

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
第二次

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品タフィンラーカプセル50mg及び同カプセル75mg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 医薬品メキニスト錠0.5mg及び同錠2mg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3 医薬品レンビマカプセル4mg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4 医薬品シングリックス筋注用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5 生物学的製剤基準の一部改正について
- 議題6 医薬品ヘムライブラ皮下注30mg、同皮下注60mg、同皮下注90mg、同皮下注105mg及び同皮下注150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品トレムフィア皮下注100mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題8 医薬品シベクトロ錠200mg及び同点滴静注用200mg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9 医薬品プレバイミス錠240mg及び同点滴静注240mg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10 doravirine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
- 議題11 ギルテリチニブマル酸塩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
- 議題12 リツキシマブ(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 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL、同皮下注40mgシリンジ0.4mL、同皮下注80mgシリンジ0.8mL、同皮下注40mgペン0.4mL及び同皮下注80mgペン0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用「化血研」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)筋注用「化血研」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品ベルケイド注射用3mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題6 医療用医薬品の承認条件について
(注射用メソレキセート5mg及び同50mg)
- 議題7 医療用医薬品の再審査結果について
(ナゾネックス点鼻液50 μ g56噴霧用及び同点鼻液50 μ g112噴霧用)
(シムピコートタービュヘイラー30吸入及び同タービュヘイラー60吸入)
(ジェムザール注射用200mg及び同注射用1g)
(エルプラット点滴静注液50mg、同点滴静注液100mg及び同点滴静注液200mg)
(注射用メソレキセート50mg並びにロイコボリン注3mg及び同錠5mg)
(ベルケイド注射用3mg)
(注射用アナクトC2,500単位)
(アベロックス錠400mg)
(ミコプテインカプセル150mg)
(クラビット点滴静注用バッグ500mg/100 mL及び同点滴静注500mg/20mL)
(アリムタ注射用100mg及び同注射用500mg)

4. その他

- 議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉会

平成30年3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	タフィンラーカプセル50mg 同 カプセル75mg	ノバルティスファーマ㈱	製販 製販	一変 一変	ダブラフェニブメシル酸塩	BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
2	審議	メキニスト錠0.5mg 同 錠2mg	ノバルティスファーマ㈱	製販 製販	一変 一変	トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果を追加とする新効能医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:毒薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
3	審議	レンビマカプセル4mg	エーザイ㈱	製販	一変	レンパチニブメシル酸塩	切除不能な肝細胞癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	5年10ヵ月	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
4	審議	シングリックス筋注用	ジャパンワクチン㈱	製販	承認	乾燥組換え带状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)	带状疱疹及び带状疱疹後神経痛の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
5	審議	ヘムライブラ皮下注30 mg 同 皮下注60 mg 同 皮下注90 mg 同 皮下注105 mg 同 皮下注150 mg	中外製薬㈱	製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認	エミズマブ(遺伝子組換え)	血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
6	審議	トレムフィア皮下注100mgシリンジ	ヤンセンファーマ㈱	製販	承認	グセルマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
7	審議	シベクトロ錠200mg 同 点滴静注用200mg	バイエル薬品㈱	製販 製販	承認 承認	テジノリドリン酸エステル	深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
8	審議	プレバイミス錠240mg 同 点滴静注240mg	MSD㈱	製販 製販	承認 承認	レテルモビル	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
1	報告	(1)ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL (2) 同 皮下注40mgシリンジ0.4mL (3) 同 皮下注80mgシリンジ0.8mL (4) 同 皮下注40mgペン0.4mL (5) 同 皮下注80mgペン0.8mL	アッヴィ(同)	製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	アダリムマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
2	報告	乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用「化血研」	(一財)化学及血清療法研究所	製販	一変	乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(H5N1株)	新型インフルエンザ(H5N1)の予防を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	希少疾病用医薬品	残余(平成36年3月23日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
3	報告	乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)筋注用「化血研」	(一財)化学及血清療法研究所	製販	一変	乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)	パンデミックインフルエンザの予防を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	希少疾病用医薬品	残余(平成37年3月25日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
4	報告	ベルケイド注射用3mg	ヤンセンファーマ㈱	製販	一変	ボルテゾミブ	原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価済公知申請	-	原体:毒薬(指定済み) 製剤:毒薬(指定済み)

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノバルティスファーマ株式会社	①タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg ②メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	①ダブラフェニブメシル酸塩 ②トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	
効能・効果	①②1. <u>BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</u> 2. <u>BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> (下線部追加)	
用法・用量	①悪性黒色腫の場合 通常、成人にはダブラフェニブとして1回 150 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 非小細胞肺癌の場合 トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして1回 150 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ②ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2 mg を1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)	
申請年月日	平成 28 年 12 月 5 日	
申請区分	①1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品 ②1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品 (指定番号：(25 薬)第 318 号、(25 薬)第 317 号)	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「BRAF」) のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがグルタミン酸に置換された変異 (以下、「BRAF V600E 変異」) を有する進行・再発の非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者。 本邦における、2011 年の肺癌の罹患数は 112,000 人であり、肺癌の約 85% が NSCLC である。また、BRAF V600 変異は、NSCLC の約 2% に認められることが報告されている (J Clin Oncol 2011; 29: 3574-9、Clin Cancer Res 2013; 19: 4532-40)。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ダブラフェニルメシル酸塩 (以下、「DAB」) 及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 (以下、「TRA」) は、低分子化合物である。 DAB は、BRAF のキナーゼ活性を阻害することにより、BRAF V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 TRA は、MEK1 及び MEK2 のキナーゼ活性を阻害することにより、BRAF V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p>	

- タキソテール/ワンタキソテール（ドセタキセル水和物）、アリムタ（ペメトレキセドナトリウム水和物）、パラプラチン（カルボプラチン）、アバスチン（ベバシズマブ（遺伝子組換え））、サイラムザ（ラムシルマブ（遺伝子組換え））、オブジーボ（ニボルマブ（遺伝子組換え））、キイトルーダ（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））等

〔製剤名（一般名）〕

〔臨床上の位置づけ〕

- *BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つ。

〔海外の開発状況〕

- 米国及び EU では、それぞれ 2016 年 9 月及び 2016 年 7 月に *BRAF* 遺伝子変異を有する NSCLC に対する DAB と TRA の併用（以下、「DAB/TRA」）投与の承認申請が行われ、米国では 2017 年 6 月に、EU では 2017 年 3 月に承認された。2017 年 11 月時点において、*BRAF* 遺伝子変異を有する NSCLC に関する効能・効果にて、DAB/TRA 投与が 38 の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
エーザイ株式会社	レンビマカプセル 4 mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	レンバチニブメシル酸塩	
効能・効果	根治切除不能な甲状腺癌 切除不能な肝細胞癌 (下線部追加)	
用法・用量	根治切除不能な甲状腺癌 通常、成人には、レンバチニブとして1日1回 24 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 切除不能な肝細胞癌 通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重 60 kg 以上の場合は 12 mg、体重 60 kg 未満の場合は 8 mg を1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)	
申請年月日	平成 29 年 6 月 23 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	5 年 10 カ月	
承認条件	RMP	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌。 • 本邦における肝細胞癌の患者数は約 42,000 人 (厚生労働省 平成 26 年患者調査) と報告されている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> • レンバチニブメシル酸塩 (以下、「本薬」) は、申請者により創製された血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 1、2 及び 3、rearranged during transfection (RET)、血管内皮細胞増殖因子 (FGFR) 1、2、3 及び 4、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α、幹細胞因子受容体 (KIT) 等のキナーゼ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、上記キナーゼ活性を介したシグナル伝達を阻害することにより、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"> • ネксаバル (ソラフェニブトシル酸塩、以下、「ソラフェニブ」)、スチバーガ (レゴラフェニブ水和物) 等 <p style="text-align: right;">[製剤名 (一般名)]</p>	

[臨床上の位置づけ]

- 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌に対する治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

- 米国及び EU では、ともに 2017 年 7 月に本薬の肝細胞癌に関する承認申請が行われ、現在審査中である。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ジャパンワクチン株式会社	シングリックス筋注用	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）	
効能・効果	帯状疱疹の予防	
用法・用量	抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50歳以上の成人に0.5 mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。	
申請年月日	平成29年4月18日	
申請区分	1-（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	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 帯状疱疹（以下、「HZ」）は、神経節に潜伏した水痘・帯状疱疹ウイルス（以下、「VZV」）が、加齢等の免疫機能の低下に伴い再活性化して発症する疾患であり、片側の神経分布領域における知覚異常及び疼痛等の症状とともに多数の水疱が帯状に出現する。疼痛の持続や視力低下等の関連合併症を生じる場合がある。 ・ 本邦では、毎年約60万人が帯状疱疹を発症すると推定されている。 ・ 50歳以上の全国民（約5,800万人）が接種対象となり得る。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は、VZVの糖タンパク質E抗原を有効成分とし、3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA (MPL) 及び精製キラヤサポニン (QS-21) をリポソーム化したAS01_Bをアジュバントとして含む遺伝子組換えサブユニットワクチンである。本剤は、50歳以上の成人を対象に、HZの予防を目的として開発が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の投与により、VZVに対する免疫応答が誘導される。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」（乾燥弱毒生水痘ワクチン） <p style="text-align: right;">〔製剤名（一般名）〕</p> <p>[臨床上的位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 類薬と同様の位置づけで、選択肢の1つとなり得る。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カナダ、米国：2017年11月承認 ・ 欧州：2016年11月申請（審査中） 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
中外製薬株式会社	ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	エミシズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	
用法・用量	通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は 1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。	
申請年月日	平成 29 年 7 月 21 日	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 388 号）	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）の量的又は質的な欠乏を特徴とする先天性の出血性疾患。 平成 28 年度血液凝固異常症全国調査において、血友病 A の患者数は 5,103 例、そのうち FVIII に対するインヒビター（中和抗体）を保有する患者数は 109 例と報告されている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に結合するヒト化二重特異性モノクローナル抗体。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> FIXa 及び FX と結合することで FVIII の補因子機能を代替するため、FVIII に対するインヒビターを保有する患者においても出血傾向抑制効果が期待できる。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本邦では、インヒビターを保有する血友病 A 患者の治療薬として以下のバイパス製剤（FVIII を迂回する血液凝固反応により止血する製剤）が承認されている。 <ul style="list-style-type: none"> バイクロット配合静注用（乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子、FVIIa/FX 製剤） ファイバ静注用 500、同静注用 1000（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、aPCC 製剤） ノボセブン HI 静注用 1mg シリンジ他（遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子、rFVIIa 製剤） <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"> インヒビターを保有する血友病 A 患者に対し、定期的な投与が可能なバイパス製剤として、aPCC 製剤が承認されている。しかし、当該製剤は血漿分画製剤であることから、原料血漿に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。また、aPCC 製剤を定期的に投与する場合、1 日おきの静脈内投与が必要となる。 	

	<ul style="list-style-type: none">・ 本薬は、適切に管理された CHO 細胞により産生される遺伝子組換え製剤であり、製造工程においてヒト又は動物由来の原材料が使用されないことから、原材料由来の感染症伝播リスクが低減されている。また、本薬は週 1 回の皮下投与により有効性が期待できることから、インヒビターを保有する血友病 A 患者に対する新たな選択肢の一つとして位置づけられる。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 2017 年 11 月米国承認済み、欧州では審査中 (2017 年 12 月現在)。 <p>[その他]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 在宅自己投与あり。臨床試験の自己投与では特段の問題は示されていない。
--	--

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	トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	グセルクマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	
用法・用量	通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回 100 mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔で皮下投与する。	
申請年月日	平成 29 年 4 月 20 日	
申請区分	1- (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	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であり、国内での患者数は 10～20 万人と推定されている（皮膚科臨床アセット 10. 中山書店; 2012）。乾癬は臨床症状から、紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、国内乾癬患者の約 90%を占める尋常性乾癬、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬（PsA）、全身性の無菌性膿疱及び発熱等の全身症状を伴う膿疱性乾癬（GPP）、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症（EP）、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬に分類される。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の有効成分であるグセルクマブ（遺伝子組換え）は、ヒト IL-23 を構成する p19 サブユニットに対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本薬の標的対象の IL-23 は、Th17 細胞の分化や発生に関与するサイトカインであり、乾癬の病態で中心的な役割を果たす炎症性サイトカイン IL-17A を上流で調節することが報告されている。本薬の特異的な IL-23 活性阻害作用により、IL-23 経路の下流にあるサイトカイン産生を抑制する作用が期待され、乾癬の治療薬として開発が進められた。 今般、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。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ヒト型抗ヒト IL-23 モノクローナル抗体 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 0.8 mL/ 40 mg ペン 0.4 mL（アダリムマブ（遺伝子組換え））、レミケード点滴静注用 100（インフリキシマブ（遺伝子組換え））、ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ（ウステキヌマブ（遺伝子組換え））、コセンティクス皮下注 150 mg ペン/ 150 mg シリンジ（セクキヌマブ（遺伝子組換え））、トルツ皮下注 80 mg オートインジェクタ 	

ー/ 80 mg シリンジ (イキセキズマブ (遺伝子組換え))、ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ (プロダルマブ (遺伝子組換え))

[臨床上の位置づけ]

- ・外用療法、光線療法、全身療法等の既存治療で効果不十分な中等症又は重症乾癬患者に対する治療選択肢の一つとして、既存の生物学的製剤と同様の位置づけで使用される薬剤である。

[海外の開発状況]

- ・米国では 2017 年 7 月に、欧州では同年 11 月に承認済み。

[その他]

- ・自己投与なし。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
バイエル薬品株式会社	シベクトロ錠 200 mg、同点滴静注用 200 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	テジゾリドリン酸エステル	
効能・効果	<p><適応菌種> テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）</p> <p><適応症> 深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染</p>	
用法・用量	<p>[シベクトロ錠 200 mg] 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>[シベクトロ点滴静注用 200 mg] 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。</p>	
申請年月日	平成 29 年 5 月 29 日	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年（予定）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患] 皮膚軟部組織感染症（深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚軟部組織感染症の原因菌は多岐にわたるが、半数近くを黄色ブドウ球菌が占め、そのうちの 20～40%が MRSA である。 ・ MRSA は臨床的及び細菌学的背景を基に、院内感染型 MRSA、市中感染型 MRSA 及び家畜関連型 MRSA に分けることができる。院内感染型 MRSA は近年、減少傾向である一方、市中感染型 MRSA は国内でも分離例が増加傾向にあり、主に皮膚軟部組織感染症の患者から分離されやすい。 <p>[開発の経緯] <ul style="list-style-type: none"> ・ テジゾリドリン酸エステルは、オキサゾリジノン系抗菌薬である。 ・ 今般、申請者は、MRSA による日本人皮膚軟部組織感染症患者を対象とした国内臨床試験成績、海外の臨床試験成績等を踏まえ、皮膚軟部組織感染症患者における有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。 </p> <p>[作用機序・特徴] <ul style="list-style-type: none"> ・ テジゾリドは細菌リボソーム 50S サブユニットに結合し開始複合体の形成を阻害するタンパク質合成阻害することにより、抗菌活性を示す。 </p>	

[類薬]

- ・ ザイボックス錠 600 mg、同注射液 600 mg (リネゾリド)

[臨床上的位置付け]

- ・ 本剤は、MRSA による皮膚軟部組織感染症患者に対して、リネゾリドと同様の有効性及び安全性プロファイルが期待できることから、リネゾリド等の抗 MRSA 薬と同様に、治療選択肢の一つになり得る。

[海外の開発状況]

- ・ 2014 年 6 月に米国、2015 年 3 月に欧州で承認され、2017 年 11 月時点で 51 の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
MSD 株式会社	①プレバイミス錠 240 mg ②プレバイミス点滴静注 240 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	レテルモビル	
効能・効果	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制	
用法・用量	①通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ②通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。	
申請年月日	平成 29 年 7 月 28 日	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品（指定番号（28 薬）第 374 号）	
概要	<p>[対象疾患]</p> <p>サイトメガロウイルス（以下、「CMV」）感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CMV は、通常、乳幼児期に不顕性感染した後、生涯に亘り潜伏感染する。免疫抑制状態下の同種造血幹細胞移植（以下、「allo-HSCT」）患者では、潜伏感染した CMV の再活性化等により、CMV 感染症を発症するリスクがあり、allo-HSCT 患者で CMV 感染症が発症すると、全身状態の悪化や死亡に至ることがある。移植前に CMV 抗体陽性であった HSCT 患者では、先制治療等の CMV 感染症対策を実施しない場合、約 80% で CMV が再活性化し、20～35% で CMV 感染症に進展することが報告されている（Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 151-69）。 ・ 国内外の診療ガイドラインにおいて、allo-HSCT 施行に際し CMV 感染症対策を行うことが推奨されており、その手法として、HSCT 施行後に CMV 感染モニタリングによる CMV の再活性化を検出し、必要に応じてガンシクロビル、ホスカルネット等の抗 CMV 薬の投与を開始する「先制治療」が主に実施されている。 ・ 国内における、自家移植を除く HSCT の実施件数は 3,724 件/年（2015 年時点）。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CMV が再活性化すると、先制治療の施行の有無によらず、ウイルス量依存的に移植後 1 年以内の全死亡率が増加するとの報告がある（Lancet Haematol 2016; 3: e119-27）。また、先制治療に用いられる既承認の抗 CMV 薬は、骨髄毒性や腎毒性等の懸念もある。したがって、医療現場からは、allo-HSCT 施行後の CMV 感染症の発症抑制に有効かつ忍容性の良好な薬剤の開発が望まれている。 ・ allo-HSCT 患者を対象とした臨床試験において、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、申請者により製造販売承認申請が行われた。 	

