

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

1～19 担当：医薬品審査管理課 審査調整官 山本（内線4233）

- 1 医薬品エンタイビオ点滴静注用300mg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 医薬品イミフィンジ点滴静注120mg及び同点滴静注500mg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 医薬品レフィキシア静注用500、同静注用1000及び同静注用2000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 医薬品ダフクリア錠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
- 5 医薬品スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」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 医薬品ガザイバ点滴静注1000mg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 生物学的製剤基準の一部改正について
- 8 医薬品レクサプロ錠10mgの再審査期間延長の可否について
- 9 医薬品ネキシウムカプセル10mg、同カプセル20mg、同懸濁用顆粒分包10mg及び同懸濁用顆粒分包20mgの再審査期間延長の可否について
- 10 希少疾病用医薬品の指定について
タファミジスメグルミン、プロスマブ（遺伝子組換え）
- 11 医薬品ボトックス注用50単位及び同注用100単位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
- 12 医薬品ゼルヤンツ錠5mg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
- 13 医薬品ジェミーナ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
- 14 医薬品トレリーフ錠25mg及び同OD錠25mg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 医薬品ヌーカラ皮下注用100mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
 - 16 医薬品アイセントレス錠600mg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 医薬品インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」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
 - 18 医薬品イラリス皮下注用150mg及び同皮下注射液150mg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 医薬品リムパーザ錠100mg及び同錠150mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
-

(報道発表用)

1	販 売 名	エンタイビオ点滴静注用 300mg
2	一 般 名	ベドリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中、ベドリズマブ (遺伝子組換え) 331.2mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはベドリズマブ (遺伝子組換え) として1回 300mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。
6	効 能 ・ 効 果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
7	備 考	取扱い区分：医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 ・本剤は、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的とした、消化管選択的な免疫調節作用を示すことが期待される新規作用機序のモノクローナル抗体である。 ・添付文書 (案) を別紙として添付。

r

s



添付文書案

日本標準商品分類番号 872399

ヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体製剤生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注1)}

貯法：遮光保存。2～8℃で保存。
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。)

エンタイビオ点滴静注用 300mg

「タケダ」

Entyvio for I.V. Infusion 300mg.

承認番号	薬価収載	販売開始

ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注用

【警告】

- 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【用法・用量】

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回 300mgを点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤を3回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。（【臨床成績】の項参照）
- 本剤は、凍結乾燥製剤（注射剤）であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。（【適用上の注意】の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 (1バイアル中)	ベドリズマブ (遺伝子組換え) ^{注2)}	331.2mg ^{注3)}
添加物 (1バイアル中)	L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-アルギニン塩酸塩 精製白糖 ポリソルベート 80	25.33mg 23.63mg 145.34mg 552mg 3.31mg
性状	白色からほとんど白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	
pH	6.3 ^{注4)}	
浸透圧比	約1 ^{注4)} (生理食塩液に対する比)	

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）、カゼイン水解物（ウシ乳由来）を使用している。

注3) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから300mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水 4.8mLで溶解した薬液全量のうち、5mLに含まれる量は300mgとなる。

注4) 注射用水 4.8mLで溶解後、生理食塩液 100mLで希釈したとき。

【効能・効果】

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。（【臨床成績】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）

- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある中で、十分に観察すること。]（【警告】、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）[結核を活動化させるおそれがある。]（【警告】、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。（【警告】、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 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、胸部レントゲン検査等の適切な検

査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。

- (3) 本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度の Infusion reaction の発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。〔禁忌〕及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。
- (5) 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

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
生ワクチン	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験において本剤300mgを投与された293例中71例（24.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は潰瘍性大腸炎7例（2.4%）、関節痛7例（2.4%）及び鼻咽頭炎6例（2.0%）であった。

また、海外臨床試験において本剤300mgを投与された620例中200例（32%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛32例（5%）及び上気道感染17例（3%）であった。

(1) 重大な副作用

1) Infusion reaction (3.5%^{注5)})

アナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、アナフィラキシーや重度の Infusion reaction が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。〔禁忌〕及び「重要な基本的注意」の項参照）

2) 重篤な感染症 (0.8%^{注5)})

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。〔警告〕、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

3) 進行性多巣性白質脳症（PML）(0%^{注5)})

他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいてPMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

(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、必要に応じて、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5% ^{注5)}
1) 精神神経系	頭痛
2) 消化器	悪心
3) 呼吸器	口腔咽頭痛、咳嗽
4) 皮膚	発疹、そう痒症
5) 筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛
6) その他	鼻咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労

注5) 本剤の国内外臨床試験における頻度

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、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。

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、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験（サル）で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。〔ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。^{1,2)}本剤の哺乳中の児への影響は不明である。〕

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. 適用上の注意

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

(1) 溶解

- バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。
- バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置する。
- 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐色黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。
- 溶解後は速やかに希釈すること。やむをえず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に希釈すること。

(2) 希釈

- 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。
- 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後12時間以内、又は2～8℃（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(3) 投与時

- 1) 本剤は30分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。
- 2) 投与終了時には、ラインを生理食塩液30mLでフラッシュすること。

9. その他の注意

- (1) 国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。【臨床成績】の項参照
- (2) 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている。³⁾

- (2) 中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。

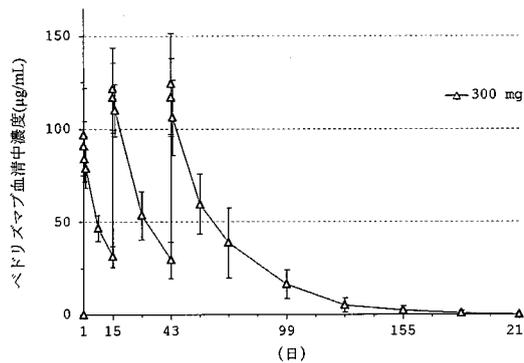
	14週	22週	30週
例数	30	26	25
血清中トラフ濃度(μg/mL)	17.31±7.19	14.45±6.03	13.77±6.37

[算術平均値±標準偏差]

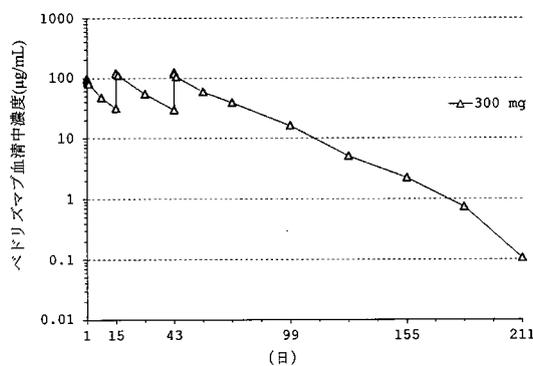
【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

- (1) 日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤300mgを0、2及び6週(1、15及び43日目)に点滴静注した時のベドリズマブの血清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った。



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値±標準偏差)



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値)

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	1日目	43日目
AUC (Day 0-14) (μg·day/mL) ^{注6)}	6	739 (12.4)	1154 (22.2)
AUC (Day 0-56) (μg·day/mL) ^{注7)}	6	-	2511 (33.1)
Cmax (μg/mL)	6	97.3 (23.5)	124.3 (21.1)
T _{1/2} (day)	6	9.46 (10.5)	17.4 (22.1)
CL (L/day)	6	0.258 (16.2)	-
Vz (L)	6	3.50 (12.2)	-

[幾何平均値 (CV%), T_{1/2}は算術平均値]

注6) 投与から14日目までの血中濃度-時間曲線下面積

注7) 投与から56日目までの血中濃度-時間曲線下面積

2. 分布⁵⁾

外国人の健康成人を対象にベドリズマブ450mgを静脈内点滴投与した時、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった。

(外国人のデータ)(本剤の承認用量は【用法・用量】の項参照)

3. 排泄

ベドリズマブはヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

【臨床成績】

1. 国内第III相臨床試験⁶⁾

(1) 導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 10週時点成績

		改善率 ^{注8)}		p値 ^{注9)}
		本剤	プラセボ	
全体		39.6% (65/164例)	32.9% (27/82例)	0.2722
部分集団	抗TNFα治療歴無	53.2% (42/79例)	36.6% (15/41例)	-
	抗TNFα治療歴有	27.1% (23/85例)	29.3% (12/41例)	-

注8) 改善: 以下の条件をともに満たした場合

- 完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下

注9) 抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

(2) 維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 60 週時点成績

		寛解率 ^{注10)}		p 値 ^{注11)}
		本剤	プラセボ	
全体		56.1% (23/41 例)	31.0% (13/42 例)	0.0210
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	54.2% (13/24 例)	35.7% (10/28 例)	-
	抗 TNF α 治療歴有	58.8% (10/17 例)	21.4% (3/14 例)	-

注 10) 寛解：完全 Mayo スコアが 2 以下かつ全てのサブスコアが 1 以下

注 11) 抗 TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2. 海外第 III 相臨床試験⁷⁾

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg 又はプラセボを 0 週、2 週時に点滴静注後、6 週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた。

二重盲検比較試験 6 週時点成績

		改善率 ^{注12)}		p 値 ^{注13)}
		本剤	プラセボ	
全体		47.1% (106/225 例)	25.5% (38/149 例)	<0.0001
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	53.1% (69/130 例)	26.3% (20/76 例)	-
	抗 TNF α 治療歴有	38.9% (37/95 例)	24.7% (18/73 例)	-

注 12) 改善：以下の条件をともに満たした場合

- 完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下

注 13) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg を 0 週、2 週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降 8 週間隔で本剤 300mg 又はプラセボを点滴静注した。52 週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 52 週時点成績

		寛解率 ^{注14)}		p 値 ^{注15)}
		本剤	プラセボ	
全体		41.8% (51/122 例)	15.9% (20/126 例)	<0.0001
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	45.8% (33/72 例)	19.0% (15/79 例)	-
	抗 TNF α 治療歴有	36.0% (18/50 例)	10.6% (5/47 例)	-

注 14) 寛解：完全 Mayo スコアが 2 以下かつ全てのサブスコアが 1 以下

注 15) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

3. 本剤に対する抗体産生

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 III 相臨床試験で、本剤 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 3.0% (5 例/167 例中) であった。中等症から重症の

外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験で、本剤 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 6.3% (39 例/620 例中) であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

$\alpha_4\beta_7$ インテグリンはメモリー T リンパ球表面に発現する。 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと主に消化管に発現する MAdCAM-1 との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) との結合は阻害しなかった。(in vitro)⁸⁾

2. 薬理作用

- (1) ベドリズマブのマウス相同抗体である Act-1 はワタボウシタマリン（慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル）において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた。⁹⁾
- (2) ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した。¹⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベドリズマブ（遺伝子組換え）

(Vedolizumab [Genetical Recombination]) [JAN]

本質：ベドリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなり、H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 150,000) 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。

【包装】

点滴静注用 300mg：1 パイアル

【主要文献】

- 1) Lahat A, et al.: J Crohns Colitis, 12(1):120,2018
- 2) Julsgaard M, et al.: Gastroenterology, 154(3):752,2018
- 3) ベドリズマブの薬力学試験成績 (社内資料)
- 4) ベドリズマブの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 5) ベドリズマブの薬物動態試験成績② (社内資料)
- 6) ベドリズマブの国内第 III 相臨床試験成績 (社内資料)
- 7) ベドリズマブの海外第 III 相臨床試験成績 (社内資料)
- 8) Soler D, et al.: J Pharmacol Exp Ther., 330(3):864,2009
- 9) Hesterberg PE, et al.: Gastroenterology, 111(5):1373,1996
- 10) Fedyk ER, et al.: Inflamm Bowel Dis., 18(11): 2107,2012

【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本町二丁目1番1号

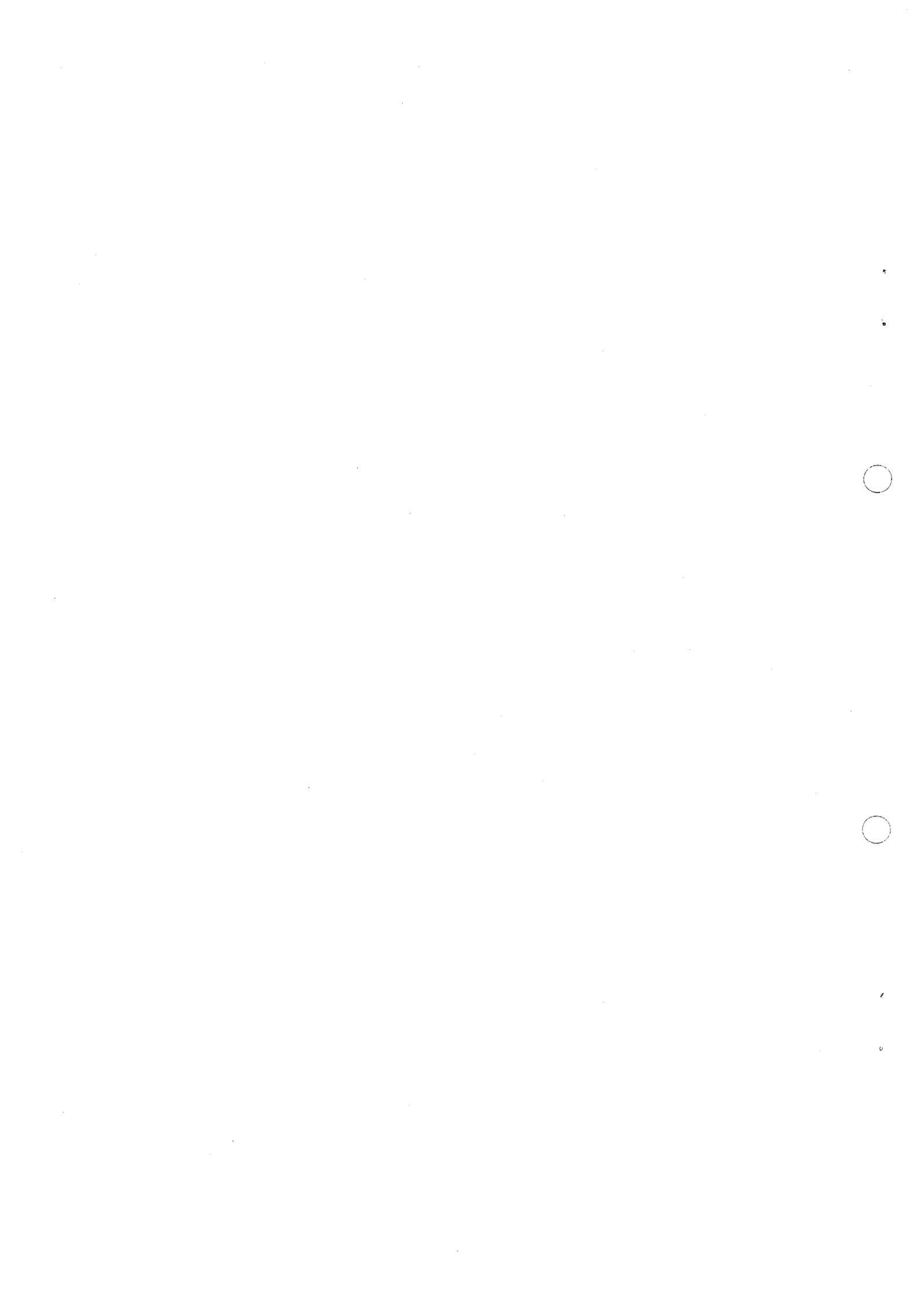
フリーダイヤル 0120-566-587

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



(新聞発表用)

1	販売名	イミフィンジ点滴静注 120 mg イミフィンジ点滴静注 500 mg
2	一般名	デュルバルマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・含量	イミフィンジ点滴静注 120 mg (1 バイアル中デュルバルマブ (遺伝子組換え) 120 mg 含有) イミフィンジ点滴静注 500 mg (1 バイアル中デュルバルマブ (遺伝子組換え) 500 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはデュルバルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。
6	効能・効果	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法
7	備考	「添付文書 (案)」は別紙として添付。 本剤はヒト型抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体であり、今回、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に対する新有効成分含有医薬品として申請したものである。

2

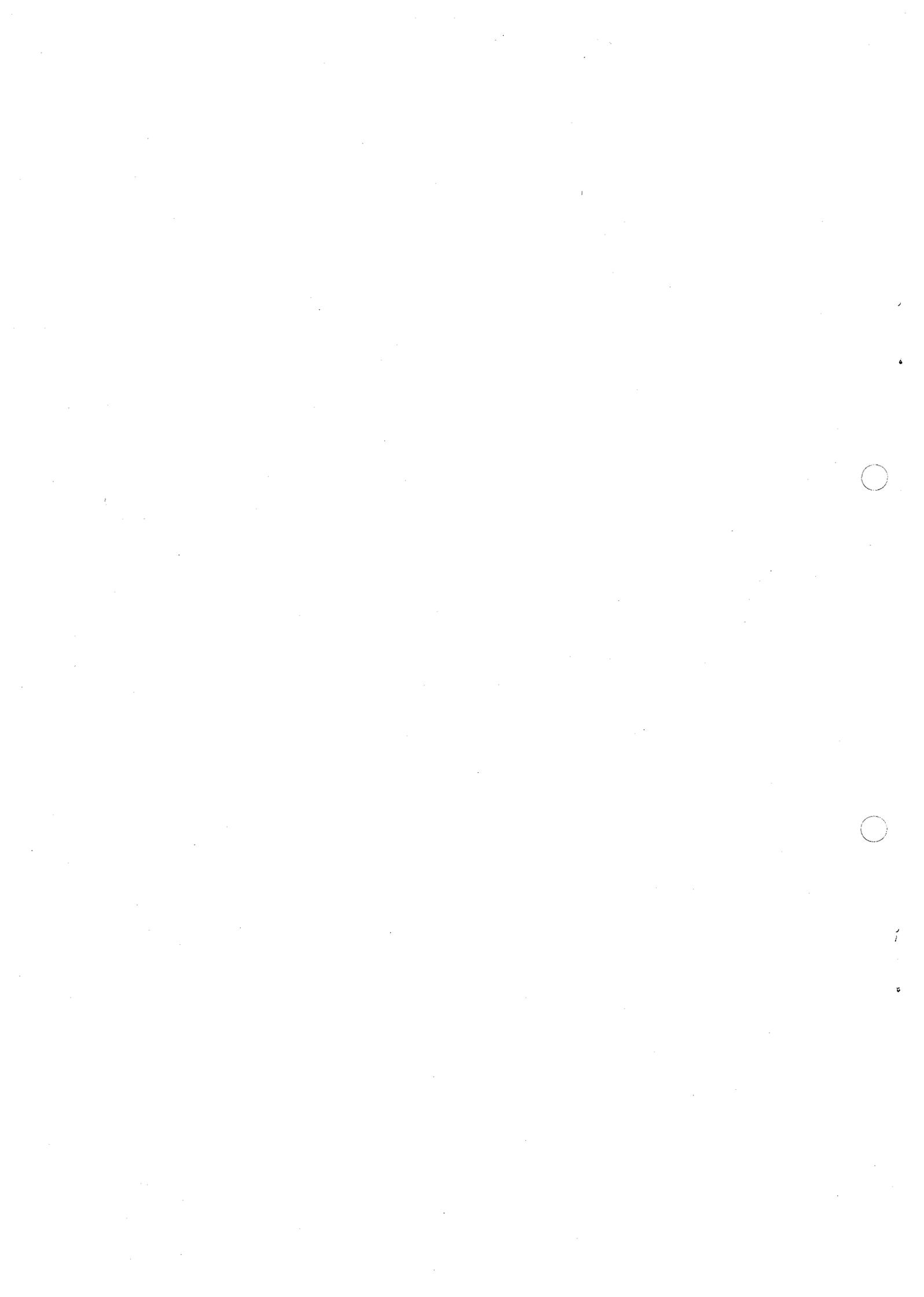
3



7

4





-抗悪性腫瘍剤-

ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

イミフィンジ® 点滴静注 120mg
イミフィンジ® 点滴静注 500mg

デュルバルマブ(遺伝子組換え)製剤
IMFINZI® Injection 120mg, 500mg

	点滴静注120mg	点滴静注500mg
承認番号	-	
薬価収載	-	
販売開始	-	
国際誕生	2017年5月	

生物由来製品、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：遮光して、凍結を避けて2～8℃で
 保存
 使用期限：製造後2年(外箱に表示の使用期
 限内に使用すること)

【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む)があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル当たりの成分含量

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg	イミフィンジ点滴静注500mg
有効成分	デュルバルマブ(遺伝子組換え)	
含量/容量	2.4mL中120mg	10mL中500mg
添加物	L-ヒスチジン 4.8mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6.5mg、 トレハロース水和物 250mg、 ポリソルベート80 0.5mg	L-ヒスチジン 20mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 27mg、 トレハロース水和物 1040mg、 ポリソルベート80 2mg

2. 性状

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg	イミフィンジ点滴静注500mg
剤形	注射剤	
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 半透明又は白色の微粒子を認めることがある	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1.3	

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

【効能・効果】

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1回10mg/kg(体重)を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。(「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍以下まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の8倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍以下まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の8倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍超まで増加した場合	
大腸炎・下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
1型糖尿病	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2で1週間以上継続した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade3の場合	本剤の投与を中止する。
	Grade4の場合	
Infusion reaction	Grade1又は2の場合	本剤の投与を中断若しくは投与速度を50%減速する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。

*: GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる。

【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)
 - 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者[自己免疫疾患が増悪するおそれがある。]
 - 間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む)のある患者又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む)が発現又は増悪するおそれがある。](「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に

行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

- (2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (3) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (5) 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (6) Infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reactionが認められた場合には適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用

<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌>

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験（PACIFIC試験）において、本剤が投与された475例（日本人72例を含む）中322例（67.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹73例（15.4%）、甲状腺機能低下症50例（10.5%）、下痢46例（9.7%）及び間質性肺疾患46例（9.7%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）：間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）（13.9%）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、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（0.4%）、重度の下痢（0.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 3) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（10.5%）、甲状腺機能亢進症（6.9%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休業する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 4) 副腎機能障害：副腎機能不全（0.2%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休業する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 5) 下垂体機能障害：下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には、本剤を休業する等の適切な

処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

- 6) 1型糖尿病：1型糖尿病（0.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤を休業し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 7) 肝機能障害、肝炎：AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（3.6%）、肝炎（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 8) 腎障害：尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 9) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分にいき、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 10) Infusion reaction: Infusion reaction（1.7%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	そう痒症、皮膚炎		
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、上気道感染、インフルエンザ	
口腔内			口腔カンジダ	歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）、口腔感染
内分泌		TSH上昇、TSH低下		尿崩症
腎・泌尿器			末梢性浮腫	排尿困難
消化器		下痢、腹痛		
その他		発熱、筋肉痛	寝汗	

発現頻度は、国際共同第III相試験（PACIFIC試験）における副作用に基づき算出し、他の臨床試験等で認められた事象は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC比較で臨床用量10mg/kgにおける曝露量の約26倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいてPD-L1経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への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. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
- 2) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
- 3) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 4) 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～15mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。
- 5) 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では24時間以内、室温保存では4時間以内に投与を開始すること。
- 6) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。
- 7) バイアル中の残液は廃棄すること。

(2) 投与时

- 1) 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22µmインラインフィルター(ポリエーテルスルホン製等)を使用して、60分間以上かけて点滴静注すること(「用法・用量」の項参照)。
- 2) 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

8. その他の注意

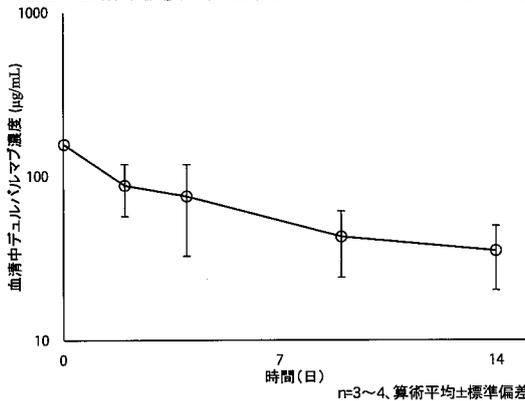
国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

日本人の進行性固形癌患者に本剤を10mg/kgの用量で投与したときの血清中濃度時間推移と薬物動態パラメータを示す。



C _{max} (µg/mL)	AUC _{14days} (day·µg/mL)	T _{max} (day)
145 (51.2)	826 (51.4)	0.047 (0.044, 0.073)

n=3、幾何平均値(変動係数%)を示す。T_{max}は中央値(最小値、最大値)を示す。

(2) 反復投与

国際共同第III相試験(PACIFIC試験)で切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に、本剤10mg/kgを2週間間隔で反復静脈内持続投与したときの血清中濃度を示す(日本人を含む)。

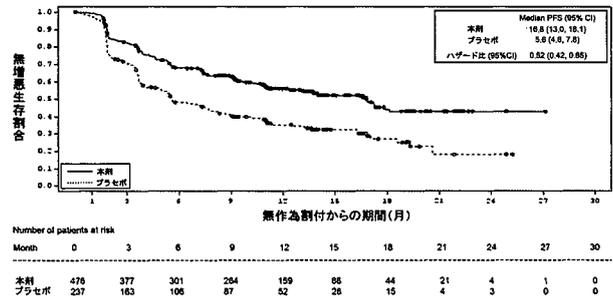
評価時点	血清中濃度(µg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)
初回投与後	191 (n=385, 72.4%)
8週目(投与前)	120 (n=289, 62.2%)
24週目(投与前)	177 (n=224, 47.8%)
24週目(投与終了時)	373 (n=207, 43.6%)
48週目(投与前)	189 (n=166, 71.8%)

【臨床成績】

<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌>

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(PACIFIC試験)¹⁾

少なくとも2サイクルの白金系抗癌剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者(WHO Performance Status 0又は1)713例(本剤群476例、プラセボ群237例)(日本人112例[本剤群72例、プラセボ群40例]を含む)を対象に、化学放射線療法終了後42日以内に本剤10mg/kgまたはプラセボの投与を開始し、2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で16.8[13.0～18.1]カ月、プラセボ群で5.6[4.6～7.8]カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.52[0.42～0.65]、p<0.0001)[層別log-rank検定]、2017年2月13日データカットオフ)。



【薬効薬理】

デュルバルマブは、ヒトPD-L1に対するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、κ型アイソタイプ(IgG1κ)モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、抗腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる²⁾⁻⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:デュルバルマブ(遺伝子組換え)(JAN)
Durvalumab (Genetical Recombination)

本質:デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド1(PD-L1)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。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)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。

【包装】

イミフィンジ点滴静注120mg 2.4mL:1バイアル
イミフィンジ点滴静注500mg 10mL:1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験[PACIFIC試験]、2017)
- 2) 社内資料(PD-L1とPD-1及びCD80との相互作用に対する阻害作用、2012)
- 3) 社内資料(関連タンパク質と比較したPD-L1との結合特異性、2012)
- 4) Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-62.

【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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
Free Dial 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca 

(新聞発表用)

1	販売名	レフィキシア静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000																
2	一般名	ノナコグ ベータ ペゴル (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・含量	1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え) 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する用時溶解注射剤																
5	用法・用量	<p>本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。</p> <table border="1"><thead><tr><th colspan="2"></th><th>用法・用量</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">出血時の投与</td><td>軽度から中等度</td><td>40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。</td></tr><tr><td>重度又は生命を脅かす出血</td><td>80 IU/kg を投与する。</td></tr><tr><td rowspan="2">手術時の投与</td><td>小手術</td><td>術前に 40 IU/kg を投与する。</td></tr><tr><td>大手術</td><td>術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%(1 IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24~48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%(0.5 IU/mL)を維持するように投与する。</td></tr><tr><td colspan="2">定期的な投与</td><td>40 IU/kg を週 1 回投与する。</td></tr></tbody></table>			用法・用量	出血時の投与	軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。	重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。	手術時の投与	小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。	大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%(1 IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24~48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%(0.5 IU/mL)を維持するように投与する。	定期的な投与		40 IU/kg を週 1 回投与する。
		用法・用量																
出血時の投与	軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。																
	重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。																
手術時の投与	小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。																
	大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%(1 IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24~48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%(0.5 IU/mL)を維持するように投与する。																
定期的な投与		40 IU/kg を週 1 回投与する。																
6	効能・効果	血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制																
7	備考																	

生物由来製品
処方箋医薬品^(注)

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第IX因子製剤

レフィキシア 静注用 **500**
レフィキシア 静注用 **1000**
レフィキシア 静注用 **2000**
Refixia[®]

日本標準商品分類番号	876343	
承認番号	500	
	1000	
	2000	
薬価収載		
販売開始		

ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

貯 法：凍結を避け、2~8℃で遮光して保存

使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

注)注意一医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

本剤は薬剤バイアルと専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジからなる。

【用法・用量】

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

製 剤(1 バイアル中)		レフィキシア静注用		
		500	1000	2000
有効成分	ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え)	500 IU	1000 IU	2000 IU
添加物	L-ヒスチジン	6.20 mg		
	精製白糖	40 mg		
	ポリソルベート 80	0.20 mg		
	塩化ナトリウム	9.36 mg		
	D-マンニトール	100 mg		
	水酸化ナトリウム	適量		
	塩酸	適量		
性状・剤型		本剤は凍結乾燥した白色の塊である。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。		
専用溶解用液 (1 シリンジ中)	L-ヒスチジン	6.20 mg		
	注射用水	適量		
	全量	4 mL		
pH(専用溶解用液で溶解時)		6.4		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約 1		

		用法・用量
出血時の投与	軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1回 40 IU/kg の追加投与ができる。
	重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。
手術時の投与	小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。
	大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第IX因子活性が約 100%(1 IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第IX因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24~48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第IX因子活性が約 50%(0.5 IU/mL)を維持するように投与する。
定期的な投与		40 IU/kg を週 1 回投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 出血の程度は以下の例を指標として判断すること。
 - 軽度から中等度の出血：合併症を伴わない関節内出血、筋肉内出血、口腔内出血又は血腫
 - 重度又は生命を脅かす出血：腸腰筋内出血、多量の筋肉内出血、咽頭内出血、後腹膜出血、咽後出血、中枢神経系出血
- 重度又は生命を脅かす出血に対する追加投与を行う場合は、患者の状態に応じて、医師の判断により行うこと。
- 24時間の最大投与量は 200 IU/kg とし、1時間以上の間隔をあけて投与すること。出血時又は手術時の投与においては、1回当たりの最大投与量は 80 IU/kg とすること。

【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)
 - ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者
 - 本剤の成分又は他の血液凝固第IX因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 肝疾患の患者、術後の患者、新生児、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群(DIC)のある患者〔血栓塞栓性合併症のリスクがあるので、これらの患者への投与に際して

IU: 国際単位

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーでチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。

【効能・効果】

血液凝固第IX因子欠乏患者における出血傾向の抑制

は、本剤の治療上の有益性と合併症のリスクを勘案すること。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- (2)本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。〔「3.副作用」の項参照〕
- (3)患者の血中に血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合はインヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4)血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生した患者では、血液凝固第 IX 因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。過敏症の既往のある患者には、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの有無を確認すること。また、アレルギー反応の発現の可能性を考慮して、投与初期はアレルギー反応に対する適切な処置が可能な医師のもとで投与すること。
- (5)十分な血液凝固第 IX 因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第 IX 因子レベルをモニタリングすること。
本剤投与後に血液凝固第 IX 因子活性を測定する場合は、最新の情報〔「血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き」〕を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。
〔測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、高値又は低値を示すことがある。〕
- (6)本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

3. 副作用

治療歴のある血友病 B 患者を対象とした国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象 115 例(日本人 11 例を含む)中 7 例(6.0%)に 9 件の副作用が認められた。その内訳は注射部位反応 5 件、そう痒症 3 件及び過敏症 1 件であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪心、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2)血栓塞栓症(頻度不明)

血栓関連事象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。

(2)その他の副作用

	頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー反応	
皮膚	そう痒症		
注射部位	注射部位反応 (腫脹、発疹、紅斑、疼痛)		
その他			インヒビターの発生 ^{a)}

a) 実施中の臨床試験において、治療歴のない患者でインヒビターの発生が報告されている。

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まわ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。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。〕
- (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。〕

6. 適用上の注意

(1)調製時

- 1) 本剤及び添付の専用溶解用液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 2) 添付の専用溶解用液以外は使用しないこと。
- 3) 本剤の溶解用液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。
- 4) 他の製剤と混合しないこと。
- 5) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるため使用しないこと。

(2)投与時

- 1) 沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。
- 2) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。速やかに使用しない場合は、薬液をバイアルに入れた状態で、凍結を避け、2~8℃で 24 時間、室温(30℃以下)で 4 時間保存することができる。これらの保存条件を満たさない場合は、廃棄すること。

(3)在宅自己注射

- 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 6 ヶ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 2) 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。
- 3) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 4) 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。

7. その他の注意

本剤の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、免疫組織染色により脳脈絡叢上皮細胞にポリエチレングリコール(PEG)が検出された。また、本剤に含まれる 40kDa の PEG 単体の反復投与毒性試験(ラット及びサル)におい

て、脳脈絡叢マクロファージ(ラット)*及び脳脈絡叢上皮細胞(サル)*に空胞化が認められた。
 ※臨床用量(40 IU/kg/週)に含まれる PEG の約 196 倍相当量を投与。

【薬物動態】

1. 単回投与時の薬物動態

日本人及び外国人の血友病 B 患者[血液凝固第 IX 因子(FIX)活性 2%以下]を対象に、本剤(40 IU/kg)を静脈内単回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^{1),2)}。

	0~6 歳 n=12	7~12 歳 n=13	13~17 歳 n=3	≥ 18 歳 n=6
t _{1/2} (h)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
回収率* [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.015 (7)	0.016 (16)	0.020 (15)	0.023 (11)
AUC _{0-inf} (IU・h/mL)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
分布容積 (V _{ss}) (mL/kg)	72 (15)	68 (22)	59(8)	47 (16)
投与後 168 時間の FIX 活性 (IU/mL)	0.08 (16)	0.11 (19)	0.15 (60)	0.17 (31)

凝固一段法、幾何平均(CV%)

*投与 30 分後の投与量(IU/kg)当たりの FIX 因子活性増加量(IU/mL)

2. 反復投与時の薬物動態

外国人の血友病 B 患者(FIX 活性が 2%以下)を対象に、本剤(40 IU/kg)を週 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。FIX 活性が 0.40 IU/mL (すなわち非血友病状態の FIX 活性レベル)を上回る時間は 1 投与間隔中 5.4 日と推定された。

	13~17 歳 n=3	≥ 18 歳 n=6
t _{1/2} (h)	103 (14)	115 (10)
回収率* [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.018 (28)	0.019 (20)
AUC ₀₋₁₆₈ (IU・h/mL)	91 (22)	93 (15)
分布容積 (V _{ss}) (mL/kg)	61 (31)	66 (12)
投与後 168 時間の FIX 活性 (IU/mL)	0.29 (19)	0.32 (17)

凝固一段法、幾何平均(CV%)

*投与 30 分後の投与量(IU/kg)当たりの FIX 因子活性増加量(IU/mL)

3. 反復投与時の FIX 活性トラフ値

日本人及び外国人の血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)を対象に、本剤(40 IU/kg)を週 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における年齢別 FIX 活性トラフ値は以下のとおりであった^{1),2)}。いずれの年齢層においても、試験期間(52 週)を通して FIX 活性のトラフ値>0.15 IU/mL が維持された。

年齢	0~6 歳 n=12	7~12 歳 n=13	13~17 歳 n=9	≥ 18 歳 n=20
FIX 活性トラフ値 ^a (IU/mL)	0.15	0.19	0.24	0.29
平均[95%信頼区間]	[0.13;0.18]	[0.16;0.22]	[0.20;0.28]	[0.26;0.33]

凝固一段法

^a次回投与直前の FIX 活性(最終投与後 5~10 日及び最終出血後 14 日以降に得られた測定値)

【臨床成績】

治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)105 例(0~6 歳:12 例、7~12 歳:13 例、13~17 歳:18 例、18~70 歳:62 例)を対象に、定期補充療法、出血時の治療、及び手術時の使用に対する安全性及び有効性を検討する第 III 相臨床試験^{1),2),3),4)}を実施した。

1. 定期的な投与^{1),2)}

治療歴のある血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)を対象とした 2 つの国際共同第 III 相臨床試験において、本剤の定期投与(40 IU/kg 週 1 回)を受けた患者における年換算出血率は以下のとおりであった。

	13~70 歳 29 例 (日本人患者 2 例を含む)	0~12 歳 25 例 (日本人患者 3 例を含む)
中央値	1.04	1.00
四分位範囲	0.00, 4.00	0.00, 2.06
最小値、最大値	0.00, 37.78	0.00, 6.51

2. 出血時の止血効果^{1),2),3),4)}

13~70 歳の患者で、止血効果が「著効」又は「有効」と評価された出血の割合は 92.4%(315/341 回)であった。また、0~12 歳の患者で、止血効果が「著効」又は「有効」と評価された出血の割合は 92.9%(39/42 回)であった。

3. 周術期の止血効果³⁾

13 例の患者(13~56 歳)に 13 件の外科手術が実施され、すべての手術において止血効果は「著効」又は「有効」であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ノナコグ ベータ ペゴルは活性化によりペグ化活性化ペプチドが除去され、内因性の活性型血液凝固第 IX 因子と同じ構造及び機能的特性を有する分子に変換されて血液凝固第 IX 因子の欠乏を改善し、出血傾向を一時的に補正する。また、ペグ化することにより半減期が延長し、血液凝固第 IX 因子活性を長時間維持すると考えられる。

2. 主な非臨床試験

血友病 B マウス(FIX ノックアウト:FIX-KO)の尾出血モデル及び膝部損傷モデルにおいて止血効果が認められた⁵⁾。また、血友病 B イヌにおいて全血凝固時間が正常化した⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

[命名法: JAN]

Nonacog Beta Pegol(Genetical Recombination)

[命名法: JAN]

分子式: C₂₀₄₁H₃₁₁₄ N₅₅₈O₆₄₁S₂₅(タンパク質部分)

本質: ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子類縁体(分子量: 約 98,000)であり、Asn157 または Asn167 に付加している糖鎖の平均一つの非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖(合計の平均分子量: 約 42,000)がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している。糖タンパク質部分は、415 個のアミノ酸からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。

【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、本剤を血液凝固第 IX 因子欠乏患者に投与(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】

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】

レフィキシア静注用 500×1 バイアル

[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]

レフィキシア静注用 1000×1 バイアル

[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]

レフィキシア静注用 2000×1 バイアル

[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]

【主要文献】

- 1) 第3相臨床試験(NN7999-3747)(社内資料)
- 2) 第3相臨床試験(NN7999-3774)(社内資料)
- 3) 第3相臨床試験(NN7999-3775)(社内資料)
- 4) 第3相臨床試験(NN7999-3773)(社内資料)
- 5) 血友病 B マウスにおける PK/PD(社内資料)
- 6) 血友病 B イヌにおける PK/PD(社内資料)

【文献請求先】

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)

レフィキシア®及び Refixia®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。

(新聞発表用)

1	販 売 名	ダフクリア錠 200 mg
2	一 般 名	フィダキソマイシン
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中にフィダキソマイシン 200 mg を含有するフィルムコーティング錠
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	<適応菌種> 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル <適応症> 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）
7	備 考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、細菌の RNA ポリメラーゼを阻害することで抗菌活性を示すフィダキソマイシンを含有する錠剤である。



処方箋医薬品
注意 - 医師等の処方箋により
使用すること

クロストリジウム・ディフィシル感染症治療剤

ダフクリア[®]錠200mg

フィダキソマイシン錠

Dafclir[®] Tablets 200mg

日本標準商品分類番号

87611

承認番号

薬価収載 薬価基準未収載

販売開始

国際誕生 2011年5月

貯 法：室温保存

使用期限：ケース等に表示 (製造後3年)

【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

有効成分 (1錠中)	添加物
フィダキソマイシン 200mg	結晶セルロース、部分アルファ- 化デンプン、ヒドロキシプロピル セルロース、デンプングリコール 酸ナトリウム、ステアリン酸マグ ネシウム、ヒプロメロース、マク ロゴール、酸化チタン、タルク、 三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルム コーティ ング錠	淡黄 赤色				* 320
		直径	厚さ	重量	
		長径： 約13.1mm 短径： 約7.0mm	約5.1mm	約360mg	

【効能・効果】

〈適応菌種〉

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

〈適応症〉

感染性腸炎 (偽膜性大腸炎を含む)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

感染性腸炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適
正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性
を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される
場合に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人にはフィダキソマイシンとして1回200mg
を1日2回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防
ぐため、原則として感受性を確認すること。
- (2)本剤の投与期間は原則として10日間であり、こ
の期間を超えて使用する場合、ベネフィット・
リスクを考慮して投与の継続を慎重に判断する
こと。

【使用上の注意】

1. 副作用

国内第Ⅲ相試験において、104例中9例 (8.65%)
に15件の副作用が認められた。発現した副作用は、
貧血、心室細動、腹部膨満、下痢、痔核、悪心、嘔
吐、浮動性めまい、妄想、発疹、発熱、口腔カンジ
ダ症、抱合ビリルビン増加、痛風、ピロリン酸カル
シウム結晶性軟骨石灰化症 (各1例) であり、いず
れの副作用も発現頻度は0.96%であった。

(承認時：2018年6月)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー (頻度不明[※])：アナフィラキ
シー (発疹、そう痒症、血管浮腫、呼吸困難等)
があらわれることがあるので、観察を十分に行い、
異常が認められた場合には投与を中止し、適切な
処置を行うこと。

注) 海外の市販後の使用経験により報告されている副
作用のため、頻度不明。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
消化器	便秘、悪心、 嘔吐	腹部膨満、下痢、口内乾 燥、鼓腸
精神神経系		浮動性めまい、味覚異常、 頭痛
その他		ALT (GPT) 上昇、食欲減退

発現頻度は、承認時までの国内及び海外第Ⅲ相試験の結果
に基づいている。

2. 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
者の状態に注意して投与すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
には治療上の有益性が危険性を上回ると判断され
る場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関
する安全性は確立していない。]

(2)授乳婦：授乳婦へ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。[授
乳婦への投与に関する安全性は確立していない。]

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。(国内での使用経験が
ない。)

5. 適用上の注意

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

することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与 (健康成人、日本人データ)

健康成人男性に本剤100mg及び200mgを食後単回経口投与したとき、血漿中フィダキソマイシン濃度は投与後2～3時間で最大値に達し、その後速やかに消失した。主代謝物であるOP-1118の血漿中濃度は本剤投与後3時間で最大値を示した²⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量は1回200mg 1日2回投与である。

