

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9月27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	Caplacizumab	血栓性血小板減少性紫斑病	Ablynx N.V.	H30.9.6
2	キザルチニブ塩酸塩	<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 急性骨髄性白血病	第一三共株式会社	H30.9.6
3	ラブリズマブ (遺伝子組換え)	発作性夜間ヘモグロビン尿症	アレクシオンファーマ合同会社	H30.9.14
4	Defibrotide	造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症 (肝類洞閉塞症候群)	日本新薬株式会社	H30.9.14
5	セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)	セロイドリポフスチン症 2 型	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社	H30.9.14

## (参考)

# 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

## 1 制度の主旨

難病、エイズ等を対象とする医薬品や医療機器（以下、「医薬品等」という。）は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことにより十分にその研究開発が進んでいない状況にある。このため、国としてもこうした医薬品等について特別の支援措置を講じることとした。

## 2 制度の概要

厚生労働大臣は、企業からの申請に基づき、指定基準に合致するものを希少疾病用医薬品等として指定することができる。希少疾病用医薬品等として指定されたものについては、助成金の交付、税制措置、試験研究に関する指導・助言、税額控除、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。

なお、希少疾病用医薬品等の指定が、直ちに医薬品等としての製造販売承認（平成17年3月31日以前に承認申請された医薬品等については製造又は輸入承認をいう。）に結びつくものではない。

### [指定基準]

- ① 本邦における対象患者数が5万人未満であること。ただし、当該医薬品の用途が指定難病の場合は対象患者数について要件を満たしているものと見なす。
- ② 医療上、特にその必要性が高いこと。
- ③ 開発の可能性が高いこと。

### (1) 助成金の交付

希少疾病用医薬品等の開発に係る経費の負担を軽減するため、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所を通じて助成金の交付を行う。（平成28年度：6億4千9百万円の助成金を交付）

### (2) 税制措置

希少疾病用医薬品等の試験研究費の15%相当額を増加試験研究費の控除限度額に加算（法人税の14%が限度）する。

### (3) 指導・助言

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、希少疾病用医薬品等に関する試験研究について指導及び助言を行う。

### (4) 優先的な治験相談及び審査

希少疾病用医薬品等に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるよう、他の医薬品等に優先して治験相談及び承認審査を行う。

### (5) 再審査期間の延長

希少疾病用医薬品等に指定され、承認された医薬品等については、再審査期間を最長10年間（医療機器については最長7年間）に延長する。

希少疾病用医薬品概要

名称	Caplacizumab (ALX-0081, 抗フォン・ウィレブランド因子ナノボディ)
予定される効能・効果	血栓性血小板減少性紫斑病
申請者名	Ablynx N.V. 国内業務委託機関：パレクセル・インターナショナル株式会社
対象疾患について	<p><b>対象疾患 (TTP) の概略</b></p> <p>TTP は非常に稀な、生命を脅かす自己免疫疾患であり、血液凝固障害を伴う。全身の微小血栓により、深刻な血小板減少症、溶血性貧血、及び組織虚血を引き起す。TTP の病態生理学的機序は、フォン・ウィレブランド因子 (vWF) 切断プロテアーゼである ADAMTS13 により vWF が切断されず血液中に蓄積することが主な原因となっている。ADAMTS13 活性の低下は、先天性の遺伝子変異が原因の場合は ADAMTS13 欠損の先天性 TTP (cTTP) として現れる場合もあるが、自己免疫疾患である後天性 TTP (aTTP) として現れる方が多い。aTTP は ADAMTS13 に対する阻害抗体により、vWF 切断プロテアーゼの活性が著減することにより発症する。ADAMTS13 活性が低下すると超高分子量 vWF (ULvWF) 重合体が蓄積し、血小板との結合が促進され、微小血栓が生じる。微小血栓は、一般的には脳、心臓、まれに腎臓などで組織虚血及び臓器機能不全の原因となるだけでなく、死亡や重大な血栓塞栓性合併症を引き起こす場合もある。</p> <p><b>対象患者数</b></p> <p>TTP は指定難病である。</p> <p>厚生労働省のホームページに掲載されている「血液凝固異常症に関する調査研究班」の最近の報告によると、日本における TTP の患者数は 1,100 例と推定されている (厚生労働省、2017)。また、日本における年間の TTP の発症件数は、約 500 人と推定されている。</p> <p>以上より、対象疾患である TTP の患者数は日本の希少疾病用医薬品指定申請の基準である 50,000 人よりはるかに少なく、日本における希少疾病用医薬品指定申請の基準である対象者数 (患者数) を満たしていると考えられる。</p>
医療上の必要性、開発状況等について	<p><b>医療上の必要性</b></p> <p>TTP の治療を適応として世界中で認可されている医薬品は現時点ではない。PE 療法及び免疫抑制剤を使用できるようになったにも関わ</p>

らず、aTTP の死亡率は未だに高い。また、脳血管障害や心筋梗塞、静脈血栓などの急性の血栓塞栓症や、認知障害、うつ病、動脈性高血圧及び TTP の再発など本疾患に伴う長期的な病態のリスクも高い。現在の標準治療法は、ULvWF と血小板の結合を阻害する訳ではないため、微小血栓の形成につながる病態生理学的な血小板凝集には対処することはできない。

現在の治療法に関するその他の問題は、効果の発現が遅いこと、及び治療抵抗性の患者には効果がないことである。再発を頻繁に繰り返す患者や早期再発患者に対しては、リツキシマブのような免疫抑制剤の投与が推奨されている。現在、リツキシマブは再発性 TTP 患者の治療のため臨床現場では広く使用されているが、TTP 治療に対するリツキシマブ投与は保険適用が認められていない。

さらに、急性期の治療法としては、PE 療法及びコルチコステロイド投与が推奨されており、世界的には血小板数が正常化してから 2 日後まで、1 日 1 回連日 PE 療法を実施することが望ましいとされている。しかし、現在の本邦における保険点数の制限のため（すなわち、週 3 回以下、最大 3 ヶ月間）、最初の 5 日間は PE 療法を 1 日 1 回実施し、その後、2 日に 1 回実施することが推奨されている。重篤な TTP 患者では、保険点数で上限とされている月 12 回よりも頻回の PE が必要な場合がある。このため、現在、TTP に対する PE 療法に関する医療技術再評価提案書（保険既収載技術用）が日本血液学会より提出され（整理番号：226201）、「一連につき週 3 回を限度として、3 月間に限って算定する」を、「血小板数が正常化して 2 日後まで連日行う。再燃・再発時にも同様の算定とする」に変更する提案がなされている。TTP 治療法の現状を踏まえると、微小血栓及びその後の組織虚血の形成を直接阻害し、急性及び長期の疾患に対応することができる、即効性のある治療法に対する明らかなアンメットメディカルニーズがあり、PE の実施日数や PE に関連する合併症の発現を減らすことが可能な治療法も求められている。

cTTP は、ADAMTS13 欠損を起因としており、再発しやすく、重大な合併症を引き起こし、死亡に至る可能性がある疾患である。現在の標準治療法は、血漿輸注である。適切な治療を施せば、cTTP の死亡率と合併症は aTTP よりも低くなると考えられる。しかし、頻繁に（予防的）血漿輸注を実施することに関する負担や潜在的なリスクは大きく、誤診や未治療によっては、死亡、又は腎機能障害や精神神経障害につながるリスクも未だにある。このため、定期的な予防的輸注を軽減する治療法又は輸注の代替となる治療法など、cTTP 患者のアンメットメディカルニーズも数多く存在する。aTTP の場合と同様に、標

準治療を行っても、又は不適切な治療のために、急性発作を発症した患者の急性及び長期の臨床症状に対応するための、即効性のある治療法に対するアンメットメディカルニーズもある。

以上より、日本における希少疾病用医薬品指定申請の基準である医療上の必要性を満たしていると考ええる。

#### 開発状況及びこれまでの臨床試験成績

本剤の臨床開発プログラムは臨床試験 10 試験（このうち 8 試験は aTTP の適応を裏付ける試験）からなり、現時点で完了済の試験が 8 試験、進行中の試験が 1 試験、及び予定されている試験が 1 試験である。

aTTP 患者を対象とした海外第 3 相試験（ALX-0681-C301; “HERCULES”）では、連日の PE 療法及び免疫抑制剤に加えて本剤を投与した場合の有効性及び安全性を検討した。本試験では、aTTP 発現の既往のある 145 例（本剤群 72 例、プラセボ群 73 例）が組み入れられた。本剤投与により、本試験の主要評価項目である「血小板数が正常化するまでの時間」が統計的に有意に短縮された ( $p < 0.01$ )。また、本試験の第 1 の主な副次評価項目である、治験薬投与期間中に aTTP 関連死、aTTP の再発又は 1 件以上の主要な血栓塞栓症を発現した被験者の割合は、本剤群では、プラセボ群に比べて 74%低下した ( $p < 0.0001$ )。第 2 の主な副次評価項目である、全試験期間中に TTP を再発した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった ( $p = 0.0004$ )。第 3 の主な副次評価項目である治療抵抗性については、プラセボ群では 3 例が治療抵抗性を示したが、本剤群では治療抵抗性を示した被験者はいなかった。第 4 の主な副次評価項目である組織損傷マーカー（LDH、心筋トロポニン I、血清クレアチニン）が正常化するまでの時間については、本剤群では、これらのマーカーがより速く正常に回復する傾向が観察された。さらに、治験薬投与期間中の PE の平均実施日数は相対で 36%短縮し（3.2 日の短縮）、投与血漿量も相対で 41%減少した。また、集中治療室での平均滞在期間は相対で 65%短縮し（6.3 日の短縮）、平均入院期間は相対で 31%短縮した（4.5 日の短縮）。

本剤の安全性は許容可能であった。最も頻繁に観察された有害事象は粘膜皮下出血で、本剤の作用機序と一貫した事象であった。

なお、第 3 相試験を完了した aTTP 患者を対象とした、進行中の長期継続投与第 3b 相試験（ALX-0681-C302）では、本剤の長期投与の安全性及び有効性の検討を行っている。

日本における製造販売承認申請のため、上述の試験に加えて、日本の

	<p>申請データパッケージには以下の試験を含める。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 第1相試験 (ALX0681-C103) : 日本人及び白人健康被験者における本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価 (終了)。</li><li>• 第2/3相試験 (ALX0681-C202) : 日本人 aTTP 患者 15 例における本剤の有効性及び安全性の検討 (2019 年開始予定)。</li></ul> <p>以上のように、包括的な臨床データパッケージの観点、日本人及び白人健康被験者を対象にした第1相試験及び海外第3相試験の結果を踏まえ、日本における希少疾病用医薬品指定申請の基準である aTTP に対する本剤の開発の可能性 (開発に関わる計画の妥当性) を満たしていると考えます。</p> <p>また、cTTP は、ADAMTS13 欠損を起因としていることから、本剤は cTTP に対しても適切な治療法になると考えられる。cTTP に対する開発は、aTTP に対する試験結果を踏まえて、検討中である。</p> <p><u>規制当局との対応</u></p> <p>本剤は、TTP 治療 (aTTP 及び cTTP を含む) に対する希少疾病用医薬品の指定を、欧州 (EU/3/09/629) 及び米国 (09-2779) で、ともに 2009 年 4 月に取得している。</p> <p>(詳細は添付資料を参考のこと)</p>
--	---

希少疾病用医薬品概要

名称	JAN: キザルチニブ塩酸塩 (治験成分記号: AC220)
予定される 効能・効果	<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 急性骨髄性白血病
申請者名	第一三共株式会社
対象疾患に ついて	<p>&lt;対象疾患の概略&gt;</p> <p>急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) は、幼若骨髄系細胞 (芽球) の異常増殖を主徴とする血液腫瘍で、年齢が高くなるにつれ発症率が増加する。AML は未治療の場合、好中球減少症による感染性合併症や血小板減少症の出血性合併症を呈し、短期間で致死的となる重篤な疾患である。</p> <p>標準的な化学療法を受けた若年成人 (65 歳未満) AML 全体では、70%~80%の寛解率が得られるが、完全寛解 (病理学的に白血病細胞が認められず、正常な造血が回復した状態) に達した患者の多くで再発がみられ、寛解後の 5 年無再発生存率はいまだ約 40%にとどまるとされている<sup>1</sup>。AML における予後層別化因子として、年齢、全身状態、発症様式、染色体核型などがあり、そのほかにも近年、種々の遺伝子変異が重要な予後層別化因子として報告されている<sup>2,3</sup>。</p> <p>クラス III の受容体型チロシンキナーゼに分類される FMS-like tyrosine kinase 3 (<i>FLT3</i>) は、主に幼若造血細胞に発現し、AML では高頻度に変異が認められている<sup>4</sup>。特に <i>FLT3</i> 遺伝子内縦列重複 (internal tandem duplication: ITD) は AML の予後不良因子と考えられており、<i>FLT3-ITD</i> 変異陽性 (以下、<i>FLT3-ITD</i> 陽性) の AML 患者の 5 年全生存率は、野生型患者の 42%に対して 15%~31%と低く、また、<i>FLT3-ITD</i> 陽性の AML 患者は、野生型患者と比較して再発率が有意に高いことが知られている<sup>5</sup>。</p> <p>&lt;対象患者数&gt;</p> <p>日本の白血病新規患者数は 2013 年の「地域がん登録全国推計値」のデータで約 12000 名、2017 年のがん統計予測のデータで 14100 名 (予測値) と報告され<sup>6,7</sup>、年々増加傾向にある。また、白血病総患者数は 2005 年の厚生労働省による患者調査データで約 24000 名と報告されており、2014 年の同じ調査では約 30000 名であることから、こちらも増加傾向にある<sup>8</sup>。白血病患者は主に AML、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病に分類され、2014 年の患者調査データから AML 患者は約 7000 名であるとされる<sup>8</sup>。さらに、<i>FLT3</i> の遺伝子変異が認められる AML 患者は、AML 患者全体の約 30%と報告されており<sup>9</sup>、<i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の AML 患者は約 2100 名と推計される。</p>
医療上の必 要性、開発 状況等につ いて	<p>&lt;医療上の必要性&gt;</p> <p>AML 治療は、多剤併用化学療法を基本とし、寛解導入期と寛解後療法期に分けて行われる。寛解導入期の治療目標は、完全寛解の達成である。寛解導入療法により寛解が得られた後に行う寛解後療法 (地固め療法) は、残存する白血病細胞の根絶や再発予防を目標としている。</p> <p>初発 AML 患者に対する治療法として、寛解導入期ではアントラサイクリン系薬剤 (ダウノルビシンもしくはイダルビシン) とシタラビンの併用療法が、寛解後療法期では大量シタラビン療法が国内外において標準治療となっている。寛解後療法期の治療後に維持療法が実施される場合もあるが、現時点では国内で維持療法の適応を有する薬剤はない。</p>

医療上の必要性、開発状況等について（続き）

寛解導入療法に対する不応患者や、完全寛解に到達したもののその後再発した患者は、再発又は治療抵抗性の AML 患者として、サルベージ療法が施される。しかし、現時点で再発又は治療抵抗性の AML 患者に対する標準治療は確立されておらず、寛解可能な症例では同種造血幹細胞移植が適応されることもあり<sup>23</sup>、複数の化学療法レジメンの中から患者の忍容性、年齢、各地域の薬剤の承認状況等を考慮した治療法が選択されている。

上記に示した一部の治療法では生存率の漸進的な改善は認められるものの、AML は今もなお致命的な疾患であり、初発 AML 及び再発又は治療抵抗性 AML に対する既存の薬物療法は、いまだ効果が十分なものではなく、医療ニーズが存在していると考ええる。また、FLT3-ITD 陽性の AML 患者の場合、遺伝子変異のない患者と比べて再発率が高く生存期間が短いことが報告されているが<sup>5</sup>、現在本邦においては、FLT3 遺伝子変異陽性 AML を適応症として製造販売承認された FLT3 阻害薬はない。このため、FLT3 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する治療は、医療ニーズが高いと考ええる。

#### <開発状況等>

キザルチニブ塩酸塩（以下、キザルチニブ）は、米国 Ambit Biosciences Corporation（現 Daiichi Sankyo, Inc）が創製した FLT3 に対して強力かつ選択的な阻害作用を示すクラス III の受容体型チロシンキナーゼ阻害薬である。キザルチニブは、非臨床試験で FLT3-ITD 陽性のヒト白血病細胞に対し抗腫瘍効果を示し、2007 年に米国で第 I 相試験を開始した。海外の第 II 相試験では、再発又は治療抵抗性の AML 患者でキザルチニブの高い有効性が確認された。これらの結果から、キザルチニブは FLT3-ITD 陽性の AML 患者の新規治療法になり得ると考えられ、選択的な FLT3 阻害作用により、予後不良とされるこれらの患者の治療成績の向上に貢献できる可能性が期待された。

これらを踏まえキザルチニブは 2010 年に米国で Fast Track 指定を受けた。また、2009 年に米国及び欧州で AML を対象として希少疾病用医薬品指定を受けている（米国での指定番号 09-2771、欧州での指定番号 EU/3/09/622）。

再発又は治療抵抗性 AML に関するキザルチニブの開発としては、海外で FLT3-ITD 陽性の再発又は治療抵抗性 AML 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（AC220-007 試験: QuANTUM-R）を実施し、主要評価項目を達成した。国内では、再発又は治療抵抗性日本人 AML 患者を対象に、キザルチニブの安全性及び薬物動態を評価した第 I 相試験（AC220-A-J101 試験）、及び FLT3-ITD 陽性の再発又は治療抵抗性日本人 AML 患者を対象に、有効性及び安全性等を評価した第 II 相試験（AC220-A-J201 試験）を実施した。QuANTUM-R 試験、AC220-A-J201 試験、及び AC220-A-J101 試験等の成績に基づき、日本国内で製造販売承認申請を行う予定である。

初発 AML に関するキザルチニブの開発としては、新規に FLT3-ITD 陽性 AML と診断された患者を対象とした第 III 相国際共同試験（AC220-A-U302 試験: QuANTUM-First）を実施中であり、日本も参加している。本国際共同試験の参加に先立ち、日本人の初発 AML 患者を対象として、キザルチニブを標準的寛解導入療法及び地固め療法に上乗せしたときの安全性及び薬物動態を評価した第 I 相試験（AC220-A-J102 試験）を実施した。

また、本剤のコンビオン診断薬も、本剤の製造販売承認申請と同時期の承認申請を目指して開発中である。

希少疾病用医薬品概要

<p>名称</p>	<p>ラブリズマブ（遺伝子組換え）(JAN) Ravulizumab (Genetical Recombination) (JAN)</p>
<p>予定される効能・効果</p>	<p>発作性夜間ヘモグロビン尿症</p>
<p>申請者名</p>	<p>アレクシオンファーマ合同会社</p>
<p>対象疾患について</p>	<p>別紙のとおり</p>
<p>医療上の必要性、開発状況等について</p>	<p>別紙のとおり</p>



## 1 対象希少疾患の概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) (ICD-10 分類: D59.5) は極めて稀な、進行性、破壊性の生命を脅かす疾患であり、制御不能な補体活性化により血管内容血及び血栓形成傾向が引き起こされ、これを主因とした全身性の合併症が生じます (Brodsky 2014; Socie 1996)。

PNH は、本来、細胞表面上に存在する主要な終末補体制御因子である CD55 及び CD59 が、ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A (PIG-A) 遺伝子の体細胞 (後天的) 突然変異により欠損することに起因します (Hill 2013)。細胞表面上にこれらの終末補体制御因子が存在しないことにより、補体第二経路が持続的に活性化され、慢性的な血管内容血が起こります。さらに、血管内容血により遊離ヘモグロビンが放出され、その結果、一酸化窒素の消費と平滑筋細胞の持続的な収縮が生じ、重度の血栓塞栓症のリスクが増大します。慢性的な重度の貧血も頻繁に発現します。また、感染、外傷又は身体運動に伴い補体活性化が亢進することにより、病態が増悪する可能性が常にあります。乳酸脱水素酵素 (LDH) は、PNH の病態の主体である補体介在性溶血を評価する上で最も優れた直接的指標と考えられています (Dale 1972; Parker 2005; Canalejo 2013)。血管内容血の場合、LDH で溶血を直接測定することができます。

### 1.1 PNH の有病率

世界の PNH の発生率及び有病率を明らかにしている疫学調査はありません。PNH の有病率は全世界で 100 万人当たり 1~1.5 症例と推定されており、欧米諸国よりもアジアで高いとされています (Hill 2017)。日本の PNH 有病率は 100 万人あたり約 3.6 人と報告されています (Ohno 2000)。さらに、本邦で実施されたエクリズマブの製造販売後調査から最近報告された結果によると、PNH 患者 778 例がエクリズマブの投与を受けました (データカットオフ日: 2017 年 10 月 1 日)。

### 1.2 PNH の臨床的特徴

PNH の病態生理は、総赤血球数の減少 (すなわち、貧血) をもたらす過剰かつ持続的な補体介在性血管内容血に起因します。補体介在性血管内容血は、PNH の死亡及び発症の主な原因です。また、溶血による遊離ヘモグロビンの放出により、血清ハプトグロビンが消費され消失して、血中一酸化窒素が消費されます。この一酸化窒素の減少は、血管平滑筋の緊張の異常調節をもたらす、血管収縮及び疼痛、血小板活性化の増強、並びに線維素溶解障害に至ります (Rother 2005)。この異常調節は、死に至る可能性がある動脈及び静脈の両部位の血栓症を引き起こし、PNH 患者で認められる臨床症状及び長期合併症をもたらします (Hillmen 2007)。

すべての患者において、臨床所見は広範囲にわたります。「古典的 PNH」は、溶血性貧血、ヘモグロビン尿症及び血栓症の 3 つの症状を呈することが広く知られています (Parker 2005)。グリコシルフォスファチジルイノシトール (GPI) 欠損クローンサイズが大きいケース (50%超) は通常「古典的 PNH」に関連するのに対して、GPI 欠損クローンサイズが小さいケースは「無症候性 PNH」に多くみられます (Parker 2005)。

