

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品オレンシア点滴静注用250mg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
- 議題2 医薬品ゾフルーザ錠10mg及び同錠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
- 議題3 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」、同点滴静注用150mg「NK」、同点滴静注用60mg「CTH」及び同点滴静注用150mg「CTH」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 ダラツムマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ミティキュアダニ舌下錠3,300JAU及び同ダニ舌下錠10,000JAUの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品アシテアダニ舌下錠100単位(IR)及び同ダニ舌下錠300単位(IR)の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」、同点滴静注用150mg「NK」、同点滴静注用60mg「CTH」及び同点滴静注用150mg「CTH」の製造販売承認について
- 議題4 医薬品ハーボニー配合錠の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品ザイティガ錠250mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品FDGスキャン注の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 医療用医薬品の再審査結果について
(ユナシン-S静注用0.75g、同静注用1.5g、同静注用3g、
同キット静注用1.5g及び同キット静注用3g)
(レイアタツツカプセル150mg及び同カプセル200mg)
(バラクルード錠0.5mg)
(ファムビル錠250mg)
(アービタックス注射液100mg)
(テモダールカプセル20mg、同カプセル100mg及び同点滴静注用100mg)

4. その他

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

5. 閉会

平成30年2月2日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	オレンシア点滴静注用250 mg	ブリistol・マイヤーズスクイブ(株)	製販	一変	アバクセプト (遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	審議	ソフルーザ錠10 mg 同 錠20 mg	塩野義製薬(株)	製販	承認	パロキサビル マルボキシル	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	先駆け審査指定品目	8年	原体:非該当 製剤:非該当
1	報告	ミテイクアダニ舌下錠3,300 JAU 同 ダニ舌下錠10,000 JAU	鳥居薬品(株)	製販	一変	なし	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法を効能・効果とし、12歳未満の小児用量を追加する新用量医薬品	-	残余 (平成35年9月27日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
2	報告	アシテアダニ舌下錠100単位(IR) 同 ダニ舌下錠300単位(IR)	塩野義製薬(株)	製販	一変	なし	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法を効能・効果とし、12歳未満の小児用量を追加する新用量医薬品	-	残余 (平成35年3月25日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
3	報告	トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」 同 点滴静注用150mg「NK」 同 点滴静注用60mg「CTH」 同 点滴静注用150mg「CTH」	(1)(2) 日本化薬(株) (3)(4) Celltrion Inc.	製販 製販 製販	承認 承認 承認	トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続1]	HER2 過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌を効能・効果とするバイオ後続品	-	-	原体:非該当 製剤:非該当
4	報告	ハーボニー配合錠	ギリアド・サイエンシズ(株)	製販	一変	レジバスピル アセトン付加物/ソホスピル	セログループ2(ジェノタイプ2)のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の効能・効果を追加とする新効能医薬品	-	残余 (平成35年7月2日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
5	報告	ザイティガ錠250mg	ヤンセンファーマ(株)	製販	一変	アピラテロン 酢酸エステル	内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌の効能・効果を追加とする新効能医薬品	優先審査	残余 (平成34年7月3日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
6	報告	FDGスキャン注	日本メジファインクス(株)	製販	一変	フルデオキシ グルコース (¹⁸ F)	大型血管炎の診断における炎症部位の可視化の効能・効果を追加とする新効能医薬品	事前評価済告知申請	-	原体:非該当 製剤:非該当

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い												
ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	オレンシア点滴静注用 250 mg	一部変更 部会：審議／分科会：報告												
一般名	アバタセプト（遺伝子組換え）													
効能・効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p style="text-align: center;">関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加、取消線部削除）</p>													
用法・用量	<p><u>関節リウマチ</u></p> <p>通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">患者の体重</td> <td style="text-align: center;">投与量</td> <td style="text-align: center;">バイアル数</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">60 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">500 mg</td> <td style="text-align: center;">2 バイアル</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">60 kg 以上 100 kg 以下</td> <td style="text-align: center;">750 mg</td> <td style="text-align: center;">3 バイアル</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">100 kg を超える</td> <td style="text-align: center;">1 g</td> <td style="text-align: center;">4 バイアル</td> </tr> </table> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u></p> <p>通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は1回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は1回 1 g を点滴静注すること。</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>		患者の体重	投与量	バイアル数	60 kg 未満	500 mg	2 バイアル	60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル	100 kg を超える	1 g	4 バイアル
患者の体重	投与量	バイアル数												
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル												
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル												
100 kg を超える	1 g	4 バイアル												
申請年月日	平成 29 年 3 月 30 日													
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品													
再審査期間	4 年													
承認条件	RMP、市販直後調査													
その他	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目													
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・若年性特発性関節炎（以下、「JIA」）は、16 歳未満で発症する、少なくとも 6 週間以上持続する原因不明の関節炎と定義される自己免疫疾患であり、小児期リウマチ性疾患に分類される。多関節に活動性を有する JIA は、臨床症状、検査所見、遺伝的背景等において RA に類似するとされている。 ・本邦における JIA の有病率は、小児人口 10 万人あたり、10～15 人と推定されており、そのうち関節型は全体の約 50%とされている。平成 26 年の総務省の調査から、18 歳未満の人口約 2,000 万人を踏まえると、関節型の JIA 患者は約 1,250 例と考えられ、このうち本剤の投与対象となるメトトレキサート（以下、「MTX」）不応例は 25～30% と考えられている。 													

[開発の経緯]

- ・多関節に活動性を有する JIA 治療に対する新規作用機序を有する薬剤として、日本小児リウマチ学会からの開発要請を受け、厚生労働省の第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性の高い薬剤に該当するとの評価を得たのち、平成 24 年 4 月に厚生労働省から申請者に対し本剤の開発要請がなされた（「未承認薬・適応外薬の開発の要請について（医政研発 0406 第 1 号・薬食審査発 0406 第 1 号）」）。当該要請を踏まえ、本邦における本効能・効果に係る臨床開発開始され、今般、当該国内臨床試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

[作用機序・特徴]

- ・抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に特異的に結合することで、CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的に阻害し、T 細胞の活性化を抑制する。

[類薬]

- ・アクテムラ点滴静注用 80 mg/200 mg/400 mg（トシリズマブ（遺伝子組換え））、エンブレル皮下注用 10 mg/25 mg（エタネルセプト（遺伝子組換え））、ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL/40 mg シリンジ 0.8 mL/40 mg シリンジ 0.4 mL/80 mg シリンジ 0.8mL/40 mg ペン 0.4 mL（アダリムマブ（遺伝子組換え））。

[臨床上の位置づけ]

- ・類薬と同様の位置づけであり、MTX 等の既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する治療薬の選択肢の一つとなる。

[海外の開発状況]

- ・米国 2008 年、欧州 2010 年承認。

[その他]

- ・特記なし

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い								
塩野義製薬株式会社	ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告								
一般名	バロキサビル マルボキシル									
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症									
用法・用量	<p>1. 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠（バロキサビル マルボキシルとして 40 mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠（バロキサビル マルボキシルとして 80 mg）を単回経口投与する。</p> <p>2. 通常、12 歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">体重</th> <th style="text-align: center;">用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">40 kg 以上</td> <td style="text-align: center;">20 mg 錠 2 錠（バロキサビル マルボキシルとして 40 mg）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">20 kg 以上 40 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">20 mg 錠 1 錠（バロキサビル マルボキシルとして 20 mg）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10 kg 以上 20 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">10 mg 錠 1 錠（バロキサビル マルボキシルとして 10 mg）</td> </tr> </tbody> </table>		体重	用量	40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠（バロキサビル マルボキシルとして 40 mg）	20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠（バロキサビル マルボキシルとして 20 mg）	10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠（バロキサビル マルボキシルとして 10 mg）
体重	用量									
40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠（バロキサビル マルボキシルとして 40 mg）									
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠（バロキサビル マルボキシルとして 20 mg）									
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠（バロキサビル マルボキシルとして 10 mg）									
申請年月日	平成 29 年 10 月 25 日									
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品									
再審査期間	8 年									
承認条件	RMP、市販直後調査									
その他	先駆け審査指定品目									
概要	<p>[対象疾患] A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦における感染者数は年間 1,450 万人程度（推定）で半数が小児である。 <p>[開発の経緯] ・ インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験の成績が得られ、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等から、今般、製造販売承認申請が行われた。</p> <p>[作用機序・特徴] ・ 消化管から吸収されると速やかに活性本体である S-033477 に変換され、A 型及び B 型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を阻害することにより、ウイルスの転写反応を阻害し、増殖を抑制する。</p> <p>[類薬] ・ リレンザ（ザナミビル水和物） ・ タミフルカプセル 75、同ドライシロップ 3%（オセルタミビルリン酸塩） ・ イナビル吸入粉末剤 20 mg（ラニナミビルオクタン酸エステル水和物） ・ ラピアクタ点滴静注用バッグ 300 mg、同点滴静注用バイアル 150 mg（ペラミビル</p>									

	<p>水和物)</p> <p>[臨床上の位置付け]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 治療選択肢の一つとなり得る。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 海外で申請・承認されている国はない (2017年11月時点)。
--	---

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
鳥居薬品株式会社	ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU、同ダニ舌下錠 10,000 JAU	一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	なし	
効能・効果	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法 (変更なし)	
用法・用量	通常、成人及び12歳以上の小児には、投与開始後1週間は、ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU を1日1回1錠、投与2週目以降は、ミティキュアダニ舌下錠 10,000 JAU を1日1回1錠、舌下にて1分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがいや飲食を控える。 (取消線部削除)	
申請年月日	平成29年3月24日	
申請区分	1-(6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余(平成35年9月27日まで)	
承認条件	RMP 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 2008年に実施された疫学調査から、本邦における通年性アレルギー性鼻炎の有病率は23.4%と推定されており、小児の通年性アレルギー性鼻炎有病率は、0～4歳で4.0%、5～9歳で22.5%、10～19歳で36.6%と報告されている。 新たに投与対象となる患者数は約3000人(承認後1年間)と申請者は推定している。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、室内塵ダニであるコナヒョウヒダニ <i>Dermatophagoides farinae</i> 及びヤケヒョウヒダニ <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> から抽出、調製されたそれぞれのエキスを抗原活性比1:1の割合で含有する舌下剤である。 本邦において、本剤は、成人及び12歳以上の小児を適用対象として2015年9月に承認されている。今般、国内臨床試験の成績に基づき12歳未満の小児における用法・用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗原に感作された患者に原因抗原を投与することにより、原因抗原に対するアレルギー一症状の発現を抑制する減感作療法用薬 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> アシテアダニ舌下錠 100単位 (IR) 他 (一般名なし) 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL 他 (一般名なし) 	

[臨床上の位置づけ]

- ・12歳未満のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対して、新たな治療選択肢を提供するもの。

[海外の開発状況]

- ・室内塵ダニによるアレルギー性鼻炎に係る効能・効果で、成人に対して、2017年11月現在、米国及びEU諸国を含む17カ国で承認されており、そのうち欧州の12カ国においては12歳以上の小児に対する承認も取得している。

[その他]

- ・なし

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
塩野義製薬 株式会社	アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR)、同ダニ舌下錠 300 単位 (IR)	一部変更 部会：報告/分科会：－
一般名	なし	
効能・効果	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法 (変更なし)	
用法・用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回 100 単位 (IR) を 1 日 1 回舌下投与から開始し、1 回投与量は 100 単位 (IR) ずつ、300 単位 (IR) まで増量する。なお、漸増期間は、原則として 3 日間とするが、患者の状態に応じて適宜延長する。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。 (取消線部削除)	
申請年月日	平成 29 年 3 月 28 日	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余 (平成 35 年 3 月 25 日まで)	
承認条件	RMP 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2008 年に実施された疫学調査から、本邦における通年性アレルギー性鼻炎の有病率は 23.4%と推定されており、小児の通年性アレルギー性鼻炎有病率は、0～4 歳で 4.0%、5～9 歳で 22.5%、10～19 歳で 36.6%と報告されている。 ・新たに投与対象となる患者数は約 8700 人 (ピーク時：2025 年度) と申請者は推定している。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、室内塵ダニであるヤケヒョウヒダニ <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> 及びコナヒョウヒダニ <i>Dermatophagoides farinae</i> から抽出、調製されたそれぞれのエキス原末を抗原活性比 1 : 1 の割合で含有する舌下剤である。 ・本邦において、本剤は、成人及び 12 歳以上の小児を適用対象として 2015 年 3 月に承認されている。今般、国内臨床試験の成績に基づき 12 歳未満の小児における用法・用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗原に感作された患者に原因抗原を投与することにより、原因抗原に対するアレルギー一症状の発現を抑制する減感作療法用薬 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU 他 (一般名なし) ・治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL 他 (一般名なし) 	

[臨床上の位置づけ]

- ・12歳未満のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対して、新たな治療選択肢を提供するもの。

[海外の開発状況]

- ・室内塵ダニによるアレルギー性鼻炎に係る効能・効果で、成人及び12歳以上の小児に対して、2017年11月現在、豪州、韓国及びニュージーランドで承認されている。

[その他]

- ・なし

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ギリアド・サイエン シズ株式会社	ハーボニー配合錠	一部変更 部会：報告
一般名	レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル	
効能・効果	セログループ1 (ジェノタイプ1) 又はセログループ2 (ジェノタイプ2) のC型慢性 肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (下線部追加)	
用法・用量	通常、成人には1日1回1錠(レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400 mg)を12週間経口投与する。	
申請年月日	平成29年4月28日	
申請区分	(4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余期間(平成35年7月2日まで)	
承認条件	RMP	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変 (genotype 2) ・ 本邦における推定患者数は130万~240万人 (20~30%が genotype 2)。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦において、本剤は、「セログループ1 (ジェノタイプ1) のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」を効能・効果として平成27年7月に承認されている。 ・ 今般、genotype 2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした本剤の国内臨床試験成績が得られたこと等から、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レジパスビル (以下、「LDV」) 及びソホスブビル (以下、「SOF」) の活性代謝物であるウリジン三リン酸体が、C型肝炎ウイルス (以下、「HCV」) の複製に関わるNS5A及びNS5Bポリメラーゼをそれぞれ阻害することにより、HCVの増殖を抑制する。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ソバルディ錠 400mg (ソホスブビル) ・ ヴィキラックス配合錠 (オムビタスビル水和物/パリタプレビル水和物/リトナビル) ・ マヴィレット配合錠 (グレカプレビル水和物/ピブレンタスビル) <p>[臨床上の位置付け]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変 (いずれも genotype 2) に対する新たな治療選 	

	<p>択肢の一つ。</p> <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none">genotype 1 の HCV 感染症に対する治療薬として海外 79 カ国で、genotype 2 の HCV 感染症に対する治療薬としてカナダ及びニュージーランドで、それぞれ承認されている（平成 29 年 10 月時点）。
--	--

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.	①トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「NK」 及び同点滴静注用 150 mg 「NK」、②トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「CTH」 及び同点滴静注用 150 mg 「CTH」	新規承認 部会：報告/分科会：－
一般名	トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕	
効能・効果	HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌	
用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続1〕として初回投与時には8 mg/kg（体重）を、2回目以降は6 mg/kgを90分以上かけて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。	
申請年月日	平成29年4月11日	
再審査期間	－	
承認条件	RMP	
その他	バイオ後続品（先行バイオ医薬品：ハーセプチン注射用60及び同注射用150（中外製薬株式会社））	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、ハーセプチン注射用60及び同注射用150（中外製薬株式会社）を先行バイオ医薬品としたバイオ後続品である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）に特異的に結合し、HER2 シグナル伝達阻害、ADCC作用等によりHER2陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ハーセプチン注射用60及び同注射用150（トラスツズマブ（遺伝子組換え）） 〔製剤名（一般名）〕 <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・バイオ後続品であることから、ハーセプチン注射用60及び同注射用150と同様である。 ・ハーセプチンは乳癌及び胃癌への適応を有するが、用途特許が残存するとの申請者の説明により、本剤の申請から乳癌は除かれている。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2017年10月現在、3カ国（モルドバ、アゼルバイジャン、韓国）で承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ヤンセンファーマ株式会社	ザイティガ錠 250 mg	一部変更 部会：報告／分科会：一
一般名	アビラテロン酢酸エステル	
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌 (下線部追加)	
用法・用量	プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000 mgを空腹時に経口投与する。	
申請年月日	平成29年5月26日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余 (平成34年7月3日まで)	
承認条件	RMP	
その他	優先審査	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する*前立腺癌。 本邦における、2015年の前立腺癌の罹患数は98,400人である。 *：3つの予後因子 (①Gleason scoreが8以上、②骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、③内臓転移あり (リンパ節転移を除く)) のうち、2つ以上を有する。以下、同様。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> アビラテロン酢酸エステル (以下、「本薬」) はアンドロゲン合成を阻害する低分子化合物である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、活性体であるアビラテロンに加水分解された後、アンドロゲン合成酵素の一つである17α-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) を阻害することによりアンドロゲン合成を阻害し、アンドロゲン-アンドロゲン受容体を介したシグナル伝達を阻害することで、アンドロゲン依存的な腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> リュープリン (リュープロレリン酢酸塩)、ゾラデックス (ゴセレリン酢酸塩)、カゾデックス (ピカルタミド)、オダイン (フルタミド)、プロスタール (クロルマジノン酢酸エステル)、ゴナックス (デガレリクス酢酸塩)、プレドニン (プレドニゾン) <p style="text-align: right;">[製剤名 (一般名)]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に対する治療選択肢 	

の一つ。

[海外の開発状況]

- 2017年11月時点において、本薬は、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に係る効能・効果にて、28の国又は地域で承認されている。

[その他]

- 特になし

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
日本メジフィジックス株式会社	FDG スキャン注	一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	フルデオキシグルコース (^{18}F)	
効能・効果	<p>1. 悪性腫瘍の診断</p> <p>(1) 肺癌、乳癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断が得られない場合、あるいは、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>(2) 大腸癌、頭頸部癌（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>(3) 脳腫瘍（他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>(4) 膀胱癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない場合）の診断</p> <p>(5) 悪性リンパ腫、悪性黒色腫（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>(6) 原発不明癌（リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な場合）の診断</p> <p>2. 虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断</p> <p>3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断</p> <p>4. <u>大型血管炎の診断における炎症部位の可視化</u> （下線部追記）</p>	
用法・用量	通常、成人には本剤 1 パイアル（検定日時において 185 MBq）を静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。	
申請年月日	平成 29 年 9 月 26 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	<p>「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 29 年 9 月 8 日付 薬生薬審発 0908 第 9 号）に基づく承認申請</p> <p>「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査</p>	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大型血管炎が疑われる患者 ・推定対象患者数は約 6,000 人（平成 25 年度特定疾患医療受給者証保持者数 6,101 人） ・発症年齢は 20 歳前後がピークで若年女性に多く見られ、再燃を繰り返す。全身の循 	

環動態の根幹部分である大動脈本幹が主に罹患することから、重大な循環不全（大動脈閉鎖不全、心筋梗塞等）に直結しうる。

- ・診断は、血液の炎症マーカーと画像診断（DSA,CT,MRA,頸動脈エコー等）により行われる。

[開発の経緯]

- ・本邦において本剤は 2005 年に、てんかん焦点、虚血性心疾患及び悪性腫瘍の診断に係る効能・効果で承認されている。
- ・国内外の教科書及びガイドラインの記載状況、並びに国内における使用実態を踏まえ、関連学会及び患者団体より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して開発要望が提出された。当該会議で取りまとめられた公知申請への該当性に係る報告書を基に平成 29 年 9 月 8 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて事前評価が行われた結果、本申請が可能であると判断された。

[作用機序・特徴]

- ・炎症反応に関与する細胞においてはグルコーストランスポーターの増加及びヘキソキナーゼ活性亢進が生じているため、グルコーストランスポーターにより細胞内に取り込まれる本剤は炎症部位に集積する。そのため、本剤投与後の PET において炎症部位の視覚化が可能となる。

[類薬]

- ・なし

[臨床上の位置づけ]

- ・本剤を用いた PET 検査は、大型血管炎に対する既存の画像診断方法（CT、MRA 及び頸動脈エコー等）では評価が困難な、炎症部位の特定及び炎症の程度の評価が可能であるとされている。

[海外の開発状況]