健康成人男性における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
フィダキソマイシン					
100	9	4.5±2.4	3.0(1.0~4.1)	40.6±15.8 ^{a)}	7.0±3.5 ^{a)}
200	9	8.3±4.5	2.0(1.0~6.0)	55.6±26.4 ^{b)}	10.6±8.1 ^{b)}
OP-1118					
100	9	8.6±4.0	3.0(1.0~6.0)	92.7±40.3 ^{a)}	8.8±3.1 ^{a)}
200	9	18.0±7.6	3.0(1.0~6.0)	154.2±48.5 ^{b)}	11.5±7.6 ^{b)}

a) 8例、b) 7例 (平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

(2) 反復投与 (健康成人、日本人データ)

健康成人男性に本剤100mg及び200mgを1日2回食後経口投与したときの10日目のフィダキソマイシン及びOP-1118の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりである²⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量は1回200mg 1日2回投与である。

健康成人男性における本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{12h} (ng·h/mL)
フィダキソマイシン				
100	9	5.3±2.9	2.0(1.0~6.0)	32.8±20.5
200	8	8.7±5.3	3.0(1.0~8.0)	58.5±36.7
OP-1118				
100	9	10.2±4.8	2.0(1.0~6.0)	67.6±31.9
200	8	19.8±8.9	3.0(1.0~8.0)	144.2±74.9

(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

(3) 反復投与 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者、日本人データ)

クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者に本剤200mgを1日2回経口投与したときのフィダキソマイシン及びOP-1118の血漿中濃度は下表のとおりである³⁾。

クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者における本剤反復投与時の血漿中薬物濃度(10日目、投与3～5時間後)

	例数	血漿中薬物濃度 (ng/mL)
フィダキソマイシン	90	54.7±73.8
OP-1118	90	135.6±199.2

(平均値±標準偏差)

(4) 食事の影響 (外国人データ)

健康成人(27例)に本剤400mgを空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のフィダキソマイシンのCmax及びAUClastの幾何平均比(90%信頼区間)は79%(67%~92%)及び97%(87%~107%)、OP-1118のCmax及びAUClastの幾何平均比(90%信頼区間)は67%(58%~76%)及び90%(82%~98%)であった⁴⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量は1回200mg 1日2回投与である。

2. 吸収

本薬の消化管管腔内のpH値(pH1~7.5)における溶解度及びCaco-2細胞単層膜における膜透過性は低く⁵⁾、さらにP-糖蛋白質(P-gp)の基質であった⁶⁾。イヌにおける絶対バイオアベイラビリティは3%以下と低値であった⁷⁾。ヒトにおける本剤の絶対バイオアベイラビリティは不明であるが、経口投与後の本剤の吸収は極めて低いと考えられる。

3. 分布

本剤は経口投与後、消化管内に局在する。フィダキソマイシン及びOP-1118の血漿蛋白結合率は、それぞれ97.4%~98.3%及び95.6%~96.4%であった(*in vitro*試験)⁸⁾。

4. 代謝

フィダキソマイシンは、主にイソブチリルエステル基の加水分解により活性代謝物OP-1118へ代謝される。

5. 排泄

健康成人男性に本剤100mg及び200mgを経口投与したとき、フィダキソマイシン及びOP-1118の尿中への排泄率は非常に低く(0.594%以下)、そのほとんどがフィダキソマイシン及びOP-1118として糞中に排泄される(日本人及び外国人データ)²⁾⁴⁾。

6. 相互作用

(1) *In vitro*試験

1) フィダキソマイシンはCYP2C9に対して阻害作用(IC₅₀値7.2 µg/mL)を示した⁹⁾。

2) フィダキソマイシン及びOP-1118は、P-gpの基質であった⁶⁾。フィダキソマイシン及びOP-1118は、P-gp(IC₅₀値2.74及び>123 µg/mL)、乳糖耐性蛋白(BCRP)(IC₅₀値4.13及び17.1 µg/mL)、多剤耐性関連蛋白2(MRP2)(IC₅₀値2.22及び46.4 µg/mL)及び有機アニオン輸送ポリペプチド2B1(OATP2B1)(IC₅₀値0.95及び<1.35 µg/mL)に対して阻害作用を示した⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

(2) 臨床試験(外国人データ)

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の用量	本剤の用量	例数	フィダキソマイシン		OP-1118	
				幾何平均比(90%信頼区間)(併用投与/単独投与)	AUC	Cmax	AUC
シクロスポリン ¹²⁾ (P-gp阻害剤)	200mg 単回	200mg 単回	14 ^{a)}	192% (139%~264%)	415% (323%~532%)	411% (306%~553%)	951% (693%~1305%)

a) 健康成人男性

併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬	併用薬の用量	本剤の用量 投与期間	例数	幾何平均比(90%信頼区間) (併用投与/単独投与)	
				AUC	Cmax
ワルファリン ¹³⁾ (CYP2C9基質)	10mg 単回	200mg 1日2回7日間	24 ^{b)}	113% (110%~117%)	109% (104%~115%)
オメプラゾール ¹³⁾ (CYP2C19基質)	40mg 単回			103% (93%~114%)	93% (82%~106%)
ミダゾラム ¹³⁾ (CYP3A基質)	5mg 単回			96% (88%~106%)	92% (83%~102%)
ジゴキシン ¹⁴⁾ (P-gp基質)	0.5mg 単回	200mg 1日2回11日間	14 ^{c)}	112% (103%~122%)	114% (99%~131%)
ロスバスタチン ¹⁵⁾ (BCRP、MRP2、OATP2B1基質)	10mg 単回	200mg 1日2回10日間	26 ^{b)}	110% (99%~122%)	117% (106%~129%)

a) S-ワルファリンの濃度を基に算出、b) 健康成人男性、c) 健康成人

7. 腎機能障害患者(日本人データ)

クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者に本剤200mgを1日2回反復経口投与したときの腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度の腎機能低下患者の投与3～5時間後の血漿中薬物濃度を比較した結果、腎機能に伴う血漿中フィダキソマイシン及びOP-1118濃度の変動は見られなかった¹⁶⁾。

8. 肝機能障害患者

経口投与されたフィダキソマイシン及びOP-1118の消化管吸収はほとんどないと考えられたことから、肝機能障害患者におけるフィダキソマイシン及びOP-1118の薬物動態については検討していない。

9. 高齢者(日本人データ)

クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者に本剤200mgを1日2回反復経口投与したときの高齢患者のフィダキソマイシン及びOP-1118の血漿中濃度は非高齢患者に比べ高い傾向を示したが血漿中薬物濃度の差について臨床的意義は無いと考えられた¹⁶⁾。「高齢者への投与」の項参照)

【臨床成績】

1. 国内臨床成績¹⁷⁾

20歳以上のクロストリジウム・デフィシルによる腸炎患者（目標例数210例〔各群105例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は、クロストリジウム・デフィシルによる腸炎の治癒維持率と設定し、結果は以下のとおりであった。本剤群とバンコマイシン群との群間差（95%信頼区間）は1.2（-11.3~13.7）%であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を下回ったことから、バンコマイシンに対する本剤の非劣性は検証されなかった。

国内第Ⅲ相試験における有効性（FAS）

	フィダキソマイシン (104例)	対照薬 (108例)	群間差 ^{a)} (95%信頼区間)
治癒維持率	70/104 (67.3)	71/108 (65.7)	1.2 (-11.3~13.7)
治癒率 (治験薬投与終了時)	87/104 (83.7)	95/108 (88.0)	-4.4 (-13.8~5.0)
クロストリジウム・ デフィシルによる 腸炎の再発率 ^{b)}	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)	-4.9 (-16.7~7.0)

例数（%）

フィダキソマイシン200mgを1日2回又はバンコマイシン125mgを1日4回10日間経口投与

a) CDIの既往の有無を層としたMantel-Haenszel法

b) 再発率は、FASのうち治験薬投与終了時点で臨床的治癒を達成した被験者集団を対象として算出

2. 海外臨床成績¹⁸⁾¹⁹⁾

海外第Ⅲ相試験（北米試験）

16歳以上のクロストリジウム・デフィシルによる腸炎患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は、治験薬投与終了日（±2日）又は中止時における治癒率と設定し、PP集団における本剤群及びバンコマイシン群の治癒率はそれぞれ92.2%（247/268例）及び89.6%（251/280例）、本剤群とバンコマイシン群との群間差（95%信頼区間）は2.5（-2.4~7.3）%であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、バンコマイシン群に対する本剤群の非劣性が検証された。

海外第Ⅲ相試験（欧米試験）

16歳以上のクロストリジウム・デフィシルによる腸炎患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は、治験薬投与終了日（±2日）又は中止時における治癒率と設定し、PP集団における本剤群及びバンコマイシン群の治癒率はそれぞれ91.7%（199/217例）及び90.6%（212/234例）、本剤群とバンコマイシン群との群間差（95%信頼区間）は1.1（-4.2~6.4）%であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、バンコマイシンに対する本剤の非劣性が検証された。

また、海外第Ⅲ相試験（北米試験及び欧米試験）のmITT集団における結果は以下のとおりであった。

海外臨床試験における有効性（mITT集団）

	海外第Ⅲ相試験 (北米試験)			海外第Ⅲ相試験 (欧米試験)		
	フィダキソ マイシン	対照薬	群間差 (95%信頼区間 ^{a)})	フィダキソ マイシン	対照薬	群間差 (95%信頼区間 ^{a)})
治癒率	255/289 (88.2%)	263/307 (85.7%)	2.6% (-2.9%, 8.0%)	222/253 (87.7%)	222/256 (86.7%)	1.0% (-4.8%, 6.8%)
再発率 ^{b)}	40/255 (15.7%)	66/263 (25.1%)	-9.4% (-16.2%, -2.5%)	28/222 (12.6%)	60/222 (27.0%)	-14.4% (-21.6%, -7.0%)
治癒 維持率	215/289 (74.4%)	197/307 (64.2%)	10.2% (2.8%, 17.5%)	194/253 (76.7%)	162/256 (63.3%)	13.4% (5.4%, 21.1%)

例数（%）

フィダキソマイシン200mgを1日2回又はバンコマイシン125mgを1日4回10日間経口投与

a) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000; 54: 280-8) の方法

b) 再発率は、mITT集団のうち治験薬投与終了時点で臨床的治癒を達成した被験者集団を対象として算出

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

フィダキソマイシンは、クロストリジウム・デフィシルをはじめとする一部のグラム陽性菌に抗菌活性を示し、ほとんどのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さない²⁰⁾。

2. 作用機序

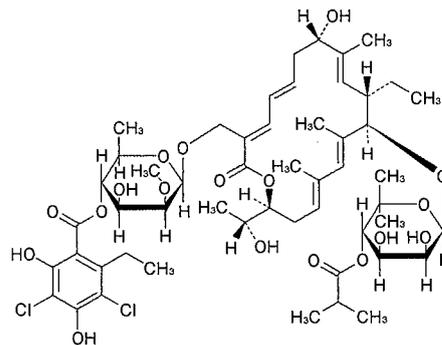
細菌のRNAポリメラーゼを阻害することにより、抗菌活性を示す²¹⁾²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フィダキソマイシン (Fidaxomicin) 略号：FDX

化学名：(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-3-({[6-Deoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-methyl-β-D-mannopyranosyl]oxyl methyl})-12-{{[6-deoxy-5-C-methyl-4-O-(2-methylpropanoyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxyl}-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one

構造式：



分子式：C₃₂H₄₄Cl₂O₁₈

分子量：1058.04

融点：177~180℃

分配係数：3.7

性状：フィダキソマイシンは白色の粉末である。テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、酢酸エチル、エタノール（99.5）、ジクロロメタン及びアセトニトリルにやや溶けにくく、イソプロパノールに溶けにくく、Britton-Robinson緩衝液（pH8）に極めて溶けにくく、Britton-Robinson緩衝液（pH4、6及び7）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。

【包装】

錠200mg：20錠（10錠×2）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き [R-07700]
- Oshima, H. et al. : Clin. Drug Investig. 35(6) : 375, 2015 [DAF-00009]
- 社内報告書（クロストリジウム・デフィシルによる腸炎患者・国内第Ⅲ相試験）(DIR180010)
- 社内報告書（海外健康成人・食事の影響試験）(DIR180011)
- 社内報告書（溶解度及び膜透過性・薬物動態）(DIR180012)
- 社内報告書（P-gp基質性及び阻害作用・薬物動態）(DIR180013)

- 7) 社内報告書 (イヌ絶対バイオアベイラビリティ・薬物動態) (DIR180014)
- 8) 社内報告書 (血漿蛋白結合率・薬物動態) (DIR180015)
- 9) 社内報告書 (CYP阻害作用・薬物動態) (DIR180016)
- 10) 社内報告書 (BCRP及びMRP2に対する基質性及び阻害作用・薬物動態) (DIR180017)
- 11) 社内報告書 (OATP2B1基質性及び阻害作用・薬物動態) (DIR180018)
- 12) 社内報告書 (海外健康成人・薬物相互作用試験 (シクロスポリン)) (DIR180019)
- 13) 社内報告書 (海外健康成人・薬物相互作用試験 (ワルファリン、オメプラゾール、ミダゾラム)) (DIR180020)
- 14) 社内報告書 (海外健康成人・薬物相互作用試験 (ジゴキシン)) (DIR180021)
- 15) 社内報告書 (海外健康成人・薬物相互作用試験 (ロスバスタチン)) (DIR180022)
- 16) 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第Ⅲ相試験・薬物動態層別解析) (DIR180023)
- 17) 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第Ⅲ相試験) (DIR180024)
- 18) 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・海外第Ⅲ相試験) (DIR180025)
- 19) 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・海外第Ⅲ相試験) (DIR180026)
- 20) 社内報告書 (各種細菌に対する抗菌活性・薬理試験) (DIR180027)
- 21) 社内報告書 (*C. acetobutylicum*由来RNAポリメラーゼに対する作用・薬理試験) (DIR180028)
- 22) 社内報告書 (*C. difficile*由来RNAポリメラーゼに対する作用・薬理試験) (DIR180029)

2. 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報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎ 0120-189-371

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまでは、1回14日分を超える投薬は認められていない。

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

Ecm015SgA
DAF31101Z01

(新聞発表用)

1	販売名	スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」
2	一般名	スピラマイシン
3	申請者名	サノフィ株式会社
4	成分・分量	1 錠中にスピラマイシン 150 万国際単位を含有する錠剤
5	用法・用量	通常、妊婦には 1 回 2 錠（スピラマイシンとして 300 万国際単位）を 1 日 3 回経口投与する。
6	効能・効果	先天性トキソプラズマ症の発症抑制
7	備考	添付文書（案）は別紙として添付 本剤は、16 員環マクロライド系骨格を有し、トキソプラズマに対する抗原虫作用を有するスピラマイシンを有効成分として含有する。

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

抗トキソプラズマ原虫剤

スピラマイシン 錠150万単位「サノフィ」

Spiramycin

スピラマイシン製剤

SANOFI 

【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	スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」
有効成分 (1錠中)	スピラマイシン150万国際単位
添加物	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000EP
色・剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠
外形	
直径 (mm)	10
厚さ (mm)	5.5
重量 (mg)	408.47
識別コード	RPR 107

【効能又は効果】

先天性トキソプラズマ症の発症抑制

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1)最新の国内診療ガイドライン等を参考に、本剤の投与の適否を検討すること。
- (2)トキソプラズマ抗体検査、問診等により妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる妊婦に対して使用すること。
- (3)本剤は母体から胎児への感染の抑制を目的として使用する薬剤であるため、投与開始前に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与の適否について慎重に検討すること。

【用法及び用量】

通常、妊婦には1回2錠（スピラマイシンとして300万国際単位）を1日3回経口投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1)妊娠成立後のトキソプラズマ初感染が疑われる場合、速やかに投与を開始し、胎児感染が確認されない場合には、分娩まで投与を継続すること。
- (2)本剤投与中に、胎児へのトキソプラズマ感染が疑われる場合には、本剤の投与継続の適否について検討する等、適切に対応すること。

【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）

QT延長を起こすおそれのある患者（電解質異常のある患者、先天性QT延長症候群の患者、心疾患のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者）[QT延長を起こすおそれがある。「3. 副作用」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
QT延長を起こすことが知られている薬剤 クラスⅠA及びクラスⅢ抗不整脈薬 キニジン ジソピラミド アミオダロン ソタロール 等 スルトプリド 等	QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が増強する。
レボドパ/カルビドパ配合剤	レボドパの血中濃度を低下させ、作用を減弱させる。本剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、必要に応じてレボドパの投与量を調整すること。	本剤はカルビドパの吸収を阻害する。その結果、レボドパの血中濃度が低下する。

3. 副作用

国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）…ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 偽膜性大腸炎 (頻度不明^{注)})…偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢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。

3) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症 (いずれも頻度不明^{注)})…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動 (いずれも頻度不明^{注)})…QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動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。

5) 肝機能障害…胆汁うっ滞性肝炎、混合型肝炎 (いずれも頻度不明^{注)})等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注)}
過敏症	IgA血管炎
血液	急性溶血、白血球減少症、好中球減少症
皮膚	発疹、蕁麻疹、そう痒症
精神神経系	錯感覚、味覚異常
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、下痢
肝臓	肝機能検査異常

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中に移行することが報告されている¹⁾。]

5. 過量投与

本剤の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与となった場合は、適切な対症療法及び支持療法を行うこと。

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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

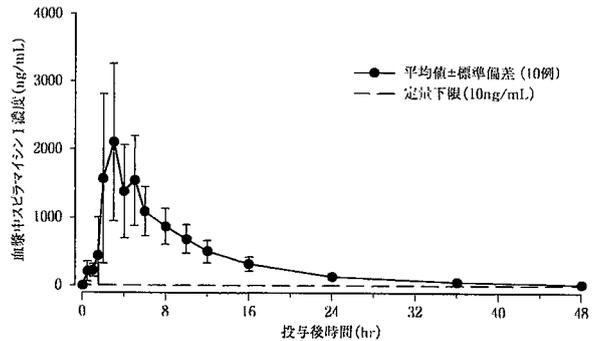
(1) 単回投与²⁾

日本人健康成人女性被験者10名を対象にスピラマイシン300万国際単位を単回経口投与したときのスピラマイシンI及びネオスピラマイシンIの血漿中薬物動態パラメータ及び平均血漿中濃度プロファイルを下に示す。

単回投与時の血漿中スピラマイシンI及びネオスピラマイシンIの薬物動態パラメータ

測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注)} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	t _{1/2z} (hr)
スピラマイシンI	10	2640 ± 946	3.0 [2.0-5.0]	17000 ± 5170	9.23 ± 1.80
ネオスピラマイシンI	10	289 ± 304	4.5 [3.0-6.0]	1250 ± 1360	-

平均値 ± 標準偏差、注) 中央値 [範囲]



単回投与時の血漿中スピラマイシンI濃度推移

(2) 反復投与 (外国人データ)³⁾

外国人健康若年男性被験者10名を対象に、スピラマイシン150万国際単位を8時間ごとに、1時間かけて6日間静脈内投与 (初日及び6日目は1日1回、2～5日目は1日3回投与)^{注1)}したとき、血清中スピラマイシン濃度は反復投与開始約2日目に定常状態に達し、投与初日及び6日目のC_{max}は、それぞれ2.14 ± 0.32及び3.10 ± 0.70 µg/mLであり、投与初日のAUC_{inf}及び投与6日目のAUC₀₋₈は、それぞれ6.19 ± 1.19及び7.33 ± 1.51 µg・h/mLであった。

2. 吸収 (外国人データ)

外国人健康男性被験者にスピラマイシン300万国際単位を経口投与したとき、絶対バイオアベイラビリティは33%であった⁴⁾。

食事と同時に摂取しても、スピラマイシンの吸収には有意な影響はなかった⁵⁾。

3. 分布

スピラマイシンの血漿タンパク結合率は約30%であった^{6,7)}。全身に広く分布し、組織や細胞、特に食細胞に良好に移行する⁸⁻¹⁴⁾。妊娠中の外国人女性被験者にスピラマイシンを経口投与したとき、スピラマイシンとその代謝物であるネオスピラマイシンは、胎盤に移行することが確認されている^{8,15,16)}。また、スピラマイシンは胎児に移行することが確認されている¹⁵⁾。

4. 代謝

スピラマイシンを経口投与したとき、一部は胃内で加水分解を受けてネオスピラマイシンに変換されると考えられる。

5. 排泄

スピラマイシンは主として胆汁を介して排泄される^{17,18)}。健康男性被験者3名にスピラマイシン500mg^{注2)}を単回経口投与^{注1)}したとき、投与後7時間までに投与量の約4%が尿中に排泄された¹⁹⁾。

6. 薬物相互作用 (外国人データ)²⁰⁾

外国人健康男性被験者8名を対象に、レボドパ及びカルビドパの配合剤とスピラマイシン1g^{注2)}1日2回3日

間を経口投与^{注1)}したとき、カルビドパの吸収阻害とレボドパ血漿中薬物濃度の低下が認められている。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、妊婦には1回2錠(スピラマイシンとして300万国際単位)を1日3回経口投与する。」である。

注2) スピラマイシンの1gは約300万国際単位に相当する(参考値)。

【薬効薬理】

1. トキソプラズマに対する抗原虫作用^{21, 22)}

トキソプラズマ感染妊娠マウスにスピラマイシンを投与することにより、出生児の感染を阻害した。

2. 抗原虫作用の機序²³⁻²⁵⁾

作用機序については十分な解明がなされていないが、スピラマイシンがトキソプラズマの細胞小器官であるアピコプラストでのタンパク合成を阻害すること等が報告されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：スピラマイシン (Spiramycin)

化学名：(スピラマイシン I)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-Dideoxy-3-*C*-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -D-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetra-deoxy-4-dimethylamino- β -D-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-3-hydroxy-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

(スピラマイシン II)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-3-Acetoxy-5-[2,6-dideoxy-3-*C*-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -D-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetra-deoxy-4-dimethylamino- β -D-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

(スピラマイシン III)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-Dideoxy-3-*C*-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -D-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetra-deoxy-4-dimethylamino- β -D-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methyl-3-propanoyloxyhexadeca-10,12-dien-15-olide

分子式：C₄₃H₇₄N₂O₁₄ (スピラマイシン I)、

C₄₅H₇₆N₂O₁₅ (スピラマイシン II)、

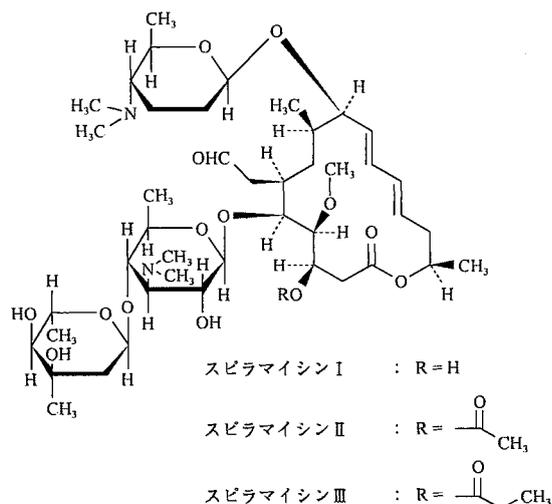
C₄₆H₇₈N₂O₁₅ (スピラマイシン III)

分子量：843.05 (スピラマイシン I)、

885.09 (スピラマイシン II)、

899.12 (スピラマイシン III)

構造式：



性状：白色～微黄色の粉末である。エタノール (95)、メタノール、クロロホルム及びアセトンに溶けやすく、エーテルにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

融点：約223℃ (分解)

【包装】

96錠 [8錠 (PTP) × 12]

【主要文献】

- 1) Briggs, GG., et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9th Ed., Wolters Kluwer Health, p.1347, 2011 [SPC0048]
- 2) 渋谷弓枝 他 : Therapeutic Research, **38**(3), 301, 2017 [SPC0002]
- 3) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (No. 694) [SPC-05]
- 4) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (No. 756) [SPC-06]
- 5) Kamme, C., et al. : Scand. J. Infect. Dis., **10**, 135, 1978 [SPC0040]
- 6) Periti, P., et al. : Clin. Pharmacokinet., **16**, 193, 1989 [SPC0046]
- 7) Seyffart, G. : Drug Dosage in Renal Insufficiency., Springer-Science+Buisness media, BV, p.537, 1992 [SPC0047]
- 8) Garin, JP., et al. : Presse Med., **76**(48), 2266, 1968 [SPC0037]
- 9) Macfarlane, JA., et al. : Lancet, **1**, 1, 1968 [SPC0050]
- 10) Lamy, P., et al. : Ann. Méd. Nancy, **16**, 109, 1977 [SPC0051]
- 11) Gaillard, L., et al. : Lyon Méd., **225**, 419, 1971 [SPC0052]
- 12) Kernbaum, S. : Sem. Hôp. Paris, **58**(5), 289, 1982 [SPC0049]
- 13) Allen, HH., et al. : J. Antimicrob. Chemother., **22** (Suppl. B), 111, 1988 [SPC0053]
- 14) Harf, R., et al. : J. Antimicrob. Chemother., **22**(Suppl. B), 135, 1988 [SPC0054]

- 15) Forestier, F., et al. : Arch. Fr. Pediatr., **44**(7), 539, 1987 [SPC0038]
- 16) Gratzl, R., et al. : Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., **21**, 12, 2002 [SPC0039]
- 17) 社内資料：薬物動態レポート 1988 [SPC-07]
- 18) Levrat, M., et al. : Rev. Int. Hepatol., **14**, 137, 1964 [SPC0064]
- 19) 清水喜八郎 他 : J. Antibiotics Ser. B, **19**(6), 423, 1966 [SPC0063]
- 20) Brion, N., et al. : Clin. Neuropharmacol., **15**(3), 229, 1992 [SPC0045]
- 21) Nguyen, BT., et al. : Brit J Pharmacol., **85**, 713, 1985 [SPC0033]
- 22) Costa, IN., et al. : Placenta, **30**, 884, 2009 [SPC0034]
- 23) Beckers, CJM., et al. : J Clin Invest., **95**, 367, 1995 [SPC0086]
- 24) Fichera, ME., et al. : Nature, **390**(6658), 407, 1997 [SPC0087]
- 25) Lee, Y., et al. : J Med Chem., **54**, 2792, 2011 [SPC0088]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

1	販 売 名	ガザイバ点滴静注1000 mg
2	一 般 名	オビヌツズマブ (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バイアル中にオビヌツズマブ (遺伝子組換え) を1000 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>通常、成人には、オビヌツズマブ (遺伝子組換え) として1日1回1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。</p> <p>○シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾン併用の場合 3週間を1サイクルとし、8サイクル</p> <p>○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾン併用の場合 3週間を1サイクルとし、8サイクル</p> <p>○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合 4週間を1サイクルとし、6サイクル</p>
6	効 能 ・ 効 果	CD20陽性の濾胞性リンパ腫
7	備 考	別紙：添付文書 (案)



XXXX年XX月作成(第X版)

抗悪性腫瘍剤 ヒト化抗CD20モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号
874291

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}
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

ガザイバ[®]点滴静注1000mg

GAZYVA[®]

オビヌツズマブ(遺伝子組換え)注

承認番号	
薬価収載	20XX年X月
販売開始	20XX年X月
国際誕生	2013年11月



【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

【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】

販売名	ガザイバ点滴静注1000mg	
成分・含有量(1バイアル中)	内容量	40mL
	有効成分	オビヌツズマブ(遺伝子組換え) ^{注2)} 1000mg
	添加物	トレハロース水和物 3632.0mg、L-ヒスチジン 57.6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 89.6mg、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール 8.0mg
剤形	注射剤(バイアル)	
性状	無色から微褐色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	0.9～1.2(生理食塩液との比)	

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】

CD20陽性の濾胞性リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

【用法・用量】

通常、成人には、オビヌツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

○シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合

4週間を1サイクルとし、6サイクル

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。
- 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。
- 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 本剤の投与時にはバイアルから40mLを抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計250mLとし、50mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度
初回投与	50mg/時で開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
2回目以降	前回の投与でGrade 2以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。

- Infusion reaction が発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction 発現時の処置 及び投与再開時の投与速度

Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2以下	投与を中断するか投与速度を下げ適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30分毎に50mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	—
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—

*: Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症を合併している又は再発性感染症の既往歴を有する患者[免疫抑制作用により感染症を悪化させる又は再発させるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]
- (2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者[B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]
- (3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。]
- (4) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。]
- (5) 重篤な骨髄機能低下のある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。]
- (6) 降圧剤の治療を受けている患者[本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。]
- (7) 腫瘍量の多い患者[infusion reaction があらわれ、重篤化させるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]

2. 重要な基本的注意

- (1) Infusion reaction が初回投与時の本剤投与中又は投与開始後 24 時間以内に多く認められているが、それ以降や、2 回目投与以降の本剤投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重度な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBe 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から 4 週間以上経過して発現する例も報告されているので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (5) 血小板減少（本剤投与中又は投与後 24 時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

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
生ワクチン 又は弱毒生 ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

4. 副作用

未治療の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（B021223 試験 [GALLIUM 試験]）のうち、濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象 595 例（日本人 65 例を含む）において、565 例（95.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（59.0%）、好中球減少（45.5%）、悪心（43.0%）、感染症（37.0%）、疲労（26.9%）、発熱（25.5%）であった（承認時）。

リツキシマブ治療抵抗性の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（GA04753g 試験 [GADOLIN 試験]）のうち、濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象 164 例において、156 例（95.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（64.6%）、悪心（45.7%）、疲労（35.4%）、好中球減少（33.5%）、感染症（28.7%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

- 1) **Infusion reaction**（60.2%）：アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支攣縮、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **腫瘍崩壊症候群**（0.9%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 3) **好中球減少、白血球減少**：好中球減少（43.0%）、発熱性好中球減少（6.2%）、白血球減少（8.4%）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すること。異常が認められた場合には本剤の休薬等の適切な処置を行うこと。
- 4) **血小板減少**（10.5%）：血小板減少があらわれ、出血により死亡に至る可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。
- 5) **感染症**（35.2%）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、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すること。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) **B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪**（頻度不明）：B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれ、死亡に至る可能性もあるので、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すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **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すること。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には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。またPMLと診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。

- 8) **心障害** (頻度不明) : 不整脈 (心房細動等)、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 9) **消化管穿孔** (0.1%) : 消化管穿孔があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 10) **間質性肺疾患** (0.4%) : 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	10%以上又は頻度不明	2%以上10%未満	2%未満
皮膚	脱毛症	発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	多汗症、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹、寝汗
眼	眼充血※		結膜炎
肝臓		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇
血液	リンパ節痛※	貧血、静脈炎	血栓性静脈炎、静脈障害
消化器	悪心 (43.6%)、便秘、嘔吐、下痢、大腸炎※	口内炎、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍	口内乾燥、歯周炎、痔核
循環器		低血圧、高血圧、頻脈	徐脈、動悸
呼吸器	呼吸困難	咳嗽、咽頭異常感覚、口腔咽頭痛、低酸素症	鼻閉、鼻漏
精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚異常、錯感覚、不眠症、浮動性めまい、嗜眠	うつ病
その他	疲労 (28.7%)、発熱 (24.0%)、悪寒、骨痛※	食欲減退、関節痛、無力症、胸部不快感、粘膜の炎症、四肢痛、倦怠感、筋肉痛、浮腫、腫脹、背部痛	体重減少、胸痛、血中尿酸増加、低カリウム血症、低γグロブリン血症、頻尿、筋痙攣、注射部位疼痛、糖尿病、排尿困難、尿失禁

5.高齢者への投与

臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

[動物試験 (カニクイザル) において、出生児でBリンパ球数の枯渇が認められている。また、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。]

- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物試験 (カニクイザル) において、乳汁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。[小児を対象とした臨床試験は実施していない。]

8.適用上の注意

(1) 調製時

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

(2) 投与時

- 他剤との混注をしないこと。
- 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。
- 0.2又は0.22µmのインラインフィルターを使用すること。

9.その他の注意

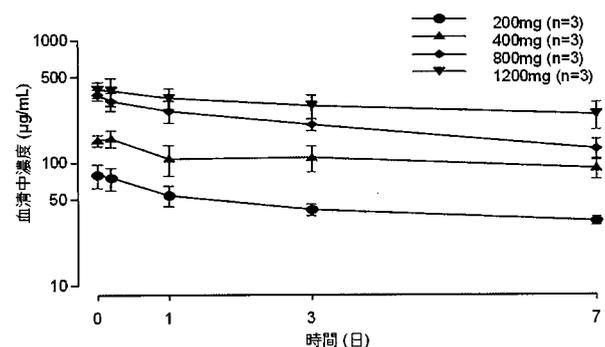
臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与時 (日本人における成績) ¹⁾

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に本剤200、400、800及び1200mg^{注3)}を点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。AUC_{last}及びC_{max}は200~1200mgの用量範囲で用量比例性を示した。全身クリアランス (CL) 及び消失半減期 (t_{1/2}) は投与量によらず同程度の値を示した。単回投与後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



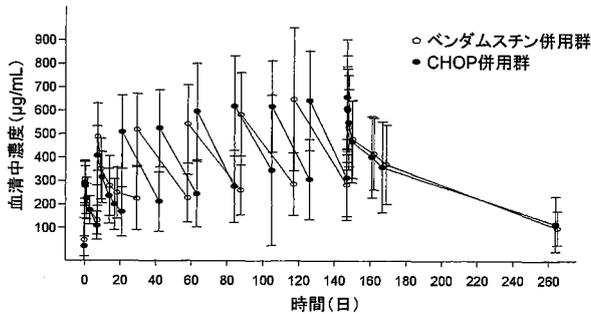
AUC_{last}: 投与後7日までのAUC (平均値±標準偏差)

注3) 承認された用量は1000mgである。

(2) 反復投与時 (外国人における成績) ²⁾

未治療 CD20 陽性濾胞性リンパ腫患者に化学療法 (CHOP 又はベンダムスチン) 併用下で本剤を、1 サイクル3 週間を最大 8 サイクル又は 1 サイクル4 週間を最大 6 サイクルにわたって点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。なお、本剤はサイクル 1 の 1 日目及び 8 日目、以降は各サイクルの 1 日目に 1000mg を点滴静注した。

反復投与時の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



反復投与時の薬物動態パラメータ

併用薬	時期	例数	AUC _{last} (µg·day/mL)	C _{max} (µg/mL)	CL (mL/day)	t _{1/2} (day)
CHOP	サイクル1の1日目	27	1310 ± 380	324 ± 82.7	-*	-*
	サイクル1の8日目	31	3640 ± 1640	406 ± 128	-*	-*
	サイクル8	28	20700 ± 8300	638 ± 223	126 ± 33.6	37.2 ± 11.6
ベンダムスチン	サイクル1の1日目	32	1249 ± 427	314 ± 88.2	-*	-*
	サイクル1の8日目	34	5750 ± 2580	502 ± 151	-*	-*
	サイクル6	30	22700 ± 12700	646 ± 183	97.9 ± 34.3	39.0 ± 12.7

* 算出せず (平均値 ± 標準偏差)

【臨床成績】

(1) 国際共同臨床試験の成績

未治療の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験 (B021223 試験 [GALLIUM 試験])³⁾

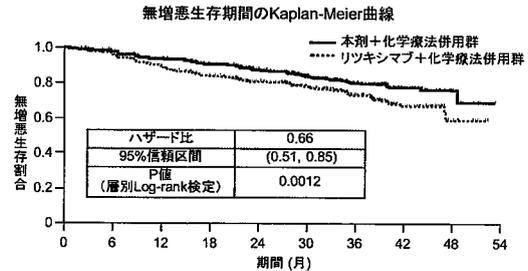
未治療の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 1401 例 (日本人 129 例を含む) を対象に、リツキシマブ+化学療法 (CHOP^{注4)}、CVP^{注5)} 又はベンダムスチン^{注6)} 併用療法を対照群とし、本剤と化学療法を併用したときの有効性を検討した。本剤 1000mg を 3 週間毎 (CHOP 又は CVP 併用時) 又は 4 週間毎 (ベンダムスチン併用時) に各サイクルの 1 日目に投与し、サイクル 1 のみ 8 日目、15 日目にも本剤 1000mg を投与した。リツキシマブは 375mg/m² を 3 週間毎 (CHOP 又は CVP 併用時) 又は 4 週間毎 (ベンダムスチン併用時) に各サイクルの 1 日目に投与した。導入療法期間は 3 週間毎の場合は 8 サイクル、4 週間毎の場合は 6 サイクルとした。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤 1000mg 又はリツキシマブ 375mg/m² を 2 カ月毎に 2 年間投与した。その結果、濾胞性リンパ腫患者 1202 例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.66 [0.51 ~ 0.85]、[層別 Log-rank 検定: P=0.0012 (有意水準両側 0.012)]、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)、中央値 [95%

信頼区間] は本剤併用群では未達 [推定不能]、対照群では未達 [47.1 カ月~推定不能] であった。

注4) 3 週間を 1 サイクルとし、シクロホスファミド 750mg/m²、ドキソルビシン 50mg/m² 及びビンクリスチン 1.4mg/m² を各サイクル 1 日目に投与し、プレドニゾン (国内未承認) /プレドニゾン 100mg 又はメチルプレドニゾン 80mg を各サイクルの 1 日目~5 日目に投与。

注5) 3 週間を 1 サイクルとし、シクロホスファミド 750mg/m² 及びビンクリスチン 1.4mg/m² を各サイクル 1 日目に投与し、プレドニゾン (国内未承認) /プレドニゾン 100mg 又はメチルプレドニゾン 80mg を各サイクルの 1 日目~5 日目に投与。

注6) 4 週間を 1 サイクルとし、ベンダムスチン 90mg/m² を各サイクルの 1 日目及び 2 日目に投与。



<リスク集合の大きさ>

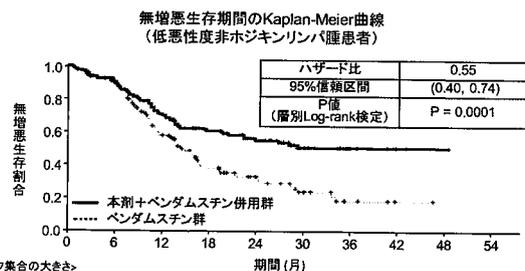
本剤+ 化学療法	601	570	536	502	405	278	168	75	13
リツキシマブ+ 化学療法	601	562	505	463	378	266	160	68	10

(2) 海外臨床試験の成績

リツキシマブ治療抵抗性の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験 (GA04753g 試験 [GADOLIN 試験])⁴⁾

リツキシマブ治療抵抗性の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 396 例を対象に、ベンダムスチンを対照群とし、本剤とベンダムスチンを併用したときの有効性を検討した。対照群は、ベンダムスチン 120mg/m² を 4 週間毎に各サイクルの 1 日目及び 2 日目に投与^{注7)} し、最大 6 サイクル繰り返した。維持療法期においては経過観察とされた。本剤併用群は、本剤 1000mg を 4 週間毎に各サイクルの 1 日目に投与し、サイクル 1 のみ 8 日目、15 日目にも本剤 1000mg を投与した。併用するベンダムスチンは 90mg/m² を各サイクルの 1 日目及び 2 日目に投与した。導入療法期間は 6 サイクルとし、導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は、維持療法として本剤 1000mg を 2 カ月毎に 2 年間投与した。その結果、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 396 例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.55 [0.40~0.74]、[層別 Log-rank 検定: P=0.0001 (有意水準両側 0.015)]、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群では未達 [22.5 カ月~推定不能]、対照群では 14.9 カ月 [12.8~16.6 カ月] であった。また、濾胞性リンパ腫患者 321 例における中央判定による無増悪生存期間のハザード比 [95%信頼区間] は 0.48 [0.34~0.68] であった。

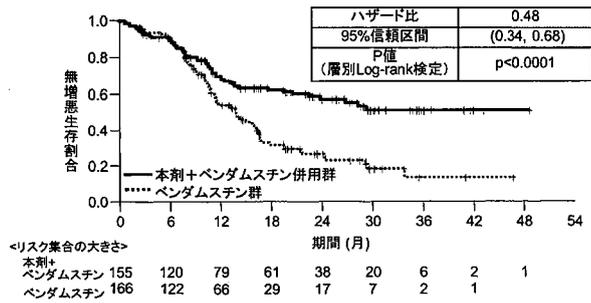
注7) ベンダムスチン単独投与における国内承認用法・用量: 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。



<リスク集合の大きさ>

本剤+ ベンダムスチン	194	157	106	75	47	27	7	2	1
ベンダムスチン	202	149	86	42	26	13	4	1	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
(濾胞性リンパ腫患者)



【薬効薬理】

1. 作用機序^{5), 6), 7)}

本剤は、ヒト化抗CD20モノクローナル抗体であり、ヒトCD20に結合し、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性及び抗体依存性細胞食(ADCP)活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

2. 抗腫瘍効果⁶⁾

本剤は、CD20陽性のヒト濾胞性リンパ腫由来RL細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全(SCID)マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オビヌツズマブ(遺伝子組換え)

(Obinutuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)

本質：オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともにβ-1,4-マンノシル糖タンパク質4-β-N-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシルオリゴ糖1,3-1,6-α-マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

分子量：約148,000~150,000

【包装】

ガザイバ点滴静注 1000mg：40mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) Ogura M, et al.: Cancer Sci:104, 105-10 (2013)
- 2) 社内資料：海外第Ib相試験(B021000試験)
- 3) 社内資料：国際共同第III相比較試験(B021223試験)
- 4) 社内資料：海外第III相比較試験(GA04753g試験)
- 5) Mössner E, et al.: Blood:115, 4393 (2010)
- 6) Herter S, et al.: Mol Cancer Ther:12, 2031 (2013)
- 7) 社内資料：マクロファージ/単球によるADCC/ADCP活性

【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

ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標



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。）において、ワクチン、血液製剤等に係る基準を定めている。

2 改正の概要

医薬品各条の部、「5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン」の条について、必要な改正を行うもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部、「5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン」の条について、その試験方法の一部を別紙のとおり改正を行うもの。

