		L-ヒスチジン62.0mg、氷酢酸16.5mg、精製白糖821.6mg、ポリソルベート20 8.0mg
	剤形	注射剤（バイアル）
	性状	澄明～乳白光を呈する無色～帯褐色の液
	pH	5.5～6.1
	浸透圧比	0.45～0.80

注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 化学療法未治療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。
- 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【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、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患等の呼吸器障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	Grade 2（AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍の増加）が5日を超えて継続する場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上（AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加）の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
膵炎	Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 Grade 2又は3の膵炎	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発	本剤を中止する。

注1) PD-L1: Programmed Death Ligand 1
 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	性の肺炎	
内分泌障害	Grade 3以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	・ 症候性の甲状腺機能低下症 ・ 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1 mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2以上の副腎機能不全	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全 Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
	全Gradeのギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
眼障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。
	Grade 3以上の場合	本剤を直ちに中止する。

Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる

【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) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患

の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕

- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能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期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能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期間中は定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4等の測定) 等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (5) Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

3. 副作用

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (OAK試験) で本剤が投与された609例 (日本人56例を含む) において、390例 (64.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例 (14.3%)、悪心53例 (8.7%)、食欲減退52例 (8.5%)、無力症51例 (8.4%)、発熱50例 (8.2%)、下痢47例 (7.7%)、発疹42例 (6.9%)、そう痒症38例 (6.2%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患: 間質性肺疾患 (1.3%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、肝炎: AST (GOT) 増加 (3.9%)、ALT (GPT) 増加 (3.8%)、Al-P増加 (1.3%)、 γ -GTP増加 (0.5%)、ビリルビン増加 (0.5%) 等を伴う肝機能障害、肝炎 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 3) 大腸炎、重度の下痢: 大腸炎 (0.3%)、重度の下痢 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 4) 肺炎: 肺炎 (頻度不明^{注4)}) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 5) 1型糖尿病: 1型糖尿病 (0.2%) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投

与する等の適切な処置を行うこと。

6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症 (2.5%)、甲状腺機能亢進症 (0.8%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

7) 副腎機能障害：副腎機能不全 (0.2%) 等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

8) 下垂体機能障害：下垂体炎 (0.2%) 等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

9) 脳炎、髄膜炎：脳炎 (0.2%)、髄膜炎 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

10) 神経障害：末梢性ニューロパチー (1.1%)、ギラン・バレー症候群 (0.5%) 等の神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11) 重症筋無力症：重症筋無力症 (頻度不明^{注4)}) があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明^{注4)})、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明^{注4)})、多形紅斑 (0.3%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

13) 腎機能障害：急性腎障害 (0.3%)、腎不全 (頻度不明^{注4)})、尿細管間質性腎炎 (頻度不明^{注4)}) 等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

14) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎 (頻度不明^{注4)})、横紋筋融解症 (0.2%) があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

15) Infusion reaction (Infusion reaction) (0.8%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^{注4)}	1%以上～5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、不眠症、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚	
眼			眼乾燥

消化器	悪心 (8.7%)、食欲減退 (8.5%)、下痢 (7.7%)、嚥下障害※	便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	
循環器			潮紅、低血圧
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、上気道感染、胸水、肺炎	低酸素症、鼻閉
皮膚	発疹 (6.9%)、そう痒症 (6.2%)	皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹	ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑、寝汗、蕁麻疹
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋骨格痛、背部痛	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋痙攣
脾	アミラーゼ増加※、リパーゼ増加※		
泌尿器			血中クレアチニン増加
血液		貧血、血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、白血球減少	
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症	高カリウム血症、脱水、低リン酸血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症
その他	疲労 (14.3%)、無力症 (8.4%)、発熱 (8.2%)	体重減少、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、悪寒、倦怠感、粘膜の炎症	過敏症

注4) 各事象の発現頻度は、OAK試験の頻度を記載し、OAK試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

4. 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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。]
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

6. 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。]