- ・本申請に関して、欧米等 6 カ国（米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州）のうち、英国、独国及び仏国において承認されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ダラツムマブ (遺伝子組換え)
申 請 者	ヤンセンファーマ株式会社
予定される効能・効果	未治療の多発性骨髄腫
疾 病 の 概 要	多発性骨髄腫 (MM) は造血器悪性腫瘍の一種であり、発症は比較的緩徐であるものの、貧血を主とする造血障害、易感染性、腎障害、溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患であり、治癒を期待できない予後不良の疾患である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 平成26年度のMMの総患者数は、約18,000人と推定されている。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 未治療のMMに対してはボルテゾミブ等を含む多剤併用化学療法が実施されるが再発し、予後不良である。 ・ 本剤は、MM細胞等に高発現しているCD38を標的とするモノクローナル抗体を有効成分としており、MMに対して新たな治療薬として期待できる。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 造血幹細胞移植を伴う大量化学療法非適応の未治療のMM患者を対象に、第III相試験が実施された。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

平成30年2月2日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果 (下線部：今回の再審査対象)	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	①ユナシン-S静注用0.75g ②ユナシン-S静注用1.5g ③ユナシン-S静注用3g ④ユナシン-Sキット静注用1.5g ⑤ユナシン-Sキット静注用3g	ファイザー株式会社	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	①～⑤ ＜適応菌種＞本剤に感性的ブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラニリス、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌 ＜適応症＞肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腹膜炎	①②④⑤平成24年8月10日 ③平成24年12月14日	①②④⑤4年 ③残余期間（平成24年12月14日～平成28年8月9日まで）	カテゴリー1	—
2	レイアタツカプセル150mg、同カプセル200mg	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	アタザナビル硫酸塩	HIV-1感染症	①平成15年12月18日 ②平成23年2月7日（用法及び用量の一部変更承認）	① .10年 ② ①の残余期間（平成23年2月7日から平成25年12月17日まで）	カテゴリー1	—
3	バラクルード錠0.5mg	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	エンテカビル水和物	B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型肝炎肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制	平成18年7月26日	8年	カテゴリー1	—
4	ファミビル錠250mg	旭化成ファーマ株式会社	ファミシクロビル	単独疱疹 帯状疱疹	平成25年2月21日	4年	カテゴリー1	—

平成30年2月2日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果 (下線部：今回の再審査対象)	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
5	アービタックス注射液100 mg	メルクセローノ株式会社	セツキシマブ（遺伝子組換え）	① EGFR 腫性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 頭頸部癌	①平成20年7月16日 ②平成24年12月21日	①8年 ②①の残余期間（平成24年12月21日～平成28年7月15日）	カテゴリ-1	—
6	①テモダールカプセル20mg ②テモダールカプセル100mg ③テモダール点滴静注用100mg	MSD株式会社	テモゾロミド	悪性神経膠腫	①② 平成18年7月26日 ③ 平成22年1月20日	①② 10年 ③ ①②の残余期間（平成22年1月20日～平成28年7月25日）	カテゴリ-1	—

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

1. 販 売 名：バリキサ錠 450 mg

一 般 名：バルガンシクロビル塩酸塩

予定される適応：臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
2	一般名	なし
3	申請者名	鳥居薬品株式会社
4	成分・含量	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU (1錠中コナヒョウヒダニ抽出エキス 1DU (1,650JAU) 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1DU (1,650JAU) を含有) ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU (1錠中コナヒョウヒダニ抽出エキス 3DU (5,000JAU) 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 3DU (5,000JAU) を含有)
5	用法・用量	通常、成人及び12歳以上の小児には、投与開始後1週間は、ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU を1日1回1錠、投与2週日以降は、ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU を1日1回1錠、舌下にて1分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがいや飲食を控える。 (取消線部は今回削除)
6	効能・効果	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法
7	備考	

**〇年〇月改訂(第5版「用法及び用量」の変更に伴う改訂)

*2016年12月改訂

貯法: 気密容器、室温保存

使用期限: 外箱に表示(3年)

注意: 自動分包機には適さない(通常の錠剤に比べて柔らかい)

日本標準商品分類番号

87449

	3,300JAU	10,000JAU
承認番号	22700AMX01022000	22700AMX01023000
薬価収載	2015年11月	
販売開始	2015年12月	
用法追加	〇年〇月	
国際誕生	2015年9月	

ダニアレルギーの減感作療法(アレルゲン免疫療法)薬

処方箋医薬品^(注)

ミティキュア[®]ダニ舌下錠 3,300JAU **
ミティキュア[®]ダニ舌下錠 10,000JAU

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し、本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。薬剤師においては、調剤前に当該医師を確認した上で調剤を行うこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の投与によりショックを起こしたことがある患者
2. 重症の気管支喘息患者
[本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU	ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
成分・含量 (1錠中)	コナヒョウヒダニ抽出エキス 1DU (1,650JAU) 及び ヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1DU (1,650JAU)	コナヒョウヒダニ抽出エキス 3DU (5,000JAU) 及び ヤケヒョウヒダニ抽出エキス 3DU (5,000JAU)
添加物	D-マンニトール、ゼラチン(魚由来)、pH調整剤	
色・剤形	白色～微褐色、円形の凍結乾燥錠剤	
外形	 表面 裏面 側面	
サイズ	直径 12.3mm、厚さ 3.3mm、重量 28mg	

【DU】

開発時に使用したダニ抽出エキスの生物学的活性を相対的に表すために設定した単位。1DU=1,650JAU

【JAU】

アレルギー患者の皮膚試験に基づき一般社団法人日本アレルギー学会により設定された国内独自のアレルゲン活性単位 (Japanese Allergy Units) であり、ダニアレルゲンエキスにおいては Der f 1 と Der p 1 の合計濃度が 22.2~66.7 µg/mL 含まれるエキスを 100,000JAU/mL と表示できる。

【ダニ種及び主要アレルゲン】

コナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*)

主要アレルゲンとして、Der f 1 を含む

ヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus*)

主要アレルゲンとして、Der p 1 を含む

【効能又は効果】

ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト[スクラッチテスト(ブリックテスト)、皮内テスト]又は特異的IgE抗体検査を行い、ダニアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。
2. 本剤の使用開始にあたっては、患者の症状等を踏まえ、他の治療法も勘案した上で、本剤の適用の可否を判断すること。
3. ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高い(特異的IgE抗体価が高い)ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない]

**【用法及び用量】

通常、投与開始後1週間は、ミティキュアダニ舌下錠3,300JAUを1日1回1錠、投与2週目以降は、ミティキュアダニ舌下錠10,000JAUを1日1回1錠、舌下にて1分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがいや飲食を控える。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

初回投与時は医師の監督のもと、投与後少なくとも30分間は患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。また、ショック、アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。[本剤はダニのアレルゲンを含む製剤であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。]

**【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) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療によりアレルギー症状を発現したことがある患者[本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。]
- (2) 気管支喘息患者[全身性のアレルギー反応が起こった場合、重症化するおそれがある。]
- (3) 悪性腫瘍、又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を伴う患者(例えば自己免疫疾患、免疫複合体疾患、又は免疫不全症等)[免疫系に異常がある場合、本剤の有効性、安全性に影響を与えるおそれがある。また本剤の投与によりこれらの疾患に影響を与えるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、アレルギー反応に基づく副作用、特にアナフィラキシー等の発現のおそれがあること、また発現した際の対処法について患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。
初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状が認められた場合には、本剤投与の継続を慎重に判断し、症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[3. 副作用(1)重大な副作用の項参照]

(2) 本剤の投与にあたっては、事前に患者等に対して次の点を十分に説明、指導すること。

- 1) 本剤服用後 30 分又は投与開始初期はアナフィラキシー等の発現に特に注意する。
- 2) 本剤を服用する前後 2 時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕
- 3) アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し、家族のいる場所や日中の服用が望ましい。
- 4) 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用の可否について医師に相談する。
- 5) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。気管支喘息患者においては、特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕
- (3) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヶ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので、症状の発現に注意すること。
- (4) 抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は、口腔内の状態を十分観察し、本剤投与の可否を判断すること。〔口腔内の状態によっては本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また、本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがある。〕
- (5) 症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるため、本療法中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。
- (6) 他の減感作療法薬との併用の経験はないが、併用によりアナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加することから、併用する場合には十分注意すること。
- (7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意
本剤が投与されたときに、本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。
また、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が通常用量では十分発現しないことがある。
- (8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が増強されることがある。
- (9) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。
- (10) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意
全身性ステロイド薬の長期投与により、免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。
- (11) 本剤を 1 年以上投与しても治療効果が得られなかった患者に対しては、それ以降の本剤投与の継続を慎重に判断すること。

**** 3. 副作用**

12 歳以上 65 歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において安全性評価対象 627 例中 399 例（63.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。
主な症状は、口腔浮腫 106 例（16.9%）、口腔そう痒症 91 例（14.5%）、咽喉刺激感 81 例（12.9%）、咽頭不快感 67 例（10.7%）、口腔内不快感 64 例（10.2%）、口の錯覚 60 例（9.6%）、耳そう痒症 44 例（7.0%）等であった。（承認時）

5 歳以上 18 歳未満の小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において安全性評価対象 227 例中 150 例（66.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。
主な症状は、口腔そう痒症 51 例（22.5%）、口腔浮腫 29 例（12.8%）、咽喉刺激感 27 例（11.9%）、口腔腫脹 22 例（9.7%）、口腔内不快感 20

例（8.8%）、耳そう痒症 15 例（6.6%）、口唇腫脹 13 例（5.7%）、咽頭不快感 12 例（5.3%）等であった。（用法追加承認時）

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、蕁麻疹、喘息等の異常が認められたときには、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

また、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として以下のようなものがある¹⁾。

口腔内異常感、皮膚のそう痒症、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嘔声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。

**** (2) その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
** 口腔内	口腔腫脹・浮腫、口腔そう痒症、口腔内不快感、口の錯覚	口内炎、舌炎、口の感覚鈍麻、舌そう痒症、口腔粘膜紅斑、舌腫脹・浮腫	口腔内痛	
** 呼吸器	咽喉刺激感、咽頭不快感	咽頭浮腫、咽頭痛	咽喉絞扼感、発声障害、喉頭刺激感、咽頭異物感、胸部不快感、胸痛、咳嗽、呼吸困難	
消化器		腹部不快感、悪心	腹痛、嘔吐、上腹部痛、胸やけ、口渇	好酸球性食道炎
** 皮膚		湿疹	蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、そう痒症、発疹	
その他	耳そう痒症	口唇腫脹・浮腫、口唇そう痒症	顎下腺腫大、口唇炎、頭痛、好酸球数増加、動悸	

注 1：外国臨床試験において認められた副作用

4. 高齢者への投与

65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しているため、本剤による十分な治療効果が得られない可能性や、副作用がより重篤となるおそれがあることから、投与の可否を慎重に判断すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので、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。
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

**** 6. 小児等への投与**

- ** (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)**
- ** (2) 小児等に対しては、本剤を適切に舌下投与できると判断された場合にのみ投与すること。また、保護者等に対しても本剤の適切な投与方法を指導すること。**

7. 過量投与

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。

(2) 処置

ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。[3. 副作用(1)重大な副作用の項参照]

8. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

- (1) プリスターシートから取り出して服用すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 吸湿性を有するため、使用前に乾いた指でプリスターシートから取り出すこと。
- (3) プリスターシートから取り出す際は、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。

**** 【臨床成績】**

**** 1. ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験^{a), 3)}**

12歳以上65歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較多施設共同試験を実施した。

本剤10,000JAU又はプラセボを、1日1回、舌下に52週間投与した。その結果、10,000JAU群の治験薬投与期間最終8週間(投与44週後観察日以降の56日間)における総合鼻症状薬物スコア^{b)}の調整平均値は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が示された⁴⁾(表参照)。

注) 総合鼻症状薬物スコア：鼻症状4項目(鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感)の程度のスコア及び、併用薬(抗アレルギー剤、点鼻ステロイド剤)使用のスコアを合計したスコア

表 治験薬投与期間の最終8週間(投与44週後観察日以降の56日間)における総合鼻症状薬物スコア

	10,000JAU群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	8.53±1.27 (285)	8.42±1.32 (285)
投与44~52週 ^{b)}	4.64±3.22 (285)	5.52±3.07 (285)
ベースラインからの変化量	-3.89±3.11 (285)	-2.90±3.02 (285)
投与44~52週の調整平均値 ^{c)}	3.99 (285)	5.14 (285)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)} 、 p値 ^{e)}	-1.15 [-1.65, -0.64] p<0.0001	

平均値±標準偏差(例数)

a)アレルギー性鼻炎の1日症状スコアのベースライン値(観察開始日から14日間の平均値)

b)総合鼻症状薬物スコア

^{d)}平方根変換された投与44~52週の総合鼻症状薬物スコアを結果変数、投与群及びベースラインのアレルギー性鼻炎の1日症状スコアを固定効果、実施医療機関を変数効果とした線形混合効果モデル(推定結果はべき乗変換し、もとのスケールで表示)

**** 2. 小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験⁴⁾**

5歳以上18歳未満の小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較多施設共同試験を実施した。

本剤10,000JAU又はプラセボを、1日1回、舌下に52週間投与した。その結果、10,000JAU群の治験薬投与期間最終8週間(投与44週後観察日以降の56日間)における総合鼻症状薬物スコア^{b)}の調整平均値は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が示された⁴⁾(表参照)。

注) 総合鼻症状薬物スコア：鼻症状4項目(鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感)の程度のスコア及び、併用薬(抗アレルギー剤、点鼻ステロイド剤)使用のスコアを合計したスコア

表 治験薬投与期間の最終8週間(投与44週後観察日以降の56日間)における総合鼻症状薬物スコア

	10,000JAU群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	8.53±1.41 (209)	8.57±1.38 (218)
投与44~52週 ^{b)}	4.53±2.67 (209)	5.70±2.70 (218)
ベースラインからの変化量	-4.00±2.87 (209)	-2.88±2.76 (218)
投与44~52週の調整平均値 ^{c)}	4.09 (209)	5.30 (218)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)} 、 p値 ^{e)}	-1.22 [-1.74, -0.69] p<0.0001	

平均値±標準偏差(例数)

^{a)}アレルギー性鼻炎の1日症状スコアのベースライン値(観察開始日から14日間の平均値)

^{b)}総合鼻症状薬物スコア

^{c)}平方根変換された投与44~52週の総合鼻症状薬物スコアを結果変数、投与群及びベースラインのアレルギー性鼻炎の1日症状スコアを固定効果、実施医療機関を変数効果とした線形混合効果モデル(推定結果はべき乗変換し、もとのスケールで表示)

【薬効薬理】

作用機序

減感作療法の効果発現メカニズムは十分に解明されていないが、舌下投与による減感作療法では口腔粘膜下の樹状細胞によるアレルギーの捕捉が起こり、免疫反応が引き起こされると考えられている⁵⁾。免疫反応として、Th2細胞増加の抑制及びTh1細胞の増加、制御性T細胞の誘導、抗原特異的IgG及びIgAの増加が報告されており、その結果としてアレルギー症状の発現を抑制するものと推測されている⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分：コナヒョウヒダニ抽出エキス及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス

性状：淡褐色～暗褐色のお互いが固着していない凍結した液滴

【取扱い上の注意】

本剤は小児の手の届かない所に保管すること。

【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. 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師
よってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、
薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤
がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

ミテイクアダニ舌下錠 3,300JAU：プリスター包装 7錠 (7錠×1)
ミテイクアダニ舌下錠 10,000JAU：プリスター包装 10錠 (10錠×1)
100錠 (10錠×10)

**【主要文献】

- 1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」
平成 20 年 3 月 31 日 (平成 22 年 6 月一部改訂)
- 2) 鳥居薬品社内資料：HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした有効
性及び安全性の検討 (国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)
- ** 3) K. Okubo et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 139(6), 1840, 2017
- ** 4) 鳥居薬品社内資料：小児 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とし
た有効性及び安全性の検討 (国内第Ⅲ相臨床試験)
- 5) Bahceciler NN et al. : Immunotherapy, 3(6), 747, 2011
- 6) Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization
position paper 2013 update. World Allergy Organization J, 7(1),
6, 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。
鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

製造
販売元



鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

(新聞発表用)

1	販売名	アシテアダニ舌下錠100単位 (IR), アシテアダニ舌下錠300単位 (IR)
2	一般名	なし
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	アシテアダニ舌下錠100単位 (IR) : 1錠中にヤケヒョウヒダニエキス原末50単位 (IR) 及びコナヒョウヒダニエキス原末50単位 (IR) を含有する舌下錠 アシテアダニ舌下錠300単位 (IR) : 1錠中にヤケヒョウヒダニエキス原末150単位 (IR) 及びコナヒョウヒダニエキス原末150単位 (IR) を含有する舌下錠
5	用法・用量	通常, 成人及び12歳以上の小児には, 1回100単位 (IR) を1日1回舌下投与から開始し, 1回投与量は100単位 (IR) ずつ, 300単位 (IR) まで増量する。なお, 漸増期間は, 原則として3日間とするが, 患者の状態に応じて適宜延長する。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後, 飲み込む。その後5分間は, うがいや飲食を控える。 (取消線部は今回削除)
6	効能・効果	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法
7	備考	取扱い区分: 新用量医薬品 「添付文書(案)」は, 別紙として添付 本剤は, ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法用製剤である。

* 2017年●月改訂 (第3版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく用法・用量の項等の改訂)
* 2016年4月改訂

日本標準商品分類番号

87449

貯 法: 気密容器・室温保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

	100単位 (IR)	300単位 (IR)
承認番号	22700AMX00638	22700AMX00639
薬価収載	2015年5月	2015年5月
販売開始	2015年11月	2015年11月
国際誕生	2015年3月	2015年3月

減感作療法薬 (アレルゲン免疫療法薬)
処方箋医薬品^{注1)}

アシテア[®]ダニ舌下錠 100単位 (IR)
アシテア[®]ダニ舌下錠 300単位 (IR)

Actair[®]

シオノギ製薬

【警告】

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し、本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。薬剤師においては、調剤前に当該医師を確認した上で調剤を行うこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の投与によりショックの既往歴のある患者
2. 重症の気管支喘息患者 [本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	アシテアダニ舌下錠 100単位 (IR)	アシテアダニ舌下錠 300単位 (IR)
成分・含量 (1錠中)	ヤケヒョウヒダニエキス原末 50単位 (IR) コナヒョウヒダニエキス原末 50単位 (IR)	ヤケヒョウヒダニエキス原末 150単位 (IR) コナヒョウヒダニエキス原末 150単位 (IR)
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、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、乳糖水和物	

ヤケヒョウヒダニエキス原末、コナヒョウヒダニエキス原末:
ダニ抽出物にD-マンニトールを加えて凍結乾燥したもの
単位 (IR):
アレルギー患者の皮膚試験に基づき設定されたアレルゲン活性単位
アシテアダニ舌下錠 100単位 (IR) は 19000JAU に相当
アシテアダニ舌下錠 300単位 (IR) は 57000JAU に相当
(JAU は日本アレルギー学会により設定された国内のアレルゲン活性単位)

2. 性状

販売名	アシテアダニ舌下錠 100単位 (IR)	アシテアダニ舌下錠 300単位 (IR)
性状・剤形	褐色の斑点入りの白色～褐色の円形の素錠	褐色の斑点入りの白色～褐色の円形の素錠
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 6.0mm 厚さ 約 3.6mm	直径 約 6.0mm 厚さ 約 3.6mm
重量	約 0.10g	約 0.10g
識別コード	S AC: 100	S AC: 300

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【効能・効果】

ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与開始に際し、特異的 IgE 抗体検査又は皮膚反応テストを行い、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。
2. 本剤の使用開始にあたっては、患者の症状等を踏まえ、他の治療法も勘案した上で、本剤の適用の可否を判断すること。また、本剤を1年以上投与しても効果がみられなかった患者に対しては、それ以降の本剤投与の継続について慎重に判断すること。
3. ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高い (特異的 IgE 抗体値が高い) ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
[使用経験がない]

【用法・用量】**

通常、1回 100単位 (IR) を1日1回舌下投与から開始し、1回投与量は100単位 (IR) ずつ、300単位 (IR) まで増量する。なお、漸増期間は、原則として3日間とするが、患者の状態に応じて適宜延長する。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがいや飲食を控える。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

1. 初回投与は医療機関で実施し、医師の監督のもと、投与後少なくとも30分間は患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。また、ショック、アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。[本剤はダニ抗原由来のアレルゲンを含む製剤であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。]
2. 漸増期において医療機関外での投与時にアレルギー反応等が認められた場合には、増量の可否について医師に相談するよう患者等に指導すること。

【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)
(1) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療等によりアレルギー症状を発現したことがある患者 [本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。]