4 告示日

平成 30 年 5 月 25 日

生物学的製剤基準の一部を改正する告示（案）について 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>5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン</p> <p>1, 2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1 培養細胞の試験</p> <p>培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし、3. 1. 1の試験を行う。</p> <p>また、対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、80%以上が使用可能であることを確認する。確認された細胞について3. 1. 2の試験を行う。</p> <p>さらに、培養終了時の細胞上清について3. 1. 3及び3. 1. 4の試験を行う。</p> <p>3. 1. 1 細胞株の確認試験</p> <p>細胞のアイソザイム分析又はDNA配列分析を実施するとき、オナガザル属のサル由来の細胞と同定されなければならない。</p> <p>3. 1. 2～3. 5. 4 (略)</p> <p>4 (略)</p>	<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン</p> <p>1, 2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1 培養細胞の試験</p> <p>培養細胞の5%に当たる量又は500mL以上に相当する量を対照培養細胞とし、3. 1. 1の試験を行う。</p> <p>また、対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、80%以上が使用可能であることを確認する。確認された細胞について3. 1. 2の試験を行う。</p> <p>さらに、培養終了時の細胞上清について3. 1. 3及び3. 1. 4の試験を行う。</p> <p>3. 1. 1 細胞株の確認試験</p> <p>細胞のアイソザイム分析を実施するとき、オナガザル属のサル由来の細胞と同定されなければならない。</p> <p>3. 1. 2～3. 5. 4 (略)</p> <p>4 (略)</p>

(注) 下線部を変更

再審査期間の延長について

(レクサプロ錠 10mg)

レクサプロ錠 10mg について

一般名	エスシタロプラムシュウ酸塩
承認取得者	持田製薬株式会社
効能・効果	うつ病・うつ状態、社会不安障害
承認日	平成23年4月22日
再審査期間	平成31年4月21日まで(承認日から8年)
延長期間	小児の用法・用量設定に係る試験の実施期間を踏まえ、2年延長する。 (平成33年4月21日まで、承認日から10年)

(ネキシウムカプセル 10mg、同カプセル 20mg、同懸濁用顆粒分包 10mg、同懸

濁用顆粒分包 20mg)

ネキシウムカプセル 10mg、同カプセル 20mg、同懸濁用顆粒分包 10mg、同懸濁用顆粒分包 20mg

一般名	エソメプラゾールマグネシウム水和物
承認取得者	アストラゼネカ株式会社
効能・効果	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症(10mg規格のみ)、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
承認日	平成23年7月1日
再審査期間	8年間(平成31年6月30日まで)
延長期間	逆流性食道炎の維持療法等における小児の用法・用量設定に係る試験の実施期間を踏まえ、2年延長する。 (平成33年6月30日まで、合計10年)

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6月28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	タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型心アミロイドーシス (TTR-CM)	ファイザー株式会社	H30. 5. 24
2	ブロスマブ (遺伝子組換え)	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	協和発酵キリン株式会社	H30. 5. 24

希少疾病用医薬品等概要

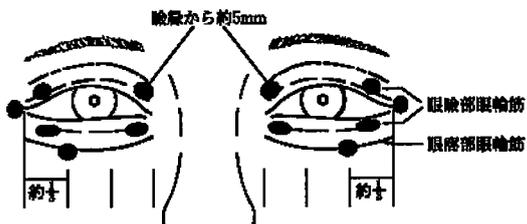
名称	タフアミジスメグルミン
予定される 効能又は効果	トランスサイレチン型心アミロイドーシス (TTR-CM)
申請者名	ファイザー株式会社
対象疾患について	<p>トランスサイレチン (TTR) 型アミロイドーシスは、TTR を前駆タンパクとするアミロイドーシスであり、遺伝または加齢に伴って生じる。TTR 型アミロイドーシスの主な表現型として、主に末梢神経が障害される TTR 型家族性アミロイドポリニューロパチー (TTR-FAP) と主に心臓が障害される TTR 型心アミロイドーシス (以下、TTR-CM) がある。</p> <p>TTR-CM は遺伝子変異の有無にかかわらず、労作性呼吸困難、起立性低血圧や失神などの典型的な拘束型心疾患の症状および脚ブロックや房室ブロック、洞房ブロックや心房細動を含む伝導異常を示す。診断後の生存期間は、Val122Ile 変異を有する患者で 41 ヶ月 (中央値, 範囲: 24.0~48.0, n=35) ; 野生型の患者で 46 ヶ月 (中央値, 範囲: 31.0~61.0, n=82) との報告はあるが、TTR-CM の疫学情報は非常に限られており、個人差も大きく、予後は総じて不良である。大部分の患者は突然死、心不全および心筋梗塞などで死亡する。</p> <p>厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」によるアミロイドーシス全国疫学調査より、本邦における遺伝性 TTR アミロイドーシスの患者数は約 700 名、野生型 TTR アミロイドーシスの患者数は 51 名と報告されている。本邦における TTR-CM の患者数は、2 つの病型を合計した約 750 名と推定される。</p>

希少疾病用医薬品概要

名称	ブロスマブ (遺伝子組換え)
予定される 効能・効果	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症
申請者名	協和発酵キリン株式会社
対象疾患に ついて	<p>対象疾患の概略：Fibroblast growth factor 23 (FGF23) は、リンのホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしている内分泌ホルモンである。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、過剰な FGF23 の作用により持続的な低リン血症を来し、骨の石灰化が抑制されることで、くる病・骨軟化症を呈する疾患である。FGF23 過剰作用の原因により、先天性の疾患と後天性の疾患に分類される。先天性疾患としては、X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症 (XLH) が最も一般的である。また、後天性疾患としては、腫瘍性くる病・骨軟化症 (TIO) 等がある。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、低身長、骨痛、骨折、歩行障害等、長期にわたり著しく QOL を低下させる重篤な疾患である。</p> <p>患者数：ホルモン受容機構異常に関する調査研究班による調査では、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、2005 年から 2009 年までの 5 年間で 331 名確認され、年間発症症例数は 117 名と推測されている。また、2009 年 11 月から 2010 年 5 月に行われた日本小児内分泌学会による調査では、持続性低リン血症性くる病の患者数は全国で 135 名であったが、本調査結果には腎尿細管異常を病因とする高 Ca 尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症も含まれるため、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の患者数は更に少数である。両調査結果より、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の患者数は極めて少数である。</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：FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する治療は、低リン血症に対して経口リン酸製剤や活性型ビタミンD製剤を投与する対症療法である。TIO においては、腫瘍病変の切除が一次治療であるが、腫瘍病変の切除が困難な TIO 患者に対しては対症療法が実施される。正常範囲に近い値で血清リン濃度を維持するためには、大量かつ頻回に経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD製剤を服用する必要がある。しかし、副作用の問題により用量が制限されるため、多くの患者において治療効果は十分ではない。したがって、副作用を来すことなく安定的に血清リン濃度を正常範囲に維持させる新たな治療法が望まれている。本薬は、FGF23 を標的とするモノクローナル抗体であり、FGF23 の過剰作用を中和する病因に即した治療となる。そのため、現行治療において課題となっている副作用の懸念なく、血清リン濃度を正常範囲付近で維持することを可能とし、低リン血症に伴う骨の石灰化障害の改善及び骨痛等の臨床症状の緩和に寄与する治療薬となることが期待される。</p> <p>開発状況及び臨床試験成績：本薬の開発は、対象が希少疾病であることを考慮し、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症のうち最も代表的な疾患である XLH を対象に開始した。現在、成人 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び小児 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施中である。XLH 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に関しては、現在、TIO 及び表皮母斑症候群に対する第 II 相試験を実施中である。これまでに得られている臨床試験成績として、小児 XLH においては、血清リン濃度の改善効果に加え、くる病の骨所見、運動機能、QOL、成長不全の改善が示され、成人 XLH においても長期投与時の有効性及び安全性が確認されている。これらの成績に基づき、欧州では「X 線画像診断で骨疾患所見を有し、成長期にある 1 歳以上の小児及び青少年における X 染色体遺伝性低リン血症」を適応症として 2018 年 2 月に条件付き販売承認を取得し、現在、成人 XLH に対する適応拡大の申請準備を進めている。米国では小児・成人 XLH を適応症として 2017 年 8 月に承認申請を行っている。本邦においては、2017 年 10 月に医薬品申請前相談を実施しており、得られた助言を踏まえて臨床データパッケージを構築し、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症を効能・効果として製造販売承認申請を実施する予定である。</p>



(新聞発表用)

1	販売名	ボトックス注用 100 単位、ボトックス注用 50 単位
2	一般名	A 型ボツリヌス毒素
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	ボトックス注用 100 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 100 単位含有 ボトックス注用 50 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 50 単位含有 (A 型ボツリヌス毒素の 1 単位はマウス腹腔内投与 LD ₅₀ 値に相当)
5	用法・用量	<p>眼瞼痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位／部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。</p> <p><注射部位></p>  <p>片側顔面痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 <p>*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等</p> <p>痙性斜頸：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 <p>*緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等</p> <p>上肢痙縮：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。</p>

*緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

下肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

重度の原発性腋窩多汗症：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位（10～15ヵ所）に1～2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4ヵ月以内の再投与は避けること。

斜視：通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

(1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位

(2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位

(3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位

(4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

痙攣性発声障害：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

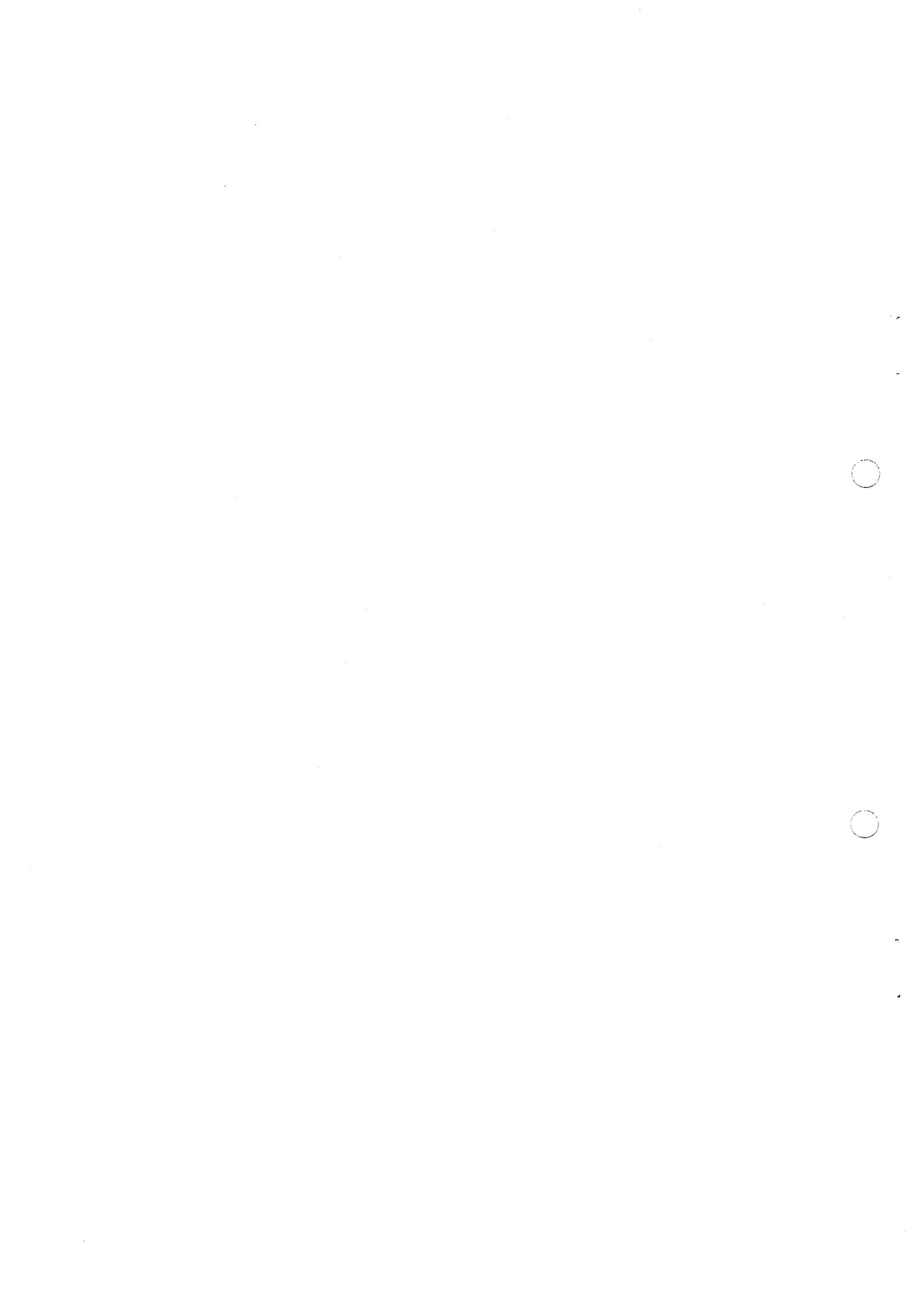
再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0

		<p style="text-align: center;"><u>単位を超えないこと。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、<u>痙攣性発声障害</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付。 本剤は、A型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤であり、今回痙攣性発声障害に関する効能効果について申請したものである。</p>



規制区分：
 生物由来製品、
 毒薬、
 処方箋医薬品
 (注意—医師等の処方箋
 により使用すること)

ボトックス注用50単位 ボトックス注用100単位

BOTOX for injection



貯法：5℃以下の冷所に保存
 保存剤を含んでいないので、
 調製後は速やかに使用する。
 なお、調製後は冷凍しないこと。
 使用期限：包装に表示

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年2月	1997年4月
再審査結果	2016年6月	
※※効能追加	2018年5月	
国際誕生	1989年12月	

※※【警告】

- 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害以外には使用しないこと。[ミオクローヌス性ジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]「重要な基本的注意(1)」の項参照
- 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- 痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙攣性斜頸、上肢痙縮及び痙攣性発声障害患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。]
- 頸部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。[嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。]
- 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

※※【効能・効果】

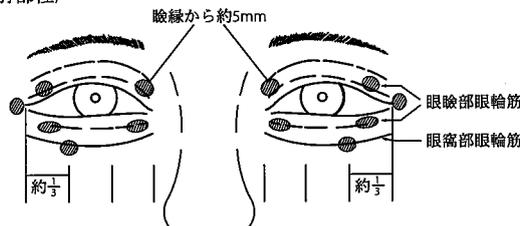
眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
 - 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
 - 上肢痙縮、下肢痙縮については、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。
- 原発性腋窩多汗症及び痙攣性発声障害の診断並びに本剤による治療は、国内外のガイドライン¹⁾等の情報を参考にして慎重に行うこと。
- 本剤を斜視に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 陈旧性の麻痺性斜視の改善に対しては効果を有しない(外科的手術の施行時に拮抗筋の拘縮を緩和する場合は除く)。
 - 50プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱さを伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。

※※【用法・用量】

眼瞼痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25～2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3～4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。
 (注射部位)



片側顔面痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- 初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- 初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- 症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等)[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- 痙攣性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。)(妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	成分名	含有量(1バイアル中)		備考
		50単位	100単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	100単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓)、ヒツジ(血液)及びブタ(血液、脾臓、胃、皮膚)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL(50単位)、2.8mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL(50単位)、4.0mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95～1.10			

*：1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

痙性斜頸：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で30～60単位を投与する。
 - ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
 - ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
- *緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頭筋等

上肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計240単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は240単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

下肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果が不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

重度の原発性腋窩多汗症：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10～15ヵ所)に1～2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4ヵ月以内の再投与は避けること。

斜視：通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

- ・初回投与
 - (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
 - (2) 20プリズムジオプत्री未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
 - (3) 20～50プリズムジオプत्रीの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
 - (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

痙性発声障害：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

※用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、3ヵ月間のA型ボツリヌス毒素の累積投与量として360単位を上限とすること。[海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計360単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。]

- (2) 本剤の力価(単位)は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
- (3) 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。[本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。](「相互作用」の項参照)
- (4) 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合のみ投与すること。[他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。](「相互作用」の項参照)

眼瞼痙攣：
眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

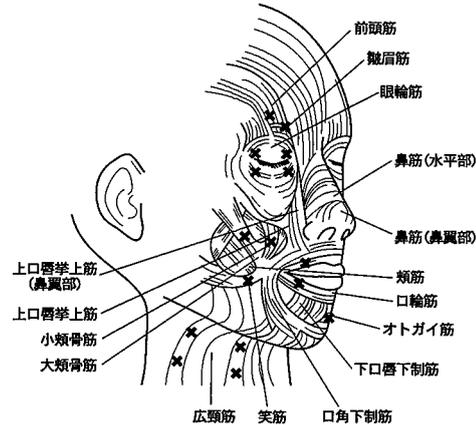
片側顔面痙攣：

- (1) 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	
初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5 ^{注1)}	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
オートガイ筋	5.0	1	
	広頭筋 ^{注2)}	2.5	上限4

注1：臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1部位当たり5単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注2：広頭筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮筋であるため穿通しないよう注意すること。



*印：典型的な投与部位

痙性斜頸：

- (1) 痙性斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- (3) 痙性斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。

- (4) 痙性斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- (5) 痙性斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

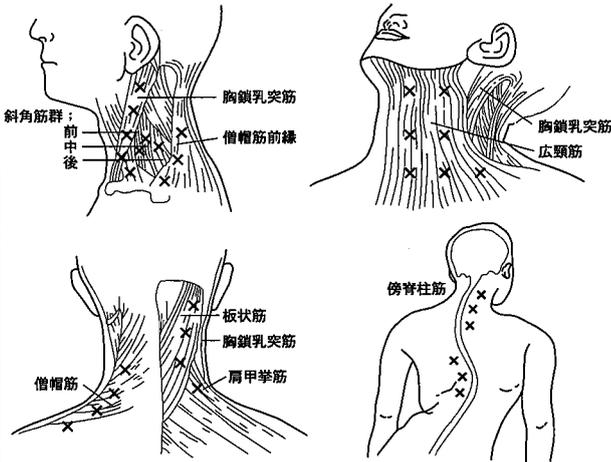
投与筋	初回投与量 ^{注3} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4}
胸鎖乳突筋 ^{注1}	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 ^{注2}	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

注1：胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2：肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるので注意すること。

注3：各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4：各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

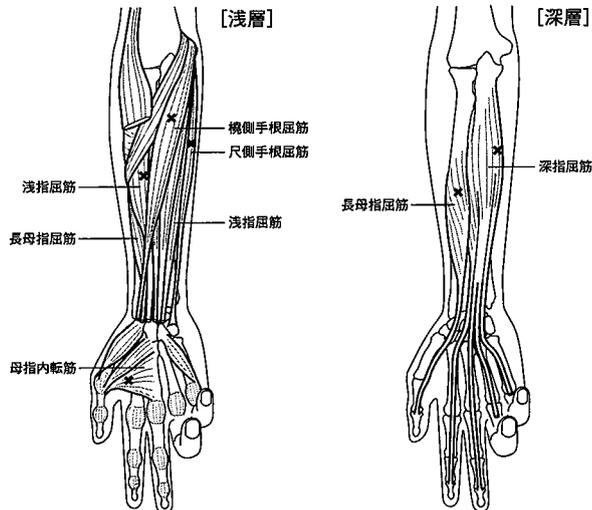


×印：典型的な投与部位

上肢痙縮：

- (1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 上肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1

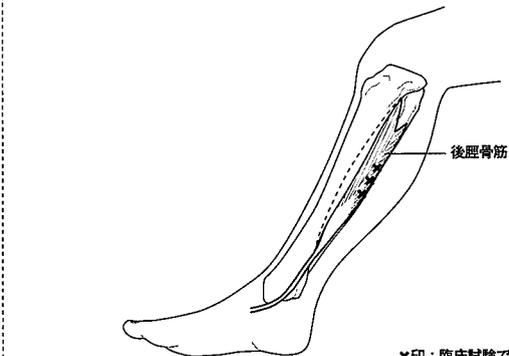
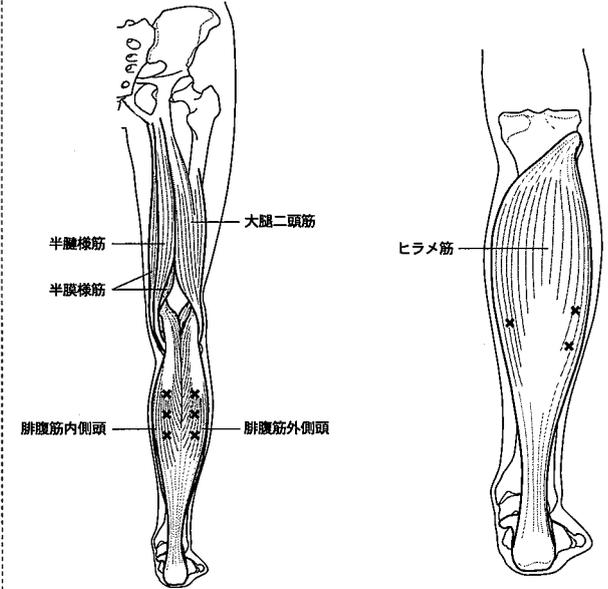


×印：臨床試験での投与部位

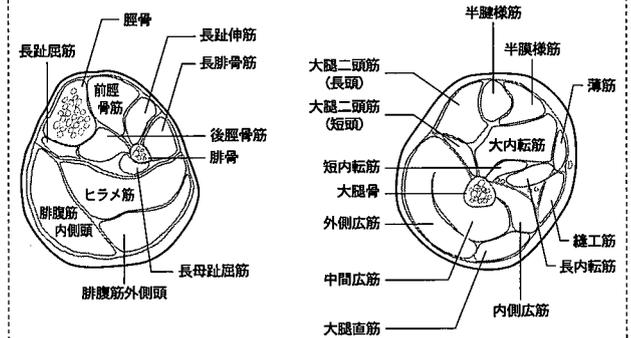
下肢痙縮：

- (1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 下肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
腓腹筋(内側頭)	75	3
腓腹筋(外側頭)	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3

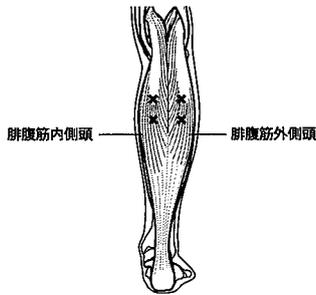


×印：臨床試験での投与部位



2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：

- (1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。

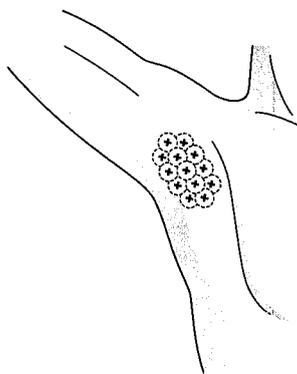


※印：典型的な投与部位

(他の筋肉図については、下肢痙縮を参照)

重度の原発性腋窩多汗症：

- (1) 投与前にMinor'sヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。
- (2) 原発性腋窩多汗症の患者には、注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し45°の角度で約2mmの深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。



斜視：

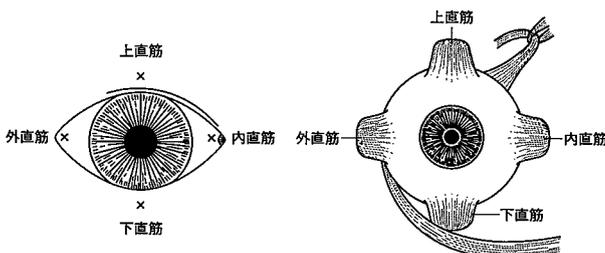
- (1) 斜視で外眼筋に投与する際には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。
- (3) 斜視で投与する際の薬液量は1つの筋あたり0.05~0.15mLが推奨されている。
- (4) 斜視患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	初回投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
内直筋	1.25~2.5 ^{※1} 又は2.5~5.0 ^{※2}	1
外直筋	1.25~2.5 ^{※1} 又は2.5~5.0 ^{※2}	1
上直筋	1.25~2.5 ^{※3}	1
下直筋	1.25~2.5 ^{※3}	1

注1：20プリズムジオプトリー未満の水平斜視

注2：20~50プリズムジオプトリーの水平斜視

注3：上下斜視



※印：典型的な刺入部位(右眼)

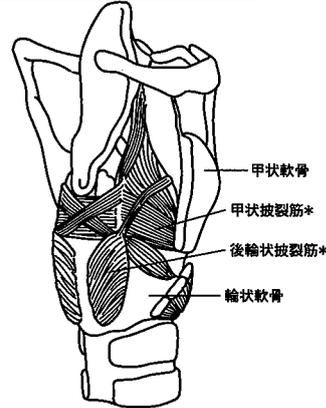
[右眼・正面]

痙攣性発声障害：

- (1) 痙攣性発声障害で内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。
- (2) 痙攣性発声障害で投与する際の薬液量は片側あたり0.1mLが推奨されている。
- (3) 内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約5mm外側(投与側)に注射針を経皮的に刺入した後、輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の要否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後慎重に検討すること。
- (4) 外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病

運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じないように、反対側の声帯が十分動く場合のみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。

- (5) 混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。



[喉頭・右後方より] ※：投与筋

【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) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。]([相互作用]の項参照)
- (2) 慢性の呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者[本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
- (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者[本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]
- (5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害の適応のみに使用する製剤のため、眉間又は目尻の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用50単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
- (2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害では通常3~4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4~9ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。
 - 6) 痙攣性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
 - 7) 本剤投与後、3~4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]
 - 10) 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。

- 11) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (4) 本剤を眼輪筋又は外眼筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。[[その他の注意(2)]の項参照]
 - 2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (6) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針を刺入することによって球後出血が生じ、網膜循環に障害を来すおそれがあるので、適切な検査や眼窩減圧の処置を行うことが望ましい。また、眼球を針で穿通した場合には、検眼鏡による診断を行うこと。
- (7) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (8) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者(嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等)では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[[副作用]及び「小児等への投与」の項参照]
- (9) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[[副作用]の項参照]
- (10) 本剤はできるだけ少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。
- (11) 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の痙攣性発声障害患者においては、喉頭への注射によって出血や血腫が生じ、誤嚥や呼吸困難につながるおそれがあることから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。

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
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシルフェニル硫酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

※※4. 副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445症例中、652例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例(2.19%)、兎眼138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査終了時)。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、725例(7.05%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼195例(1.90%)、顔面麻痺158例(1.54%)、流涙80例(0.78%)であった(再審査終了時)。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査10645症例中、508例(4.77%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害208例(1.95%)、局所性筋力低下89例(0.84%)、脱力(感)31例(0.29%)であった(再審査終了時)。なお、痙性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例106例中17例(16.04%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、脱力(感)3例(2.83%)、CK(CPK)上昇3例(2.83%)であった(承認時)。

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例115例中18例(15.65%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部疼痛5例(4.35%)、筋痛3例(2.61%)、発疹2例(1.74%)であった(承認時)。

上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査995症例中、18例(1.81%)に副作用が報告された。その主なものは、筋力低下3例(0.30%)、複視、注射部位疼痛各2例(0.20%)であった(再審査終了時)。

2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験215例中、副作用発現率は67例(31%)であった。その主なものは転倒20例(9%)、下肢の疼痛5例(2%)、下肢の脱力5例(2%)、全身の脱力4例(2%)であった(承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例144例中3例(2.08%)に副作用が報告された。その内訳は発汗3例(2.08%)、四肢痛1例(0.69%)であった(承認時)。

水平斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中11例(26.83%)に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂7例(17.07%)、複視、斜視各2例(4.88%)であった(承認時)。

痙攣性発声障害患者を対象とした国内臨床試験において、内転型痙攣性発声障害患者では総症例22例中18例(81.8%)に副作用が報告され、その主なものは、発声障害17例(77.3%)、嚥下障害9例(40.9%)であった。外転型痙攣性発声障害患者では総症例2例中1例(50.0%)に発声障害が報告された(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー、血清病(0.01%)：ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 眼障害(0.34%)：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 嚥下障害(0.73%)、呼吸障害(0.03%)：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与部位近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣発作(0.01%)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

(2) その他の副作用

このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉眼不全、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホーズ・アディー瞳孔、硝子体出血
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血斑 ^{注1} 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸 ^{注2}
血液		白血球減少、血小板減少	
呼吸器		肺炎、感冒様症状、呼吸不全、発声障害、咳嗽、誤嚥	上気道性喘鳴
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	腹痛、レッチング
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙攣、関節痛	弾発指、滑液包炎
その他		肝機能検査値異常、倦怠(感)、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、発汗 ^{注3} 、耳鳴、構語障害、ほてり、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛	聴力低下、耳感染、尿失禁、関節脱臼、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮

注1：眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。

注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺(特に肺炎部)に近い部位に投与する場合には注意すること。

注3：原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

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、少量〔用法・用量〕の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。〔外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。〕

7. 小児等への投与

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足及び12歳以上の斜視患者以外の適応で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)。

小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。〔その他の注意(5)〕の項参照]

- (2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

※※9. 適用上の注意

(1) 投与部位

用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内にのみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内のみ注射すること。

(2) 投与時期

全身麻酔の必要な手術を予定している痙攣性発声障害患者においては、本剤の作用による声帯の弛緩が周術期の誤嚥等のリスクを増加させる可能性があるため、手術が終了してから本剤を投与することが望ましい。

(3) 調製方法

- 1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50単位	1.0mL	5.0単位/0.1mL
	2.0mL	2.5単位/0.1mL
	4.0mL	1.25単位/0.1mL
	5.0mL	1.0単位/0.1mL

	溶解液の量	溶解後のボツリヌス毒素濃度
100単位	1.0mL	10.0単位/0.1mL
	2.0mL	5.0単位/0.1mL
	4.0mL	2.5単位/0.1mL
	8.0mL	1.25単位/0.1mL
	10.0mL	1.0単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

- 2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。
(4) 廃棄時
処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。
(5) 汚染時
1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
・溶解前の場合、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
・溶解後の場合、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。
3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10. その他の注意

- (1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。
(2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
(3) 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。

- (4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
- (5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】³⁾

(参考)

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

※※【臨床成績】

1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸における臨床試験成績^{4)~6)}

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。

片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。

痙性斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。

(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9% (71/79)
片側顔面痙攣	74.5% (70/94)
痙性斜頸	41.6% (69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頬骨筋67/94例、小頬骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頸筋1/94例

また、痙性斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前線16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙攣における臨床試験成績⁹⁾

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙攣患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人上肢痙攣患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤*又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale (MAS：筋痙攣の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤高用量群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001、t検定)。

*本剤は高用量群と低用量群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤高用量群：母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位を投与

本剤低用量群：母指関節に痙攣がない場合120単位、母指関節に痙攣がある場合150単位を投与

	本剤高用量群 (51例)	プラセボ群 (26例)	本剤低用量群 (21例)	プラセボ群 (11例)
MASの変化量に基づく時間曲線下面積	-10.397±8.9313	-3.567±4.7189	-10.036±7.7743	-6.227±8.6584
プラセボとの差 [95%信頼区間]	-6.830 [-10.567, -3.093]		-3.808 [-9.950, 2.333]	
p値	p<0.001		—	

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤高用量群	プラセボ群	本剤高用量群	プラセボ群	
投与前	3.31±0.469(51)	3.27±0.452(26)	—	—	—
投与1週後	2.66±0.822(51)	3.04±0.599(26)	-0.66±0.745(51)	-0.23±0.430(26)	-0.43 [-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885(51)	2.79±0.724(26)	-1.05±0.912(51)	-0.48±0.671(26)	-0.57 [-0.97, -0.17]
投与6週後	2.17±0.869(49)	2.98±0.728(26)	-1.15±0.931(49)	-0.29±0.569(26)	-0.86 [-1.26, -0.47]
投与8週後	2.32±0.914(48)	2.94±0.838(24)	-1.01±0.970(48)	-0.35±0.599(24)	-0.66 [-1.09, -0.22]
投与12週後	2.51±0.894(47)	3.08±0.640(25)	-0.83±0.842(47)	-0.20±0.408(25)	-0.63 [-0.99, -0.27]
	本剤低用量群	プラセボ群	本剤低用量群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.33±0.483(21)	3.18±0.405(11)	—	—	—
投与1週後	2.48±0.915(21)	2.68±0.845(11)	-0.86±0.777(21)	-0.50±0.742(11)	-0.36 [-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893(21)	2.45±1.214(11)	-0.88±0.740(21)	-0.73±1.009(11)	-0.15 [-0.79, 0.48]
投与6週後	2.38±0.907(21)	2.50±1.162(11)	-0.95±0.789(21)	-0.68±0.956(11)	-0.27 [-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032(21)	2.68±0.956(11)	-0.93±0.884(21)	-0.50±0.742(11)	-0.43 [-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071(21)	2.91±0.831(11)	-0.71±0.845(21)	-0.27±0.647(11)	-0.44 [-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤*を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。
*母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位投与

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.89±0.720(97)	2.57±0.696(77)	2.50±0.652(48)
投与4週後	1.85±0.843(96)	1.69±0.835(77)	1.86±0.608(48)
投与8週後	1.93±0.940(95)	1.88±0.825(75)	1.89±0.714(47)
投与12週後	2.22±0.903(92)	2.20±0.780(74)	2.06±0.784(47)

平均値±標準偏差(例数)

3. 下肢痙攣における臨床試験成績¹⁰⁾

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙攣患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人下肢痙攣患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は-3.428 [-5.841, -1.016]であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006、t検定)。

なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
投与前	3.28±0.451(58)	3.24±0.432(62)	—	—	—
投与1週後	2.67±0.787(57)	2.72±0.838(62)	-0.61±0.675(57)	-0.52±0.765(62)	-0.09 [-0.35, 0.17]
投与4週後	2.40±0.828(56)	2.81±0.785(62)	-0.88±0.687(56)	-0.43±0.718(62)	-0.46 [-0.71, -0.20]
投与6週後	2.35±0.829(57)	2.78±0.804(61)	-0.91±0.733(57)	-0.47±0.712(61)	-0.45 [-0.71, -0.18]
投与8週後	2.45±0.735(54)	2.82±0.758(61)	-0.82±0.660(54)	-0.43±0.676(61)	-0.40 [-0.65, -0.15]
投与12週後	2.70±0.866(54)	2.84±0.750(61)	-0.56±0.685(54)	-0.40±0.583(61)	-0.15 [-0.39, 0.08]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤300単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.91±0.694(107)	2.45±0.618(92)	2.41±0.593(58)
投与4週後	1.95±0.699(105)	1.76±0.643(91)	1.85±0.635(58)
投与8週後	1.95±0.636(103)	1.88±0.631(89)	1.87±0.502(55)
投与12週後	2.23±0.730(104)	2.09±0.712(88)	1.90±0.556(55)

平均値±標準偏差(例数)

4. 小児脳性麻痺患者における臨床試験成績

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対する臨床試験は国内において実施されていない。

5. 原発性腋窩多汗症における臨床試験成績

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

成人原発性腋窩多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はプラセボを複数の部位(10~15ヵ所)に皮内投与したとき、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった(p<0.001、Fisherの直接確率検定)。

*レスポンス率：ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

	レスポンス率		群間差 [95%信頼区間]	p値
	本剤50単位群	プラセボ群		
投与4週後	96.2(75/78)	45.9(34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001

レスポンス率(%) (レスポンス例数/評価例数)
p値: Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率は、93.9%(93/99例)であった。

6. 斜視における臨床試験成績

国内13施設で12歳以上の水平斜視患者41例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

12歳以上の小児及び成人水平斜視患者41例を対象とした、無治療対照評価者遮蔽比較試験において、初回投与量として1外眼筋あたり本剤1.25~5.0単位を投与した(無治療群は治験薬を投与せず経過観察)。主要評価項目である投与4週後の正面眼位における斜視角[遠見斜視角と近見斜視角の平均値(プリズムジオプトリー、以下PD)]のベースラインからの変化量は、下表のとおりであり、投与前の斜視角が20PD以上50PD未満の被験者層では無治療群と比べ本剤各群で統計学的に有意に減少した。投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層では、本剤各群においてベースラインからの斜視角の減少がみられた。

投与前の斜視角	投与前	投与4週後*	無治療群との群間差 [95%信頼区間]	p値	
10PD以上 20PD未満	無治療群	16.17±2.754(3)	2.33±6.602(3)	—	
	1.25単位群	15.00±1.414(4)	-7.50±7.141(4)	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
	2.5単位群	15.17±2.930(3)	-3.75±2.475(2)	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338
20PD以上 50PD未満	無治療群	33.75±8.760(10)	-0.55±2.291(10)	—	
	2.5単位群	30.55±6.166(10)	-13.40±15.105(10)	-12.85 [-24.46, -1.24]	0.031
	5.0単位群	35.27±9.152(11)	-17.27±15.476(11)	-16.72 [-28.06, -5.38]	0.005

*: ベースラインからの変化量

斜視角(PD): 平均値±標準偏差(例数)

95%信頼区間及びp値は分散分析の併合分散を使用して算出(FisherのLSD法)

また、続けて1外眼筋あたり本剤1.25~5.0単位を投与したとき、非遮蔽下にて評価した投与4週後の正面眼位における斜視角のベースラインからの変化量は、投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層で-5.40±4.814(5例)、20PD以上50PD未満の被験者層で-10.95±6.950(10例)であった。

7. 痙攣性発声障害における臨床試験成績

国内8施設で内転型及び外転型痙攣性発声障害患者について実施された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

内転型痙攣性発声障害患者22例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤2.5単位又はプラセボを片側の甲状披裂筋に投与したとき、主要評価項目である投与4週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意な差が認められた(p=0.0148、共分散分析)。また、副次評価項目であるVoice Handicap Index(VHI)合計スコアの投与4週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善傾向が認められた。

	本剤群(11例)		プラセボ群(11例)		変化量の群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	
	投与前	投与4週後 ^{a)}	投与前	投与4週後 ^{a)}		
異常モーラ数	評価者1	11.1±6.25	-3.6±7.97	11.6±6.34	-0.5±3.91	-3.3[-8.4, 1.7]
	評価者2	20.5±4.27	-7.0±8.04	21.5±5.91	0.2±1.66	-7.2[-12.5, -1.8]
	評価者3	19.7±5.57	-7.3±7.64	22.1±6.49	-0.1±1.87	-6.9[-12.0, -1.7]
3人の中央値 ^{c)}	19.2±4.51	-7.0±7.63	21.3±6.18	-0.2±1.54	-6.5[-11.6, -1.4]	
VHI ^{d)} 合計スコア	78.5±18.86	-24.0±31.94	72.5±16.63	-5.3±11.37	-15.7[-36.4, 5.0]	

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量

b) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) 規定の日本語を朗読中に異常が認められた拍数を3人の評価者が評価し、その中央値を代表値として主要評価項目の値として用いた

d) 音声障害の度合いに関する30の質問を被験者自身が5段階で評価した

また、二重盲検期に引き続いて片側又は両側の甲状披裂筋に1つの筋あたり本剤1.25~2.5単位を非盲検下で投与したとき、投与4週後の異常モーラ数及びVHI合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、二重盲検期に本剤を投与された被験者において再投与1回時-6.4±8.13及び-25.4±32.91(9例)、再投与2回時-6.4±8.52及び-16.0±22.99(7例)であった。

外転型痙攣性発声障害患者2例を対象とした非盲検試験において、本剤5.0単位を片側の後輪状披裂筋に投与したとき、それぞれの被験者におけるベースライン時の異常モーラ数は15及び7であり、投与4週後の変化量は-2及び1であった。

【薬効薬理】

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用¹⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

2. 筋弛緩作用²⁾

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

3. α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用³⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

4. 神経再生による機能的除神経からの回復³⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終板の拡大を認める。

5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)

性状: 振り混ぜるとき、白濁する。

※※【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。
- 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
- 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
- 斜視について、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、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした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。
- 痙攣性発声障害について、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、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした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】

ボトックス注用 50単位: 50単位×1バイアル

ボトックス注用100単位: 100単位×1バイアル

※※【主要文献】

- 藤本智子ほか: 日皮会誌, 125(7), 1379-1400(2015)
- 「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班: 痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類(<http://www.islp.org/index.htm>)
- 社内資料: 分布に関する試験
- 岩重博康ほか: 日本眼科学会雑誌, 99(6), 663-668(1995)
- 丸尾敏夫ほか: 眼科臨床医報, 89(3), 340-344(1995)
- 目崎高広ほか: 脳と神経, 47(8), 749-754(1995)
- 目崎高広ほか: 脳と神経, 51(5), 427-432(1999)
- 目崎高広ほか: 脳と神経, 47(9), 857-862(1995)
- Kaji R, et al.: Curr Med Res Opin, 26, 1983-1992(2010)
- Kaji R, et al.: J Neurol, 257, 1330-1337(2010)
- 社内資料: 薬効薬理試験
- Aoki R, et al.: Eur J Neurol, 2, 3-9(1995)
- 社内資料: 薬効薬理試験
- Campanati A, et al.: Clin Ther, 25(1), 298-308(2003)

※【資料請求先】

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。

グラクソ・スミスクライン株式会社

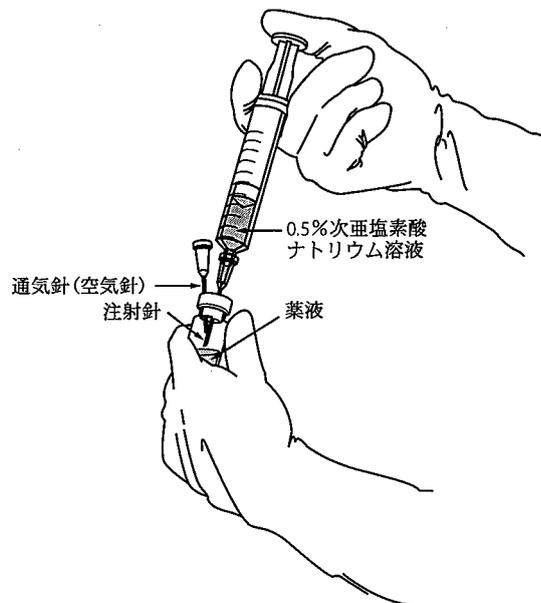
東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007(9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047(24時間受付)

