

6	効能・効果	<p>1. ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)又はインターフェロンベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者</p> <p>(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者</p> <p>2. ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>3. ソホスブビルとの併用による次のいずれかの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>(1) セログループ2(ジェノタイプ2)の患者</p> <p>(2) セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者</p> <p>4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2(ジェノタイプ2)のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>5. <u>ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用による、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</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付。</p> <p>本剤は、RNA 及び DNA ウイルスに対して抗ウイルス活性を示す薬剤である。</p>

2018年11月作成

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス剤

承認番号	21300AMY00493000
薬価収載	2001年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2015年6月
国際誕生	1999年5月
効能追加	2017年3月

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

日本薬局方 リバビリンカプセル

レベトール®カプセル200mg

貯法：気密容器、室温保存
使用期間：3年
使用期限：外箱等に記載

REBETOL®Capsules 200mg



【警告】

- (1) 本剤では催奇形性が報告されているので、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（【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。
- (2) 本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること（「重要な基本的注意（4）」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。
- (3) 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること（「重要な基本的注意（5）」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

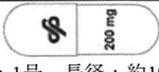
- (1) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人〔動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。〕
- (2) 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある。〕
- (4) 異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。〕
- (5) 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (6) 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者〔うつ病が悪化又は再燃することがある。〕
- (7) 重篤な肝機能障害患者〔肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。〕
- (8) 自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が悪化することがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

	成分	1カプセル中の含有量
有効成分	日本薬局方 リバビリン	200mg
添加物	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムを含有する。	

2. 性状

剤形	硬カプセル剤
色	白色・不透明
外形・大きさ	 号数：1号 長径：約19.2mm
識別コード	Ⓢ200mg（カプセル）、 Ⓢ921（PTPシート）

【効能・効果】

1. ベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) 血中HCV RNA量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
3. ソホスビルとの併用による次のいずれかの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) セログループ2（ジェノタイプ2）の患者
 - (2) セログループ1（ジェノタイプ1）又はセログループ2（ジェノタイプ2）のいずれにも該当しない患者
4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
5. ソホスビル・ベルパタスビル配合剤との併用による、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

（効能・効果に関連する使用上の注意）

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に対する本剤の単独療法は無効である。

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に対する本剤の併用にあたってはHCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

1. 本剤は、C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対してはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと、C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対してはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。（【臨床成績】の項参照）
なお、血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で 10^4 IU/mL以上又はb-DNA法で1 Meq/mL以上であることを確認すること。
2. 本剤は、セログループ1（ジェノタイプ1）を除く、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に対しては、ソホスブビルと併用することができる。（【臨床成績】、【薬効薬理】の項参照）
3. 本剤は、セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対しては、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤と併用することができる。（【臨床成績】の項参照）
4. 本剤は、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に対しては、ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤と併用することができる。（【臨床成績】の項参照）

【用法・用量】

通常、成人には、下記の用法・用量のリバピリンを経口投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

・ インターフェロン ベータ、ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合

患者の体重	リバピリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

・ ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

(1) C型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL以上のC型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバピリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL未満のC型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバピリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	400mg	200mg	200mg
60kgを超え80kg以下	600mg	200mg	400mg
80kgを超える	800mg	400mg	400mg

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又

はインターフェロン ベータとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

- (1) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1回1.5µg/kgを週1回皮下投与する。
- (2) インターフェロン ベータは、通常、成人は1日600万国単位で投与を開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。
2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1回1.0µg/kgを週1回皮下投与する。
3. ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤と併用する場合の投与開始時の臨床検査値基準、投与期間及びソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤の用法・用量は、ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤の添付文書を確認すること。
4. 本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。
 - (1) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
 - 1) セログループ1（ジェノタイプ1（1a）又はII（1b））で血中HCV RNA量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合、臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休業などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）
 - 2) それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。（【臨床成績】の項参照）
 - (2) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）
5. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用する場合、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。国内臨床試験において、リバピリンとして体重あたり1日13mg/kgを超える量を投与した場合、貧血の発現頻度の増加が認められた。なお、C型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の（用法・用量に関連する使用上の注意）を確認すること。

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/mm ³ 以上
血小板数	100,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	70,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL以上

6. 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え

え)又はインターフェロン ベータの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。(「重要な基本的注意」の項参照) また、C型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の(用法・用量に関連する使用上の注意)を参考に本剤又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の用量を変更すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又は
インターフェロン ベータ併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤	ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロンベータ
白血球数	1,500/mm ³ 未満 1,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量 中止
好中球数	750/mm ³ 未満 500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量 中止
血小板数	80,000/mm ³ 未満 (インターフェロンベータは 50,000/mm ³ 未満)	変更なし	半量に減量
	50,000/mm ³ 未満 (インターフェロンベータは 25,000/mm ³ 未満)		中止
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→ 400mg/日 800mg/日→ 600mg/日 1,000mg/日→ 600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は 投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→ 400mg/日 800mg/日→ 600mg/日 1,000mg/日→ 600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満、又は 減量後、4週間経過しても 12g/dL 未満	中止	

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 併
用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤	ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)
好中球数	750/mm ³ 未満 500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量 中止
血小板数	50,000/mm ³ 未満 35,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量 中止
ヘモグロビン濃度 ^{注)} (投与前のHb濃度が 14g/dL 以	10g/dL 未満	減量 600mg/日 →400mg/日 800mg/日 →600mg/日 1,000mg/日	変更なし

上)	8.5g/dL 未満	→600mg/日	中止
	ヘモグロビン濃度 ^{注)} (投与前のHb濃度が 14g/dL 未 満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日 →200mg/日 600mg/日 →400mg/日 800mg/日 →400mg/日
	8.5g/dL 未満		中止

注) 心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb濃度が10g/dL以上であっても投与前に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続する場合は本剤の減量を、Hb濃度が8.5g/dL以上であっても減量後4週間経過しても12g/dL未満の場合には投与中止を考慮すること。(「慎重投与」の項参照)

7. 本剤とソホスビル又はソホスビル・ベルパタスビル配合剤の併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。

なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔ソホスビル又はソホスビル・ベルパタスビル配合剤
併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm ³ 未満	中止
血小板数	50,000/mm ³ 未満	中止
	25,000/mm ³ 未満	中止 (再開不可)
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満	中止
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は 投与中、投与前値に 比べ2g/dL 以上の 減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満、又は 減量後、4週間経過 しても12g/dL 未満	中止

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ソホスビル又はソホスビル・ベルパタスビル配合剤
併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm ³ 未満	中止
血小板数	50,000/mm ³ 未満	中止
	25,000/mm ³ 未満	中止 (再開不可)
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	投与開始1~4週時 11g/dL 未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日
	投与開始5週時以降 10g/dL 未満	1,000mg/日→400mg/日
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	8.5g/dL 未満	中止
	投与開始1~4週時 11g/dL 未満、又は 投与中、投与前値に 比べ2g/dL 以上の 減少が4週間持続 投与開始5週時以降 10g/dL 未満、又は 投与中、投与前値に 比べ2g/dL 以上の 減少が4週間持続 8.5g/dL 未満、又は 減量後、4週間経過 しても12g/dL 未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日
		中止

8. 本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。

セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
白血球数	1,500/mm ³ 未満	変更なし
	1,000/mm ³ 未満	中止
好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし
	500/mm ³ 未満	中止
血小板数	80,000/mm ³ 未満	変更なし
	50,000/mm ³ 未満	中止
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
		8.5g/dL 未満
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止

【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）

- 以下に該当する患者〔減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〕
ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満、好中球数が2,000/mm³未満、あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性
インターフェロン ベータ併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満あるいは好中球数が2,000/mm³未満の患者
- 心疾患又はその既往歴のある患者〔貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。〕
- 痛風又はその既往歴のある患者〔血清尿酸濃度の上昇が報告されている。〕
- アレルギー素因のある患者
- 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。〕
- 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。〕
- 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が悪化又は顕性化することがある。〕
- 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕〔薬物動態〕の項参照
- 高血圧症の患者〔脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。〕
- 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が増悪又は発症しやすい。〕

- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用のため、それぞれの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。なお、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。
- C型代償性肝硬変患者に対するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ソホスブビル又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。
- 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は投与中及び投与終了後6ヵ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施すること（【警告】及び【禁忌】の項参照）。
- 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後6ヵ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること（【警告】の項参照）。
- ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度実施すること。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。インターフェロン ベータとの併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与開始後1週間は2～3日に1回、以後投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度実施すること。また、本剤の投与にあたっては、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。
- 本剤の投与により、貧血（溶血性貧血等）を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いため注意すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
- 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、

不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヌクレオシドアナログ (ジダノシン、アバカビル硫酸塩等)	併用により乳酸アシドーシス、肝不全が報告されていることから、本剤は乳酸アシドーシス、肝不全を増強する可能性がある。また、本剤投与終了後2か月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。	本剤は <i>in vitro</i> においてプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、瘰癧など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が報告されている。
ジドブジン	本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中 HIV RNA レベルを観察することが望ましい。HIV RNA レベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は <i>in vitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する。
アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。

また、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用時には、上記以外に小柴胡湯、CYP1A2の基質 (テオフィリン、チザニジン等)、CYP2D6の基質 (メトプロロール、アミトリプチリン等)、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

インターフェロン ベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

4. 副作用

○ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を併用した C 型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった332例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 (95.5%)、倦怠感 (93.4%)、頭痛 (88.6%) 等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少 (96.7%)、白血球数減少 (95.8%)、好中球数減少 (87.3%)、ヘモグロビン減少 (85.5%)、赤血球数減少 (79.8%) 等であった。

(ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) と

の併用に対する C 型慢性肝炎に関する効能追加承認時) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を併用した C 型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験において、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 1.0µg/kg で投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 (93.1%)、倦怠感 (88.2%)、頭痛 (80.4%) 等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少 (91.2%)、ヘモグロビン減少 (89.2%)、リンパ球数減少 (87.3%)、好中球数減少 (85.3%)、赤血球数減少 (84.3%)、ヘマトクリット減少 (80.4%)、血小板数減少 (63.7%) 等であった。

(ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する C 型代償性肝硬変に関する効能追加承認時)

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を併用した C 型慢性肝炎を対象とした製造販売後調査等において、安全性評価の対象となった1,649例中1,440例 (87.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 (27.8%)、発熱 (24.3%)、倦怠感 (13.2%)、不眠症 (10.6%)、そう痒症 (10.4%) 等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少 (51.7%)、好中球数減少 (38.8%)、ヘモグロビン減少 (37.8%)、血小板数減少 (37.5%)、赤血球数減少 (28.7%)、ヘマトクリット減少 (25.9%) 等であった。

(ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用における C 型慢性肝炎に対する再審査終了時)

(1) 重大な副作用 [ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 併用時]

- 貧血^{※1)} (赤血球減少 (250万/mm³未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8以上9.5g/dL 未満) (10%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5以上11g/dL 未満) (10%以上)) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 無顆粒球症 (0.1~1%未満)、白血球減少 (2,000/mm³ 未満)、顆粒球減少 (1,000/mm³ 未満) (10%以上) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血小板減少 (50,000/mm³ 未満) (1~5%未満) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 再生不良性貧血 (頻度不明)、汎血球減少 (0.1~1% 未満) : 骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査 (血液検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。
- 抑うつ・うつ病 (5~10%未満)、自殺企図、躁状態 (0.1~1%未満)、攻撃的行動 (頻度不明) : 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 意識障害、幻覚、失神、難聴 (0.1~1%未満)、妄想、痙攣、せん妄、認知症様症状 (特に高齢者)、錯乱、昏迷、見当識障害、統合失調症様症状 (0.1%未満)、興奮 (頻度不明) : 観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 重篤な肝機能障害 (0.1~1%未満) : 定期的に肝機能