- (2) 気管支喘息患者〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕
- (3) 悪性腫瘍、又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を伴う患者（例えば自己免疫疾患、免疫複合体疾患、又は免疫不全症等）〔免疫系に異常がある場合、本剤の有効性、安全性に影響を与えるおそれがある。また本剤の投与によりこれらの疾患に影響を与えるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、アレルギー反応に基づく副作用、特にアナフィラキシー等の発現のおそれがあること、また発現した際の対処法について患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。
初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、口腔浮腫、咽頭浮腫、悪心、消化不良等の異常が認められた場合には、本剤投与の継続を慎重に判断し、症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤服用後 30 分、投与開始初期はアナフィラキシー等の発現に特に注意するよう患者等に指導すること。
- (3) 本剤を服用する前後 2 時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避けるよう患者等に指導すること。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕
- (4) アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し、家族のいる場所や日中の服用が望ましいことを患者等に指導すること。
- (5) 急性気道感染症罹患時や気管支喘息の症状が激しいときは本剤の服用の可否について医師に相談するよう患者等に指導すること。
- (6) 本剤の臨床試験において、投与初日にダニ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる副作用の発現（主に咽喉刺激感、口腔そう痒感）が多い傾向が認められていることから、症状の発現に注意すること。
- (7) 抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は、口腔内の状態を十分観察し、本剤投与の可否を判断すること。〔口腔内の状態によっては本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また、本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがある。〕
- (8) 非選択的 β 遮断薬服用の患者への注意
本剤が投与されたときに、本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。また、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。
- (9) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が増強されることがある。
- (10) 全身性副腎皮質ホルモン剤投与の患者への注意
全身性副腎皮質ホルモン剤の投与により、免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。
- (11) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。

- (12) 他の減感作療法薬との併用の経験はないが、併用によりアナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加する可能性があることから、併用する場合には十分注意すること。

3. 副作用

成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 985 例中、副作用は 673 例（68.3%）に認められた。主なものは咽喉刺激感 207 例（21.0%）、口腔浮腫 197 例（20.0%）、口腔そう痒感 180 例（18.3%）、耳そう痒感 102 例（10.4%）であった。

5 歳以上 16 歳以下の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 219 例中、副作用は 147 例（67.1%）に認められた。主なものは口腔そう痒感 47 例（21.5%）、口腔浮腫 36 例（16.4%）、咽喉刺激感 33 例（15.1%）、耳そう痒感 27 例（12.3%）、口腔腫脹 22 例（10.0%）であった。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1}）、咽頭浮腫・喉頭浮腫（1～5%未満）：ショック、アナフィラキシー、咽頭浮腫・喉頭浮腫があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹、喘息等の異常が認められたときには、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

また、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として次のようなものがある。

蕁麻疹、そう痒感、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、悪心、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、嘔声、鼻閉塞、くしゃみ、咽頭・喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳嗽、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識の混濁等

※1：承認時までの臨床試験において報告されていないため頻度不明

(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、必要に応じて、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		そう痒感	蕁麻疹、発疹、湿疹	
口腔内	口腔浮腫、口腔そう痒感、口内炎	口腔内不快感、舌浮腫、口の錯感覚・感覚鈍麻、舌炎、口腔粘膜水疱形成、口腔内痛、舌そう痒感	舌痛、口内乾燥、口蓋浮腫、口腔粘膜紅斑	
鼻			鼻部不快感、くしゃみ、鼻汁、鼻閉	
眼			流涙、眼のそう痒感	
耳	耳そう痒感		耳痛、耳不快感	
呼吸器	咽喉刺激感	咽頭不快感、咳嗽、呼吸困難、咽頭痛、喉頭不快感	喘息、喉頭痛、咽喉乾燥	
消化器	腹痛	悪心、消化不良、下痢、腹部不快感	胃炎、嚥下困難、嘔吐、食道不快感	好酸球性食道炎
精神神経系			異物感、頭痛	
その他		口唇浮腫	胸部不快感、胸痛、口唇炎、倦怠感、味覚異常、口唇のそう痒感	

4. 高齢者への投与

65歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しているため、本剤による十分な治療効果が得られない可能性や、副作用がより重篤となるおそれがあることから、投与の可否を慎重に判断すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので、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。
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (2) 小児等に対しては、本剤を適切に舌下投与できると判断された場合にのみ投与すること。また、保護者等に対しても本剤の適切な投与方法を指導すること。

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。)

【臨床成績】**

1. 通年性アレルギー性鼻炎患者 (12~64歳)

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者 (12~64歳) 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の結果は表1のとおりであった¹⁾。

表1 投与44~52週の平均調整鼻症状スコア (FAS)

	300単位 (IR) 群 (315例)	プラセボ群 (316例)
ベースライン	9.09±2.04 (315)	9.12±2.02 (316)
投与44~52週	4.99±2.42 (288)	6.13±2.77 (297)
変化量	-4.12±2.41 (288)	-3.02±2.67 (297)
プラセボ群との群間差 ^{a1)} [95%信頼区間]	-1.11 [-1.50, -0.72]	-
p値	p<0.0001	-

平均値±標準偏差 (例数) : Observed Caseに基づき算出
(Observed case : 欠測値の補完なし、解析に必要な測定値が得られた被験者が対象)

注1: 観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した混合効果モデル

2. 通年性アレルギー性鼻炎患者 (5~16歳)

ダニ抗原による小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (5~16歳) 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の結果は表2のとおりであった²⁾。

表2 投与48~52週の平均調整鼻症状スコア (FAS)

	300単位 (IR) 群 (205例)	プラセボ群 (217例)
ベースライン	9.85±2.24 (205)	9.75±2.20 (217)
投与48~52週	6.37±3.07 (193)	7.22±3.05 (210)
変化量	-3.52±3.01 (193)	-2.56±2.87 (210)
プラセボ群との群間差 ^{a1)}	-0.95	-

	300単位 (IR) 群 (205例)	プラセボ群 (217例)
[95%信頼区間]	[-1.49, -0.42]	
p値	p=0.0005	

平均値±標準偏差 (例数) : Observed Caseに基づき算出
(Observed case : 欠測値の補完なし、解析に必要な測定値が得られた被験者が対象)

注1: 観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉のIgEスコアの3以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した混合効果モデル

【薬効薬理】

作用機序

舌下投与による減感作療法に明確な効果発現機序は不明であるが、抗原特異的な抗体産生やT細胞応答の調節等、免疫学的変化によりアレルギー性鼻炎の症状が抑えられることが知られている^{3),4)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. ヤケヒョウヒダニエキス原末
性状：褐色の粉末
2. コナヒョウヒダニエキス原末
性状：褐色の粉末

【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. 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師によってのみ処方・使用されるときに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。

【包装】

アシテアダニ舌下錠 100単位 (IR) : PTP1錠 (1錠×1),
PTP2錠 (2錠×1)
アシテアダニ舌下錠 300単位 (IR) : PTP30錠 (10錠×3)

【主要文献】**

[文献請求番号]

- 1) Okamoto, Y. et al. : Allergy, 2017, 72, 435 [201700090]
- 2) 社内資料 (小児鼻炎患者を対象とした国内第3相試験) [xxxxxxxxx]
- 3) Moingeon P. et al. : Clin. Dev. Immunol., 2012 (doi:10.1155/2012/623474) [201500127]
- 4) Moingeon P. : J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 2013, 1, 228 [201500128]

【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。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

提携

STALLERGENES  GREER

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

●: 登録商標

ACT 6

(新聞発表用)

1	販 売 名	① トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「NK」、同点滴静注用 150mg 「NK」 ② トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」、同点滴静注用 150mg 「CTH」
2	一 般 名	トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1]
3	申 請 者 名	① 日本化薬株式会社 ② Celltrion Inc.
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] 64.5mg 又は 156mg を含有する用時溶解注射剤
5	用 法 ・ 用 量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] として初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 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	HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
7	備 考	<p>取扱い区分：1- (7) バイオ後続品 添付文書 (案) 日本化薬株式会社を別紙 (1) として添付 添付文書 (案) Celltrion Inc. を別紙 (2) として添付</p> <p>本剤は、遺伝子組換え技術を応用して製造される HER2 に高い親和性を持つヒト化モノクローナル抗体であり、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] を有効成分として含有する、先行バイオ医薬品ハーセプチンのバイオ後続品である。</p> <p>規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品</p> <p>なお、本剤は日本化薬株式会社と Celltrion Inc. による共同開発品目である。</p>

2010年〇月作成 1

日本標準商品分類番号

874291

抗 HER2^{注1)} ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

<規制区分>
生物由来製品、処方箋医薬品*

<貯法>
2~8℃に保存、密封容器

<使用期限>
バイアル及び外箱に表示

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「NK」

トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「NK」

Trastuzumab BS for I. V. Infusion 60mg・150mg「NK」

トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] 製剤

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2014年1月

*注意—医師等の処方箋により使用すること

注 1) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型、別称: c-erbB-2)

【警告】

- 本剤を含むがん化学療法は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。
- 心不全等の重篤な心障害があらわれ、先行バイオ医薬品[§]において死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査 (心エコー等) を行い患者の状態 (左室駆出率 (LVEF) の変動を含む) を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査 (心エコー等) を頻回に行うこと (【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照)。
 - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
 - 胸部へ放射線を照射中の患者
 - 心不全症状のある患者
 - 冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症等) の患者又はその既往歴のある患者
 - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
- 本剤投与中又は本剤投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる Infusion reaction のうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用 (気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等) が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品[§]において報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難 (肺転移、循環器疾患等による) のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること (【1. 慎重投与】、「2. 重要な基本的注意」、「3. (1) 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)

本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

次の患者については、本剤投与による有益性及び危険性を慎重に評価すること。

重篤な心障害のある患者

(【警告】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg「NK」	トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg「NK」
有効成分	トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] ^{注3)} 64.5mg	トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] ^{注3)} 156mg
成分・含有量 (1 バイアル中) ^{注2)}	トレハロース水和物: 128.8mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物: 1.44mg L-ヒスチジン: 0.93mg ポリソルベート 20: 0.26mg	トレハロース水和物: 311.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物: 3.49mg L-ヒスチジン: 2.25mg ポリソルベート 20: 0.62mg
性状	白色～微黄色の塊	
剤型	注射剤 (バイアル)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	1.0 (日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後)	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり		
pH	5.6~6.4	
浸透圧	110~140mOsm/kg	
溶状	無色～微黄色の、澄明からわずかに乳白光の液	

注 2) 本剤は、日局注射用水 (点滴静注用 60mg: 3.0mL、点滴静注用 150mg: 7.2mL) を抜き取り、1 バイアルに溶解した時にトラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] 濃度が 21mg/mL となるように過量充填されている。

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】

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- HER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- HER2 過剰発現が確認された胃癌の場合
 - 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
 - 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] として初回投与時には 8mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6mg/kg を 90 分以上かけて 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

§ 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] 製剤を指す。

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg・150mg 「NK」

分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
 - 1) 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
 - 2) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - 1) 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、6mg/kgを投与する。
 - 2) 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量(8mg/kg)で投与を行う。なお、次回以降は6mg/kgを3週間間隔で投与する。
- (3) 本剤の投与時には、日局注射用水(点滴静注用 60mg: 3.0mL、点滴静注用 150mg: 7.2mL)により溶解してトラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] 21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液 250mLに希釈し、点滴静注する。
[ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる(「7. 適用上の注意」の項参照)。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- (2) 胸部へ放射線を照射中の患者
[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- (3) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者
[症状が悪化するおそれがある。]
- (4) 左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、临床上重大な心臓弁膜症のある患者
[症状が悪化するおそれがある。]
- (5) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
[症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。]
- (6) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- (7) 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者
[Infusion reactionが重篤化しやすい(「2. 重要な基本的注意」、「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。]
- (8) 高齢者
[「4. 高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。また、胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること(【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「3. 副作用」の項参照)。
- (2) 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている(先行バイオ医薬品[§]のHER2過剰発現が確認さ

れた転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)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(「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。

- (3) Infusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品[§]において報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤の投与等)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。また、本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない(【警告】、「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。
- (4) Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確認されていない。
- (5) 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ エムタンシンとの取り違えに注意すること(【用法・用量】の項参照)。

3. 副作用

HER2 陽性早期乳癌患者^{注4)}を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、本剤が投与された271例中、129例(47.6%)に副作用が認められた。主なものは注入に伴う反応(8.1%)、脱毛症(7.7%)、駆出率減少(7.0%)、好中球減少症(5.9%)、悪心(5.5%)、下痢(5.2%)、疲労(4.8%)、流涙増加(4.8%)、無力症(4.1%)、貧血(4.1%)、発疹(3.7%)、頭痛(3.7%)、口内炎(3.0%)、便秘(3.0%)であった。本試験に参加した日本人症例15例中、14例に副作用が認められ、主なものは便秘(40.0%)、悪心(33.3%)、脱毛症(26.7%)、斑状丘疹状皮疹(26.7%)、倦怠感(26.7%)、皮膚乾燥(20.0%)、爪変色(20.0%)、嘔吐(20.0%)、好中球数減少(20.0%)、背部痛(20.0%)、食欲不振(20.0%)であった。
(承認時)

注4) 本剤の効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」である。

(1) 重大な副作用

- 1) 心障害(10.7%^{注5)}): 心不全(症候:呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状:異常:S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が本剤又は先行バイオ医薬品[§]において報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では先行バイオ医薬品[§]投与により心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。
異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。
ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) アナフィラキシー(頻度不明^{注6)}): 低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)。
- 3) 間質性肺炎・肺障害(頻度不明^{注6)}): 間質性肺炎、肺線維症、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促進症候群等の肺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、直ちに投与を中止し、適切な

処置を行うこと【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照。

- 4) 白血球減少 (2.6%^{注5)})、好中球減少 (7.0%^{注5)})、血小板減少 (0.4%^{注5)})、貧血 (4.1%^{注5)})：このような症状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。
- 5) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害 (頻度不明^{注6)})：このような症状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。
- 6) 腎障害 (頻度不明^{注6)})：腎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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫 (頻度不明^{注6)})：このような症状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。
- 8) 敗血症 (頻度不明^{注6)})：敗血症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。

(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、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

	2%以上 ^{注5)}	2%未満 ^{注5)}	頻度不明 ^{注6)}
精神神経系	頭痛	末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	ニューロパチー、めまい、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、嗜眠、振戦、回転性めまい、運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、感覚鈍麻
消化器	悪心、下痢、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振	齦歯、痔出血、腹痛、上腹部痛、消化不良	口内乾燥、嚥下障害、胃炎、腸炎、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	頻脈、高血圧、潮紅、低血圧	血管拡張、熱感、発赤、起立性低血圧、リンパ浮腫、ほてり
呼吸器	鼻出血	鼻炎、呼吸困難、鼻漏、上気道感染、咽頭炎、咳嗽、鼻咽頭炎	しゃっくり、喘息、副鼻腔炎、胸水、咽喉頭疼痛、気管支炎、鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
血液			ヘモグロビン減少、プロトロンビン減少
皮膚	脱毛症、斑状・丘疹状皮疹、発疹、瘙癢症	皮膚乾燥、ざ瘡、爪変色、痒痒性皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、全身性皮疹	爪の障害、色素沈着障害、発汗、爪破損、皮膚亀裂
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、Al-P 上昇	肝機能異常
腎臓			腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー、腎機能異常、急性腎不全、排尿困難
眼	流涙増加	結膜炎	霧視、視力障害
その他	無力症、疲労、筋肉痛、発熱	倦怠感、関節痛、末梢性浮腫、インフルエ	疼痛、体重減少、インフルエンザ様疾患、胸痛、低カリウム血症、低ナトリウム

ンザ、背部痛、骨痛、悪寒、LDH 上昇、乳房痛、無月経、筋骨格痛、筋痙縮、脱水、高クレアチニン血症、粘膜の炎症、胸部不快感	血症、難聴、浮腫、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症、感染症、頸部痛、尿路感染症、低アルブミン血症、体重増加、膀胱炎、丹毒、带状疱疹、蜂巣炎、四肢痛、冷感、粘膜乾燥、筋骨格硬直
---	---

注5) 副作用の頻度は、HER2 陽性早期乳癌患者^{注7)}を対象とした国際共同第 III 相臨床試験に基づき算出した。

注6) 本剤の HER2 陽性早期乳癌患者^{注7)}を対象とした国際共同第 III 相臨床試験では認められておらず、先行バイオ医薬品⁸⁾の副作用情報であるため頻度不明とした。

注7) 本剤の効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」である。

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど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

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、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。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低7カ月間は避妊するよう指導すること。

[先行バイオ医薬品⁸⁾を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。先行バイオ医薬品⁸⁾の動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg 反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。

[先行バイオ医薬品⁸⁾の動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg 反復投与)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。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤の調製時には、下記の換算式により投与に必要な抜き取り量を算出すること。

《体重あたりの換算式》

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

2) 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

3) 溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

[本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。]

4) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

1) 他剤との混注をしないこと。

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg・150mg 「NK」

- 2) ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
[本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こる。]
- 3) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告 (340 例中 2 例) があるが、当該症例において副作用は認められなかった。
- (2) 先行バイオ医薬品⁵と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。
- (3) 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に先行バイオ医薬品⁵を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

【薬物動態】

血中濃度¹⁾

健康成人男性における成績

本剤及び先行バイオ医薬品^{#1}の各群 (日本人 12 例を含む 35 例) に、6 mg/kg の用量で単回投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{inf}、AUC_{last}及び C_{max}) の幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも同等性許容域 80%-125%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

表 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}の薬物動態パラメータ (幾何平均値 (標準偏差))

薬剤	本剤	先行バイオ医薬品 ^{#1}
例数	35	35
AUC _{inf} (µg・hr/mL)	19,523.05 (3796.479)	19,709.36 (3602.342)
AUC _{last} (µg・hr/mL)	18,183.73 (3647.479)	18,312.53 (3600.430)
C _{max} (µg/mL)	127.95 (23.840)	132.48 (21.262)

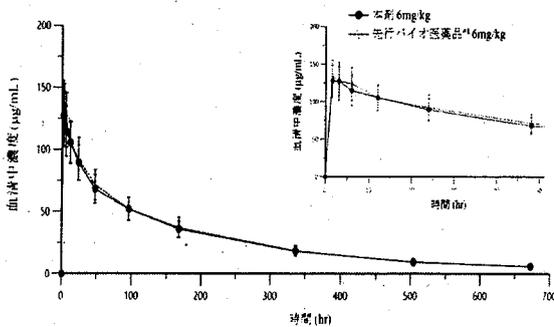


図 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

【臨床成績】

(1) 本剤の臨床成績

国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾

HER2 陽性早期乳癌患者³⁾を対象とし、化学療法^{#1}併用下で、本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}を初回は 8mg/kg 投与し、2 回目以降は 6mg/kg を 3 週毎に投与した。8 回の投与終了後、3~6 週の間手術を実施し、病理学的完全奏効 (pCR) を評価した。pCR の割合は、本剤及び先行バイオ医薬品^{#1}群でそれぞれ 46.8% (116/248 例) 及び 50.4% (129/256 例) であり、群間差の推定値の 95%信頼区間は、予

め設定した同等性許容域 [-15%,15%] の範囲内に含まれ、両剤の有効性における同等性が確認された。

注 8) 本剤の効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌」である。

表 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}群の pCR 割合 (pCR が認められた例数/例数²⁾)

	本剤	先行バイオ医薬品 ^{#1}
pCR 割合	46.8% (116/248 例)	50.4% (129/256 例)

*1) 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}の投与にあわせて、ドセタキセル 75mg/m²を初回投与から 3 週毎に 4 回、以降は FEC (フルオロウラシル 500mg/m²+エピルピシン 75mg/m²+シクロホスファミド 500mg/m²) を 3 週毎に 4 回投与した。

*2) Per-protocol Set 例数

(2) 先行バイオ医薬品⁵の臨床成績

HER2 過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌 (国際共同臨床試験 (ToGA 試験) における成績)

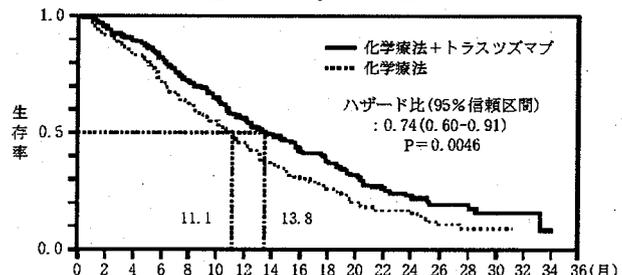
HER2 過剰発現 (IHC 法 3+又は FISH 法陽性) の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者 (化学療法未治療) 584 例を対象に、化学療法 (カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン) と化学療法+先行バイオ医薬品^{#1}を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。先行バイオ医薬品^{#1}は初回 8mg/kg (体重)、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン 1000mg/m²の 1 日 2 回 14 日間経口投与又はフルオロウラシル 800mg/m²の 5 日間持続静脈内投与^{注 9)}とシスプラチン 80mg/m²の静脈内投与を 3 週間間隔で行った。目標イベント数の 75%時点の中間解析において、化学療法+先行バイオ医薬品^{#1}は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は 584 例中、カペシタビン+シスプラチンが 511 例、フルオロウラシル+シスプラチンが 73 例であった。国内では、全例 (101 例) においてカペシタビン+シスプラチンが使用された。