・ボトックス注用50単位/100単位の廃棄の方法

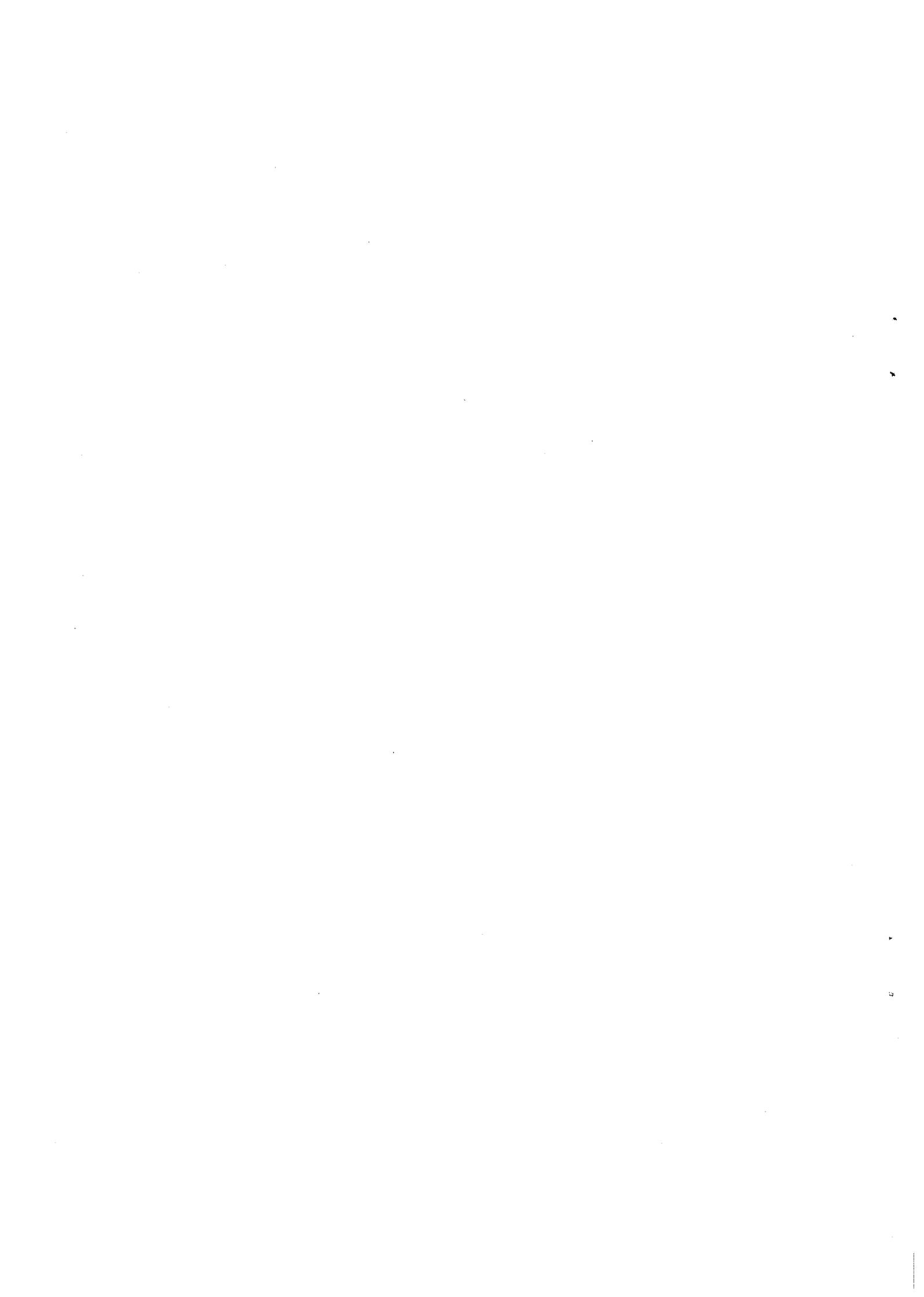


残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。
失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。
薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて
失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

※製造販売元(輸入)
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1
<http://jp.gsk.com>

(新聞発表用)

1	販売名	ゼルヤンツ錠 5mg
2	一般名	トファシチニブクエン酸塩 (Tofacitinib Citrate)
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1錠中トファシチニブとして5 mg 含有
5	用法・用量	<u>関節リウマチ</u> 通常、トファシチニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。 <u>潰瘍性大腸炎</u> <u>導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10 mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。</u> <u>維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10 mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF阻害剤無効例等) では、1回10 mgを1日2回投与することができる。</u> (下線部は今回追加)
6	効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ <u>中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</u> (下線部は今回追加)
7	備考	・添付文書案は別紙として添付 ・本剤は、ヤヌスキナーゼ阻害剤であり、今回は潰瘍性大腸炎に関する効能・効果について申請したものである。



ゼルヤンツ[®]錠5mg

XELJANZ[®] Tablets

トファシチニブクエン酸塩錠

承認番号	22500AMX00869
薬価取載	2013年5月
販売開始	2013年7月
効能追加	2018年5月
国際誕生	2012年11月

貯法: 室温保存
使用期限: 最終年月を外箱等に記載

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【警告】

1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

2. 感染症

(1) 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

(2) 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等)を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、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患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

3. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

4. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬(ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤)の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験を持つ医師が使用すること。

【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. 重篤な感染症(敗血症等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 重度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
5. 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

6. リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
7. ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
8. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物試験において催奇形性が報告されている。〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

1錠中:

有効成分(含量)	トファシチニブクエン酸塩 8078 mg (トファシチニブとして5 mg)
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール4000、トリアセチン

2. 性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面	JKI 5	白色 フィルム コーティング錠
直径: 約8.0 mm 厚さ: 約4.2 mm				

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

※※中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

関節リウマチ

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する。

潰瘍性大腸炎

過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

【用法・用量】

※※関節リウマチ

通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

※※潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者(TNF阻害剤無効例等)では、1回10mgを1日2回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】

関節リウマチ

1. 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与する。〔薬物動態〕の項参照]
2. 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与する。〔薬物動態〕の項参照]
3. 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリピン等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

潰瘍性大腸炎

1. 本剤の導入療法の開始後16週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。
2. 本剤の維持療法中に本剤1回10mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。
3. 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し(1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす)、本剤を慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]
4. 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。適切な処置と十分な観察が必要である。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (2) 結核の既往感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を発現するリスクが増加する。]
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照]
- (5) 腸管憩室のある患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。〔重大な副作用〕の項参照]
- (6) 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者〔好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。〔重要な基本的注意〕、「その他の注意」の項参照]
- (7) 軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「薬物動態」の項参照]
- (8) 腎機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「薬物動態」の項参照]
- (9) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〔重大な副作用〕の項参照]

2. 重要な基本的注意

- ※※(1) 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬(メトトレキサートを含むDMARD)併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。〔「その他の注意」の項参照]

(2) 悪性リンパ腫、固形癌等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らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項参照]

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

- 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- 3) インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。〔「慎重投与」の項参照]

※※(4) 本剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

(5) ヘルペスウイルス等の再活性化(帯状疱疹等)が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。〔「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]

(6) 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者(1000/mm³未満)については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与後、好中球数が継続して500~1000/mm³である場合は、好中球数が1000/mm³を超えるまで本剤の投与を中断すること。好中球数が500/mm³未満の場合は、本剤を投与しないこと。〔「重大な副作用」の項参照]

(7) 本剤投与によりリンパ球減少が認められることから、リンパ球数が500/mm³未満の患者には本剤投与を開始しないこと。本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認し、リンパ球数が500/mm³未満の場合には、投与を中止すること。〔「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]

(8) 本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が9g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、ヘモグロビン値が8g/dL未満である患者又は本剤投与開始後に2g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。〔「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]

(9) 総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

(10) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

※※(11) 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、関節リウマチ患者にお

いて、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められているため、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

(12)妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう注意を与えること。〔「禁忌」, 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。

※併用注意 (併用に注意すること) 〔「薬物動態」の項参照〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、 エリスロマイシン等) ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、 ボリコナゾール等) カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラ パミル) アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤 (リトナビル、インジ ナビル、アタザナビル、 ネルフィナビル、サキ ナビル) 抗ウイルス剤 (テラプレビル; C型肝 炎) グレープフルーツ	トファシチニブの曝露量が 増加するおそれがある。 本剤とCYP3A4阻害剤であ るケトコナゾール(経口 剤; 国内未承認)併用での 単回投与時に、トファシチ ニブのAUCが103%、C _{max} が16%増加したとの報告が ある。併用時には本剤を減 量(1回投与量を減量。1 回投与量を減量することが できない場合は投与回数を 減らす。)するなど用量に 注意すること。〔「薬物動態」 の項参照〕	これらの薬剤等はCYP3A4 による本剤の代謝を阻害 するため、トファシチニ ブの血中濃度が上昇する 可能性がある。
フルコナゾール	トファシチニブの曝露量が 増加するおそれがある。 本剤とフルコナゾール併用 での単回投与時にトファシ チニブのAUCが79%、C _{max} が27%増加した。 併用時には本剤を減量(1 回投与量を減量。1回投与 量を減量することができな い場合は投与回数を減ら す。)するなど用量に注意 すること。〔「薬物動態」の 項参照〕	フルコナゾールはCYP3A4 及びCYP2C19の代謝活性 を阻害するため、トファシ チニブの血中濃度が上 昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤 (バルビツール酸誘導 体、カルバマゼピン、 フェニバルビタル、 フェニトイン等) リファンピシン リファブチン モダフィニル 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	トファシチニブの曝露量が 減少するおそれがある。 本剤とリファンピシン併用 時にトファシチニブのAUC が84%、C _{max} が74%減少し た。 トファシチニブの血漿中濃 度が低下し、本剤の効果が 減弱する可能性があるの で、CYP3A4誘導作用のな い又は弱い薬剤への代替を 考慮すること。〔「薬物動態」 の項参照〕	これらの薬剤等はCYP3A4 を誘導するため、本剤の 効果が減弱する可能性が ある。

4. 副作用

※※関節リウマチ

承認時までに国内外で実施された第Ⅲ相試験の試験開始から3ヵ月までに本剤が投与された総症例2430例(日本人94例を含む)中765例(31.5%)において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛61例(2.5%)、上気道感染51例(2.1%)、下痢44例(1.8%)、悪心36例(1.5%)等であった。日本人患者では94例中51例(54.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎10例(10.6%)、発熱4例(4.3%)、帯状疱疹4例(4.3%)等であった。

また、承認時に国内外で実施中の長期投与試験において、本剤が投与された総症例3227例中1365例(42.3%)において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎215例(6.7%)、上気道感染129例(4.0%)、帯状疱疹112例(3.5%)、気管支炎84例(2.6%)等であった。国内で実施中の長期投与試験では、本剤が投与された総症例427例中375例(87.8%)において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎182例(42.6%)、帯状疱疹51例(11.9%)、高脂血症35例(8.2%)、高血圧30例(7.0%)等であった。(承認時)

※※潰瘍性大腸炎

承認時までに国内外で実施された第Ⅱ相、第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、本剤が投与された総症例1156例(日本人65例を含む)中603例(52.2%)において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎77例(6.7%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加77例(6.7%)、頭痛71例(6.1%)、高コレステロール血症54例(4.7%)等であった。日本人患者では65例中37例(57.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、血中コレステロール増加11例(16.9%)、鼻咽頭炎9例(13.9%)、帯状疱疹6例(9.2%)等であった。(承認時)

※※(1)重大な副作用

- 1) 感染症：帯状疱疹(3.6%)、肺炎(ニューモシスチス肺炎等を含む)(1.0%)、敗血症(0.1%)、結核(0.1%)等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 消化管穿孔(0.1%)：消化管穿孔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とともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 3) 好中球減少(0.4%)、リンパ球減少(0.5%)、ヘモグロビン減少(0.3%)：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害、黄疸：ALT(GPT)(1.2%)、AST(GOT)(0.9%)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎(0.1%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。

※※(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び 寄生虫 症	鼻咽頭 炎	気管支炎、尿 路感染、イン フルエンザ、 膀胱炎、咽頭 炎、副鼻腔炎、 肺炎	単純ヘルペス、 蜂巣炎、ウイル ス性胃腸炎、腎 盂腎炎、ウイル ス感染、細菌 性関節炎、サイ トメガロウイル ス感染、細菌 性肺炎、肺炎 球菌性肺炎	脳炎(BKウイル ス脳炎を含む)、 クリプトコッカ ス性髄膜炎、マイ コバクテリウム・ アビウムコンプレ クス感染、壊死 性筋膜炎、ニュー モシスチス肺炎	非定型マイ コバクテリ ア感染、菌 血症、ブド ウ球菌性菌 血症
血液及び リンパ系 障害		貧血	白血球減少		
代謝及び 栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水	
精神障害			不眠症		
神経系障 害	頭痛	錯覚			
血管障害		高血圧			
呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、副 鼻腔うっ血		
胃腸障害		悪心、下痢、 腹痛、消化 不良、嘔吐	胃炎		
肝胆道系 障害			脂肪肝		
皮膚及び 皮下組織 障害		発疹	そう痒症、紅 斑		
筋骨格系 及び結合 組織障害		関節痛	筋骨格痛、関 節腫脹、腱炎		

	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫		
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、γ-GTP増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靱帯捻挫		肉離れ

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。[肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

※(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍(無毒性量:30mg/kg/日)及び28倍(無毒性量:10mg/kg/日)、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき57倍(無毒性量:1mg/kg/日)、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき40倍であった。]

(2)本剤投与中は授乳を中止させること。[ラットで乳汁へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験はない)。

8. 過量投与

過量投与の場合、本剤に特異的な解毒薬はないので、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。

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

※(1)関節リウマチ

関節リウマチ患者を対象とした本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群⁽²⁾でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群⁽²⁾でそれぞれ3.6及び2.9であった。

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群⁽²⁾でそれぞれ2.3及び4.9であった。

潰瘍性大腸炎

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間(最長9週間)投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%(476例中2例)及び0.0%(122例中0例)であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間(最長53週間)投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

- (2)本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制(IFN- α/β 、IFN- γ 、TNF- α 等のサイトカインの抑制等)に起因する二次的な作用(細菌及びウイルス感染ならびにリンパ腫)がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響(トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など)もみられた。
- (3)ラットのがん原性試験(24ヵ月投与)において、良性ライディヒ細胞腫(75mg/kg/日の雄)、褐色脂肪腫(30mg/kg/日以上以上の雌)、良性胸腺腫(75mg/kg/日の雌)、良性血管腫(10mg/kg/日の雄)の発現頻度の上昇が認められた⁽³⁾。
- (4)サル39週間投与試験では10mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた⁽⁴⁾。
- (5)関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている⁽⁵⁾。

※注：本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

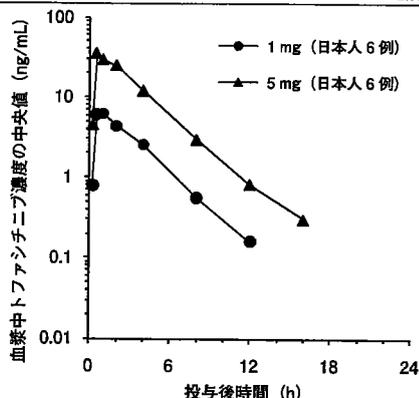
【薬物動態】

※1. 血中濃度

(1)単回投与⁽²⁾

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5mgを空腹時単回経口投与⁽²⁾したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した。

		日本人被験者	
		1mg (N=6)	5mg (N=6)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値	22.0	111
	% CV	28	22
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	7.32	41.3
	% CV	14	35
t _{max} (h)	中央値	0.75	0.50
	範囲	0.50-2.00	0.50-1.00
t _{1/2} (h)	算術平均値	1.96	2.49
	範囲	1.69-2.40	2.06-3.60



(2)反復投与⁽²⁾

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15mg 1日2回反復経口投与⁽²⁾したとき、反復投与開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数(単回投与時のAUC₀₋₁₂に対する反復投与5日目のAUC₀₋₁₂の比)は1.15であった。

		単回投与		反復投与	
		1日目 ^{注1)} (N=6)	8日目 ^{注1)} (N=6)	1日目 ^{注1)} (N=6)	8日目 ^{注1)} (N=6)
AUC _τ ^{注2)}	幾何平均値	387	445	387	445
(ng・h/mL)	% CV	32	25	32	25
C _{max}	幾何平均値	141	136	141	136
(ng/mL)	% CV	34	32	34	32
t _{max}	中央値	0.75	0.75	0.75	0.75
(h)	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00	0.50-1.00	0.50-1.00
t _{1/2}	算術平均値	3.14	3.28	3.14	3.28
(h)	範囲	2.36-4.06	2.58-3.97	2.36-4.06	2.58-3.97
累積係数 ^{注3)}	幾何平均値	-	1.15	-	1.15
	% CV	-	10	-	10

注1: 投薬スケジュール: 1日目 単回投与、2-3日目 休薬期間、4-8日目 反復投与 (8日目は朝1回のみ投与)
 注2: 投与間隔 (τ): 12時間
 注3: 8日目のAUC_τ/1日目のAUC_τ

(3) 関節リウマチ患者における反復投与³⁾

国内外で実施した第II相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人関節リウマチ患者 (男性、70 kg、55歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス ≥ 80 mL/min) のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス (CL/F) は18.4 L/h、見かけの分布容積 (V/F) は96.0 Lであった。また推定値より本剤5 mg 1日2回経口反復投与^{注1)} したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ [幾何平均値 (変動係数%)] は、最高血漿中濃度 (C_{max,ss}) 60.4 (17) ng/mL、トラフ濃度 (C_{min,ss}) 4.39 (61) ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_τ) 262 (20) ng・h/mLと推定された。

(4) 潰瘍性大腸炎患者における反復投与¹⁰⁾

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤10 mgを1日2回9週間反復経口投与したときの投与2週目及び8週目の血漿中トラフ (投与前) 濃度が得られている。

週	外国人		日本人	
	例数	トラフ濃度 (ng/mL)	例数	トラフ濃度 (ng/mL)
投与2週目	391	5.07 [0.00, 199]	46	4.78 [0.447, 21.9]
投与8週目	388	4.78 [0.00, 133]	46	4.46 [0.00, 112]

中央値 [最小値、最大値]

定量下限 (0.100 ng/mL) 未満の場合は0.00とした。

前回投与前から採血までの中央値 (四分位範囲) は13時間 (12-15時間) であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第III相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第II相試験1試験及び第III相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者 (仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72 kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス ≥ 109 mL/min) のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3 L/h、V/Fは116 Lであった。また本剤5 mg及び10 mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ [幾何平均値 (変動係数%)] はそれぞれ、C_{max,ss} 46.9 (19) 及び90.8 (20) ng/mL、AUC_τ 211 (23) 及び404 (25) ng・h/mLと推定された。

※※2. 吸収¹¹⁾

外国人健康被験者12例に本剤及び静脈注射用製剤10 mgを単回経口及び静脈内 (IV) 投与^{注1)} しトファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤10 mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14% (90% CI: 70.32%~78.16%) であった。

3. 食事の影響 (外国人データ)¹²⁾

外国人健康被験者16例に、本剤10 mgを単回経口投与^{注1)} しPKに対する食事の影響を評価した。AUC_{0-∞}を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6% (90%信頼区間: 3~10%) 増大したのに対し、C_{max}は約32% (90%信頼区間: 20~42%) 減少した。

4. 分布¹³⁻¹⁵⁾

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積 (V_d) は87 Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1 μM (312 ng/mL) において1.2であった。

※※5. 代謝¹⁶⁻¹⁹⁾

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450 (CYP) 3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されると考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10 mg 1日2回投与^{注1)} したときの定常状態における非結合同型C_{max} (0.24 μM) の125倍の濃度 (IC₅₀ ≥ 30 μM) で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4) の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10 mg 1日2回投与^{注1)} したときの定常状態における非結合同型C_{max}

(0.24 μM) の417倍の濃度 (IC₅₀ > 100 μM) で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT (UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7) の活性を有意に阻害しないことが示されている。

※※6. 排泄²⁰⁾

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった。

(1) P糖蛋白質²¹⁾

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた (IC₅₀: 311 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与^{注1)} したときの非結合同型C_{max}の1300倍)。

(2) ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT1又はhOCT2)²²⁻²³⁾

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された (IC₅₀: 150 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与^{注1)} したときの非結合同型C_{max}の625倍)。また、*in vitro*試験により、300 μM (日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与^{注1)} したときの非結合同型C_{max}の1250倍) までの濃度で、トファシチニブはhOCT1及びhOCT2の基質とはならないことが示唆された。

(3) ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP 1B1又は1B3)²⁴⁻²⁵⁾

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた (IC₅₀: 55.3 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与^{注1)} したときのC_{max}における血漿中非結合同型トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍)。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度100 μMで阻害されなかった。また、*in vitro*試験により、900 μM (日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与^{注1)} したときの非結合同型C_{max}の3750倍) までの濃度で、トファシチニブはhOATP1B1及びhOATP1B3の基質とはならないことが示唆された。

(4) サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み²⁶⁾

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験 (1 μM及び20 μM: 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与^{注1)} したときの非結合同型C_{max}の4.17及び83.3倍) により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された。

※※7. 相互作用 (外国人データ)

(1) メトトレキサート²⁷⁾

本剤とメトトレキサート (15~25 mg 週1回投与) の併用投与によるトファシチニブのAUCの増加は3% (90%信頼区間: -1~7%)、C_{max}の増加は3% (90%信頼区間: -6~12%) であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10% (90%信頼区間: -4~23%) 減少し、C_{max}が13% (90%信頼区間: -0.1~24%) 減少した。

(2) ケトコナゾール²⁸⁾

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ103% (90%信頼区間: 91~116%) 及び16% (90%信頼区間: 5~29%) 増加した。[[相互作用]の項参照]

(3) フルコナゾール²⁹⁾

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ79% (90%信頼区間: 64~96%) 及び27% (90%信頼区間: 12~44%) 増加した。[[相互作用]の項参照]

(4) タクロリムス及びシクロスポリン³⁰⁾

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムス (Tac) との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは21% (90%信頼区間: 13~30%) 増加し、C_{max}は9% (90%信頼区間: 1~17%) 低下した。CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリン (CsA) との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは73% (90%信頼区間: 62~85%) 増加し、C_{max}は17% (90%信頼区間: 3~29%) 低下した。

(5) リファンピシン³¹⁾

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ84% (90%信頼区間: 82~86%) 及び74% (90%信頼区間: 69~77%) 低下した。[[相互作用]の項参照]

(6) ミダゾラム³²⁾

本剤 (30 mg 1日2回投与^{注1)}) とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4% (90%信頼区間: -4~13%)、C_{max}の増加は2% (90%信頼区間: -4~9%) であり、ミダゾラムのC_{max}又はAUCに影響は認められなかった。

(7) 経口避妊薬³³⁾

健康女性被験者において、本剤 (30 mg 1日2回投与^{注1)}) の併用投与により、経口避妊薬 (レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール) の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時

のレボノルゲストレルのAUCは1% (90%信頼区間: -5~7%) 増加し、C_{max}は12% (90%信頼区間: 5~20%) 増加した。本剤との併用時のエチルエストロジオールのAUCは7% (90%信頼区間: -1~15%) 増加し、C_{max}は10% (90%信頼区間: 2~18%) 減少した。

(8)メトホルミン³⁷⁾

本剤 (30 mg 1日2回投与³⁸⁾) とOCTの典型的基質であるメトホルミン (500 mg単回投与) の併用投与によるメトホルミンのAUCの減少は2% (90%信頼区間: -3~3%)、C_{max}の減少は7% (90%信頼区間: -13~-1%)、腎クリアランスの増加は0.2% (90%信頼区間: -3~4%) であり、メトホルミンのAUC、C_{max}又は腎クリアランスに影響は認められなかった。

※8.腎機能障害患者 (外国人データ)³⁹⁾

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10 mgを単回経口投与³⁸⁾したとき、全被験者でC_{max}の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者におけるAUC_{0-∞}の平均値の比は、それぞれ137% (90%信頼区間: 97~195%)、143% (90%信頼区間: 101~202%) 及び223% (90%信頼区間: 157~316%) であった。t_{1/2}の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した。

	正常 (N = 6)	軽度 (N = 6)	中等度 (N = 6)	重度 (N = 6)
AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	260 (71.5)	357 (109)	370 (154)	579 (214)
C _{max} (ng/mL)	91.2 (25.3)	84.9 (23.2)	95.0 (47.5)	107 (28.6)
t _{max} (h)	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.5)
t _{1/2} (h)	2.37 (0.36)	2.83 (0.86)	2.88 (0.65)	3.77 (0.48)

AUC_{0-∞}及びC_{max}: 幾何平均値 (標準偏差)、t_{max}: 中央値 (範囲)、t_{1/2}: 算術平均値 (標準偏差)

血液透析を受けている末期腎疾患患者12例に本剤10 mgを単回経口投与³⁸⁾したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値 (標準偏差) は0.73 (0.15) であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。

【用法・用量に関連する使用上の注意】、「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照

※9.肝機能障害患者 (外国人データ)³⁹⁾

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10 mgを単回経口投与³⁸⁾したとき、軽度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、AUC_{0-∞}の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、AUC_{0-∞}の幾何平均値は65%高かった。t_{1/2}の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した。

	正常 (N = 6)	軽度 (N = 6)	中等度 (N = 6)
AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	355 (82.6)	366 (55.9)	584 (280)
C _{max} (ng/mL)	60.5 (14.2)	60.1 (17.0)	89.9 (30.6)
t _{max} (h)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	4.09 (0.94)	4.37 (0.41)	5.41 (1.08)

AUC_{0-∞}及びC_{max}: 幾何平均値 (標準偏差)、t_{max}: 中央値 (範囲)、t_{1/2}: 算術平均値 (標準偏差)

【用法・用量に関連する使用上の注意】、「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照

※注: 本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5 mg 1日2回経口投与である。

【臨床成績】

※関節リウマチ

1.国内外臨床試験

国内外で実施された第II相試験及び第III相試験の概要を示し、これらの試験におけるACR20%改善率 (ACR20)、ACR50%改善率 (ACR50) 及びACR70%改善率 (ACR70) を表に示す。国内外で実施されたいずれの試験においても本剤5 mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計学的な有意差が認められた (p<0.05)。

(1)国内第II相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921039試験)⁴⁰⁾

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤1、3、5、10 mg 1日2回投与⁴¹⁾) もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(2)国内第II相二重盲検比較試験 (単剤、A3921040試験)⁴¹⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群

間比較試験 (本剤1、3、5、10、15 mg 1日2回投与⁴²⁾) もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(3)外国第II相二重盲検比較試験 (単剤、A3921035試験)⁴²⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤1、3、5、10、15 mg 1日2回投与⁴³⁾)、アダリムマブ40 mg隔週投与もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(4)外国第III相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921032試験)⁴³⁾

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与⁴⁴⁾) もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(5)外国第III相二重盲検比較試験 (単剤、A3921045試験)⁴⁴⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与⁴⁵⁾) もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後3ヵ月時であった。

(6)外国第III相二重盲検比較試験 (DMARD併用、A3921046試験)⁴⁵⁾

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与⁴⁶⁾) もしくはプラセボ:DMARD併用下) を実施した。主要評価時点は投与後6ヵ月時であった。

(7)外国第III相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921064試験)⁴⁶⁾

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与⁴⁷⁾)、アダリムマブ40 mg隔週投与もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点は投与後6ヵ月時であった。

投与群 ACR20 ACR50 ACR70

A3921039試験 (メトトレキサート併用、3ヵ月時)

プラセボ	14.3 (4/28)	14.3 (4/28)	3.6 (1/28)
1 mg BID	64.3 (18/28)	32.1 (9/28)	7.1 (2/28)
3 mg BID	77.8 (21/27)	44.4 (12/27)	14.8 (4/27)
5 mg BID	96.3 (26/27)	81.5 (22/27)	33.3 (9/27)
10 mg BID	80.8 (21/26)	57.7 (15/26)	34.6 (9/26)

A3921040試験 (単剤、3ヵ月時)

プラセボ	15.4 (8/52)	7.7 (4/52)	1.9 (1/52)
1 mg BID	37.7 (20/53)	13.2 (7/53)	7.5 (4/53)
3 mg BID	67.9 (36/53)	26.4 (14/53)	13.2 (7/53)
5 mg BID	73.1 (38/52)	46.2 (24/52)	26.9 (14/52)
10 mg BID	84.9 (45/53)	69.8 (37/53)	49.1 (26/53)
15 mg BID	90.7 (49/54)	72.2 (39/54)	51.9 (28/54)

A3921035試験 (単剤、3ヵ月時)

プラセボ	23.7 (14/59)	10.2 (6/59)	3.4 (2/59)
1 mg BID	31.5 (17/54)	11.1 (6/54)	5.6 (3/54)
3 mg BID	45.1 (23/51)	25.5 (13/51)	11.8 (6/51)
5 mg BID	61.2 (30/49)	38.8 (19/49)	14.3 (7/49)
10 mg BID	72.1 (44/61)	45.9 (28/61)	24.6 (15/61)
15 mg BID	71.9 (41/57)	50.9 (29/57)	26.3 (15/57)

アダリムマブ⁴⁸⁾

	39.6 (21/53)	20.8 (11/53)	3.8 (2/53)
--	--------------	--------------	------------

A3921032試験 (メトトレキサート併用、3ヵ月時)

プラセボ	24.4 (32/131)	8.4 (11/131)	1.5 (2/131)
5 mg BID	41.7 (55/132)	26.5 (35/132)	13.6 (18/132)
10 mg BID	48.1 (64/133)	27.8 (37/133)	10.5 (14/133)

A3921045試験 (単剤、3ヵ月時)

プラセボ	26.7 (32/120)	12.5 (15/120)	5.8 (7/120)
5 mg BID	59.8 (144/241)	31.1 (75/241)	15.4 (37/241)
10 mg BID	65.7 (159/242)	36.8 (89/242)	20.2 (49/242)

A3921046試験 (DMARD併用、6ヵ月時)

プラセボ	31.2 (49/157)	12.7 (20/157)	3.2 (5/157)
5 mg BID	52.7 (164/311)	33.8 (105/311)	13.2 (41/311)
10 mg BID	58.3 (180/309)	36.6 (113/309)	16.2 (50/309)

A3921064試験 (メトトレキサート併用、6ヵ月時)

プラセボ	28.3 (30/106)	12.3 (13/106)	1.9 (2/106)
5 mg BID	51.5 (101/196)	36.7 (72/196)	19.9 (39/196)
10 mg BID	52.6 (103/196)	34.7 (68/196)	21.9 (43/196)
アダリムマブ ⁴⁹⁾	47.2 (94/199)	27.6 (55/199)	9.0 (18/199)

% (例数/評価対象例数)、BID: 1日2回投与、注: 40 mg隔週投与

2.国際共同試験⁴⁷⁾

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者 (全集団797例、うち日本人118例を含む) を対象に、2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10 mg 1日2回投与⁵⁰⁾) もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。全体及び日本人集団の本剤5 mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア (van der Heijde Modified Total Sharp Score: mTSS) のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5 mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計学的な有意差が認められ (p<0.0001)、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計学的な有意差は認められなかった (p=0.0792)。

	5 mg BID (全体)	プラセボ (全体)	5 mg BID (日本人)	プラセボ (日本人)
ACR20 ^{注1)}	51.5 (159/309) ^{注2)}	25.3 (39/154)	59.6 (28/47)	20.8 (5/24)
ACR50 ^{注1)}	32.4 (100/309)	8.4 (13/154)	46.8 (22/47)	8.3 (2/24)
ACR70 ^{注1)}	14.6 (45/309)	1.3 (2/154)	23.4 (11/47)	0 (0/24)
mTSSの 平均変化量 ^{注3)}	277例 0.12 ^{注4)}	139例 0.47	44例 -0.05	22例 1.45

BID：1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時

注1：% (例数/評価対象例数)

注2：p<0.0001、正規近似に基づく方法

注3：地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

注4：p=0.0792

3. 臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

国内外で実施された最長1年間の比較試験5試験において、本剤を3030例 (2098人・年)、プラセボを681例 (203人・年) に投与した結果、プラセボ群では悪性腫瘍 (非黒色腫瘍を除く) の発現はなかったが、本剤群では13例に発現した。曝露量あたりの悪性腫瘍 (非黒色腫瘍を除く) の発現率は、本剤5 mg 1日2回投与を受けたRA患者で0.55/100人・年 (95%信頼区間：0.23~1.33、発現率：0.4% < 5/1216例>)、本剤10 mg 1日2回投与^{a)}を受けたRA患者で0.88/100人・年 (95%信頼区間：0.44~1.76、発現率：0.7% < 8/1214例>) であり、10 mg 1日2回投与群が高かった。

国内外で実施された複数の臨床試験において、65例の悪性腫瘍 (非黒色腫瘍を除く) が本剤投与群で発現し、時期別の発現状況は表のとおりであった。

また、本剤の投与を受けたRA患者において、リンパ腫の発現が報告されている。外国で実施された腎移植患者を対象とした臨床試験において、複数の免疫抑制剤併用下で、シクロスポリンを投与した群のリンパ腫の発現率は0% (0/111例) であるのに対して、本剤を投与した群でEBウイルス関連のリンパ腫の発現率は2.3% (5/218例、非ホジキンリンパ腫4例、ホジキンリンパ腫1例) であった。

投与期間 (評価対象例数)	% (例数)	発現率 (/100人・年) [95%信頼区間]
全体 (4791例)	1.4% (65)	0.94 [0.74, 1.20]
開始~6ヵ月 (4791例)	0.4% (17)	0.79 [0.49, 1.26]
6ヵ月~12ヵ月 (4012例)	0.3% (13)	0.72 [0.42, 1.24]
12ヵ月~18ヵ月 (3126例)	0.4% (13)	1.06 [0.61, 1.82]
18ヵ月~24ヵ月 (2054例)	0.4% (8)	1.09 [0.54, 2.17]
24ヵ月~30ヵ月 (941例)	0.7% (7)	1.93 [0.92, 4.05]
30ヵ月~36ヵ月 (672例)	0.7% (5)	1.60 [0.67, 3.84]
36ヵ月~ (567例)	0.4% (2)	0.67 [0.17, 2.67]

※注：本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5 mg 1日2回経口投与である。

※潰瘍性大腸炎

1. 国際共同試験 (寛解導入試験：A3921094試験⁴⁹⁾)

前治療 (ステロイド、アザチオプリン (AZA) 又は6-メルカプトプリン (6-MP)、あるいはTNF阻害剤) の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者^{b)} (全体598例、うち日本人62例を含む) を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10 mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた (表1)。

表1 8週時の寛解率 (中央読影機関による読影)

	10 mg BID		プラセボ		プラセボとの差		p値 ^{a)}
	N	n (%)	N	n (%)	差 (95%信頼区間)		
寛解率							
全体	476	88 (18.5)	122	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)		0.0070
日本人	49	11 (22.4)	13	1 (7.7)	14.8 (-3.9, 33.4)		NA

N：評価対象例数、n：例数、% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、NA：該当なし

a. TNF阻害剤の前治療の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) ²検定

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

注：本剤1回15 mg、1日2回投与群の16例 (日本人3例を含む) は有効性の解析から除外した。

2. 国際共同試験 (寛解維持試験：A3921095試験⁴⁹⁾)

寛解導入試験 (A3921094試験又はA3921095試験) のいずれか1試験を完了し、臨床反応 (ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した) が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者 (全体は、本剤1回5 mg、1日2回投与群198例、1回10 mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5 mg、1日2回投与群16例、1回10 mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む) を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5 mg、1日2回投与群、1回10 mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた (表2)。

表2 52週時の寛解率 (中央読影機関による読影)

投与群	n/N (%)	プラセボとの差 (95%信頼区間)	p値 ^{a)}
全体	プラセボ 22/198 (11.1)	NA	NA
	5 mg BID 68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001
	10 mg BID 80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
日本人	プラセボ 1/11 (9.1)	NA	NA
	5 mg BID 5/16 (31.3)	22.2 (-6.2, 50.5)	NA
	10 mg BID 8/12 (66.7)	57.6 (26.0, 89.2)	NA

% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、NA：該当なし、FAS：最大の解析対象集団

a. 寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化されたCMH²検定

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

寛解維持試験 (A3921096試験) の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5 mg、1日2回投与群及び1回10 mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10 mg、1日2回投与群の治療効果は1回5 mg、1日2回投与群に比べ高かった (表3)。

表3 52週時の寛解率 (TNF阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影)

	投与群			プラセボとの差 (95%信頼区間)	
	プラセボ N=198	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	5 mg BID	10 mg BID
TNF阻害剤無効例	10/89 (11.2%)	20/83 (24.1%)	34/93 (36.6%)	12.9% (1.6, 24.2)	25.3% (13.5, 37.1)
TNF阻害剤無効例以外	12/109 (11.0%)	48/115 (41.7%)	46/104 (44.2%)	30.7% (20.0, 41.5)	33.2% (22.0, 44.4)

N：評価対象例数、% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

3. 臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

国内外で実施された比較試験4試験及び長期投与試験における全用量群では、リンパ腫1例を含む悪性腫瘍 (非黒色腫瘍を除く) 7例が報告され、いずれもPD (Predominant Dose：主要用量) 1回10 mg、1日2回投与群^{注1)}に認められた (表4)。非黒色腫瘍は10例報告され、9例はPD 1回10 mg、1日2回投与群であった。PD 1回10 mg、1日2回投与群における非黒色腫瘍の発現率はPD 1回5 mg、1日2回投与群^{注2)}より高かった。同様に、PInd^{注3)} (Post-Induction dose：寛解導入後用量) 1回10 mg、1日2回投与群における非黒色腫瘍の発現率はPInd 1回5 mg、1日2回投与群より高かった (表4)。非黒色腫瘍の発現率は投与期間の長さ按比例して増加する傾向はみられなかった^{注4)}。

表4 悪性腫瘍の発現率

悪性腫瘍の分類	投与量 ^{注1-3)}	N(人)	曝露量 (人・年)	n (%)	発現率 (/100人・年) (95%信頼区間)
悪性腫瘍 (非黒色腫瘍皮膚 癌を除く)	全用量群	1123	1410.5	7 (0.6)	0.50 (0.20, 1.02)
	PD 5 mg BID	172	289.0	0	0.00 (0.00, 1.27)
	10 mg BID	951	1120.6	7 (0.7)	0.62 (0.25, 1.29)
	PInd 5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
	10 mg BID	768	966.5	5 (0.7)	0.52 (0.17, 1.21)
結腸直腸癌	全用量群	1123	1412.2	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)
	PD 5 mg BID	172	289.0	0	0.00 (0.00, 1.27)
	10 mg BID	951	1122.4	1 (0.1)	0.09 (0.00, 0.50)
	PInd 5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
	10 mg BID	768	968.1	0	0.00 (0.00, 0.38)
悪性リンパ腫及 びリンパ増殖性 疾患	全用量群	1123	1412.2	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)
	PD 5 mg BID	172	289.0	0	0.00 (0.00, 1.27)
	10 mg BID	951	1122.4	1 (0.1)	0.09 (0.00, 0.50)
	PInd 5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
	10 mg BID	768	968.1	1 (0.1)	0.10 (0.00, 0.58)
非黒色腫瘍皮膚 癌	全用量群	1123	1402.8	10 (0.9)	0.71 (0.34, 1.31)
	PD 5 mg BID	172	289.8	1 (0.6)	0.35 (0.01, 1.92)
	10 mg BID	951	1113.0	9 (0.9)	0.81 (0.37, 1.54)
	PInd 5 mg BID	216	258.7	1 (0.5)	0.39 (0.01, 2.15)
	10 mg BID	768	958.9	8 (1.0)	0.83 (0.36, 1.64)

N：評価対象例数、n：発現例数、% (発現例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、PD：Predominant Dose (主要用量)、PInd：Post-Induction dose (寛解導入後用量)

注1：1日平均投与量が15 mg以上

注2：1日平均投与量が15 mg未満

注3：8週間の第Ⅲ相寛解導入試験で本剤の投与を完了し、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤5 mg、1日2回又は10 mg、1日2回の投与を継続して受けた被験者、もしくは寛解導入試験でプラセボの投与を受けた後、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤の投与を8週間以上受けた被験者。これらの被験者を寛解導入療法後の最初の投与の用量に基づき、PInd 1回10 mg、1日2回投与群又はPInd 1回5 mg、1日2回投与群に分類した。

【薬効薬理】

作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、Tyk2も軽度阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通のシグナル伝達を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やI型IFNなどの炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

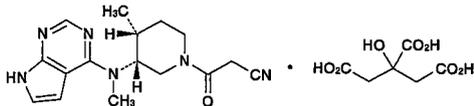
一般名：トファシチニブクエン酸塩 (Tofacitinib Citrate)

化学名：3-[(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitrile monocation

分子式：C₁₆H₂₀N₆O · C₆H₈O₇

分子量：504.49

構造式：



性状：本品は白色の粉末である。本品はN,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

【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。

※※関節リウマチ

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤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。
2. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

※※潰瘍性大腸炎

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

【包装】

ゼルマツ錠 5 mg : 28錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験 [L20120705046]
- 2) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布 [L20120705038]
- 3) 社内資料：がん原性試験 [L20120705045]
- 4) 社内資料：単回及び反復投与毒性試験(サル) [L20120705041]
- 5) Borie, D. C. et al. : Transplantation 80(12) : 1756, 2005 [L20110811076]
- 6) 社内資料：外国第Ⅱ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 [L20140701001]
- 7) 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 [L20140701002]
- 8) 社内資料：健康成人における薬物動態(単回及び反復投与) [L20120705067]
- 9) 社内資料：関節リウマチ患者におけるポピュレーションPK解析 [L20120705091]

※※10) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーションPK解析

- [L20180327010]
- 11) 社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討 [L20120705064]
 - 12) 社内資料：健康成人における食事の影響 [L20120705065]
 - 13) 社内資料：in vitroでの血漿蛋白結合率の検討 [L20120705092]
 - 14) 社内資料：in vitroでの各種蛋白との結合率の検討 [L20120705093]
 - 15) 社内資料：血球への移行の検討 [L20120705094]
 - 16) 社内資料：健康成人におけるマスバランスの検討 [L20120705066]
 - 17) 社内資料：in vitroでの代謝の検討 [L20120705095]
 - 18) 社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討 [L20120705096]
 - 19) 社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響 [L20120705097]
 - 20) 社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験 [L20120705098]
 - 21) 社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討 [L20120705099]
 - 22) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT2) 阻害作用の検討 [L20120705100]
 - 23) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討 [L20120705077]
- ※※24) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター(hOCT1)の基質としての評価試験 [L20180327006]
- ※※25) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター(hOCT2)の基質としての評価試験 [L20180327007]
- 26) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(hOATP1B1) 阻害作用の検討 [L20120705101]
 - 27) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(hOATP1B3) 阻害作用の検討 [L20120705102]
 - 28) Giacomini, K. M. et al. : Nat Rev Drug Discov 9(3) : 215, 2010 [L20130325001]
- ※※29) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(hOATP1B1及びhOATP1B3)の基質としての評価試験 [L20180327008]
- ※※30) 社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討 [L20180327009]
- 31) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用 [L20120705068]
- ※※32) Gupta, P. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(1) : 72, 2014 [L20160510123]
- 33) 社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用 [L20120705072]
 - 34) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用 [L20120705074]
- ※※35) Gupta, P. et al. : Br J Clin Pharmacol 74(1) : 109, 2012 [L20120713047]
- ※※36) Menon, S. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 5(5) : 336, 2016 [L20160927082]
- ※※37) Klamerus, K. J. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(6) : 499, 2014 [L20160217001]
- ※※38) Krishnaswami, S. et al. : J Clin Pharmacol : 54(1) : 46, 2014 [L20131113227]
- ※※39) Lawendy, N. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(6) : 421, 2014 [L20160217002]
- 40) Tanaka, Y. et al. : Arthritis Care Res 63(8) : 1150, 2011 [L20110811041]
 - ※※41) Tanaka, Y. et al. : Mod Rheumatol 25(4) : 514, 2015 [L20150630132]
 - 42) Fleischmann, R. et al. : Arthritis Rheum 64(3) : 617, 2012 [L20120314078]
 - 43) Burmester, G. R. et al. : Lancet 381(9865) : 451, 2013 [L20130212001]
 - 44) Fleischmann, R. et al. : N Engl J Med 367(6) : 495, 2012 [L20120914175]
 - 45) 社内資料：外国第Ⅲ相試験(DMARD効果不十分例、DMARD併用) [L20120705081]
 - 46) van Vollenhoven, R. F. et al. : N Engl J Med 367(6) : 508, 2012 [L20120914072]
 - 47) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 65(3) : 559, 2013 [L20130314182]
- ※※48) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験(A3921094試験) [L20180327027]
- ※※49) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験(A3921096試験) [L20180327029]
- ※※50) Lichtenstein, G. R. et al. : J Crohns Colitis 12(Suppl. 1) : S048, 2018 [L20180405003]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