[作用機序・特徴]

- ・ CMVのターミナーゼ複合体のUL56領域を阻害することによりウイルスの増殖を抑制する。

[類薬]

- ・ なし

[臨床上の位置付け]

- ・ allo-HSCT 施行後の CMV 感染症の発症抑制を目的とした薬剤として、CMV 感染症対策において新たな選択肢となり得る薬剤であり、臨床的意義はある。

[海外の開発状況]

- ・ 米国、カナダ及び欧州で承認された。(2018年1月時点)。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アヅヴィ合同会社	①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、⑤同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL	一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	アダリムマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬（追加効能部分抜粋、下線部追加）	
用法・用量	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。（追加効能部分抜粋、下線部追加）	
申請年月日	①②④平成 29 年 4 月 25 日 ③⑤平成 30 年 1 月 17 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	なし	
承認条件	なし	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・膿疱性乾癬は乾癬の一病型とされており、急激な発熱とともに全身の皮膚が紅潮し、無菌性膿疱が多発する疾患。膿疱性乾癬（汎発型）（指定難病 37）に係る特定医療費（指定難病）受給者証の所持者数は 2,072 名（平成 28 年度末時点）。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は、既承認のインフリキシマブ（遺伝子組換え）と同様の抗 TNFα 製剤であり、膿疱性乾癬患者における本剤の有用性を示唆する複数の症例報告があることも踏まえ、膿疱性乾癬に対する治療薬として開発が進められた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト TNFα に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レミケード点滴静注用 100（インフリキシマブ（遺伝子組換え）） ・コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ他（セクキヌマブ（遺伝子組換え）） ・トルツ皮下注 80 mg シリンジ他（イクセキズマブ（遺伝子組換え）） ・ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ（プロダルマブ（遺伝子組換え）） <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・類薬と同様の位置づけであり、既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬患者に対する治療選択肢の一つとなる。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2017 年 3 月時点で膿疱性乾癬の効能が承認されている国又は地域はない。なお、尋常性乾癬の効能・効果は 92 カ国、関節症性乾癬の効能・効果は 96 カ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
一般財団法人化学 及血清療法研究所	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注 用「化血研」	一部変更 部会：報告/分科会：一
一般名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)	
効能・効果	新型インフルエンザ (H5N1) の予防 (変更なし)	
用法・用量	抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、 <u>6か月以上20歳未満の者には0.25 mL、 20歳以上の者にはその0.5 mL</u> を2週間以上の間隔をおいて、筋肉内に2回注射接種する。 (取消線部削除、下線部追加)	
申請年月日	平成29年6月30日	
申請区分	1-(6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (平成36年3月23日まで)	
承認条件	RMP	
その他	希少疾病用医薬品 (指定番号：(24薬)第274号)	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新型インフルエンザ (H5N1) の予防が必要な者。新型インフルエンザ等対策政府行動計画により、対象が規定される。 ・ H5N1 亜型インフルエンザによるパンデミック発生時には、全国民へのワクチン接種が可能となるよう体制整備が進められており、本剤は 4000 万人分の接種が可能となるように製造される予定である。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は、弱毒化インフルエンザウイルス H5N1 株を不活化し、界面活性剤処理して得た HA 画分を有効成分とし、AS03 アジュバントと用時混合して用いる細胞培養インフルエンザワクチンである。 ・ 本剤は、「新型インフルエンザ (H5N1) の予防」の効能・効果で、平成26年3月に製造販売承認された。初回承認時には、小児については、成人の臨床試験結果をもとにした用法・用量を適用することとされたが、今般、日本人小児を対象に用法・用量を検討した臨床試験が実施され、当該結果に基づき、小児の用法・用量を追加するための一変申請がなされた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤接種によるインフルエンザウイルス (H5N1 亜型) に対する抗体産生誘導 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 µg/mL 「北里第一三共」(沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)) ・ 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 60 µg/mL 「北里第一三共」(沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)) ・ 細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 「タケダ」1 mL/5 mL (細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)) 	

[臨床上的位置づけ]

- ・ 新型インフルエンザ (H5N1) ワクチンの選択肢の一つ

[海外の開発状況]

- ・ 本剤は海外では開発されていない。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
一般財団法人化学 及血清療法研究所	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (プロトタイプ) 筋注用「化血研」	一部変更 部会：報告/分科会：一
一般名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (プロトタイプ)	
効能・効果	パンデミックインフルエンザの予防 (変更なし)	
用法・用量	抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、 <u>6か月以上20歳未満の者には0.25 mL、20歳以上の者にはその0.5 mL</u> を2週間以上の間隔をおいて、筋肉内に2回注射接種する。 (取消線部削除、下線部追加)	
申請年月日	平成29年6月30日	
申請区分	1-(6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (平成37年3月25日まで)	
承認条件	なし	
その他	希少疾病用医薬品 (指定番号：(24薬)第275号)	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パンデミックインフルエンザの予防が必要な者。新型インフルエンザ等対策政府行動計画により、対象が規定される。 ・新型インフルエンザによるパンデミック時には、パンデミック株を用いたワクチンが迅速に製造される予定である。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、弱毒化インフルエンザウイルスを不活化し、界面活性剤処理して得た HA 画分を有効成分とし、AS03 アジュバントと用時混合して用いる細胞培養インフルエンザワクチンである。 ・本剤は、「パンデミックインフルエンザの予防」の効能・効果で、平成27年3月に製造販売承認された。初回承認時には、小児については、H5N1 株を用いた成人の臨床試験結果をもとにした用法・用量を適用することとされたが、今般、H5N1 株を用いて日本人小児を対象に用法・用量を検討した臨床試験が実施され、当該結果に基づき、小児の用法・用量を追加するための一変申請がなされた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤接種による新型インフルエンザウイルス (パンデミック株の亜型) に対する抗体産生誘導 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプ) 「タケダ」1 mL/5 mL (細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプ)) <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新型インフルエンザ発生時にパンデミックワクチンの迅速な製造・供給を可能とするため、新型インフルエンザ発生前に、ワクチン製造のモデルとして開発され 	

たもの。

[海外の開発状況]

- ・本剤は海外では開発されていない。

申請品目の概要

＜「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告＞

- ・ 本品目は、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、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- ・ その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDA において添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申請者	販売名	取扱い
ヤンセンファーマ株式会社	ベルケイド注射用 3 mg	一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	ボルテゾミブ	
効能・効果	多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫 <u>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u> (下線部追加)	
用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m² (体表面積) を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬 (33～42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬 (30～42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m² (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12～21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間 (1、8、15、22 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬 (23～35 日目) する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。 3. マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m² (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬 (12～21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで (6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで) 投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。 4. <u>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u> 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m² (体表面積) を 1、4、8、11 	

	<p>日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週 間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 （下線部追加）</p>
申請年月日	平成29年9月28日
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
再審査期間	なし
承認条件	なし
その他	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おける事前評価結果 に基づく公知申請

希少疾病用医薬品の概要

名 称	doravirine
申 請 者	MSD 株式会社
予定される効能・効果	HIV-1 感染症
疾 病 の 概 要	ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）感染症は HIV が免疫細胞に感染し、免疫細胞を破壊して後天的に免疫不全を起こす免疫不全症（AIDS）を起こす疾患。
<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"> ・ 厚生労働省エイズ動向委員会の報告によると、本邦における 2017 年 6 月 25 日までの HIV 感染者及び後天性免疫不全症候群患者の累積報告例数（凝固因子製剤による感染例を除く）は、それぞれ 19,357 例及び 8,676 例であり、また、2016 年 5 月 31 日までの凝固因子製剤による HIV 感染者の累積報告例数は 1,439 例であった。 <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"> ・ doravirine（以下、「本薬」）は、新規の非核酸系逆転写酵素阻害薬（以下、「NNRTI」）として開発されている。本邦で製造販売承認されている NNRTI のうち、主にリルピビリンが初回治療としての使用が推奨されている。 ・ しかしながら、リルピビリンは、臨床試験において、投与開始前の HIV RNA 量が 100,000 copies/mL を超える患者ではウイルス学的失敗例の割合が高いことが報告されており、他の NNRTI も、耐性、副作用、他剤との薬物相互作用等の懸念がある。 ・ 本薬は、in vitro 試験において、HIV-1 の野生株及び既存の NNRTI に耐性を示す数種類の変異株に対して抗ウイルス活性が確認されており、抗 HIV 療法における選択肢の一つとなり得ることが期待されている。 <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"> ・ 海外第Ⅲ相試験において、既存治療薬との非劣性が検証された。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ギルテリチニブフマル酸塩
申 請 者	アステラス製薬株式会社
予定される効能・効果	FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病
疾 病 の 概 要	若年の急性骨髄性白血病（AML）患者の70%は、標準化学療法により完全寛解を達成することができるとされるが、寛解後の再発がよく認められ、5年無病生存率は30%~40%にとどまり、予後不良な疾患である。AML患者の中でもFLT3遺伝子変異陽性患者は、再発率が高く、初回治療から再発までの寛解期間は短い。
<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"> ・ 本邦において、急性骨髄性白血病の総患者数は約7,000人程度と推測される。 ・ FLT3の活性化変異はAMLの30%程度で認められる。 <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"> ・ アントラサイクリン系薬剤を含む強力な寛解導入療法（化学療法）に適応可能な患者の場合、標準治療は、シタラビン及びアントラサイクリン系薬剤による強力な寛解導入療法と、それに続く地固め療法で構成される。 ・ 再発又は難治性のAMLでは、種々の化学療法が投与される。 ・ いずれの場合も、再発が高頻度に認められ、予後不良である。本剤は、FLT3などのチロシンキナーゼに対する阻害活性を有しており、強力な化学療法と比して毒性が低いことが期待される。 <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"> ・ 初回再発又は治療抵抗性FLT3遺伝子変異陽性AMLを対象に、国際共同第Ⅲ相試験が実施された。 ・ 未治療のFLT3遺伝子変異陽性AML患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験も実施中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	全薬工業株式会社
予定される効能・効果	CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
疾 病 の 概 要	慢性リンパ性白血病（CLL）は、易疲労感、リンパ節腫脹、盗汗、発熱、体重減少、易感染性、貧血などの症状を伴う。比較的緩徐な疾患進行であるが、生命予後に影響する重篤な疾患である。
<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"> ・ 本邦においては、CLLの総患者数は約2,000人程度と推定されている。以上より、5万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ CLL患者に対しては、未治療、既治療を問わず、フルダラビン、シクロホスファミドに対して本剤を上乗せするFCR療法がガイドラインにおいて、推奨されている。 ・ 本薬は、CD20陽性のB細胞を傷害する抗CD20抗体であり、CD20抗原を発現する腫瘍細胞に対して抗腫瘍活性を示すと考えられる。 <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"> ・ 未治療CD20陽性慢性リンパ性白血病患者を対象として、海外第III相比較試験が実施された。 ・ 未治療CD20陽性B細胞性CLL患者を対象とした治験が実施された。 <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3月2日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
6	注射用メトトレキサート5 mg、同50 mg	日本レダリー株式会社(現ファイザー株式会社)	メトトレキサート	<p>◇ CMF 療法 乳癌 (今回評価対象となる効能・効果のみ記載)</p>	<p>◇ CMF 療法 シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人1回40mg/m²を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを1日量として65mg/m²を14日間連日経口投与、メトトレキサートを1日量として40mg/m²を第1日目と第8日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを1日量として500mg/m²を第1日目と第8日目に静脈内投与する。これを1クールとして4週ごとに繰り返す。 (今回評価対象となる用法・用量のみ記載)</p>	<p>◇ CMF 療法 本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、進行・再発乳癌に対するCMF療法及び乳癌の術後補助療法におけるCMF療法と他の適当な癌化学療法との比較臨床試験を行い、その結果を報告すること。</p>	平成8年6月21日 (CMF療法に対する承認日)	<p>提出された資料から、承認取得時に実施が必要とされた臨床試験を実施することはできなかったものの、承認取得者の説明を考慮し、承認条件である「本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、進行・再発乳癌に対するCMF療法及び乳癌の術後補助療法におけるCMF療法と他の適当な癌化学療法との比較臨床試験を行い、その結果を報告すること。」について、特段の対応は必要ないと判断した。</p>

平成30年3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	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	ナゾネックス点鼻液50μg 56噴霧用 ナゾネックス点鼻液50μg 112噴霧用	MSD株式会社	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物	アレルギー性鼻炎	平成20年7月16日	8年	カテゴリー1	—
2	シムビコートタービュヘイラー30吸入 シムビコートタービュヘイラー60吸入	アストラゼネカ株式会社	ブデソニドノホルモテロールフマル酸塩水和物	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合）	平成24年8月10日	4年	カテゴリー1	—
3	ジェムザール注射用200mg ジェムザール注射用1g	日本イーライリリー株式会社	ゲムシタピン塩酸塩	降癌	平成13年4月4日	10年	カテゴリー1	—
4	①エルプラット点滴静注液50mg ②エルプラット点滴静注液100mg ③エルプラット点滴静注液200mg	株式会社ヤクルト本社	オキサリプラチン	治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法	①②平成21年8月20日 ③平成24年8月22日	①②：平成21年8月20日～平成25年3月17日 ③：平成24年8月22日～平成25年3月17日	カテゴリー1	—
5	①注射用メトトレキサート50mg ②ロイコボリン注3mg、ロイコボリン錠5mg	ファイザー株式会社	①メトトレキサート ②ホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）	メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法 胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	平成3年10月4日	4年	カテゴリー1	—
6	ベルケイド注射用3mg	ヤンセンファーマ株式会社	ボルテゾミブ	多発性骨髄腫	再発又は難治性の多発性骨髄腫：平成18年10月20日 未治療の多発性骨髄腫：平成23年9月16日	再発又は難治性の多発性骨髄腫：平成18年10月20日～平成28年10月19日 未治療の多発性骨髄腫：平成23年9月16日～平成28年10月19日	カテゴリー1	—
7	注射用アナクトC2,500単位	一般財団法人化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人活性化プロテインC	先天性プロテインC欠乏症に起因する電撃性紫斑病	平成18年10月20日	10年	カテゴリー1	—

平成30年3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	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
8	アベロックス錠400mg	バイエル薬品株式会社	モキシフロキサシン塩酸塩	<p><適応菌種> モキシフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）</p> <p><適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎</p>	平成17年10月11日	8年	カテゴリ-1	—
9	ミコプティンカプセル150mg	ファイザー株式会社	リファブチン	<p><適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属</p> <p><適応症> 結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症</p>	平成20年7月16日	8年	カテゴリ-1	—
10	クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL クラビット点滴静注500mg/20mL	第一三共株式会社	レボフロキサシン水和物	<p><適応菌種> レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、バラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、フルセラ属、野兔病菌、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、Q熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマトイス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）</p> <p><適応症> 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾炎）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、腸チフス、バラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、炭疽、フルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱</p>	1.平成22年10月27日 2.平成27年9月24日（適応菌種及び適応症の追加）	1.:6年 2.:1.の残余期間	カテゴリ-1	—
11	①アリムタ注射用500mg ②アリムタ注射用100mg	日本イーライリリー株式会社	ベメレキセドナトリウム水和物	<p>1.悪性胸膜中皮腫 2.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p>	①1.:平成19年1月4日 ②2.及び②1.2.:平成21年5月20日	1.:8年 2.:1.の残余期間	カテゴリ-1	—

(新聞発表用)

1	販売名	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
2	一般名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アッヴィ合同会社
4	成分・含量	1 シリンジ又はペン中アダリムマブ (遺伝子組換え) 40mg 又は 80mg 含有
5	用法・用量	<p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) として、体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL</p> <p>関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p><u>尋常性乾癬</u>、<u>関節症性乾癬</u>、<u>膿疱性乾癬</u> 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回到 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>強直性脊椎炎 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>腸管型ベーチェット病</p>

		<p>通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。</p> <p>クローン病</p> <p>通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる。</p> <p>潰瘍性大腸炎</p> <p>通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。</p> <p>非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎</p> <p>通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	<p>効能・効果</p>	<p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p style="padding-left: 2em;">多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL</p> <p>関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p style="padding-left: 2em;">尋常性乾癬，関節症性乾癬，<u>膿疱性乾癬</u> 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病</p> <p>非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎</p> <p>中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>