(ハーセプチン[®]注射用 60・150 の添付文書による)

注 9) フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量: フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~10mg/kg を他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合は方法に準じ、又は間歇的に週 1~2 回用いる。

単独で使用する場合は: フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~15mg/kg を最初の 5 日間連日 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。以後 5~7.5mg/kg を隔日に 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

化学療法+トラスツズマブ	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
化学療法	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	5	5	0	0	0

【薬効薬理】

ヒト癌遺伝子 HER2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物である HER2 タンパク質は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約 185kDa の膜貫通型タンパク質である³⁾。ヒト乳癌細胞及びヒト胃癌細胞の一部では、HER2 タンパク質の高発現が認められてい

#1) Herceptin[®] (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

る⁴⁾。また、HER2 遺伝子を導入し HER2 タンパク質が高発現したヒト乳癌細胞 MCF7 では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている⁵⁾。

本剤は *in vitro* 試験において、HER2 に対して選択的に結合し、以下の作用を示した⁶⁾。

- (1) 組換え型ヒト HER2 及び HER2 高発現ヒト乳癌細胞株 SK-BR-3 の膜結合型 HER2 に対して、先行バイオ医薬品^{#2}と同程度の結合親和性を示した。
- (2) HER2 高発現ヒト乳癌細胞株 BT-474 に本剤又は先行バイオ医薬品^{#2}を添加し、5 日間培養した後、細胞増殖阻害率を測定した。その結果、先行バイオ医薬品^{#2}と同程度の細胞増殖阻害活性を示した。
- (3) 本剤は、HER2 に特異的に結合した後、NK 細胞や単球を作用細胞とした抗体依存性細胞傷害 (ADCC) により抗腫瘍効果を発揮する。
 - 1) 作用細胞として末梢血単核細胞を、標的細胞として Calcein AM をあらかじめ取り込ませた SK-BR-3 を混合した後、本剤又は先行バイオ医薬品^{#2}を添加し、4 時間培養した。カルセインリリースアッセイにより ADCC 活性を測定した。その結果、先行バイオ医薬品^{#2}と同程度の ADCC 活性を示した。
 - 2) 作用細胞として遺伝子組換え Jurkat T 細胞と、標的細胞として HER2 高発現ヒト胃癌細胞株 NCI-N87 を混合した後、本剤又は先行バイオ医薬品^{#2}を添加し、ルシフェラーゼレポーターバイオアッセイにより ADCC 活性を測定した。その結果、先行バイオ医薬品^{#2}と同程度の ADCC 活性を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1]

Trastuzumab (Genetical Recombination) [Trastuzumab Biosimilar 1]

本 質：トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 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 148,000) である。

【包 装】

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「NK」：1 バイアル
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「NK」：1 バイアル

#2) Herceptin[®] (米国又は EU において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 日本化薬株式会社 社内資料：PK 同等性試験
- 2) 日本化薬株式会社 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験
- 3) Coussens, L., et al. : Science 230 : 1132, 1985
- 4) Lewis, G.D., et al. : Cancer Immunol. Immunother. 37 : 255, 1993
- 5) Pietras, R.J., et al. : Oncogene 17 : 2235, 1998
- 6) 日本化薬株式会社 社内資料：*in vitro* 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下さい。

日本化薬株式会社 医薬品情報センター

(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号

(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量 (mL) の目安

体重 (kg)	初回 (mL)	2 回目以降 (mL)
35	13.3	10.0
40	15.2	11.4
45	17.1	12.9
50	19.0	14.3
55	21.0	15.7
60	22.9	17.1
65	24.8	18.6
70	26.7	20.0
75	28.6	21.4

® 登録商標

製造販売元



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号

A-O-O

抗HER2^{注1)} ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」
 トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」
 Trastuzumab BS for I. V. Infusion 60mg・150mg 「CTH」
 トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] 製剤

<規制区分>
 生物由来製品、処方箋医薬品*

<貯法>
 2～8℃に保存、密封容器

<使用期限>
 バイアル及び外箱に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2014年1月

*注意—医師等の処方箋により使用すること

注1) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: c-erbB-2)

【警告】

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。
- (2) 心不全等の重篤な心障害があらわれ、先行バイオ医薬品[§]において死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照)。
- 1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
 - 2) 胸部へ放射線を照射中の患者
 - 3) 心不全症状のある患者
 - 4) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
 - 5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
- (3) 本剤投与中又は本剤投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる Infusion reaction のうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品[§]において報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. (1) 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)

本剤の成分又は他のトラスツズマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。

重篤な心障害のある患者

(【警告】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」	トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」
成分・含有量(1バイアル中) ^{注2)}	トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続 1] ^{注3)} 64.5mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続 1] ^{注3)} 156mg
添加物	トレハロース水和物: 128.8mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物: 1.44mg L-ヒスチジン: 0.93mg ポリソルベート 20: 0.26mg	トレハロース水和物: 311.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物: 3.49mg L-ヒスチジン: 2.25mg ポリソルベート 20: 0.62mg
性状	白色～微黄色の塊	
剤型	注射剤(バイアル)	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	1.0(日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後)	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり		
pH	5.6～6.4	
浸透圧	110～140mOsm/kg	
溶状	無色～微黄色の、澄明からわずかに乳白光の液	

注2) 本剤は、日局注射用水(点滴静注用 60mg: 3.0mL、点滴静注用 150mg: 7.2mL)を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続 1]濃度が21mg/mLとなるように過量充填されている。

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】

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) HER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- (2) HER2 過剰発現が確認された胃癌の場合
 - 1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
 - 2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続 1]として初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて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

§) 「先行バイオ医薬品」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続 1]製剤を指す。

分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
 - 1) 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
 - 2) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - 1) 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、6mg/kgを投与する。
 - 2) 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量(8mg/kg)で投与を行う。なお、次回以降は6mg/kgを3週間間隔で投与する。
- (3) 本剤の投与時には、日局注射用水(点滴静注用 60mg : 3.0mL、点滴静注用 150mg : 7.2mL)により溶解してトラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] 21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液 250mLに希釈し、点滴静注する。
[ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こる(「7. 適用上の注意」の項参照)。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
[心不全等の心障害があらわれやすい。]
 - (2) 胸部へ放射線を照射中の患者
[心不全等の心障害があらわれやすい。]
 - (3) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者
[症状が悪化するおそれがある。]
 - (4) 左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、临床上重大な心臓弁膜症のある患者
[症状が悪化するおそれがある。]
 - (5) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
[症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。]
 - (6) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
[心不全等の心障害があらわれやすい。]
 - (7) 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者
[Infusion reactionが重篤化しやすい(「2. 重要な基本的注意」, 「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。]
 - (8) 高齢者
[「4. 高齢者への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休業、投与再開、あるいは中止を判断すること。また、胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること(【原則禁忌】, 「1. 慎重投与」, 「3. 副作用」の項参照)。
 - (2) 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている(先行バイオ医薬品⁹のHER2過剰発現が確認さ

れた転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)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(「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。

- (3) Infusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が先行バイオ医薬品⁹において報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤の投与等)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。また、本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない(【警告】, 「3. (1) 重大な副作用」の項参照)。
- (4) Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確認されていない。
- (5) 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ エムタンシンとの取り違えに注意すること(【用法・用量】の項参照)。

3. 副作用

HER2陽性早期乳癌患者^{注4)}を対象とした国際共同第III相臨床試験において、本剤が投与された271例中、129例(47.6%)に副作用が認められた。主なものは注入に伴う反応(8.1%)、脱毛症(7.7%)、駆出率減少(7.0%)、好中球減少症(5.9%)、悪心(5.5%)、下痢(5.2%)、疲労(4.8%)、流涙増加(4.8%)、無力症(4.1%)、貧血(4.1%)、発疹(3.7%)、頭痛(3.7%)、口内炎(3.0%)、便秘(3.0%)であった。本試験に参加した日本人症例15例中、14例に副作用が認められ、主なものは便秘(40.0%)、悪心(33.3%)、脱毛症(26.7%)、斑状丘疹皮膚疹(26.7%)、倦怠感(26.7%)、皮膚乾燥(20.0%)、爪変色(20.0%)、嘔吐(20.0%)、好中球数減少(20.0%)、背部痛(20.0%)、食欲不振(20.0%)であった。
(承認時)

注4) 本剤の効能・効果は「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」である。

(1) 重大な副作用

1) 心障害(10.7%^{注5)}): 心不全(症候:呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常:S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が本剤又は先行バイオ医薬品⁹において報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では先行バイオ医薬品⁹投与により心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。

異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。

ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) アナフィラキシー(頻度不明^{注6)}): 低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】, 「2. 重要な基本的注意」の項参照)。

3) 間質性肺炎・肺障害(頻度不明^{注6)}): 間質性肺炎、肺線維症、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促進症候群等の肺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、直ちに投与を中止し、適切な

処置を行うこと【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

- 4) **白血球減少** (2.6%^{注5)})、**好中球減少** (7.0%^{注5)})、**血小板減少** (0.4%^{注5)})、**貧血** (4.1%^{注5)})：このような症状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。
- 5) **肝不全、黄疸、肝炎、肝障害** (頻度不明^{注6)})：このような症状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。
- 6) **腎障害** (頻度不明^{注6)})：腎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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) **昏睡、脳血管障害、脳浮腫** (頻度不明^{注6)})：このような症状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。
- 8) **敗血症** (頻度不明^{注6)})：敗血症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。

(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、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

	2%以上 ^{注5)}	2%未満 ^{注5)}	頻度不明 ^{注6)}
精神神経系	頭痛	末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、浮動性めまい、錯覚、不眠症	ニューロパチー、めまい、傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、思考異常、嗜眠、振戦、回転性めまい、運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、感覚鈍麻
消化器	悪心、下痢、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振	齦歯、痔出血、腹痛、上腹部痛、消化不良	口内乾燥、嚥下障害、胃炎、腸炎、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	頻脈、高血圧、潮紅、低血圧	血管拡張、熱感、発赤、起立性低血圧、リンパ浮腫、ほてり
呼吸器	鼻出血	鼻炎、呼吸困難、鼻漏、上気道感染、咽頭炎、咳嗽、鼻咽頭炎	しゃっくり、喘息、副鼻腔炎、胸水、咽喉頭疼痛、気管支炎、鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
血液			ヘモグロビン減少、プロトロンビン減少
皮膚	脱毛症、斑状・丘疹状皮疹、発疹、癢痒症	皮膚乾燥、ざ瘡、爪変色、痒痒性皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、全身性皮疹	爪の障害、色素沈着障害、発汗、爪破損、皮膚亀裂
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、Al-P 上昇	肝機能異常
腎臓			腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパチー、腎機能異常、急性腎不全、排尿困難
眼	流涙増加	結膜炎	霧視、視力障害
その他	無力症、疲労、筋肉痛、発熱	倦怠感、関節痛、末梢性浮腫、インフルエ	疼痛、体重減少、インフルエンザ様疾患、胸痛、低カリウム血症、低ナトリウム

	ンザ、背部痛、骨痛、悪寒、LDH 上昇、乳房痛、無月経、筋骨格痛、筋痙縮、脱水、高クレアチニン血症、粘膜の炎症、胸部不快感	血症、難聴、浮腫、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症、感染症、頸部痛、尿路感染症、低アルブミン血症、体重増加、膀胱炎、丹毒、带状疱疹、蜂巣炎、四肢痛、冷感、粘膜乾燥、筋骨格硬直
--	---	---

注5) 副作用の頻度は、HER2 陽性早期乳癌患者^{注7)}を対象とした国際共同第 III 相臨床試験に基づき算出した。

注6) 本剤の HER2 陽性早期乳癌患者^{注7)}を対象とした国際共同第 III 相臨床試験では認められておらず、先行バイオ医薬品⁸⁾の副作用情報であるため頻度不明とした。

注7) 本剤の効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」である。

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど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

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分説明し、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。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低7カ月間は避妊するよう指導すること。

[先行バイオ医薬品⁸⁾を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。先行バイオ医薬品⁸⁾の動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg 反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。

[先行バイオ医薬品⁸⁾の動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg 反復投与)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。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤の調製時には、下記の換算式により投与に必要な抜き取り量を算出すること。
《体重あたりの換算式》

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

2) 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

3) 溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

[本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。]

4) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

1) 他剤との混注をしないこと。

2) ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

[本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こる。]

3) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告 (340 例中 2 例) があるが、当該症例において副作用は認められなかった。
- (2) 先行バイオ医薬品^{#1}と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。
- (3) 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に先行バイオ医薬品^{#1}を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

【薬物動態】

血中濃度¹⁾

健康成人男性における成績

本剤及び先行バイオ医薬品^{#1}の各群 (日本人 12 例を含む 35 例) に、6 mg/kg の用量で単回投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}) の幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも同等性許容域 80%-125%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

表 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}の薬物動態パラメータ (幾何平均値 (標準偏差))

薬剤	本剤	先行バイオ医薬品 ^{#1}
例数	35	35
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	19,523.05 (3796.479)	19,709.36 (3602.342)
AUC _{last} (µg·hr/mL)	18,183.73 (3647.479)	18,312.53 (3600.430)
C _{max} (µg/mL)	127.95 (23.840)	132.48 (21.262)

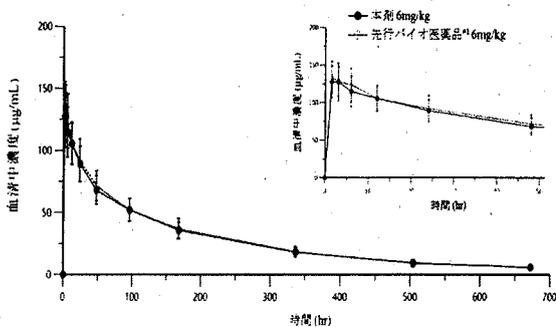


図 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

【臨床成績】

(1) 本剤の臨床成績

国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾

HER2 陽性早期乳癌患者^{注8)}を対象とし、化学療法^{#1}併用下で、本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}を初回は 8mg/kg 投与し、2 回目以降は 6mg/kg を 3 週毎に投与した。8 回の投与終了後、3~6 週の間に手術を実施し、病理学的完全奏効 (pCR) を評価した。pCR の割合は、本剤及び先行バイオ医薬品^{#1}群でそれぞれ 46.8% (116/248 例) 及び 50.4% (129/256 例) であり、群間差の推定値の 95%信頼区間は、予

め設定した同等性許容域 [-15%,15%] の範囲内に含まれ、両剤の有効性における同等性が確認された。

注 8) 本剤の効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」である。

表 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}群の pCR 割合 (pCR が認められた例数/例数²⁾)

	本剤	先行バイオ医薬品 ^{#1}
pCR 割合	46.8% (116/248 例)	50.4% (129/256 例)

*1) 本剤又は先行バイオ医薬品^{#1}の投与にあわせて、ドセタキセル 75mg/m²を初回投与から 3 週毎に 4 回、以降は FEC (フルオロウラシル 500mg/m²+エビルピシリン 75mg/m²+シクロホスファミド 500mg/m²) を 3 週毎に 4 回投与した。

*2) Per-protocol Set 例数

(2) 先行バイオ医薬品^{#1}の臨床成績

HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (国際共同臨床試験 (ToGA 試験) における成績)

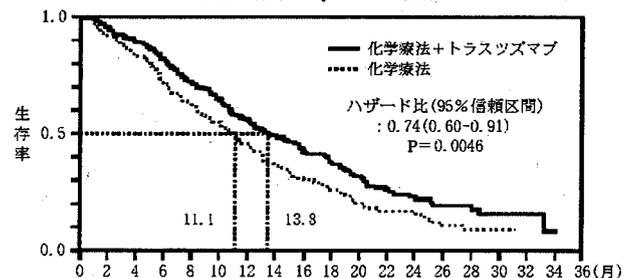
HER2 過剰発現 (IHC 法 3+又は FISH 法陽性) の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者 (化学療法未治療) 584 例を対象に、化学療法 (カペシタビン+シスプラチン又はフルオロウラシル+シスプラチン) と化学療法+先行バイオ医薬品^{#1}を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。先行バイオ医薬品^{#1}は初回 8mg/kg (体重)、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン 1000mg/m²の 1 日 2 回 14 日間経口投与又はフルオロウラシル 800mg/m²の 5 日間持続静脈内投与^{注9)}とシスプラチン 80mg/m²の静脈内投与を 3 週間隔で行った。目標イベント数の 75%時点の中間解析において、化学療法+先行バイオ医薬品^{#1}は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は 584 例中、カペシタビン+シスプラチンが 511 例、フルオロウラシル+シスプラチンが 73 例であった。国内では、全例 (101 例) においてカペシタビン+シスプラチンが使用された。

(ハーセプチン[®]注射用 60・150 の添付文書による)

注 9) フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量:フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~10mg/kg を他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合は方法に準じ、又は間歇的に週 1~2 回用いる。

単独で使用する場合は:フルオロウラシルとして、通常成人 1 日 5~15mg/kg を最初の 5 日間連日 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。以後 5~7.5mg/kg を隔日に 1 日 1 回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

化学療法+トラスツズマブ	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	6	4	1	0
化学療法	290	256	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	5	0	0	0

【薬効薬理】

ヒト癌遺伝子 HER2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物である HER2 タンパク質は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約 185kDa の膜貫通型タンパク質である³⁾。ヒト乳癌細胞及びヒト胃癌細胞の一部では、HER2 タンパク質の高発現が認められてい

#1) Herceptin[®] (米国において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

る⁴⁾。また、HER2 遺伝子を導入し HER2 タンパク質が高発現したヒト乳癌細胞 MCF7 では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている⁵⁾。

本剤は *in vitro* 試験において、HER2 に対して選択的に結合し、以下の作用を示した⁶⁾。

- (1) 組換え型ヒト HER2 及び HER2 高発現ヒト乳癌細胞株 SK-BR-3 の膜結合型 HER2 に対して、先行バイオ医薬品^{#2}と同程度の結合親和性を示した。
- (2) HER2 高発現ヒト乳癌細胞株 BT-474 に本剤又は先行バイオ医薬品^{#2}を添加し、5 日間培養した後、細胞増殖阻害率を測定した。その結果、先行バイオ医薬品^{#2}と同程度の細胞増殖阻害活性を示した。
- (3) 本剤は、HER2 に特異的に結合した後、NK 細胞や単球を作用細胞とした抗体依存性細胞傷害 (ADCC) により抗腫瘍効果を発揮する。
 - 1) 作用細胞として末梢血単核細胞を、標的細胞として Calcein AM をあらかじめ取り込ませた SK-BR-3 を混合した後、本剤又は先行バイオ医薬品^{#2}を添加し、4 時間培養した。カルセインリリースアッセイにより ADCC 活性を測定した。その結果、先行バイオ医薬品^{#2}と同程度の ADCC 活性を示した。
 - 2) 作用細胞として遺伝子組換え Jurkat T 細胞と、標的細胞として HER2 高発現ヒト胃癌細胞株 NCI-N87 を混合した後、本剤又は先行バイオ医薬品^{#2}を添加し、ルシフェラーゼレポーターバイオアッセイにより ADCC 活性を測定した。その結果、先行バイオ医薬品^{#2}と同程度の ADCC 活性を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1]

Trastuzumab (Genetical Recombination) [Trastuzumab Biosimilar 1]

本 質：トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1] は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 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 148,000) である。

【包 装】

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「CTH」：1 バイアル
トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「CTH」：1 バイアル

#2) Herceptin[®] (米国又は EU において承認されたトラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

- 1) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料：PK 同等性試験
- 2) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験
- 3) Coussens, L., et al. : Science 230 : 1132, 1985
- 4) Lewis, G.D., et al. : Cancer Immunol. Immunother. 37 : 255, 1993
- 5) Pietras, R.J., et al. : Oncogene 17 : 2235, 1998
- 6) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料：*in vitro* 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下さい。

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
(住所) 東京都中央区明石町 8-1 聖路加タワー 28 階