※【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



®登録商標
009
PAA106668

(新聞発表用)

1	販売名	ジェミーナ配合錠
2	一般名	レボノルゲストレル/エチニルエストラジオール
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社
4	成分・含量	1錠中にレボノルゲストレル0.09mg及びエチニルエストラジオール0.02mgを含有
5	用法・用量	下記のいずれかを選択する。 ・ 1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。 ・ 1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
6	効能・効果	月経困難症
7	備考	本剤は、卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤である。 別紙として「添付文書(案)」を添付する。

処方箋医薬品^注ジェミーナ[®]配合錠Jemina[®] tablets

レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合製剤

承認番号	
薬価収載	
販売開始	2018年〇月
国際誕生	2018年〇月

貯法：遮光・気密容器
使用期限：外箱に表示

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）】

1. 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
2. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕
3. 診断の確定していない異常性器出血のある患者〔性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕
4. 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者〔血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。〕
5. 35歳以上で1日15本以上の喫煙者〔心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕（「重要な基本的注意」(7)の項参照）
6. 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者〔前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。〕
7. 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕
8. 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕
9. 血栓性素因のある患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕
10. 抗リン脂質抗体症候群の患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕
11. 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者〔血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある。〕（「重要な基本的注意」(6)の項参照）
12. 重篤な肝障害のある患者〔代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。〕
13. 肝腫瘍のある患者〔症状が増悪することがある。〕
14. 脂質代謝異常のある患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。〕
15. 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。〕
16. 耳硬化症の患者〔症状が増悪することがある。〕
17. 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕
18. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
19. 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
20. 骨成長が終了していない可能性がある患者〔骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。〕
21. オムピタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を服用中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ジェミーナ配合錠	
成分・含量 (1錠中)	レボノルゲストレル	0.09mg
	エチニルエストラジオール（日局）	0.02mg

添加物	無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径	6.1mm	
	厚さ	3.2mm	
	重量	110mg	
識別コード	NPC33		

【効能・効果】

月経困難症

【用法・用量】

下記のいずれかを選択する。

- ・1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を1周期とし、出血が終わっているか続けているかにかかわらず、29日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
- ・1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を1周期とし、出血が終わっているか続けているかにかかわらず、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 毎日一定の時刻に服用させること。
2. 本剤の服用にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。
3. 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。
4. 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおりに服用を継続すること。

【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) 子宮筋腫のある患者〔筋腫の腫大を促すことがあるので、定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。〕
 - (2) 40歳以上の患者〔一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。〕
 - (3) 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕
 - (4) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者〔エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もあるので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。〕
 - (5) 喫煙者（「禁忌」5.の項参照）
 - (6) 肥満の患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

- (7) 血栓症の家族歴を持つ患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕
- (8) 前兆を伴わない片頭痛の患者〔脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。〕
- (9) 心臓弁膜症の患者（「禁忌」7.の項参照）
- (10) 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者（「禁忌」15.の項参照）
- (11) 耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕
- (12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕
- (13) 肝障害のある患者（「禁忌」12.の項参照）
- (14) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者〔ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。〕
- (15) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕
- (16) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。
- (2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず**血栓症**があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。

- (3) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

- (4) 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (5) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

- (6) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。（「禁忌」11.の項参照）

- (7) 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が增大するとの報告があるので、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。（「禁忌」5.の項参照）

- (8) 本剤の投与に際しては、患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は**6ヵ月毎の検診**を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。

- (9) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。（「慎重投与」4.の項参照）

- (10) 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。

- (11) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

- (12) 服用中に不正性器出血が長期間持続する場合は、膣細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。

- (13) 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。

- (14) 本剤の投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

- (15) 本剤を21日投与7日休薬の用法・用量で服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

- (16) 本剤の服用方法を遵守していない場合等等かの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師に相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

- (17) 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良をきたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。

- (18) 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

- (19) 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

3. 相互作用

(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
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤（ヴィキラックス）	エチニルエストロジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明

(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
副腎皮質ホルモン ブドニゾン 等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール チザニジン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブテン	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素（CYP3A4等）を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート		これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルピナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォニアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
テラプレビル	エチニルエストラジオールのAUCが低下するおそれがある。	機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル（リトナビル併用時）		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
エファビレンツ	レボノルゲストレルの血中濃度が低下するおそれがある。	
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤		この薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C9）を

エトラピリン		阻害すると考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。本剤がボリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明
セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート）含有食品	本剤の効果が減弱化及び不正性器出血の発現率が増大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。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

4. 副作用

月経困難症を対象とした臨床試験では、241症例に投与され、副作用（臨床検査値異常を含む）は、全解析対象例（241例）の88.8%（214例）に認められた。（承認時）

[21日投与7日休薬群（プラセボからの切り替え症例を含む）]
全解析対象例（155例）の83.2%（129例）に副作用が認められた。主なものは、不正子宮出血105例（67.7%）、希発月経42例（27.1%）、月経過多29例（18.7%）、下腹部痛22例（14.2%）、悪心14例（9.0%）、頭痛9例（5.8%）であった。

[77日投与7日休薬群]
全解析対象例（86例）の98.8%（85例）に副作用が認められた。主なものは、不正子宮出血82例（95.3%）、希発月経74例（86.0%）、月経過多28例（32.6%）、無月経27例（31.4%）、下腹部痛27例（31.4%）、頭痛11例（12.8%）、悪心10例（11.6%）、過少月経5例（5.8%）であった。

(1) 重大な副作用

血栓症（頻度不明）：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわ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

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注3)}			発疹
血液		貧血、鉄欠乏性貧血	
内分泌代謝 ^{注4)}		浮腫、体重増加	

精神神経	頭痛	不快気分、浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、回転性めまい、倦怠感	神経過敏、抑うつ
眼注4)		閃輝暗点	網膜血流障害による視力障害
循環器		動悸、静脈瘤、ほてり、末梢性浮腫、血圧上昇	
消化器	悪心	食欲亢進、食欲減退、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、痔核、胃炎、嘔吐、口渇	口内炎
肝臓注4)			肝機能異常、黄疸
皮膚		ざ瘡	色素沈着注5)
筋・骨格		背部痛、四肢痛	肩こり
卵巣		卵巣嚢胞	
子宮	下腹部痛、無月経、月経過多、不正子宮出血、希発月経	子宮平滑筋腫、月経困難症、過少月経、頻発月経、月経前症候群、膈分泌	経血量変化
乳房		乳房硬結、乳房痛、乳汁漏出症、乳房不快感	乳房腫大、乳汁分泌、乳房萎縮
臨床検査		ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血中LDH 増加、血中トリグリセリド増加、フィブリンD ダイマー増加、 γ -GTP 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、プラスミノーゲン減少、プラスミノーゲン増加、プロテインC 減少、プロトロンビン時間延長、赤血球数減少、アンチトロンビンIII 減少、プロテインS 減少、血小板数増加	総コレステロール上昇
その他		突発性難聴、呼吸困難、腋窩痛	カンジダ膈炎、熱感、冷感、代償性鼻出血

注1) 発現頻度は承認時までの臨床試験結果に基づき記載した。

注2) 同一成分の製剤の添付文書内容に基づき記載した。

注3) 投与を中止すること。

注4) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注5) 長時間太陽光を浴びないよう注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦には投与しないこと。
- 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。]
- 授乳中の患者には投与しないこと。[母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総T₃、総T₄の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

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

- 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25~4.0倍高くなるとの報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊薬服用開始の最初の1年間に於いて最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。
- 外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。
- 外国で、経口避妊薬を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍(肝癌)の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。
- 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。
- 外国で、経口避妊薬の服用により全身性エリテマトーデス(SLE)の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。
- 外国で、経口避妊薬の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度¹⁾

健康成人女性13例への本剤(レボノルゲストレル0.09mg、エチニルエストラジオール0.02mg)21日間反復投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レボノルゲストレル	67.0±29.6	5.3±1.8	1.3±0.4	28.4±7.0
エチニルエストラジオール	0.603±0.241	0.067±0.032	1.6±0.8	14.3±3.4

(n=13、平均値±標準偏差)

2. 代謝^{2,3)}

レボノルゲストレルの主要代謝物は3 α ,5 β -テトラヒドロノルゲストレルであり、ほとんどがグルクロン酸抱合体として存在する。エチニルエストラジオールは肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物へ変換され、その後硫酸抱合、あるいはグルクロン酸抱合を受ける(ヒト)。

3. 排泄^{2,4)}

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールは、いずれも糞尿中に排泄された(ヒト)。

【臨床成績】

第Ⅲ相長期投与比較試験(無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)⁵⁾

月経困難症患者(21日投与7日休薬群：16~50歳、平均32.1歳、77日投与7日休薬群：17~48歳、平均31.6歳、プラセボ群：18~47歳、平均33.1歳)を対象としたプラセボ対照比較試験において、月経困難症スコア合計^{2b)}の投与前から3周期(1~3周期の平均)までの変化量は、21日投与7日休薬群及び77日投与7日休薬群のいずれもプラセ

ボ群と比較して有意差が認められた。また、月経困難症に対する効果は投与52週まで持続することが確認された。

月経困難症スコア合計の投与前から3周期（1～3周期の平均）までの変化量の群間比較

	1～3周期 変化量 ^{*,**}	群間差 ^{*,**}	P値 ^{**,***}
21日投与7日休薬群 (n=81)	-1.8±0.12	-0.9±0.16	<0.001
77日投与7日休薬群 (n=86)	-3.1±0.12	-2.2±0.16	<0.001
プラセボ群 (n=78)	-0.9±0.13	-	-

* 最小二乗平均値±標準誤差

** 投与群と観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造にCompound Symmetryを仮定した混合効果モデル

*** シミュレーション法により検定の多重性を調整

注6) 月経困難症スコア合計（月経困難症の程度+鎮痛薬の使用）

	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

【薬効薬理】

本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、プロスタグランジンの産生を抑制し、子宮平滑筋収縮等による疼痛を緩和すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

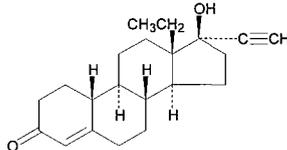
一般名：レボノルゲストレル（Levonorgestrel）

化学名：(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式：C₂₁H₂₈O₂

分子量：312.45

構造式：



性状：白色の粉末である。

テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：232～239℃

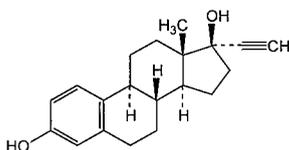
一般名：エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）

化学名：19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol

分子式：C₂₀H₂₄O₂

分子量：296.40

構造式：



性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：180～186℃又は142～146℃

【承認条件】

【包装】

PTP63錠（21錠×3）、PTP84錠（28錠×3）

【主要文献】

- 1) ノーベルファーマ株式会社 社内資料（健康成人女性への反復投与試験）
- 2) Sisenwine SF, et al. Drug Metab. Dispos. 1975; 3: 180-188.
- 3) Orme ML'E, et al. Clin. Pharmacokinet. 1983; 8: 95-136.
- 4) Speck U, et al. Contraception. 1976; 14: 151-163.
- 5) ノーベルファーマ株式会社 社内資料（第Ⅲ相長期投与比較試験－無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）

【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。

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

あすか製薬株式会社 くすり相談室

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

TEL：0120-848-339

FAX：03-5484-8358

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

提携

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	トレリーフ錠 25 mg、同 OD 錠 25 mg
2	一般名	ゾニサミド
3	申請者名	大日本住友製薬株式会社
4	成分・含量	トレリーフ錠 25 mg : 1 錠中にゾニサミド 25 mg 含有 トレリーフ OD 錠 25 mg : 1 錠中にゾニサミド 25 mg 含有
5	用法・用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。 <u>1. パーキンソン病</u> 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善には、1 日 1 回 50 mg を経口投与する。 <u>2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム</u> <u>通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。</u> (下線部：今回追加)
6	効能・効果	<u>1. パーキンソン病</u> (レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合) <u>2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム</u> (レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合) (下線部：今回追加)
7	備考	本剤は、ゾニサミドを有効成分とする抗パーキンソン剤であり、今回「レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム」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。



日本薬局方 ゾニサミド錠

トレリーフ錠25mg

TRELIEF[®]

貯法: 気密容器・室温保存

使用期限: 外箱等に記載

注意: 開封後は湿気を避けて保存すること。

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22100AMX00397
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年3月
再審査結果	2014年3月
効能追加	20XX年XX月
国際誕生	1989年3月

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

■組成・性状

販売名	トレリーフ錠 25mg		
有効成分	1錠中ゾニサミド 25mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄		
色・剤形	淡黄色のフィルムコート錠		
外形			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	約 6.6	約 3.1	約 104
識別コード	DS024		

■効能・効果

1. パーキンソン病

(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

(レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合)

■用法・用量

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

1. パーキンソン病

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動(wearing-off現象)の改善には、1日1回50mgを経口投与する。

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。

【用法・用量に関する使用上の注意】

- ゾニサミドをてんかん(本剤の承認外効能・効果)の治療目的で投与する場合には、てんかんの効能・効果を有する製剤(エクセグラン等)を用法・用量どおりに投与すること。
- パーキンソン病に対する本剤の1日50mg投与において、1日25mg投与時を上回るon時の運動機能の改善効果は確認されていない。〔「臨床成績」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)

重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがあるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2)運用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- (3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (4)発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕
- (5)本剤投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。
フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	MAO-B阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、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といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。
レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。

4. 副作用

＜パーキンソン病の場合＞

用量追加承認までの臨床試験 842 例中 393 例(46.7%)に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは眠気(8.4%)、食欲不振(6.7%)、ジスキネジア(5.7%)、悪心(4.8%)、幻覚(4.4%)、気力低下(4.2%)等であった。(用量追加承認時)

特定使用成績調査 542 例中 62 例(11.4%)に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものはめまい・ふらつき(2.4%)、幻覚(1.7%)、ジスキネジア(1.5%)等であった。(再審査終了時)

＜レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムの場合＞

承認時までの臨床試験 435 例中 120 例(27.6%)に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは体重減少(5.3%)、眠気(3.2%)、食欲不振(2.5%)、発疹(1.6%)、幻覚(1.6%)、精神症状の悪化(1.6%)、転倒(1.6%)等であった。(承認時)

＜てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合＞

承認までの臨床試験 1,008 例及び使用成績調査・特別調査 5,368 例の合計 6,376 例中 1,575 例(24.7%)に副作用がみられた。主なものは眠気(11.7%)、食欲不振(4.9%)、γ-GTP・ALP・ALT(GPT)・AST(GOT)の上昇等(2.1%)、無気力・自発性低下(3.8%)、運動失調(3.0%)、悪心・嘔吐(2.7%)、倦怠・脱力感(2.2%)、精神活動緩慢化(2.1%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群 (1%未満)

本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満^{注1)})、紅皮症(剥脱性皮膚炎) (頻度不明)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水泡・びらん、痒痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) 過敏症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球病(頻度不明)、血小板減少 (1%未満)

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。

5) 急性腎障害(頻度不明)

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) 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害(0.1%未満^{注1)})、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。

8) 横紋筋融解症(1%未満)

観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

9) 腎・尿路結石(1%未満)

観察を十分に行い、腎痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 発汗減少に伴う熱中症(頻度不明)

発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。

発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照〕

11) 幻覚(1%以上)、妄想(1%未満)、錯乱(1%未満)、せん妄(1%未満)等の精神症状

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)に使用した場合の頻度

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満
過敏症 (注 2)		発疹、湿疹、痒痒感
精神神経系	眠気(5%以上)、ジスキネジア ^{注2)} 、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、幻視・幻聴	精神活動緩慢化、不安・不穏、精神症状の悪化、感覚異常、無気力・自発性低下、異常感、激越、行動異常、興奮、認知症の悪化、意識消失、異常な夢、自殺企図、ジストニア、しびれ感、認知障害
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮
消化器	食欲不振(5%以上)、悪心、口渇、胃不快感、便秘	嘔吐、下痢、味覚異常、胸やけ、腹部膨満感、流涎、胃炎、嚥下障害、胃痛、歯周炎、腹部不快感、胃潰瘍、口内炎、歯肉炎
血液		白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、貧血、顆粒球減少、血小板減少、好酸球増多
肝臓	ALT(GPT)、ALP、AST(GOT)、LDH 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常
腎・泌尿器	BUN 上昇	排尿障害、頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性、膀胱炎
その他	体重減少、CK(CPK)上昇、立ちくらみ、浮腫、倦怠感	脱力感、転倒、発熱、血中カリウム減少、トリグリセリド上昇、腰痛、視覚障害、四肢痛、脱水、気管支炎、筋肉痛、血中尿酸上昇、血糖上昇、呼吸困難、前立腺炎、打撲、汗疹、関節痛、顔面潮紅、血中コレステロール上昇、骨折、体重増加、脱毛、白内障、副鼻腔炎

注 2) 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。

＜てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合＞

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 (注 3)	発疹、痒痒感			
皮膚			多形紅斑、脱毛	
精神神経系	眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦燥、	眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様	不機嫌、離人症	

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
	記憶・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調	症状、被害念慮、不随意運動・振戦、感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害		
眼	複視・視覚異常	眼振	眼痛	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	胃痛・腹痛、下痢、流涎、口渇	口内炎、しゃっくり、便秘	
血液		白血球減少、貧血、血小板減少		好酸球増多
腎・泌尿器		排尿障害・失禁	蛋白尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇、血尿、結晶尿、頻尿	
その他	体重減少、倦怠・脱力感	発汗減少、発熱、胸部圧迫感、免疫グロブリン低下 (IgA、IgG 等)	動悸、喘鳴、乳腺腫脹、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下、高アンモニア血症	代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、味覚異常

注 3) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能等)が低下しているの、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
〔妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が奇形(心室中隔欠損、心房中隔欠損等)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(マウス、ラット、イヌ、サル)で流産、催奇形作用(口蓋裂、心室中隔欠損等)が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕

(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。〕

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

8. 過量投与

症状 昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。

処置 特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入等の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

(1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

(2)血清免疫グロブリン(IgA、IgG 等)の異常があらわれることがある。

(3)パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、本剤を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の副作用発現割合は 0.24% (2/842 例)であった。また、パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象とした国内臨床試験では、自殺又は自殺関連行為の副作用は発現していない。

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

(4)海外で実施されたゾニサミド製剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6~ 3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。なお、海外臨床試験におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は 0.45% であり、プラセボ群では 0.23% であった。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与

(健康成人 12 例、25mg 空腹時 1 回投与)

Tmax(h) ^{a)}	Cmax(μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (μg・h/mL) ^{b)}
4.0(1-10)	0.118±0.018	94.0±26.3	6.68±1.57

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

(2) 反復投与

パーキンソン病患者に 1 日 1 回 25mg 又は 50mg を反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ 1.14±0.48 μg/mL(108 例の平均値±標準偏差)、2.57±0.86 μg/mL(105 例の平均値±標準偏差)であった。また、パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者に 1 日 1 回 25mg 又は 50mg を反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ 1.43±0.34 μg/mL(39 例の平均値±標準偏差)、3.43±1.34 μg/mL(37 例の平均値±標準偏差)であった。

(3) 食事の影響

健康成人 12 例において、空腹時及び食後に 25mg 単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった。

2. 血清蛋白結合率¹⁾

48.6% (in vitro、ヒト血清、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路²⁾

主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路: 主として尿中

排泄率²⁾: 投与後 2 週間における尿中排泄率は、未変化体として 28.9~47.8%、主代謝物(イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体)として 12.4~18.7% であった。これらは投与量の 47.6~60.2% であった。〔健康成人、200mg 1 回又は 2 回及び 400mg 2 回(承認外用量)投与〕

5. 代謝酵素³⁾

チトクローム P-450 分子種: 主として CYP3A

6. 腎機能障害患者における薬物動態⁴⁾

[外国人、300 mg 1 回(承認外用量)投与]

クレアチンクリアランス (mL/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R ^{a)} (mL/min)	Ae ^{b)} (%)
>60	3.3	3.64	58	3.42	16.8
20~60	4.3	3.73	58	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	2.23	13.3

a) 腎クリアランス

b) 尿中排泄率(投与後 8 日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)

腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

■臨床成績

<パーキンソン病>

1. 後期第II相/第III相試験

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤 25mg 投与群ではプラセボ(投与)群に比べ主要評価項目とした UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III 合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量 (最終評価時 - ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	81	22.9	21.0	-2.0	0.8	-
25mg群	76	26.5	19.9	-6.3	0.8	p<0.001
50mg群	82	22.5	16.9	-5.8	0.8	p=0.003

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett 検定(vs プラセボ群)

2. 第III相試験 (運動機能スコアによる評価)

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者 (UPDRS Part III 合計スコア 10 点以上) を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤 25mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III 合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量 (最終評価時 - ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	63	21.5	18.7	-2.9	0.9	-
25mg群	61	21.4	15.6	-5.9	0.9	p=0.029
50mg群	60	23.3	17.6	-5.5	0.9	p=0.073

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett 検定(vs プラセボ群)

3. 第III相試験 (off 時間による評価)

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていない、wearing-off 現象を発現したパーキンソン病患者 (off 時間が 1 日 2 時間以上発現) を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤 50mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした off 時間が短縮し、有効性が認められた。

off 時間(時間/日)及び変化量 (最終評価時 - ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	129	6.303	6.300	-0.011	0.173	-
25mg群	125	6.435	5.991	-0.436	0.176	p=0.086
50mg群	121	6.377	5.657	-0.719	0.179	p=0.005

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) 閉検定手順(vs プラセボ群)

<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム>

1. 第III相試験⁵⁾

レボドパ製剤を 12 週間以上連続して服用中のパーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤 25mg 投与群はプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS Part III 合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。(本試験では、本剤の投与群として 25mg 投与群、50mg 投与群の 2 群を設定した。本剤のレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は 1 日 25mg である。)

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量 (12 週時 - ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	118	30.5	29.2	-1.4	0.6	-
25mg群	117	31.9	28.1	-4.1	0.6	p=0.005

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とし、投与群、評価時期とその交互作用、実施医療機関を含む MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) 法で算出。

b) Hochberg 法により多重性を調整。

■薬効薬理

1. レボドパ作用の増強効果⁶⁾

レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起運動亢進に対して増強効果を示す。

2. レボドパ作用の延長効果⁷⁾

6-ヒドロキンドパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体のドパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット(片側 6-OHDA 処置ラット)におけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示す。

3. 実験的 wearing-off 現象の改善効果⁸⁾

片側 6-OHDA 処置ラットへの高用量塩酸メチルドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)反復投与により惹起した実験的 wearing-off 現象に対して改善効果を示す。

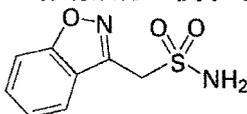
4. 作用機序

作用機序はまだ完全に解明されていないが、片側 6-OHDA 処置ラットを用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラット及びサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中の MAO 活性を阻害し、その阻害作用は比較的 MAO の B 型に選択性を示す⁹⁾。

さらに、T 型 Ca チャネル及び Na チャネル (ともにヒト遺伝子組換えタンパク質) に対して、それぞれのチャネルにおける電流の阻害作用を示す¹⁰⁾。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：ゾニサミド Zonisamide

化学名：1,2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide

分子式：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：164～168℃

分配係数：1.04(クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温)

■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

トレリーフ錠 25mg：[PTP] 30 錠(10 錠×3)、100 錠(10 錠×10)

■主要文献

- 1) Matsumoto, K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 33 : 961, 1983
- 2) Ito, T. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 32 : 1581, 1982
- 3) Nakasa, H. et al. : Mol. Pharmacol., 44 : 216, 1993
- 4) 大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 5) 大日本住友製薬資料：レビー小体型認知症患者対象臨床試験 (第3相試験)
- 6) 大日本住友製薬資料：レボドパ作用の増強効果
- 7) 大日本住友製薬資料：レボドパ作用の延長効果
- 8) 大日本住友製薬資料：実験的 Wearing-off 現象の改善効果

9) 大日本住友製薬資料：脳内ドパミンレベル増加作用及びMAO
阻害作用

10) 大日本住友製薬資料：チャンネル阻害作用

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町 2-6-8

® 登録商標



パーキンソン病治療薬・レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム治療薬

劇薬
 処方箋医薬品⁽²⁾

(レボドパ賦活剤)
トレリーフOD錠25mg

劇薬
 処方箋医薬品⁽²⁾

パーキンソン病治療薬(レボドパ賦活剤)
トレリーフOD錠50mg
TRETRIEF®

	OD錠25mg	OD錠50mg
承認番号	22600AMX00957	22900AMX00642
薬師収載	2014年12月	2017年12月
販売開始	2015年2月	2017年12月
効能追加	20XX年XX月	—
国際誕生	1989年3月	

貯法: 気密容器・室温保存
 使用期限: 外箱等に記載
 注意: 開封後は湿気を避けて保存すること。

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

ゾニサミド口腔内崩壊錠

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

■組成・性状

販売名	トレリーフ OD錠25mg	トレリーフ OD錠50mg
有効成分	1錠中ゾニサミド25mg	1錠中ゾニサミド50mg
添加物	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄
色・剤形	白色～帯黄白色の素錠	微黄白色～淡黄白色の割線入り素錠
外形		
大きさ	直径(mm) 約8 厚さ(mm) 約3.2 重さ(mg) 約200	直径(mm) 約10.5 厚さ(mm) 約3.8 重さ(mg) 約400
識別コード	DS023	—

■効能・効果

<トレリーフ OD錠 25mg>

1. パーキンソン病

(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

(レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合)

<トレリーフ OD錠 50mg>

パーキンソン病

(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

■用法・用量

<トレリーフ OD錠 25mg>

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

1. パーキンソン病

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動(wearing-off現象)の改善には、1日1回50mgを経口投与する。

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。

<トレリーフ OD錠 50mg>

パーキンソン病

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動(wearing-off現象)の改善には、1日1回50mgを経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. ゾニサミドをてんかん(本剤の承認外効能・効果)の治療目的で投与する場合には、てんかんの効能・効果を有する製剤(エクセグラン等)を用法・用量どおりに投与すること。
2. パーキンソン病に対する本剤の1日50mg投与において、1日25mg投与時を上回るon時の運動機能の改善効果は確認されていない。〔「臨床成績」の項参照〕
3. 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがあるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2)運用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- (3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (4)発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕
- (5)本剤投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。
フェニトイン	眠振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されて

	濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	いる。
三環系抗うつ剤 Amitriptyline 等 四環系抗うつ剤 Maprotiline 等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、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といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用による と考えられる。
レセルピン誘導体 Reserpine 等	本剤の作用が减弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 Chlorpromazine 等 プロクロフェノン系薬剤 Haloperidol 等 スルピリド Metoprolol		脳内ドパミン受容体を遮断する。

4. 副作用

<パーキンソン病の場合>

用量追加承認までの臨床試験 842 例中 393 例(46.7%)に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは眠気(8.4%)、食欲不振(6.7%)、ジスキネジア(5.7%)、悪心(4.8%)、幻覚(4.4%)、気力低下(4.2%)等であった。(トレリーフ錠の用量追加承認時)

特定使用成績調査 542 例中 62 例(11.4%)に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものはめまい・ふらつき(2.4%)、幻覚(1.7%)、ジスキネジア(1.5%)等であった。(トレリーフ錠の再審査終了時)

<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムの場合>

承認時までの臨床試験 435 例中 120 例(27.6%)に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは体重減少(5.3%)、眠気(3.2%)、食欲不振(2.5%)、発疹(1.6%)、幻覚(1.6%)、精神症状の悪化(1.6%)、転倒(1.6%)等であった。(承認時)

<てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合>

承認までの臨床試験 1,008 例及び使用成績調査・特別調査 5,368 例の合計 6,376 例中 1,575 例(24.7%)に副作用がみられた。主なものは眠気(11.7%)、食欲不振(4.9%)、 γ -GTP・ALP・ALT(GPT)・AST(GOT)の上昇等(2.1%)、無気力・自覚性低下(3.8%)、運動失調(3.0%)、悪心・嘔吐(2.7%)、倦怠・脱力感(2.2%)、精神活動緩慢化(2.1%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群 (1%未満)

本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]

2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満^{注1)})、紅皮症(剥脱性皮膚炎) (頻度不明)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱、びらん、痒痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) 過敏症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆(頻度不明)、血小板減少 (1%未満)

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。

5) 急性腎障害(頻度不明)

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) 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害 (0.1%未満^{注1)})、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。

8) 横紋筋融解症(1%未満)

観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

9) 腎・尿路結石(1%未満)

観察を十分に行い、腎疝痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 発汗減少に伴う熱中症(頻度不明)

発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照]

11) 幻覚(1%以上)、妄想(1%未満)、錯乱(1%未満)、せん妄(1%未満)等の精神症状

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)に使用した場合の頻度

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満
過敏症 (注 2)		発疹、湿疹、痒痒感
精神神経系	眠気(5%以上)、ジスキネジア ^{注2)} 、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、幻視・幻聴	精神活動緩慢化、不安・不穏、精神症状の悪化、感覚異常、無気力・自覚性低下、異常感、激越、行動異常、興奮、認知症の悪化、意識消失、異常な夢、自殺企図、ジストニア、しびれ感、認知障害
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮
消化器	食欲不振(5%以上)、悪心、口渇、胃不快感、便秘	嘔吐、下痢、味覚異常、胸やけ、腹部膨満感、流涎、胃炎、嚥下障害、胃痛、歯周炎、腹部不快感、胃潰瘍、口内炎、歯肉炎
血液		白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、貧血、顆粒球減少、血小板減少、好酸球増多
肝臓	ALT(GPT)、ALP、AST(GOT)、LDH 上昇	γ -GTP 上昇、肝機能異常
腎・泌尿器	BUN 上昇	排尿障害、頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性、膀胱炎
その他	体重減少、CK(CPK) 上昇、立ちくらみ、浮腫、倦怠感	脱力感、転倒、発熱、血中カリウム減少、トリグリセリド上昇、腰痛、視覚障害、四肢痛、脱水、気管支炎、筋肉痛、血中

		尿酸上昇、血糖上昇、呼吸困難、前立腺癌、打撲、汗疹、関節痛、顔面潮紅、血中コレステロール上昇、骨折、体重増加、脱毛、白内障、副鼻腔炎
--	--	--

注 2) 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。

＜てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合＞

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 (注 3)	発疹、癢痒感			
皮膚			多形紅斑、脱毛	
精神神経系	眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦燥、記憶・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調	眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様症状、被害念慮、不随意運動・振戦、感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害	不機嫌、離人症	
眼	複視・視覚異常	眼振	眼痛	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	胃痛・腹痛、下痢、流涎、口渇	口内炎、しゃっくり、便秘	
血液		白血球減少、貧血、血小板減少		好酸球増多
腎・泌尿器		排尿障害・失禁	蛋白尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇、血尿、結晶尿、頻尿	
その他	体重減少、倦怠・脱力感	発汗減少、発熱、胸部圧迫感、免疫グロブリン低下 (IgA、IgG 等)	動悸、喘鳴、乳腺腫脹、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下、高アンモニア血症	代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、味覚異常

注 3) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 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。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
〔妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が奇形(心室中隔欠損、心房中隔欠損等)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(マウス、ラット、イヌ、サル)で流産、催奇形作用(口蓋裂、心室中隔欠損等)が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕

(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。〕

＜てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合＞

発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。〔重要な基本的注意〕、「重大な副作用」の項参照〕

な基本的注意〕、「重大な副作用」の項参照〕

8. 過量投与

症状 昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。

処置 特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

(2) 服用時 本剤は舌の上のせ唾液を潤滑させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

10. その他の注意

(1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

(2) 血清免疫グロブリン(IgA、IgG 等)の異常があらわれることがある。

(3) パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、トレリーフ錠を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の副作用発現割合は 0.24% (2/842 例)であった。また、パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象とした国内臨床試験では、自殺又は自殺関連行為の副作用は発現していない。

＜てんかん(承認外効能・効果、用法・用量)の場合＞

(4) 海外で実施されたゾニサミド製剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6~ 3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。なお、海外臨床試験におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は 0.45%であり、プラセボ群では 0.23%であった。

■薬物動態

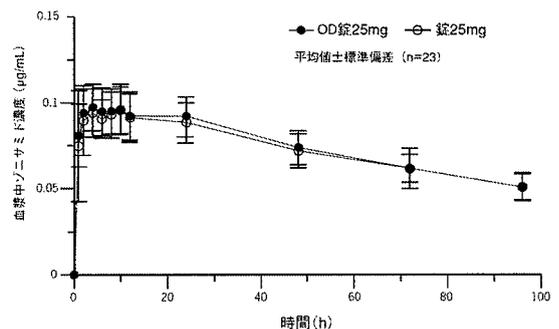
1. 血中濃度

(1) 単回投与

水で服用の結果(健康成人 23 例、空腹時ゾニサミドとして 25mg を 1 回投与)

剤形	Tmax(h) ^{a)}	Cmax (μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₉₆ (μg·h/mL) ^{b)}
トレリーフ OD錠25mg	8.0(1.0-12.0)	0.100 ± 0.015	96.6 ± 32.5	7.16 ± 0.93
トレリーフ錠25mg	4.0(1.0-24.0)	0.099 ± 0.015	99.1 ± 24.2	7.00 ± 0.87

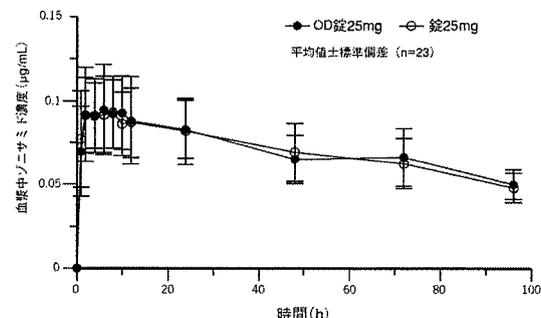
a) 中央値(最小値-最大値)、b) 平均値 ± 標準偏差



水なしで服用の結果(健康成人 23 例、空腹時ゾニサミドとして 25mg を 1 回投与)

剤形	Tmax(h) ^{a)}	Cmax (μg/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (μg·h/mL) ^{b)}
トレリーフ OD錠25mg	6.0(1.0-12.0)	0.101±0.027	119.1±39.2	6.83±1.54
トレリーフ錠25mg	4.0(1.0-12.0)	0.100±0.023	102.4±36.4	6.77±1.50

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差



(2) 反復投与

パーキンソン病患者に 1 日 1 回 25mg 又は 50mg を反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ $1.14 \pm 0.48 \mu\text{g/mL}$ (108 例の平均値±標準偏差)、 $2.57 \pm 0.86 \mu\text{g/mL}$ (105 例の平均値±標準偏差)であった。また、パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者に 1 日 1 回 25mg 又は 50mg を反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ $1.43 \pm 0.34 \mu\text{g/mL}$ (39 例の平均値±標準偏差)、 $3.43 \pm 1.34 \mu\text{g/mL}$ (37 例の平均値±標準偏差)であった。(トレリーフ錠のデータ)

(3) 生物学的同等性

健康成人にトレリーフ OD錠 25mg とトレリーフ錠 25mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(ゾニサミドとして 25mg)空腹時、水あり及び水なしで 1 回経口投与して血漿中ゾニサミド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。また、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、トレリーフ OD錠 50mg とトレリーフ OD錠 25mg は生物学的に同等とみなされた。

(4) 食事の影響

健康成人 12 例において、空腹時及び食後に 25mg 単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった。(トレリーフ錠のデータ)

2. 血清蛋白結合率²⁾

48.6% (in vitro、ヒト血清、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路³⁾

主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：主として尿中

排泄率³⁾：投与後 2 週間における尿中排泄率は、未変化体として 28.9~47.8%、主代謝物(イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体)として 12.4~18.7%であった。これらは投与量の 47.6~60.2%であった。(健康成人、200mg 1 回又は 2 回及び 400mg 2 回(承認外用量)投与)

5. 代謝酵素⁴⁾

チトクローム P-450 分子種：主として CYP3A

6. 腎機能障害患者における薬物動態⁵⁾

(外国人、300 mg 1 回(承認外用量)投与)

クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (h)	CL _r ^{a)} (mL/min)	Ac ^{b)} (%)
>60	3.3	3.64	58	3.42	16.8
20~60	4.3	3.73	58	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	2.23	13.3

- 腎クリアランス
 - 尿中排泄率(投与後 8 日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)
- 腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

■臨床成績

トレリーフ錠の国内臨床試験成績は以下のとおりであった。

<パーキンソン病>

1. 後期第 II 相/第 III 相試験

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、25mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III 合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量 (最終評価時 - ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	81	22.9	21.0	-2.0	0.8	-
25mg 群	76	26.5	19.9	-6.3	0.8	p<0.001
50mg 群	82	22.5	16.9	-5.8	0.8	p=0.003

投与期間：12 週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett 検定(vs プラセボ群)

2. 第 III 相試験 (運動機能スコアによる評価)

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者 (UPDRS Part III 合計スコア 10 点以上) を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、25mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III 合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量 (最終評価時 - ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	63	21.5	18.7	-2.9	0.9	-
25mg 群	61	21.4	15.6	-5.9	0.9	p=0.029
50mg 群	60	23.3	17.6	-5.5	0.9	p=0.073

投与期間：12 週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett 検定(vs プラセボ群)

3. 第 III 相試験 (off 時間による評価)

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていない、wearing-off 現象を発現したパーキンソン病患者 (off 時間が 1 日 2 時間以上発現) を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、50mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした off 時間が短縮し、有効性が認められた。

off 時間(時間/日)及び変化量 (最終評価時 - ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	129	6.303	6.300	-0.011	0.173	-
25mg 群	125	6.435	5.991	-0.436	0.176	p=0.086
50mg 群	121	6.377	5.657	-0.719	0.179	p=0.005

投与期間：12 週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) 閉検定手順(vs プラセボ群)

<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム>

1. 第 III 相試験⁶⁾

レボドパ製剤を 12 週間以上連続して服用中のパーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤 25mg 投与群はプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS Part III 合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。(本試験では、本剤の投与群として 25mg 投与群、50mg 投与群の 2 群を設定した。本剤のレビー小

体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は 1 日 25mg である。)

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量 (12 週時 - ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 ^{b)}
				調整平均値 ^{a)}	標準誤差 ^{a)}	
プラセボ群	118	30.5	29.2	-1.4	0.6	-
25mg 群	117	31.9	28.1	-4.1	0.6	p=0.005

投与期間：12 週間

a) ベースライン値を共変量とし、投与群、評価時期とその交互作用、実施医療機関を含む MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) 法で算出。

b) Hochberg 法により多重性を調整。

■薬効薬理

1. レボドパ作用の増強効果⁷⁾

レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起運動亢進に対して増強効果を示す。

2. レボドパ作用の延長効果⁸⁾

6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体のドパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット(片側 6-OHDA 処置ラット)におけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示す。

3. 実験的 wearing-off 現象の改善効果⁹⁾

片側 6-OHDA 処置ラットへの高用量塩酸メチルドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)反復投与により惹起した実験的 wearing-off 現象に対して改善効果を示す。

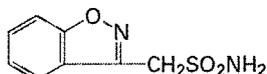
4. 作用機序

作用機序はまだ完全に解明されていないが、片側 6-OHDA 処置ラットを用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラット及びサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中の MAO 活性を阻害し、その阻害作用は比較的 MAO の B 型に選択性を示す¹⁰⁾。

さらに、T 型 Ca チャンネル及び Na チャンネル (ともにヒト遺伝子組換えタンパク質) に対して、それぞれのチャンネルにおける電流の阻害作用を示す¹¹⁾。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：ゾニサミド Zonisamide

化学名：1,2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide

分子式：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：164～168℃

分配係数：1.04(クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温)

■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

トレリーフ OD 錠 25mg：[PTP] 30 錠(10 錠×3)、100 錠(10 錠×10)

トレリーフ OD 錠 50mg：[PTP] 30 錠(10 錠×3)、100 錠(10 錠×10)

■主要文献

- 1) 大日本住友製薬資料：OD 錠 25mg と錠 25mg の生物学的同等性試験
- 2) Matsumoto, K. et al. : *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 33 : 961, 1983
- 3) Ito, T. et al. : *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 32 : 1581, 1982
- 4) Nakasa, H. et al. : *Mol. Pharmacol.*, 44 : 216, 1993
- 5) 大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 6) 大日本住友製薬資料：レビー小体型認知症患者対象臨床試験

(第3相試験)

- 7) 大日本住友製薬資料：レボドパ作用の増強効果
- 8) 大日本住友製薬資料：レボドパ作用の延長効果
- 9) 大日本住友製薬資料：実験的 Wearing-off 現象の改善効果
- 10) 大日本住友製薬資料：脳内ドパミンレベル増加作用及び MAO 阻害作用
- 11) 大日本住友製薬資料：チャンネル阻害作用