		中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る) (下線部は今回追加)
7	備考	本剤は、ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤であり、今回、既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬における効能・効果及び用法・用量の追加について申請したものである。 別紙：添付文書 (案)

貯法：遮光，凍結を避け2～8℃で保存
使用期限：製造後2年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

日本標準商品分類番号

873999

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^注

ヒュミラ[®]皮下注20mg
シリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^注

ヒュミラ[®]皮下注20mg
シリンジ0.2mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^注

ヒュミラ[®]皮下注40mg
シリンジ0.8mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^注

ヒュミラ[®]皮下注40mg
シリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^注

ヒュミラ[®]皮下注80mg
シリンジ0.8mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^注

ヒュミラ[®]皮下注40mg
ペン0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^注

ヒュミラ[®]皮下注80mg
ペン0.8mL

<皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤>

承認番号

20mg/0.4mL：22300AMX00614000
20mg/0.2mL：
40mg/0.8mL：22000AMX01598000
40mg/0.4mL：22800AMX00410000
80mg/0.8mL：22800AMX00411000
40mg/0.4mLペン：22900AMX00636000
80mg/0.8mLペン：22900AMX00995000

薬価収載

20mg/0.4mL：2011年9月
20mg/0.2mL：薬価基準未収載
40mg/0.8mL：2008年6月
40mg/0.4mL：2016年11月
80mg/0.8mL：2016年11月
40mg/0.4mLペン：薬価基準未収載
80mg/0.8mLペン：薬価基準未収載

販売開始

20mg/0.4mL：2011年9月
20mg/0.2mL：
40mg/0.8mL：2008年6月
40mg/0.4mL：2016年11月
80mg/0.8mL：2016年11月
40mg/0.4mLペン：
80mg/0.8mLペン：

効能追加

2016年9月

国際誕生

2002年12月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

●登録商標

HUMIRA[®]

■警告

- 本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及

びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと。

- 関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。
- 強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること（「小児等への投与」の項参照）。
- 腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用すること。
- クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

11. 非感染性ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勧告すること。また、本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
5. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

■組成・性状

販売名	ヒュミラ皮下注					
	20mgシリンジ		40mgシリンジ0.8mL	40mgシリンジ0.4mL	80mgシリンジ0.8mL	80mgペン0.8mL
	0.4mL	0.2mL				
有効成分・含量*	アダリムマブ（遺伝子組換え）					
	20mg		40mg	80mg		
添加物*	D-マンニトール	4.8mg	8.4mg	9.6mg	16.8mg	33.6mg
	クエン酸水和物	0.522mg	—	1.044mg	—	—
	クエン酸ナトリウム水和物	0.122mg	—	0.244mg	—	—
	リン酸水素二ナトリウム水和物	0.612mg	—	1.224mg	—	—
	リン酸二水素ナトリウム	0.344mg	—	0.688mg	—	—
	塩化ナトリウム	2.466mg	—	4.932mg	—	—
	ポリソルベート80	0.4mg	0.2mg	0.8mg	0.4mg	0.8mg
	水酸化ナトリウム	適量	—	適量	—	—
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）					
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液					
pH	4.9～5.5					
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）					

※1シリンジ又はペン中

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。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している（「重要な基本的注意」の項参照）。

■効能・効果

- ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL
- ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
- ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
- ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
- ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

- ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
- ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
- ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
- ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
- ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注			
	20mgシリンジ0.4mL	40mgシリンジ0.8mL	40mgシリンジ0.4mL	80mgシリンジ0.8mL
	20mgシリンジ0.2mL	40mgペン0.4mL	40mgペン0.4mL	80mgペン0.8mL
関節リウマチ	—	○	○	○
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬	—	○	○	○
強直性脊椎炎	—	○	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	○	—
腸管型ベーチェット病	—	○	○	○
クローン病	—	○	○	○
潰瘍性大腸炎	—	○	○	○
非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎	—	○	○	○

<効能・効果に関連する使用上の注意>

関節リウマチ

(1)本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

(2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

(1)少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。

(2)難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

強直性脊椎炎

過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。

腸管型ベーチェット病

過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

クローン病

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

潰瘍性大腸炎

(1)過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること〔国内臨床試験において主要評価項目の1つ

である投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）。

(2)寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

過去の治療において、既存治療薬（ペーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

■用法・用量

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

腸管型ペーチェット病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後に40mgを皮下注射する。初回投与3週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。

(2)投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。

(3)関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療

反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(4)尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(5)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(6)腸管型ペーチェット病において、12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

(7)クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替を考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

(8)潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

(9)本剤は1回に全量を使用すること。

■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)感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (2)結核の既往患者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線に結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (4)重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕
- (5)間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。〕
- (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7)小児等（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2)本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF

製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。

- (3)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

1)胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

3)インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4)本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。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型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や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。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。

- (5)本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。

- (6)本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。

- (7)本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されていない。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。

- (8)本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。

- (9)本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。

- (10)本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

- (11)メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg隔週投与への増量は行わないこと。

- (12)本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、尋常性乾癬11.6%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型パーチエツト病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎7.8%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%及び膿疱性乾癬30.0%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

- (13)1)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

- 2)シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。

- (14)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

- (15)本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与によりTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与によりTSEをヒトに伝播したとの報告はない。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型パーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、日本人安全性評価対象1,308例中1,079例(82.5%)に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎389例(29.7%)、注射部位紅斑126例(9.6%)、注射部位反応111例(8.5%)、発疹98例(7.5%)、上気道感染83例(6.3%)等であった。

<海外臨床試験>

海外における関節リウマチ(本剤単独投与)、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、本剤総症例数6,594例中3,403例(51.6%)に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎361例(5.5%)、頭痛347例(5.3%)、注射部位反応316例(4.8%)、注射部位疼痛247例(3.7%)、上気道感染231例(3.5%)等であった。

(1)重大な副作用

- 敗血症(0.3%)、肺炎(2.8%)等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症(細菌、真菌(ニューモシスティス等)、ウイルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- 結核(0.3%)：結核(肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む)があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ループス様症候群(0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 脱髄疾患(頻度不明^{※1})：脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 重篤なアレルギー反応(頻度不明^{※1})：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 重篤な血液障害(汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症)(頻度不明^{※1})：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等)があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎(0.7%)：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うこと、注意すること。
- 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明^{※1})：劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。

^{※1} 海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。

(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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1}
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、谵妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害(錯覚を含む)、睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性)(16.4%)	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子(RF)増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)、単球数異常(百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンIII複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素(LDH)上昇、体重増加、高血糖、CK(CPK)上昇、CRP上昇、体重減少、高脂血症、糖尿病	血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK(CPK)減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
感覚器		結膜炎, 眼の異常感, 麦粒腫	難聴, 中耳炎, 耳鳴, 眼瞼浮腫, 外耳炎, 白内障, 耳不快感, 耳出血, 結膜出血, 眼脂, 乾性角結膜炎, 乱視, 眼瞼炎, 霰粒腫, 複視, 角膜炎, 角膜症, 高眼圧症, 光視症, 網膜変性, 網膜静脈閉塞, 高血圧性網膜症, 強膜出血, 強膜炎, 真珠腫, 緑内障, 耳痛, 角膜損傷, 耳垢栓塞, 角膜びらん, 眼出血, 硝子体浮遊物, 耳感染, 聴覚刺激検査異常, 流涙増加, 霧視, 一過性視力低下, 網膜出血, 眼圧上昇	眼の刺激又は炎症, 視覚障害, 眼球感覚障害, 全眼球炎, 虹彩炎, 耳介腫脹, 耳そう痒症
循環器		高血圧	動悸, 期外収縮, 低血圧, 心房細動, 狭心症, 心弁膜疾患, 不整脈, 心房頻脈, 心不全, 心タンポナーデ, 心血管障害, 冠動脈疾患, 心室拡張, 左房拡張, フィブリンDダイマー増加, 頻脈, 血栓性静脈炎, 動脈硬化症, 出血, ほてり, 不安定血圧, 末梢動脈瘤, 静脈炎, 壊死性血管炎, 血管拡張, 急性心筋梗塞, 心電図異常, レイノー現象	心停止, 冠動脈不全, 心嚢液貯留, 血腫, 血管閉塞, 大動脈狭窄, 大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(55.1%), 咳嗽	インフルエンザ, 鼻炎, 鼻漏, 鼻閉	慢性気管支炎, 喘息, 気管支肺炎, 喉頭気管支炎, インフルエンザ性肺炎, 鼻出血, 特発性器質性肺炎, 発声障害, 呼吸困難, 中葉症候群, 咽頭紅斑, くしゃみ, 気管支狭窄, 過換気, 胸水, 胸膜線維症, 胸膜炎, 気胸, 喘鳴, 声帯ポリープ, 百日咳, 喀血, 下気道の炎症, 肺塞栓症, 扁桃肥大	肺水腫, 咽頭浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
消化器	下痢	腹痛, 歯周病, 便秘, 悪心, 口内炎, 腸炎, 齧歯, 嘔吐, 胃炎, 口唇炎, 腹部膨満, 口腔ヘルペス, イレウス	胃不快感, ウイルス性胃腸炎, 痔核, 食道炎, 歯痛(歯知覚過敏を含む), 胃潰瘍, 口腔カンジダ症, 口内乾燥, 消化不良, 歯肉腫脹, 腹部不快感, 腹部腫痛, 痔瘻, 結腸ポリープ, 腸憩室, 十二指腸潰瘍, 十二指腸炎, 心窩部不快感, 胃ポリープ, 消化管アミロイドーシス, 胃腸出血, 歯肉形成不全, 歯肉痛, 舌痛, 口感覚鈍麻, 過敏性腸症候群, 食道潰瘍, 腹膜炎, 肛門周囲痛, 顎下腺腫大, 舌苔, 歯の脱落, 食道静脈瘤, 腹部腫痛, 胃腸感染, ヘルコバクター感染, 耳下腺炎, 歯膿瘍, 歯感染, 血便, 便通不規則, 歯不快感, 口唇乾燥, 耳下腺腫大, 舌腫脹, 歯の障害, カンピロバクター腸感染, 肛門周囲膿瘍, 歯髄炎, 膵臓の良性新生物, 腸管穿孔, 肛門性器疣贅, 肛門狭窄, 横隔膜下膿瘍, 癒痕ヘルニア, 単径ヘルニア, 胃酸過多, 脾腫大, 急性脾炎, 直腸腺腫, 胃腸異形成, 口唇痛, 唾液腺炎	憩室炎, 口腔内潰瘍形成, 直腸出血, 大腸炎, 小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝, 血中ビリルビン増加	胆石症, アルコール性肝疾患, 原発性胆汁性肝硬変, 胆嚢ポリープ, 肝臓うっ血, 肝機能検査値異常, ALP減少, 胆嚢炎, 胆管炎	肝壊死, 肝炎, B型肝炎の再燃

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
皮膚	発疹, そう痒症, 湿疹, 白癬感染	紅斑, 蕁麻疹, 毛包炎, 皮膚炎(接触性皮膚炎, アレルギー性皮膚炎を含む), 皮膚真菌感染, 皮膚乳頭腫, 帯状疱疹, ざ瘡	皮下出血, 脱毛症, 爪囲炎, 皮膚潰瘍, 皮膚乾燥, 過角化, 皮下組織膿瘍, 紫斑, 感染性表皮嚢胞, 伝染性軟属腫, 皮膚細菌感染, 手足口病, 膿痂疹, 膿皮症, 挫傷, 結核菌皮膚テスト陽性, メラノサイト性母斑, 脂漏性角化症, 脂肪腫, 黄色腫, 紅色汗疹, ヘノッホ・シェンライン紫斑病, 膿疱性乾癬, 多汗症, 嵌入爪, 乾癬, 水疱, 褥瘡性潰瘍, 皮膚嚢腫, 発汗障害, 皮膚疼痛, 光線過敏性反応, 脂漏, 皮膚びらん, 皮膚剥脱, 皮膚硬結, 顔面腫脹, 乾皮症, 黄色爪症候群, せつ, 冷汗, 面皰, 皮膚エリテマトーデス, 痂皮, 皮膚小結節, 肉芽腫, 肥厚性癬痕, 多形紅斑, 爪の障害, 口唇色素沈着, 禿瘡	血管浮腫, 斑状出血, 脂肪織炎, 血管神経性浮腫, 皮膚血管炎
筋骨格系		背部痛, 関節痛	骨折, 四肢痛, 筋痛, 骨粗鬆症, 滑液嚢腫, 腱断裂, 骨密度減少, 筋骨格硬直, 変形性脊椎炎, 関節破壊, 筋骨格系胸痛, 筋骨格痛, 環軸椎不安定, 単径部腫瘍, 椎間板突出, 関節腫脹, 四肢不快感, 腰部脊管狭窄, 筋痙縮, 筋力低下, 頸部痛, 骨関節炎, 肩回旋筋腱板症候群, 筋肉減少症, 関節炎, 関節障害, 四肢の結節, 脊椎すべり症, 臀部痛, 椎間板変性症, 関節周囲炎, 肩痛, 椎間板炎, 関節捻挫, 頸部腫瘍, 筋炎, 手根管症候群, 滑液包炎, ミオパチー, 骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫, 甲状腺機能亢進症, 血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加, 甲状腺機能低下症, 副腎腺腫, クッシング様症状	甲状腺障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
泌尿器・生殖器		血尿, 膀胱炎, 女性生殖器系感染, 蛋白尿, 尿沈渣陽性	血中尿素増加, 尿中白血球エステラーゼ陽性, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中ケトン体陽性, 尿中細菌検出, 夜間頻尿, 不正子宮出血, 腎・尿路結石, 腎膿瘍, 血中クレアチニン増加, 子宮平滑筋腫, 腎機能障害, 頻尿, 慢性腎不全, 水腎症, 腎梗塞, 腺筋症, 性器出血, 月経過多, 前立腺炎, 陰部そう痒症, 膣分泌物, 尿pH上昇, 陰嚢水腫, 尖圭コンジローマ, 淋疾, 尿道炎, 尿中結晶陽性, 排尿困難, 尿意切迫, 腎血管障害, 良性前立腺肥大症, 精巣上体炎, 陰腫脹, 前立腺特異性抗原増加, 緊張性膀胱, 無月経, 不規則月経, 閉経期症状	膀胱及び尿道症状, 腎臓痛, 月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感, 浮腫, 胸痛, 季節性アレルギー, 単純ヘルペス感染	異常感, 胸部不快感, ウイルス感染, 悪寒, 冷感, 化膿, 口渴, 疲労, 腫痛, 顔面浮腫, 熱感, 低体温, 治癒不良, 異物感, 潰瘍, 食物アレルギー, 抗酸性桿菌感染, クリプトコッカス症, 感染, 転倒, 背部損傷, 創腐敗, CT異常, 胸部X線異常, 免疫学的検査異常, 全身性エリテマトーデス, 線維腺腫, 乳房の良性新生物, 乳房痛, 乳頭痛, 側腹部痛, 真菌感染, 腋窩痛, 細菌感染, 疼痛, 圧迫感, 腫脹, 金属アレルギー, 大腸菌感染, 無力症, 成長遅延	インフルエンザ様疾患, サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^(注2) (紅斑, そう痒感, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等)(25.4%)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

注2) 注射部位反応は投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し, その後減少している。

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。

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、使用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)本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。
- (3)授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。

7. 小児等への投与

- (1)若年性特発性関節炎
4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
- (2)若年性特発性関節炎以外
小児等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

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1)投与経路：皮下にのみ投与すること。
- (2)投与时：
 - 1)注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
 - 2)乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。
 - 3)他の薬剤と混合しないこと。
 - 4)本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

10. その他の注意

- (1)本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- (2)尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (3)海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。
- (4)本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (5)本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

■薬物動態

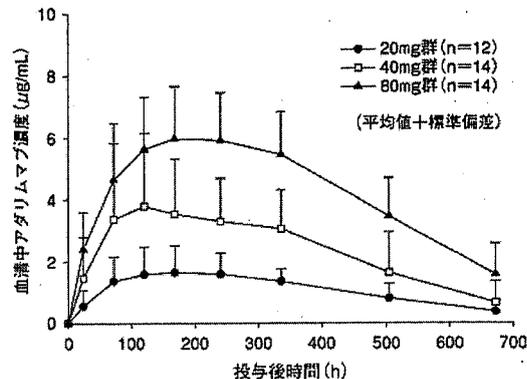
1. 血中濃度

(1)関節リウマチ

1)単回投与

（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg、40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg群 (n=12)	40mg群 (n=14)	80mg群 (n=14)
C _{max} (μg/mL)	1.805±0.833	4.265±2.411	6.390±1.504
T _{max} (h)	206±92	204±82	210±85
AUC _{0-336h} (μg·h/mL)	465.8±217.8	1039.1±530.7	1697.2±455.8
AUC _{0-672h} (μg·h/mL)	740.0±324.7	1620.8±814.9	2864.1±735.4
t _{1/2} (h)	339.3±186.6*	298.0±88.9	265.6±64.0
CL/F (mL/h)	18.0±6.2	22.1±13.9	24.1±8.7

（平均値±標準偏差）

（外国人における成績）

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのC_{max}及びT_{max}は、それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった。

2)反復投与（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった（メトトレキサート非併用時）。20mg、40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

(2)尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

反復投与（日本人における成績）

日本人乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった。

(3)強直性脊椎炎

反復投与（日本人における成績）

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約12μg/mL、メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった。

(4)若年性特発性関節炎

反復投与（日本人における成績）

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった。

(5)腸管型ベーチェット病

反復投与（日本人における成績）

日本人腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9μg/mLであった。

(6)クローン病

反復投与（日本人における成績）

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約12 μg/mL、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5~7 μg/mLであった。

維持療法中に効果が減弱した日本人クローン病患者（ベースライントラフ濃度：約3 μg/mL）にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7~9 μg/mLであった。

(7)潰瘍性大腸炎

反復投与（日本人における成績）

日本人潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6~9 μg/mLであった。

(8)非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

反復投与（日本人における成績）

日本人非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8 μg/mLであった。

2. 分布（外国人における成績）

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、溶液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31~96%の範囲であった。

3. 代謝・排泄（参考：サル）

アダリムマブは、ヒトIgG₁骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1)国内臨床試験¹⁾

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。24週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた（p<0.05）。

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	14% (12/87例)	44% [§] (40/91例)	51% [§] (44/87例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

(2)国内臨床試験

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者を対象とし、基礎治療薬としてメトトレキサートをを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコア（mTSS (modified Total Sharp Score)）で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された。

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	13.76	14.22
26週時での変化量（平均値）	2.38±3.195	1.48±6.065 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

また、26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。ACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた（p<0.001）。

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ACR20	56.4% (92/163例)	75.4% [§] (129/171例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

(3)海外臨床試験

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験²⁾

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた（p<0.05）。

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19% (21/110例)	46% [§] (52/113例)	53% [§] (55/103例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

(4)海外臨床試験

関節破壊の進展防止^{3), 4)}

過去にメトトレキサートの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS (modified Total Sharp Score)）で評価した結

果を下表に示す（試験Ⅰ）。また、メトトレキサート効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す（試験Ⅱ）。いずれの試験においても、ベースラインからの変化量はメトトレキサートと本剤の併用群が、メトトレキサート単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された。

試験Ⅰ：メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用		メトトレキサート非併用
	プラセボ	40mg隔週	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21.8	18.1	18.8
52週時での変化量（平均値）	5.7±12.7	1.3±6.6 [§]	3.0±11.2

[§]p<0.001 対メトトレキサート併用 プラセボ群

試験Ⅱ：メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	66.4	72.1
52週時での変化量（平均値）	2.7±6.8	0.1±4.8 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

2. 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

(1)国内臨床試験（尋常性乾癬）⁵⁾

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアが12以上）を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた（p<0.001）。

	プラセボ	40mg	40mg+L ^a	80mg
PASI75	4.3% (2/46例)	57.9% [§] (22/38例)	62.8% [§] (27/43例)	81.0% [§] (34/42例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

a: 80mg初回負荷投与あり

(2)国内臨床試験（膿疱性乾癬）

既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は70.0%（7/10例）であった。

(3)海外臨床試験（関節症性乾癬）（参考）

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）を対象とした24週間投与二重盲検試験における「ACR改善基準における有効率」（12週）を下表に示す。（患者の約50%はメトトレキサートを併用。）本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた（p<0.001）。

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14% (23/162例)	58% [§] (87/151例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

また、24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった（p<0.001）。

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	19.0	22.6
24週時での変化量（平均値）	1.6±7.50	1.0±8.62 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

3. 強直性脊椎炎

(1)国内臨床試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率（ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis international Society) 20）は、40mg隔週投与で73.2%（30/41例）を示した。

(2)海外臨床試験⁶⁾

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS 20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた。

	プラセボ	40mg隔週
ASAS 20	21% (22/107例)	58% [§] (121/208例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

4. 若年性特発性関節炎

(1)国内臨床試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を

有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率 (ACR Pedi 30反応率) はメトトレキサート併用例90.0% (18/20例), 非併用例100% (5/5例), 全体では92.0% (23/25例)を示した。

(2)海外臨床試験⁷⁾

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率 (ACR Pedi 30反応率) はメトトレキサート併用例94.1% (80/85例), 非併用例74.4% (64/86例), 全体では84.2% (144/171例)を示した。

また, 非盲検導入期 (16週) でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において, 投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった。

	メトトレキサート非併用		メトトレキサート併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3% [§] (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8% [§] (14/38例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

5. 腸管型ベーチェット病

国内臨床試験¹²⁾

既存治療 (ステロイド又は免疫調節剤) で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者を対象とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率 (消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下 (著明改善, 完全寛解) となった被験者の割合) は, 45.0% (9/20例)を示した。

¹²⁾ 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型, 不全型又は疑いと診断され, 回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた。

6. クロウン病

(1)国内臨床試験⁹⁾

1) 導入療法

他の治療法 (ステロイド, アザチオプリン, 経腸栄養療法等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクロウン病患者 (CDAI値: 220~450) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率 (CDAI値が150未満) を下表に示す。4週後の寛解率は, 本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	160mg (初回) /80mg (2週)
寛解率	13% (3/23例)	33% (11/33例)

2) 維持療法

国内導入療法の試験で, 4週後にCR-70 (CDAI値が70以上減少) を示したクロウン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における, 投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は, 本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9% (2/22例)	38% (8/21例)

3) 増量投与

維持療法中に効果が減弱したクロウン病患者を対象とした非盲検試験において, 本剤増量投与によるCR-50 (CDAI値が50以上減少) は8週後で75% (21/28例)であった。

(2)海外臨床試験

1) 導入療法⁹⁾

他の治療法 (ステロイド, アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクロウン病患者 (CDAI値: 220~450, 抗TNF製剤未治療) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率 (CDAI値が150未満) を下表に示す (試験I)。また, インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクロウン病患者 (CDAI値: 220~450, インフリキシマブ不応例を除く) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す (試験II)。いずれの試験においても, 4週後の寛解率は, 本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。 (p<0.001)

	試験 I		試験 II	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74例)	36% [§] (27/76例)	7% (12/166例)	21% [§] (34/159例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

2) 維持療法¹⁰⁾

他の治療法 (ステロイド, アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクロウン病患者 (CDAI値: 220~450) に導入療法 (初回80mg, 2週後40mg) を行い, 4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における, 26週, 56週後の寛解率を下表に示す。26週及び56週後の寛解率は,

本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。 (p<0.001)

寛解率	プラセボ		40mg隔週	
	26週	56週	26週	56週
	17% (29/170例)	12% (20/170例)	40% [§] (68/172例)	36% [§] (62/172例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

7. 潰瘍性大腸炎

(1)国内臨床試験

他の治療法 (ステロイド, アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 (Mayoスコア6~12, 内視鏡検査サブスコア2~3, 抗TNF製剤未治療) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における8週及び52週後の寛解率を下表に示す。寛解率 (主要評価項目) で, 8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが, 52週後では, 本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また, 8週後における改善率¹³⁾ (副次評価項目) は, プラセボ群35% (34/96例), 160mg (初回) /80mg (2週) 群で50% (45/90例) であり, 本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

¹³⁾ Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少, かつ, 直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少。

寛解率*	プラセボ		160mg (初回) /80mg (2週)	
	8週	52週*	8週	52週*
(主要評価項目)	11% (11/96例)	7% (7/96例)	10% (9/90例)	20% (18/90例)

a: Mayoスコアが2以下, かつ, いずれのサブスコアも1以下

b: 8週時以降, 効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ, 移行例は非寛解とされた

(2)海外臨床試験

他の治療法 (ステロイド, アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 (Mayoスコア6~12, 内視鏡検査サブスコア2~3) を対象¹⁴⁾ としてプラセボ対照二重盲検比較試験 (試験I, 試験II) における8週及び52週後の寛解率を下表に示す。いずれの試験においても, 8週及び52週後の寛解率は, 本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

¹⁴⁾ 試験Iは抗TNF製剤未治療の患者のみが対象とされ, 試験IIでは抗TNF製剤で効果が消失した (二次無効) 又は不耐な患者も含まれた。ただし, 過去に抗TNF製剤に反応しなかった (一次無効) 患者は除外された。

	試験 I		試験 II	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率* (8週)	9% (12/130例)	18% [§] (24/130例)	9% (23/246例)	17% [§] (41/248例)
寛解率* (52週)	-	-	9% (21/246例)	17% [§] (43/248例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

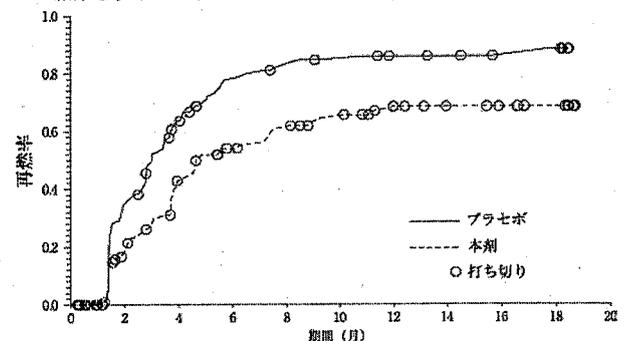
a: Mayoスコアが2以下, かつ, いずれのサブスコアも1以下

8. 非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎

第III相試験 (日本人を含む)

(1)活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中 (プレドニゾン換算10~60mg/day) に再燃した活動性ぶどう膜炎患者を対象として, 経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に, 経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間 (月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

(再燃例数/治療例数)

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線 (全体集団, ITT集団)

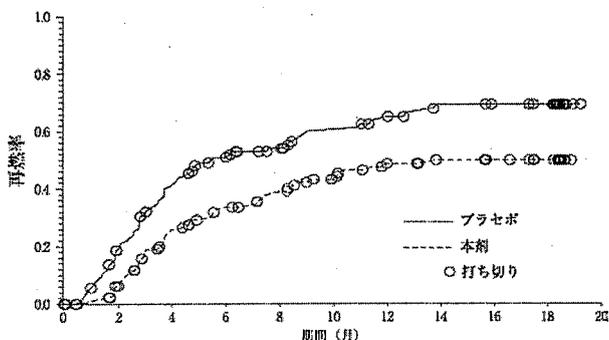
投与2週以降の再燃^{a)}までの期間 (ITT集団)

		本剤	プラセボ
全体集団 (233例)	再燃までの期間の中央値 (月)	4.8	3.0
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.56 [0.40, 0.76]	
	p値 ^{b)}	<0.001	
日本人部分集団 (16例)	再燃までの期間の中央値 (月)	2.4	2.8
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.20 [0.41, 3.54]	

- a) : ①新規の活動性の炎症性病変, ②前房内細胞のグレードの悪化, ③硝子体混濁のグレードの悪化, ④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
 b) : 投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
 c) : 投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

(2)非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある, 一定量の経口ステロイド治療 (プレドニゾン換算10~35mg/day) により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者を対象として, 試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す.



期間 (月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

(再燃例数/治療例数)

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線 (全体集団, ITT集団)

投与2週以降の再燃^{a)}までの期間 (ITT集団)

		本剤	プラセボ
全体集団 (258例)	再燃までの期間の中央値 (月)	推定不能	5.6
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.52 [0.37, 0.74]	
	p値 ^{b)}	<0.001	
日本人部分集団 (32例)	再燃までの期間の中央値 (月)	2.9	2.1
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	0.45 [0.20, 1.03]	

- a) : ①新規の活動性の炎症性病変, ②前房内細胞のグレードの悪化, ③硝子体混濁のグレードの悪化, ④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
 b) : 投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
 c) : 投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

9. 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験)^{3), 4), 6), 10) ~16)}

海外における関節リウマチ, 関節症性乾癬, 強直性脊椎炎, クロウン病, 潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験 (曝露期間中央値約0.6年, 被験者数23,036例, 延べ投与34,000人年) において, リンパ腫の発現は, 約0.11/100人年であった. この発現率は, 一般集団から推測される例数の3倍であった. 関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者 (特に活動性の高い患者, 免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者) では, リンパ腫のリスクが高かった. 非黒色腫皮膚癌については, 約0.7/100人年であった. リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては, 乳癌, 大腸癌, 前立腺癌, 肺癌, 黒色腫皮膚癌が多く報告されている. これらの発現率と癌種は, 一般人口から予想されるものと類似していた.

■薬効薬理

1. アダリムマブは *in vitro* 試験において, TNF α に選択的に結合し以下の作用を示した.

- ・ヒトTNF α に対して高い親和性を示した.
- ・TNF α 受容体 (TNF RI 及びTNF RII) に対するTNF α の結合を阻害した (IC₅₀値: 1.26~1.47 $\times 10^{-9}$ mol/L).
- ・L929細胞に対するヒトTNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した (IC₅₀値: 1.4~3.5 $\times 10^{-11}$ mol/L).

2. アダリムマブは *in vivo* 試験において, ヒトTNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した¹⁷⁾.

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: アダリムマブ (遺伝子組換え) (JAN)

Adalimumab (Genetical Recombination)

本質: ヒト抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるIgG₁の重鎖 (γ 1鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅; 分子量: 49,318.95, C末端のリジン残基が欠落しているものC₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅; 分子量: 49,190.78を含む) からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基 (C₁₀₂H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆; 分子量: 23,407.82) からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

分子量: 約148,000

■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.

関節リウマチ

大規模な製造販売後調査を実施し, 本剤の安全性について十分に検討するとともに, 長期投与時の安全性, 感染症等の発現について検討すること.

腸管型ベーチェット病

国内での治験症例が極めて限られていることから, 製造販売後, 一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は, 全症例を対象に使用成績調査を実施することにより, 本剤使用患者の背景情報を把握するとともに, 本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し, 本剤の適正使用に必要な措置を講ずること.

■包装

- ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL: 20mg \times 1シリンジ
- ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL: 20mg \times 1シリンジ
- ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL: 40mg \times 1シリンジ
- ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL: 40mg \times 1シリンジ
- ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL: 80mg \times 1シリンジ
- ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL: 40mg \times 1ペン
- ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL: 80mg \times 1ペン

■主要文献

文献請求番号

- Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators: Mod. Rheumatol., 18: 252 (2008) HUR-0013
- van de Putte LBA, et al.: Ann. Rheum. Dis., 63: 508 (2004) HUR-0001
- Breedveld FC, et al.: Arthritis Rheum., 54: 26 (2006) HUR-0005
- Keystone EC, et al.: Arthritis Rheum., 50: 1400 (2004) HUR-0004
- Asahina A, et al.: J. Dermatol., 37: 299 (2010) HUR-0259
- van der Heijde D, et al.: Arthritis Rheum., 54: 2136 (2006) HUR-0008
- Lovell DJ, et al.: N. Engl. J. Med., 359: 810 (2008) HUR-0050
- Watanabe M, et al.: J. Crohns Colitis, 6: 160 (2012) HUR-0443
- Sandborn WJ, et al.: Ann. Intern. Med., 146: 829 (2007) HUR-0055
- Colombel JF, et al.: Gastroenterology, 132: 52 (2007) HUR-0011
- Weinblatt ME, et al.: Arthritis Rheum., 48: 35 (2003) HUR-0002
- Furst DE, et al.: J. Rheumatol., 30: 2563 (2003) HUR-0003
- Gladman DD, et al.: Ann. Rheum. Dis., 66: 163 (2007) HUR-0006
- Gladman DD, et al.: Arthritis Rheum., 56: 476 (2007) HUR-0007
- Hanauer SB, et al.: Gastroenterology, 130: 323 (2006) HUR-0009
- Sandborn WJ, et al.: Gut, 56: 1232 (2007) HUR-0010
- Salfeld J, et al.: Arthritis Rheum., 41: S57 (1998) HUR-0016

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

abbvie
製造販売(輸入)元 **アッヴィ合同会社**
東京都港区三田 3-5-27

販 売 元  **エーザイ株式会社**
東京都文京区小石川4-6-10

プロモーション提携  **EAファーマ株式会社**
東京都中央区入船二丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」
2	一般名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)
3	申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	本剤は、抗原製剤と免疫補助剤を含有する添付の専用混和液を混合するとき、0.5 mL 中にインフルエンザウイルス (H5N1 株) HA 画分を 3.75 µg (HA 含量) 含有する乳濁性注射剤である。
5	用法・用量	抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、 <u>6 か月以上 20 歳未満の者には 0.25 mL、20 歳以上の者にはその 0.5 mL</u> を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射接種する。 (下線部は今回追加、取り消し線部は今回削除)
6	効能・効果	新型インフルエンザ (H5N1) の予防
7	備考	本剤は、インフルエンザウイルス (H5N1 株) HA 画分を有効成分とするワクチンである。 取扱い区分：新用量医薬品 添付文書 (案) を別紙として添付

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋によ
り使用すること

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(H5N1株)
(〇〇株)

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用「化血研」

日本標準商品分類番号
876313

用時調製

貯法：遮光して、2～8℃に保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：製造日から12箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	22600AMX00556000
薬価収載	適用外
販売開始	—
国際誕生	2014年3月