7. 適用上の注意

- 調製時：
 - 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
 - 調製時は静かに転倒混和すること。
 - 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

(2) 投与時：

- 1) 0.2又は0.22 µmのインラインフィルターを使用すること。
- 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。

8. その他の注意

- (1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) カニクイザルに本剤50 mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

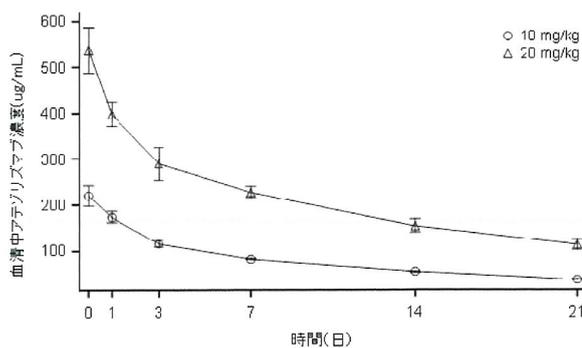
1. 血中濃度

(1) 単回投与（日本人における成績）¹⁾

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20 mg/kg^{注5)}を90分(±15分)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した。

注5) 承認された用法・用量は1200 mgを3週間間隔投与である。

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=3、平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量 N=3、平均値±標準偏差）

投与量 (mg/kg)	C _{max} * (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	V _{ss} (L)	CL (L/day)	t _{1/2} (day)
10	220±21.9	2290±101	3.72±1.14	0.236±0.0572	11.7±0.969
20	536±49.4	6630±668	3.82±0.718	0.213±0.0609	13.0±1.32

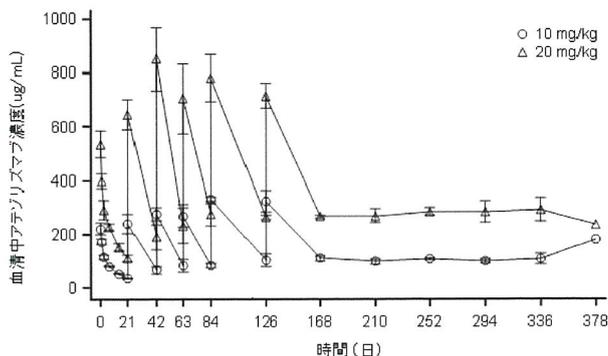
*C_{max}：初回投与時（Cycle 1 Day 1）の投与後 30 分の採血

(2) 反復投与（日本人における成績）¹⁾

日本人の進行固形癌患者 3 例ずつに本剤 10 又は 20 mg/kg^{注5)}を 3 週間間隔で 90 分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は 1.25～3.06 であった。

注 5) 承認された用法・用量は 1200 mg を 3 週間間隔投与である。

反復投与時の血清中濃度推移
(各用量 N=1~3、平均値±標準偏差)



(3) 反復投与（日本人における成績）²⁾

非小細胞肺癌患者 613 例(日本人患者 56 例)を対象に本剤 1200 mg を 3 週間間隔で 60 分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値 ± 標準偏差 (例数)）

サイクル	採血時点	血清中濃度(µg/mL)
Cycle1 Day1	投与 30 分後	452 ± 107 (N=56)
Cycle2 Day1	投与前	98.2 ± 32.4 (N=46)
Cycle3 Day1	投与前	162 ± 40.8 (N=40)
Cycle4 Day1	投与前	188 ± 55.6 (N=35)
Cycle8 Day1	投与前	224 ± 99.1 (N=18)

