

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会  
〔報道発表用資料〕

1～22 担当：医薬品審査管理課 審査調整官 山本（内線4233）

- 1 医薬品オゼンピック皮下注2mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 2 医薬品ヘルニコア椎間板注用1.25単位の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 3 医薬品オルケディア錠1mg及び同錠2mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 4 医薬品ガラフォルドカプセル123 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 5 医薬品アジレクト錠0.5mg及び同錠1mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 6 医薬品ゾフルーザ錠10mg及び同錠20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 7 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
- 8 生物学的製剤基準の一部改正について
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 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

- 13 希少疾病用医薬品の指定について  
ランレオチド酢酸塩、タウリン、ダラツムマブ（遺伝子組換え）、  
doramirine、ギルテリチニブフマル酸塩、リツキシマブ（遺伝子組換え）
- 14 医薬品サーティカン錠0.25mg、同錠0.5mg及び同錠0.75mg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
- 15 医薬品ラパリムスゲル0.2%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
- 16 医薬品スー ज्याヌ配合錠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
- 17 医薬品シグニフォーLAR筋注用キット10mg及び同筋注用キット30mg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並びに医薬品シグニフォー  
LAR筋注用キット20mg及び同筋注用キット40mg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
- 18 医薬品オレンシア点滴静注用250mgの製造販売承認事項一部変更承認の可  
否及び再審査期間の指定について
- 19 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」、同点滴静注用150mg「NK」、  
同点滴静注用60mg「CTH」及び同点滴静注用150mg「CTH」の生物由来製品及  
び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 20 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
- 21 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
- 22 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

(新聞発表用)

1	販売名	オゼンピック皮下注2mg
2	一般名	セマグルチド（遺伝子組換え）
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・分量	1筒（1.5 mL）中にセマグルチド（遺伝子組換え）2.01 mg を含有
5	用法・用量	通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として週1回0.5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25 mg から開始し、4週間投与した後、週1回0.5 mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5 mg を4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0 mg まで増量することができる。
6	効能・効果	2型糖尿病
7	備考	本剤は週1回投与のGLP-1受容体作動薬であり、今回、2型糖尿病に関する効能・効果について申請したものである。 添付文書（案）を別紙として添付する。



日本標準商品分類番号	872499
承認番号	
薬価収載	20XX年XX月
販売開始	20XX年XX月

## (案)

2型糖尿病治療剤

# オゼンピック®皮下注2mg

劇薬  
処方箋医薬品<sup>註</sup>

持続性 GLP-1 受容体作動薬  
セマグルチド (遺伝子組換え)

貯 法:凍結を避け、2~8°C に遮光して保存する。  
有効期間:製造後 36 ヶ月  
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

### 【組成・性状】

1 筒 (1.5 mL)

容量		1.5 mL
有効成分	セマグルチド (遺伝子組換え)	2.01 mg
添加物	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.13 mg
	プロピレングリコール	21.0 mg
	フェノール	8.25 mg
	水酸化ナトリウム塩酸	適量 適量
剤形・性状	注射剤 無色～ほぼ無色の液である。	
pH		7.10~7.70
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		約 1

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

### 【効能又は効果】

2 型糖尿病

### 【用法及び用量】

通常、成人には、セマグルチド (遺伝子組換え) として週 1 回 0.5 mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 0.25 mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 0.5 mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 0.5 mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、週 1 回 1.0 mg まで増量することができる。

### 【用法及び用量に関連する使用上の注意】

本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。  
〔「2. 重要な基本的注意」(13)の項参照〕

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者 [十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 膵炎の既往歴のある患者 (「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照)
- (3) インスリン製剤又はスルホニルウレア剤を投与中の患者 [低血糖のリスクが増加するおそれがある (「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照)。]
- (4) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」、「【薬物動態】」の項参照)
- (5) 次に掲げる患者又は状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取者

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態 (腎性糖尿、甲状腺機能異常等) があることに留意すること。
- (2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

- (3) 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- (4) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3~4 ヶ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。(「【薬物動態】」の項参照)
- (7) 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にインスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるので、定期的な血糖測定を行うこと。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。(「3. 相互作用」、「4. 副作用」、「【臨床成績】」の項参照)
- (8) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。(「4. 副作用」の項参照)
- (9) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状 (嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等) があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。
- (10) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。
- (11) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。(「10. その他の注意」の項参照)
- (12) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、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実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている使用説明書を必ず読むよう指導すること。
- (13) 本剤は週 1 回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 2 日間 (48 時間) 以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 2 日間 (48 時間) 未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 2 日間 (48 時間) 以上間隔を空けること。
- (14) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

### 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
<b>糖尿病用薬</b> ピグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。 低血糖症状が認められた場合には、適切に処置を行うこと。（「4. 副作用」の項参照）	血糖降下作用が増強される。

#### 4. 副作用

日本人が参加した第 III 相臨床試験（併合データ）<sup>1)~5)</sup>において、安全性評価対象症例 2024 例中 859 例（42.4%）に 2399 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 305 例（15.1%）、下痢 146 例（7.2%）、リパーゼ増加 135 例（6.7%）及び便秘 129 例（6.4%）であった（承認時）。

##### (1) 重大な副作用

**1) 低血糖：**低血糖及び低血糖症状（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）があらわれることがある。特にインスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用した場合には、多く発現することが報告されている（「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「臨床成績」の項参照）。また、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど慎重に投与すること。

**2) 急性肺炎：**急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の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。また、肺炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。

##### (2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	副作用発現頻度			
	5%以上	1~5%未満	0.5~1%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退			
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	味覚異常
眼障害				糖尿病網膜症 関連事象
心臓障害				心拍数増加 <sup>注1</sup>
胃腸障害	悪心、下痢、便秘、嘔吐	腹部不快感、消化不良、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、おくび	胃食道逆流性疾患、鼓腸、胃炎	
肝胆道系障害				胆石症
全身障害及び投与部位状態			疲労、無力症	注射部位反応
臨床検査 <sup>注2</sup>	リパーゼ増加	アミラーゼ増加、体重減少	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	

注 1: 心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注 2: これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「1. 慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦、妊娠している可能性のある女性、2 ヶ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。

〔動物試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットで約 0.3 倍、ウサギで約 0.3 倍、サルで約 2.6~4.1 倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加<sup>6)</sup>、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加<sup>7)</sup>、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加<sup>8)</sup>、9)）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。〕

(2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

#### 7. 小児等への投与

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

#### 8. 過量投与

徴候・症状: 過量投与により、最も多く報告された副作用は悪心であった。

#### 9. 適用上の注意

薬剤投与時の注意

##### (1) 投与時

1) 本剤は JIS T 3226-2 に適合する A 型専用注射針を用いて使用すること。〔本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をベンニードルで行っている。〕

2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れが認められた場合には、新しい注射針に取り替えること。

3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

##### (2) 投与部位

本皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。

注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より 2~3cm 離すこと。

##### (3) 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

##### (4) その他

1) 本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。〔針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。〕

#### 10. その他の注意

(1) ラット<sup>10)</sup>及びマウス<sup>11)</sup>における 2 年間がん原性試験において、臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約 1.3 倍）で、甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

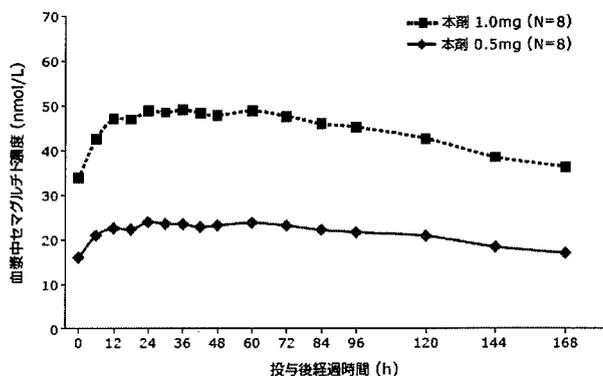
(2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。

#### 【薬物動態】

##### 1. 健康男性被験者における反復皮下投与後の薬物動態<sup>12)</sup>

日本人健康男性被験者を対象に、本剤 0.5 mg (8 例) 及び 1.0 mg (8 例) の 13 週間反復皮下投与後の薬物動態プロファイルを検討した。本剤は、週 1 回 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg へ増量した。

定常状態で血漿中濃度-時間推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



日本人健康男性被験者における本剤の定常状態で平均血漿中濃度の推移

用量	N	AUC <sub>0-168h</sub> (nmol-h/L)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>(3)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
0.5 mg	8	3583 (17.8)	25.1 (17.8)	30 (12-72)	145 (8.0)	0.034 (17.8)	7.1 (12.8)
1.0 mg	8	7449 (12.2)	51.6 (11.1)	36 (18-96)	163 (10.9)	0.033 (12.2)	7.7 (14.0)

CL/F: 見かけの総クリアランス、Vz/F: 見かけの分布容積  
幾何平均 (変動係数%)  
注) 中央値 (最小値~最大値)

## 2. 吸収 (日本人及び外国人での成績)

外国人健康成人 10 例に本剤 0.5 mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、89%であった<sup>13)</sup>。

2 型糖尿病患者 1612 例 (うち日本人 555 例) を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤を異なる投与部位 (腹部、大腿部及び上腕部) に投与したとき、腹部への投与に対する大腿部及び上腕部への投与での定常状態の本剤曝露量の比の推定値及び 90%信頼区間は、0.96 [0.93; 1.00] 及び 0.92 [0.89; 0.96] であった。

## 3. 分布 (in vitro 試験)

本剤の血漿中のアルブミンに対する in vitro 結合率は 99% 超であった<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>。

## 4. 代謝 (外国人での成績及び in vitro 試験)

<sup>3</sup>H でラベル化した本剤 0.5 mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、本剤はペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖の β 酸化により代謝されると推定された<sup>16)</sup>。

本剤は、CYP 分子種に対して臨床問題となる誘導 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5) あるいは阻害作用 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) を示さなかった (in vitro 試験)<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>。

## 5. 排泄 (外国人での成績及び in vitro 試験)

<sup>3</sup>H でラベル化した本剤 0.5 mg を外国人健康男性被験者 7 例に単回皮下投与した結果、最大 56 日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は 53.0% 及び 18.6% であった。総投与放射能のうち、本剤未変化体の尿中放射能排泄率は 3.12% であった<sup>19)</sup>。

また、本剤は、ヒトトランスポーター (P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2) に対して臨床問題となる阻害作用を示さなかった (in vitro 試験)<sup>19)</sup>。

## 6. 高齢者における薬物動態 (日本人及び外国人での成績)

2 型糖尿病患者 1612 例 (うち日本人 555 例) を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65 歳未満に対する 65 歳以上~75 歳未満及び 75 歳以上の定常状態の平均血漿中濃度の比と 90%信頼区間は 1.01 [0.99; 1.03] 及び 1.04 [1.00; 1.09] と推定された。

## 7. 腎機能障害被験者における薬物動態 (外国人での成績)<sup>14)</sup>

腎機能障害の程度の異なる外国人被験者 (クレアチニンクリアランスによる分類。軽度: クレアチニンクリアランス 50 超~80 mL/min、中等度: クレアチニンクリアランス: 30 超~50 mL/min、重度: クレアチニンクリアランス: 30 mL/min 以下、末期: 血液透析を必要とする被験者) における本剤 0.5 mg 単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な被験者 (クレアチニンクリアランス: 80 mL/min 超) と比較検討した結果を以下に示す。

腎機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [95%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.99 [0.85; 1.16]	0.90 [0.73; 1.11]
中等度/正常	1.07 [0.91; 1.27]	0.79 [0.64; 0.99]
重度/正常	1.13 [0.97; 1.32]	0.86 [0.70; 1.06]
末期/正常	1.10 [0.94; 1.28]	0.82 [0.66; 1.01]

被験者数: 正常 14 例、軽度 10 例、中等度 11 例、重度 10 例、末期 9 例

注: 比の推定値及び 95%信頼区間又は 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

## 8. 肝機能障害被験者における薬物動態 (外国人での成績)<sup>15)</sup>

肝機能障害の程度の異なる被験者 (Child-Pugh scores に基づく分類。軽度: Child-Pugh 分類 A、中等度: Child-Pugh 分類 B、重度: Child-Pugh 分類 C) における本剤 0.5 mg 単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す。

肝機能	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.95 [0.77; 1.16]	0.99 [0.80; 1.23]
中等度/正常	1.02 [0.93; 1.12]	1.02 [0.88; 1.18]
重度/正常	0.97 [0.84; 1.12]	1.15 [0.89; 1.48]

被験者数: 正常 18 例、軽度 8 例、中等度 10 例、重度 7 例

注: 比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

## 9. 薬物相互作用 (外国人での成績)<sup>20)~23)</sup>

本剤 1.0 mg の定常状態において、メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン、アトラスチン、経口避妊薬及びアセトアミノフェンを併用投与したときの薬物動態の結果を以下に示す。

経口薬	用量 <sup>a</sup> mg	対象	N	AUC <sup>b</sup> 比 <sup>c</sup> [90%信頼区間] <sup>e</sup>	C <sub>max</sub> 比 <sup>c</sup> [90%信頼区間] <sup>e</sup>	t <sub>max</sub> 差 <sup>d</sup> [90%信頼区間]
オシメチン	500	健康被験者	22	1.03 [0.96; 1.11]	0.90 [0.83; 0.98]	0.50 [-0.38; 1.25]
S-ワルファリン	25	健康被験者	22	1.05 [0.99; 1.11]	0.91 [0.85; 0.98]	2.00 [1.25; 2.75]
R-ワルファリン	25	健康被験者	22	1.04 [0.98; 1.10]	0.93 [0.87; 1.00]	1.75 [0.88; 2.50]
ジゴキシン	0.5	健康被験者	26	1.02 [0.97; 1.08]	0.93 [0.84; 1.03]	0.25 [0.00; 0.25]
アトラスチン	40	健康被験者	26	1.02 [0.93; 1.12]	0.62 [0.47; 0.82]	1.75 [1.00; 2.50]
オシメチン <sup>24)</sup> + ワルファリン	0.03	2 型糖尿病	37	1.11 [1.06; 1.15]	1.04 [0.98; 1.10]	0.50 [0.00; 0.50]
ワルファリン <sup>24)</sup>	0.15	2 型糖尿病	40	1.20 [1.15; 1.26]	1.05 [0.99; 1.12]	0.50 [0.25; 0.75]
ワルファリン <sup>24)</sup> (7日投与)	1500	肥満被験者	28	0.94 [0.88; 1.01]	0.77 [0.67; 0.88]	0.25 [0.13; 0.25]

注: a: 本剤: 開始用量は 0.25 mg、1.0 mg の維持用量へは、0.25 mg を 4 回、0.5 mg を 4 回投与した後に増量した。薬物相互作用は本剤 1.0 mg を 4 回投与した後に評価した。併用薬: ワルファリン、ジゴキシン、アトラスチン及びワルファリンは単回投与、オシメチン (1 日 2 回、3.5 日)、オシメチン<sup>24)</sup> 及びワルファリン<sup>24)</sup> (いずれも 1 日 1 回、8 日) は反復投与。  
b: AUC<sub>0-12h</sub>: オシメチン、AUC<sub>0-168h</sub>: S-及び R-ワルファリン、AUC<sub>0-12h</sub>: ジゴキシン、AUC<sub>0-24h</sub>: アトラスチン、AUC<sub>0-5h</sub>: ワルファリン。  
c: 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータの本剤併用時に対する本剤併用時の比。  
d: 中央値の差 (h) (本剤併用時-本剤非併用時)。  
e: ワルファリンについては 95%信頼区間

## 【臨床成績】

### 1. 単独療法: プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同治験)<sup>1)</sup>

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 388 例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤 0.5 mg、本剤 1.0 mg 又はプラセボを週 1 回、30 週間投与した [本剤 0.5 mg 群: 128 例 (日本人: 19 例)、本剤 1.0 mg 群: 130 例 (日本人: 19 例)、プラセボ群: 129 例 (日本人: 23 例)]。本剤は、週 1 回 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg へ増量した。本剤 0.5 mg 及び 1.0 mg の 30 週間投与により、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与後 30 週までの変化量に関して、本剤のいずれの用量でもプラセボに対する優越性が検証された (p<0.0001、下表参照)。

HbA1c (%)	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	プラセボ
ベースライン <sup>a</sup>	8.09±0.89 (128)	8.12±0.81 (130)	7.95±0.85 (129)
投与後 30 週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.56±1.02 (102)	-1.73±1.15 (104)	-0.15±0.94 (84)
群差 (本剤-プラセボ) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.43 [-1.71; -1.15]	-1.53 [-1.81; -1.25]	-

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: MMRM による推定値

ベースラインから投与後 30 週までの体重の変化量 (最小二乗平均±標準誤差) は、本剤 0.5 mg 群で -3.7±0.41 kg (ベースラインの平均: 89.8 kg)、本剤 1.0 mg 群で -4.5±0.41 kg (ベースラインの平均: 96.9 kg)、プラセボ群で -1.0±0.43 kg (ベースラインの平均: 89.1 kg) であった。

重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖<sup>25)</sup> は本剤群ではいずれの用量でも認められなかったが、プラセボ群では 2 例 3 件報告された。

注) 重大な低血糖 (米国糖尿病学会分類による) 又は低血糖症状を伴う血糖値 (血漿) が 56 mg/dL 未満の低血糖。

### 2. 併用療法: メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいは両剤との併用、実薬対照二重盲検比較試験 (国際共同治験)<sup>2)</sup>

2 型糖尿病患者 1231 例を対象に無作為割り付けを行い、メトホルミン又はチアゾリジン系薬剤あるいはこれら 2 剤による併用療法に追加して、二重盲検下で本剤 0.5 mg 又は本剤 1.0 mg を週 1 回、あるいはシタグリブチン 100 mg を 1 日 1 回、56 週間投与した [本剤 0.5 mg 群: 409 例 (日本人: 48 例)、本剤 1.0 mg 群: 409 例 (日本人: 43 例)、シタグリブチン群: 407 例 (日本人: 49 例)]。本剤は、週 1 回 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg へ増量した。主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与後 56 週までの変化量に関して、本剤 0.5 mg 及び本剤 1.0 mg のシタグリブチンに対する非劣性が検証された (非劣性マージン: 0.3%) (下表参照)。

HbA1c (%)	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	シタグリブチン 100 mg
ベースライン <sup>a</sup>	8.01±0.92 (409)	8.04±0.93 (409)	8.17±0.92 (407)
投与後 56 週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.40±1.08 (328)	-1.64±1.04 (331)	-0.79±1.05 (285)
群差 (本剤-シタグリブチン) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-0.77 [-0.92; -0.62]	-1.06 [-1.21; -0.91]	-

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: MMRM による推定値

日本人でのメトホルミン単剤との併用結果を下表に示す。

HbA1c (%)	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	シタグリブチン 100 mg
ベースライン <sup>a</sup>	8.16±0.97 (46)	8.06±0.96 (42)	8.41±0.80 (48)
投与後 56 週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.84±0.81 (41)	-1.97±0.80 (34)	-0.82±1.02 (35)
群差 (本剤-シタグリブチン) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.29 [-1.64; -0.93]	-1.52 [-1.90; -1.15]	-

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: MMRM による推定値

全集団において、本剤群ではいずれの用量でも重大な低血糖は認められなかったが、シタグリブチン群では 2 件報告された。重大な又は血糖値確定 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 0.5 mg 群で 7 例 7 件、本剤 1.0 mg 群で 2 例 2 件、シタグリブチン群で 5 例 5 件報告された。

### 3. 併用療法: Basal インスリンとの併用、プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同試験)<sup>3)</sup>

Basal インスリンの単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンとの併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 397 例を対象に無作為割り付けを行い、二重盲検下で本剤 0.5 mg、本剤 1.0 mg 又はプラセボを週 1 回、30 週間追加投与した [本剤 0.5 mg 群: 132 例 (日本人: 17 例)、本剤 1.0 mg 群: 131 例 (日本人: 22 例)、プラセボ群: 133 例 (日本人: 22 例)]。本剤は、週 1 回 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg へ増量した。なお、スクリーニング時の HbA1c が 8.0% 以下の場合には、低血糖のリスクを低減するために併用投与開始時のインスリン用量を 20% 減量した。

本剤 0.5 mg 及び 1.0 mg の 30 週間投与により、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与後 30 週までの変化量に関して、本剤のいずれの用量でもプラセボに対する優越性が検証された (p<0.0001、下表参照)。

HbA1c (%)	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	プラセボ
ベースライン <sup>a</sup>	8.36±0.83 (132)	8.31±0.82 (131)	8.42±0.88 (133)
投与後 30 週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.46±1.08 (111)	-1.87±0.91 (108)	-0.19±1.07 (94)
群差 (本剤-プラセボ) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.35 [-1.61; -1.10]	-1.75 [-2.01; -1.50]	-

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: MMRM による推定値

重大な低血糖は、セマグルチド 1.0 mg 群で 2 件、プラセボ群で 1 件報告された。重大な又は血糖値確定 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 0.5 mg 群で 11 例 17 件、本剤 1.0 mg 群で 14 例 25 件、プラセボ群で 7 例 13 件報告された。

### 4. 単独療法: 実薬対照非盲検比較試験 (日本人での成績)<sup>4)</sup>

経口糖尿病薬の単独療法又は食事療法及び運動療法で治療中の日本人 2 型糖尿病患者 308 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 0.5 mg 又は本剤 1.0 mg を週 1 回、あるいはシタグリブチン 100 mg を 1 日 1 回、30 週間投与した (本剤 0.5 mg 群: 103 例、本剤 1.0 mg 群: 102 例、シタグリブチン群: 103 例)。本剤は、週 1 回 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg へ増量した。本試験の結果を下表に示す。

HbA1c (%)	本剤 0.5 mg	本剤 1.0 mg	シタグリブチン 100 mg
ベースライン <sup>a</sup>	8.23±1.02 (103)	8.01±0.85 (102)	8.20±0.89 (103)
投与後 30 週までの変化量 <sup>a</sup>	-1.93±0.97 (98)	-2.14±1.00 (87)	-0.83±0.82 (95)
群差 (本剤-シタグリブチン) <sup>b</sup> [95%信頼区間]	-1.13 [-1.32; -0.94]	-1.44 [-1.63; -1.24]	-

a: 平均±標準偏差 (症例数)、b: MMRM による推定値

ベースラインから投与後 30 週までの体重の変化量 (最小二乗平均±標準誤差) は、本剤 0.5 mg 群で -2.2±0.29 kg (ベースラインの平均: 67.8 kg)、本剤 1.0 mg 群で -3.9±0.30 kg (ベースラインの平均: 70.8 kg)、シタグリブチン群で 0.0±0.29 kg (ベースラインの平均: 69.4 kg) であった。

重大な低血糖は報告されなかった。重大な又は血糖値確定 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 1.0 mg 群で 1 例 1 件報告された。

### 5. 非盲検長期 (56 週間) 安全性試験 (日本人での成績)<sup>5)</sup>

経口糖尿病薬の単独療法又は食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者 601 例を対象に無作為割り付けを行い、本剤 0.5 mg 又は本剤 1.0 mg を週 1 回 [単独療法あるいは経口糖尿病薬単剤 (スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤のいずれか) との併用療法]、あるいは追加の経口糖尿病薬 (前治療と異なる機序による薬剤; 国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う) を、56 週間追加投与した (本剤 0.5 mg 群: 239 例、本剤 1.0 mg 群: 241 例、追加の経口糖尿病薬群: 120 例)。本剤は、週 1 回 0.25 mg で投与を開始し、4 週間投与した後に週 1 回 0.5 mg へ増量した。1.0 mg まで増量する群では、その後週 1 回 0.5 mg を 4 週間投与した後に週 1 回 1.0 mg へ増量した。

本剤群における結果を下表に示す。

HbA1c (%)	ベースライン	投与後 56 週までの変化量
本剤 0.5 mg		
単独療法	7.86±0.78 (68)	-1.77±0.87 (64)
スルホニルウレア剤	8.49±0.92 (68)	-1.85±0.89 (64)
速効型インスリン分泌促進剤	7.77±0.58 (34)	-1.48±0.90 (31)
α-グルコシダーゼ阻害剤	8.23±1.10 (35)	-2.13±1.06 (32)
チアゾリジン系薬剤	7.60±0.62 (34)	-1.27±0.89 (29)
本剤 1.0 mg		
単独療法	7.94±0.84 (68)	-1.99±0.83 (53)
スルホニルウレア剤	8.23±0.96 (69)	-2.17±0.97 (59)
速効型インスリン分泌促進剤	8.49±0.85 (36)	-2.33±0.90 (33)
α-グルコシダーゼ阻害剤	7.92±0.75 (34)	-2.04±0.80 (29)
チアゾリジン系薬剤	8.22±1.34 (34)	-2.08±1.28 (30)

平均±標準偏差 (症例数)

重大な低血糖は報告されず、重大な又は血糖値確定 (56 mg/dL 未満) 症候性低血糖は、本剤 0.5 mg 群で 3 例 4 件 (スルホニルウレア剤併用: 2 例 3 件、チアゾリジン系薬剤併用: 1 例 1 件)、本剤 1.0 mg 群で 6 例 8 件 (いずれもスルホニルウレア剤併用)、追加の経口糖尿病薬群で 2 例 2 件 (いずれもスルホニルウレア剤併用) 報告された。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

本剤はヒト GLP-1 アナログであり、内因性 GLP-1 が標的とする GLP-1 受容体と選択的に結合し、cAMP 放出量を増加させる GLP-1 受容体作動薬として作用する。

本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換により DPP-4 による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

### 2. 薬理作用

ヒトでの薬理的作用の評価は、特記する場合を除き、すべて本剤 1.0 mg の週 1 回 12 週間 (用量漸増期間を含む) 皮下投与後の定常状態において行われた。

#### (1) 血糖降下作用

本剤の投与により、糖尿病 db/db マウス (1 日 1 回 28 日間反復投与) で溶媒対照群と比較し血糖値が低下した<sup>24)</sup>。

外国人 2 型糖尿病患者において、本剤の投与によりグルコース濃度依存的にインスリン分泌が促進及びグルカゴン分泌が抑制され、血中グルコース濃度はプラセボと比較して低下した<sup>25)</sup>。

外国人 2 型糖尿病患者に本剤 1.0 mg を週 1 回 13 週間 (用量漸増期間を含む) 皮下投与した結果、最終投与後 1 週間における空腹時血糖値はプラセボと比較して低く、血糖降下作用は 1 週間後においても持続していた<sup>26)</sup>。

#### (2) グルコース応答性インスリン分泌

灌流ラット膵臓を用いた *in vitro* 試験<sup>27)</sup> 及びミニピクを用いた *in vivo* 高血糖クランプ試験<sup>28)</sup> において、本剤はインスリン分泌を刺激した。

外国人 2 型糖尿病患者に本剤を投与した結果、静脈内グルコース急速注入後のインスリンの第 1 相分泌 (グルコース投与直後から 10 分後) 及び第 2 相分泌 (グルコース投与 10 分後から 120 分後) 反応は、プラセボと比較して増加した<sup>25)</sup>。

#### (3) グルカゴン分泌

外国人 2 型糖尿病患者において、本剤投与により、プラセボと比較して空腹時グルカゴン濃度及び食後のグルカゴン分泌反応が低下した<sup>25)</sup>。

#### (4) 胃内容排出

外国人肥満被験者において、パラセタモール (アセトアミノフェン) の血中濃度プロファイルに基づく C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-1h</sub> を指標として検討した結果、本剤投与により食後早期の胃内容排出が遅延した (【薬物動態】、【9. 薬物相互作用 (外国人での成績)】の項参照)<sup>29)</sup>。

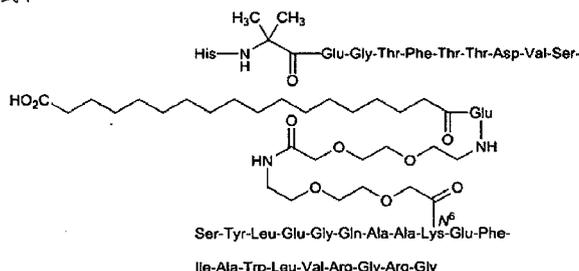
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: セマグルチド (遺伝子組換え) [命名法: JAN] (Semaglutide (Genetical Recombination) [命名法: JAN])

分子式: C<sub>187</sub>H<sub>291</sub>N<sub>45</sub>O<sub>59</sub>

分子量: 4113.58

構造式:



本質記載：セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 類縁体であり、ヒト GLP-1 の 7～37 番目のアミノ酸に相当し、2 番目の Ala 及び 28 番目の Lys は、それぞれ 2-アミノ-2-メチルプロパン酸及び Arg に置換され、1,18-オクタデカン二酸が 1 個の Glu 及び 2 個の 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して 20 番目の Lys に結合している。セマグルチドは、31 個のアミノ酸残基からなる修飾ペプチドである。

### 【取扱い上の注意】

- (1) カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。
- (2) 使用開始後は遮光にて室温 [冷蔵庫 (2～8℃) も含む] に保管し、8 週間以内に使用すること。

### 【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】

1 筒 1.5 mL : 1 本

### 【主要文献】

- 1) Sorli C. et al.: Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(4), 251-260.  
第 III 相臨床試験 (NN9535-3623) (社内資料)
- 2) Ahrén B. et al.: Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(5), 341-354.  
第 III 相臨床試験 (NN9535-3626) (社内資料)
- 3) 第 III 相臨床試験 (NN9535-3627) (社内資料)
- 4) 第 III 相臨床試験 (NN9535-4092) (社内資料)
- 5) 第 III 相臨床試験 (NN9535-4091) (社内資料)
- 6) Combined fertility and embryo-foetal development study in rats (NN207361) (社内資料)
- 7) Embryo-foetal development study in rabbits (NN207360) (社内資料)
- 8) Embryo-foetal development study in cynomolgus monkeys (NN208486) (社内資料)
- 9) Embryo-foetal and pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys (NN210061) (社内資料)
- 10) 104-week subcutaneous carcinogenicity study in rats (NN207363) (社内資料)
- 11) 104-week subcutaneous carcinogenicity study in mice (NN207362) (社内資料)
- 12) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3634) (社内資料)
- 13) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3687) (社内資料)
- 14) Marbury T.C. et al.: Clin Pharmacokinet, 2017, 56(11), 1381-1390.  
第 I 相臨床試験 (NN9535-3616) (社内資料)
- 15) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3651) (社内資料)
- 16) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3789) (社内資料)
- 17) *In vitro* evaluation of semaglutide as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. (NN215048) (社内資料)
- 18) *In vitro* evaluation of semaglutide as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in cryopreserved human hepatocytes. (NN214196) (社内資料)
- 19) *In vitro* evaluation of semaglutide as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 transporters. (NN215026) (社内資料)
- 20) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3819) (社内資料)
- 21) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3817) (社内資料)
- 22) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3818) (社内資料)
- 23) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3685) (社内資料)
- 24) Four weeks dose response study in db/db mice of the GLP-1 analogue semaglutide with regard to its effects on blood glucose, food intake, body weight and beta-cell function and mass. (MmLa070620) (社内資料)
- 25) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3635) (社内資料)
- 26) 第 I 相臨床試験 (NN9535-3684) (社内資料)
- 27) Insulin secretion in the isolated perfused rat pancreas in response to semaglutide. (JStu050701) (社内資料)
- 28) Duration of action of pharmacodynamic effect on insulin secretion in minipigs. (BidR050301) (社内資料)

### 【文献請求先及び問い合わせ先】

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下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1  
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

オゼンピック®及びペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

## (新聞発表用)

1	販売名	ヘルニコア椎間板注用 1.25 単位
2	一般名	コンドリアーゼ
3	申請者名	生化学工業株式会社
4	成分・含量	本剤を日局「生理食塩液」1.2 mL に溶解した時、1.0 mL 中にコンドリアーゼ 1.25 単位を含有する凍結乾燥注射剤
5	用法・用量	通常、成人にはコンドリアーゼとして 1.25 単位を症状の原因である高位の椎間板内に単回投与する。
6	効能・効果	保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア
7	備考	「添付文書 (案)」を別紙として添付 本剤は、グリコサミノグリカン分解酵素であり、髄核の主な成分であるプロテオグリカン構成するグリコサミノグリカンのうちコンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸を分解することで、髄核の保水能を低下させることにより椎間板内圧を低下させヘルニアによる神経根圧迫を軽減すると考えられている。本申請は、「保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」に関する効能・効果について申請したものである。

規制区分
処方箋医薬品 （注意—医師等の処方箋に より使用すること）

貯法
遮光、2～8℃保存
使用期限
外箱及びバイアルに記載
注意
「取扱い上の注意」の項参照

## 腰椎椎間板ヘルニア治療剤

ヘルニコア<sup>®</sup> 椎間板注用1.25単位HERNICORE<sup>®</sup> 1.25units for Intradiscal inj.

注射用コンドリアーゼ

日本標準商品分類番号

000000

承認番号	00000XXX00000000
薬価収載	20●●年●●月
販売開始	20●●年●●月
国際誕生	20●●年●●月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 急性の両下肢麻痺や膀胱直腸障害を呈する馬尾障害のある患者〔緊急手術が必要とされるため、本剤の投与は適さない。〕
3. 骨軟骨異形成症による症状又は脊柱の湾曲がある患者〔症状の悪化や腰椎不安定性が強まるおそれがある。〕

- (4) 20歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。また、成長期の患者では、成長板が閉鎖していないため、本剤投与による成長板の限局性欠損により、腰椎不安定性を誘発するおそれ、本剤投与による軟骨層の骨化により、軟骨細胞の増殖が抑制され、椎体の伸長が阻害されるおそれがあるため、投与の可否を慎重に判断するとともに、投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。〔9. その他の注意(1)参照。〕

## 【組成・性状】

本剤は、白色の塊又は粉末を用時溶解して用いる凍結乾燥剤である。なお、本剤を日局「生理食塩液」1.2 mLに溶解した時の1.0 mL中（溶解液中の塩化ナトリウムを除く）の組成・性状を以下に示す。

有効成分	コンドリアーゼ 1.25単位
添加物	精製白糖 5 mg、マクロゴール4000 10 mg、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム
性状	無色澄明な液
pH	6.5～7.5
浸透圧比	1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

## 【用法・用量】

通常、成人にはコンドリアーゼとして1.25単位を症状の原因である高位の椎間板内に単回投与する。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

複数高位への同時投与の経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。本剤投与によりアナフィラキシー、腰椎不安定性等が発現するおそれがあり、複数高位への同時投与によりリスクが高まるおそれがあることから、複数高位への同時投与は行わないこと〔2. 重要な基本的注意(3)及び(4)の項参照。〕

## 【効能・効果】

保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 画像上ヘルニアによる神経根の圧迫が明確であり、腰椎椎間板ヘルニアの症状が画像所見から説明可能な患者にのみ使用すること。
- (2) 本剤は異種タンパクであり、再投与によりアナフィラキシー等の副作用が発現する可能性が高くなるため、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の投与経験がない患者にのみ投与を行うこと。
- (3) 変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症等の腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を合併する患者、骨粗鬆症、関節リウマチ等の合併により椎体に症状が認められる患者の場合は、本剤投与により腰椎不安定性が強くと認められるおそれがある。これらの患者において、合併症が原因で症状が認められる場合は、本剤の有効性が得られない可能性があるため、本剤のリスクを考慮し、症状の原因を精査した上で、本剤による治療を優先すべきか慎重に判断すること。投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。

## 【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) アレルギー素因のある患者〔過敏症の発現が増すおそれがある。〕
- (2) 腰椎不安定性が疑われる患者〔腰椎不安定性が増すおそれがある。〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、腰椎椎間板ヘルニアの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。また、椎間板穿刺に熟達した医師が投与すること。
- (2) 本剤の投与に際しては、ショック、アナフィラキシー等の発現のおそれがあるので、救急処置のとれる準備をしておくこと。投与終了後も十分な観察を行い、症状が発現した場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与により椎間板が変性し、生体力学的バランスの異常をきたし腰椎不安定性が発現するおそれがある。本剤投与後は、腰椎不安定性に伴う症状の発現の有無を十分に観察するとともに、腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作（重量物を持ち上げる等）を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討すること。

- (4) 本剤投与後にアナフィラキシーや腰椎不安定性が発現する可能性があること、並びにその徴候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。
- (5) 全身麻酔下での投与は、穿刺針の神経根への接触に伴う放散痛等を感知できず神経を損傷する可能性や、アナフィラキシー等が発生した場合に発見が遅れるおそれがあるので推奨されない。

### 3. 副作用

国内第II/III相試験及び第III相試験において、本剤が投与された229例中122例(53.3%)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、腰痛51例(22.3%)、下肢痛11例(4.8%)、発疹等6例(2.6%)、発熱4例(1.7%)、頭痛3例(1.3%)であった。主な臨床検査値異常は、Modic分類の椎体輝度変化<sup>a)</sup>54例(23.6%)、椎間板高の30%以上の低下<sup>b)</sup>33例(14.4%)、好中球数減少6例(2.6%)、5°以上の椎間後方開大<sup>b)</sup>5例(2.2%)であった<sup>1,2)</sup>。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)<sup>\*\*</sup>

本剤は異種タンパクであり、ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

以下の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
筋・骨格系	腰痛	下肢痛	下肢違和感、頸部痛、筋骨格痛
過敏症	—	—	発疹、蕁麻疹、薬疹、中毒性皮疹、そう痒症
その他	—	発熱、頭痛	リンパ節炎、感覚鈍麻、感覚障害
臨床検査	Modic分類の椎体輝度変化 <sup>a)</sup> 、椎間板高の30%以上の低下 <sup>b)</sup>	好中球数減少、5°以上の椎間後方開大 <sup>b)</sup>	トリグリセリド増加、C-反応性蛋白増加、白血球数減少、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、ビリルビン増加、血小板数減少、健側の一過性のラセーグ陽性

a) MR画像異常

b) X線画像異常

<sup>\*\*</sup>頻度不明：本剤で認められていない副作用については頻度不明とした。

### 4. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では、一般的に加齢による椎間板の変性により髄核中のプロテオグリカン含量が低下していることが知られている。そのため、本剤の治療効果が得られない可能性があることから、投与の可否を慎重に判断すること。
- (2) 高齢者に対する安全性は確立されていない。[70歳以上の患者に対する使用経験がない。一般に高齢者では軟骨終板が菲薄化しており、椎体の変性が発現する可能性が高まる。9. その他の注意(2)の項参照。]

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与

しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、本剤投与の際にはX線照射を伴う。]

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[<sup>125</sup>I]で標識した本剤を用いた動物実験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。]

### 6. 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。[効能・効果に関連する使用上の注意(4)の項参照。]

### 7. 過量投与

国内第I/II相試験においてコンドリアーゼ10単位(本剤の8倍量)を単回投与した6例中2例に腰椎の異常可動を伴う椎間後方開大(腰椎不安定性)の副作用が認められた<sup>3)</sup>。腰椎不安定性に伴う症状の発現の有無を十分に観察するとともに、腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作(重量物を持ち上げる等)を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討すること。

### 8. 適用上の注意

#### (1) 調製時

- 1) 本剤を個装箱に入れた状態(遮光)で室温に戻す。
- 2) 日局「生理食塩液」1.2 mLをゆっくりとバイアル内に注入する。溶解にあたっては、泡立ちや激しい攪拌を避ける。
- 3) バイアルの溶解液をルアーロック付きディスクポーザブルシリンジで抜き取る。
- 4) 溶解後は速やかに使用すること。
- 5) バイアルに破損や亀裂等の不良が認められる場合やバイアル内が陰圧に保たれていない場合は、使用しないこと。
- 6) ガラスに有効成分が吸着するおそれがあるため、ガラス製のシリンジは使用せず、ルアーロック付のディスクポーザブルシリンジを使用すること。

#### (2) 投与方法

X線透視装置を用い、嚴重な無菌操作のもと腰椎椎間板ヘルニアに罹患した椎間板内の中心に本剤1.0 mLをゆっくり投与すること。

#### (3) 投与时

- 1) 原則として正中からの経硬膜穿刺による投与は行わず、後外側経路にて投与すること。[正中穿刺により神経損傷や硬膜損傷を生じる可能性がある。]
- 2) 造影剤等他の薬剤を腰椎椎間板内で併用しないこと。[椎間板内で混合した際の安定性、安全性及び有効性のデータがない。また、造影剤等の使用により神経症状(横断性脊髄炎、対麻痺、脳出血)等の合併症が危惧される。]
- 3) 本剤投与時に抵抗を感じた場合は、投与を中止すること。

#### (4) 投与後

残液は、使用せず廃棄すること。

### 9. その他の注意

- (1) カニクイザルにコンドリアーゼを0.25~10単位/disc(臨床投与量の12~494倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後26週に軟骨終板及び成長板の骨化並びに軟骨終板の菲薄化がみられ、い

ずれも回復性は確認されていない。

- (2) ウサギ（ヒトやカニクイザルよりも軟骨終板が薄い）にコンドリアーゼを4単位/disc（臨床投与量の1056倍）で単回椎間板内投与した場合、投与後2年に軟骨終板を挟んで髄核に接する椎体に骨細胞壊死がみられ、回復性は確認されていない。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

腰椎椎間板ヘルニア患者にコンドリアーゼ0.5単位から10単位を単回椎間板内投与した場合、血漿中コンドリアーゼ濃度（酵素活性）はすべての症例でいずれの時点においても定量下限（100 μ単位/mL）未満であった<sup>4)</sup>。

### 2. 非臨床試験における薬物動態及び薬物代謝（参考）

吸収：イヌに50単位/discの用量で<sup>125</sup>I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、血漿中コンドリアーゼ濃度は定量下限（ELISA: 0.36 m単位/mL、酵素活性: 20 m単位/mL）未満であった<sup>5)</sup>。

分布：イヌに50単位/discの用量で<sup>125</sup>I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、遊離した<sup>125</sup>Iに起因すると思われる甲状腺への放射能分布が観察されたほかは、主要組織（腎臓、肝臓、肺、投与部位周辺筋組織及び脾臓）への放射能分布はほとんど認められなかった。イヌ及びカニクイザルに2単位/discの用量でコンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与されたコンドリアーゼは投与部位に投与後30日まで残存した<sup>5)</sup>。

代謝：イヌに50単位/discの用量で<sup>125</sup>I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与後14日までの椎間板組織抽出物における主な放射能は未変化体のコンドリアーゼであった<sup>5)</sup>。

排泄：イヌに50単位/discの用量で<sup>125</sup>I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与後14日までに投与放射能の38.4%が尿中、4.0%が糞中へと排泄された<sup>5)</sup>。なお、コンドリアーゼはタンパク質であり、最終的には、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解されると考えられる。

## 【臨床成績】

### 臨床効果

腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（国内第III相試験）における有効性の主要な成績は表のとおりであった<sup>2)</sup>。

主要評価項目	投与群	症例数 <sup>a)</sup>	投与後13週における変化量 <sup>b)</sup>		
			調整済平均値 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値
下肢痛 <sup>c)</sup> (mm)	プラセボ	81	-34.3±3.3	-	-
	コンドリアーゼ 1.25単位	82	-49.5±3.3	-15.2 [-24.2, -6.2]	0.0011

a) 投与後13週時の値が得られていない症例は、最終観察時点での測定値で代用する方法 (Last observation carried forward) にて補完

b) ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

c) 被験者が就寝前に測定した過去24時間の最悪時下肢痛 (Visual Analogue Scale: VAS (0 mm (痛みなし) ~ 100 mm (これまで感じた最大の痛み))) の連続7日間の平均値

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

- (1) 正常なウサギにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、椎間板内水分含量の低下及び椎間板高

の狭小化が認められた<sup>6)</sup>。

- (2) 正常なヒツジにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、椎間板内圧最低値の低下及び椎間板高の狭小化が認められた<sup>7)</sup>。
- (3) 椎間板ヘルニアを罹患したイヌにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、臨床症状（姿勢反応、脊髄反射及び患部の疼痛）の改善が認められた<sup>8)</sup>。