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量 (mL) の目安

体重 (kg)	初回 (mL)	2 回目以降 (mL)
35	13.3	10.0
40	15.2	11.4
45	17.1	12.9
50	19.0	14.3
55	21.0	15.7
60	22.9	17.1
65	24.8	18.6
70	26.7	20.0
75	28.6	21.4

® 登録商標

選任製造販売元

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

東京都中央区明石町 8-1 聖路加タワー 28 階

A-O-O

(報道発表用)

1	販売名	ハーボニー配合錠
2	一般名	レジパスビル アセトン付加物/ソホスブビル
3	申請者名	ギリアド・サイエンシズ株式会社
4	成分・含量	1錠中にレジパスビル 90 mg 及びソホスブビル 400 mg を含有する錠剤
5	用法・用量	通常、成人には1日1回1錠（レジパスビルとして 90 mg 及びソホスブビルとして 400 mg）を12週間経口投与する。
6	効能・効果	セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ <u>ジェノタイプ2</u> ）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (下線部追加)
7	備考	本剤は、HCV 非構造タンパク質 5A (NS5A) を阻害するレジパスビル及びHCV 非構造タンパク質 5B (NS5B) RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害するソホスブビルの配合剤である。 添付文書（案）を別紙として添付

2017年4月改訂(第6版)からの変更箇所下線

規制区分	処方箋医薬品 ^{※1}
貯法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

日本標準商品分類番号	87625
------------	-------

承認番号	22700AMX00691000
薬価収載	2015年8月
販売開始	2015年9月
国際誕生	2014年10月

抗ウイルス剤

ハーボニー[®]配合錠

HARVONI[®] Combination Tablets

(レジパスビル/ソホスブビル配合錠)



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・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患者に対してのみ投与すること。

【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)重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者 (【薬物動態】の項参照)
- (3)次の薬剤を投与中の患者: カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 (【相互作用】の項参照)

【組成・性状】

販売名	ハーボニー配合錠
有効成分・含量 (1錠中)	レジパスビル 90mg、ソホスブビル 400mg
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、コポリビドン、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、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色5号アルミニウムレーキ
色・剤形	だいたい色のひし形のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径 20mm、短径 10mm、厚さ 6.6mm、重さ 1030mg
識別コード	GSI・7985

【効能・効果】

セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により非代償性肝硬変でないことを確認すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg)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〉

本剤は、有効成分としてレジパスビル及びソホスブビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1)本剤とアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状(失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等)が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。

なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は19~53日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。

注: β遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。

(2)B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

3. 相互作用

レジパスビル及びソホスブビルはトランスポーター(P糖蛋白(P-gp)、乳癌耐性蛋白(BCRP))の基質である(【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
リファンピシン (リファジン)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力な P-gp の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン (テグレート) フェニトイン (アレビアチン)		
セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品		

(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
制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること (【薬物動態】の項参照)。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時に投与すること (【薬物動態】の項参照)。	
アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。	レジパスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。
リファブチン	レジパスビル及びソホスブビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。
フェノバルビタール		
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する (【薬物動態】の項参照)。	基質となる P-gp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。

4. 副作用

C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象に本剤の単独投与における有効性及び安全性を評価した国内第 3 相臨床試験 2 試験において、288 例中 55 例 (19.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 9 例 (3.1%)、悪心、便秘及びそう痒症各 7 例 (2.4%) 並びに口内炎 5 例 (1.7%) 等であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

1) 高血圧 (頻度不明)

高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。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) 脳血管障害 (頻度不明)

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

器官分類	5%未満	頻度不明
感染	鼻咽頭炎	
血液・リンパ系	貧血	
神経系	頭痛	
循環器		徐脈、房室ブロック、心房細動
消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感	
皮膚及び皮下組織	そう痒症、発疹	血管性浮腫
その他	倦怠感	疲労

注) 発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。]

(2) 授乳中の婦人には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。[動物実験(ラット)で、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：健康成人にレジパスビル 120mg を 1 日 2 回 10 日間投与（59 例）又はソホスブビル 1200mg を単回投与（59 例）したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、これら過量投与による有害な作用は確認されていない^{3,4)}。

処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。レジパスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 は、血液透析により 53% が除去される（ソホスブビル 400mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）⁵⁾（【薬物動態】の項参照）。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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】

本剤の有効成分であるレジパスビルは、経口投与後、その大部分は未変化体として血中に存在する。もう一方の有効成分、ソホスブビルは経口投与後、速やかに代謝を受け、血中で約 85% が主要代謝物 GS-331007 として存在する。ヌクレオチドプロドラッグであるソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物に代謝されることが示されており、ヒトの血中からは活性代謝物は検出されていない。本剤の薬物動態に関して、レジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 に関する成績を以下に示す。

1. 血中濃度

(1)健康成人における薬物動態^{6,7)}

外国人健康成人被験者 28 例に、本剤（レジパスビル 90mg 及びソホスブビル 400mg を含有する配合錠）又はレジパスビル 90mg 及びソホスブビル 400mg（それぞれ単剤を併用）を空腹時単回経口投与したときのレジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態は、本剤投与と各単剤併用投与で類似していた。

日本人健康成人被験者 8 例に、本剤を空腹時に単回経口投与したときのレジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態パラメータを表 1 に示す。

表 1 日本人健康成人被験者に本剤を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

	レジパスビル ^c	ソホスブビル ^c	GS-331007 ^c
C _{max} (ng/mL) ^a	421 (49.0%)	1320 (34.1%)	877 (35.8%)
t _{max} (h) ^b	5.00 (5.00, 5.00)	0.53 (0.50, 2.10)	2.50 (1.00, 3.05)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL) ^a	14,000 (53.6%)	1580 (51.5%)	12,100 (29.8%)
t _{1/2} (h) ^b	50.0 (33.9, 62.3)	0.38 (0.35, 0.66)	27.7 (24.0, 48.6)

a: 平均値 (CV%), b: 中央値 (範囲), c: 8 例

(2) C 型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析⁸⁾

ジェノタイプ 1 の日本人 C 型慢性肝炎患者の血漿中濃度データ（ソホスブビル：147 測定点、GS-331007：2994 測定点及びレジパスビル：2997 測定点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。定常状態における AUC_{0-∞}及び C_{max}の平均値 (CV%) は、レジパスビル (318 例) でそれぞれ 11,700ng・h/mL (56.4%)、488 ng/mL (48.9%)、GS-331007 (318 例) でそれぞれ 12,500ng・h/mL (24.1%)、716ng/mL (21.7%)、ソホスブビル (51 例) でそれぞれ 1570ng・h/mL (47.6%)、556ng/mL (45.5%) であった。レジパスビル、GS-331007 及びソホスブビルの薬物動態に対するクレアチニン・クリアランス、年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無、前治療又はリバビリン併用の影響は認められなかった。

(3)食事の影響（外国人のデータ）⁶⁾

外国人健康成人被験者 29 例に、本剤を空腹時及び食後に単回経口投与したときの、レジパスビル、ソホスブビル及び GS-331007 の薬物動態パラメータを表 2 に示す。

表 2 外国人健康成人被験者に本剤を空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	レジパスビル		ソホスブビル		GS-331007	
	空腹時 (29 例)	食後 (29 例)	空腹時 (29 例)	食後 (29 例)	空腹時 (29 例)	食後 (29 例)
C _{max} (ng/mL) ^a	324 (44.8%)	255 (25.9%)	1240 (49.6%)	1350 (42.5%)	865 (26.6%)	600 (22.9%)
t _{max} (h) ^b	4.50 (4.50, 20.0)	5.00 (4.50, 10.0)	1.00 (0.25, 3.00)	2.00 (0.50, 4.50)	3.50 (2.00, 6.00)	4.50 (2.50, 8.00)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL) ^a	10,600 (57.2%)	9220 (36.1%)	1520 (39.5%)	2570 (34.0%)	11,800 (23.0%)	12,900 (18.5%)
t _{1/2} (h) ^b	48.5 (29.6, 117)	44.9 (23.5, 69.2)	0.45 (0.33, 0.75)	0.55 (0.37, 2.72)	25.7 (11.7, 36.8)	29.0 (16.8, 41.5)

高脂肪食（約 1000kcal、約 50%脂肪）摂取時の結果

a: 平均値 (CV%), b: 中央値 (範囲)

(4)腎機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人のデータ）^{5,9)}

HCV 感染を伴わない重度腎機能障害を有する被験者 [クレアチニン・クリアランス (CLcr) <30mL/分] に、レジパスビル 90mg を単回経口投与したとき、レジパスビルの AUC_{0-inf} は、腎機能正常被験者と類似していた。

HCV 感染を伴わない腎機能障害を有する被験者にソホスブビル 400mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 (eGFR >80mL/分/1.73m²) に比して、軽度 (eGFR ≥50 かつ ≤80mL/分/1.73m²)、中等度 (eGFR ≥30 かつ <50mL/分/1.73m²) 又は重度 (eGFR <30mL/分/1.73m²) の腎機能障害を有する被験者では、ソホスブビルの AUC_{0-inf} はそれぞれ 61%、107%、171% 高く、GS-331007 の AUC_{0-inf} はそれぞれ 55%、88%、451% 高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者では、腎機能正常被験者に比して、ソホスブビルの AUC_{0-inf} は、透析前投与で 28%、透析後投与で 60% 高かったのに対し、GS-331007 の AUC_{0-inf} は、透析前投与で 1280%、透析後投与で 2070% 高い値を示した。末期腎不全の被験者では GS-331007 の除去には血液透析が必要であり、4 時間の血液透析で投与量の約 18% の GS-331007 が除去された。

(5)肝機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人のデータ）^{10,11)}

HCV 感染を伴わない肝機能障害を有する被験者 (Child-Pugh 分類 C) にレジパスビル 90mg を単回投与したとき、レジパスビルの AUC_{0-inf} は、肝機能正常被験者と類似していた。

中等度又は重度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) を有する HCV 感染症患者に対し、ソホスブビル 400mg を 7 日間投与したとき、肝機能正常患者に比し、ソホスブビルの AUC_{0-∞} はそれぞれ 126%、143% 高く、GS-331007 の AUC_{0-∞} はそれぞれ 18%、9% 高かった。

2. 分布、代謝、排泄（外国人のデータ）¹²⁻¹⁴⁾

¹⁴C 標識レジパスビル 90mg を健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、尿中及び糞中にそれぞれ 1.2% 及び 86% 排泄され、糞中には主に未変化体で排泄された。また、レジパスビルのヒト血漿蛋白結合率は 99.9% 以上であった。

¹⁴C 標識ソホスブビル 400mg を健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、ヌクレオシド誘導体である GS-331007 として主に尿中に排泄され、尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ 80%、14% 及び 2.5% 排泄された。また、ソホスブビルのヒト血漿蛋白結合率は 61~65%、GS-331007 のヒト血漿蛋白結合率は 3.1~7.2% であった。

3. 薬物相互作用

(1) In vitro 試験成績^{15,16)}

レジパスビル及びソホスブビルはともに P-gp 及び BCRP の基質であることから、これらの阻害剤又は誘導剤との併用によりレジパスビル及びソホスブビルの腸管内での吸収が増加又は減少する可能性がある。さらに、レジパスビルは P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を有するため、P-gp 及び BCRP の基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。レジパスビル及びソホスブビルは CYP 又は UGT1A1 に対して阻害作用及び誘導作用を有さない。

(2)臨床成績 (外国人のデータ) ¹⁷⁾

表3 レジパスビル、ソホスビル及びGS-331007の薬物動態に及ぼす併用薬の影響^a

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	LDV, SOF 及び GS-331007 の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)			
					C _{max}	AUC	C _{min}	
								LDV
アバカビル/ラミブジン	600/300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	13	LDV	1.10 (1.01, 1.19)	1.18 (1.10, 1.28)	1.26 (1.17, 1.36)
					SOF	1.08 (0.85, 1.35)	1.21 (1.09, 1.35)	NA
					GS	1.00 (0.94, 1.07)	1.05 (1.01, 1.09)	1.08 (1.01, 1.14)
アタザナビル/リトナビル	300/100 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	30	LDV	1.98 (1.78, 2.20)	2.13 (1.89, 2.40)	2.36 (2.08, 2.67)
					SOF	0.96 (0.88, 1.05)	1.08 (1.02, 1.15)	NA
					GS	1.13 (1.08, 1.19)	1.23 (1.18, 1.29)	1.28 (1.21, 1.36)
アタザナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	300/100+ 200/300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	24	LDV	1.68 (1.54, 1.84)	1.96 (1.74, 2.21)	2.18 (1.91, 2.50)
					SOF	1.01 (0.88, 1.15)	1.11 (1.02, 1.21)	NA
					GS	1.17 (1.12, 1.23)	1.31 (1.25, 1.36)	1.42 (1.34, 1.49)
ダルナビル/リトナビル	800/100 1日1回	90 1日1回	400 単回	23	LDV	1.45 (1.34, 1.56)	1.39 (1.28, 1.49)	1.39 (1.29, 1.51)
					SOF	1.45 (1.10, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)	NA
					GS	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)	NA
ダルナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	800/100+ 200/300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	23	LDV	1.11 (0.99, 1.24)	1.12 (1.00, 1.25)	1.17 (1.04, 1.31)
					SOF	0.63 (0.52, 0.75)	0.73 (0.65, 0.82)	NA
					GS	1.10 (1.04, 1.16)	1.20 (1.16, 1.24)	1.26 (1.20, 1.32)
ドルテグラビル+エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	50+ 200/300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	LDV	0.85 (0.81, 0.90)	0.89 (0.84, 0.95)	0.89 (0.84, 0.95)
					SOF	1.06 (0.92, 1.21)	1.09 (1.00, 1.19)	NA
					GS	0.99 (0.95, 1.03)	1.06 (1.03, 1.09)	1.06 (1.03, 1.10)
エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ^b	600/200/ 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	14	LDV	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.59, 0.75)	0.66 (0.57, 0.76)
					SOF	1.03 (0.87, 1.23)	0.94 (0.81, 1.10)	NA
					GS	0.86 (0.76, 0.96)	0.90 (0.83, 0.97)	1.07 (1.02, 1.13)
エルビテグラビル/コビスタット	150/150 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	LDV	1.63 (1.51, 1.75)	1.78 (1.64, 1.94)	1.91 (1.76, 2.08)
					SOF	1.33 (1.14, 1.56)	1.36 (1.21, 1.52)	NA
					GS	1.33 (1.22, 1.44)	1.44 (1.41, 1.48)	1.53 (1.47, 1.59)
エムトリシタビン/リルビピリン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	200/25/ 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	LDV	1.01 (0.95, 1.07)	1.08 (1.02, 1.15)	1.16 (1.08, 1.25)
					SOF	1.05 (0.93, 1.20)	1.10 (1.01, 1.21)	NA
					GS	1.06 (1.01, 1.11)	1.15 (1.11, 1.19)	1.18 (1.13, 1.24)
リルビピリン	25 1日1回	-	400 単回	17	SOF	1.21 (0.90, 1.62)	1.09 (0.94, 1.27)	NA
					GS	1.06 (0.99, 1.14)	1.01 (0.97, 1.04)	NA
ラルテグラビル	400 1日2回	90 1日1回	400 単回	28	LDV	0.92 (0.85, 1.00)	0.91 (0.84, 1.00)	0.89 (0.81, 0.98)
					SOF	0.87 (0.71, 1.08)	0.95 (0.82, 1.09)	NA
					GS	1.09 (0.99, 1.19)	1.03 (0.97, 1.08)	NA

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	LDV, SOF 及び GS-331007 の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)			
					C _{max}	AUC	C _{min}	
								LDV
ファモチジン	40 単回 本剤と同時投与	90 単回	400 単回	12	LDV	0.80 (0.69, 0.93)	0.89 (0.76, 1.06)	NA
					SOF	1.15 (0.88, 1.50)	1.11 (1.00, 1.24)	NA
					GS	1.06 (0.97, 1.14)	1.06 (1.02, 1.11)	NA
	40 単回 本剤投与 12時間前	90 単回	400 単回	12	LDV	0.83 (0.69, 1.00)	0.98 (0.80, 1.20)	NA
					SOF	1.00 (0.76, 1.32)	0.95 (0.82, 1.10)	NA
					GS	1.13 (1.07, 1.20)	1.06 (1.01, 1.12)	NA
オメプラゾール	20 1日1回 本剤と同時投与	90 単回	400 単回	16	LDV	0.89 (0.61, 1.30)	0.96 (0.66, 1.39)	NA
					SOF	1.12 (0.88, 1.42)	1.00 (0.80, 1.25)	NA
					GS	1.14 (1.01, 1.29)	1.03 (0.96, 1.12)	NA
	20 1日1回 レジスビル 単剤投与 2時間前 ^c	30 単回	-	16	LDV	0.52 (0.41, 0.66)	0.58 (0.48, 0.71)	NA
					SOF	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
					GS	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA
メサドン	30~130 1日量	-	400 1日1回	14	LDV	0.65 (0.56, 0.76)	0.41 (0.36, 0.48)	NA
					SOF	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
リファンピシン ^d	600 1日1回	90 単回	400 単回	31	LDV	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA
					SOF	1.11 (0.99, 1.24)	1.12 (1.00, 1.25)	1.17 (1.04, 1.31)
					GS	0.63 (0.52, 0.75)	0.73 (0.65, 0.82)	NA
シメプレビル	150 1日1回	30 1日1回	-	22	LDV	1.81 (1.69, 2.94)	1.92 (1.77, 2.07)	NA
シクロスポリン	600 単回	-	400 単回	19	SOF	2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS	0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
タクロリムス	5 単回	-	400 単回	16	SOF	0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA

LDV: レジパスビル, SOF: ソホスビル, GS: GS-331007, NA: 該当なし, -: 投与せず

a: 薬物相互作用試験は健康被験者で実施, b: 配合錠 (国内未承認) として投与, c: 空腹時にオメプラゾールを1日1回6日間反復投与後、最終投与2時間後の食後にLDVを単回投与, d: 他のHCV直接作用型抗ウイルス薬2剤との併用

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレジパスビル及びソホスビルの影響^{a 17)}

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 LDV, SOF 又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
アバカビル/ラミブジン	アバカビル 600 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	0.92 (0.87, 0.97)	0.90 (0.85, 0.94)	NA
	ラミブジン 300 1日1回				0.93 (0.87, 1.00)	0.94 (0.90, 0.98)	1.12 (1.05, 1.20)
アタザナビル/リトナビル	アタザナビル 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	30	1.07 (1.00, 1.15)	1.33 (1.25, 1.42)	1.75 (1.58, 1.93)
	リトナビル 100 1日1回				0.93 (0.84, 1.02)	1.05 (0.98, 1.11)	1.56 (1.42, 1.71)