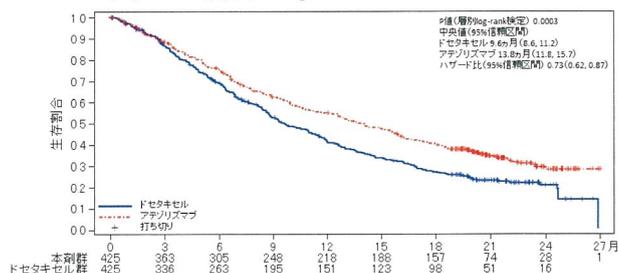
【臨床成績】

＜国際共同第 III 相臨床試験（OAK 試験）における成績＞³⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{注6)}のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1225 例(本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例)を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第 III 相試験を実施した。本剤 1200 mg 又はドセタキセル 75 mg/m²を 3 週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された 850 例(日本人 64 例を含む)の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比 [95%信頼区間]：0.73 [0.62, 0.87]、P=0.0003 [層別 log-rank 検定]、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 13.8 [11.8, 15.7] カ月、ドセタキセル群で 9.6 [8.6, 11.2] カ月であった。

注 6) EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

OAK 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全患者集団）



【薬効薬理】 4,5)

アテゾリズマブは、ヒト PD-L1 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1 とその受容体である PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

(Atezolizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質

分子式：H鎖 (C₂₁₉₁H₃₃₆₂N₅₈₀O₆₆₅S₁₅)

L鎖 (C₁₀₃₂H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₄S₆)

分子量：144,610.56

【包装】

テセントリク点滴静注1200mg：20mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) Mizugaki H et.al. : Invest New Drugs, 34: 596, 2016
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書（OAK 試験）
- 3) Rittmeyer A et. al. : Lancet, 389: 255, 2017（OAK 試験）
- 4) 社内資料：In vitro 結合性及び結合阻害活性の評価
- 5) 社内資料：マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

【文献請求先】

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。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

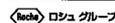
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町2-1-1



®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ベスポンサ点滴静注用 1 mg
2	一 般 名	イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ベスポンサ点滴静注用 1 mg (1 バイアル中イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 1 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) として 1 日目は 0.8 mg/m^2 (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。1 サイクル目は 21~28 日間、2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病
7	備 考	イノツズマブ オゾガマイシンは、N-アセチル- γ -カリケアマイシンを遺伝子組み換えヒト化抗 CD22 抗体に共有結合させた抗体薬物複合体である。 別紙：添付文書 (案)

抗悪性腫瘍剤

抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD22 モノクローナル抗体

生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品^(注)

ベスポンザ[®]点滴静注用 1 mg

BESPONSA[®] Injection 1 mg

イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

貯 法：2～8℃、遮光
 使用期限：最終年月を外箱等に記載
 注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。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を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。[「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]

治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。
 [「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]

【用法・用量】

通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8 mg/m²（体表面積）、8及び15日目は0.5 mg/m²（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 1サイクル目の期間は原則21日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2サイクル目以降の1日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として0.5 mg/m²（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が5%未満で、末梢血中の白血球芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。
2. 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。
 - (1) **HSCTの施行を予定している場合**
 投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止すること。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]
 - (2) **HSCTの施行を予定していない場合**
 6サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。
3. 本剤を7サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
4. 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/μL以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が1,000/μL以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/μL ^(注) 以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認め

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

成分	販売名	ベスポンザ点滴静注用 1 mg
有効成分	イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）	1 mg
添加物	トロメタモール	10 mg
	精製白糖	201 mg
	ポリソルベート 80	0.4 mg
	塩化ナトリウム	2.3 mg
	塩酸	適量

2. 性状

本剤は白色～類白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）である。

pH	7.4～8.6 [0.25 mg/mL 注射用水]
浸透圧	165～245 mOsm/kg [0.25 mg/mL 注射用水]

本剤は製造工程で、チャイニーズハムスター卵巣細胞を使用している。

【効能・効果】

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、適応となる患者の選択を行うこと。
3. 本剤投与による造血幹細胞移植（HSCT）施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、HSCTの施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の

1.8.1 添付文書（案）

	られた場合は、血小板数が50,000/ μ L以上になるまで休薬する。
好中球絶対数 1,000/ μ L 未満又は血小板数 50,000/ μ L ^{註1} 未満	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 ・好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上 ・好中球絶対数が1,000/ μ L以上、かつ血小板数が50,000/ μ L以上