本剤は、「新型インフルエンザ等対策政府行動計画」上のプレパンデミックワクチンである。

【製法の概要及び組成・性状】

1.製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスH5N1株をアヒル胚性幹細胞由来株化細胞(EB66細胞)で増殖させ、しょ糖密度勾配遠心等により精製後、ウイルス粒子を不活化し、更に界面活性剤で分解処理した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いてウイルスのヘマグルチニン(HA)が規定量含まれるよう希釈調製し、抗原製剤とする。

【効能・効果】

新型インフルエンザ(H5N1)の予防

【用法・用量】

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、6か月以上20歳未満の者には0.25 mL、20歳以上の者には0.5 mLを2週間以上の間隔において、筋肉内に2回接種する。

2.組成

抗原製剤は、0.25 mL中に次の成分及び分量を含有する。

抗原製剤		
成分	分量	
有効成分 (製造株)	インフルエンザウイルス(A/〇〇〇〇〇(H5N1)/〇〇〇〇株) HA画分	HA含量 (相当値) 3.75 µg
添加物	塩化ナトリウム	2.05 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.74 mg
	リン酸二水素カリウム	0.06 mg
	コハク酸d-α-トコフェロール	5.25 µg
	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	3.75 µg
	ポリソルベート80	28.75 µg
	チメロサル	5 µg
	エタノール	適量

専用混和液は、0.25 mL中に次の成分及び分量を含有する。

専用混和液		
成分	分量	
添加物	スクワレン	10.69 mg
	トコフェロール	11.86 mg
	ポリソルベート80	4.86 mg
	塩化ナトリウム	1.77 mg
	塩化カリウム	0.04 mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	0.25 mg
	リン酸二水素カリウム	0.04 mg
	pH調節剤	適量

3.製剤の性状

抗原製剤は、澄明又はわずかに白濁した液剤である。専用混和液は白色～淡黄白色の均質な乳濁液である。抗原製剤に添付の専用混和液を加えると、白色の均質な乳濁性注射剤となる。

pH（専用混和液と混合するとき）：約7
浸透圧比（生理食塩液に対する比）
（専用混和液と混合するとき）：約1

用法・用量に関連する接種上の注意

標準として、1回目の接種から3週間後に2回目の接種を行うこと。

【接種上の注意】

1.接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者及び本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- (4) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (5) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (6) 過去にけいれんの既往のある者
- (7) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (8) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (9) 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者〔筋肉注射部位の出血のおそれがある。〕
- (10) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

2.重要な基本的注意

- (1) 「新型インフルエンザ等対策政府行動計画」及び「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」に準拠して使用すること。
- (2) 本剤の免疫原性は確認されており、インフルエンザ(H5N1)に対する防御あるいは症状の低減が期待できるものの、臨床的な有効性は評価されていない。
- (3) 被接種者又はその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (4) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (5) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分にを行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (6) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果を得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4.副反応

成人を対象とした第Ⅲ相試験において、筋肉内接種2回接種による副反応は、局所の副反応が369例中330例(89.4%)、全身の副反応が369例中245例(66.4%)であった。主な局所の副反応は、**疼痛**320例(86.7%)、**紅斑**126例(34.1%)、**腫脹**106例(28.7%)、**硬結**82例(22.2%)であった。主な全身の副反応は、**疲労**156例(42.3%)、**頭痛**131例(35.5%)、**筋肉痛**122例(33.1%)、**関節痛**96例(26.0%)、**悪寒**93例(25.2%)、**発熱**85例(23.0%)、**多汗症**44例(11.9%)であった。

接種回毎の局所反応の発現頻度は、1回目が疼痛81.6%、紅斑23.6%、腫脹18.2%、硬結15.7%、2回目が疼痛78.6%、紅斑25.5%、腫脹22.5%、硬結14.8%であった。接種回毎の全身反応の発現頻度は、1回目が疲労17.1%、頭痛11.1%、筋肉痛15.7%、関節痛5.7%、悪寒3.8%、発熱2.4%、多汗症3.5%、2回目が疲労40.1%、頭痛31.3%、筋肉痛27.2%、関節痛23.9%、悪寒23.9%、発熱22.3%、多汗症9.6%であった（承認時）。

小児（6箇月以上20歳未満）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、筋肉内接種2回接種による副反応は、局所の副反応が124例中112例(90.3%)、全身の副反応が124例中46例(37.1%)であった。主な局所の副反応は、**疼痛**106例(85.5%)、**腫脹**34例(27.4%)、**紅斑**30例(24.2%)、**硬結**28例(22.6%)であった。主な全身の副反応²⁾は、**発熱**34例(27.4%)、**頭痛**26例(25.0%)、**傾眠**3例(15.0%)、**易刺激性**3例(15.0%)、**疲労**11例(10.6%)、**悪寒**11例(10.6%)、**関節痛**9例(8.7%)、**筋肉痛**6例(5.8%)であった。

接種回毎の局所反応の発現頻度は、1回目が疼痛79.0%、腫脹15.3%、紅斑12.1%、硬結14.5%、2回目が疼痛78.2%、腫脹21.0%、紅斑18.5%、硬結12.9%であった。接種回毎の全身反応の発現頻度²⁾は、1回目が発熱4.0%、頭痛4.8%、傾眠15.0%、易刺激性5.0%、疲労3.8%、悪寒1.0%、関節痛2.9%、筋肉痛2.9%、2回目が発熱26.6%、頭痛23.1%、傾眠15.0%、易刺激性15.0%、疲労8.7%、悪寒10.6%、関節痛5.8%、筋肉痛4.8%であった（一部変更承認時）。

注) 主な全身の副反応及び接種回毎の全身反応の発現頻度について、発熱は6箇月以上20歳未満の124例、傾眠、易刺激性は6箇月以上6歳未満の20例、頭痛、疲労、悪寒、関節痛、筋肉痛は6歳以上20歳未満の104例を対象に、発現例数を調査し、発現頻度を算出

(1) 重大な副反応（類薬）

以下は、インフルエンザ HA ワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) **ショック、アナフィラキシー**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎**（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎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、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 4) **ギラン・バレー症候群**（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) **けいれん**（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) **喘息発作**（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 8) **血小板減少性紫斑病、血小板減少**（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 9) **血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）**（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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適切な処置を行うこと。
- 10) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 11) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群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、適切な処置を行うこと。
- 12) **ネフローゼ症候群**（頻度不明）：ネフローゼ症候群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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

成人を対象とした第Ⅲ相試験

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛、紅斑、 腫脹、硬結、 そう痒感、 熱感	血腫	発疹、湿疹
皮膚			冷汗、発疹、湿 疹、そう痒症
精神神経系	頭痛		浮動性めまい、 感覚鈍麻、傾眠
耳			頭位性回転性 めまい
筋・骨格	筋肉痛、 関節痛		筋骨格硬直、筋 骨格痛、四肢痛
呼吸器			鼻咽頭炎、上気 道の炎症
消化器		悪心、下痢	嘔吐、食欲減 退、腹部不快感
その他	疲労、悪寒、 発熱、多汗 症、倦怠感	無力症、熱 感	リンパ節痛、末 梢血管障害、注 射に伴う反応、 ほてり

小児（6 箇月以上 20 歳未満）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛、腫脹、 紅斑、硬結	そう痒感、 熱感	不快感、湿疹
皮膚			そう痒症
精神神経系	頭痛、傾眠、 易刺激性		
筋・骨格	関節痛、筋 肉痛	筋骨格硬直	背部痛、四肢 痛、四肢不快感
呼吸器			鼻漏
消化器			腹痛、悪心、食 欲減退
その他	発熱、疲労、 悪寒	倦怠感、腋 窩痛	腫脹

5.高齢者への接種

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7.小児等への接種

低出生体重児、新生児又は 6 箇月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。これらの者には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

8.接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤は、専用混和液とのみ混合し、他の薬剤とは混合しないこと（本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していない）。
- 2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。

- 3) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 4) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 5) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋中央部又は大腿前外側部とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 筋肉内注射のみに使用し、皮下注射はしないこと。筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - a) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。
 - b) 神経走行部位を避けること。
 - c) 注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

<注射液の調製法及び接種法>

- (1) 抗原製剤及び専用混和液を混合する前に室温に戻し、穏やかに振り混ぜ、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認する。
- (2) 乳濁した専用混和液の内容物全量を注射器で吸引し、抗原製剤のバイアルに加える。
- (3) この混合物を穏やかに振り混ぜると、白色の均質な乳濁液となる。
- (4) 得られた混合物は、5 mL のワクチンとなる。
- (5) ワクチンは使用前に穏やかに振り混ぜ、1 回接種量を注射器で吸引し、筋肉内に接種する。混合後、接種分を吸引する際には毎回異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、万一異常が見られた場合は使用しないこと。
- (6) 【乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」の使用法】に従い、接種を行うこと。（「取扱い上の注意」の項参照）

9.その他の注意

ワクチン接種との因果関係は明確ではないが、海外において、本剤の専用混和液と同じ成分を含有するインフルエンザワクチン（H1N1 株）の接種者で、ナルコレプシー発症リスクの増加が認められたとの報告^{2) 3) 4) 5) 6)}がある。

【臨床成績】

1.ワクチンのウイルス株に対する臨床試験成績

第Ⅰ相試験は、20 歳～40 歳の健康成人志願者 20 例を対象に、本剤を 3 週間（±2 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

第Ⅱ相試験は、20 歳～64 歳の健康成人 62 例を対象に、本剤を 3 週間（±7 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

第Ⅲ相試験は、20 歳～64 歳の健康成人 364 例を対象に、本剤を 3 週間（±7 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験は、6 箇月～19 歳の健康小児 124 例を対象に、本剤を 3 週間（±7 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

1 回目接種及び 2 回目接種 21 日後の、ワクチンのウイルス株（ワクチンウイルス株、A/Indonesia/05/2005(H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 株）に対する赤血球凝集抑制（HI）抗体価（ウマ血球）を測定した。HI 抗体の抗体陽転率、幾何平均抗体価（GMT）変化率、抗体保有率は、以下のとおりであった。

ワクチンウイルス株に対する HI 抗体反応

	第 I 相試験	第 II 相試験	第 III 相試験	第 II/III 相試験	
例数	20	62	364	124	
HI 抗体	抗体陽転率 (%) 注1)				
	1回目接種 21 日後	0.0	27.4	40.7	71.8
	2回目接種 21 日後	100.0	100.0	100.0	100.0
	GMT 変化率 (倍) 注2)				
	1回目接種 21 日後	1.32	3.42	4.87	9.67
	2回目接種 21 日後	25.99	33.90	43.73	111.93
HI 抗体	抗体保有率 (%) 注3)				
	1回目接種 21 日後	0.0	27.4	40.7	72.6
	2回目接種 21 日後	100.0	100.0	100.0	100.0

注1) 接種前の抗体価が 1:10 未満で、接種後の抗体価が、1:40 以上に上昇、あるいは接種前の抗体価が 1:10 以上で、接種後の抗体価が接種前抗体価の 4 倍以上上昇の条件を満たす被接種者の割合

注2) 接種後 GMT と接種前 GMT の比

注3) 抗体価が 1:40 以上の被接種者の割合

2. ワクチンのウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株に対する臨床試験成績 (交差免疫反応)

第 I 相試験において、ワクチンウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株 (ヘテロウイルス株、下表参照) に対する HI 抗体価 (ウマ血球) を測定した。HI 抗体の抗体陽転率、GMT 変化率、抗体保有率は、以下のとおりであった。

ヘテロウイルス株に対する HI 抗体反応

	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)株	A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1)株	A/Anhui/1/2005 (H5N1)株	
例数	20	20	20	
HI 抗体	抗体陽転率 (%) 注1)			
	1回目接種 21 日後	20.0	30.0	0.0
	2回目接種 21 日後	95.0	100.0	100.0
	GMT 変化率 (倍) 注2)			
	1回目接種 21 日後	2.30	2.93	1.74
	2回目接種 21 日後	8.57	21.11	17.15
HI 抗体	抗体保有率 (%) 注3)			
	1回目接種 21 日後	45.0	55.0	0.0
	2回目接種 21 日後	100.0	100.0	100.0

注1) 接種前の抗体価が 1:10 未満で、接種後の抗体価が、1:40 以上に上昇、あるいは接種前の抗体価が 1:10 以上で、接種後の抗体価が接種前抗体価の 4 倍以上上昇の条件を満たす被接種者の割合

注2) 接種後 GMT と接種前 GMT の比

注3) 抗体価が 1:40 以上の被接種者の割合

【薬効薬理】

H5N1 株 (A/Indonesia/05/2005(H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 株) ワクチンをフェレットに 2 回接種した後、ワクチンと同一のウイルス株、並びにヘテロウイルス株である A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株及び A/turkey/Turkey/01/2005(H5N1)株に対する HI 抗体価及び中和抗体価が測定され、高い免疫原性が示された。また、H5N1 株ワクチンをフェレットに 2 回接種後、野生株である A/Indonesia/05/2005(H5N1)株を致死量感染させたとき、防御率は 100% (6/6 匹) であった。H5N1 株ワクチン (ワクチン群) 又は生理食塩液 (対照群) をフェレットに 2 回接種後、野生株である A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株を感染させたときには、ワクチン群及び対照群で共に死亡を認めなかった (各群 0/6 匹) が、肺中のウイルス感染価は、対照群で高値を示したのに対し、ワクチン群の 80% (5

6 匹) で検出限界未満であった。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。万一異常が見られた場合は使用しないこと。

3. 接種時

本剤の混合は接種直前に行い、混合後は 24 時間以内に使用すること。混合したものは、貯法 (遮光して、2~8℃に保存) に従って保存し、接種前に室温に戻すこと。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

抗原製剤 1 バイアル 2.5 mL : 1 バイアル
(専用混和液 1 バイアル 2.5 mL : 1 バイアル)

【主要文献】

- 1) Versluis, D.J. et al.: Antiviral Res. suppl. 1: 289, 1985
- 2) Nohynek, H. et al.: PLoS One., 7(3): e33536, 2012
- 3) Medical Products Agency: Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations- Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009-2010. June 30, 2011.
http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallinveringningsrapport_pandemrix_110630.pdf
- 4) Miller, E. et al.: BMJ., 346: f794, 2013
- 5) Dauvilliers, Y. et al.: Brain, 136(Pt 8): 2486-96, 2013
- 6) Persson, I. et al.: J Intern Med., 275(2):172-90, 2014

【文献請求先】

一般財団法人 化学及血清療法研究所 くすり相談窓口
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号
☎. 0120-345-724

一般財団法人

製造販売 **化学及血清療法研究所**
熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号

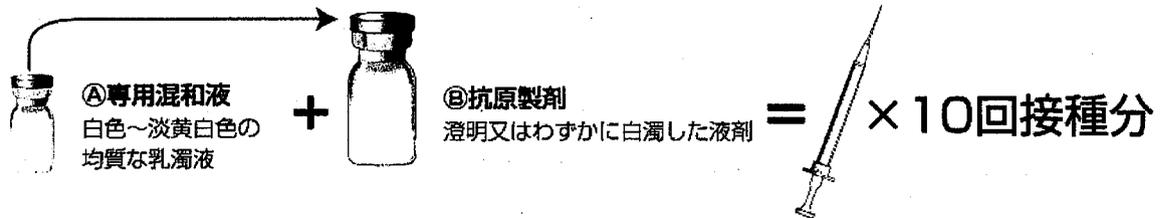
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン H5N1 筋注用「化血研」の使用法

筋肉内接種

用時調製

留意事項

1. 誤って凍結させたものは使用しないでください。
2. 下記の手順で、④専用混和液を⑤抗原製剤1バイアルと混合することで、10回接種分のワクチンが調製できます。



調製前の確認

- 1** 【準備するもの】
- ④専用混和液（小さいバイアル）……………1本
 - ⑤乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン
抗原製剤（大きいバイアル）……………1本
 - ③混合用注射筒・注射針（23G推奨）……………1本
 - ①接種用注射筒・注射針（23～27G推奨）……………必要人数分
 - ②消毒用アルコール……………適宜
 - ⑥予診票……………必要人数分

2

室温

バイアルを室温に戻し、穏やかに振り混ぜ、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認します。異常が見られた場合は使用しないでください。

調製方法

1

↑ 全量

バイアルに注射針を刺す前に、バイアルの栓をアルコールで消毒し、乾燥させてください。乳濁した専用混和液④の内容物全量を混合用注射筒・注射針③で吸引します。

2

↓ 全量

吸引した専用混和液を抗原製剤の入った大きいバイアルに加えます。加えた後、混合用注射筒・注射針は鋭利等に留意し安全な方法で廃棄してください。

3

混合物を穏やかに振り混ぜます。（泡立ってないでください）
調製した接種液は、穏やかに振り混ぜると、白色の均質な乳濁液となります。
異常がみられた場合は使用しないでください。
混合したものは、貯法（避光して、2～8℃に保存）に従って保存し、24時間以内に使用して下さい。

筋肉内接種部位

上腕三角筋中央部

大腿前外側部

同峰

接種部位

外側広筋

接種部位

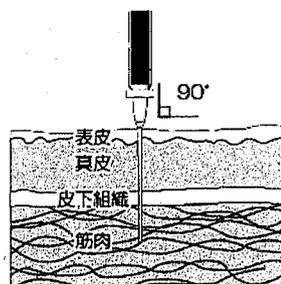
！ 臀部へは接種しないでください

年齢	接種部位	
小児	1歳未満	大腿前外側部
小児	1歳以上2歳未満	大腿前外側部 又は上腕三角筋中央部
小児	2歳以上	上腕三角筋中央部
成人・高齢者		上腕三角筋中央部

注1) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会、小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂版）：2016年7月8日

筋肉内接種方法

- ワクチンは使用前に穏やかに振り混ぜます。
- 接種法
 - ・注射筒を持つ反対の手で皮膚ごと大きくつまむようにして、皮膚面に対して90度の角度で針を刺します。
 - ・指先のしびれ、放散痛がないことを確認して、薬液を注入します。
 - ・刺入部と同じ角度ですばやく抜針します。



本剤は筋肉内接種用です。
(皮下接種はしないでください。)

- 注射針
筋肉内接種では、注射針は長いものを使用した方が深く筋肉内に刺せるため、発赤や腫脹をきたすことが少ないとされています。針の長さは皮下組織にワクチンが漏れないよう、筋肉内に十分に達する長さのものを選びますが、長すぎて筋肉組織下の神経や血管、骨に達することのないようにします。

(新聞発表用)

1	販売名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン(プロトタイプ) 筋注用「化血研」
2	一般名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (プロトタイプ)
3	申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	本剤は、抗原製剤と免疫補助剤を含有する添付の専用混和液を混合するとき、0.5 mL 中にインフルエンザウイルス HA 画分を 3.75 µg (HA 含量) 含有する乳濁性注射剤である。
5	用法・用量	抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、 <u>6か月以上20歳未満の者には0.25 mL、20歳以上の者にはその0.5 mL</u> を2週間以上の間隔をおいて、筋肉内に2回注射接種する。 (下線部は今回追加、取り消し線部は今回削除)
6	効能・効果	パンデミックインフルエンザの予防
7	備考	本剤は、インフルエンザウイルス HA 画分を有効成分とするワクチンである。 取扱い区分：新用量医薬品 添付文書(案)を別紙として添付

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋によ
り使用すること

ウイルスワクチン類

日本標準商品分類番号
876313

用時調製

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)筋注用「化血研」

承認番号	22700AMX00659
薬価収載	適用外
販売開始	—
国際誕生	2015年3月

貯法：遮光して、2～8℃に保存【取扱い上の注意】参照
有効期間：製造日から24箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

本剤は、パンデミックワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスをワクチン株として製造・開発された模擬ワクチン（プロトタイプワクチン）である。

【製法の概要及び組成・性状】

（専用混和液と混合するとき）：約1

1.製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたパンデミックインフルエンザウイルス株をアヒル胚性幹細胞由来株化細胞（EB66細胞）で増殖させ、しょ糖密度勾配遠心等により精製後、ウイルス粒子を不活化し、更に界面活性剤で分解処理した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いてウイルスのヘマグルチニン（HA）が規定量含まれるよう希釈調整し、抗原製剤とする。

【効能・効果】

パンデミックインフルエンザの予防

【用法・用量】

抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、6か月以上20歳未満の者には0.25 mL、20歳以上の者には0.5 mLを2週間以上の間隔をおいて、筋肉内に2回接種する。

2.組成

抗原製剤は、0.25 mL中に次の成分及び分量を含有する。

用法・用量に関連する接種上の注意

標準として、1回目の接種から3週間後に2回目の接種を行うこと。

抗原製剤		
成分	分量	
有効成分 (製造株)	インフルエンザウイルス (A/○○○○○(H○N○)/○○○ ○株) HA 画分	HA 含量 (相当値) 3.75 µg
添加物	塩化ナトリウム	2.05 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.74 mg
	リン酸二水素カリウム	0.06 mg
	コハク酸 d-α-トコフェロール	5.25 µg
	ポリオキシエチレンオクチル フェニルエーテル	3.75 µg
	ポリソルベート 80	28.75 µg
	チメロサル	5 µg
	エタノール	適量

【接種上の注意】

以下の注意事項は、H5N1 亜型をワクチン株として用いた製剤の臨床試験成績等に基づき設定された情報である。

1.接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者及び本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- (4) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (5) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (6) 過去にけいれんの既往のある者
- (7) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (8) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (9) 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者〔筋肉注射部位の出血のおそれがある。〕
- (10) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

専用混和液は、0.25 mL中に次の成分及び分量を含有する。

専用混和液		
成分	分量	
添加物	スクワレン	10.69 mg
	トコフェロール	11.86 mg
	ポリソルベート 80	4.86 mg
	塩化ナトリウム	1.77 mg
	塩化カリウム	0.04 mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	0.25 mg
	リン酸二水素カリウム	0.04 mg
	pH 調節剤	適量

3.製剤の性状

抗原製剤は、澄明又はわずかに白濁した液剤である。専用混和液は白色～淡黄白色の均質な乳濁液である。抗原製剤に添付の専用混和液を加えると、白色の均質な乳濁性注射剤となる。

pH（専用混和液と混合するとき）：約7
浸透圧比（生理食塩液に対する比）

2.重要な基本的注意

- (1) 「**新型インフルエンザ等対策政府行動計画**」及び「**新型インフルエンザ等対策ガイドライン**」に準拠して使用すること。
- (2) 本剤は、新型インフルエンザに対する防御あるいは症

状の低減が期待できるものの、臨床的な有効性は評価されていない。

- (3) 被接種者又はその保護者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- (4) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (5) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (6) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4.副反応

成人を対象とした第Ⅲ相試験において、筋肉内接種2回接種による副反応は、局所の副反応が369例中330例(89.4%)、全身の副反応が369例中245例(66.4%)であった。主な局所の副反応は、**疼痛**320例(86.7%)、**紅斑**126例(34.1%)、**腫脹**106例(28.7%)、**硬結**82例(22.2%)であった。主な全身の副反応は、**疲労**156例(42.3%)、**頭痛**131例(35.5%)、**筋肉痛**122例(33.1%)、**関節痛**96例(26.0%)、**悪寒**93例(25.2%)、**発熱**85例(23.0%)、**多汗症**44例(11.9%)であった。

接種回毎の局所反応の発現頻度は、1回目が疼痛81.6%、紅斑23.6%、腫脹18.2%、硬結15.7%、2回目が疼痛78.6%、紅斑25.5%、腫脹22.5%、硬結14.8%であった。接種回毎の全身反応の発現頻度は、1回目が疲労17.1%、頭痛11.1%、筋肉痛15.7%、関節痛5.7%、悪寒3.8%、発熱2.4%、多汗症3.5%、2回目が疲労40.1%、頭痛31.3%、筋肉痛27.2%、関節痛23.9%、悪寒23.9%、発熱22.3%、多汗症9.6%であった（承認時）。

小児（6箇月以上20歳未満）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、筋肉内接種2回接種による副反応は、局所の副反応が124例中112例(90.3%)、全身の副反応が124例中46例(37.1%)であった。主な局所の副反応は、**疼痛**106例(85.5%)、**腫脹**34例(27.4%)、**紅斑**30例(24.2%)、**硬結**28例(22.6%)であった。主な全身の副反応²⁾は、**発熱**34例(27.4%)、**頭痛**26例(25.0%)、**傾眠**3例(15.0%)、**易刺激性**3例(15.0%)、**疲労**11例(10.6%)、**悪寒**11例(10.6%)、**関節痛**9例(8.7%)、**筋肉痛**6例(5.8%)であった。

接種回毎の局所反応の発現頻度は、1回目が疼痛79.0%、腫脹15.3%、紅斑12.1%、硬結14.5%、2回目が疼痛78.2%、腫脹21.0%、紅斑18.5%、硬結12.9%であった。接種回毎の全身反応の発現頻度²⁾は、1回目が発熱4.0%、頭痛4.8%、傾眠15.0%、易刺激性5.0%、疲労3.8%、悪寒1.0%、関節痛2.9%、筋肉痛2.9%、2回目が発熱26.6%、頭痛23.1%、傾眠15.0%、易刺激性15.0%、疲労8.7%、悪寒10.6%、関節痛5.8%、筋肉痛4.8%であった（一部変更承認時）。

注) 主な全身の副反応及び接種回毎の全身反応の発現頻度について、発熱は6箇月以上20歳未満の124例、傾眠、易刺激性は6箇月以上6歳未満の20例、頭痛、疲労、悪寒、関節痛、筋肉痛は6歳以上20歳未満の104例を対象に、発現例数を調査し、

発現頻度を算出

(1) 重大な副反応（類薬）

以下は、インフルエンザ HA ワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) **ショック、アナフィラキシー** (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)** (0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎** (頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎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、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 4) **ギラン・バレー症候群** (頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) **けいれん** (頻度不明)：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸** (頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) **喘息発作** (頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 8) **血小板減少性紫斑病、血小板減少** (頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 9) **血管炎 (アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)** (頻度不明)：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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適切な処置を行うこと。
- 10) **間質性肺炎** (頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 11) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群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、適切な処置を行うこと。
- 12) **ネフローゼ症候群** (頻度不明)：ネフローゼ症候群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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

成人を対象とした第Ⅲ相試験

	5%以上	1%~5%未満	1%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛、紅斑、 腫脹、硬結、 そう痒感、 熱感	血腫	発疹、湿疹
皮膚			冷汗、発疹、湿 疹、そう痒症
精神神経系	頭痛		浮動性めまい、 感覚鈍麻、傾眠
耳			頭位性回転性 めまい
筋・骨格	筋肉痛、 関節痛		筋骨格硬直、筋 骨格痛、四肢痛
呼吸器			鼻咽頭炎、上気 道の炎症
消化器		悪心、下痢	嘔吐、食欲減 退、腹部不快感
その他	疲労、悪寒、 発熱、多汗 症、倦怠感	無力症、熱 感	リンパ節痛、末 梢血管障害、注 射に伴う反応、 ほてり

小児（6 箇月以上 20 歳未満）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験

	5%以上	1%~5%未満	1%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛、腫脹、 紅斑、硬結	そう痒感、 熱感	不快感、湿疹
皮膚			そう痒症
精神神経系	頭痛、傾眠、 易刺激性		
筋・骨格	関節痛、筋 肉痛	筋骨格硬直	背部痛、四肢 痛、四肢不快感
呼吸器			鼻漏
消化器			腹痛、悪心、食 欲減退
その他	発熱、疲労、 悪寒	倦怠感、腋 窩痛	腫脹

5.高齢者への接種

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7.小児等への接種

低出生体重児、新生児又は 6 箇月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。これらの者には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

8.接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤は、専用混和液とのみ混合し、他の薬剤とは混合しないこと（本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していない）。
- 2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。

3) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。

4) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

5) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

1) 接種部位は、通常、上腕三角筋中央部又は大腿前外側部とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

2) 筋肉内注射のみに使用し、皮下注射はしないこと。筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

a) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。

b) 神経走行部位を避けること。

c) 注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

<注射液の調製法及び接種法>

(1) 抗原製剤及び専用混和液を混合する前に室温に戻し、穏やかに振り混ぜ、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認する。

(2) 乳濁した専用混和液の内容物全量を注射器で吸引し、抗原製剤のバイアルに加える。

(3) この混合物を穏やかに振り混ぜると、白色の均質な乳濁液となる。

(4) 得られた混合物は、5 mL のワクチンとなる。

(5) ワクチンは使用前に穏やかに振り混ぜ、1 回接種量を注射器で吸引し、筋肉内に接種する。混合後、接種分を吸引する際には毎回異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、万一異常が見られた場合は使用しないこと。

(6) 【乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（プロトタイプ）筋注用「化血研」の使用法】に従い、接種を行うこと。

（「取扱上の注意」の項参照）

9.その他の注意

ワクチン接種との因果関係は明確ではないが、海外において、本剤の専用混和液と同じ成分を含有するインフルエンザワクチン（H1N1 株）の接種者で、ナルコレプシー発症リスクの増加が認められたとの報告^{2) 3) 4) 5) 6)}がある。

【臨床成績】

以下の臨床試験成績は、H5N1 亜型をワクチン株として用いた製剤の情報である。

1.ワクチンのウイルス株に対する臨床試験成績

第Ⅰ相試験は、20 歳～40 歳の健康成人志願者 20 例を対象に、本剤を 3 週間（±2 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

第Ⅱ相試験は、20 歳～64 歳の健康成人 62 例を対象に、本剤を 3 週間（±7 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

第Ⅲ相試験は、20 歳～64 歳の健康成人 364 例を対象に、本剤を 3 週間（±7 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験は、6 箇月～19 歳の健康小児 124 例を対象に、本剤を 3 週間（±7 日）間隔で 2 回、筋肉内接種した。

1 回目接種及び 2 回目接種 21 日後の、ワクチンのウイルス株（ワクチンウイルス株、A/Indonesia/05/2005(H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 株）に対する赤血球凝集抑制（HI）抗体価（ウマ血球）を測定した。HI 抗体の抗体陽転率、幾何平均抗体

価 (GMT) 変化率、抗体保有率は、以下のとおりであった。

ワクチンウイルス株に対する HI 抗体反応

	第 I 相試験	第 II 相試験	第 III 相試験	第 II/III 相試験	
例数	20	62	364	124	
HI 抗体	抗体陽転率 (%) 注1)				
	1回目接種 21日後	0.0	27.4	40.7	71.8
	2回目接種 21日後	100.0	100.0	100.0	100.0
	GMT 変化率 (倍) 注2)				
	1回目接種 21日後	1.32	3.42	4.87	9.67
	2回目接種 21日後	25.99	33.90	43.73	111.93
	抗体保有率 (%) 注3)				
	1回目接種 21日後	0.0	27.4	40.7	72.6
2回目接種 21日後	100.0	100.0	100.0	100.0	

注1) 接種前の抗体価が 1:10 未満で、接種後の抗体価が、1:40 以上に上昇、あるいは接種前の抗体価が 1:10 以上で、接種後の抗体価が接種前抗体価の 4 倍以上上昇の条件を満たす被接種者の割合

注2) 接種後 GMT と接種前 GMT の比

注3) 抗体価が 1:40 以上の被接種者の割合

2. ワクチンのウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株に対する臨床試験成績 (交差免疫反応)

第 I 相試験において、ワクチンウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株 (ヘテロウイルス株、下表参照) に対する HI 抗体価 (ウマ血球) を測定した。HI 抗体の抗体陽転率、GMT 変化率、抗体保有率は、以下のとおりであった。

ヘテロウイルス株に対する HI 抗体反応

	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)株	A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1)株	A/Anhui/1/2005 (H5N1)株	
例数	20	20	20	
HI 抗体	抗体陽転率 (%) 注1)			
	1回目接種 21日後	20.0	30.0	0.0
	2回目接種 21日後	95.0	100.0	100.0
	GMT 変化率 (倍) 注2)			
	1回目接種 21日後	2.30	2.93	1.74
	2回目接種 21日後	8.57	21.11	17.15
	抗体保有率 (%) 注3)			
	1回目接種 21日後	45.0	55.0	0.0
2回目接種 21日後	100.0	100.0	100.0	

注1) 接種前の抗体価が 1:10 未満で、接種後の抗体価が、1:40 以上に上昇、あるいは接種前の抗体価が 1:10 以上で、接種後の抗体価が接種前抗体価の 4 倍以上上昇の条件を満たす被接種者の割合

注2) 接種後 GMT と接種前 GMT の比

注3) 抗体価が 1:40 以上の被接種者の割合

【薬効薬理】

H5N1 株 (A/Indonesia/05/2005(H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 株) ワクチンをフェレットに 2 回接種した後、ワクチンと同一のウイルス株、並びにヘテロウイルス株である A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株及び A/turkey/Turkey/01/2005(H5N1)株に対する HI 抗体価及び中和抗体価が測定され、高い免疫原性が示された。また、H5N1 株ワクチンをフェレットに 2 回接種後、野生株である A/Indonesia/05/2005(H5N1)株を致死量感染させたとき、防御率は 100%(6/6 匹)であった。H5N1 株ワクチン (ワクチン群) 又は生理食塩液 (対照群) をフェレットに 2 回接種後、野生株である A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株を感染させたときには、ワクチン群及び対照群で共に死

亡を認めなかった (各群 0/6 匹) が、肺中のウイルス感染価は、対照群で高値を示したのに対し、ワクチン群の 80% (5/6 匹) で検出限界未満であった。

H7N9 株 (A/Anhui/1/2013(H7N9)/NIIDRG-268 株) ワクチンをマウスに 2 回接種した後、ワクチンと同一のウイルス株に対する HI 抗体価及び中和抗体価が測定され、抗体価の上昇が認められた。また、H7N9 株ワクチン (ワクチン群) 又は専用混和液 (対照群) をマウスに 2 回接種した後、野生株である A/Anhui/1/2013(H7N9)株を感染させたとき、防御率は対照群では 20% (1/6 匹)、ワクチン群で 100% (6/6 匹) であった。