- 検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) ショック (0.1%未満)：観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。
- 9) 消化管出血 (下血、血便等)、消化性潰瘍 (0.1~1%未満)、虚血性大腸炎、小腸潰瘍 (0.1%未満)：観察を十分に行い、異常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。
- 10) 呼吸困難 (5~10%未満)、喀痰増加 (1~5%未満)：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 脳出血 (0.1~1%未満)：脳出血が生じたとの報告があるので、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。
- 12) 脳梗塞 (0.1~1%未満)：脳梗塞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。
- 13) 間質性肺炎 (0.1~1%未満)、肺線維症 (0.1%未満)、肺水腫 (頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 14) 糖尿病 (1型及び2型) (0.1~1%未満)：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査 (血糖値、尿糖等) を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15) 急性腎障害等の重篤な腎障害 (0.1%未満)：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) 狭心症 (0.1%未満)、心筋症、心不全、心筋梗塞 (頻度不明)：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害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。
- 17) 不整脈 (0.1~1%未満)：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18) 敗血症 (0.1%未満)：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19) 網膜症 (1~5%未満)：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 20) 自己免疫現象 (頻度不明)：自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病 (1型) の増悪又は発症等] があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

- 21) 溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明)：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板数、赤血球数、末梢血液像等) 及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 22) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 23) 横紋筋融解症 (頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK (CPK) 上昇等に注意し、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。
注1) 貧血は主に溶血性貧血
- (2) その他の副作用 [ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 併用時]
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は<)内)	0.1~5%未満	0.1%未満
全身症状	発熱、倦怠感、悪寒	インフルエンザ様症状	
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、(激越)	易刺激性、耳鳴、眠気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情鈍麻、構語障害	聴覚過敏、思考異常、片頭痛
血液	白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数増多、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多	好中球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、赤血球数増多、白血球数増多、血小板数増多、ESR 亢進	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇	脂肪肝、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、Al-P 上昇、ウロビリニン尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT 上昇、	胆石症、胆嚢ポリープ、AFP 増加

	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は〈〉内)	0.1~5%未満	0.1%未満
		PIVKA II 上昇、IV型コラーゲン値上昇	
腎臓		頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇	腎結石
循環器	〈房室ブロック〉、〈血管浮腫〉	頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫(四肢・顔面)、末梢性虚血	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、便秘、口内・口唇炎、〈肺炎 ^{注2)} 〉、〈舌色素沈着〉	口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、歯髄・歯周・歯肉炎、胃炎、嚥下障害、腸管機能異常、腹部不快感、口腔内不快感、歯痛、舌炎、鼓腸放屁、痔核、おくび、腸炎、口内乾燥、排便障害、肛門周囲炎、歯の異常、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、逆流性食道炎、消化管ポリープ、齲歯	口腔内出血、食道静脈瘤
皮膚	脱毛、そう痒、発疹、〈脂漏〉、〈皮膚刺激〉	紅斑、皮膚乾燥、湿疹、皮膚炎、白癬、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、落屑、爪の異常、過角化、ざ瘡	光線過敏症、毛質異常、せつ、多形紅斑、皮膚潰瘍、水疱、汗疱
神経・筋	関節痛、筋肉痛、背部・腰部痛、〈舌麻痺〉	筋痙直、四肢痛、感覚異常、関節炎、筋硬直、緊張亢進、頸部痛、振戦、神経痛、無力症、肋骨痛、疼痛、ニューロパ	右季肋部痛、麻痺(四肢・顔面)、CK(CPK)上昇

	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は〈〉内)	0.1~5%未満	0.1%未満
		シー、四肢不快感、腫脹、筋力低下、重感	
呼吸器	咳嗽、上気道炎、〈気管支痙攣〉、〈肺浸潤〉	鼻出血、気管支炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻漏、嗄声、くしゃみ、肺炎、血痰、鼻閉、咽頭紅斑、鼻道刺激感	あくび、胸水、咽頭腫脹
眼	〈視野狭窄〉、〈視神経炎〉、〈視力喪失〉、〈乳頭浮腫〉	角膜・結膜炎、眼痛、眼そう痒症、眼の異和感、眼充血、眼精疲労、眼瞼炎、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、網膜出血等の網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、網膜滲出物、眼乾燥、霧視、麦粒腫、眼瞼紅斑、羞明	視野欠損、網膜動脈・静脈閉塞、視力異常、流涙、網膜裂孔、黄斑浮腫
投与部位	〈注射部位反応(壊死)〉	注射部位反応(紅斑、そう痒、炎症、硬結、腫脹、熱感、発疹、疼痛、出血、皮膚炎)	注射部位反応(色素沈着、潰瘍)
その他	体重減少、味覚障害、甲状腺機能異常、〈腹水〉、〈性欲減退〉	CRP 上昇、鉄代謝障害、多汗、高血糖、疲労、高尿酸血症、感染症、リンパ節炎、花粉症、外耳炎、血清鉄低下、血中コレステロール増加、高蛋白血症、耳痛、自己抗体産生、処置後局所	前立腺炎、サルコイドーシス、血中尿酸低下、勃起障害、痛風、創傷治癒遅延、脾腫、膀胱癌 ^{注4)} 、大腸癌 ^{注4)} 、悪性リンパ腫 ^{注5)}

	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は〈〉内)	0.1~5%未満	0.1%未満
		反応、単純疱疹、中耳炎、低アルブミン血症、低蛋白血症、嗅覚異常、血中コレステロール減少、尿糖、不正出血、血清鉄上昇、脱水、膿瘍、月経異常、電解質異常(カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)、帯状疱疹、冷汗、腫炎、高トリグリセライド血症、ヒアルロン酸増加、ヘモグロビンA _{1c} 減少	

注2) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注3) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
注4) インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。
注5) 国内臨床試験において認められているが、因果関係が明確なものではない。
発現頻度はインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する承認時の臨床試験及び製造販売後調査等、ベグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用に対する承認時の臨床試験の合計より算出した。なお、承認時の臨床試験及び製造販売後調査等で認められなかった副作用については頻度不明とした。
インターフェロン アルファ-2b 製剤は承認整理済である。

○インターフェロン ベータとの併用の場合

本剤とインターフェロン ベータを併用した C 型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった174例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱 (98.3%)、全身倦怠感 (88.5%)、悪寒 (82.2%)、頭痛・頭重 (80.5%) であり、臨床検査値の異常は、好中球数減少 (79.3%)、白血球数減少 (75.3%)、ヘモグロビン減少 (76.4%)、赤血球数減少 (70.7%)、ヘマトクリット減少 (71.3%)、血小板数減少 (62.1%)、血清アルブミン低下 (54.0%) であった。

(インターフェロン ベータとの併用による製造販売後臨床試験終了時)

(1) 重大な副作用 [インターフェロン ベータ併用時]

- 1) 貧血^{注6)} (赤血球減少 (250万/mm³未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8以上9.5g/dL 未満) (5%以上)、ヘモグ

ロビン減少 (9.5以上11g/dL 未満) (5%以上)) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) 白血球減少 (2,000/mm³未満) (5%以上)、顆粒球減少 (1,000/mm³未満) (5%以上)、血小板減少 (50,000/mm³未満) (5%未満) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 重篤な肝障害 (5%未満) : 著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査 (AST (GOT)、ALT (GPT) 等) を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [甲状腺機能異常 (5%以上) 等] : 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 脳梗塞 (5%未満) : 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動 (頻度不明) : 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 7) せん妄、幻覚 (頻度不明) : 観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎 (頻度不明) : 発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 9) 心不全 (頻度不明) : 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 10) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) (頻度不明) : 血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群 (HUS) があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板数、赤血球数、末梢血液像等) 及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) ネフローゼ症候群 (頻度不明) : 血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査 (尿蛋白) を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 糖尿病 (1型及び2型) (頻度不明) : 糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査 (血糖値、尿糖等) を行い、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。
- 13) 敗血症 (頻度不明) : 易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) 網膜症 (頻度不明) : 網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分

に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

注6) 貧血は主に溶血性貧血

(2) その他の副作用〔インターフェロン ベータ併用時〕

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	発熱 ^{注7)} 、悪寒(82.2%)、全身倦怠感(88.5%)、かぜ症候群	インフルエンザ様症状	
過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹	
血液	白血球数減少(75.3%)、血小板数減少(62.1%)、顆粒球数減少(81.6%)、白血球分画異常(96.6%)、赤血球数減少(70.7%)、ヘモグロビン減少(76.4%)、ヘマトクリット減少(71.3%)、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多(75.9%)、好酸球数増多、好中球数増多、血小板数増多	出血傾向、白血球数増多	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇		
腎臓	蛋白尿 (50.6%)、BUN 上昇、血尿	クレアチニン上昇、膀胱炎、頻尿、排尿障害	
精神神経系	頭痛・頭重(80.5%)、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ、不安	意識障害、傾眠、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘、異常感、感情不安定、耳閉、注意力障害	妄想、怒り
循環器	血圧上昇、動悸、潮紅、四肢冷感	不整脈、血圧低下	
呼吸器	咳嗽、上気道炎、呼吸困難、鼻出血	肺炎、鼻漏、血痰、嗄声、鼻炎、気管支炎、鼻閉	
消化器	食欲不振(59.2%)、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内・口唇炎、味覚異常	腹部膨満感、口渇、歯周・歯髄・歯肉炎、歯痛、胃炎、歯の異常、排便障害、腸炎、舌	膵炎

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	湿疹、脱毛	ざ瘡、発汗、皮膚乾燥、白癬、紅斑、紫斑、脂漏、爪の異常、過角化、皮膚潰瘍、毛質異常、落屑	丘疹
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注8)}	眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚欠損、麦粒腫	
注射部位	発赤	疼痛、熱感、腫脹、色素沈着、そう痒、出血	
その他	関節痛(58.0%)、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、背部・腰部痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、体重減少、尿糖、血清アルブミン低下(54.0%)、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP 上昇	疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、蜂窩織炎、筋痙直、手指関節拘縮、耳鳴、冷汗、不正出血、神経痛、頸部痛、易感染性、花粉症、外耳炎、耳痛、中耳炎、前立腺炎、嗅覚異常、四肢不快感、サルコイドーシス、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇、血糖上昇	CK (CPK) 上昇、血清カリウム上昇、ヘモグロビン A _{1c} 上昇

注7) 発熱(発現頻度98.3%)に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

注8) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

○ ソホスブビルとの併用の場合

リバビリンとソホスブビルを併用した臨床試験で認められた副作用を以下に示す。[ソバルディ錠400mgの添付文書による]

ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象にリバビリンとソホスブビルを併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、140例中61例(43.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用

用は、貧血又はヘモグロビン減少21例（15.0%）、頭痛7例（5.0%）、倦怠感6例（4.3%）、悪心6例（4.3%）、そう痒症6例（4.3%）等であった。（効能追加承認時）

ジェノタイプ3 のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象にリバビリンとソホスビルを併用（24週間投与）した4つの海外第Ⅲ相臨床試験において、555例中403例（72.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労158例（28.5%）、頭痛110例（19.8%）、不眠86例（15.5%）、そう痒症77例（13.9%）、無力症63例（11.4%）、悪心63例（11.4%）等であった。（効能追加承認時）

(1) 重大な副作用〔ソホスビル併用時〕

- 1) 貧血（11.4%）：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、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与を中止する場合は、ソホスビルの投与も中止すること。
- 2) 高血圧（1.4%）：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。
- 3) 脳血管障害（頻度不明）^{注9)}：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。

(2) その他の副作用〔ソホスビル併用時〕

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注9)}
感 染		鼻咽頭炎		
血液・リンパ系		ヘモグロビン減少		
精 神 系		うつ病、不眠症		
神 経 系	頭痛	傾眠、めまい		注意力障害
呼 吸 器				呼吸困難、咳嗽
循 環 器				徐脈、頻脈、上室性期外収縮
消 化 器		悪心、便秘、口内炎、腹部不快感、下痢、口唇炎		消化不良
肝 臓		高ビリルビン血症		
皮 膚		そう痒症、発疹、脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛、筋痙縮
そ の 他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

注9) 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。

○ オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合

本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者における副作用（臨床検査値異常を含む）は160例中98例（61.3%）に認められた。主な副作用として、貧血36例（22.5%）、血中ビリルビン増加29例（18.1%）、そう痒14例（8.8%）が認められた。〔ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕（効能追加承認時）

(1) 重大な副作用〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時〕

- 1) 体液貯留：末梢性浮腫（1.9%）、浮腫（0.6%）、顔面浮腫、肺水腫があらわれることがある。低血圧（0.6%）、無尿に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい。
- 2) 肝機能障害、肝不全：ALT（GPT）[※]（1.3%）、ビリルビン^{※※}（3.8%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻りに検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候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。
※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超

(2) その他の副作用〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時〕

- 3) 貧血：貧血（10.1%）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、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。
 - 4) 急性腎障害（頻度不明）：急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 [†]
消化器		腹部不快感、便秘、心窩部不快感、胃炎、悪心、口内炎	
循環器		動悸	
精神神経		頭痛、不眠症	
皮膚	そう痒	脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、発疹	
呼吸器		鼻咽頭炎	
過敏症			過敏症反応（舌、口唇腫脹を含む）
全身症状		無力症、疲労	
臨床検査	網状赤血球数増加	AST（GOT）上昇、ALP上昇、血圧低下、クレアチニンクリアランス減少、尿中蛋白陽性、尿比重減少、尿中白血球エステラーゼ陽性	

† 自発報告

○ ソホスビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合

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

者を対象に本剤とソホスビル・ベルパタスビル配合剤を24週間併用投与した国内第Ⅲ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。(効能追加承認時) [エプクルーサ配合錠の添付文書による]

(1) 重大な副作用 [ソホスビル・ベルパタスビル配合剤併用時]

- 1) 貧血(21.7%) : 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、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 高血圧(頻度不明^{注10}) : 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。
- 3) 脳血管障害(頻度不明^{注10}) : 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10) ソホス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 [ソホスビル・ベルパタスビル配合剤併用時]

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。

	5~10%未満	5%未満	頻度不明 ^{注11}
感染		咽頭炎	
神経系	頭痛		
循環器			徐脈
消化器		悪心、口内炎	
皮膚及び皮下組織		そう痒症、発疹	
その他		倦怠感	

注11) 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

国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形性作用(ラット及びウサギ: 1mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット: 10mg/kg/日)が認められている。] (【禁忌】の項参照)
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。] (【禁忌】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。[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

- (1) マウス3及び6ヵ月間投与試験(1~150mg/kg/日)で精子異常(15mg/kg/日以上)がみられたとの報告がある(休薬により回復)。
- (2) ラット長期投与試験(24ヵ月間、10~40mg/kg/日)で網膜変性の発生頻度が対照群に比べて増加したとの報告がある。
- (3) 細菌を用いる復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験、マウスBalb/3T3形質転換試験及びマウス小核試験は陽性であった。癌原性試験でマウスに75mg/kg/日までを18ヵ月間、ラットに40mg/kg/日までを24ヵ月間、p53^{+/+}トランスジェニックマウスに300mg/kg/日までを6ヵ月間投与しても本薬投与による腫瘍発生率の増加はみられなかったとの報告がある。

【薬物動態】

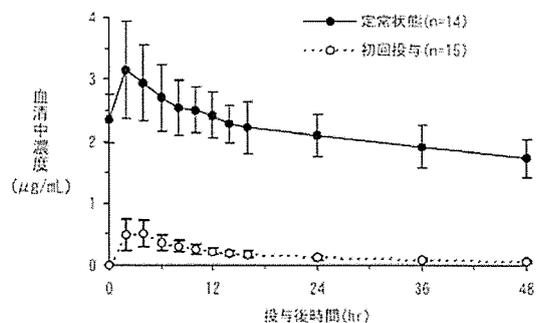
1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性(6名)に本剤200、400、600、800、1,000及び1,200mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のC_{max}については200~800mg、AUC₀₋₄については200~1,000mgの用量範囲でそれぞれ線形性が認められ、それ以上の投与量では吸収の頭打ちが示唆された。

(2) 反復投与²⁾

C型慢性肝炎患者(15名)に本剤400mg(800mg/日)を朝夕食後に1日2回48週間、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)(以下: PEG-IFN α-2b)の1.5µg/kg週1回皮下投与との併用により、反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度を以下の図表に示した。血漿中未変化体濃度は投与開始後8週目までに定常状態に到達し、C_{max}、C_{min}及びAUC_{0-12hr}に基づく累積係数はそれぞれ6.53、12.2及び9.42であった。定常状態に到達後の消失半減期は286時間であった²⁾。



C型慢性肝炎患者における血漿中濃度(平均値±標準偏差)

C型慢性肝炎患者における薬物動態パラメータ

	tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-12h} ^a ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
定常状態 (N=14) ^b	3.00	3.33	2.42	32.5	286	12.7 ^c	5374 ^c
初回投与 (N=15)	3.33	0.604	0.221	4.02	27.1	37.8	1472
累積係数		6.53 ^c	12.2 ^c	9.42 ^c			

a: 投与間隔間の AUC

b: 投与期間の途中から朝食後服用量のみ400mg→200mgに変更し、1日投与量を800mg→600mgに減量した症例(3例)を含む。

c: 上記減量症例を含まない11例の平均

(3) 食事の影響³⁾

健康成人男女(17名、外国人)に本剤600mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与時ではCmax及びAUCが約70%上昇し、tmaxの遅延が認められた。

(4) 静脈内投与時⁴⁾

健康成人男性(6名、外国人)にリバビリン溶液150mgを急速静脈内投与したとき、血漿中未変化体の全身クリアランス(CL)は40.5L/hr、定常状態における見かけの分布容積(Vss)は241Lであった。同一被験者に本剤400mgを空腹時に経口投与したときのAUCとの比較によって算出した絶対バイオアベイラビリティ(経口投与時のAUC/静脈内投与時のAUC)は64%であった。

(5) 肝機能障害患者⁵⁾

肝機能障害患者(17名、外国人)に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータを下表に示した。肝機能障害患者では肝機能障害の重症度に応じたCmaxの上昇が認められたが、Tmax及びAUC_{0-t}に明らかな変化は認められなかった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

肝機能	患者数	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
正常	6名	1.33	0.643	15.2
軽度	5名	1.60	0.886	13.0
中等度	7名	1.29	1.05	14.2
重度	5名	1.60	1.27	18.4

(6) 腎機能障害患者⁶⁾

腎機能障害患者(18名、外国人)に本剤400mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータを下表に示した。腎機能障害患者では、クレアチニンクリアランスに応じた全身クリアランス(CL/F)の低下が認められている(【禁忌】の項参照)。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

CLcr (mL/分)	患者数	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	CL/F (L/hr)	CLr (L/hr)
≥90	6名	0.630	9.65	53.2	7.74
61~90	6名	0.821	17.5	29.8	4.31
31~60	6名	0.732	20.4	24.2	2.15
10~30	6名	1.16	31.7	13.0	0.696

CLcr: クレアチニンクリアランス

CL/F: 全身クリアランス

CLr: 腎クリアランス

人工透析依存の腎不全患者(6名、外国人)に本剤400mgを空腹時に単回経口投与したとき、人工透析クリアランス(CLhd=4.04 L/hr)はクレアチニンクリアランスが61~90 (mL/分)の腎機能障害患者の腎クリアランス(4.31 L/hr)にほぼ相当する値であったが、血漿中未変化体濃度について人工透析による明らかな変化は認められなかった(【禁忌】の項参照)。

(注) 本剤は、クレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者には投与禁忌である。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合⁷⁾

ヒト血漿蛋白と本薬との結合は全く認められず、非結合率はほぼ100%であった(*in vitro*)。

(2) 血球移行⁸⁾

健康成人男性(6名、外国人)に¹⁴C-標識リバビリンカプセル604mgを空腹時に単回経口投与したとき、赤血球中放射能濃度は血液(全血)中放射能濃度の約2倍の値を示したことから、血中放射性成分の大部分は赤血球中に存在しているものと推察された。

(3) 組織内分布⁹⁾

(参考) ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを1日1回21日間反復経口投与したとき、組織中放射能濃度は血球を除く殆どの組織で投与7日目までに定常状態に到達し、全身組織への広範な放射能分布が認められた。組織中放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓、筋肉、肺、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、前立腺、膀胱、骨髄に高濃度に分布した。

(4) 胎盤・胎児移行¹⁰⁾

(参考) 妊娠ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを単回経口投与したとき、胎児組織中への放射能の移行が認められた。

3. 代謝^{8,11~13)}

本剤の体内からの消失に関わる主要な代謝経路は、ribofuranosyl基の脱離及び3位側鎖(carboxamide)の加水分解であり、代謝物として1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide (TCO₂NH₂)、1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid (RTCOOH)及び1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid (TCOOH)が確認されている。本剤の薬効に関与しているもう一つの代謝経路は、ribofuranosyl基5'位のリン酸化であり、代謝物としてリバビリンリン酸(RMP)、リバビリン二リン酸(RDP)及びリバビリン三リン酸(RTP)が確認されている。これらのリン酸化体は組織細胞中のみ存在し、細胞外(血漿、尿)には認められない。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝実験の結果、上記のいずれの代謝経路についても、チトクロムP450系の介在は否定されている。

4. 排泄

(1) 尿・糞中排泄⁸⁾

健康成人男性(6名、外国人)に¹⁴C-標識リバビリンカプセル604mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後14日目までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ61%及び12%であった。同時点までの尿中未変化体排泄率は投与量の17%であり、尿中放射能に占める割合は約27%であった。

(2) 胆汁中排泄¹⁴⁾

(参考) ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを単回経口投与したとき、投与後48時間までの胆汁中放射能排泄率は投与量の0.8%未満であった。

(3) 乳汁中への移行¹⁰⁾

(参考) 授乳中のラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを単回経口投与したとき、放射能濃度の母乳/血漿比は0.6~1.3であり、本薬又は代謝物の乳汁中への移行性が認められた。

5. 薬物相互作用

(1) チトクロムP450系への影響^{13,15)}

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*阻害実験の結果、CYP3A4、2D6、1A2、2E1、2C9/10の各P450分子種についてリバビリン添加による阻害作用は認められなかった。

(参考) ラットにリバビリン溶液を1日1回7日間反復経口投与したとき、120mg/kgまでの投与量では肝薬物代謝酵素系への誘導作用は認められなかった。

- (2) PEG-IFN α -2b 併用の影響¹⁶⁾
C型慢性肝炎患者(12~17名、外国人)を対象とした本剤600~1,200mg/日の1日2回経口投与とPEG-IFN α -2b 0.35,0.7又は1.4 μ g/kg 週1回皮下投与との併用による4週間反復投与試験において、薬物動態学的相互作用を示唆する所見は認められなかった。
- (3) 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム併用の影響¹⁷⁾
健康成人男女(12名、外国人)に本剤600mgを空腹時に単独又は水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム含有製剤と併用したとき、併用時ではC_{max}、AUC₀₋₄がそれぞれ3.3%、13.7%減少したが、t_{max}に影響は認められなかった。
(注) 本剤の承認された1日投与量は、C型慢性肝炎においては600~1,000mg、C型代償性肝硬変においては400~1,000mgである。

【臨床成績】

1. C型慢性肝炎患者(ジェノタイプ1かつ高ウイルス量)における本剤とPEG-IFN α -2b 併用(48週間投与)での成績¹⁸⁾
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(RT-PCR法:10⁵IU/mL以上)のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤とPEG-IFN α -2bの48週間併用投与群と本剤とインターフェロン α -2b(遺伝子組換え)(以下:IFN α -2b)の48週間併用投与群(以下:対照群)とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(ウイルス血症改善度)は、対照群が44.8%(113/252)であったのに対し、本剤とPEG-IFN α -2bの併用投与群は47.6%(121/254)であり、対照群に劣らないことが証明された。インターフェロン(以下:IFN)前治療効果別HCV RNA陰性化率を以下に示した。

IFN 前治療効果別 HCV RNA 陰性化率

IFN 前治療効果	本剤 + PEG-IFN α -2b 48週投与*1	本剤 + IFN α -2b 48週投与*2
初回	43% (59/137)	47% (65/139)
再燃	63% (57/91)	52% (42/81)
無効	19% (5/26)	19% (6/31)

*1: 本剤(600~1,000mg/日 × 48週間) + PEG-IFN α -2b(1.5 μ g/kg × 1回/週 × 48週間)

*2: 本剤(600~1,000mg/日 × 48週間) + IFN α -2b(600万IU × 6回/週 × 2週間 + 600万IU × 3回/週 × 46週間)

2. C型慢性肝炎患者(「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外)における本剤とPEG-IFN α -2b 併用(24週間投与)での成績¹⁹⁾
「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(RT-PCR法:10⁵IU/mL以上)」以外のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤とPEG-IFN α -2bの24週間併用投与群と本剤とIFN α -2bの24週間併用投与群(以下:対照群)とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(ウイルス血症改善度)は、対照群が77%(47/61)であったのに対し、本剤とPEG-IFN α -2bの併用投与群は87%(55/63)であり、対照群に劣らないことが証明された。また、ウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のHCV RNA陰性化率を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別 HCV RNA 陰性化率

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノタイプ	本剤 + PEG-IFN α -2b 24週投与*1	本剤 + IFN α -2b 24週投与*2
<10 ⁵ IU/mL	1	80% (4/5)	75% (3/4)
	2	87% (13/15)	100% (8/8)
≥10 ⁵ IU/mL	1	-	-
	2	88% (38/43)	73% (35/48)

*1: 本剤(600~1,000mg/日 × 24週間) + PEG-IFN α -2b(1.5 μ g/kg × 1回/週 × 24週間)

*2: 本剤(600~1,000mg/日 × 24週間) + IFN α -2b(600万IU × 6回/週 × 2週間 + 600万IU × 3回/週 × 22週間)

3. C型慢性肝炎患者における本剤とIFN β 併用での成績

(1) 24週間投与での成績²⁰⁾

「セログループ1(ジェノタイプ1)かつ血中HCV RNA量が高値の患者:対象A」及び「セログループ1(ジェノタイプ1)以外かつ血中HCV RNA量が高値の患者、及びIFN製剤による治療歴のある血中HCV RNA量が低値の患者:対象B」を対象として、IFN β 1日6.0 × 10⁶IUを4週間連日投与後、1日6.0 × 10⁶IUを週3回20週間投与し、本剤1日600~800mgを24週間併用投与した際の、IFN β /本剤併用群と対照薬群であるIFN α -2b/本剤併用群におけるセログループ別(ジェノタイプ別)及びウイルス量(アンプリコア法)別の投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(アンプリコア法)は、下記のとおりであった。

	HCV RNA 陰性化率	
	IFN β /本剤 併用群	IFN α -2b/本剤 併用群
対象A	18.7% (17/91)	15.6% (7/45)
対象B	80.0% (20/25)	83.3% (10/12)

(2) 48週間投与での成績²¹⁾

セログループ1(ジェノタイプ1)で血中HCV RNA量が高値であり、うつ病の既往歴(インターフェロン α 製剤によるうつ病の既往歴を含む)のあるC型慢性肝炎患者、又はうつ病の合併症あるいはその疑いのあるC型慢性肝炎患者(ハミルトンうつ病評価尺度17項目の総スコアが13以下)を対象として、IFN β 1日6.0 × 10⁶IUを4週間連日投与後、1日6.0 × 10⁶IUを週3回44週間投与し、本剤1日400~1,000mgを48週間併用投与する試験を精神科医による診察を定期的に行った上で実施した。投与開始24週後、48週後の投与中止率はそれぞれ8.6%(5/58)、17.2%(10/58)であり、48週間投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(アンプリコア法)は22.4%(13/58)であった。

4. C型代償性肝硬変患者における本剤とPEG-IFN α -2b 併用(48週間投与)での成績²²⁾

C型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とPEG-IFN α -2bの48週間併用投与によるオープンラベル試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(ウイルス血症改善度)は、40.2%(41/102)であった。ジェノタイプ及びウイルス量別のHCV RNA陰性化率を以下に示した。

C型代償性肝硬変患者におけるジェノタイプ及びウイルス量別 HCV RNA 陰性化率¹⁾

	HCV RNA 陰性化率
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量 ²⁾	21.7% (15/69)
「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外	78.8% (26/33)
全体	40.2% (41/102)

*1: 本剤(400~1,000mg/日 × 48週間) + PEG-IFN α -2b(1.0 μ g/kg × 週1回 × 48週間)

*2: 高ウイルス量: アンプリコア法: 10⁵IU/mL以上

5. ソホスブビル併用での成績

リバビリンとソホスブビルを併用した臨床試験について以下に示す。[ソバルディ錠400mgの添付文書による]

(1) 日本人における第Ⅲ相試験

未治療又は前治療のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者140例を対象として、リバビリンとソホスブビルの併用(12週間投与)による第Ⅲ相臨床試験(非盲検非対照試験)が実施された。主要評価項目は、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合(SVR12率)で、SVR12率

は96.4% (135/140例) であり、未治療の患者の SVR12率は97.6% (81/83例)、前治療のある患者の SVR12率は94.7% (54/57例) であった。部分集団における SVR12率を下表に示す。

投与終了後12週の SVR (SVR12率)

投与対象	部分集団別	SVR12率	
未治療患者	全体	97.6% (81/83例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	97.3% (73/75例)
		あり	100% (8/8例)
	年齢	65歳未満	98.6% (68/69例)
		65歳以上	92.9% (13/14例)
	IFN 適格性	適格	97.2% (69/71例)
不適格		100% (5/5例)	
IFN 望まず		100% (7/7例)	
前治療のある患者	全体	94.7% (54/57例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	96.0% (48/50例)
		あり	85.7% (6/7例)
	年齢	65歳未満	94.9% (37/39例)
		65歳以上	94.4% (17/18例)
	前治療に対する反応性	無効	100% (13/13例)
		再燃/ブレイクスルー	92.7% (38/41例)
		IFN 不耐容	100% (3/3例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又は Fibroscan の結果 (>12.5 kPa) が用いられた。