### 1.3 PNH の病因

PNH は、造血幹細胞の X 連鎖 PIG-A 遺伝子に体細胞後天的突然変異が起こり、それにより重要な自然発生の終末補体阻害因子である CD55 及び CD59 を欠損する造血幹細胞が、子孫細胞の表面にクローン性に拡大することによって発症します (Hill 2013)。PIG-A の機能が喪失すると、タンパク質を細胞表面につなぎ止める役割をもつ GPI アンカーの合成が早期に阻害されます。その結果、PNH 患者の血球には GPI 修飾タンパク質の部分欠損 (タイプ II) 又は完全欠損 (タイプ III) が認められます (Borowitz 2010; Murphy 2012; Hillmen 2006)。

補体阻害因子である CD55 と CD59 は、健康な血球の表面で正常に発現される多数の GPI アンカータンパク質 (GPI-AP) のうちの 2 つです (Paulick 2008)。

- 1) CD55 [崩壊促進因子 (DAF)] : 重要な C3/C5 転換酵素の段階で補体カスケードを阻害します。これにより最終的に膜侵襲複合体 (MAC) の生成が阻害されます (Kerr 2012)。
- 2) CD59 [反応性溶解の膜阻害因子 (MIRL)] : 細胞表面での MAC の形成を阻害し、それにより RBC 溶解及び in vitro での血小板活性化を抑制します (Hillmen 2006)。

CD55 と CD59 は最も広く発現される GPI-AP であり、造血幹細胞由来の全ての細胞上に認められます (Hoffman 2013)。PIG-A 変異により造血細胞表面の 2 つの補体阻害因子の発現はともに減少又は欠損します。なぜなら、両因子は正常に生成されるものの、GPI と結合せず速やかに分解されるためです。特に無核細胞 (RBC 及び血小板) 表面でのこれらの補体阻害因子の欠損は、慢性的な補体活性化のコントロール不良、溶血、血栓形成傾向の亢進をもたらします (Hoffman 2013; Borowitz 2010; Wyrick-Glatzel 2006)。

#### 1.4 既存の治療法

現在、終末補体活性を阻害する PNH 治療薬として唯一承認されているのはエクリズマブ (販売名: ソリリス®点滴静注 300 mg) であり、エクリズマブは C5 に高い親和性を有し、特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体です。エクリズマブは PNH 患者に対する革新的な疾患修飾療法の典型例です。エクリズマブが開発される以前は、PNH 患者の生存期間の推定中央値は診断から 10 年でしたが (Hillmen 1995)、エクリズマブの登場により生存率は健康な人に近い水準にまで向上しました (Hill 2012)。また、エクリズマブは、2010 年の承認取得以降、日本人 PNH 患者の QoL を大幅に改善しました (Ueda 2018)。

## 2 医療上の必要性と開発状況

エクリズマブの治療を受けた一部の患者では、C5 が十分に阻害されず、ブレイクスルー溶血 (Brodsky 2017) のリスクや、血栓塞栓事象の発現リスクが再び高まることで、生命を脅かすPNH 関連症状のリスクが残ります (Hill 2013)。こうしたブレイクスルー溶血のリスクは、PNH 治療において重要なアンメット・メディカル・ニーズです。生命を脅かす可能性のあるリスクであるブレイクスルー溶血の発現に加えて、エクリズマブの頻回な点滴による負担は、同様の安全性プロファイルを有する長時間作用型抗体を開発することにより、生活の質の向上、利便性、及び全投与期間にわたる有効性の持続といったメディカル・ニーズに対処することの説得力のある根拠となります。

### 2.1 本剤 (ラブリズマブ) の概要

#### 開発の根拠

ラブリズマブ (ALXN1210) は、補体経路の変換酵素により活性化される補体 C5 に結合してその活性化を阻害するヒト化モノクローナル抗体です。その活性化阻害作用により、炎症誘発性アナフィラトキシン C5a の遊離及び C5b を介した終末補体複合体の形成を阻害します。ラブリズマブは、C5 に特異的に結合することで、終末補体を介した炎症、細胞活性化及び細胞溶解を抑制します。この作用機序は、終末補体活性化が病因として関与するPNHなどの疾患の治療にラブリズマブを使用することの根拠となっています。

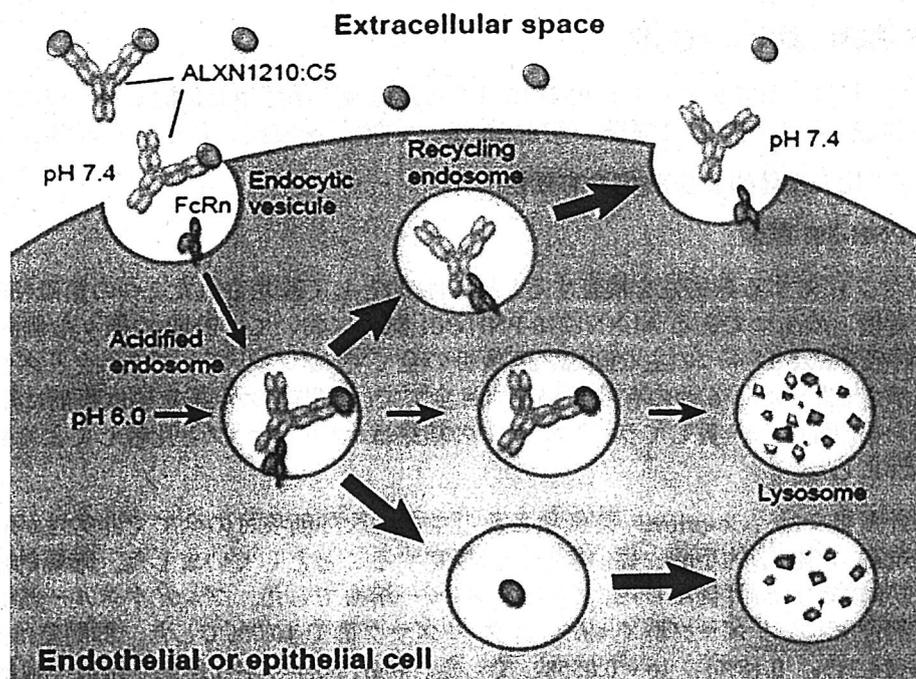
ラブリズマブは、アレクシオン社が開発したエクリズマブ (ソリリス) を改変したものです。エクリズマブは、PNH、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、及び全身型重症筋無力症 (gMG) を適応症として米国、欧州連合、及び日本で承認されているヒト化モノクローナル抗体です。ラブリズマブは、終末補体阻害の持続時間を延長する一方で、エクリズマブの安全性、有効性、及び非免疫原性の特性を保持するように設計されています。ラブリズマブとエクリズマブは一次配列 (アミノ酸レベル) の相同性が 99% を超え、C5 上の同一のエピトープモチーフを特異的に標的とすることから、同一の作用機序を有します。ラブリズマブの作用機序は、エクリズマブと同様に C5 への結合のみを介しているため、補体第二経路の誘導又は抑制には関与しません。

#### ラブリズマブの標的工学による患者ケアの向上及び溶血のより良い制御

ラブリズマブは、エクリズマブと比較して薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) プロファイルが改良されていることから、PNH 患者での治療効果の向上、並びに生活の質 (QoL)、医療資源利用及び患者服薬コンプライアンスの改善が期待されます。ラブリズマブの模式図を Figure 1 に示します。



Figure 2: ラブリズマブの pH 依存的親和性の変化でピノサイトーシス後の抗体リサイクルリングが増強



さらに、CDR のこれら 2 つの変異に加え、アレクシオン社は、抗体の Fc 領域でも 2 つの置換を同時に導入しました。これらの変異を導入したのは、抗体薬の FcRn への結合を増加させ、抗体薬がより多く表面へリサイクルされて、C5 への結合が解かれ、C5 との結合機能が再度働くようにするためです。総合的にみて、薬物動態特性の改善以外にも、これら 4 つの変異により薬力学プロファイルがさらに安定します。薬物動態特性の改善と、薬力学プロファイルの更なる安定化により、補体活性のブレイクスルーに関連する血栓症のリスクが最小限に抑えられると考えられます。

要約すると、エクリズマブに導入した 4 つの変異はそれぞれ、分子とその抗原である C5、又は FcRn として知られるリサイクル受容体との、いずれか特定の分子間相互作用を変化させるための改変です。これら 4 つの選択的改変により、安全性と免疫原性が損なわれることなく、薬物動態学的及び薬力学的特性が有意に改善したモノクローナル抗体 (mAb) が作成されたものであり、これらは「軽微」な変異ではありません。これら 4 つの変異の組み合わせによって可能になったラブリズマブの優れた投与レジメンは、後述するとおり、患者の利便性と治療遵守の両面において、患者ケアへの大きな貢献と言えると考えます。

ラブリズマブにより患者ケアが向上することは、静脈内投与の頻度が減少することにより明らかです。特に、エクリズマブは初回負荷用量を週 1 回で 4 回投与した後、2 週間隔で点滴静注するのに比べ、ラブリズマブは初回投与後 15 日目から 8 週間隔で投与するため、現在のエクリズマブによる治療では 1 年間の維持療法期間中 26 回の投与を必要とするのに対し、ラブリズマブでは 1 年間でわずか 6 回の投与のみ要することになります。ラブリズマブは、治療のための来院数を減らすことで、標準治療 (SOC) と同じ利益を患者の負担を軽減しながら期待できることに加え、エクリズマブの薬力学と関連してみられるブレイクスルー溶血の制御を容易にしています。

### 3 開発状況

#### 3.1 臨床試験における有効性

アレクシオン社は、ラブリズマブのPNHに対する製造販売承認申請に際し8つの臨床試験（第I相試験：5試験、第II相試験：1試験、第III相試験：2試験）を実施しました（一部継続実施中）。

##### エクリズマブに比し数値的より良好な有効性

##### ALXN1210-PNH-301 試験

エクリズマブに対する非劣性を検証することを目的として設定された2つの第III相国際共同比較試験（非盲検）の1つであるALXN1210-PNH-301試験において、PNHの様々な側面を捉えるCo-primary評価項目及び4つの主な副次評価項目の全てで、ラブリズマブのエクリズマブに対する非劣性が示されました。6つの有効性評価項目全てで、群間差の点推定値は事前に規定した非劣性マージンを上回り、一貫してラブリズマブの結果はエクリズマブと比較してより良好であることが示されました。

治験実施計画書では、Co-primary評価項目及び主な副次評価項目の全てで非劣性が示された場合、事前に規定した階層的手順に従い優越性を検定することとしていました。階層的検定手順で優越性を最初に検定する評価項目は、ブレイクスルー溶血でした。ブレイクスルー溶血を発現した被験者の割合はラブリズマブ群で4.0%、エクリズマブ群で10.7%でした。群間差は-6.7%

(95% CI: -14.21%, 0.18%) ( $p=0.0558$ ) でした。PNHに伴う主な病態が溶血や血栓症と直接関連するものであり、治療の主な目的が治療を受けるPNH患者の後遺症予防であることを踏まえ、ブレイクスルー溶血で認められた群間差はPNH患者にとって重要であり、臨床的に意義のある差と考えられます。

ALXN1210-PNH-301試験の結果を総合的に判断すると、PNH成人患者におけるラブリズマブの有効性が裏付けられました。本試験の評価項目はいずれも、PNHの病態の主体である補体介在性溶血の抑制を中心に、PNHの重要な側面を評価しています。当該有効性評価項目の全ての解析でラブリズマブのエクリズマブに対する非劣性が一貫して示され、ラブリズマブで数値的により良好な傾向が認められたことから、様々な臨床評価項目で認められた有効性が頑健かつ臨床的に意義のあるものであることが裏付けられました。

##### ALXN1210-PNH-302 試験

ALXN1210-PNH-302試験の評価項目には、ALXN1210-PNH-301試験と同様に、エクリズマブからラブリズマブに切り替えたときの有効性の維持と治療の安全性に重点を置きながら、病態生理を連続的に反映することができる項目を選択しました。

ラブリズマブは、主要評価項目及び4つの主な副次評価項目を全てにおいて2週に1回のエクリズマブ投与に対する非劣性が示されました。群間差の点推定値は、事前に規定した非劣性マージンを上回り、一貫してラブリズマブはエクリズマブと比較してより良好であることが示されました。

治験実施計画書では、主要評価項目及び主な副次評価項目の全てで非劣性が示された場合、事前に規定した階層的手順に従い優越性を検定することとしていました。階層的検定手順で優越性を最初に検定する評価項目は、LDH変化率でした。95% CIには0（ゼロ）が含まれていないため、ラブリズマブのエクリズマブに対する優越性を結論付けるには至りませんでした ( $p=0.0583$ )。ブレイクスルー溶血を発現した被験者は、エクリズマブ群で合計5例（エクリズマブ群の1例ではブレイクスルー溶血が3件発現し、有効性の欠如のため入院後に試験中止となった）であったのに対して、ラブリズマブ群ではブレイクスルー溶血を発症している患者は0例でした。

ALXN1210-PNH-302試験の結果を総合的に判断すると、エクリズマブ治療を受けておりPNH

が安定している成人患者に対するラブリズマブの有効性が裏付けられました。本試験で選択された評価項目は、PNHの病態の主体である補体介在性溶血の抑制を中心に、PNHの様々な重要な側面を評価しています。

これら全ての有効性評価項目の解析結果から、ラブリズマブのエクリズマブに対する非劣性が一貫して示され、ラブリズマブでより良好な傾向が認められたことから、認められた有効性の維持が頑健かつ臨床的に意義のあるものであることが裏付けられました。

### 3.2 本剤の全体的安全性プロファイル

140例・年を超える曝露で得られたラブリズマブの安全性プロファイルは、エクリズマブの第III相試験プログラムで得られた安全性プロファイルと類似しています。ラブリズマブの既知の主な安全性上の懸念である髄膜炎菌感染症は、全てのC5阻害剤に共通するものであり、エクリズマブに対して策定し、実施したリスク低減策により効果的に管理することが可能と考えられます。ラブリズマブの臨床開発プログラムでは、ラブリズマブが投与された全PNH患者261例中3例で髄膜炎菌感染症が発現しましたが、3例とも試験中に完全に回復し、継続してラブリズマブが投与されました。PNH患者を対象とした第III相試験では髄膜炎菌感染症は認められませんでした。ラブリズマブ投与に伴う免疫原性の発現率は低く、PK/PD、有効性及び安全性に対する明らかな影響は認められませんでした。

### 3.3 エクリズマブに比し改善された薬力学及び有効性

#### 3.3.1 補体阻害の改善

補体阻害剤治療未経験のPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験及びエクリズマブによる治療歴のあるPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-302試験から得られたデータから、ラブリズマブの初回投与終了時までには血清中C5（終末補体）の急速かつ完全な阻害（血清中遊離C5濃度の平均値が0.5 µg/mL未満）が認められ、26週間の治療期間を通して維持されることが明らかになりました。エクリズマブ群では、投与後の血清中遊離C5濃度の平均値が0.5 µg/mL未満に維持されない評価時点もありました。エクリズマブ群では遊離C5濃度の個々の測定値に目標閾値0.5 µg/mLを超える値が認められましたが、ラブリズマブ群ではベースライン後に0.5 µg/mLを超える値は認められませんでした。

#### 3.3.2 LDH値低下の改善

ALXN1210-PNH-301試験では、ラブリズマブ群のLDHの推移はエクリズマブ群と類似しており、LDHの平均値は一貫してラブリズマブ群でより低値でした。Day 183での調整LDH-N達成率は、ラブリズマブ群で53.6%、エクリズマブ群で49.4%でした。ラブリズマブ群のエクリズマブ群に対する説明変数としての調整オッズ比（OR）（ベースラインのLDHを除く）は1.187（95% CI：0.796～1.769）であり、これはラブリズマブへの切替え患者ではエクリズマブ投与患者と比較してLDH-Nの達成率が19%近く上昇したことを示しています。LDH-Nが最初に認められるまでの期間の中央値は、ラブリズマブ群で24日（95% CI：22～29日）、エクリズマブ群で29日（95% CI：24～43日）でした。その差はラブリズマブ群で5日短い結果でした。

ALXN1210-PNH-302試験では、ラブリズマブ群では主要評価期間を通してLDH値が維持されていました。LDH変化率について、ラブリズマブのエクリズマブに対する非劣性が統計学的に示されました。最小二乗平均値（95% CI）はラブリズマブ群で-0.82%（95% CI：-7.8%、6.1%）、エクリズマブ群で8.4%（95% CI：1.5%、15.3%）でした。平均値の群間差は-9.2%（95% CI：-18.8%、0.42%）でした変化率。95% CIの上限値は非劣性マージンである15%を大幅に下回りました。

ラブリズマブ群の LDH 値の推移はエクリズマブ群と類似しており、LDH の平均値は全体としてラブリズマブ群でより低値でした。

Day 183 には、LDH-N を達成した被験者は、ラブリズマブ群で 97 例中 64 例 (66.0%)、エクリズマブ群で 98 例中 58 例 (59.2%) でした。ラブリズマブ群のエクリズマブ群に対する説明変数としての GEE モデルによる調整 OR (ベースラインの LDH を除く) は、1.179 (95% CI: 0.737~1.887) であり、これはエクリズマブからラブリズマブへの切替え患者ではエクリズマブ継続患者と比較して LDH-N の達成率が 18% 近く上昇したことを示しています。

### 3.3.3 ブレイクスルー溶血のリスクの低下

ALXN1210-PNH-301 試験の Week 26 までにブレイクスルー溶血を発現した被験者数は、ラブリズマブ群では 5 例 (4.0%) であったのに対して、エクリズマブ群では 13 例 (10.7%) であり、群間差は 2 倍を超えました。ブレイクスルー溶血を発現した被験者の割合の群間差は -6.7% (95% CI: -14.21%, 0.18%) であり、95% CI の上限値は、治験実施計画書に規定した非劣性マージンである 20% を下回りました。ブレイクスルー溶血の発現率は、エクリズマブ群 (13 例 15 件) ではラブリズマブ群 (5 例 5 件) の 2 倍を超えましたが、これはエクリズマブ群の被験者では C5 阻害が十分でなかったことに関連していました。

ALXN1210-PNH-302 試験の Week 26 までにブレイクスルー溶血が発現した被験者は、ラブリズマブ群ではありませんでしたが、エクリズマブ群では被験者の 5.1% で発現しました。BTH が発現した被験者の割合の群間差は、5.1% (95% CI: 18.99%~8.89%) でした。エクリズマブ群の 5 例では初期評価期間中にブレイクスルー溶血が発現し、うち 4 例は各 1 件の BTH が発現し、残る 1 例では 3 件発現し、3 回目のブレイクスルー溶血後に入院となり有効性の欠如のため本試験を中止しました。

### 3.3.4 患者ケアの向上

第 III 相試験から得られた結果より、ラブリズマブの消失半減期の平均値がエクリズマブよりも長いことが確認されており、ラブリズマブの推定終末相消失半減期はエクリズマブ (11.3 日) の約 4 倍の 49.7 (SD 8.9) 日であるため、投与頻度を減らすことができます (エクリズマブが 2 週間隔であるのに対しラブリズマブは 8 週間隔)。エクリズマブよりも長いラブリズマブの半減期により、8 週間隔の投与方法で大きな改善がもたらされ、また、年間の点滴静注回数をエクリズマブの 26 回からラブリズマブの 6 回に減らすことができます。このように点滴静注の投与頻度が減ることで、移動時間、仕事/学校のスケジュールへの影響及び日常生活での支障といったエクリズマブの投与を受ける PNH 患者が現在直面している数々の問題に対処することができます。投与頻度を減らすことによりこうした社会生活への影響のみならず患者及びその家族の経済的負担も軽減し、結果として治療のコンプライアンスが向上することが期待できます。

## 4. まとめ

以上のように①PNH が極めて稀な、進行性、破壊性の生命を脅かす疾患であり、制御不能な補体活性化により血管内容血及び血栓形成が引き起こされ、これを主因とした全身性の合併症が生じること、②世界の PNH の発生率及び有病率を明らかにしている疫学調査はないが、国内における PNH 有病率は 100 万人あたり約 3.6 人であるとの報告があり、またエクリズマブの国内における製造販売後調査では PNH 患者 778 例が投与を受けていたこと、③エクリズマブに対する非劣性の検証を目的とした 2 つの国際共同第 III 相比較試験において、ラブリズマブはすべての評価項目において数値的に良好なデータを示したこと、さらに④新規テクノロジーを用いた抗体リサイクリングの最適化によりエクリズマブの 2 週間に 1 回の投与頻度を 8 週間に 1 回に改良し得たこと

希少疾病用医薬品概要  
別紙

は、重篤で慢性的な疾患である PNH の患者の溶血発作に対する不安の軽減のみならず生活ケアの向上に大きな貢献を与えると考えることから、弊社は希少疾病用医薬品の指定を申請いたします。