注：次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS 又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍超又は AST (GOT) /ALT (GPT) が施設基準値上限の 2.5 倍超 ^{註1)}	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下又は AST (GOT) /ALT (GPT) が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。重症度に応じ、投与を再開できる。重篤な infusion reaction の場合は、投与を中止する。
グレード 2 ^{註2)} 以上の非血液毒性	投与前に、グレード 1 又は本剤による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

注 1：ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

注 2：グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節
7日未満	同一サイクル内で、次の投与を延期する。（投与間隔は6日間以上あけること）
7日以上	同一サイクル内で、次の投与を行わない。
14日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を25%減量する。 1サイクルの各投与量を25%減量した後の発現：次の1サイクルあたりの投与回数を2回にする。 1サイクルの投与回数を2回とした後の発現：投与を中止する。
28日超	投与中止を考慮する。

5. infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。[「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]

6. 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。

【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) 肝疾患のある又は VOD/SOS の既往歴のある患者 [肝疾患が増悪する又は VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]
- (2) HSCT 施行歴のある患者 [VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]
- (3) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) VOD/SOS 等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合には、HSCT の施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後の HSCT において、前処置として 2 種類のアルキル化剤は避け、HSCT 施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]
- (2) 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態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」、「慎重投与」及び「副作用」の項参照]
- (3) infusion reaction があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]
- (4) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 肺炎があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的な酵素素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「副作用」の項参照]
- (6) 本剤による治療前に末梢血芽球数が 10,000/ μ L を超える場合には、ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等を投与し、末梢血芽球数を 10,000/ μ L 以下にすることが望ましい。

3. 副作用

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 164 例中（日本人 13 例を含む）140 例（85.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少 64 例（39.0%）、血小板減少 57 例（34.8%）、白血球減少 40 例（24.4%）、貧血 37 例（22.6%）、infusion reaction 28 例（17.1%）、悪心 25 例（15.2%）、発熱性好中球減少症 23 例（14.0%）、疲労 23 例（14.0%）、リンパ球減少 21 例（12.8%）、 γ -GTP 増加 21 例（12.8%）、AST (GOT) 増加 17 例

イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組み換え)
1.8.1 添付文書 (案)

(10.4%)、高ビリルビン血症 17 例 (10.4%) 等であった。
(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 肝障害

VOD/SOS (2.4%)、 γ -GTP 増加 (12.8%)、AST (GOT) 増加 (10.4%)、高ビリルビン血症 (10.4%)、ALT (GPT) 増加 (8.5%)、血中アルカリホスファターゼ増加 (5.5%) 等があらわれることがあるので、VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「その他の注意」の項参照]

2) 骨髄抑制

好中球減少 (39.0%)、血小板減少 (34.8%)、白血球減少 (24.4%)、貧血 (22.6%)、発熱性好中球減少症 (14.0%)、リンパ球減少 (12.8%)、汎血球減少症 (0.6%) 等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]

3) 感染症

肺炎 (2.4%)、敗血症 (1.8%)、敗血症性ショック (1.2%) 等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

4) 出血

鼻出血 (3.7%)、消化管出血 (1.2%) 等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照]

5) infusion reaction

発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含む infusion reaction (17.1%) があらわれることがあるので、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中止等の適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]

6) 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群 (1.8%) があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。

7) 肺炎

肺炎 (頻度不明)、リパーゼ増加 (6.1%)、アミラーゼ増加 (2.4%) 等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

	5%以上	2~5%未満
消化器	悪心、嘔吐、下痢、腹痛	便秘
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症
精神・神経		不眠症、味覚異常
皮膚		そう痒症
その他	疲労、頭痛、発熱	無力症

副作用の頻度は、再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象

とした国際共同第Ⅲ相試験の 2016 年 9 月までの集計に基づく。

4. 高齢者への投与

高齢者では HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「その他の注意」の項参照]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物試験 (ラット) において、臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量で胚・胎児毒性 (胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形) が認められ、1.4 倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている。]