### 2. 作用機序

コンドリアーゼは、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸の分解作用を示し、椎間板髄核中におけるグリコサミノグリカン分解して髄核の保水能を低下させ、椎間板内圧を低下させることによりヘルニアの臨床症状を改善すると考えられている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コンドリアーゼ, condoliase (JAN)

構造式：コンドリアーゼは、グラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* から分離・精製された、次に示す構造を持つ単量体でアミノ酸残基997個からなるタンパク質である。  
Ala-Thr-Ser-Asn-Pro-Ala-Phe-Asp-Pro-Lys-  
[Amino acid]<sub>n</sub>-Pro

分子式：C<sub>5039</sub>H<sub>7770</sub>N<sub>1360</sub>O<sub>1525</sub>S<sub>22</sub>

分子量：約11万

## 【取り扱い上の注意】

遮光保存の必要があるため、本剤は個装箱（外箱）に入れて保存すること。

## 【包装】

ヘルニコア<sup>®</sup>椎間板注用1.25単位：1バイアル

## 【主要文献及び文献請求先】

### ＜主要文献＞

- 社内資料：腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした国内第II/III相試験
- 社内資料：腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした国内第III相試験
- 社内資料：腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした国内第I/II相試験
- 社内資料：国内臨床試験における薬物動態
- 社内資料：非臨床試験における薬物動態
- 社内資料：正常ウサギを用いた薬理試験
- 社内資料：正常ヒツジを用いた薬理試験
- 社内資料：椎間板ヘルニア罹患イヌを用いた薬理試験

### ＜文献請求先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室  
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8  
電話 0120-519-874



発売元  
**科研製薬株式会社**  
東京都文京区本駒込2丁目28-8



製造販売元  
**生化学工業株式会社**  
東京都千代田区丸の内一丁目6-1



(新聞発表用)

1	販 売 名	オルケディア錠 1mg オルケディア錠 2mg
2	一 般 名	エボカルセト
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	オルケディア錠 1mg (1 錠中にエボカルセト 1mg 含有する錠剤) オルケディア錠 2mg (1 錠中にエボカルセト 2mg 含有する錠剤)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 1mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として 1 日 1 回 2 mg を経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン (PTH) 及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 日 1 回 1~8mg の間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1 日 1 回 12mg まで経口投与することができる。
6	効 能 ・ 効 果	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
7	備 考	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 「添付文書 (案)」を別紙として添付。</li><li>・ 本剤は、PTH 分泌抑制作用を有するカルシウム受容体作動薬である。</li><li>・ 本剤は処方箋医薬品である。</li></ul>



貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

873999

劇薬、  
処方箋医薬品\*

カルシウム受容体作動薬

# オルケディア®錠 1mg オルケディア®錠 2mg

ORKEDIA® TABLETS

エボカルセト錠

\*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

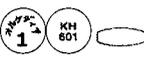
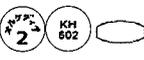
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

販売名	オルケディア錠 1mg	オルケディア錠 2mg
有効成分	1錠中 エボカルセト 1mg	1錠中 エボカルセト 2mg
添加物	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、D-マンニトール、その他2成分	

#### 2. 製剤の性状

販売名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	外形	色調・剤皮	識別記号
オルケディア錠 1mg	7.2	3.3	139		黄白色・フィルムコーティング錠	KH601 (錠剤本体、PTPシートに表示)
オルケディア錠 2mg	7.2	3.3	139		淡黄色・フィルムコーティング錠	KH602 (錠剤本体、PTPシートに表示)

### 【効能・効果】

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

### 【用法・用量】

通常、成人には、エボカルセトとして1回1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として1日1回2mgを経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1日1回1～8mgの間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回12mgまで経口投与することができる。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと（目安として8.4mg/dL以上）を確認して投与を開始すること。
2. 増量を行う場合は増量幅を1mgとし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。
3. PTHが高値（目安としてintact PTHが500pg/mL以上）かつ血清カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合は、開始用量として1日1回2mgを考慮すること。（「臨床成績」の項参照）
4. 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回以上測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL未満に低下した場合は、下表のように対応すること。

血清カルシウム濃度	対 応		
	処 置	検 査	増量・再開
8.4 mg/dL 未満	原則として本剤の増量は行わない。 (必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。  心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5 mg/dL 以下	直ちに休薬する。		再開する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、休薬前の用量か、それ以下の用量から再開すること。

血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満）の場合には、補正值\*を指標に用いることが望ましい。

5. PTHが管理目標値に維持されるように、定期的にPTHを測定すること。PTHの測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から3ヵ月程度）は月2回とし、PTHがほぼ安定したことを確認した後は月1回とすることが望ましい。なお、PTHの測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

\*補正カルシウム濃度算出方法：  
補正カルシウム濃度 (mg/dL) = 血清カルシウム濃度 (mg/dL) - 血清アルブミン濃度 (g/dL) + 4.0

**【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) 低カルシウム血症の患者〔低カルシウム血症を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

- (2) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、本剤の減量等も考慮するとともにカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。なお、低カルシウム血症との関連の可能性のある症状として、QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等があらわれることがある。（「重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

**3. 相互作用**

**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デノスマブ ビスホスホネート系製剤 アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物 ミノドロン酸水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 ゾレドロン酸水和物等 カルシトニン 副腎皮質ホルモン プレドニゾロン デキサメタゾン等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。

テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。 本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンのAUC <sub>0-t</sub> が26%、C <sub>max</sub> が15%増加した。（「薬物動態」の項参照）	機序は不明である。
ジギトキシン ジアゼパム等	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。（「薬物動態」の項参照）

#### 4. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象 493 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 208 例（42.2%）に認められた。

そのうち主な副作用は、低カルシウム血症 83 例（16.8%）、悪心 23 例（4.7%）、嘔吐 20 例（4.1%）、腹部不快感 18 例（3.7%）、下痢 16 例（3.2%）であった。

[申請時]

##### (1) 重大な副作用

###### 1) 低カルシウム血症（16.8%）

低カルシウム血症に基づくと考えられる症状（QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等）があらわれることがあるので、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照の上、血清カルシウム濃度を定期的に測定すること。異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。また、必要に応じて本剤を減量又は中止すること。

###### 2) QT 延長（0.6%）

QT 延長があらわれることがあるので、異常が認められた場合は、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。また、必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること。

##### (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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
腹部・消化器	悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲減退	胃腸炎、腹痛、便秘、逆流性食道炎、口内炎、歯肉炎、腹部膨満	消化管潰瘍、腸炎、便潜血
循環器		不整脈	期外収縮、狭心症・心筋虚血、動悸
精神・神経	眩暈	感覚鈍麻	頭部不快感、振戦
筋骨格		筋骨格痛、筋痙攣	
肝臓		肝機能異常 [AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇]	
眼			眼乾燥、視力障害
皮膚	そう痒症		発疹
内分泌			PTH 減少
血液		貧血	
代謝			CK (CPK) 上昇、痛風
呼吸器・胸郭及び縦隔障害		胸痛、胸部不快感	呼吸困難
その他		シャント閉塞	Al-P 上昇、浮腫

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。

## 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女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔動物実験（ラット）で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められている。〕
- (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。〕

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

本剤の過量投与は低カルシウム血症を発現させると考えられる。過量投与の場合、低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。なお、本剤は血液透析により除去されないため、血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない。

## 9. 適用上の注意

### 薬剤交付時

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

## 10. その他の注意

- (1) 海外において、他のカルシウム受容体作動薬による過度のPTHの低下により、無形成骨症が生じたとの報告がある。
- (2) 海外において、他のカルシウム受容体作動薬投与後の急激なPTHの低下により、低カルシ

ウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）を発現したとの報告がある。

## 【薬物動態】

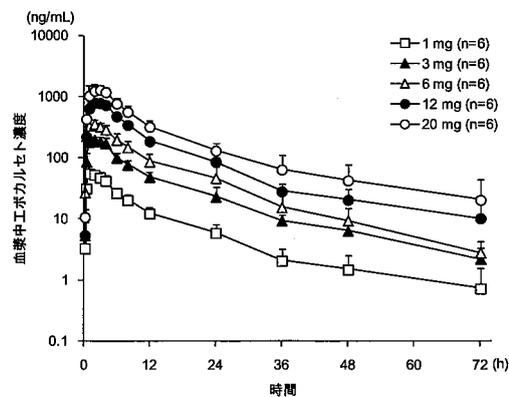
### 1. 単回投与時の血中濃度

#### (1) 健康成人<sup>1)</sup>

日本人健康成人に本剤 1、3、6、12 及び 20mg<sup>註)</sup> を絶食下单回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。血漿中エボカルセトの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、投与量に比例して増加した。

注) 本剤の承認された1日用量は、12mg までである。

日本人健康成人に単回投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



日本人健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ <sup>a)</sup> (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg (n=6)	58.8 ±13.2	1.50 1.00~3.00	601.6 ±170.3	19.77 ±13.82
3mg (n=6)	217 ±24	1.50 1.00~3.00	2239.7 ±269.5	17.32 ±6.74
6mg (n=6)	376 ±54	1.50 1.00~2.00	4038.5 ±1154.7	14.76 ±2.74
12mg (n=6)	867 ±109	2.00 1.00~3.00	8855.8 ±991.2	12.98 ±4.91
20mg (n=6)	1400 ±240	2.00 1.00~3.00	15307.4 ±4442.1	18.89 ±8.95

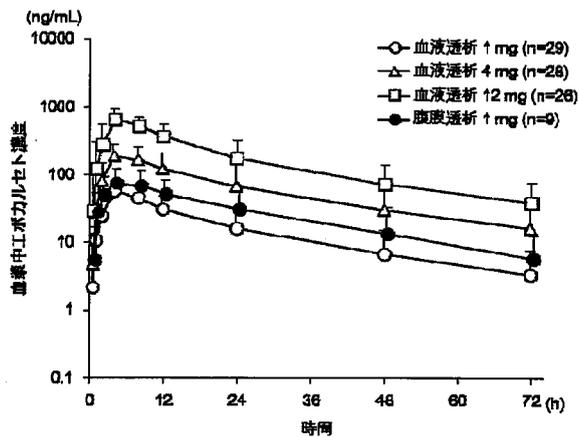
平均値±標準偏差

a): 中央値、最小値~最大値

(2) 二次性副甲状腺機能亢進症患者<sup>2-3)</sup>

血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1、4 及び 12mg 並びに腹膜透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者における本剤単回投与後の血漿中エボカルセトの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は、投与量に比例して増加した。

日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



血液透析: 血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者、腹膜透析: 腹膜透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者

日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	透析の種類	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1mg (n=29)	血液透析	61.9 ±21.6	4.00 1.95~11.88	1288.5 ±954.9	20.86 ±13.07
4mg (n=28)	血液透析	210 ±98	4.08 2.02~12.07	5267.8 ±5818.7	22.42 ±16.89
12mg (n=26)	血液透析	706 ±208	4.00 0.88~11.92	14680.4 ±8473.0	22.52 ±12.24
1mg (n=9)	腹膜透析	104 ±49	4.03 0.93~24.07	2040.5 ±938.5 <sup>b)</sup>	33.58 ±11.62 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差

a): 中央値、最小値~最大値

b): n=7

2. 反復投与時の血中濃度<sup>4)</sup>

日本人健康成人に本剤 6 及び 12mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは下記

のとおりである。いずれの投与量でも反復投与開始後速やかに定常状態に到達し、顕著な蓄積は認められなかった。

日本人健康成人に 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Day	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
6mg (n=6)	1	393 ±118	4.00 3.00~4.00	3447.1 ±721.3	-
6mg (n=6)	8	394 ±97	4.00 2.00~4.00	3860.6 ±643.3	18.50 ±3.76
12mg (n=5)	1	898 ±182	4.00 2.00~4.00	8517.8 ±2599.6	-
12mg (n=5)	8	1050 ±250	3.00 2.00~8.00	10836.3 ±4690.7	16.30 ±5.24

平均値±標準偏差

a): 中央値、最小値~最大値

3. 食事の影響<sup>5)</sup>

日本人健康成人に本剤 2mg を食後に単回経口投与したとき、絶食下投与に比べて、C<sub>max</sub> は約 20% の低下が認められたが、AUC<sub>0-t</sub> に影響は認められなかった。

4. 吸収<sup>6)</sup>

外国人健康成人にエボカルセト 1mg を単回経口投与及び<sup>14</sup>C-エボカルセト 4μg を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、62.7%であった。

5. 分布<sup>7-9)</sup>

in vitro でのヒト血球移行率は 5.2~9.2% であり、ヒト血漿蛋白結合率は 97.8~98.4% であった。血漿中の主結合蛋白はアルブミン及び α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白であった。また、日本人健康成人及び日本人肝機能障害患者での血漿蛋白結合率は 97.9~98.2% と同程度であった。

(参考) 動物実験の結果

<sup>14</sup>C-エボカルセトを雄性ラット (アルビノ及び有色ラット) に単回経口投与したとき、放射能はほぼ全身に分布し、アルビノラットで高い放射能が認められた組織はハーダー氏腺及び肝臓であった。有色ラットにおいて、眼球の放射能濃度はアルビノラットより高かった。更に、有色ラットの眼球、有色皮膚及びブドウ膜の放射能の消失は緩やかであり、<sup>14</sup>C-エボカルセト由来物質がメラニンに対して親和性を有することが示唆された。

## 6. 代謝<sup>6), 10)</sup>

- (1) <sup>14</sup>C-エボカルセトを用いた *in vitro* 試験において、エボカルセトの代謝に寄与する UGT 分子種及び CYP 分子種は UGT1A1、UGT1A3、CYP2D6 及び CYP3A4 であることが示唆されたが、ヒト肝ミクロソーム中で生成した代謝物はいずれも試料中放射能の 4%未満であり、極めて少なかった。
- (2) 外国人健康成人に <sup>14</sup>C-エボカルセト 1mg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く認められ、総放射能に対する未変化体の比は、 $C_{max}$  では 95.5%、 $AUC_{0-72}$  では 80.0%であった。血漿中の主な代謝物として、活性を有する代謝物であるタウリン抱合体及びグリシン抱合体が認められたが、総放射能に対するそれぞれの比は  $C_{max}$  では 7.5%及び 3.1%、 $AUC_{0-72}$  では 11.2%及び 8.5%であった。

## 7. 排泄<sup>6), 11)</sup>

外国人健康成人に <sup>14</sup>C-エボカルセト 1mg を単回経口投与したとき、投与後 264 時間までに、糞及び尿中にそれぞれ投与放射能の 32.7%及び 61.2%が排泄された。糞中には未変化体として投与放射能の 8.6%が排泄され、尿中には未変化体は認められなかった。

## 8. 肝機能障害患者<sup>8)</sup>

軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の日本人肝機能障害患者に本剤 1mg を単回経口投与したとき、日本人健康成人と比較して、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 2.18 倍及び 1.28 倍高かった。 $C_{max}$  はそれぞれ 1.10 倍及び 0.91 倍であり、顕著な差が認められなかった。

## 9. 透析による影響<sup>2-3)</sup>

血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤 1 及び 4mg を経口投与した後の、透析器の動脈側及び静脈側から同時採血して得られた血漿中エボカルセト濃度を比較した結果、透析による除去は認められなかった。また、腹膜透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤 1mg を経口投与した後の透析排液中エボカルセト濃度から算出された排泄率は 2.33%以下であり、透析排液への排泄はほとんど認められなかった。

## 10. 薬物相互作用<sup>12)</sup>

日本人健康成人にテオフィリン 100mg、エファビレンツ 200mg、レパグリニド 0.25mg、ジクロフェナクナトリウム 25mg 及びタダラフィル 5mg (1 日目及び 18 日目に経口投与) 及び本剤 6mg (4~20 日目に 1 日 1 回反復経口投与) を併用した。その結果、テオフィリンの  $AUC_{0-t}$  及び  $C_{max}$  は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.26 倍 (90%信頼区間: 1.19~1.33)、1.15 倍 (90%信頼区間: 1.10~1.20) であり、 $AUC_{0-t}$  の 90%信頼区間の上限値が基準値 1.25 を上回った。エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム及びタダラフィルの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  については、本剤併用の有無による影響は認められなかった。

### 【臨床成績】

#### 1. 第Ⅲ相比較試験 (血液透析)<sup>13)</sup>

血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、本剤は 1~8mg (開始用量: 1mg; ただし intact PTH 濃度 500pg/mL 以上の場合は 2mg)、実対照薬 (シナカルセト塩酸塩) は 12.5~100mg (開始用量: 25mg) の間で用量を調整し、1 日 1 回 30 週間経口投与した。その結果、投与開始 28~30 週の intact PTH 濃度平均値が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の目標を達成した被験者割合は、本剤では 72.7% (184/253 例)、シナカルセト塩酸塩では 76.7% (204/266 例) であった。達成した被験者割合の差 (本剤-シナカルセト塩酸塩) (差の両側 95%信頼区間) は、-4.0% (-11.4~3.5%) (非劣性マージン: -15%) であり、本剤のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示された。

#### 2. 長期投与試験 (血液透析)<sup>14)</sup>

血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者 137 例を対象に、本剤を 1mg より開始後 (ただし、intact PTH 濃度 500pg/mL 以上かつ血清補正カルシウム濃度 9.0mg/dL 以上の場合は 2mg より開始)、1~12mg の間で用量を調整し、1 日 1 回 52 週間経口投与した。投与開始後 52 週では、intact PTH 濃度が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の目標を達成した被験者割合は 72.3%であった。

### 3. 一般臨床試験（腹膜透析）<sup>15)</sup>

腹膜透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者 39 例を対象に、本剤を 1mg より開始後（ただし、intact PTH 濃度 500pg/mL 以上かつ血清補正カルシウム濃度 9.0mg/dL 以上の場合は 2mg より開始）、1～12mg の間で用量を調整し、1 日 1 回 52 週間経口投与した。投与開始後 30～32 週の intact PTH 濃度平均値が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の目標を達成した被験者割合は 71.8%であった。

#### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序<sup>16-20)</sup>

本剤は、副甲状腺細胞表面のカルシウム受容体を介して作用を発現する。カルシウム受容体は PTH 分泌に加え、PTH 生合成を制御している。本剤は、カルシウム受容体に作動し、主として PTH 分泌を抑制することで、血中 PTH 濃度を低下させる。

#### 2. 作用・効果<sup>18-20)</sup>

本剤は、正常ラット及びマウス並びに部分腎摘ラットへの単回及び反復経口投与により血中 PTH 及びカルシウム濃度を低下させた。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

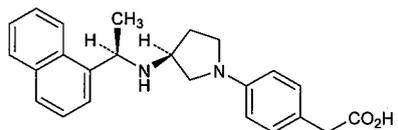
一般名：エボカルセト Evocalcet

化学名：2-{4-[(3S)-3-[[1(R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]amino]pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：374.48

化学構造式：



性状：白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトニトリル及びエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約 177°C（分解）

分配係数：logP = 1.00

#### 【包装】

オルケディア錠 1mg：[PTP] 100 錠（10 錠×10）

オルケディア錠 2mg：[PTP] 100 錠（10 錠×10）

#### 【主要文献及び文献請求先】

##### 〈主要文献〉

- 1) 社内資料：健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験
- 2) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 I/II 相臨床試験
- 3) 社内資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 I 相臨床試験
- 4) 社内資料：健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験
- 5) 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験
- 6) 社内資料：健康成人男性を対象としたマズバランス試験
- 7) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性 (*in vitro*)
- 8) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
- 9) 社内資料：ラットにおける組織分布
- 10) 社内資料：代謝に関与する酵素
- 11) 社内資料：*In vivo* 代謝プロファイル
- 12) 社内資料：健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験
- 13) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相臨床試験
- 14) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相臨床試験（長期投与試験）
- 15) 社内資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相臨床試験（一般臨床試験）
- 16) 社内資料：ヒトカルシウム受容体に対する作用
- 17) 社内資料：ヒトカルシウム受容体に対する作用様式
- 18) 社内資料：マウスにおける 2 週間反復経口投与による血漿中 PTH 及び Ca 濃度に対する作用
- 19) 社内資料：ラットにおける血清中 PTH 及び Ca 濃度に対する作用
- 20) 社内資料：部分腎摘ラットにおける 2 週間反復経口投与による血清中 PTH 及び Ca 濃度に対する作用

##### 〈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下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口  
〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1  
フリーダイヤル 0120-850-150  
電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102  
受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元  
協和発酵キリン株式会社  
東京都千代田区大手町 1-6-1

## (新聞発表用)

1	販売名	ガラフォルドカプセル 123 mg
2	一般名	ミガーラスタット塩酸塩
3	申請者名	Amicus Therapeutics 株式会社
4	成分・含量	1カプセル中にミガーラスタット塩酸塩 150 mg (ミガーラスタットとして 123 mg) を含有する
5	用法・用量	通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回 123 mg を隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。
6	効能・効果	ミガーラスタットに反応性のある <i>GLA</i> 遺伝子変異を伴うファブリー病
7	備考	本剤は、ファブリー病治療剤である。 添付文書(案)を別紙として添付



2018年YY月作成（第1版）

処方箋医薬品<sup>※</sup>

ファブリー病治療剤

# ガラフォルド<sup>®</sup>カプセル 123mg

GALAFOLD Capsules 123mg

ミガーラスタット塩酸塩

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2016年5月

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

有効成分 (1カプセル中)	ミガーラスタット塩酸塩 150mg (ミガーラスタットとして 123mg)
添加物	内容物：部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、青色二号
色・剤形	ボディが白色不透明でキャップが青色不透明の硬カプセル
外形	
大きさ	6.4 × 18.0mm (2号)
識別コード	A1001

### 【効能・効果】

ミガーラスタットに反応性のあるGLA遺伝子変異を伴うファブリー病

### （効能・効果に関連する使用上の注意）

1. 本剤はファブリー病と確定診断された患者に対して使用すること。
2. 本剤の投与開始に先立って、患者のGLA遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性を確認すること（【主要文献及び文献請求先】の項 問合せ先参照）。

### 【用法・用量】

通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。

### （用法・用量に関連する使用上の注意）

1. 本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後2時間を避けて投与すること（【薬物動態】の項参照）。
2. 投与時刻は原則毎回一定とする。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から12時間以内に服用すること。服用予定時刻から12時間を超えた場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。

### 【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤投与中は、定期的に腎機能、心機能、臨床検査値等を確認する等経過を十分に観察し、本剤投与で効果が認められない場合には治療法の変更を考慮すること。
  - (2) 重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、有効性及び安全性は検討されていないことから、重度の腎機能障害のある患者への投与は推奨されない。（【薬物動態】【臨床成績】【薬効薬理】の項参照）。

- (3) 酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。

### 2. 副作用

承認時までに実施された国際共同第III相試験及び海外第III相試験における成績では、本剤を投与されたファブリー病患者115例（日本人6例を含む）中47例（40.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛12例（10.4%）、下痢9例（7.8%）、及び浮動性めまい、悪心、及び錯感覚各6例（5.2%）であった。

### その他の副作用<sup>※</sup>

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満
心臓			動悸
耳および迷路			回転性めまい
胃腸		下痢、悪心	腹痛、便秘、口内乾燥、便秘切迫、消化不良
一般・全身			疲労、疼痛
臨床検査			血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加
筋骨格系および結合組織			筋痙縮、筋肉痛、斜頸、四肢痛
神経系	頭痛	浮動性めまい、錯感覚	感覚鈍麻
精神			うつ病
腎および尿路			蛋白尿
呼吸器、胸郭および縦隔			呼吸困難、鼻出血
皮膚および皮下組織			発疹、そう痒症

注）国際共同第III相試験及び海外第III相試験の結果から集計した。

### 3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[ウサギ胚胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量の244倍以上に相当するミガーラスタットの投与により、母動物毒性が発現し、着床後胚死亡率の増加、体重減少、流産、骨化遅延、軽微な骨異常の増加等が認められた。]
- (2) 授乳中の女性には投与しないこと。投与する場合には授乳を中止すること。[動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められた。]

## 5. 小児等への投与

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

## 6. 過量投与

海外の臨床試験において、健康成人に1250mg又は2000mgを単回投与したところ、最も頻りに報告された副作用は、頭痛及び浮動性めまいであった。

## 7. その他の注意

雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量の0.163倍、1.5倍に相当するミガーラスタットの投与により、受胎率の低下(それぞれ75%、55%)が認められた。受胎率の低下は投与中止4週間後に回復した。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与<sup>1</sup>

日本人健康成人男性(13例)にミガーラスタットとして123mgを絶食下に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表1 ミガーラスタット123mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>c</sup> (h)
123 (13例)	2124 (36.3)	3.50 (2.0-5.0)	11519 (27.4)	3.82 (0.25)

a: 幾何平均値(変動係数%)、b: 中央値(範囲)、c: 平均値(標準偏差)

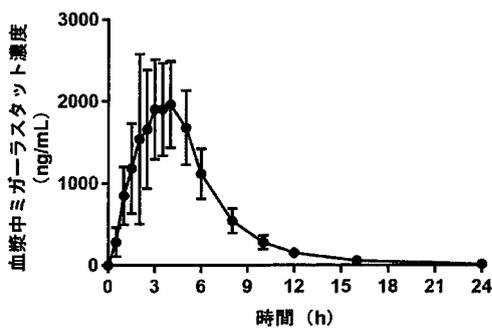


図1 ミガーラスタット123mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

##### (2) 反復投与<sup>2</sup>(外国人データ)

外国人女性ファブリー病患者(4例)にミガーラスタットとして123mgを12週間隔日経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与によって曝露量が増加する傾向は認められなかった。

表2 ミガーラスタットとして123mgを12週間隔日経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	測定時期 (day)	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a</sup> (ng·h/mL)
123 (4例)	1	1691 (22.0)	3.50 (1.00-4.00)	8942 (32.2)
	14	2029 (40.0)	2.96 (2.00-4.00)	10638 (35.6)
	84	1524 (23.3)	3.50 (2.00-4.00)	8582 (29.7)

a: 幾何平均値(変動係数%)、b: 中央値(範囲)

## 2. 吸収

### (1) 食事の影響(外国人データ)<sup>3</sup>

外国人健康成人(19例)にミガーラスタットとして123mgを絶食下、ブドウ糖飲料と同時、高脂肪食摂取の1時間前、軽食摂取の1時間前又は軽食摂取の1時間後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表3 投与タイミング別における薬物動態パラメータ

本剤の投与タイミング	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	絶食下投与に対する最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
絶食下投与 (19例)	1561 (33.8)	9805 (26.8)	-	-
ブドウ糖飲料との同時投与 (19例)	1408 (29.6)	8451 (28.8)	0.90 [0.80, 1.02]	0.86 [0.77, 0.97]
高脂肪食摂取の1時間前投与 (19例)	1323 (28.3)	6132 (26.8)	0.85 [0.75, 0.96]	0.63 [0.56, 0.70]
軽食摂取の1時間前投与 (19例)	1278 (39.6)	5668 (31.4)	0.82 [0.73, 0.93]	0.58 [0.52, 0.65]
軽食摂取の1時間後投与 (19例)	945 (28.3)	5890 (26.5)	0.61 [0.54, 0.68]	0.60 [0.54, 0.68]

幾何平均値(変動係数%)

### (2) 生物学的利用率(外国人データ)<sup>4</sup>

外国人健康成人(10例)にミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約75%であった。

## 3. 分布

日本人健康成人男性(13例)にミガーラスタットとして123mgを絶食下に単回経口投与したときのみかけの分布容積(V/F)は71.7Lであった<sup>1</sup>。

(*In vitro*データ) ミガーラスタットの<sup>14</sup>C標識体(1~100µmol/L)のヒト血漿タンパク非結合率は98.1~111%であった<sup>5</sup>。

## 4. 代謝

(外国人データ) 外国人健康成人男性(6例)にミガーラスタットの<sup>14</sup>C標識体123mgを単回経口投与したとき、投与24時間後までにプールした血漿中データから算出した血漿中総放射能に対する未変化体の割合は約77%であり、O-グルクロン酸抱合体(M1、M2及びM3)の割合は13%(5、2及び6%)であった<sup>6</sup>。

(*In vitro*データ) ミガーラスタットはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5に対する阻害作用、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4に対する誘導作用は示さなかった<sup>7-9</sup>。

## 5. 排泄

(外国人データ) 外国人健康成人男性(6例)にミガーラスタットの<sup>14</sup>C標識体123mgを単回経口投与したとき、投与240時間後までに投与放射能の77.2%が尿中に、20.4%が糞中に排泄された。また、投与12時間後までの投与放射能に対する未変化体及びO-グルクロン酸抱合体(M1、M2及びM3の合計)の尿中排泄率は55%及び5%であった<sup>6</sup>。

(*In vitro*データ) ミガーラスタットはBCRP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3及びOCT2の基質ではなく、BCRP、BSEP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2に対する阻害作用は示さなかった。また、SGLT1の基質であり、阻害作用(IC<sub>50</sub>値: 64.7mmol/L)を有することが示唆されたが、SGLT2の基質ではなく、阻害作用は示さなかった<sup>10-16</sup>。

6. 腎機能障害者（外国人データ）<sup>17</sup>

外国人腎機能正常者（CLcr $\geq$ 90mL/min、8例）、軽度腎機能障害者（60 $\leq$ CLcr $<$ 90mL/min、8例）、中等度腎機能障害者（30 $\leq$ CLcr $<$ 60mL/min、8例）及び重度腎機能障害者（15 $\leq$ CLcr $<$ 30mL/min、8例）にミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害者の半減期（幾何平均値）は6.4、7.7、22.2及び32.3時間であり、腎機能の低下に伴い延長した。

表4 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	腎機能正常者に対する 最小二乗幾何平均値の 比 [90%信頼区間]	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
腎機能正常者 (8例)	2100 (26.0)	12397 (27.7)	-	-
軽度腎機能障害者 (8例)	2191 (28.8)	14536 (30.7)	1.04 [0.79, 1.38]	1.17 [0.90, 1.53]
中等度腎機能障害者 (8例)	1868 (32.1)	22460 (42.2)	0.89 [0.67, 1.18]	1.81 [1.39, 2.36]
重度腎機能障害者 (8例)	2078 (45.5)	56154 (24.9)	0.99 [0.75, 1.31]	4.53 [3.48, 5.90]

幾何平均値（変動係数%）

7. 薬物相互作用（外国人データ）<sup>18</sup>

外国人男性ファブリー病患者（12例）にアガルシダーゼ アルファ0.2mg/kg又はアガルシダーゼ ベータ0.5mg/kg若しくは1.0mg/kgを静脈内投与下でミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表5 血漿中ミガーラスタット濃度又は血漿中 $\alpha$ -Gal A活性に及ぼす影響

アガルシダーゼ の投与量	血漿中ミガーラスタット濃度の最小二乗幾何平均値の比 <sup>a</sup> [90%信頼区間]		血漿中 $\alpha$ -Gal A活性の 最小二乗幾何平均値 の比 <sup>b</sup> [90%信頼区 間]	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
アガルシダーゼ アル ファ0.2mg/kg (4例)	1.03 [0.80, 1.31]	1.03 [0.67, 1.56]	1.71 [1.44, 2.02]	4.15 [3.28, 5.25]
アガルシダーゼ ベー タ0.5mg/kg (5例)	1.01 [0.70, 1.45]	1.10 [0.68, 1.78]	1.73 [1.35, 2.21]	2.83 [2.12, 3.77]
アガルシダーゼ ベー タ1.0mg/kg (3例)	0.95 [0.46, 1.95]	1.01 [0.65, 1.55]	1.39 [0.97, 2.01]	1.99 [1.50, 2.63]
全体 (12例)	1.00 [0.79, 1.26]	1.05 [0.81, 1.37]	1.63 [1.44, 1.84]	2.94 [2.43, 3.56]

a: アガルシダーゼ併用投与/本剤単独投与、b: 本剤併用投与/アガルシダーゼ単独投与

【臨床成績】<sup>19-21</sup>

1. 酵素補充療法からの切替えにおけるファブリー病患者に対する国際共同第III相試験

本試験は本剤と酵素補充療法（アガルシダーゼ アルファ又はベータ）の有効性及び安全性を評価するランダム化非盲検実薬対照試験である。酵素補充療法を実施中の日本人を含む18~72歳の男女ファブリー病患者57例（男性25例、女性32例、eGFR $\geq$ 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）を対象に、ミガーラスタット123mgが18ヵ月間隔日経口投与又は酵素補充療法が2週間に1回18ヵ月間点滴静脈内投与された。その後、12ヵ月間の非盲検継続投与期では全例にミガーラスタット123mgが隔日経口投与された。本剤に反応性のあるGLA遺伝子変異を有する52例（本剤群34例（日本人5例）、酵素補充療法群18例（日本人1例））が解析対象とされた。主要評価項目である投与18ヵ月時までの

糸球体ろ過量の年間変化量の結果は、下表のとおりであり、本剤群で酵素補充療法群と同等であった。

表6 糸球体ろ過量の年間変化量の結果

eGFR <sub>CKD-EPI</sub> * mGFR <sub>iohexol</sub> *		本剤群	酵素補充療法群
		ベースライン	88.7 $\pm$ 20.2 (34例)
	投与18ヵ月時	85.3 $\pm$ 20.5 (34例)	89.7 $\pm$ 21.2 (17例)
	年間変化量	-0.40 [-2.27, 1.48] (34例)	-1.03 [-3.64, 1.58] (18例)
	ベースライン	82.3 $\pm$ 16.9 (34例)	81.4 $\pm$ 23.9 (18例)
	投与18ヵ月時	75.6 $\pm$ 19.9 (34例)	82.9 $\pm$ 23.4 (16例)
	年間変化量	-4.35 [-7.65, -1.06] (34例)	-3.24 [-7.81, 1.33] (18例)

平均値 $\pm$ 標準偏差、最小二乗平均 [95%信頼区間]

\*単位 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

また、左室重量係数及び血漿中lyso-Gb<sub>3</sub>濃度の結果は下表のとおりであった。

表7 左室重量係数及び血漿中lyso-Gb<sub>3</sub>濃度の結果

左室重量係数 (g/m <sup>2</sup> )		本剤群	酵素補充療法群
		ベースライン	95.3 $\pm$ 22.8 (33例)
	投与18ヵ月時	89.4 $\pm$ 22.8 (32例)	90.6 $\pm$ 36.7 (13例)
	変化量	-6.6 [-11.0, -2.1] (31例)	-2.0 [-11.0, 7.0] (13例)
血漿中lyso-Gb <sub>3</sub> 濃度 (nmol/L)	ベースライン	6.35 (0.80, 59.07) (32例)	9.65 (0.85, 73.40) (17例)
	投与18ヵ月時	7.40 (1.01, 87.37) (31例)	6.41 (0.84, 62.50) (15例)
	変化量	0.55 (-2.27, 28.30) (31例)	-0.04 (-11.90, 2.57) (15例)

平均値 $\pm$ 標準偏差、左室重量係数：平均値 [95%信頼区間]、血漿中lyso-Gb<sub>3</sub>濃度：中央値（範囲）

投与18ヵ月時までに複合臨床的アウトカム\*（腎イベント、心イベント、脳血管イベント又は死亡）を発現した被験者割合は、本剤群で29%（10/34例）、酵素補充療法群で44%（8/18例）であった。

なお、本剤を30ヵ月間投与した被験者におけるeGFR<sub>CKD-EPI</sub>及びmGFR<sub>iohexol</sub>年間変化量は-1.72 [-2.65, -0.78] mL/min/1.73m<sup>2</sup>（31例）及び-2.75 [-4.81, -0.68] mL/min/1.73m<sup>2</sup>（30例）、左室重量係数の変化量は-3.8 [-8.9, 1.3] g/m<sup>2</sup>（28例）、複合臨床的アウトカムを発現した被験者割合は32%（10/31例）であった。

\*複合臨床的アウトカムは腎イベント、心イベント、脳血管イベント及び死亡からなり、各イベントの定義は以下のとおり。腎イベント：①ベースラインと比較してeGFR<sub>CKD-EPI</sub>が15mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上低下かつeGFR<sub>CKD-EPI</sub>が90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、又は②24時間尿タンパクがベースラインと比較して33%以上増加かつ24時間尿タンパクが300mg以上と定義された。

心イベント：心筋梗塞、不安定狭心症、新規の症候性不整脈（抗不整脈薬の投与、直流除細動、ペースメーカー又は植込み型除細動器を要する）、又はニューヨーク心臓協会分類III度又はIV度のうっ血性心不全と定義された。

脳血管イベント：脳卒中、又は一過性脳虚血発作と定義された。

2. 未治療のファブリー病患者に対する海外第III相試験

本試験は本剤の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。酵素補充療法を未実施又は6ヵ月以上実施していない16~74歳の外国人男女ファブリー病患者67例（男性24例、女性43例、eGFR $\geq$ 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）を対象に、ミガーラスタット123mg又はプラセボが6ヵ月間隔日経口投与された。その後、18ヵ月間の非盲検継続投与期では全例にミガーラスタット123mgが隔日経口投与された。本剤に反応性のあるGLA遺伝子変異を有する50例（プラセボ群22例、本剤群28例）における腎間質毛細血管あたりのGL-3封入体数の変化量は下表のとおりであった。

表 8 腎間質毛細血管あたりの GL-3 封入体数の  
変化量の結果

	ベース ライン	投与6 ヵ月時	投与6ヵ 月時ま での変 化量	投与12 ヵ月時	投与0/6~ 12ヵ月*時 までの変 化量
プラセボ- 本剤群	0.493 ±0.594 (20例)	0.565 ±0.975 (20例)	0.071 ±0.563 (20例)	0.312 ±0.628 (17例)	-0.330 ±0.626 (17例)
本剤- 本剤群	0.649 ±1.229 (25例)	0.389 ±0.792 (26例)	-0.250 ±0.513 (25例)	0.429 ±0.861 (22例)	-0.239 ±0.500 (22例)

平均値±標準偏差

\*投与0/6~12ヵ月：プラセボ-本剤群については投与6ヵ月時、本剤-本剤群についてはベースライン時からの変化量

本剤を18~24ヵ月間投与した被験者におけるeGFR<sub>CRD-EPI</sub>年間変化量は-0.30 [-1.65, 1.04] mL/min/1.73m<sup>2</sup> (41例)、左室重量係数の変化量は-7.7 [-15.4, -0.0] g/m<sup>2</sup> (27例)であった。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序<sup>22</sup>

ファブリー病はGLA遺伝子の変異によるα-Gal Aの活性低下により、GL-3等の基質が蓄積し、腎障害、心筋症、脳血管疾患等の組織障害をもたらす。特定のGLA遺伝子変異により、異常な高次構造をとる不安定なα-Gal Aが生成することがあるが<sup>23</sup>、ミガーラスタットはα-Gal Aに対する薬理学的シャペロンとして作用し、小胞体上で特定の変異型α-Gal Aに選択的かつ可逆的に結合してリソソームへの適切な輸送を促進する。リソソーム内では、ミガーラスタットが解離し、遊離したα-Gal Aにより蓄積したGL-3の分解作用を呈する。

#### 2. 薬理作用<sup>24</sup>

マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒト変異型α-Gal A導入遺伝子を発現させたファブリー病マウスモデルにミガーラスタットを経口投与した時、皮膚、心臓、腎臓、脳及び血漿中のα-Gal A活性は有意かつ用量依存的に増加し、GL-3濃度は低下した。また連日投与とレジメンと比較して、間欠投与とレジメン（隔日投与など）ではより高い組織中GL-3濃度低下作用が認められた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミガーラスタット塩酸塩

Migalastat Hydrochloride (JAN)

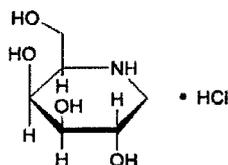
化学名：

(2R,3S,4R,5S)-2-(Hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>・HCl

分子量：199.63

構造式：



性状：白色～微褐色の結晶

溶解性：pH1.2~7.5の範囲の水溶液に溶けやすい。また、塩酸又は水に溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：約244℃

### 【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。
- ・ 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、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

### 【包装】

7カプセル 1シート PTP

### 【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 1) 社内資料：日本人健康成人での薬物動態試験 (MGM115806)
- 2) 社内資料：ファブリー病患者での薬物動態試験 (FAB-CL-204)
- 3) 社内資料：食事の影響に関する試験 (AT1001-016)
- 4) 社内資料：生物学的利用率に関する試験 (AT1001-018)
- 5) 社内資料：タンパク結合率の検討 (0332-145-02)
- 6) 社内資料：マスバランス試験 (AT1001-014)
- 7) 社内資料：CYP阻害に関する検討 (XT115084)
- 8) 社内資料：CYP誘導に関する検討 (XBL07624)
- 9) 社内資料：CYP誘導に関する検討 (XBL15798)
- 10) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (Amicus-01-02Dec2014)
- 11) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (Amicus-02-28Apr2015)
- 12) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (Amicus-04-03Nov2015)
- 13) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (2011N125700\_00)
- 14) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (2011N125739\_00)
- 15) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (OPT-2015-091)
- 16) 社内資料：トランスポーターに関する検討 (OPT-2015-090)
- 17) 社内資料：腎機能障害被験者での薬物動態試験 (AT1001-015)
- 18) 社内資料：アガルシダーゼとの併用試験 (AT1001-013)
- 19) 社内資料：国際共同臨床試験 (AT1001-012)
- 20) 社内資料：海外臨床試験 (AT1001-011)
- 21) 社内資料：海外臨床試験 (AT1001-041)
- 22) Benjamin ER et al. Mol Ther. 2012;20(4):717-26.
- 23) Fan JQ et al. Nat Med. 1999;5(1):112-5.
- 24) Khanna R, et al. Mol Ther. 2010;18(1):23-33.
- 25) ガラフォルドに反応性のあるGLA変異一覧表

文献請求先：

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Amicus Therapeutics株式会社

コールセンター

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-5-1

大手町ファーストスクエアアイーストタワー4階

フリーダイヤル 0120-907-477

受付時間：9:00～17:00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

### 【製造販売】

Amicus Therapeutics株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-5-1

大手町ファーストスクエアアイーストタワー4階

問合せ先 (GLA 遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性に関するお問合せ)：

患者の GLA 遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性は、Amicus Therapeutics 株式会社提供の「ガラフォルドに反応性のある GLA 変異一覧表<sup>25</sup>」又は専用のウェブサイト (www.galafoldamenabilitytable.com) を確認してください。「ガラフォルドに反応性のある GLA 変異一覧表<sup>25</sup>」又は専用のウェブサイトにて患者の GLA 遺伝子変異が掲載であった場合等には、下記にお問い合わせください。

コールセンター

フリーダイヤル 0120-907-477 e-mail info@amicusrx.jp

(新聞発表用)

1	販売名	アジレクト錠 0.5 mg、同錠 1 mg
2	一般名	ラサギリンメシル酸塩
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	アジレクト錠 0.5 mg (1 錠中ラサギリンとして 0.5 mg 含有) アジレクト錠 1 mg (1 錠中ラサギリンとして 1 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはラサギリンとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。
6	効能・効果	パーキンソン病
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、非可逆的かつ選択的なモノアミン酸化酵素B (MAO-B) 阻害作用を示し、シナプス間隙のドパミン濃度を高めることにより、ドパミンの作用を補強しパーキンソン病の症状を改善する薬剤である。

添付文書 (案)

パーキンソン病治療剤(選択的MAO-B阻害剤)

日本標準商品分類番号 871169

劇薬 処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

	承認番号	薬価収載	販売開始
1mg			
0.5mg			

貯法：室温保存  
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
 (使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