希少疾病用医薬品概要

名称	Defibrotide (INN) / デフィブロチドナトリウム (JAN)
予定される 効能・効果	造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症 (肝類洞閉塞症候群)
申請者名	日本新薬株式会社
対象疾患に ついて	<p>造血幹細胞移植 (HSCT) 後の肝中心静脈閉塞症 (VOD) は、主に骨髄破壊的移植前処置 (大量化学療法投与や高用量の放射線照射) により類洞内皮細胞が傷害をうけることから発症し、肝中心静脈の狭小化、閉塞がおこる疾患である。高ビリルビン血症、腹水、肝腫大、右上腹部痛及び体重増加等の特徴的な症状を生じ、重症化して腎不全や呼吸不全などの多臓器不全を伴うと約 8 割が致死的な転帰をとるとの報告もある。</p> <p>国内調査による VOD 発症率は、同種 HSCT 患者で 10.8%、自家 HSCT 患者 0.38% である。この VOD 発症率と日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞学会の調査報告書による国内 HSCT の年間実施件数 (2016 年、同種 3669 件及び自家 1812 件) より推定される VOD 患者の年間推定患者数は、同種 HSCT 後で 396 例、自家 HSCT 後で 7 例で、合計 403 例である。したがって、国内における HSCT 後 VOD 患者数は希少疾病用医薬品指定条件である 50000 人未満と考えられる。</p>
医療上の 必要性、 開発状況等 について	<p>VOD は致死率の高い疾患であるにも関わらず、国内では VOD 治療の適応をもつ薬剤は承認されておらず、確立された VOD の治療法もない。現状では、効果が限定的で出血などのリスクも高い薬剤 (ヘパリンや組織プラスミノーゲン活性化因子など) が使用されている場合もある。</p> <p>海外においては、本剤が FDA 及び EMA により VOD 治療及び予防を適応としてオーファン指定され、2013 年に欧州で、2016 年に米国で HSCT 後の重症 VOD の治療薬として承認されている。欧米の診療ガイドラインでは、VOD の特異的治療薬として、本剤が唯一推奨されている。</p> <p>そのため、日本造血細胞移植学会から医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議に VOD を適応とした本剤の開発要望が出され、2017 年 8 月に日本新薬株式会社に対して開発要請が行われている。</p> <p>本剤の VOD 治療効果については、海外第 III 相臨床試験において、HSCT 後重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率 (95.1%信頼区間) は、本剤投与群 38.2 (28.8~47.6) %、ヒストリカルコントロール (HC) 群 25.0 (9.9~40.1) % であり、群間差 23.0 (5.2~40.8) % の信頼区間下限値が 0 を超えることから、本剤投与により HC と比較して生存率が有意に改善されることが示された。また、その効果は他の海外臨床試験成績によっても支持されている。</p> <p>日本人を対象とした第 I 相医師主導治験では、健康成人に対する安全性が確認され、本剤の薬物動態が日本人と外国人で類似していること及び日本人に対する安全性が示された。また、日本人 VOD 患者を対象とした第 II 相医師主導治験では、HSCT 後 100 日生存率 (95%信頼区間) が事前に設定した治療効果の有無の基準 (30%) を超える 47.4 (24.4~67.3) % を示し、日本人 VOD 患者に対する治療効果が示唆された。また、重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率は 38.5 (14.1~62.8) % であり、海外第 III 相臨床試験の成績と同程度であった。</p> <p>VOD 患者の予後を調査した国内調査では、既存治療を実施した日本人 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は 15%、重症 VOD 患者で 5% と報告されていることから、本剤投与により生存率の改善が期待される。この国内調査の報告値については、本剤の効果を過大評価しないために、現在調査中の医師主導治験で除外基準に該当し登録されなかった患者数を用いて、患者背景をあわせる補正を行う予定である。</p>



希少疾病用医薬品概要

名称	セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)
予定される効能・効果	セロイドリポフスチン症 2 型
申請者名	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
対象疾患について	<p>本剤の有効成分であるセルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) (遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1 [rhTPP1]) は、セロイドリポフスチン症 2 型 (CLN2) 又はヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1 (TPP1) 欠損症患者の欠損酵素である TPP1 の遺伝子組換え体である。CLN2 は TPP1 をコードする TPP1 遺伝子の変異に起因する。TPP1 はライソゾームに蓄積するポリペプチドの N 末端からトリペプチドを切離するセリンプロテアーゼである。TPP1 活性が欠如すると、ライソゾームにポリペプチドが蓄積し、CLN2 に見られる病原性カスケードが生じる。</p> <p>一部の患者に発語遅延が報告されているものの、概して患者は正常に発育し早期の精神運動発達は正常である。3 歳までに大半の患者が 1 つ以上の本疾患の徴候 (痙攣発作、巧緻運動障害、運動失調、認知機能低下など) を呈する。大半の患者が主な症状として非誘発性痙攣発作を呈し、高頻度にミオクロニー脱力発作が 3 歳になる頃に認められる。CLN2 におけるてんかんはその型及び頻度共に多様である。痙攣発作の管理では、薬物療法がこれら小児の認知機能及び運動能の低下に及ぼす影響のために問題となることがある。時間経過と共に脳の神経細胞集団が消失するに従って、痙攣発作の頻度と程度は低減する。また、ミオクローヌス、振戦、舞踏病及びアテトーゼといったその他多数の異常な症状が発現する。特にミオクローヌスは医学的に管理することが困難な場合があり、日常生活動作及び睡眠の妨げとなる。</p> <p>発語及び運動機能の著しく急激な低下は概ね並行して生じる傾向にある。初期症状である巧緻運動障害及び運動失調は進行して平均約 2 年後には車椅子への依存及び運動不能な状態へと至る。患者は 4~6 歳で車椅子常用者となる。この頃には患者は高度の運動障害のため完全に依存した状態となる。また、この時点で言語機能は喪失しており、発語はなくなるか理解不能となる。通常、患者は初発症状から 3 年後 (すなわち、6~7 歳) には歩行運動や微細運動の</p>

	<p>喪失、痙直、全体的な認知機能低下、認知症、失語、視力障害及び重度の延髄機能障害を伴う重度の障害状態となる。それまで健康であった子どもが自律神経機能のみが保たれた状態へと急激かつ進行性に機能低下をきたすことから、本疾患が家族に及ぼす影響は身体的にも精神的にも甚大である。</p> <p>一般に本疾患の患者はおよそ10～16歳で死亡する。</p> <p>利用可能な治療法は対症療法及び緩和療法のみであり、CLN2の疾患進行の根本原因に対する治療法として承認された医薬品はない。</p> <p>本剤の予定される効能又は効果であるCLN2はライソゾーム病の一種であり、日本において指定難病とされている。</p>
<p>医療上の必要性、開発状況等について</p>	<p>本剤は酵素補充療法(ERT)薬としてTPP1活性を回復させ、CLN2に見られるライソゾーム蓄積物質を減少させると考えられる。</p> <p>CLN2患者を対象とした第1/2相多施設共同非盲検用量漸増試験(190-201試験)を4カ国(ドイツ、イタリア、英国及び米国)で実施した。1例の日本人被験者を含む24例が登録され、本剤の脳室内投与を受けた。24例の登録被験者のうち23例が治療を継続しており、2016年11月時点で23例全例が非盲検継続投与試験(190-202試験)に登録され、現在継続中である。</p> <p>これら190-201及び190-202試験の有効性(CLN2に特異的な評価尺度を用いた自然経過観察データとの疾患進行の比較)に関する結果から、96週間以上(145週間まで)隔週投与した被験者において本剤の疾患進行の抑制効果が示され、転帰は安定しているか、場合によっては改善した。これに対し、自然経過集団ではほぼ一様に一定して進行性の臨床的減退がみられた。この長期間の治療効果がCLN2評価尺度で測定したすべての臨床領域(運動、言語、視力、痙攣発作)で認められたことから、治療効果は広範囲にわたると示唆された。中枢への酵素補充の作用機序を考慮すると、臨床結果は臨床経過の主な症状を抑制する疾患修飾効果に合致している。</p> <p>2016年11月1日のデータカットオフ日現在、試験中の死亡例はない。有害事象による試験中止例もない。</p> <p>臨床経過が急激で避け難く不可逆的な神経変性疾患の進行を特徴とする疾患では、特に本剤投与による疾患進行の安定化は実質的な臨床的有用性と考えられる。現在利用可能な治療法は対症療法及び緩和療法のみであり、CLN2の疾患進行の根本原因に対する治療法として承認された医薬品はない。本疾患がまれで代替治療のない</p>

消耗性の疾患であることを考慮すると、本剤の医療上の必要性は特に高いと考える。

申請者は追加試験として 190-203 試験を実施中である。この試験では、190-201 試験で治療を受けた兄弟姉妹の CLN2 患者における本剤の安全性及び忍容性を評価する。また承認後に、CLN2 患者の臨床転帰を追跡する非介入試験を実施する予定である。

本剤は「セロイドリポフスチン症 2 型の治療」の効能又は効果で 2013 年 4 月 1 日に米国で希少疾病用医薬品に指定された。本剤はまた、「セロイドリポフスチン症 2 型の治療」の効能又は効果で 2013 年 3 月 12 日に欧州医薬品庁の希少疾病用医薬品委員会 (Committee for Orphan Medicinal Products) により希少疾病用医薬品に指定された。

本希少疾病用医薬品指定申請時点で、米国及び欧州連合において承認を取得している。米国の **Biologics License Application** は米国食品医薬品局 (FDA) によって 2017 年 4 月 27 日に、欧州の **Marketing Authorization Application** は欧州医薬品庁 (EMA) によって 2017 年 5 月 30 日にそれぞれ承認された。

日本では 190-901 試験、190-201 試験、190-202 試験及び 190-203 試験データを基にした製造販売承認申請を 2018 年 12 月に予定している (データカットオフ日 2016 年 11 月 1 日)。

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会  
〔報道発表用資料〕

1～22 担当：医薬品審査管理課 審査調整官 山本（内線4233）

- 1 医薬品ベオーバ錠50 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 2 医薬品エイベリス点眼液0.002 %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 医薬品ページニオ錠50 mg、同錠100 mg及び同錠150 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 4 医薬品ビーリンサイト点滴静注用35  $\mu$ g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 医薬品オデフシ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
- 6 医薬品フィラジル皮下注30 mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 7 医薬品ジビイ静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000及び同静注用3000の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 8 医薬品ローブレナ錠25mg及び同錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 9 医薬品ゾスパタ錠40 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 10 生物学的製剤基準の一部改正について
- 11 医薬品フェブリク錠10mg、同錠20mg及び同錠40mgの再審査期間延長の可否について
- 12 医薬品キュビシン静注用350mgの再審査期間延長の可否について
- 13 希少疾病用医薬品の指定について  
Caplacizumab、ラブリズマブ（遺伝子組換え）、Defibrotide、セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）、キザルチニブ塩酸塩

- 14 医薬品トラディアンズ配合錠AP及び同配合錠BPの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 15 医薬品アガルシダーゼ ベータBS点滴静注5 mg「JCR」及び同点滴静注35 mg「JCR」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
- 16 医薬品ロラピタ静注2 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 17 医薬品メアナ配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 18 医薬品モビコール配合内用剤の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 19 医薬品オブジーボ点滴静注20 mg及び同点滴静注100 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について並びに医薬品オブジーボ点滴静注240 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 20 医薬品ヤーボイ点滴静注液50 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 21 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「第一三共」及び同点滴静注用150 mg「第一三共」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
- 22 医薬品トラスツズマブBS点滴静注用60 mg「ファイザー」及び同点滴静注用150 mg「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

様式3

(新聞発表用)

1	販売名	ベオーバ錠 50mg
2	一般名	ビベグロン
3	申請者名	杏林製薬株式会社
4	成分・含量	1錠中にビベグロン 50 mg を含有
5	用法・用量	通常、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
6	効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
7	備考	本剤は $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬であり、今回、新有効成分として過活動膀胱に係る効能・効果について申請したものである。 添付文書(案)は別紙として添付する。

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品<sup>注</sup>)

選択的β<sub>3</sub>アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤

# ベオーバ<sup>®</sup>錠50mg

## Beova<sup>®</sup> Tablets 50mg

(ビベグロン錠)

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
薬価収載	201y年mm月
販売開始	201y年mm月
国際誕生	201y年mm月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**  
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・含量 (1錠中)	ビベグロン 50mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、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、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、青色2号アルミニウムレーキ、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡緑色
外形	 直径：約6.5mm 厚さ：約3.5mm 質量：約105mg

### 【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等）があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。

### 【用法・用量】

通常、成人にはビベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する。

### 【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) 重篤な心疾患のある患者  
[心拍数増加等により、症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 高度の肝機能障害のある患者  
[血中濃度が上昇するおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。

#### 3. 相互作用

ビベグロンはCYP3A4又はP-糖タンパク(P-gp)の基質であることが示唆されている。

#### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	ケトコナゾールと併用したとき、ビベグロンの血中濃度が上昇したとの報告がある。〔「薬物動態」の項8.(2)参照〕	CYP3A4及びP-gpを阻害する薬物と併用することにより、ビベグロンの血中濃度が上昇する可能性がある。

リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	ビベグロンの作用が 減弱する可能性がある。	CYP3A4及びP-gpを誘導する薬物と併用することにより、ビベグロンの血中濃度が低下する可能性がある。
------------------------------	--------------------------	--

### 4. 副作用

国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験において、本剤50mg又は100mg<sup>注1)</sup>を投与した906例中75例(8.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、口内乾燥、便秘各11例(1.2%)、尿路感染(膀胱炎等)、残尿量増加各6例(0.7%)、肝機能異常、CK(CPK)上昇各3例(0.3%)であった。(承認時)

注1)：本剤の承認用量は50mgである。

#### (1) 重大な副作用

##### 尿閉(頻度不明)

尿閉があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、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行うこと。

	1～2%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
精神神経系		傾眠	頭痛、めまい、不眠症
消化器	口内乾燥、便秘	腹痛	悪心、腹部膨満、消化不良、胃炎、胃食道逆流性疾患、下痢
循環器		動悸	QT延長
泌尿器・腎臓		尿路感染(膀胱炎等)、残尿量増加、排尿困難	排尿躊躇、膀胱痛、遺尿
皮膚			発疹、多汗症
眼		羞明	眼乾燥、霧視
肝臓		肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇	
その他		CK(CPK)上昇、口渇	疲労、ほてり、高脂血症、体液貯留、筋肉痛、浮腫

注2)：後期第Ⅱ相国際共同試験のみで認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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。(「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(ラット)において胎児への移行が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

[動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する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

健康成人男性6例にビベグロン10~300mg<sup>(註)</sup>を空腹時に単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は投与量比以上の上昇を示したが、t<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>は投与量によらず一定であった。

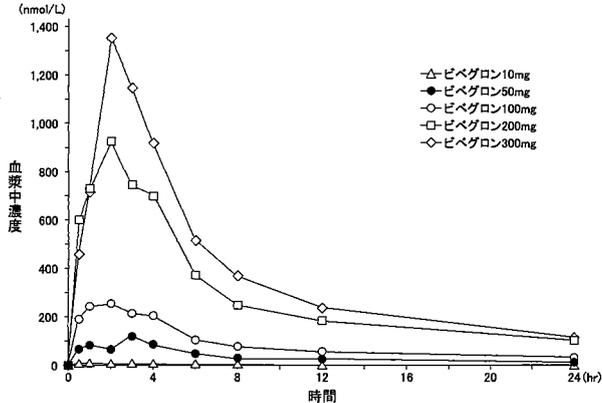


図1 空腹時単回投与したときの血漿中濃度推移

表1 空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>#</sup> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (μmol·hr/L)	t <sub>1/2</sub> (hr)
10 mg	6.57 (60.9)	1.00 (1.00-4.00)	0.212 (30.3)	60.5 (40.8)
50 mg	134 (34.7)	3.00 (0.800-3.00)	1.92 (27.2)	64.0 (12.6)
100 mg	360 (70.3)	2.50 (0.500-4.00)	3.89 (23.1)	58.9 (21.3)
200 mg	1090 (40.3)	2.00 (0.500-4.00)	11.5 (16.2)	59.1 (16.7)
300 mg	1580 (36.8)	2.00 (1.00-4.00)	13.7 (25.5)	60.7 (15.7)

幾何平均(%CV)、n=6、#: 中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与

健康成人男性6例にビベグロン50、100及び200mg<sup>(註)</sup>を1日1回14日間空腹時反復投与したときのAUC<sub>0-24</sub>は、投与1日目と比べて1.84~2.29倍であった。ビベグロンの血漿中濃度は、投与開始後7日以内に定常状態に達した。

表2 反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日 (日)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>##</sup> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (μmol·hr/L)	t <sub>1/2</sub> (hr)
50mg	1	90.1 (73.7)	1.00 (0.500-4.00)	0.559 (69.4)	—
	14 <sup>#</sup>	110 (67.2)	3.00 (0.500-3.00)	1.28 (43.5)	69.6 (9.9)
100mg	1	324 (135.6)	1.50 (0.500-6.00)	1.89 (86.1)	—
	14 <sup>#</sup>	354 (60.3)	2.00 (2.00-4.00)	3.72 (29.6)	64.9 (34.9)
200mg	1	778 (57.4)	2.00 (1.00-4.00)	5.31 (46.3)	—
	14	1380 (28.1)	1.00 (0.500-6.00)	9.76 (14.8)	59.7 (3.3)

幾何平均(%CV)、n=6、#: n=5、##: 中央値(最小値-最大値)

(3) 食事の影響

健康成人男性8例にビベグロン50mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった。空腹時に投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は、食後投与したときに比べ、それぞれ1.73及び1.40倍であったが、t<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>に影響は認められなかった。

表3 食後単回投与したときの薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>#</sup> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (μmol·hr/L)	t <sub>1/2</sub> (hr)
89.7 (84.3)	1.00 (0.500-2.00)	1.37 (39.7)	68.9 (15.0)

幾何平均(%CV)、n=8、#: 中央値(最小値-最大値)

2. 分布

ビベグロンの血漿タンパク結合率は49.6%~51.3%であった。ビベグロンの血液/血漿中濃度比は0.8~1.0であった(in vitro試験)。

3. 代謝(日本人及び外国人データ)

ビベグロン経口投与後のヒト血漿中には主に未変化体として存在し、代謝物として3種のグルクロン酸抱合体及び2種の酸化的代謝物が認められた。

4. 排泄(外国人データ)

健康成人男性6例に<sup>14</sup>Cで標識したビベグロン100mg<sup>(註)</sup>を単回経口投与したマスバランス試験の結果、投与後20日までに、投与放射能の20.3%が尿中に、59.2%が糞中に排泄された。未変化体は尿中放射能の92.7%、糞中放射能の91.0%を占めた。

5. 高齢者

健康高齢男性(65~74歳、6例)にビベグロン100mg<sup>(註)</sup>を1日1回14日間反復経口投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は、健康成人男性(23~39歳、5例)と比べて、それぞれ1.88及び1.45倍であった。

6. 腎機能障害時の体内動態(外国人データ)

ビベグロン100mg<sup>(註)</sup>を単回経口投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>を健康成人と比べると、軽度の腎機能障害者(eGFR 90~60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)ではそれぞれ1.96及び1.49倍、中等度の腎機能障害者(eGFR 60~30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)ではそれぞれ1.68及び2.06倍、高度の腎機能障害者(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)ではそれぞれ1.42及び1.83倍であった。

7. 肝機能障害時の体内動態(外国人データ)

ビベグロン100mg<sup>(註)</sup>を単回経口投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>を健康成人と比べると、中等度の肝機能障害者(Child-Pughスコア7~9)ではそれぞれ1.35及び1.27倍であった。

8. 薬物相互作用(外国人データ)

(1) トルテロジン

健康成人12例にビベグロン100mg<sup>(註)</sup>とCYP2D6の基質であるトルテロジン4mgを併用投与したとき、ビベグロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は、ビベグロンを単独投与したときと比べて、それぞれ1.03及び1.08倍であった。また、トルテロジンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は、トルテロジンを単独投与したときと比べて、それぞれ1.12及び1.08倍であった。

(2) ケトコナゾール

健康成人10例にビベグロン100mg<sup>(註)</sup>と強いCYP3A4及びP-gpの阻害剤であるケトコナゾール<sup>※</sup>200mgを併用投与したとき、ビベグロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ2.22及び2.08倍であった。

※: 経口剤国内未発売

(3) ジルチアゼム

健康成人12例にビベグロン100mg<sup>(2)</sup>と中程度のCYP3A4及びP-gpの阻害剤であるジルチアゼム240 mgを併用投与したとき、ビベグロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ1.68及び1.63倍であった。

(4) 経口避妊薬

閉経後又は卵巣摘出後の女性18例にビベグロン100mg<sup>(2)</sup>と経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲストレル0.15mg)を併用投与したとき、エチニルエストラジオールのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ0.96及び1.04倍、レボノルゲストレルはそれぞれ1.18及び1.21倍であった。

(5) ジゴキシン

健康成人18例にビベグロン100mg<sup>(2)</sup>とP-gp基質であるジゴキシン0.25mgを併用投与したとき、ジゴキシンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ1.21及び1.11倍であった。

注)：本剤の承認用量は50mgである。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較対照試験(国内第Ⅲ相比較試験)<sup>1)</sup>

過活動膀胱患者1107例を対象にビベグロン50mg、100mg<sup>(2)</sup>又はプラセボを、1日1回食後に12週間経口投与したときの主要評価項目である1日平均排尿回数の変化量、並びに副次評価項目である1日平均尿意切迫感回数の変化量及び1日平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。二重盲検比較試験の結果、いずれの評価項目でも、ビベグロン50mg群及び100mg群でプラセボ群に比べ有意な改善が認められた。

表4 12週時の1日平均排尿回数の変化量

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 変化量#, プラセボ群との比較##. Rows include プラセボ群, ビベグロン50mg群, and ビベグロン100mg群.

平均値±標準偏差

# : Constrained longitudinal data analysis(cLDA)法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

## : cLDA法、有意水準両側5%

表5 12週時の1日平均尿意切迫感回数の変化量

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 変化量#, プラセボ群との比較##. Rows include プラセボ群, ビベグロン50mg群, and ビベグロン100mg群.

平均値±標準偏差

# : cLDA法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

## : cLDA法、有意水準両側5%、評価項目間で検定の多重性は調整されていない

表6 12週時の1日平均切迫性尿失禁回数の変化量

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 変化量#, プラセボ群との比較##. Rows include プラセボ群, ビベグロン50mg群, and ビベグロン100mg群.