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

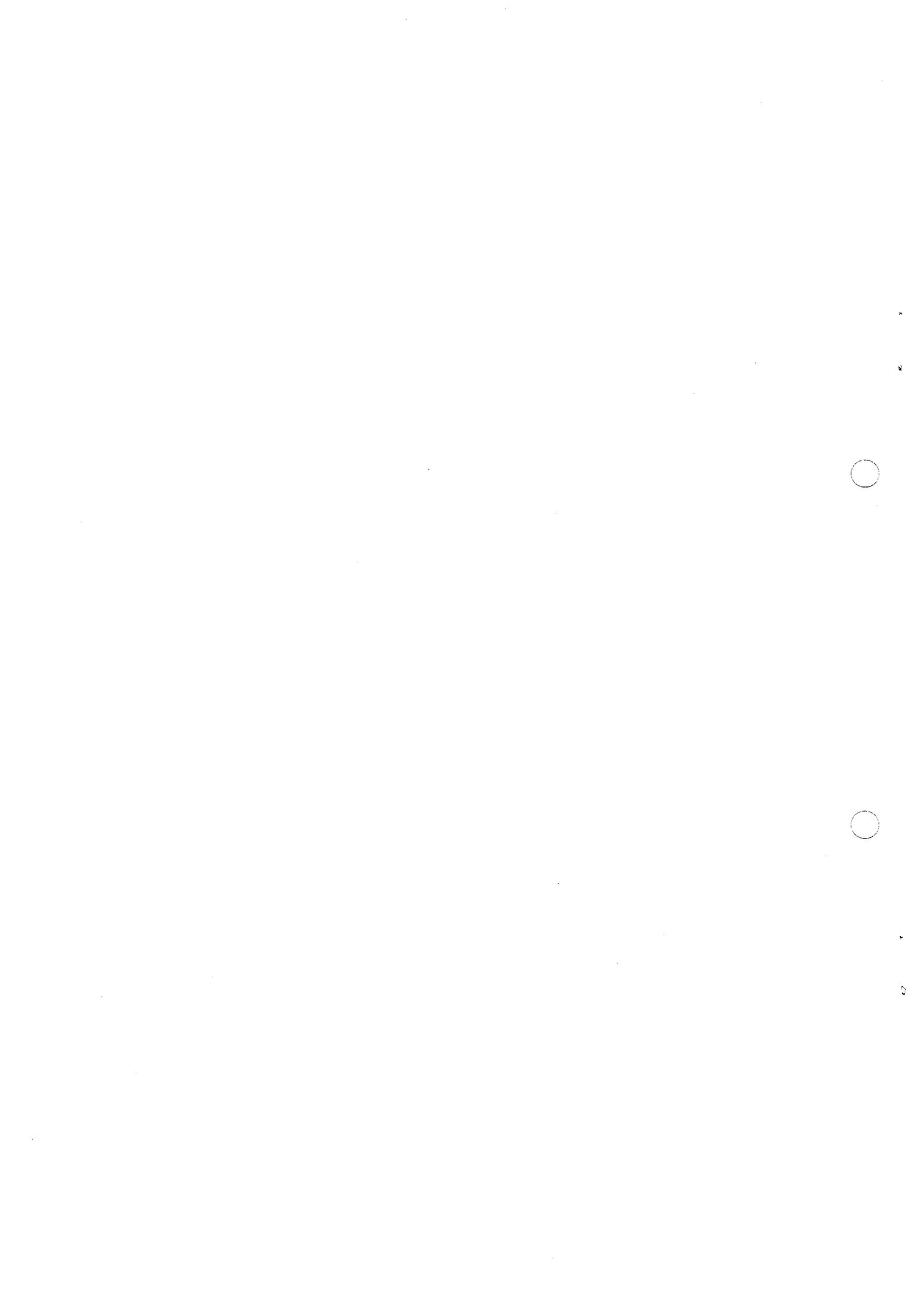
大阪市中央区道修町 2-6-8

® 登録商標



(新聞発表用)

1	販売名	ヌーカラ皮下注用 100 mg
2	一般名	メポリズマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にメポリズマブ (遺伝子組換え) 144 mg を含有する用時溶解注射剤
5	用法・用量	<u>気管支喘息</u> 通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ (遺伝子組換え) として1回100 mg を4週間ごとに皮下に注射する。 <u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u> 通常、成人にはメポリズマブ (遺伝子組換え) として1回300 mg を4週間ごとに皮下に注射する。(下線部は今回追加)
6	効能・効果	気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る) <u>既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u> (下線部は今回追加)
7	備考	本剤は、ヒト化抗ヒトインターロイキン-5モノクローナル抗体製剤であり、今回好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に関する効能・効果及び用法・用量について申請したものである。 添付文書を別紙として添付。



ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体

規制区分:

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

ヌーカラ皮下注用100mg

Nucala for s.c. injection

メボリズマブ(遺伝子組換え)製剤



承認番号	22800AMX00404
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年6月
効能追加	2018年5月
国際誕生	2015年11月

貯 法:凍結を避けて、遮光し、2~8℃で保存

使用期限:包装に表示

※※

【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】

本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

販売名		ヌーカラ 皮下注用100mg
有効成分	メボリズマブ(遺伝子組換え) ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.2mLに溶解した溶液1mL中に含まれる量は100mgである。*	144mg
添加物	精製白糖 リン酸水素ナトリウム七水和物 ポリソルベート80 その他添加物としてpH調節剤を含有する。	230.4mg 10.29mg 0.96mg
性状	白色の均一な塊で、溶解後は、無色~微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液	
pH	6.5~7.5(溶解後)	
浸透圧	575~900mOsm/kg(溶解後)	

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。メボリズマブ(遺伝子組換え)のセルバンクの培養に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分(カルボキシペプチダーゼB)及びウシの膵臓由来成分(トリプシン)を使用している。

*注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから100mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

※※【効能・効果】

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

※※ 効能・効果に関連する使用上の注意

1. 気管支喘息

- (1) 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
- (2) 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと(【臨床成績】の項参照)。

2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

※※【用法・用量】

気管支喘息

通常、成人及び12歳以上の小児にはメボリズマブ(遺伝子組換え)として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

通常、成人にはメボリズマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1バイアルあたり1.2mLの日局注射用水で用時溶解して使用すること。(【適用上の注意】の項参照)
溶液1mLがメボリズマブ(遺伝子組換え)の投与量100mgに相当する。

【使用上の注意】

※※ 1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- (2) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
- (3) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
- (4) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- (5) 本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。既に蠕虫類に感染している患者は本剤投与を開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。
- (6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者において、本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。(【臨床成績】の項参照)

※※ 2. 副作用

気管支喘息

重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(MEA115588)及び海外臨床試験(MEA115575)において、本剤100mgを投与された263例(32週間投与された194例(日本人17例含む)、24週間投与された69例(日本人含まず))中、60例(23%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは注射部位反応21例(8%)、頭痛14例(5%)、過敏症6例(2%)であった。(承認時)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(MEA115921)において、本剤300mgを投与された68例(日本人3例を含む)中、35例(51%)に副作用が報告された。その主なものは注射部位反応7例(10%)、頭痛5例(7%)、無力症4例(6%)、気道感染4例(6%)であった。(承認時)

(1) **重大な副作用**

アナフィラキシー(頻度不明[※])：アナフィラキシー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**

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 [※]
過敏症		過敏症反応(蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧)		
感染症			下気道感染症、咽頭炎、尿路感染	
精神神経系	頭痛			
呼吸器			鼻閉	
胃腸障害			上腹部痛	
皮膚			湿疹	
筋骨格系				背部痛
全身障害			発熱	
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感)			

注) MEA115588試験及びMEA115575試験の100mg皮下投与群、又はMEA115921試験の300mg皮下投与群で認められていない副作用については頻度不明とした。

3. **高齢者への投与**

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

4. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[サルでメボリズマブは胎盤を通過することが報告されている。]
- 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。[サルではメボリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。]

※※ 5. **小児等への投与**

- 気管支喘息においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症においては、小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

※※ 6. **適用上の注意**

- 投与経路：
皮下にのみ投与すること。
- 調製方法：
1) 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。
2) 21ゲージ注射針を装着した2~3mLシリンジを用いて、1バイアルあたり注射用水を1.2mL採取し、パイ

アル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は100mg/mLである。

- 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに15秒おきに10秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え5分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。
 - 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450rpm、10分以内の攪拌、あるいは1000rpm、5分以内の攪拌で溶解すること。
 - 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8時間以内に使用すること。8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。
 - 21~27ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を1つのバイアルから1mL採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。
- (3) 投与时：
- 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。
 - 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。
 - 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。
 - 同一箇所を繰り返し注射することは避けること。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者には、100mgずつ3カ所に分けて投与し、各注射部位は5cm以上離すこと。

※※【薬物動態】

1. **血中濃度**

(1) **健康成人**

1) **外国人健康成人**

外国人健康成人にメボリズマブ250mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移を以下に示す(図-1)。メボリズマブを上腕部に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75%であった(表-1)。上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与したとき、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった。

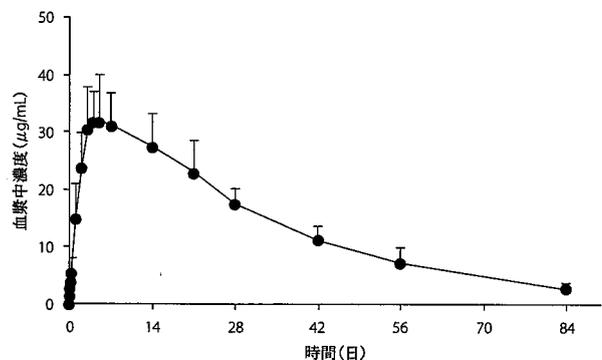


図-1 外国人健康成人にメボリズマブ250mgを上腕部に単回皮下投与したときの血漿中メボリズマブ濃度推移(平均値+SD、12例)

表-1 外国人健康成人にメボリズマブ250mgを単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与(上腕部)(12例)	静脈内投与(前腕静脈)(12例)
AUC _(0-∞) (µg·day/mL)	1238 (228)	1557 (250)
C _{max} (µg/mL)	34.9 (7.3)	109 (17)
t _{max} ^(注1) (日)	5.0 (3.0-14.0)	0.08 (0.02-0.2)
t _{1/2} (日)	20.4 (2.6)	18.5 (2.3)
絶対的バイオアベイラビリティ ^(注2)	0.75 (0.66, 0.86)	NA

平均値(SD)
注1) 中央値(範囲)
注2) 点推定値(90%信頼区間)

2) 日本人健康成人¹⁾

日本人健康成人35例を対象にメボリズマブ10、75、250及び、750mgを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す(表-2)。

表-2 日本人健康成人にメボリズマブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (6例)	75mg (6例)	250mg (7例)	750mg (7例)
AUC _(0-∞) ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	54.63 (12.27)	493.36 (41.07)	1698.66(172.17)	4495.64 (413.79)
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.87 (0.27)	26.46 (1.81)	79.26 (11.60)	253.65 (28.28)
t _{max} ^(注1) (日)	0.042 (1*) (0.02-0.04)	0.104 (2.5*) (0.04-0.17)	0.042 (1*) (0.02-0.08)	0.021 (0.5*) (0.02-0.33)
t _{1/2} (日)	27.43 (10.36)	19.80 (2.42)	36.14 (11.30)	22.65 (2.32)
V _{ss} (L)	6.52 (0.77)	4.40 (0.69)	5.65 (1.35)	4.98 (0.54)
CL (mL/hr)	7.87 (1.68)	6.37 (0.55)	6.19 (0.63)	7.01 (0.74)

平均値 (SD)

注1) 中央値 (範囲)

* 単位: 時間

(2) 重症喘息患者

重症喘息患者にメボリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表-3に示す。

表-3 重症喘息患者にメボリズマブ100mgを皮下投与したときの定常状態での薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析に基づく推定値)

薬物動態パラメータ	日本人(16例)	外国人(175例)
C _{max} ss (ng/mL)	20048.5 (5513.72)	17162.3 (5014.53)
AUC _{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	405.9 (145.78)	359.1 (121.66)

平均値 (SD)

(3) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ300mgを4週間ごとに皮下投与したときの定常状態における血漿中メボリズマブ濃度を表-4に示す。

表-4 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ300mgを皮下投与したときの定常状態における血漿中メボリズマブ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

	投与28週目 (トラブ値)	投与29週目
全体集団	32.2 (9.98) (66例)	45.5 (8.81) (45例)
日本人集団	31.1 (6.75) 26.4, 28.2, 38.9 (3例)	52.0 (6.25) 48.0, 48.7, 59.2 (3例)

上段: 平均値 (SD)、中段: 各症例の血漿中メボリズマブ濃度(日本人集団のみ)、下段: (例数)

2. 代謝

メボリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

※※【臨床成績】

気管支喘息:

第III相国際共同試験(日本人を含む)²⁾

12歳以上の重症喘息患者(高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/ μL 以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/ μL 以上が認められた患者)576例(日本人患者50例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せして本剤100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪(全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化)の頻度を評価した。その結果、喘息増悪の頻度は本剤群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、本剤群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった(表-5)。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表-6及び表-7の通りであった。

表-5 喘息増悪の頻度

	本剤100mg群	プラセボ群
症例数	194	191
喘息増悪発現例数(割合)、件数	64 (0.33)、 116	105 (0.55)、 216
喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	0.83	1.74
プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]、p値 ^(注1)	0.47 [0.35, 0.64]、 p < 0.001	

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び試験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤群/プラセボ群

表-6 組入れ時(投与開始1~6週間前)における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		本剤100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
150/ μL 未満	症例数	35	21
	喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	1.20	1.31
	プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]	0.91 [0.44, 1.90]	
150/ μL 以上、 300/ μL 未満	症例数	49	59
	喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	0.62	1.28
	プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]	0.48 [0.27, 0.86]	
300/ μL 以上、 500/ μL 未満	症例数	45	48
	喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	0.78	1.63
	プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]	0.48 [0.26, 0.89]	
500/ μL 以上	症例数	61	60
	喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	0.47	2.26
	プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]	0.21 [0.12, 0.36]	

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び試験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤群/プラセボ群

表-7 投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		本剤100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
150/ μL 未満	症例数	39	32
	喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	1.15	1.92
	プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]	0.60 [0.32, 1.13]	
150/ μL 以上、 300/ μL 未満	症例数	53	51
	喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	0.67	1.02
	プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]	0.66 [0.34, 1.29]	
300/ μL 以上、 500/ μL 未満	症例数	34	40
	喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	0.80	1.66
	プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]	0.48 [0.23, 1.00]	
500/ μL 以上	症例数	66	66
	喘息増悪の頻度(回/年) ^(注1)	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比 ^(注2) [95%信頼区間 ^(注1)]	0.25 [0.15, 0.43]	

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び試験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤群/プラセボ群

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症:

第III相国際共同試験(日本人を含む)³⁾

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名(日本人患者6例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬(プレドニゾロン換算で7.5~50mg/日)^(注1)に追加^(注2)して本剤300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した。その結果、プラセボ群に比べ本剤群で累積寛解維持期間が有意に長く(表-8)、また投与36週時及び48週時の両時点に

において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった(表-9)。なお、日本人集団(本剤群3例、プラセボ群3例)における累積寛解維持期間は、本剤群の1例で36週間以上であり、残りの5例(本剤群2例、プラセボ群3例)で0週間であった。また、投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例は、本剤群が1例、プラセボ群が0例であった。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、本剤群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例は本剤群18%(12/68例)、プラセボ群3%(2/68例)であった。

注1)経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。
注2)免疫抑制剤(シクロホスファミドを除く)は、併用可能とされた。

表-8 累積寛解維持期間

	本剤300mg群 (68例)	プラセボ群 (68例)
累積寛解維持期間 ^(注1) 別の症例数(割合)		
0週	32(47%)	55(81%)
0週超～12週未満	8(12%)	8(12%)
12週～24週未満	9(13%)	3(4%)
24週～36週未満	10(15%)	0
36週以上	9(13%)	2(3%)
プラセボ群に対するオッズ比 ^(注2) [95%信頼区間] ^(注3) p値 ^(注3)	5.91 [2.68, 13.03] p<0.001	

注1)52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間

注2)本剤群/プラセボ群

注3)ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表-9 投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

	本剤300mg群 (68例)	プラセボ群 (68例)
寛解状態であった症例数 (割合) ^(注1)	22 (32%)	2 (3%)
プラセボ群に対するオッズ比 ^(注2) [95%信頼区間] ^(注3) p値 ^(注3)	16.74 [3.61, 77.56] p<0.001	

注1)BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

注2)本剤群/プラセボ群

注3)ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現しているIL-5受容体α鎖へのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制する。

2. 好酸球に対する作用^{(1), (2), (3), (4)}

本剤の投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した。また、本剤の投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メポリズマブ(遺伝子組換え)

Mepolizumab (Genetical Recombination)

本質：メポリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約149,000)である。

分子式：C₆₄₇₆H₁₁₀₀₈₄N₁₇₃₂O₂₀₂₆S₄₆(糖鎖部分を含まない)

分子量：約149,000

※【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. 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ヌーカラ皮下注用100mg：1バイアル

※【主要文献】

- 1) Tsukamoto N, et al. : Clin Pharmacology in Drug Development, 5(2) : 102-108(2016)
- 2) Ortega H, et al. : N Engl J Med, 371(13) : 1198-207(2014)
- 3) Wechsler ME, et al. : N Engl J Med, 376(20) : 1921-1931(2017)
- 4) Bel E, et al. : N Engl J Med, 371(13) : 1189-97(2014)
- 5) Hart TK, et al. : J Allergy Clin Immunol, 108, 250-7(2001)
- 6) Pavord ID, et al. : Lancet, 380 : 651-9(2012)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

(新聞発表用)

1	販 売 名	アイセントレス錠 600 mg
2	一 般 名	ラルテグラビルカリウム
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中にラルテグラビルカリウム 651.6 mg (ラルテグラビルとして 600 mg) を含有するフィルムコーティング錠
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはラルテグラビルとして1,200 mg (本剤を2錠) を1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
6	効 能 ・ 効 果	HIV 感染症
7	備 考	添付文書を別紙として添付。 本剤は、HIV インテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビルカリウムを有効成分として含有する。

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

HIV インテグラーゼ阻害剤

アイセントレス[®]錠 600mg

ISENTRESS[®] Tablets 600mg

ラルテグラビルカリウム錠

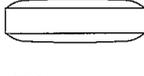


貯法：室温保存
使用期間：24 箇月
使用期限：外箱に表示

承認番号	23000AMX00474000
薬価収載	2018年5月
販売開始	
国際誕生	2007年9月

【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	アイセントレス [®] 錠 600mg
剤形・色調	長円形・フィルムコーティング錠・うすい黄色
有効成分の名称	ラルテグラビルカリウム
含量：ラルテグラビルとして	600mg
添加物	ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、カルナウバロウ
外形	表面  長径：19.1mm 短径：9.7mm
	裏面 
	側面  厚さ：6.1mm
識別コード	 242

【効能・効果】

HIV 感染症

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- 本剤は抗 HIV 治療経験がない HIV 感染患者、あるいはラルテグラビル 400mg 1 日 2 回と他の抗 HIV 薬でウイルス学的抑制が得られている HIV 感染患者に使用すること。
- 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び薬剤耐性検査結果を参考にすること。

【用法・用量】

通常、成人にはラルテグラビルとして 1,200mg（本剤を 2 錠）を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。

- 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。
 - 本剤が性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
 - 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- (2)ラルテグラビルを含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコプラズマアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

2. 相互作用

ラルテグラビルは、主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。【薬物動態】の項参照
【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビ タール フェニトイン	これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の UGT1A1 誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。【薬物動態】の項参照
マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤 炭酸カルシウム含有制酸剤	本剤投与後 12 時間以内に水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤を併用した場合、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤とのキレート形成による本剤の吸収抑制等がおこるおそれがある。【薬物動態】の項参照

3. 副作用

600mg 錠を使用した臨床試験（海外臨床試験）治療経験がない HIV 感染患者を対象とした二重盲検試験（ONCEMRK）において、エムトリシタピン（FTC）及びテノホビルジプロキシルマル酸塩（TDF）の併用下で、ラルテグラビル 1,200mg（600mg 錠×2）1 日 1 回投与群（531 例）とラルテグラビル 400mg 1 日 2 回投与群（266 例）を比較した。ラルテグラビル 1,200mg（600mg 錠×2）1 日 1 回投与群で 2% 以上に認められた主な副作用は、悪心（7.5%）、腹痛（3.0%）、頭痛（3.0%）、下痢（2.4%）、嘔吐（2.3%）、浮動性めまい（2.3%）であった。本試験において、いずれの投与群でも患者の 2% 以上に報告された中等度又は重度の副作用はなかった。

(1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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考慮すること。

- 2) 薬剤性過敏症候群¹⁾(頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) 過敏症 (頻度不明)：過敏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考慮すること。
- 4) 横紋筋融解症、ミオパチー (いずれも頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下、筋痛や著明なCK (CPK) の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 5) 腎不全 (0.2%)：腎不全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考慮すること。
- 6) 肝炎 (頻度不明)：重篤な肝炎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考慮すること。
- 7) 胃炎 (頻度不明)：重篤な胃炎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考慮すること。
- 8) 陰部ヘルペス (頻度不明)：重篤な陰部ヘルペス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考慮すること。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。

種類/頻度	2% 以上	2% 未満	頻度不明 ²⁾
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症、好中球減少症、リンパ節痛、リンパ節症
心臓障害		動悸	心室性期外収縮、洞性徐脈
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳鳴
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、腹痛	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内乾燥	便秘、舌炎、おくび、びらん性十二指腸炎、腹部圧痛、唾液欠乏、歯肉炎
肝胆道系障害			脂肪肝
全身障害及び投与局所様態		疲労、無力症、発熱、熱感	悪寒、顔面浮腫、末梢性浮腫、顎下腫痛、疼痛
感染症及び寄生虫症			単純ヘルペス、带状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節膿瘍、鼻咽頭炎、上気道感染

種類/頻度	2% 以上	2% 未満	頻度不明 ²⁾
代謝及び栄養障害		食欲減退、食欲亢進	糖尿病、過食、多飲症、体脂肪の再分布/蓄積 (後天性リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症、顔のやせ、中心性肥満、異脂肪血症)
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痛	背部痛、筋骨格痛、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、頸部痛、多発性関節炎、側腹部痛、骨減少症、四肢痛
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	錯感覚、傾眠、記憶障害	ニューロパシー、緊張性頭痛、振戦、認知障害、注意力障害、感覚鈍麻、睡眠の質低下、片頭痛、小脳性運動失調
精神障害		不眠症、異常な夢、不安、睡眠障害	うつ病、パニック発作、錯乱状態、気分変化、自殺企図
腎及び尿路障害			腎炎、間質性腎炎、腎結石症、頻尿、腎嚢胞
生殖系及び乳房障害		勃起不全	女性化乳房
皮膚及び皮下組織障害		発疹、多汗症、ざ瘡、脱毛症、そう痒症	紅斑、寝汗、乾皮症、痒疹、蕁麻疹
臨床検査		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、CK (CPK) 上昇	総ビリルビン上昇
その他			視覚障害、鼻出血、体重減少、体重増加

注) 自発報告又は400mg錠の臨床試験でのみ認められた副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

高齢者における安全性及び有効性は確立していない。一般に高齢者では、肝、腎又は心機能が低下し、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、注意して投与すること。

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と判断される場合のみ投与すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。ラット及びウサギにおける高用量投与で、胎盤移行が認められている²⁾。また、ラットにおける高用量投与で、過剰肋骨が報告されている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている³⁾。ラルテグラビルがヒトの乳汁中へ移行するか否かは不明である。乳汁を介して HIV 母児感染の可能性がある。〕

6. 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立していない。

7. 過量投与

過量投与によるデータは限られている。ラルテグラビル 1,800mg (600mg 錠×3) 1日1回の28日反復投与及びラルテグラビル 800mg 1日2回の10日反復投与の高用量について、成人において検討したが、毒性は認められなかった。また、2,400mgの偶発的投与が成人に認められたが、毒性は認められなかった⁴⁾。過量投与の場合には、標準的な支持処置(消化管からの未吸収物質の除去、心電図測定を含む臨床的モニタリング、必要に応じた支持療法など)を実施するのが適切である。血液透析によるラルテグラビル除去の程度は不明である。

8. その他の注意

1群あたり雌雄各50匹のラットに、それぞれラルテグラビル 50(雌雄)、150(雄)、300(雌雄)又は600(雌) mg/kg/日を投与した長期(2年間)がん原性試験を実施したところ、300及び600mg/kg/日投与群で鼻/鼻咽頭の腫瘍(扁平上皮癌)が認められたが、これらの腫瘍は種特異的であると考えられる。なお、マウスががん原性試験においては、ラルテグラビルの発がん性は認められなかった。

【薬物動態】

(外国人における成績)

1. 吸収

(1) 単回投与⁵⁾

健康成人にラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を空腹時単回投与したところ、AUC_{0-∞}(平均値)は50.1 μM・hr、C_{max}(平均値)は15.7 μM、C_{24hr}(平均値)は41.6 nM、T_{max}(中央値)は1.50時間、終末相での見かけの消失半減期(平均値)は8.95時間であった。

(2) 反復投与

HIV 感染患者にラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を1日1回反復投与したところ、定常状態での AUC_{0-24hr}(平均値)は53.7 μM・hr、C_{24hr}(平均値)は75.6 nM、T_{max}(中央値)は1.50時間であった⁶⁾。健康成人にラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を1日1回反復投与したところ、投与開始から2日で概して定常状態に到達し、蓄積は認められない、又はほとんどみられなかった⁷⁾。

(3) 食事の影響

本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。HIV 感染患者を対象とした主要な試験では、ラルテグラビルを食事と関係なく投与した。健康成人にラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を単回投与した際、低脂肪食の摂取により AUC_{0-last}(濃度測定が可能であった最終時点までの AUC)は42%、C_{max}は52%、C_{24hr}は16%低下した。また、高脂肪食の摂取により AUC_{0-last}は1.9%増加し、C_{max}は28%、C_{24hr}は12%低下した⁷⁾。

2. 分布

ラルテグラビルのヒト血漿蛋白との結合率は、2~10 μMの濃度範囲で約83%であった。ラルテグラビルは、ラットにおいて胎盤を通過したが、脳内移行性は低かった。HIV-1 感染患者にラルテグラビル 400mg を1日2回投与した2つの試験で、ラルテグラビルは脳脊髄液中に検出された。各試験でのラルテグラビルの脳脊髄液中濃度(中央値)はそれぞれ血漿中濃度の5.8%(範囲:1%~53.5%)(18例)及び3%(範囲:1%~61%)(16例)に相当した^{8),9)}。これらは血漿中遊離体濃度の1/3~1/6倍の濃度であった。

3. 代謝¹⁰⁾

ヒトにおけるラルテグラビルの主要な消失機序は UGT1A1 を介するグルクロン酸結合である。

4. 排泄

ラルテグラビルの見かけの消失半減期は終末相では約9時間、α相では約1時間であった。健康成人に放射能標識したラルテグラビルを経口投与したところ、投与量の約32%及び51%がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された¹⁰⁾。

5. 腎機能障害者¹¹⁾

薬物動態試験及び統合薬物動態解析において、健康被験者に対する重度腎機能障害者の AUC の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ0.85(0.49, 1.49)及び1.01(0.66, 1.56)であった。腎機能障害に対し、用量調節の必要はない。血液透析によるラルテグラビル除去の程度は不明である。

6. 肝機能障害者¹²⁾

薬物動態試験及び統合薬物動態解析において、健康被験者に対する中等度肝機能障害者の AUC の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ0.86(0.41, 1.77)及び1.00(0.62, 1.61)であった。軽度から中等度の肝機能障害者で、用量調節の必要はない。ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす重度肝機能障害の影響は検討されていない。

7. 小児等

18歳未満の HIV 感染患者において、ラルテグラビル 600mg 錠を投与した臨床試験は実施されておらず、600mg 錠投与時の薬物動態データは得られていない。

8. その他の要因

UGT1A1 遺伝多型

*28/*28 遺伝子型を持つ被験者 30 例と野生型の遺伝子型を持つ被験者 27 例との比較において、AUC の幾何平均比(90%信頼区間)は1.41(0.96, 2.09)であった¹³⁾。

9. 薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験

1) *In vitro* において、ラルテグラビルは、UGT1A1 の基質であるが、チトクローム P450 (CYP) の基質ではないことが示された。ラルテグラビルは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A を阻害せず (IC₅₀ > 100 μM)、CYP3A4 を誘導しなかった¹⁴⁾。

2) ラルテグラビルは UGT1A1、UGT2B7 を阻害せず (IC₅₀ > 50 μM)、P-糖蛋白による輸送も阻害しなかった¹⁴⁾。

(2) 薬物相互作用臨床試験

1) 他剤の薬物動態に及ぼすラルテグラビルの影響
薬物相互作用の詳細を、表1に記載する。

表1 他剤の薬物動態に及ぼすラルテグラビルの影響

併用薬	併用薬の投与量	ラルテグラビルの投与量	併用時/非併用時 (90%信頼区間); 影響なし=1.00			
			例数	C _{max}	AUC	C _{min}
エチニルエストラジオール/ノルエルゲストロミン ¹⁵⁾	0.035mg/ 0.215mg 1日1回	400mg 1日2回	19	1.06 (0.98, 1.14)	0.98 (0.93, 1.04)	- (-, -)
			19	1.29 (1.23, 1.37)	1.14 (1.08, 1.21)	- (-, -)
メサドン ¹⁶⁾	40又は 60mg 1日1回	400mg 1日2回	9	1.00 [†] (0.94, 1.07)	1.00 [†] (0.93, 1.09)	- (-, -)
TDF ¹⁷⁾	300mg 1日1回	400mg 1日2回	9	0.77 (0.69, 0.85)	0.90 (0.82, 0.99)	0.87 [§] (0.74, 1.02)
ミダゾラム ¹⁸⁾	2mg 単回投与	400mg 1日2回	10	1.03 (0.87, 1.22)	0.92 (0.82, 1.03)	- (-, -)
ラミブジン ¹⁹⁾	300mg 1日1回	100~ 600mg 1日2回	22	1.20 [‡] (0.98, 1.47)	1.40 [‡] (0.95, 2.07)	1.11 ^{‡, §} (0.27, 4.61)
エトラピリン ²⁰⁾	200mg 1日2回	400mg 1日2回	19	1.04 (0.97, 1.12)	1.10 (1.03, 1.16)	1.17 [¶] (1.10, 1.26)

- : 該当データなし
AUC : 併用薬が単回投与の場合は AUC_{0-∞}、反復投与の場合は AUC_{0-τ} (併用薬を1日1回投与した場合は τ = 24hr、1日2回投与した場合は τ = 12hr)、C_{min} : 1日1回反復投与の場合は C_{24hr}、1日2回反復投与の場合は C_{12hr}
†メサドンの用量を40mgに調整して算出した。
‡ラルテグラビル群/エファピレンツ群; ラミブジンはテノホビル (300mg 1日1回投与) + ラルテグラビル (100, 200, 400及び600mg 1日2回投与) [ラルテグラビル群] 又はテノホビル (300mg 1日1回投与) + エファピレンツ (600mg 1日1回投与) [エファピレンツ群] と併用した。
§ C_{24hr}
¶ C_{12hr}

2) ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす他剤の影響
薬物相互作用の詳細を、表2に記載する。

表2 ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす他剤の影響

併用薬	併用薬の投与量	ラルテグラビルの投与量	併用時/非併用時 (90%信頼区間); 影響なし=1.00			
			例数	C _{max}	AUC	C _{min}
水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム ⁶⁾	1600mg/ 1600mg 12h後単回投与 [†]	1200mg 1日1回	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
炭酸カルシウム ⁶⁾	3000mg 単回投与	1200mg 1日1回	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000mg 12h後単回投与 [†]	1200mg 1日1回	19	0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
アタザナビル ²¹⁾	400mg 1日1回	1200mg 単回投与	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
アタザナビル リトナビル ²²⁾	300mg 1日1回 100mg 1日1回	400mg 1日2回	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
エファピレンツ ⁵⁾	600mg 1日1回	1200mg 単回投与	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
オメプラゾール ²³⁾	20mg 1日1回	400mg 単回投与	14	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 [†] (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)

併用薬	併用薬の投与量	ラルテグラビルの投与量	併用時/非併用時 (90%信頼区間)；影響なし=1.00			
			例数	C _{max}	AUC	C _{min}
リファンピシン ²⁴⁾	600mg 1日1回	400mg 単回投与	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
	600mg 1日1回	800mg 1日2回	14	1.62 [§] (1.12, 2.33)	1.27 [§] (0.94, 1.71)	0.47 [§] (0.36, 0.61)
リトナビル ²⁵⁾	100mg 1日2回	400mg 単回投与	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
TDF ¹⁷⁾	300mg 1日1回	400mg 1日2回	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir リトナビル ²⁶⁾	500mg 1日2回 200mg 1日2回	400mg 1日2回	15	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 [‡] (0.31, 0.66)

†10例
‡14例
§400mg 1日2回投与時と比較
||ラルテグラビル投与後12時間に併用薬を投与

(注) 本剤の承認された用法・用量は、1,200mg (600mg錠×2) を1日1回である。

【臨床成績】

(外国人における成績)

抗HIV治療経験がない患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (ONCEMRK²⁷⁾) HIV RNA量 $\geq 1,000$ copies/mLの抗HIV治療経験がない患者797例を対象とし、ラルテグラビル1,200mg (600mg錠×2) 1日1回投与+FTC+TDFの安全性及び有効性を検討するために、ラルテグラビル400mg 1日2回投与+FTC+TDFを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。結果の概要を表3に示す。

表3 ONCEMRK試験の結果

	48週時			96週時		
	ラルテグラビル 1,200mg 1日1回	ラルテグラビル 400mg 1日2回	群間差 [†] (95%信頼区間)	ラルテグラビル 1,200mg 1日1回	ラルテグラビル 400mg 1日2回	群間差 [†] (95%信頼区間)
HIV RNA量 <40copies/ mLの患者の 割合 [‡]	88.9% (472/531例)	88.3% (235/266例)	0.5 (-4.2, 5.2) %	81.5% (433/531例)	80.1% (213/266例)	1.4 (-4.4, 7.3) %
ウイルス学的 失敗例 [§]	7.0% (37/531例)	6.8% (18/266例)		9.6% (51/531例)	9.8% (26/266例)	

†スクリーニング時のHIV RNA量 (HIV RNA量 $\leq 100,000$ copies/mL又はHIV RNA量 $>100,000$ copies/mL) を層としたMantel-Haenszel法により算出。
‡FDAのsnapshot法 (未完了例=失敗例)
§ウイルス学的失敗は、ノンレスポンス[‡]: 24週までに一度もHIV RNA量40copies/mL未満を達成しなかった患者、又は再上昇: 最初にHIV RNA量40copies/mL未満を達成した後、1週間以上間隔を空けて2回連続してHIV RNA量40copies/mL以上となった患者と定義する。
||有効率の投与群間差の95%信頼区間の下限が-10%を上回る場合には、ラルテグラビル400mg 1日2回投与に対するラルテグラビル1,200mg 1日1回投与の非劣性が示されたと結論付けられる。

【薬効薬理】

1. 作用機序

HIVインテグラーゼは、HIV遺伝子にコードされたウイルス複製に必要な酵素であり、ラルテグラビルは、HIVインテグラーゼの触媒活性を阻害する。HIVインテグラーゼの阻害により、HIV感染初期において、HIVゲノムの宿主細胞ゲノムへの共有結合的挿入又は組み込みが阻害される。組み込まれなかったHIVゲノムは、感染性ウイルス粒子を新たに産生することができないため、ウイルスの感染拡大が阻止される。なお、ラルテグラビルは、DNAポリメラーゼ α 、 β 、 γ を含むヒトホスホリトランスフェラーゼに対し、顕著な阻害作用を示さなかった。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

ヒトTリンパ球系細胞に、その細胞に適応したHIV-1変異株H9 III Bを感染させた試験系において、ウイルス増殖に対するラルテグラビルの95%阻害濃度 (IC₉₅) は 31 ± 20 nMであった (無処置感染細胞との比較)。また、マイトジェン活性化ヒト末梢血単核細胞に、5種のサブタイプB以外からの分離株や逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤耐性分離株を含む様々なHIV-1初代臨床分離株を感染させた試験系において、ウイルス増殖に対するラルテグラビルのIC₉₅値は、6~50nMであった。また、singlecycle infection assayにおいて、ラルテグラビルは5種のサブタイプB以外及び5種の組換え型など23種のHIV分離株の感染を5~12nMのIC₅₀値で阻害した。さらに、ラルテグラビルは、CEMx174細胞においてHIV-2分離株の複製を阻害した (IC₉₅=6nM)。HIV-1変異株H9 III Bを感染させたヒトTリンパ球系細胞に対して、ラルテグラビルと核酸系逆転写酵素阻害剤 (ジドブジン、ザルシタビン、サニルブジン、

アバカビル、テノホビル、ジダノシン又はラミブジン)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (エファビレンツ、ネビラピン又はデラビルジン)、プロテアーゼ阻害剤 (インジナビル、サキナビル、リトナビル、アンフルナビル、ロピナビル、ネルフィナビル又はアタザナビル) 又は融合阻害剤 (enfuvirtide) とを併用したところ、相加的若しくは相乗的な抗HIV活性が認められた。

3. 薬剤耐性

In vitro試験又はラルテグラビル投与患者でみられた、ラルテグラビル耐性を示すHIV-1インテグラーゼの変異は、概して、143番目のチロシン (Y) のシステイン (C)、ヒスチジン (H) 又はアルギニン (R) への置換、148番目のグルタミン (Q) のヒスチジン (H)、リシン (K) 又はアルギニン (R) への置換、あるいは155番目のアスパラギン (N) のヒスチジン (H) への置換に、さらに1つ以上の変異 (L74I/M、E92Q、E138A/K、G140A/S 又はV151I等) が加わるものであった。単一の一次変異 (Q148H/K/R、あるいはN155H) を含む組換えウイルスでは、in vitroにおいて、ラルテグラビル感受性の低下及び複製能力の低下がみられた。また二次的な変異では、ラルテグラビル感受性のさらなる低下と、複製能力の代償的ウイルス変異がときにみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラルテグラビルカリウム (raltegravir potassium)

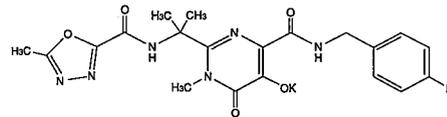
化学名: Monopotassium 4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]-1-methyl-2-(1-methyl-1-[[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino)ethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-olate

分子式: C₂₀H₂₀FN₆O₅

分子量: 482.51

性状: 白色〜帯灰白色の粉末。水にやや溶けやすく、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極めて溶けにくく、2-プロパノールにほとんど溶けない。

構造式:



【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
3. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
4. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
5. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報 (患者背景、有効性・安全性 (他剤併用時の有効性・安全性を含む) 及び薬物相互作用のデータ等) を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

【包装】

アイセントレス[®]錠600mg: 瓶60錠

【主要文献】

- 1) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 2) 社内資料: 胎盤通過に関する検討
- 3) 社内資料: 乳汁移行に関する検討
- 4) 社内資料: ラルテグラビルの臨床用量を超える用量での検討
- 5) Krishna, R. et al.: Biopharm Drug Dispos., 37 (9): 542-549, 2016
- 6) Krishna, R. et al.: J Pharm Pharmacol, 68 (11): 1359-1365, 2016
- 7) Krishna, R. et al.: Clin Pharmacol Drug Dev., 7 (2): 196-206, 2018
- 8) Croteau, D. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 54 (12): 5156-5160, 2010
- 9) Yilmaz, A. et al.: PLoS One, 4 (9): e6877, 2009
- 10) Kassahun, K. et al.: Drug Metab Dispos., 35 (9): 1657-1663, 2007
- 11) 社内資料: 腎機能障害による薬物動態への影響に関する検討
- 12) 社内資料: 肝機能障害による薬物動態への影響に関する検討
- 13) Wenning, L.A. et al.: Clin Pharmacol Ther., 85 (6): 623-627, 2009
- 14) 社内資料: 代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害及び誘導作用に関する検討
- 15) Anderson, M.S. et al.: Br J Clin Pharmacol, 71 (4): 616-620, 2011
- 16) Anderson, M.S. et al.: J Clin Pharmacol, 50 (12): 1461-1466, 2010
- 17) Wenning, L.A. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 52 (9): 3253-3258, 2008
- 18) Iwamoto, M. et al.: J Clin Pharmacol, 48 (2): 209-214, 2008
- 19) Markowitz, M. et al.: J Acquir Immune Defic Syndr., 46 (2): 125-133, 2007
- 20) Anderson, M.S. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 52 (12): 4228-4232, 2008

- 21) Krishna, R. et al. : Biopharm Drug Dispos., 37 (9) : 533-541, 2016
- 22) Iwamoto, M. et al. : Clin Infect Dis., 47 (1) : 137-140, 2008
- 23) Iwamoto, M. et al. : Clin Infect Dis., 48 (4) : 489-492, 2009
- 24) Wenning, L.A. et al. : Antimicrob Agents Chemother., 53 (7) : 2852-2856, 2009
- 25) Iwamoto, M. et al. : Antimicrob Agents Chemother., 52 (12) : 4338-4343, 2008
- 26) Hanley, W.D. et al. : Antimicrob Agents Chemother., 53 (7) : 2752-2755, 2009
- 27) 社内資料：海外臨床試験 (ONCEMRK)

【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

製造販売元

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北 1-13-12

7004934002

医薬品インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

1. 概要

医薬品インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」は、レミケード点滴静注用 100 を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品である。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、製品による感染症の発生リスクから生物由来製品に該当し、既に劇薬に指定されている先行バイオ医薬品と同等／同質であることから原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断され、平成 30 年 4 月 25 日の医薬品第二部会の審議において、本品目の生物由来製品及び劇薬の指定が可とされた。

2. 承認申請された医薬品

【販売名】 インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「ファイザー」

【一般名】 インフリキシマブ（遺伝子組換え）【インフリキシマブ後続 3】

【申請者名】 ファイザー株式会社

【剤形・含量】 インフリキシマブ（遺伝子組換え）【インフリキシマブ後続 3】を、1 バイアル中に 102.4 mg を含有する用時溶解注射剤¹⁾

¹⁾ 日本薬局方注射用水 10 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、インフリキシマブ（遺伝子組換え）【インフリキシマブ後続 3】100 mg を含む注射液を採取可能となるように設計されており、調製時の損失を考慮し、過量充填されている。