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 LDV, SOF 又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
アタザナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate	アタザナビル 300 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	24	1.07 (0.99, 1.14)	1.27 (1.18, 1.37)	1.63 (1.45, 1.84)
	リトナビル 100 1日1回				0.86 (0.79, 0.93)	0.97 (0.89, 1.05)	1.45 (1.27, 1.64)
	エムトリシタビン 200 1日1回 ^b				0.98 (0.94, 1.02)	1.00 (0.97, 1.04)	1.04 (0.96, 1.12)
	テノホビルジソプロキシル fumarate 300 1日1回 ^b				1.47 (1.37, 1.58)	1.35 (1.29, 1.42)	1.47 (1.38, 1.57)
ダルナビル (ブスター: リトナビル)	800/100 1日1回	90 1日1回	-	23	1.02 (0.88, 1.19)	0.96 (0.84, 1.11)	0.97 (0.86, 1.10)
	-	-	400 単回	18	0.97 (0.94, 1.01)	0.97 (0.94, 1.00)	0.86 (0.78, 0.96)
ドルテグラビル/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate	ドルテグラビル 50 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	1.15 (1.07, 1.23)	1.13 (1.06, 1.20)	1.13 (1.06, 1.21)
	エムトリシタビン 200 1日1回 ^b				1.02 (0.95, 1.08)	1.07 (1.04, 1.10)	1.05 (1.02, 1.09)
	テノホビルジソプロキシル fumarate 300 1日1回 ^b				1.61 (1.51, 1.72)	1.65 (1.59, 1.71)	2.15 (2.05, 2.26)
ダルナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate	ダルナビル 800 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	23	1.01 (0.96, 1.06)	1.04 (0.99, 1.08)	1.08 (0.98, 1.20)
	リトナビル 100 1日1回				1.17 (1.01, 1.35)	1.25 (1.15, 1.36)	1.48 (1.34, 1.63)
	エムトリシタビン 200 1日1回 ^b				1.02 (0.96, 1.08)	1.04 (1.00, 1.08)	1.03 (0.97, 1.10)
	テノホビルジソプロキシル fumarate 300 1日1回 ^b				1.64 (1.54, 1.74)	1.50 (1.42, 1.59)	1.59 (1.49, 1.70)
エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate	エファビレンツ 600 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	15	0.87 (0.79, 0.97)	0.90 (0.84, 0.96)	0.91 (0.83, 0.99)
	エムトリシタビン 200 1日1回				1.08 (0.97, 1.21)	1.05 (0.98, 1.11)	1.04 (0.98, 1.11)
	テノホビルジソプロキシル fumarate 300 1日1回				1.79 (1.56, 2.04)	1.98 (1.77, 2.23)	2.63 (2.32, 2.97)
エルビテグラビル/コピシタット	エルビテグラビル 150 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	29	0.88 (0.82, 0.95)	1.02 (0.95, 1.09)	1.36 (1.23, 1.49)
	コピシタット 150 1日1回				1.25 (1.18, 1.32)	1.59 (1.49, 1.70)	4.25 (3.47, 5.22)
エムトリシタビン/リルビピリン/テノホビルジソプロキシル fumarate	エムトリシタビン 200 1日1回	90 1日1回	400 1日1回	14	1.02 (0.98, 1.06)	1.05 (1.02, 1.08)	1.06 (0.97, 1.15)
	リルビピリン 25 1日1回				0.97 (0.88, 1.07)	1.02 (0.94, 1.11)	1.12 (1.03, 1.21)
	テノホビルジソプロキシル fumarate 300 1日1回				1.32 (1.25, 1.39)	1.40 (1.31, 1.50)	1.91 (1.74, 2.10)
リルビピリン	25 1日1回	-	400 単回	17	1.05 (0.97, 1.15)	1.06 (1.02, 1.09)	0.99 (0.94, 1.04)
ラルテグラビル	400 1日2回	90 1日1回	-	28	0.82 (0.66, 1.02)	0.85 (0.70, 1.02)	1.15 (0.90, 1.46)
	-	-	400 単回	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
R-メサドン	30~130 1日量	-	400 1日1回	14	0.99 (0.85, 1.16)	1.01 (0.85, 1.21)	0.94 (0.77, 1.14)
S-メサドン	-	-	-	-	0.95 (0.79, 1.13)	0.95 (0.77, 1.17)	0.95 (0.74, 1.22)

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	LDVの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 LDV, SOF 又は本剤投与時 (90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ノルエルゲストロミン	ノルゲスチメート 0.180/0.215/ 0.250/ エチニルエスト ラジオール 0.025 1日1回	90 1日1回	-	15	1.02 (0.89, 1.16)	1.03 (0.90, 1.18)	1.09 (0.91, 1.31)
		-	400 1日1回		1.07 (0.94, 1.22)	1.06 (0.92, 1.21)	1.07 (0.89, 1.28)
ノルゲストレル	エチニルエスト ラジオール 0.025 1日1回	90 1日1回	-	15	1.03 (0.87, 1.23)	0.99 (0.82, 1.20)	1.00 (0.81, 1.23)
		-	400 1日1回		1.18 (0.99, 1.41)	1.19 (0.98, 1.45)	1.23 (1.00, 1.51)
エチニルエストラジオール	0.025 1日1回	90 1日1回	-	15	1.40 (1.18, 1.66)	1.20 (1.04, 1.39)	0.98 (0.79, 1.22)
		-	400 1日1回		1.15 (0.97, 1.36)	1.09 (0.94, 1.26)	0.99 (0.80, 1.23)
シメプレビル	150 1日1回	30 1日1回	-	28	2.61 (2.39, 2.86)	2.69 (2.44, 2.96)	NA
シクロスボリン	600 単回	-	400 単回	19	1.06 (0.94, 1.18)	0.98 (0.85, 1.14)	NA
タクロリムス	5 単回	-	400 単回	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA

LDV: レジパスビル, SOF: ソホスビル, NA: 該当なし, -: 投与せず
a: 薬物相互作用試験は健康被験者で実施, b: エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシル fumarate の配合錠として投与, c: 配合錠 (国内未承認) として投与

4. 心電図に対する影響 (外国人のデータ)^{3, 4)}
外国人健康成人被験者 59 例を対象にレジパスビル 120mg 1 日 2 回 10 日間投与により心電図に対する影響を評価したとき, QTc 間隔の延長は示されなかった。また, 外国人健康成人被験者 59 例を対象にソホスビル 400mg 及び 1200mg 単回投与により心電図に対する影響を評価したとき, QTc 間隔の延長は示されなかった。

【臨床成績】

日本人における試験成績 (第 3 相試験)

1. ジェノタイプ 1⁸⁾

未治療又は前治療 (ペグ化インターフェロン, リバピリン及びプロテアーゼ阻害剤による併用療法を含む) のあるジェノタイプ 1 (1a 及び 1b) の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象として, リバピリン併用下/非併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 3 相臨床試験 (無作為化非盲検並行群間比較試験) を実施した (12 週間投与)。主要評価項目は, 投与終了から 12 週間後の HCV RNA 量が定量下限値未満の割合 (SVR12 率) であり, リバピリン非併用下における本剤投与時の結果を表 5 に示す。

表 5 全体及び部分集団における SVR12 率

	対象		SVR12 率	
	全体	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	あり
未治療患者	全体		100% (78/78 例)	
	年齢	65 歳未満	100% (65/65 例)	100% (13/13 例)
		65 歳以上	100% (56/56 例)	100% (22/22 例)
	IFN 適格性	適格	100% (74/74 例)	100% (4/4 例)
前治療のある患者	全体		100% (79/79 例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	100% (52/52 例)	100% (27/27 例)
		あり	100% (44/44 例)	100% (35/35 例)
	年齢	65 歳未満	100% (44/44 例)	100% (25/25 例)
		65 歳以上	100% (35/35 例)	100% (25/25 例)
	前治療に対する反応性	再燃/ブレイクスルー	100% (39/39 例)	
		IFN 不耐容	100% (15/15 例)	

注) 肝硬変の判定基準には, 肝生検又は Fibroscan の結果 (>12.5kPa) を用いた。

2. ジェノタイプ 2³³⁾

未治療又は前治療 (インターフェロン又はペグ化インターフェロンを含む) のあるジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象として, 本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として, ソホスビル・リバピリン併用療法を対照とした第 3 相臨床試験 (無作為化非盲検並行群間比較試験) を実施した (12 週間投与)。主要評価項目

はSVR12率であり、その結果を表6に示す。本剤12週間投与のソホスビル・リバビリン併用12週間投与に対する非劣性が示された。

表6 全体及び部分集団におけるSVR12率

対象	本剤	SOF+RBV	本剤 (RBV 不適格/不耐容)
全体	96.2% (102/106例)	95.4% (103/108例)	96.0% (24/25例)
代償性肝硬変 ^{注)}	なし	96.7% (89/92例)	100.0% (21/21例)
	あり	92.9% (13/14例)	75.0% (3/4例)
年齢	65歳未満	94.1% (64/68例)	100.0% (3/3例)
	65歳以上	100.0% (38/38例)	95.5% (21/22例)
前治療	なし	97.2% (70/72例)	92.3% (12/13例)
	あり	94.1% (32/34例)	100.0% (12/12例)

SOF: ソホスビル、RBV: リバビリン

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果(>12.5kPa)若しくはFibroTestスコア(>0.75)かつAPRIスコア(>2)を用いた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

In vitro 耐性発現試験及び交差耐性試験の結果から¹⁸⁾、レジパスビルは、HCVの複製及びHCV粒子の会合に必須である非構造タンパク質(NS)5Aを標的とする抗HCV剤であると考えられる。

ソホスビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は、C型肝炎ウイルス(HCV)の複製に必須であるHCV非構造タンパク質5B(NS5B)RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。活性代謝物のHCVジェノタイプ1b、2a、3a及び4a由来NS5Bポリメラーゼに対する50%阻害濃度(IC₅₀値)は0.36~3.3μmol/Lであった¹⁹⁾。活性代謝物はヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリア生合成も阻害しない²⁰⁾。

2. *In vitro* 抗HCV活性

HCVジェノタイプ1a及び1bレプリコン細胞に対するレジパスビルの50%有効濃度(EC₅₀値)の平均値はそれぞれ0.031及び0.004nmol/Lであった²¹⁾。HCVジェノタイプ1a(30例)及び1b(3例)臨床分離株由来のNS5A領域含有レプリコン細胞に対するレジパスビルのEC₅₀値(中央値)は、それぞれ0.018及び0.006nmol/Lであった²²⁾。また、レジパスビルはジェノタイプ2~6レプリコン細胞に対しても抗ウイルス活性を示し、そのEC₅₀値は0.15~530nmol/Lであった²¹⁾。

HCVジェノタイプ2a[L31M変異有(9例)]、2b[L31M変異有(4例)]、2b[L31M変異無(12例)]並びに2c、2e、2i、2j及び2k(計12例)臨床分離株由来のNS5A領域含有レプリコン細胞に対するレジパスビルのEC₅₀値(中央値)は、147.8、834.3、6.2、462nmol/Lであった²²⁾。40%ヒト血清存在下で、HCVジェノタイプ1aレプリコン細胞に対するレジパスビルの活性は約1/12に低下した²³⁾。

ソホスビルは、HCVジェノタイプ1~6のレプリコン細胞におけるRNA複製を阻害した。HCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞に対するソホスビルのEC₅₀値(平均値)は0.014~0.11μmol/Lであった。また、HCVジェノタイプ1a(67例)、1b(29例)、2(15例)及び3a(106例)臨床分離株由来のNS5B領域含有レプリコン細胞に対するソホスビルのEC₅₀値(中央値)は、それぞれ0.062、0.10、0.029及び0.081μmol/Lであった²⁵⁾。

ソホスビル/レジパスビル併用により、HCVジェノタイプ1a及び1bレプリコン細胞に対する相加的な抗ウイルス作用が認められた^{26、27)}。

3. 薬剤耐性

HCVジェノタイプ1a及び1bレプリコン細胞を用いたレジパスビルの*in vitro*耐性発現試験において、Y93Hが主な耐性変異として検出され、レジパスビルに対する強い耐性を示した。また、HCVジェノタイプ1aではQ30E耐性変異も検出された²⁸⁾。一方、ソホスビルの主な耐性変異S282Tを含め、報告されているNS3プロテアーゼ阻害剤(PI)並びに核酸型NS5B阻害剤及び非核酸型NS5B阻害剤関連耐性変異は、いずれもレジパスビルに対して交差耐性を示さなかった²⁹⁻³¹⁾。

HCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞を用いたソホスビルの*in vitro*耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株でNS5B領域のS282T変異が認められた³⁰⁾。S282T変異を導入したすべて

のジェノタイプレプリコン細胞でソホスビルに対する感受性が低下し、対応する野生型と比較した場合、S282T変異型に対するEC₅₀値は2.4~18.1倍増加した³¹⁾。また、リバビリン、非核酸型NS5B阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤又はNS5A阻害剤の耐性に関連した変異を含むレプリコン細胞において、ソホスビルの活性は保持された^{31、32)}。また、NS5A阻害剤関連耐性変異はソホスビルに対し交差耐性を示さなかった³²⁾。

ジェノタイプ1(1a及び1b)のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相臨床試験では、23.3%(74/318例)の患者でベースライン時にNS5A耐性変異が検出された(本剤単独投与群41例、本剤とリバビリンの併用投与群33例)。これら74例の患者のうち本剤単独投与群では41例全ての患者がSVR12を達成し、本剤とリバビリンの併用投与群では33例中32例がSVR12を達成した。本試験で本剤とリバビリンの併用投与により再燃に至った1例では、ベースライン時及びウイルス学的治療不成功が認められた時点で、Y93HのNS5A耐性変異が検出されたが、ソホスビルに対する耐性と関連するNS5B変異の出現は認められなかった⁸⁾。

ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相臨床試験では、本剤投与群の91.5%(118/129例)の患者でベースライン時にL31M等のNS5A耐性変異が検出された(ジェノタイプ2a 85例、ジェノタイプ2b 33例)。これら118例の患者のうち、ジェノタイプ2aでは85例中84例(98.8%)がSVR12を達成し、ジェノタイプ2bでは33例中30例(90.9%)がSVR12を達成したのに対し、耐性変異が検出されなかった残りの11例では全ての患者がSVR12を達成した。本剤投与群で再燃に至った4例では、ベースライン時及びウイルス学的治療不成功が認められた時点で、L31M又はL28L/F+L31MのNS5A耐性変異が検出された。これら4例では、ウイルス学的治療不成功が認められた時点で新たなNS5A耐性変異の出現は認められなかったが、1例ではウイルス学的治療不成功が認められた時点で核酸型NS5B阻害剤関連耐性変異のS282Tの出現が認められた³³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

レジパスビル

一般名: レジパスビル アセトン付加物

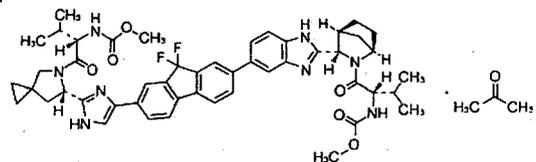
Ledipasvir Acetonate (JAN)

化学名: Methyl [(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-difluoro-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-9*H*-fluoren-2-yl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl} carbamate monoacetate

分子式: C₄₈H₅₄F₂N₆O₆ · C₃H₆O

分子量: 947.08

構造式:



性状: 白色~わずかに着色した粉末

溶解性: ジメチルスルホキシド、エタノール(99.5)、メタノールに溶けやすく、アセトンに溶けにくい。

融点: 融解する前に脱溶媒和する。

分配係数: log P=6.9 (1-オクタノール/pH 7.4の緩衝液)

ソホスビル

一般名: ソホスビル

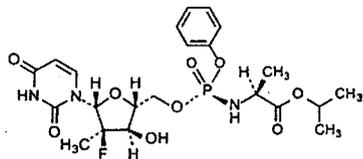
Sofosbuvir (JAN)

化学名: 1-Methylethyl *N* - [(*S*)-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl] methoxy] phenoxphosphoryl]-L-alaninate

分子式: C₂₂H₂₉FN₃O₉P

分子量: 529.45

構造式:



性状：白色から微黄白色の粉末

溶解性：メタノール、アセトン、アセトニトリル又はエタノール（99.5）に溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けにくく、トルエン、ジクロロメタン又はヘプタンにほとんど溶けない。

融点：約 125°C

分配係数：log P=1.62 (1-オクタノール/0.15mol/L 塩化カリウム溶液)

【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】

ハーボニー配合錠：14錠（7錠×2）PTP

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 1) 社内資料（レジパスビルの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験：TX-256-2020）
- 2) 社内資料（ソホスブビルの胎盤通過及び乳汁移行に関する試験：SA-PSI-7977-11-0008）
- 3) 社内資料（レジパスビルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験：GS-US-344-0109）
- 4) 社内資料（ソホスブビルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験：P7977-0613）
- 5) 社内資料（ソホスブビルの腎機能障害患者における薬物動態試験：P7977-0915）
- 6) 社内資料（相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験：GS-US-337-0101）
- 7) 社内資料（健康被験者における薬物動態試験：GS-US-334-0111）
- 8) 社内資料（国内第3相臨床試験：GS-US-337-0113）
- 9) 社内資料（レジパスビルの腎機能障害患者における薬物動態試験：GS-US-344-0108）
- 10) 社内資料（レジパスビルの肝機能障害患者における薬物動態試験：GS-US-344-0101）
- 11) 社内資料（ソホスブビルの肝機能障害患者における薬物動態試験：P2938-0515）
- 12) 社内資料（レジパスビルの *in vitro* 及び健康被験者における薬物動態試験：AD-256-2094、GS-US-256-0108、AD-256-2098、AD-256-2137、AD-256-2084、AD-256-2128）
- 13) 社内資料（ソホスブビルのマスバランス試験：P7977-0312）
- 14) 社内資料（血漿蛋白結合率：PC-PSI-7977-11-0001）
- 15) 社内資料（*In vitro* 薬物相互作用試験：PC-PSI-7977-11-0006）
- 16) 社内資料（*In vitro* 薬物相互作用試験：AD-256-2144、AD-256-2150、AD-256-2109、AD-334-2020、AD-334-2022、PC-PSI-7977-10-0005、AD-256-2096、AD-256-2133、AD-256-2132、AD-256-2097、AD-256-2146）
- 17) 社内資料（健康被験者における薬物相互作用試験：GS-US-337-0128、GS-US-344-0102、GS-US-337-1306、P7977-1819、GS-US-334-0131、GS-US-337-0127、P7977-0814、GS-US-248-0125、GS-US-256-0129、GS-US-334-0146、GS-US-334-1344、GS-US-337-1501）
- 18) 社内資料（GS-US-256-0102 試験におけるレジパスビルのウイルス学的検討：PC-256-2029）
- 19) 社内資料（ソホスブビルのレプリコン細胞を用いた *in vitro* 耐性発現試験：PC-334-2010）
- 20) 社内資料（ソホスブビルの HCV NS5B ポリメラーゼ及びミトコンドリアに対する作用を検討した試験：PC-334-2013、PC-334-2012、PC-334-2015）
- 21) 社内資料（レジパスビルの HCV レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-256-2037）
- 22) 社内資料（レジパスビルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-256-2032、PC-256-2040）
- 23) 社内資料（レジパスビルの活性に対する血漿中タンパク結合の影響を検討した試験：PC-281-2007）
- 24) 社内資料（ソホスブビルの HCV レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2005）

- 25) 社内資料（ソホスブビルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2016）
- 26) 社内資料（レジパスビル/ソホスブビルの GT 1a レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2004）
- 27) 社内資料（レジパスビル/ソホスブビルの GT 1b レプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2014）
- 28) 社内資料（レジパスビルに対する耐性発現を検討した試験：PC-256-2016、PC-256-2031）
- 29) 社内資料（レジパスビルの他の抗 HCV 薬との交差耐性を検討した試験：PC-256-2017、PC-256-2033）
- 30) 社内資料（ソホスブビルの耐性発現に関する試験：PC-334-2010）
- 31) 社内資料（ソホスブビルの NS5A/NS5B 変異レプリコン細胞に対する抗ウイルス作用を検討した試験：PC-334-2006）
- 32) 社内資料（ソホスブビルの他の抗 HCV 薬との交差耐性を検討した試験：PC-334-2017、PC-334-2020、PC-338-2017）
- 33) 社内資料（国内第3相臨床試験：GS-US-337-1903）

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。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

製造販売元：

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

〒100-6616

®：登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	ザイティガ錠250 mg
2	一般名	アビラテロン酢酸エステル
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	1錠中アビラテロン酢酸エステル 250 mg 含有
5	用法・用量	プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000 mgを空腹時に経口投与する
6	効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌 <u>内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌</u> (下線部追加)
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付。 本剤は、アンドロゲン合成酵素であるCYP17活性の阻害剤であり、今回内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌に関する効能追加について申請したものである。

貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

日本標準商品分類番号
874291

前立腺癌治療剤 (CYP17 阻害剤)

劇薬
処方箋医薬品*

ザイティガ®錠 250mg

ZYTIGA tablets

アピラテロン酢酸エステル錠

*注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00749000
薬価収載	2014年 9月
販売開始	2014年 9月
国際誕生	2011年 4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) 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア C) [「薬物動態」の項参照]

【組成・性状】

販売名	ザイティガ錠 250mg			
成分・含量 (1錠中)	アピラテロン酢酸エステル 250mg 含有			
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、三酸化鉄、黄色三酸化鉄			
色・剤形	ピンク色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	16.0	9.6	6.3	0.736
識別記号	AA250			

【効能・効果】

去勢抵抗性前立腺癌

内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「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】

プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアピラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は食事の影響によりC_{max}及びAUCが上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[「薬物動態」の項参照]
- (2) プレドニゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- (3) 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休業、減量又は中止すること。

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT(GPT)、AST(GOT)値 > 施設正常値上限の5倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の3倍	検査値が投与前値若しくはALT(GPT)、AST(GOT)値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休業する。回復後は750mgに減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくはALT(GPT)、AST(GOT)値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休業する。回復後は500mgに減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。

ALT(GPT)、AST(GOT)値 > 施設正常値上限の20倍
又は
ビリルビン値 > 施設正常値上限の10倍

投与を中止する。

- (4) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の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) 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤の17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase (CYP17) 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある (「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 2) 低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者 [低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 3) 中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア B) [血漿中濃度が上昇するおそれがある (「薬物動態」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。
(1) 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。
(2) 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 劇症肝炎があらわれることがあり、また、ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的 (特に投与初期は頻回) 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]
- 3) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