平均値±標準偏差

# : cLDA法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

## : cLDA法、有意水準両側5%、評価項目間で検定の多重性は調整されていない

2. 長期投与試験(国内第Ⅲ相長期投与試験)<sup>2)</sup>

過活動膀胱患者166例を対象に、ビベグロン50mgを1日1回食後に52週間経口投与した。また、ビベグロン50mgを8週間投与した後、効果が不十分、かつ安全性に問題ないと治験担当医師が判断し、かつ被験者も増量を希望した場合に限り、1日1回100mg<sup>(2)</sup>へ増量した。8週時及び52週時の1日平均排尿回数の変化量、1日平均尿意切迫感回数の変化量及び1日平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。いずれの評価項目でも、ビベグロン50mg用量維持例及び100mg増量例ともに投与前からの改善が認められ、52週時まで減弱することなく維持された。

表7 1日平均排尿回数の変化量

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 8週時変化量#, 52週時変化量#. Rows include ビベグロン50mg維持例 and ビベグロン100mg増量例.

平均値±標準偏差

# : Longitudinal data analysis(LDA)法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

表8 1日平均尿意切迫感回数の変化量

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 8週時変化量#, 52週時変化量#. Rows include ビベグロン50mg維持例 and ビベグロン100mg増量例.

平均値±標準偏差

# : LDA法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

表9 1日平均切迫性尿失禁回数の変化量

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 8週時変化量#, 52週時変化量#. Rows include ビベグロン50mg維持例 and ビベグロン100mg増量例.

平均値±標準偏差

# : LDA法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

注)：本剤の承認用量は50mgである。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) βアドレナリン受容体に対する作用(in vitro)

ヒトβ3アドレナリン受容体を安定発現させた細胞において、濃度依存的な細胞内cAMP濃度上昇作用を示した。一方、ヒトβ1及びβ2アドレナリン受容体発現細胞においては、細胞内cAMP濃度上昇作用をほとんど示さなかった。

(2) 摘出膀胱組織に対する作用(in vitro)

電気刺激により収縮させたヒト摘出膀胱組織において、濃度依存的な膀胱収縮抑制作用を示した。

(3) 膀胱機能に対する作用(in vivo)

1) 麻酔下のアカゲザルにおいて、用量依存的に膀胱容量を増加させた。

2) 無麻酔下のカニクイザルにおいて、用量依存的に膀胱容量を増加させた。

2. 作用機序

膀胱平滑筋に存在するβ3アドレナリン受容体を選択的に刺激し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビベグロン (Vibegron) [JAN]

化学名：(6S)-N-[4-({(2S, 5R)-5-[(R)-Hydroxy (phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4, 6, 7, 8-tetrahydropyrrolo[1, 2-a]pyrimidine-6-carboxamide

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

分子量：444.53

融点：206～210℃

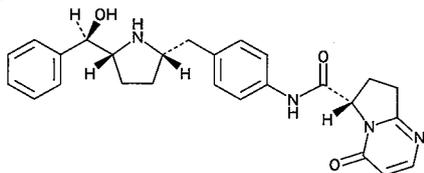
性状：白色～微黄白色又は灰白色の粉末である。

分配比：

有機溶媒相	水相	分配比
1-オクタノール	pH7.0 (McIlvaineの緩衝液)	0.550

(25±2℃)

化学構造式：



### 【包装】

ベオーパ錠50mg

PTP包装：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

### 【主要文献】

- 1)国内第Ⅲ相比較試験(社内資料)
- 2)国内第Ⅲ相長期投与試験(社内資料)

### 【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。

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台4-6

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日を除く)

杏林製薬株式会社  
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	エイベリス点眼液 0.002%
2	一般名	オミデネパグ イソプロピル
3	申請者名	参天製薬株式会社
4	成分・含量	1 mL 中にオミデネパグ イソプロピル 20 $\mu$ g を含有
5	用法・用量	1回1滴、1日1回点眼する。
6	効能・効果	緑内障、高眼圧症
7	備考	<p>取扱い区分：1- (1) 新有効成分含有医薬品  「添付文書（案）」は別紙として添付  </p>

(新聞発表用)

1	販売名	ページニオ錠 50 mg ページニオ錠 100 mg ページニオ錠 150 mg
2	一般名	アベマシクリブ
3	申請者名	日本イーライリリー株式会社
4	成分・含量	ページニオ錠 50 mg : 1 錠中にアベマシクリブとして 50 mg 含有 ページニオ錠 100 mg : 1 錠中にアベマシクリブとして 100 mg 含有 ページニオ錠 150 mg : 1 錠中にアベマシクリブとして 150 mg 含有
5	用法・用量	内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして 1 回 150 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	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
7	備考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤はサイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6 に対する阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬である。

抗悪性腫瘍剤 CDK<sup>注</sup> 4及び6阻害剤

劇薬  
処方箋医薬品  
(注意—医師等の処方箋  
により使用すること)

ベージニオ<sup>®</sup>錠 50mg<sup>①</sup>  
ベージニオ<sup>®</sup>錠 100mg<sup>②</sup>  
ベージニオ<sup>®</sup>錠 150mg<sup>③</sup>

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示

Verzenio<sup>®</sup>

アペマシクリブ錠

注) CDK：Cyclin-Dependent Kinase（サイクリン依存性キナーゼ）

	①	②	③
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2017年9月	2017年9月	2017年9月

**【警告】**

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される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）】**

本剤の成分に対し重篤な過敏性の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	ベージニオ錠 50 mg	ベージニオ錠 100 mg	ベージニオ錠 150 mg
成分・含量 (1錠中)	アペマシクリブ として50 mg	アペマシクリブ として100 mg	アペマシクリブ として150 mg
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、フマル酸ステアシルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄（50 mg及び150 mg錠のみ含有）、三酸化鉄（50 mg錠のみ含有）		
性状・剤形	薄い帯赤黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量	長径：約9.5 mm 短径：約5.2 mm 厚さ：約3.7 mm 重量：約0.14 g	長径：約12.0 mm 短径：約6.6 mm 厚さ：約4.6 mm 重量：約0.29 g	長径：約13.7 mm 短径：約7.5 mm 厚さ：約5.2 mm 重量：約0.43 g
識別コード	Lilly 50	Lilly 100	Lilly 150

**【効能・効果】**

ホルモン受容体陽性かつ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>**

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。

**【用法・用量】**

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアペマシクリブとして1回150 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。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 併用する内分泌療法剤等について、「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、選択を行うこと。〔「臨床成績」の項参照〕
- 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬又は減量すること。

減量の基準

減量レベル	投与量
通常投与量	1回150 mg 1日2回
1段階減量	1回100 mg 1日2回
2段階減量	1回50 mg 1日2回

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
下痢	グレード1	休薬又は減量は不要である。
	グレード2	24時間以内に回復しない場合、グレード1以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には、減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には投与量を1段階減量すること。
血液毒性	入院を要する又はグレード3もしくは4	グレード1以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には投与量を1段階減量すること。
	グレード1又は2	休薬又は減量は不要である。
	グレード3（初回発現）	グレード2以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量すること。
	グレード3（2回目以降の発現）又は4	グレード2以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には投与量を1段階減量すること。
上記以外の副作用	G-CSF製剤を投与した場合	グレード2以下に回復するまで休薬すること。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量すること。
	グレード1又は2	休薬又は減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は再発のグレード2で、7日以内にベースライン又はグレード1まで回復しない	ベースライン又はグレード1に回復するまで必要に応じて休薬すること。再開する場合には

	い場合	必要に応じて投与量を1段階減量すること。
	グレード3又は4	ベースライン又はグレード1に回復するまで休薬すること。 再開する場合には投与量を1段階減量すること。

注) グレードは NCI-CTCAE ver. 4.0 に準じる。

3. 重度の肝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」及び「薬物動態」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。〕〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加等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。
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- (3) 骨髄抑制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。

#### 3. 相互作用

本剤は、主に CYP3A により代謝される。

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕
グレープフルーツ グレープフルーツジュース	本剤服用時は飲食を避けること。	
CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕

#### 4. 副作用

ホルモン受容体陽性かつ HER2<sup>®</sup> 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本剤とフルベストラントの併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 441 例（日本人 63 例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（86.4%）、好中球減少症（46.0%）、悪心（45.1%）、感染症（42.6%）、疲労（39.9%）等であった。また、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした本剤と非ステロイド性アロマターゼ阻害剤の併用投与による無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 327 例（日本人 38 例を含む）に認められた主な副作用は、下

痢（81.3%）、好中球減少症（41.3%）、感染症（39.1%）、悪心（38.5%）、嘔吐（28.4%）、貧血（28.4%）等であった。（承認時）

注) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型)

#### (1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害: ALT (GPT) 増加 (14.3%)、AST (GOT) 増加 (13.3%) 等を伴う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、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 重度の下痢 (11.7%<sup>注)</sup>): 重度の下痢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、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制: 好中球減少 (44.0%)、貧血 (28.8%)、白血球減少 (25.1%)、血小板減少 (13.4%)、リンパ球減少 (7.2%) 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、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺疾患 (2.7%): 間質性肺疾患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、本剤を中止するなど、適切に処置を行うこと。

注) NCI-CTCAE ver. 4.0 のグレード 3 以上の副作用

#### (2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて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〕

副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、腹痛	口内炎、便秘、消化不良	胃炎
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
循環器			静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、鎖骨下静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、下大静脈血栓症、骨盤静脈血栓症等）、高血圧
感染		上気道感染、尿路感染	肺炎感染、咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、敗血症
皮膚	脱毛症	そう痒症、発疹、皮膚乾燥	爪線状隆起、ざ瘡様皮膚炎
精神神経系		味覚異常、浮動性めまい	うつ病
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加、低カリウム血症	γ-GTP 増加、低カルシウム血症、高カリウム血症
その他	疲労	筋力低下、流涙増加、頭痛、末梢性浮腫、体重減少、ほてり、発熱、インフルエンザ様疾患、四肢痛	悪寒、眼乾燥、脱水、倦怠感

副作用の発現頻度は国際共同試験 (MONARCH 2 試験及び MONARCH 3 試験) の結果に基づく

#### 5. 高齢者への投与

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

#### 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。[ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性（大動脈弓欠損、肋骨の欠損等）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。[本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。]

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。[使用経験がない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、糸球体機能に影響を与えないものの、腎尿管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を増加させることがある。[「薬物動態」の項参照]

9. 過量投与

処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行うこと。

10. 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。]

11. その他の注意

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から雄性生殖器への影響（精細管上皮の変性、精巣上体における精子減少等）が認められ、4週間の休薬で回復性は認められなかった。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

(1) 単回投与時<sup>1)</sup>

日本人進行癌患者12例に本剤100、150及び200mg<sup>®</sup>を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

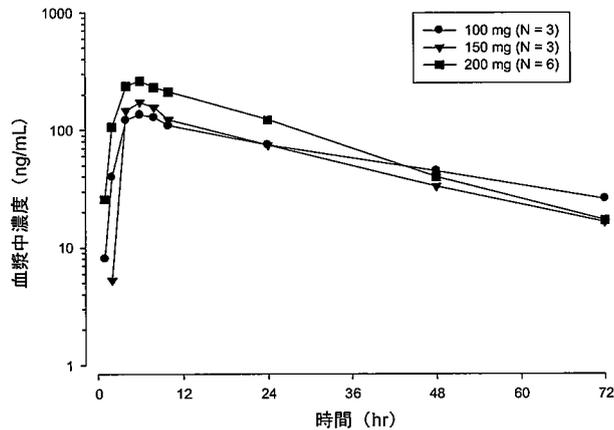


図1) 本剤100、150及び200mg<sup>®</sup>を単回経口投与したときの血漿中濃度推移(平均値)

表1) 本剤100、150及び200mg<sup>®</sup>を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ(幾何平均値及び変動係数%)

	100 mg <sup>®</sup>	150 mg	200 mg <sup>®</sup>
例数	3	3	6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	127 (51)	167 (40)	214 (87)
t <sub>max</sub> <sup>®</sup> (hr)	5.93 (5.92 - 7.98)	5.95 (3.95 - 6.05)	4.97 (3.95 - 5.95)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	6970, 6450 <sup>®</sup>	4450 (39)	5480 (95)
CL/F (L/hr)	14.3, 15.5 <sup>®</sup>	33.7 (39)	36.5 (95)
V <sub>ss</sub> /F (L)	637, 577 <sup>®</sup>	1120 (41)	947 (90)
t <sub>1/2</sub> <sup>®</sup> (hr)	27.5, 24.1 <sup>®</sup>	21.9 (19.3 - 24.6)	16.3 (14.2 - 22.6)

注1) 中央値(範囲)

注2) 個別値(例数=2)

注3) 幾何平均値(範囲)

(2) 反復投与時(外国人における成績)<sup>2)</sup>

進行癌患者116例に本剤100、150及び200mg<sup>®</sup>を1日2回反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中濃度は反復投与後5日に定常状態に到達した。

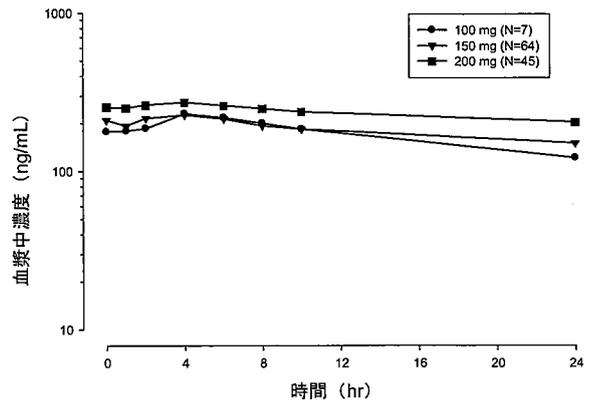


図2) 本剤100、150及び200mg<sup>®</sup>を1日2回反復経口投与後(第1サイクル第28日目)の血漿中濃度推移(平均値)

表2) 本剤100、150及び200mg<sup>®</sup>を1日2回反復経口投与後(第1サイクル第28日目)の薬物動態パラメータ(幾何平均値及び変動係数%)

	100 mg <sup>®</sup> 1日2回	150 mg 1日2回	200 mg <sup>®</sup> 1日2回
例数	7	64	45
C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	240 (52)	251 (89)	305 (77)
t <sub>max,ss</sub> <sup>®</sup> (hr)	4.00 (2.00 - 6.03)	3.97 (0.00 - 10.15)	4.08 (0.00 - 10.00)
AUC <sub>τ,ss</sub> (ng·hr/mL)	2400 (54)	2380 <sup>®</sup>	3120 <sup>®</sup> (72)

注1) 中央値(範囲)

注2) 例数=63

注3) 例数=43

τ: 投与間隔(12時間)

(3) 絶対的バイオアベイラビリティ(外国人における成績)<sup>3)</sup>  
健康成人8例に本剤200mg<sup>®</sup>を単回経口投与後、[<sup>13</sup>C<sub>6</sub>]-アベマシクリブ0.4mgを単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは45%(90%信頼区間:40~51%)であった。

(4) 食事の影響(外国人における成績)<sup>4)</sup>  
健康成人24例に本剤150mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、アベマシクリブのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の最小二乗幾何平均値はそれぞれ13%及び30%増加し、t<sub>max</sub>の中央値は同程度であった。

2. 分布(in vitroにおける成績)<sup>5)</sup>  
アベマシクリブのヒト血漿蛋白結合率は高く(平均値:約96~98%)、152~5066ng/mLまでの濃度範囲では濃度依存性は見られなかった。アベマシクリブは、血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。アベマシクリブと同程度の活性を有する主要代謝物であるN-脱エチル体(M2)、水酸化N-脱エチル体(M18)及び水酸化体(M20)のヒト血漿蛋白結合率も高く、約89~94%であった。

3. 代謝<sup>6),7)</sup>  
アベマシクリブは主としてCYP3Aにより代謝され、主な代謝経路は、代謝物M2を産生する経路である。その他の代謝物として、M20、M18及び酸化体(M1)が認められた(in vitroにおける成績)。健康成人6例に[<sup>14</sup>C]-アベマシクリブ150mgを単回経口投与後のAUCに基づくアベマシクリブ及び活性代謝物の血漿中での存在量は、アベマシクリブ(34%)、M2(13%)、M18(5%)及びM20(26%)であった(外国人における成績)。

4. 排泄(外国人における成績)<sup>7)</sup>  
アベマシクリブは主に肝代謝により消失する。健康成人6例に[<sup>14</sup>C]-アベマシクリブ150mgを単回経口投与後336時間までに、投与量の約81%が糞便中に排泄され、約3.4%が尿中に排泄された。糞便中に検出された放射能のほとんどは代謝物であった。

5. 肝機能障害患者(外国人における成績)<sup>8)</sup>  
重度の肝機能障害を有する被験者6例に本剤200mg<sup>®</sup>を単回経口投与したとき、正常な肝機能を有する被験者10例と比較して、総活性物質(アベマシクリブ、M2、M18及びM20の合算)の非結合型の曝露量(AUC)が2.69倍増加し、アベマシクリブの消失半減期は24時間から55時間へ延長した。一方、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者9例及び10例での曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同程度であった。

6. 相互作用(in vitro及び外国人における成績)<sup>9)</sup>

In vitroにおいて、アベマシクリブはP-gp及びBCRPを阻害する。

(1) メトホルミン(外国人における成績)<sup>9)</sup>  
健康成人36例に本剤400mg<sup>®</sup>を単回経口投与後、メトホルミン(腎トランスポーターOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質)1000mgを単回経口投与したとき、メトホルミンのAUC<sub>0-∞</sub>は非併用例と比較して37%増加した。

(2) クラリスロマイシン(外国人における成績)<sup>10)</sup>  
進行又は転移性癌患者26例にクラリスロマイシン(500mg 1日2回反復)投与後、本剤50mg<sup>®</sup>を単回経口投与したとき、アベマシクリブのAUC<sub>0-∞</sub>は非併用例と比較して約3.4倍増加し、総活性物質のAUC<sub>0-∞</sub>は2.2倍増加した。

(3) リファンピシン(外国人における成績)<sup>11)</sup>  
健康成人24例にリファンピシン(600mg 1日1回反復)投与後、本剤200mg<sup>®</sup>を単回経口投与したとき、総活性物質のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>は非併用例と比較してそれぞれ約77%及び約45%減少した。

注) 本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照。

**【臨床成績】**

1. 第III相無作為化比較試験（国際共同試験：MONARCH 2 試験）<sup>12)</sup>  
 ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者 669 例を対象に、本剤+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。  
 本剤 150 mg<sup>®</sup>又はプラセボ（1日2回）とフルベストラント 500 mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。  
 本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。  
 注）試験開始時には本剤の用量は 200 mg と設定されたものの、下痢等により休薬又は減量に至った症例が多数認められたことから、本剤の投与を新たに開始する患者及び 200 mg で投与されている患者に対して、本剤を 150 mg で投与することに変更された。本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照。

表 1) 国際共同試験（MONARCH 2 試験）における成績

	本剤+フルベストラント投与群	プラセボ+フルベストラント投与群
症例数（日本人症例数）	446 (64)	223 (31)
イベント発現例数	222	157
無増悪生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	16.4 (14.4-19.3)	9.3 (7.4-11.4)
ハザード比 （95%信頼区間）	0.553 (0.449-0.681)	
層別ログランク検定（両側）	p<0.000001	

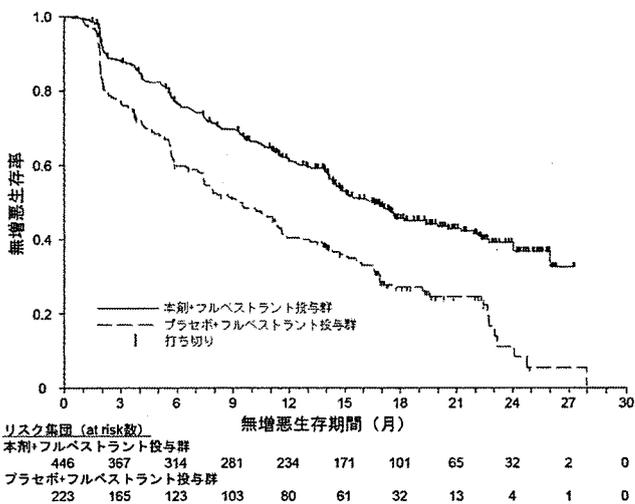


図 1) 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MONARCH 2 試験）

2. 第III相無作為化比較試験（国際共同試験：MONARCH 3 試験）<sup>13)</sup>  
 ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者 493 例を対象に、本剤+非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor: NSAI、レトロゾール又はアナストロゾール）とプラセボ+NSAI を比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。  
 本剤 150 mg 又はプラセボ（1日2回）とレトロゾール 2.5 mg 又はアナストロゾール 1 mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。  
 本剤+NSAI の併用投与により、プラセボ+NSAI の併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

表 2) 国際共同試験（MONARCH 3 試験）における成績

	本剤+NSAI 投与群	プラセボ+NSAI 投与群
症例数（日本人症例数）	328 (38)	165 (15)
イベント発現例数	108	86
無増悪生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	NE	14.73 (11.11-17.46)
ハザード比 （95%信頼区間）	0.543 (0.409-0.723)	
層別ログランク検定（両側）	p=0.000021	

NE：推定不能

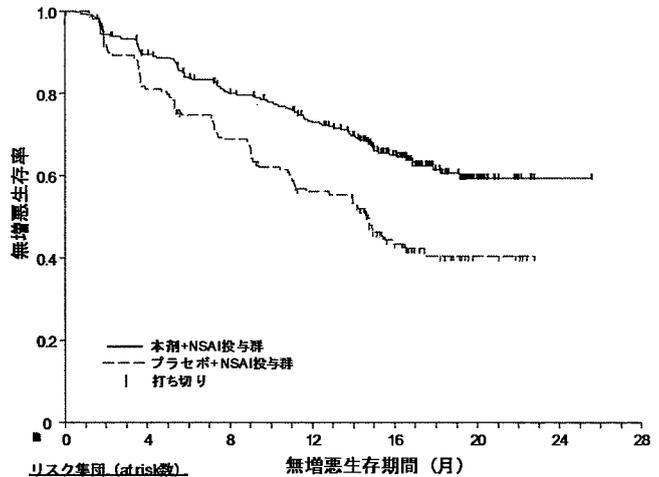


図 2) 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MONARCH 3 試験）

**【薬効薬理】**

1. 作用機序  
 アベマシクリブは CDK4 及び 6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、retinoblastoma (Rb) タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる<sup>14),15)</sup>。
2. 抗腫瘍作用  
 ヒト乳癌由来 ZR-75-1、MCF-7、T47-D 及び MDA-MB-453 細胞株並びにヒト乳癌患者由来 ST941/HI 腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブは腫瘍増殖抑制作用を示した。また、T47-D 細胞株及び ST941/HI 腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブと内分泌療法剤（フルベストラント又は 4-ヒドロキシタモキシフェン）との併用により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：アベマシクリブ (JAN)