アジレクト<sup>®</sup>錠 1mg  
 アジレクト<sup>®</sup>錠 0.5mg

「タケダ」

Azilect<sup>®</sup> Tablets 1mg & 0.5mg

ラサギリンメシル酸塩錠

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

- 他の MAO 阻害薬(セレギリン塩酸塩)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩又はタベンタドール塩酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩及びロフェプラミン塩酸塩)、四環系抗うつ薬(マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩及びセチプチリンマレイン酸塩)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン及びエスシタロプラムシュウ酸塩)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(ミルナシبران塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(アトモキセチン塩酸塩)又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬(ミルタザピン)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 中等度以上の肝機能障害(Child-Pugh 分類 B 又は C)のある患者(【薬物動態】の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

- 軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A)のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。(「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)
- 低体重の患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。(「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)
- 高齢者では、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。(「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項参照)

**【使用上の注意】**

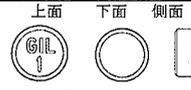
**1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- 軽度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 A)のある患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照)
- 低体重の患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照)
- 高齢者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「高齢者への投与」の項参照)

**2.重要な基本的注意**

- 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるため、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- 日中の傾眠、前兆のない突発的睡眠又は睡眠発作があらわれることがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。(「重大な副作用」の項参照)
- 病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状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。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。(「重大な副作用」の項参照)
- レボドパ含有製剤との併用によりジスキネジア等のレボドパ由来の副作用が増強されることがあるため、このような症状が認められた場合には、症状の程度に応じて適切な処置を行うこと。

**【組成・性状】**

	アジレクト錠 1mg	アジレクト錠 0.5mg
1錠中の有効成分	ラサギリンとして 1mg (ラサギリンメシル酸塩 1.56mg)	ラサギリンとして 0.5mg (ラサギリンメシル酸塩 0.78mg)
色調・剤形	白色～ほとんど白色の素錠	白色～ほとんど白色の素錠
識別コード	GIL 1	GIL 0.5
形状	上面 側面 	上面 側面 
直径(mm)	8.0	6.5
厚さ(mm)	約 3.2	約 2.4
質量(mg)	約 210	約 105

添加物：D-マンニトール、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸、タルク、軽質無水ケイ酸

**【効能・効果】**

パーキンソン病

**【用法・用量】**

通常、成人にはラサギリンとして 1mg を 1日 1回経口投与する。

**3.相互作用**

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 により代謝される。

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害薬 セレギリン塩酸塩 エフビー	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。	相加作用のおそれがある。
ベチジン塩酸塩含有製剤 ベチロルファン トラマドール塩酸塩 トラマール タベンタドール塩酸塩 タベンタ	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、トラマドール塩酸塩の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。
三環系抗うつ薬 アミトリプチリン塩酸塩 トリプタノール アモキサピン アモキサシ イミプラミン塩酸塩 トフラニール クロミプラミン塩酸塩 アナフラニール ドスレピン塩酸塩 プロチアデン トリミプラミンマレイン酸塩 スルモンチール ノルトリプチリン塩酸塩 ノリトレン ロフェプラミン塩酸塩 アンプリット	他のMAO-B阻害薬との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3日間の間隔を置くこと。	機序は不明であるが、相加・相乗作用のおそれがある。
四環系抗うつ薬 マプロチリン塩酸塩 ルジオミール ミアンセリン塩酸塩 テトラミド セチプテリンマレイン酸塩 テシブール		
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス デプロメル パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル 塩酸セルトラリン ジェイゾフト エスシタロプラムシュウ酸塩 レクサプロ	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン及びエスシタロプラムシュウ酸塩は少なくとも14日間の間隔を置くこと。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシبران塩酸塩 トレドミン デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサー	重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、ミルナシبران塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は少なくとも5日間、ベンラファキシン塩酸塩は少なくとも7日間の間隔を置くこと。	モノアミン神経伝達物質の分解が抑制され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 アトモキセチン塩酸塩 ストラテラ	重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに少なくとも14日間の間隔を置くこと。	
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬 ミルタザピン レメロン リフレックス	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに少なくとも14日間の間隔を置くこと。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が増強され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トラゾドン塩酸塩	トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合には、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりセロトニン濃度が更に高まるおそれがある。
交感神経刺激薬 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 ブソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	高血圧クリーゼを含む血圧上昇が報告されている。	本剤のMAO-B選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されるおそれがある。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有飲食物	脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりセロトニン濃度が更に高まるおそれがある。
CYP1A2 阻害薬 シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。	シプロフロキサシンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
CYP1A2 誘導薬 タバコ(喫煙) フェニトイン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP1A2を誘導するため、本剤のクリアランスを増加させる可能性がある。
チラミンを多く含有する飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等	チラミン含有量の高い飲食物を摂取した患者において、高血圧クリーゼを含む血圧上昇が報告されている。	本剤のMAO-B選択性が低下した場合、チラミンの代謝が抑制されるおそれがある。

4.副作用

承認時までの国内臨床試験において、1日1回ラサギリンとして0.5mg又は1mgを投与された696例中346例(49.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア(8.0%)、転倒(3.7%)及び鼻咽頭炎(3.2%)であった。

また、レドド含有製剤併用の海外臨床試験において、1日1回ラサギリンとして0.5mg又は1mgを投与された544例中299例(55.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア(12.3%)、悪心(6.6%)、浮動性めまい(5.1%)、頭痛(4.6%)、不眠症、起立性低血圧(各3.7%)及び転倒(3.5%)であった。(申請時)

(1) 重大な副作用

1) 起立性低血圧(2.4%)

起立性低血圧があらわれることがある。パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒のリスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 傾眠(1.4%)、突発的睡眠(0.4%)

日中に傾眠があらわれることがあり、さらに前兆のない突発的睡眠があらわれることもあるため、このような症状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。

3) 幻覚(2.7%)

幻覚、幻視、せん妄、幻聴、錯覚、失見当識等の精神症状があらわれることがあるため、観察を十分に行い、このような症状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。

4) 衝動制御障害(0.1%)

病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがあるため、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) セロトニン症候群(自発報告につき頻度不明)

セロトニン症候群があらわれることがあるため、不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、ミオクロヌス、発汗、

頻脈等のセロトニン症候群が疑われる症状が認められた場合には、投与を中止し、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。

6) 悪性症候群(自発報告につき頻度不明)

急激な減量又は中止により、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。また、本症発現時には白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることもある。このような症状が認められた場合には、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>2)</sup>
1) 精神神経系	ジスキネジア	頭痛、めまい、ジストニア、異常な夢	うつ病、平衡障害、錯乱
2) 消化器		悪心・嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥	鼓腸
3) 筋・骨格系		関節痛、関節炎、筋骨格痛、頸部痛	
4) 心血管系		狭心症、心筋梗塞	脳血管発作
5) その他		転倒、皮疹、食欲減退、結膜炎、発熱、体重減少、アレルギー、倦怠感、水疱性皮疹、白血球減少症、インフルエンザ	鼻炎、尿意切迫、手根管症候群、皮膚癌、悪性黒色腫

注2)外国で報告された副作用については頻度不明とした。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の女性への投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験(ウサギ)において、本剤とレボドパカルビドパを併用投与した場合、本剤の最大臨床用量(ラサギリンとして1mg/日)における曝露量(AUC)の約8倍を超える曝露量で、着床後胚死亡率の増加が認められた。]

(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。また、動物試験(ラット)でプロラクチン分泌の阻害が認められた。]

7.小児等への投与

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

8.過量投与

本剤の過量投与によりMAO-Bの阻害作用に加えて、MAO-Aの阻害作用があらわれ、MAO-A阻害による副作用が発現する可能性があるため、患者の状態には十分注意すること。

本剤3~100mgの過量投与により軽躁、高血圧クリーゼ、セロトニン症候群等の症状が報告されている。また、レボドパ含有製剤併用の患者に対する用量漸増試験において、本剤10mg/日投与により高血圧又は起立性低血圧等の心血管系の副作用が発現し、本剤投与中止によ

り回復した。

なお、本剤に特異的な解毒剤はない。症状に応じた適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

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

10.その他の注意

海外臨床試験において悪性黒色腫が報告された。

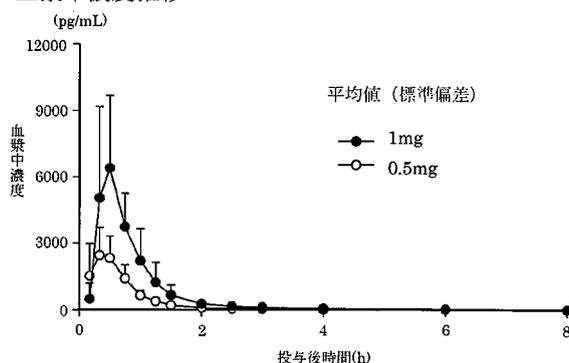
【薬物動態】

1.血中濃度

(1)単回投与<sup>1)</sup>

健康成人にラサギリンとして1mg及び0.5mg(各8例)を単回投与した時のラサギリンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

血漿中濃度推移



薬物動態学的パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (pg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>∞</sub> <sup>a)</sup> (h·pg/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h)
1mg	7431(3122)	0.500	4743(1651)	1.830(0.486)
0.5mg	3196(956)	0.330	1999(395)	1.260(0.376)

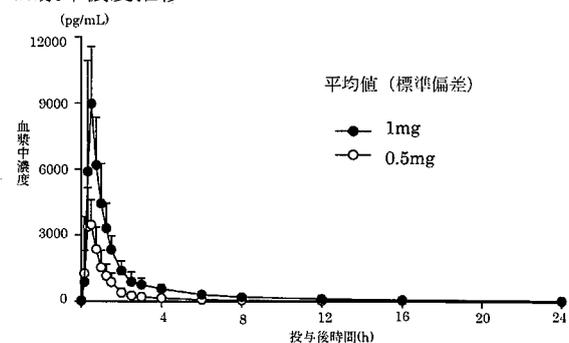
a) 平均値(標準偏差)

b) 中央値

(2)反復投与<sup>2)</sup>

健康成人にラサギリンとして1mg及び0.5mg(各8例)を1日1回10日間反復投与した時のラサギリンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

血漿中濃度推移



薬物動態学的パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (pg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>τ</sub> <sup>a)</sup> (h·pg/mL)	t(1/2) <sup>b)</sup> (h)
1mg	9846(4400)	0.500	11867(5062)	5.850(2.265)
0.5mg	3950(1167)	0.420	4105(1872)	3.710(2.161)

a) 平均値(標準偏差)

b) 中央値

2.吸収

(1)バイオアベイラビリティ<sup>3)</sup>

本剤単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約35%であった。

(2)食事の影響<sup>4)</sup>

健康成人(18例)にラサギリンとして2mg<sup>\*</sup>を単回経口投与した時のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した。空腹時投与と比較して、ラサギリンのC<sub>max</sub>の平均値は食後投与で約60%の低下が認められ、AUC<sub>last</sub>及びAUC(0→inf)の平均値は食後投与でそれぞれ約23%及び約22%の低下が認められた。(外国人データ)

3.分布

<sup>14</sup>C-ラサギリン塩酸塩を*in vitro*でヒト血漿に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を評価した。<sup>14</sup>C-ラサギリンのヒトの血漿蛋白結合率は0.83、8.26及び82.6ng/mLの濃度において、男性で90.4~93.7%、女性で88.6~92.8%であった。<sup>5)</sup>

健康成人(14例)にラサギリンとして2mg<sup>\*</sup>を単回静脈内投与した時のラサギリンの定常状態における分布容積は86.7±39.0L(平均値±標準偏差)であった。(外国人データ)<sup>6)</sup>

4.代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、ラサギリンの代謝に主に関与するCYP分子種はCYP1A2であることが示唆された。<sup>7)</sup>

ラサギリンの主な消失経路は酸化的代謝又は抱合であると考えられる。<sup>8)</sup>

5.排泄<sup>9)</sup>

健康成人(2例)に<sup>14</sup>C-ラサギリン2mg<sup>\*</sup>を単回投与した時、38日間の採取期間を通じて、尿中に投与放射能の62.6%、糞便中に投与放射能の21.8%が排泄された。また、尿中に未変化体はほとんど認められなかった。(外国人データ)

6.低体重の患者における薬物動態<sup>10)</sup>

パーキンソン病患者(352例)にラサギリンとして1、2mg<sup>\*</sup>及びプラセボを1日1回52週間(プラセボ投与群においては27週目は1mg、28週目から2mg)投与した時の母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの定常状態におけるCL/Fの低下は体重低下と関連した。解析対象集団の中で最も体重が軽かった42.3kgの患者で予想される定常状態におけるCL/Fは70kgの患者よりも約30%低いと推定された。(外国人データ)

7.高齢者における薬物動態<sup>11)</sup>

パーキンソン病患者(352例)にラサギリンとして1、2mg<sup>\*</sup>及びプラセボを1日1回52週間(プラセボ投与群においては27週目は1mg、28週目から2mg)投与した時の母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの定常状態におけるCL/Fの低下は年齢増加と関連した。79歳の患者で予想される定常状態におけるCL/Fは60歳の患者よりも約11%低く、32歳の患者よりも約30%低いと推

定された。(外国人データ)

8.腎機能障害時の動態<sup>12)</sup>

中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス:30~49mL/min)(12例)にラサギリンとして1mgを1日1回8日間反復投与した時、ラサギリンのAUC<sub>τ</sub>及びC<sub>max</sub>は健康成人と比較しそれぞれ92.6%及び79.0%であった。(外国人データ)

9.肝機能障害時の動態<sup>13)</sup>

軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A)(8例)にラサギリンとして1mgを投与した時、ラサギリンのAUC<sub>last</sub>及びC<sub>max</sub>は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ134.7%及び115.0%、1日1回7日間反復投与時でそれぞれ180.2%及び138.1%であった。中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)(8例)にラサギリンとして1mgを投与した時、ラサギリンのAUC<sub>last</sub>及びC<sub>max</sub>は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ217.8%及び196.1%、1日1回7日間反復投与時でそれぞれ668.2%及び183.2%であった。(外国人データ)

10.薬物間相互作用

(1)レボドパ/カルビドパ<sup>14)</sup>

パーキンソン病患者(21例)にレボドパ/カルビドパ併用投与下でラサギリンとして1mgを1日1回反復投与した時、ラサギリンとして1mgを単独投与した時と比較して、ラサギリンの定常状態におけるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub>はそれぞれ107.8%及び106.2%であった。(外国人データ)

(2)シプロフロキサシン<sup>15)</sup>

健康成人(13例)を対象にシプロフロキサシン500mg(CYP1A2阻害薬)がラサギリンとして2mg<sup>\*</sup>を1日1回反復投与した時の薬物動態に及ぼす影響を評価した。シプロフロキサシンと併用投与した時、ラサギリン単独投与時と比較して、定常状態時のラサギリンのAUC<sub>τ</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ197.5%及び98.2%であった。(外国人データ)

(3)テオフィリン<sup>16)</sup>

健康成人(18例)を対象にテオフィリン(1回250~500mgを1日2回反復投与、CYP1A2基質)とラサギリン(1mgを1日1回反復投与)を併用投与した時の薬物相互作用を評価した。テオフィリンの薬物動態はラサギリンによる影響を受けなかった。同様にラサギリンの薬物動態はテオフィリンによる影響を受けなかった。(外国人データ)

(4)チラミン<sup>17)</sup>

健康成人にセレギリン5mgを1日2回14日間投与した時(15例)と、ラサギリンとして1、2、4、6mg<sup>\*</sup>を1日1回14日間(2mgのみ1日1回14日間又は30日間)投与した時(各15、27、17、12例)のチラミン(12.5~800mg)感受性を比較した。ラサギリンとして1mgを投与した時とセレギリン5mgを1日2回投与した時とでチラミンに対する感受性は同様であった。また、ラサギリンとして2mgを1日1回30日間投与した時のチラミンに対する感受性はラサギリンとして2mgを1日1回14日間投与した時と比較して低く、ラサギリンのチラミン感受性に対する影響は投与2週間以内に定常状態に達することが示唆された。本剤群のチラミンに対する感受性は、用量に応じて増加する傾向がみられた。(外国人データ)

## 11.喫煙の影響<sup>18)</sup>

パーキンソン病患者(352例)に本剤1、2mg<sup>\*</sup>又はプラセボ錠を1日1回52週間(プラセボ投与群においては27週目は1mg、28週目から2mg)投与した母集団薬物動態解析の結果、喫煙者におけるラサギリンの定常状態におけるCL/Fは非喫煙者及び元喫煙者と比較して39.1%高いと推定された。(外国人データ)

※本剤の国内承認用量は1日1回1mgである。

### 【臨床成績】

#### 1.レボドパ含有製剤非併用

##### (1)二重盲検比較試験<sup>19)</sup>

レボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量について、プラセボ群と比較して本剤1mg群で統計学的に有意な改善がみられた(p<0.0001、治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、投与群及び観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアを因子とした共分散分析モデル)。

治療期26週(LOCF)及び観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコア

投与群 <sup>a)</sup>	観察期終了時 <sup>b)</sup>	治療期26週(LOCF) <sup>b)</sup>
本剤1mg群 n=117	34.4 (16.95) n=117	29.0 (16.81) n=115
プラセボ群 n=126	33.8 (14.43) n=126	35.6 (16.99) n=125

治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量(主要評価項目)

投与群 <sup>a)</sup>	治療期26週(LOCF)－観察期終了時 <sup>c,d)</sup>	プラセボ群との投与群間差 <sup>e)</sup>		
		点推定値	両側95%信頼区間 [下限, 上限]	p値
本剤1mg群 n=117	-4.52 (0.784)	-6.39	[-8.530, -4.250]	<0.0001
プラセボ群 n=126	1.87 (0.752)	-	-	-

LOCF: Last observation carried forward

MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale(Part II: 日常生活で経験する運動症状の側面, Part III: 運動症状の調査)

- a) 解析対象集団の例数
- b) 平均値(標準偏差)
- c) 調整済み平均値(標準誤差)
- d) 治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、投与群及び観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づく

#### (2)継続長期投与試験<sup>20)</sup>

無作為化二重盲検比較試験完了後の継続長期投与試験において、本剤1mg群(二重盲検比較試験で本剤1mg群に割り付けられ、継続長期投与試験でも引き続き本剤1mgが投与された群)のMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期6週で-2.9(5.78)(115例)、52週(LOCF)で-2.8(9.62)(115例)であり、長期投与時も効果が持続した。

#### 2.レボドパ含有製剤併用

##### (1)二重盲検比較試験<sup>21)</sup>

Wearing off現象を伴うレボドパ含有製剤併用のパーキンソン病患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、プラセボ群と比較して本剤1mg群及び0.5mg群でそれぞれ統計学的に有意な短

縮がみられた(p=0.0006及びp=0.0140、治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、投与群及び観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル(対比係数は、投与群(プラセボ群、本剤0.5、1mg群)に対してそれぞれ(-1, 0, 1)及び(-1, 1, 0)とした)、第一種の過誤確率を抑制するため、閉検定手順により、高用量から順に各本剤群とプラセボ群の比較を行った)。

治療期及び観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間

投与群 <sup>a)</sup>	観察期終了時 <sup>b)</sup> (時間)	治療期 <sup>b)</sup> (時間)
本剤1mg群 n=129	6.12 (2.430) n=129	4.82 (2.496) n=122
本剤0.5mg群 n=133	6.33 (2.562) n=133	5.20 (2.627) n=126
プラセボ群 n=141	6.05 (2.278) n=141	5.55 (2.771) n=138

治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量(主要評価項目)

投与群 <sup>a)</sup>	治療期－観察期終了時 <sup>b,h)</sup> (時間)	プラセボ群との投与群間差 <sup>b)</sup>		
		点推定値	両側95%信頼区間 [下限, 上限]	p値
本剤1mg群 n=129	-1.35 (0.177)	-0.84	[-1.320, -0.364]	0.0006
本剤0.5mg群 n=133	-1.11 (0.174)	-0.60	[-1.070, -0.122]	0.0140
プラセボ群 n=141	-0.51 (0.167)	-	-	-

治療期における1日あたりの平均オフ時間:治療期6、14、及び26週の来院前7日間(計21日間)の平均値  
観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間:観察期終了時の来院前7日間の平均値

- e) 解析対象集団の例数
- f) 平均値(標準偏差)
- g) 調整済み平均値(標準誤差)
- h) 治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、投与群及び観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づく

#### (2)非盲検長期投与試験<sup>22)</sup>

レボドパ含有製剤併用のパーキンソン病患者を対象とした非盲検長期投与試験において、1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期6週で-0.93(2.689)(105例)、52週(LOCF)で-0.89(2.537)(106例)、MDS-UPDRS Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期6週で-5.5(7.89)(213例)、52週(LOCF)で-7.6(10.45)(215例)であり、長期投与時も効果が持続した。

### 【薬効薬理】

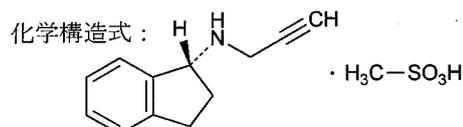
#### 1. 作用機序

ラサギリンは非可逆的かつ選択的なMAO-B阻害作用を示し<sup>23)</sup>、線条体における細胞外ドパミン濃度を増加させる<sup>24)</sup>。ドパミン濃度の上昇により、ドパミン作動性運動機能障害を改善する<sup>25,26)</sup>。

#### 2. MAO-B阻害作用

ラサギリンのヒト及びラットにおける*in vitro*脳内MAO-B阻害のIC50値は2.5~20nmol/Lである。MAO-A阻害における同値と比べると0.01~0.05であることから、MAO-Bに対する高い選択性を有する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】



一般名：ラサギリンメシル酸塩  
(Rasagiline Mesilate) [JAN]  
化学名：*N*-[(1*R*)-Indan-1-yl]propyn-3-amine  
monomethanesulfonate  
分子式： $C_{12}H_{13}N \cdot CH_4O_3S$   
分子量：267.34  
融点：157.0°C  
性状：白色～ほとんど白色の粉末

### 【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】

錠 1mg :100錠(10錠×10)  
錠 0.5mg :100錠(10錠×10)

### 【主要文献】

- (1) ラサギリンの薬物動態試験成績①(社内資料)
- (2) ラサギリンの薬物動態試験成績②(社内資料)
- (3) ラサギリンの吸収に関する検討(社内資料)
- (4) ラサギリンの食事の影響に関する検討(社内資料)
- (5) ラサギリンの分布に関する検討①(社内資料)
- (6) ラサギリンの分布に関する検討②(社内資料)
- (7) ラサギリンの代謝に関する検討①(社内資料)
- (8) ラサギリンの代謝に関する検討②(社内資料)
- (9) ラサギリンの排泄に関する検討(社内資料)
- (10) ラサギリンの低体重の患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- (11) ラサギリンの高齢者における薬物動態試験成績(社内資料)
- (12) ラサギリンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- (13) ラサギリンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- (14) ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討①(社内資料)
- (15) ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討②(社内資料)
- (16) ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討③(社内資料)
- (17) ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討④(社内資料)
- (18) ラサギリンの喫煙の影響に関する検討(社内資料)
- (19) ラサギリンの臨床試験成績①(社内資料)
- (20) ラサギリンの臨床試験成績②(社内資料)
- (21) ラサギリンの臨床試験成績③(社内資料)
- (22) ラサギリンの臨床試験成績④(社内資料)
- (23) Youdim MB, et al. : Br. J. Pharmacol., 132, : 500, 2001
- (24) Lamensdorf I, et al. : J. Neurochem., 67, 1532, : 1996
- (25) Speiser Z, et al. : J. Neural Transm. Suppl., 52, : 287, 1998
- (26) Kupsch A, et al. : J. Neural Transm. (Vienna), 108, : 985, 2001

### 【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。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号  
フリーダイヤル 0120-566-587  
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

提携

**Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**

(新聞発表用)

1	販売名	ゾフルーザ錠 10 mg、同錠 20 mg								
2	一般名	バロキサビル マルボキシシル								
3	申請者名	塩野義製薬株式会社								
4	成分・含量	ゾフルーザ錠 10 mg : 1 錠中にバロキサビル マルボキシシルを 10 mg 含有する錠剤 ゾフルーザ錠 20 mg : 1 錠中にバロキサビル マルボキシシルを 20 mg 含有する錠剤								
5	用法・用量	<p>1. 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、20 mg 錠 2 錠（バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80 kg 以上の患者には 20 mg 錠 4 錠（バロキサビル マルボキシシルとして 80 mg）を単回経口投与する。</p> <p>2. 通常、12 歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。</p> <table border="1"><thead><tr><th>体重</th><th>用量</th></tr></thead><tbody><tr><td>40 kg 以上</td><td>20 mg 錠 2 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)</td></tr><tr><td>20 kg 以上 40 kg 未満</td><td>20 mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)</td></tr><tr><td>10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>10 mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 10 mg)</td></tr></tbody></table>	体重	用量	40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)	20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)	10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 10 mg)
体重	用量									
40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 40 mg)									
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 20 mg)									
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠 (バロキサビル マルボキシシルとして 10 mg)									
6	効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症								
7	備考	取扱い区分 : 1- (1) 新有効成分含有医薬品 「添付文書 (案)」を別紙として添付 本剤は、生体内で活性体となり、インフルエンザウイルス感染細胞内の宿主 pre-mRNA のキャップ構造を切断するエンドヌクレアーゼ活性に対する阻害作用を有するバロキサビル マルボキシシルを含有する錠剤である。								

2018年2月作成（第1版）

貯 法：室温保存  
有効期間：2年

日本標準商品分類番号

87625

抗インフルエンザウイルス剤  
処方箋医薬品<sup>※1)</sup>

# ゾフルーザ錠 10mg ゾフルーザ錠 20mg

パロキサビル マルボキシル錠

## XOFLUZA

 シオノギ製薬

	10mg	20mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

### 【警告】

本剤の投与にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

販売名	ゾフルーザ錠 10mg	ゾフルーザ錠 20mg
成分・含量 (1錠中)	パロキサビル マルボキシル 10mg	パロキサビル マルボキシル 20mg
添加物	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアрилナトリウム	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアрилナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク

#### 2. 性状

販売名	ゾフルーザ錠 10mg	ゾフルーザ錠 20mg
性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の割線入り素錠である。	白色～淡黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.65mm	長径 約 8.5mm 短径 約 4.4mm 厚さ 約 3.40mm
重量	約 61mg	約 127mg
識別コード	⑩ 771:10	⑩ 772:20

### 【効能・効果】

#### A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

##### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
- 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤は細菌感染症には効果がない。[「重要な基本的注意」の項参照]

### 【用法・用量】

- 通常、成人及び12歳以上の小児には、20mg錠2錠（パロキサビル マルボキシルとして40mg）を単回経口投与する。ただし、体重80kg以上の患者には20mg錠4錠（パロキサビル マルボキシルとして80mg）を単回経口投与する。
- 通常、12歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40kg以上	20mg錠2錠 (パロキサビル マルボキシルとして40mg)
20kg以上 40kg未満	20mg錠1錠 (パロキサビル マルボキシルとして20mg)
10kg以上 20kg未満	10mg錠1錠 (パロキサビル マルボキシルとして10mg)

##### <用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。[症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。]

### 【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）  
重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）〕
- 重要な基本的注意
  - 因果関係は不明であるものの、抗インフルエンザウイルス薬投与後に異常行動等の精神・神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
  - 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 3. 副作用

成人及び12歳以上の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例910例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は49例(5.4%)に認められた。主なものは、下痢12例(1.3%)、ALT(GPT)増加8例(0.9%)であった。(承認時)

12歳未満の小児を対象とした臨床試験における安全性評価対象例105例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は4例(3.8%)に認められた。主なものは、下痢2例(1.9%)であった。(承認時)

種類\頻度	1%以上	1%未満
精神神経系		頭痛
消化器	下痢	
その他		ALT(GPT)増加, AST(GOT)増加

### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性は認められなかったが、ウサギにおける高用量投与で、流産及び頸部過剰肋骨が報告されている<sup>1)</sup>。また、ラットにおいて胎盤通過が認められている<sup>2)</sup>。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている<sup>2)</sup>。]

### 6. 小児等への投与

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

(2) 小児に対しては、本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

### 7. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていないが、副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

### 8. 適用上の注意

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

### 9. その他の注意

ラットにおいて本薬投与によりプロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長が認められたが、ビタミンKとの併用時にはPT及びAPTTの延長は認められなかったとの報告がある<sup>3)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

パロキサビル マルボキシビルは小腸、血液、肝臓中のエステラーゼによって速やかにパロキサビル マルボキシビル活性体に加水分解され、血漿中にはパロキサビル マルボキシビルはほとんど検出されなかった<sup>4)</sup>。

### (1) 健康成人

健康成人男性に、パロキサビル マルボキシビル40mgを空腹時(14例)又は普通食摂取後(14例)に単回経口投与したときのパロキサビル マルボキシビル活性体の薬物動態パラメータを表1に、平均血漿中濃度推移を図1に示す。空腹時投与と比べ食後投与でCmaxは48%、AUCは36%減少した。Tmaxの中央値はいずれも4時間であった<sup>4)</sup>。

表1 単回経口投与時のパロキサビル マルボキシビル活性体の薬物動態パラメータ

投与量	食事条件	例数	Cmax <sup>※1</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>※2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※1</sup> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2,z</sub> <sup>※1</sup> (hr)
40mg	空腹時	14	133±26.3	4(3-5)	7206±1325	95.8±18.2
40mg	食後	14	72.5±28.3	4(0.5-5)	4846±1814	99.6±19.6

※1: 平均値±標準偏差

※2: 中央値(最小値-最大値)

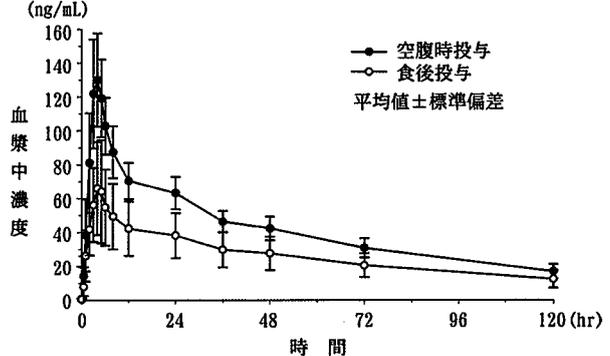


図1 単回経口投与時のパロキサビル マルボキシビル活性体の平均血漿中濃度推移

### (2) 成人及び12歳以上の小児患者

12歳以上65歳未満の患者及び健康成人1109例から得られたパロキサビル マルボキシビル活性体の血漿中濃度データ(8310ポイント)を用いて母集団薬物動態解析を行った。この母集団薬物動態解析の結果を基に、国際共同第Ⅲ相臨床試験(体重80kg未満は40mg, 80kg以上は80mgを投与)における日本人患者343例の薬物動態パラメータ推定値を表2に示す<sup>4)</sup>。

表2 成人患者及び12歳以上の小児患者でのパロキサビル マルボキシビル活性体の推定薬物動態パラメータ

投与量(体重)	例数	体重 <sup>※1</sup> (kg)	Cmax <sup>※2</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※2</sup> (ng·hr/mL)
40mg(80kg未満)	309	59.1±9.62	102 (23.9-244)	6598 (2186-14690)
80mg(80kg以上)	34	88.8±7.64	126 (33.3-243)	9949 (4122-18330)

※1: 平均値±標準偏差

※2: 平均値(最小値-最大値), 母集団薬物動態解析ソフトNONMEM<sup>®</sup>に基づく薬物動態パラメータを用いたベイズ推定値

### (3) 12歳未満の小児患者

12歳未満の小児患者(105例)にパロキサビル マルボキシビルを体重に応じて10~40mg単回経口投与したときのパロキサビル マルボキシビル活性体の血漿中濃度推移を図2に示す。

パロキサビル マルボキシビル活性体の血漿中濃度データ(328ポイント)を用いて母集団薬物動態解析を行い、得られた薬物動態パラメータ推定値を表3に示す<sup>4)</sup>。

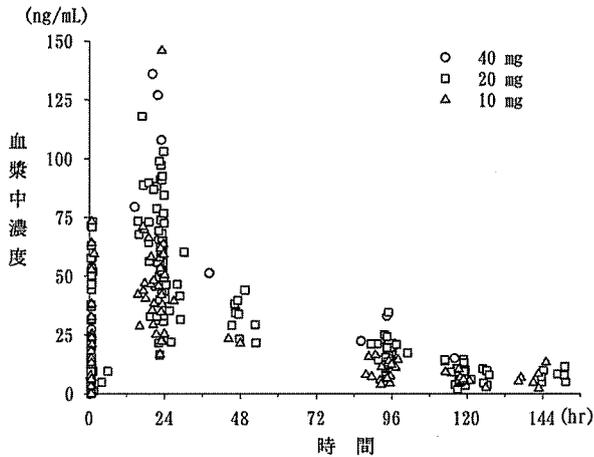


図2 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の血漿中濃度推移

表3 12歳未満の小児患者でのパロキサビル マルボキシル活性体の推定薬物動態パラメータ

投与量 (体重)	例数	体重 <sup>※1</sup> (kg)	Cmax <sup>※2</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>※2</sup> (ng·hr/mL)
40mg (40kg以上)	8	45.8±3.80	115 (58.8-145)	7236 (6014-10160)
20mg (20kg以上40kg未満)	66	27.3±4.98	100 (37.6-150)	5081 (2316-9115)
10mg (10kg以上20kg未満)	31	16.3±2.04	76.9 (43.2-109)	3408 (2170-5344)

※1: 平均値±標準偏差

※2: 平均値 (最小値-最大値), 母集団薬物動態解析ソフト NONMEM<sup>®</sup>に基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値。なお最終モデルはパロキサビル マルボキシル 5mg 投与例の血漿中濃度データ (5kg以上10kg未満の2例, 6ポイント) を含めて構築された。

## 2. 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 及び肝機能正常者各8例にパロキサビル マルボキシル 40mg を空腹時単回経口投与したとき, 中等度肝機能障害患者での Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> は, 肝機能正常者のそれぞれ 0.80 倍及び 1.1 倍であった<sup>4)</sup>。(外国人によるデータ)

## 3. 分布

パロキサビル マルボキシル活性体のヒト血清蛋白結合率は 92.9~93.9%, ヒト血球移行率は 48.5~54.4% であった<sup>5)</sup>。

## 4. 代謝

(1) 健康成人男性 6 例に [<sup>14</sup>C]-パロキサビル マルボキシル を空腹時単回経口投与したとき, 血漿中では主にパロキサビル マルボキシル活性体が検出され, その他, パロキサビル マルボキシル活性体のグルクロン酸抱合体及び酸化体が検出された<sup>4)</sup>。(外国人によるデータ)

(2) *In vitro* 代謝試験の結果, パロキサビル マルボキシル活性体は UGT1A3 によりグルクロン酸抱合体に代謝され, CYP3A によりスルホキシド体に代謝されると推定された<sup>6)</sup>。

## 5. 排泄

健康成人男性 6 例に [<sup>14</sup>C]-パロキサビル マルボキシル 40mg を空腹時単回経口投与したとき, 投与された放射能の 80% 及び 14.7% がそれぞれ糞中及び尿中へ排泄された。投与量の 3.28% が尿中にパロキサビル マルボキシル活性体として排泄された<sup>4)</sup>。(外国人によるデータ)

## 6. 薬物相互作用

### (1) *In vitro* 試験

*In vitro* 試験の結果, パロキサビル マルボキシルは CYP2B6, CYP2C8 及び CYP3A を, パロキサビル マルボキシル活性体は CYP2B6 及び CYP3A を濃度依存的に弱く阻害した<sup>7)</sup>。また, パロキサビル マルボキシルは P-糖蛋白を阻害し, パロキサビル マルボキシル活性体は P-糖蛋白及び BCRP を阻害した。パロキサビル マルボキシル及びその活性体は P-糖蛋白の基質であった<sup>8)</sup>。

### (2) 臨床試験 (外国人によるデータ)

健康成人を対象に薬物相互作用を検討した。パロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表 4 に, 併用薬の薬物動態に及ぼすパロキサビル マルボキシルの影響を表 5 に示す<sup>9)</sup>。

表4 パロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	パロキサビル マルボキシル活性体の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
	併用薬	本剤		Cmax	AUC <sub>0-∞</sub>
イトラコナゾール (P-糖蛋白阻害剤)	200mg <sup>※1</sup> 1日1回	20mg <sup>※1</sup> 単回	12	1.33 [1.14, 1.55]	1.23 [1.09, 1.38]
プロベネシド (UGT 阻害剤)	500mg <sup>※2</sup> 1日2回	80mg <sup>※2</sup> 単回	12	0.79 [0.65, 0.96]	0.75 [0.66, 0.86]

※1: イトラコナゾール 200mg を 1日1回 (1日目は2回) 19日間反復投与し, 投与5日目にパロキサビル マルボキシル 20mg 空腹時単回投与を併用

※2: プロベネシド 500mg を 1日2回 18日間反復投与し, 投与4日目にパロキサビル マルボキシル 80mg 空腹時単回投与を併用

表5 併用薬の薬物動態に及ぼすパロキサビル マルボキシルの影響

併用薬	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
	併用薬	本剤		Cmax	AUC <sub>0-∞</sub>
ミダゾラム (CYP3A 基質)	5mg 単回	40mg 単回	12	1.00 [0.92, 1.09]	0.99 [0.94, 1.04]
ジゴキシシン (P-糖蛋白基質)	0.25mg 単回	80mg 単回	12	1.00 [0.81, 1.23]	0.86 [0.73, 1.01]
ロスバスタチン (BCRP 基質)	10mg 単回	80mg 単回	12	0.82 [0.69, 0.98]	0.83 [0.72, 0.96]

## 【臨床成績】

### 1. 成人及び12歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験

12歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者 687 例 (日本人 518 例を含む) に本剤 (パロキサビル マルボキシル 40mg 若しくは 80mg) 又はプラセボを単回経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした, 無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表 6 及び図 3 のとおりであり, プラセボに対する本剤の優越性が検証された<sup>10)</sup>。

表6 国際共同第Ⅲ相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間<sup>※1</sup>

投与群	例数 <sup>※2</sup>	中央値 (hr) [95%信頼区間]	p 値 <sup>※3</sup>
本剤	455	53.7 [49.5, 58.5]	p < 0.0001
プラセボ	230	80.2 [72.6, 87.1]	

※1: インフルエンザの各症状 (咳, 喉の痛み, 頭痛, 鼻づまり, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 並びに疲労感) の全ての症状が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間と定義した。ただし,

その状態が少なくとも 21.5 時間以上持続していることを条件とした。

- ※2: 欠測例 (本剤群 1 例, プラセボ群 1 例) は除外  
 ※3: インフルエンザ 7 症状の合計スコア (11 点以下, 12 点以上) 及び地域 (日本/アジア, その他の国・地域) を層とした層別一般化 Wilcoxon 検定

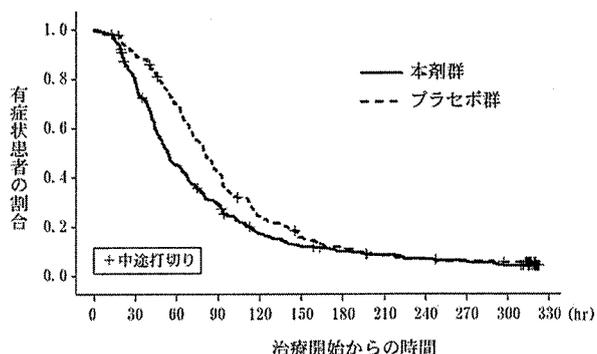


図3 国際共同第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

## 2. 12歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験

12歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者に本剤を単回経口投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照非盲検試験のうち, 体重 10kg 以上の被験者 102 例における結果は表 7 及び図 4 のとおりであった<sup>11)</sup>。

表 7 12歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験でのインフルエンザ罹病期間<sup>※1)</sup>

投与群 (例数 <sup>※2)</sup> )	投与量	中央値 (hr) [95%信頼区間]
体重 40kg 以上 (8 例)	40mg	60.9 [8.1, 85.4]
体重 20kg 以上 40kg 未満 (65 例)	20mg	45.6 [38.4, 62.5]
体重 10kg 以上 20kg 未満 (29 例)	10mg	39.1 [29.9, 74.1]

※1: インフルエンザ症状のうち咳及び鼻づまり (鼻水を含む) が「なし」又は「軽度」, かつ体温 (腋下温) が 37.5℃未満に改善するまでの時間と定義した。ただし, その状態が少なくとも 21.5 時間以上持続していることを条件とした。

※2: 欠測例 (1 例) は除外

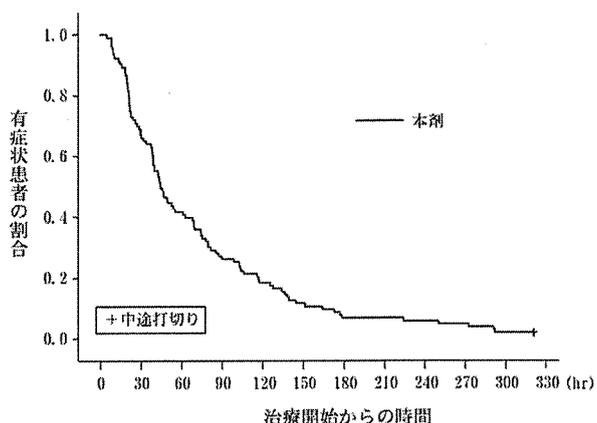


図 4 12歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験での Kaplan-Meier 曲線

## 【薬効薬理】

### 1. *In vitro* ウイルス増殖抑制効果

A 型及び B 型インフルエンザウイルスの実験室株又は臨床分離株 (ノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性低下を示

す NA/H274Y 変異株を含む) を感染させた MDCK 細胞 (イヌ腎臓由来株化細胞) において, バロキサビル マルボキシル活性体はウイルス増殖抑制効果を示した。[ウイルス力価を 1/10 に抑制する濃度 (EC<sub>90</sub>) は, A 型で 0.46~0.98nmol/L, B 型で 2.21~6.48nmol/L であった。]

また, この効果は, H5N1 又は H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルス (ノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性低下を示す NA/H274Y, NA/R292K の各変異株を含む) を感染させた MDCK 細胞においても認められた<sup>12)</sup>。(EC<sub>90</sub> は 0.80~3.16nmol/L)

### 2. *In vivo* 抗ウイルス作用

A 型及び B 型インフルエンザウイルスの実験室株又は臨床分離株 (ノイラミニダーゼ阻害薬に対する感受性低下を示す NA/H274Y 変異株を含む) を接種したマウスモデルにおいて, バロキサビル マルボキシルは, 投与翌日のマウス肺内ウイルス力価を用量依存的に低下させた<sup>13)</sup>。この効果は, 免疫機能を抑制したマウスに A 型インフルエンザウイルス株を接種したモデル<sup>14)</sup>, 更に, 鳥インフルエンザウイルス株 (H5N1, H7N9) を接種したマウスモデル<sup>13)</sup>においても認められた。

また, A 型及び B 型インフルエンザウイルス株や鳥インフルエンザウイルス株 (H5N1, H7N9) を接種したマウス致死モデルにおいて, バロキサビル マルボキシルは, 致死率を改善した<sup>13)</sup>。この治療効果は, A 型インフルエンザウイルス株を接種したマウスモデルにおいて, 治療開始を遅らせても (ウイルス接種後 24~96 時間に投与開始) 認められた<sup>14)</sup>。A 型インフルエンザウイルス株を接種したフェレットモデルにおいて, バロキサビル マルボキシルは, 投与翌日の鼻腔洗浄液内ウイルス力価を低下させ, 体温上昇を抑制した<sup>15)</sup>。

### 3. 作用機序

バロキサビル マルボキシル活性体は, A 型及び B 型インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を選択的に阻害する。キャップ依存性エンドヌクレアーゼは, 宿主細胞由来 mRNA 前駆体を特異的に切断する酵素であり, ウイルス mRNA 合成に必要なプライマーとなる RNA 断片を生成する。バロキサビル マルボキシル活性体は, キャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を阻害し, ウイルス mRNA の合成を阻害することにより, ウイルス増殖抑制作用を発揮する<sup>12)</sup>。