【効能・効果】 既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

3. 指定の内容

医薬品インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」について、生物由来製品に指定し、原体及び製剤を劇薬に指定する。

(報道発表用)

1	販 売 名	イラリス皮下注用 150 mg、イラリス皮下注射液 150 mg
2	一 般 名	カナキヌマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	イラリス皮下注用 150 mg : 1 バイアル中にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 180.0 mg を含有する凍結乾燥注射剤 イラリス皮下注射液 150 mg : 1.0 mL 中にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 150.0 mg を含有する水性注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. クリオピリン関連周期性症候群 通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果 (皮疹及び炎症症状の寛解) がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。 最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。 なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。</p> <p>2. 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 6 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 450 mg とする。</p> <p>3. TNF 受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱 通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 300 mg とする。</p> <p>4. <u>全身型若年性特発性関節炎</u> <u>通常、カナキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1 回最高用量は 300 mg とする。</u> (下線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>1. 以下のクリオピリン関連周期性症候群</p> <ul style="list-style-type: none">● 家族性寒冷自己炎症症候群● マックル・ウェルズ症候群● 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 <p>2. 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)</p> <p>3. TNF 受容体関連周期性症候群</p> <p>4. 既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none">● 家族性地中海熱● <u>全身型若年性特発性関節炎</u>

		(下線部追加)
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付。 本剤は、抗ヒト IL-1 β ヒト IgG1 モノクローナル抗体である。今回全身型若年性特発性関節炎に関する効能追加について申請した。

日本標準商品分類番号

873999

貯法：

遮光し、凍結を
避け、2～8℃に保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

ヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体

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)

イラリス®皮下注射液150mg

ILARIS® solution for s.c. injection 150mg

カナキヌマブ（遺伝子組換え）注射液

承認番号	23000AMX00191000
薬価収載	2018年5月
販売開始	
国際誕生	2009年6月
効能追加	


NOVARTIS

【警告】

1. 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用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注意を与えること。
2. 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。
3. 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症の患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分・含量 (1mL中) 注1)	カナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg	
添加物 (1mL中) 注1)	D-マンニトール	49.2mg
	L-ヒスチジン	2.1mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 ポリソルベート80	1.3mg 0.4mg
性状	無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液	
pH	6.2～6.8	
浸透圧	350～450mOsm/kg	

本剤の有効成分であるカナキヌマブ（遺伝子組換え）は、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時の培地成分として、ヒト血清アルブミン（採血国：オランダ、採血方法：献血）及びヒト血清トランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）を使用している。
注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから1mLを注射するに足る量を確保するため過量充填されている。

©登録商標

【効能又は効果】

1. 以下のクリオピリン関連周期性症候群
 - ・ 家族性寒冷自己炎症症候群
 - ・ マックル・ウェルズ症候群
 - ・ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患
2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
3. TNF受容体関連周期性症候群
4. 既存治療で効果不十分な下記疾患
 家族性地中海熱
 全身型若年性特発性関節炎

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

家族性地中海熱

コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

全身型若年性特発性関節炎

- (1) 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
- (2) 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

【用法及び用量】

1. クリオピリン関連周期性症候群
 通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。
 十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。
 最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。
 なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。
2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
 通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。
 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者

では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

3. TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱
通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。
十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

4. 全身型若年性特発性関節炎

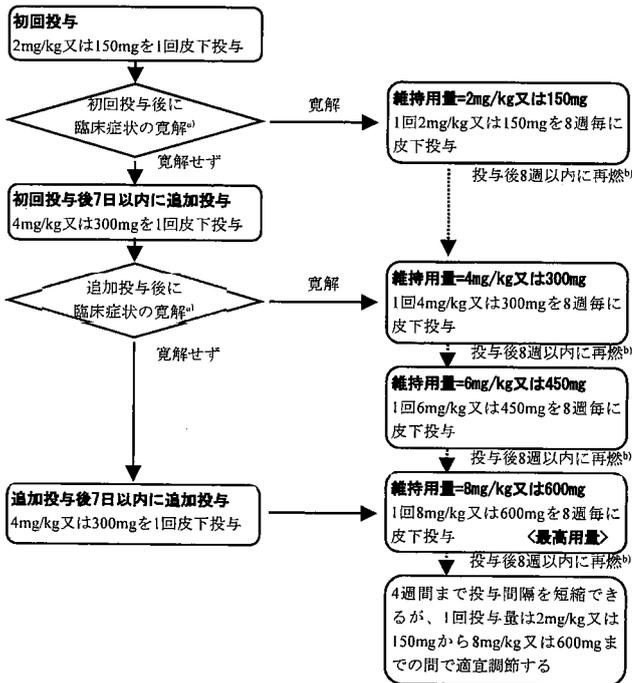
通常、カナキマブ（遺伝子組換え）として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱では、投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、下表を参考に投与量の増量を行うこと。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法

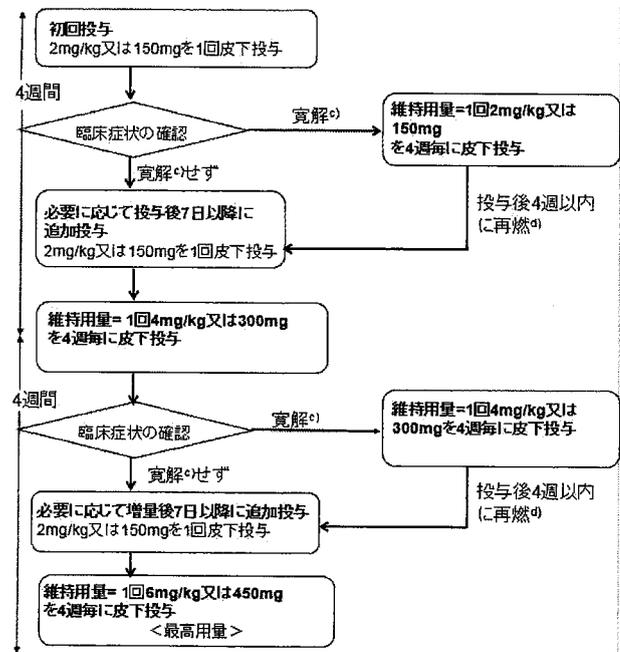
1. クリオピリン関連周期性症候群の場合



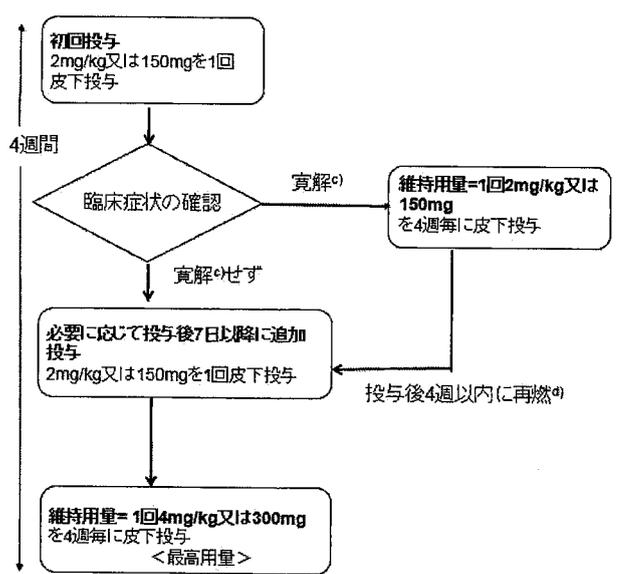
- a) 国内臨床試験における寛解の基準（以下の1～3をすべて満たす場合）
<臨床的寛解>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価²³⁾が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価²²⁾が軽微以下
<血清学的寛解>
3. CRPが10mg/L (=1mg/dL) 未満又はSAAが10mg/L (=10µg/mL) 未満
- b) 国内臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）
<臨床的再燃>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価²³⁾が軽微以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価²³⁾が軽微かつ皮膚疾患の評価²²⁾が軽微以上
<血清学的再燃>

2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30µg/mL) 超
注2) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）の場合



3. TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱の場合



- c) 臨床試験における寛解の基準
（以下の1～2をすべて満たす場合）
<臨床的寛解>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価²³⁾が軽微以下
<血清学的寛解>
2. CRPが10 mg/L以下又はベースラインと比べ70%以上の減少
- d) 臨床試験における再燃の基準
（以下の1～2をすべて満たす場合）
<臨床的再燃>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価²³⁾が軽微以上
<血清学的再燃>

2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 以上

注3) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者〔結核を活動化させるおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 再発性感染症の既往歴のある患者〔感染症が再発するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- (4) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 臨床試験において、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (2) 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 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(レントゲン)検査に加えインターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
 - 1) 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
 - 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - 3) インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、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、患者に対し、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説明すること。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。
- (4) 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- (5) 臨床試験において、アナフィラキシー又はアナフィラキシーショックは報告されていないが、本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、重篤な過敏症反応のリスクを除外することはできない。本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

- (6) 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗IL-1製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- (7) 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。本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (8) 抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (9) 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。
- (10) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時において、培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス(HCV)に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキヌマブ(遺伝子組換え)の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)混入の可能性は極めて低い。また、ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

3. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。
代謝酵素チトクロームP450(CYP450)の発現は、IL-1 β 等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤のIL-1 β 阻害作用により、CYP450の発現が増加する可能性がある。CYP450により代謝され、治療域が狭い薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗 TNF 製剤	重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがある。また、他の抗 IL-1 製剤と抗 TNF 製剤との併用により、重篤な感染症の発現頻度増加が認められているため、本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

4. 副作用

クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308試験）において、19例中12例（63.2%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例（15.8%）、口内炎2例（10.5%）等であった。

クリオピリン関連周期性症候群患者の海外臨床試験（A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合解析）において、169例中68例（40.2%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛7例（4.1%）、体重増加7例（4.1%）、回転性めまい6例（3.6%）、気管支炎5例（3.0%）等であった。（承認時までの集計）

高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者の国際共同試験（N2301試験）において、169例（日本人8例を含む）中47例（27.8%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応13例（7.7%）、頭痛5例（3.0%）等であった。（承認時までの集計）

全身型若年性特発性関節炎患者の国内臨床試験（G1301試験）において、19例中13例（68.4%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応3例（15.8%）等であった。

全身型若年性特発性関節炎患者の海外臨床試験（A2203試験、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験の併合解析）において、324例中128例（39.5%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎14例（4.3%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度については、クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者の国際共同試験における日本人患者及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の結果を合わせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告された副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 重篤な感染症（10.2%）**：敗血症や日和見感染症（アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、帯状疱疹等）等の重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後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感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。
- 2) 好中球減少（頻度不明）**：好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
感染症	尿路感染、気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部腫瘍カンジダ症、下気道感染、肺感染	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎
神経系	回転性めまい	—	頭痛
過敏症	過敏症反応	—	—
皮膚	—	注射部位反応	—
消化器	下痢、腹痛	—	口内炎
肝臓	—	—	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇
血液	血小板数減少	—	白血球数減少
その他	体重増加	—	—

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婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔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（マーマネット）で胎児への移行が認められている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（マウス）でマウス抗マウスIL-1β抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する、安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

- (1) **投与経路**
本剤の投与は皮下投与のみとすること。
- (2) **投与前の準備**
 - 1) 巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒（必要液量を正確に採取できる注射筒）及び注射針（21ゲージ及び27ゲージ）を用意すること。
 - 2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。また、バイアルを振ったり、上下を逆にししないこと。
- (3) **投与时**
 - 1) 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
 - 2) バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
 - 3) 投与量に応じて必要な液量を、**21ゲージ**の注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取する。このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いること。
 - 4) 採取後、**27ゲージ**の注射針を用いて皮下投与する。
 - 5) 瘻痕組織への投与を避けること。

- 6) 1回につき1.0mLを超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。
- 7) 1バイアルは1回のみ使用とし、使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、再使用しないこと。

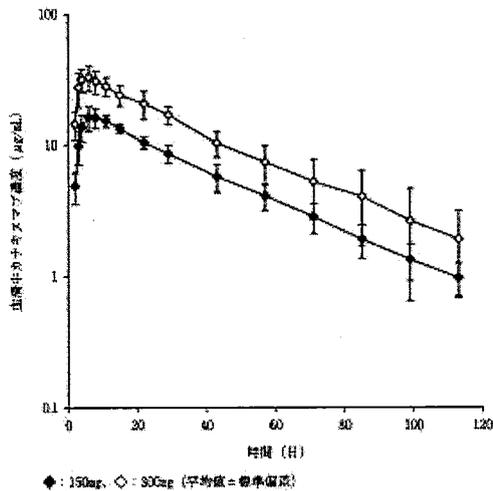
9. その他の注意

- (1) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。
- (2) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミナーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

【薬物動態】

1. 健康成人での成績

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後5日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。¹⁾



日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移（n=6）

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（n=6）

	150mg	300mg
C _{max} (µg/mL)	16.9±2.62	34.1±6.09
T _{max} (day)	5 [5~10]	5 [2~5]
AUC _{0-inf} (µg·day/mL)	663±79.6	1,300±275
T _{1/2} (day)	26.3±2.02	26.9±8.23
CL/F (L/day)	0.229±0.0319	0.238±0.0421
V _z /F (L)	8.70±1.34	8.92±1.64

平均値±標準偏差、T_{max}に関しては中央値 [最小~最大]

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）を静脈内投与したときのクリアランス（CL）は0.160~0.174L/day、定常状態における分布容積（V_{ss}）は5.44

~5.77Lであった。カナキヌマブ（遺伝子組換え）150mg~300mgの皮下投与時又は0.30~10.0mg/kgの静脈内投与時、AUC及びC_{max}は用量に比例して増加した。¹⁾（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

2. 患者での成績

(1) クリオピリン関連周期性症候群患者

母集団薬物動態-薬力学解析よりベイズ推定したD2308試験の日本人クリオピリン関連周期性症候群患者（平均体重：28.8kg）のCL及びV_{ss}の平均値±標準偏差は0.0915±0.048L/day及び2.45±1.15Lであった。外国人成人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後約7日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約67%であった。4~17歳の外国人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ（遺伝子組換え）2mg/kg又は150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後2~7日目に最高となり、薬物動態パラメータの値は18歳以上の外国人で認められている値と同程度であった。²⁾母集団薬物動態-薬力学解析の結果、カナキヌマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。

(2) クリオピリン関連周期性症候群患者、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者

日本人及び外国人のクリオピリン関連周期性症候群患者、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者から得られた血清中カナキヌマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキヌマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。平均体重（55kg）でのCL及びV_{ss}の母集団平均値はそれぞれ0.14L/day及び4.96Lであった。日本人と外国人でカナキヌマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった。³⁾

(3) 全身型若年性特発性関節炎患者

日本人及び外国人の全身型若年性特発性関節炎患者から得られた血清中カナキヌマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキヌマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。日本人全身型若年性特発性関節炎患者（体重33kg）のCL及びV_{ss}の母集団平均値は0.079L/day及び2.95Lであった。日本人と外国人でカナキヌマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった。⁴⁾

【臨床成績】

1. クリオピリン関連周期性症候群（家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患）

(1) 国内臨床試験（D2308試験）

クリオピリン関連周期性症候群（マックル・ウェルズ症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患）患者

19例（2～14歳の患者11例を含む）を対象に体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与し、寛解^{a)}が得られない場合又は投与後8週以内に再燃^{b)}がみられた場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤8mg/kg又は600mgとした。その結果、投与24週以内及び投与48週以内に寛解した患者の割合はそれぞれ94.7%（18/19例）及び100%（19/19例）、寛解した患者のうち投与24週後及び投与48週後の時点で再燃がみられなかった患者の割合はそれぞれ77.8%（14/18例）及び84.2%（16/19例）であった。また、初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白（SAA）の低下がみられた。⁵⁾

a)、b)：〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照

(2) 海外臨床試験

1) クリオピリン関連周期性症候群（A2102試験）

NALP3（NLRP3）変異を有するクリオピリン関連周期性症候群患者34例（4～17歳の患者7例を含む）を対象に、初回投与時及び再燃時に16歳未満の患者（5例）には本剤1回2mg/kg、16歳以上の患者には本剤1回150mgを皮下投与した。その結果、16歳未満の患者では初回投与後2～8日以内に5例全例、16歳以上の患者では初回投与後2～9日以内に96.6%（28/29例）の患者が寛解した。また、初回投与後1週間以内にCRP及びSAAの低下がみられた。²⁾

2) クリオピリン関連周期性症候群（D2306試験）

本剤による治療未経験のクリオピリン関連周期性症候群患者109例（3～17歳の患者38例を含む）、A2102及びD2304試験からの移行例57例（5～17歳の患者9例を含む）、計166例を対象に実施した。治療未経験例には初回用量として体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に皮下投与し、再燃がみられた場合には1回最高用量として本剤8mg/kg又は600mgまで漸増し、6ヵ月～最長2年間投与した。その結果、試験全体では投与終了時まで再燃が一度もみられなかった患者の割合は76.5%（127/166例）であった。また、治療未経験例では78.0%（85/109例）の患者が初回投与後21日以内に寛解した。⁶⁾

3) マックル・ウェルズ症候群（D2304試験）

マックル・ウェルズ症候群患者35例を対象とし、全例に初回用量として体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与した。この初回投与で寛解した患者に対して、8週以降は体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを8週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大24週間）、再燃後又は24週経過後は全例に体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に投与した。その結果、初回投与後8週以内に97.1%（34/35例）の患者が寛解した。二重盲検期の24週以内に本剤投与群全例（15例）で再燃がみられなかったのに対し、プラセボ投与群では81.3%（13/16例）で再燃がみられた。24週後以降も投与を継続した31

例中、再燃がみられたのは1例であった。また、初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた。⁷⁾

2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱

国際共同試験（N2301試験）

高IgD症候群患者（HIDS）／メバロン酸キナーゼ欠損症患者（MKD）72例（日本人1例を含む）、TNF受容体関連周期性症候群患者（TRAPS）46例（日本人6例を含む）、コルヒチン効果不十分又は不耐容な家族性地中海熱患者（crFMF）63例（日本人1例を含む）を対象に、体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを4週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大16週間）、寛解（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照）が得られない場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤4mg/kg又は300mgとした。16週後に寛解が得られた患者の割合（投与14日後にindex flareの寛解^{a)}が得られ、かつ16週間の投与中に新たな再燃^{b)}が認められなかった患者の割合）を次表に示す。本剤投与群における16週後に寛解が得られた患者の割合は、いずれの疾患群でもプラセボ群に比べて有意に高かった。また、いずれの疾患群でも初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白（SAA）の低下がみられた。⁸⁾

疾患	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 、p値 ^{**}
HIDS/MKD	35 (13/37)	6 (2/35)	29 [6, 50] p=0.0020
TRAPS	45 (10/22)	8 (2/24)	37 [8, 61] p=0.0050
crFMF	61 (19/31)	6 (2/32)	55 [31, 73] p<0.0001

% (例数)

正確な信頼区間

Fisher's exact検定

a) Index flareの寛解：ランダム化時に認められた最初の再燃をindex flareとし、投与14日後に以下の2つの条件を満たした場合、index flareの寛解とした。

- 臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下
- 血清学的寛解：CRPが正常範囲内（10 mg/L以下）又はベースラインと比べ70%以上の減少

b) 新たな再燃：臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合と定義した。

- 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上
- 血清学的再燃：CRP 30 mg/L以上

3. 全身型若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験（G1301試験）

全身型若年性特発性関節炎患者19例（16歳以上の患者2例を含む）を対象に本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）を4週毎に非盲検下で皮下投与した。その結果、8週後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は100%（19/19例）であった。また、28週後に経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は73.7%（14/19例）であった。⁹⁾

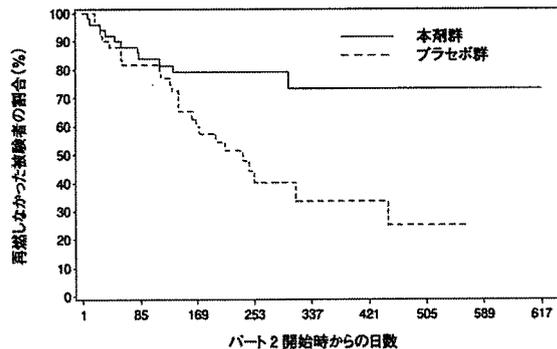
(2) 海外臨床試験

1) G2305試験

全身型若年性特発性関節炎患者84例(16歳以上の患者10例を含む)を対象に、本剤1回4mg/kg(最高用量は300mg)又はプラセボを二重盲検下で単回皮下投与した。その結果、15日後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は、本剤群83.7%(36/43例)、プラセボ群9.8%(4/41例)であり、本剤群の割合はプラセボ群と比べて有意に高かった(Cochran-Mantel-Haenszel検定、片側p値<0.0001、有意水準は片側0.697%、O'Brien-Fleming法により検定の多重性を調整)。¹⁰⁾

2) G2301試験

全身型若年性特発性関節炎患者を対象に、パート1[177例(16歳以上の患者17例を含む)]で本剤1回4mg/kg(最高用量は300mg)を非盲検下で4週毎に皮下投与した。パート1に引き続いて実施したパート2[100例(16歳以上の患者11例を含む)]では本剤1回4mg/kg(最高用量は300mg)又はプラセボを1:1の比(各50例)で割付し、二重盲検下で4週毎に皮下投与した。その結果、パート1における経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は44.5%(57/128例)であった。また、パート2における再燃までの期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比と95%信頼区間は0.36(0.17, 0.75)であり、本剤群の再燃までの期間はプラセボ群と比べて有意に延長した(層別ログランク検定、片側p値=0.0032、有意水準は片側2.5%)。¹⁰⁾



<リスク数>	50	39	32	21	11	8	3	2	1
本剤群	50	39	32	21	11	8	3	2	1
プラセボ群	50	38	23	11	5	4	1		

Kaplan-Meier法で推定した再燃しなかった被験者の割合

【薬効薬理】

カナキヌマブ(遺伝子組換え)は、ヒトIL-1β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。ヒトIL-1βに結合し、IL-1βが受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和する。

1. IL-1β阻害作用

カナキヌマブ(遺伝子組換え)は、ヒトIL-1βに結合(解離定数:約40pM)し、ヒトIL-1βとヒトIL-1受容体との結合を阻害した。^{11,12)}

2. In vitroにおける薬理活性

カナキヌマブ(遺伝子組換え)は、ヒトIL-1βによるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生及びヒト黒色腫細胞におけるIL-8のプロモーター活性を抑制した。^{13,14)}

3. In vivoにおける薬理活性

カナキヌマブ(遺伝子組換え)は、ヒトIL-1β誘発マウス関節炎の腫脹を単回腹腔内投与で抑制した。¹⁵⁾ また、ヒトIL-1βで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を単回腹腔内投与で抑制した。¹⁶⁾ 更に、ヒトIL-1βにより誘発されるラットの発熱を単回静脈内投与で抑制した。¹⁷⁾

4. その他の作用

カナキヌマブ(遺伝子組換え)は、in vitroでヒト混合リンパ球反応におけるT細胞増殖を阻害しなかった。¹⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:カナキヌマブ(遺伝子組換え)
Canakinumab (Genetical Recombination)

分子量:約148,000

本質:ヒトIL-1βに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14により産生される448個のアミノ酸残基からなる重鎖(C₂₁₉₆H₃₃₈₇N₅₈₇O₆₆₉S₁₆;分子量:49,227.96)2分子及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖(C₁₀₃₀H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₆S₅;分子量:23,353.65)2分子で構成される糖蛋白質

【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、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

【包装】

イラリス皮下注射液150mg 1バイアル

【主要文献】

- 社内資料:日本人健康成人男子を対象とした単回投与試験(A1101) [ILAU00001]
- 社内資料:外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第I/IIa相試験(A2102) [ILAU00002]
- 社内資料:母集団薬物動態解析 [20160943]
- 社内資料:全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析 [20180287]
- Imagawa, T. et al.: Clin. Exp. Rheumatol. 31 (2), 302, 2013 [ILAM00316]
- Kuemmerle-Deschner, J. B. et al.: Ann. Rheum. Dis. 70 (12), 2095, 2011 [ILAF00001]
- Lachmann, H. J. et al.: New Engl. J. Med. 360 (23), 2416, 2009 [ILAM00009]
- 社内資料:周期性発熱症候群患者を対象とした国際共同試験(N2301、二重盲検期) [20160944]

- 9) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第III相臨床試験（G1301試験）
[20180272]
- 10) Ruperto, N. et al. : New Engl.J.Med.367 (25), 2396, 2012
[20180289]
- 11) 社内資料：ヒトIL-1βに対する結合親和性
[ILAU00003]
- 12) 社内資料：ヒトIL-1βの受容体との結合に対する阻害作用
[ILAU00004]
- 13) 社内資料：ヒトIL-1βによるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生に対する抑制作用
[ILAU00005]
- 14) 社内資料：ヒトIL-1βによるヒト黒色腫細胞のIL-8プロモーター活性に対する抑制作用 [ILAU00006]
- 15) 社内資料：ヒトIL-1βによるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用
[ILAU00007]
- 16) 社内資料：ヒトIL-1βによるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用
[ILAU00008]
- 17) 社内資料：ヒトIL-1βによるラット発熱に対する抑制作用
[ILAU00009]
- 18) 社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用
[ILAU00010]

【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

(XX)

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

<参考>

イラリス®皮下注射液150mg投与液量一覧表

クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱

体重40kg以下の患者に対する投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル= 1回 2mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回150mg（体重40kgを超える患者）

用量レベル= 1回 6mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回450mg（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	16mg	0.11mL	150mg/mL
10kg	20mg	0.13mL	
12kg	24mg	0.16mL	
14kg	28mg	0.19mL	
16kg	32mg	0.21mL	
18kg	36mg	0.24mL	
20kg	40mg	0.27mL	
22kg	44mg	0.29mL	
24kg	48mg	0.32mL	
26kg	52mg	0.35mL	
28kg	56mg	0.37mL	
30kg	60mg	0.40mL	
32kg	64mg	0.43mL	
34kg	68mg	0.45mL	
36kg	72mg	0.48mL	
38kg	76mg	0.51mL	
40kg	80mg	0.53mL	
>40kg	150mg	1.0mL	

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	48mg	0.32mL	150mg/mL
10kg	60mg	0.40mL	
12kg	72mg	0.48mL	
14kg	84mg	0.56mL	
16kg	96mg	0.64mL	
18kg	108mg	0.72mL	
20kg	120mg	0.80mL	
22kg	132mg	0.88mL	
24kg	144mg	0.96mL	
26kg	156mg	1.04mL	
28kg	168mg	1.12mL	
30kg	180mg	1.20mL	
32kg	192mg	1.28mL	
34kg	204mg	1.36mL	
36kg	216mg	1.44mL	
38kg	228mg	1.52mL	
40kg	240mg	1.60mL	
>40kg	450mg	3.0mL	

用量レベル= 1回 4mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回300mg（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	32mg	0.21mL	150mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
>40kg	300mg	2.0mL	

用量レベル= 1回 8mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回600mg（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	64mg	0.43mL	150mg/mL
10kg	80mg	0.53mL	
12kg	96mg	0.64mL	
14kg	112mg	0.75mL	
16kg	128mg	0.85mL	
18kg	144mg	0.96mL	
20kg	160mg	1.07mL	
22kg	176mg	1.17mL	
24kg	192mg	1.28mL	
26kg	208mg	1.39mL	
28kg	224mg	1.49mL	
30kg	240mg	1.60mL	
32kg	256mg	1.71mL	
34kg	272mg	1.81mL	
36kg	288mg	1.92mL	
38kg	304mg	2.03mL	
40kg	320mg	2.13mL	
>40kg	600mg	4.0mL	

※ 本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。

全身型若年性特発性関節炎

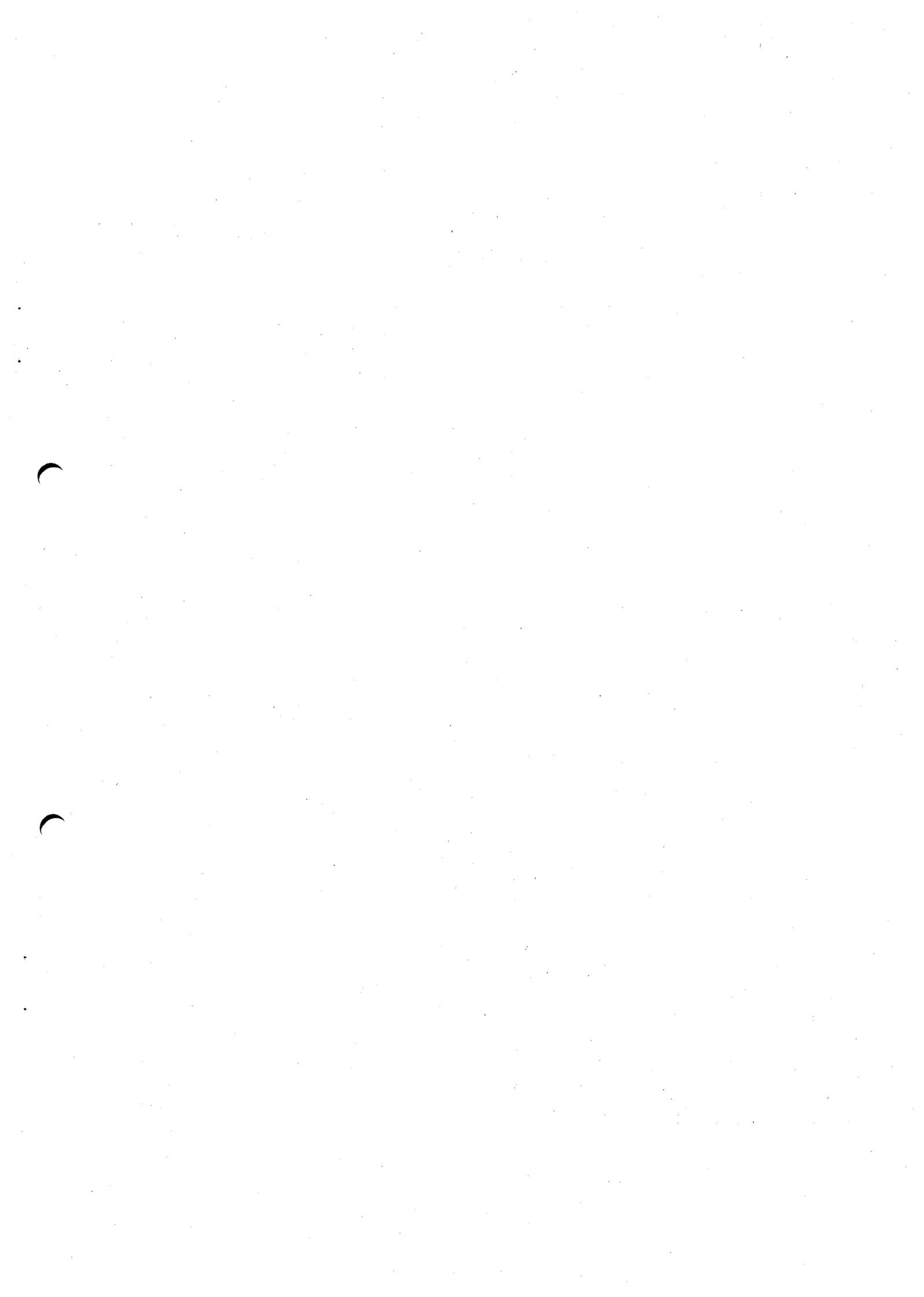
投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル=1回 4mg/kg

最高用量 1回300mg

体重	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8 kg	32mg	0.21mL	150mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
42kg	168mg	1.12mL	
44kg	176mg	1.17mL	
46kg	184mg	1.23mL	
48kg	192mg	1.28mL	
50kg	200mg	1.33mL	
52kg	208mg	1.39mL	
54kg	216mg	1.44mL	
56kg	224mg	1.49mL	
58kg	232mg	1.55mL	
60kg	240mg	1.60mL	
62kg	248mg	1.65mL	
64kg	256mg	1.71mL	
66kg	264mg	1.76mL	
68kg	272mg	1.81mL	
70kg	280mg	1.87mL	
72kg	288mg	1.92mL	
74kg	296mg	1.97mL	
>=75kg	300mg	2.00mL	

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。



日本標準商品分類番号

873999

貯法:

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存

ヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体

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)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に
使用すること

イラリス®皮下注用150mg

ILARIS® for s.c. injection 150mg

カナキヌマブ (遺伝子組換え) 凍結乾燥注射剤

承認番号	22300AMX01216000
薬価収載	2011年11月
販売開始	2011年12月
国際誕生	2009年 6月
効能追加	

 NOVARTIS

【警告】

1. 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用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注意を与えること。
2. 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。
3. 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な感染症の患者 [感染症が悪化するおそれがある。]
2. 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

イラリス皮下注用150mgは、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、日局注射用水1.0mLで用時溶解して用いる。

有効成分・含量 (1バイアル中)	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 180.0mg ^(注1)
	本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。
添加物 (1バイアル中)	精製白糖 110.8mg L-ヒスチジン 3.361mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.008mg ポリソルベート80 0.720mg
性状	白色の塊又は粉末で、溶解後は無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
pH	6.2～6.8 (溶解後)
浸透圧	390～490mOsm/kg (溶解後)

本剤の有効成分であるカナキヌマブ (遺伝子組換え) は、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時の培地成分として、ヒト血清アルブミン (採血国: オランダ、採血方法: 献血) 及びヒト血清トランスフェリン (採血国: 米国、採血方法: 非献血) を使用している。

注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

【効能又は効果】

1. 以下のクリオピリン関連周期性症候群
 - 家族性寒冷自己炎症症候群
 - マックル・ウェルズ症候群
 - 新生児期発症多臓器系炎症性疾患
2. 高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)
3. TNF受容体関連周期性症候群
4. 既存治療で効果不十分な下記疾患
 - 家族性地中海熱
 - 全身型若年性特発性関節炎

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

家族性地中海熱

コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

全身型若年性特発性関節炎

(1) 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

(2) 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群 (MAS) を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

【用法及び用量】

1. クリオピリン関連周期性症候群

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果 (皮疹及び炎症症状の寛解) がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。
2. 高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患

者では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

3. TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱
通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

4. 全身型若年性特発性関節炎

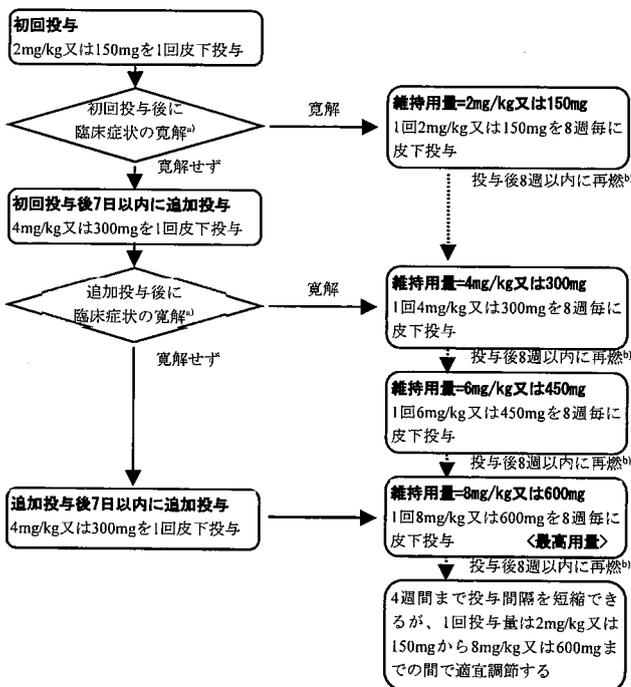
通常、カナキマブ（遺伝子組換え）として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLに溶解した場合、溶液1.0mLがカナキマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。（「8. 適用上の注意」の項参照）
- 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱では、投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、下表を参考に投与量の増量を行うこと。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法

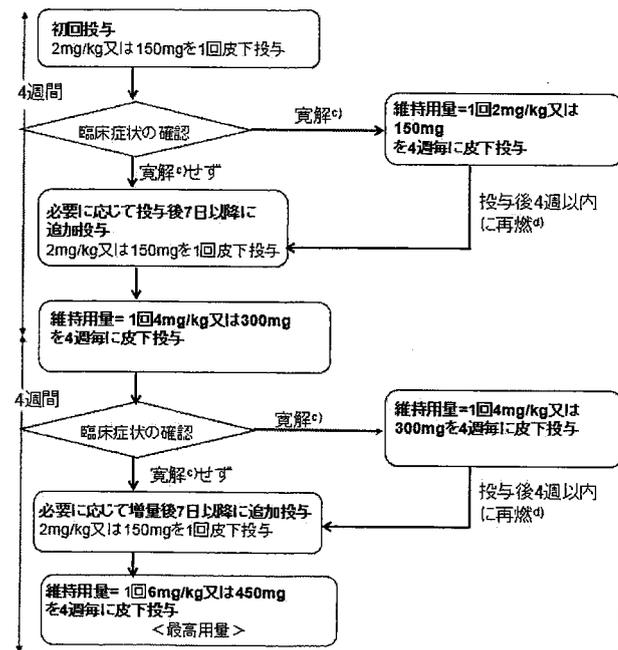
1. クリオピリン関連周期性症候群の場合



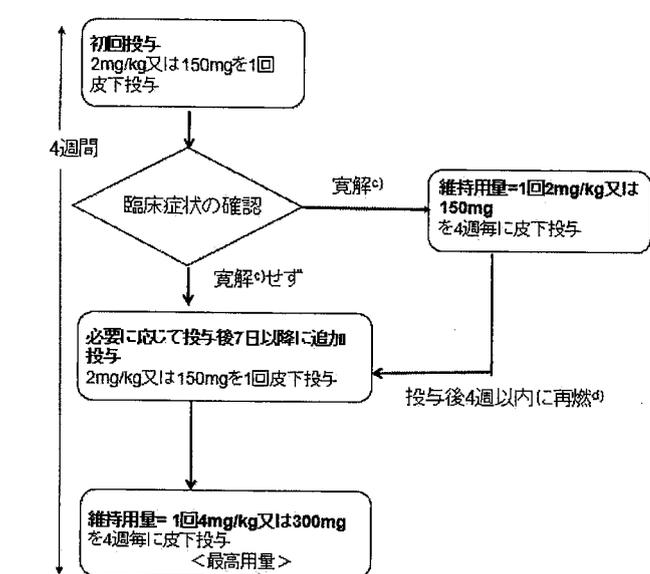
a) 国内臨床試験における寛解の基準（以下の1~3をすべて満たす場合）
<臨床的寛解>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(a2) が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価^(a2) が軽微以下
<血清学的寛解>

3. CRPが10mg/L (=1mg/dL) 未満又はSAAが10mg/L (=10µg/mL) 未満
b) 国内臨床試験における再燃の基準（以下の1~2をすべて満たす場合）
<臨床的再燃>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(a2) が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(a2) が軽微かつ皮膚疾患の評価^(a2) が軽度以上
<血清学的再燃>
2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30µg/mL) 超
注2) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）の場合



3. TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱の場合



c) 臨床試験における寛解の基準（以下の1~2をすべて満たす場合）
<臨床的寛解>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(a2) が軽微以下
<血清学的寛解>
2. CRPが10mg/L以下又はベースラインと比べ70%以上の減少

d) 臨床試験における再燃の基準（以下の1~2をすべて満たす場合）
<臨床的再燃>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(a2) が軽度以上
<血清学的再燃>
2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 以上

注3) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 再発性感染症の既往歴のある患者〔感染症が再発するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 臨床試験において、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 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（レントゲン）検査に加えインターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、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、患者に対し、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説明すること。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。
- (4) 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (5) 臨床試験において、アナフィラキシー又はアナフィラキシーショックは報告されていないが、本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、重篤な過敏症反応のリスクを除外することはできない。本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

- (6) 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗IL-1製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- (7) 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。本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (8) 抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (9) 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。
- (10) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時において、培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス（HCV）に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキヌマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしておき、最終製品へのB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

3. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

代謝酵素チトクロームP450（CYP450）の発現は、IL-1 β 等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤のIL-1 β 阻害作用により、CYP450の発現が増加する可能性がある。CYP450により代謝され、治療域が狭い薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗TNF製剤	重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがある。また、他の抗IL-1製剤と抗TNF製剤との併用により、重篤な感染症の発現頻度増加が認められているため、本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

4. 副作用

クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308試験）において、19例中12例（63.2%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例（15.8%）、口内炎2例（10.5%）等であった。

クリオピリン関連周期性症候群患者の海外臨床試験（A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合解析）において、169例中68例（40.2%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛7例（4.1%）、体重増加7例（4.1%）、回転性めまい6例（3.6%）、気管支炎5例（3.0%）等であった。（承認時までの集計）

高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者の国際共同試験（N2301試験）において、169例（日本人8例を含む）中47例（27.8%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応13例（7.7%）、頭痛5例（3.0%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）
全身型若年性特発性関節炎患者の国内臨床試験（G1301試験）において、19例中13例（68.4%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応3例（15.8%）等であった。

全身型若年性特発性関節炎患者の海外臨床試験（A2203試験、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験の併合解析）において、324例中128例（39.5%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎14例（4.3%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度については、クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者の国際共同試験における日本人患者及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の結果を合わせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告された副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **重篤な感染症（10.2%）**：敗血症や日和見感染症（アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、带状疱疹等）等の重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後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感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。
- 2) **好中球減少（頻度不明）**：好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
感染症	尿路感染、気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部膣カンジダ症、下気道感染、肺感染	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎
神経系	回転性めまい	—	頭痛
過敏症	過敏症反応	—	—
皮膚	—	注射部位反応	—
消化器	下痢、腹痛	—	口内炎
肝臓	—	—	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇
血液	血小板数減少	—	白血球数減少
その他	体重増加	—	—

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婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マーモセット）で胎児への移行が認められている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（マウス）でマウス抗マウスIL-1β抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼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）。

8. 適用上の注意

- (1) **投与経路**
本剤の投与は皮下投与のみとすること。
- (2) **調製前の準備**
巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、日局注射用水注入用注射筒（1mL）、投与用注射筒（必要液量を正確に採取できる注射筒）及び注射針（21ゲージ及び27ゲージ）を用意すること。
- (3) **調製方法**
 - 1) 本剤は泡立ちやすいので、調製する際は、バイアルを振らない等、注意すること。
 - 2) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。
 - 3) バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
 - 4) **21ゲージ**の注射針を装着した1mLの注射筒を用いて、本剤1バイアルに日局注射用水**1.0mL**をゆっくりと注入して溶解する（液量は**1.2mL**となる）。
 - 5) 約45°の角度でバイアルを約1分間ゆっくりと回転させた後、5分間静置する。