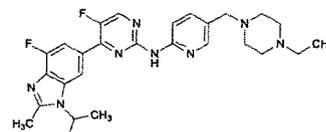
Abemaciclib

化学名：N-{5-[[4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>

分子量：506.59

構造式：



性状：白色～黄色の粉末である。

融点：約 176°C

**【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】**

錠剤 50 mg：30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]  
 錠剤 100 mg：30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]  
 錠剤 150 mg：30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]

**【主要文献及び文献請求先】**

- 1) Fujiwara, Y. et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016 (doi: 10.1007/s00280-016-3085-8)
- 2) 社内資料：進行癌患者を対象としたアベマシクリブの外国第I相試験
- 3) 社内資料：アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティ
- 4) 社内資料：アベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響
- 5) 社内資料：アベマシクリブ及び代謝物のヒト血漿蛋白結合率
- 6) 社内資料：In vitro における代謝及び薬物相互作用の検討
- 7) 社内資料：アベマシクリブのマスバランス試験
- 8) 社内資料：様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるアベマシクリブの薬物動態
- 9) 社内資料：アベマシクリブとメトホルミンの相互作用
- 10) 社内資料：アベマシクリブとクラリスロマイシンの相互作用
- 11) 社内資料：アベマシクリブとリファンピシンの相互作用

- 12) Sledge, G. W. et al.: J. Clin. Oncol., 2017 (doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585)  
13) 社内資料：ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした非ステロイド性アロマターゼ阻害剤併用による国際共同第III相試験 (MONARCH3試験)  
14) Gelbert, L. M. et al.: Invest. New Drugs., 2014 (doi: 10.1007/s10637-014-0120-7)  
15) Torres, G. R. et al.: Oncotarget., 2017 (doi: 10.18632/oncotarget.17778)

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。

日本イーライリリー株式会社  
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

**Lilly Answers** リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

**0120-360-605**<sup>※1</sup> (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30<sup>※2</sup>

※1 通話料は無料です。携帯電話・FAXからもご利用いただけます。  
※2 夜間緊急及び休日受付はできません。

[www.lillymedical.jp](http://www.lillymedical.jp)

® : 登録商標

製造販売元

**日本イーライリリー株式会社**

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

(新聞発表用)

1	販 売 名	ビーリンサイト点滴静注用 35 $\mu$ g
2	一 般 名	ブリナツモマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ビーリンサイト点滴静注用 35 $\mu$ g (1 バイアル中にブリナツモマブ (遺伝子組換え) を 38.5 $\mu$ g 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>通常、ブリナツモマブ (遺伝子組換え) として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 5 サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ (遺伝子組換え) として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、56 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 4 サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>○ 体重が 45 kg 以上の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 9 <math>\mu</math>g、それ以降は 1 日 28 <math>\mu</math>g とする。</p> <p>○ 体重が 45 kg 未満の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 5 <math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (体表面積)、それ以降は 1 日 15 <math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (体表面積) とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。</p>
6	効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病
7	備 考	<p>添付文書 (案) は別紙として添付</p> <p>本剤は、T 細胞に発現する CD3 及び腫瘍細胞に発現する CD19 の両者に結合することにより、CD19 陽性の腫瘍に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている二重特異性抗体製剤であり、今回、再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病に関する効能・効果について申請したものである。</p>

20〇〇年〇月 作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

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

# ビーリンサイト®点滴静注用 35µg Blincyto®

プリナツモマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥注射剤

日本標準商品分類番号	
8 7 4 2 9 1	
承認番号	
薬価収載	20XX 年 XX 月
販売開始	20XX 年 X 月
国際誕生	2014 年 12 月

貯 法：遮光、2～8℃で保存  
 使用期限：包装に表示

## 【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

## 【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		ビーリンサイト点滴静注用 35µg	
成分・含量 (1バイアル中)	有効成分 添加物	ブリナツモマブ（遺伝子組換え） <sup>(注1)</sup>	38.5 µg <sup>(注2)</sup>
		クエン酸水和物	3.68 mg
		トレハロース水和物	105.0 mg
		L-リシン塩酸塩	25.55 mg
		ポリソルベート 80	0.70 mg
		pH 調節剤	適量
性状	白色～灰白色の塊（凍結乾燥注射剤）。溶解後 <sup>(注3)</sup> は、無色～淡黄色の液である。		
pH	7.0（溶解後 <sup>(注3)</sup> ）		
浸透圧	145～295 mOsm（溶解後 <sup>(注3)</sup> ）		

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

注2) 調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、注射用水 3 mLで溶解したときに12.5 µg/mLとなる。

注3) 本剤 1 バイアルを注射用水 3 mLに溶解したとき。

輸液安定化液（1バイアル中）	
添加物	クエン酸水和物 52.5 mg
	L-リシン塩酸塩 2283.8 mg
	ポリソルベート 80 10 mg
	pH 調節剤 適量
全量	10 mL

## 【効能・効果】

再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 【用法・用量】

通常、プリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 5 サイクル繰り返す。その後、プリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、56 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 4 サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 体重が 45 kg 以上の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 9 µg、それ以降は 1 日 28 µg とする。
- 体重が 45 kg 未満の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 5 µg/m<sup>2</sup>（体表面積）、それ以降は 1 日 15 µg/m<sup>2</sup>（体表面積）とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤投与によりサイトカイン放出症候群が発現する可能性があるため、本剤投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与すること。
- (2) 副作用が発現した場合は、下表を参考に本剤の投与中止、中断又は用量調節を行うこと。副作用により投与を中断した後、投与再開する場合は、投与中断期間が 7 日以内のときは投与中断期間を含め 28 日間を同一サイクルとして投与し、投与中断期間が 7 日を越えたときは、新たなサイクルとして投与すること。投与中断期間が 14 日を越えた場合は、投与を中止すること。

副作用	グレード*	体重 45 kg 以上の患者	体重 45 kg 未満の患者
サイトカイン放出症候群 (CRS)	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9µgから開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28µgに増量できる。	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5µg/m <sup>2</sup> （体表面積）から開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15µg/m <sup>2</sup> （体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	
神経学的事象	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	グレード1以下が3日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9µgで投与し、増量しないこと。1日9µgで投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には投与を中止すること。	グレード1以下が3日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5µg/m <sup>2</sup> （体表面積）で投与し、増量しないこと。1日5µg/m <sup>2</sup> （体表面積）で投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には投与を中止すること。
	4	投与を中止すること。	

その他の副作用	3	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9µgから開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28µgに増量できる。	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5µg/m <sup>2</sup> (体表面積)から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15µg/m <sup>2</sup> (体表面積)に増量できる。
	4	投与を中止すること。	

\* グレードはNCI-CTCAEに準じる。

- (3) 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。
- (4) 本剤の調製方法について、「適用上の注意」の内容を遵守すること。また、本剤の投与にあたってはインラインフィルター(0.2µm)を使用し、流速を適切に管理可能な輸液ポンプを用いて持続点滴静注すること。

### 【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)

- 急性リンパ性白血病の活動性中枢神経系病変を有する患者、及びてんかん、痙攣発作等の中枢神経系疾患を有する患者又はその既往歴のある患者[神経学的事象の症状が悪化する又は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)
- 感染症を合併している患者[骨髄抑制により感染症が悪化するおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

#### 2. 重要な基本的注意

- 神経学的事象として痙攣発作があらわれることがある。痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮すること。(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)
- 神経学的事象として痙攣発作、意識障害等があらわれることがあるので、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。
- Infusion reactionを含むサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、随伴徴候として肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査等を行い、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)
- 好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症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本剤投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)
- 副作用の発現を軽減するため、治療前に骨髄中の白血病性芽球の割合が50%超又は末梢血中の白血病性芽球数が15,000/µL以上の場合には、デキサメタゾンによる治療を行った後、本剤を投与することが望ましい。

#### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病を対象とした国内第1b/II相臨床試験(20130265試験)に参加した日本人患者のうち、本剤の投与を受けた18歳以上の患者26例

中26例(100.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、サイトカイン放出症候群12例(46.2%)、発熱12例(46.2%)、好中球減少10例(38.5%)及び血小板減少9例(34.6%)であった。また、同試験にて本剤の投与を受けた18歳未満の患者においては9例中8例(88.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、肝酵素上昇6例(66.7%)、発熱6例(66.7%)、サイトカイン放出症候群5例(55.6%)及び腹痛4例(44.4%)であった。(承認時)

18歳以上の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第III相比較対照臨床試験(00103311試験)において本剤の投与を受けた267例中214例(80.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱104例(39.0%)、好中球減少39例(14.6%)、サイトカイン放出症候群36例(13.5%)、発熱性好中球減少症29例(10.9%)、頭痛27例(10.1%)、肝酵素上昇27例(10.1%)及び血小板減少27例(10.1%)であった。(承認時)

18歳以上の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第II相臨床試験(20120216試験)において本剤の投与を受けた45例中41例(91.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱21例(46.7%)、発熱性好中球減少症11例(24.4%)、貧血6例(13.3%)、頭痛5例(11.1%)及び肝酵素上昇5例(11.1%)であった。(承認時)

18歳未満の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第I/II相臨床試験(MT103-205試験)において本剤の投与を受けた93例中80例(86.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱61例(65.6%)、貧血18例(19.4%)、サイトカイン放出症候群15例(16.1%)、肝酵素上昇15例(16.1%)、血小板減少15例(16.1%)、白血球減少14例(15.1%)、好中球減少14例(15.1%)及び頭痛11例(11.8%)であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

##### 1) 神経学的事象

脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症等の神経学的事象(29.3%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

##### 2) 感染症

サイトメガロウイルス感染(1.1%)、肺炎(1.1%)、敗血症(0.9%)等の感染症(14.1%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。(「慎重投与」の項参照)

##### 3) サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群(18.2%)があらわれることがあり、随伴徴候として、発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心、肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがある。また、infusion reaction(63.6%)やアナフィラキシーショック(0.2%)があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

##### 4) 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群(2.3%)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、投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、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。

5) 骨髄抑制

好中球減少(15.5%)、血小板減少(12.7%)、貧血(12.3%)、発熱性好中球減少症(12.3%)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、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

6) 膵炎

膵炎(1.6%)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、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			白血病随外浸潤
血液およびリンパ系障害		凝血異常、国際標準比(INR)増加	好酸球増加
免疫系障害	免疫グロブリン減少		移植片対宿主病、過敏症
代謝および栄養障害		低カリウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、体重増加、低カルシウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、低ナトリウム血症	高血糖、高尿酸血症、悪液質、体液貯留、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中ブドウ糖減少、総蛋白減少、血清フェリチン増加
神経系障害		末梢性ニューロパチー	筋緊張低下、脳虚血、頭蓋内出血、錐体路症候群、一過性脳虚血発作、CSF細胞数異常、CSFリンパ球数異常、CSF蛋白増加、脳液異常、神経学的検査異常
眼障害			眼瞼浮腫、結膜出血、眼痛、緑内障、眼充血、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、視力障害
耳および迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うっ血性心不全、心電図QT延長
血管障害		潮紅、高血圧	ほてり、出血
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、しゃっくり、低酸素症、肺水腫、頻呼吸、肺障害、胸膜痛、肺高血圧症、鼻淵、胸骨の炎症
胃腸障害		下痢、嘔吐、腹痛、口内炎、便秘	腹水、腹部膨満、胃炎、イレウス、大腸炎、口内乾燥、心窩部不快感、鼓腸、吐血、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔知覚不全、腸壁気腫症
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	肝障害	肝炎、胆汁うっ滞
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	皮膚乾燥、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚潰瘍、アレルギー性皮膚炎、多汗症、寝汗、点状出血、皮膚色素過剰、皮膚病変、中毒性皮膚症
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	骨痛、四肢痛	筋力低下、筋痙攣、頸痛、脊椎痛、関節炎、高クレアチン血症、関節腫脹、運動性低下、筋緊張
腎および尿路障害			血中クレアチニン増加、乏尿、急性腎障害、高カルシウム血症性腎症、尿意切迫、ネフローゼ症候群、頻尿、蛋白尿、腎機能障害、尿閉
先天性、家族性および遺伝性障害			形成不全
生殖系および乳房障害			月経過多、性器浮腫、骨盤痛、陰道出血

一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	悪寒、浮腫、倦怠感、疼痛	胸痛、C-反応性蛋白増加、歩行障害、粘膜炎の炎症、カテーテル留置部位関連反応、低体温、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、肢端痛、活動性低下、不快感、熱感、高熱、多臓器機能不全症候群、穿刺部位紅斑、全身性炎症反応症候群
傷害、中毒および処置合併症			転倒、挫傷、肋骨骨折
その他		血中アルカリホスファターゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外臨床試験(00103311、20120216、MT103-205試験)及び国内臨床試験(20130265試験)の結果の集計による。

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、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、原則として投与しないこと。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は、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の妊娠中の曝露により胎児のリンパ球数が減少する可能性がある。]

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgは母乳中に移行することが知られている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：18歳未満の患者において、1日30 µg/m<sup>2</sup>(最大耐量/推奨用量を超える)を投与した1例に生命を脅かすサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を伴う致死的な心不全が発現したとの報告がある。

処置：速やかに投与中断し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 薬剤調製時の注意

- 1) 注射用水3 mLを本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に攪拌し、溶解すること(溶解後の容量：3.1 mL、最終濃度：12.5 µg/mL)。
- 2) 輸液安定化液を本剤の溶解に用いないこと。輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものである。
- 3) 本剤を溶解した溶液に粒子状物質及び溶解中の変色がないか目視確認を行うこと。本剤の溶液は無色～淡黄色の液である。本剤の溶液が濁っている又は沈殿している場合は使用しないこと。
- 4) 本剤はフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)と接触すると粒子を形成する可能性があるため、DEHPを含有する輸液バッグ、輸液ポンプのカセット、及び輸液チューブの使用は避けること。また、インラインフィルターは無菌でピロジェンフリーかつ低タンパク質結合性のものを用いること。
- 5) 輸液バッグに生理食塩液を全量として270 mLとなるように調製する。
- 6) 5)の輸液バッグに輸液安定化液5.5 mLを無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に攪拌する。輸液

安定化液の未使用残液は適切に廃棄すること。

7) 表 1、表 2 を参考に 1) で本剤を溶解したバイアルから必要量を取り出し輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないように緩徐に撹拌する。未使用残液は適切に廃棄すること。

表 1 注射液の調製法の例示 (体重 45 kg 以上の患者)

生理食塩液		270 mL	
輸液安定化液		5.5 mL	
用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1 日 9 µg	24 時間	10 mL/時間	0.83 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.7 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	2.5 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	3.3 mL
1 日 28 µg	24 時間	10 mL/時間	2.6 mL
	48 時間	5 mL/時間	5.2 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	8 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	10.7 mL

表 2 注射液の調製法の例示 (体重 45 kg 未満の患者)

生理食塩液		270 mL		
輸液安定化液		5.5 mL		
用量	投与時間	注入速度	体表面積 (m <sup>2</sup> )	本剤溶解液注入量
1 日 5 µg/m <sup>2</sup>	24 時間	10 mL/時間	1.5-1.59	0.7 mL
			1.4-1.49	0.66 mL
			1.3-1.39	0.61 mL
			1.2-1.29	0.56 mL
			1.1-1.19	0.52 mL
			1-1.09	0.47 mL
			0.9-0.99	0.43 mL
			0.8-0.89	0.38 mL
			0.7-0.79	0.33 mL
			0.6-0.69	0.29 mL
			0.5-0.59	0.24 mL
			0.4-0.49	0.2 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.5-1.59	1.4 mL
			1.4-1.49	1.3 mL
			1.3-1.39	1.2 mL
			1.2-1.29	1.1 mL
			1.1-1.19	1 mL
			1-1.09	0.94 mL
			0.9-0.99	0.85 mL
			0.8-0.89	0.76 mL
			0.7-0.79	0.67 mL
			0.6-0.69	0.57 mL
			0.5-0.59	0.48 mL
			0.4-0.49	0.39 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL
			1.4-1.49	2 mL
			1.3-1.39	1.8 mL
			1.2-1.29	1.7 mL
			1.1-1.19	1.6 mL
			1-1.09	1.4 mL
			0.9-0.99	1.3 mL
			0.8-0.89	1.1 mL
			0.7-0.79	1 mL
			0.6-0.69	0.86 mL
			0.5-0.59	0.72 mL
			0.4-0.49	0.59 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	2.8 mL
			1.4-1.49	2.6 mL
			1.3-1.39	2.4 mL
			1.2-1.29	2.3 mL
			1.1-1.19	2.1 mL
			1-1.09	1.9 mL
			0.9-0.99	1.7 mL
			0.8-0.89	1.5 mL
			0.7-0.79	1.3 mL
			0.6-0.69	1.2 mL
			0.5-0.59	0.97 mL
			0.4-0.49	0.78 mL
1 日 15 µg/m <sup>2</sup>	24 時間	10 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL
			1.4-1.49	2 mL
			1.3-1.39	1.8 mL
			1.2-1.29	1.7 mL
			1.1-1.19	1.6 mL
			1-1.09	1.4 mL
			0.9-0.99	1.3 mL

1 日 15 µg/m <sup>2</sup>	24 時間	10 mL/時間	0.8-0.89	1.1 mL		
			0.7-0.79	1 mL		
			0.6-0.69	0.86 mL		
			0.5-0.59	0.72 mL		
			0.4-0.49	0.59 mL		
			48 時間	5 mL/時間	1.5-1.59	4.2 mL
					1.4-1.49	3.9 mL
					1.3-1.39	3.7 mL
					1.2-1.29	3.4 mL
					1.1-1.19	3.1 mL
					1-1.09	2.8 mL
					0.9-0.99	2.6 mL
	0.8-0.89	2.3 mL				
	0.7-0.79	2 mL				
	0.6-0.69	1.7 mL				
	0.5-0.59	1.4 mL				
	0.4-0.49	1.2 mL				
	72 時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	6.3 mL		
			1.4-1.49	5.9 mL		
			1.3-1.39	5.5 mL		
			1.2-1.29	5.1 mL		
			1.1-1.19	4.7 mL		
			1-1.09	4.2 mL		
			0.9-0.99	3.8 mL		
			0.8-0.89	3.4 mL		
			0.7-0.79	3 mL		
			0.6-0.69	2.6 mL		
			0.5-0.59	2.2 mL		
			0.4-0.49	1.8 mL		
	96 時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	8.4 mL		
			1.4-1.49	7.9 mL		
			1.3-1.39	7.3 mL		
			1.2-1.29	6.8 mL		
			1.1-1.19	6.2 mL		
			1-1.09	5.7 mL		
			0.9-0.99	5.1 mL		
			0.8-0.89	4.6 mL		
			0.7-0.79	4 mL		
			0.6-0.69	3.4 mL		
			0.5-0.59	2.9 mL		
			0.4-0.49	2.3 mL		

8) 本剤を注射用水で溶解後、すぐに使用しない場合は、溶液を冷蔵保存 (2~8°C、遮光) し、凍結させないこと。冷蔵保存する場合は 24 時間を超えないこと。

9) 輸液バッグ中で調製後、室温では投与時間も含めて 4 日間を超えないこと。すぐに投与開始しない場合は、溶液を冷蔵保存 (2~8°C、遮光) すること。冷蔵保存する場合は 10 日間を超えないこと。

(2) 薬剤投与時の注意

- 1) 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
- 2) 過量投与等の原因となるため、輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインや静脈カテーテルをフラッシュしないこと。
- 3) 輸液バッグから空気を抜き、無菌のフィルター (0.2 µm) を接続した輸液ポンプを用いて、表 1、表 2 に示す注入速度に従い持続点滴静注する。調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングすること (生理食塩液ではプライミングしないこと)。
- 4) マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、本剤専用のルーメンから投与すること。

10. 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】

1. 血清中濃度 (日本人)

(1) 成人 (18 歳以上)

再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブ 1 日 9 µg を 7 日間、その後 1 日 28 µg を 21 日間持続点滴静注し、14 日間休薬 (1 サイクル目) した後、2 サイクル

目以降は1日28 $\mu\text{g}$ を28日間持続点滴静注したとき<sup>注4)</sup>の血清中プリナツモマブの濃度時間推移を図1に、薬物動態パラメータを表3に示す。<sup>1)</sup>

注4) 本剤の承認用法・用量は、45kg以上の患者には1日9 $\mu\text{g}$ を7日間、その後1日28 $\mu\text{g}$ を21日間持続点滴静注する。45kg未満の患者には1日5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)を7日間、その後1日15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)を21日間持続点滴静注する。

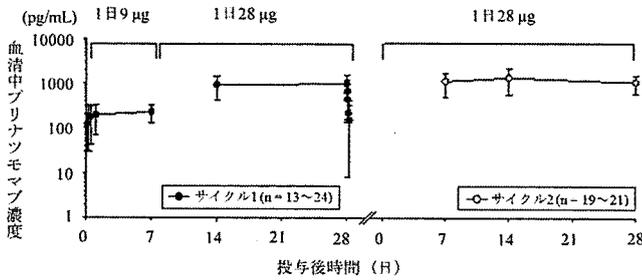


図1 成人(18歳以上)の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にプリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの血清中プリナツモマブ濃度推移(平均値±標準偏差)