### 4. 耐性

12歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において, 本剤が投与された患者で, 投与前後に塩基配列解析が可能であった 77 例中 18 例 (いずれも A 型インフルエンザウイルス感染症患者) にバロキサビル マルボキシル活性体の結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 のアミノ酸変異が認められた。成人及び 12 歳以上の小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において, 本剤が投与された患者で, 投与前後に塩基配列解析が可能であった 370 例中 36 例 (A 型インフルエンザウイルス感染症患者) に I38 のアミノ酸変異が認められ, そのうち 1 例は A 型及び B 型インフルエンザウイルスの重複感染患者で, 両型において I38 のアミノ酸変異が認められた。また, いずれの臨床試験においても, 本剤投与中に I38 のアミノ酸変異を検出した患者集団では, 本剤投与から 3 日目以降に一過性のウイルス力価の上昇が認められた。なお, 成人及び 12 歳以上の小

児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の本剤が投与された患者で認められた I38 のアミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移は図 5 のとおりであった<sup>16)</sup>。  
(Log<sub>10</sub>[TCID<sub>50</sub>/mL])

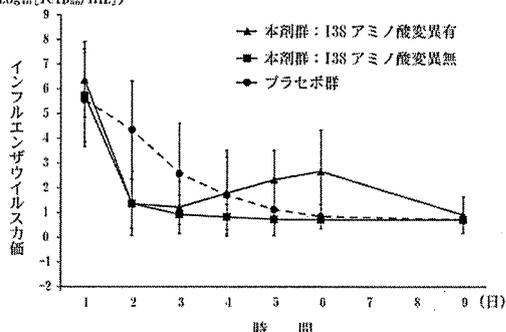


図5 国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるポリメラーゼ酸性蛋白質領域の I38 アミノ酸変異の有無別のウイルス力価の推移 (平均値 ± 標準偏差)

A 型及び B 型インフルエンザウイルス実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験において、A 型ウイルス株では、パロキサビル マルボキシル活性体に対する感受性が親株と比較して最大で約 100 倍低下したウイルス株が得られ、これらの株では、I38T のアミノ酸変異が認められた。なお、アミノ酸変異ウイルスは培養細胞において増殖能の低下が認められた。一方、B 型ウイルス株では、アミノ酸変異は分離されなかった<sup>17)</sup>。

また、リバースジェネティクス法により組み換えた A 型インフルエンザウイルス株を用いた *in vitro* 試験において、I38 のアミノ酸変異は、パロキサビル マルボキシル活性体に対する感受性を最大で約 50 倍低下させた<sup>16)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：パロキサビル マルボキシル (JAN)

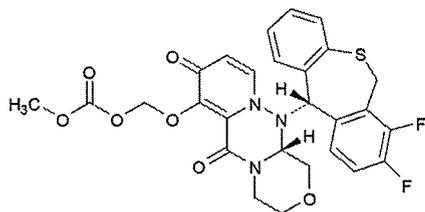
Baloxavir Marboxil

化学名：((12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b, e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H* [1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)methyl methyl carbonate

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S

分子量：571.55

化学構造式：



性状：白色～淡黄色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約 228℃ (分解)

分配係数：log P=2.26 [1-オクタノール/水]

### 【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】

ゾフルーザ錠 10mg：PTP10 錠 (10 錠×1)

ゾフルーザ錠 20mg：PTP10 錠 (10 錠×1)

### 【主要文献】

[文献請求番号]

- 社内資料 (パロキサビル マルボキシルの生殖発生毒性試験) [201800035]
- 社内資料 (ラット組織分布及び乳汁移行性) [201800028]
- 社内資料 (PT 及び APTT の延長の原因確認試験) [201800037]
- 社内資料 (パロキサビル マルボキシルの薬物動態) [201800012]
- 社内資料 (パロキサビル マルボキシル活性体の *in vitro* 血清蛋白結合及び血球移行性) [201800027]
- 社内資料 (*in vitro* 代謝試験) [201800029]
- 社内資料 (ヒト代謝酵素を介した *in vitro* 薬物相互作用) [201800025]
- 社内資料 (ヒトトランスポーターを介した *in vitro* 薬物相互作用) [201800026]
- 社内資料 (パロキサビル マルボキシルの薬物相互作用) [201800013]
- 社内資料 (成人及び青少年患者対象第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照試験) [201800011]
- 社内資料 (小児患者対象国内第Ⅲ相オープンラベル試験) [201800010]
- 社内資料 (パロキサビル マルボキシル活性体の効力を裏付ける試験 (*in vitro*)) [201800018]
- 社内資料 (パロキサビル マルボキシルのインフルエンザウイルスに対する増殖抑制作用及び治療効果 (マウス)) [201800019]
- 社内資料 (パロキサビル マルボキシルのその他の治療効果 (マウス)) [201800021]
- 社内資料 (A 型インフルエンザウイルス感染フェレットにおけるパロキサビル マルボキシルの治療効果) [201800020]
- 社内資料 (パロキサビル マルボキシルのウイルス薬剤感受性) [201800023]
- 社内資料 (実験室分離株を用いた *in vitro* 耐性分離試験) [201800022]

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

XFL 2

(新聞発表用)

1	販売名	シングリックス筋注用
2	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)
3	申請者名	ジャパンワクチン株式会社
4	成分・含量	本剤 1 バイアルを添付の専用溶解用液全量で溶解したとき、0.5 mL あたり、有効成分として水痘・帯状疱疹ウイルスの糖タンパク質 gE (VZV gE) を 50 µg 含有する凍結乾燥製剤
5	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。
6	効能・効果	帯状疱疹の予防
7	備考	添付文書 (案) : 別紙のとおり

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類

# シングリックス® 筋注用 SHINGRIX®

生物学的製剤基準

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)

規制区分：

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)

貯 法：遮光し、凍結を避けて、2～8℃で保存

有効期間：3年

最終有効年月日：外箱に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	XXXXXXXX
薬価収載	適用外
販売開始	XXXX年X月
国際誕生	2017年10月

**【接種不相当者】**(予防接種を受けることが適当でない者)  
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (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
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

## 【製法の概要及び組成・性状】

### 1. 製法の概要

本剤は、抗原製剤及び専用溶解用液からなる。抗原製剤は組換えDNA技術を応用して、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞により産生された水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)糖タンパク質E(gE)抗原をクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。専用溶解用液は、グラム陰性菌 *Salmonella minnesota* R595株のリポ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA(MPL)、南米に自生する樹木 *Quillaja saponaria* Molinaの抽出液を精製して得られた精製キラヤサポニン(QS-21)及びそれらを包含するリポソームからなるAS01<sub>B</sub>アジュバントを含有する。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分(カザミノ酸)を使用している。また、セルバンクの構築時にブタの膵臓由来成分(トリプシン)を使用している。

### 2. 組成

抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は0.5mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分	水痘帯状疱疹ウイルス gE抗原 50 μg
添加物	精製白糖 20mg
	ポリソルベート80 0.08mg
	リン酸二水素ナトリウム 0.208mg
	リン酸二カリウム 0.116mg
	MPL 50 μg
	QS-21 50 μg
	ジオレオイルホスファチジルコリン 1 mg
	コレステロール 0.25mg
	無水リン酸一水素ナトリウム 0.15mg
	リン酸二水素カリウム 0.54mg
塩化ナトリウム 4.385mg	

### 3. 性状

抗原製剤は白色の乾燥製剤で、専用溶解用液は、乳白光を呈する、無色～微褐色の液である。抗原製剤に専用溶解用液を加えて調製した溶解後の製剤は、乳白光を呈する、無色～微褐色の液である。

pH：5.9～6.5(溶解後)

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1.4～1.6(溶解後)

### 【効能・効果】

帯状疱疹の予防

#### 効能・効果に関連する接種上の注意

本剤を予防接種法に基づく水痘の予防接種に転用することはできない。

## 【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0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。

### 用法・用量に関連する接種上の注意

- (1) 標準として1回目の接種から2か月後に2回目の接種を行うこと。1回目の接種から2か月を超えた場合であっても、6か月後までに2回目の接種を行うこと。
- (2) 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上の間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

## 【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、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。
  - (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患等の基礎疾患を有する者
  - (2) 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
  - (3) 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) 過去に痙攣の既往のある者
  - (5) 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
  - (6) 血小板減少症や凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者[筋肉内注射部位の出血のおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
  - (2) 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。
  - (3) 被接種者又は介護者に、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、痙攣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。
  - (4) 本剤と他の帯状疱疹ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。
  - (5) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

## 3. 副反応

2つの国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>1),2)</sup>において本剤接種後7日間(接種当日を含む)の日記による安全性調査を行った4884例(国内被験者186例を含む)のうち、局所(注射部位)の副反応は80.8%で認められ、主なものは、疼痛3810例(78.0%)、発赤1863例(38.1%)、腫脹1267例(25.9%)であった。また、4876例(国内被験者186例を含む)のうち、全身性の副反応は64.8%で認められ、主なものは、筋肉痛1949例(40.0%)、疲労1895例(38.9%)、頭痛1588例(32.6%)であった。(承認時)

### (1) 重大な副反応

ショック、アナフィラキシー(頻度不明<sup>3)</sup>): アナフィラキシー反応を含む過敏症状が現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。

注) 開発時の臨床試験ではブライトン分類による確定症例は報告されていないため頻度不明とした。

### (2) その他の副反応

	10%以上	1~10%未満	1%未満
皮膚			そう痒症、発疹、紅斑、多汗症
呼吸器			口腔咽頭痛、咳嗽
投与部位(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	そう痒感、熱感	注射部位反応、発疹、炎症、硬結、関節痛、内出血、浮腫、不快感
消化器	胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛)		
精神神経系	頭痛		浮動性めまい、不眠症、傾眠、嗜眠
筋・骨格系	筋肉痛		関節痛、四肢痛、背部痛、筋骨格痛、頸部痛
感染症			鼻咽頭炎、気道感染、インフルエンザ感染、ヘルペス(口腔または単純ヘルペス)感染
その他	疲労、悪寒、発熱	倦怠感、疼痛	インフルエンザ様疾患、無力症、冷感、熱感、食欲減退、回転性めまい

## 4. 高齢者への接種

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。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦及び授乳婦への接種は、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のみ接種すること[妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦及び授乳婦等への接種の安全性及び有効性は確立していない]。

## 6. 小児等への接種

小児等に対する本剤接種の安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

## 7. 接種時の注意

### (1) 接種時

- 1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射、静脈内注射又は皮内注射はしないこと(皮下注射により、一過性の局所反応(注射部位の発赤及び腫脹)を増加させることがある<sup>3)</sup>)。

- 2) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
- 3) 注射針及びシリンジは被接種者毎に取り換えること。
- 4) 本剤は、他剤と混合しないこと。
- 5) 使用前には異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
- 6) 抗原製剤を専用溶解用液で溶解する際は、泡立てないように優しく振り混ぜ、完全に溶解させること(激しく振とうしないこと)。
- 7) 調製後はすぐに使用すること。すぐ使用できない場合は、遮光して2-8℃で保管し、6時間以上経過したものは破棄すること。
- 8) 【シングリックス筋注用の使用方法】に従い、接種を行うこと。

## (2) 接種部位

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋部とし、臀部には接種しないこと。
- 2) 接種部位はアルコールで消毒し、同一部位に反復して接種することは避けること。
- 3) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため以下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、各接種者に対して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) 注射針を刺入したとき、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。

## 【臨床成績】

### 国際共同臨床試験(日本人を含む)

2つの第Ⅲ相、プラセボ対照、観察者盲検、国際共同試験(50歳以上を対象としたZOSTER-006試験<sup>1)</sup>及び70歳以上を対象としたZOSTER-022試験<sup>2)</sup>)を実施し、带状疱疹に対する有効性を評価した。带状疱疹に対する有効性の結果を表1に示す。

表1 带状疱疹に対する有効性<sup>注1)</sup>

試験名	年齢	本剤群			プラセボ群			有効性(%) [95%CI]
		N	n	n/T	N	n	n/T	
ZOSTER-006 試験 <sup>注2)</sup>	50歳以上	7344	6	0.3	7415	210	9.1	97.16 [93.72, 98.97]
ZOSTER-022 試験 <sup>注3)</sup>	70歳以上	6541	23	0.9	6622	223	9.2	89.79 [84.29, 93.66]

N: 解析対象者数、n: 少なくとも1回带状疱疹を発症した例数、n/T: 1000人年あたりの带状疱疹発症例数、CI: 信頼区間

注1) 有効性の解析対象集団: 調整済み全ワクチン接種コホート(2回目接種を受けなかった又は2回目接種後1か月以内に带状疱疹の発症が確認された被験者を除いた全ての被験者を含むコホート)

注2) 追跡期間の中央値は3.1年

注3) 追跡期間の中央値は3.9年

なお、带状疱疹後神経痛の発症例数は50歳以上を対象としたZOSTER-006試験では本剤群0例、プラセボ群18例、70歳以上を対象としたZOSTER-022試験では本剤群4例、プラセボ群28例であった。

### 海外臨床試験

第Ⅲ相、非盲検ZOSTER-026試験<sup>4)</sup>において、50歳以上の成人を対象として0、2か月と0、6か月の接種間隔を比較するため液性免疫応答を評価した。2回目接種後1か月目時点の抗gE抗体のワクチン応答率は0、2か月接種群で96.6%(95%CI: 91.5; 99.1)、0、6か月接種群で96.5%(95%CI: 91.3; 99.0)であった。

## 【薬効薬理】

本剤に含まれるgE抗原を、アジュバントであるAS01<sub>B</sub>とともに、既に水痘带状疱疹ウイルスに対する免疫を有する者に接種することで、gE抗原特異的なCD4陽性T細胞及び抗体が誘導される<sup>5)</sup>。

## 【取扱い上の注意】

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。

## 【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1回分: 1本  
専用溶解用液0.5mL: 1本添付

## 【主要文献】

- 1) Lal H, et al. : N Engl J Med., 372(22), 2087-2096(2015)
- 2) Cunningham AL, et al. : N Engl J Med., 375(11), 1019-1032(2016)
- 3) Vink P, et al. : Hum Vaccin Immunother., 13(3), 574-578(2017)
- 4) Lal H, et al. : Vaccine, 36(1), 148-154(2018)
- 5) Didierlaurent AM, et al. : Expert Rev Vaccines, 16(1), 55-63(2017)

## 【資料請求先】

ジャパンワクチン株式会社 お客様相談室  
〒102-0081 東京都千代田区四番町6  
TEL: 0120-289-373

製造販売元(輸入)  
**ジャパンワクチン株式会社**  
東京都千代田区四番町6

製造元  
**グラクソ・スミスクライン株式会社**

# シングリックス<sup>®</sup>筋注用の 使用方法

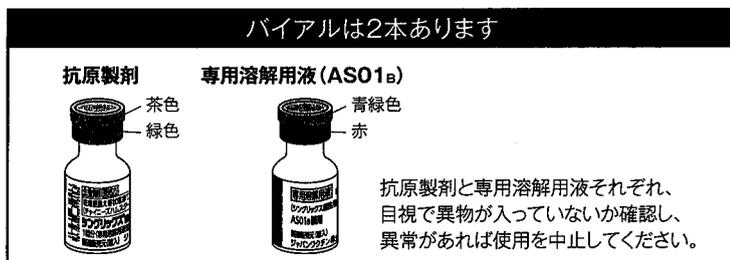
- 本剤は必ず接種前に調製してください。
- 本剤は筋注用です。

## Step 1 準備

以下のものを準備します。

- 抗原製剤
- 専用溶解用液0.5mL
- シリンジ、注射針
- 消毒用アルコール

※本剤にシリンジ、注射針は付属されていません。



接種用の注射針は、筋肉内注射に足る長さで、骨に到達しない針長をご使用ください。

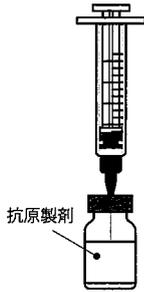
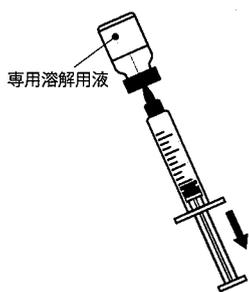
針長は、被接種者の年齢や体格を考慮して決定してください。  
米国疾病予防管理センター (CDC) による標準的な針長は右記のとおりです。

被接種者 (19歳以上)		針長
男性	女性	
体重<60kg	体重<60kg	16~25mm (5/8~1インチ)
体重60~70kg	体重60~70kg	25mm (1インチ)
体重70~118kg	体重70~90kg	25~38mm (1~1.1/2インチ)
体重>118kg	体重>90kg	38mm (1.1/2インチ)

CDC. The Pink Book-13th Edition (2015)

## Step 2 調製方法

- 1 バイアルのキャップを外し、バイアル上部を消毒用アルコール等で消毒します。
- 2 専用溶解用液のバイアルを少し傾けながら、全量をシリンジに吸引します。
- 3 吸引した専用溶解用液を抗原製剤のバイアル内に全て注入します。
- 4 抗原製剤のバイアルを泡立てないよう優しく振り混ぜ、完全に溶解させます。
- 5 全量を再度シリンジ内にゆっくり吸引します。



調製後は、乳白光を呈する、無色~微褐色の液になります。  
目視で異物が入っていないか確認し、異常があれば使用を中止してください。



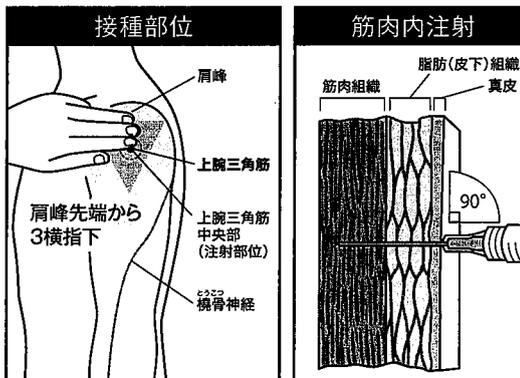
調製後はすぐに使用してください。

すぐに使用できない場合は、遮光して2~8℃で保管し、6時間以上経過したものは破棄してください。

## Step 3 筋肉内注射

本剤全量を筋肉内に接種します。

- 皮下注射、静脈内注射または皮内注射はしないでください。
- シリンジ内の空気を除去する際は、可能な限り薬液を減じないように注意してください。
- 神経走行部位を避けて、上腕三角筋部 (可能であれば利き腕とは逆の腕の上腕三角筋) に接種してください。
- 上腕三角筋中央の皮膚面に垂直に筋肉内注射します。
- 上腕三角筋内に針が十分達するよう刺入してください。
- 使用したシリンジ、注射針およびバイアルは医療廃棄物として廃棄してください。



## 生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課

### 1 制度の概要

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関して必要な基準を設けることができるとされており、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準」という。）を定め、ワクチン、血液製剤等に係る必要な基準を定めている。

### 2 改正の概要

医薬品各条の部に、「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）」の条を追加するため、基準の一部を改正するもの。

### 3 改正の内容

医薬品各条の部に、「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）」の条を、別紙のとおり追加するもの。

### 4 告示日

平成 30 年 3 月下旬を予定。

## 生物学的製剤基準の一部を改正する告示（案） 新旧対照表

○生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）

改 正 案	現 行
<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）</p> <p>1～4 (略)</p> <p style="text-align: center;"><u>乾燥組換え帯状疱疹<sup>ほうしん</sup>ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）</u></p> <p>1 本質及び性状</p> <p>本剤は、<u>組換えDNA技術を応用して、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（以下「CHO細胞」という。）により産生された水痘帯状疱疹<sup>ほうしん</sup>ウイルスgE抗原（以下「VZVgE抗原」という。）を含む乾燥製剤である。免疫補助剤である専用溶解液を加えるとき、乳白光を呈する、無色から微褐色の液剤となる。</u></p> <p>2 製法</p> <p>2.1 抗原製剤</p> <p>2.1.1 原材料</p> <p>2.1.1.1 セル・バンク</p> <p><u>VZVgE抗原の構造遺伝子をクローニングし、適当と認められたベクターに挿入し、このベクターを宿主CHO細胞に移入して得られる組換え体をクローン化した後に、培養し、分注して、マスター・セル・バンクを作製する。マスター・セル・バンクを培養し、分注してワーキング・セル・バンクを作製する。ただし、適当な条件下で継代を行い、かつ、その継代数が品目の性質に応じた数を超えてはならない。ワーキング・セル・バンクについて、3.1の試験を行う。</u></p> <p>2.1.1.2 培養液</p>	<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）</p> <p>1～4 (略)</p> <p>(新設)</p>

培養液は、それぞれの組換えCHO細胞に適したものをを用いる。

## 2. 1. 2 原液

### 2. 1. 2. 1 抗原浮遊液

ワーキング・セル・バンクを種細胞として培養し、増殖させたものを抗原浮遊液とする。

### 2. 1. 2. 2 精製

抗原浮遊液から適当な方法でVZV<sub>gE</sub>抗原を精製し原液とする。原液について、

3. 2の試験を行う。

### 2. 1. 3 最終バルク及び乾燥

原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈し、最終バルクを作る（作製の際、適当な安定剤を加えることができる。）。最終バルクを分注し、凍結乾燥する。

## 2. 2 専用溶解用液

3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA（以下「MPL」という。）、リン脂質、精製キラヤサポニン（以下「QS-21」という。）、コレステロール及び緩衝液を混合し、専用溶解用液の最終バルクとする。

## 3 試験

### 3. 1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクの作製時に、ワーキング・セル・バンクについて、次の試験を行う。

#### 3. 1. 1 CHO細胞確認試験

ゲノムDNAを抽出し、核酸増幅検査により、CHO細胞を確認する。

#### 3. 1. 2 CHO細胞培養確認試験

適当な培地を用い、CHO細胞の培養を行うとき、増殖性に異常が認められてはならない。

### 3. 2 原液の試験

#### 3. 2. 1 確認試験

水痘帯状疱疹ウイルス<sup>ほうしん</sup>に対する抗体を利用した酵素免疫測定法によりVZV<sub>gE</sub>抗原を確認する。

### 3. 2. 2 純度試験

検体をポリアクリルアミドゲル電気泳動法で試験し、VZV g E抗原のたん白質量を求めるとき、総たん白質量の95%以上はVZV g E抗原でなければならない。

### 3. 2. 3 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、たん白質50 $\mu$ g当たり2.00EU以下でなければならない。

## 3. 3 小分製品の試験

### 3. 3. 1 抗原製剤の試験

小分製品のうち、抗原製剤について、別に定める場合を除き、専用溶解用液で溶解する前に次の試験を行う。

#### 3. 3. 1. 1 含湿度試験

一般試験法の含湿度測定法を準用して試験するとき、含湿度は3.0%以下でなければならない。

#### 3. 3. 1. 2 pH試験

水で溶解した液を検体とする。一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、pHは6.5~7.1でなければならない。

#### 3. 3. 1. 3 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、抗原製剤は無菌試験に適合しなければならない。

#### 3. 3. 1. 4 異常毒性否定試験

専用溶解用液で溶解した液を検体とする。一般試験法の異常毒性否定試験を準用して試験するとき、抗原製剤は異常毒性否定試験に適合しなければならない。ただし、検体の量は、動物1匹当たり0.5mLとする。

#### 3. 3. 1. 5 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、エンドトキシン含量は2.00EU/容器以下でなければならない。

#### 3. 3. 1. 6 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法又はローリー法を準用して試験するとき、たん白質量

は1回接種量当たり40~60 $\mu$ gでなければならない。

3. 3. 1. 7 力価試験

適当な緩衝液で溶解し、検体とする。検体及び参照品を用い、酵素免疫測定法によりVZVgE抗原を測定するとき、相対力価は0.70~1.30でなければならない。

3. 3. 1. 8 表示確認試験

酵素免疫測定法によって確認する。

3. 3. 2 専用溶解用液の試験

小分製品のうち、専用溶解用液について、抗原製剤を溶解する前に次の試験を行う。

3. 3. 2. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、専用溶解用液は無菌試験に適合しなければならない。

3. 3. 2. 2 MPL含量試験

液体クロマトグラフ法によりMPL含量を求めるとき、MPL含量は74~103 $\mu$ g/mLでなければならない。

3. 3. 2. 3 QS-21含量試験

液体クロマトグラフ法によりQS-21含量を求めるとき、QS-21含量は80~120 $\mu$ g/mLでなければならない。

4 貯蔵及び有効期間

貯法は、2~8 $^{\circ}$ Cとする。

有効期間は、承認時に定められた期間とする。

(注) 下線部分が改正予定部分

(新聞発表用)

1	販売名	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
2	一般名	エミシズマブ（遺伝子組換え）
3	申請者名	中外製薬株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）30 mg、60 mg、90 mg、105 mg、150 mg を含有
5	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。
6	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
7	備考	・「添付文書（案）」を、別紙として添付 本剤は、活性型血液凝固第 IX 因子と血液凝固第 X 因子に結合するヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、活性型血液凝固第 IX 因子及び血液凝固第 X 因子と結合することで血液凝固第 VIII 因子の補因子機能を代替するため、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友病 A に関する効能・効果について製造販売承認申請したものである。

規制区分：生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

貯 法：遮光、2～8℃保存

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

抗血液凝固第Ⅸa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体  
血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 30mg

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 60mg

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 90mg

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 105mg

ヘムライブラ<sup>®</sup>皮下注 150mg

HEMLIBRA<sup>®</sup>

エミシズマブ(遺伝子組換え)注

	30mg	60mg	90mg
承認番号	*****AMX*****	*****AMX*****	*****AMX*****
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始			
国際誕生	2017年11月	2017年11月	2017年11月

	105mg	150mg
承認番号	*****AMX*****	*****AMX*****
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		
国際誕生	2017年11月	2017年11月



ロシュグループ

【警告】

1. 本剤の臨床試験で、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤投与中及び投与中止後6カ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子を含む、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与を避けること。[血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性があるため（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）。]
2. 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。
3. 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性（出血時のバイパス止血製剤の投与における危険性を含む）を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1 バイアル中

販売名	ヘムライブラ 皮下注 30mg	ヘムライブラ 皮下注 60mg	ヘムライブラ 皮下注 90mg	ヘムライブラ 皮下注 105mg	ヘムライブラ 皮下注 150mg
内容量	1.0mL	0.4mL	0.6mL	0.7mL	1.0mL
成分・含有量	有効成分 エミシズマブ(遺伝子組換え) <sup>注2)</sup>				
	30mg	60mg	90mg	105mg	150mg
添加物	L-アルギニン 26.1mg/mL、L-ヒスチジン 3.1mg/mL、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシシプロピレン(30)グリコール(ポロキサマー188) 0.5mg/mL、L-アスパラギン酸 適量				
性状	無色～微黄色の液				
剤形	注射剤（バイアル）				
pH	5.5～6.5				
浸透圧比	約1.0	約1.2			

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

- 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3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)臨床試験において、本剤投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した36例において、血栓塞栓症が2例（5.6%）、血栓性微小血管症が3例（8.3%）に認められている<sup>注3)</sup>。また、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤を投与することにより血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれがあるため（「相互作用」の項参照）、以下の事項に注意すること。当該事項については、その重要性及び必要性を患者又はその家族にも説明し、理解及び同意を得た上で投与を開始すること。

1) 本剤投与開始前日までに、バイパス止血製剤による定期輸注は中止すること。また、本剤投与中止後6カ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。

2) 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第Ⅶ因子（エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤を投与すること。さらに、以下の事項にも注意すること。

①活性型血液凝固第Ⅶ因子（エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤については、在宅自己注射を行う場合がある。投与の必要性の判断方法、用量等を、あらかじめ患者に指導すること。また、在宅自己注射を1回実施しても止血できない場合は、医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

②やむを得ず活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系の状態を注意深く確認すること。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

と。異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

③乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤は、本剤と併用された経験が極めて少ないため、上記②と同じ対応をとること。

3)本剤投与中止後6カ月間は、上記2)と同じ対応を行うこと。

(2)本剤は活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 又はAPTTの測定原理に基づく検査値に影響を及ぼすため、本剤を投与した患者の検査値には従来の判断基準が適用できないことに注意すること。

(3)在宅自己注射における注意

1)本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

2)患者又はその家族に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

3)在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

注3)申請時の予定解析対象期間後に報告された血栓性微小血管症1例を含む追加解析結果に基づき記載した。

## 2. 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
活性型プロトロンビン複合体 (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体) 製剤	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれおそれがある。 本剤投与中及び投与中止後6カ月間は、活性型プロトロンビン複合体 (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体) 製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は避けること。 本剤投与中及び投与中止後6カ月間の出血に対してやむを得ず活性型プロトロンビン複合体 (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体) 製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること (「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照)。	血液凝固第Ⅶ因子欠乏ヒト血漿を用いたプロトロンビン生成試験 (in vitro) において、本剤単独時に比べて本剤との併用時に顕著なプロトロンビン生成の促進が認められた <sup>1)</sup> 。活性型プロトロンビン複合体 (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体) 製剤由来の活性型血液凝固第Ⅹ因子及び第Ⅹ因子が本剤による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤		乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤に含まれる血液凝固第Ⅹ因子が本剤による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

## 3. 副作用

血友病A患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験及びインヒビターを保有する血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価の対象となった141例中34例 (24.1%) に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応21例 (14.9%) であった。(承認時)

## (1) 重大な副作用

1) 血栓塞栓症 (1.4%) : 本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体 (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体) 製剤等のバイパス止血剤を投与する際は血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 血栓性微小血管症 (1.4%) : 本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体 (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体) 製剤等のバイパス止血剤を投与する際は血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
消化器		悪心
皮膚		毛髪成長異常
その他	注射部位反応	疲労

## 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。本剤の乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは母乳に分泌されることが知られている。]

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

## 7. 適用上の注意

### (1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

### (2) 投与前

室温に戻しておくこと。

### (3) 投与时

1) 開封後はできるだけ速やかに使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

2) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

3) 投与は腹部又は上腕部や大腿部に行うこと。同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。

4) 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) には投与しないこと。

### (4) 薬剤交付時 (在宅自己注射)

1) 患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温 (30℃以下) で保存する場合は、室温保存期間の累積として7日以内に使用すること。

- 2) 子供による誤用等为了避免のため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 3) 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

(5) その他

- 1) 異なる濃度の本剤を混注しないこと。
- 2) 他の製剤と本剤を混注しないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤はマウス及びラットには交差反応性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。
- (2) 血液凝固第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンピン生成試験 (*in vitro*) において、本剤と活性型血液凝固第Ⅷ因子 (エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)) 製剤の併用により、活性型プロトロンピン複合体 (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体) 製剤との併用時の顕著な作用に比べると弱いものの、トロンピン生成の促進が認められた<sup>1)</sup>。また、血液凝固第Ⅷ因子製剤との併用においてもトロンピン生成の促進が認められた<sup>1)</sup>。
- (3) 臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が141例中4例 (2.8%) に報告されている。いずれの患者においても、本剤の有効性及び安全性に影響はなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与<sup>2)</sup>

日本人の健康成人男性に本剤0.01、0.1、0.3又は1 mg/kg<sup>註4)</sup> (各6例) を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

用量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>inf</sub> (day・μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
0.01	0.0675 ± 0.0120	14.1 (5.00-28.0)	算出せず	算出せず
0.1	0.655 ± 0.0837	12.0 (7.00-14.1)	30.2 ± 9.28	28.3 ± 4.77
0.3	1.72 ± 0.377	10.1 (7.00-11.1)	86.5 ± 17.9	30.3 ± 4.12
1	5.92 ± 1.24	10.1 (4.00-14.2)	266 ± 50.0	29.0 ± 3.26

各6例、平均値 ± 標準偏差 [T<sub>max</sub>のみ中央値 (範囲)]

(2) 反復投与<sup>3), 4)</sup>

12歳以上のインヒビター保有血友病A患者103例に本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した際、投与開始4週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後50μg/mLをやや上回る平均値を維持した。また、同一の用法・用量で本剤を投与した12歳未満 (体重40kg未満の12~17歳を含む) のインヒビター保有血友病A患者20例においても、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は同様であった。

2. 吸収<sup>5)</sup>

日本人の健康成人男性に本剤1 mg/kg<sup>註4)</sup>を腹部、上腕部又は大腿部 (各12例) に単回皮下投与した際、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>を基に推定された腹部に対する上腕部及び大腿部の相対的バイオアベイラビリティは、82.3%~116.8%の範囲であった。また、腹部、上腕部及び大腿部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、80.4%~93.1%の範囲であった。

注4) 承認された用法・用量は、「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1.5mg/kg (体重) を1週間の間隔で皮下投与する」である。

【臨床成績】

1. インヒビター保有血友病Aの成人/青年患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BH29884試験)<sup>3)</sup>

12歳以上のインヒビター保有血友病A患者を対象とし、バイパス止血剤による出血時の止血療法を実施していた患者53例を、本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与する群 (A群: 本剤定期投与群) 又は出血時の止血療法を継続する群 (B群: 本剤定期投与非実施群) にランダムに2:1の比で割り付け、割り付けられた最終の患者が24週の観察期間を完了した時点又は試験を中止した時点で両群の年間出血率を比較した。主要評価項目である治療を要した出血の年間出血率の成績は下表のとおりであった。

	A群: 本剤定期投与群 (35例)	B群: 本剤定期投与非実施群 (18例)
年間出血率の中央値 (範囲)	0.0 (0.00, 33.72)	18.8 (0.00, 77.80)
年間出血率 [95%信頼区間] <sup>註5)</sup>	2.9 [1.69, 5.02]	23.3 [12.33, 43.89]
群間比 (A群/B群) [95%信頼区間]、P値 <sup>註5)</sup>	0.13 [0.057, 0.277]、<0.0001	

注5) 投与群、試験登録前24週間の出血回数 (9回未満、9回以上) を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、副次的評価項目である、本試験登録前にバイパス止血剤の定期輸注を受けていた患者に、A群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群 (C群) の24例における、治療を要した出血の年間出血率 [95%信頼区間] は、本剤投与前のバイパス止血剤定期輸注時 [観察期間の中央値 (範囲): 32.1週 (8.1~49.3週)] には15.7 [11.08, 22.29] であったのに対し、その後の本剤定期投与時 [観察期間の中央値 (範囲): 30.1週 (6.9~45.3週)] には3.3 [1.33, 8.08] であった。

2. インヒビター保有血友病Aの小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BH29992試験)<sup>4)</sup>

12歳未満のインヒビター保有血友病A患者19例に本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。観察期間の中央値 (範囲) は12.0週 (7.0~14.0週) で、12週以上の患者は10例であった。治療を要した出血が認められなかった患者は19例中18例 (94.7%) であった。

【薬効薬理】

1. 本剤は、プラズモン共鳴法による*in vitro*タンパク質結合測定系において活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子に結合し<sup>6)</sup>、合成発色基質法による*in vitro*酵素反応測定系において活性型血液凝固第Ⅸ因子による血液凝固第Ⅹ因子の活性化を促進した<sup>7)</sup>。
2. 本剤は、インヒビター含有血液凝固第Ⅷ因子欠乏血漿及びインヒビター非含有血液凝固第Ⅷ因子欠乏血漿のいずれにおいても、*in vitro*添加によりAPTTの短縮及びトロンピン生成の増加を示し、血液凝固反応を促進した<sup>7), 8)</sup>。
3. 抗血液凝固第Ⅷ因子抗体を投与することにより血友病Aを誘発させたサルにおいて、本剤投与による出血傾向抑制作用及び止血作用が認められた<sup>8), 9)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エミシズマブ (遺伝子組換え)

(Emicizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造: 448個のアミノ酸残基からなる抗活性型血液凝固第Ⅸ因子のH鎖1本、444個のアミノ酸残基からなる抗血液凝固第Ⅹ因子のH鎖1本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質

分子式： $C_{6434}H_{9940}N_{1724}O_{2047}S_{45}$

分子量：約148,000

### 【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

### 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 【包装】

ヘムライブラ皮下注30mg：1.0mL×1バイアル  
ヘムライブラ皮下注60mg：0.4mL×1バイアル  
ヘムライブラ皮下注90mg：0.6mL×1バイアル  
ヘムライブラ皮下注105mg：0.7mL×1バイアル  
ヘムライブラ皮下注150mg：1.0mL×1バイアル

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：トロンビン生成における血液凝固第Ⅷ因子製剤及びバイパス製剤の作用に対する影響
- 2) Uchida N, et al. Blood 2016 ; 127(13) : 1633-41.
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29884試験)
- 4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29992試験)
- 5) 社内資料：国内バイオアベイラビリティ試験(JP29574試験)
- 6) Kitazawa T, et al. Thromb Haemost 2017 ; 117(7) : 1348-57.
- 7) Sampei Z, et al. PLoS One 2013 ; 8 (2) : e57479.
- 8) Muto A, et al. J Thromb Haemost 2014 ; 12(2) : 206-13.
- 9) Muto A, et al. Blood 2014 ; 124(20) : 3165-71.

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

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

製造販売元



中外製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標  
84013659

(新聞発表用)

1	販売名	トレムフィア皮下注100 mgシリンジ
2	一般名	グセルクマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・含量	1シリンジ中にグセルクマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有する水性注射剤
5	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。
6	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
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付する。 本剤は、ヒトインターロイキン-23 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体製剤である。

貯法：遮光し、凍結を避け2～8℃で保存すること

使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号

873999

ヒト型抗ヒトIL-23p19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\*

## トレムフィア®皮下注 100mg シリンジ

Tremfya® Subcutaneous Injection

ゲセルクマブ（遺伝子組換え）製剤

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2017年7月

## 【警告】

- 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。
- 重篤な感染症  
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。
- 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ
成分・分量 (1シリンジ1.0 mL中)	ゲセルクマブ（遺伝子組換え）100mg 含有
添加物 (1シリンジ1.0 mL中)	精製白糖 79 mg、L-ヒスチジン 0.6 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.5 mg、ポリソルベート 80 0.5 mg
色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.4～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

## 【効能・効果】

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

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。

- 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

## 【用法・用量】

通常、成人にはゲセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 投与毎に注射する箇所を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。（「使用上の注意」の項参照）
- 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

## 【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）

- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがある。〕（胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。）（「重要な基本的注意」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

- 本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。
- 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。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。下記のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 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
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）

- 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
- 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。（「臨床成績」の項参照）

## 3. 副作用

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象とした国内第III相臨床試験を併合した本剤投与症例96例中26例（27.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位紅斑6例（6.3%）、上気道感染4例（4.2%）であった。（承認時）

## 1) 重大な副作用

- 重篤な感染症（頻度不明）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。
- 重篤な過敏症（頻度不明）：アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
感染症および		上気道感染	胃腸炎、白癬感

び		染、単純ヘルペス
寄生虫症		頭痛
神経系障害		下痢
胃腸障害		関節痛
筋骨格系および結合組織障害		注射部位疼痛
全身障害および投与局所様態	注射部位紅斑	

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。  
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。]

2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。]

#### 6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

#### 7. 過量投与

健康成人に対する 987mg (10 mg/kg) までの単回静脈内投与及び乾癬患者に対する 300mg までの単回皮下投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

#### 8. 適用上の注意

##### 1) 投与経路

皮下のみに投与すること。

##### 2) 投与方法

皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。

- 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
- 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

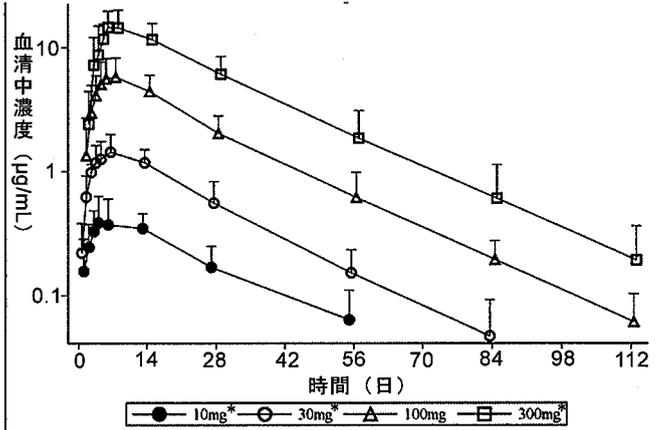
##### 9. その他の注意

- 国内第III相臨床試験 (CNT01959PSO3004) では、本剤を投与した180例中13例 (7.2%) が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例 (1/180例、0.6%) に中和抗体が認められた。また、国内第III相臨床試験 (CNT01959PSO3005) では本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。  
海外臨床試験では、1734例中104例 (6.0%) が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例 (7/1734例、0.4%) に中和抗体が認められた。
- 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

### 【薬物動態】

#### 1. 単回投与<sup>1)</sup>

局面型皮膚疹を有する日本人乾癬患者に本剤 10\*、30\*、100 又は 300 mg\* を単回皮下投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は投与約 4~6 日後に最高血清中濃度に達し、約 16~18 日の消失半減期で低下した。



局面型皮膚疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移 (平均値+SD、各群 4~5 例)

局面型皮膚疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ (平均値(SD))

用量	10 mg* (5 例)	30 mg* (5 例)	100 mg (5 例)	300 mg* (5 例)
$C_{max}$ (µg/mL)	0.46 (0.19)	1.52 (0.56)	6.14 (2.29)	15.08 (5.15)
$t_{max}$ (day)	4.02 (2.97; 13.99)	5.93 (3.07; 6.23)	6.02 (3.88; 13.88)	6.03 (3.98; 13.89)
$AUC_{\infty}$ (µg·day/mL)	14.0 (7.8) <sup>a</sup>	40.8 (15.8)	159.9 (65.2)	427.1 (156.7) <sup>b</sup>
$t_{1/2}$ (day)	16.4 (6.8) <sup>a</sup>	16.0 (5.2)	17.6 (3.1)	15.6 (3.0) <sup>b</sup>

$t_{max}$ : 中央値 (範囲)

a: 3 例

b: 4 例

外国人健康成人に、本剤 100 mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 49%であった<sup>2)</sup>。

\*本剤の承認用量は1回 100 mg である(「用法・用量」の項参照)

#### 2. 反復投与<sup>3), 4)</sup>

局面型皮膚疹を有する日本人乾癬患者又は日本人膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤 50 mg\* 又は 100 mg を 0, 4 週及びその後 8 週間隔で反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった。

日本人乾癬患者における投与 52 週時の血清中グセルクマブのトラフ濃度 (平均値(SD))

	局面型皮膚疹を有する乾癬患者		膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者	
用量	50 mg* (60 例)	100 mg (61 例)	50 mg* (12 例)	100 mg* (6 例)
血清中濃度 [µg/mL]	0.60 (0.37)	1.13 (0.71)	0.53 (0.29)	0.79 (0.62)

a: 本剤 50 mg を 0, 4 週及びその後 8 週間隔で反復皮下投与し、20 週から 100 mg を 8 週間隔反復皮下投与した

\*本剤の承認用量は1回 100 mg である(「用法・用量」の項参照)

#### 3. 相互作用<sup>5)</sup>

局面型皮膚疹を有する外国人乾癬患者において、ミダゾラム [CYP3A4 基質]、ワルファリン [CYP2C9 基質]、オメプラゾール [CYP2C19 基質]、デキストロメトルフアン [CYP2D6 基質] 及びカフェイン [CYP1A2 基質] を本剤 200 mg\* 単回皮下投与と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった。

\*本剤の承認用量は1回 100 mg である(「用法・用量」の項参照)

### 【臨床成績】

#### 1. 国内二重盲検比較試験 [局面型皮膚疹を有する乾癬患者 (関節症性乾癬患者を含む)]<sup>3)</sup>

中等症から重症の局面型皮膚疹を有する乾癬患者 (PASI<sup>注1)</sup> スコアが 12 以上、IGA<sup>注2)</sup> スコアが 3 以上、かつ局面型皮膚疹が BSA<sup>注3)</sup> の 10% 以上) 192 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤 50\* 又は 100 mg を 0 及び 4 週、その後 8 週間隔で皮下投与した。投与 16 週後及び 52 週後の PASI スコアがベースラインから 75% 以上、90% 以上、100% 改善した

患者の割合(以下、それぞれ PASI 75、PASI 90、PASI 100)、IGA スコア「0」、「0 又は 1」を達成した患者の割合(以下、それぞれ IGA 0、IGA 0/1)を下表に示す。16 週後の PASI 90 及び IGA 0/1 は、本剤投与群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。また、CASPAR<sup>※4)</sup>に基づいて関節症性乾癬と診断され、ACR 基準評価<sup>※5)</sup>がベースラインから 20%以上改善した患者の割合(以下、ACR 20)は、16 週後でプラセボ群 0% (0/10 例)、100 mg 群 30.0% (3/10 例)、52 週後で 100 mg 群 20.0% (2/10 例)であった。

注 1) Psoriasis Area and Severity Index

注 2) Investigator's Global Assessment

注 3) Body Surface Area

注 4) Classification criteria for Psoriatic Arthritis

注 5) 米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

\*本剤の承認用量は 1 回 100 mg である(「用法・用量」の項参照)

投与 16、52 週後の PASI 及び IGA

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ	本剤100 mg	本剤100 mg
PASI 75	6.3% (4/64例)	84.1% (53/63例)	90.5% (57/63例)
PASI 90	0% (0/64例)	69.8%* (44/63例)	77.8% (49/63例)
PASI 100	0% (0/64例)	27.0% (17/63例)	47.6% (30/63例)
IGA 0/1	7.8% (5/64例)	88.9%* (56/63例)	90.5% (57/63例)
IGA 0	0% (0/64例)	44.4% (28/63例)	58.7% (37/63例)

\*: p<0.001、対プラセボ群、Fisher の正確検定

- 国内非盲検試験(膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者)<sup>4)</sup>  
膿疱性乾癬患者 10 例及び乾癬性紅皮症患者 11 例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤 50 mg\*を 0 及び 4 週、その後 8 週間隔で皮下投与し、20 週以降に効果不十分と判定された場合に 100 mg への増量を可能とした。投与 16 週後に本剤による治療が奏効(CGI<sup>※3)</sup>スコア「1、2 又は 3」した患者の割合(以下、奏効率)は、膿疱性乾癬患者 77.8% (7/9 例)、乾癬性紅皮症患者 90.9% (10/11 例)であった。投与 52 週後の奏効率は膿疱性乾癬患者 100% (8/8 例)、乾癬性紅皮症患者 100% (10/10 例)であった。  
注) Clinical Global Impression  
\*本剤の承認用量は 1 回 100 mg である(「用法・用量」の項参照)
- 海外二重盲検比較試験(活動性関節症性乾癬患者)<sup>6)</sup>  
活動性関節症性乾癬患者(CASPAR に合致し、関節痛及び関節腫脹がそれぞれ 3 つ以上かつ C 反応性たん白が 0.3 mg/dL 以上) 149 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤 100 mg を 0 及び 4 週、その後 8 週間隔で皮下投与した。投与 24 週後の ACR 20 は、本剤 100 mg 群 58.0% (58/100 例)であり、プラセボ群 18.4% (9/49 例)と比較して高い割合を示した。
- 悪性腫瘍(国内臨床試験、海外臨床試験)  
乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群 180 例(161 人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.62/100 人年(1/180 例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。  
乾癬患者を対象とした海外臨床試験の 48 週までの併合解析の結果(本剤投与例数 1367 例、1019 人年)において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、0.29/100 人年(3/1367 例)であった。併合解析での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった【標準化発生比: 0.68 (95%信頼区間: 0.14, 2.00)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100 人年(6/1367 例)であった。

### 【薬効薬理】

本剤はヒトインターロイキン(IL)-23 を構成する p19 サブユニットに結合し、*in vitro* 試験において以下の作用を示した。

- ・IL-23 に高い特異性及び親和性で結合した<sup>7)</sup>。
- ・IL-12Rβ1 及び IL-23R で構成される IL-23 受容体複合体への IL-23 の結合を阻害した<sup>8)</sup>。
- ・IL-23 によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパー T 細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した<sup>8)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゲセルクマブ(遺伝子組換え)

: Guselkumab (Genetical Recombination)

本質: ヒトインターロイキン-23 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖(γ1 鎖) 2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖(λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

分子式: H 鎖 C<sub>2207</sub>H<sub>3394</sub>N<sub>574</sub>O<sub>669</sub>S<sub>16</sub>

L 鎖 C<sub>1000</sub>H<sub>1557</sub>N<sub>267</sub>O<sub>329</sub>S<sub>5</sub>

分子量: 約 146,000

### 【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。

### 【取扱い上の注意】

激しく振盪しないこと。

使用直前に箱から取り出すこと。

### 【包装】

トレムフィア皮下注 100mg シリンジ: 100mg×1 シリンジ

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 【主要文献】

- 1) ゲセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する臨床成績 (CNT01959PSO1002 試験)(社内資料)
- 2) ゲセルクマブの健康成人に対する臨床成績 (CNT01959NAP1001 試験)(社内資料)
- 3) ゲセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)に対する臨床成績 (CNT01959PSO3004 試験)(社内資料)
- 4) ゲセルクマブの膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する臨床成績 (CNT01959PSO3005 試験)(社内資料)
- 5) ゲセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する臨床成績 (CNT01959PSO1003 試験)(社内資料)
- 6) ゲセルクマブの活動性関節症性乾癬患者に対する臨床成績 (CNT01959PSA2001 試験)(社内資料)
- 7) ゲセルクマブのヒト IL-23 への結合親和性(社内資料)
- 8) ヒト IL-23 の中和を介したゲセルクマブの作用機序及び機能(社内資料)

#### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

janssen

(新聞発表用)

1	販 売 名	① シベクトロ錠 200 mg ② シベクトロ点滴静注用 200 mg
2	一 般 名	テジゾリドリン酸エステル
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 含 量	① 1錠中にテジゾリドリン酸エステル 200 mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1バイアル中にテジゾリドリン酸エステル 200 mg を含有する用事溶解凍結乾燥注射剤
5	用 法 ・ 用 量	① 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。 ② 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。
6	効 能 ・ 効 果	<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) <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
7	備 考	添付文書 (案) : 別紙として添付 本剤はオキサゾリジノン系抗菌薬であり、生体内において活性体となり、細菌リボソーム 50S-サブユニットに結合し、ペプチド合成の開始複合体の形成を阻害するテジゾリドリン酸エステルを含有する錠剤及び注射剤である。

201X年X月作成(第1版)  
貯法: 室温保存  
使用期限: 外箱に表示

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

日本標準商品分類番号 876249

処方箋医薬品<sup>※</sup> シベクトロ錠 200mg  
(テジゾリドリン酸エステル)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

(案)



Sivextro® tablets 200mg

DX

**■禁忌** (次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**■組成・性状**

販売名	シベクトロ錠 200mg
成分・含量	1錠中、テジゾリドリン酸エステル 200mg 含有
添加物	結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄
色・剤形	黄色楕円形のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	
長径 (mm)	13.8
短径 (mm)	7.4
厚さ (mm)	5.2
重さ (mg)	414.0

**■効能・効果**

<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)

<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

**効能・効果に関連する使用上の注意**

好中球減少症(好中球数 1,000/mm<sup>3</sup>未満)の患者における有効性は確立していない。好中球減少マウスにおいてテジゾリドの抗菌活性が低下することが報告されている。[「薬効薬理」の項参照]

**■用法・用量**

通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200mg を 1日 1回経口投与する。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。
  - 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
  - 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性(耐性)を確認すること。[「薬効薬理」の項参照]
  - 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場

合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。

- 注射剤から錠剤への切り替え  
注射剤からテジゾリドリン酸エステルの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

**■使用上の注意**

1. 相互作用

*In vitro* 試験において、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害作用を有する。[「薬物動態」の項参照] テジゾリドリン酸エステルを経口投与したとき、腸管の BCRP を阻害することにより、BCRP の基質である薬剤の血中濃度等に影響を与える可能性がある。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン	併用経口投与により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇することが報告されている。[「薬物動態」の項参照]	腸管の BCRP が阻害される。
BCRP の基質となる薬剤 (メトトレキサート、ノギテカン塩酸塩等)	併用経口投与により、BCRP の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	

2. 副作用

皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相実薬対照試験において、テジゾリドリン酸エステル 200mg が 1日 1回点滴静注(経口投与への切り替え可)された 83 例中 25 例 (30.1%) に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は ALT (GPT) 上昇 4 件 (4.8%)、AST (GOT) 上昇 3 件 (3.6%)、注射部位紅斑 3 件 (3.6%) 等であった。(申請時)  
副作用の発現頻度は国内第Ⅲ相試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 偽膜性大腸炎 (頻度不明) : 偽膜性大腸炎があらわれることがある。観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれ、偽膜性大腸炎又はその疑いがある場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制 (頻度不明) : 投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制があらわれるおそれがあるので、観察を十分

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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。

3) 代謝性アシドーシス（頻度不明）：乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがあるので、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。

4) 視神経症（頻度不明）：視神経症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

以下のような副作用が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%未満	頻度不明
過敏症		薬物過敏症
腎臓		尿臭異常
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上昇、肝機能異常	
循環器		徐脈、潮紅、ほてり
血液	貧血	リンパ節症、白血球減少
消化器	下痢	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄
感覚器		味覚異常、霧視、硝子体浮遊物
精神神経系		不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー
筋・骨格系	四肢不快感	関節痛、筋痙縮、背部痛、頸部痛
皮膚	痒疹性皮疹	痒疹症（全身性、アレルギー性等）、発疹（全身性、紅斑性、斑状丘疹状等）、蕁麻疹、多汗症、脱毛症、ざ瘡
代謝・栄養障害		脱水、コントロール不良の糖尿病、高カリウム血症
呼吸器		咳嗽、鼻乾燥、肺うっ血
その他	発熱	真菌感染（外陰腫、皮膚）、カンジダ症（外陰腫、口腔）、膿瘍、気道感染、疲労、悪寒、易刺激性、末梢性浮腫、握力低下

## 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〔その他の注意〕の項参照〕

(2) 授乳中の女性にやむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

## 4. 小児等への投与

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

## 5. 過量投与

過量投与した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、一般的な支持療法を行う。テジゾリドは血液透析により体内からほとんど除去されない。

## 6. 適用上の注意

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

## 7. その他の注意

- ラットを用いた3ヵ月間反復経口投与試験において、胃腸管（限局性びらん、単細胞壊死等）、骨髄（低細胞性等）及び精巣（精細管変性等）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約6～14倍に相当する用量で認められた。また、ラットを用いた1ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験において、脾臓のB細胞及びT細胞の減少、並びに血清IgGの減少が臨床曝露量（AUC）の約3～14倍に相当する用量で認められた。
- イヌを用いた2週間反復静脈内投与試験において、胃腸管（炎症、粘膜萎縮、潰瘍）及び骨髄（低細胞性）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約9～11倍に相当する用量で認められた。
- 胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現頻度の増加傾向が、ラットでは肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が、それぞれ臨床曝露量（AUC）の約3～4倍及び約5～6倍に相当する用量で認められた。

## ■薬物動態

### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人

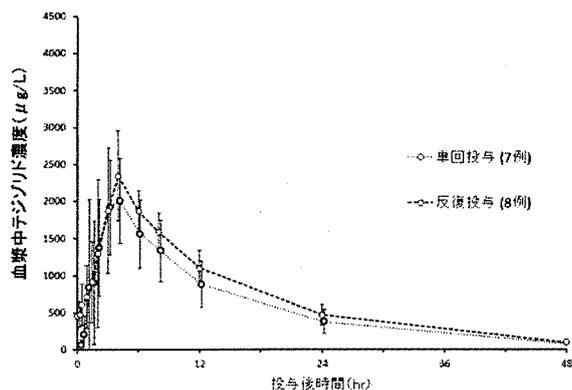
健康成人男性にテジゾリドリン酸エステル200mgを単回経口投与したとき、活性体であるテジゾリドは投与3時間後に最高血漿中濃度2.38 $\mu$ g/mLに到達し、10.7時間の半減期で消失した。

健康成人男性にテジゾリドリン酸エステル200mgを1日1回7日間経口投与したとき、血漿中テジゾリド濃度は初回投与の翌日にほぼ定常状態に到達した。

テジゾリドリン酸エステル 200mg 点滴静注時又は経口投与時のテジゾリドの薬物動態パラメータ [平均値±標準偏差、 $t_{max}$  : 中央値 (範囲)]

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sup>注1)</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
<b>200mg 点滴静注</b>				
単回投与 (7例)	3.45 ±0.60	34.4 ±7.9	1.08 (0.98~1.25)	11.0 ±1.3
1日1回 反復投与 (8例)	3.85 ±0.58	34.9 ±6.6	1.08 (0.98~1.25)	12.0 ±1.1
<b>200mg 経口投与</b>				
単回投与 (7例)	2.38 ±0.59	28.6 ±8.2	3.00 (0.98~4.00)	10.7 ±1.0
1日1回 反復投与 (8例)	2.55 ±0.43	27.0 ±5.6	4.00 (2.00~6.00)	11.3 ±1.5

注1) 単回投与時の AUC は 0 時間から無限大までの AUC  
反復投与時の AUC は 0 時間から 24 時間 (投与間隔) までの AUC



テジゾリドリン酸エステル 200mg 単回又は反復経口投与時の血漿中テジゾリド濃度推移 (平均値±標準偏差)

## (2) 患者

日本人及び外国人リ患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、テジゾリドの薬物動態は、体格及び総ビリルビンの影響を受けることが示唆された。日本人及び中国人患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、標準的な患者 (体重 66.1kg、総ビリルビン 0.70mg/dL) の CL/F は 6.33L/h (事後推定値) であった。体重が 111.0kg の患者の CL/F は 38.8kg の患者と比較して約 2 倍に増加し (4.45L/h から 8.93L/h、総ビリルビン 0.70mg/dL のとき)、総ビリルビンが 2.9mg/dL の患者の CL/F は 0.20mg/dL の患者と比較し約 37% 減少する (7.85L/h から 4.96L/h、体重 66.1kg のとき) と予測された。

## 2. 吸収

テジゾリドリン酸エステル 200mg 空腹時単回経口投与後におけるテジゾリドの絶対的バイオアベイラビリティは 82.6% であった。

食事の影響試験において、テジゾリドリン酸エステルナトリウム 600mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて  $C_{max}$  が 26% 低下し、 $t_{max}$  が 6 時間遅延したが、AUC は変化しなかった (外国人における成績)。

注2) 食事の影響試験では、本剤と生物学的同等性が示されていないテジゾリドリン酸エステルナトリウムを含むカプセル剤が使用された。

テジゾリドリン酸エステルナトリウム 600mg を高脂肪食後又は空腹時に単回経口投与したときのテジゾリドの薬物動態パラメータ [11 例、平均値±標準偏差、 $t_{max}$  : 中央値 (範囲)]

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	6.50 ±1.36	82.0 ±23.1	2.00 (1.50~3.00)	10.9 ±0.9
高脂肪 食後	4.79 ±1.12	85.0 ±27.7	8.00 (4.00~12.0)	10.4 ±0.9

(本剤の申請用量は、テジゾリドリン酸エステルとして、1日1回 200mg の経口投与である。)

## 3. 分布

### (1) 蛋白結合率

テジゾリドリン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は 86.6% であった。テジゾリドはヒト血漿において主にアルブミンと結合し、血漿蛋白結合率は約 80% であった。

### (2) 組織移行性 (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステルナトリウム 600mg 単回経口投与後に微小透析法によりテジゾリドの皮下脂肪組織及び骨格筋組織中間隙液への移行性を検討したところ、血漿中非結合型テジゾリドに対する組織中非結合型テジゾリドの平均 AUC 比は、それぞれ 1.08 及び 1.22 であった。

(本剤の申請用量は、テジゾリドリン酸エステルとして、1日1回 200mg の経口投与である。)

## 4. 代謝

テジゾリドリン酸エステルは、生体内においてホスファターゼによる脱リン酸化反応を受け、活性体テジゾリドに変換される。

*In vitro* 試験により、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種により代謝されないこと及びテジゾリドは複数のヒト硫酸転移酵素 (SULT1A1、1A2、2A1) により硫酸抱合反応を受けることが示された。

[<sup>14</sup>C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204mg) を単回経口投与したとき、血漿中放射能から求めた AUC の約 95% がテジゾリド由来であった (外国人における成績)。

## 5. 排泄

[<sup>14</sup>C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204mg) を単回経口投与したとき、投与 288 時間後までに放射能の 81.5% が糞中、18.0% が尿中に、主に硫酸抱合体として排泄された (外国人における成績)。

## 6. 特定の患者集団

### (1) 高齢者 (外国人における成績)

健康高齢被験者 (平均 71.9 歳) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したときのテジゾリドの薬物動態パラメータは非高齢者と同様であった。

### (2) 腎機能障害患者 (外国人における成績)

血液透析施行又は未施行の重度腎機能障害患者 (eGFR: <15 又は <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回点滴静注したとき、腎機能正常対照群と比較して、透析未施行の重度腎機能障害患者、透析前投与及び透析後投与した血液透析施行の重度腎機能障害患者でのテジゾリドの AUC はそれぞれ 7%、29% 及び 34%、 $C_{max}$  は 1%、20% 及び 9% 減少した。

### (3) 肝機能障害患者 (外国人における成績)

中等度又は重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B 又は C) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したとき、肝機能正常対照群と比較してテジゾリド

の AUC はそれぞれ 22%、34% 増加し、 $C_{max}$  はそれぞれ 9% 増加、1% 減少した。

## 7. 薬物相互作用

*In vitro* 試験において、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、CYP 分子種に対し阻害及び誘導作用を示さなかった。*In vitro* 試験の結果から、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、輸送蛋白 OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び P-糖蛋白 (P-gp) を阻害することによって臨床的に問題となる薬物相互作用を起こさないと考えられた。乳糖耐性蛋白 (BCRP) に対する阻害作用の  $IC_{50}$  値は、それぞれ 79.8  $\mu$ M 及び 51.1  $\mu$ M であった。また、モノアミン酸化酵素 (MAO) に対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験において、テジゾリドの MAO<sub>A</sub> 及び MAO<sub>B</sub> に対する阻害作用の平均  $IC_{50}$  値は 8.7  $\mu$ M 及び 5.7  $\mu$ M であり、いずれも可逆的であった。

### (1) ミダゾラム (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 10 日目に、ミダゾラム 2mg を単回経口投与したとき、テジゾリドリン酸エステル併用投与時と比較してミダゾラムの AUC 及び  $C_{max}$  は、それぞれ 19% 及び 17% 減少した。

### (2) ロスバスタチン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 12 日目に、ロスバスタチン 10mg を単回経口投与したとき、併用投与時と比べてロスバスタチンの AUC 及び  $C_{max}$  がそれぞれ約 70% 及び 55% 増加した。

### (3) チラミン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 3 日目より、チラミンを 1 日 1 回 25mg から開始し、最大 575mg まで、テジゾリドリン酸エステル投与 2 時間後に最長 12 日間経口投与したが、テジゾリドリン酸エステル投与はチラミンによる血圧上昇作用に影響を及ぼさなかった。

### (4) プソイドエフェドリン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 5 日目に、プソイドエフェドリン 60mg を単回経口投与したとき、併用投与は薬物動態並びに血圧及び心拍数の変化に影響を及ぼさなかった。

## ■臨床成績

### 1. 国内第Ⅲ相試験

MRSA 感染あるいはその疑いがある皮膚・軟部組織感染症患者を対象として、テジゾリドリン酸エステル [200mg を 1 日 1 回 7~14 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)、以下、本剤] の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化実薬対照非盲検並行群間比較試験を行った。MRSA 感染が確認された微生物学的評価可能 (ME-MRSA) 解析対象集団における治癒判定時 (投与終了後 7~14 日) の臨床効果 (治癒率、盲検下で評価) は、以下のとおりであった。

	本剤群	対照群 <sup>a)</sup>
皮膚・軟部組織感染症	86.2 (25/29)	80.0 (8/10)
深在性皮膚感染症 <sup>b)</sup>	80.0 (8/10)	100 (2/2)
慢性膿皮症 <sup>c)</sup>	100 (1/1)	0 (0/0)
外傷・熱傷及び手術等の二次感染	80.0 (8/10)	85.7 (6/7)
びらん・潰瘍の二次感染	100 (8/8)	0 (0/1)

治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]

a) リネゾリド 600mg を 1 日 2 回 7~14 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)

b) 蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等

c) 化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等

### 2. 国外第Ⅲ相試験

グラム陽性菌による感染あるいはその疑いがある急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象として、テジゾリドリン酸エステル (以下、本剤) の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験を行った。無作為化された全被験者が intention-to-treat (ITT) 集団とされ、ITT 集団における主要評価項目である治験薬投与開始後 48~72 時間の早期臨床効果 (有効率) は以下のとおりであり、それぞれの試験において本剤の非劣性が検証された (非劣性マージン 10%)。また、MRSA 感染が確認された microbiological ITT (mITT) 集団における投与終了後 7~14 日の臨床効果 (治癒率) は、以下のとおりであった。

	本剤群	対照群	群間差 [95%信頼区間]
早期臨床効果 (有効率) (ITT)	試験 1 <sup>a)</sup>	79.5 (264/332)	79.4 (266/335) [ -6.1~6.2] <sup>d)</sup>
	試験 2 <sup>b)</sup>	85.2 (283/332)	82.6 (276/334) [ -3.0~8.2] <sup>d)</sup>
臨床効果 (治癒率) (mITT)	試験 1 <sup>a)</sup>	85.2 (75/88)	85.6 (77/90) [-10.7~-10.0] <sup>d)</sup>
	試験 2 <sup>b)</sup>	81.1 (43/53)	75.0 (42/56) [-9.3~21.6] <sup>d)</sup>

有効率：有効と判定された被験者の割合 [% (例数)]

治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]

a) テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回 6 日間又はリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間経口投与

b) テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回 6 日間又はリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)

c) ベースライン時の発熱の有無を層とした Miettinen and Nurminen 法

d) Miettinen and Nurminen 法

## ■薬効薬理

本剤 (テジゾリドリン酸エステル) はプロドラッグであり、生体内において活性体テジゾリドに変換され、抗菌作用を示す。

### 1. 抗菌作用<sup>2~6)</sup>

テジゾリドは、MRSA を含むブドウ球菌、腸球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す (*in vitro*)。MRSA 等を感染させた皮膚・軟部組織感染モデル、肺感染モデル、致死的全身感染モデルにおいて、テジゾリド (経口、静脈内又は腹腔内投与) は *in vivo* 抗菌作用を示す。MRSA 大腿感染モデルの大腿筋中生菌数を治療開始時の菌数で維持するために必要なヒト等価用量は正常マウスでは約 100mg/日に対し、好中球減少 (好中球数 100/mL 未満) マウスでは約 2,000mg/日であった。

### 2. 作用機序

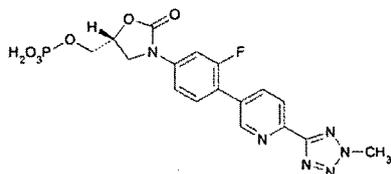
テジゾリドは、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合して蛋白質合成を阻害することにより抗菌活性を発揮する。

### 3. 耐性<sup>7~9)</sup>

テジゾリドを含むオキサゾリジノンの作用機序は他クラス抗菌薬とは異なることから、他クラス抗菌薬耐性はテジゾリドに交差耐性を示さない。リボソーム変異 (23S rRNA 変異又はリボソーム蛋白質 L3 及び L4 変異) によるオキサゾリジノン耐性は、一般的にテジゾリドに交差耐性を示す。クロラムフェニコール-フロロフェニコール耐性遺伝子 *cfp* によりオキサゾリジノン耐性となっている黄色ブドウ球菌に対して、テジゾリドは抗菌活性を示す。テジゾリドの感受性低下をもたらす自然発生突然変異の発現頻度は約  $\leq 10^{-10}$  であった。MRSA の連続継代培養試験において、最小発育阻止濃度の上昇はテジゾリド存在下で 8 倍、同クラス抗菌薬リネゾリド存在下で 32 倍であった。

## ■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) JAN  
(tedizolid INN)

化学名：(5*R*)-(3-(3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>P

分子量：450.32

性状：本品は白色～黄色の粉末である。

## ■承認条件

### ■包装

錠剤

200mg PTP包装 6錠 (6錠×1)

### ■主要文献

- 1) Flanagan, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 58, 6462 (2014)
- 2) Betriu, C. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 2212 (2010)
- 3) Louie, A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 55, 3453 (2011)
- 4) Drusano, G. L. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 55, 5300 (2011)
- 5) Tessier, P. R. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 56, 2342 (2012)
- 6) Choi, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 56, 4713 (2012)
- 7) Livermore, D. M. et al.: J. Antimicrob. Chemother., 63, 713 (2009)
- 8) Locke, J. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 53, 5265 (2009)
- 9) Locke, J. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 5337 (2010)

### ■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

### ■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

製造販売元（輸入）バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

201X年X月作成(第1版)  
貯法: 室温保存  
使用期限: 外箱に表示

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方箋医薬品<sup>※</sup> シベクトロ<sup>®</sup>点滴静注用 200mg  
(注射用テジゾリドリン酸エステル)

日本標準商品分類番号 876249

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

(案)



Sivextro<sup>®</sup> for iv infusion 200mg

DX

**■禁忌** (次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**■組成・性状**

販売名	シベクトロ点滴静注用 200mg	
成分・含量	テジゾリドリン酸エステル 200mg (1バイアル中 210mg 含有) 注1)	
添加物	D-マンニトール	100mg (1バイアル中 105mg 含有) 注1)
	pH調整剤 2成分	適量
色・性状	白色～僅かに黄色の凍結乾燥製剤	
浸透圧比 <sup>注2)</sup>	約1 (生理食塩液に対する比)	
pH <sup>注2)</sup>	7.1～7.2	

注1) 調製時の損失を考慮し、過量充填されている。  
注2) 注射用水 4mL で溶解した液を生理食塩液 250mL で希釈したとき

**■効能・効果**

<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)  
<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

**効能・効果に関連する使用上の注意**

好中球減少症 (好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満) の患者における有効性は確立していない。好中球減少マウスにおいてテジゾリドの抗菌活性が低下することが報告されている。[「薬効薬理」の項参照]

**■用法・用量**

通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200mg を 1日1回、1時間かけて点滴静注する。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。
  - 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
  - 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性 (耐性) を確認すること。[「薬効薬理」の項参照]
  - 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
- 注射剤から錠剤への切り替え  
注射剤からテジゾリドリン酸エステルの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

**■使用上の注意**

1. 重要な基本的注意

- 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
- 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
  - 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
  - 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

2. 副作用

皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相実薬対照試験において、テジゾリドリン酸エステル 200mg が 1日1回点滴静注 (経口投与への切り替え可) された 83 例中 25 例 (30.1%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ、主な副作用は ALT (GPT) 上昇 4 件 (4.8%)、AST (GOT) 上昇 3 件 (3.6%)、注射部位紅斑 3 件 (3.6%) 等であった。(申請時)  
副作用の発現頻度は国内第Ⅲ相試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 偽膜性大腸炎 (頻度不明) : 偽膜性大腸炎があらわれることがある。観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれ、偽膜性大腸炎又はその疑いがある場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制 (頻度不明) : 投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制があらわれるおそれがあるので、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。
- 代謝性アシドーシス (頻度不明) : 乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがあるので、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。
- 視神経症 (頻度不明) : 視神経症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が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	5%未満	頻度不明
過敏症			薬物過敏症
腎臓			尿臭異常
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P	

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	5%以上	5%未満	頻度不明
		上昇、肝機能異常	
循環器			徐脈、潮紅、ほてり
血液		貧血	リンパ節症、白血球減少
消化器		下痢	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄
感覚器			味覚異常、霧視、硝子体浮遊物
精神神経系			不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー
筋・骨格系		四肢不快感	関節痛、筋痙攣、背部痛、頸部痛
皮膚		痒疹性皮膚疹	痒疹症（全身性、アレルギー性等）、発疹（全身性、紅斑性、斑状丘疹状等）、蕁麻疹、多汗症、脱毛症、ざ瘡
代謝・栄養障害			脱水、コントロール不良の糖尿病、高カリウム血症
呼吸器			咳嗽、鼻乾燥、肺うっ血
投与部位	注射部位反応（紅斑、疼痛、静脈炎等）	血管痛	
その他		発熱	真菌感染（外陰腫、皮膚）、カンジダ症（外陰腫、口腔）、膿瘍、気道感染、疲労、悪寒、易刺激性、末梢性浮腫、握力低下

### 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〔その他の注意〕の項参照〕
- (2) 授乳中の女性にやむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

### 4. 小児等への投与

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

### 5. 過量投与

過量投与した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、一般的な支持療法を行う。テジゾリドは血液透析により体内からほとんど除去されない。

### 6. 適用上の注意

#### (1) 調製方法

- 1) 本剤1バイアルに注射用水4mLを加える。
- 2) なるべく泡立たないようにバイアルをゆっくり回し、内容物を完全に溶解させる。
- 3) 生じた泡が消えるまで放置し、不溶物がないことを確認する。
- 4) 得られた溶液は速やかに使用すること。やむを得ず溶液を保存する場合でも、室温又は冷蔵庫（2～8℃）に保存し、24時間以内に使用すること。
- 5) 投与前に4)の溶液を生理食塩液250mLで希釈して使用する。このとき目視で不溶物が確認された場合には使用せずに廃棄すること。

#### (2) 配合変化

- 1) 本剤と乳酸リンゲル液を含む二価カチオン液との配合は不可である。
- 2) 配合変化については限られたデータしかないため、本剤を他の薬剤と混合又は混注しないこと。
- 3) 本剤と他の薬剤を同一の輸液ラインにより連続注入する場合には、生理食塩液を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

### 7. その他の注意

- (1) ラットを用いた3ヵ月間反復経口投与試験において、胃腸管（限局性びらん、単細胞壊死等）、骨髄（低細胞性等）及び精巣（精細管変性等）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約6～14倍に相当する用量で認められた。また、ラットを用いた1ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験において、脾臓のB細胞及びT細胞の減少、並びに血清IgGの減少が臨床曝露量（AUC）の約3～14倍に相当する用量で認められた。
- (2) イヌを用いた2週間反復静脈内投与試験において、胃腸管（炎症、粘膜萎縮、潰瘍）及び骨髄（低細胞性）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約9～11倍に相当する用量で認められた。
- (3) 胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現頻度の増加傾向が、ラットでは肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が、それぞれ臨床曝露量（AUC）の約3～4倍及び約5～6倍に相当する用量で認められた。

## ■薬物動態

### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人

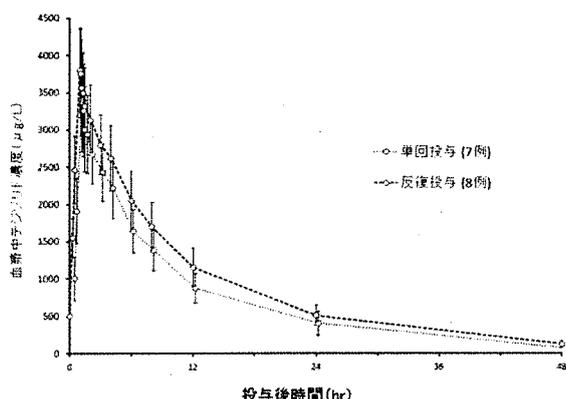
健康成人男性にテジゾリドリン酸エステル200mgを1時間かけて点滴静注したとき、活性体である血漿中テジゾリド濃度は点滴終了時点で $C_{max}$ に達し、11.0時間の半減期で消失した。

健康成人男性にテジゾリドリン酸エステル200mgを1時間かけて1日1回7日間反復点滴静注したとき、血漿中テジゾリド濃度は、初回及び最終投与日共に点滴終了時点で $C_{max}$ に到達し、約11時間の半減期で血漿中から消失した。血漿中テジゾリド濃度は、初回投与の翌日にはほぼ定常状態に到達した。

テジゾリドリン酸エステル 200mg 点滴静注時又は経口投与時のテジゾリドの薬物動態パラメータ [平均値±標準偏差、 $t_{max}$ : 中央値 (範囲)]

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sup>注)</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
<b>200mg 点滴静注</b>				
単回投与 (7例)	3.45 ±0.60	34.4 ±7.9	1.08 (0.98~1.25)	11.0 ±1.3
1日1回 反復投与 (8例)	3.85 ±0.58	34.9 ±6.6	1.08 (0.98~1.25)	12.0 ±1.1
<b>200mg 経口投与</b>				
単回投与 (7例)	2.38 ±0.59	28.6 ±8.2	3.00 (0.98~4.00)	10.7 ±1.0
1日1回 反復投与 (8例)	2.55 ±0.43	27.0 ±5.6	4.00 (2.00~6.00)	11.3 ±1.5

注) 単回投与時の AUC は 0 時間から無限大までの AUC  
反復投与時の AUC は 0 時間から 24 時間 (投与間隔) までの AUC



テジゾリドリン酸エステル 200mg 単回又は反復点滴静注時の血漿中テジゾリド濃度推移 (平均値±標準偏差)

## (2) 患者

日本人及び外国人<sup>1)</sup>患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、テジゾリドの薬物動態は、体格及び総ビリルビンの影響を受けることが示唆された。日本人及び中国人患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、標準的な患者 (体重 66.1kg、総ビリルビン 0.70mg/dL) の CL/F は 6.33L/h (事後推定値) であった。体重が 111.0kg の患者の CL/F は 38.8kg の患者と比較して約 2 倍に増加し (4.45L/h から 8.93L/h、総ビリルビン 0.70mg/dL のとき)、総ビリルビンが 2.9mg/dL の患者の CL/F は 0.20mg/dL の患者と比較し約 37% 減少する (7.85L/h から 4.96L/h、体重 66.1kg のとき) と予測された。

## 2. 分布

### (1) 蛋白結合率

テジゾリドリン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は 86.6% であった。テジゾリドはヒト血漿において主にアルブミンと結合し、血漿蛋白結合率は約 80% であった。

### (2) 組織移行性 (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステルナトリウム 600mg 単回経口投与後に微小透析法によりテジゾリドの皮下脂肪組織及び骨格筋組織中間隙液への移行性を検討したところ、血漿中非結合型テジゾリドに対する組織中非結合型テジゾリドの平均 AUC 比は、それぞれ 1.08 及び 1.22 であった。(本剤の申請用量は、テジゾリドリン酸エステルとして、1 日 1 回 200mg の点滴静注である。)

## 3. 代謝

テジゾリドリン酸エステルは、生体内においてホスファターゼによる脱リン酸化反応を受け、活性体テジゾリドに変換される。

*In vitro* 試験により、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種により代謝されないこと及びテジゾリドは複数のヒト硫酸転移酵素 (SULT1A1、1A2、2A1) により硫酸抱合反応を受けることが示された。

[<sup>14</sup>C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204mg) を単回経口投与したとき、血漿中放射能から求めた AUC の約 95% がテジゾリド由来であった (外国人における成績)。

## 4. 排泄

[<sup>14</sup>C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204mg) を単回経口投与したとき、投与 288 時間後までに放射能の 81.5% が糞中、18.0% が尿中に、主に硫酸抱合体として排泄された (外国人における成績)。

## 5. 特定の患者集団

### (1) 高齢者 (外国人における成績)

健康高齢被験者 (平均 71.9 歳) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したときのテジゾリドの薬物動態パラメータは非高齢者と同様であった。

### (2) 腎機能障害患者 (外国人における成績)

血液透析施行又は未施行の重度腎機能障害患者 (eGFR: <15 又は <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回点滴静注したとき、腎機能正常対照群と比較して、透析未施行の重度腎機能障害患者、透析前投与及び透析後投与した血液透析施行の重度腎機能障害患者でのテジゾリドの AUC はそれぞれ 7%、29% 及び 34%、 $C_{max}$  は 1%、20% 及び 9% 減少した。

### (3) 肝機能障害患者 (外国人における成績)

中等度又は重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B 又は C) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したとき、肝機能正常対照群と比較してテジゾリドの AUC はそれぞれ 22%、34% 増加し、 $C_{max}$  はそれぞれ 9% 増加、1% 減少した。

## 6. 薬物相互作用

*In vitro* 試験において、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、CYP 分子種に対し阻害及び誘導作用を示さなかった。*In vitro* 試験の結果から、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、輸送蛋白 OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び P-糖蛋白 (P-gp) を阻害することによって臨床的に問題となる薬物相互作用を起こさないと考えられた。乳癌耐性蛋白 (BCRP) に対する阻害作用の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 79.8  $\mu\text{M}$  及び 51.1  $\mu\text{M}$  であった。また、モノアミン酸化酵素 (MAO) に対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験において、テジゾリドの MAO<sub>A</sub> 及び MAO<sub>B</sub> に対する阻害作用の平均 IC<sub>50</sub> 値は 8.7  $\mu\text{M}$  及び 5.7  $\mu\text{M}$  であり、いずれも可逆的であった。

### (1) ミダゾラム (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 10 日目に、ミダゾラム 2mg を単回経口投与したとき、テジゾリドリン酸エステル非併用投与時と比較してミダゾラムの AUC 及び  $C_{max}$  は、それぞれ 19% 及び 17% 減少した。

### (2) ロスバスタチン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 12 日目に、ロスバスタチン 10mg を単回経口投与したとき、非併用投与時と比べてロスバスタチンの AUC 及び  $C_{max}$  がそれぞれ約 70% 及び 55% 増加した。

(3) チラミン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 3 日目より、チラミンを 1 日 1 回 25mg から開始し、最大 575mg まで、テジゾリドリン酸エステル投与 2 時間後に最長 12 日間経口投与したが、テジゾリドリン酸エステル投与はチラミンによる血圧上昇作用に影響を及ぼさなかった。

(4) プソイドエフェドリン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 5 日目に、プソイドエフェドリン 60mg を単回経口投与したとき、併用投与は薬物動態並びに血圧及び心拍数の変化に影響を及ぼさなかった。

■臨床成績

1. 国内第Ⅲ相試験

MRSA 感染あるいはその疑いがある皮膚・軟部組織感染症患者を対象として、テジゾリドリン酸エステル [200mg を 1 日 1 回 7~14 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)、以下、本剤] の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化実薬対照非盲検並行群間比較試験を行った。MRSA 感染が確認された微生物学的評価可能 (ME-MRSA) 解析対象集団における治癒判定時 (投与終了後 7~14 日) の臨床効果 (治癒率、盲検下で評価) は、以下のとおりであった。

	本剤群	対照群 <sup>a)</sup>
皮膚・軟部組織感染症	86.2 (25/29)	80.0 (8/10)
深在性皮膚感染症 <sup>b)</sup>	80.0 (8/10)	100 (2/2)
慢性膿皮症 <sup>c)</sup>	100 (1/1)	0 (0/0)
外傷・熱傷及び手術等の二次感染	80.0 (8/10)	85.7 (6/7)
びらん・潰瘍の二次感染	100 (8/8)	0 (0/1)

治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]

- a) リネゾリド 600mg を 1 日 2 回 7~14 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)
- b) 蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等
- c) 化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等

2. 国外第Ⅲ相試験

グラム陽性菌による感染あるいはその疑いがある急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象として、テジゾリドリン酸エステル (以下、本剤) の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験を行った。無作為化された全被験者が intention-to-treat (ITT) 集団とされ、ITT 集団における主要評価項目である治験薬投与開始後 48~72 時間の早期臨床効果 (有効率) は以下のとおりであり、それぞれの試験において本剤の非劣性が検証された (非劣性マージン 10%)。また、MRSA 感染が確認された microbiological ITT (mITT) 集団における投与終了後 7~14 日の臨床効果 (治癒率) は、以下のとおりであった。

		本剤群	対照群	群間差 [95%信頼区間]
早期臨床効果 (有効率) (ITT)	試験 1 <sup>a)</sup>	79.5 (264/332)	79.4 (266/335)	0.1 [-6.1~6.2] <sup>d)</sup>
	試験 2 <sup>b)</sup>	85.2 (283/332)	82.6 (276/334)	2.6 [-3.0~8.2] <sup>d)</sup>
臨床効果 (治癒率) (mITT)	試験 1 <sup>a)</sup>	85.2 (75/88)	85.6 (77/90)	-0.3 [-10.7~10.0] <sup>d)</sup>
	試験 2 <sup>b)</sup>	81.1 (43/53)	75.0 (42/56)	6.1 [-9.3~21.6] <sup>d)</sup>

有効率：有効と判定された被験者の割合 [% (例数)]

治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]

- a) テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回 6 日間又はリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間経口投与
- b) テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回 6 日間又はリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)
- c) ベースライン時の発熱の有無を層とした Miettinen and Nurminen 法
- d) Miettinen and Nurminen 法

■薬効薬理

本剤 (テジゾリドリン酸エステル) はプロドラッグであり、生体内において活性体テジゾリドに変換され、抗菌作用を示す。

1. 抗菌作用<sup>2~6)</sup>

テジゾリドは、MRSA を含むブドウ球菌、腸球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す (*in vitro*)。MRSA 等を感染させた皮膚・軟部組織感染モデル、肺炎感染モデル、致死的全身感染モデルにおいて、テジゾリド (経口、静脈内又は腹腔内投与) は *in vivo* 抗菌作用を示す。MRSA 大腿感染モデルの大腿筋中生菌数を治療開始時の菌数で維持するために必要なヒト等価用量は正常マウスでは約 100mg/日に対し、好中球減少 (好中球数 100/mL 未満) マウスでは約 2,000mg/日であった。

2. 作用機序

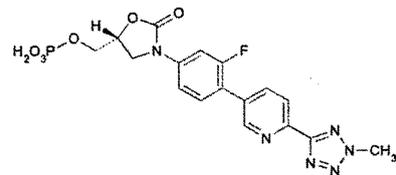
テジゾリドは、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合して蛋白質合成を阻害することにより抗菌活性を発揮する。

3. 耐性<sup>7~9)</sup>

テジゾリドを含むオキサゾリジノンの作用機序は他クラス抗菌薬とは異なることから、他クラス抗菌薬耐性はテジゾリドに交差耐性を示さない。リボソーム変異 (23S rRNA 変異又はリボソーム蛋白質 L3 及び L4 変異) によるオキサゾリジノン耐性は、一般的にテジゾリドに交差耐性を示す。クロラムフェニコール-フロロフェニコール耐性遺伝子 *cfp* によりオキサゾリジノン耐性となっている黄色ブドウ球菌に対して、テジゾリドは抗菌活性を示す。テジゾリドの感受性低下をもたらす自然発生突然変異の発現頻度は約  $\leq 10^{-10}$  であった。MRSA の連続継代培養試験において、最小発育阻止濃度の上昇はテジゾリド存在下で 8 倍、同クラス抗菌薬リネゾリド存在下で 32 倍であった。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) JAN (tedizolid INN)

化学名：(5*R*)-(3-(3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>P

分子量：450.32

性状：本品は白色～黄色の粉末である。

#### ■承認条件

#### ■包装

注射剤

200mg 1バイアル

#### ■主要文献

- 1)Flanagan, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 58, 6462 (2014)
- 2)Betriu, C. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 2212 (2010)
- 3)Louie, A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 55, 3453 (2011)
- 4)Drusano, G. L. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 55, 5300 (2011)
- 5)Tessier, P. R. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 56, 2342 (2012)
- 6)Choi, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 56, 4713 (2012)
- 7)Livermore, D. M. et al.: J. Antimicrob. Chemother., 63, 713 (2009)
- 8)Locke, J. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 53, 5265 (2009)
- 9)Locke, J. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 5337 (2010)

#### ■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

#### ■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

製造販売元（輸入）バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

(新聞発表用)

1	販 売 名	① プレバイミス錠 240 mg ② プレバイミス点滴静注 240 mg
2	一 般 名	レテルモビル
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 分 量	① 1 錠中にレテルモビル 240 mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1 バイアル (12mL) 中にレテルモビル 240 mg を含有する水性注射剤
5	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。
6	効 能 ・ 効 果	①、② 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
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は、サイトメガロウイルス (CMV) の複製に必要な CMV DNA ターミナーゼ複合体の UL56 領域に作用することにより、CMV の増殖を阻害するレテルモビルを有効成分として含有する。

2018年3月12日作成

日本標準商品分類番号  
87625

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

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

プレバイミス®錠240mg

PREVYMIS® Tablets 240mg

レテルモビル錠

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	未定
国際誕生	2017年11月

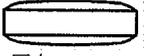


貯法：室温保存  
使用期間：3年  
使用期限：外箱に表示

**【警告】**  
同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**  
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
(2) 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン含有製剤、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン〔「相互作用」の項参照〕

**【組成・性状】**

販売名		プレバイミス®錠240mg
剤形・色調		楕円形・フィルムコーティング錠・黄色
有効成分の名称		レテルモビル
1錠中の含量		240mg
添加剤		結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
外形	表面	 長径：16.5mm 短径：8.5mm
外形	裏面	
外形	側面	 厚さ：5.2mm
重量		約618mg
識別コード		 591

**【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】**

通常、成人にはレテルモビルとして480mg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240mgを1日1回経口投与する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。
- 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後100日目までを目安とすること。〔【臨床成績】の項参照〕  
サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。

**【使用上の注意】**

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）  
重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者〔レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。〔【薬物動態】の項参照〕〕
- 重要な基本的注意  
妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 相互作用  
レテルモビルは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/3の基質であり、CYP3Aの時間依存的な阻害作用、並びに乳癌耐性蛋白（BCRP）及び OATP1B1/3の阻害作用を有する。また、レテルモビルは CYP2C9及び CYP2C19の誘導作用を有する可能性がある。〔【薬物動態】の項参照〕

**(1) 併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド（オーラップ）	併用により、ピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
エルゴタミン含有製剤（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン（エルゴメトリン）	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇し、表角中毒を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質 フェンタニル キニジン ミダゾラム等	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
ポリコナゾール	併用により、ポリコナゾールの血漿中濃度が低下する。併用時は、ポリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察することが推奨される。	レテルモビルの併用により、CYP2C9及びCYP2C19が誘導されると考えられる。
アトルバスタチン	併用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇する。併用時は、アトルバスタチンの副作用(ミオパチー等)に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害される。
シンバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用時は、これらの薬剤の副作用(ミオパチー等)に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
ロスバスタチン フルバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用時は、これらの薬剤の副作用(ミオパチー等)に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
アラバスタチン ピタバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用時は、これらの薬剤の副作用(ミオパチー等)に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、OATP1B1/3が阻害されると予測される。
シクロスポリン	併用により、レテルモビル及びシクロスポリンの血中濃度が上昇する。レテルモビルとの併用時及び中止時には、シクロスポリンの血中濃度を頻繁にモニタリングし、シクロスポリンの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。シクロスポリンの併用により、OATP1B1/3が阻害される。
タクロリムス シロリムス	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。レテルモビルとの併用時及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度を頻繁にモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。

CYP2C9又はCYP2C19の基質 フェニトイン ワルファリン等	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。フェニトインとの併用時は、血中フェニトイン濃度を頻繁にモニタリングすること。ワルファリンとの併用時は、INRを頻繁にモニタリングすること。	レテルモビルの併用により、CYP2C9又はCYP2C19が誘導されると予測される。
---	---	---

4. 副作用

レテルモビルを移植後14週目まで経口又は静脈内投与した第Ⅲ相国際共同試験(001試験)では、移植後24週目までに、レテルモビルの投与を受けた373例中63例(16.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(7.2%)、下痢(2.4%)、嘔吐(1.9%)であった。

(1) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	
免疫系障害			過敏症

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物試験で器官形成期の投与により催奇形性作用等が認められているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。[妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、臨床曝露量(シクロスポリン併用下での240mg経口投与)のそれぞれ18倍及び2.8倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の3.7倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。]

(2) 授乳婦に投与するときは、授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で乳汁移行が認められている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

レテルモビルを成人健康被験者に720mg/日から1,440mg/日を最長14日間投与した際に認められた副作用は、推奨用量である480mg/日を投与した場合と類似していた。過量投与が生じた際は、患者に副作用の徴候がないか観察し、必要に応じ適切な対症療法を実施すること。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

動物試験(ラット)において、臨床曝露量の3倍以上の曝露量で精巢毒性(精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受胎能への影響等)が認められた。ラット精巢毒性に対する無毒性量での曝

露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量〔臨床曝露量（シクロスポリン併用下での240mg 経口投与）のそれぞれ5.7倍及び3.5倍〕まで精巣への影響は認められなかった。第Ⅲ相試験ではレテルモビルに関連した精巣毒性を示唆する所見は認められなかった。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人

日本人健康成人女性にレテルモビル240mg 及び480mg を空腹時単回経口投与した際の、レテルモビルの薬物動態パラメータを表1に示す。レテルモビルは、投与後2.25～3.00時間で最高血漿中濃度に到達し、その後、二相性の消失を示した。レテルモビルの  $AUC_{0-24}$  は、用量比を上回る上昇を示した。

表1 レテルモビルを空腹時単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

用量	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)	$T_{max}$ <sup>†</sup> (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
240mg	6	10,800 (26.6)	61,800 (43.1)	2.25 (1.00- 3.00)	9.96 (23.5)
480mg	6	19,600 (30.0)	180,000 (35.1)	3.00 (3.00- 5.00)	9.66 (37.2)

幾何平均（幾何平均に基づく変動係数[%]）

† 中央値（範囲）

また、日本人健康成人女性にレテルモビル480mg を反復経口投与した際、 $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比に基づく累積係数は、それぞれ0.97及び0.94であった。

#### (2) 同種造血幹細胞移植患者

同種造血幹細胞移植患者350例（うち、日本人同種造血幹細胞移植患者23例）から得られた血漿中レテルモビル濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを240mg で1日1回経口投与した際の、レテルモビルの定常状態における  $AUC_{0-24}$  hr を表2に示す。第Ⅲ相国際共同試験（001試験）で得られた曝露量の範囲では、一貫した有効性が示されており、各投与方法における曝露量に、臨床的な違いは認められなかった。

表2 日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを240mg で1日1回経口投与した際の定常状態における  $AUC_{0-24}$  hr

投与方法	$AUC_{0-24}$ hr <sup>†</sup> (ng·hr/mL)		
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数 (%)
480mg経口投与	13	42,390	32.0
シクロスポリン併用 240mg経口投与	7	66,450	19.5

† 日本人同種造血幹細胞移植患者の血漿中レテルモビル濃度データを用いた母集団薬物動態解析から得られた  $AUC_{0-24}$  hr のベイズ推定値

## 2. 吸収

母集団薬物動態解析から、日本人を含む健康成人に、レテルモビルを240mg から480mg の範囲で投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約94%と推定された。また、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者に、レテルモビル480mg を1日1回投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約35%と推定された。

### (1) シクロスポリンの影響

日本人を含む同種造血幹細胞移植患者に、レテルモ

ビルとシクロスポリンを併用投与した際、レテルモビルの血漿中濃度が上昇した。母集団薬物動態解析から、シクロスポリンとレテルモビル240mg を1日1回併用投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約85%と推定された。

### (2) 食事の影響

非日本人健康成人女性に、高脂肪・高カロリー食摂取後にレテルモビル480mg を単回経口投与した際、空腹時投与と比較して、レテルモビルの  $C_{max}$  は約30%上昇したものの、AUCは変わらなかった。

### 3. 分布

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における分布容積の平均値は、45.5L と推定された。

*In vitro* データより、レテルモビルは、ヒト血漿蛋白に対し、高い結合を示した（98.7%）。レテルモビルの血中と血漿中濃度比（血中/血漿）は0.56であり、検討した濃度範囲（0.1～10mg/L）で変わらなかった。

非臨床分布試験から、レテルモビルは、消化管、胆管及び肝臓の臓器並びに組織に高濃度に分布し、脳に低濃度に分布した。

### 4. 代謝及び排泄

#### (1) 代謝

非日本人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、血漿中レテルモビル関連物質の大部分は未変化体であり（96.6%）、主要代謝物は検出されなかった。レテルモビルは、UGT1A1/1A3を介したグルクロン酸抱合により、一部消失した。

#### (2) 排泄

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際、レテルモビルの定常状態におけるクリアランスは、4.84L/hr と推定された。また、クリアランスの個体間変動は、24.6%と推定された。

非日本人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、総放射能の93.3%は糞中から回収された。レテルモビルは主に未変化体として糞中に排泄され、少量（6%）はアシルグルクロン酸抱合体として排泄された。また、レテルモビルの腎排泄は、わずかであった（2%未満）。

### 5. 腎機能障害及び肝機能障害

#### (1) 腎機能障害者

非日本人腎機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、腎機能正常者（推算糸球体濾過量が90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上）と比較して、レテルモビルの  $AUC_{0-24}$  hr は、中等度（推算糸球体濾過量が30～59mL/min/1.73m<sup>2</sup>）腎機能障害者では約1.9倍及び重度（推算糸球体濾過量が30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）腎機能障害者では約1.4倍高かった。

#### (2) 肝機能障害者

非日本人肝機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、肝機能正常者と比較して、レテルモビルの  $AUC_{0-24}$  hr は、Child-Pugh 分類に基づく中等度（Child-Pugh B）肝機能障害者では約1.6倍及び Child-Pugh 分類に基づく重度（Child-Pugh C）肝機能障害者では約3.8倍高かった。

### 6. 薬物相互作用

#### (1) *In vitro* 試験

*In vitro* データから、レテルモビルは、OATP1B1/3、P-糖蛋白（P-gp）、BCRP、UGT1A1及びUGT1A3の基質であることが示唆された。また、レテルモビルは、CYP3A の時間依存的な阻害作用又は誘導作用、CYP2C8の可逆的な阻害作用、CYP2B6の誘導作用を有

することが示唆された。また、レテルモビルは、排出トランスポーターである P-gp、BCRP、胆汁酸塩輸送ポンプ (BSEP)、多剤耐性関連蛋白 (MRP2)、有機アニオントランスポーター (OAT3) 及び肝取り込みトランスポーターである OATP1B1/3 の阻害作用を有することが示唆された。

(2) 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験から得られた、レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響についてそれぞれ表3及び表4に示す。

表3 レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	レテルモビルの薬物動態パラメータの幾何平均比 (併用時/非併用時) (90%信頼区間)	
				AUC	C <sub>max</sub>
免疫抑制薬					
シクロスポリン†	200mg 単回 PO	240mg QD PO	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
ミコフェノール酸モフェチル	1g 単回 PO	480mg QD PO	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
タクロリムス	5mg 単回 PO	80mg BID PO	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)

非日本人のデータ

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、PO: 経口投与、AUC: 1日1回投与の場合は AUC<sub>0-24hr</sub>、1日2回投与の場合は AUC<sub>0-12hr</sub>

† 日本人のデータ

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比 (併用時/非併用時) (90%信頼区間)	
				AUC	C <sub>max</sub>
CYP3A基質					
ミダゾラム	1mg 単回 IV	240mg QD PO	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2mg 単回 PO	240mg QD PO	16	2.25 (2.04, 2.48)†	1.72 (1.55, 1.92)
P-gp基質					
ジゴキシシン	0.5mg 単回 PO	240mg BID PO	22	0.88 (0.80, 0.96)†	0.75 (0.63, 0.89)
免疫抑制薬					
シクロスポリン	50mg 単回 PO	240mg QD PO	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
ミコフェノール酸モフェチル	1g 単回 PO	480mg QD PO	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
タクロリムス	5mg 単回 PO	480mg QD PO	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
シロリムス	2mg 単回 PO	480mg QD PO	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)
抗真菌薬及び抗ウイルス薬					
アシクロビル	400mg 単回 PO	480mg QD PO	13	1.02 (0.87, 1.20)	0.82 (0.71, 0.93)
ボサコナゾール	300mg 単回 PO	480mg QD PO	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)

ポリコナゾール	200mg BID PO	480mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
HMG-CoA還元酵素阻害剤					
アトルvastatin	20mg 単回 PO	480mg QD PO	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
経口避妊薬					
エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル	0.03mg EE 単回 PO	480mg QD PO	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
	0.15mg LNG 単回 PO		22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)

非日本人のデータ

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、IV: 静脈内投与、PO: 経口投与、EE: エチニルエストラジオール、LNG: レボノルゲストレル、AUC: 単回投与の場合は AUC<sub>0-∞</sub>、1日1回投与の場合は AUC<sub>0-24hr</sub>、1日2回投与の場合は AUC<sub>0-12hr</sub>

† AUC<sub>0-last</sub> の比

7. 心電図に及ぼす影響

TQT 試験で、非日本人健康成人38例を対象に、レテルモビルが QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照と比較検討した。レテルモビル960mg を単回静脈内投与したときの QTcP 間隔 (試験集団固有のべき係数で補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量のプラセボとの差 [90%信頼区間] の最大値は、4.93[2.81, 7.05]ms (投与後1時間) であった。

注) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして1日1回480mg を経口投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1日1回240mg を経口投与である。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相国際共同試験

日本人を含む CMV 抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者 (無作為化された患者570例、うち日本人患者36例) を対象に、CMV 感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (001試験) を実施した。移植日から移植後28日までの期間にレテルモビル480mg (シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg) 又はプラセボの投与を開始し、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後14週まで投与した。主要評価項目である移植後24週以内に臨床的に意味のある CMV 感染\* が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

\* 臨床的に意味のある CMV 感染: CMV 血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗 CMV 薬による先制治療の開始、又は終末器官における CMV 感染症の発症

表5 第Ⅲ相国際共同試験 (001試験) における有効性 (FAS)

	レテルモビル群 (325例)	プラセボ群 (170例)
移植後24週以内に臨床的に意味のある CMV 感染* が認められた被験者の割合†	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)
プラセボとの群間差‡ [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	—
P 値‡	<0.0001	—

† 移植後24週以内の治療中止例又は移植後24週時点の有効性データの欠測例は不成功例とした。

‡ 群間差及び P 値は CMV 感染リスク (高リスク/低リスク) を層と

した Mantel-Haenszel 法により算出（有意水準片側0.0249）。

【薬効薬理】

1. 作用機序

レテルモビルはウイルスの複製に必要な CMV の DNA ターミナーゼ複合体を阻害する。生化学的な検討及び電子顕微鏡所見から、レテルモビルは一単位長のゲノムの生成に影響し、ウイルス粒子の形成を阻害することが明らかとなった。

2. *In vitro* 抗ウイルス作用

感染細胞培養系での CMV の臨床分離株（74株）に対するレテルモビルの EC<sub>50</sub>値の範囲は0.7～6.1nM であった。

3. 耐性ウイルス

【細胞培養系】

CMV の DNA ターミナーゼのサブユニットは CMV 遺伝子の UL56及び UL89領域にコードされる。細胞培養系にてレテルモビルに低感受性の CMV 変異株を分離した。いずれの変異も UL56領域に認められ、主にアミノ酸配列の 231～369 位（V231A/L、V236L/M、E237D、L241P、T244K/R、L257I、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/Y、M329T、R369G/M/S）に認められた。これら変異株の EC<sub>50</sub>値は野生株と比較して13～5,870倍高値を示した。UL89領域にはレテルモビルに対する感受性の低下を誘導する変異はみられなかった。

【臨床試験】

外国人を対象とした第Ⅱ相試験（020試験）では、131例の同種造血幹細胞移植患者に60、120又は240mg のレテルモビル又はプラセボを1日1回84日間投与し、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた12例を対象に、UL56遺伝子の231～369位のアミノ酸配列を中心に DNA シークエンス解析を実施した。60mg 投与群1例でレテルモビルに低感受性を示す変異（V236M）が検出された。

第Ⅲ相国際共同試験（001試験）では、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた28例を対象に、UL56及び UL89遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。1例でレテルモビルに低感受性を示す変異（V236M）が検出され、1例で細胞培養系において低感受性を示した C325位の変異（C325W）が検出された。

4. 交差耐性

ガンシクロビルに耐性を示す UL97又は UL54領域に変異を有するウイルスに対して、レテルモビルは抗ウイルス作用を示した。レテルモビルに低感受性を示すウイルスに対して、ガンシクロビル及びホスカルネットは抗ウイルス作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

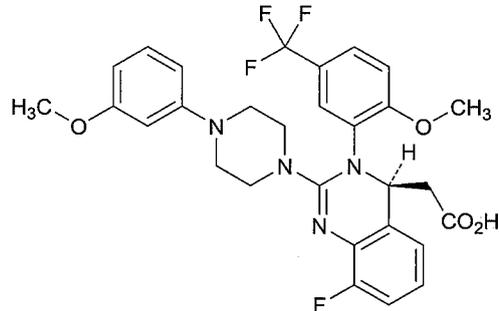
一般名：レテルモビル（Letermovir）

化学名：(4S)-2-{{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：572.55

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

PTP シートのまま保存し、服用直前に PTP シートから取り出すこと。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

プレバイミス錠 240mg：14錠（PTP 7錠×2）

【主要文献】

- 1) 社内資料：レテルモビルのラット乳汁中移行に関する試験

【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下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北 1-13-12  
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

【製造販売業者等の氏名又は名称及び住所】

製造販売元  
MSD株式会社  
東京都千代田区九段北1-13-12

2018年3月12日作成

日本標準商品分類番号  
87625

## 抗サイトメガロウイルス化学療法剤

## プレバイミス®点滴静注240mg

PREVYMIS® Intravenous Infusion 240mg

レテルモビル注射液

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

貯法：遮光、室温保存

使用期間：3年

使用期限：外箱に表示

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	未定
国際誕生	2017年11月



## 【警告】

同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン含有製剤、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン〔「相互作用」の項参照〕

## 【組成・性状】

販売名	プレバイミス®点滴静注240mg
有効成分の名称	レテルモビル
1バイアル中の含量	240mg/12mL
添加剤	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン1800mg、等張化剤、pH調整剤
pH	7.0～8.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色澄明の液

## 【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】

通常、成人にはレテルモビルとして480mg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240mgを1日1回、約60分かけて点滴静注する。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

1. 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。ただし、臨床試験において注射剤の長期投与の経験はなく、注射剤の添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、注射剤の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、経口投与を選択すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後100日目までを目安とすること。（【臨床成績】の項参照）  
サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。

## 【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) 重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害のある患者〔レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕
  - (2) 中等度又は重度（クレアチニンクリアランス<50mL/min）の腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
  - (1) 中等度又は重度（クレアチニンクリアランス<50mL/min）の腎機能障害のある患者に投与する場合や長期間に亘り点滴静注製剤を継続して使用する場合には、添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの蓄積により腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがあるため、定期的に腎機能検査を実施する等観察を十分に行うこと。（「慎重投与」の項参照）
  - (2) 妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 相互作用  
レテルモビルは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP1B1/3）の基質であり、CYP3Aの時間依存的な阻害作用、並びに乳癌耐性蛋白（BCRP）及びOATP1B1/3の阻害作用を有する。また、レテルモビルはCYP2C9及びCYP2C19の誘導作用を有する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）

## (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド（オーラップ）	併用により、ピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
エルゴタミン含有製剤（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン（エルゴメトリン）	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質 フェンタニル キニジン ミダゾラム等	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
ポリコナゾール	併用により、ポリコナゾールの血漿中濃度が低下する。併用時は、ポリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察することが推奨される。	レテルモビルの併用により、CYP2C9及びCYP2C19が誘導されると考えられる。
アトルバスタチン	併用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇する。併用時は、アトルバスタチンの副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害される。
シンバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
ロスバスタチン フルバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
プラバスタチン ピタバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、OATP1B1/3が阻害されると予測される。
シクロスポリン	併用により、レテルモビル及びシクロスポリンの血中濃度が上昇する。レテルモビルとの併用時及び中止時には、シクロスポリンの血中濃度を頻繁にモニタリングし、シクロスポリンの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。シクロスポリンの併用により、OATP1B1/3が阻害される。
タクロリムス シロリムス	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。レテルモビルとの併用時及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度を頻繁にモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。

CYP2C9又はCYP2C19の基質 フェニトイン ワルファリン等	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。フェニトインとの併用時は、血中フェニトイン濃度を頻繁にモニタリングすること。ワルファリンとの併用時は、INRを頻繁にモニタリングすること。	レテルモビルの併用により、CYP2C9又はCYP2C19が誘導されると予測される。
---	---	---

4. 副作用

レテルモビルを移植後14週目まで経口又は静脈内投与した第Ⅲ相国際共同試験（001試験）では、移植後24週目までに、レテルモビルの投与を受けた373例中63例（16.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（7.2%）、下痢（2.4%）、嘔吐（1.9%）であった。

(1) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	
免疫系障害			過敏症

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 動物試験で器官形成期の投与により催奇形性作用等が認められているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。[妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、臨床曝露量（480mg 静脈内投与）のそれぞれ11倍及び1.7倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の2.2倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。]
- 授乳婦に投与するときは、授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

レテルモビルを成人健康被験者に720mg/日から1,440mg/日を最長14日間投与した際に認められた副作用は、推奨用量である480mg/日を投与した場合と類似していた。過量投与が生じた際は、患者に副作用の徴候がないか観察し、必要に応じて適切な対症療法を実施すること。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 希釈前に、変色や不溶性異物がないか、各バイアルを確認すること。本剤は無色澄明の溶液である。バイアル内の溶液に変色や不溶性異物が認められた場合は使用しないこと。バイアルを振盪しないこと。
- 480mg の場合は2バイアル、240mg の場合は1バイアルを、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液250mLの点滴バッグに添加し、振盪せず静かに混和すること。本剤のバイアルは1回使い切りである。残液は使用しないこと。
- 混和後、本剤の希釈液は無色～黄色澄明の溶液となる。

投与前の希釈液に変色や不溶性異物がなしか目視により確認すること。変色や不溶性異物が認められる場合には、廃棄すること。

(2) 配合変化

- 本剤は他剤と配合したとき、濁りや不溶性異物が生じることがある。配合適性についてはデータが限られているが、次の薬剤は配合禁忌であり、同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。

主な配合禁忌薬剤：アミオダロン塩酸塩、アムホテリシンB リポソーム、アズトレオナム、セフェピム塩酸塩、シプロフロキサシン、シクロスポリン、ジルチアゼム塩酸塩、フィルグラスチム (遺伝子組換え)、ゲンタマイシン硫酸塩、レボフロキサシン、リネゾリド、ミダゾラム、オンダンセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩

(3) 希釈後の保存時

- 希釈液は、室温保存 (2~30°C) では24時間以内に、冷蔵保存 (2~8°C) した場合は48時間以内に使用すること。なお、これらの時間には点滴終了までの時間が含まれる。

(4) 投与时

- 本剤はポリウレタンを含有する輸液チューブで投与しないこと。

9. その他の注意

- 動物試験 (ラット) において、臨床曝露量の3倍以上の曝露量で精巣毒性 (精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受精能への影響等) が認められた。ラット精巣毒性に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量 [臨床曝露量 (480mg 静脈内投与) のそれぞれ3.5倍及び2.1倍] まで精巣への影響は認められなかった。第Ⅲ相試験ではレテルモビルに関連した精巣毒性を示唆する所見は認められなかった。
- 添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンをラット及びイヌへ静脈内投与すると50mg/kgを超える用量で腎臓及び膀胱の空胞化等の生理学的な適応性変化を引き起こすことが報告されている<sup>2)</sup>。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人女性にレテルモビル240mg 及び480mg を60分かけて単回静脈内投与した際の、レテルモビルの薬物動態パラメータを表1に示す。レテルモビルは、二相性の消失を示した。また、レテルモビルの AUC<sub>0-∞</sub> は、用量比を上回る上昇を示した。

表1 レテルモビルを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量	例数	C <sub>0</sub> <sup>†</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
240mg	6	18,700 (16.2)	60,800 (20.2)	11.8 (64.0)
480mg	6	41,000 (21.3)	176,000 (31.9)	10.8 (33.7)

幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数[%])

† 静脈内投与終了時の血漿中濃度

また、日本人健康成人女性にレテルモビル480mg を反復経口投与した際、AUC<sub>0-24 hr</sub> 及び C<sub>max</sub> の幾何平均比に基づく累積係数は、それぞれ0.97及び0.94であった。

(2) 同種造血幹細胞移植患者

同種造血幹細胞移植患者350例 (うち、日本人同種造血幹細胞移植患者23例) から得られた血漿中レテルモビル濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを480mg、シクロスポリンを併用投与する場合はレテルモ

ビルを240mg で1日1回静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における AUC<sub>0-24 hr</sub> を表2に示す。第Ⅲ相国際共同試験 (001試験) で得られた曝露量の範囲では、一貫した有効性が示されており、各投与方法における曝露量に、臨床的な違いは認められなかった。

表2 日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを240mgで1日1回静脈内投与した際の定常状態におけるAUC<sub>0-24 hr</sub>

投与方法	AUC <sub>0-24 hr</sub> <sup>†</sup> (ng·hr/mL)		
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数 (%)
480mg静脈内投与	11	101,200	24.4
シクロスポリン併用 240mg静脈内投与	6	70,810	16.5

†日本人同種造血幹細胞移植患者の血漿中レテルモビル濃度データを用いた母集団薬物動態解析から得られた AUC<sub>0-24 hr</sub> のベイズ推定値

2. 分布

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における分布容積の平均値は、45.5L と推定された。

In vitro データより、レテルモビルは、ヒト血漿蛋白に対し、高い結合を示した (98.7%)。レテルモビルの血中と血漿中濃度比 (血中/血漿) は0.56であり、検討した濃度範囲 (0.1~10mg/L) で変わらなかった。

非臨床分布試験から、レテルモビルは、消化管、胆管及び肝臓の臓器並びに組織に高濃度に分布し、脳に低濃度に分布した。

3. 代謝及び排泄

(1) 代謝

非日本人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、血漿中レテルモビル関連物質の大部分は未変化体であり (96.6%)、主要代謝物は検出されなかった。レテルモビルは、UGT1A1/A3 を介したグルクロン酸抱合により、一部消失した。

(2) 排泄

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際、レテルモビルの定常状態におけるクリアランスは、4.84L/hr と推定された。また、クリアランスの個体間変動は、24.6%と推定された。

非日本人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、総放射能の93.3%は糞中から回収された。レテルモビルは主に未変化体として糞中に排泄され、少量 (6%) はアシルグルクロン酸抱合体として排泄された。また、レテルモビルの腎排泄は、わずかであった (2%未満)。

4. 腎機能障害及び肝機能障害

(1) 腎機能障害者

非日本人腎機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、腎機能正常者 (推算糸球体濾過量が90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上) と比較して、レテルモビルの AUC<sub>0-24 hr</sub> は、中等度 (推算糸球体濾過量が30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 腎機能障害者では約1.9倍及び重度 (推算糸球体濾過量が30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) 腎機能障害者では約1.4倍高かった。

(2) 肝機能障害者

非日本人肝機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、肝機能正常者と比較して、レテルモビルの AUC<sub>0-24 hr</sub> は、Child-Pugh 分類に基づく中等度 (Child-Pugh B) 肝機能障害者では約1.6倍及び Child-Pugh 分類に基づく重度 (Child-Pugh C) 肝機能障害者で

は約3.8倍高かった。

5. 薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験

*In vitro* データから、レテルモビルは、OATP1B1/3、P-糖蛋白 (P-gp)、BCRP、UGT1A1及びUGT1A3の基質であることが示唆された。また、レテルモビルは、CYP3A の時間依存的な阻害作用又は誘導作用、CYP2C8の可逆的な阻害作用、CYP2B6の誘導作用を有することが示唆された。また、レテルモビルは、排出トランスポーターである P-gp、BCRP、胆汁酸塩輸送ポンプ (BSEP)、多剤耐性関連蛋白 (MRP2)、有機アニオントランスポーター (OAT3) 及び肝取り込みトランスポーターである OATP1B1/3の阻害作用を有することが示唆された。

(2) 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験から得られた、レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響についてそれぞれ表3及び表4に示す。

表3 レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	レテルモビルの薬物動態パラメータの幾何平均比 (併用時/非併用時) (90%信頼区間)	
				AUC	C <sub>max</sub>
免疫抑制薬					
シクロスポリン†	200mg 単回 PO	240mg QD PO	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
ミコフェノール酸モフェチル	1g 単回 PO	480mg QD PO	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
タクロリムス	5mg 単回 PO	80mg BID PO	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)

非日本人のデータ

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、PO: 経口投与、AUC: 1日1回投与の場合は AUC<sub>0-24hr</sub>、1日2回投与の場合は AUC<sub>0-12hr</sub>

† 日本人のデータ

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比 (併用時/非併用時) (90%信頼区間)	
				AUC	C <sub>max</sub>
CYP3A基質					
ミダゾラム	1mg 単回 IV	240mg QD PO	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2mg 単回 PO	240mg QD PO	16	2.25 (2.04, 2.48) †	1.72 (1.55, 1.92)
P-gp基質					
ジゴキシシン	0.5mg 単回 PO	240mg BID PO	22	0.88 (0.80, 0.96) †	0.75 (0.63, 0.89)
免疫抑制薬					
シクロスポリン	50mg 単回 PO	240mg QD PO	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
ミコフェノール酸モフェチル	1g 単回 PO	480mg QD PO	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
タクロリムス	5mg 単回 PO	480mg QD PO	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)

シロリムス	2mg 単回 PO	480mg QD PO	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)
抗真菌薬及び抗ウイルス薬					
アシクロビル	400mg 単回 PO	480mg QD PO	13	1.02 (0.87, 1.20)	0.82 (0.71, 0.93)
ボサコナゾール	300mg 単回 PO	480mg QD PO	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
ボリコナゾール	200mg BID PO	480mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
HMG-CoA還元酵素阻害剤					
アトルvastatin	20mg 単回 PO	480mg QD PO	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
経口避妊薬					
エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル	0.03mg EE 単回 PO	480mg QD PO	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
	0.15mg LNG 単回 PO		22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)

非日本人のデータ

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、IV: 静脈内投与、PO: 経口投与、EE: エチニルエストラジオール、LNG: レボノルゲストレル、AUC: 単回投与の場合は AUC<sub>0-∞</sub>、1日1回投与の場合は AUC<sub>0-24hr</sub>、1日2回投与の場合は AUC<sub>0-12hr</sub>

† AUC<sub>0-last</sub>の比

6. 心電図に及ぼす影響

TQT 試験で、非日本人健康成人38例を対象に、レテルモビルが QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照と比較検討した。レテルモビル960mgを単回静脈内投与したときの QTcP 間隔 (試験集団固有のべき係数で補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量のプラセボとの差 [90%信頼区間] の最大値は、4.93[2.81, 7.05]ms (投与後1時間) であった。

注) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして1日1回480mgを静脈内投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1日1回240mgを静脈内投与である。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相国際共同試験

日本人を含む CMV 抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者 (無作為化された患者570例、うち日本人患者36例) を対象に、CMV 感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (001試験) を実施した。移植日から移植後28日までの期間にレテルモビル480mg (シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg) 又はプラセボの投与を開始し、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後14週まで投与した。主要評価項目である移植後24週以内に臨床的に意味のある CMV 感染\*が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

\* 臨床的に意味のある CMV 感染: CMV 血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗 CMV 薬による先制治療の開始、又は終末器官における CMV 感染症の発症

表5 第三相国際共同試験（001試験）における有効性（FAS）

	レテルモビル群 (325例)	プラセボ群 (170例)
移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 <sup>†</sup>	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)
プラセボとの群間差 <sup>‡</sup> [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	—
P値 <sup>‡</sup>	<0.0001	—

<sup>†</sup> 移植後24週以内の治験中止例又は移植後24週時点の有効性データの欠測例は不成功例とした。

<sup>‡</sup> 群間差及びP値はCMV感染リスク（高リスク/低リスク）を層としたMantel-Haenszel法により算出（有意水準片側0.0249）。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

レテルモビルはウイルスの複製に必要なCMVのDNAターミナーゼ複合体を阻害する。生化学的な検討及び電子顕微鏡所見から、レテルモビルは一単位長のゲノムの生成に影響し、ウイルス粒子の形成を阻害することが明らかとなった。

### 2. *In vitro* 抗ウイルス作用

感染細胞培養系でのCMVの臨床分離株（74株）に対するレテルモビルのEC<sub>50</sub>値の範囲は0.7～6.1nMであった。

### 3. 耐性ウイルス

#### 【細胞培養系】

CMVのDNAターミナーゼのサブユニットはCMV遺伝子のUL56及びUL89領域にコードされる。細胞培養系にてレテルモビルに低感受性のCMV変異株を分離した。いずれの変異もUL56領域に認められ、主にアミノ酸配列の231～369位（V231A/L、V236L/M、E237D、L241P、T244K/R、L257I、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/Y、M329T、R369G/M/S）に認められた。これら変異株のEC<sub>50</sub>値は野生株と比較して13～5,870倍高値を示した。UL89領域にはレテルモビルに対する感受性の低下を誘導する変異はみられなかった。

#### 【臨床試験】

外国人を対象とした第II相試験（020試験）では、131例の同種造血幹細胞移植患者に60、120又は240mgのレテルモビル又はプラセボを1日1回84日間投与し、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた12例を対象に、UL56遺伝子の231～369位のアミノ酸配列を中心にDNAシーケンス解析を実施した。60mg投与群1例でレテルモビルに低感受性を示す変異（V236M）が検出された。

第三相国際共同試験（001試験）では、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた28例を対象に、UL56及びUL89遺伝子のすべてのコード領域のDNAシーケンス解析を実施した。1例でレテルモビルに低感受性を示す変異（V236M）が検出され、1例で細胞培養系において低感受性を示したC325位の変異（C325W）が検出された。

### 4. 交差耐性

ガンシクロビルに耐性を示すUL97又はUL54領域に変異を有するウイルスに対して、レテルモビルは抗ウイルス作用を示した。レテルモビルに低感受性を示すウイルスに対して、ガンシクロビル及びホスカルネットは抗ウイルス作用を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レテルモビル（Letermovir）

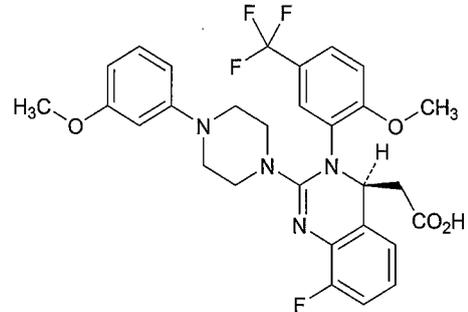
化学名：(4S)-2-{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-

yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：572.55

構造式：



性状：白色の粉末である。

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

## 【包装】

プレバミス®点滴静注 240mg：10パイアル

## 【主要文献】

- 社内資料：レテルモビルのラット乳汁中移行に関する試験
- Gould S, et al.: Food Chem Toxicol. 2005, 43, 1451

## 【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下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北 1-13-12  
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

## 【製造販売業者等の氏名又は名称及び住所】

製造販売元  
MSD株式会社  
東京都千代田区九段北1-13-12

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(平成30年3月29日薬事分科会)

希少疾病用医薬品指定品目

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	ランレオチド酢酸塩	甲状腺刺激ホルモン産生 下垂体腫瘍	帝人ファーマ株式会 社	H30. 2. 22
2	タウリン	MELAS ( Mitochondrial myopathy, Encephalopathy , Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) に おける脳卒中様発作の再 発抑制	大正製薬株式会社	指定 手続き中
3	ダラツムマブ (遺伝子組換え)	未治療の多発性骨髄腫	ヤンセンファーマ株 式会社	H30. 2. 22
4	doravirine	HIV-1 感染症	MSD 株式会社	指定 手続き中
5	ギルテリチニブ フマル酸塩	<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性急性 骨髄性白血病	アステラス製薬株式 会社	指定 手続き中
6	リツキシマブ (遺伝子組換え)	CD20 陽性の慢性リンパ性 白血病	全薬工業株式会社	指定 手続き中

## (参考)

# 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

## 1 制度の主旨

難病、エイズ等を対象とする医薬品や医療機器（以下、「医薬品等」という。）は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことにより十分にその研究開発が進んでいない状況にある。このため、国としてもこうした医薬品等について特別の支援措置を講じることとした。

## 2 制度の概要

厚生労働大臣は、企業からの申請に基づき、指定基準に合致するものを希少疾病用医薬品等として指定することができる。希少疾病用医薬品等として指定されたものについては、助成金の交付、税制措置、試験研究に関する指導・助言、税額控除、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。

なお、希少疾病用医薬品等の指定が、直ちに医薬品等としての製造販売承認（平成17年3月31日以前に承認申請された医薬品等については製造又は輸入承認をいう。）に結びつくものではない。

### [指定基準]

- ① 本邦における対象患者数が5万人未満であること。ただし、当該医薬品の用途が指定難病の場合は対象患者数について要件を満たしているものと見なす。
- ② 医療上、特にその必要性が高いこと。
- ③ 開発の可能性が高いこと。

### (1) 助成金の交付

希少疾病用医薬品等の開発に係る経費の負担を軽減するため、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所を通じて助成金の交付を行う。（平成28年度：6億4千9百万円の助成金を交付）

### (2) 税制措置

希少疾病用医薬品等の試験研究費の15%相当額を増加試験研究費の控除限度額に加算（法人税の14%が限度）する。

### (3) 指導・助言

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、希少疾病用医薬品等に関する試験研究について指導及び助言を行う。

### (4) 優先的な治験相談及び審査

希少疾病用医薬品等に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるように、他の医薬品等に優先して治験相談及び承認審査を行う。

### (5) 再審査期間の延長

希少疾病用医薬品等に指定され、承認された医薬品等については、再審査期間を最長10年間（医療機器については最長7年間）に延長する。

希少疾病用医薬品概要

<p>名称</p>	<p>販売名：ソマチュリン<sup>®</sup>皮下注 60 mg、90 mg、120 mg          治験成分記号：ITM-014          INN：Lanreotide Acetate          JAN：ランレオチド酢酸塩（Lanreotide Acetate）</p>
<p>予定される 効能・効果</p>	<p>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍</p>
<p>申請者名</p>	<p>帝人ファーマ株式会社</p>
<p>対象疾患について</p>	<p>甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍：          甲状腺刺激ホルモン（以下、TSH）産生下垂体腫瘍は下垂体腫瘍の一種であり、下垂体腫瘍からの TSH 分泌亢進により甲状腺ホルモンが高値となる。主要症候として、甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少）やびまん性甲状腺腫大を認める。甲状腺腫大は TSH 産生下垂体腫瘍の 94%に認められ、甲状腺部分摘出術の既往があった場合でも 97%で甲状腺腫大が認められる。下垂体腫瘍の増大による圧迫症状として、頭痛や視野障害を認め、下垂体腫瘍が視交叉部で視神経を圧迫するため、典型的には両耳側半盲を生じ、進行すれば視野狭窄や失明に至る。臨床症状は多様で、労働や日常生活に著しい影響を与える疾患である。TSH 産生下垂体腫瘍は難治性疾患克服研究事業の対象疾患であり、更に特定疾患治療研究事業の対象疾患（医療費の公費負担）である。なお、「TSH 産生下垂体腫瘍」は指定難病の「下垂体性 TSH 分泌亢進症」（指定難病 73）に分類され、同一の疾患である。          患者数：          TSH 産生下垂体腫瘍を全国的に調査した疫学調査はないが、厚生労働省衛生行政報告例による特定医療費（指定難病）受給者証所持者数では、平成 27 年時点で TSH 産生下垂体腫瘍と診断された患者は 157 名であった。</p>
<p>医療上の必要性、開発状況等について</p>	<p>TSH 産生下垂体腫瘍の治療及び医療上の必要性：          TSH 産生下垂体腫瘍の治療の第一選択は手術による選択的腫瘍摘出術である。手術前の患者では周術期における甲状腺中毒クリーゼを回避し、腫瘍サイズをコントロールする薬物療法が必要とされる。本邦には TSH 産生下垂体腫瘍を適応とする医薬品がないため、対症療法として、抗甲状腺薬（メルカゾール、又はチウラジール）が使用されるが、効果発現に時間がかかる点、腫瘍縮小効果がない点、及び、皮疹、肝障害等の副作用</p>

用の課題がある。また、手術後の残存腫瘍又は手術不可能な症例には放射線治療が選択されるが、これらの処置でも治癒しない症例も存在する。当患者に対する薬物療法として、ドパミン作動薬が使用されることがあるが、効果が弱い点が課題である。また、抗甲状腺薬も当患者に使用される場合があるが、効果発現に時間がかかる点、腫瘍縮小効果がない点、及び、皮疹、肝障害等の副作用の課題がある。

TSH 産生下垂体腫瘍の薬物治療の目的は甲状腺機能と腫瘍サイズのコントロールである。欧州の治療ガイドラインでは、手術が適応できない症例や、手術及び放射線治療後の残存腫瘍のある患者等に対する治療の選択肢として、ソマトスタチンアナログが推奨されている。しかし、本邦には TSH 産生下垂体腫瘍の適応を有する医薬品はなく、上述の通り対症療法として使用される薬剤は一部存在しているが、適切な薬物治療を行える環境にない。ITM-014（一般名：ランレオチド酢酸塩、以下、「本剤」）が TSH 産生下垂体腫瘍に使用可能となることで、治療の選択肢が広がり集学的な治療が可能となることが期待される。

本剤の国内外の開発状況：

本剤は、仏国のイプセン社により創製されたソマトスタチンアナログであり、内因性のソマトスタチンのアミノ酸の個数と種類を変えることで生体内での安定性をより高めた合成環状オクタペプチドである。

諸外国では 28 日に 1 回投与の徐放性製剤（Autogel 剤：ATG 剤 以下、本剤）が、先端巨大症、膵・消化管神経内分泌腫瘍（以下、NET）、及び NET の内分泌症状を改善する治療薬として販売されている。TSH 産生下垂体腫瘍適応については、甲状腺機能と腫瘍サイズのコントロールを目的としたランレオチドの筋肉内投与製剤（以下、PR 剤）による臨床試験（52030 ST 8069 試験：以下、海外 069 試験）により効能追加の申請が行われ、PR 剤 30mg で TSH 産生下垂体腫瘍を適応として英国、仏国及び蘭国をはじめ海外 20 ヶ国で承認・販売されている。また、ATG 剤は蘭国で剤形追加を申請した際に、臨床試験の結果はないが PR 剤 30 mg と同じ TSH 産生下垂体腫瘍適応が認められている。その他に ATG 剤の TSH 産生下垂体腫瘍適応を取得した国や地域はなく、また開発を実施している国や地域もない。

本邦では、本剤は平成 24 年 6 月に「下記疾患における成長ホルモン、IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」の効能・効果で、その後平成 29 年 7 月には、「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

本邦には TSH 産生下垂体腫瘍を適応とする医薬品はなく、平成 25 年に日本間脳下垂体腫瘍学会、平成 26 年に日本内分泌学会及び日本神経内分泌学会より本剤の TSH 産生下垂体腫瘍を適応とした開発要望が厚生労働省に提出された。厚生労働省の「第 29 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(平成 28 年 11 月 16 日開催)において、本剤は医療上の必要性が高いと評価され、「TSH 産生下垂体腫瘍 (外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」の開発要請が帝人ファーマ株式会社に対し行われた(平成 28 年 11 月 29 日 医政研発 1129 第 1 号、薬生薬審発 1129 第 1 号)。当該要請を踏まえ、平成 29 年 10 月より TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした本剤の非盲検非対象第Ⅲ相試験を開始し、平成 32 年 3 月に承認申請する予定である。

希少疾病用医薬品概要

名称	タウリン
予定される効能・効果	MELAS における脳卒中様発作の再発抑制
申請者名	大正製薬株式会社
対象疾患について	<p>MELAS は Pavlakis らによって 1984 年に提唱された疾患概念であり、脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病の一つの病型である。ミトコンドリア病はエネルギー産生に關与する重要な小器官であるミトコンドリアの遺伝的異常によって発症する難治性の進行性疾患であり、難病に指定されている。MELAS はミトコンドリア病の中で最も多い病型であり、日本でのコホート研究では、2001 年に国内の 2,236 の神経専門施設（小児神経専門施設 1,474、成人神経専門施設 762）にアンケート調査を実施した結果、1,051 施設（小児 756、成人 295）から回答が得られ、ミトコンドリア病と診断された患者数は 741 名で、そのうち 31.4%の 233 名が MELAS と診断されたことが報告されている。また、MELAS には 18 歳未満の小児で発症する患者とそれ以降の成人で発症する患者がいるが、小児で発症した患者は成人で発症した患者より有意に重症であること、発症率は少なくとも 10 万人当たり 0.18 人以上であることなどが報告されている。MELAS はミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu (UUR)</sup> 遺伝子領域の点変異（A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C 等）によって発症すると考えられている。MELAS 患者には脳卒中様発作症状として痙攣や意識障害、片麻痺、視野・視力障害、頭痛、嘔吐が見られ、そのほかの症状として筋力低下、低身長、検査所見の変化として高乳酸血症が認められる。MELAS 患者は、脳卒中様発作を繰り返し、反復する脳卒中様発作後遺症により機能障害が進行し、予後が悪化すると考えられている。古賀らが実施した MELAS 患者 6 名に対する L-アルギニン療法の臨床試験では、投与前 1 年間あたりの脳卒中様発作回数は 9.36 回であったと報告されている。国内のコホート研究では、MELAS 患者の 20.8%は診断から平均 7.3±5.0 年で死亡するという経過を示し、死亡した患者の平均死亡年齢は 18.8±11.5 歳である。死に至らない場合でも 20 歳代で寝たきり又は脳血管性認知症となることが知られており、認知症となった場合には、呼吸管理など長期的かつ高度の入院管理が必要となると言われている。</p>

	<p>る。また、31名のMELAS患者の自然経過を観察した研究では、神経学的検査（Columbia Neurological Score）、Karnofskyの日常生活機能評価は明らかに低下したことが報告されている。</p>
<p>医療上の必要性、開発状況等について</p>	<p>&lt;医療上の必要性&gt;</p> <p>本邦においてMELAS治療薬として効能・効果を取得した薬剤はない。急性増悪期には脳梗塞急性期に準じた治療が、寛解期にはエネルギー代謝改善を目的とした治療が行われているが、対症療法が主体となり、効果的な治療はいまだ確立されていない。このような背景から、MELAS患者の予後に重要な脳卒中様発作の再発を抑制する治療法の確立が臨床現場より求められている。医師主導治験（第Ⅲ相試験）ではMELAS患者における本剤の有効性が確認されたことより、本剤はMELASの基本病態介入治療が期待される薬剤である。</p> <p>&lt;これまでの臨床試験成績&gt;</p> <p>第Ⅲ相試験はMELAS患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法の有効性を検証し、安全性を確認することを目的として実施された。本治験に登録された10例のうち、主要評価項目である100%レスポンド率は60.0%であり、6例は脳卒中様発作の完全消失を達成し、有効性が確認された。有害事象は投与された10例全ての被験者に発現したが、中止に至った有害事象の発現はなかったことから、MELAS患者における本剤の忍容性は高いと考えられた。</p> <p>&lt;開発状況等&gt;</p> <p>本件は、未承認薬・適応外薬検討会議において、「医療上の必要性がある」と評価され、2017年8月に厚生労働省より開発要請を受けたものである。開発要請を受けて大正製薬㈱が承認事項一部変更承認申請の準備中であり、申請前に本指定申請を行う。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名称	JAN：ダラツムマブ(遺伝子組換え)
予定される 効能・効果	未治療の多発性骨髄腫
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
対象疾患に ついて	<p>多発性骨髄腫（以下、MM）はBリンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で、現時点では治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍である。厚生労働省統計表データベースによると、MMの総患者数は約18,000人と報告されている（2014年時点）。また、国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターによるがん罹患データによると、2014年のMMによる総死亡者数は4,185人であり、全がん死亡者数の1.14%を占める。</p> <p>MMの治療形態は、近年開発されてきたボルテゾミブ、レナリドミドをベースとした種々の併用療法が開発され、治療選択肢が増え、急速な進歩をとげた。特に再発又は難治性のMMにおける治療選択肢としては、新規にポマリドミド、パノビノスタット、カルフィルゾミブ、エロツズマブ、及びイキサゾミブが承認されている。一方で、未治療のMM患者に対する治療選択肢は依然として限られており、特に移植非適応の未治療のMM患者に対し、本邦で使用可能な標準療法は、ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン（VMP）の併用療法と、レナリドミド及びデキサメタゾン（Rd）の併用療法のみで、依然として十分な治療選択肢がない。また、MMは初回治療後も再発を繰り返し、治療抵抗性を獲得し、治癒しない疾患とされることから、再発までの期間を延長する、又は根治を可能とするような新しい治療選択肢が期待される。</p>
医療上の必 要性、開発 状況等につ いて	<p>ダラツムマブ（以下本薬）は、CD38を特異的に認識するヒトIgG1κモノクローナル抗体である。CD38分子は、骨髄腫、リンパ腫、白血病を含む造血器腫瘍細胞において高いレベルで発現しており、その他の細胞や組織においても様々なレベルで発現している。本薬はMM細胞を含むヒト細胞で発現しているCD38に特異的に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、補体依存性細胞傷害（CDC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）、Fcγ受容体結合を介するアポトーシス誘導及び免疫調節作用などにより腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</p> <p>再発又は難治性のMMに対しては、Rdへの本薬の上乗せ効果を検討する第III相国際共同試験の54767414MMY3003試験、及びボルテゾミブとデキサメタゾンへの本薬の上乗せ効果を検討する第III相海外試験の54767414MMY3004試験が実施され、両試験において無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目として、中間解析の結果、本薬併用群の優越性が示された。2017年9月27日に、再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果として、医薬品製造販売承認を取得した。</p> <p>未治療のMMに対しては、VMPへの本薬の上乗せ効果を検討する第III相国際共同試験の54767414MMY3007試験、及びRdへの本薬の上乗せ効果を検討する第III相海外試験の54767414MMY3008試験を実施している。国内では、上述のMMY3007試験に参加するとともに、本薬とRdを併用したときの忍容性及び安全性を検討することを目的に54767414MMY1006試験を実施中である。</p> <p>54767414MMY3007試験の中間解析の結果、本薬併用群（本薬+VMP併用群）は対照群（VMP群）に対して、主要評価項目であるPFSを有意に改善した【HR：0.50（p&lt;0.0001）】。安全性については、両群で大きな差は認められなかった。</p> <p>以上より、本薬は、現在限られた治療選択肢しかない未治療のMMにおけるメディカルニーズを満たしうる、新たな作用機序を有する薬剤であり、未治療のMMの新たな治療選択肢となることで、MM患者の予後を改善することが期待される。</p>

希少疾病用医薬品概要

名称	doravirine (rINN) (治験成分記号：MK-1439)
予定される 効能・効果	HIV-1感染症
申請者名	MSD 株式会社。
対象疾患に ついて	<p>【対象疾患の概略】</p> <p>HIV 感染症は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV : human immunodeficiency virus) がリンパ球 (主として CD4 陽性リンパ球) に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行性の疾患である。無治療例では、①感染初期 (急性期)、②無症候期、③エイズ発症期の経過をたどり、時に患者を死に至らしめる最も深刻かつ重篤な感染症の一つである。</p> <p>【患者数】</p> <p>2017年8月の厚生労働省エイズ動向委員会の報告データより、本邦で現在生存する HIV 感染者・エイズ患者数は27,792名と想定される。</p>
医療上の必 要性、開発状 況等につい て	<p>【医療上の必要性】</p> <p>近年、抗 HIV 薬の開発が飛躍的に進み、複数の抗 HIV 薬が承認されているとはいえ、薬剤耐性ウイルスの面や副作用などを考慮するといまだ完全な治療薬はない。また患者の生活習慣等も考慮して、個々の患者にあった治療を選ぶ必要がある。あらゆる患者のニーズを満たすには、まだ新たな抗 HIV 薬の開発が必要とされている。</p> <p>MK-1439は非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) に分類され、HIV-1をターゲットとした抗ウイルス薬として開発されている。HIV 感染症において薬剤耐性ウイルスの出現は重要な問題となるが、MK-1439は NNRTI に対して耐性を示す代表的な変異株 (K103N、Y181C、G190A、K103N/Y181C 及び E138K) に <i>in vitro</i> で活性を示したことから、そのような薬剤耐性ウイルスを有する患者への有効性も期待される。海外第Ⅲ相試験の結果から、既存の抗 HIV 薬に対して非劣性の有効性が示され、安全性についても概して安全であり、精神神経系有害事象の安全性プロファイル及び脂質プロファイルにおいては優れたデータが示された。また、食事の制限なく投与可能であり、胃酸抑制剤との併用も可能で、薬物相互作用が比較的少なく (臨床的に意味のある薬物相互作用を起こすおそれがあるのはMK-1439の曝露量を顕著に低下させる CYP3A 誘導剤との併用時のみと考えられる)、thorough QT/QTc 試験 (MK-1439 1200 mg を単回投与) において臨床的に意味のある QTc 間隔への影響は認められず、高ウイルス量患者への投与制限がないなどのメリットが考えられ、抗 HIV 薬の新しい選択肢となりうると考えられる。</p>

**【開発状況】**

MK-1439及びMK-1439A (MK-1439、ラミブジン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の配合剤) は2017年第4四半期に米国において HIV-1感染症の適応で承認申請中である。本邦でも米国又は欧州の承認取得見込み後に、事前評価資料を提出する予定である。

希少疾病用医薬品等概要

名称	JAN：ギルテリチニブフマル酸塩 治験成分記号：ASP2215
予定される 効能・効果	<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病
申請者名	アステラス製薬株式会社
対象疾患について	<p><b>【対象疾患の概略】</b></p> <p>急性骨髄性白血病（AML：Acute Myeloid Leukemia）は、悪性化した骨髄前駆細胞の異常分化と増殖を特徴とする血液疾患である。様々な分子的及び遺伝子異常がAMLの病因となっており、それぞれの病因为予後を決定づけている。AML患者は、骨髄に形質転換した細胞が蓄積して正常な血液細胞の産生を妨げ、好中球減少症や血小板減少症を引き起こす。また、がん細胞が他の正常な臓器や組織に浸潤した結果、臓器不全により急死に至ることもある。</p> <p>FMS様チロシンキナーゼ（<i>FLT3</i>：FMS-Like Tyrosine kinase）はAMLの大多数で過剰発現しており、<i>FLT3</i> 遺伝子に Internal Tandem Duplication（ITD）変異を有する患者は特に予後が不良で、再発率が高く、初回治療から再発までの寛解期間は短い。また、造血幹細胞移植（HSCT：Hematopoietic Stem Cell Transplant）後の再発率も高い。再発又は難治性AMLに対する標準的な化学療法はなく、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインにおいては、AML治療の第一選択肢として臨床試験を推奨している<sup>1</sup>。</p> <p>したがって、AMLは生命に重大な影響がある重篤な疾患であり、その中でも<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性AMLはアンメットメディカルニーズの高い疾患である。</p> <p><b>【対象患者数】</b></p> <p>本邦において2014年の白血病総患者数は約30,000人<sup>2</sup>、2016年の白血病罹患患者数は、男性8,300人、女性5,900人と推定されており<sup>3</sup>、AMLと診断された年間患者数は5,524人<sup>4</sup>、総患者数は約7,000人<sup>5</sup>であると推定されている。<i>FLT3</i>はAMLの大多数で過剰発現しており、膜近傍領域のITD変異又は活性化ループのチロシンキナーゼ領域におけるD835近傍のチロシンキナーゼドメイン（TKD：Tyrosine Kinase Domain）の点変異といった活性化変異が報告され</p>

	<p>ている。FLT3 の活性化変異は、ITD あるいは D835 点変異としてそれぞれ 28%~34%、11%~14%の AML に認められている<sup>6</sup>。</p> <p>以上のことより、本邦における「FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病患者」は 5 万人未満であると推定される。</p>
<p>対象疾患に対する本剤の効能・効果等について</p>	<p>AML は、悪性化した骨髄前駆細胞の異常分化と増殖を特徴とする血液疾患であり、無治療の場合、数週~数カ月以内に生命に危険が及ぶため、早急な治療が必要となる。</p> <p>AML 患者の中でも FLT3-ITD 遺伝子変異陽性 AML 患者は予後不良で、再発率が高く、初回治療から再発までの寛解期間は短い。HSCT 後の再発率も高く、特に高齢者における再発リスクは高い。また、FLT3-ITD 遺伝子変異陽性患者と FLT3-ITD 遺伝子変異陰性患者の初回再発までの寛解期間はそれぞれ 6 カ月、11.5 カ月、5 年無病生存率はそれぞれ 16%~27%、41%、5 年生存率はそれぞれ 15%~31%、42%、HSCT 後の 2 年再発率はそれぞれ 30%、16%であると報告されている<sup>7-9</sup>。FLT3-ITD 遺伝子変異陽性の高齢 AML 患者では特に予後が悪く、予後中間群の AML 患者の初回完解導入療法及び地固め療法 (HSCT の実施の有無を問わない) の試験における 6 年生存率は、年齢の中央値である 47 歳よりも若い FLT3-ITD 遺伝子変異陰性患者では 56%であったのに対し、47 歳よりも高齢の FLT3-ITD 遺伝子変異陽性患者ではわずかに 6%であった<sup>10</sup>。再発又は治療抵抗性 FLT3 遺伝子陽性患者における全生存期間 (OS : Overall Survival) の中央値は約 3~4 カ月である (HSCT 実施例を含む)<sup>11,12</sup>。また、レトロスペクティブな解析では、初回再発 FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者 (ITD 変異) に対するサルベージ化学療法の CR/血小板未回復の CR (CRp : Complete Remission with incomplete platelet recovery, 血小板数が未回復 (100x10<sup>9</sup>/L 未満) であることを除き、CR 基準を満たしている状態) 率は 24% (8/34 例)、変異陰性例では 41% (28/69 例) であり、生存期間も FLT3 遺伝子変異陽性例で有意に短かったと報告されている<sup>12</sup>。最近報告された再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした elacytarabine とサルベージ化学療法 (HiDAC, FLAG-IDA/FLAG, MEC, 低用量シタラビン及びメチル化阻害剤, ハイドロキシウレア又は緩和治療のいずれかから治験担当医師が選択) を比較する第 3 相試験においても、サルベージ化学療法群の CR 率は 12%、好中球未回復の CR (CRi : Complete Remission with incomplete hematologic recovery, 血小板輸血の有無は問わず、好中球数が未回復 (1x10<sup>9</sup>/L 未満) であることを除き、CR 基準を満たしている状態) 率は 9%</p>

であり、全奏効 (CR+CRi) 率は 21%、OS の中央値は 3.3 カ月<sup>13</sup>であった。ギルテリチニブ (以下、本剤) の海外第 1/2 相試験 [CL-0101] は、再発又は難治性 (FLT3 遺伝子変異の有無及び前治療の回数は問わない) の AML を対象としており、本試験の結果 (2015 年 11 月 24 日データカットオフ) において、本剤を 1 日 1 回以上投与された FLT3 遺伝子変異陽性 AML 患者 191 例における治験終了時のレスポンスは、18 例 (9.4%) で CR, 10 例 (5.2%) で CRp (血小板が未回復の CR), 42 例 (22.0%) で CRi (好中球未回復の CR) が得られ、CRc (CR+CRp+CRi) は 70 例 (36.6%) であった。血小板あるいは好中球の回復が得られていなくても、1 回以上の既存化学療法実施後に再発又は難治性であった FLT3 遺伝子変異陽性 AML において形態学的に白血病細胞が消失した CRc 率 36.6% という結果は、国際共同第 3 相試験 [CL-0301] における対象患者である初回再発又は難治性 FLT3 遺伝子変異陽性 AML に対する既存サルベージ化学療法で期待される血液学的寛解率を上回るものと考えている。

また、2015 年 11 月 24 日のカットオフ時点で CL-0101 試験における生存期間中央値は 214 日であり、56.6% の患者が投与後 26 週 (約 6 カ月) 時点で生存していた。この結果は初回再発 FLT3 遺伝子変異陽性 AML に対する既存サルベージ化学療法の有効性として報告されている生存期間中央値約 3~4 カ月<sup>11,12</sup> を上回るものであり、本剤はより優れた延命効果を示すことが期待される。

安全性評価症例 252 例において、本剤との関連性が否定できない有害事象及び重篤な有害事象がそれぞれ 74.6%、28.6% に認められている。2 例以上で認められた本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、血中クレアチニンキナーゼ上昇及び急性腎不全 (各 5 例, 2.0%)、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇 (4 例, 1.6%)、下痢、胃腸出血、発熱、低血圧及び血中ビリルビン上昇 (各 3 例, 1.2%)、好中球減少症、心筋炎、上室性頻脈、下部消化管出血、悪心、小腸閉塞、嘔吐、粘膜炎症、敗血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇、肝機能検査値異常、トランスアミナーゼ上昇、筋力低下、可逆性後白質脳症症候群及び低酸素症 (各 2 例, 0.8%) である。これまでに報告された有害事象及び臨床検査値異常は再発又は難治性 AML において一般的に認められるものであった。臨床検査値異常のうち、クレアチンキナーゼ上昇、AST 上昇及び ALT 上昇は、投与量/曝露量に依存的であった。これら安全性評価の

結果から、AML 患者に対する本剤の 80, 120 及び 200 mg の忍容性は良好であると考えられた。

国内第 1 相試験 [CL-0102] は *FLT3* 遺伝子変異の有無を問わず、再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした試験である。24 例が本剤の投与を少なくとも 1 回以上受け、このうち 19 例が有効性評価対象症例であった。中央測定機関において *FLT3* 遺伝子変異陽性と判断された患者 5 例中 3 例 (60.0%) において CRc が認められた。*FLT3* 遺伝子変異陽性患者数が限られているものの、*FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者に対して本剤が有効であることが示唆された。安全性評価対象例 24 例において、本剤との関連性が否定できない有害事象及び重篤な有害事象がそれぞれ 91.7%, 16.7% に認められた。認められた有害事象は CL-0101 試験とほぼ類似しており、CL-0102 試験特有で認められた有害事象は認められていない。CL-0101 試験同様、本剤の 80, 120 及び 200 mg の忍容性は良好であると考えられた。また、CL-0101 試験と CL-0102 試験において、本剤の薬物動態プロファイルに明確な差は認められていない。

また、CL-0301 試験は再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML 患者を対象に OS 及び完全寛解+部分的血液学的回復を伴う完全寛解 (CR/CRh) 率をサルベージ化学療法 (FLAG-IDA, MEC, アザシチジン又は低用量シタラビン) を比較することにより臨床的有用性を検討する第 3 相試験である。本試験は現在も進行中である。

#### 【開発計画】

日本人の AML 患者における安全性及び忍容性の確認を目的とした再発又は治療抵抗性 AML を対象とした第 1 相試験 [CL-0102] が終了し、再発又は治療抵抗性 *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした国際共同第 3 相試験 [CL-0301] を実施中である。また、未治療の AML 患者を対象とした寛解導入療法及び地固め療法との国内第 1 相併用試験 [CL-0104] 及び未治療の AML 患者を対象とした寛解導入療法及び地固め療法との海外第 1 相併用試験 [CL-0103]、強力な寛解導入療法が適応とならない未治療の *FLT3* 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした国際共同第 2/3 相試験 [CL-0201]、初回寛解を達成した *FLT3-ITD* 遺伝子変異陽性 AML 患者を対象とした維持療法に関する国際共同第 3 相試験 [CL-0302] 及び造血幹細胞移植後の維持療法に関する国際共同第 3 相試験 [CL-0304] の症例組み入れを実施している。また、

Invivoscribe 社が本剤のコンパニオン診断薬の開発をしており、本剤と同時に承認申請を予定している。
--

#### 参考文献

1. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®): Acute myeloid leukemia [Internet]. Version 3.2017 [cited Jun 2017]. Available from: nccn.org.
2. 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成 26 年患者調査（傷病分類編）
3. 公益財団法人 がん研究振興財団：がんの統計' 16
4. KantarHealth. TREATMENT ARCHITECTURE: JAPAN LEUKEMIA, ACUTE MYELOID. CancerMPact® Japan, February 2017.
5. 政府統計の総合窓口 患者調査 平成 26 年患者調査 閲覧第 96 表 総患者数, 傷病基本分類名 Available from: <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003138118>
6. Schlenk RF, Döhner K. Impact of new prognostic markers in treatment decisions in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(2):98-104.
7. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2008;111:2776-84.
8. Brunet S, Labopin M, Esteve J, Cornelissen J, Socié G, Iori AP, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):735-41.
9. Tiesmeier J, Muller-Tidow C, Westermann A, Czwalinna A, Hoffmann M, Krauter J, et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res.* 2004;28(10):1069-74.
10. Wagner K, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, et al. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Haematologica.* 2011;96(5):681-6.
11. Levis M, Ravandi F, Wang ES, Baer MR, Perl A, Coutre S, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood.* 2011;117(12):3294-301.
12. Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, O'Brien S, Koller C, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res.* 2010;34(6):752-6.
13. Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, Gobbi M, Altman JK, Montesinos P, et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1919-26.

- (注) 1. 様式は A4 判とすること。  
2. 詳細についてさらに説明を要する場合には、別添として添付することは差し支えない。

希少疾病用医薬品等概要

名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
予定される効能 又は効果	CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
申請者名	全薬工業株式会社
対象疾患について	<p>(疾患概略、患者数等)</p> <p>1. 慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）は、単一な小型円形から軽度の異型を持つ成熟Bリンパ球の悪性腫瘍であり、CD5とCD23の発現が認められ、異常リンパ球が血液中、骨髄又はリンパ組織で進行性に増殖する疾患である。通常、血液中のリンパ球数が<math>5,000/\text{mm}^3</math>を超える。CLLは主に中高年にみられ、汎血球減少を伴うリンパ節の腫大を認め、その進行は緩やかであるが、一部に進行が速く、予後不良なものがみられる。CLLにおいては、クームス陽性溶血性貧血、免疫性血小板減少症及び免疫グロブリン値の低下などの免疫学的異常が疾患の管理を困難にさせ、骨髄での腫瘍細胞増殖のため汎血球減少症となり、出血や感染症を併発して死亡することが多い。また、中等度又は高悪性度の非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞性B細胞性リンパ腫を発現するRichter症候群に形質転換した場合の予後は不良であり、生存期間も短くなる。更にCLL患者では他の悪性腫瘍のリスクが増加することが認められている。</p> <p>2. 国内の慢性リンパ性白血病患者数は300人から2,000人と推定される。</p>
医療上の必要性、 開発状況等について	<p>(医療上の必要性、これまでの国内外の臨床試験成績、開発状況)</p> <p>1. 日本国内の CLL 治療は、これまでフルダラビンリン酸エステルを中心とした化学療法剤や副腎皮質ホルモン剤を中心に行われてきた。近年、新たな薬剤が承認されているが、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、海外で化学療法との併用療法で承認されており、また、ガイドラインにおいて未治療例及び既治療例に対する治療での使用が推奨されており、特に、比較的全身状態がよい未治療例に対しては、本薬、フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物の併用療法（以下、FCR 療法）が標準的治療法として位置づけられている。</p> <p>2. 海外で、未治療又は既治療 CLL 患者に対し、FCR 療法の有効性及び安全性を検証する臨床第 III 相比較試験が行われ、FCR 療法は、既存の標準的治療法と考えられていたフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物の併用療法（以下、FC 療法）と比較し、未治療例及び既治療例において、増悪（未治療例ハザード比 0.56、既治療例ハザード比 0.65）又は死亡（未治療例ハザード比 0.67、既治療例ハザード比 0.65）のリスクを低下させることが確認されている。これらの結果に基づき、海外では承認を取得している。近年、日本国内においても CLL に対する新規薬剤が承認されているが、予後は悪く、依然として治癒に至らない疾患であると考えられる。</p> <p>3. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討を経て、2012年4月に開発要請を受け、2013年6月より未治療 CD20 陽性 B 細胞性 CLL 患者を対象とした治験を開始し、2016年7月1日に症例登録を終了、2017年5月に被験者全例に対する観察を終了した。現在、申請準備中である。</p>

(新聞発表用)

1	販売名	サーティカン錠 0.25mg, 同錠 0.5mg, 同錠 0.75mg
2	一般名	エベロリムス
3	申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
4	成分・含量	サーティカン錠 0.25mg : 1 錠中エベロリムス 0.25mg 含有 サーティカン錠 0.5mg : 1 錠中エベロリムス 0.5mg 含有 サーティカン錠 0.75mg : 1 錠中エベロリムス 0.75mg 含有
5	用法・用量	<p>1. 心移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、開始用量は 1 日量として 3 mg までを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。</p> <p>2. 腎移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。</p> <p>3. 肝移植の場合 <u>通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。なお、原則、エベロリムスの投与開始は移植後 4 週以降とする。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	効能・効果	<p>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 心移植、腎移植、<u>肝移植</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)は別紙として添付 本剤は、哺乳類のラパマイシン標的蛋白質(mTOR)を選択的に阻害するマクロライド系免疫抑制剤であり、今回、肝移植における拒絶反応の抑制に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請したものである。</p>



貯法:

室温保存  
 光及び湿気を避けるため、  
 PTP包装のまま保存すること

使用期限:

包装に表示の使用期限内に  
 使用すること

免疫抑制剤  
 (mTOR阻害剤)

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)

**サーティカン®錠0.25mg**  
**サーティカン®錠0.5mg**  
**サーティカン®錠0.75mg**

\*\*

承認番号	0.25mg : 21900AMX00043000 0.5mg : 21900AMX00044000 0.75mg : 21900AMX00045000
薬価収載	2007年3月
販売開始	2007年3月
国際誕生	2003年7月
効能追加	2018年2月

Certican® Tablets  
 エベロリムス錠

NOVARTIS

**\*\*【警告】**

心移植、腎移植、肝移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

**\*\*【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**【組成・性状】**

成分・含量	1錠中エベロリムス0.25mg		
添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスボビドン		
性状	白色～黄色のまだらをもつ素錠		
外形			
識別コード	NVR C		
大きさ(約)	直径: 6.0mm 厚さ: 2.4mm 質量: 0.08g		
成分・含量	1錠中エベロリムス0.5mg		
添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスボビドン		
性状	白色～黄色のまだらをもつ素錠		
外形			
識別コード	NVR CH		
大きさ(約)	直径: 7.0mm 厚さ: 2.8mm 質量: 0.125g		
成分・含量	1錠中エベロリムス0.75mg		
添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスボビドン		
性状	白色～黄色のまだらをもつ素錠		
外形			
識別コード	NVR CL		
大きさ(約)	直径: 8.5mm 厚さ: 2.8mm 質量: 0.1875g		

**\*\*【効能又は効果】**

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
 心移植、腎移植、肝移植

**【用法及び用量】**

1. 心移植の場合  
 通常、成人にはエベロリムスとして1.5mgを、1日2回に分けて経口投与する。なお、開始用量は1日量として3mgまでを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。
2. 腎移植の場合  
 通常、成人にはエベロリムスとして1.5mgを、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。
- \*\* 3. 肝移植の場合  
 通常、成人にはエベロリムスとして2.0mgを、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。なお、原則、エベロリムスの投与開始は移植後4週以降とする。

**〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉**

- \*\* (1) 本剤の投与にあたっては、食事の影響があるため、食後又は空腹時のいずれかの一定の条件下で投与し、本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。〔薬物動態〕の項3. 参照)
- \*\* (2) カルシニューリン阻害薬及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。〔カルシニューリン阻害薬を併用しない場合、十分な効果が得られないおそれがある。本剤の類薬 (シロリムス) の試験において、移植3ヵ月後にシクロスポリンの投与を中止した腎移植患者において、急性拒絶反応の発現率がシクロスポリンの投与を継続した患者に比べて有意に増加したとの報告がある。〕また、海外臨床試験において、移植5ヵ月目にタクロリムスの投与を中止した肝移植患者において、急性拒絶反応の発現率がタクロリムスの投与を継続した患者に比べて有意に増加した。〕
- \*\* 1) 心移植及び腎移植においては、併用するカルシニューリン阻害薬はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤又はタクロリムスのいずれか1剤とすること。〔臨床成績〕の項1. 及び2. 参照)
- \*\* 2) 肝移植においては、通常、併用するカルシニューリン阻害薬はタクロリムスとすること。併用するカルシニューリン阻害薬としてシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を用いる場合は、本剤は慎重に投与すること。〔シクロスポリンとの併用は使用経験が少ない。〕〔臨床成績〕の項3. 参照)
- \*\* (3) 本剤の全血中濃度を定期的に測定すること (〔薬物動態〕の項1. 及び12. 参照)。曝露量と有効性、及び曝露量と安全性の関連についての解析から、本剤の血中トラフ濃度 (C0) が3.0ng/mL以上の患者では、3.0ng/mL未満の患者に比べて急性拒絶反応の発現率が低いことが認められている。推奨される本剤の治療濃度の上限は8ng/mLである。12ng/mLを超える濃度での有効性及び安全性の検討は実施されていない。



\*\*(4) 本剤の用量調節は、用量変更から4～5日以上経過してから測定した本剤の血中トラフ濃度 (C0) に基づいて行うことが望ましい。シクロスポリンは本剤のバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリンの血中濃度が大幅に低下すると (血中トラフ濃度 (C0) < 50ng/mL)、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。(「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照)

(5) 肝機能障害を有する患者では、本剤の血中トラフ濃度 (C0) を頻繁に測定すること。

軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスA又はB) を有する患者が以下の3項目の内2項目以上に該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量すること：ビリルビン > 2mg/dL、アルブミン < 3.5g/dL、プロトロンビン時間 > 1.3INR (4秒を超える延長)。

更に、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行うこと。  
(【薬物動態】の項9. 参照)

\*\*(6) 本剤は併用するシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。また、本剤とシクロスポリン又はタクロリムスの併用により腎障害が発現するおそれがあるため、腎移植患者、肝移植患者及び維持期の心移植患者ではシクロスポリン又はタクロリムスの用量を減量すること。なお、シクロスポリン又はタクロリムスの用量は、シクロスポリン又はタクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) に基づいて調節する。(【臨床成績】の項 表「シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (B253試験、A1202試験、A2309試験)」、「タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (H2307試験、H2304試験)」を参照)

\*\*(7) シクロスポリンとの併用にあたってはシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤と同時投与が望ましい。

\*\*(8) 本剤と併用するシクロスポリン又はタクロリムスを減量する前に、本剤の定常状態の血中トラフ濃度 (C0) が3 ng/mL以上であることを確認すること。

\*\*(9) 心移植における本剤の用量設定の際には、下記を参照すること。(心移植患者を対象として、標準量のシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤1.5mg/日及び3mg/日の有効性及び安全性をアザチオプリン1～3mg/kg/日と比較した海外第Ⅲ相試験 (B253試験) の結果)

1) 本剤 (1.5mg/日及び3mg/日) の平均血中トラフ濃度別の有効性及び副作用発現率

本剤の平均血中トラフ濃度 (ng/mL)	グレード3A (ISHLT) 以上の急性拒絶反応発現率	副作用発現率
3未満	44.1% (30/68)	64.4% (47/73)
3～4未満	32.7% (16/49)	63.0% (34/54)
4～5未満	18.6% (8/43)	62.5% (25/40)
5～6未満	22.0% (11/50)	57.5% (23/40)
6～7未満	18.9% (7/37)	53.3% (16/30)
7～8未満	23.8% (10/42)	60.0% (18/30)
8～9未満	21.4% (6/28)	63.0% (17/27)
9～10未満	15.0% (3/20)	60.9% (14/23)
10以上	16.4% (11/67)	77.2% (44/57)
本剤の平均血中トラフ濃度の確認できた全症例	-	63.6% (238/374)
本剤投与全症例	26.4% (111/420)	66.2% (278/420)

※本剤の平均血中トラフ濃度は、副作用発現例については投与開始から発現までの平均、副作用非発現例では投与開始からカットオフ日 (最大450日) までの平均

※副作用は投与開始からカットオフ日 (最大450日) まで、もしくは中止後7日以内に発現したもの

2) 移植後1年間の時期別副作用発現率

移植後経過期間	本剤1.5mg/日投与	本剤3mg/日投与
～5日	15.8% (33/209)	13.7% (29/211)
6日～14日 (2週)	9.3% (19/204)	13.5% (28/207)
15日～30日 (1ヵ月)	23.1% (46/199)	30.7% (62/202)
31日～90日 (3ヵ月)	23.0% (44/191)	36.1% (69/191)
91日～365日 (1年)	40.1% (73/182)	49.1% (84/171)

※副作用発現率 (%) = (移植後経過期間中に1回以上副作用を発現した例数/移植後経過期間中に1日以上本剤を投与された例数) × 100

3) 本剤の血中トラフ濃度の経時推移

本剤の投与期間	本剤1.5mg/日投与		本剤3mg/日投与	
	血中トラフ濃度 (ng/mL)	例数	血中トラフ濃度 (ng/mL)	例数
2日目	1.8±2.7	148	4.2±3.6	157
1週目	5.4±3.7	159	10.2±6.8	159
2週目	5.4±4.0	159	10.0±7.2	173
3週目	5.2±4.4	155	10.2±6.6	150
1ヵ月目	5.4±3.9	147	8.9±6.0	135
2ヵ月目	5.1±3.5	152	8.7±5.1	141
3ヵ月目	5.1±3.8	143	9.1±6.3	133
6ヵ月目	4.8±3.3	108	8.5±5.6	109

(血中トラフ濃度は平均値±SD)

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- \*\*(1) 肝機能障害のある患者 (血中濃度が上昇するおそれがある。)(用法及び用量に関連する使用上の注意)(5)の項、【薬物動態】の項9. 参照)
- (2) 腎機能障害のある患者 (本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。)
- (3) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (4) 感染症を合併している患者 (免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。)

### 2. 重要な基本的注意

- \*\*(1) シクロスポリン、タクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤との併用に際しては、各薬剤の添付文書に記載されている「警告」、「禁忌」、「併用禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の【使用上の注意】を必ず確認すること。本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるの特に注意すること。(【臨床成績】の項1. 参照)
- \*\*(2) シクロスポリンの併用により本剤のバイオアベイラビリティは有意に増加する。健康成人を対象とした単回投与試験において、本剤にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を併用投与したところ、単独投与時に比べて本剤のAUCは168% (範囲46%～365%)、Cmaxは82% (範囲25%～158%) 増加した。従って、シクロスポリンの用量を変更する場合には、本剤の用量調節が必要であると考えられる。(【薬物動態】の項11. 参照) なお、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を投与中の心移植患者において、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤の臨床的影響はごく軽微であった。
- (3) ダイレクトクロスマッチ陽性等、抗ドナー抗体等の拒絶反応のリスク因子を有する患者を対象とした適切な臨床試験は実施されていない。
- (4) 高脂血症のある患者に本剤を投与する場合には治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔症状が悪化するおそれがある。〕  
本剤を投与している患者では、定期的に血清脂質の検査を行うこと。高脂血症がみられた場合には、適切な食事指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤を投与する場合には感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔免疫抑制作用により、感染症が発現又は悪化するおそれがある。〕
- (6) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患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やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

### 3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

CYP3A4を誘導する薬剤又は阻害する薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度 (C0) をモニタリングすること。

#### (1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

#### \*\* (2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがあるため、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されることが考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されることが考えられる。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用により、本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用に際しては (用法及び用量に関連する使用上の注意 (2)、(4)、(6)、(7)、(8)) 及び「2. 重要な基本的注意 (1)、(2)」の項を参照し投与すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン	過度の免疫抑制が起こることがある。海外で実施された新規心移植患者を対象とした臨床試験において、本剤、シクロスポリン (腎移植よりも高い血中トラフ濃度) 及び副腎皮質ホルモン剤を併用し、サイモグロブリン (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン) 導入療法を受けた患者集団において、移植後の3ヵ月間に重大な感染症の増加がみられた。特に過剰な免疫抑制状態となりやすい移植前の入院及び心室補助循環装置を必要とする患者においてより高い死亡率との関連が認められた。	共に免疫抑制作用を有するため。
ミダゾラム (経口剤：国内未販売)	ミダゾラムの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

#### \*\* 4. 副作用

海外での心移植を対象とした臨床試験 (総症例420例) 中、何らかの副作用が報告されたのは300例 (71.4%) であった (24ヵ月の集計)。主な副作用は、白血球減少症83例 (19.8%)、血小板減少症45例 (10.7%)、高脂血症42例 (10.0%) 等であった。

国内での腎移植を対象とした臨床試験 (総症例61例) 中、何らかの副作用が報告されたのは58例 (95.1%) であった (12ヵ月の集計)。主な副作用は、高脂血症26例 (42.6%)、鼻咽頭炎18例 (29.5%)、発熱及び高血圧各13例 (21.3%) 等であった。

また、腎移植を対象とした海外臨床試験 (総症例1,331例) 中、何らかの副作用が報告されたのは1,008例 (75.7%) であった (24ヵ月 (1試験) 及び36ヵ月 (2試験) の集計)。主な副作用は、高脂血症273例 (20.5%)、高コレステロール血症241例 (18.1%) 等であった。

新規生体肝移植患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (総症例142例、日本人15例を含む) 中、何らかの副作用が報告されたのは81例 (57.0%) であった (12ヵ月の集計)。

主な副作用は、白血球減少症12例 (8.5%)、高脂血症12例 (8.5%)、高コレステロール血症10例 (7.0%) 等であった。新規脳死肝移植患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験 (総症例474例) 中、何らかの副作用が報告されたのは334例 (70.5%) であった (24ヵ月の集計)。主な副作用は、白血球減少症39例 (8.2%)、高脂血症36例 (7.6%)、高血圧35例 (7.4%) 等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度に関

しては、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。また、企業中核データシートに記載があるが、これらの臨床試験であらわれていない副作用について頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- \*\*1) 腎障害 (10.6%) : 腎尿細管壊死等の腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査 (クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス等) 及び尿検査 (尿蛋白等) を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(用法及び用量に関連する使用上の注意) (6)、[2. 重要な基本的注意] (1)の項参照)  
蛋白尿が認められることがあり、本剤の血中濃度の上昇がリスクとして考えられている。
- \*\*2) 感染症 (23.1%) : 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症 (肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹、腎盂腎炎等) を併発することがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- \*\*3) 移植腎血栓症 (0.4% : 腎移植患者での頻度) : 腎移植患者において、腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により、多くは移植後30日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、腎血流量の低下、尿量減少等異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- \*\*4) 肝動脈血栓症 (0.2% : 肝移植患者での頻度) : 肝動脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の類薬 (シロリムス) の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、肝動脈血栓症の発現頻度がシロリムスを投与しなかった対照群に比べて高く、その多くは移植後30日以内に発現し、移植肝廃絶や死亡に至った例も報告されている。
- \*\*5) 悪性腫瘍 (1.8%) : 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- \*\*6) 創傷治癒不良 : 創傷治癒不良 (1.3%) や創傷治癒不良による創傷感染 (1.0%)、瘢痕ヘルニア (0.7%)、創離開 (0.6%) 等の合併症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- \*\*7) 汎血球減少 (1.0%)、白血球減少 (8.6%)、貧血 (6.3%)、血小板減少 (5.8%)、好中球減少 (0.9%) : 汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。
- 8) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (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。

- \*\*9) BKウイルス腎症 (0.1%未満) : BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- \*\*10) 血栓性微小血管障害 (0.7%) : 溶血性尿毒症症候群 (HUS : 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状 (血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする) 等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- \*\*11) 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) (0.6%) : 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、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。
- \*\*12) 肺胞蛋白症 (0.1%未満) : 肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 13) 心嚢液貯留 (9.9% : 心移植患者での頻度) : 特に心移植患者において、心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- \*\*14) 高血糖 (1.0%)、糖尿病の発症 (2.1%) 又は増悪 (頻度不明) : 高血糖の発現、糖尿病の発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 肺塞栓症 (0.1%未満)、深部静脈血栓症 (0.2%) : 肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 16) 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明) : 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*\*2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	凝血異常、溶血	-	-	-
内分泌障害	-	-	-	男性性腺機能低下 (テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加)
代謝及び栄養障害	-	高脂血症 (16.0%)、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	脂質異常症	低カリウム血症、高尿酸血症
血管障害	-	-	高血圧、リンパ嚢腫	-
呼吸器、胸部及び縦隔障害	-	-	胸水 <sup>注1)</sup> 、咳嗽	咽頭炎
胃腸障害	-	下痢	悪心、嘔吐、口内炎、口腔内潰瘍	腹痛、消化不良、肺炎
肝胆道系障害	-	-	肝機能検査値異常、肝障害	黄疸、肝炎

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害	白血球破砕性血管炎	-	ざ瘡	血管神経性浮腫、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	-	-	関節痛	筋痛
腎及び尿路障害	-	-	血中クレアチニン増加	-
全身障害及び投与局所様態	-	浮腫	発熱	疼痛
神経系障害	-	-	振戦	-
その他	無精子症	-	-	-

注) 心移植患者での頻度

### 5. 高齢者への投与

- 高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)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。
- 高齢者(65歳以上の患者)における臨床使用経験は少ないが、本剤の薬物動態に65~70歳の患者と若年成人との明らかな差は認められていない。【薬物動態】の項8. 参照)

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- \*\* (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔動物実験(ラット及びウサギ)で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。〕

### \*\* 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用は極めて限られている。(低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がなく、幼児又は小児には使用経験が少ない。また、小児の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、成人と比較して移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症、胃腸障害の発現頻度が高いことが報告されている。<sup>4)</sup>)

### 8. 過量投与

ヒトにおける過量投与の報告は少ない。2歳の小児が本剤1.5mgを誤飲した症例が1例報告されているが、有害事象は認められなかった。また、腎移植患者に最大25mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

### 9. 適用上の注意

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

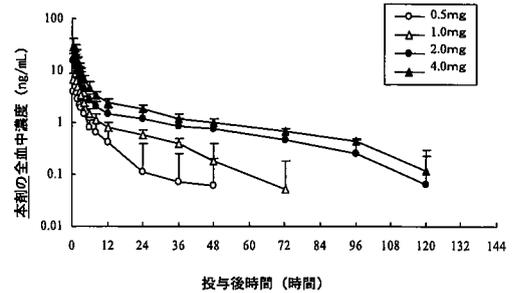
### 10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巢の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量(治療量の範囲内)で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

- \*\* (1) 単回経口投与(日本人のデータ、分析方法: LC/MS法) 健康成人24例に本剤0.5~4mgを単独で単回経口投与したとき、全血中濃度は投与後約1時間で最高濃度に達した。消失半減期は、低用量(0.5mg及び1mg)では消失相の濃度データ(定量限界以上の値)が少なかったため算出できなかったが、2mg投与群では38.5±5.8時間、4mg投与群では34.9±2.7時間であり、ほぼ同じ値を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、投与量とCmax及びAUCの関係は線形性を示した。<sup>5)</sup>



本剤の薬物動態パラメータ	本剤の投与量			
	0.5mg	1mg	2mg	4mg
Tmax(hr)	0.8(0.5~1.0)	1.0(0.5~1.0)	1.0(0.5~1.0)	0.8(0.5~1.5)
Cmax(ng/mL)	5.2±1.6	9.3±2.0	18.3±4.8	33.2±6.9
Cmax/Dose(ng/mL/mg)	10.3±3.3	9.3±2.0	9.2±2.4	8.3±1.7
AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	20±14	47±17	117±49	186±33
AUC <sub>0-∞</sub> /Dose(ng·hr/mL/mg)	40±27	47±17	59±24	47±8

[本剤の承認された1日用量は【用法及び用量】の項参照]  
(Tmaxは中央値(範囲)、他は平均値±SD)

- \*\* (2) 反復経口投与(外国人のデータ、分析方法: ELISA法) 心及び腎移植患者に本剤をシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤とともに1日2回投与した場合の薬物動態は、4日目までに定常状態に到達し、血中濃度の蓄積比は初回投与後の曝露量の2~3倍であり、Tmaxは投与1~2時間後に得られた。なお、心移植患者に本剤0.75mg及び1.5mgを投与した時の投与2、3及び6ヵ月目の本剤の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりであった。観察した期間を通して、Cmax<sup>ss</sup>はそれぞれの投与量で約10及び約20ng/mL、AUC<sub>τ</sub><sup>ss</sup>は約80及び約160ng·hr/mL、またPTF(ピークトラフ濃度変動)は約80%と安定していた。<sup>6-8)</sup>

本剤の薬物動態パラメータ	本剤0.75mg/回、1日2回投与			本剤1.5mg/回、1日2回投与		
	2ヵ月目	3ヵ月目	6ヵ月目	2ヵ月目	3ヵ月目	6ヵ月目
例数	22	23	20	20	20	14
Cmin <sup>ss</sup> (ng/mL)	4.7±2.6	4.9±3.0	4.5±2.4	10.0±4.3	10.2±5.2	9.8±5.6
Tmax(hr)	2(1~5)	2(1~5)	2(1~5)	2(1~5)	2(0~5)	2(1~5)
Cmax <sup>ss</sup> (ng/mL)	10.2±3.8	9.9±4.3	10.5±4.8	19.9±8.6	18.6±6.8	21.8±12.4
AUC <sub>τ</sub> <sup>ss</sup> (ng·hr/mL)	79±30	82±43	80±39	159±63	158±60	164±87
Cavg <sup>ss</sup> (ng/mL)	6.6±2.5	6.9±3.6	6.7±3.3	13.3±5.3	13.1±5.0	13.7±7.2
PTF(%)	89±36	77±40	96±67	77±35	70±40	85±32

(Tmaxは中央値(範囲)、他は平均値±SD)

- \*\* (3) 反復経口投与(日本人のデータ、分析方法: LC/MS/MS法)<sup>9)</sup>

- \*\* (1) 新規腎移植患者にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤(CsA)とともに本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度(C<sub>0</sub>)を3~8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの血中トラフ濃度は以下のとおりであった。

評価時点(移植後)	本剤の血中トラフ濃度 平均値±標準偏差
3日	3.442±1.2880 (n=60)

評価時点 (移植後)	本剤の血中トラフ濃度 平均値±標準偏差
7日	4.711±1.4692 (n=60)
14日	5.113±1.2745 (n=57)
1ヵ月	5.155±1.3885 (n=57)
2ヵ月	5.450±1.8292 (n=57)
3ヵ月	5.349±1.4998 (n=55)
4ヵ月	5.380±1.2988 (n=55)
6ヵ月	5.497±1.5206 (n=55)
7ヵ月	5.295±1.7832 (n=55)
9ヵ月	4.897±1.1407 (n=54)
12ヵ月	5.050±1.3027 (n=53)

\*\*2) 新規腎移植患者にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤とともに本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与した時の投与1ヵ月目の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりで、Cmaxは約14ng/mL、AUCτは約90ng・hr/mL、またPTF（ピーク-トラフ濃度変動）は約120%であった。

本剤の薬物動態 パラメータ	本剤0.75mg/回、1日2回投与 1ヵ月目
例数	11
Cmin <sup>ss</sup> (ng/mL)	4.31±1.25
Tmax (hr)	2 (1~2)
Cmax <sup>ss</sup> (ng/mL)	13.5±3.5
AUCτ <sup>ss</sup> (ng・hr/mL)	90.7±17.7
Cavg <sup>ss</sup> (ng/mL)	7.56±1.47
PTF (%)	123±32

(Tmaxは中央値 (範囲)、他は平均値±SD)

\*\*4) 反復経口投与 (日本人及び外国人のデータ、分析方法: LC/MS/MS法)<sup>10)</sup>

\*\*1) 新規肝移植患者にタクロリムスとともに移植後約4週から本剤2mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C0) を3~8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの血中トラフ濃度は以下のとおりであった。

評価時点 (移植後)	本剤の血中トラフ濃度 平均値±標準偏差
5週	4.2±2.20 (n=121)
6週	4.2±1.94 (n=132)
2ヵ月	4.6±1.86 (n=132)
3ヵ月	4.9±2.10 (n=134)
4ヵ月	5.1±2.46 (n=131)
6ヵ月	5.0±2.13 (n=124)
9ヵ月	5.0±2.18 (n=121)
12ヵ月	5.1±2.12 (n=118)

\*\*2) 新規生体肝移植患者 (日本人8例、外国人1例) にタクロリムスとともに本剤2mg/日を開始用量として1日2回投与した時の移植6ヵ月後の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりで、Cmaxは約15ng/mL、AUCτは約100ng・hr/mL、またPTF（ピーク-トラフ濃度変動）は約110%であった。

本剤の薬物動態 パラメータ	本剤1.0mg/回、1日2回投与 6ヵ月目
例数	9
Cmin <sup>ss</sup> (ng/mL)	6.30±1.98
Tmax (hr)	1 (1~8)
Cmax <sup>ss</sup> (ng/mL)	15.2±4.11
AUCτ <sup>ss</sup> (ng・hr/mL)	101±18.9
Cavg <sup>ss</sup> (ng/mL)	8.42±1.58
PTF (%)	111±47.2

(Tmaxは中央値 (範囲)、他は平均値±SD)

単回及び反復経口投与時の血中濃度はELISA法、LC/MS法あるいはLC/MS/MS法にて測定した。なお、3~32ng/mLの濃度範囲では両測定法で測定した濃度はほぼ同等であった。

2. 吸収 (外国人のデータ)<sup>11)</sup>

腎移植患者に本剤を0.25~25mgで経口投与したとき、

本剤の血中濃度は投与後1~2時間でピークに達した。また、本剤の血中濃度は、0.25~15mgの用量範囲では用量に比例して増加した。

3. 食事の影響 (外国人のデータ)<sup>12)</sup>

本剤を高脂肪食摂取後に服用すると、本剤のCmax及びAUCは空腹時投与と比べそれぞれ60%及び16%低下した。バラツキを最小限に抑えるため、本剤の服用は食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で行う必要がある。

4. 分布 (外国人のデータ)<sup>11,13)</sup>

本剤の血球移行率 (5~5,000ng/mLの範囲では濃度に依存する) は27~83%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害患者における血漿蛋白結合率は約74%であり、腎移植患者における終末相の分布容積 (Vz/F) は342±107Lであった。

5. 代謝 (外国人のデータ)<sup>14,15)</sup>

本剤は主としてCYP3A4によって代謝される (*in vitro* のデータ)。腎移植患者に<sup>14</sup>C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。

6. 排泄 (外国人のデータ)<sup>15)</sup>

シクロスポリンを投与している腎移植患者に放射標識本剤を単回投与したところ、放射能のほとんど (80%) は糞便中に排泄され、尿中にはごく一部 (5%) が排泄された。なお、尿中及び糞便中に未変化体は検出されなかった。

7. 小児での薬物動態 (外国人のデータ)<sup>8)</sup>

腎移植患者において、患者の年齢 (1~16歳)、体表面積 (0.49~1.92m<sup>2</sup>) 及び体重 (11~77kg) に比例して、本剤のCL/Fが直線的に増加した。定常状態のCL/Fは10.2±3.0L/hr/m<sup>2</sup>であり、消失半減期は30±11時間であった。

8. 高齢者での薬物動態 (外国人のデータ)<sup>16)</sup>

16~70歳の腎移植患者において、年齢増加に伴う本剤の経口クリアランスの低下は、1歳あたり0.33%と小さかった。

9. 肝機能障害 (外国人のデータ)<sup>17)</sup>

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスB) を有する患者8例における本剤の平均AUCは、健康成人8例の平均AUCよりも2倍高かった。AUCは、血清ビリルビン濃度及びプロトロンビン時間と正の相関を示し、血清アルブミン濃度と負の相関を示した。ビリルビン>2mg/dL、プロトロンビン時間>1.3INR (4秒を超える延長) 又はアルブミン<3.5g/dLに該当する場合には、本剤のAUCが健康成人よりも高くなる傾向が認められた。重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスC) の影響は検討していないが、本剤のAUCに対する影響は中等度の肝機能障害と同等かそれ以上であると考えられる。

10. 腎機能障害 (外国人のデータ)<sup>18)</sup>

腎移植患者における移植後の腎機能障害 (Clcreaの範囲: 11~107mL/min) は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

11. 相互作用 (外国人のデータ)

\*\*1) シクロスポリン

健康成人12例を対象として、本剤2mgとシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤 (CsA) 175mgを単回併用投与したところ、本剤の単独投与時に比べて本剤のAUCは168% (範囲46%~365%)、Cmaxは82% (範囲25%~158%) 増加した。<sup>19)</sup>

本剤の薬物動態 パラメータ	本剤単独	CsA併用
Tmax (hr)	1.0 (0.5~1.0)	1.0 (0.6~2.5)
Cmax (ng/mL)	11.6±3.3	20.5±3.5



本剤の薬物動態パラメータ	本剤単独	CsA併用
AUC (ng・hr/mL)	74±26	193±47
T <sub>1/2</sub> (hr)	25.2±8.2	29.0±4.6

(T<sub>max</sub>は中央値 (範囲)、他は平均値±SD)

シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤の安定した用量の投与を受けている維持期腎移植患者24例を対象に、プラセボ、本剤0.75mg、2.5mg又は7.5mgを1日1回28日間併用投与したとき、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤併用の大きな影響はみられなかった。<sup>20)</sup>

シクロスポリンの薬物動態パラメータ	投与1日目			投与28日目		
	CsA単独	プラセボ併用	比	CsA単独	本剤0.75mg併用	比
T <sub>max</sub> <sup>®</sup> (hr)	1.3(1.0~1.5)	1.5(1.0~1.6)	-	1.5(1.0~3.7)	1.5(1.0~1.6)	-
C <sub>min</sub> <sup>®</sup> (ng/mL)	119±48	119±27	1.08	126±55	118±41	1.02
C <sub>max</sub> <sup>®</sup> (ng/mL)	1,162±339	1,293±317	1.17	949±201	1,210±186	1.31
C <sub>avg</sub> <sup>®</sup> (ng/mL)	326±88	375±63	1.20	310±58	368±72	1.19
AUC <sup>®</sup> (ng・hr/mL)	3,908±1,060	4,496±752	1.20	3,716±691	4,419±861	1.19
PTF(%)	324±54	310±43	0.99	280±112	301±39	1.21

シクロスポリンの薬物動態パラメータ	投与1日目			投与28日目		
	CsA単独	本剤2.5mg併用	比	CsA単独	本剤7.5mg併用	比
T <sub>max</sub> <sup>®</sup> (hr)	1.5(1.1~1.5)	1.5(1.0~3.1)	-	1.5(1.0~1.5)	1.5(1.0~2.0)	-
C <sub>min</sub> <sup>®</sup> (ng/mL)	141±40	187±21	1.40	145±30	167±68	1.12
C <sub>max</sub> <sup>®</sup> (ng/mL)	1,227±180	1,705±260	1.41	1,274±475	1,528±309	1.28
C <sub>avg</sub> <sup>®</sup> (ng/mL)	399±60	496±55	1.26	393±89	453±118	1.17
AUC <sup>®</sup> (ng・hr/mL)	4,783±723	5,946±660	1.26	4,715±1,063	5,437±1,420	1.17
PTF(%)	275±41	305±26	1.12	280±85	312±90	1.16

[本剤の承認された1日用量は【用法及び用量】の項参照]

(T<sub>max</sub>は中央値 (範囲)、他は平均値±SD)

※比は投与1日目 (CsA単独) に対する投与28日目 (本剤併用) の比を示す。

以上より本剤とシクロスポリンの併用免疫抑制療法からシクロスポリンを除く場合には、本剤の体内曝露量は1/2~1/3に減少するおそれがある。よって、シクロスポリンの用量を変更する場合には、本剤の用量調節が必要であると考えられる。(「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照)

## (2) HMG-CoA還元酵素阻害剤 (高脂血症用剤)

健康成人を対象に本剤2mgとアトルバスタチン20mg又は本剤2mgとプラバスタチン20mgを単回併用投与したとき (各12例)、本剤及びこれらの薬剤の薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった。<sup>21)</sup>

## (3) タクロリムス

維持期腎移植患者8例を対象とし、本剤3mg/日と標準量のタクロリムス (投与初日~10日目) あるいは減量したタクロリムス (投与11日目~3ヵ月; 11日目より半量投与) を併用投与したとき、本剤の併用前と併用後でタクロリムスの薬物動態に変化はなかった。また、減量したタクロリムスと併用したときの本剤の薬物動態は、標準量のタクロリムスと併用したときとほぼ同様であった。<sup>22)</sup> これらの結果より、本剤はタクロリムスの薬物動態にほとんど影響せず、またタクロリムスの減量は本剤の薬物動態に大きく影響しないと考えられた。

## 12. 曝露量と急性拒絶反応、有害事象発現率との関係

### \*\* (1) 心移植 (外国人のデータ)<sup>2)</sup>

新規心移植患者を対象に本剤を1.5mg/日 (209例) あるいは3mg/日 (211例) で1日2回投与したときの移植後6ヵ月間の本剤の平均血中トラフ濃度 (C<sub>0</sub>) は、生検で確認された急性拒絶反応及び血小板減少の発現率に関連していた。

本剤の平均血中トラフ濃度 (C <sub>0</sub> ) (ng/mL)	≤3.5	3.6~5.3	5.4~7.3	7.4~10.2	10.3~21.8
急性拒絶反応抑制率	65%	69%	80%	85%	85%
血小板減少 (<75,000/mm <sup>3</sup> )	5%	5%	6%	8%	9%

### (2) 腎移植

\*\* (1) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係 (日本人のデータ)<sup>9)</sup>

新規腎移植患者 (60例) を対象に、本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C<sub>0</sub>) を3~8ng/mLに維持するように投与量を調節した。移植後12ヵ月間本剤を投与したときの投与量 (中央値) は1.48~1.50mg/日の範囲で推移し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C<sub>0</sub>) は、ほとんど3~8ng/mLにコントロールされた。平均血中トラフ濃度と治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白/クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に明確な関連性は認められていない。

\*\* (2) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係 (外国人のデータ)<sup>23)</sup>

新規腎移植患者を対象に本剤を開始用量1.5mg/日 (目標血中トラフ濃度3~8ng/mL、277例) あるいは3mg/日 (目標血中トラフ濃度6~12ng/mL、279例) で1日2回投与したときの移植後12ヵ月間の本剤の平均血中トラフ濃度 (C<sub>0</sub>) は、治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白/クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に関連していた。

	本剤1.5mg/日群及び3mg/日群の併合解析結果				
	<3	3~6	6~8	8~12	≥12
本剤の平均血中トラフ濃度 (C <sub>0</sub> ) (ng/mL)	<3	3~6	6~8	8~12	≥12
治療を要した急性拒絶反応抑制率 (n=547)	64%	86%	85%	86%	91%
尿蛋白/クレアチニン比 (≥300mg/g) (n=480)	73%	48%	56%	59%	92%
高コレステロール血症 (≥6.2mmol/L) (n=544)	77%	64%	64%	77%	84%
創傷治癒不良 (n=529)	57%	28%	28%	38%	64%
移植後糖尿病 (n=543)	0%	7%	11%	13%	20%

### \*\* (3) 肝移植

\*\* (1) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係 (日本人及び外国人のデータ)<sup>10)</sup>

生体肝移植患者 (142例) を対象に、本剤2mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C<sub>0</sub>) を3~8ng/mLに維持するように投与量を調節した。移植後12ヵ月間本剤を投与したときの投与量 (中央値) は2.00~2.50mg/日の範囲で推移し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C<sub>0</sub>) は、ほとんど3~8ng/mLにコントロールされた。平均血中トラフ濃度と治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白/クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に明確な関連性は認められていない。

\*\* (2) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係 (外国人のデータ)<sup>2)</sup>

脳死肝移植患者 (245例) を対象に本剤を2mg/日で1日2回投与開始し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C<sub>0</sub>) を3~8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの移植後12ヵ月間の本剤の平均血中トラフ濃度 (C<sub>0</sub>) は、ほとんどは3~8ng/mLにコントロールされており、治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白/クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に関連性は認められていない。

## 【臨床成績】

### \*\* 1. 心移植

外国における成績<sup>24)</sup>

新規心移植患者を対象とした第Ⅲ相試験 (B253試験) では、標準量シクロスポリンのマイクロエマルジョン

製剤 (CsA) 及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤 (固定用量1.5mg/日及び3 mg/日) の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したアザチオプリン (AZA) 1~3 mg/kg/日と比較した。ISHLT基準によるグレード3A以上の急性拒絶反応、血行動態異常を伴う急性拒絶反応、移植心臓、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目の6ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

**各評価項目要約 (B253試験)**

	本剤 (固定用量1.5mg/日)+標準量CsA群 (n=209)	本剤 (固定用量3.0mg/日)+標準量CsA群 (n=211)	AZA+標準量CsA群 (n=214)	p値
効果不十分 (6ヵ月)	76(36.4%)	57(27.0%)	100(46.7%)	0.031 <sup>a</sup> <0.001 <sup>b</sup> 0.037 <sup>c</sup>
生検で確認されたグレード3A (ISHLT) 以上の急性拒絶反応	58(27.8%)	40(19.0%)	89(41.6%)	0.003 <sup>a</sup> <0.001 <sup>b</sup> 0.032 <sup>c</sup>
血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い	14( 6.7%)	11( 5.2%)	16( 7.5%)	n.s.
移植心臓	4( 1.9%)	8( 3.8%)	6( 2.8%)	n.s.
死亡	13( 6.2%)	14( 6.6%)	12( 5.6%)	n.s.
追跡調査不能	0	0	1( 0.5%)	n.s.

a:本剤(固定用量1.5mg/日)+標準量CsA群vs. AZA+標準量CsA群, b:本剤(固定用量3.0mg/日)+標準量CsA群vs. AZA+標準量CsA群, c:本剤(固定用量1.5mg/日)+標準量CsA群vs. 本剤(固定用量3.0mg/日)+標準量CsA群 (Z検定による対比較, p≤0.05), n.s.: not significant

なお、シクロスポリンの用量は、血中トラフ濃度 (C0) が以下の目標範囲内に収まるように調節した: 1~4週: 250~400ng/mL、1~6ヵ月: 200~350ng/mL、7~24ヵ月: 100~300ng/mL。

実際の血中トラフ濃度 (C0) を以下の表に示す。

**シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (B253試験)**

本剤の投与期間	シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL)	
	本剤(固定用量1.5mg/日)+標準量CsA群	本剤(固定用量3mg/日)+標準量CsA群
1週目	220±120 n=167	226±132 n=167
1ヵ月目	270±119 n=163	255±111 n=159
6ヵ月目	201±109 n=112	185±87 n=115
12ヵ月目	166±84 n=99	148±70 n=94
24ヵ月目	150±92 n=65	137±55 n=58

(血中トラフ濃度は平均値±SD)

また、血清クレアチニン値上昇の発現率は、AZA+標準量CsA群の患者よりも本剤を標準量CsAと併用した患者の方が高値を示した。この所見から、本剤はシクロスポリンによって誘発される腎毒性を増強することが示唆される。この影響は、シクロスポリンを減量することによって回復すると考えられるが、シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) が最初の3ヵ月間に175ng/mLを下回る場合、6ヵ月後に135ng/mLを下回る場合及び6ヵ月後以降に100ng/mLを下回る場合の心移植患者への本剤の投与については限られたデータしかない。

**2. 腎移植**

**\*\* (1) 国内における成績<sup>2)</sup>**

新規腎移植患者を対象とした第Ⅲ相試験 (A1202試験) では、減量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤 (CsA) と併用した本剤 (開始用量1.5mg/日、目標血中トラフ濃度3~8 ng/mLを維持するように投与量を調整) の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したミコフェノール酸モフェチル (MMF) 2g/日と比較した。なおいずれも副腎皮質ホルモン剤及びバシリキシマブを施設方法に準じて併用した。治療を要し

生検で確認された急性拒絶反応 (Banff97分類による)、移植腎臓、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目 (効果不十分) の移植12ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

**各評価項目要約 (A1202試験)**

	本剤(開始用量1.5mg/日)+減量CsA群 (n=61)	MMF+標準量CsA群 (n=61)
n (%)		
効果不十分 (12ヵ月)	7 (11.5)	7 (11.5)
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	3 (4.9)	5 (8.2)
移植腎臓	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡調査不能	4 (6.6)	2 (3.3)

なお、CsAの用量は、シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) が以下の目標範囲内に収まるように調節した。移植後5日~1ヵ月: 100~200ng/mL、2~3ヵ月: 75~150ng/mL、4~5ヵ月: 50~100ng/mL、6ヵ月以降: 25~50ng/mL。

実際の血中トラフ濃度 (C0) を以下の表に示す。

**シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (A1202試験)**

本剤の投与期間	シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL)、本剤(開始用量1.5mg/日)+減量CsA群
1週目	247.5 (107~512) n=59
1ヵ月目	191.0 (90~450) n=55
3ヵ月目	130.0 (57~301) n=54
6ヵ月目	104.5 (43~221) n=54
9ヵ月目	73.0 (0~146) n=53
12ヵ月目	63.0 (0~145) n=52

(血中トラフ濃度は中央値 (範囲))

**\*\* (2) 外国における成績<sup>23)</sup>**

新規腎移植患者を対象とした第Ⅲ相試験 (A2309試験) では、減量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤 (CsA) と併用した本剤 (開始用量1.5mg/日 (目標血中トラフ濃度3~8 ng/mLを維持するように投与量を調整) 及び開始用量3 mg/日 (目標血中トラフ濃度6~12ng/mLを維持するように投与量を調整)) の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したミコフェノール酸ナトリウム腸溶錠 (Myfortic: 国内未承認) 1.44g/日と比較した。なおいずれも副腎皮質ホルモン剤及びバシリキシマブを施設方法に準じて併用した。主要な評価項目は国内試験 (A1202試験) と同じである。

**各評価項目要約 (A2309試験)**

	本剤(開始用量1.5mg/日)+減量CsA群 (n=277)	本剤(開始用量3mg/日)+減量CsA群 (n=279)	Myfortic+標準量CsA群 (n=277)
n (%)			
効果不十分 (12ヵ月)	75 (27.1)	60 (21.5)	70 (25.3)
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	48 (17.3)	38 (13.6)	50 (18.1)
移植腎臓	13 (4.7)	13 (4.7)	9 (3.2)
死亡	8 (2.9)	9 (3.2)	6 (2.2)
追跡調査不能	12 (4.3)	6 (2.2)	9 (3.2)

シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の目標範囲は国内試験 (A1202試験) と同じである。

実際の血中トラフ濃度 (C0) を以下の表に示す。

**シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (A2309試験)**

本剤の投与期間	シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL)	
	本剤(開始用量1.5mg/日)+減量CsA群	本剤(開始用量3mg/日)+減量CsA群
1週目	185.0 (13~571) n=265	179.0 (20~596) n=266
1ヵ月目	161.5 (32~705) n=244	162.0 (25~887) n=245
3ヵ月目	110.0 (25~469) n=221	112.0 (25~808) n=218
6ヵ月目	75.0 (12~502) n=200	74.5 (24~241) n=188
9ヵ月目	48.3 (20~136) n=196	43.0 (19~274) n=192
12ヵ月目	45.5 (11~350) n=191	43.5 (20~176) n=180

(血中トラフ濃度は中央値 (範囲))

**\*\* 3. 肝移植**

**\*\* (1) 国際共同試験<sup>10)</sup>**

生体肝移植患者を対象とした第Ⅲ相試験 (H2307試験) では、減量タクロリムスと併用した本剤 (開始用量2.0mg/日、目標血中トラフ濃度3~8 ng/mLを維持するように投与量を調整) の有効性及び安全性を、標準量タクロリムスと比較した。なお本剤は移植後4週から投与を開始した。いずれも副腎皮質ホルモン剤及びMMF、バシリキシマブを施設方法に準じて併用し、MMFの投与は移植後4週までとした。治療を要し生検で確認された急性拒絶反応 (Banff97分類による)、移植肝廃絶、死亡からなる複合評価項目 (効果不十分) の移植12ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

**各評価項目要約 (H2307試験)**

	本剤 (開始用量2.0mg/日) + 減量タクロリムス群 (n=142)	標準量タクロリムス群 (n=142)
n (%)		
効果不十分 (12ヵ月)	7 (4.9)	8 (5.6)
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	3 (2.1)	5 (3.5)
移植肝廃絶	0 (0)	0 (0)
死亡	4 (2.8)	3 (2.1)

なお、タクロリムスの用量は、タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) が以下の目標範囲に取まるように調節した。移植後1ヵ月以降：3~5 ng/mL。

実際の血中トラフ濃度 (C0) を以下の表に示す。

**タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (H2307試験)**

移植後の経過時点	タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL)、本剤 (開始用量2.0mg/日) + 減量タクロリムス群
5週目 (投与から1週目)	6.3 (1.0~21.3) n=125
2ヵ月目	4.8 (1.9~13.0) n=131
3ヵ月目	5.2 (1.3~11.3) n=133
6ヵ月目	4.6 (0.7~12.5) n=126
9ヵ月目	4.0 (1.0~10.2) n=122
12ヵ月目	4.3 (0.1~10.1) n=121

(血中トラフ濃度は中央値 (範囲))

**\*\* (2) 外国における成績<sup>2)</sup>**

脳死肝移植患者を対象とした第Ⅲ相試験 (H2304試験) では、減量タクロリムスと併用した本剤 (開始用量2.0mg/日、目標血中トラフ濃度3~8 ng/mLを維持するように投与量を調整) の有効性及び安全性を、標準量タクロリムスと比較した。なお本剤は移植後4週から投与を開始した。いずれも副腎皮質ホルモン剤及びMMFを医療機関での方法に準じて併用し、MMFの投与は移植後4週までとした。主要な評価項目は生体肝移植臨床試験 (H2307試験) と同じである。

**各評価項目要約 (H2304試験)**

	本剤 (開始用量2.0mg/日) + 減量タクロリムス群 (n=245)			標準量タクロリムス群 (n=243)
	12ヵ月	24ヵ月	12ヵ月	24ヵ月
n (%)				
効果不十分	16 (6.5)	24 (9.8)	23 (9.5)	29 (11.9)
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	7 (2.9)	11 (4.5)	17 (7.0)	18 (7.4)
移植肝廃絶	6 (2.4)	9 (3.7)	3 (1.2)	7 (2.9)
死亡	9 (3.7)	12 (4.9)	6 (2.5)	10 (4.1)

なお、本剤 (開始用量2.0mg/日) + 減量タクロリムス群でのタクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) の目標範囲は生体肝移植臨床試験 (H2307試験) と同じである。実際の血中トラフ濃度 (C0) を以下の表に示す。

**タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (H2304試験)**

移植後の経過時点	タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL)、本剤 (開始用量2.0mg/日) + 減量タクロリムス群
5週目 (投与から1週目)	8.2 (1.7~26.5) n=184
2ヵ月目	5.7 (2.0~28.0) n=186

移植後の経過時点	タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL)、本剤 (開始用量2.0mg/日) + 減量タクロリムス群
3ヵ月目	5.2 (1.2~18.7) n=186
6ヵ月目	4.8 (2.0~15.1) n=160
9ヵ月目	4.8 (1.9~16.1) n=151
12ヵ月目	4.5 (0.8~10.6) n=135
18ヵ月目	4.4 (1.0~10.8) n=127
24ヵ月目	3.8 (0.7~15.3) n=109

(血中トラフ濃度は中央値 (範囲))

**【薬効薬理】**

**1. 作用機序**

(1) FKBP12に結合した。<sup>25)</sup>

\*\* (2) *In vitro*において、mTORに影響を受けるp70S6キナーゼ活性化を阻害した。<sup>26)</sup> また、エベロリムスを投与したラットの末梢血リンパ球のp70S6キナーゼ活性が低下した。<sup>27)</sup>

(3) IL-2及びIL-15によるヒトCD4陽性T細胞の増殖、IL-6依存的なマウスB細胞ハイブリドーマ株の増殖、ウシ胎児血清によるウシ血管平滑筋細胞の増殖をそれぞれ抑制した。<sup>25, 28)</sup>

**2. *In vitro*免疫抑制作用**

(1) マウス及びヒトの混合リンパ球反応 (MLR) を阻害し、同種抗原により誘導されるT細胞の増殖を抑制した。<sup>28)</sup>

(2) Trinitrophenyl-lipopolysaccharide、N-2,4-dinitrophenyl-β-Ala-Gly-Gly-AECM-FicolI及びヒツジ赤血球 (SRBC) に対するマウスB細胞の免疫反応を抑制した。<sup>29)</sup>

**3. *In vivo*免疫抑制作用**

(1) ラット後足蹠への同種ドナー脾細胞の皮下注入により誘発した局所移植片対宿主反応 (膝窩リンパ節の腫脹) を抑制した。<sup>25)</sup>

(2) SRBC免疫マウスにおいて抗SRBC抗体産生B細胞の増殖を抑制した。<sup>29)</sup> また、A又はB型肝炎ワクチンを接種したカニクイザルにおいて抗体価の上昇を抑制した。<sup>30)</sup>

(3) ラット及びカニクイザルの同種腎移植モデルにおいて移植片の生着期間を延長した。<sup>25, 31)</sup>

**4. 慢性拒絶反応抑制作用**

ラットの同種及び同系大動脈移植モデルにおいて移植血管の新生内膜肥厚を抑制した。<sup>32, 33)</sup>

**5. シクロスポリンとの相乗効果**

\*\* (1) エベロリムスとシクロスポリンの併用により、マウスのMLRが相乗的に阻害された。<sup>34)</sup>

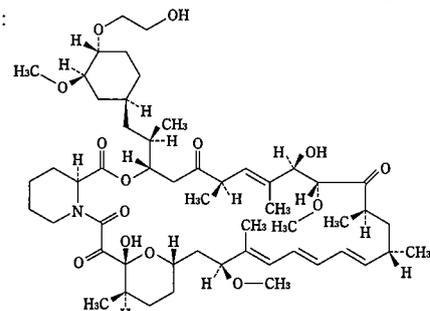
\*\* (2) ラットの異所性同種心移植モデル、ラット及びカニクイザルの同種肺移植モデルにおいて、エベロリムスとシクロスポリンの併用により、移植片生着期間の延長と組織学的な拒絶反応の改善作用に相乗効果が認められた。<sup>34-36)</sup>

**\*\* 6. 再発狭窄抑制作用**

エベロリムスは、ラット頸動脈バルーン傷害モデル、ブタ冠動脈PTCAモデル、ウサギ腸骨動脈ステントモデルにおいて新生内膜形成を抑制した。<sup>37-40)</sup>

**【有効成分に関する理化学的知見】**

構造式：



一般名：エベロリムス (Everolimus)

化学名：(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式：C<sub>53</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>14</sub>

分子量：958.22

性状：白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

## \*\*【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

心移植における拒絶反応の抑制

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

## 【包装】

サーティカン錠0.25mg 60錠（両面アルミニウムPTP）  
サーティカン錠0.5mg 60錠（両面アルミニウムPTP）  
サーティカン錠0.75mg 60錠（両面アルミニウムPTP）

## 【主要文献】

- 1) Johnson, R. W. G. et al. : Transplantation 72(5), 777, 2001 [SIMM34133]
- \*\* 2) 社内資料：外国人脳死肝移植患者を対象とした比較対照試験 (H2304試験) [20180030]
- \*\* 3) 社内資料：心移植患者及び腎移植患者を対象とした製造販売後調査 (A1401調査及びA1402調査) [20180031]
- \*\* 4) 社内資料：小児肝移植患者を対象とした海外臨床試験 (H2305試験) [20180032]
- 5) 社内資料：健康成人（日本人）に対する臨床第I相試験（単回投与） [CERU00001]
- 6) 社内資料：新規腎移植患者における3剤併用免疫抑制療法の有効性及び安全性についての検討 [CERU00002]
- 7) Kovarik, J. M. et al. : J. Heart Lung Transplant. 22(10), 1117, 2003 [CERM00224]
- 8) 社内資料：小児腎移植患者における薬物動態、安全性及び忍容性の検討 [CERU00003]
- 9) 社内資料：日本人新規腎移植患者を対象とした比較対照試験 (A1202試験) [CERU00061]
- \*\* 10) 社内資料：生体肝移植患者を対象とした比較対照試験 (H2307試験) [20180033]
- 11) 社内資料：維持期腎移植患者における安全性及び忍容性の検討 [CERU00004]
- 12) Kovarik, J. M. et al. : Pharmacotherapy 22(2), 154, 2002 [CERM00144]
- 13) 社内資料：[<sup>3</sup>H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 14) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 15) 社内資料：維持期腎移植患者における[<sup>14</sup>C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 16) 社内資料：新規腎移植患者における母集団薬物動態解析 [CERU00007]
- 17) Kovarik, J. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70(5), 425, 2001 [CERM00127]
- 18) 社内資料：新規腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討（1年の検討） [CERU00008]

- 19) Kovarik, J. M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 42(1), 95, 2002 [CERM00137]
- 20) 社内資料：維持期腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討 [CERU00009]
- 21) Kovarik, J. M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 42(2), 222, 2002 [CERM00134]
- 22) Kovarik, J. M. et al. : Transplant. Proc. 38(10), 3456, 2006 [CERM00561]
- 23) 社内資料：外国人新規腎移植患者を対象とした比較対照試験 (A2309試験) [CERU00060]
- 24) 社内資料：新規心移植患者における有効性及び安全性の検討 (B253試験) [CERU00010]
- 25) Schuler, W. et al. : Transplantation 64(1), 36, 1997 [CERM00003]
- 26) 社内資料：増殖因子によって刺激されたp70S6キナーゼ活性に対する阻害作用 [CERU00011]
- 27) 社内資料：ラット末梢血リンパ球におけるp70S6キナーゼ活性（単回投与） [CERU00012]
- 28) 社内資料：マウス及びヒトT細胞の増殖に対する作用 [CERU00013]
- 29) 社内資料：T細胞非依存性抗原及びT細胞依存性抗原に対するマウスのB細胞応答に及ぼす作用 [CERU00014]
- 30) 社内資料：カニクイザルにおけるA及びB型肝炎ワクチン接種に対する作用 [CERU00015]
- 31) Schuurman, H. J. et al. : Transplantation 69(5), 737, 2000 [CERM00064]
- 32) 社内資料：ラットの大動脈移植モデルに対する作用 [CERU00016]
- 33) Schuurman, H. J. et al. : Transplant. Proc. 31(1-2), 1024, 1999 [CERM00054]
- 34) Schuurman, H. J. et al. : Transplantation 64(1), 32, 1997 [CERM00002]
- 35) Hausen, B. et al. : Transplantation 67(7), 956, 1999 [CERM00047]
- 36) Hausen, B. et al. : Transplantation 69(1), 76, 2000 [CERM00058]
- 37) 社内資料：ラット頸動脈バルーン傷害モデル（14日間）における内膜肥厚抑制作用 [CERU00017]
- 38) 社内資料：ラット頸動脈バルーン傷害モデル（28日間）における内膜肥厚抑制作用 [CERU00018]
- 39) 社内資料：ブタ冠動脈傷害（PTCA）モデル（14日間）における内膜肥厚抑制作用 [CERU00019]
- 40) Farb, A. et al. : Circulation 106(18), 2379, 2002 [CERM00304]

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

\* 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30  
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

(14)

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

\* 東京都港区虎ノ門1-23-1

7417863 D00000

(新聞発表用)

1	販売名	ラパリムスゲル0.2%
2	一般名	シロリムス
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社
4	成分・含量	ゲル1g中にシロリムス2mgを含有
5	用法・用量	通常、1日2回、患部に適量を塗布する。
6	効能・効果	結節性硬化症に伴う皮膚病変
7	備考	本剤はmTOR阻害作用を有する外用剤である。 「添付文書(案)」は、別紙として添付

劇薬  
処方箋医薬品(注)**ラパリムスゲル0.2%**  
Rapalimus® Gel 0.2%

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999年9月

貯法：密封容器・2～8℃保存  
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること  
注意：火気に近づけないこと

(シロリムス外用ゲル剤)

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌(次の患者には使用しないこと)】**

本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	ラパリムスゲル0.2%
成分・含量	ゲル1g中シロリムス2mg
添加物	カルボキシビニルポリマー、エタノール、トリエタノールアミン
色調・剤形	無色透明のゲル剤

**【効能・効果】**

結節性硬化症に伴う皮膚病変

**《効能・効果に関連する使用上の注意》**

白斑、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する本剤の有効性は確認されていない。

**【用法・用量】**

通常、1日2回、患部に適量を塗布する。

**《用法・用量に関連する使用上の注意》**

(1)1日あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にすること。

年齢(体表面積)区分	1日最大塗布量
5歳以下(0.8m <sup>2</sup> 未満)	400mg
6～11歳(0.8m <sup>2</sup> 以上1.3m <sup>2</sup> 未満)	600mg
12歳以上(1.3m <sup>2</sup> 以上)	800mg

(2)治療開始12週以内に症状の改善が認められない場合には本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。

**【使用上の注意】****1. 重要な基本的注意**

(1)光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤の使用時は、日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けること。(「相互作用」及び「その他の注意」の項参照)

**2. 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
PUVA療法等の紫外線療法	光線過敏症が発現するおそれがある。	本剤の使用により光感受性が増強されるおそれがある。

**3. 副作用**

国内臨床試験における安全性評価対象例148例中104例(70.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚乾燥45例(30.4%)、適用部位刺激感40例(27.0%)、ざ瘡15例(10.1%)、そう痒症13例(8.8%)、ざ瘡様皮膚炎9例(6.1%)、眼刺激8例(5.4%)等であった。(承認時)

**(1)その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

分類	頻度	10%以上	10%未満
感染症			結膜炎、毛包炎、せつ、口腔ヘルペス
代謝・栄養			高トリグリセリド血症
神経系			錯感覚
眼			眼瞼紅斑、眼刺激、眼充血
血管障害			ほてり
呼吸器			鼻部不快感
胃腸障害			急性腸炎、口内炎
皮膚・皮下組織		皮膚乾燥(30.4%)、ざ瘡(10.1%)	皮膚嚢腫、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、紅斑、そう痒症、発疹、そう痒性皮膚疹、脂漏性皮膚炎、皮膚刺激、蕁麻疹、乾皮症、皮脂欠乏症、皮膚出血
腎・尿路			蛋白尿
全身・投与局所		適用部位刺激感(27.0%)	異常感、適用部位異常感覚、適用部位腫脹、適用部位出血
臨床検査			血小板数増加
傷害・処置			皮膚擦過傷

**4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない〕

**5. 小児等への投与**

3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)

**6. 適用上の注意**(1)皮膚以外の部位(粘膜等)には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。  
(2)創傷、皮膚感染症又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて塗布すること。**7. その他の注意**モルモットの皮膚光感受性試験において、光線過敏様皮膚反応を示すとの報告がある<sup>1)</sup>。**【薬物動態】**1.日本人結節性硬化症患者30例(成人17例、小児13例)において、本剤を1日2回12週間塗布し、投与開始から4週間及び12週後に血中シロリムス濃度を測定したところ、以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

測定時期	対象集団	測定例数	検出例数	血中シロリムス濃度(ng/mL)	
				平均値	±S.D.*
4週後	成人	17	15	0.24	±0.08
	小児	13	12	0.19	±0.07
12週後	成人	17	11	0.27	±0.12
	小児	13	10	0.21	±0.09

\*:定量限界(0.1ng/mL)未満の症例は集計から除外した。

2. シロリムス経口剤が併用されていない日本人結節性硬化症患者93例(成人43例、小児50例)において、本剤を1日2回塗布し、投与開始から52週後まで血中シロリムス濃度を測定したところ、以下のとおりであった<sup>3)</sup>。

測定時期	対象集団	測定例数	検出例数	血中シロリムス濃度 (ng/mL)	
				平均値	±S. D. *
12週後	成人	40	31	0.44	±0.64
	小児	48	37	0.27	±0.21
26週後	成人	38	28	0.25	±0.21
	小児	49	35	0.28	±0.29
39週後	成人	39	25	0.24	±0.16
	小児	49	35	0.28	±0.30
52週後	成人	38	17	0.29	±0.15
	小児	49	29	0.25	±0.14

\* : 定量限界(0.1 ng/mL)未満の症例は集計から除外した。

### 【臨床成績】<sup>2)</sup>

日本人結節性硬化症患者62例(成人35例、小児27例)を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(国内検証試験)において、本剤又はプラセボを1日2回、12週間塗布した。なお、投与量は病変部50cm<sup>2</sup>(両頬の面積に相当)あたり125mgを目安とし、年齢に応じて1日あたりの上限(5歳以下400mg、6~11歳600mg、12歳以上800mg)が規定された。また、各年齢区分の標準的な体格(体表面積)から大きく逸脱する場合は、体表面積に応じた塗布上限(体表面積0.8m<sup>2</sup>未満400mg、0.8m<sup>2</sup>以上1.3m<sup>2</sup>未満600mg、1.3m<sup>2</sup>以上800mg)とされた。主要評価項目である12週後の血管線維腫の改善度(中央写真判定)の分布は表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた(Wilcoxon順位和検定p<0.001)。

群(例数)	改善度 例数(%)						評価不能
	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	
本剤(30例)	5 (16.7)	13 (43.3)	11 (36.7)	1 (3.3)	0	0	0
プラセボ(32例)	0	0	5 (15.6)	26 (81.3)	0	0	1 (3.1)

### 【薬効薬理】

ヌードマウスの結節性硬化症モデルにおいてシロリムスを経皮投与(軟膏剤を局所塗布)したとき、シロリムスは腫瘍増殖抑制作用を示すことが報告されている<sup>4)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

日本名：シロリムス

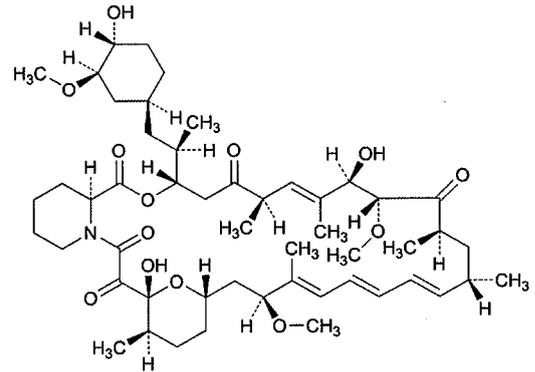
英名：Sirolimus

化学名：(1*R*, 9*S*, 12*S*, 15*R*, 16*E*, 18*R*, 19*R*, 21*R*, 23*S*, 24*E*, 26*E*, 28*E*, 30*S*, 32*S*, 35*R*)-1, 18-ジヒドロキシ-12-((1*R*)-2-[(1*S*, 3*R*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル)-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]ヘキサトリアコンタ-16, 24, 26, 28-テトラエン-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオン

分子式：C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>

分子量：914.17

構造式：



性状：白色～灰白色の粉末

融点：180～185℃(分解)

### 【承認条件】

- 1.
- 2.

### 【包装】

10g チューブ入り 1本

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作性試験
- 2) 社内資料：国内検証試験
- 3) 社内資料：国内長期投与試験
- 4) Rauktys A. et al. : BMC Dermatology 2008, 8:1

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター  
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10  
フリーダイヤル:0120-003-140

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社  
東京都中央区日本橋小舟町12番地10

® : ノーベルファーマ株式会社 登録商標

NPC 管理 No. 20180313