3. 相互作用

アピラテロンは CYP3A4 の基質である。また、*in vitro* 試験において、アピラテロン酢酸エステルは P-gp を阻害し、アピラテロンは CYP2C8、CYP2D6 及び OATP1B1 を阻害することが示されている。

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
CYP2D6 基質 デキストロメトルファン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール等	CYP2D6 により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビタール等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

<去勢抵抗性前立腺癌>

承認時までの国内第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象症例 95 例中 46 例 (48.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、AST(GOT)増加 13 例 (13.7%)、ALT(GPT) 増加 12 例 (12.6%)、低カリウム血症 8 例 (8.4%)、高脂血症 7 例 (7.4%)、高血圧 4 例 (4.2%) であった。

海外第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象症例 1,333 例中 991 例 (74.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、疲労 328 例 (24.6%)、ほてり 202 例 (15.2%)、低カリウム血症 188 例 (14.1%)、悪心 179 例 (13.4%)、末梢性浮腫 160 例 (12.0%)、高血圧 125 例 (9.4%)、便秘 108 例 (8.1%)、下痢 101 例 (7.6%)、嘔吐 92 例 (6.9%)、浮動性めまい 81 例 (6.1%)、AST(GOT)増加 69 例 (5.2%)、ALT(GPT)増加 68 例 (5.1%) であった。(承認時)

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対象例 597 例 (日本人 35 例を含む) 中 336 例 (56.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、高血圧 110 例 (18.4%)、低カリウム血症 83 例 (13.9%)、ALT(GPT)増加 70 例 (11.7%)、AST(GOT)増加 60 例 (10.1%)、ほてり 41 例 (6.9%)、末梢性浮腫 25 例 (4.2%) であった。(効能追加承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 心障害：心不全 (0.1%) 等の重篤な心障害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。
- (2) 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害：劇症肝炎 (頻度不明) ^{注)} があらわれることがある。また、AST(GOT)増加 (10.7%)、ALT(GPT)増加 (11.8%)、ビリルビン上昇 (1.4%) 等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、定期的に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減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (3) 低カリウム血症 (13.9%)：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合にはカリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。
- (4) 血小板減少 (頻度不明) ^{注)}：血小板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。
- (5) 横紋筋融解症 (頻度不明) ^{注)}：横紋筋融解症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に注意し、このような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

	5%以上	5%未満 1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
感染症			尿路感染	
血液			リンパ球減少症、白血球減少	発熱性好中球減少症
内分泌				副腎不全
代謝・栄養	糖尿病	高脂血症	高アマラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症	
電解質			高カリウム血症、高マグネシウム血症	
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	
眼			眼精疲労、羞明	
循環器	高血圧		心房細動、頻脈、狭心症、徐脈、右胸ブロック、心室性頻脈	不整脈
呼吸器			胸膜炎	アレルギー性胞隔炎
消化器		便秘、消化不良、悪心	嘔吐、下痢、胃潰瘍、痔炎	
肝臓		LDH 増加	Al-P 増加	
筋骨格			骨折、骨粗鬆症	

	5%以上	5%未満 1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
腎臓・泌尿器			血尿	
生殖器			精巣上体炎	
全身	疲労	末梢性浮腫	浮腫、顔面浮腫、倦怠感	
その他	ほてり	体重増加	血中尿酸減少、高比重リポ蛋白増加、膝管内乳頭粘液性腫瘍	

注) 頻度は国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験の集計結果による。国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験で認められておらず、国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 過量投与

過量投与により、低カリウム血症及びそれに伴う無力症、悪心、嘔吐等の症状が発現することがある。本剤の特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

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

8. その他の注意

スピロラクトン併用時に、PSA の上昇が認められた症例が報告されている。スピロラクトンは、アンドロゲン受容体と結合し PSA を上昇させる可能性がある。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度^{1), 2)}

健康成人に本剤 250mg、500mg 及び 1,000mg^{注)} を絶食下で単回経口投与したとき、アピラテロンの血漿中濃度は投与後 1.5~2.0 時間 (中央値) に最高濃度に達し、14.2~16.6 時間 (平均値) の消失半減期で消失した (図 1)。血漿中アピラテロンの C_{max} 及び AUC_∞ は、用量比を若干下回る増加を示した。

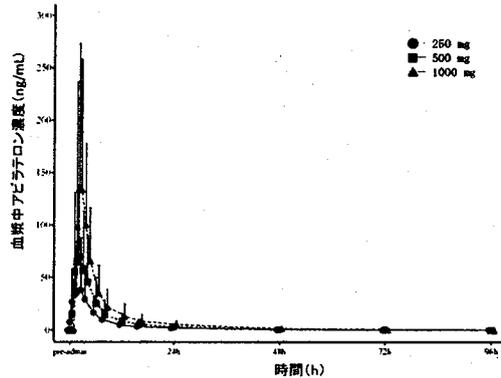


図 1 健康成人に本剤 250mg~1,000mg を単回経口投与したときの血漿中アピラテロン濃度-時間推移 (平均値+標準偏差、n=30)

健康成人に本剤 250mg~1,000mg を単回経口投与したときの血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	250mg	500mg	1,000mg
n	30	30	30
C _{max} (ng/mL)	53.2 (48.6)	90.5 (75.0)	172.1 (150.4)
AUC _∞ (ng·h/mL)	294 (290)	494 (434)	822 (616)
t _{max} (h)	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.0-4.0]	1.5 [1.0-4.0]
t _{1/2} (h)	14.2 (5.1)	15.1 (6.1)	16.6 (6.9)

t_{max}: 中央値 [範囲]

前立腺癌患者に、本剤 250mg、500mg 及び 1,000mg^{注)} を食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に反復経口投与したとき、血漿中アピラテロン濃度は用量によらず、投与後 7 日目までに定常状態に達した。反復経口投与による累積率は用量によらず 1.3~1.7 であった。また、プレドニゾン併用投与時の血漿中アピラテロンの C_{max} 及び AUC₂₄ は、用量によらず、本剤単剤投与時と大きく異ならなかった。

前立腺癌患者に本剤 250mg~1,000mg を反復単回経口投与したときの血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

投与量 (mg)	250	500	1,000	1,000	
投与時期	食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後	食事の1時間以上前	食事の1時間以上後	食事の2時間以上後	
n	9	6	6	6	
C _{max} (ng/mL)	1日目 (本剤単独)	121.3 (37.9)	385.7 (181.5)	185.7 (104.4)	788.8 (343.2)
	7日目 (本剤単独)	183.6 (69.8)	625.5 (253.2)	205.4 (97.2)	949.5 (338.1)
	15日目 (ブレドニゾン併用)	168.8 (83.0)	542.2 (231.4)	166.4 (70.9)	999.7 (386.2)
	t _{max} (h)	3.00 [1.97-5.92]	2.95 [2.00-3.95]	2.00 [0.57-2.95]	2.50 [0.98-3.97]
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	1日目 (本剤単独)	516.0 (114.4)	1698.0 (830.1)	869.7 (523.9)	2,724.7 (1,109.8)
	7日目 (本剤単独)	708.8 (164.7)	2348.8 (774.8)	1137.6 (524.4)	3924.6 (1,137.2)
	15日目 (ブレドニゾン併用)	673.2 (131.7)	2235.8 (1,100.2)	964.8 (375.1)	3955.7 (1,260.0)
	t _{max} (h)	2.97 [1.77-3.05]	1.99 [1.98-5.98]	2.00 [1.03-4.05]	2.46 [1.98-3.25]
t _{max} (h)	1日目 (本剤単独)	2.08 [0.97-10.30]	2.46 [1.97-3.22]	1.98 [0.95-2.95]	2.97 [1.95-4.02]
	7日目 (本剤単独)	2.08 [0.97-10.30]	2.46 [1.97-3.22]	1.98 [0.95-2.95]	2.97 [1.95-4.02]
	15日目 (ブレドニゾン併用)	2.08 [0.97-10.30]	2.46 [1.97-3.22]	1.98 [0.95-2.95]	2.97 [1.95-4.02]
	t _{max} (h)	2.08 [0.97-10.30]	2.46 [1.97-3.22]	1.98 [0.95-2.95]	2.97 [1.95-4.02]

t_{max}: 中央値[範囲]

生物学的同等性^{3), 注)}

アピラテロン酢酸エステル 250mg 錠とアピラテロン酢酸エステル 250mg フィルムコーティング (FC) 錠は生物学的に同等であることが、外国人健康成人 102 例を対象に実施した単回経口投与とクロスオーバー試験により確認されている。

外国人健康成人にアピラテロン酢酸エステル 250mg 錠と 250mg FC 錠各 4 錠 (1,000mg) を空腹時単回経口投与したときの血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)] 及び生物学的同等性評価パラメータの幾何平均値の比 (FC 錠/錠)

薬物動態パラメータ	アピラテロン酢酸エステル		FC 錠/錠 (90%信頼区間) (%)
	錠 1,000 mg	FC 錠 1,000 mg	
n	100	100	99
C _{max} (ng/mL)	107 (76.2)	99.4 (63.6)	92.96 (84.98-101.69)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	629 (468)	553 (323)	90.68 (84.42-97.40)
t _{max} (h)	2.00 [1.00-6.02]	2.00 [1.00-6.03]	-
t _{1/2} (h)	16.3 (4.3)*	16.6 (8.0)*	-

n: 解析対象例数

AUC_{0-24h}: 最終定量可能時間までの AUC

t_{max}: 中央値[範囲]

*n=99

食事の影響^{4), 5)}

外国人健康成人に本剤 1,000mg^{注)} を食後 (低脂肪食又は高脂肪食) に単回経口投与したとき、絶食時投与と比較して、血漿中アピラテロンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 7 倍及び 5 倍 (低脂肪食)、17 倍及び 10 倍 (高脂肪食) 増加した。

日本人及び外国人健康成人に本剤 1,000mg を、食事 1 時間前 (投与方法 B: 投与 4 時間後に食事摂取) 及び食事の 2 時間後 (投与方法 C: 投与 2 時間後に食事摂取、投与方法 D: 投与 4 時間後に食事摂取) に単回経口投与したとき、空腹時投与 (投与方法 A) と比較して、血漿中アピラテロンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 2 及び 1.6 倍、12 及び 7.5 倍、10 及び 7 倍増加した。

2. 分布^{6), 7)}

アピラテロンの血漿蛋白結合率は 99.8% であった (*in vitro*, 平衡透析法)。みかけの分布容積は 4,150L であった。

3. 代謝 (外国人成績)⁸⁾

健康成人に ¹⁴C-アピラテロン酢酸エステルを単回経口投与^{注)} したとき、アピラテロン酢酸エステルは速やかにアピラテロンに加水分解された。アピラテロンは主として肝臓で代謝され、血漿中総放射能の 92% はアピラテロンの代謝物であった。血漿中の主要な代謝物は、アピラテロン硫酸抱合体及び N-オキンドアピラテロン硫酸抱合体であり、それぞれ血漿中総放射能の 43% を占めた。

4. 排泄 (外国人成績)⁸⁾

健康成人に ¹⁴C-アピラテロン酢酸エステルを単回経口投与^{注)} したとき、投与後 264 時間までに投与した放射能の 88% が糞中に、5% が尿中に排泄された。糞中には、主にアピラテロン酢酸エステル及びアピラテロンとして排泄され、それぞれ投与量の 55% 及び 22% を占めた。

5. 肝機能障害患者 (外国人成績)^{9), 10)}

軽度 (Child-Pugh スコア A) 及び中等度 (Child-Pugh スコア B) の肝機能障害患者に、本剤 1,000mg を単回経口投与したとき、血漿中アピラテロンの AUC は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 11% 及び 260% 増加した。

肝機能正常被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者に本剤 1,000mg を単回経口投与したときの血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
n	8	8	8
t _{max} (h)	1.75 [1.0-3.0]	2.0 [0.5-3.0]	1.5 [1.0-2.0]
C _{max} (ng/mL)	85.7 (46.6)	71.9 (40.2)	297 (258)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	321 (166)	355 (191)	1,530 (1,350)

t_{max}: 中央値[範囲]

重度 (Child-Pugh スコア C) の肝機能障害患者に、アピラテロン酢酸エステル懸濁液 125mg (錠剤 62.5mg に相当)^{注)} を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 [懸濁液 2,000mg (錠剤 1,000mg に相当)]^{注)} と比較して、用量で規格化した血漿中アピラテロンの AUC_{0-24h} は 597% 増加した。

6. 腎機能障害患者 (外国人成績)¹¹⁾

血液透析を受けている末期腎疾患を有する被験者に、本剤 1,000mg を単回経口投与したとき、血漿中アピラテロンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は腎機能正常被験者と比較して増加しなかった。

7. 薬物相互作用 (*in vitro* 及び外国人成績)

In vitro において、アピラテロン酢酸エステルは P-gp を阻害し¹²⁾、アピラテロン及びその主要代謝物は肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 を阻害した¹³⁾。

<テオフィリン>¹⁴⁾

転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者に本剤 1,000mg (ブレドニゾン併用) と CYP1A2 の基質であるテオフィリンを併用投与したとき、テオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} はテオフィリン単剤投与時と同様であった。

<デキストロメトर्फアン>¹⁴⁾

mCRPC 患者に本剤 1,000mg (ブレドニゾン併用) と CYP2D6 の基質であるデキストロメトर्फアンを併用投与したとき、デキストロメトर्फアン単剤投与時と比較して、デキストロメトर्फアンの AUC_{0-24h} は 200% 増加した。また、デキストロメトर्फアンの活性代謝物であるデキストルフアンの AUC は 33% 増加した。

<リファンピシン>¹⁵⁾

健康成人に CYP3A4 の誘導作用を有するリファンピシンを 6 日間反復投与後、本剤 1,000mg を単回経口投与したとき、アピラテロンの AUC_{0-24h} は 55% 減少した。

<ケトコナゾール>¹⁶⁾

健康成人に CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾールを本剤 1,000mg と併用投与したとき、アピラテロンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は本剤単剤投与時と同様であった。

<ピオグリタゾン>¹⁷⁾

健康成人に CYP2C8 の基質であるピオグリタゾンを本剤 1,000mg と併用投与したとき、ピオグリタゾンの AUC は 46% 増加し、その活性代謝物である M-III、M-IV の AUC はそれぞれ 10% 減少した。

注) 承認用法・用量はブレドニゾンとの併用において、本剤 1,000mg を空腹時に 1 日 1 回経口投与

【臨床成績】

1. 海外臨床試験 (第 III 相試験: COU-AA-302 試験)¹⁸⁾

無症候性又は軽度の症状^{注 1)} を伴う化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者^{注 2)} を対象に、ブレドニゾン^{注 3)} 5mg の 1

日 2 回経口投与との併用下で、プラセボを対照として、本剤 1,000mg を 1 日 1 回食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に連日経口投与した（有効性解析対象例は 1,088 例）。主要評価項目は、画像判定（中央判定）による無増悪生存期間（radiographic progression free survival, rPFS）及び全生存期間（OS）と設定された。rPFS の中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では 8.3 カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比 0.425、95%信頼区間：0.347-0.522、 p 値<0.0001、層別ログランク検定）。また、OS に関する中間解析（目標イベント数である 773 イベントの 43%のイベントが発生した時点）の結果、中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では 27.2 カ月であった（ハザード比 0.752、95%信頼区間：0.606-0.934、 p 値=0.0097、層別ログランク検定）。

注1) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) の項目 3 のスコアが 0~1（無症候性）又は 2~3（軽度の症状）

注2) 肝臓等の実質臓器への転移を有する患者は除外された。

注3) 国内未承認

2. 海外臨床試験（第Ⅲ相試験：COU-AA-301 試験）¹⁹⁾

2 レジメン以内で、かつ少なくとも一つはドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン^{注2)}5mg の 1 日 2 回経口投与との併用下で、プラセボを対照として、本剤 1,000mg を 1 日 1 回食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に連日経口投与した（有効性解析対象例は 1,195 例）。主要評価項目である OS の中間解析（目標イベント数である 797 イベントの 69%のイベントが発生した時点）の結果、中央値は、本剤群で 14.8 カ月、プラセボ群で 10.9 カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比 0.646、95%信頼区間：0.543-0.768、 p 値<0.0001、層別ログランク検定）。

注) 国内未承認

3. 国内臨床試験（第Ⅱ相試験：JPN-201 試験）²⁰⁾

化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン 5mg の 1 日 2 回経口投与との併用下で、本剤 1,000mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に連日経口投与した。治療開始 12 週時点までの PSA 奏効率（PSA 値がベースラインから 50%以上低下し、その時点から 4 週間以降の測定においても PSA 値の 50%以上低下が確認された患者の割合）（12 週時の PSA 奏効率）は 60.4%（29/48 例、90%信頼区間：47.5%-72.3%）であった。

4. 国内臨床試験（第Ⅱ相試験：JPN-202 試験）²¹⁾

ドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン 5mg の 1 日 2 回経口投与との併用下で、本剤 1,000mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に連日経口投与した。12 週時の PSA 奏効率は 28.3%（13/46 例、90%信頼区間：17.6%-41.1%）であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効率（20%）を下回った。

5. 国際共同試験（第Ⅲ相試験：PCR3011 試験）²²⁾

内分泌療法未治療^{注1)}のハイリスクの予後因子を有する^{注2)}前立腺癌患者を対象に、本剤及びプレドニゾン^{注3)}の併用投与（本剤群）とプラセボ^{注4)}（プラセボ群）を比較する二重盲検ランダム化試験を実施した（有効性解析対象例 1,199 例、日本人 70 例を含む）。本剤群では、本剤 1,000mg を 1 日 1 回食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に連日経口投与し、プレドニゾン 5mg を 1 日 1 回連日経口投与^{注5)}した。主要評価項目は、OS 及び rPFS と設定された。OS の中間解析（目標イベント数である 852 イベントの 48%のイベントが発生した時点）の結果、中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では 34.73 カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比 0.621、95%信頼区間：0.509-0.756、 p 値<0.0001、層別ログランク検定）。また、rPFS の解析の結果、中央値は、本剤群では 33.02 カ月、プラセボ群では 14.78 カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比 0.466、95%信頼区間：0.394-0.550、 p 値<0.0001、層別ログランク検定）。

注1) 治療薬投与開始前3カ月以内のアンドロゲン除去療法の施行は許容された。

注2) 3つの予後因子（(1) Gleasonスコアが8以上、(2) 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、(3) 内臓転移あり（リンパ節転移を除く））のうち、2つ以上を有する。

注3) 国内未承認

注4) 本剤のプラセボ及びプレドニゾンのプラセボを投与した。

注5) 鉱質コルチコイド過剰による有害事象が発現した際には、5mg/日ずつ増量可能とされた。

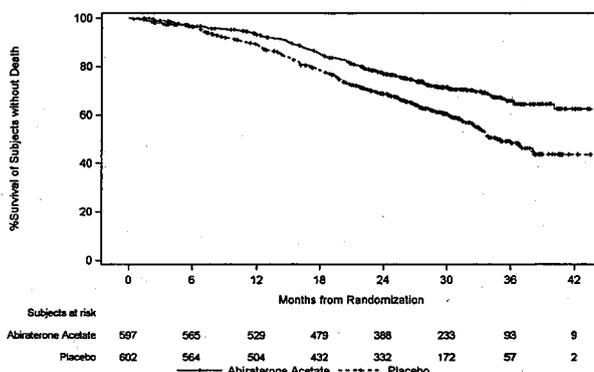


図2 OSのKaplan-Meier 曲線 [PCR3011 試験 有効性解析対象例]

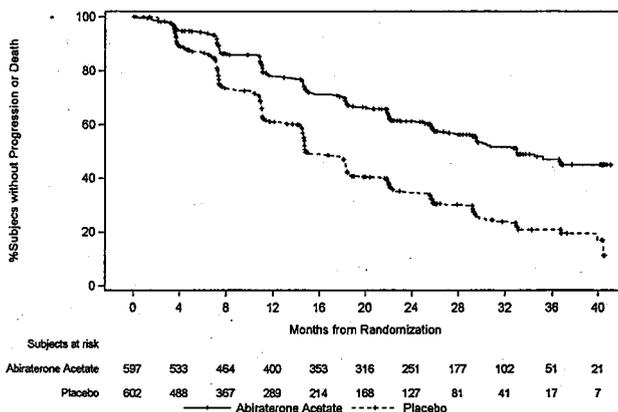


図3 rPFSのKaplan-Meier 曲線 [PCR3011 試験 有効性解析対象例]

【薬効薬理】

1. 作用機序^{23), 24), 25), 26), 27)}

アビラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアビラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase (CYP17) 活性を阻害する。

In vitro において、アビラテロンはヒト副腎皮質由来腫瘍細胞株 (NCI-H295R) におけるテストステロンの合成を阻害した。マウス及びラットにおいてアビラテロン酢酸エステル（反復腹腔内又は経口投与）は血漿中テストステロン濃度を低下させた。

2. 抗腫瘍効果²⁸⁾

ヒト去勢抵抗性前立腺癌由来の腫瘍組織片 (LuCaP23CR 及び LuCaP35CR) を移植した去勢マウスにおいて、アビラテロン酢酸エステルの反復腹腔内投与は腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量を低下させ、腫瘍の増殖を抑制し、無増悪生存期間を延長した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アビラテロン酢酸エステル (JAN)

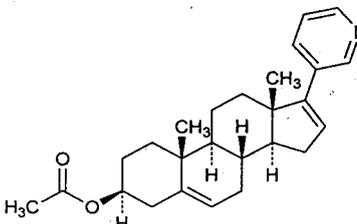
Abiraterone Acetate (JAN)

化学名：17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3 β -yl acetate

分子式：C₂₆H₃₃NO₂

分子量：391.55

化学構造式：



性状：白色の粉末
溶解性（20° C）：ジクロロメタン > 300 mg/mL
酢酸エチル 98 mg/mL
エタノール 52 mg/mL
水 < 0.01 mg/mL
融点：147～148° C
分配係数：Log P = 5.12(1-オクタノール/水)

プロモーション提携

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

【包装】

56錠（8錠×7）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 健康成人におけるアビラテロンの薬物動態の検討（社内資料）
- 2) 患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討（社内資料）
- 3) フィルムコーティング錠と素錠の生物学的同等性試験（社内資料）
- 4) アビラテロンの薬物動態に対する食事の影響の検討（社内資料）
- 5) アビラテロンの薬物動態に対する食事のタイミングの影響の検討（社内資料）
- 6) アビラテロンの血漿蛋白結合の検討（社内資料）
- 7) アビラテロンの母集団薬物動態解析による検討（社内資料）
- 8) アビラテロンのマスバランスの検討（社内資料）
- 9) 軽度及び中等度肝機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討（社内資料）
- 10) 重度肝機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討（社内資料）
- 11) 腎機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討（社内資料）
- 12) アビラテロンの排出トランスポーターを介した相互作用の検討（社内資料）
- 13) アビラテロンの OATP1B1 阻害に関する検討（社内資料）
- 14) テオフィリン又はデキストロメトルフアンとアビラテロンの相互作用の検討（社内資料）
- 15) リファンピシンとアビラテロンの相互作用の検討（社内資料）
- 16) ケトコナゾールとアビラテロンの相互作用の検討（社内資料）
- 17) ピオグリタゾンとアビラテロンの相互作用の検討（社内資料）
- 18) Ryan CJ., et al.: N Engl J Med., **368**(2), 138, 2013
- 19) de Bono JS., et al.: N Engl J Med., **364**(21), 1995, 2011
- 20) 化学療法未治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績（社内資料）
- 21) ドセタキセルを含む化学療法既治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績（社内資料）
- 22) 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績（社内資料）
- 23) Potter GA., et al.: J Med Chem., **38**, 2463, 1995
- 24) Haidar S., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **84**, 555, 2003
- 25) 細胞内ステロイド合成阻害作用（社内資料）
- 26) Barrie SE., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **50**, 267, 1994
- 27) Duc I. et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **84**, 537, 2003
- 28) Mostaghel EA. et al.: Clin Cancer Res., **17**, 5913, 2011

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

janssen 

(新聞発表用)

1	販売名	FDG スキャン注
2	一般名	フルデオキシグルコース (^{18}F)
3	申請者名	日本メジフィジックス株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中, フルデオキシグルコース (^{18}F) (フッ素-18として, 検定日時において) 185MBq を含有する.
5	用法・用量	通常, 成人には本剤 1 バイアル (検定日時において 185MBq) を静脈内に投与し撮像する. 投与量 (放射能) は, 年齢, 体重により適宜増減するが, 最小 74MBq, 最大 370MBq までとする. (変更なし)
6	効能・効果	<p>1. 悪性腫瘍の診断</p> <p>(1) 肺癌, 乳癌 (他の検査, 画像診断により癌の存在を疑うが, 病理診断により確定診断が得られない場合, あるいは, 他の検査, 画像診断により病期診断, 転移・再発の診断が確定できない場合) の診断</p> <p>(2) 大腸癌, 頭頸部癌 (他の検査, 画像診断により病期診断, 転移・再発の診断が確定できない場合) の診断</p> <p>(3) 脳腫瘍 (他の検査, 画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合) の診断</p> <p>(4) 膀胱癌 (他の検査, 画像診断により癌の存在を疑うが, 病理診断により確定診断の得られない場合) の診断</p> <p>(5) 悪性リンパ腫, 悪性黒色腫 (他の検査, 画像診断により病期診断, 転移・再発の診断が確定できない場合) の診断</p> <p>(6) 原発不明癌 (リンパ節生検, CT 等で転移巣が疑われ, かつ, 腫瘍マーカーが高値を示す等, 悪性腫瘍の存在を疑うが, 原発巣の不明な場合) の診断</p> <p>2. 虚血性心疾患 (左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で, 心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ, かつ, 通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合) の診断</p> <p>3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断</p> <p>4. <u>大型血管炎の診断における炎症部位の可視化</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は, 診断用の放射性医薬品であり, 今回大型血管炎の診断における炎症部位の可視化に関する効能追加について申請した. 添付文書 (案) を別紙として添付.

日本標準商品分類番号	
874300	
承認番号	21700AMZ00697000
保険適用	2005年9月
販売開始	2005年8月
再審査結果*	2015年6月
効能追加**	2018年XX月

貯法：室温、遮光保存
有効期間：検定日時から2.4時間
(ラベルにも記載)

放射性医薬品・悪性腫瘍診断薬，虚血性心疾患診断薬，てんかん診断薬

処方箋医薬品^{注)} **FDGスキャン[®]注**

放射性医薬品基準フルデオキシグルコース(¹⁸F)注射液

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物試験において胎児移行性が報告されている¹⁾。〕

【組成・性状】

本剤は、水性の注射剤で、フッ素-18をフルデオキシグルコースの形で含む。

1バイアル (2mL) 中

フルデオキシグルコース (¹⁸ F)		185MBq
(検定日時において)		
添加物	日本薬局方D-マンニトール 日本薬局方生理食塩液	3.64mg
外観	無色～微黄色澄明の液	
pH	5.0～7.5	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)	

【効能又は効果】

1. 悪性腫瘍の診断

- (1) 肺癌，乳癌（他の検査，画像診断により癌の存在を疑うが，病理診断により確定診断が得られない場合，あるいは，他の検査，画像診断により病期診断，転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (2) 大腸癌，頭頸部癌（他の検査，画像診断により病期診断，転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (3) 脳腫瘍（他の検査，画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (4) 膵癌（他の検査，画像診断により癌の存在を疑うが，病理診断により確定診断の得られない場合）の診断
- (5) 悪性リンパ腫，悪性黒色腫（他の検査，画像診断により病期診断，転移・再発の診断が確定できない場合）の診断
- (6) 原発不明癌（リンパ節生検，CT等で転移巣が疑われ，かつ，腫瘍マーカーが高値を示す等，悪性腫瘍の存在を疑うが，原発巣の不明な場合）の診断

2. 虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で，心筋組織のバイアピリテ^イ診断が必要とされ，かつ，通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断
3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断
4. 大型血管炎の診断における炎症部位の可視化**

【用法及び用量】

通常，成人には本剤1バイアル（検定日時において185MBq）を静脈内に投与し撮像する。投与量(放射能)は，年齢，体重により適宜増減するが，最小74MBq，最大370MBqまでとする。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最少限度にとどめること。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	措置方法	危険因子
膵臓ホルモン インスリン	本剤投与前4時間以内のインスリンの投与は避けること	本剤の腫瘍への集積とバックグラウンドとのコントラストが低下する可能性がある ²⁾

3. 副作用*

承認時及び製造販売後の臨床試験の合計903例中117例(13.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は，嘔気6件(0.7%)，そう痒感4件(0.4%)であった。また，主な臨床検査値の異常は，尿潜血陽性17件(1.9%)，尿蛋白陽性15件(1.7%)，尿糖陽性12件(1.3%)，血中カリウム増加8件(0.9%)，リンパ球百分率減少8件(0.9%)，血中尿素窒素増加7件(0.8%)，血圧上昇7件(0.8%)等であった(再審査終了時)。

使用成績調査及び特定使用成績調査の合計1291例中2例(0.2%)に副作用が認められた(再審査終了時)。

その他の副作用*

	1～2%未満	0.1～1%未満	頻度不明*
血液	—	好中球百分率増加, リンパ球百分率減少	—
腎臓	尿蛋白陽性, 尿潜血陽性, 尿糖陽性	血中尿素窒素増加	—
肝臓	—	血中ビリルビン増加	—
皮膚	—	そう痒感, 蕁麻疹	発疹, 紅斑, 発赤
消化器	—	嘔気, 嘔吐	—
その他	—	血圧上昇, 血圧低下, 気分不良, 発熱, 血中カリウム増加, 血中カリウム減少, 血中アルブミン減少	—

頻度は、承認時及び製造販売後の臨床試験の集計結果から算出した。

※自発報告につき頻度不明

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、患者の状態を十分に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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には原則として投与しないこと。授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。なお、授乳婦に投与した場合、24時間授乳を中止し投与後12時間は乳幼児との密接な接触を避けるよう指導すること。

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(十分な臨床経験が得られていない)。

7. 適用上の注意

(1) 投与前：本剤の集積は血糖値の影響を受ける可能性があるため、本剤投与前4時間以上は絶食し、糖尿病患者では血糖をコントロールするなど、本剤投与時には適切に血糖値を安定化させること。

心筋バイアビリティ診断において絶食する場合、健常部心筋への本剤の集積が抑制されない例があり、虚血心筋(糖代謝が亢進している)との鑑別に注意を要することがある。

なお、血糖値200mg/dL以上では、本剤の患部への集積の低下により偽陰性所見を呈する可能性が高いため、投与しないことが望ましい。

(2) 投与前後：本剤の生理的集積の増加を避けるため、

本剤投与前から撮像前は安静にして、激しい運動等は行わないこと。

(3) 撮像前後：膀胱部の被曝を軽減させるため及び骨盤部読影の妨げとなる膀胱の描出を避けるため、撮像前後にできるだけ排尿させること。

(4) 撮像時：撮像開始時間は検査目的に応じて設定すること。連続的な動態イメージングを行う場合は本剤投与直後より、静止画像を得る場合は本剤投与後30～40分以降に撮像する。

(5) 診断時：悪性腫瘍の診断において、本剤は炎症等に集積し偽陽性所見を呈する可能性があるため、注意すること^{3,4)}。

(6) 診断時：悪性黒色腫の診断において、所属リンパ節転移に対する本剤の感度は低いため、所属リンパ節転移の見落としに注意すること。

(7) 診断時：悪性腫瘍の診断において、微小な腫瘍を検出できない可能性があるため、注意すること。

(8) 診断時：本剤の生理的集積及び病変部位の解剖学的位置を正確に把握するためには、他の画像検査所見を参考にすること。

(9) 診断時：確定診断が必要な場合、生検等を実施することが望ましい。

8. その他の注意

(1) (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性小委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、頭痛、悪寒、発疹、そう痒感、胸やけ(頻度不明)があらわれることが報告されている。また、日本核医学会放射性医薬品等適正使用評価委員会の「放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成」において、まれに血管迷走神経反応(顔面蒼白、悪心、息切れ)、アレルギー反応(発疹、蕁麻疹)があらわれることが報告されている^{5~7)}。

(2) 本剤の使用に際しての注意

① 医療法その他の放射線防護に関する法令を遵守すること。

② 特に以下の事項に留意すること。

・医療法施行規則に基づく陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の届出を行うこと。

・他の診療用放射性同位元素と同様に、記録を作成し保存すること。

③ その他、関連する告示、通知等の規定に従い、適正に使用すること。

【薬物動態】

1. 分布

本剤は血中から速やかに消失して主に脳へ分布し、その分布率は投与量の約25% (25%ID)、単位重量(g)あたりで約0.015%ID/gであった。心臓への分布は被験者ごとに傾向が異なり、最も多く分布した例では約5%ID、単位重量(g)あたりで約0.014%ID/gであった。肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸管、精巣及び全身筋肉への放射能の滞留はほとんどみられなかった。

2. 代謝・排泄

尿中放射能累積排泄率は経時的に増加し、投与後6時間で約32%IDであった。主たる排泄経路は腎・尿路系であることが示された。

代謝について、本剤は血漿中でほとんど代謝されずに存在し、未変化体のまま尿中に排泄されることが示された。

【臨床成績】

[参考情報] (公表論文を集計した成績である)

〈悪性腫瘍〉

手術適応を検討する非小細胞肺癌患者での所属リンパ節転移診断において、CTに対して、CTにFDG-PETを加えた場合(以下、CT+FDG)の診断能について2試験の成績を合計した。感度はCT 65.8%、CT+FDG 92.1%、特異度はCT 72.4%、CT+FDG 86.7%であり、CTに対するFDG-PETの上乗せ効果が認められた^{8,9)}。また、CTで悪性・良性の鑑別診断が困難な肺結節を有する患者におけるFDG-PETの診断能について2試験の成績を合計した。FDG-PETの感度は96.2%、特異度は75.6%であった^{10,11)}。

また、FDG-PETの診断目的ごとの診断能について、肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、原発不明癌及び悪性黒色腫を評価した84試験におけるFDG-PETの試験成績を以下に示す¹²⁾。

癌種	診断目的	感度	特異度
肺癌	悪性・良性 鑑別診断	92.0% (310/337)	67.4% (95/141)
	所属リンパ節 転移診断	78.9% (296/375)	89.4% (693/775)
	遠隔転移 診断*	93.0% (93/100)	94.3% (199/211)
	転移・再発 診断*	97.8% (88/90)	78.0% (32/41)
乳癌	悪性・良性 鑑別診断	76.0% (168/221)	87.7% (71/81)
	腋窩リンパ節 転移診断	75.6% (344/455)	87.2% (565/648)
	遠隔転移・ 再発診断*	92.6% (189/204)	89.4% (161/180)
大腸癌	遠隔転移・ 再発診断*	95.1% (293/308)	90.3% (130/144)
頭頸部癌	頸部リンパ節 転移診断	87.7% (193/220)	93.4% (1248/1336)
	残存腫瘍・ 再発診断	96.8% (91/94)	80.3% (122/152)
	遠隔転移又 は重複癌の 検出*	癌検出率 7.3% (6/82)	
脳腫瘍	再発診断	79.3% (69/87)	82.7% (62/75)
膵癌	悪性・良性 鑑別診断	86.4% (184/213)	85.2% (115/135)
悪性リンパ腫	病期診断	93.8% (480/512)	99.6% (2481/2491)
	骨髄浸潤 診断	82.1% (32/39)	93.3% (83/89)
	残存腫瘍・ 再発診断	77.4% (48/62)	89.5% (179/200)

癌種	診断目的	感度	特異度
原発不明癌	原発巣検出	癌検出率 25.8% (42/163)	
悪性黒色腫	所属リンパ節 転移診断	9.4% (3/32)	94.4% (67/71)
	遠隔転移・ 再発診断*	90.9% (251/276)	71.9% (141/196)

※：転移性肝癌を含む

〈虚血性心疾患〉¹²⁾

冠動脈疾患及び左室機能低下を示す患者を対象とした14試験におけるFDG-PETの心筋バイアビリティ診断能は感度89.9% (726/808)、特異度64.2% (512/797)であった。

〈部分てんかん〉¹²⁾

外科的治療が考慮される部分てんかん患者を対象とした20試験を評価した。全ての試験においてFDG-PETは発作間欠期に実施されていた。術後の発作予後良好例のうち、FDG-PETで示された焦点部位がてんかん焦点の手術部位と一致する例数の割合を一致率として評価した。その結果、FDG-PETの一致率は73.4% (281/383)であった。MRIで異常所見が認められない例において、FDG-PETの一致率は71.1% (32/45)であった。また、側頭葉てんかんにおけるFDG-PETの一致率は、74.4% (169/227)であった。なお、側頭葉てんかんにおける発作時脳血流検査の一致率は、75.8% (138/182)であった。

【薬効薬理】

〈集積機序〉

腫瘍細胞においては、グルコーストランスポーターの発現による糖取り込み能の増加、解糖系の律速酵素であるヘキソキナーゼ活性の亢進並びに糖新生系の酵素であるグルコース-6-ホスファターゼ活性の低下によって、糖代謝が亢進している。

心筋においては、虚血状態に陥った場合、グルコーストランスポーターの増加による糖取り込み能の増加及び解糖系の律速酵素であるヘキソキナーゼ活性亢進により、糖代謝が亢進している。

てんかんの脳においては、焦点および発作に関係する部位の神経細胞の活動が増加している場合に糖代謝が亢進する一方、神経細胞の活動が減少している場合では糖代謝が低下する。

本剤は、グルコースと同様にグルコーストランスポーターにより細胞に取り込まれ、ヘキソキナーゼによりリン酸化を受けるが、グルコースと異なり解糖系の酵素であるホスホグルコースイソメラーゼによるフルクトースへの異性化反応を受けないことから、リン酸化体として細胞内に滞留する。したがって、その滞留した¹⁸F由来のポジトロンを核医学検査装置で追跡することにより、腫瘍細胞の診断、虚血性心疾患における心筋バイアビリティの診断、及びてんかん焦点の診断が可能となる。

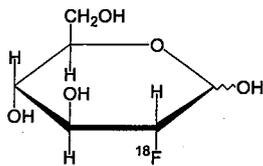
【有効成分に関する理化学的知見】

【包装】

1. フルデオキシグルコース (^{18}F)

185MBq (2 mL) 1バイアル

構造式:



2. 放射性核種の特性 (^{18}F として)

物理的半減期: 109.8分

主 γ 線エネルギー: 0.511MeV (193.4%)

放射能減衰表

検定時間から (分)	MBq	検定時間から (分)	MBq
-110	370.5	10	173.7
-100	347.8	20	163.1
-90	326.5	30	153.1
-80	306.6	40	143.7
-70	287.8	50	134.9
-60	270.2	60	126.7
-50	253.7	70	118.9
-40	238.1	80	111.6
-30	223.6	90	104.8
-20	209.9	100	98.4
-10	197.1	110	92.4
(検定時間 ^{注)})		120	86.7
0	185.0	130	81.4
		140	76.4

注) 検定時間: 規格単位を定める時間

【吸収線量】

(MIRD法により算出)

吸収線量 (mGy/185MBq)

脳	19.0
心臓	8.3
肺	2.0
肝臓	3.7
脾臓	2.6
小腸	1.6
大腸上部壁	1.6
大腸下部壁	1.9
腎臓	4.4
赤色骨髄	1.7
甲状腺	1.6
精巣	1.5
卵巣	1.9
膀胱壁	19.0
全身	1.9

(2時間ごとに排尿した場合)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Sakuragawa N, et al : Nucl Med Biol 15 : 645-650, 1988
- 2) Minn H, et al : J Comput Assist Tomogr 17 : 115-123, 1993
- 3) 窪田和雄, 他 : 臨床医のためのクリニカルPET : 株式会社寺田国際事務所/先端医療技術研究所 (東京) p102, 2001
- 4) 織内昇 : 画像診断 23 : 1142-1150, 2003
- 5) (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性小委員会 : 核医学 32 : 605-614, 1995
- 6) (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性小委員会 : 核医学 42 : 33-45, 2005
- 7) 日本核医学会放射性医薬品等適正使用評価委員会 : 核医学 41(2) : 1-58, 2004
- 8) Pieterman RM, et al : N Engl J Med 343:254-261, 2000
- 9) Marom EM, et al : Radiology 212:803-809, 1999
- 10) Lowe VJ, et al : J Clin Oncol 16:1075-1084, 1998
- 11) Gupta NC, et al : J Nucl Med 37:943-948, 1996
- 12) 申請資料概要, 2005

<文献請求先>

日本メジフィジックス株式会社 営業業務部
〒661-0976 兵庫県尼崎市潮江1丁目2番6号
0120-07-6941 (フリーダイヤル)

製造販売元

日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂3丁目4番10号