表3 成人(18歳以上)の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にプリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与量	サイクル	n	C <sub>ss</sub> <sup>*1</sup> (pg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>z</sub> (L)
1日9 $\mu\text{g}$	1	23	191 $\pm$ 90.8	—	2.44 $\pm$ 1.19	—
1日28 $\mu\text{g}$	1	25	948 $\pm$ 488	2.38 $\pm$ 1.36 <sup>*2</sup>	1.62 $\pm$ 0.925	6.02 $\pm$ 6.09 <sup>*2</sup>
	2	21	1,150 $\pm$ 575	—	1.34 $\pm$ 0.915	—

\*1: 定常状態における血清中濃度(投与開始から24時間以降又はt<sub>1/2</sub>の約5倍以上の時間が経過した後の血清中濃度に基づき算出)、\*2: n=24、—: 算出せず

## (2) 小児(18歳未満)

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にプリナツモマブ1日5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)を7日間、その後1日15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)を21日間持続点滴静注し、14日間休薬(1サイクル目)した後、2サイクル目以降は1日15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)を28日間持続点滴静注したとき<sup>注4)</sup>の血清中プリナツモマブの濃度時間推移を図2に、薬物動態パラメータを表4に示す。<sup>1)</sup>

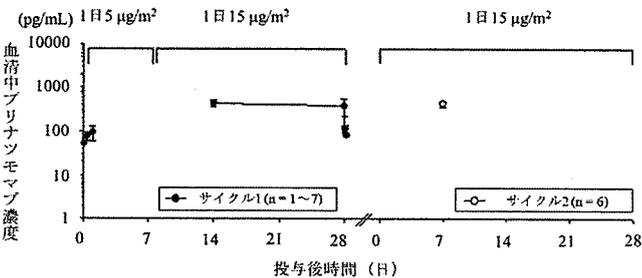


図2 小児(18歳未満)の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にプリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの血清中プリナツモマブ濃度推移(平均値±標準偏差)

表4 小児(18歳未満)の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にプリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与量	サイクル	n	C <sub>ss</sub> <sup>*1</sup> (pg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	V <sub>z</sub> (L/m <sup>2</sup> )
1日5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	1	7	113 $\pm$ 65.0	—	2.29 $\pm$ 1.02	—
1日15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	1	7	361 $\pm$ 137	1.92 $\pm$ 1.12 <sup>*2</sup>	2.02 $\pm$ 1.02	5.05 $\pm$ 3.35 <sup>*2</sup>
	2	6	427 $\pm$ 66.0	—	1.49 $\pm$ 0.218	—

\*1: 定常状態における血清中濃度(投与開始から24時間以降又はt<sub>1/2</sub>の約5倍以上の時間が経過した後の血清中濃度に基づき算出)、\*2: n=5、—: 算出せず

## 2. 腎機能障害患者(日本人及び外国人)

成人及び小児の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者並びに成人の非ホジキンリンパ腫患者(正常腎機能患者: 531

例、軽度腎機能障害患者: 143例、中等度腎機能障害患者: 47例)<sup>注5)</sup>にプリナツモマブを持続点滴静注したときのCLの平均値の差は、中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者との間で2倍未満であった。CLの個体間変動は大きく(CV%: 最大値93.5%)、軽度及び中等度腎機能障害患者におけるCLは正常腎機能患者の範囲内であった。<sup>2)</sup>

注5) 本剤の承認用法・用量とは異なる用法・用量で投与された臨床試験のデータも含む。(【用法・用量】の項参照)

## 【臨床成績】

### 1. 国内臨床試験

国内第Ib/II相試験(20130265試験)<sup>3)</sup>

再発又は難治性<sup>注6)</sup>のB細胞性急性リンパ性白血病患者35例(第Ib相パート14例(成人(18歳以上)<sup>注7)</sup>5例、小児(18歳未満)<sup>注8)</sup>9例)、第II相パート: 成人(18歳以上)<sup>注7)</sup>21例)に、本剤を投与した<sup>注9)</sup>。第II相パートにおいて、最初の2サイクル以内にCR又はCRh<sup>\*注10)</sup>が得られた患者の割合は38.1%(8/21例(CR5例、CRh\*3例)、95%信頼区間: 18.1%~61.6%)であった。また、第Ib相パートの小児の患者において、寛解<sup>注11)</sup>が得られた患者の割合は55.6%(5/9例、95%信頼区間: 21.2%~86.3%)であった。

注6) 以下のいずれかに該当する患者:

成人

- 一次治療後に再発又は難治性と判断され、初回寛解期間が12カ月以下の患者
- 初回寛解療法後に再発又は難治性と判断された患者
- 同種造血幹細胞移植実施後12カ月以内に再発又は難治性と判断された患者

小児

- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  - 初回再発患者: 十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  - 初回寛解に達しなかった患者: 十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注7) フィラデルフィア染色体陰性の患者。

注8) フィラデルフィア染色体の有無を問わない。

注9) 28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、①18歳以上の患者又は②18歳未満の患者に対し、1サイクル目の最初の7日間は1日①9 $\mu\text{g}$ 又は②5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)、以降は①28 $\mu\text{g}$ 又は②15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)を持続静脈内投与し、最大5サイクルまで投与した。

注10) 骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復について、末梢血の血小板数100,000/ $\mu\text{L}$ 超かつ好中球絶対数1,000/ $\mu\text{L}$ 超(CR)又は末梢血の血小板数50,000/ $\mu\text{L}$ 超かつ好中球絶対数500/ $\mu\text{L}$ 超(CRh\*)の場合。

注11) 骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復(末梢血の血小板数及び好中球絶対数)は問わない。

### 2. 海外臨床試験

海外第III相試験(00103311試験)<sup>4,5)</sup>

成人(18歳以上)の再発又は難治性<sup>注12)</sup>のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病患者405例(標準化学療法群: 134例、本剤群: 271例)に対して、標準化学療法<sup>注13)</sup>と本剤<sup>注14)</sup>を比較した。主要評価項目である全生存期間の結果(中央値(95%信頼区間))は、標準化学療法群で4.0カ月(2.9~5.3カ月)、本剤群で7.7カ月(5.6~9.6カ月)であり、標準化学療法群に対して本剤群で有意な延長を示した(ハザード比0.71(95%信頼区間: 0.55~0.93)、P=0.012(層別ログランク検定))。

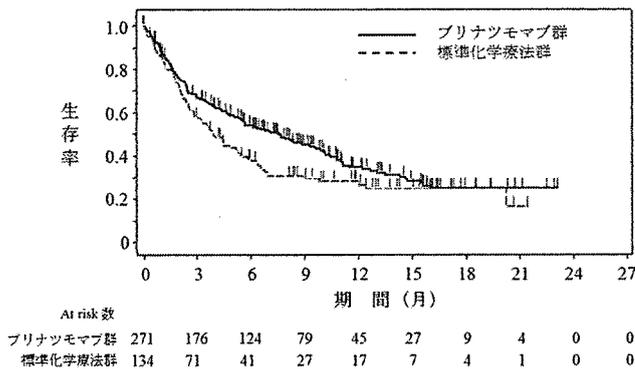


図3 全生存期間のKaplan-Meier曲線（海外臨床試験）

注12) 以下のいずれかに該当する患者：

- 初回寛解導入療法又は救済療法に難治性と判断された患者
- 初回寛解期間12カ月以内に再発し、未治療であった患者
- 2回以上再発し、未治療であった患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に再発した患者

注13) 下記のレジメンのうちいずれかを施行した：FLAG（フルダラビン、シタラビン（Ara-C）及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の併用投与）を含む化学療法、大量Ara-C療法を含む化学療法、大量メトトレキサート療法を含む化学療法、クロファラビン単独投与又はクロファラビンを含む化学療法

注14) 寛解導入療法期及び地固め療法期は28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、維持療法期は28日間の持続点滴静注と56日間の休薬を1サイクルとした。寛解導入療法期の1サイクル目の最初の7日間は1日9µg、以降は28µgを持続静脈内投与し、寛解導入療法期として2サイクル、地固め療法期として最大3サイクル、維持療法期として最大12カ月間まで投与した。

海外第I/II相試験（MT103-205試験）<sup>6,7)</sup>

小児（18歳未満）の再発又は難治性<sup>註15)</sup>のB細胞性急性リンパ性白血病患者<sup>註8)</sup>93例に本剤を投与した。第II相パートで本剤を投与<sup>註9)</sup>された44例における、最初の2サイクル以内に寛解<sup>註16)</sup>が得られた患者の割合は31.8%（14/44例、95%信頼区間：18.6%～47.6%）であった。

注15) 以下のいずれかに該当する患者：

- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  - ・ 初回再発患者：4週間以上にわたる十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  - ・ 初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注16) 骨髄芽球率が5%未満かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない。

海外第II相試験（20120216試験）<sup>8,9)</sup>

成人（18歳以上）の再発又は難治性<sup>註17)</sup>のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病患者45例に本剤を投与した<sup>註9)</sup>。最初の2サイクル以内にCR又はCRh<sup>註10)</sup>が得られた患者の割合は35.6%（16/45例（CR14例、CRh\*2例）、95%信頼区間：21.9%～51.2%）であった。

注17) 以下のいずれかに該当する患者：

- 第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤1剤以上による治療後に再発又は難治性と判断された患者
- 第2世代チロシンキナーゼ阻害剤に忍容性がなく、かつ、イマチニブメシル酸塩に忍容性がない又は難治性と判断された患者

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

ブリナツモマブは、CD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体の変換領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換えタンパクである。ブリナツモマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD19に結合し、架橋することによりT細胞を活性化し、CD19陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

### 2. 薬理作用

#### (1) *in vitro* 試験

ブリナツモマブは、ヒト末梢血単核球（PBMC）の存在下において、ヒトB細胞性急性リンパ性白血病由来NALM-6、KOPN-8、SEM細胞株等に対して増殖抑制作用を示した。<sup>10,11)</sup>

#### (2) *in vivo* 試験

ブリナツモマブは、NALM-6及びSEM細胞株をヒトPBMCとともに皮下移植した非肥満型糖尿病/重度複合型免疫不全（NOD/SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、ブリナツモマブは、NALM-6細胞株をヒトPBMCとともに静脈内移植したNOD/SCIDマウスにおいて、生存期間の延長を示した。<sup>12,13)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブリナツモマブ（遺伝子組換え）

Blinatumomab（Genetical Recombination）

本質：ブリナツモマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv-scFv）であり、1-111番目はマウス抗ヒトCD19モノクローナル抗体のL鎖の変換領域、127-250番目はマウス抗ヒトCD19モノクローナル抗体のH鎖の変換領域、256-374番目はマウス抗ヒトCD3モノクローナル抗体のH鎖の変換領域、393-498番目はマウス抗ヒトCD3モノクローナル抗体のL鎖の変換領域からなる。ブリナツモマブは、504個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。（分子量：約54,000）

## 【包装】

ビーリンサイト点滴静注用35µg：1バイアル（輸液安定化液10mL、1バイアル添付）

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 社内資料：日本人患者における薬物動態
- 2) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 3) 社内資料：20130265試験 日本人第Ib/II相試験
- 4) 社内資料：00103311試験 海外第III相試験
- 5) Kantarjian H, et al. : N Engl J Med. 376, 836, 2017.
- 6) 社内資料：MT103-205試験 海外第I/II相試験
- 7) von Stackelberg A, et al. : J Clin Oncol. 34,4381,2016.
- 8) 社内資料：20120216試験 海外第II相試験
- 9) Martinelli G, et al. : J Clin Oncol. 35, 1795, 2017.
- 10) Dreier T, et al. : Int J Cancer. 100, 690, 2002.
- 11) 社内資料：103-PCD-0076試験 白血病由来細胞株を用いた *in vitro* での検討
- 12) 社内資料：103-PCD-0099試験 腫瘍細胞株移植モデルを用いた検討
- 13) Dreier T, et al. : J Immunol. 170, 4397, 2003.

## 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資料につきましても下記にご請求下さい。

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒100-0005 東京都千代田区丸の内1丁目7番12号

0120-790-549

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

製造販売(輸入)

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内1丁目7番12号

AABP-EVO-Ao.0

発売

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

RPA3180oZ01

(新聞発表用)

1	販 売 名	オデフシィ配合錠
2	一 般 名	リルピビリン塩酸塩/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
3	申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中にリルピビリン塩酸塩 27.5 mg (リルピビリンとして 25 mg)、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 28 mg (テノホビル アラフェナミドとして 25 mg) を含有するフィルムコーティング錠
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人及び12歳以上かつ体重35kg以上の小児には、1回1錠 (リルピビリンとして25 mg、テノホビル アラフェナミドとして25 mg及びエムトリシタビンとして200 mgを含有) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	HIV-1 感染症
7	備 考	本剤は、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤のリルピビリン塩酸塩とヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤であるエムトリシタビン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩を有効成分として含有する配合剤である。 別紙：添付文書 (案)

貯 法：室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)  
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号  
87625

抗ウイルス化学療法剤

劇薬  
処方箋医薬品\*

# オデフシィ®配合錠

ODEFSEY® Combination Tablets  
リルピリン塩酸塩/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合錠

承認番号	23000AMX00793000
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	
国際誕生	2016年 3月

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

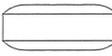
### 【警告】

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、デキサメタゾン(全身投与)、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、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ポノプラザンフマル酸塩)、テラプレビルを投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- 2) 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	オデフシィ配合錠			
成分・含量(1錠中)	リルピリン塩酸塩27.5mg(リルピリンとして25mg)、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩28mg(テノホビル アラフェナミドとして25mg)、エムトリシタピン200mg			
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、ポリソルベート20、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、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄			
色・剤形	灰色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	15	7	6	0.67
識別記号	GSI			

### 【効能・効果】

HIV-1感染症

#### 《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 以下のいずれかのHIV-1感染者に使用すること。
  - ①抗HIV薬の治療経験がなく、HIV-1 RNA量100,000 copies/mL以下である患者(「臨床成績」の項参照)
  - ②ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制(HIV-1 RNA量が50copies/mL未満)が得られており、リルピリン、テノホビル又はエムトリシタピンに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗HIV薬既治療患者(「臨床成績」の項参照)
2. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査(遺伝子型解析あるいは表現型解析)を参考にすること。

### 【用法・用量】

通常、成人及び12歳以上かつ体重35kg以上の小児には、1回1錠(リルピリンとして25mg、テノホビル アラフェナミドとして25mg及びエムトリシタピンとして200mgを含む)を1日1回食中又は食直後に経口投与する。

#### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤はリルピリン塩酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩及びエムトリシタピンを含有する配合剤である。これらの成分又はテノホビル シソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。
2. 投与開始時に、クレアチニンクリアランスが30mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕、〔薬物動態〕の項参照

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 重度の腎機能障害のある患者〔エムトリシタピンの血中濃度が上昇する(「薬物動態」の項参照)。〕
- 2) 不整脈を起こしやすい患者(低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等)又は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〔リルピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められており、これらの患者ではQT延長により不整脈が発現するおそれがある(「相互作用」、〔薬物動態〕の項参照)。〕
- 3) B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者〔リルピリン製剤の海外臨床第Ⅲ相試験において、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かった(「重要な基本的注意」の項参照)。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

#### 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の使用に際しては、患者又は患者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。
  - (1) 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。
  - (2) 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こと。
  - (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
  - (4) 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、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。
  - (5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- 2) 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。また、エムトリシタピンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。

- 3) 未治療のHIV-1感染患者を対象としたリルピピリンの海外臨床第Ⅲ相試験において、以下の結果が得られていることから、本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。
- ・ ウイルス学的失敗例で、背景治療であるラミブジン/エムトリシタピン関連耐性の発現割合は、エファピレンツ群(対照薬群)よりもリルピピリン群で高かった(「薬効薬理」の項参照)。
  - ・ ベースラインCD4陽性リンパ球数が200cells/μL未満の被験者では、200cells/μL以上の被験者と比べて、ウイルス学的失敗例の割合が高かった(「臨床成績」の項参照)。
- 4) HIVとB型肝炎ウイルス(HBV)感染を合併している患者では、本剤の投与中止により、急激な肝炎の悪化がみられるおそれがある。本剤中止後数ヵ月間は、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。本剤中止後に肝炎が悪化した場合、非代償性の肝不全となる可能性があるため、必要に応じて抗HBV薬の投与を考慮すること。
- 5) リルピピリン製剤の海外臨床第Ⅲ相試験において、B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かったことから[重複感染患者33.3%(18/54例)、非重複感染患者4.9%(31/632例)]、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) テノホビル又はエムトリシタピンを含む核酸系逆転写酵素阻害剤の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常(アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等)が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
- 7) 本剤投与前は、クレアチニンクリアランス等の腎機能検査を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。
- 8) 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(マイコバクテリウム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。
- 9) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積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。
- 10) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者に対し、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 11) エムトリシタピン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種に高いことが示唆されている。

### 3. 相互作用

リルピピリンは、主にCYP3Aにより代謝される。テノホビル及びエムトリシタピンは、糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。テノホビル アラフェナミドは、カテプシンA、CYP3A及びP糖蛋白の基質である。

#### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン <sup>1)</sup> アプテシン、 リファジン等 リファブチン <sup>2)</sup> ミコブチン	リルピピリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。これらの薬剤のP糖蛋白誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン	リルピピリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く) デカドロン等	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール <sup>3)</sup> オメプラール、 オメプラゾン ランソプラゾール タケロン ラベプラゾール パリエット エソメプラゾール ネキシウム ボノプラザンフ マル酸塩 タケキャブ	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。
テラプレビル テラピック	テノホビル アラフェナミドの抗HIV-1活性が低下するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。	テラプレビルのカテプシンA活性阻害作用によるため。

#### 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
H <sub>2</sub> 遮断剤 ファモチジン <sup>4)</sup> シメチジン ニザチジン ラニチジン	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。
制酸剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	リルピピリンの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与すること。	胃内のpH上昇により、リルピピリンの吸収が低下する。
クラリスロマイシン エリスロマイシン	リルピピリンの血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、リルピピリンの代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メサドン <sup>6)</sup>	メサドンの血中濃度が低下することがある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル等	これらの薬剤、テノホビル又はエムトリシタピンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強するおそれがある。	尿管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延する。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等	QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。	リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。

#### 4. 副作用

リルピピリン/テノホビル ジンプロキシシルフルマル酸塩/エムトリシタピン製剤によりウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者を対象として本剤に切り替えた海外第Ⅲ相試験(GS-US-366-1216試験)において、316例中20例(6.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢3例(0.9%)、悪心2例(0.6%)であった。(承認時)

エファピレンツ/テノホビル ジンプロキシシルフルマル酸塩/エムトリシタピン製剤によりウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者を対象として本剤に切り替えた海外第Ⅲ相試験(GS-US-366-1160試験)において、438例中56例(12.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛7例(1.6%)、鼓腸6例(1.4%)、不眠症5例(1.1%)、下痢4例(0.9%)、異常な夢4例(0.9%)であった。(承認時)

##### 1) 重大な副作用

(1) 腎不全等の重度の腎機能障害(頻度不明)<sup>※)</sup>：急性腎障害、腎不全、腎尿細管壊死、ファンコニー症候群、近位尿管腎症、間質性腎炎(急性を含む)、腎性尿崩症等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に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。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

(2) 乳酸アシドーシス(頻度不明)<sup>※)</sup>：乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 2) その他の副作用

下記の副作用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は適切な処置を行うこと。

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 <sup>※)</sup>
免疫系障害			免疫再構築症候群
代謝および栄養障害		食欲減退	体重増加
精神障害	不眠症、異常な夢	うつ病、睡眠障害	抑うつ気分
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、傾眠	
胃腸障害	下痢、鼓腸、悪心	腹痛、嘔吐、腹部不快感、消化不良	
肝胆道系障害			トランスアミンアーゼ上昇
皮膚および皮下組織障害		発疹	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	

注)本剤の海外臨床試験(GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験)

験)では認められなかったが、本剤の有効成分を含む製剤において認められた副作用を頻度不明とした。

#### 5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。高齢者では一般に肝、腎及び心機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 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。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。動物試験(サル)においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。]

2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[テノホビル及びエムトリシタピンのヒト乳汁への移行が報告されている<sup>6)</sup>が、テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行は不明である。また、リルピピリンは、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が、ヒト乳汁への移行は不明である。なお、HIV感染女性患者は、乳児のHIV感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。]

3) 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦に本剤を投与したとき、出産後と比較し、リルピピリンの血中濃度低下が認められている(「薬物動態」の項参照)。

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満又は体重35kg未満の小児における安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。健康成人において、リルピピリン75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。

処置：

本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図(QT間隔)の測定等、一般的な支持療法を行う。エムトリシタピン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。

### 【薬物動態】

<日本人における成績><sup>7)</sup>

吸収・血漿中濃度

健康成人にリルピピリン/テノホビル ジンプロキシシルフルマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(25/300/200mg)を食後に単回経口投与したときの、リルピピリン及びエムトリシタピンの薬物動態パラメータを表1に示す。

表1 日本人健康成人にリルピピリン/テノホビル ジンプロキシシルフルマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(25/300/200mg)を食後に単回経口投与したときの血漿中リルピピリン及びエムトリシタピンの薬物動態パラメータ

8例	薬物動態パラメータ			
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
リルピピリン	194.0 (52.88)	5028.9 (1899.03)	4.00 [2.00-4.50]	35.11 (15.210)
エムトリシタピン	2476.3 (534.15)	11032.5 (920.44)	2.50 [1.00-3.50]	22.26 (7.714)

平均値(標準偏差), t<sub>max</sub>：中央値[範囲]

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度

1) 健康成人

外国人健康成人に本剤を標準食(600kcal、脂質27%)とともに単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの各成分の薬物動態パラメータ

95例	薬物動態パラメータ			
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
リルピピリン	121.4 (26.1)	3843.1 (36.2)	4.00 (4.00, 5.00)	51.65 (36.83, 66.88)
テノホビル アラフェナミド	198.0 (57.7)	263.6 (42.0)	1.50 (1.00, 2.00)	0.42 (0.39, 0.49)
エムトリシタピン	1608.6 (26.5)	9603.2 (21.6)	2.00 (1.50, 3.00)	18.71 (15.05, 25.27)

平均値(CV%), t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>：中央値(四分位値)



**食事の影響**

外国人健康成人に本剤を標準食(600kcal、脂質27%)又は高脂肪食(800-1000kcal、脂質50%)とともに単回経口投与したときの各成分の血漿中曝露量を、空腹時に単回経口投与したときの曝露量と比較した結果を表3に示す。

**表3 外国人健康成人に本剤を食後又は空腹時に単回経口投与したときの各成分の薬物動態に及ぼす食事の影響**

30例	薬物動態パラメータの比(%) (90%信頼区間)			
	標準食時/空腹時		高脂肪食時/空腹時	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
リルピピリン	139 (124-156)	112 (103-123)	207 (179-239)	172 (149-199)
テノホビル アラフェナミド	77 (66-92)	145 <sup>37)</sup> (133-158)	69 (57-84)	153 <sup>37)</sup> (139-169)
エムトリシタピン	76 (70-82)	91 (89-93)	74 (70-80)	88 (85-90)

注)AUC<sub>0-24</sub>

**2) HIV-1感染者**

**リルピピリン**：抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染者に、リルピピリン製剤25mgを1日1回反復経口投与した第Ⅲ相試験の成績を用いた母集団薬物動態解析より得た血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ(推定値)を表4に示す。HIV-1感染者における血漿中リルピピリンの曝露量は健康成人より低値であった。

**表4 外国人成人HIV-1感染者における血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ推定値[第Ⅲ相試験(C209及びC215試験)の96週併合解析]**

薬物動態パラメータ		679例
AUC <sub>24</sub> (ng·h/mL)	平均値(標準偏差) 中央値[範囲]	2235(851) 2096[198~7307]
C <sub>0</sub> (ng/mL)	平均値(標準偏差) 中央値[範囲]	78(35) 73[2~288]

12歳以上18歳未満の小児HIV-1感染者にリルピピリン25mgを1日1回反復投与したときの、リルピピリンの薬物動態パラメータを表5に示す。

**表5 外国人小児(12歳以上18歳未満)HIV-1感染者における血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ(C213試験)**

薬物動態パラメータ		23例
AUC <sub>24</sub> (ng·h/mL)	平均値(標準偏差)	1872(717)
C <sub>0</sub> (ng/mL)	平均値(標準偏差)	80.8(40.4)

**テノホビル アラフェナミド/エムトリシタピン**：12歳から82歳のHIV-1感染者を対象としたエルビテグラビル/コピラスタット/テノホビル アラフェナミド/フルマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(150/150/11.2/200mg)の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析による推定値)を表6に、エムトリシタピンの薬物動態パラメータを表7に示す。

**表6 外国人HIV-1感染者における血漿中テノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ推定値**

薬物動態パラメータ	成人(18歳以上) HIV-1感染者 (539例)	小児(12歳以上18歳未満) HIV-1感染者 (23例)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	206.4(71.8)	242.8(57.8)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	162.2(51.1)	121.7(46.2)

母集団平均(CV%)

**表7 外国人HIV-1感染者における血漿中エムトリシタピンの薬物動態パラメータ**

薬物動態パラメータ	成人(18歳以上) HIV-1感染者 (19例)	小児(12歳以上18歳未満) HIV-1感染者 (24例)
AUC <sub>24</sub> (ng·h/mL)	11714.1(16.6)	14424.4(23.9)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2056.3(20.2)	2265.0(22.5)

平均値(CV%)

**2. 血漿蛋白結合率**

**リルピピリン**<sup>9)</sup>：リルピピリンの血漿蛋白結合率は約99.7%であり、主にアルブミンに結合した(*in vitro*、平衡透析法)。  
**テノホビル アラフェナミド**：テノホビルのヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は、0.01~25 µg/mLの範囲で0.7%未満であった。テノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白結合率(*ex vivo*)は、約80%であった。  
**エムトリシタピン**：エムトリシタピンのヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は、0.02~200 µg/mLの範囲で4%未満であった。

**3. 代謝**

**リルピピリン**<sup>10)</sup>：*In vitro*試験で、リルピピリンは主にCYP3Aにより代謝された。  
**テノホビル アラフェナミド**：経口投与後、末梢血単核球及びマイクロソームのカテプシンA及び肝細胞のカルボキシルエステラーゼ1によりテノホビルに代謝され、その後、テノホビルニリン酸に代謝された。CYP分子種発現系酵素を用いた検討において、テノホビル アラフェナミドはCYP3Aでわずかに代謝された。  
**エムトリシタピン**：エムトリシタピンは主に尿中に排泄され、代謝の影響をほとんど受けない。

**4. 排泄**

**リルピピリン**<sup>11)</sup>：健康成人に<sup>14</sup>C-リルピピリン(液剤)150mgを単回経口投与したとき、投与した総放射能の85% (平均値)が糞中、6.1% (平均値)が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の排泄率は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった。  
**テノホビル アラフェナミド**：健康成人に<sup>14</sup>C-テノホビル アラフェナミドフルマル酸塩を単回投与したところ、投与量の47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の99%、尿中の86%を占めた。また、投与量の1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿管管への能動輸送の両方により排泄された。  
**エムトリシタピン**：健康成人に<sup>14</sup>C-エムトリシタピンを投与したとき、投与した量の約86%は尿中から回収され、13%は代謝物として回収された。エムトリシタピンの代謝物は、3'-ヌルホキシジシアステレオマーとグルクロン酸抱合体である。エムトリシタピンは、糸球体ろ過と尿管管への能動輸送の両方により腎排泄されることが示唆されている。

**5. 肝機能障害患者**

**リルピピリン**<sup>12)</sup>：軽度肝機能障害患者(Child-PughスコアA、8例)にリルピピリン25mgを1日1回反復投与したときのリルピピリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24</sub>は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ27%及び47%高かった。中等度肝機能障害患者(Child-PughスコアB、8例)にリルピピリン25mgを1日1回反復投与したとき、肝機能正常被験者と比較してリルピピリンのC<sub>max</sub>は5%低く、AUC<sub>24</sub>は5%高かった。  
**テノホビル アラフェナミド**：軽度肝機能障害(Child-PughスコアA)患者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC<sub>max</sub>及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ11%及び8%低下し、テノホビルのC<sub>max</sub>及びAUCは、それぞれ3%及び11%低下した。また、中等度肝機能障害(Child-PughスコアB)患者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC<sub>max</sub>及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ19%及び13%上昇し、テノホビルのC<sub>max</sub>及びAUCは、それぞれ12%及び3%低下した。重度肝機能障害(Child-PughスコアC)患者における、テノホビル アラフェナミド25mg単回投与時のテノホビル アラフェナミドのC<sub>max</sub>及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ55%及び46%低下し、テノホビルのC<sub>max</sub>及びAUCは、それぞれ10%及び37%低下した。蛋白結合率で補正したとき(重度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ38%及び20%)、重度肝機能障害患者の遊離型(非結合型)テノホビル アラフェナミドのC<sub>max</sub>及びAUCは、肝機能正常被験者に対し、それぞれ18%及び6%低下した。

**エムトリシタピン**：エムトリシタピンは代謝の影響をほとんど受けないため、肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

**6. B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染者**

**リルピピリン**：母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染者の血漿中リルピピリンのAUC<sub>24</sub>及びC<sub>0</sub>に、臨床的に問題となる影響はなかった。

**7. 腎機能障害患者**

**リルピピリン**<sup>9)</sup>、<sup>11)</sup>：リルピピリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。リルピピリンは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析や腹膜透析により除去される可能性は低い。

**テノホビル アラフェナミド**：重度腎機能障害患者[クレアチニンクリアランス(CL<sub>cr</sub>)が15mL/min以上30mL/min未満、透析未施行]及び腎機能正常被験者(CL<sub>cr</sub>90mL/min以上)にテノホビル アラフェナミド25mgを単回投与したときのテノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表8に示す。

**表8 健康成人及び重度腎機能障害患者にテノホビル アラフェナミド25mgを単回投与したときの血漿中テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータ**

薬物動態パラメータ	健康成人	腎機能障害患者	最小二乗平均の比(%) (90%信頼区間)
テノホビル アラフェナミド			
例数	13	14	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	198.8(62.1)	363.7(65.7)	179.43(123.73, 260.20)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	267.3(49.2)	513.2(47.3)	191.89(137.81, 267.18)
t <sub>1/2</sub> (h)	0.53(22.8)	0.75(51.8)	-
テノホビル			
例数	13	14	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	9.5(36.5)	26.4(32.4)	279.31(231.48, 337.02)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	342.6(27.2)	2073.8(47.1)	573.76(457.21, 720.01)
t <sub>1/2</sub> (h)	51.28(12.2)	56.53(19.6)	-

平均値(CV%)  
未算出:-

**エムトリシタピン**：腎機能障害患者にエムトリシタピン200mgを単回投与したときの薬物動態パラメータを表9に示す。なお、投与1.5時間以内に開始した3時間の血液透析(血液流量400mL/min、透析液流量600mL/min)により投与量の約30%が除去された。

表9 腎機能障害患者におけるエムトリシタピン製剤(200mg)の単回投与後の薬物動態パラメータ

CL <sub>cr</sub> (mL/min)	例数	投与前の CL <sub>cr</sub> 平均値 (mL/min)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	CL/F (mL/min)	CL <sub>renal</sub> (mL/min)
>80	6	107±21	2.2±0.6	11.8±2.9	302±94	213.3±89.0
50-80	6	59.8±6.5	3.8±0.9	19.9±1.1	168±10	121.4±39.0
30-49	6	40.9±5.1	3.2±0.6	25.1±5.7	138±28	68.6±32.1
<30	5	22.9±5.3	2.8±0.7	33.7±2.1	99±6	29.5±11.4
透析を必要とする末期腎不全患者 <30	5	8.8±1.4	2.8±0.5	53.2±9.9	64±12	-

平均値±標準偏差  
未算出：-

8. 妊婦、産婦への投与

妊娠中期のHIV-1感染患者(15例)に、リルピピリン25mgを1日1回投与したとき、リルピピリンのC<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>及びC<sub>min</sub>は、出産後(6~12週; 11例)と比較してそれぞれ21%、29%及び35%減少し、妊娠後期(13例)では、それぞれ20%、31%及び42%減少した。

9. 薬物相互作用

1) *In vitro*試験成績

リルピピリン：CYP3Aの基質である。MATE-2Kに対する阻害作用(IC<sub>50</sub>値：0.05μM未満)を示した。

テノホビル アラフェナミド：カテプシンA、CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質である。また、テノホビルはOAT1、OAT3及びMRP4の基質であり、OAT1に対する弱い阻害作用(IC<sub>50</sub>値：29.3μM)を示した。

エムトリシタピン：OAT3の基質である。

2) 臨床成績

本剤の有効成分を含有する製剤と併用薬を投与したときの、本剤の有効成分又は併用薬の薬物動態への影響を表10~15に示す。

表10 併用薬投与時のリルピピリン(リルピピリン製剤150mg1日1回投与)の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	リルピピリンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン	400mg 1日1回	13~21	100 (90-110)	100 (95-106)	100 (92-109)
テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩	300mg 1日1回	15~16	96 (81-113)	101 (87-118)	99 (83-116)
ダルナビル/リトナビル	800mg/100mg 1日1回	14~15	179 (156-206)	230 (198-267)	278 (239-324)
ロピナビル/リトナビル	400mg/100mg 1日2回	15	129 (118-140)	152 (136-170)	174 (146-208)
ラルテグラビル <sup>a)</sup>	400mg 1日2回	24	112 (104-120)	112 (105-119)	103 (96-112)
リファブチン	300mg 1日1回	14~17	65 (58-74)	54 (50-58)	51 (48-54)
リファブチン <sup>a)</sup>	300mg 1日1回	10~18	69 (62-76)	58 (52-65)	52 (46-59)
リファブチン <sup>b)</sup>	300mg 1日1回	17~18	143 (130-156) <sup>c)</sup>	116 (106-126) <sup>c)</sup>	93 (85-101)
ファモチジン	リルピピリン製剤 投与12時間前 40mg 1回	22~24	99 (84-116)	91 (78-107)	-
ファモチジン	リルピピリン製剤 投与2時間前 40mg 1回	22~24	15 (12-19)	24 (20-28)	-
ファモチジン	リルピピリン製剤 投与4時間後 40mg 1回	22~24	121 (106-139)	113 (101-127)	-
リファンピシン	600mg 1日1回	15~16	31 (27-36)	20 (18-23)	11 (10-13)
ケトコナゾール	400mg 1日1回	14~15	130 (113-148)	149 (131-170)	176 (157-197)
オメブラゾール	20mg 1日1回	15~16	60 (48-73)	60 (51-71)	67 (58-78)
アセトアミノフェン	500mg 1回	16	109 (101-118)	116 (110-122)	126 (116-138)
アトルバスタチン	40mg 1日1回	16	91 (79-106)	90 (81-99)	90 (84-96)
クロロソキサゾン	500mg 1回	16	117 (108-127)	125 (116-135)	118 (109-128)
シルデナフィル <sup>d)</sup>	50mg 1回	15~16	92 (85-99)	98 (92-105)	104 (98-109)
テラプレビル <sup>a)</sup>	750mg 8時間毎 1日3回	16	149 (120-184)	178 (144-220)	193 (155-241)
シメプレビル <sup>a)</sup>	150mg 1日1回	21	104 (95-113)	112 (105-119)	125 (116-135)
レシパスビル/ソホスビル <sup>a)</sup>	90/400mg 1日1回	14	97 (88-107)	102 (94-111)	112 (103-121)
ソホスビル <sup>a)</sup>	400mg 1日1回	17	105 (97-115)	106 (102-109)	99 (94-104)

未算出：-

a) リルピピリン製剤25mg1日1回投与時  
b) リルピピリン製剤150mg1日1回投与時

c) リルピピリン製剤25mgを単剤として投与したときとの比較

d) リルピピリン製剤75mg1日1回投与時  
e) リルピピリン塩酸塩/テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(25/300/200mg)1日1回投与時

表11 リルピピリン製剤(150mg1日1回)投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ジダノシン	400mg 1日1回	13~21	96 (80-114)	112 (99-127)	-
テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩	300mg 1日1回	15~16	119 (106-134)	123 (116-131)	124 (110-138)
ダルナビル	ダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1日1回	14~15	90 (81-100)	89 (81-99)	89 (68-116)
ロピナビル	ロピナビル/リトナビル 400mg/100mg 1日2回	15	96 (88-105)	99 (89-110)	89 (73-108)
ラルテグラビル <sup>b)</sup>	400mg 1日2回	24	110 (77-158)	109 (81-147)	127 (101-160)
リファブチン	300mg 1日1回	14~17	103 (93-114)	103 (97-109)	101 (94-109)
リファンピシン	600mg 1日1回	15~16	102 (93-112)	99 (92-107)	-
ケトコナゾール	400mg 1日1回	14~15	85 (80-90)	76 (70-82)	34 (25-46)
オメブラゾール	20mg 1日1回	15~16	86 (68-109)	86 (76-97)	-
アセトアミノフェン	500mg 1回	16	97 (86-110)	92 (85-99)	-
エチニルエストラジオール <sup>b)</sup>	エチニルエストラジオール/ノルエチステロン 0.035mg/1mg 1日1回	14~17	117 (106-130)	114 (110-119)	109 (103-116)
ノルエチステロン <sup>b)</sup>	エチニルエストラジオール/ノルエチステロン 0.035mg/1mg 1日1回	14~17	94 (83-106)	89 (84-94)	99 (90-108)
アトルバスタチン	40mg 1日1回	16	135 (108-168)	104 (97-112)	85 (69-103)
クロロソキサゾン	500mg 1回	16	98 (85-113)	103 (95-113)	-
シルデナフィル <sup>a)</sup>	50mg 1回	15~16	93 (80-108)	97 (87-108)	-
R(-)メサドン <sup>b)</sup>	メサドン 60~100mg 1日1回	12~13	86 (78-95)	84 (74-95)	78 (67-91)
S(+)-メサドン <sup>b)</sup>	メサドン 60~100mg 1日1回	12~13	87 (78-97)	84 (74-96)	79 (67-92)
メトホルミン <sup>b)</sup>	850mg 1回	20	102 (95-110)	99 (94-104)	-
テラプレビル <sup>b)</sup>	750mg 8時間毎 1日3回	16	97 (79-121)	95 (76-118)	89 (67-118)
シメプレビル <sup>b)</sup>	150mg 1日1回	21	110 (97-126)	106 (94-119)	96 (83-111)
レシパスビル/ソホスビル <sup>c)</sup>	レシパスビル/ソホスビル： 90/400mg 1日1回	15	101 (95-107)	108 (102-115)	116 (108-125) <sup>d)</sup>
ソホスビル <sup>c)</sup>	ソホスビルの主代謝物 <sup>c)</sup> ソホスビル <sup>b)</sup>	17	105 (93-120)	110 (101-121)	-
ソホスビルの主代謝物 <sup>c)</sup>	ソホスビル <sup>b)</sup> ： 400mg 1日1回	17	106 (99-114)	115 (111-119)	118 (113-124)
ソホスビルの主代謝物 <sup>c)</sup>	ソホスビル <sup>b)</sup> ： 400mg 1日1回	17	121 (90-162)	109 (94-127)	-
ソホスビルの主代謝物 <sup>c)</sup>	ソホスビル <sup>b)</sup> ： 400mg 1日1回	17	106 (99-114)	101 (97-104)	-
シゴキシン <sup>b)</sup>	0.5mg 1回	22	106 (97-117)	98 (93-104)	-

未算出：-

a) リルピピリン製剤75mg1日1回投与時

b) リルピピリン製剤150mg1日1回投与時

c) リルピピリン塩酸塩/テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(25/300/200mg)1日1回投与時  
d) C<sub>24h</sub>

表12 併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
カルバマゼピン	300mg 1日2回	25mg 1回	26	43 (36-51)	45 (40-51)	-
アタザナビル	アタザナビル/リトナビル 300mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	177 (128-244)	191 (155-235)	-

併用薬	併用薬の用量	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
				コピシスタット	150mg 1日1回	8mg 1日1回
ダルナビル	ダルナビル/コピシスタット 800mg/150mg 1日1回	25mg 1日1回 <sup>a)</sup>	11	93 (72-121)	98 (80-119)	—
	ダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	142 (96-209)	106 (84-135)	—
ドルテグラビル	50mg 1日1回	10mg 1回	10	124 (88-174)	119 (96-148)	—
エファビレンツ	600mg 1日1回	40mg 1日1回	11	78 (58-105)	86 (72-102)	—
ロピナビル/リトナビル	800mg/200mg 1日1回	10mg 1回	10	219 (172-279)	147 (117-185)	—
リルピピリン	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	101 (84-122)	101 (94-110)	—
セルトラリン	50mg 単回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>	19	100 (86-116)	96 (89-103)	—
ソホスブビル/Velpatasvir(国内未承認)	400mg/100mg 1日1回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>	24	80 (68-94)	87 (81-94)	—

- 未算出：—  
a) テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(28/200mg)を用いた検討  
b) エルビテグラビル/コピシスタット/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(150/150/11.2/200mg)を用いた検討

表13 テノホビルアラフェナミドフマル酸塩製剤、エルビテグラビル/コピシスタット/テノホビルアラフェナミド/エムトリシタピン配合錠又はテノホビルアラフェナミド/エムトリシタピン配合錠投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	テノホビルアラフェナミドの用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
				カルバマゼピン	300mg 1日2回	25mg 1回
アタザナビル	アタザナビル/リトナビル 300mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	98 (89-107)	99 (96-101)	100 (96-104)
コピシスタット	150mg 1日1回	25mg 1日1回 <sup>a)</sup>	14	106 (100-112)	109 (103-115)	111 (98-125)
ダルナビル	ダルナビル/コピシスタット 800mg/150mg 1日1回	25mg 1日1回 <sup>a)</sup>	14	102 (96-109)	99 (92-107)	97 (82-115)
	ダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1日1回	10mg 1回	10	99 (91-108)	101 (96-106)	113 (95-134)
ドルテグラビル	50mg 1日1回	10mg 1回	10	87 (79-96)	98 (93-103)	95 (88-103)
ロピナビル	ロピナビル/リトナビル 800mg/200mg 1日1回	10mg 1回	10	100 (95-106)	100 (92-109)	98 (85-112)
ミダゾラム	2.5mg 1回経口	25mg 1日1回	18	102 (92-113)	112 (103-122)	—
	1mg 1回静脈内	25mg 1日1回	18	99 (89-111)	108 (104-114)	—
リルピピリン	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	93 (87-99)	101 (96-106)	113 (104-123)
セルトラリン	50mg 1回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>	20	114 (94-138)	109 (90-132)	—
Velpatasvir(国内未承認)	100mg 1日1回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>	20	130 (117-145)	150 (135-166)	160 (144-178)
ソホスブビル	400mg 1日1回	10mg 1日1回 <sup>b)</sup>	24	123 (107-142)	137 (124-152)	—
ソホスブビルの主代謝物				129 (125-133)	148 (143-153)	158 (152-165)

- 未算出：—  
a) テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(28/200mg)を用いた検討  
b) エルビテグラビル/コピシスタット/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(150/150/11.2/200mg)を用いた検討

表14 併用薬投与時のエムトリシタピンの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタピンの用量	例数	エムトリシタピンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
				テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間
インジナビル	800mg 1回	200mg 1回	12	92 (82-104)	101 (94-109)	—

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタピンの用量	例数	エムトリシタピンの薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
				サニルブジン	40mg 1回	200mg 1回
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	97 (90-104)	97 (93-101)	96 (88-104)
ダルナビル	ダルナビル/コピシスタット 800mg/150mg 1日1回 <sup>a)</sup>	200mg 1日1回 <sup>a)</sup>	11	113 (102-124)	124 (117-131)	131 (124-138)
エファビレンツ	600mg 1日1回	200mg 1日1回	11	90 (81-99)	92 (87-96)	92 (86-98)
セルトラリン	50mg 1回	200mg 1日1回 <sup>b)</sup>	19	90 (82-98)	84 (81-88)	94 (90-99)
ソホスブビル/Velpatasvir(国内未承認)	400mg/100mg 1日1回	200mg 1日1回 <sup>b)</sup>	24	102 (97-106)	101 (98-104)	102 (97-107)
タクロリムス	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回 <sup>c)</sup>	21	89 (83-95)	95 (91-99)	103 (96-110)
ファミシクロビル	500mg 1回	200mg 単回	12	90 (80-101)	93 (87-99)	—

- 未算出：—  
a) テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(28/200mg)を用いた検討  
b) エルビテグラビル/コピシスタット/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/エムトリシタピン配合剤(150/150/11.2/200mg)を用いた検討  
c) エムトリシタピン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤(200/300mg)を用いた検討

表15 エムトリシタピン製剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用量	エムトリシタピンの用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時(%) (90%信頼区間)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
				テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間
インジナビル	800mg 1回	200mg 1回	12	98 (84-113)	102 (89-117)	—
サニルブジン	40mg 1回	200mg 1回	6	105 (95-116)	109 (83-144)	—
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	117 (100-138)	113 (105-120)	98 (89-109)

未算出：—

#### 10. QT間隔に対する影響

リルピピリン<sup>13), 14)</sup>：健康成人60例を対象に、リルピピリン25mgを1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔の延長は認められなかった。なお、リルピピリン75mg及び300mg<sup>15)</sup>を1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔の延長が認められた(ベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値(95%信頼区間の上限)はそれぞれ10.7(15.3)ms及び23.3(28.4)ms)。  
テノホビルアラフェナミド：健康成人48例を対象に、テノホビルアラフェナミド125mg<sup>16)</sup>を1日1回反復投与したとき、QT/QTc間隔及びPR間隔の延長は認められなかった。  
注) 本剤の用法・用量におけるリルピピリン及びテノホビルアラフェナミドの1日量はそれぞれ25mg及び25mgである。

### 【臨床成績】

#### <本剤の海外臨床試験>

抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者対象：

#### GS-US-366-1216試験<sup>15)</sup>

リルピピリン(RPV)/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)/エムトリシタピン(FTC)配合剤による抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、RPV/TDF/FTC配合剤の継続投与(継続投与群)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。48週時の臨床成績は表16のとおりであり、継続投与に対する本剤の非劣性が検証された[群間差(95.001%CI)：-0.3(-4.2-3.7)%]。

表16 48週時の臨床成績の概要(GS-US-366-1216試験)

例数(%)	本剤群 316例	継続投与群 313例
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量<50copies/mL	296(93.7%)	294(93.9%)
ウイルス学的失敗 <sup>注)</sup>	2(0.6%)	0

注) 投与後48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

#### GS-US-366-1160試験<sup>16)</sup>

エファビレンツ(EFV)/TDF/FTC配合剤(国内未承認)による抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ本剤の

有効成分に対する耐性がないHIV-1感染患者を対象とし、本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、EFV/TDF/FTC配合剤の継続投与(継続投与群)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。48週時の臨床成績は表17のとおりであり、継続投与に対する本剤の非劣性が検証された[群間差(95.001% CI) : -2.0(-5.9-1.8) %]。

表17 48週時の臨床成績の概要(GS-US-366-1160試験)

例数(%)	本剤群 438例	継続投与群 437例
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量<50copies/mL	394(90.0%)	402(92.0%)
ウイルス学的失敗 <sup>注)</sup>	5(1.1%)	4(0.9%)

注)投与後48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

<RPV含有製剤の臨床試験>

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者対象 : C209試験(ECHO試験)及びC215試験(THRIVE試験)<sup>17)</sup>

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象とし、RPV 25mg及び背景治療(BR)の1日1回投与の有効性及び安全性を検討するために、EFV 600mg及びBRの1日1回投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を2試験実施した。各試験のBRは、ECHO試験はTDF/FTC、THRIVE試験はTDF/FTC、ABC/3TC又はAZT/3TCとした。48週時の臨床成績は表18のとおりであり、両試験とも、EFV+BRに対するRPV+BRの非劣性が検証された[群間差(95% CI) : ECHO試験 : 0.1(-5.5-5.7) %、THRIVE試験 : 3.9(-1.6-9.5) %]。また、部分集団における結果(ECHO試験及びTHRIVE試験の併合解析)を表19に示す。

表18 48週時の臨床成績の概要

例数(%)	ECHO試験		THRIVE試験	
	RPV+ TDF/FTC群 346例	EFV+ TDF/FTC群 344例	RPV+BR群 340例	EFV+BR群 338例
ウイルス学的効果 <sup>注1)</sup> HIV-1 RNA量<50copies/mL	287 (82.9%)	285 (82.8%)	291 (85.6%)	276 (81.7%)
ウイルス学的失敗 <sup>注2)</sup>	38 (11.0%)	15 (4.4%)	24 (7.1%)	18 (5.3%)

注1)TLOVR : HIV-1 RNA量<50copies/mLが2回連続して認められ48週時まで持続

注2)ウイルス学的再燃例(2回連続でHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められ、その後48週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50copies/mLが認められた患者)又はウイルス学的非抑制例(48週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められなかった患者)を含む。

表19 ベースラインHIV-1 RNA量別、ベースラインCD4陽性リンパ球数別、48週時のウイルス学的効果<sup>注1)</sup>(HIV-1 RNA量<50 copies/mL)及びウイルス学的失敗例<sup>注2)</sup>

	RPV+BR群 686例	EFV+BR群 682例
ベースラインHIV-1 RNA量(copies/mL)別ウイルス学的効果		
≤100,000	90.2% (332/368例)	83.6% (276/330例)
>100,000	77.4% (246/318例)	81.0% (285/352例)
ベースラインHIV-1 RNA量(copies/mL)別ウイルス学的失敗		
≤100,000	3.8% (14/368例)	3.3% (11/330例)
>100,000	15.1% (48/318例)	6.3% (22/352例)
ベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/μL)別ウイルス学的効果		
<50	58.8% (20/34例)	80.6% (29/36例)
≥50、<200	80.4% (156/194例)	81.7% (143/175例)
≥200、<350	86.9% (272/313例)	82.4% (253/307例)
≥350	90.3% (130/144例)	82.9% (136/164例)
ベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/μL)別ウイルス学的失敗		
<50	17.6% (6/34例)	2.8% (1/36例)
≥50、<200	13.9% (27/194例)	8.0% (14/175例)
≥200、<350	6.7% (21/313例)	4.6% (14/307例)
≥350	5.6% (8/144例)	2.4% (4/164例)

注1)TLOVR : HIV-1 RNA量<50copies/mLが2回連続して認められ48週時まで持続

注2)ウイルス学的再燃例(2回連続でHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められ、その後48週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50copies/mLが認められた患者)又はウイルス学的非抑制例(48週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50copies/mLが認められなかった患者)を含む。

抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制され、かつ非核酸系逆転写酵素阻害剤による治療歴がないHIV-1感染患者対象 : GS-US-264-0106試験<sup>18)</sup>

プロテアーゼ阻害剤、リトナビル及び2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤併用投与による抗HIV療法により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制され、かつ非核酸系逆転写酵素阻害剤による治療歴がないHIV-1感染患者を対象とし、RPV/TDF/FTC配合剤に切り替えた際の有効性及び安全性を比較するために、プロテアーゼ阻害剤、リトナビル及び2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。24週時の臨床成績は表20のとおりであり、継続投与に対するRPV/TDF/FTC配合剤の非劣性が検証された[群間差(95% CI) : 3.8(-1.6-9.1) %]。

表20 24週時の臨床成績の概要(GS-US-264-0106試験)

例数(%)	RPV/TDF/FTC群 317例	継続投与群 159例
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量<50copies/mL	297 (93.7%)	143 (89.9%)
ウイルス学的失敗 <sup>注)</sup>	3 (0.9%)	8 (5.0%)

注)24週時にHIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如により試験を中止した症例、治療効果の欠如以外の理由で試験を中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

<FTC/TAF含有製剤の臨床試験>

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者対象 : GS-US-292-0104試験及びGS-US-292-0111試験<sup>19)</sup>

抗HIV薬による治療経験がないHIV-1感染患者を対象とし、エルビテグラビル(E)/コピシスタット(C)/FTC(F)/TAF配合剤の有効性及び安全性を検討するために、E/C/F/TDF配合剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を2試験実施した。48週時の臨床成績は表21のとおりであり、両試験とも、E/C/F/TAFに対するE/C/F/TAFの非劣性が検証された[群間差(95.002% CI) : GS-US-292-0104試験 : 1.0(-2.6-4.5) %、GS-US-292-0111試験 : 3.1(-1.0-7.1) %]。

表21 48週時の臨床成績の概要(GS-US-292-0104試験、GS-US-292-0111試験)

例数(%)	GS-US-292-0104試験		GS-US-292-0111試験	
	E/C/F/TAF群 435例	E/C/F/TDF群 432例	E/C/F/TAF群 431例	E/C/F/TDF群 435例
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量<50copies/mL	405 (93.1%)	399 (92.4%)	395 (91.6%)	385 (88.5%)
ウイルス学的失敗 <sup>注)</sup>	13 (3.0%)	11 (2.5%)	18 (4.2%)	24 (5.5%)

注)48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如又は減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

抗HIV薬による治療経験があり、試験開始前6ヵ月以上ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者対象 : GS-US-292-0109試験<sup>20)</sup>

TDFを含む抗HIV薬により6ヵ月以上持続してウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者を対象とし、E/C/F/TAF配合剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討するために、TDFを含む抗HIV薬の継続投与(継続投与群)を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。48週時の臨床成績は表22のとおりであり、継続投与に対するE/C/F/TAF配合剤の非劣性が検証された[群間差(95% CI) : 4.1(1.6-6.7) %]。

表22 48週時の臨床成績の概要(GS-US-292-0109試験)

例数(%)	E/C/F/TAF群 959例	継続投与群 477例
ウイルス学的効果 HIV-1 RNA量<50copies/mL	932 (97.2%)	444 (93.1%)
ウイルス学的失敗 <sup>注)</sup>	10 (1.0%)	6 (1.3%)

注)48週時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上の症例、治療効果の欠如又は減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mL以上であった症例

【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>21), 22)</sup>

リルビリン(RPV) : RPVは非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)であり、HIV-1逆転写酵素を非競合的に阻害する。

テノホビル アラフェナミド(TAF) : TAFは核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)であり、テノホビルのプロドラッグである。TAFは末梢血単核球及びマクロファージ中のカテプシンAにより加水分解を受け、テノホビルとなり、細胞内でリン酸化を受け、テノホビルニリン酸(活性代謝物)となる。テノホビルニリン酸は、HIV-1逆転写酵素の基質であるデオキシチジン5'-三リン酸と競合すること、及びDNAに取り込まれた後に、DNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する。

エムトリシタピン(FTC) : FTCはNRTIであり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタピン5'-三リン酸(活性代謝物)となる。エムトリシタピン5'-三リン酸はHIV-1逆転写酵素の基質で

あるデオキシシチジン5'-三リン酸と競合すること、及び新生ウイルスDNAへ取り込まれた後に、DNA鎖伸長を停止させることにより、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する。

### 2. 抗ウイルス作用(in vitro)<sup>21), 23)</sup>

RPV、FTC及びTAFのうち2成分を組み合わせた際の併用効果について、いずれの組合せでも相乗的な抗ウイルス活性が認められた。RPV：T細胞株に急性感染させたHIV-1実験室株のⅡBに対するRPVの50%有効濃度(EC<sub>50</sub>) (中央値)は、0.73nmol/Lであった。TAF：リンパ芽球様細胞株、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ及びCD4陽性リンパ球に感染させたHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するTAFのEC<sub>50</sub>(範囲)は、0.1~15.7nmol/Lであった。

FTC：リンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5細胞株及び末梢血単核細胞に感染させたHIV-1の実験室株及び臨床分離株に対するFTCのEC<sub>50</sub>(範囲)は、0.0013~0.64 μmol/Lであった。

### 3. 薬剤耐性<sup>17), 21)</sup>

#### (1) In vitro試験

RPV：異なる由来及びサブタイプの野生型又はNNRTI耐性HIV-1株を用いたin vitro耐性獲得試験において認められたRPV耐性関連変異は、L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, M230Iであった。

TAF：TAFに対する感受性が低下したHIV-1分離株では、K65R変異が発現しており、K70E変異も一過性に認められた。

FTC：FTCに対する感受性低下は、逆転写酵素領域のM184V/I変異と関連が認められた。

#### (2) 臨床試験

##### 抗HIV薬の治療経験のないHIV-1感染患者：

RPV：C209試験及びC215試験で、RPV及びTDF/FTCを投与された患者を対象とした96週時の耐性解析において、解析結果が得られた71例のうち39例にNNRTI耐性関連変異(V90I, K101E, E138K/Q, V79I, Y181C, V189I, H221Y, F227C), 41例にNRTI耐性関連変異(K65R, K70E, M184V/I, K219E)が認められた。なお、ウイルス学的失敗例で、背景治療であるラミブジン/FTC関連耐性の発現割合は、EFV群よりもRPV群が高かった。

TAF+FTC：GS-US-292-0104試験及びGS-US-292-0111試験で、ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち、投与後144週時又は早期中止となった時点の血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mLを超えた被験者を対象に耐性解析を実施した。解析結果が得られたエルビテグラビル(EVG)/コピシタット(COBI)/FTC/TAF配合剤群22例のうち、12例にFTC、TAF又はEVGの主要耐性関連変異が一つ以上認められた。認められた耐性関連変異は、逆転写酵素領域のM184V/I及びK65R/N、インテグラーゼ領域のT66A/I/V, E92Q, Q148Q/R及びN155Hであった。インテグラーゼ領域にEVG耐性関連変異が認められた患者の大部分は、逆転写酵素領域にFTC耐性関連変異が認められた。

##### ウイルス学的に抑制されているHIV-1感染患者：

本剤：GS-US-366-1216試験及びGS-US-366-1160試験において、投与期間中に血漿中HIV-1 RNA量が50copies/mLを超え、その後400copies/mLを超えウイルス学的再燃と判定された被験者、並びに投与48週又は早期中止時点の血漿中HIV-1 RNA量が400copies/mLを超えたがウイルス学的再燃の基準には該当しなかった被験者を対象に耐性解析を実施した。解析結果が得られた本剤群7例のうち、3例に逆転写酵素領域の耐性関連変異(K103K/N, P225P/H, V90V/I, E138E/A, M41M/L, E44E/D, D67D/N, T69T/N, K70K/E/G, R, K219K/E, V118I, L210L/W及びT215Y)が認められたが、本剤投与開始時点から認められた変異であった。

### 4. 交差耐性<sup>17), 21), 24), 25)</sup>

RPV：RPVは、RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性関連アミノ酸変異を1個導入したHIV-1実験室株67株のうち64株(96%)に抗ウイルス作用を示した。RPVへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異はK101P, Y181I及びY181Vであった。K103Nのアミノ酸変異は、単一でRPVに対する感受性が低下しなかったが、K103N及びL100Iの二重変異では、RPVに対する感受性が7倍低下した。Y188L変異により、RPVに対する感受性が臨床分離株と比べて9倍、部位特異的変異株に比べて6倍低下した。ウイルス学的に抑制されている既治療HIV-1感染患者を対象としたRPV製剤の臨床試験(GS-US-264-0106試験)で、RPVに耐性を示した患者では、他のNNRTI(EFV, ネビラピン及びdelavirdine)に対して交差耐性を示したが、エトラピリン(ETR)に対しては2例中1例で感受性が維持された。

TAF：K65R, K70E変異によりアバカビル、ジダノシン、ラミブジン、FTC、テノホビルに対する感受性が低下するが、ジドブジンに対する感受性は維持される。T69S二重挿入変異、又はK65Rを含むQ151M複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害剤に多剤耐性を持つHIV-1は、TAFに対する感受性の低下を示した。

K103N又はY181CのNNRTI関連変異を有するHIV-1は、TAFに対して感受性を示した。

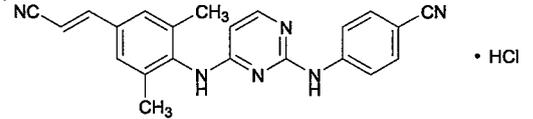
M46I, I54V, V82F/T及びL90M等のプロテアーゼ関連変異を有するHIV-1はTAFに対して感受性を示した。

FTC：FTC耐性株(M184V/I)はラミブジンに対して交差耐性を示したが、ジダノシン、サニルブジン、テノホビル、ジドブジンに対してはin vitroで感受性を維持した。サニルブジンに対する感受性低下をもたらす変異、ジドブジン関連変異(M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E)又はジダノシン関連変異(L74V)を有するウイルスは、FTCに対する感受性を維持した。NNRTI耐性と関連づけられるK103N又は他の変異を有するHIV-1は、FTCに対して感受性を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

### <リルピビルン塩酸塩>

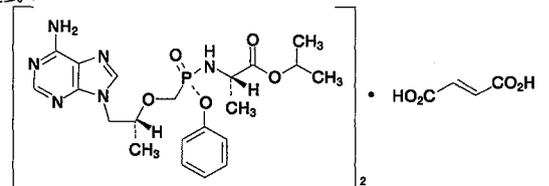
一般名：リルピビルン塩酸塩(JAN)、Rilpivirine Hydrochloride (JAN)  
化学名：4-[[4-[(4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl]amino]benzotrile monohydrochloride  
分子式：C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>·HCl  
分子量：402.88  
化学構造式：



性状：白色の粉末  
溶解性：メタノール 5.8mg/mL  
          エタノール 0.67mg/mL  
          水 0.01mg/mL  
融点：約250℃(分解)  
分配係数：logP=4.86(1-オクタノール/pH7.0リン酸緩衝液)

### <テノホビル アラフェナミドフマル酸塩>

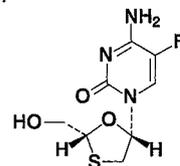
一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(JAN)、Tenofovir Alafenamide Fumarate(JAN)  
化学名：1-Methylethyl N-[(S)-{(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy)methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alanine hemifumarate  
分子式：(C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>P)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
分子量：1069.00  
化学構造式：



性状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末  
溶解性：メタノール 189mg/mL  
          エタノール 69.6mg/mL  
          イソプロパノール 27.7mg/mL  
          アセトン 9.16mg/mL  
          アセトニトリル 2.30mg/mL  
          トルエン 0.14mg/mL  
融点：約132℃  
分配係数：logP=1.6(1-オクタノール/pH7のリン酸緩衝液)

### <エムトリシタピン>

一般名：エムトリシタピン(JAN)、Emtricitabine(JAN)  
化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one  
分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  
分子量：247.25  
化学構造式：



性状：白色～オフホワイトの粉末  
溶解性：水 112mg/mL  
          アセトニトリル 4mg/mL  
          酢酸イソプロピル 0.3mg/mL  
融点：約155℃  
分配係数：logP=-0.43(1-オクタノール/水)

## 【取扱い上の注意】

開栓後は、湿気を避けて保管すること。  
小児の手の届かない所に保管すること。

## 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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剤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】

オデフシ配合錠：30錠(バラ、乾燥剤入り)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 〈主要文献〉

- 1) リファンピシンとリルピピリンの相互作用(社内資料TMC278-C108)
- 2) リファブチンとリルピピリンの相互作用(社内資料TMC278-IFD1003)
- 3) オメプラゾールとリルピピリンの相互作用(社内資料TMC278-C114)
- 4) ファモチソンとリルピピリンの相互作用(社内資料TMC278-C140)
- 5) メサドンとリルピピリンの相互作用(社内資料TMC278-C121)
- 6) Benaboud, S., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **55**, 1315, 2011
- 7) リルピピリン/テノホビル ソソプロキシル fumarate/エムトリシタピン配合錠の薬物動態の検討(社内資料TMC278FDCHIV4001)
- 8) リルピピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC278-C145)
- 9) リルピピリンの蛋白結合に関する検討(社内資料TMC278-NC112)
- 10) リルピピリンの代謝に関する検討(社内資料TMC278-NC141)
- 11) リルピピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC278-C119)
- 12) リルピピリンの薬物動態の検討(社内資料TMC278-C130)
- 13) リルピピリンのQT間隔に対する作用(社内資料TMC278-C152)
- 14) リルピピリンのQT間隔に対する作用(社内資料TMC278-C131)
- 15) リルピピリン/エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミド fumarate配合錠のウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料GS-US-366-1216試験)
- 16) リルピピリン/エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミド fumarate配合錠のウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料GS-US-366-1160試験)
- 17) リルピピリンとエファビレンツの初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料)
- 18) リルピピリン/テノホビル ソソプロキシル fumarate/エムトリシタピン配合錠のHIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料GS-US-264-0106試験)
- 19) エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミド fumarate配合錠の初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料)
- 20) エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタピン/テノホビル アラフェナミド fumarate配合錠のHIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料GS-US-292-0109試験)
- 21) Azijn, H., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **54**, 718, 2010
- 22) リルピピリンの作用機序(社内資料TMC278-1646-0005343)
- 23) Schinazi, R. F., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **36**, 2423, 1992
- 24) リルピピリンの抗ウイルス作用(社内資料TMC278-IV2-AVMR)
- 25) Miller, M. D., et al. : Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, **20**, 1025, 2001

#### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

**ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター**

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-183-275  
FAX 0120-275-831  
受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元  
ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
JP503085BN