【取扱上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。万一異常が見られた場合は使用しないこと。

3. 接種時

本剤の混合は接種直前に行い、混合後は 24 時間以内に使用すること。混合したものは、貯法 (遮光して、2~8℃に保存) に従って保存し、接種前に室温に戻すこと。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

抗原製剤 1 バイアル 2.5 mL : 1 バイアル
(専用混和液 1 バイアル 2.5 mL : 1 バイアル)

【主要文献】

- 1) Versluis, D.J. et al.: Antiviral Res. suppl. 1: 289, 1985
- 2) Nohynek, H. et al.: PLoS One., 7(3): e33536, 2012
- 3) Medical Products Agency.: Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations- Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009-2010. June 30, 2011.
http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallinveringsrapport_pandemrix_110630.pdf
- 4) Miller, E. et al.: BMJ., 346: f794, 2013
- 5) Dauvilliers, Y. et al.: Brain, 136(Pt 8): 2486-96, 2013
- 6) Persson, I. et al.: J Intern Med., 275(2):172-90, 2014

【文献請求先】

一般財団法人 化学及血清療法研究所 くすり相談窓口
〒860-8568 熊本市北区大塚一丁目 6 番 1 号
☎ 0120-345-724

一般財団法人
化学及血清療法研究所
製造販売
熊本市北区大塚一丁目 6 番 1 号

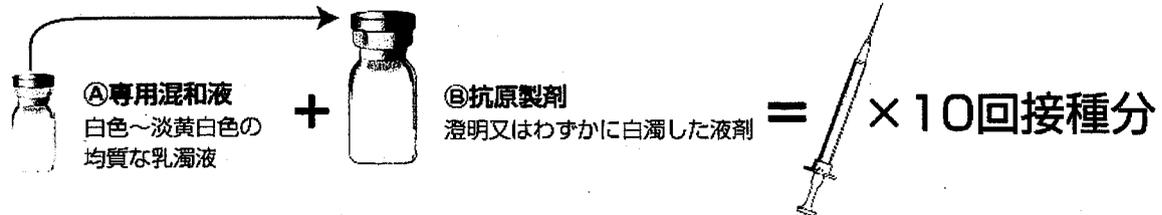
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン (プロトタイプ)筋注用「化血研」の使用法

筋肉内接種

用時調製

留意事項

1. 誤って凍結させたものは使用しないでください。
2. 下記の手順で、①専用混和液を②抗原製剤1バイアルと混合することで、10回接種分のワクチンが調製できます。



調製前の確認

- 1** 【準備するもの】
- ①専用混和液 (小さいバイアル) 1本
 - ②乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン
抗原製剤 (大きいバイアル) 1本
 - ③混合用注射筒・注射針 (23G推奨) 1本
 - ④接種用注射筒・注射針 (23～27G推奨) 必要人数分
 - ⑤消毒用アルコール 適宜
 - ⑥予診票 必要人数分

2

室温

① ②

バイアルを室温に戻し、穏やかに振り混ぜ、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認します。異常が見られた場合は使用しないでください。

調製方法

1

↑ 全量

バイアルに注射針を刺す前に、バイアルの栓をアルコールで消毒し、乾燥させてください。乳濁した専用混和液①の内容物全量を混合用注射筒・注射針③で吸引します。

2

全量 ↓

吸引した専用混和液を抗原製剤の入った大きいバイアルに加えます。加えた後、混合用注射筒・注射針は誤刺等に留意し安全な方法で廃棄してください。

3

混合物を穏やかに振り混ぜます。(泡立ってないでください)
・調製した接種液は、穏やかに振り混ぜると、白色の均質な乳濁液となります。
・異常がみられた場合は使用しないでください。
・混合したものは、貯法(遮光して、2～8℃に保存)に従って保存し、24時間以内に使用して下さい。

筋肉内接種部位

上腕三角筋中央部

大腿前外側部

肩峰

接種部位

外側広筋

接種部位

！ 臀部へは接種しないでください

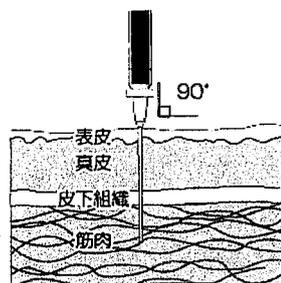
年齢による接種部位の目安^{注1)}

年齢		接種部位
小児	1歳未満	大腿前外側部
	1歳以上2歳未満	大腿前外側部 又は上腕三角筋中央部
	2歳以上	上腕三角筋中央部
成人・高齢者		上腕三角筋中央部

注1) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会、小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂版) : 2016年7月8日

筋肉内接種方法

- ワクチンは使用前に穏やかに振り混ぜます。
- 接種法
 - ・注射筒を持つ反対の手で皮膚ごと大きくつまむようにして、皮膚面に対して90度の角度で針を刺します。
 - ・指先のしびれ、放散痛がないことを確認して、薬液を注入します。
 - ・刺入部と同じ角度ですばやく抜針します。



本剤は筋肉内接種用です。
(皮下接種はしないでください。)

- 注射針
筋肉内接種では、注射針は長いものを使用した方が深く筋肉内に刺せるため、発赤や腫脹をきたすことが少ないとされています。針の長さは皮下組織にワクチンが漏れないよう、筋肉内に十分に達する長さのものを選びますが、長すぎて筋肉組織下の神経や血管、骨に達することのないようにします。

(新聞発表用)

1	販売名	ベルケイド注射用 3 mg
2	一般名	ボルテゾミブ
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	1 パイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有
5	用法・用量	<p>1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m² (体表面積) を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬 (33~42日目) する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬 (30~42日目) する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。</p> <p>2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m² (体表面積) を週2回、2週間 (1、4、8、11日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬 (12~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間 (1、8、15、22日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬 (23~35日目) する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。</p> <p>3. マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m² (体表面積) を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬 (12~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで (6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで) 投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。</p> <p>4. 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 <u>通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m² (体表面積) を1、4、8、11日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬 (12~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	効能・効果	<p>多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫 <u>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備考	<p>添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤はプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、薬事・食品衛生審議会 (平成29年9月8日) における事前評価結果に基づき、「原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫」に関する用法・用量並びに効能・効果追加について申請したものである。</p>

2015年6月改訂版(第9版)を基に作成(下線部:変更箇所)

貯法: 遮光・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)

使用期限: 包装に表示

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

毒薬
処方箋医薬品*

ベルケイド®注射用 3mg

VELCADE® Injection
注射用ボルテゾミブ

承認番号	21800AMX1086800
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	2003年5月
効能追加	2015年6月

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。
- 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等)がより高頻度に発生する可能性があるため(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)、特に以下の事項に十分注意すること。
 - 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
 - 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照
- 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ベルケイド注射用 3mg
成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有
添加物	D-マンニトール 30mg
剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	白色〜微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0~7.0 (本剤1バイアルを生理食塩液3mL又は1.2mLに溶解したとき)

【効能・効果】

多発性骨髄腫
マンニトールリンパ腫
原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

多発性骨髄腫及びマンニトールリンパ腫の場合、「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】

- 未治療の多発性骨髄腫
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²(体表面積)を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬(33~42日目)する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与

又は皮下投与し、13日間休薬(30~42日目)する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫
通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬(23~35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
- マンニトール細胞リンパ腫
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²(体表面積)を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで(6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで)投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²(体表面積)を1、4、8、11日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 多発性骨髄腫及びマンニトール細胞リンパ腫の場合、本剤を含むがん化学療法については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 未治療の多発性骨髄腫及びマンニトール細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- マンニトール細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。
- 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。
 - 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫における用量調節
 - Grade 3/4*の副作用の場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)
Grade 3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量(0.7 mg/m²)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3 mg/m ²	1.0 mg/m ²
1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²
0.7 mg/m ²	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

- 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について
本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経

障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade (症状)	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 (症状がない; 深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2 (中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3 mg/m ² の場合1.0 mg/m ² へ減量又は1.0 mg/m ² の場合0.7 mg/m ² へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3 (高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7 mg/m ² に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4 (生命を脅かす; 緊急処置を要する)	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

2) マントル細胞リンパ腫における用量調節

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

- 血小板数が100,000/μL以上、好中球数が1,500/μL以上及びヘモグロビン値が8 g/dL以上であること。
- 非血液毒性がGrade 1*又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法・用量変更の目安

副作用	用法・用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/μL未満が発現した場合	好中球数が750/μL以上、血小板数が25,000/μL以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3 mg/m ² の場合1.0 mg/m ² へ減量、1.0 mg/m ² の場合0.7 mg/m ² へ減量)
本剤投与日 (各サイクルの第1日目以外) に血小板数が25,000/μL未満又は好中球数が750/μL未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3 mg/m ² の場合1.0 mg/m ² へ減量、1.0 mg/m ² の場合0.7 mg/m ² へ減量)
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「5. 1) (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

*NCI-CTCAE v4.0

6. 注射液の調製法

1) 静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0 mLで溶解して使用すること。

2) 皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2 mLで溶解して使用すること。

注射液の調製法

投与経路	ボルテゾミブ (mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ 最終濃度
静脈内投与	3.0 mg	3.0 mL	1.0 mg/mL
皮下投与	3.0 mg	1.2 mL	2.5 mg/mL

【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)

- 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者 [投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている (「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。
- 肝障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くなるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]
- 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

1) 肺障害

- 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害 (間質性肺炎) による死亡例が認められており^{1), 2)}、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。
- 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラピンの24時間持続点滴 (2000 mg/m²/日) を併

用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。

- 心障害 (心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック) による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等 (急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫) の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。[「重大な副作用」の項参照]
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や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。
- 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーの症状 (足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感) や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪 (Grade 3以上を含む) するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパチーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること [「重大な副作用」の項参照]。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。
- 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症 (敗血症性ショック等) や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症 (好中球数減少) 及び貧血 (ヘモグロビン減少) が認められているため、頻回に臨床検査 (血液検査等) を行うなど、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]
- 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/μL未満の場合は、本剤を休薬すること [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における重症の出血 (Grade 3以上) の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。[「重大な副作用」の項参照]

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数 ^{注1)}	患者数 (n=331) ^{注2)}	10,000/μL未満の患者数 (%)	10,000~25,000/μLの患者数 (%)
75,000/μL以上	309	8 (3%)	36 (12%)
50,000/μL以上 75,000/μL未満	14	2 (14%)	11 (79%)
10,000/μL以上 50,000/μL未満	7	1 (14%)	5 (71%)

注1) 投与開始前の血小板数として50,000/μL以上を臨床試験の選択基準とした。

注2) 投与開始前のデータが1例で不明

- 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行う

こと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。

8) AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P 及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

9) 低血圧 (起立性低血圧を含む) が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧 (起立性低血圧を含む) の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。

〔「重大な副作用」の項参照〕

10) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

11) 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献 (「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」等)³⁾ を熟読すること。

3. 相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。

海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。

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
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール ³⁾ 等	ケトコナゾール (400mg/日を4日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35% 増加した。 ³⁾	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン (600mg/日を7日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45% 低下した。 ³⁾	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注) 国内では外用剤のみ発売

4. 副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 [30% 以上を記載] は、リンパ球減少 [131 例 98.5%]、白血球減少 [128 例 96.2%]、好中球減少 [127 例 95.5%]、血小板減少 [126 例 94.7%]、貧血 [88 例 66.2%]、食欲不振 [75 例 56.4%]、下痢 [75 例 56.4%]、発疹 [75 例 56.4%]、便秘 [69 例 51.9%]、悪心 [67 例 50.4%]、LDH 増加 [67 例 50.4%]、CRP 増加 [66 例 49.6%]、発熱 [52 例 39.1%]、体重減少 [52 例 39.1%]、末梢性ニューロパチー [52 例 39.1%]、低ナトリウム血症 [51 例 38.3%]、Al-P 増加 [51 例 38.3%]、倦怠感 [50 例 37.6%]、嘔吐 [47 例 35.3%]、肝機能異常 [47 例 35.3%]、高血糖 [44 例 33.1%]、高カリウム血症 [41 例 30.8%] であった。(効能追加承認時)

静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査 1010 例中 966 例 (95.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は [10% 以上を記載]、血小板減少 [689 例 68.2%]、白血球減少 [328 例 32.5%]、発熱 [287 例 28.4%]、貧血 [222 例 22.0%]、感覚減退 [200 例 19.8%]、下痢 [180 例 17.8%]、便秘 [179 例 17.7%]、好中球減少 [178 例 17.6%]、末梢性ニューロパチー [175 例 17.3%]、LDH 増加 [140 例 13.9%]、CRP 増加 [132 例 13.1%]、帯状疱疹 [129 例 12.8%]、発疹 [116 例 11.5%]、悪心 [113 例 11.2%]、リンパ球減少 [107 例 10.6%] であった。(第 7 回安全性定期報告時)

前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海

外第 III 相臨床試験において、147 例中 124 例 84% に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 [10% 以上を記載] は、末梢性感覚ニューロパチー [51 例 35%]、血小板減少 [44 例 30%]、好中球減少 [34 例 23%]、神経痛 [34 例 23%]、貧血 [28 例 19%]、下痢 [28 例 19%]、白血球減少 [26 例 18%]、悪心 [24 例 16%]、発熱 [18 例 12%] であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58% に認められた。(用法追加承認時)

未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第 III 相試験における安全性評価対象例において、240 例 (日本人 7 例を含む) 中 227 例 (94.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は [10% 以上を記載]、好中球減少 [190 例 79.2%]、血小板減少 [163 例 67.9%]、白血球減少 [100 例 41.7%]、貧血 [86 例 35.8%]、下痢 [57 例 23.8%]、末梢性感覚ニューロパチー [52 例 21.7%]、リンパ球減少 [48 例 20.0%]、悪心 [44 例 18.3%]、疲労 [42 例 17.5%]、便秘 [41 例 17.1%]、発熱性好中球減少症 [36 例 15.0%]、発熱 [33 例 13.8%]、食欲不振 [31 例 12.9%]、無力症 [29 例 12.1%]、神経痛 [25 例 10.4%] であった。(効能追加承認時)

1) 重大な副作用³⁾

(1) 肺障害: 間質性肺炎 (3.1%)、胸水 (1.9%)、急性肺水腫 (0.4%)、急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明) があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。

(2) 心障害: うっ血性心不全 (2.5%)、心嚢液貯留 (0.5%)、心肺停止、心停止、心原性ショック (いずれも頻度不明) があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、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。海外臨床試験において QT 間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。

(3) 末梢神経障害: 末梢性ニューロパチー (19.7%)、感覚減退 (18.5%)、末梢性感覚ニューロパチー (3.0%)、神経障害性疼痛 (1.6%)、末梢性運動ニューロパチー (1.1%)、錯覚 (0.5%)、灼熱感 (0.5%) があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験において Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が 51% で認められた。また、海外第 II 相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が 73% で認められた。

(4) 骨髄抑制: 血小板減少 (71.4%)、白血球減少 (39.8%)、貧血 (27.3%)、好中球減少 (27.1%)、リンパ球減少 (21.0%)、発熱性好中球減少症 (1.7%)、汎血球減少 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症 (敗血症性ショック等) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

(5) イレウス (3.2%): イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(6) 肝機能障害: AST (GOT) の増加 (10.3%)、ALT (GPT) の増加 (11.0%)、 γ -GTP の増加 (0.8%)、Al-P の増加 (12.1%) 及び血中ビリルビンの増加 (1.8%) 等を伴う肝機能障害 (B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む) 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。

(7) 低血圧: 低血圧 (3.7%)、起立性低血圧 (2.4%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

(8) 腫瘍崩壊症候群 (5.4%): 腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

- (9) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 発熱 (29.5%) : 本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade 1~2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。
- (11) 可逆性後白質脳症候群 (0.1%) : 可逆性後白質脳症候群 (症状 : 痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等) があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (12) 進行性多巣性白質脳症 (頻度不明) : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用^{注)}

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	带状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎	
血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加	
免疫系障害 代謝・栄養	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	過敏症 高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少	
電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症	
精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠	痙攣
眼			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
循環器			期外収縮、頻脈、心電図QT延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧	心房粗動
呼吸器			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽喉不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、嗜血
消化器	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齦炎、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング
肝臓		肝機能異常	肝障害	
皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群)
筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙攣	
腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害 (尿閉、神経因性膀胱等)、蛋白尿、β ₂ ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常	
全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇	

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
その他	LDH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO ₂ 低下、PO ₂ 上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎	

注) 頻度は多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同試験 (日本人症例のみ) の集計結果による。ただし、市販後の国内自発報告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