- 6) バイアルをゆっくりと10回上下反転させる。可能であれば、指でゴム栓に触れないようにする。このときバイアルを振らないこと。
- 7) 室温で約15分間静置する。
- 8) バイアルの側面を軽く叩き、ゴム栓に付着している液体を下に移動させる。この溶液には肉眼で確認できる粒子はほとんど含まれておらず、澄明又は混濁している。
- 9) 溶解後60分以内に使用しない場合は、冷蔵庫内(2~8℃)で保管し、24時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与時

- 1) 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 2) **本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLに溶解した場合、溶液1.0mLがカナキヌマブ(遺伝子組換え)の投与量150mgに相当する。**投与量に応じて必要な液量を、**21ゲージ**の注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取する。このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いること。
- 3) 採取後、**27ゲージ**の注射針を用いて皮下投与する。
- 4) 瘢痕組織への投与を避けること。
- 5) 1回につき1.0mLを超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。

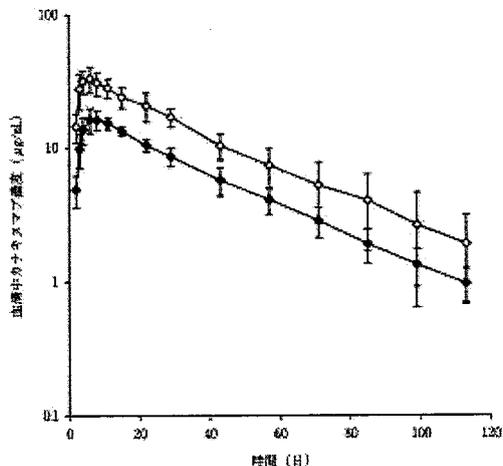
9. その他の注意

- (1) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。
- (2) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミンアーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

【薬物動態】

1. 健康成人での成績

日本人健康成人男子にカナキヌマブ(遺伝子組換え)150mg又は300mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後5日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。¹⁾



◆: 150mg、◇: 300mg (平均値±標準偏差)

日本人健康成人男子にカナキヌマブ(遺伝子組換え)150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (n=6)

日本人健康成人男子にカナキヌマブ(遺伝子組換え)150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ (n=6)

	150mg	300mg
Cmax (µg/mL)	16.9±2.62	34.1±6.09
Tmax (day)	5 [5~10]	5 [2~5]
AUC0-inf (µg·day/mL)	663±79.6	1,300±275
T1/2 (day)	26.3±2.02	26.9±8.23
CL/F (L/day)	0.229±0.0319	0.238±0.0421
Vz/F (L)	8.70±1.34	8.92±1.64

平均値±標準偏差、Tmaxに関しては中央値 [最小~最大]

日本人健康成人男子にカナキヌマブ(遺伝子組換え)を静脈内投与したときのクリアランス(CL)は0.160~0.174L/day、定常状態における分布容積(Vss)は5.44~5.77Lであった。カナキヌマブ(遺伝子組換え)150mg~300mgの皮下投与時又は0.30~10.0mg/kgの静脈内投与時、AUC及びCmaxは用量に比例して増加した。¹⁾(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

2. 患者での成績

(1) クリオピリン関連周期性症候群患者

母集団薬物動態-薬力学解析よりベイズ推定したD2308試験の日本人クリオピリン関連周期性症候群患者(平均体重:28.8kg)のCL及びVssの平均値±標準偏差は0.0915±0.048L/day及び2.45±1.15Lであった。外国人成人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ(遺伝子組換え)150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後約7日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約67%であった。4~17歳の外国人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ(遺伝子組換え)2mg/kg又は150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後2~7日目に最高となり、薬物動態パラメータの値は18歳以上の外国人で認められている値と同程度であった。²⁾

母集団薬物動態-薬力学解析の結果、カナキヌマブ(遺伝子組換え)のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。

(2) クリオピリン関連周期性症候群患者、高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者

日本人及び外国人のクリオピリン関連周期性症候群患者、高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者から得られた血清中カナキヌマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキヌマブ(遺伝子組換え)のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。平均体重(55kg)でのCL及びVssの母集団平均値はそれぞれ0.14L/day及び4.96Lであった。日本人と外国人でカナキヌマブ(遺伝子組換え)の薬物動態は同様であった。³⁾

(3) 全身型若年性特発性関節炎患者

日本人及び外国人の全身型若年性特発性関節炎患者から得られた血清中カナキマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。日本人全身型若年性特発性関節炎患者（体重33kg）のCL及びVssの母集団平均値は0.079L/day及び2.95Lであった。日本人と外国人でカナキマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった。⁴⁾

【臨床成績】

1. クリオピリン関連周期性症候群（家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患）

(1) 国内臨床試験（D2308試験）

クリオピリン関連周期性症候群（マックル・ウェルズ症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患）患者19例（2～14歳の患者11例を含む）を対象に体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与し、寛解^{a)}が得られない場合又は投与後8週以内に再燃^{b)}がみられた場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤8mg/kg又は600mgとした。その結果、投与24週以内及び投与48週以内に寛解した患者の割合はそれぞれ94.7%（18/19例）及び100%（19/19例）、寛解した患者のうち投与24週後及び投与48週後の時点で再燃がみられなかった患者の割合はそれぞれ77.8%（14/18例）及び84.2%（16/19例）であった。また、初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白（SAA）の低下がみられた。⁵⁾

a)、b): 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照

(2) 海外臨床試験

1) クリオピリン関連周期性症候群（A2102試験）

NALP3（NLRP3）変異を有するクリオピリン関連周期性症候群患者34例（4～17歳の患者7例を含む）を対象に、初回投与時及び再燃時に16歳未満の患者（5例）には本剤1回2mg/kg、16歳以上の患者には本剤1回150mgを皮下投与した。その結果、16歳未満の患者では初回投与後2～8日以内に5例全例、16歳以上の患者では初回投与後2～9日以内に96.6%（28/29例）の患者が寛解した。また、初回投与後1週間以内にCRP及びSAAの低下がみられた。²⁾

2) クリオピリン関連周期性症候群（D2306試験）

本剤による治療未経験のクリオピリン関連周期性症候群患者109例（3～17歳の患者38例を含む）、A2102及びD2304試験からの移行例57例（5～17歳の患者9例を含む）、計166例を対象に実施した。治療未経験例には初回用量として体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に皮下投与し、再燃がみられた場合には1回最高用量として本剤8mg/kg又は600mgまで漸増し、6ヵ月～最長2年間投与した。その結果、試験全体では投与終了時まで再燃が一度もみられなかった患者の割合は76.5%（127/166例）であった。また、治療未

経験例では78.0%（85/109例）の患者が初回投与後21日以内に寛解した。⁶⁾

3) マックル・ウェルズ症候群（D2304試験）

マックル・ウェルズ症候群患者35例を対象とし、全例に初回用量として体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与した。この初回投与で寛解した患者に対して、8週後以降は体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを8週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大24週間）、再燃後又は24週経過後は全例に体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に投与した。その結果、初回投与後8週以内に97.1%（34/35例）の患者が寛解した。二重盲検期の24週以内に本剤投与群全例（15例）で再燃がみられなかったのに対し、プラセボ投与群では81.3%（13/16例）で再燃がみられた。24週後以降も投与を継続した31例中、再燃がみられたのは1例であった。また、初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた。⁷⁾

2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱国際共同試験（N2301試験）

高IgD症候群患者（HIDS）／メバロン酸キナーゼ欠損症患者（MKD）72例（日本人1例を含む）、TNF受容体関連周期性症候群患者（TRAPS）46例（日本人6例を含む）、コルヒチン効果不十分又は不耐容な家族性地中海熱患者（crFMF）63例（日本人1例を含む）を対象に、体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを4週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大16週間）、寛解（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照）が得られない場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤4mg/kg又は300mgとした。16週後に寛解が得られた患者の割合（投与14日後にindex flareの寛解^{a)}が得られ、かつ16週間の投与中に新たな再燃^{b)}が認められなかった患者の割合）を次表に示す。本剤投与群における16週後に寛解が得られた患者の割合は、いずれの疾患群でもプラセボ群に比べて有意に高かった。また、いずれの疾患群でも初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白（SAA）の低下がみられた。⁸⁾

疾患	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 、p値 ^{##}
HIDS/MKD	35 (13/37)	6 (2/35)	29 [6, 50] p=0.0020
TRAPS	45 (10/22)	8 (2/24)	37 [8, 61] p=0.0050
crFMF	61 (19/31)	6 (2/32)	55 [31, 73] p<0.0001

% (例数)

正確な信頼区間

Fisher's exact検定

a) Index flareの寛解：ランダム化時に認められた最初の再燃をindex flareとし、投与14日後に以下の2つの条件を満たした場合、index flareの寛解とした。

・ 臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下

- ・ 血清学的寛解：CRPが正常範囲内（10 mg/L以下）又はベースラインと比べ70%以上の減少
- b) 新たな再燃：臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合と定義した。
 - ・ 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上
 - ・ 血清学的再燃：CRP 30 mg/L以上

3. 全身型若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験（G1301試験）

全身型若年性特発性関節炎患者19例（16歳以上の患者2例を含む）を対象に本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）を4週毎に非盲検下で皮下投与した。その結果、8週後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は100%（19/19例）であった。また、28週後に経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は73.7%（14/19例）であった。⁹⁾

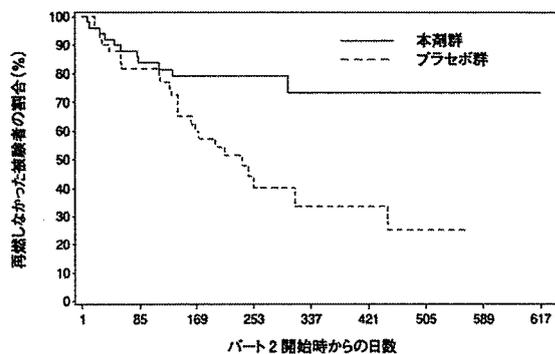
(2) 海外臨床試験

1) G2305試験

全身型若年性特発性関節炎患者84例（16歳以上の患者10例を含む）を対象に、本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）又はプラセボを二重盲検下で単回皮下投与した。その結果、15日後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は、本剤群83.7%（36/43例）、プラセボ群9.8%（4/41例）であり、本剤群の割合はプラセボ群と比べて有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel検定、片側p値<0.0001、有意水準は片側0.697%、O'Brien-Fleming法により検定の多重性を調整）。¹⁰⁾

2) G2301試験

全身型若年性特発性関節炎患者を対象に、パート1 [177例（16歳以上の患者17例を含む）] で本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）を非盲検下で4週毎に皮下投与した。パート1に引き続いて実施したパート2 [100例（16歳以上の患者11例を含む）] では本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）又はプラセボを1：1の比（各50例）で割付し、二重盲検下で4週毎に皮下投与した。その結果、パート1における経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は44.5%（57/128例）であった。また、パート2における再燃までの期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比と95%信頼区間は0.36（0.17, 0.75）であり、本剤群の再燃までの期間はプラセボ群と比べて有意に延長した（層別ログランク検定、片側p値=0.0032、有意水準は片側2.5%）。¹⁰⁾



<リスク数>	50	39	32	21	11	8	3	2	1
本剤群	50	39	32	21	11	8	3	2	1
プラセボ群	50	38	23	11	5	4	1		

Kaplan-Meier法で推定した再燃しなかった被験者の割合

【薬効薬理】

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒトIL-1β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。ヒトIL-1βに結合し、IL-1βが受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和する。

1. IL-1β阻害作用

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒトIL-1βに結合（解離定数：約40pM）し、ヒトIL-1βとヒトIL-1受容体との結合を阻害した。^{11,12)}

2. In vitroにおける薬理活性

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒトIL-1βによるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生及びヒト黒色腫細胞におけるIL-8のプロモーター活性を抑制した。^{13,14)}

3. In vivoにおける薬理活性

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒトIL-1β誘発マウス関節炎の腫脹を単回腹腔内投与で抑制した。¹⁵⁾ また、ヒトIL-1βで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を単回腹腔内投与で抑制した。¹⁶⁾ 更に、ヒトIL-1βにより誘発されるラットの発熱を単回静脈内投与で抑制した。¹⁷⁾

4. その他の作用

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、in vitroでヒト混合リンパ球反応におけるT細胞増殖を阻害しなかった。¹⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カナキヌマブ（遺伝子組換え）

Canakinumab（Genetical Recombination）

分子量：約148,000

本質：ヒトIL-1βに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/O-Ag14により産生される448個のアミノ酸残基からなる重鎖（C₂₁₉₆H₃₃₈₇N₅₈₇O₆₆₉S₁₆；分子量：49,227.96）2分子及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖（C₁₀₃₀H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₆S₅；分子量：23,353.65）2分子で構成される糖蛋白質

【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、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

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

(xx)

【包装】

イラリス皮下注用150mg 1バイアル

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

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人健康成人男子を対象とした単回投与試験 (A1101) [ILAU00001]
- 2) 社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第 I / II a 相試験 (A2102) [ILAU00002]
- 3) 社内資料：母集団薬物動態解析 [20160943]
- 4) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析 [20180287]
- 5) Imagawa, T. et al. : Clin. Exp. Rheumatol. 31 (2) , 302, 2013 [ILAM00316]
- 6) Kummerle-Deschner, J. B. et al. : Ann. Rheum. Dis. 70 (12) , 2095, 2011 [ILAF00001]
- 7) Lachmann, H. J. et al. : New Engl. J. Med. 360 (23) , 2416, 2009 [ILAM00009]
- 8) 社内資料：周期性発熱症候群患者を対象とした国際共同試験 (N2301、二重盲検期) [20160944]
- 9) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (G1301 試験) [20180272]
- 10) Ruperto, N. et al. : New Engl. J. Med. 367 (25) , 2396, 2012 [20180289]
- 11) 社内資料：ヒト IL-1 β に対する結合親和性 [ILAU00003]
- 12) 社内資料：ヒト IL-1 β の受容体との結合に対する阻害作用 [ILAU00004]
- 13) 社内資料：ヒト IL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 産生に対する抑制作用 [ILAU00005]
- 14) 社内資料：ヒト IL-1 β によるヒト黒色腫細胞の IL-8 プロモーター活性に対する抑制作用 [ILAU00006]
- 15) 社内資料：ヒト IL-1 β によるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用 [ILAU00007]
- 16) 社内資料：ヒト IL-1 β によるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用 [ILAU00008]
- 17) 社内資料：ヒト IL-1 β によるラット発熱に対する抑制作用 [ILAU00009]
- 18) 社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用 [ILAU00010]

【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

<参考>

イラリス®皮下注用150mg投与液量一覧表

クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱

体重40kg以下の患者に対する投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル= 1回 2 mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回 150mg（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8 kg	16mg	0.11mL	150mg/mL
10kg	20mg	0.13mL	
12kg	24mg	0.16mL	
14kg	28mg	0.19mL	
16kg	32mg	0.21mL	
18kg	36mg	0.24mL	
20kg	40mg	0.27mL	
22kg	44mg	0.29mL	
24kg	48mg	0.32mL	
26kg	52mg	0.35mL	
28kg	56mg	0.37mL	
30kg	60mg	0.40mL	
32kg	64mg	0.43mL	
34kg	68mg	0.45mL	
36kg	72mg	0.48mL	
38kg	76mg	0.51mL	
40kg	80mg	0.53mL	
>40kg	150mg	1.0mL	

用量レベル= 1回 6mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回 450mg（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8 kg	48mg	0.32mL	150mg/mL
10kg	60mg	0.40mL	
12kg	72mg	0.48mL	
14kg	84mg	0.56mL	
16kg	96mg	0.64mL	
18kg	108mg	0.72mL	
20kg	120mg	0.80mL	
22kg	132mg	0.88mL	
24kg	144mg	0.96mL	
26kg	156mg	1.04mL	
28kg	168mg	1.12mL	
30kg	180mg	1.20mL	
32kg	192mg	1.28mL	
34kg	204mg	1.36mL	
36kg	216mg	1.44mL	
38kg	228mg	1.52mL	
40kg	240mg	1.60mL	
>40kg	450mg	3.0mL	

用量レベル= 1回 4mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回 300mg（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8 kg	32mg	0.21mL	150mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
>40kg	300mg	2.0mL	

用量レベル= 1回 8mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回 600mg（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8 kg	64mg	0.43mL	150mg/mL
10kg	80mg	0.53mL	
12kg	96mg	0.64mL	
14kg	112mg	0.75mL	
16kg	128mg	0.85mL	
18kg	144mg	0.96mL	
20kg	160mg	1.07mL	
22kg	176mg	1.17mL	
24kg	192mg	1.28mL	
26kg	208mg	1.39mL	
28kg	224mg	1.49mL	
30kg	240mg	1.60mL	
32kg	256mg	1.71mL	
34kg	272mg	1.81mL	
36kg	288mg	1.92mL	
38kg	304mg	2.03mL	
40kg	320mg	2.13mL	
>40kg	600mg	4.0mL	

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。

全身型若年性特発性関節炎

投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル=1回 4mg/kg

最高用量 1回 300mg

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	32mg	0.21mL	150mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
42kg	168mg	1.12mL	
44kg	176mg	1.17mL	
46kg	184mg	1.23mL	
48kg	192mg	1.28mL	
50kg	200mg	1.33mL	
52kg	208mg	1.39mL	
54kg	216mg	1.44mL	
56kg	224mg	1.49mL	
58kg	232mg	1.55mL	
60kg	240mg	1.60mL	
62kg	248mg	1.65mL	
64kg	256mg	1.71mL	
66kg	264mg	1.76mL	
68kg	272mg	1.81mL	
70kg	280mg	1.87mL	
72kg	288mg	1.92mL	
74kg	296mg	1.97mL	
>=75kg	300mg	2.00mL	

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。

(新聞発表用)

1	販売名	リムパーザ錠 100 mg リムパーザ錠 150 mg
2	一般名	オラパリブ
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・含量	リムパーザ錠 100 mg (1 錠中オラパリブ 100 mg 含有) リムパーザ錠 150 mg (1 錠中オラパリブ 150 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する
6	効能・効果	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 がん化学療法歴のある <u>BRCA</u> 遺伝子変異陽性かつ <u>HER2</u> 陰性の手術不能又は再発乳癌 (下線部は今回追加)
7	備考	「添付文書(案)」は別紙として添付。 本剤はポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤であり、今回、がん化学療法歴のある <u>BRCA</u> 遺伝子変異陽性かつ <u>HER2</u> 陰性の手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果について申請したものである。

2

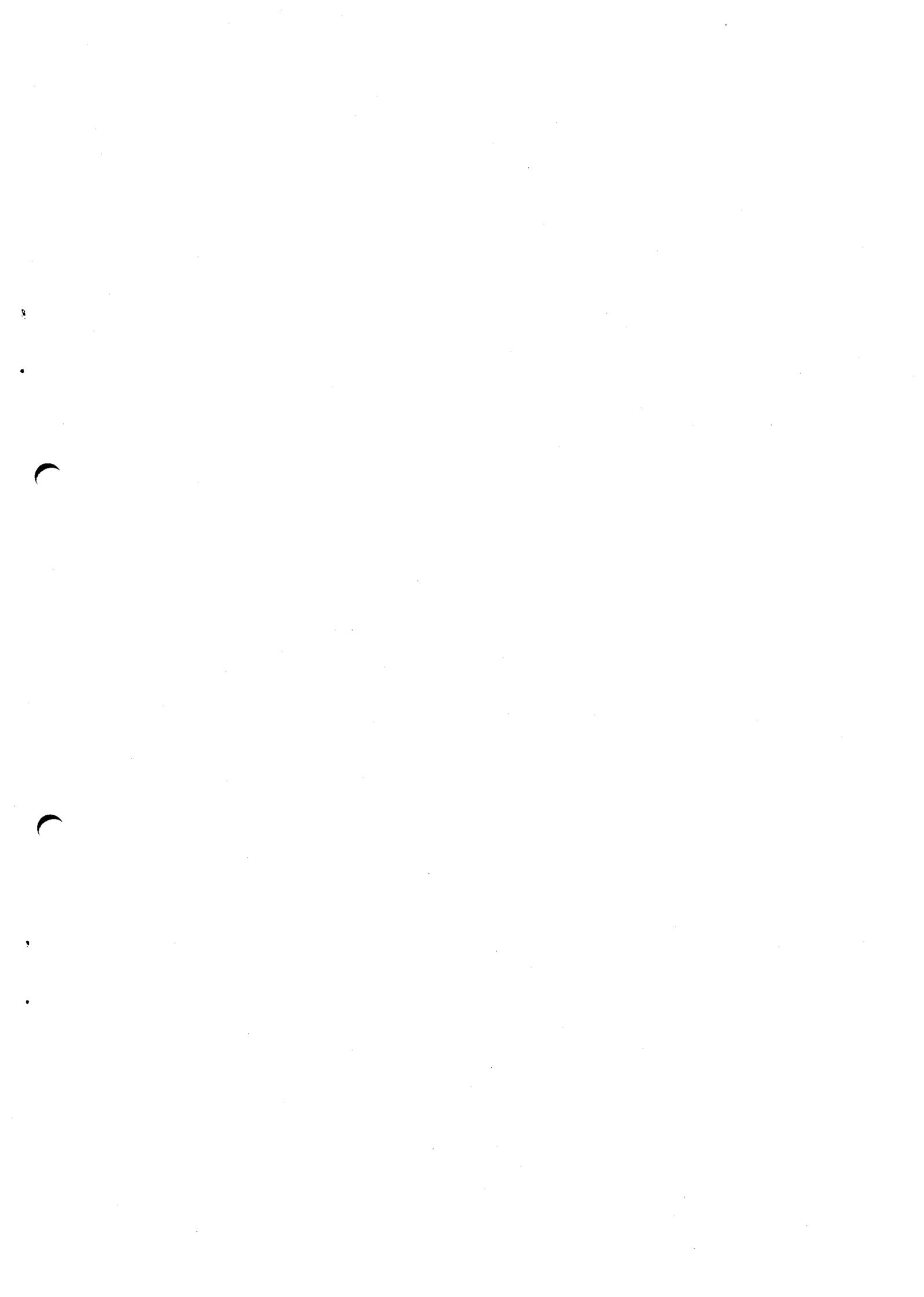
3

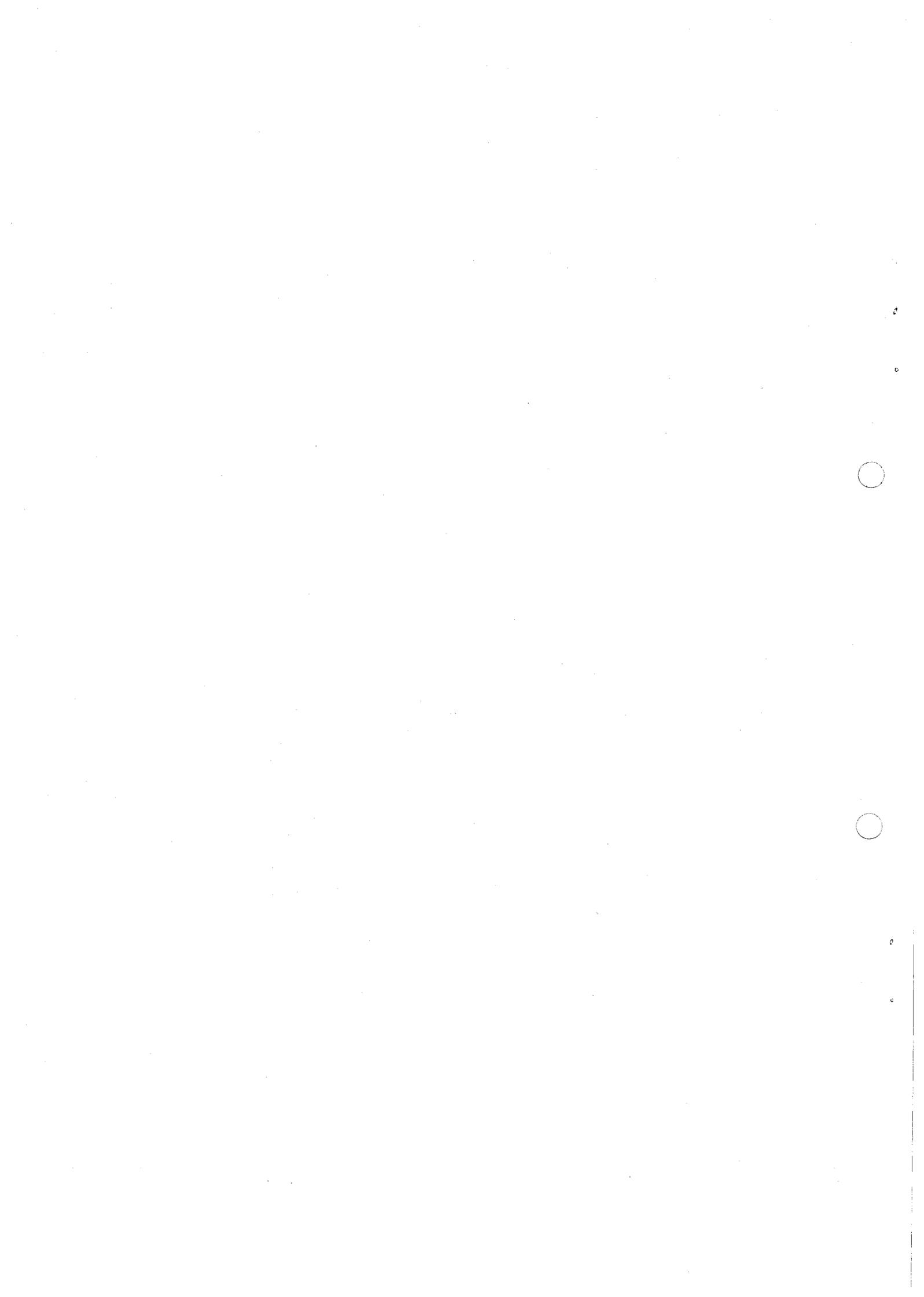


4

5







**2018年5月改訂(第3版)
2018年4月改訂

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

抗悪性腫瘍剤/
ポリアデニン5'ニリン酸リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤

リムパーザ®錠100mg
リムパーザ®錠150mg

	錠100mg	錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
薬価収載	2018年4月	
販売開始	2018年4月	
国際誕生	2014年12月	

オラパリブ錠

Lynparza® Tablets 100mg・150mg

貯法：室温保存。防湿のためPTP包装のまま保存すること。
使用期限：外箱等に表示

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【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	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
成分・含量(1錠中)	オラパリブ100mg	オラパリブ150mg
添加物	コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三산화鉄	コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三산화鉄、黒酸化鉄

2. 性状

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
剤形	黄色～暗黄色のフィルムコーティング錠	緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠
外形：表面		
外形：裏面		
外形：側面		
長径	約14.7mm	約14.7mm
短径	約7.6mm	約7.6mm
厚さ	約4.7mm	約6.8mm
重量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP100	OP150

**【効能・効果】

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

**<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合
 - 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
 - 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間(PFI)等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の場合

- 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)を有することが確認された患者に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人にはオラパリブとして300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しないこと。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade3又は4の場合	ヘモグロビン値 $\geq 9g/dl$ に回復するまで最大4週間休薬する。	・1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・2回目の再開の場合、250mg1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
好中球減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
血小板減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

- 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

- 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[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者における使用経験はない。](「薬物動態」の項参照)
 - 腎機能障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全(クレアチニンクリアランス(CrCL):30mL/min以下)患者における使用経験はない。](「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- 重要な基本的注意

貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
- 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラナゾール インジナビル リトナビル ボリコナゾール等 中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ペラパミル等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、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。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤等のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 含有食品等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

**4. 副作用

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された195例(日本人8例を含む)中180例(92.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心130例(66.7%)、貧血76例(39.0%)、疲労58例(29.7%)、嘔吐50例(25.6%)、無力症47例(24.1%)、味覚異常45例(23.1%)等であった。(承認時)

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験において、本剤が投与された136例中122例(89.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心87例(64.0%)、疲労59例(43.4%)、嘔吐29例(21.3%)等であった。(承認時)

がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された205例(日本人15例を含む)中177例(86.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心103例(50.2%)、貧血66例(32.2%)、疲労46例(22.4%)等であった。(承認時)

副作用の頻度については、国際共同第III相試験(SOLO2試験、OlympiAD試験)及び海外第II相試験(D0810C00019試験)の併合解析に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

- 骨髄抑制: 貧血(30.6%)、好中球減少(14.7%)、白血球減少(14.4%)、血小板減少(9.0%)、リンパ球減少(3.4%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休業、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 間質性肺疾患: 間質性肺疾患(0.6%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1%~10%未満	1%未満
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
消化器	悪心(59.7%)、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。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、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[妊婦における使用経験はない。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性(眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等)が報告されている。]

** (2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[本剤の遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。](「その他の注意」の項参照)

(3) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

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. 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

- 国内外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
- 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人固形癌患者における血漿中濃度²⁾

1) 単回投与

固形癌患者(7例)に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブ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。

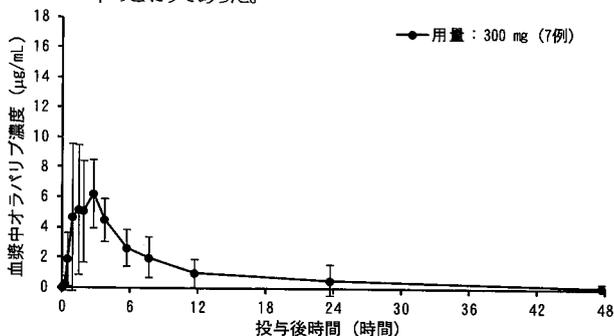


図 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) [*]	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
7例	8.14±2.91	1.98 (1.00~3.00)	54.4±37.5	9.43±2.86

*中央値(範囲)

2) 反復投与

固形癌患者(9例)に本剤200mg^(注)及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブ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。また、300mg投与時におけるAUC_(0-12時間)の累積係数は約1.8であった。

注) 本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

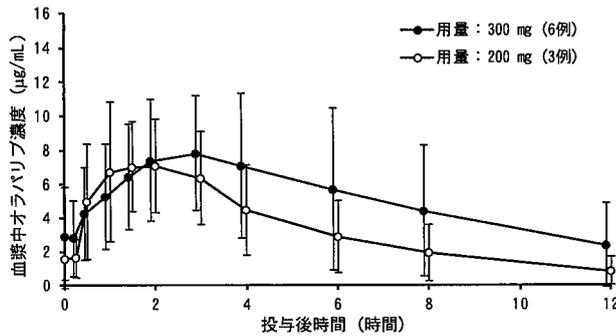


図 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

用量	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)*	AUC _(0-12時間) (µg·h/mL)
200mg	3例	8.16±3.34	1.50(1.00~3.00)	41.1±20.9
300mg	6例	8.86±3.14	3.00(1.50~3.93)	61.9±40.5

*中央値(範囲)

(2) 食事の影響(外国人における成績)³⁾

固形癌患者(56例)に本剤300mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、オラパリブのC_{max}は21%(90%信頼区間:14%~28%)低下し、AUCは8%(90%信頼区間:1%~16%)増加した。

2. 分布(in vitro試験成績)

オラパリブの血漿蛋白結合率はヒトでのC_{max}付近(10µg/mL)で82%であった。オラパリブの主要な結合蛋白は血清アルブミンであり(結合率:56%)、α₁-酸性糖蛋白質との結合率は10µg/mLで29%であった⁴⁾。

3. 代謝

In vitro試験から、オラパリブの主代謝酵素はCYP3A4/5であることが示された⁵⁾。

固形癌患者に¹⁴C標識オラパリブ100mgをカプセル剤²⁾で単回経口投与したとき、投与12時間後までの血漿中において主成分はオラパリブであった(血漿中放射能の70%)。血漿中の主代謝物はM12(ピペラジン開環体の3位水酸化体)、M15(フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体)及びM18(ピペラジン環の3位水酸化体)であった(血漿中放射能の9~14%)。投与48時間後までの尿及び糞便中において主代謝物はM15であった(尿及び糞便中放射能のそれぞれ5~6%)⁶⁾。

注)カプセル剤は本邦未承認である。

4. 排泄(外国人における成績)⁶⁾

固形癌患者に¹⁴C標識オラパリブ100mgをカプセル剤²⁾で単回経口投与したとき、投与後7日間で投与放射能の44%が尿中に、42%が糞便中に主に代謝物として排泄された。未変化体の尿中排泄率は15%であった。

注)カプセル剤は本邦未承認である。

5. 特殊集団における薬物動態(外国人における成績)

(1) 肝機能障害のある患者における薬物動態⁷⁾

肝機能の正常な固形癌患者並びに軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害者(9例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC_{max}は13%(90%信頼区間:-18%~56%)、AUCは15%(-28%~83%)高値を示した。中等度肝機能障害者(8例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC_{max}は13%(90%信頼区間:-22%~37%)低値を示したが、AUCは8%(-34%~74%)高値を示した。軽度及び中等度の肝機能障害により臨床問題となる影響は認められなかった。

(2) 腎機能障害のある患者における薬物動態⁸⁾

腎機能の正常な固形癌患者並びに軽度(CrCL:51~80mL/min)又は中等度(CrCL:31~50mL/min)の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度腎機能障害者(13例)では腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC_{max}は15%(90%信頼区間:4%~27%)、AUCは24%(6%~47%)高値を示した。中等度腎機能障害者(13例)では、腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC_{max}は26%(90%信頼区間:6%~48%)、AUCは44%(90%信頼区間:10%~89%)高値を示

した。

6. 薬物相互作用

(1) CYP3A阻害剤との相互作用(外国人における成績)

固形癌患者(57例)に強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回7日間投与し、投与5日目に本剤100mg²⁾を併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は1.4倍(90%信頼区間:1.3~1.5倍)に増加し、AUCは2.7倍(90%信頼区間:2.4~3.0倍)に増加した⁹⁾。また、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤100mgと弱いCYP3A阻害剤であるフルボキサミンとの併用ではオラパリブのC_{max}及びAUC_(0-t)に影響はないと推定されたものの、中程度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾールとの併用ではオラパリブのC_{max}及びAUC_(0-t)はそれぞれ平均1.14倍及び2.21倍増加すると推定された¹⁰⁾。

注)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

(2) CYP3A誘導剤との相互作用(外国人における成績)⁹⁾

固形癌患者(22例)に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回13日間投与し、投与10日目に本剤300mgを併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は71%(90%信頼区間:67%~76%)、AUCは87%(90%信頼区間:84%~89%)低下した。

(3) CYP3A及びCYP2B6の基質との相互作用(in vitro試験成績)

オラパリブはCYP3Aに対し阻害作用を示し¹⁰⁾、CYP2B6に対し誘導作用を示した¹¹⁾。

(4) UGT1A1の基質との相互作用(in vitro試験成績)

オラパリブはUDPグルクロン酸転移酵素(UGT)1A1に対し阻害作用を示した¹²⁾。

(5) 内分泌療法剤の相互作用(外国人における成績)¹³⁾

固形癌患者(76例)を対象に、本剤300mgとタモキシフェン(20mg1日1回)、アナストロゾール(1mg1日1回)又はレトロゾール(2.5mg1日1回)との併用投与を行ったところ(例数はそれぞれ29例、22例及び25例)、臨床問題となる相互作用は認められなかった。

(6) トランスポーターの関与及び阻害(in vitro試験成績)

オラパリブはP-糖蛋白質(P-gp)の基質であった¹⁴⁾。また、オラパリブはP-gp、OATP1B1、OCT1及びMATE1を阻害した¹⁵⁾。

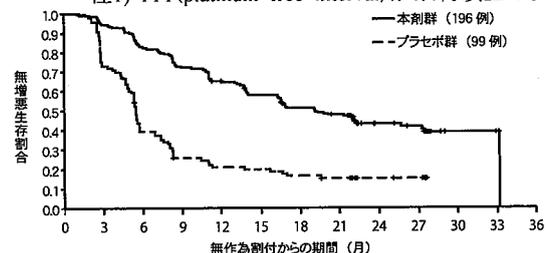
**【臨床成績】

1. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

国際共同第III相試験(SOLO2試験)¹⁶⁾

BRCA遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性²⁾かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発高悪性度漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)又は再発高悪性度類内臓卵巣癌患者295例(本剤群196例、プラセボ群99例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計的に有意な延長を示した(ハザード比0.30、95%信頼区間0.22~0.41、p<0.0001)。無増悪生存期間の中央値は本剤群で19.1ヵ月、プラセボ群で5.5ヵ月であった。(2016年9月19日データカットオフ)

注1) PFI(platinum free interval)が6ヵ月以上であること。



Number of patients at risk
 196 182 156 134 118 104 89 82 32 29 3 2 0 本剤群(196例)
 99 70 37 22 18 17 14 12 7 6 0 0 0 プラセボ群(99例)

図 SOLO2試験:無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

海外第II相試験(D0810C00019試験)¹⁷⁾

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性²⁾かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管

癌を含む)患者265例(本剤群136例、プラセボ群129例)を対象として、本剤(カプセル剤)400mg^{注2)}1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第II相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、プラセボに対する本剤の優越性の評価で事前に設定した有効性判断基準を満たした(ハザード比0.35、95%信頼区間0.25~0.49、 $p<0.00001$)。無増悪生存期間の中央値は本剤群で8.4カ月、プラセボ群で4.8カ月であった。(2010年6月30日データカットオフ)

注1) PFI (platinum free interval)が6カ月以上であること。

注2) 本剤の承認用法・用量は錠剤300mgの1日2回投与である。

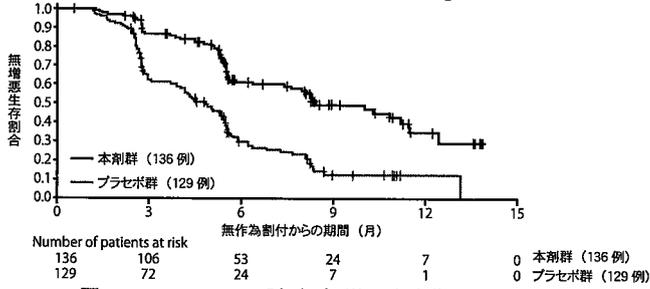


図 D0810C00019試験:無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

2. がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

国際共同第III相試験(OlympiAD試験)¹⁸⁾

生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)陽性かつHER2陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤(禁忌でない場合)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者302例(本剤群205例、化学療法群97例)を対象として、本剤300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法(カベシタピン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかを選択)と比較する非盲検無作為化多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価に基づく無増悪生存期間において、本剤は医師が選択した化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.58、95%信頼区間0.43~0.80、 $p=0.0009$ (両側))。無増悪生存期間の中央値は本剤群で7.0カ月、化学療法群で4.2カ月であった。

注)生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に5つのバリエーション分類カテゴリー(①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリエーション」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」)のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している患者が組入れ可能とされた。生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRCAAnalysis、Myriad BRCAAnalysis CDx、BGI Clinical LaboratoryによるBRCA遺伝子変異検査のいずれかが使用された。当該検査法との同等性が確認されたBRCAAnalysis診断システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

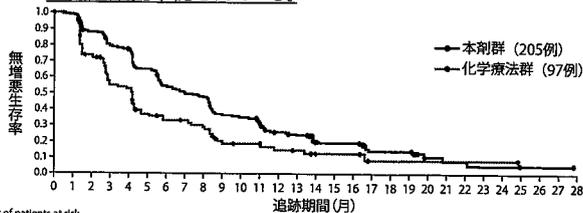


図 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(OlympiAD試験:最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)

【薬効薬理】

1. PARP阻害活性

オラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2に対して阻害作用を示した(各IC₅₀値:5及び1nmol/L)¹⁹⁾。

** 2. 腫瘍増殖抑制作用

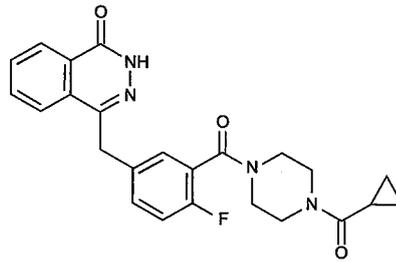
オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株(59M、OVCAR-3、IGROV-1等)及びヒト乳癌由来細胞株(MDA-MB-436、HCC1395、SUM1315MO2等)の増殖を抑制し²⁰⁾、ヒト乳癌患者由来HBx-10腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:オラパリブ(Olaparib)(JAN)

化学名:4-[(3-[[4-(4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl)-4-fluorophenyl]methyl]phthalazin-1(2H)-one

構造式:



分子式:C₂₄H₂₃FN₄O₃

分子量:434.46

性状:本品は白色~微黄色の粉末である。

【承認条件】

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

【包装】

リムパーザ錠100mg:[PTP]56錠(8錠×7)

リムパーザ錠150mg:[PTP]56錠(8錠×7)

【主要文献】

- 1) 社内資料(遺伝毒性試験, 2017)
- 2) 社内資料(日本人固形癌患者における薬物動態, 2014)
- 3) Ruth Plummer R., et al. Cancer Chemother Pharmacol., 76, 4, 723, 2015
- 4) 社内資料(血漿蛋白結合[in vitro試験], 2017)
- 5) 社内資料(代謝に関する代謝酵素[in vitro試験], 2010)
- 6) 社内資料(ヒトに[¹⁴C]-オラパリブを投与したマスバランス試験, 2009)
- 7) 社内資料(肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2016)
- 8) 社内資料(腎機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2015)
- 9) Dirix L., et al., Clin Ther., 38, 10, 2286, 2016
- 10) 社内資料(CYPに対する阻害作用[in vitro試験], 2014)
- 11) 社内資料(CYPに対する誘導作用[in vitro試験], 2015)
- 12) 社内資料(UGT1A1に対する阻害作用[in vitro試験], 2014)
- 13) 社内資料(内分泌療法剤の相互作用, 2015)
- 14) 社内資料(P-糖蛋白質の関与, 2007)
- 15) 社内資料(トランスポーターに対する阻害作用, 2014)
- 16) 社内資料(BRCA変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2017)
- 17) 社内資料(白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験, 2013及び2014)
- ** 18) 社内資料(生殖細胞系列BRCA変異を有するHER2陰性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2017)
- 19) Menear, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008
- 20) 社内資料(各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用[in vitro試験], 2013)
- ** 21) 社内資料(HBx-10腫瘍移植モデルにおけるオラパリブのPK、PD及び有効性の評価[in vivo試験], 2016)

【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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日

付)に基づき、平成31年4月末日まで、投薬(あるいは投与)は1回14日分を
限度とされています。

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

®:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca 