

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

1～23 担当：医薬品審査管理課 審査調整官 山本（内線4233）

- 1 医薬品セリンクロ錠10 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 医薬品ジャルカ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
- 3 生物学的製剤基準の一部改正について
- 4 医薬品ザバクサ配合点滴静注用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 5 医薬品エプクルーサ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 医薬品ビラフトピカプセル50mg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 医薬品メクビ錠15mg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 医薬品ビジンプロ錠15mg及び同錠45mg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 希少疾病用医薬品の指定について
シポニモド フマル酸、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、
Entrectinib、ビクテグラビルナトリウム、BCX7353
- 10 化粧品基準の一部改正について
- 11 医薬品イベニティ皮下注105 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
- 12 医薬品タリージェ錠2.5 mg、同錠5 mg、同錠10 mg及び同錠15 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
- 13 医薬品ミネブロ錠1.25 mg、同錠2.5 mg及び同錠5 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

- 14 医薬品デムサーカプセル250 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
- 15 医薬品レルミナ錠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
- 16 医薬品プレセデックス静注液200 μ g「ファイザー」、同静注液200 μ g/50 mLシリンジ「ファイザー」、同静注液200 μ g「マルイシ」及び同静注液200 μ g/50 mLシリンジ「マルイシ」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
- 17 医薬品コセンティクス皮下注150mgシリンジ及び同皮下注150mgペンの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 18 医薬品レベトールカプセル200mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 19 医薬品キイトルーダ点滴静注100mg及び同点滴静注20mg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
- 20 医薬品フルナーゼ点鼻薬<季節性アレルギー専用>の要指導医薬品の指定の要否、製造販売承認の可否について
- 21 医薬品メンソレータムフレディCC1及びメンソレータムフレディCC1Aの要指導医薬品の指定の要否、製造販売承認の可否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 22 医薬品スーグラ錠25 mg及び同錠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
- 23 医薬品ビムパットドライシロップ10 %及び同点滴静注200 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並びに医薬品ビムパット錠50 mg及び同錠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

(報道発表用)

1	販 売 名	セリンクロ錠 10 mg
2	一 般 名	ナルメフェン塩酸塩水和物
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成分・含量	セリンクロ錠 10 mg 1 錠中にナルメフェン塩酸塩水和物 10.959 mg (ナルメフェン塩酸塩として 10 mg) を含有
5	用法・用量	通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として 1 回 10 mg を飲酒の 1~2 時間前に経口投与する。ただし、1 日 1 回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1 日量は 20 mg を超えないこと。
6	効能・効果	アルコール依存症患者における飲酒量の低減
7	備 考	添付文書(案)を、別紙として添付 本剤は、 μ オピオイド受容体及び δ オピオイド受容体に対しては拮抗薬として、 κ オピオイド受容体に対しては部分的作動薬として作用する選択的オピオイド受容体調節薬であり、今回、アルコール依存症患者における飲酒量の低減に関する効能・効果について申請したものである。

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

セリンクロ®錠 10mg

ナルメフェン塩酸塩水和物錠

Selincro® tablets 10mg

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2013年 3月

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

AD135X2B01

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. オピオイド系薬剤(鎮痛、麻酔)を投与中の患者又はオピオイド系薬剤を投与経験のある以下の患者[オピオイドの離脱症状(又はその悪化)があらわれるおそれがある。](「3. 相互作用(1)」の項参照)
 - ・オピオイドの依存症の患者
 - ・オピオイドの離脱の急性症状がある患者
 - ・1週間以内にオピオイド系薬剤(鎮痛、麻酔)を投与した患者

- (2)本剤の投与継続及び治療目標の見直しの可否について定期的に検討し、漫然と投与しないこと。[国内臨床試験において1年を超える使用経験はない。]
- (3)重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)には、1日最高用量を10mgとすること。軽度及び中等度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類A及びB)並びに重度の腎機能障害のある患者(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)では、血中濃度が過度に上昇するおそれがあるので、20mgに増量する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。(「1. 慎重投与(2)」の項及び「薬物動態」の項参照)

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
セリンクロ錠 10mg	1錠中ナルメフェン塩酸塩水和物 10.959mg(ナルメフェン塩酸塩として10mg)	結晶セルロース、無水乳糖、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別コード
セリンクロ錠 10mg	白色～微黄白色の円形のフィルムコーティング錠		7.1	3.9	約155	S10

〔効能・効果〕

アルコール依存症患者における飲酒量の低減

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- (1)アルコール依存症の治療目標は、原則、断酒の達成とその継続である。アルコール依存症に伴う精神・身体症状及び患者の意思を総合的に勘案し、断酒ではなく飲酒量低減を治療目標とすることが適切と判断された患者に対して本剤を投与すること。
- (2)アルコール依存症治療の主体は心理社会的治療であることから、服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用すること。[服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用していない場合の有効性は確立していない。]
- (3)アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
- (4)習慣的に多量飲酒が認められる患者に使用すること。その目安は、純アルコールとして1日平均男性60g超、女性40g超の飲酒量とすること。
- (5)緊急の治療を要するアルコール離脱症状(幻覚、痙攣、振戦せん妄等)を呈している患者では、離脱症状に対する治療が終了してから使用すること。[緊急の治療を要するアルコール離脱症状が認められる患者における安全性及び有効性は確立していない。]
- (6)飲酒量低減治療の意思のある患者にのみ使用すること。

〔用法・用量〕

通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として1回10mgを飲酒の1～2時間前に経口投与する。ただし、1日1回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1日量は20mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1)服薬せずに飲酒し始めた場合には、気付いた時点で直ちに服薬すること。ただし、飲酒終了後には服薬しないこと。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)アルコール離脱症状を呈したことがある患者[幻覚、痙攣、振戦せん妄、ふるえ、発汗、睡眠障害等があらわれるおそれがある。]
- (2)肝機能障害又は腎機能障害のある患者[肝機能又は腎機能の低下に伴い血中濃度が上昇するおそれがある。](「薬物動態」の項参照)
- (3)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)注意力障害、浮動性めまい、傾眠等が起こることがあるので、本剤を服用している患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (2)アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、投与すること。
- (3)アルコール依存症の妊婦及び授乳中の患者の治療目標は断酒とすること。(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (4)本剤との因果関係は明らかではないが、自殺念慮、自殺企図等が報告されているので、患者の状態を十分に観察するとともに、関連する症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド系薬剤(鎮痛、麻酔)(ただし、緊急事態により使用する場合を除く) モルヒネ(MSコンチン等) フェンタニル(フェントス等) フェンタニル・ドロペリドール(タラモナル) レミフェンタニル(アルチバ等) オキシコドン(オキシコンチン等) メサドン(メサベイン) ブプレノルフィン(ノルスパン等) タベンタドール(タベンタ) トラマドール(トラマール等) トラマドール・アセトアミノフェン(トラムセット) ペチジン ペチジン・レバロルファン(ペチロルファン) ペンタゾシン(ソセゴン等) ヒドロモルフォン(ナルサス等)	本剤によりオピオイド受容体作動薬の離脱症状を起こすおそれがある。また、本剤によりオピオイド受容体作動薬の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなるおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ずオピオイド系薬剤を投与する場合、患者毎にオピオイド用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等においてオピオイド系薬剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前に本剤の投与を中断すること。本剤を処方する際には、事前に本剤を服用している旨を医療従事者へ伝える必要があることを患者に説明すること。(「禁忌」の項参照)	本剤のμオピオイド受容体拮抗作用により、μオピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害する。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド系薬剤(併用禁忌の薬剤を除く) コデイン、ジヒドロコデイン、ロペラミド、トリメブチン等	本剤によりオピオイド受容体作動薬の効果を減弱させるため、効果が得られないことがあるので、注意すること。	本剤のμオピオイド受容体拮抗作用により、μオピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害する。

4. 副作用

第Ⅲ相二重盲検比較試験において安全性解析の対象となった432例中、臨床検査値の異常を含む副作用が307例(71.1%)に認められた。主な副作用は悪心(31.0%)、浮動性めまい(16.0%)、傾眠(12.7%)、頭痛(9.0%)、嘔吐(8.8%)、不眠症(6.9%)、倦怠感(6.7%)であった。

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、傾眠、頭痛、不眠症	味覚異常、感覚鈍麻、睡眠の質低下、注意力障害	不安、抑うつ、易刺激性、睡眠障害、頭痛不快感、無為、健忘、自律神経失調、体位性めまい、異常感覚、知覚過敏、仮面状顔貌、記憶障害、精神的機能障害、ミオクローヌス、鎮静、振戦、激越、無感情、不快気分、リビドー減退、気力低下、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、性的興奮障害	精神症状(錯乱、幻覚、幻視、幻聴、解離等)②、リビドー消失、悪夢、緊張感、多幸気分、アカシジア、ジスキネジア、錯覚、片頭痛、麻痺
循環器		動悸、高血圧	頻脈、第一度房室ブロック、心室性期外収縮、心電図QT延長、低血圧、起立性低血圧	右脚ブロック、不整脈
消化器	悪心、嘔吐	食欲減退、便秘、腹部不快感、腹部膨満、下痢、腹痛	口内乾燥、消化不良、流涎過多、口の感覚鈍麻、口の錯覚、口角口唇炎、食欲亢進	胃腸炎、胃腸音異常、口腔知覚不全、硬便、大腸ポリープ、軟便、早期満腹
血液			白血球減少症、白血球数増加、赤白血球数減少	好中球数減少
内分泌・代謝		高プロラクチン血症	血中プロラクチン減少、血中トリグリセリド増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、体重増加、高脂血症、尿中ケトン体陽性	血中コレステロール増加、体重減少
肝臓		肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP、血中ビリルビンの増加等)	慢性肝炎、肝硬変	
腎・尿路		頻尿	尿中血陽性、尿中蛋白陽性、排尿困難	
皮膚			蕁麻疹、全身性掻痒症、皮膚乾燥、湿疹、せつ、多形紅斑、発疹、丘疹性皮膚疹	全身性皮膚疹、皮膚炎
呼吸器			鼻出血、喉頭不快感、息詰まり感、咽喉乾燥、鼻閉、呼吸異常、喘鳴、口腔咽頭不快感、咽喉炎、口腔咽頭痛	器質化肺炎、過換気、鼻漏
眼			眼乾燥、眼刺激、眼痛、眼瞼浮腫、羞明、動揺視	視力障害
生殖器			勃起増強、不正子宮出血、勃起不全	自発陰茎勃起
耳		回転性めまい	耳鳴、聴力低下、耳不快感	一過性難聴、聴覚過敏

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
その他	倦怠感	疲労、口渇、異常感、ほてり、二日酔い	筋骨格硬直、多汗症、寝汗、冷汗、無力症、不快感、酸痛感、筋骨格不快感、胸部不快感、悪寒、末梢冷感、冷感、熱感、灼熱感、発熱、疼痛、末梢腫脹、過敏症、花粉症、帯状疱疹、関節痛、背部痛、筋痙攣、筋力低下	筋緊張、筋固縮

*：国内継続長期投与試験及び海外のみで認められた副作用は頻度不明とした。
注)患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合には、原疾患の影響、遷延性等を考慮し、症状に応じ投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人の治療目標は断酒とされている。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。[アルコール摂取は胎児の発育に影響がある。また、動物実験(ウサギ)において、ナルメフェン投与により、胎児に軽度の発育遅延が報告されている¹⁾。]
- 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されている²⁾。]

7. 適用上の注意

- 本剤を分割したり、粉砕したりしないこと。[動物実験(マウス)で皮膚感作性が報告されている¹⁾。]
- 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

[薬物動態]

1. 血中濃度

(1)単回投与

健康成人に本剤10mg³⁾及び20mg⁴⁾を空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

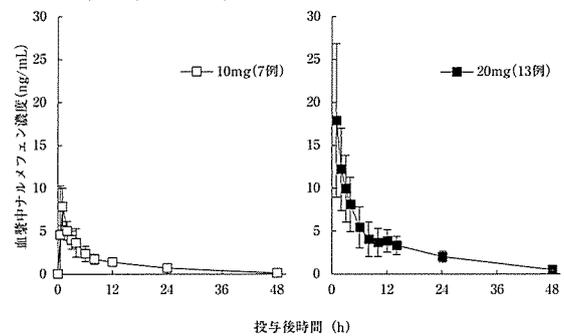


図1 健康成人における本剤単回投与時のナルメフェンの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 本剤単回投与時のナルメフェンの薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
10mg	1.00(0.50~4.00)	8.88±3.34	12.1±2.1	61.8±18.0
20mg	1.00(0.50~3.00)	25.4±15.7	12.3±2.90	156±50.7

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、10mg：7例、20mg：13例)

(2)反復投与

健康成人に本剤20mgを1日1回5日間反復経口投与した時のAUC_{0-24h}の累積係数は1.4であった⁴⁾。

2. 吸収

健康成人に本剤20mgを単回経口投与(空腹時又は食後)した時、C_{max}及びAUCに食事の影響はみられなかった⁴⁾。

3. 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、約30%であった(*in vitro*)⁵⁾。

4. 代謝

ナルメフェンは主にUGT2B7により未変化体のグルクロン酸抱合体に代謝され、一部はCYP3A4/5により脱アルキル化体に代謝される (*in vitro*)⁶⁾。

5. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C-ナルメフェン20mgを単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の20%及び71%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は、いずれも投与量の約3%であった⁷⁾。

6. 特定の背景を有する患者

腎障害(外国人による成績)：腎機能の程度の異なる被験者(eGFR=50~80mL/min/1.73m²、eGFR=30~50mL/min/1.73m²及びeGFR<30mL/min/1.73m²)に本剤20mgを単回経口投与した時のAUCは、正常な腎機能を有する被験者と比べてそれぞれ1.1倍、1.4倍及び2.4倍であった⁸⁾。

肝障害(外国人による成績)：肝機能の程度の異なる被験者(Child-Pugh分類A及びChild-Pugh分類B)に本剤20mgを単回経口投与した時のAUCは、正常な肝機能を有する被験者と比べてそれぞれ1.5倍及び2.9倍であった⁹⁾。

高齢者(外国人による成績)：本剤の静脈内投与時の薬物動態に年齢による影響は認められなかった¹⁰⁾。

性別(外国人を含む成績)：本剤の薬物動態に性別による影響は認められなかった^{4,10)}。

7. 薬物相互作用(外国人による成績)

健康成人に本剤20mgとエタノール0.6g/kg(溶液)を併用で経口投与した時の本剤のC_{max}及びAUCは、本剤単独投与時と比べてそれぞれ1.2倍及び1.0倍であった。エタノールのC_{max}及びAUCは、エタノール単独投与時と比べてそれぞれ1.0倍及び1.1倍であった¹¹⁾。

〔臨床成績〕

1. 第Ⅲ相二重盲検比較試験¹²⁾

アルコール依存症患者を対象に、本剤10mg、20mg又はプラセボを心理社会的治療(BRENDA法¹³⁾)と併用して24週間頓用し有効性を検討した。その結果、主要評価項目である多量飲酒日数のベースラインから治療期12週への変化量は、プラセボと比較して統計学的に有意に減少した(p<0.0001)(表2)。また、その効果は24週間まで認められた(図2)。

表2 治療期12週時における多量飲酒日数^{a)}のベースラインからの変化量

投与群	例数	ベースライン ^{b)}	治療期12週時 ^{d)}	
			ベースラインからの変化量 ^{c)}	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値
プラセボ	244	22.97 ± 6.44	-7.91 ± 0.61	-
本剤10mg	180	23.49 ± 6.07	-12.09 ± 0.74	-4.18 [-6.05, -2.32] p<0.0001
本剤20mg	242	22.64 ± 6.37	-12.25 ± 0.64	-4.34 [-6.05, -2.62] p<0.0001

a：1日のアルコール消費量が男性で60g、女性で40gを超えた日の1ヵ月当たりの日数(日/月)

b：平均値 ± 標準偏差

c：最小二乗平均値 ± 標準誤差

d：固定効果として投与群、性別及び時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時期の交互作用を含めたMixed Model for Repeated Measures(MMRM)解析

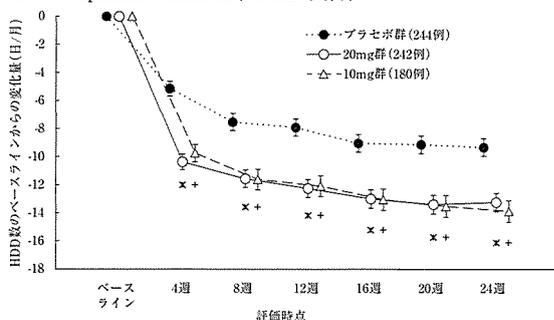


図2 多量飲酒日数のベースラインからの変化量の推移

*：p値<0.05(プラセボ群vs20mg群)

+：p値<0.05(プラセボ群vs10mg群)

MMRM解析により算出した最小二乗平均 ± 標準誤差

HDD数：多量飲酒日数

2. 長期投与試験¹⁴⁾

第Ⅲ相二重盲検比較試験の完了例を対象に、継続長期投与試験にて本剤20mgを心理社会的治療(BRENDA法¹³⁾)と併用して24週間頓用した結果、安定した飲酒量低減の効果が維持された(図3)。

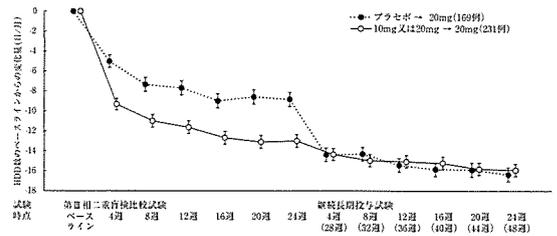


図3 多量飲酒日数のベースラインからの変化量の推移(第Ⅲ相二重盲検比較試験及び継続長期投与試験の治療期)

MMRM解析により算出した最小二乗平均 ± 標準誤差

HDD数：多量飲酒日数

プラセボ→20mg：第Ⅲ相二重盲検比較試験(24週まで)でプラセボが投与され、継続長期投与試験の治療期で本剤20mgが投与された被験者
10mg又は20mg→20mg：第Ⅲ相二重盲検比較試験(24週まで)で本剤10mg又は20mgが投与され、継続長期投与試験の治療期で本剤20mgが投与された被験者

〔薬効薬理〕

1. 作用機序

ナルメフェンはμオピオイド受容体及びδオピオイド受容体に対しては拮抗薬として、κオピオイド受容体に対しては部分的作動薬として作用する^{15,16)}ことにより飲酒量の低減作用を発揮すると考えられているが、明確な機序は不明である。

2. 薬理作用

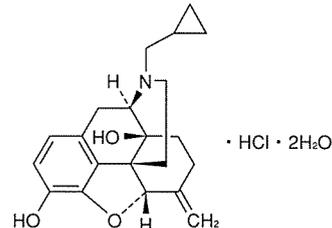
ナルメフェンは、エタノール自発摂取モデルのラットにおいて、エタノール摂取量の減少が認められた¹⁷⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ナルメフェン塩酸塩水和物(Nalmefene Hydrochloride Hydrate(JAN))

化学名：(5S)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol monohydrochloride dihydrate

構造式：



分子式：C₂₁H₂₅NO₃·HCl·2H₂O

分子量：411.92

性状：白色の結晶性の粉末である。

〔承認条件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、アルコール依存症治療を適切に実施することができる医師によってのみ本剤が処方されるよう、適切な措置を講じること。

〔包装〕

セリンク錠10mg：[PTP]40錠(10錠×4)、100錠(10錠×10)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 社内資料(毒性試験)
- 2) 社内資料(ラットにおける乳汁排泄)
- 3) 社内資料(健康成人における薬物動態(10mg))
- 4) 社内資料(健康成人における薬物動態・食事の影響)
- 5) 社内資料(たん白結合の検討)
- 6) 社内資料(ヒト推定代謝経路)
- 7) 社内資料(マスバランス試験)
- 8) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 9) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 10) 社内資料(母集団薬物動態解析)
- 11) 社内資料(エタノールとの相互作用)
- 12) 社内資料(アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験)

- 13) Starosta, A. N. et al. : J. Psychiatr. Pract., 12(2), 80-89, 2006
14) 社内資料(アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験の継続長期投与試験)
15) 社内資料(*In vitro*受容体親和性及び機能性評価試験)
16) 社内資料(*In vivo*機能性評価試験)
17) 社内資料(エタノール自発摂取モデルラットにおける作用)

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。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

 製造販売元
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

  提携
ルンドベック・ジャパン株式会社
東京都港区虎ノ門五丁目1番4号 東都ビル7階

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	ジャルカ配合錠
2	一般名	ドルテグラビルナトリウム/リルピビリン塩酸塩
3	申請者名	ヴィーブヘルスケア株式会社
4	成分・含量	1 錠中にドルテグラビルナトリウム 52.62 mg (ドルテグラビルとして 50 mg)、リルピビリン塩酸塩 27.50 mg (リルピビリンとして 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、成人には 1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50 mg 及びリルピビリンとして 25 mg) 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、インテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビルナトリウム及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤であるリルピビリン塩酸塩を含有する配合剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

抗ウイルス化学療法剤

ジアルカ配合錠

Juluca Combination Tablets

ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩配合錠

規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

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

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く)、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、ボノプラザンフマル酸塩)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中にドルテグラビルナトリウム52.62mg(ドルテグラビルとして50mg)、リルピビリン塩酸塩27.50mg(リルピビリンとして25mg)を含有する。
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリンナトリウム、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート20、軽質無水ケイ酸、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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

2. 性状

本剤は楕円形の帯紅白色のフィルムコート錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
ジアルカ 配合錠	SV J3T	 長径：約14.3mm 短径：約7.2mm		 約5.7mm	515mg

【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) 本剤は、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、本剤の有効成分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薬既治療患者に使用すること(「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、成人には1回1錠(ドルテグラビルとして50mg及びリルピビリンとして25mg)を1日1回食事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) 本剤による治療は、抗HIV療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤の有効成分であるドルテグラビルを含有する製剤と併用しないこと。本剤とリファブチンを併用する場合は、リルピビリン製剤を1回25mg 1日1回併用すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、リルピビリン製剤の投与を中止すること(「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。リルピビリンを含有する製剤は、リファブチン併用時以外は併用しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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[リルピビリン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」及び「薬物動態」の項参照)。]
- (2) B型又はC型肝炎ウイルス重複感染患者[肝機能の悪化のおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はドルテグラビル及びリルピビリンの固定用量を含有する配合剤であるので、リルピビリンの用量調節が必要な患者には個別のリルピビリン製剤(エジュラント錠)を用いること。なお、リルピビリン製剤の使用にあたっては、製品添付文書を熟読すること。
- (2) 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には、事前に担当医に報告すること。
 - 3) 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。
 - 4) 本剤が、性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 5) 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。
- (3) 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、リファブチン併用時を除き他の抗HIV薬と併用しないこと。リファブチン併用時にはリルピビリン製剤を併用すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。
- (4) 抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応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症(マイコプラズマアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

- (5) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。なお、ドルテグラビル及びリルピピリンを併用投与した臨床試験において、C型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝機能検査値上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。また、リルピピリン単剤の臨床試験において、B型及び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。
- (6) 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。

3. 相互作用

ドルテグラビルは主にUGT1A1で代謝され、一部CYP3A4でも代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2(OCT2)及びMultidrug and Toxin Extrusion 1(MATE1)を阻害する。リルピピリンは主にCYP3Aにより代謝される(「薬物動態」の項参照)。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン アプテシン リファジン等	ドルテグラビル及び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)。	これらの薬剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。
カルバマゼピン テグレトール フェントイン アレピアチン等 ホスフェントイン ホストイン フェノバルビタール フェノバル等	ドルテグラビル及び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)。	また、CYP3A4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		
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。	デキサメタゾンの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 オメプラール オメプラゾン等 ランソプラゾール タケプロン等 ラベプラゾール バリエット等 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(「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。

(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
ビルシカイニド	ビルシカイニドの血中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ビルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがある。	ドルテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、ビルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
制酸剤、多価カチオン含有製剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等	ドルテグラビル及び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。本剤は制酸剤、多価カチオン含有製剤投与の4時間以上前又は6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。錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
鉄剤、カルシウム含有製剤(サプリメント等)	ドルテグラビル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。食事と同時に摂取する場合は除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤投与の4時間以上前又は6時間以上後の投与が推奨される(「薬物動態」の項参照)。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
メトホルミン	ドルテグラビルがメトホルミンの血中濃度を上昇させる。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。	ドルテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。
リファブチン	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。本剤とリファブチンを併用する場合は、本剤の投与と同時にリルピピリン単剤25mg 1日1回を追加して投与すること(「用法・用量」に関連する使用上の注意、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。	リファブチンのCYP3A誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。
H ₂ 遮断剤 ファモチジン 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。本剤はH ₂ 遮断剤投与の4時間以上前又は12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。
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。
メサドン	リルピピリンがメサドンの血中濃度を低下させることがある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
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)。

<抗HIV薬との相互作用>

① 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ エトラビル ネビラピン	ドルテグラビル及びリルピピリン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)。	これらの薬剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進される。

② プロテアーゼ阻害剤(PI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスアンブレナビル/リトナビル	ドルテグラビルの血中濃度を低下させる。また、リルピピリンの血中濃度が上昇する可能性がある(「薬物動態」の項参照)。	ホスアンブレナビルのCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進される。また、ホスアンブレナビル/リトナビルの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
ダルナビル/リトナビル	ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用した時、リルビピリンのCmax及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した(「薬物動態」の項参照)。	ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルビピリンの代謝が阻害される。
ロピナビル/リトナビル	ロピナビル/リトナビル400/100mgを1日2回併用した時、リルビピリンのCmax及びAUCがそれぞれ29%及び52%増加した(「薬物動態」の項参照)。	ロピナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、リルビピリンの代謝が阻害される。

4. 副作用

第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1:201636試験)において、ドルテグラビル50mg及びリルビピリン25mgが1日1回併用投与された総症例252例中47例(19%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、腹部膨満5例(2%)、頭痛5例(2%)、疲労5例(2%)であった(承認時)。

第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-2:201637試験)において、ドルテグラビル50mg及びリルビピリン25mgが1日1回併用投与された総症例261例中50例(19%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛6例(2%)、鼓腸5例(2%)、下痢4例(2%)、浮動性めまい4例(2%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用^(注1)

1) 薬剤性過敏症候群(頻度不明^(注2)): 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

2) 肝機能障害(1%未満)、黄疸(頻度不明^(注2)): AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、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^(注1)

	2%以上	1~2%未満	1%未満	頻度不明 ^(注2)
免疫系				免疫再構築 炎症反応症 候群
代謝				食欲減退
精神・ 神経系	頭痛	不眠症、異常な夢、浮動性めまい	うつ病、睡眠障害、自殺念慮/自殺企図、抑うつ気分、傾眠、不安	
消化器	下痢	悪心、鼓腸	腹痛、上腹部痛、腹部不快感	嘔吐
肝臓				肝炎
皮膚			発疹、そう痒	
全身症状			疲労	
筋骨格			関節痛	筋肉痛
臨床検査			体重増加	トランスアミナーゼ上昇、血清クレアチニン増加、総ビリルビン増加、クレアチンホスホキナーゼ増加

注1) 副作用の頻度については、第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1及びSWORD-2)の成績に基づき記載した。

注2) 第Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1及びSWORD-2)以外から報告された副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態データは限られている。一般に高齢者では生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するが、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外で進行中の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児426例中4例(0.94%)に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗HIV薬を服用していた妊婦から生まれた児11300例中14例(0.12%)に報告されている¹⁾。ドルテグラビルは動物試験(ラット)で胎盤移行が認められている²⁾。]
- 本剤投与中は授乳を中止させること。[ドルテグラビル及びリルビピリンはヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。ドルテグラビル³⁾及びリルビピリンのいずれも動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。また、一般に乳児へのHIV感染を防ぐため、あらゆる状況下においてHIVに感染した女性は授乳をすべきでない。]
- 妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にリルビピリンを投与した時、出産後と比較し、リルビ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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・症状: 過量投与によるデータは限られている。臨床試験においてドルテグラビルは1回250mgまで健康成人に投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。また、リルビピリン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: 本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には、バイタルサイン、心電図(QT間隔)及び臨床症状を注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。ドルテグラビル及びリルビピリンは高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1. ドルテグラビル単独投与での成績³⁾

日本人健康成人男性(6例)及び女性(4例)にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移を図-1に、ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-1に示す。ドルテグラビルは投与後約3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約15時間であった。

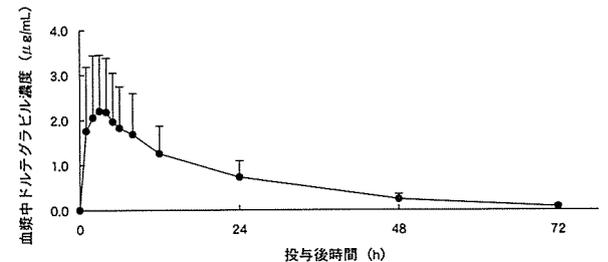


図-1 日本人健康成人にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値+標準偏差、10例)

表-1 日本人健康成人にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C ₂₄ (μg/mL)
2.37±1.23	3.0(2.0-4.0)	47.7±24.6	14.7±1.56	0.73±0.36

平均値±標準偏差(10例)、Tmax: 中央値(範囲)

2. リルビピリン単独投与での成績³⁾

健康成人にリルビピリン25mgを食後に単回経口投与した時、血漿中リルビピリン濃度は投与後5時間(中央値)に最高血漿中濃度[144.3ng/mL(平均値)]に達し、約43時間(平均値)の消失半減期で消失した。平均AUC_{0-∞}は454.2ng·h/mLであった(表-2及び図-2)。

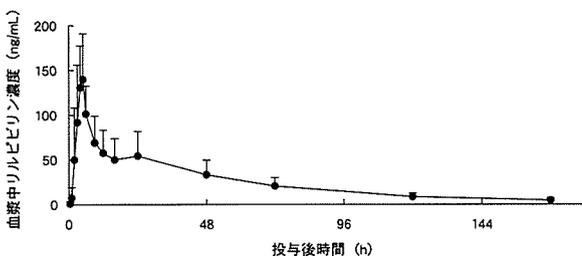


図-2 日本人健康成人にリルピビリン25mgを食後単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度-時間推移(平均値+標準偏差、8例)

表-2 日本人健康成人にリルピビリン25mgを食後単回経口投与した時の血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
144.3±49.66	5.00(2.00~6.00)	4542±2001	43.0±10.9

平均値±標準偏差(8例)、Tmax:中央値(範囲)

<外国人における成績>

1. 吸収

(1) 健康成人

健康成人113例に本剤(ドルテグラビル/リルピビリン50mg/25mg)を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピビリン濃度推移を図-3及び図-4に、血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータを表-3に示す⁹⁾。

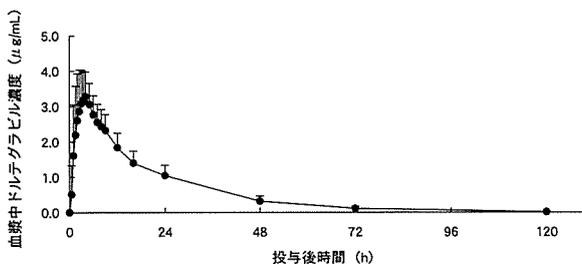


図-3 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移(平均値+標準偏差、113例)

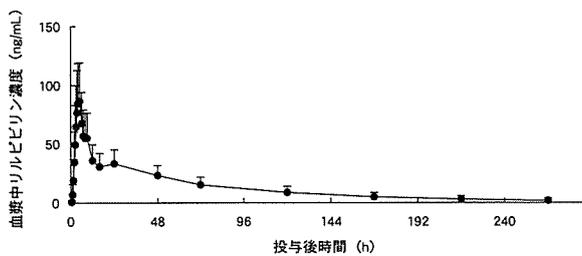


図-4 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中リルピビリン濃度推移(平均値+標準偏差、113例)

表-3 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びリルピビリンの薬物動態パラメータ

	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
ドルテグラビル	3.7±0.6	3.0 (0.5~6.0)	66.9±16.0	14.8±3.1
リルピビリン	0.1±0.03	4.0 (1.0~9.0)	3.5±1.4	55.8±21.8

平均値±標準偏差(113例)、Tmax:中央値(範囲)

ドルテグラビルは経口投与により速やかに吸収され、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達した。

リルピビリンは経口投与後約4時間で最高血漿中濃度に達した。

(2) 本剤投与時と各単剤投与時の曝露量の比較

健康成人(113例)に本剤(ドルテグラビル/リルピビリン50mg/25mg)とドルテグラビル(50mg)及びリルピビリン(25mg)を食後に単回経口投与し、単剤併用投与時と配合剤投与時の曝露量を比較した。本剤投与時のAUC_{0-∞}及びCmaxは、単剤併用投与時と比較してドルテグラビルではそれぞれ約4%及び約5%増加し、リルピビリンでは約11%及び約12%増加した。本剤投与時とドルテグラビル単剤及びリルピビリン単剤の併用投与時のドルテグラビル及びリルピビリンのAUC_{0-∞}及びCmaxは、生物学的同等性の判定基準(平均値の比の90%信頼区間が0.80~1.25の範囲内)を満たした⁹⁾。

(3) 成人HIV感染症患者

1) ドルテグラビル単剤投与での成績

成人HIV感染症患者における後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析で推定した定常状態におけるドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-4に示す。

表-4 成人HIV感染症患者における定常状態でのドルテグラビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	ドルテグラビル50mg 1日1回
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	53.6(27)
Cmax (µg/mL)	3.67(20)
C _{tau} (µg/mL)	1.11(46)

母集団薬物動態解析に基づく推定値

幾何平均(CV%)

2) リルピビリン単剤投与での成績

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染症患者に、リルピビリン25mgを1日1回反復経口投与した第Ⅲ相試験(C209及びC215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ビリンの薬物動態パラメータ(96週時におけるベイズ推定値)を表-5に示す。

表-5 HIV-1感染症患者における血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	平均値±標準偏差	中央値(範囲)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	2235±851	2096(198~7307)
C ₀ (ng/mL)	78±35	73(2~288)

母集団薬物動態解析に基づく96週時におけるベイズ推定値

(4) 食事の影響⁹⁾

本剤を食後に投与した時、ドルテグラビル及びリルピビリンの曝露量が増加した。空腹時と比べて中及び高脂肪食では、ドルテグラビルのAUC_{0-∞}は約87%、Cmaxは約75%及び約72%増加し、リルピビリンのAUC_{0-∞}は約57%及び72%、Cmaxは89%及び117%増加した。

2. 分布

(1) ドルテグラビル単剤投与での成績

ドルテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は約99.3%であった(*in vitro*)⁷⁾。

血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約0.2~1.1%、中等度の肝機能障害患者で約0.4~0.5%、重度の腎機能障害患者で約0.8~1.0%、HIV感染症患者で0.5%であった。健康成人男性にドルテグラビル20mg(懸濁液)を単回経口投与した時の見かけの分布容積は12.5Lであった。血液/血漿比(平均値)は0.441~0.535であり、ドルテグラビルの血球移行率は低かった(5%未満)。

ドルテグラビルは脳脊髄液中にも分布する。ドルテグラビル50mg及びアバカビル/ラミブジン(600/300mg)が併用投与された抗HIV薬による治療経験のない成人HIV感染症患者(11例)において、ドルテグラビルの脳脊髄液中濃度(中央値)は18ng/mLであり、血漿中濃度の0.11~0.66%であった。

ドルテグラビルは女性及び男性の生殖器に分布する。健康成人女性にドルテグラビル50mg/日を5~7日間経口投与した時の子宮頸腔液、子宮頸部組織及び陰組織におけるドルテグラビルのAUCは定常状態での血漿中ドルテグラビルのAUCの6~10%であった。また、健康成人男性にドルテグラビル50mg/日を8日間経口投与した時の精液及び直腸組織におけるドルテグラビルのAUCは定常状態での血漿中ドルテグラビルのAUCの7及び17%であった。

(2) リルピビリン単剤投与での成績

リルピビリンのヒト血漿蛋白結合率は約99.7%(*in vitro*)であり、主にアルブミンに結合した(平衡透析法)⁹⁾。

3. 代謝

(1) ドルテグラビル単剤投与での成績

*In vitro*試験で、ドルテグラビルは主にUGT1A1で、一部UGT1A3、UGT1A9でグルクロン酸抱合された⁹⁾。また、ドルテグラビルはCYP3A4でも一部代謝され¹⁰⁾、健康成人に¹⁴C-ドルテグラビル20mg(懸濁液)を単回経口投与した時の総投与量の約9.7%が酸化的代謝物として尿糞中に回収された。

(2) リルピビリン単剤投与での成績

*In vitro*試験で、リルピビリンは主にCYP3Aにより代謝された¹¹⁾。

4. 排泄

(1) ドルテグラビル単剤投与での成績

健康成人にドルテグラビル20mgを単回経口投与した時の主な排泄経路は糞であり、経口投与量の53%が未変化体として糞中に排泄された。また、尿中には経口投与量の31%が排泄され、その内訳は18.9%がエーテル型グルクロン酸抱合体、3.6%がN-脱アルキル体、3.0%がベンジル位の酸化体であり、未変化体は1%未満であった。

(2) リルピビリン単剤投与での成績¹²⁾

健康成人に¹⁴C-リルピビリン(液剤)150mgを単回経口投与した時、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割合は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった。

5. 肝機能障害患者

(1) ドルテグラビル単剤投与での成績¹³⁾

中等度肝機能障害(8例、Child-Pugh分類:B)を有する患者にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の結果は表-6のとおりであった。

表-6 健康成人及び中等度肝機能障害患者にドルテグラビル 50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラ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(8例)	中等度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類: B)
Cmax(μg/mL)	1.80(49)	1.78(17)
AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	37.3(47)	38.5(30)
C ₂₄ (μg/mL)	0.57(44)	0.59(36)

幾何平均(CV%)

(2) リルピビリン単独投与での成績¹⁴⁾

軽度肝機能障害(8例、Child-Pugh分類: A)及び中等度肝機能障害(8例、Child-Pugh分類: B)患者にリルピビリン25mgを1日1回反復経口投与した時の結果は表-7のとおりであった。

表-7 健康成人及び肝機能障害患者にリルピビリン25mgを反復経口投与した時の血漿中リルピビリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	軽度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類: A)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
Cmax(ng/mL)	144.3(35.70)	187.0(66.31)	1.268 [0.9804~1.641]
Tmax(hr)	5.0[3.0~12.0]	5.0[2.0~24.0]	—
AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	2152(538.1)	3206(1080)	1.467 [1.144~1.881]
t _{1/2} (hr)	60.59(20.03)	80.82(33.17) ^{a)}	—

薬物動態パラメータ	健康成人(8例)	中等度肝機能障害患者(8例) (Child-Pugh分類: B)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]
Cmax(ng/mL)	146.8(30.21)	143.5(49.69)	0.9496 [0.7514~1.200]
Tmax(hr)	5.0[3.0~5.0]	20.0[2.0~24.0]	—
AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	2318(385.9)	2525(851.2)	1.052 [0.8379~1.320]
t _{1/2} (hr)	56.01(21.31)	90.56(37.04) ^{b)}	—

平均値(標準偏差)、Tmax: 中央値[範囲]

a) 7例、b) 5例

6. 腎機能障害患者

(1) ドルテグラビル単独投与での成績¹⁵⁾

重度腎機能障害(8例、クレアチンクリアランス: 30mL/min未満)を有する患者にドルテグラビル50mgを単回経口投与した時の結果は表-8のとおりであった。

表-8 健康成人及び重度の腎機能障害患者にドルテグラビル 50mgを単回経口投与した時の血漿中ドルテグラ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(8例)	重度腎機能障害患者(8例) (クレアチンクリアランス: 30mL/min未満)
Cmax(μg/mL)	1.86(45)	1.50(34)
AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	37.1(58)	23.5(48)
t _{1/2} (h)	15.4(15)	12.7(31)

幾何平均(CV%)

(2) リルピビリン単独投与での成績^{9),12)}

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルピビリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害によりリルピビリンの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される。

7. 妊婦、産婦への投与

妊娠中期のHIV-1感染者(15例)に、リルピビリン25mgを1日1回投与した時、リルピビリンのCmax、AUC_{24h}及びCmin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。

8. 薬物相互作用

(1) *In vitro*データ

ドルテグラビルは主にUGT1A1で、一部UGT1A3、UGT1A9でグルクロン酸抱合され⁹⁾、その他にCYP3A4でも一部代謝された¹⁰⁾。また、ドルテグラビルはヒトPgp及びヒトBCRPの基質であった^{16),17)}。ドルテグラビルはヒトOAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを介した輸送を阻害した(IC₅₀:それぞれ2.12、1.97、1.93、6.34及び24.8μM)^{18),19)}。

リルピビリンは主にCYP3Aにより代謝された。

(2) ドルテグラビル単独投与での成績

ドルテグラビルを併用薬と投与した時の薬物動態パラメータの変化を表-9及び表-10に示す。

表-9 併用薬の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	ドルテグラビル併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			Ctau又はC ₂₄	AUC	Cmax
エチニルエストラジオール0.035mg ²⁰⁾	50mg 1日2回	15	1.02 (0.93,1.11)	1.03 (0.96,1.11)	0.99 (0.91,1.08)
メサドン 20-150mg ²¹⁾	50mg 1日2回	11	0.99 (0.91,1.07)	0.98 (0.91,1.06)	1.00 (0.94,1.06)
ミダゾラム 3mg ²²⁾	25mg 1日1回	10	—	0.95 (0.79,1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg ²⁰⁾	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85,1.03)	0.98 (0.91,1.04)	0.89 (0.82,0.97)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ²³⁾	50mg 1日1回	15	1.19 (1.04,1.35)	1.12 (1.01,1.24)	1.09 (0.97,1.23)
メトホルミン 500mg 1日2回 ²⁴⁾	50mg 1日1回	14	—	1.79 (1.65,1.93)	1.66 (1.53,1.81)
メトホルミン 500mg 1日2回 ²⁴⁾	50mg 1日2回	14	—	2.45 (2.25,2.66)	2.11 (1.91,2.33)
ダクラタシル 60mg 1日1回 ²⁵⁾	50mg 1日1回	12	1.06 (0.88,1.29)	0.98 (0.83,1.15)	1.03 (0.84,1.25)

表-10 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			Ctau又はC ₂₄	AUC	Cmax
アタザナビル 400mg 1日1回 ²⁶⁾	30mg 1日1回	12	2.80 (2.52,3.11)	1.91 (1.80,2.03)	1.50 (1.40,1.59)
アタザナビル/リトナビル 300/100mg 1日1回 ²⁶⁾	30mg 1日1回	12	2.21 (1.97,2.47)	1.62 (1.50,1.74)	1.34 (1.25,1.42)
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ²³⁾	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82,1.04)	1.01 (0.91,1.11)	0.97 (0.87,1.08)
ダルナビル/リトナビル 600/100mg 1日2回 ²⁷⁾	30mg 1日1回	15	0.62 (0.56,0.69)	0.78 (0.72,0.85)	0.89 (0.83,0.97)
エファピレンツ 600mg 1日1回 ²⁸⁾	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18,0.34)	0.43 (0.35,0.54)	0.61 (0.51,0.73)
エトラピリン 200mg 1日2回 ²⁹⁾	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09,0.16)	0.29 (0.26,0.34)	0.48 (0.43,0.54)
エトラピリン+ダルナビル/リトナビル 200mg+600/100mg 1日2回 ³⁰⁾	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52,0.76)	0.75 (0.69,0.81)	0.88 (0.78,1.00)
エトラピリン+ロピナビル/リトナビル 200mg+400/100mg 1日2回 ³⁰⁾	50mg 1日1回	8	1.28 (1.13,1.45)	1.11 (1.02,1.20)	1.07 (1.02,1.13)
ホスアンブレナビル/リトナビル 700mg/100mg 1日2回 ³¹⁾	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41,0.63)	0.65 (0.54,0.78)	0.76 (0.63,0.92)
ロピナビル/リトナビル 400/100mg 1日2回 ²⁷⁾	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85,1.05)	0.97 (0.91,1.04)	1.00 (0.94,1.07)
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20mL 単回 ³²⁾	50mg 単回	16	0.26 (0.21,0.31)	0.26 (0.22,0.32)	0.28 (0.23,0.33)
乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム 20mL 投与後2時間 単回 ³²⁾	50mg 単回	16	0.70 (0.58,0.85)	0.74 (0.62,0.90)	0.82 (0.69,0.98)
総合ビタミン剤 1錠 1日1回 ³²⁾	50mg 単回	16	0.68 (0.56,0.82)	0.67 (0.55,0.81)	0.65 (0.54,0.77)
炭酸カルシウム 1200mg 単回(空腹時) ³³⁾	50mg 単回	12	0.61 (0.47,0.80)	0.61 (0.47,0.80)	0.63 (0.50,0.81)

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C _{tau} 又はC ₂₄	AUC	C _{max}
炭酸カルシウム 1200mg 単回(食後) ³³⁾	50mg 単回	11	1.08 (0.81,1.42)	1.09 (0.84,1.43)	1.07 (0.83,1.38)
炭酸カルシウム 1200mg 投与後2時間 単回 ³³⁾	50mg 単回	11	0.90 (0.68,1.19)	0.94 (0.72,1.23)	1.00 (0.78,1.29)
フマル酸第一鉄 324mg 単回(空腹時) ³³⁾	50mg 単回	11	0.44 (0.36,0.54)	0.46 (0.38,0.56)	0.43 (0.35,0.52)
フマル酸第一鉄 324mg 単回(食後) ³³⁾	50mg 単回	10	1.00 (0.81,1.23)	0.98 (0.81,1.20)	1.03 (0.84,1.26)
フマル酸第一鉄 324mg 投与後2時間 単回 ³³⁾	50mg 単回	10	0.92 (0.74,1.13)	0.95 (0.77,1.15)	0.99 (0.81,1.21)
オメプラゾール 40mg 1日1回 ³⁴⁾	50mg 単回	12	0.95 (0.75,1.21)	0.97 (0.78,1.20)	0.92 (0.75,1.11)
prednisone (国内未発売) 60mg 1日1回 (漸減) ³⁵⁾	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06,1.28)	1.11 (1.03,1.20)	1.06 (0.99,1.14)
リファンピシン ^{a)} 600mg 1日1回 ³⁶⁾	50mg 1日2回 ^{b)}	11	0.28 (0.23,0.34)	0.46 (0.38,0.55)	0.57 (0.49,0.65)
リファンピシン ^{b)} 600mg 1日1回 ³⁶⁾	50mg 1日2回 ^{b)}	11	1.22 (1.01,1.48)	1.33 (1.15,1.53)	1.18 (1.03,1.37)
リファブチン 300mg 1日1回 ³⁶⁾	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57,0.87)	0.95 (0.82,1.10)	1.16 (0.98,1.37)
Tipranavir (国内未発売)/リ トナビル 500/200mg 1日2回 ³⁷⁾	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21,0.27)	0.41 (0.38,0.44)	0.54 (0.50,0.57)
テラプレビル 750mg 8時間毎 ³⁸⁾	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29,1.45)	1.25 (1.20,1.31)	1.19 (1.11,1.26)
Boceprevir (国内未発売) 800mg 8時間毎 ³⁹⁾	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91,1.28)	1.07 (0.95,1.20)	1.05 (0.96,1.15)
カルバマゼピン 300mg 1日2回 ³⁹⁾	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24,0.31)	0.51 (0.48,0.55)	0.67 (0.61,0.73)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 ²⁵⁾	50mg 1日1回	12	1.45 (1.25,1.69)	1.33 (1.11,1.59)	1.29 (1.07,1.57)

a) ドルテグラビル50mg 1日2回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル50mg 1日2回投与との比較
b) ドルテグラビル50mg 1日1回投与とリファンピシンを併用したドルテグラビル50mg 1日2回投与との比較

(3) リルビピリン単独投与での成績

リルビピリンと主な薬剤の併用による薬物動態への影響を表-11及び表-12に示す。

表-11 併用薬の薬物動態に及ぼすリルビピリンの影響

併用薬及び用量	リルビピリンの用量	例数	リルビピリン併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C _{min}	AUC	C _{max}
ジダノシン 400mg 1日1回 ⁴⁰⁾	150mg 1日1回	13-21	—	1.12 (0.99,1.27)	0.96 (0.80,1.14)
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ⁴¹⁾	150mg 1日1回	15-16	1.24 (1.10,1.38)	1.23 (1.16,1.31)	1.19 (1.06,1.34)
ダルナビル 800mg 1日1回 ⁴²⁾	150mg 1日1回	14-15	0.89 (0.68,1.16)	0.89 (0.81,0.99)	0.90 (0.81,1.00)
ロピナビル 400mg 1日2回 ⁴³⁾	150mg 1日1回	15	0.89 (0.73,1.08)	0.99 (0.89,1.10)	0.96 (0.88,1.05)
ラルテグラビル 400mg 1日2回 ⁴⁴⁾	25mg 1日1回	24	1.27 (1.01,1.60)	1.09 (0.81,1.47)	1.10 (0.77,1.58)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁴⁵⁾	150mg 1日1回	14-17	1.01 (0.94,1.09)	1.03 (0.97,1.09)	1.03 (0.93,1.14)
リファンピシン 600mg 1日1回 ⁴⁶⁾	150mg 1日1回	15-16	—	0.99 (0.92,1.07)	1.02 (0.93,1.12)

併用薬及び用量	リルビピリンの用量	例数	リルビピリン併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C _{min}	AUC	C _{max}
ケトコナゾール (経口剤：国内未 発売) 400mg 1日1回 ⁴⁷⁾	150mg 1日1回	14-15	0.34 (0.25,0.46)	0.76 (0.70,0.82)	0.85 (0.80,0.90)
オメプラゾール 20mg 1日1回 ⁴⁸⁾	150mg 1日1回	15-16	—	0.86 (0.76,0.97)	0.86 (0.68,1.09)
アセトアミノフェン 500mg 単回 ⁴⁹⁾	150mg 1日1回	16	—	0.92 (0.85,0.99)	0.97 (0.86,1.10)
エチニルエストラ ジオール 0.035mg 1日1回 ⁵⁰⁾	25mg 1日1回	14-17	1.09 (1.03,1.16)	1.14 (1.10,1.19)	1.17 (1.06,1.30)
ノルエチステロン 1mg 1日1回 ⁵⁰⁾	25mg 1日1回	14-17	0.99 (0.90,1.08)	0.89 (0.84,0.94)	0.94 (0.83,1.06)
アトルバスタチン 40mg 1日1回 ⁵¹⁾	150mg 1日1回	16	0.85 (0.69,1.03)	1.04 (0.97,1.12)	1.35 (1.08,1.68)
クロルソキサゾン 500mg 単回 ⁵²⁾	150mg 1日1回	16	—	1.03 (0.95,1.13)	0.98 (0.85,1.13)
シルデナフィル 50mg 単回 ⁵³⁾	75mg 1日1回	15-16	—	0.97 (0.87,1.08)	0.93 (0.80,1.08)
R(-)メサドン メサドン 60~100mg 1日1回 ⁵⁴⁾	25mg 1日1回	12-13	0.78 (0.67,0.91)	0.84 (0.74,0.95)	0.86 (0.78,0.95)
S(+)-メサドン メサドン 60~100mg 1日1回 ⁵⁴⁾	25mg 1日1回	12-13	0.79 (0.67,0.92)	0.84 (0.74,0.96)	0.87 (0.78,0.97)
メトホルミン 850mg 単回 ⁵⁵⁾	25mg 1日1回	20	—	0.99 (0.94,1.04)	1.02 (0.95,1.10)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 ⁵⁶⁾	25mg 1日1回	16	0.89 (0.67,1.18)	0.95 (0.76,1.18)	0.97 (0.79,1.21)
シメプレビル 150mg 1日1回 ⁵⁷⁾	25mg 1日1回	21	0.96 (0.83,1.11)	1.06 (0.94,1.19)	1.10 (0.97,1.26)
ジゴキシシン 0.5mg 単回 ⁵⁸⁾	25mg 1日1回	22	—	0.98 (0.93,1.04)	1.06 (0.97,1.17)

算出不能：—

表-12 リルビピリンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	リルビピリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルビピリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			C _{min}	AUC	C _{max}
ジダノシン 400mg 1日1回 ⁴⁰⁾	150mg 1日1回	13-21	1.00 (0.92,1.09)	1.00 (0.95,1.06)	1.00 (0.90,1.10)
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300mg 1日1回 ⁴¹⁾	150mg 1日1回	15-16	0.99 (0.83,1.16)	1.01 (0.87,1.18)	0.96 (0.81,1.13)
ダルナビル/リト ナビル 800mg/100mg 1日1回 ⁴²⁾	150mg 1日1回	14-15	2.78 (2.39,3.24)	2.30 (1.98,2.67)	1.79 (1.56,2.06)
ロピナビル/リト ナビル 400mg/100mg 1日2回 ⁴³⁾	150mg 1日1回	15	1.74 (1.46,2.08)	1.52 (1.36,1.70)	1.29 (1.18,1.40)
ラルテグラビル 400mg 1日2回 ⁴⁴⁾	25mg 1日1回	24	1.03 (0.96,1.12)	1.12 (1.05,1.19)	1.12 (1.04,1.20)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁴⁵⁾	150mg 1日1回	14-17	0.51 (0.48,0.54)	0.54 (0.50,0.58)	0.65 (0.58,0.74)

表-13 試験成績の要約¹⁾

併用薬及び用量	リルビピリンの用量	例数	他剤併用時/非併用時のリルビピリンの薬物動態パラメータの幾何平均の比(90%信頼区間)		
			Cmin	AUC	Cmax
リファブチン 300mg 1日1回 ⁵⁰⁾	25mg 1日1回	10-18	0.52 (0.46,0.59)	0.58 (0.52,0.65)	0.69 (0.62,0.76)
リファブチン 300mg 1日1回 ⁵⁰⁾	50mg 1日1回	17-18	0.93 (0.85,1.01) ^{a)}	1.16 (1.06,1.26) ^{a)}	1.43 (1.30,1.56) ^{a)}
ファモチジン 投与前12時間 40mg単回 ⁶⁰⁾	150mg 単回	22-24	—	0.91 (0.78,1.07)	0.99 (0.84,1.16)
ファモチジン 投与前2時間 40mg単回 ⁶⁰⁾	150mg 単回	22-24	—	0.24 (0.20,0.28)	0.15 (0.12,0.19)
ファモチジン 投与後4時間 40mg単回 ⁶⁰⁾	150mg 単回	22-24	—	1.13 (1.01,1.27)	1.21 (1.06,1.39)
リファンピシン 600mg 1日1回 ⁴⁶⁾	150mg 1日1回	15-16	0.11 (0.10,0.13)	0.20 (0.18,0.23)	0.31 (0.27,0.36)
ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) 400mg 1日1回 ⁴⁷⁾	150mg 1日1回	14-15	1.76 (1.57,1.97)	1.49 (1.31,1.70)	1.30 (1.13,1.48)
オメプラゾール 20mg 1日1回 ⁴⁸⁾	150mg 1日1回	15-16	0.67 (0.58,0.78)	0.60 (0.51,0.71)	0.60 (0.48,0.73)
アセトアミノフェン 500mg 単回 ⁴⁹⁾	150mg 1日1回	16	1.26 (1.16,1.38)	1.16 (1.10,1.22)	1.09 (1.01,1.18)
アトルバスタチン 40mg 1日1回 ⁵¹⁾	150mg 1日1回	16	0.90 (0.84,0.96)	0.90 (0.81,0.99)	0.91 (0.79,1.06)
クロルゾキサゾン 500mg 単回 ⁵²⁾	150mg 1日1回	16	1.18 (1.09,1.28)	1.25 (1.16,1.35)	1.17 (1.08,1.27)
シルデナフィル 50mg 単回 ⁵³⁾	75mg 1日1回	15-16	1.04 (0.98,1.09)	0.98 (0.92,1.05)	0.92 (0.85,0.99)
テラプレビル 750mg 8時間毎 1日3回 ⁵⁴⁾	25mg 1日1回	16	1.93 (1.55,2.41)	1.78 (1.44,2.20)	1.49 (1.20,1.84)
シメプレビル 150mg 1日1回 ⁵⁷⁾	25mg 1日1回	21	1.25 (1.16,1.35)	1.12 (1.05,1.19)	1.04 (0.95,1.13)

未算出：—

a) リルビピリン25mgを単剤として投与した時との比較

9. QT間隔に対する影響^{61),62)}

リルビピリン単剤投与での成績

健康成人60例を対象にリルビピリン25mg(臨床用量)を1日1回反復経口投与し、リルビピリンの定常状態時のQTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、QTcF間隔に対し臨床的に有意な影響は認められなかった(プラセボとの差の最大値：2.2ms) [プラセボ及び陽性対照(moxifloxacin 400mg 1日1回)を用いた無作為割付クロスオーバー試験]。なお、健康成人におけるQT/QTc評価試験において、高用量のリルビピリン(75mg及び300mg)⁶³⁾を1日1回反復経口投与した時、QTcF間隔の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であった。

注)リルビピリン単剤の承認されている1日用量は25mgである。

【臨床成績】

<外国人における成績>

海外で実施された抗HIV薬によりウイルス学的に抑制されている成人HIV-1感染症患者を対象とした2つの検証試験の概要は以下のとおりである。

- 抗HIV薬によりウイルス学的に抑制されている成人HIV-1感染症患者を対象とした無作為化非盲検比較試験(SWORD-1：201636試験)⁶³⁾
抗レトロウイルス療法(NRTI 2剤とINSTI、NNRTI又はPIのいずれか1剤)によりウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者510例を対象とした非盲検比較試験において、ドルテグラビル50mgとリルビピリン25mgの1日1回併用投与群(DTG+RPV群)に254例、現行のレジメンを継続する群(継続投与群)に256例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与48週時のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった被験者の割合は、継続投与群の96%に対して、DTG+RPV群は95%であり、調整した群間差の95%信頼区間の下限値(-4.3%)は、非劣性マージン(-10%)より大きく、継続投与群に対するDTG+RPV群の非劣性が示された。
なお、本試験における試験成績の要約を表-13に示した。

表-14 試験成績の要約¹⁾

	DTG+RPV群252例	継続投与群256例
	48週	48週
HIV-1 RNA量が ⁵ 50copies/mL未満	240例(95%)	245例(96%)
両群間の差(95%信頼区間) ²⁾	-0.6%(-4.3%, 3.0%)	
ウイルス学的な治療失敗 ³⁾	2例(<1%)	2例(<1%)

1. Intent-to-treat-exposed population

2. ベースラインの層別因子により調整

3. 投与48週後にHIV-1 RNA量が⁵50copies/mL以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA量が⁵50copies/mL未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例

- 抗HIV薬によりウイルス学的に抑制されている成人HIV-1感染症患者を対象とした無作為化非盲検比較試験(SWORD-2：201637試験)⁶⁴⁾
抗レトロウイルス療法(NRTI 2剤とINSTI、NNRTI又はPIのいずれか1剤)によりウイルス学的に抑制されているHIV-1感染症患者518例を対象とした非盲検比較試験において、ドルテグラビル50mgとリルビピリン25mgの1日1回併用投与群(DTG+RPV群)に262例、現行のレジメンを継続する群(継続投与群)に256例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与48週時のHIV-1 RNA量が50copies/mL未満であった被験者の割合は、継続投与群とDTG+RPV群ともに94%であり、調整した群間差の95%信頼区間の下限値(-3.9%)は、非劣性マージン(-10%)より大きく、継続投与群に対するDTG+RPV群の非劣性が示された。
なお、本試験における試験成績の要約を表-14に示した。

表-14 試験成績の要約¹⁾

	DTG+RPV群261例	継続投与群255例
	48週	48週
HIV-1 RNA量が ⁵ 50copies/mL未満	246例(94%)	240例(94%)
両群間の差(95%信頼区間) ²⁾	0.2%(-3.9%, 4.2%)	
ウイルス学的な治療失敗 ³⁾	1例(<1%)	4例(2%)

1. Intent-to-treat-exposed population

2. ベースラインの層別因子により調整

3. 投与48週後にHIV-1 RNA量が⁵50copies/mL以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA量が⁵50copies/mL未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例

【薬効薬理】

1. 作用機序

ドルテグラビル：ドルテグラビルはレトロウイルスの複製に必要な酵素であるHIVインテグラーゼの活性部位と結合し、DNAへの組込みの際のHIV-DNA鎖のトランスファーを阻害することにより、HIVインテグラーゼを阻害する。

リルビピリン：リルビピリンはジアリルピリミジン骨格を有し、HIV-1に作用するNNRTIである。リルビピリンは、HIV-1逆転写酵素(RT)を非競合的に阻害し、ヒトDNAポリメラーゼ α 、 β 及び γ を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用(in vitro)

ドルテグラビル：HIV-1 BaL株及びHIV-1 NL432株に感染させた末梢血単核球を用いた時のドルテグラビルのウイルス複製に対する50%阻害濃度(IC50)はそれぞれ0.51及び0.53nMであり、HIV-1 IIB株に感染させたMT-4細胞を用いた時のIC50は2.1nMであった。

13種のHIV-1臨床分離株(サブタイプB)のインテグラーゼコード領域を導入した組換えウイルスに対するドルテグラビルのIC50(平均値)は0.52nMであり、その活性は実験室株に対する抗ウイルス活性と同程度であった。24種のHIV-1臨床分離株[グループM(サブタイプA、B、C、D、E、F、G)及びグループO]並びに3種のHIV-2臨床分離株からなるパネル株を感染させた末梢血単核球でのドルテグラビルのIC50(幾何平均)はHIV-1株及びHIV-2株でそれぞれ0.20nM(範囲は0.02~2.14nM)及び0.18nM(範囲は0.09~0.61nM)であった。

リルビピリン：T細胞株に急性感染させたHIV-1 IIB株に対するリルビピリンのウイルス増殖に対するIC50(中央値)は、0.73nMであった。24種のHIV-1臨床分離株[グループM及びグループO]を感染させた末梢血単核球でのリルビピリンのIC50はそれぞれ0.07~1.01nM、2.88~8.45nMであった。

ドルテグラビル+リルビピリン：ドルテグラビル及びリルビピリンを併用したin vitro試験において、拮抗作用は認められなかった。

3. 薬剤耐性

ドルテグラビル：異なる由来の野生型HIV-1株を用いたin vitro耐性獲得試験において、ドルテグラビル耐性株が出現した。これらの耐性株でみられたアミノ酸変異はE92Q、G118R、S153F、S153Y、S153T、G193E及びR263Kであり、FC(各種分離株に対するIC50/野生型HIV-1株に対するIC50)の最大値は4.1であった。

リルビピリン：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、リルビピリン耐性株が出現した。この耐性株で最も高頻度でみられたアミノ酸変異はL100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C及びM230Iであった。

これまでに実施されたin vitro及びin vivoでの検討結果から、ベースライン時にK101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I及びM230Lのアミノ酸変異を有する株は、リルビピリンの抗ウイルス作用に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

ドルテグラビル+リルピビリン：Ⅲ相海外臨床試験(SWORD-1：201636試験及びSWORD-2：201637試験)において投与48週までにウイルス学的中止基準を満たした症例は全体で4例であった。そのうち、ドルテグラビル+リルピビリン投与群の1例(アドヒアランス不良)でNNRTI耐性変異であるK101K/Eが認められたが、リルピビリンに対する感受性の低下はみられなかった(FC=1.2)。本症例においてインテグラーゼ阻害剤耐性変異は認められなかった。その他の3例では耐性変異は認められなかった。

4. 交差耐性

ドルテグラビル：部位特異的変異を有する60種のINSTI耐性HIV-1ウイルスパネル株(28種は単一アミノ酸変異、32種は二重又は三重変異)を用いてドルテグラビルの抗ウイルス活性を検討した。単一のINSTI耐性変異(T66K、I151L及びS153Y)を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が2倍以上(2.3~3.6倍)低下した。二重又は三重変異(T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、G140S/Q148R、G140S/Q148K、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148及びE138/G140/Q148)を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が2倍以上(2.5~21倍)低下した。705種のラルテグラビル耐性臨床分離株のうち93.9%の株は、ドルテグラビルに対して感受性を維持していた(FC≤10)。

リルピビリン：リルピビリンは、RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性変異を1個導入した67株のうち64株(96%)に抗ウイルス活性を示した。リルピビリン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、単一ではリルピビリンに対する感受性を低下させなかったが、K103N及びL100Iの二重変異では、リルピビリンに対する感受性が7倍低下した。

エファビレンツ及びネビラピンのどちらか一方又は両方に耐性を示す4786株のHIV-1組換え型臨床分離株のうち62%の株は、リルピビリンに対して感受性を維持していた(FC≤BCO)。

【有効成分に関する理化学的知見】

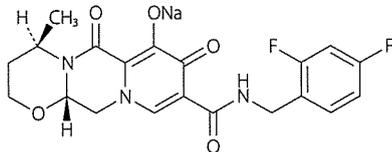
一般名：ドルテグラビルナトリウム(Dolutegravir Sodium)

化学名：Monosodium (4R,12aS)-9-[[2-(4,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl]-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-b:4,5-pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate

分子式：C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

分子量：441.36

構造式：



性状：白色～淡黄白色の粉末。水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点：1型結晶は約350°Cで溶融と同時に分解する。

分配係数：2.16±0.01(23°C)

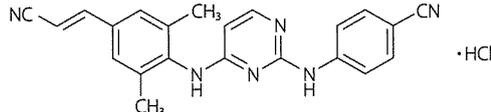
一般名：リルピビリン塩酸塩(Rilpivirine Hydrochloride)

化学名：4-[[4-[(4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl]amino]benzotrile monohydrochloride

分子式：C₂₁H₁₈N₆·HCl

分子量：402.88

構造式：



性状：白色の粉末。メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約250°Cで溶融と同時に分解する。

分配係数：4.86(21°C)

【取扱い上の注意】

湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓すること。

【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造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

【包装】

ジャルカ配合錠：30錠(瓶)

【主要文献】

- 1) Zash, R., et al. : N Engl J Med. 2018 ; 379(10) : 979-981
- 2) 社内資料：分布に関する試験(2012N137348)
- 3) 社内資料：第I相試験(ING115381)
- 4) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討(TMC278-IFD4005)
- 5) 社内資料：第I相試験(201676)
- 6) 社内資料：第I相試験(201674)
- 7) 社内資料：分布に関する試験(2011N119355)
- 8) 社内資料：リルピビリンの蛋白結合に関する検討(TMC278-NC112)
- 9) 社内資料：代謝に関する試験(RD2008/01339)
- 10) 社内資料：代謝に関する試験(RD2008/00373)
- 11) 社内資料：リルピビリンの代謝に関する検討(TMC278-NC141)
- 12) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討(TMC278-C119)
- 13) 社内資料：第I相試験(ING113097)
- 14) 社内資料：リルピビリンの薬物動態の検討(TMC278-C130)
- 15) Weller, S., et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70(1) : 29-35
- 16) 社内資料：分布に関する試験(RD2008/00361)
- 17) 社内資料：分布に関する試験(2011N112380)
- 18) 社内資料：排泄に関する試験(2010N104937)
- 19) 社内資料：排泄に関する試験(2013N161621)
- 20) 社内資料：海外臨床試験(ING111855)
- 21) 社内資料：海外臨床試験(ING115698)
- 22) 社内資料：海外臨床試験(ING111322)
- 23) 社内資料：海外臨床試験(ING111604)
- 24) 社内資料：海外臨床試験(201167)
- 25) 社内資料：海外臨床試験(201102)
- 26) 社内資料：海外臨床試験(ING111854)
- 27) 社内資料：海外臨床試験(ING111405)
- 28) 社内資料：海外臨床試験(ING114005)
- 29) 社内資料：海外臨床試験(ING111603)
- 30) 社内資料：海外臨床試験(ING112934)
- 31) 社内資料：海外臨床試験(ING113068)
- 32) 社内資料：海外臨床試験(ING111602)
- 33) 社内資料：海外臨床試験(ING116898)
- 34) 社内資料：海外臨床試験(ING112941)
- 35) 社内資料：海外臨床試験(ING115696)
- 36) 社内資料：海外臨床試験(ING113099)
- 37) 社内資料：海外臨床試験(ING113096)
- 38) 社内資料：海外臨床試験(ING115697)
- 39) Song I, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2016 ; 72 : 665-670.
- 40) 社内資料：ジダノシンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C106)
- 41) 社内資料：テノホビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C104)
- 42) 社内資料：ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C112)
- 43) 社内資料：ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C105)
- 44) 社内資料：ラルテグラビルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C153)
- 45) 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C125)
- 46) 社内資料：リファンピシンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C108)
- 47) 社内資料：ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用(TMC278-C127)
- 48) 社内資料：オメプラゾールとリルピビリンの相互作用(TMC278-C114)
- 49) 社内資料：アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C109)
- 50) 社内資料：エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C136)
- 51) 社内資料：アトルバスタチンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C116)
- 52) 社内資料：クロルゾキサゾンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C139)
- 53) 社内資料：シルデナフィルとリルピビリンの相互作用(TMC278-C123)
- 54) 社内資料：メサドンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C121)
- 55) 社内資料：メトホルミンとリルピビリンの相互作用(TMC278IFD1004)
- 56) Kakuda, T., et al. : The Journal of Clinical Pharmacology. 2014 ; 54(5) : 563-573
- 57) 社内資料：シメプレビルとリルピビリンの相互作用(TMC435-C114)
- 58) 社内資料：ジゴキシシンとリルピビリンの相互作用(TMC278IFD1001)
- 59) 社内資料：リファブチンとリルピビリンの相互作用(TMC278IFD1003)
- 60) 社内資料：ファモチジンとリルピビリンの相互作用(TMC278-C140)
- 61) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用(TMC278-C152)
- 62) 社内資料：リルピビリンのQT間隔に対する作用(TMC278-C131)
- 63) 社内資料：海外臨床試験(201636)
- 64) 社内資料：海外臨床試験(201637)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL : 0120-066-525 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-128-525 (24時間受付)



製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html>



GlaxoSmithKline

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

J201804EXE_報道発表_181127

生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

1 制度の概要

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

2 改正の概要

- ワクチン、血液製剤等に関する製法等の基準については、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準告示」という。）により示されており、現在、基準告示の医薬品各条の部「人血清アルブミン」及び「pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）」の条では、たん白質含量試験の試験法として、たん白窒素定量法及びセルロースアセテート膜電気泳動試験法を用いて算出する方法が示されている。
- 今般、「人血清アルブミン」及び「pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）」の事項の一部について、最近得られた科学的知見等に基づき、試験法の追加が必要となったため、所要の改正を行う。

3 改正の内容

- 基準告示中医薬品各条の部、「人血清アルブミン」及び「pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）」の条について、その試験法の一部を別紙のとおり改正する。

4 告示日

- 平成 30 年 11 月 30 日

生物学的製剤基準の一部を改正する告示（案）について 新旧対照表

○生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号）

改 正 案	現 行
<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>人血清アルブミン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 小分製品の試験</p> <p>3. 1～3. 4 (略)</p> <p>3. 5 <u>アルブミン含量試験</u></p> <p><u>一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験すること又はアガロースゲル電気泳動法により試験することにより、総たん白質に対するアルブミンの割合を測定する。</u></p> <p><u>また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験することにより、たん白質量を測定する、又は日本薬局方のたん白質量法の方法 7（窒素測定法）の操作法 B を準用して試験することにより求めた総窒素量から、適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により求めた添加剤由来の窒素量を除くことにより、たん白質量を算出する。</u></p> <p><u>本試験の結果として示される総たん白質に対するアルブミンの割合は 96%以上であり、かつ、その含量は表示量の 90～110%でなければならない。</u></p> <p>3. 6～3. 9 (略)</p> <p>4・5 (略)</p> <p>(略)</p> <p>pH 4 処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 小分製品の試験</p> <p>3. 1 (略)</p> <p>3. 2 <u>免疫グロブリン G 含量試験</u></p>	<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>人血清アルブミン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 小分製品の試験</p> <p>3. 1～3. 4 (略)</p> <p>3. 5 <u>アルブミン含量試験</u></p> <p><u>一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験し、たん白質含量を測定する。また、一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、アルブミンは総たん白質の 96%以上であり、かつ、その含量は表示量の 90～110%でなければならない。</u></p> <p>3. 6～3. 9 (略)</p> <p>4・5 (略)</p> <p>(略)</p> <p>pH 4 処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 小分製品の試験</p> <p>3. 1 (略)</p> <p>3. 2 <u>免疫グロブリン G 含量試験</u></p>

<p><u>一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験すること又はアガロースゲル電気泳動法により試験することにより、総たん白質に対するヒト正常免疫グロブリンGの割合を測定する。</u></p> <p><u>また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験することにより、たん白質量を測定する、又は日本薬局方のたん白質量法の方法7（窒素測定法）の操作法Bを準用して試験することにより求めた総窒素量から、適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により求めた添加剤由来の窒素量を除くことにより、たん白質量を算出する。</u></p> <p><u>本試験の結果として示される総たん白質に対するヒト正常免疫グロブリンGの割合は98%以上であり、かつ、検体1mL中の含量は、表示量の90~110%でなければならない。</u></p> <p>3. 3~3. 8 (略)</p> <p>4. 5 (略)</p>	<p><u>一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが98%以上含まなければならない。また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体1mL中の免疫グロブリンG含量は、表示量の90~110%でなければならない。</u></p> <p>3. 3~3. 8 (略)</p> <p>4. 5 (略)</p>
---	--

(注) 下線部分は変更部分

(新聞発表用)

1	販 売 名	ザバクサ配合点滴静注用
2	一 般 名	セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中にセフトロザン硫酸塩 1,147 mg (セフトロザンとして 1,000 mg) 及びタゾバクタムナトリウム 537 mg (タゾバクタムとして 500 mg) を含有する用時溶解注射剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 回 1.5g (タゾバクタムとして 0.5g/セフトロザンとして 1g) を 1 日 3 回 60 分かけて点滴静注する。 なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。
6	効 能 ・ 効 果	<適応菌種> 本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌 <適応症> 膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付する。 本剤は、セファロsporin系抗菌薬であるセフトロザン硫酸塩、及びβ-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムナトリウムを含有する注射用配合剤である。

2018年11月作成

日本標準商品分類番号
876139

承認番号	
薬価収載	201X年XX月
販売開始	201X年XX月

処方箋医薬品：注意—医師等の
処方箋により
使用すること

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

ザバクサ®配合点滴静注用

ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion
注射用タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩

貯法：遮光、2～8℃
使用期間：3年
使用期限：外箱等に記載

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー、重度の皮膚反応等）の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
有効成分の名称	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
剤形	注射剤（バイアル）
含量 （1バイアル中）	タゾバクタムナトリウム537mg（タゾバクタムとして500mg）／セフトロザン硫酸塩1,147mg（セフトロザンとして1,000mg）
添加物	無水クエン酸21mg、塩化ナトリウム487mg、L-アルギニン適量
pH	4.8～7.0
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）
性状	白色～帯黄色の粉末

【効能・効果】

＜適応菌種＞

本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌

＜適応症＞

膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。
なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メロニダゾール注射液と併用すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、

腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍において、併用するメロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。
(3) 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ） [†]	本剤投与量 [‡]
30～50mL/min	1回750mg ¹⁾ を1日3回投与
15～29mL/min	1回375mg ²⁾ を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者 [§]	1回150mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg ¹⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

¹⁾ 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）

²⁾ 本剤375mg（タゾバクタム125mg、セフトロザン250mg）

³⁾ 本剤150mg（タゾバクタム50mg、セフトロザン100mg）

[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}

[‡] いずれの用量も60分かけて投与する。

[§] CL_{CR}が15mL/min未未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者〔交差反応性が認められているので、慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加するため、用量調節が必要である（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重

投与」の項参照）。

3. 相互作用

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。

4. 副作用

臨床試験（治験）

複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた214例中39例（18.2%）に副作用が認められた。主な副作用はALT（GPT）増加15例（7.0%）、AST（GOT）増加15例（7.0%）、下痢9例（4.2%）、悪心3例（1.4%）、γ-GTP増加3例（1.4%）であった。

複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた1,002例中93例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作用は悪心17例（1.7%）、下痢16例（1.6%）、頭痛14例（1.4%）、AST（GOT）増加10例（1.0%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.5%）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢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。
- 3) 急性腎障害（頻度不明^{注1)}）：急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

注1) 海外で報告された副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	2%以上	1%以上2%未満	頻度不明 ^{注2)}
感染及び寄生虫症			カンジダ症（咽頭カンジダ症及び外陰部腫カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染
血液及びリンパ系障害			貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症
代謝及び栄養障害			低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
精神障害			不安、不眠症

神経系障害			浮動性めまい、頭痛
心臓障害			心房細動、頻脈、狭心症
血管障害			低血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害	下痢	悪心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス
皮膚及び皮下組織障害			発疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、そう痒性皮膚疹、斑状皮膚疹、エリテマトーデス皮膚疹、蕁麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態			注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱
臨床検査	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加	γ-GTP増加	血中Al-P増加

注2) 海外で報告された副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。
[本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能が低下している患者では、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験（ラット）において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。]
- (2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効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

直接クームス試験陽性を呈することがある。

9. 過量投与

過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された¹⁾。

10. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤バイアルにつき10mLの注射用水又は生理食塩液を加え、ゆっくりと振り混ぜて溶解する（最終容量約11.4mL）。この溶解液を直接投与しないこと。
- 2) 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量（用量調節をする場合は必要量）を取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。

(2) 希釈後の保存時

本剤は保存剤を含まない。調製後は25°C以下では24時間以内、2～8°Cでは4日以内に使用し、凍結させないこと。

(3) 配合変化

他の薬剤との混合は避けること。（配合変化のデータは限られている。）

(4) 投与前

本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色～微黄色澄明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表1に示す。タゾバクタム及びセフトロザンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は用量に比例して増加した²⁾。

表1 日本人健康成人に本剤1.5g及び3.0gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ【幾何平均（幾何変動係数%）】

用量	タゾバクタム		セフトロザン	
	1.5g [†]	3.0g [‡]	1.5g [†]	3.0g [‡]
例数	10	9	10	9
C _{max} (µg/mL)	16.9 (14.7)	32.7 (12.2)	71.1(14.3)	132 (8.1)
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	22.0 (22.2)	41.5 (14.1)	154 (12.6)	292 (11.9)
t _{1/2} (hr)	0.584 (13.8)	0.581 (6.0)	1.83 (8.3)	1.81 (8.4)

[†] タゾバクタム0.5g及びセフトロザン1.0g
[‡] タゾバクタム1.0g及びセフトロザン2.0g

注) 本剤の承認された用法・用量は、1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g/セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注である。

(2) 反復投与

国内第Ⅲ相試験において日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表2に示す³⁾。

表2 日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ【幾何平均（幾何変動係数%）】

	複雑性尿路感染症患者		複雑性腹腔内感染症患者	
	タゾバクタム	セフトロザン	タゾバクタム	セフトロザン
例数	103	103	97	97
C _{max} (µg/mL)	18.7 (36.5)	72.7 (32.8)	17.8 (53.6)	63.0 (47.0)
AUC _{tau,ss} (µg·hr/mL)	32.7 (42.1)	215 (33.0)	31.1 (68.8)	179 (49.2)
t _{1/2} (hr)	1.34 (22.3)	2.68 (28.3)	1.35 (31.4)	2.40 (28.1)

注) クレアチニンクリアランスが30～50mL/minの患者では本剤750mgを投与した（「5. 腎機能障害者」の項参照）

2. 分布（外国人データ）

ヒトでの血漿蛋白結合率はタゾバクタムが約30%、セフトロザンが約16%～21%である。健康成人51例に本剤1.5gを単回静脈内投与したとき、定常状態における分布容積の平均値（変動係数%）はタゾバクタムで18.2L（25%）、セフトロザンで13.5L（21%）であり、細胞外液量と同程度であった⁴⁾。

3. 代謝（外国人データ）

タゾバクタムはβ-ラクタム環の加水分解により不活性代謝物のM1に代謝される⁵⁾⁶⁾。セフトロザンは主に未変化体として尿中に排泄され⁴⁾、ほとんど代謝されない。

4. 排泄（外国人データ）

タゾバクタム、タゾバクタム代謝物M1及びセフトロザンは腎臓を介して排泄される。本剤1.5gを健康成人男性に単回静脈内投与したとき、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として排泄され、残りは代謝物M1として排泄された。セフトロザンは投与量の95%超が未変化体として尿中に排泄された。単回投与後のセフトロザンの腎クリアランス（3.41～6.69L/hr）は全身血漿クリアランス（4.10～6.73L/hr）及び非結合型セフトロザンの糸球体ろ過量と同程度であることから、セフトロザンは腎臓の糸球体ろ過により排泄されると考えられた。腎機能が正常な健康成人における終末相消失半減期の平均値は、タゾバクタムが約1時間、セフトロザンが約2～3時間であった⁴⁾。

5. 腎機能障害者（外国人データ）

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者では腎機能正常者と比較し、タゾバクタムの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2倍及び4倍に、セフトロザンの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2.5倍及び5倍に増加した⁷⁾。また、タゾバクタム及びセフトロザンの投与量の約2/3が血液透析により除去される¹⁾。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表3に示す。

表3 軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何変動係数%）〕

腎機能障害の程度	用量	タゾバクタム		セフトロザン	
		C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
軽度 (CL _{CR} 60~89mL/min) (6例) 正常 (CL _{CR} 90mL/min以上) (5例)†	1.5g	22.1 (15.9)	34.8 (13.5)	98.7 (24.7)	307 (10.9)
	1.5g	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	76.0 (13.3)	244 (20.5)
中等度 (CL _{CR} 30~59mL/min) (7例) 正常 (CL _{CR} 90mL/min以上) (6例)‡	1.5g§	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	85.0 (25.2)	556 (37.8)
	1.5g	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	76.1 (51.5)	224 (25.7)
重度 (CL _{CR} 30mL/min未満) (6例)	750mg§	15.2¶ (22.2)	52.4¶ (26.5)	49.9¶ (27.8)	537¶ (23.1)

† 軽度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者
‡ 中等度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者
§ 本剤の承認されたCL_{CR} 30~50mL/minの患者の用量は750mg、CL_{CR} 15~29mL/minの患者の用量は375mgである。
¶ 算術平均（変動係数%）

6. 肝機能障害者

タゾバクタム及びセフトロザンは肝臓で代謝されず、本剤の消失は肝機能障害の影響を受けないと考えられる。

7. 薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。また、タゾバクタムはヒトOAT1及びOAT3を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ118µg/mL及び147µg/mLであった。

(2) 臨床薬物相互作用試験（外国人データ）

タゾバクタム及びセフトロザンがOAT1及びOAT3の基質（フロセミド）、CYP1A2の基質（カフェイン）並びにCYP3A4の基質（ミダゾラム）の薬物動態に及ぼす影響を表4に示す⁷⁾。

表4 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	用量・用法		例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-∞}
フロセミド	20mg 単回経口†	1.5g 静注 8時間ごと	16¶	0.83 (0.63, 1.10)	0.87 (0.73, 1.04)
				0.97 (0.91, 1.04)	1.10 (1.05, 1.16)
カフェイン	200mg 単回経口‡	1.5g 静注 8時間ごと	16	1.00 (0.93, 1.06)	1.06 (1.01, 1.12)
				0.99 (0.92, 1.07)	1.07 (1.02, 1.12)
ミダゾラム	2mg 単回経口‡	1.5g 静注 8時間ごと	16	1.15 (1.06, 1.23)	1.23 (1.17, 1.29)
				1.06 (0.93, 1.06)	1.06 (1.01, 1.12)

†本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の1日目に投与
‡本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の4日目に投与
§本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の7日目に投与
¶AUC_{0-∞}は10例

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（014試験）を実施した。

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（013試験）を実施した。

各試験における疾患別の有効率（014試験は投与終了後7日目の細菌学的効果、013試験は投与開始後28日目の臨床効果）を表5に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表6に示す⁸⁾。

表5 国内臨床試験における有効率

尿路感染症 (014試験)†	細菌学的効果	
	全体	臨床効果
腎盂腎炎	全体	75.8 (72/95)
	複雑性膀胱炎	80.8 (21/26)
	単純性腎盂腎炎	73.9 (51/69)
	複雑性腎盂腎炎	88.1 (37/42)
腹腔内感染症 (013試験)‡	全体	51.9 (14/27)
	胆嚢炎	87.0 (87/100)
	肝膿瘍	90.0 (27/30)
	腹腔内膿瘍	100 (8/8)
	腹膜炎	89.7 (61/68)
		86.6 (58/67)

%（例数）

† Microbiological modified intent-to-treat 集団

‡ 1回以上治験薬が投与された集団

表6 原因菌別細菌学的効果

	尿路感染症 (014試験)†	腹腔内感染症 (013試験)‡
レンサ球菌属	-	24/26 (92.3)
大腸菌	64/81 (79.0)	38/43 (88.4)
シトロバクター属	1/1	6/6 (100)
クレブシエラ属	3/8 (37.5)	17/18 (94.4)
エンテロバクター属	1/2	3/4 (75.0)
プロテウス属	5/5 (100)	1/1
緑膿菌	1/1	8/9 (88.9)

例数（%）

† Microbiological modified intent-to-treat 集団

‡ Microbiological intent-to-treat 集団

2. 海外臨床試験

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシン注射液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。投与終了後7日目の細菌学的効果は、本剤群79.0%（313/396例）及び対照群70.1%（281/401例）であった。

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロペネム注射液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。投与開始後26~30日目の臨床効果は、本剤+メトロニダゾール群83.8%（399/476例）及び対照群85.8%（424/494例）であった⁹⁾。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

本剤は、レンサ球菌属、腸内細菌科細菌（大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属等）、緑膿菌に対して抗菌活性を示す¹⁰⁾。

2. 作用機序

タゾバクタムは多くの Ambler クラス A の β-ラクタマーゼ（CTX-M、SHV、TEM）に対して阻害作用を示すことによりセフトロザンが加水分解されることを防ぐ。セフトロザンはセファロスポリン系に属する抗菌薬で、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す¹¹⁾。本剤は、基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼや他のタイプの β-ラクタマーゼ（TEM、SHV、CTX-M、OXA）産生の腸内細菌科細菌に対して抗菌活性を示し、また、染色体性 AmpC 産生、菌体外膜蛋白質のポーリン（OprD）欠損あるいは排出ポンプ（MecXY、MecAB）の亢進した緑膿菌に対しても抗菌活性を示す¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タゾバクタムナトリウム（Tazobactam Sodium）

略 号：TAZ

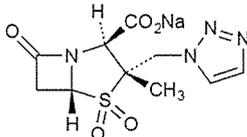
化学名：Monosodium (2S,3S,5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

分子式：C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

分子量：322.27

性 状：白色～淡黄白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくい。

構造式：



一般名：セフトロザン硫酸塩（Ceftolozane Sulfate）

略 号：CTLZ

化学名：(6R,7R)-3-[(5-Amino-4-[[2-aminoethyl]carbamoyl]amino)-1-methyl-1H-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[[2-carboxypropan-2-yl]oxy]imino]acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate monosulfate

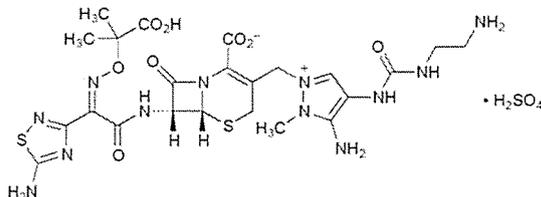
分子式：C₂₃H₃₀N₁₂O₈S₂·H₂SO₄

分子量：764.77

性 状：白色の粉末で、水にやや溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融 点：約170°C（分解）

構造式：



【包 装】

ザバクサ®配合点滴静注用：10バイアル

【主要文献】

- 1) 腎機能障害者対象海外臨床試験（社内資料）
- 2) 日本人健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- 3) 日本人患者対象国内反復投与試験（社内資料）
- 4) 健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- 5) Halstenson CE. et al.: J Clin Pharmacol., 1994, 34, 1208-1217
- 6) Sörgel F. et al.: J Antimicrob Chemother., 1993, 31 Suppl. A, 39-60
- 7) 薬物相互作用試験（社内資料）
- 8) 国内第Ⅲ相臨床試験（014試験／013試験）（社内資料）
- 9) 海外第Ⅲ相臨床試験（10-04/05試験／10-08/09試験）（社内資料）
- 10) 日高裕介 他：日本化学療法学会雑誌, 2018, 66, 567-577
- 11) Moyá B et al.: Antimicrob Agents Chemother., 2010, 54, 3933-3937
- 12) Takeda S et al.: Antimicrob Agents Chemother., 2007, 51, 826-830

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	エプクルーサ配合錠
2	一般名	ソホスブビル／ベルパタスビル
3	申請者名	ギリアド・サイエンシズ株式会社
4	成分・含量	1錠中にソホスブビル400 mg 及びベルパタスビル100 mg を含有するフィルムコーティング錠
5	用法・用量	<p>1. 前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 リバビリンとの併用において、通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして400 mg 及びベルパタスビルとして100 mg）を24週間経口投与する。</p> <p>2. C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 通常、成人には、1日1回1錠（ソホスブビルとして400 mg 及びベルパタスビルとして100 mg）を12週間経口投与する。</p>
6	効能・効果	<p>前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p>
7	備考	<p>本剤は、HCV 非構造タンパク質 5A (NS5A) を阻害するベルパタスビル及び HCV 非構造タンパク質 5B (NS5B) RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害するソホスブビルの配合剤である。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付</p>

規制区分	処方箋医薬品 ^(注)
貯法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

抗ウイルス剤

エプクルーサ® 配合錠

EPCLUSA® Combination Tablets

(ソホスブビル/ペルパタスビル配合剤)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2016年6月

**【警告】**

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者(【薬物動態】の項参照)
- (3)次の薬剤を投与中の患者: カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品(【相互作用】の項参照)

【組成・性状】

販売名	エプクルーサ配合錠
有効成分・含量 (1錠中)	ソホスブビル 400mg、ペルパタスビル 100mg
添加物	結晶セルロース、コポリビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三酸化鉄
色・剤形	ピンク色のひし形のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	長径20mm、短径10mm、厚さ6.6mm、重さ1030mg
識別コード	GSI・7916

【効能・効果】

前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

【効能・効果に関連する使用上の注意】

＜効能効果共通＞

本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であることを確認すること。

＜前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善＞

国内臨床試験は、NS5A阻害剤、NS3/4プロテアーゼ阻害剤又はNS5Bポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性を指標として実施された(【臨床成績】の項参照)。

【用法・用量】

- 1.前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
リバビリンとの併用において、通常、成人には、1日1回1錠(ソホスブビルとして400mg及びペルパタスビルとして100mg)を24週間経口投与する。
- 2.C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
通常、成人には、1日1回1錠(ソホスブビルとして400mg及びペルパタスビルとして100mg)を12週間経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1.肝予備能、臨床症状等を観察し、適切な用法・用量を選択すること(【臨床成績】の項参照)。
- 2.本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前にヘモグロビン量が12g/dL以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。
- 3.本剤は、有効成分としてソホスブビル及びペルパタスビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

【使用上の注意】

- 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕(【重要な基本的注意】の項参照)
- 2.重要な基本的注意
 - (1)本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
 - (2)本剤及びアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後においてソホスブビル含有製剤とアミオダロンの併用により死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状(失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等)が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも3日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退

院後少なくとも2週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。

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

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

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

3. 相互作用

ソホスブビル及びベルパタスビルはトランスポーター(P糖蛋白(P-gp)、乳糖耐性蛋白(BCRP))の基質である。ベルパタスビルはCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4により代謝される。ベルパタスビルはP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する(【薬物動態】の項参照)。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン(リファジン)	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(【薬物動態】の項参照)。	これらの薬剤の強力なP-gp又はCYPの誘導作用により、ソホスブビル又はベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン(テグレート) フェニトイン(アレビアチン) フェノバルビタール(フェノバル)		
セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品		

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。	ベルパタスビルの溶解性は胃内pHの上昇により低下する。胃内pHを上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下する。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と12時間の間隔をあけて投与すること(【薬物動態】の項参照)。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、ベルパタスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、本剤の食後投与後、プロトンポンプ阻害剤を4時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として20mgを投与すること(【薬物動態】の項参照)。	ベルパタスビルの溶解性は胃内pHの上昇により低下する。胃内pHを上昇させる薬剤との併用によりベルパタスビルの血漿中濃度が低下する。
アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること(【薬物動態】の項参照)。	ベルパタスビルの腸管でのP-gpの阻害作用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加する。
リファブチン	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(【薬物動態】の項参照)。	リファブチンのP-gp及びCYP誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
エファビレンツ	ベルパタスビルの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(【薬物動態】の項参照)。	エファビレンツのP-gp及びCYP誘導作用により、ベルパタスビルの血漿中濃度が低下するおそれがある。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの血漿中濃度が上昇する(【薬物動態】の項参照)。	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となるP-gp及びBCRPに対するベルパタスビルの阻害作用が関与すると考えられる。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある(【薬物動態】の項参照)。	ベルパタスビルのBCRP及びOATP阻害作用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加する。
アトルバスタチン	アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある(【薬物動態】の項参照)。	ベルパタスビルのP-gp、BCRP及びOATP阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダビガトラン	本剤と併用する場合は、ダビガトランの血漿中濃度が增大するおそれがあるので、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等患者の状態を十分に観察すること。	ベルパタスビルのP-gp阻害作用により、ダビガトランの血漿中濃度が増加する。

4. 副作用

前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とリバビリンを24週間併用投与した国内第3相臨床試験において、60例中21例(35.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血13例(21.7%)、倦怠感3例(5.0%)、そう痒症2例(3.3%)等であった。

C型非代償性肝硬変患者を対象に本剤を12週間単独投与した国内第3相臨床試験において、51例中9例(17.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹2例(3.9%)及び頭痛1例(2.0%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

<前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善>

1) 貧血(21.7%)

リバビリンとの併用により貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節すること。

<効能効果共通>

1) 高血圧(頻度不明^注)

高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) 脳血管障害(頻度不明^注)

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注) ソホスブビルを含有する製剤の製造販売後において報告されている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

<前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善>

器官分類	5%未満	5%以上10%未満	頻度不明 ^注
感染	咽頭炎		
神経系		頭痛	
循環器			徐脈
消化器	悪心、口内炎		
皮膚	そう痒症、発疹		
その他	倦怠感		

<C型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善>

器官分類	5%未満	頻度不明 ^注
神経系	頭痛	
循環器		徐脈
皮膚	発疹	

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 本剤をリバビリンと併用する場合、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[ソホスブビルの動物実験(ラット及びウサギ)、及びベルパタスビルの動物実験(マウス、ラット及びウサギ)において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが²⁾、本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。]

(3) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、ソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007の乳汁中への移行が認められており³⁾、ベルパタスビルの乳汁中への移行が認められている⁴⁾。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：健康成人にソホスブビル1200mgを単回投与(59例)又はベルパタスビル500mgを単回投与(48例)したときの有害事象の発現頻度、重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない。^{5,6)}

処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。ベルパタスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビルの主要代謝物であるGS-331007は、血液透析により53%が除去される(ソホスブビル400mgを投与した場合、4時間の血液透析により投与量換算で約18%)^{7,8)} (【薬物動態】の項参照)。

9. 適用上の注意

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

【薬物動態】

本剤の有効成分であるベルパタスビルは、経口投与後、その大部分は未変化体として血中に存在する。もう一方の有効成分であるソホスブビルは、経口投与後、速やかに代謝を受け、大部分が主要代謝物GS-331007として血中に存在する。ソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物に代謝されるヌクレオチドプロドラッグであり、ヒトの血中からは活性代謝物は検出されていない。臨床薬理試験では、薬物動態の解析にソホスブビル及びGS-331007をモニターした。

1. 血中濃度

(1) 健康成人における薬物動態⁹⁾

日本人健康成人被験者20例に、本剤を食後経口投与^注したときのソホスブビル、GS-331007及びベルパタスビルの薬物動態が

ラメータを表1に示す。日本人の薬物動態は、外国人と類似していた。

表1 日本人健康成人被験者に本剤を食後投与したときの薬物動態パラメータ(定常状態)

	ソホスブビル (18例)	GS-331007 (18例)	ベルパタスビル (18例)
C_{max} (ng/mL) ^a	1266.4 (31.1)	840.2 (17.7)	766.0 (28.8)
t_{max} (h) ^b	2.50 (1.50, 3.00)	4.00 (3.00, 5.00)	5.00 (3.00, 5.00)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) ^a	2335.7 (28.3)	10206.5 (17.7)	6501.7 (41.5)
$t_{1/2}$ (h) ^b	0.52 (0.46, 0.63)	31.70 (30.05, 32.97)	18.06 (16.85, 19.20)

注)本剤と voxilaprevir(国内未承認)の併用投与
a: 平均値(変動係数), b: 中央値(範囲)

(2)HCV感染症患者における薬物動態¹⁰⁾

C型非代償性肝硬変被験者(Child-Pugh分類B又はC)における母集団薬物動態解析では、定常状態におけるAUC₀₋₂₄及びC_{max}の平均値(変動係数)は、ソホスブビル(79例)でそれぞれ3474ng·h/mL(33.0%)、1082ng/mL(38.9%)、GS-331007(102例)でそれぞれ13947ng·h/mL(24.5%)、971ng/mL(31.4%)、ベルパタスビル(102例)でそれぞれ3013ng·h/mL(75.6%)、193ng/mL(90.5%)であった。

C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変被験者における母集団薬物動態解析では、定常状態におけるAUC₀₋₂₄及びC_{max}の平均値(変動係数)は、ソホスブビル(88例)でそれぞれ2028ng·h/mL(43.3%)、802ng/mL(50.6%)、GS-331007(117例)でそれぞれ13702ng·h/mL(23.3%)、850ng/mL(26.4%)、ベルパタスビル(117例)でそれぞれ4873ng·h/mL(55.8%)、473ng/mL(67.9%)であった。いずれの集団においても、ソホスブビル、GS-331007及びベルパタスビルの薬物動態に対する年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無又は前治療の影響は認められなかった。

(3)食事の影響(外国人のデータ)¹¹⁾

外国人健康成人被験者30例に、本剤を空腹時及び食後に単回経口投与したときの、ソホスブビル、GS-331007及びベルパタスビルの薬物動態パラメータを表2に示す。

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

	ソホスブビル		GS-331007		ベルパタスビル	
	空腹時 (30例)	食後 (30例)	空腹時 (30例)	食後 (30例)	空腹時 (30例)	食後 (30例)
C_{max} (ng/mL) ^a	1628.5 (44.7)	1402.5 (30.3)	1000.7 (31.5)	622.2 (23.6)	562.1 (44.6)	543.9 (35.9)
t_{max} (h) ^b	0.50 (0.50, 1.00)	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 5.00)	3.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 4.00)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL) ^a	1612.5 (38.5)	2678.4 (26.8)	13102.9 (19.1)	13322.9 (16.5)	4513.7 (47.6)	5062.2 (43.4)
$t_{1/2}$ (h) ^b	0.41 (0.36, 0.45)	0.58 (0.47, 0.80)	27.25 (25.53, 29.82)	30.28 (28.54, 32.65)	17.08 (14.64, 18.63)	16.62 (15.10, 17.72)

高脂肪食(約800kcal、約50%脂肪)摂取時の結果

a: 平均値(変動係数), b: 中央値(範囲)

(4)腎機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)^{7, 12)}

HCV感染を伴わない腎機能障害を有する被験者にソホスブビル400mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者(eGFR>80mL/分/1.73m²)に比して、軽度(eGFR≥50かつ<80mL/分/1.73m²)、中等度(eGFR≥30かつ<50mL/分/1.73m²)又は重度(eGFR<30mL/分/1.73m²)の腎機能障害を有する被験者では、ソホスブビルのAUC_{0-inf}はそれぞれ61%、107%、171%高く、GS-331007のAUC_{0-inf}はそれぞれ55%、88%、451%高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者では、腎機能正常被験者に比して、ソホスブビルのAUC_{0-inf}は、透析1時間前投与で28%、透析1時間後投与で60%高かったのに対し、GS-331007のAUC_{0-inf}は、透析1時間前投与で1280%、透析1時間後投与で2070%高い値を示した。末期腎不全の被験者ではGS-331007の除去には血液透析が必要であり、4時間の血液透析で投与量の約18%のGS-331007が除去された。

HCV感染を伴わない重度腎機能障害を有する被験者(eGFR<30mL/分)に、ベルパタスビル100mgを単回経口投与したときのベルパタスビルの薬物動態は、腎機能正常被験者(eGFR≥90mL/分)に比し、臨床的に重要な差は認められなかった(AUC_{0-inf}:約50%増加)。

(5)肝機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)^{13, 14)}
中等度又は重度肝機能障害(Child-Pugh分類B又はC)を有するHCV感染症被験者に対し、ソホスブビル400mgを7日間投与したとき、肝機能正常被験者に比し、ソホスブビルのAUC₀₋₂₄はそれぞれ126%、143%高く、GS-331007のAUC₀₋₂₄はそれぞれ18%、9%高かった。HCV感染を伴わない中等度又は重度肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類B又はC)に対し、ベルパタスビル100mgを単回投与したとき、ベルパタスビルのAUC_{0-inf}は肝機能正常被験者に比し、中等度肝機能障害被験者で17%低く、重度肝機能障害被験者で13%高かった。

2. 分布、代謝、排泄(外国人のデータ)¹⁵⁻¹⁷⁾

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

¹⁴C標識ベルパタスビル100mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、糞中及び尿中にそれぞれ94%及び0.4%排泄され、糞中には主に未変化体で排泄された。また、ベルパタスビルのヒト血漿蛋白結合率は99.5%を上回った。

3. 薬物相互作用

(1)In vitro試験成績¹⁸⁻²⁰⁾

ソホスブビル及びベルパタスビルはともにトランスポーターであるP-gp及びBCRPの基質である。In vitroでベルパタスビルはCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4により弱い代謝を受ける。P-gp及びBCRPの阻害剤との併用によりソホスブビル及びベルパタスビルの腸管内での吸収が増加し、強力なP-gp及びBCRP誘導剤、並びに中等度又は強力なCYP2B6、CYP2C8又はCYP3A4の誘導剤との併用により減少する可能性がある。さらに、ベルパタスビルはP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用を有するため、これらの基質となる薬剤との併用により、それら薬剤の腸管内での吸収を増加させる可能性がある。ソホスブビル及びベルパタスビルはCYP又はUGT1A1に対して阻害作用及び誘導作用を有さない。

(2)臨床成績(外国人のデータ)

表3 ソホスブビル、GS-331007及びベルパタスビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響^{19, 21-27)}

併用薬	併用薬の投与量(mg)	VELの投与量(mg)	SOFの投与量(mg)	例数	SOF、GS-331007及びVELの薬物動態パラメータ比(併用時/単投与時(90%信頼区間))			
					C _{max}	AUC	C _{min}	
エルビテグラビル/コピシタット/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロピルキシルマール酸塩	150/150/200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF	1.01	1.24	NA
						(0.85, 1.19)	(1.13, 1.37)	
					GS	1.13	1.35	1.45
						(1.07, 1.18)	(1.30, 1.40)	(1.38, 1.52)
					VEL	1.05	1.19	1.37
						(0.93, 1.19)	(1.07, 1.34)	(1.22, 1.54)
ダルトナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロピルキシルマール酸塩	800/100+ 200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	29	SOF	0.62	0.72	NA
						(0.54, 0.71)	(0.66, 0.80)	
					GS	1.04	1.13	1.13
						(0.99, 1.08)	(1.08, 1.18)	(1.06, 1.19)
					VEL	0.76	0.84	1.01
						(0.65, 0.89)	(0.72, 0.98)	(0.87, 1.18)
アタザナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロピルキシルマール酸塩	300/100+ 200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF	1.12	1.22	NA
						(0.97, 1.29)	(1.12, 1.33)	
					GS	1.21	1.32	1.42
						(1.12, 1.29)	(1.27, 1.36)	(1.37, 1.49)
					VEL	1.55	2.42	4.01
						(1.41, 1.71)	(2.23, 2.64)	(3.57, 4.50)

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	SOF、GS-331007及びVELの薬物動態パラメータ比 併用時/単投与時(90%信頼区間)		
					C _{max}	AUC	C _{min}
					SOF	GS	VEL
ロピナビル/ リトナビル+ エムトリシタ ビン/テノホ ビル ジソプ ロキシルファ マル酸塩	4×200/50+ 300/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF 0.59 (0.49, 0.71)	AUC 0.71 (0.64, 0.78)	C _{min} NA
					GS 1.01 (0.98, 1.05)	1.15 (1.09, 1.21)	1.15 (1.07, 1.25)
					VEL 0.70 (0.59, 0.83)	1.02 (0.89, 1.17)	1.63 (1.43, 1.85)
ラルテグラビ ル+エムトリ シタビン/テ ノホビル ジ ソプロキシル ファマル酸塩	400 1日2回 +200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	30	SOF 1.09 (0.97, 1.23)	1.16 (1.07, 1.25)	NA
					GS 0.95 (0.91, 0.98)	1.03 (1.00, 1.06)	1.08 (1.04, 1.13)
					VEL 0.97 (0.87, 1.08)	0.98 (0.88, 1.10)	0.97 (0.87, 1.07)
エファビレン フ/エムトリ シタビン/テ ノホビル ジ ソプロキシル ファマル酸塩	600/200/300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	14	SOF 1.38 (1.14, 1.67)	0.97 (0.83, 1.14)	NA
					GS 0.85 (0.80, 0.93)	0.90 (0.85, 0.96)	1.01 (0.95, 1.07)
					VEL 0.53 (0.43, 0.64)	0.47 (0.39, 0.57)	0.43 (0.36, 0.52)
エムトリシタ ビン/リルビ ビリン/テノ ホビル ジソ プロキシルフ マル酸塩	200/25/ 300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF 1.09 (0.95, 1.25)	1.16 (1.09, 1.24)	NA
					GS 0.96 (0.90, 1.01)	1.04 (1.00, 1.07)	1.12 (1.07, 1.17)
					VEL 0.96 (0.85, 1.10)	0.99 (0.88, 1.11)	1.02 (0.91, 1.15)
ドルテグラビ ル	50 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF 0.88 (0.80, 0.98)	0.92 (0.85, 0.99)	NA
					GS 1.01 (0.93, 1.10)	0.99 (0.97, 1.01)	0.99 (0.97, 1.01)
					VEL 0.94 (0.85, 1.02)	0.91 (0.84, 0.98)	0.88 (0.82, 0.94)
エルビテグラ ビル/コピシ ンスタット/ エムトリシタ ビン/テノホ ビル アラフェ ナミド	150/150/ 200/10 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	SOF 1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NA
					GS 1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
					VEL 1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.69 (1.44, 1.78)
カルバマゼピ ン	300 1日2回	-	400 単回	24	SOF 0.52 (0.43, 0.62)	0.52 (0.46, 0.59)	NA
					GS 1.04 (0.97, 1.11)	0.99 (0.94, 1.04)	NA
リファブチン	300 1日1回	-	400 単回	20	SOF 0.64 (0.53, 0.77)	0.76 (0.63, 0.91)	NA
					GS 1.15 (1.03, 1.27)	1.03 (0.95, 1.12)	NA
シクロスポリ ン	600 単回	-	400 単回	19	SOF 2.54 (1.87, 3.45)	4.53 (3.26, 6.30)	NA
					GS 0.60 (0.53, 0.69)	1.04 (0.90, 1.20)	NA
		100 単回	-	12	VEL 1.56 (1.22, 2.01)	2.03 (1.51, 2.71)	NA
タクロリムス	5 単回	-	400 単回	16	SOF 0.97 (0.65, 1.43)	1.13 (0.81, 1.57)	NA
					GS 0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.87, 1.13)	NA
ファモチジン	40単回 本剤と 同時投与	-	400 単回	60	SOF 0.92 (0.82, 1.05)	0.82 (0.74, 0.91)	NA
					GS 0.84 (0.78, 0.89)	0.94 (0.91, 0.98)	NA
					VEL 0.80 (0.70, 0.91)	0.81 (0.71, 0.91)	NA
	40単回 本剤投与 12時間前	100 単回	400 単回	60	SOF 0.77 (0.68, 0.87)	0.80 (0.73, 0.88)	NA
					GS 1.20 (1.13, 1.28)	1.04 (1.01, 1.08)	NA
					VEL 0.87 (0.76, 1.00)	0.85 (0.74, 0.97)	NA

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	SOF、GS-331007及びVELの薬物動態パラメータ比 併用時/単投与時(90%信頼区間)			
					C _{max}	AUC	C _{min}	
					SOF	GS	VEL	
オメプラゾ ール	20 1日1回 本剤と 同時投与	100 空腹時 単回	400 空腹時 単回	60	SOF	0.66 (0.55, 0.78)	0.71 (0.60, 0.83)	NA
					GS	1.18 (1.10, 1.26)	1.00 (0.95, 1.05)	NA
					VEL	0.63 (0.50, 0.78)	0.64 (0.52, 0.79)	NA
	20 1日1回 本剤投与 12時間前	100 空腹時 単回	400 空腹時 単回	60	SOF	0.55 (0.47, 0.64)	0.56 (0.49, 0.65)	NA
					GS	1.26 (1.18, 1.34)	0.97 (0.94, 1.01)	NA
					VEL	0.43 (0.35, 0.54)	0.45 (0.37, 0.55)	NA
	20 1日1回 本剤投与 2時間前	100 食後 単回	400 食後 単回	40	SOF	0.84 (0.68, 1.03)	1.08 (0.94, 1.25)	NA
					GS	0.94 (0.88, 1.02)	0.99 (0.96, 1.03)	NA
					VEL	0.52 (0.43, 0.64)	0.62 (0.51, 0.73)	NA
	20 1日1回 本剤投与 4時間後	100 食後 単回	400 食後 単回	38	SOF	0.79 (0.68, 0.92)	1.05 (0.94, 1.16)	NA
					GS	0.91 (0.85, 0.98)	0.99 (0.95, 1.02)	NA
					VEL	0.67 (0.58, 0.78)	0.74 (0.63, 0.85)	NA
40 1日1回 本剤投与 4時間後	100 食後 単回	400 食後 単回	40	SOF	0.70 (0.57, 0.87)	0.91 (0.76, 1.08)	NA	
				GS	1.01 (0.96, 1.07)	0.99 (0.94, 1.03)	NA	
				VEL	0.44 (0.34, 0.57)	0.47 (0.37, 0.60)	NA	
ケトコナゾ ール	200 1日2回	100 単回	-	12	VEL	1.29 (1.02, 1.64)	1.71 (1.35, 2.18)	NA
リファンシ ン	600 1日1回	-	400 単回	17	SOF	0.23 (0.19, 0.29)	0.28 (0.24, 0.32)	NA
		GS	1.23 (1.14, 1.34)	0.95 (0.88, 1.03)	NA			
	600 単回	100 単回	-	12	VEL	0.29 (0.23, 0.37)	0.18 (0.15, 0.22)	NA
		100 単回	-	12	VEL	1.28 (1.05, 1.56)	1.46 (1.17, 1.83)	NA
メサドン	30~130 1日量	-	400 1日1回	14	SOF	0.95 (0.68, 1.33)	1.30 (1.00, 1.69)	NA
		GS	0.73 (0.65, 0.83)	1.04 (0.89, 1.22)	NA			

SOF: ソホスビル、GS: GS-331007、VEL: ベルパタスビル、NA: 該当なし、-: 投与せず

a. 薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすソホスビル、ベルパタスビル及び本剤の影響^a 19, 21, 22, 24, 26, 28, 29

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態 パラメータ比 SOF、VEL又は本剤投与時(90% 信頼区間)				
					C _{max}	AUC	C _{min}		
					SOF	VEL	本剤		
エルビテグラ ビル/コピシ ンスタット/ エムトリシタ ビン/テノホ ビル ジソプ ロキシルファ マル酸塩	エルビテグラ ビル 150 1日1回	-	-	24	SOF	0.93 (0.86, 1.00)	0.93 (0.87, 0.99)	0.97 (0.91, 1.04)	
					VEL	1.11 (1.06, 1.17)	1.23 (1.17, 1.29)	1.71 (1.54, 1.90)	
	コピシタット 150 1日1回	-	-	24	SOF	1.02 (0.97, 1.08)	1.01 (0.98, 1.04)	1.06 (1.01, 1.11)	
					VEL	1.36 (1.25, 1.47)	1.35 (1.29, 1.42)	1.45 (1.39, 1.51)	
	エムトリシタ ビン/テノホ ビル ジソプ ロキシルファ マル酸塩	200 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	29	SOF	0.90 (0.86, 0.95)	0.92 (0.87, 0.98)	0.87 (0.79, 0.95)
						VEL	1.07 (0.97, 1.17)	1.12 (1.05, 1.19)	1.09 (1.02, 1.15)
ダルナビル/ リトナビル+ エムトリシタ ビン/テノホ ビル ジソプ ロキシルファ マル酸塩	800 1日1回	-	-	29	SOF	1.05 (1.01, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.04 (0.98, 1.09)	
					VEL	1.55 (1.45, 1.66)	1.39 (1.33, 1.44)	1.52 (1.45, 1.59)	
	200 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	29	SOF	0.90 (0.86, 0.95)	0.92 (0.87, 0.98)	0.87 (0.79, 0.95)	

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					SOF	VEL	例数
					C _{max}	AUC	C _{min}
アタザナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル fumarate	アタザナビル 300 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	1.09	1.20	1.39
	リトナビル 100 1日1回				(1.00, 1.19)	(1.10, 1.31)	(1.20, 1.61)
	エムトリシタビン 200 1日1回				0.89	0.97	1.29
	テノホビル ジソプロキシル fumarate 300 1日1回				(0.82, 0.97)	(0.89, 1.05)	(1.15, 1.44)
	テノホビル				1.01	1.02	1.06
ロピナビル/リトナビル+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル fumarate	ロピナビル 200×4 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	0.97	1.00	1.11
	リトナビル 50×4 1日1回				(0.92, 1.02)	(0.93, 1.06)	(0.96, 1.30)
	エムトリシタビン 200 1日1回				0.94	0.97	1.07
	テノホビル ジソプロキシル fumarate 300 1日1回				(0.83, 1.07)	(0.89, 1.05)	(0.95, 1.20)
	テノホビル				1.02	1.00	0.97
ラルテグラビル+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル fumarate	ラルテグラビル 400 1日2回	100 1日1回	400 1日1回	30	1.08	1.05	1.02
	エムトリシタビン 200 1日1回				(1.04, 1.12)	(1.03, 1.07)	(0.97, 1.08)
	テノホビル				1.46	1.40	1.70
	ラルテグラビル 400 1日2回				(1.39, 1.54)	(1.34, 1.45)	(1.61, 1.79)
	テノホビル				1.03	0.97	0.79
エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル fumarate	エファビレンツ 600 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	15	0.81	0.85	0.90
	エムトリシタビン 200 1日1回				(0.74, 0.89)	(0.80, 0.91)	(0.85, 0.95)
	テノホビル				1.07	1.07	1.10
	エムトリシタビン 200 1日1回				(0.98, 1.18)	(1.00, 1.14)	(0.97, 1.25)
	テノホビル				1.77	1.81	2.21
エムトリシタビン/ルピナビル+エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシル fumarate	エムトリシタビン 200 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	0.95	0.99	1.05
	ルピナビル 25 1日1回				(0.90, 1.00)	(0.97, 1.02)	(0.99, 1.11)
	テノホビル				0.93	0.95	0.96
	エムトリシタビン 200 1日1回				(0.88, 0.98)	(0.90, 1.00)	(0.90, 1.03)
	テノホビル				1.44	1.40	1.84
ドルテグラビル	ドルテグラビル 50 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	1.06	1.06	1.04
	エルビテグラビル 150 1日1回				(1.01, 1.11)	(1.01, 1.13)	(0.98, 1.10)
	コピシタット 150 1日1回				0.87	0.94	1.08
	エムトリシタビン 200 1日1回				(0.80, 0.94)	(0.83, 1.00)	(0.97, 1.20)
	テノホビル アラフェナミド 10 1日1回				1.16	1.30	2.03
シクロホリン	シクロホリン 600 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	24	1.02	1.01	1.02
	コピシタット 150 1日1回				(0.97, 1.06)	(0.98, 1.04)	(0.97, 1.07)
	テノホビル				0.80	0.87	NA
	シクロホリン 600 1日1回				(0.68, 0.94)	(0.81, 0.94)	
	シクロホリン 600 1日1回				0.92	0.88	NA
タクロリムス	タクロリムス 5 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	21	0.82	1.02	NA
	シクロホリン 600 1日1回				(0.82, 1.02)	(0.78, 1.00)	
	シクロホリン 600 1日1回				1.06	0.98	NA
	シクロホリン 600 1日1回				(0.94, 1.18)	(0.85, 1.14)	
	シクロホリン 600 1日1回				0.73	1.09	NA
ジゴキシン	ジゴキシン 0.25 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	21	0.59	0.90	NA
	シクロホリン 600 1日1回				(0.59, 0.90)	(0.84, 1.40)	
	シクロホリン 600 1日1回				1.88	1.34	NA
	シクロホリン 600 1日1回				(1.71, 2.08)	(1.13, 1.60)	
	シクロホリン 600 1日1回				0.92	0.88	NA

併用薬	併用薬の投与量 (mg)	VELの投与量 (mg)	SOFの投与量 (mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 (90%信頼区間)		
					SOF	VEL	例数
					C _{max}	AUC	C _{min}
R-メサドン	30-130 1日1回	-	400 1日1回	14	0.99	1.01	0.94
S-メサドン	30-130 1日1回	-	400 1日1回	14	(0.85, 1.16)	(0.83, 1.21)	(0.77, 1.14)
ノルエルガス トロミン	ノルエルガス トロミン 100 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	13	0.97	0.90	0.92
	ノルエルガス トロミン 100 1日1回				(0.79, 1.13)	(0.82, 0.98)	(0.83, 1.03)
	ノルエルガス トロミン 100 1日1回				1.07	1.06	1.07
	ノルエルガス トロミン 100 1日1回				(0.94, 1.22)	(0.92, 1.21)	(0.89, 1.28)
	ノルエルガス トロミン 100 1日1回				0.96	0.91	0.92
エチニルエスト ラジオール	エチニルエスト ラジオール 0.025 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	15	1.18	1.19	1.23
	エチニルエスト ラジオール 0.025 1日1回				(0.88, 1.07)	(0.82, 0.98)	(0.83, 1.03)
	エチニルエスト ラジオール 0.025 1日1回				1.39	1.04	0.83
	エチニルエスト ラジオール 0.025 1日1回				(1.17, 1.66)	(0.87, 1.24)	(0.65, 1.06)
	エチニルエスト ラジオール 0.025 1日1回				1.15	1.09	0.99
アトルバスタチン	アトルバスタチン 40 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	26	1.68	1.54	NA
	アトルバスタチン 40 1日1回				(1.49, 1.89)	(1.43, 1.64)	
	アトルバスタチン 40 1日1回				1.28	1.25	NA
	アトルバスタチン 40 1日1回				(1.08, 1.52)	(1.18, 1.54)	
	アトルバスタチン 40 1日1回				2.61	2.69	NA
ロスバスタチン	ロスバスタチン 10 1日1回	100 1日1回	400 1日1回	18	2.32	2.92	NA
	ロスバスタチン 10 1日1回				(2.46, 2.94)		
	ロスバスタチン 10 1日1回				1.68	1.54	NA
	ロスバスタチン 10 1日1回				(1.49, 1.89)	(1.43, 1.64)	
	ロスバスタチン 10 1日1回				1.28	1.25	NA

SOF: ソホスブビル, VEL: ベルバタスビル, NA: 該当なし, -: 投与せず
a 薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施

4. 心電図に対する影響 (外国人のデータ)^{5,6)}

外国人健康成人被験者59例を対象にソホスブビル400mg及び1200mg単回投与により心電図に対する影響を評価したとき、QTc間隔の延長は示されなかった。外国人健康成人被験者48例を対象にベルバタスビル500mg単回投与により心電図に対する影響を評価したとき、QTc間隔の延長は示されなかった。

【臨床成績】

日本人における試験成績 (第3相試験)

1. DAAによる治療歴を有する患者に対する試験成績³⁰⁾

C型肝炎直接型抗ウイルス薬(DAA)による治療歴を有するジェノタイプ1又は2のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とリバビリン併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした第3相臨床試験(無作為化非盲検並行群間比較試験)を実施した(12週間又は24週間投与)。主要評価項目とした、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満である被験者の割合(SVR12率)について、本剤及びリバビリンの24週間併用投与と群の結果は表5のとおりであった。

表5 全体及び部分集団におけるSVR12率 (GS-US-342-3921試験における本剤及びリバビリンの24週間併用投与群)

対象	SVR12率	
全体	96.7% (58/60例)	
年齢	65歳未満	96.8% (30/31例)
	65歳以上	96.6% (28/29例)
HCVジェノタイプ	ジェノタイプ1	97.9% (47/48例)
	ジェノタイプ2	91.7% (11/12例)
代償性肝硬変 ¹⁾	なし	94.9% (37/39例)
	あり	100.0% (21/21例)
DAA治療歴	NS5A阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	97.4% (37/38例)
	NS5A阻害剤+NS5Bポリメラーゼ阻害剤	100.0% (8/8例)
	NS5Bポリメラーゼ阻害剤単独	100.0% (8/8例)
	NS5A阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤+NS5Bポリメラーゼ阻害剤	100.0% (5/5例)
	NS5Bポリメラーゼ阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	0% (0/1例)

DAA：NS5A阻害剤、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、及びNS5Bポリメラーゼ阻害剤)
 注)肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果(>12.5kPa)を用いた。

2. 非代償性肝硬変患者に対する試験成績³¹⁾

C型非代償性肝硬変患者を対象として、リバビリン併用下/非併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした第3相臨床試験(無作為化非盲検並行群間比較試験)を実施した(12週間投与)。主要評価項目としたSVR12率について、本剤12週間投与群の結果は表6のとおりであった。

表6 全体及び部分集団におけるSVR12率
 (GS-US-342-4019試験における本剤12週間投与群)

対象		SVR12率
全体		92.2% (47/51例)
年齢	65歳未満	86.4% (19/22例)
	65歳以上	96.6% (28/29例)
HCVジェノタイプ	ジェノタイプ1	95.1% (39/41例)
	ジェノタイプ2	88.9% (8/9例)
	ジェノタイプ3	0% (0/1例)
投与開始前のCPT分類[スコア]*	A[5-6]	100.0% (1/1例)
	B[7-9]	95.0% (38/40例)
	C[10-12]	80.0% (8/10例)
治療歴の有無別	なし	96.3% (26/27例)
	あり**	87.5% (21/24例)

CPT：Child-Pugh-Turcotte

*CPT分類は、凝固検査値としてプロトロンビン時間活性度(%)を用いて算出した。

**IFN含有レジメン

【薬効薬理】

1. 作用機序

ソホスブビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるスクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は、C型肝炎ウイルス(HCV)の複製に必須であるHCV非構造タンパク質5B(NS5B)RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。活性代謝物のHCVジェノタイプ1b、2a、3a及び4a由来NS5Bポリメラーゼに対する50%阻害濃度(IC₅₀値)は0.36~3.3μmol/Lであった³²⁾。活性代謝物はヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず、ミトコンドリア生成も阻害しない^{33,34)}。

*In vitro*耐性発現試験及び交差耐性試験の結果から、ベルパタスビルは、HCV RNAの複製及びHCVウイルス粒子の会合に必須である非構造タンパク質5A(NS5A)を標的とする抗HCV剤であると考えられる。

2. *In vitro*抗HCV活性

ソホスブビルはHCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞のRNA複製を阻害する。NS5B領域含有HCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値(平均値)は0.014~0.11μmol/Lであった³⁵⁾。また、HCVジェノタイプ1a(67例)、1b(29例)、2(15例)及び3a(106例)臨床分離株由来のNS5B領域含有レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値(中央値)は、それぞれ0.062、0.10、0.029及び0.081μmol/Lであった³⁶⁾。

NS5A領域含有HCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞に対するベルパタスビルのEC₅₀値(平均値)は0.002~0.13nmol/Lであった。HCVジェノタイプ1a(23例)、1b(34例)、2a(8例)、2b(16例)、3a(38例)、4a(5例)、4d(9例)、4r(7例)、5a(35例)、6a(26例)及び6e(10例)臨床分離株由来のNS5A領域含有レプリコン細胞に対するベルパタスビルのEC₅₀値(中央値)は、0.002~0.024nmol/Lであった。40%ヒト血清存在下で、HCVジェノタイプ1aレプリコン細胞に対するベルパタスビルの活性は約1/13に低下した³⁷⁾。ソホスブビル及びベルパタスビルの併用により、HCVレプリコン細胞における抗ウイルス作用の拮抗は認められなかった。

3. 薬剤耐性

HCVジェノタイプ1~6レプリコン細胞を用いたソホスブビルの*in vitro*耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株でNS5B領域のS282T変異が認められた³²⁾。S282T変異を導入した全てのジェノタイプレプリコン細胞でソホスブビルに対する感受性が低下し、対応する野生型と比較した場合、S282T変異型に対するEC₅₀値は2.4~18.1倍増加した³⁸⁾。また、リバビリン、非核酸型NS5B阻害剤、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤又はNS5A阻害剤の耐性に関連した変異を含むレプリコン細胞において、ソホスブビルの活性は保持された³⁹⁾。

HCVジェノタイプ1a、1b、2a、3a、4a、5a及び6aのレプリコン細胞を用いて、*in vitro*でベルパタスビルに対する感受性の低下を示す変異の発現を検討した結果、NS5A領域の24、28、30、31、32、58、92及び93位の関連耐性変異が選択され、二つ以上のジェノタイプで出現のみられた耐性変異としてF28S、L31I/V及びY93Hを特定した⁴⁰⁾。既知のNS5A耐性変異の部位特異的遺伝子変異導入の結果、ジェノタイプ1aのM28G、A92K及びY93H/N/R/W、ジェノタイプ1bのA92K、ジェノタイプ2bのC92T及びY93H/N、ジェノタイプ3のY93H/S、並びにジェノタイプ6のL31V及びP32A/L/Q/Rが、ベルパタスビルに対する感受性を100倍超低下させることが確認された。ジェノタイプ2a、4a又は5aでは、ベルパタスビルに対する感受性を100倍超低下させる変異は特定されなかった。これらの変異を組み合わせた場合、一部の組合せでは、単一変異に比べて、ベルパタスビルに対する感受性が大きく低下した⁴¹⁾。

*In vitro*データにより、レジバタスビル及びダクタスビルに耐性を示すNS5A変異の大部分は、ベルパタスビルへの感受性を保持することが示唆された。ベルパタスビルは、ソホスブビルのNS5B領域耐性変異であるS282Tに対し完全な活性を保持し、一方、ベルパタスビルのNS5A領域耐性変異はソホスブビルに対し感受性を示した。ソホスブビル及びベルパタスビルは、いずれもNS5B非核酸型阻害剤やNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤など異なる作用機序を有する他の薬剤クラスのDAA関連耐性変異に対して十分な活性を示した。

DAAによる治療歴を有するジェノタイプ1又は2のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変被験者を対象とした国内第3相臨床試験で本剤とリバビリンの24週間併用投与を受けた93.3%(56/60例)の被験者でベースライン時にNS5A耐性変異が検出されたが、そのうち96.4%(54/56例)がSVR12を達成した。本剤とリバビリンの24週間併用投与により再燃を認めた2例では、NS5A又はNS5B領域に試験治療下で新たに出現した耐性変異は検出されなかった³⁰⁾。

C型非代償性肝硬変被験者(Child-Pugh分類B又はC)を対象とした国内第3相臨床試験で本剤の12週間投与を受けた33.3%(17/51例)の被験者でベースライン時にNS5A耐性変異が検出されたが、そのうち82.4%(14/17例)がSVR12を達成した。本剤の12週間投与により再燃を認めた4例中3例において試験治療下で新たに出現した耐性変異としてNS5A領域のL31I及びV/又はY93H/Nを認めたが、NS5B領域に試験治療下で新たに出現した耐性変異は検出されなかった³¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソホスブビル

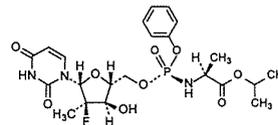
Sofosbuvir (JAN)

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

分子式：C₂₂H₂₉F₃N₅O₉P

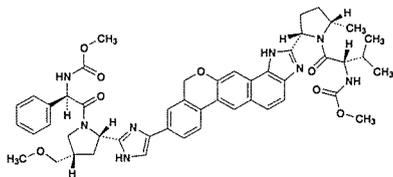
分子量：529.45

構造式：



性状：白色から微黄白色の粉末
溶解性：メタノール、アセトン、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けにくく、トルエン、ジクロロメタン又はヘプタンにほとんど溶けない。
融点：約125℃
分配係数：log P=1.62(1-オクタノール/0.15mol/L 塩化カリウム溶液)

一般名：ベルパタスビル
Velpatasvir (JAN)
化学名：Methyl (2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-1,1,1-dihydro[2]benzopyrano[4,3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl] carbamate
分子式：C₄₉H₅₄N₈O₈
分子量：883.0
構造式：



性状：白色～黄褐色又は黄色の固体
溶解性：アセトン又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリル、ジクロロメタン、酢酸エチル又はメタノールにやや溶けやすい。
融点：非晶質であり特定の融点はない。
分配係数：測定していない。

【包装】

エブクルーサ配合錠：14錠(7錠×2)PTP

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 社内資料：ソホスブビルラットの生殖発生毒性試験(SA-PSI-7977-10-0008, SA-PSI-7977-11-0006)
- 社内資料：ベルパタスビルの胚・胎児発生毒性試験(TX-281-2032(マウス)、TX-281-2013(ラット)、TX-281-2014(ウサギ))
- 社内資料：ソホスブビルラット乳汁移行性に関する試験(SA-PSI-7977-11-0009)
- 社内資料：ベルパタスビルのラット乳汁移行性に関する試験(AD-281-2031)
- 社内資料：ソホスブビルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験(P7977-0613)
- 社内資料：ベルパタスビルのQTcに対する影響及び臨床用量を超える用量の影響を検討した試験(GS-US-281-1054)
- 社内資料：ソホスブビルの腎機能障害被験者における薬物動態試験(P7977-0915)
- 社内資料：ベルパタスビルの血漿蛋白結合に関する試験(AD-281-2001)
- 社内資料：健康成人における薬物動態試験(GS-US-367-1905)
- 社内資料：HCV感染症患者における母集団薬物動態解析：CTD M2.7.2.3.2.2.3(Ad Hoc Tables 9577.6, 9577.13)
- 社内資料：食事の影響に関する試験(GS-US-342-0104)
- 社内資料：ベルパタスビルの腎機能障害被験者における薬物動態試験(GS-US-281-1056)
- 社内資料：ソホスブビルの肝機能障害被験者における薬物動態試験(P2938-0515)
- 社内資料：ベルパタスビルの肝機能障害被験者における薬物動態試験(GS-US-281-0112)

- 社内資料：ソホスブビルのマスバランス試験(P7977-0312)
- 社内資料：ソホスブビルの血漿蛋白結合に関する試験(PC-PSI-7977-11-0001)
- 社内資料：ベルパタスビルのマスバランス試験(GS-US-281-1055)
- 社内資料：ソホスブビルのトランスポーターに関する試験(8215026, AD-334-2002, PC-PSI-7977-11-0006)
- 社内資料：トランスポーター及びCYP450を介した薬物相互作用試験(GS-US-281-0115)
- 社内資料：ベルパタスビルのトランスポーター及びCYP450に関する試験(AD-281-2007, AD-281-2041)
- 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験(EVG/COBI/FTC/TDF, RTV/DRV+FTC/TDF, RTV/ATV+FTC/TDF, LPV/RTV+FTC/TDF及びRAL+FTC/TDF：GS-US-342-1326)
- 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験(EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, DTG及びEVG/COBI/FTC/TAF：GS-US-342-1167)
- 社内資料：カルバマゼピン及びリファブチンとの薬物相互作用試験(GS-US-334-2130)
- 社内資料：シクロスポリン及びタクロリムスとの薬物相互作用試験(P7977-1819)
- 社内資料：ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験(GS-US-342-1346, GS-US-342-1709)
- 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験(P7977-0814)
- 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験(GS-US-334-1344)
- 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験(GS-US-342-4034)
- 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験(GS-US-334-0146, GS-US-281-1058)
- 社内資料：国内第3相臨床試験(GS-US-342-3921)
- 社内資料：国内第3相臨床試験(GS-US-342-4019)
- 社内資料：ソホスブビルのレプリコン細胞を用いた*in vitro*耐性発現試験(PC-334-2010)
- 社内資料：ソホスブビルのヒトポリメラーゼに対する作用を検討した試験(PC-334-2013)
- 社内資料：ソホスブビルのミトコンドリアに対する作用を検討した試験(PC-334-2012, PC-334-2015)
- 社内資料：ソホスブビルのHCVレプリコン細胞株に対する抗ウイルス作用を検討した試験(PC-334-2005, PC-334-2009)
- 社内資料：ソホスブビルの臨床分離株に対する抗ウイルス作用を検討した試験(PC-334-2016)
- 社内資料：ベルパタスビルの抗ウイルス活性を検討した試験(PC-281-2007, PC-281-2024, PC-281-2026)
- 社内資料：ソホスブビルのNS5A/NS5B変異レプリコン細胞に対する抗ウイルス作用を検討した試験(PC-334-2006)
- 社内資料：(ソホスブビルの他の抗HCV薬との交差耐性を検討した試験(PC-334-2017, PC-334-2020)
- 社内資料：ベルパタスビルのHCVジェノタイプ1-6レプリコン細胞を用いた*in vitro*耐性発現試験(PC-281-2013, PC-281-2027)
- 社内資料：ベルパタスビルのジェノタイプ1-6のNS5A耐性変異に対する*in vitro*活性検討試験(PC-281-2023, PC-281-2030)

文献請求先：

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9:00～17:30(土・日・祝日及び会社休日を除く)

製造販売元：
ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー
〒100-6616

®：登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ビラフトビカプセル50 mg
2	一 般 名	エンコラフェニブ
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ビラフトビカプセル 50 mg (1カプセル中にエンコラフェニブを50 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	ビメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
7	備 考	取扱い区分：1-(1)：新有効成分含有医薬品 ・添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、 <i>BRAF</i> 阻害剤である。

2020年〇月初版作成

—抗悪性腫瘍剤—
BRAF 阻害剤

処方箋医薬品[※]

ビラフトビ[®]カプセル50mg

《BRAFTOVI[®] Capsules》
エンコラフェニブカプセル

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示（27ヵ月）

日本標準商品分類番号 874291

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2018年6月

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ビラフトビカプセル50mg
成分・含量 (1カプセル中)	エンコラフェニブ 50mg
添加物	コポリドロン、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、結晶セルロース、コハク酸、クロスビドロン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム カプセルにゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄、三酸化鉄、黄色三酸化鉄を含有する。
剤 形	硬カプセル剤
外 形	
号数	0号
長径 (mm)	約 21.7
短径 (mm)	約 7.3
質量 (mg)	約 429.0
色調	頭部 赤褐色不透明 胴部 薄い黄赤色不透明
識別コード	

【効能・効果】

BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

ビメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
- 本剤単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回450 mg投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビメチニブを休薬又は中止した場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「臨床成績」の項参照）
- 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報告があるため、本剤の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、副作用の発現に十分注意すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル ^{※1}	投与量
通常投与量	450 mg 1日1回
1段階減量	300 mg 1日1回
2段階減量	200 mg 1日1回
3段階減量	投与中止

※1：減量を要した副作用がGrade 1以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{※2}	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量で投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。28日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。7日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14日を超えて回復し再開する場合、1段階減量で投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及びGrade 4	投与中止。

血清 CK 上昇	Grade 3-4 (血清クレアチニン上昇を伴う場合)	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。28日以内に回復しない場合、投与中止。
心電図QT 延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量で投与。ただし、再発を繰り返す場合、1段階減量で投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬を考慮。28日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2: Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が増加する可能性がある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「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

- 基底細胞癌、新たな原発性悪性黒色腫等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 網膜障害、ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「重大な副作用」の項参照）
- ALT (GPT)、AST (GOT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 左室機能不全、駆出率減少等の心機能障害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適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

- 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に CK (CPK)、クレアチニン等の検査を行い、患者の状態を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 本剤の単独投与時において、ビニメチニブとの併用投与時と比較して、手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現頻度が増加する傾向が認められているので、ビニメチニブを中止し本剤を継続する場合は、観察を十分に行い、これらの事象の発現に十分に注意すること。

3. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 リトナビル、 クラリスロマイシン、 ボサコナゾール（国内未承認） ジルチアゼム等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

4. 副作用

国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）の安全性評価対象 192 例中、169 例（88.0%）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（20%以上）は、悪心 59 例（30.7%）、下痢 52 例（27.1%）、疲労 48 例（25.0%）、血中 CK(CPK)増加 41 例（21.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 皮膚悪性腫瘍**
基底細胞癌（0.5%）、ケラトア坎トーマ（1.0%）等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 眼障害**
網膜障害（18.8%）、ぶどう膜炎（4.2%）等の眼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減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 心機能障害**
左室機能不全（1.0%）、駆出率減少（5.2%）等の心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減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害**
AST (GOT)（6.3%）、ALT (GPT)（8.3%）、γ-GTP（12.5%）、ビリルビン（1.0%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症**
横紋筋融解症（0.5%）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) 高血圧、高血圧クリーゼ

高血圧（6.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、高血圧クリーゼ（0.5%）があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼが認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 出血

消化管出血（2.1%）等の出血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減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 手掌・足底発赤知覚不全症候群

手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.8%）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、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少、好中球減少
心臓障害		動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
耳及び迷路障害		耳鳴、回転性めまい
眼障害	視力障害、霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、下痢	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内炎、肺炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫（末梢性浮腫等）、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症
免疫系障害		過敏症
感染症及び寄生虫		毛包炎、爪真菌症、鼻咽喉炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害		高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、リパーゼ増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋痙攣、筋肉痛、血中CK(CPK)増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛、四肢不快感
精神・神経系障害	浮動性めまい、味覚異常、頭痛	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	発疹（湿疹、丘疹等）、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、過角化、そう痒症、掌蹠角皮症	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘍、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、脂肪織炎
血管障害		低血圧、ほてり
その他		体重減少、体重増加、アクロロルドン、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

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、本剤を投与しない

ことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。〔ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の27倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延又は骨格変異、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の180倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延が認められた。〕

(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

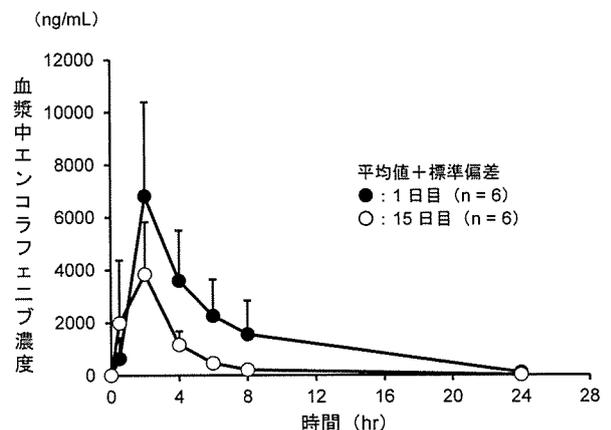
- (1) ラットにおいて、臨床曝露量の3.3倍に相当する用量から雄性生殖器への影響（精細管変性、精子数減少等）が認められた。
- (2) カニクイザルにおいて、臨床曝露量の1.5倍に相当する用量で網膜への影響（黄斑部における網膜剥離）が認められた。
- (3) *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

反復投与（外国人のデータ）

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者（6例）にエンコラフェニブ 450mg を1日1回反復投与したときのエンコラフェニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。エンコラフェニブの血漿中濃度は15日以内に定常状態に達し、累積係数は0.438倍であった。¹⁾



試験日 (日)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 (n=6)	6650 ± 3220	2 (2, 2.33)	38500 ± 24100	39100 ± 25100	2.92 (2.32, 4.98)
15 (n=6)	4330 ± 2070	2 (0.5, 2)	13800 ± 5050	13900 ± 5050	3.19 (2.82, 3.56)

平均値±標準偏差、Tmax及びT_{1/2}は中央値（最小値、最大値）

2. 食事の影響 (外国人のデータ)

健康成人 (31 例) にエンコラフェニブ 100mg を空腹又は食後 (高脂肪食) に単回投与したとき、空腹時と比較して、食後投与時のエンコラフェニブの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 64.0 及び 95.9% であった。²⁾

(注) 本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

3. 分布

エンコラフェニブのヒト血漿中蛋白結合率は 86.1%、ヒト血液/血漿中濃度比は 0.75 であった (*in vitro*)。³⁾

4. 代謝

エンコラフェニブの主な代謝経路は CYP3A4 による N-脱アルキル化及びそれに続くグルクロン酸抱合であり、CYP2C19 及び CYP2D6 も一部関与する (*in vitro*)。^{4,5)}

健康成人 (4 例) に ¹⁴C-エンコラフェニブ 100mg を単回投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中において、主に未変化体、M12.8 (N-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体) 及び M42.5A (N-脱アルキル化体) が検出された (血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 27.5、23.0 及び 15.5%)。⁶⁾ (外国人のデータ)

(注) 本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

5. 排泄 (外国人のデータ)

健康成人 (4 例) に ¹⁴C-エンコラフェニブ 100mg を単回投与したとき、投与後 144 時間までに投与放射能量の 47.2% が糞中に、47.2% が尿中に排泄された。尿中には投与後 48 時間までに投与放射能の 1.8% が未変化体として排泄された。⁶⁾

(注) 本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

6. 肝機能障害患者 (外国人のデータ)

軽度肝機能障害患者 (6 例、Child-Pugh スコア 5~6) 又は肝機能正常者 (6 例) にエンコラフェニブ 50mg を単回投与したとき、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害患者の血漿中非結合形エンコラフェニブの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 1.21 及び 1.55 倍であった。⁷⁾

(注) 本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

7. 薬物相互作用

(1) エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 22、1、20~30、5、50、25 及び 8~15 μmol/L であった (*in vitro*)。また、エンコラフェニブは CYP3A を時間依存的に阻害し、K_i 値は 20.5 μmol/L、K_{inact} 値は 0.0527 min⁻¹ であった (*in vitro*)。⁸⁾

エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 を誘導した (*in vitro*)。⁹⁾ エンコラフェニブは CYP3A4 を誘導し、EC₅₀ 値は 10.2 μmol/L、Emax 値は 169 倍であった (*in vitro*)。¹⁰⁾

(2) エンコラフェニブは UGT1A1 を阻害し、IC₅₀ 値は 1~7 μmol/L であった (*in vitro*)。¹¹⁾ なお、エンコラフェニブは UGT1A1 の基質であるピニメチニブの薬物動態に大きな影響を与えなかった (*in vivo*)。

(3) エンコラフェニブは P-gp の基質である。¹²⁾ エンコラフェニブは BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 10~25、12.7、5.35、6.16、2.05、4.20 及び 0.92 μmol/L であった (*in vitro*)。^{13, 14, 15, 16)}

(4) ラベプラゾールとの併用 (外国人のデータ)

健康成人 (11 例) にエンコラフェニブ 100mg をラベプラゾール 20mg と併用したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 94.2 及び 96.6% であり、ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇はエンコラフェニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。¹⁷⁾

(注) 本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

(5) ポサコナゾール及びジルチアゼムとの併用 (外国人のデータ)

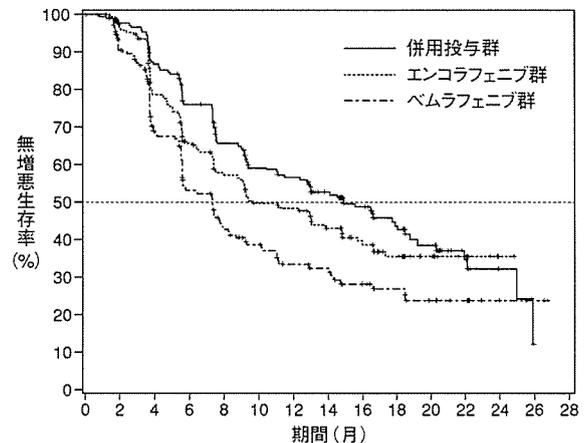
健康成人 (16 例) にポサコナゾール 400mg の 1 日 2 回 9 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 168.4 及び 283.4% であった。また、健康成人 (16 例) にジルチアゼム 240mg の 1 日 1 回 4 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 144.7 及び 183.0% であった。¹⁸⁾

(注) 本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

【臨床成績】

〈BRAF V600E 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CMEK162B2301 試験)〉¹⁹⁾

BRAF V600E/K 変異^{※1} を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 577 例 (日本人患者 11 例を含む。本剤とピニメチニブの併用投与群 192 例、ベムラフェニブ群 191 例、本剤単独投与群 194 例) を対象に、ベムラフェニブを対照として本剤 (450mg^{※2} を 1 日 1 回) とピニメチニブ (1 回 45mg を 1 日 2 回) を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の主要解析結果は、本剤とピニメチニブ併用投与群で 14.9 [11.0~18.5] ヶ月、ベムラフェニブ群で 7.3 [5.6~8.2] ヶ月であり、本剤とピニメチニブの併用投与はベムラフェニブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.54 [95% 信頼区間: 0.41~0.71]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2016 年 5 月 19 日データカットオフ)。



at risk 数

併用投与群	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0	
エンコラフェニブ群	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0	
ベムラフェニブ群	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3	0

※1: コンパニオン診断薬として製造販売承認されている THxID BRAF キットを用いて検査された。

※2: 本剤単独投与時の忍容性を検討した国際共同第 I 相試験の結果、1 日 1 回 450mg 投与で認められた用量制限毒性に基づき、次相以降の本剤単独投与の推奨用量は 1 日 1 回 300mg 投与と決定された一方、CMEK162B2301 試験では、ピニメチニブを休薬又は中止した場合にも本剤は減量せずに継続することが可能な規定とされた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

エンコラフェニブは、ヒト BRAF V600E のキナーゼ活性を阻害した。²⁰⁾ また、エンコラフェニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株において、MAPK 経路のシグナル伝達分子 (MEK 及び ERK) のリン酸化を阻害した。^{21, 22)}

2. 抗腫瘍効果

(1) *In vitro*

エンコラフェニブは、A375細胞株の増殖を抑制した。²³⁾ また、エンコラフェニブとMEK阻害剤であるビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (A375、COLO 800等) 及びBRAF V600K変異を有するヒト悪性黒色腫由来IGR-1細胞株に対する増殖抑制作用が増強した。²⁴⁾

(2) *In vivo*

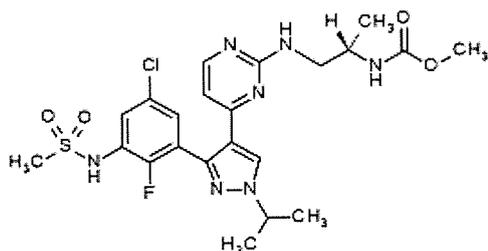
エンコラフェニブは、A375細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。²⁵⁾ また、エンコラフェニブとビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来 HMEX1906腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した。²⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エンコラフェニブ (Encorafenib)

化学名：Methyl N-((2S)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl)carbamate

構造式：



分子式：C₂₂H₂₇ClFN₇O₄S

分子量：540.01

性状：本品は白色～ほとんど白色の粉末であり、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

ビラフトビカプセル 50mg：60 カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：海外第 I 相 (CLGX818X2101) 試験成績 (社内資料)
- 2) 小野薬品工業：海外第 I 相 (ARRAY-818-102) 試験成績 (社内資料)
- 3) 小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血球移行性 (社内資料)
- 4) 小野薬品工業：*In vitro* 代謝 (社内資料)
- 5) 小野薬品工業：代謝酵素の推定 (社内資料)
- 6) 小野薬品工業：海外マスバランス (CLGX818A2101) 試験成績 (社内資料)
- 7) 小野薬品工業：肝機能障害患者における海外第 I 相 (ARRAY-818-101) 試験成績 (社内資料)
- 8) 小野薬品工業：CYP 阻害作用 (社内資料)
- 9) 小野薬品工業：CYP 誘導作用(1) (社内資料)
- 10) 小野薬品工業：CYP 誘導作用(2) (社内資料)
- 11) 小野薬品工業：UGT1A1 阻害作用 (社内資料)
- 12) 小野薬品工業：トランスポーター基質検討 (社内資料)
- 13) 小野薬品工業：排出トランスポーター阻害作用 (社内資料)
- 14) 小野薬品工業：肝取込みトランスポーター阻害作用(1) (社内資料)
- 15) 小野薬品工業：肝取込みトランスポーター阻害作用(2) (社内資料)
- 16) 小野薬品工業：腎取込みトランスポーター阻害作用 (社内資料)
- 17) 小野薬品工業：海外第 I 相 (ARRAY-162-105) 試験成績 (社内資料)
- 18) 小野薬品工業：海外第 I 相 (ARRAY-818-105) 試験成績 (社内資料)

- 19) 小野薬品工業：国際共同第 III 相 (CMEK162B2301) 試験成績 (社内資料)
- 20) 小野薬品工業：BRAF に対する阻害活性 (社内資料)
- 21) 小野薬品工業：MEK のリン酸化に対する阻害作用 (社内資料)
- 22) 小野薬品工業：ERK のリン酸化に対する阻害作用 (社内資料)
- 23) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対する抑制作用 (社内資料)
- 24) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対するビニメチニブとの併用効果 (社内資料)
- 25) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果 (社内資料)
- 26) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおけるビニメチニブとの併用効果 (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下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号
電話 0120-626-190

【製造販売】

 **小野薬品工業株式会社**
大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

【提携】



(新聞発表用)

1	販 売 名	メクトビ錠15mg
2	一 般 名	ビニメチニブ
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	メクトビ錠15mg (1錠中にビニメチニブを15 mg含有)
5	用 法 ・ 用 量	エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45 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	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
7	備 考	取扱い区分：1-(1)：新有効成分含有医薬品 ・添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、MEK 阻害剤である。

2020年〇月初版作成

—抗悪性腫瘍剤—
MEK 阻害剤

処方箋医薬品[※]

メクトビ錠 15mg
《MEKTOVI[®] Tablets》
ビニメチニブ錠

日本標準商品分類番号 874291

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2018年6月

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示（5年）

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

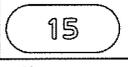
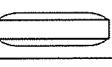
【警 告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	メクトビ錠15mg		
成分・含量 (1錠中)	ビニメチニブ 15mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄		
剤 形	フィルムコーティング錠		
外 形	表面	裏面	側面
			
長径 (mm)	約 12.3		
短径 (mm)	約 5.3		
厚さ (mm)	約 4.2		
質量 (mg)	約 247.7		
色 調	黄色～暗黄色		
識別コード			

【効能・効果】

*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mg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】

- 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
- エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。
- 中等度以上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、本剤の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、副作用の発現に十分注意すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル ^{※1}	投与量
通常投与量	45 mg 1日2回
1段階減量	30 mg 1日2回
2段階減量	15 mg 1日2回
3段階減量	投与中止

※1: 減量を要した副作用がGrade 1以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{※2}	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量で投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1以上	投与中止。
眼障害 (上記以外)	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量で投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2 (血清ビリルビン上昇を伴わない場合)	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 2 (血清ビリルビン上昇を伴う場合)	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量で投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3 (血清ビリルビン上昇を伴わない場合)	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量で投与。
	Grade 3 (血清ビリルビン上昇を伴う場合) 及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3 (筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合) 及び Grade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量で投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量で投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	投与中止。

心電図 QT 延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休業。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1以下に回復するまで休業。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休業し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休業。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休業し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2が継続する場合、休業又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休業を考慮。28日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 中等度以上の肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が増加する可能性がある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「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

- 網膜障害、ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「重大な副作用」の項参照）
- ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 左室機能不全、駆出率減少等の心機能障害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適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にCK（CPK）、クレアチニン等の検査を行い、患者の状態を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用

国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）の安全性評価対象 192 例中、169 例（88.0%）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（20%以上）は、悪心 59 例（30.7%）、下痢 52 例（27.1%）、疲労 48 例（25.0%）、血中 CK（CPK）増加 41 例（21.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 眼障害

網膜障害（18.8%）、ぶどう膜炎（4.2%）等の眼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減量、休業又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) 心機能障害

左室機能不全（1.0%）、駆出率減少（5.2%）等の心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減量、休業又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害

AST（GOT）（6.3%）、ALT（GPT）（8.3%）、γ-GTP（12.5%）、ビリルビン（1.0%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休業又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 横紋筋融解症

横紋筋融解症（0.5%）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、異常が認められた場合には減量、休業又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) 高血圧、高血圧クリーゼ

高血圧（6.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、高血圧クリーゼ（0.5%）があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼが認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 出血

消化管出血（2.1%）等の出血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減量、休業又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少、好中球減少
心臓障害		動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
耳及び迷路障害		耳鳴、回転性めまい
眼障害	視力障害、霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、下痢	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内炎、肺炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫（末梢性浮腫等）、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症
免疫系障害		過敏症
感染症及び寄生虫		毛包炎、爪真菌症、鼻咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害		高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、リパーゼ増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋痙縮、筋肉痛、血中CK（CPK）増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛、四肢不快感
精神・神経系障害	浮動性めまい、味覚異常、頭痛	顔面麻痺、視力欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	発疹（湿疹、丘疹等）、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、過角化、そう痒症、掌蹠角皮症	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘍、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、脂肪織炎

	5%以上	5%未満
血管障害		低血圧、ほてり
その他		体重減少、体重増加、アクロコルドン、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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のみ投与すること。また、妊娠可能な女性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。〔ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の10倍に相当する用量から胎児体重の低値及び骨化遅延、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の1.4倍に相当する用量から流産、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の低値、1.9倍に相当する用量で催奇形性（心室中隔欠損及び血管異常）が認められた。〕
- 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

8. その他の注意

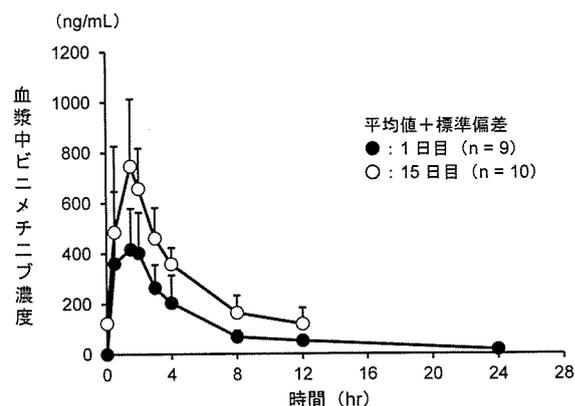
- ラットにおいて、臨床曝露量の4.4倍に相当する用量から血中リンの高値を伴う諸臓器（腺胃、下垂体等）の鉍質沈着が認められた。
- In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。また、マウスを用いた動物試験において光感作性が認められた。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

反復投与

日本人の固形がん患者にビメチニブ 45mg を1日1回又は1日2回反復投与した^{※1} ときのビメチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。ビメチニブの血漿中濃度は14日以内に定常状態に達し、累積係数は1.80倍であった。¹⁾



試験日 (日)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 (n=9)	559 ± 145	1.5 (0.5, 4)	2030 ± 475	2650 ± 698	8.24 ± 3.78
15 (n=9)	805 ± 274	1.5 (0.5, 2)	3670 ± 1100	3380 ± 370 ^{※2}	4.11 ± 1.13

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（最小値、最大値）

※1: 1日目は1回投与し、2日目以降15日目まで1日2回投与した。

※2: n=5

2. 食事の影響（外国人のデータ）

健康成人（12例）にビメチニブ 45mg を空腹又は食後（高脂肪食）に単回投与したとき、空腹時と比較して、食後投与時のビメチニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 0.828 及び 0.993 倍であった。²⁾

3. 分布

ビメチニブのヒト血漿中蛋白結合率は 97.2%、ヒト血液/血漿中濃度比は 0.718 であった（*in vitro*）。³⁾

4. 代謝

ビメチニブの主な代謝経路は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合であり、CYP1A2 及び CYP2C19 による *N*-脱メチル化も一部関与する（*in vitro*）。^{4,5)}

健康成人（6例）に¹⁴C-ビメチニブ 45mg を単回投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中において、主に未変化体、M10.2（グルクロン酸抱合体）及び M3（*N*-脱メチル化体）が検出された（血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 60.2、5.5 及び 7.3%）。⁶⁾（外国人のデータ）

5. 排泄（外国人のデータ）

健康成人（6例）に¹⁴C-ビメチニブ 45mg を単回投与したとき、投与後 360 時間までに投与放射能量の 62.3% が糞中に、31.4% が尿中に排泄された。尿中には投与後 360 時間までに投与放射能量の 6.5% が未変化体として排泄された。⁶⁾

6. 肝機能障害患者（外国人のデータ）

肝機能障害患者^{※3}（軽度：6例、中等度：6例、重度：5例）又は肝機能正常者（10例）にビメチニブ 45mg（重度肝機能障害患者は 15mg）を単回投与したとき、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の血漿中非結合形ビメチニブの投与量で補正した AUC_{0-120h} は、肝機能正常者のそれぞれ 1.22、3.80 及び 3.48 倍であった。また、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の血漿中非結合形ビメチニブの投与量で補正した C_{max} は、肝機能正常者のそれぞれ 1.28、2.63 及び 2.68 倍であった。⁷⁾

※3: NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類（2011年8月時点）

7. 腎機能障害患者（外国人のデータ）

ビメチニブの消失に腎排泄の寄与は小さい。重度腎機能障害患者（ $eGFR \leq 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、6例）又は腎機能正常者（6例）にビメチニブ 45mg を単回投与したとき、重度腎機能障害患者の血漿中非結合形ビメチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者のそれぞれ 1.43 及び 1.53 倍であった。⁸⁾

8. 薬物相互作用

(1) ビメチニブは CYP2B6 を可逆的に阻害し、 K_i 値は $1.73 \mu\text{mol/L}$ であった (*in vitro*)。⁹⁾

(2) ビメチニブは P-gp 及び BCRP の基質である (*in vitro*)。^{10,11)}

(3) ビメチニブは主に UGT1A1 により代謝される。ビメチニブの薬物動態は、UGT1A1 阻害作用を有するエンコラフェニブとの併用による大きな影響を受けなかった (*in vivo*)。なお、UGT1A1 を介した臨床薬物相互作用試験は実施していない。

(4) ラベプラゾールとの併用（外国人のデータ）

健康成人（15例）にビメチニブ 45mg をラベプラゾール 20mg と併用投与したとき、ビメチニブ単独投与時と比較して、ビメチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 82.6 及び 104.2% であり、ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇はビメチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。¹²⁾

(5) ミダゾラムとの併用（外国人のデータ）

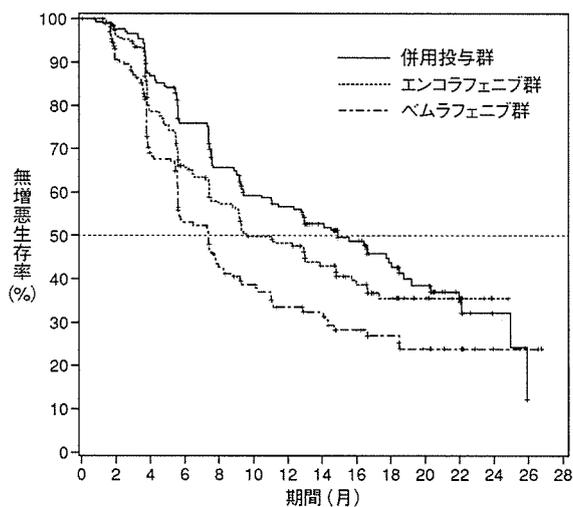
健康成人（11例）にビメチニブ 30mg を 1日2回2週間反復投与した後ミダゾラム 4mg を併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ビメチニブ2週間投与後のミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.925 及び 1.10 倍であり、ビメチニブの明確な CYP3A4 誘導作用は認められなかった。¹³⁾

(注) 本剤の承認された用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

【臨床成績】

〈BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）〉¹⁴⁾

BRAF V600E/K 変異*を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 577 例（日本人患者 11 例を含む。本剤とエンコラフェニブ併用投与群 192 例、ベムラフェニブ群 191 例、エンコラフェニブ単独投与群 194 例）を対象に、ベムラフェニブを対照として本剤（1回 45mg を 1日2回）とエンコラフェニブ（450mg を 1日1回）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（中央値 [95%信頼区間]）の主要解析結果は、本剤とエンコラフェニブの併用投与群で 14.9 [11.0~18.5] ヶ月、ベムラフェニブ群で 7.3 [5.6~8.2] ヶ月であり、本剤とエンコラフェニブの併用投与はベムラフェニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.54 [95%信頼区間: 0.41~0.71]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2016 年 5 月 19 日データカットオフ）。



at risk数

併用投与群	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
エンコラフェニブ群	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
ベムラフェニブ群	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

※：コンパニオン診断薬として製造販売承認されている THxID BRAF キットを用いて検査された。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ビメチニブは、ヒト MEK1 及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性を阻害した。¹⁵⁾ また、ビメチニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800 等）において、MAPK 経路のシグナル伝達分子（ERK）のリン酸化を阻害した。¹⁶⁾

2. 抗腫瘍効果

(1) *In vitro*

ビメチニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800 等）、BRAF V600D 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 WM-115 細胞株及び BRAF V600K 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 IGR-1 細胞株の増殖を抑制した。¹⁷⁾ また、ビメチニブと BRAF 阻害剤であるエンコラフェニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800 等）及び IGR-1 細胞株に対する増殖抑制作用が増強した。¹⁸⁾

(2) *In vivo*

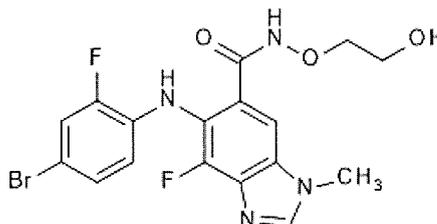
ビメチニブは、A375 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。¹⁹⁾ また、ビメチニブとエンコラフェニブとの併用により、各薬剤単独と比較して BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来 HMEX1906 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した。²⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビメチニブ（Binimetinib）

化学名：5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide

構造式：



分子式：C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₃

分子量：441.23

性状：本品は白色～灰白色の粉末であり、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

メクトビ錠 15mg：100錠（PTP）

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相（CMEK162X1101）試験成績（社内資料）
- 2) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CMEK162A2103）試験成績（社内資料）
- 3) 小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血球移行性（社内資料）
- 4) 小野薬品工業：*In vitro* 代謝（社内資料）
- 5) 小野薬品工業：代謝酵素の推定（社内資料）
- 6) 小野薬品工業：海外マスバランス（CMEK162A2102）試験成績（社内資料）
- 7) 小野薬品工業：肝機能障害患者における海外第Ⅰ相（CMEK162A2104）試験成績（社内資料）
- 8) 小野薬品工業：腎機能障害患者における海外第Ⅰ相（ARRAY-162-106）試験成績（社内資料）
- 9) 小野薬品工業：CYP 阻害作用（社内資料）
- 10) 小野薬品工業：P-gp 基質検討（社内資料）
- 11) 小野薬品工業：BCRP 基質検討（社内資料）
- 12) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（ARRAY-162-105）試験成績（社内資料）
- 13) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CMEK162A2105）試験成績（社内資料）
- 14) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（CMEK162B2301）試験成績（社内資料）
- 15) 小野薬品工業：MEK に対する阻害活性（社内資料）
- 16) 小野薬品工業：ERK のリン酸化に対する阻害作用（社内資料）
- 17) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対する抑制作用（社内資料）
- 18) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対するエンコラフェニブとの併用効果（社内資料）
- 19) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果（社内資料）
- 20) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおけるエンコラフェニブとの併用効果（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下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

【製造販売】

 **小野薬品工業株式会社**
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

【提携】



(新聞発表用)

1	販 売 名	ビジンプロ [®] 錠15mg ビジンプロ [®] 錠45mg
2	一 般 名	ダコミチニブ水和物
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	ビジンプロ錠15mg (1錠中ダコミチニブとして15 mg 含有) ビジンプロ錠45mg (1錠中ダコミチニブとして45 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
7	備 考	添付文書(案)は別紙として添付 [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。 [その他] 本剤はチロシンキナーゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬である。

ビジンプロ錠15mg

ビジンプロ錠45mg

VIZIMPRO® Tablets
ダコミチニブ水和物錠

貯 法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	15 mg	45 mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2018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、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、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本剤の有効性及び危険性（特に間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[[用法・用量に関連する使用上の注意]、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名	ビジンプロ錠15mg	ビジンプロ錠45mg
成分	ダコミチニブ水和物 15.576 mg (ダコミチニブとして15mg)	ダコミチニブ水和物 46.729 mg (ダコミチニブとして45mg)
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化）、タルク、酸化チタン、マクロゴール4000、青色2号アルミニウムレーキ	

2. 性状

販売名	外形 (mm)			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ビジンプロ錠 15mg				Pfizer DCB 15	青色のフィルムコーティング錠
	直径 約6.4 mm		厚さ 約3.1 mm		
ビジンプロ錠 45mg				Pfizer DCB 45	青色のフィルムコーティング錠
	直径 約9.0 mm		厚さ 約4.5 mm		

【効能・効果】

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
- 「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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45mgを経口投与する。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】

- 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。
- 副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

減量段階	投与量
通常投与量	45 mg/日
1段階減量	30 mg/日
2段階減量	15 mg/日

副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度 ^注	処置
間質性肺疾患 (ILD)	全Grade	投与を中止する。
下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。〔警告〕、「用法・用量」に関連する使用上の注意〕、「重要な基本的注意」〕、「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〔薬物動態〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査等の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。〔警告〕、「用法・用量」に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」〕、「重大な副作用」の項参照〕
- (2) ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤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。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤はCYP2D6の阻害作用を示す。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 プロカイナムド、ピモジド、 三環系抗うつ薬（アミトリプ チリン等）、β遮断薬（メト プロロール等）、デキストロ メトルファン等	これらの薬剤の血中濃度が 上昇し、副作用の発現頻度 及び重症度が増加するおそ れがあるので、患者の状態 を注意深く観察すること。	本剤のCYP2D6阻害作 用により、これらの薬 剤の代謝が阻害され、 これらの薬剤の血中濃 度が上昇する可能性が ある。
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ラベ プラゾール等）	本剤の血中濃度が低下し、 本剤の有効性が減弱するお それがあるので、これらの 薬剤との併用は可能な限り 避けること。	これらの薬剤が胃内 pHをあげるため、本 剤の吸収が低下し、本 剤の血中濃度が低下す る可能性がある。

4. 副作用

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された227例（日本人患者40例を含む）中220例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢193例（85.0%）、爪囲炎140例（61.7%）、口内炎（口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等）135例（59.5%）、ご瘡様皮膚炎111例（48.9%）、発疹・斑状丘疹状皮膚疹・紅斑性皮膚疹等82例（36.1%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患（2.2%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。〔警告〕、「用法・用量」に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」〕、「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 重度の下痢（8.4%）

重度の下痢があらわれることがある。また、重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕の項参照〕

3) 重度の皮膚障害（31.7%）

ご瘡様皮膚炎（13.7%）、爪囲炎（7.5%）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休薬、減量等の適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕の項参照〕

4) 肝機能障害（28.6%）

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害	口内炎（口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等 59.5%）、舌痛、舌炎、嚥下障害、嘔吐、腹痛、胃腸炎、便秘、痔核	口唇炎、口内乾燥、口腔内出血、舌痛、舌炎、嚥下障害、嘔吐、腹痛、胃腸炎、便秘、痔核	口唇痛、歯肉潰瘍、嚥下痛、消化不良、痔出血	
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、疲労、倦怠感、発熱、胸痛、粘膜の炎症、浮腫（末梢性浮腫、眼瞼浮腫等）	疼痛、炎症	
眼障害	結膜炎（16.7%）	霧視、眼乾燥、眼の炎症（眼瞼等）、角膜炎、白内障	眼痛、眼脂	
感染症及び寄生虫症		膿疱性皮膚疹、毛包炎、口角口唇炎、真菌感染症（口腔、皮膚等）、ウイルス感染、鼻咽頭炎、肺炎、感染症（尿路、気管支、皮膚等）	蜂巣炎、副鼻腔炎、膀胱炎	
胆道系障害			胆石症	
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、筋痙攣	筋肉痛、筋骨格系胸痛	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少、白血球数増加、血小板数増加	好中球数増加、好酸球数増加、リンパ節症	
血管障害		高血圧	低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻乾燥、鼻粘膜障害（炎症、潰瘍等）、鼻漏、鼻出血	頻呼吸、アレルギー性鼻炎、喉頭痛、発声障害、喀血	
傷害、中毒及び処置合併症			四肢損傷	
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、味覚異常、錯覚	口の感覚鈍麻、神経痛	
腎及び尿路障害			有痛性排尿困難、急性腎障害、尿中血陽性	
生殖系及び乳房障害			不規則月経	
精神障害		不眠症		
代謝及び栄養障害	食欲減退（25.1%）	低蛋白血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水、テタニー	低マグネシウム血症、血中クロール増加、高血糖	

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	爪囲炎(61.7%)、 ざ瘡様皮膚炎(48.9%)、皮膚炎(10.6%)、皮膚乾燥(29.5%)、 そう痒症(全身性、眼等)(19.8%)、 発疹・斑状丘疹状皮膚疹・紅斑性皮膚疹等(36.1%)、 手掌・足底発赤知覚不全症候群(14.5%)、 脱毛症(20.3%)	爪の障害(剥離、 脱落等)、皮膚 疼痛、ざ瘡、 脂漏性皮膚炎、 皮膚病変、皮膚 毒性、皮膚剥脱、 皮膚亀裂、皮膚 潰瘍、紅斑、多 毛症	過敏性血管炎、 間擦疹、痒疹性 潰瘍	多形紅斑、 爪床の障害 (出血、炎症等)
臨床検査	体重減少(10.6%)	血中クレアチニン増加、 血中乳酸脱氢酵素増加、 血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 血中尿酸増加、 血中アルカリホスファターゼ増加		

発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験に基づく。

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ので、注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物試験(ラット)では、胎児体重及び雌性生殖器への影響が認められている。] (「その他の注意」の項参照)

(2) 授乳中の女性には、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。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

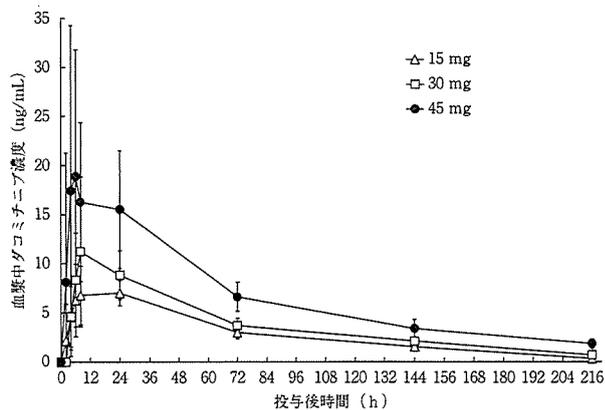
- 生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤5 mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約2.5倍)を投与したとき、胎児の重量減少が認められている¹⁾。
- ラットを用いた6ヵ月反復投与毒性試験において、雌ラットに本剤0.5 mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約0.3倍)以上を投与したとき、子宮頸部及び膈の上皮の萎縮が認められている²⁾。
- ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体構造異常誘発性を示したが、細菌を用いる復帰突然変異試験において、変異原性は示さなかった。また、げっ歯類を用いる小核試験において、臨床曝露量(AUC又はC_{max})の約70倍の用量までラット小核誘発性は認められなかった³⁻⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与(日本人データ)⁶⁾

日本人進行固形癌患者計13例に本剤15、30³⁾及び45 mgを単回投与したとき、投与後6~24時間(中央値)でC_{max}に達した。本剤の消失半減期は61~98時間(算術平均値)であり、C_{max}及びAUCは概ね用量に比例して増加した。



算術平均値±標準偏差、15及び30 mg：N=3、45 mg：N=7

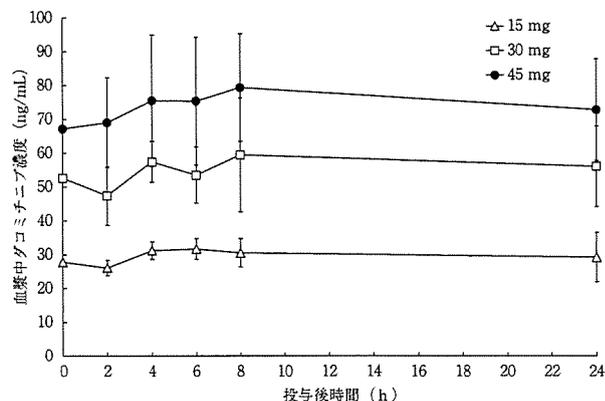
投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
15 ³⁾	3	7.74 (31)	646.9 (24)	24.0 (6.0-24.0)	61.1 (15.4)
30 ³⁾	3	11.1 (55)	765, 1210 ^{a)}	8.0 (8.0-24.0)	66.9, 129 ^{a)}
45	7	17.6 (71)	1543 (29)	6.0 (4.0-24.0)	80.0 (12.3)

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：終末相の消失半減期
T_{max}は中央値(最小値-最大値)、t_{1/2}は算術平均値(標準偏差)それ以外は幾何平均値(算術変動係数%)

a) N=2

(2) 反復投与(日本人データ)⁶⁾

日本人進行固形癌患者計11例に本剤15、30³⁾及び45 mgを1日1回反復投与したときの第1サイクル14日(定常状態時)の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを以下に示す。



算術平均値±標準偏差、15 mg、30 mg及び45 mgでそれぞれN=2、N=3及びN=6

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	T _{max} (h)
15 ^{a)} , ³⁾	2	29.5, 34.4	21.9, 27.7	627, 799	6.0, 24.0
30 ³⁾	3	63.5 (19)	46.9 (18)	1333 (21)	4.0 (0.0-8.0)
45	6	79.5 (21)	63.6 (20)	1768 (20)	8.0 (4.0-8.0)

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{tau}：投与間隔tauの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{min}：最低血漿中濃度

T_{max}は中央値(最小値-最大値)それ以外は幾何平均値(算術変動係数%)

a) N=2

2. 吸収(外国人データ)⁷⁾

健康成人14例に本剤45 mgを単回経口投与したときの、本剤20 mg単回静脈内投与⁸⁾に対する絶対的バイオアベイラビリティは80%であった。健康成人24例に本剤45 mgを高脂肪食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してAUC_{inf}が14%、C_{max}が24%増加した。

3. 分布(外国人データ)⁷⁾

健康成人14例に本剤20 mgを単回静脈内投与⁸⁾したときの分布容積の平均値は1889 Lであった。ダコミチニブのヒト血漿蛋白結合率は、検討した薬物濃度範囲で変化せず、98%であった(in vitro試験)⁹⁾¹⁰⁾。

4. 代謝(外国人データ)¹¹⁾

ダコミチニブのヒトでの主要な代謝経路は酸化的代謝及びグルタチオン結合である。健康成人6例に¹⁴Cで標識した本剤45 mgを単回経口投与したとき、

血漿中では主に未変化体及びO-脱メチル体が検出された（血漿中総放射能の39及び16%）。糞中では主に未変化体、O-脱メチル体、システイン抱合体及び一酸化体が検出された（投与放射能の20、20、9.5及び5.1%）。
*In vitro*試験において、O-脱メチル体の生成には主としてCYP2D6が関与し¹²⁾、他の微量な酸化代謝物の生成にはCYP3A4が関与していることが示唆された¹³⁾。

5. 排泄（外国人データ）¹¹⁾

健康成人6例に¹⁴Cで標識した本剤45 mgを単回経口投与したとき、投与後552時間までに投与放射能の82%が回収され、投与放射能の79%が糞中に、3%が尿中に排泄された。未変化体の尿中排泄率は投与量の1%未満であった。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 肝機能障害者（外国人データ）¹⁴⁾

軽度（Child-Pugh分類A；N=8）及び中等度（Child-Pugh分類B；N=9）の肝機能障害を有する被験者に、本剤30 mg¹⁵⁾を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者（N=8）と比較して、軽度肝機能障害群での曝露量は同様であり、中等度肝機能障害群では、AUC₀₋₂₄及びC_{max}はそれぞれ15%及び20%減少した。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を対象とした試験は実施していない。

7. 薬物相互作用

(1) パロキシセチン（外国人データ）¹⁵⁾

健康成人14例を対象にCYP2D6の強い阻害薬であるパロキシセチン30 mg（反復投与）と本剤45 mg（単回投与）を併用投与したとき、ダコミニニブのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、本剤単剤投与時と比べて、それぞれ37%及び10%増加した。

(2) デキストロメトトルファン（外国人データ）¹⁶⁾

健康成人14例を対象にCYP2D6の基質であるデキストロメトトルファン30 mg（単回投与）を本剤45 mg（単回投与）と併用したとき、デキストロメトトルファン単剤投与時と比べて、デキストロメトトルファンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はそれぞれ、855%及び874%増加した。

(3) ラベプラゾール（外国人データ）⁸⁾

健康成人24例を対象にラベプラゾール40 mg（反復投与）と本剤45 mg（単回投与）を併用したとき、ダコミニニブのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、本剤単剤投与時と比べて、それぞれ39%及び51%低下した。

(4) 制酸剤（外国人データ）¹⁷⁾

進行固形癌患者8例において制酸薬（水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム経口懸濁液；400 mg/5 mL）（単回投与）と本剤45 mg（単回投与）を併用したとき、本剤単剤投与時と比べて、ダコミニニブのAUC₀₋₂₄は5%増加し、C_{max}は12%低下した。

(5) *In vitro*試験¹⁸⁻²³⁾

本剤はUGT1A1、P-gp、BCRP又はOCT1の阻害作用を示した。

注) 本剤の承認用法・用量は1日1回45 mgを経口投与する。〔用法・用量〕の項参照)

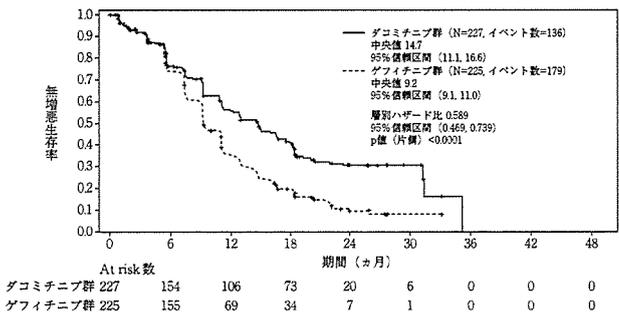
【臨床成績】

EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験²⁴⁾

化学療法歴のないEGFR遺伝子の活性化型変異^{注1)}陽性^{注2)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌^{注3)}患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をゲフィチニブと比較することを目的とした非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験が実施された。452例（日本人81例）を本剤群227例（日本人40例）及びゲフィチニブ群225例（日本人41例）に無作為に割り付け、本剤45 mg又はゲフィチニブ250 mgを1日1回経口投与した。

主要評価項目である独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.7ヵ月（95%信頼区間：11.1, 16.6）、ゲフィチニブ群で9.2ヵ月（95%信頼区間：9.1, 11.0）であり、ゲフィチニブ群に比べて本剤群で統計的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（ハザード比 [95%信頼区間]：0.589 [0.469, 0.739]、p値<0.0001：層別ログランク検定）（2016年7月29日データカットオフ）。

独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



注1) EGFR遺伝子の活性化型変異であるエクソン19の欠失 (Ex19del) 又はエクソン21の変異 (L858R) が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。
 注2) Therascreen EGFR変異検出キットRGQ「キアゲン」等が使用された。
 注3) 非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌の特殊型の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。また、脳転移のある患者は除外された。

【薬効薬理】

抗腫瘍効果²⁵⁾

本剤は、*in vitro*試験において、野生型EGFRを有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H125細胞株、EGFR活性化型変異 (Ex19del) を有するヒト非小細胞肺癌由来HCC827及びHCC4006細胞株、並びにEGFR活性化型変異 (L858R) を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1975細胞株の増殖を抑制した。

本剤は、*in vivo*試験において、NCI-H125及びNCI-H1975細胞株をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全 (SCID) マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

作用機序²⁵⁾

本剤は、活性化型変異 (Ex19del及びL858R) を有するEGFR等のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

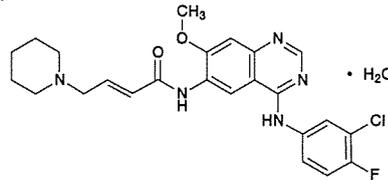
一般名：ダコミニニブ水和物

化学名：(2E)-N-[4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl]-4-(piperidin-1-yl) but-2-enamide monohydrate

分子式：C₂₄H₂₅ClFN₅O₂ · H₂O

分子量：487.95

構造式：



性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

分配係数 (log D)：4.2 (pH7.4、1-オクタノール/水)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ビジンプロ錠15 mg：30錠 (PTP) 10錠/シート×3シート

ビジンプロ錠45 mg：10錠 (PTP) 10錠/シート×1シート

【主要文献】

- 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験(報告書番号08GR326)
- 社内資料：ラットを用いた6ヵ月間経口投与毒性試験(報告書番号6348-474)
- 社内資料：染色体異常試験(報告書番号04-2730-09)
- 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験(報告書番号04-2730-10)
- 社内資料：ラットを用いた小核試験(報告書番号06GR304)
- 社内資料：日本人第Ⅰ相試験(A7471005)
- 社内資料：絶対BA試験(A7471046)
- 社内資料：食事の影響及びラベプラゾールとのDDI検討試験(A7471015)
- 社内資料：*In vitro*血漿タンパク結合試験(報告書番号DM2005-00299804-027)
- 社内資料：*In vitro*血漿タンパク結合試験(報告書番号764 04410)
- 社内資料：マスバランス試験(A7471020)
- 社内資料：PF-05199265形成に関わる*in vitro*代謝試験(報告書番号PF-00299804_25Aug10_193914)
- 社内資料：組み換えCYP3A4を用いた*in vitro*代謝試験(報告書番号PF-00299804_05Dec12_094057)
- 社内資料：肝機能障害の影響検討試験(A7471018)
- 社内資料：パロキシセチンとのDDI検討試験(A7471021)
- 社内資料：デキストロメトトルファンとのDDI検討試験(A7471039)
- 社内資料：制酸剤とのDDI検討試験(A7471001)
- 社内資料：Dacomitinibを用いた*in vitro* CYP阻害試験(報告書番号PF-00299804/17Jun09/110233)
- 社内資料：PF-05199265を用いた*in vitro* CYP阻害試験(報告書番号XT115097)

- 20)社内資料:*In vitro* UGT阻害試験(報告書番号PF-00299804_27Oct15_085741)
21)社内資料:*In vitro* P-gp阻害試験(報告書番号PF-00299804_04Sep10_162953)
22)社内資料:*In vitro* BCRP阻害試験(報告書番号XT128394)
23)社内資料:*In vitro* OATP1B1, OATP1B3及びOCT1阻害試験(報告書番号PF-00299804_15May12_155623)
24)社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(非小細胞肺癌:ARCHER1050)
25)社内資料:Dacomitinibを用いた*in vitro*及び*in vivo*薬理試験(報告書番号PF-00299804-Pharm-001)

【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。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

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12月20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	アテゾリズマブ(遺伝子組換え)	小細胞肺癌	中外製薬株式会社	H30.12.6
2	entrectinib	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がん	中外製薬株式会社	H30.12.6
3	シポニモド フマル酸	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	ノバルティスファーマ株式会社	H30.12.6
4	ビクテグラビルナトリウム	HIV-1 感染症	ギリアド・サイエンシズ株式会社	指定 手続き中
5	BCX7353	遺伝性血管浮腫の発作抑制	株式会社 Integrated Development Associates	指定 手続き中

(参考)

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1 制度の主旨

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

2 制度の概要

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

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

[指定基準]

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

(1) 助成金の交付

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

(2) 税制措置

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

(3) 指導・助言

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

(4) 優先的な治験相談及び審査

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

(5) 再審査期間の延長

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

希少疾病用医薬品等概要

名称	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
予定される効能 又は効果	小細胞肺癌
申請者名	中外製薬株式会社
対象疾患について	<p>小細胞肺癌は全肺癌の多くとも 20%程度であり、本邦の罹患数は多くても約 2.9 万人と推計される。小細胞肺癌の 60%~70%を占める進展型小細胞肺癌は、化学療法により症状の緩和や生存期間の延長が見込まれるものの、5 年生存率は 2.8%と、長期生存が得られることはまれである。</p> <p>進展型小細胞肺癌の一次治療では、国内外ともに白金製剤とエトポシド又はイリノテカンの併用療法が推奨されている。しかし、これらの治療成績は不十分であり、新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は極めて高い。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象とし、本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法とプラセボ + カルボプラチン + エトポシド併用療法の有効性及び安全性を比較する第 I/III 相多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化臨床試験（GO30081 試験）では、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の統計学的に有意な延長が認められた [PFS : P = 0.0170, Stratified HR = 0.772 (95%CI : 0.624~0.955), 中央値は本剤併用群 5.2 カ月 (95%CI : 4.4~5.6 カ月) プラセボ併用群 4.3 カ月 (95%CI : 4.2~4.5 カ月)] [OS : P = 0.0069, Stratified HR = 0.701 (95%CI : 0.541~0.909), 中央値は本剤併用群 12.3 カ月 (95%CI : 10.8~15.9 カ月), プラセボ併用群 10.3 カ月 (95%CI : 9.3~11.3 カ月)]。また、本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法の忍容性が確認された。本レジメンの安全性プロファイルは各薬剤の既知のプロファイルと同様であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。</p> <p>これらのことから、現在の治療法では長期生存が得られにくく、新たな治療法に対する医療上の必要性が極めて高い小細胞肺癌の患者に対し、本剤は、PFS 及び OS を大きく延長することにより、極めて有効な治療機会を提供することが可能と考えられる。</p> <p>本結果を基に、米国では 2018 年 9 月に、欧州では 2018 年 10 月に、本邦では 2018 年 11 月の承認申請を予定している。</p>

希少疾病用医薬品概要

名称	INN: Entrectinib
予定される効能・効果	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がん
申請者名	中外製薬株式会社
対象疾患について	<p>Entrectinib を用いた治療が適すると考えられる広範囲な癌腫を考慮に入れ、これまでに <i>NTRK</i> 融合遺伝子が認められた腫瘍型に関する評価を実施した。選択した癌腫には、主要な癌腫（大腸癌、非小細胞肺癌など）から、希少な癌腫（乳腺分泌癌、卵巣癌、乳腺類似分泌癌、軟部組織肉腫など）及び小児癌（先天性線維肉腫、軟部組織肉腫のサブタイプなど）が含まれる。現時点で、<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性が認められたがん患者の転帰について公表されたデータはないため、保守的な評価として、日本で利用可能な治療選択肢について、二次治療／三次治療（2L+）以降の条件で <i>NTRK</i> 融合遺伝子の状態を問わずすべての患者に関連する治療効果を検討した。その予後は不良であり、様々な腫瘍型での ORR は 0～28.3%、mPFS は 1.9～7.5 カ月であった。</p> <p>このような状況でありながら、現在までに本邦で <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がんの治療を対象として承認を取得している薬剤は存在しておらず、治療の向上が望まれている。</p>
医療上の必要性、開発状況等について	<p><i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がんの治療を対象として承認を取得した分子標的薬はなく、進行・再発期の治療における予後は不良である。</p> <p>TRK の下流伝達経路は、<i>NTRK</i> 融合遺伝子を有する腫瘍の生存・増殖に大きく寄与することが報告されている。TRK を阻害する本剤は、新たな作用機序を有しており、高い有効性が期待できる。</p> <p>本剤は、データカットオフ時点（2017年7月17日）までに登録されていた <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性頭蓋外固形がんを有する成人患者 26 例において、主治医評価として 26 例中 17 例に奏効が認められ、ORR は 65.4%（95%CI：44.3-82.8）であった。独立評価（BICR）では、26 例中 15 例が奏効と判定され、ORR</p>

は 57.7% (95%CI: 36.9-76.7) となっている。奏効期間 (DOR) の中央値は、主治医評価で 18.8 カ月 (95%CI: 4.8-18.8), 独立評価で未達 (95%CI: 2.8-NR) であった。ベースライン時に評価可能な脳転移病変を有していた患者は 2 名で、独立評価でいずれも奏効が確認されている。

2017 年 9 月 13 日の安全性データのカットオフ時点で、ALKA 試験 57 例, STARTRK-1 試験 75 例, STARTRK-2 試験 145 例の合計 277 名 (NSCLC 患者 117 例を含む) のうち、推奨 Phase 2 用量 (RP2D) 600 mg/日で治療された患者は 203 例であった。ほとんどの有害事象は Grade 1 または 2 の可逆的な事象であり、有害事象により休薬した症例の割合は 32%, 減量した症例の割合は 19%, 中止した症例の割合は 3% で、重篤な有害事象が発現した症例の割合は 9% であった。また、発現割合 1% 以上の Grade 4 の事象はなく、Grade 5 の副作用は報告されていない。このことから、本剤は、既承認の標準療法と比較して、安全性プロファイルに相違があり、治療継続、治療成績の向上につながる用量強度の維持及び副作用による被験者の苦痛の軽減の点において期待できると考えられる。

以上より、本剤は有用性が高く医療上の必要性は高いと考えられる。

現在、*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がんを対象とした開発では、2018 年 3 月 27 日に先駆け審査指定制度の対象として指定を取得している。また、海外においても、米国において Breakthrough Therapy Designation を 2017 年 5 月 12 日に、EU においては PRIME の指定を 2017 年 10 月 13 日に取得している。こうした状況を受け、弊社では、現在進行中の国際共同第 II 相臨床試験 (RXDX-101-02 (STARTRK-2)) を含む 5 つの臨床試験から得られた有効性・安全性の結果に基づき、2018 年 12 月に三極同時申請を計画しているところである。

希少疾病用医薬品概要

名称	シボニモド フマル酸 (JAN)
予定される効能・効果	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
対象疾患について	<p>BAF312 の治療対象である二次性進行型多発性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) は、指定難病 (告示番号 13) に認定されている多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) に含まれる。</p> <p>MS は遺伝的要因と環境的要因が複合的に関与し発症に至ると考えられている脱髄性疾患であるが、その原因はいまだ特定されていない。MS の臨床症状は、脳・視神経・脊髄といった中枢神経系に広く病変が認められることから、視力・視野障害、眼球運動障害、めまい、構音障害、筋力低下、感覚障害、小脳失調、膀胱直腸障害等多岐にわたる。また、注意障害、情報処理機能低下、遂行機能障害、長期記憶障害等の認知機能障害や、抑うつ等の精神症状を認めることが多い。</p> <p>MS の診断には、McDonald 診断基準が国際的に参照されており、厚生労働省研究班が示した診断基準も概ね同じである。すなわち、臨床症状や MRI 画像所見に基づき、脱髄病変の時間的・空間的多発性を確認し、他の疾患を除外することで MS と確定診断される。MS は、臨床経過に基づき再発寛解型 (RRMS)、二次性進行型 (SPMS)、一次性進行型 (PPMS) の 3 病型に分類され、SPMS は、再発と寛解を繰り返す再発寛解型として、ある期間経過した後、「再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する」病型と定義される。</p> <p>RRMS から SPMS に進行すると、徐々に不可逆的かつ日常生活に深刻な影響を及ぼす身体的障害がみられるようになる。主な障害は、歩行能力の低下であり、歩行障害が進むと歩行補助具を要し、最終的には歩行困難になり車椅子生活を余儀なくされる。加えて、認知機能障害、延髄機能障害、視力障害、上肢の機能障害、疲労、疼痛、鬱、重度の括約筋協調不全による排尿・排便障害もみられるようになる。特に認知機能障害は、情報処理速度を低下させ、SPMS 患者の雇用に影響を及ぼしている。SPMS 患者は、平均 30 歳前後で RRMS を発症し、15~20 年で SPMS へ移行することから 40 代~50 代の働き盛りの成人が多く、これらの障害は、</p>

	RRMS 患者に比べ SPMS 患者の雇用率を低下させ、患者のみでなく家族の社会生活にも大きな影響を及ぼす。
医療上の必要性、 開発状況等について	<p><u>医療上の必要性</u></p> <p>現時点で SPMS 患者に対する有効性を証明できた治療薬はない。このような医療環境下では、SPMS の治療実態は明らかでないものの、SPMS 患者に対しては、RRMS に対する疾患修飾薬を継続的に使用していることが推察された。また、欧州で再発を伴う SPMS に対し使用されている IFN β-1b が国内でも利用可能で比較的安全に投与できることから、多くの SPMS 患者で使われていると予測される。SPMS に対する有効な治療薬が存在しない医療環境下では、SPMS と積極的に診断されていないケースが多いと推察され、SPMS へ移行した患者や SPMS への移行が疑われる患者に対しても、RRMS に対する治療薬が漠然と投与されている実情が窺える。</p> <p><u>これまでの臨床試験成績</u></p> <p>第 III 相検証試験 (A2304 試験) は、EDSS に基づく 3mCDP が認められるまでの期間を主要評価項目として、SPMS 患者における BAF312 のプラセボに対する優越性を検証した多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、event-driven、国際共同試験である。対象患者は、国際的に参照されている SPMS の定義、すなわち、RRMS の臨床経過を経た後、再発とは無関係に障害進行 (6 ヶ月以上持続) がみられた患者とし、EDSS スコアが 3.0~6.5 で、試験開始前 2 年間に EDSS に基づく障害進行が認められ、かつ、ランダム化前 3 ヶ月以内に再発を伴わない患者とした。</p> <p>A2304 試験には、SPMS 患者 1651 名 (うち、日本人 23 名) が組み入れられた。A2304 試験の二重盲検期 (CP) 完了時の中間集計の結果、BAF312 は SPMS 患者における身体的障害進行及び臨床的再発をプラセボに比べ有意に抑制し、安全性上特段の問題はみられなかった。また、全体集団と日本人部分集団で有効性及び安全性に大きな違いはみられず、BAF312 は日本人 SPMS 患者に対しても有用な治療薬になると考えられた。</p> <p><u>開発状況</u></p> <p>A2304 試験の結果、BAF312 は SPMS 患者における身体的障害進行及び臨床的再発をプラセボに比べ有意に抑制し、安全性上特段の問題はみられなかったことから、米国では 2018 年 3 月~6 月に段階的承認申請を実施しており、欧州でも 2018 年 9 月に承認申</p>

請を行う予定である。また、全体集団と日本人部分集団で有効性及び安全性に大きな違いはないと考えられたことから、日本でも2018年12月中旬に承認申請を行う予定である。

なお、8月に医薬品申請前相談（#P5011）を実施し、予定している臨床データパッケージに基づいて承認申請を行った場合、BAF312の推奨する治療対象をSPMSとすることに異論はない旨機構より意見が得られている。

希少疾病用医薬品概要

名称	ビクテグラビルナトリウム
予定される効能・効果	HIV-1 感染症
申請者名	ギリアド・サイエンズ株式会社
対象疾患について	<p>HIV-1 感染症は、生命を脅かす重篤な疾患であり、公衆衛生上の深刻な問題となっている。治療を受けない HIV 感染者は、通常(1)急性感染期、(2)無症候期及び(3) AIDS 発症期の経過をたどる。抗 HIV 療法が行われない場合、AIDS 発症後死亡に至るまでの期間は約 3 年程度とされている。</p> <p>本邦における HIV 感染症患者数及び AIDS 患者数の累計は約 2.8 万人であり、新規の HIV 感染症患者及び AIDS 患者が毎年 1400 人程度報告されている。</p>
医療上の必要性、開発状況等について	<p>1. 医療上の必要性</p> <p>強力かつ忍容性の高い多剤併用抗レトロウイルス療法 (ART) の開発に伴い、HIV 感染集団における死亡率は非 AIDS 関連合併症に左右される傾向が強まりつつある。臨床現場では ART の忍容性、長期安全性及び服薬遵守の最適化が重視されており、HIV 感染患者の高齢化、多くの非 AIDS 関連合併症、薬剤耐性及びレジメンの簡便化を考慮した有効かつ安全な治療法に対し、依然として高い医療ニーズが存在する。</p> <p>2. 臨床成績等</p> <p>ビクテグラビルナトリウムはインテグラーゼ阻害剤であり、核酸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の 3 成分からなる配合錠 (B/F/TAF 配合錠) の 1 成分として開発された。</p> <p>B/F/TAF 配合錠の安全性及び有効性を裏付ける主要試験として、ART 未治療の成人 HIV 感染被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験 (GS-US-380-1489 及び GS-US-380-1490)、及びウイルス学的抑制状態にある成人 HIV 感染被験者を対象とした 2 つの第 3 相試験 (GS-US-380-1844 及び GS-US-380-1878) が海外において実施された。これらの第 3 相試験では、B/F/TAF 配合錠は高いウイルス学的抑制率を達成し、B/F/TAF 錠のいずれの成分に対しても試験治療下での耐性が新たに出現した被験者は認められなかった。また、B/F/TAF 配合錠の安全性及び忍容性は良好</p>