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている。]

6. 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及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

本剤は、光の影響を受けやすいため、調製時、投与時は光 (紫外線) を避けること。溶解から投与終了迄は 8 時間以内とすること。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は適切に廃棄すること。

(1) 調製時

本剤は、無菌的に調製を行うこと。

1) 溶解方法

1 バイアルに日局注射用水 4 mL を加え、ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液 (調製後溶液：濃度 0.25mg/mL) は無色澄明〜わずかに濁っており、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、2~8°C で遮光保存し、4 時間以内に使用すること。

2) 希釈方法

溶解から希釈は 4 時間以内に行うこと。患者の体表面積より計算した必要量をバイアル (調製後溶液：濃度 0.25mg/mL) から抜きとり、総液量約 50 mL となるように点滴容器 (日局生理食塩液) に加える。ゆっくりと転倒混和し、振とうは避けること。バイアル内の残液は適切に廃棄すること。点滴容器は、ポリ塩化ビニル (PVC) 製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル (EVA) 製が望ましい。希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、室温又は、凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。

(2) 投与時

1) 投与経路

本剤は点滴静注とし、急速静注しないこと。

2) 投与前

希釈液が 2~8°C で保存されている場合は、投与約 1 時間前に室温に戻しておくこと。

イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組み換え)

1.8.1 添付文書 (案)

ろ過する場合は、ポリエーテルスルホン (PES) 製、ポリフッ化ビニリデン (PVDF) 製又は親水性ポリスルホン (HPS) 製のフィルターが望ましい。ナイロン製又は合成繊維素エステル (MCE) 製のフィルターは使用しないこと。

3) 投与時

室温で、50 mL/時間の投与速度で1時間かけて点滴静注すること。

点滴ラインは、ポリ塩化ビニル (PVC) 製、ポリオレフィン製又はポリブタジエン製が望ましい。

他剤との混注はしないこと。

8. その他の注意

- 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした非盲検無作為化比較試験において、全生存期間の部分集団解析の結果、HSCT が施行された患者集団において、対照 (化学療法) 群 (n=33) に対する本剤群 (n=77) のハザード比は 1.376 [97.5% 信頼区間: 0.729, 2.596] であった。また、HSCT 施行 100 日後までの死亡は、本剤群で 20/77 例 (26.0%)、対照群で 2/33 例 (6.1%) であった。[「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照]
- 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 0.2 倍以上の曝露量で精子減少ならびに前立腺及び精囊の萎縮を伴う精巣変性が認められた。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において卵巣、子宮、膣又は乳腺の萎縮が認められた²⁾。
- マウスを用いた小核試験において本剤は染色体異常を誘発した。また、本剤から遊離する細胞毒性物質である N-Ac-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドロラジド (DMH) は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示した³⁾。
- 本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 0.2 倍以上の曝露量で肝臓にオーバル細胞の過形成、変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。また、サルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 2.9 倍の曝露量で 1 例に変異肝細胞巣が認められた⁴⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度⁵⁾

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者に本剤を 1 サイクル 28 日 (初回サイクルのみ 21 日) とし、1 日目は 0.8 mg/m²、8 及び 15 日目は 0.5 mg/m² で点滴静注したとき、162 例の薬物動態解析対象集団 (日本人患者 13 例) の血清中濃度を以下に示す。

イノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度

サイクル	第 1 日目の投与量 (mg/m ²)	測定日 (日)	濃度 ^{5), 6)} (ng/mL)				
			n	投与前	n	投与終了時	
1	0.8	1	-	-	128	211 (110)	
		8	151	6.84 (276)	126	194 (117)	
		15	147	21.3 (168)	117	170 (46)	
2	0.8	1	27	11.5 (145)	27	231 (43)	
		8	24	46.8 (79)	0	NA	
	0.5	1	94	38.2 (134)	80	222 (56)	
		8	91	65.9 (75)	0	NA	
	4	0.8	1	2	78.2, 109	1	330
			8	2	164, 190	0	NA
0.5		1	42	58.2 (49)	34	316 (119)	
		8	36	89.3 (35)	0	NA	