海外臨床試験において、65 歳以上と 65 歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、年齢別での Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験 (039 試験) の本剤群においては 50 歳以下で 64% (27/42 例)、51~64 歳で 78% (128/165 例)、65 歳以上で 75% (93/124 例) であった。また、海外第 II 相試験 (024 試験及び 025 試験) においては 50 歳以下で 74% (29/39 例)、51~65 歳で 80% (104/130 例)、66 歳以上で 85% (74/87 例) であった。

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、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05 mg/kg (0.6 mg/m²) 投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。

2) 授乳中の婦人に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中止させること。[安全性が確立していない。]

3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

7. 小児等への投与

小児等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 :

推奨用量の 2 倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

処置 :

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧 (輸液、昇圧薬又は強心薬などにより) 及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

9. 適用上の注意

1) 投与経路

静脈内又は皮下にのみ投与すること。

2) 調製時

本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

3) 投与時

本剤のバイアルは 1 回使い切りである。溶解後は 8 時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

(1) 静脈内投与

他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

(2) 皮下投与

繰り返して皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

10. その他の注意

1) 動物 (サル及びイヌ) を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約 2~3 倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った^{9), 10)}。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた⁹⁾。イヌの試験において、致死用量では

- QTc 間隔の軽度な延長が認められた^{9), 8)}。
- 2) 動物実験 (ラット) において、0.20 及び 0.15 mg/kg (1.20 及び 0.90 mg/m²) 群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた⁹⁾。
- 3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、評価を行った最低用量である 3.125 µg/mL 以上で染色体異常誘発性 (構造的染色体異常) を示した¹⁰⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{11), 12)}

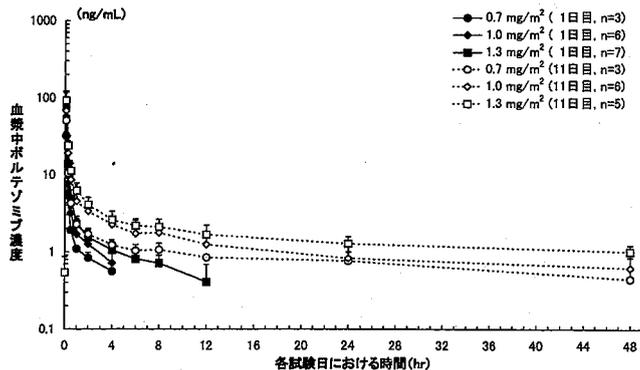
1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤 0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m² (各 n=3, 6 又は 5~7) を単独で、1 日 1 回、週 2 回、2 週間 (1, 4, 8, 11 日目) 静脈内投与したときの 1 日目及び 11 日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。

各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積 (V_d) より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間で比較の結果、1 日目と比較し、11 日目において、消失半減期 (t_{1/2}) の延長、全身クリアランス (CL) の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度 (C₀) 並びに血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) も 1 日目より 11 日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C₀ に用量相関性は認められなかったが、AUC に関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、用量相関性が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を 0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m² で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ (解析法: ノンコンパートメントモデル)

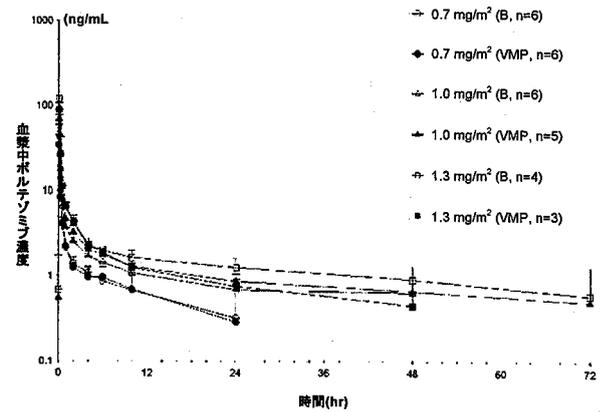
薬物動態パラメータ	試験日	0.7 mg/m ² (n=3)		1.0 mg/m ² (n=6)		1.3 mg/m ² (n=5~7) ¹⁾	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀ (ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC (ng·hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
t _{1/2} (hr)	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL (L/hr)	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V _d (L)	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

注) 1 日目: n=7, 11 日目: n=5



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を 0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m² で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移 (平均値±SD)

2) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤 0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m² (各 n=6, 5~6 又は 3~4) を単独又はメルファラン及びブレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態は本剤単独投与時とメルファラン及びブレドニゾロン併用で大きく異ならなかった。



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤 0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独 (B) 又はメルファラン及びブレドニゾロン併用 (VMP) で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移 (平均値±SD)

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤 0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独又はメルファラン及びブレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ (解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	投与方法	0.7 mg/m ² (n=6)		1.0 mg/m ² (n=5~6) ¹⁾		1.3 mg/m ² (n=3~4) ²⁾	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀ (ng/mL)	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC _{last} (ng·hr/mL)	単独	28.82	14.64	62.56	24.80	115.0	28.67
	併用	26.69	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注) 1) 本剤単独投与時: n=6, メルファラン及びブレドニゾロン併用時: n=5

注) 2) 本剤単独投与時: n=4, メルファラン及びブレドニゾロン併用時: n=3

3) 前治療歴のある多発性骨髄腫患者 (外国人) に本剤 1.3 mg/m² を単独で、1 日 1 回、週 2 回、2 週間 (1, 4, 8, 11 日目) 皮下投与 (n=17) 及び静脈内投与 (n=14) したとき 11 日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、本剤皮下投与時の C_{max} は静脈内投与時の約 1/10 であったが、AUC_{last} は両投与間で大きく異ならなかった。¹³⁾

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に本剤 1.3 mg/m² を皮下投与及び静脈内投与又したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ (解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	皮下投与 (n=17)		静脈内投与 (n=14)	
	平均値	SD	平均値	SD
C _{max} (ng/mL)	20.4	8.87	223	101
t _{max} (hr) ¹⁴⁾	0.50	(0.08~1.00)	0.03	(0.03~0.08)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	155	56.8	151	42.9

注) 中央値 (最小値~最大値)

2. 血漿蛋白結合率¹⁴⁾

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は 78.9~85.7% であった (*in vitro*, 限外過法, 10~1000 ng/mL)。

3. 代謝^{15), 16)}

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブが主にチトクローム P450 3A4, 2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。チトクローム P450 2D6 及び 2C9 の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2, 2C9, 2D6 及び 3A4 への阻害能は弱い (IC₅₀ > 30 µmol/L, > 11.5 µg/mL)、チトクローム P450 2C19 に対する阻害能 (IC₅₀ = 18 µmol/L, 6.9 µg/mL) が示されているため、本剤の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2 及び 3A4 の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無: 脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。

4. 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

5. 腎機能障害 (外国人)¹⁷⁾

クレアチニンクリアランス値 (CrCL) で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤 0.7~1.3 mg/m² を週 2 回静脈内投与したときの 8 日目のボルテゾミブのクリアランス (CL) は以下の通りであった。

腎機能の程度 (CrCL)	腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの CL (8 日目)			
	≥60	40~59	20~39	<20
mL/min/1.73 m ²	≥60	40~59	20~39	<20
n ¹⁸⁾	12	9	9	3
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7
SD	10.0	18.5	13.5	10.1

注) 薬物動態評価対象例数

6. 肝機能障害 (外国人) ^{1B)}

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤 0.5~1.3 mg/m²を週2回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化した AUC は以下の通りであった。

肝機能の程度 (ビリルビン値)	施設基準値 以下	施設基準値の >1.0~1.5 倍	施設基準値の >1.5~3 倍	施設基準値の >3 倍
n ^{1B)}	11	9	8	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動係数 (%)	25.7	90.7	26.6	57.1

注) 薬物動態評価対象例数

【臨床成績】

1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第 III 相比較試験 (039 試験) における成績概要は以下のとおりであった。^{1B)}

1~3 回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では 1.3 mg/m²を静脈内投与した。腫瘍増殖抑制期間 (TTP) は、デキサメタゾン群の 3.5 カ月 (中央値) に対して、本剤群で 6.2 カ月 (中央値) であった。生存期間のハザード比は、0.57 (95%信頼区間 0.40, 0.81; p<0.05) であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で 16.6 カ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

海外第 III 相比較試験 (039 試験) における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数 1 回のみ		前治療回数 >1 回	
	本剤 n=333	デキサメタゾン n=336	本剤 n=132	デキサメタゾン n=119	本剤 n=200	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数 (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中央値 (月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比	0.55		0.55		0.54	
(95%信頼区間)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)	
p 値 ^{注1)}	<0.0001		0.0019		<0.0001	
生存期間						
死亡患者数 (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
ハザード比	0.57		0.39		0.65	
(95%信頼区間)	(0.40, 0.81)		(0.19, 0.81)		(0.43, 0.97)	
p 値 ^{注1)}	<0.05		<0.05		<0.05	

注1) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

2) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第 III 相臨床試験 (MMY3002 試験) における成績概要は以下のとおりであった。^{2D)、2E)}

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、メルファラン 9 mg/m²とプレドニゾン 60 mg/m²の併用療法 (MP 療法) と MP 療法に本剤 (静脈内投与) 1.3 mg/m²を上乗せした VMP 療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間 (TTP) は、MP 群の 15.0 カ月 (中央値) に対して、VMP 群で 20.7 カ月 (中央値) であった。生存期間は、MP 群の 43.1 カ月 (中央値) に対して、VMP 群では推定不能であった。

海外第 III 相臨床試験 (MMY3002 試験) における有効性解析の要約

	VMP n=344	MP n=338
TTP		
イベント数 (%)	101 (29)	152 (45)
中央値 (月) (95%信頼区間)	20.7 (17.6, 24.7)	15.0 (14.1, 17.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.54 (0.42, 0.70)	
p 値 ^{注1)}	0.000002	
生存期間		
死亡患者数 (%)	109 (32)	148 (44)
中央値 (月) (95%信頼区間)	NE (46.2, NE)	43.1 (34.8, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51, 0.84)	
p 値 ^{注1)}	0.00084	

注1) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

3) 前治療歴のある多発性骨髄腫患者に対する海外第 III 相試験 (MMY3021 試験) における成績概要は以下のとおりであった。^{1B)}

1~3 回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の皮下投与群及び静脈内投与群では本剤 1.3 mg/m²を投与した。主要評価項目であるサイクル 4 までの全奏効率 (ORR) は、皮下投与群、静脈内投与群ともに 42%であり、非劣性が検証された。副次評価項目である腫瘍増殖抑制期間 (TTP) 及び 1 年生存率は、静脈内投与群で 9.4 カ月 (中央値) 及び 76.7%、皮下投与群で 10.4 カ月 (中央値) 及び 72.6%であった。

海外第 III 相臨床試験 (MMY3021 試験) における有効性解析の要約

	本剤静脈内投与	本剤皮下投与
サイクル 4 までの全奏効率 (ORR ^{注1)})		
評価例数	73	145
全奏効率	31	61
ORR (%)	42	42
p 値 ^{注2)}	0.00201	
ORR 比 (95%信頼区間)	0.99 (0.71, 1.37)	
TTP		
評価例数	74	148
中央値 (月) (95%信頼区間)	9.4 (7.6, 10.6)	10.4 (8.5, 11.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.839 (0.564, 1.249)	
p 値 ^{注3)}	0.38657	
1 年生存率 (%) (95%信頼区間)	76.7 (64.1, 85.4)	72.6 (63.1, 80.0)

注1) CR+PR

注2) 非劣性検定での p 値

注3) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

4) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫に対する国際共同第 III 相試験 (LYM3002 試験) の成績概要は以下のとおりであった。^{2D)}

造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、リツキシマブ 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m²、ドキシソルピシン 50 mg/m²、ビンクリスチン 1.4 mg/m²及びプレドニゾン 100 mg/m²の併用療法 (R-CHOP 療法^{注1)}) と、R-CHOP 療法のビンクリスチンを本剤に置き換えた VcR-CAP 療法^{注2)} (本剤 [静脈内投与] 1.3 mg/m²、リツキシマブ 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m²、ドキシソルピシン 50 mg/m²及びプレドニゾン 100 mg/m²) を比較した。無増悪生存期間 (PFS) は、R-CHOP 群の 14.4 カ月 (中央値) に対して、VcR-CAP 群で 24.7 カ月 (中央値) であった。生存期間は、R-CHOP 群の 56.3 カ月 (中央値) に対して、VcR-CAP 群では推定不能であった。

国際共同第 III 相臨床試験 (LYM3002 試験) における有効性解析の要約

	VcR-CAP n=243	R-CHOP n=244
PFS		
イベント数 (%)	133 (55)	165 (68)
中央値 (月) (95%信頼区間)	24.7 (19.8, 31.8)	14.4 (12.0, 16.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.63 (0.50, 0.79)	
p 値 ^{注3)}	<0.001	
生存期間		
死亡患者数 (%)	71 (29)	87 (36)
中央値 (月) (95%信頼区間)	NE (56.0, NE)	56.3 (47.2, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.80 (0.59, 1.10)	
p 値 ^{注3)}	0.173	

注1) 21 日間を 1 サイクルとして、リツキシマブ 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m²、ドキシソルピシン 50 mg/m²及びビンクリスチン 1.4 mg/m² (最大 2 mg) を 1 日目に静脈内投与並びにプレドニゾン 100 mg/m²を 1~5 日目に経口投与

注2) 21 日間を 1 サイクルとして、本剤 1.3 mg/m²を 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与、リツキシマブ 375 mg/m²、シクロホスファミド 750 mg/m²及びドキシソルピシン 50 mg/m²を 1 日目に静脈内投与並びにプレドニゾン 100 mg/m²を 1~5 日目に経口投与

注3) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

【薬効薬理】

1. 薬理作用 ^{2B)、2C)、2D)、2E)}

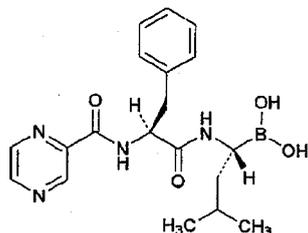
- ボルテゾミブは、*in vitro* 試験において、ヒト骨髄腫由来 RPMI8226 及び U266 細胞株、ヒトマントル細胞リンパ腫由来 SP53、MINO、Grant 519 及び Jeko-1 細胞株並びに多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫患者から分離した腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキシソルピシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。
- ボルテゾミブは、RPMI8226 細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

2. 作用機序 ^{2B)、2C)、2D)、2E)}

- ボルテゾミブは、腫瘍細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する。
- ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子 NF- κ B の活性化を阻害する。
- ボルテゾミブは、NF- κ B の活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6 等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボルテゾミブ (JAN)、Bortezomib (JAN)
 化学名：{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid
 分子式：C₁₉H₂₅BN₄O₄
 分子量：384.24
 化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末又は塊
 溶解性：2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。
 分配係数：k₀=100.87 (pH 1～8)
 k₁<0.1 (pH 8.5 以上)
 (1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ベルケイド注射用 3mg：1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) ベルケイド適正使用ガイド (肺障害発現例の情報含む)
- 2) 向井陽美, 他: 臨床血液, **52**, 1859, 2011
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 (ボルテゾミブ: 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫)
- 4) Venkatakrishnan, K. et al. : Clin. Ther., **31**, 2444, 2009
- 5) Hellmann, A., et al. : Clin Pharmacokinet., **50**, 781, 2011
- 6) Sutton, A. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 7) Hassler, C. R., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 8) Hawk, M. A., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 9) Pouliot, L., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 10) Gudi, R., et al. : ボルテゾミブの染色体異常試験 (社内資料)
- 11) Ogawa, Y., et al. : Cancer Sci., **99**, 140, 2008
- 12) 吉田武: ボルテゾミブの国内第 I/II 相臨床試験 (社内資料)
- 13) Moreau P., et al. : Lancet Oncol., **12**, 431, 2011
- 14) Fathulla, R., et al. : ボルテゾミブの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 15) Uttamsingh, V. : ボルテゾミブの代謝の検討 (社内資料)
- 16) Read, M. : ボルテゾミブ代謝物の活性の検討 (社内資料)
- 17) 腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験 (社内資料)
- 18) LoRusso, P. M., et al. : Clin Cancer Res., **18**, 2954, 2012
- 19) Richardson, P. G., et al. : N. Engl. J. Med., **352**, 2487, 2005
- 20) San Miguel J. F., et al. : N. Engl. J. Med., **359**, 906, 2008
- 21) Mateos M. V., et al. : J. Clin. Oncol. **28**, 2259, 2010
- 22) Robak, T., et al. : N. Engl. J. Med., **372**, 944, 2015
- 23) Hideshima, T., et al. : Cancer Res., **61**, 3071, 2001
- 24) Neumeier, H., et al. : ボルテゾミブの薬理作用 (社内資料)
- 25) LeBlanc, R., et al. : Cancer Res., **62**, 4996, 2002
- 26) McCormack, T. : ボルテゾミブの薬理作用 (社内資料)
- 27) Wang, M., et al. : Leukemia., **22**:179, 2008

〈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 

ベルケイド®、VELCADE®は、ミレニアム ファーマシューティカルズ インク。の登録商標です。