注 1: 平均値 (%変動係数) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、-: 測定せず、NA: データなし
 注 2: 濃度は 1.8 mg/m² 投与 (1 サイクルを 21~28 日間として 0.8 mg/m²、0.5 mg/m² 及び 0.5 mg/m² を分割投与) したときの実測値であり、観測値が定量下限 (1 ng/mL) 未満の場合は 0 ng/mL として計算した。

2. 分布^{6), 7)}

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者 234 例 (日本人 13 例及び外国人 221 例) の定常状態 (4 サイクル目) における総分布容積は約 12 L であった。

in vitro 試験では、N-アセチル-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドロラジド (DMH) のヒト血漿蛋白に対する結合率は約 97% である。

in vitro 試験では、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は、P-糖タンパク質の基質であることが示されている。

3. 代謝⁸⁾

in vitro 試験では、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は主に非酵素的な還元で代謝されると考えられる。N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH はヒト血清中にはほとんど検出されない。

再発又は難治性の CD22 陽性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤 1.8 mg/m² を 1 時間かけて静脈内投与 (注) した後の尿中には、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH、N-アセチル-ε-カリケアマイシン、脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖部分、N-アセチル-ε-カリケアマイシンの一酸化体及び N-アセチル-ε-カリケアマイシンの還元体が検出された。

注: 本剤の承認用法・用量は 1 日目は 0.8 mg/m² (体表面積)、8 及び 15 日目は 0.5 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休養する。[「用法・用量」の項参照]

4. 排泄⁹⁾

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者 234 例 (日本人 13 例及び外国人 221 例) の定常状態 (4 サイクル目) におけるクリアランスは 0.0333 L/hr であり、終末相の半減期は 12.3 日であった。

【臨床成績】

再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第 III 相試験^{5), 10)}

1 又は 2 レジメンの化学療法歴がある再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者¹¹⁾を対象として、本剤群又は対照 (化学療法¹²⁾) 群に無作為化し、有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第 III 相試験を実施した。主要評価項目である CR 又は CRi を達成した患者の割合 (CR+CRi 率)¹³⁾ の解析の結果は下表のとおりであり、対照群に対する本剤群の優越性が示された。

注 1: フィラデルフィア染色体陽性の場合、前治療歴としてイマチニブメシル酸塩を除く少なくとも 1 つのチロシンキナーゼ阻害剤に治療抵抗性又は不耐容である患者が組入れ対象とされた。また、末梢血芽球数が 10,000/μL 以下の患者が組入れ対象とされた。

注 2: 「フルダラビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) (FLAG)」、「シタラビン+ミトキサントロン」又は「高用量シタラビン (HIDAC)」から選択

注 3: 以下の条件をすべて満たすことを CR とした。また、CR のうち血小板数又は好中球絶対数の回復 (血小板数 100,000/μL 以上又は好中球絶対数 1,000/μL 以上) を伴わない場合を CRi とした。

- 骨髄中の芽球が 5%未満
- 末梢血中の白血球芽球及び髄外病変の消失
- 末梢血の血小板数が 100,000/μL 以上、かつ好中球絶対数が 1,000/μL 以上

イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組み換え)

1.8.1 添付文書 (案)

寛解 (CR+CRi) 率の結果 (2014年10月2日データカットオフ)

	本剤群 (109例)	対照群 (109例)
CR又はCRiを達成した被験者数	88/109例	32/109例
CR+CRi率% (95%信頼区間)	80.7 (72.1, 87.7)	29.4 (21.0, 38.8)
p値 ^{注4}		p<0.0001

注4: χ^2 検定 (有意水準片側0.0125)

また、全生存期間 (中央値 [97.5%信頼区間]) の最終解析時の結果は本剤群で7.7 [6.0, 9.2] カ月、対照群で6.7 [4.9, 8.3] カ月であり、対照群に対する本剤群の優越性は示されなかった (ハザード比0.770 [97.5%信頼区間: 0.578, 1.026]、[層別 log-rank 検定 p=0.0203 (有意水準片側0.0104)]、2016年3月8日データカットオフ)。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

(1) *in vitro* 試験¹¹⁾

CD22 陽性の急性リンパ性白血病細胞由来 Reh, RS4;11 及び SUP-B15 細胞株に対して増殖抑制作用を示した。

(2) *in vivo* 試験¹²⁾

Reh 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、Reh 細胞株を静脈内移植した重症複合型免疫不全 (SCID) マウスにおいて、がんの進展による後肢麻痺発症の抑制を示した。

2. 作用機序^{13,14)}

本剤は、CD22 抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、加水分解を受けて生じた N-アセチル- γ -カリケアマイシン ジメチルヒドРАЗドのジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、DNA 二本鎖を切断することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

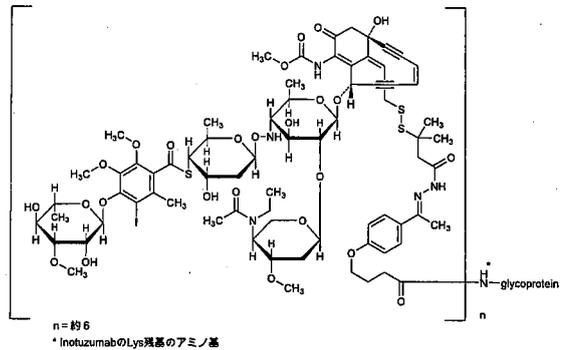
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)

(Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination))
[JAN]

本質: イノツズマブ オゾガマイシンは、抗体薬物複合体 (分子量: 約 159,000) であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体 (分子量: 約 149,000) の平均 6 個の Lys 残基に、オゾガマイシン (メチル{(1R, 4Z, 8S, 13E)-8-(4, 6-ジデオキシ-4-[[4-S-(4-[(6-デオキシ-3-O-メチル- α -L-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5, 6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル)-4-スルファニル- β -D-リボヘキソピラノシル)オキシ]アミノ)-2-O-[2, 4-ジデオキシ-4-(N-エチルアセトアミド)-3-O-メチル- α -L-トレオペンチピラノシル]- β -D-グルコピラノシルオキシ]-13-[2-((4-[2-(1-[[4-(4-アミノ-4-オキソピリル)オキシ]フェニル)エチリデン]ヒドРАЗニル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル)ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソピシクロ[7.3.1]トリデカ-4, 9-ジエン-2, 6-ジイン-10-イル)カルバミン酸 (C₇₃H₉₇IN₆O₂₅S₃; 分子量: 1,681.68) が結合している。抗体部分は、ヒトモノクローナル抗体で、マウス抗ヒト CD22 抗体の相補性決定部及びヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

構造式:



【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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ずること。

【包装】

ベスボンサ点滴静注用 1 mg : 1 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料: 生殖発生毒性試験
- 2) 社内資料: 反復投与毒性試験
- 3) 社内資料: 遺伝毒性試験
- 4) 社内資料: 反復投与毒性試験
- 5) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (B1931022 試験)
- 6) 社内資料: 母集団薬物動態解析
- 7) 社内資料: タンパク結合率に関する試験
- 8) 社内資料: トランスポーターに関する試験
- 9) 社内資料: 代謝経路に関する試験
- 10) Kantarjian HM, et al. : N Engl J Med. 375(8) : 740, 2016
- 11) 社内資料: 薬効薬理試験 (*in vitro*)
- 12) 社内資料: 薬効薬理試験 (*in vivo*)
- 13) 社内資料: 作用機序に関する試験
- 14) Shor B, et al. : Mol Immunol. 67 : 107, 2015

【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ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【 製 造 販 売 】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7