(2) 外国人における海外臨床試験

未治療又は前治療のあるジェノタイプ3 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象として、リバビリンとソホスビル[®]の併用 (24週間投与) による4 つの海外第Ⅲ相臨床試験が実施された。主要評価項目は SVR12率で、全体集団及び部分集団別の SVR12率を下表に示す。

投与終了後12週の SVR (SVR12率)

試験	全体	代償性肝硬変 ^{注)}		
		なし	あり	
I	未治療	94.3% (99/105例)	94.6% (87/92例)	92.3% (12/13例)
	IFN 既治療	78.6% (114/145例)	86.7% (85/98例)	61.7% (29/47例)
II	未治療	88.3% (83/94例)	90.3% (65/72例)	81.8% (18/22例)
	IFN 既治療	79.5% (70/88例)	81.5% (44/54例)	76.5% (26/34例)
III	未治療	-	-	-
	IFN 既治療	94.1% (16/17例)	100% (11/11例)	83.3% (5/6例)
IV	未治療	91.2% (52/57例)	90.7% (49/54例)	100% (3/3例)
	IFN 既治療	85.7% (42/49例)	92.3% (24/26例)	78.3% (18/23例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、Fibroscan の結果 (>12.5kPa) 若しくはフィブロテストスコア (>0.75) かつ APRI スコア (>2) が用いられた。

未治療又は前治療のあるジェノタイプ4 の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象に、リバビリンとソホスビルの併用 (24週間投与) による3 つの海外臨

床試験が実施された。主要評価項目は SVR12率で、全体集団及び部分集団別の SVR12率を下表に示す。

投与終了後12週の SVR (SVR12率)

試験	全体	代償性肝硬変 ^{注)}		
		なし	あり	
IV	未治療	83.9% (26/31例)	82.6% (19/23例)	87.5% (7/8例)
	IFN 既治療	-	-	-
V	未治療	100% (14/14例)	100% (11/11例)	100% (3/3例)
	IFN 既治療	86.7% (13/15例)	81.8% (9/11例)	100% (4/4例)
VI	未治療	91.7% (22/24例)	90.5% (19/21例)	100% (3/3例)
	IFN 既治療	88.9% (24/27例)	95.2% (20/21例)	66.7% (4/6例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検、Fibroscan の結果 (>12.5kPa) 若しくはフィブロテストスコア (>0.75) かつ APRI スコア (>2) が用いられた。

(注) 海外臨床試験で用いられたリバビリンの用法・用量は、本邦で承認されている用法・用量とは異なる。

6. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用での成績

未治療又は前治療 (インターフェロン製剤 (IFN) 単独療法又はリバビリンとの併用療法) のあるジェノタイプ2 の C 型慢性肝炎患者を対象として、無作為化非盲検臨床試験を本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用で実施した。本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の16週間併用投与の、投与終了12週後に HCV RNA 量が定量限界未満であった患者の割合 (SVR12率) を下表に示す。[ヴィキラックス配合錠の添付文書による]

全体及び部分集団解析における SVR12率

背景因子		SVR12率 [%] (例数)	
未治療患者	全体	91.5 (43/47)	
	年齢	65歳未満	92.3 (36/39)
		65歳以上	87.5 (7/8)
	IFN 適格性	適格	91.1 (41/45)
		不適格	100 (2/2)
	HCV サブタイプ	ジェノタイプ 2a	93.9 (31/33)
ジェノタイプ 2b		85.7 (12/14)	
前治療のある患者	全体	75.8 (25/33)	
	年齢	65歳未満	72.2 (13/18)
		65歳以上	80.0 (12/15)
	前治療に対する反応性	無効	50.0 (3/6)
		再燃	93.8 (15/16)

		IFN不耐容	63.6 (7/11)
HCV サブタイプ	ジェノタイプ 2a		93.8 (15/16)
	ジェノタイプ 2b		56.3 (9/16)

7. ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤併用での成績

DAAによる治療歴を有する患者に対する日本人における試験成績（第Ⅲ相試験）

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、本剤とソホスブビル・ベルパタスビル配合剤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Ⅲ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）。主要評価項目はSVR12率であった。本剤及びソホスブビル・ベルパタスビル配合剤の24週間併用投与群の結果を下表に示す。〔エプクルーサ配合錠の添付文書による〕

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 ^(注)	なし	94.9% (37/39例)
	あり	100.0% (21/21例)
DAA 治療歴	NSSA阻害剤 + NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	97.4% (37/38例)
	NSSA阻害剤 + NSSBポリメラーゼ阻害剤	100.0% (8/8例)
	NSSBポリメラーゼ阻害剤単独	100.0% (8/8例)
	NSSA阻害剤 + NSSBポリメラーゼ阻害剤 + NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤	100.0% (5/5例)
	NSSB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: NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NSSA阻害剤、及びNSSB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。

(注) インターフェロン アルファ-2b (IFN α-2b) 製剤は承認整理解済である。

【薬効薬理】

リバビリンとPEG-IFN α-2bとの併用により、抗ウイルス作用が増強した。リバビリンの詳細な作用機序は明らかでないが、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるグアノシン三リン酸のRNAへの取込みを抑制する一方で、HCVのRNAに取り込まれることにより、抗HCV作用を示すと考えられる。

1. 抗HCV作用^{23~25)}

野性型HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aの一過性発現レプリコン細胞に対するリバビリンのEC₅₀値はそれぞれ26.1、6.6、8.3、2.6、6.7、6.2、1.5及び7.1 μmol/Lであった。

HCVの近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対して、リバビリンは抗ウイルス作用を示し、PEG-IFN α-2bと併用することにより作用が増強した(*in vitro*)。

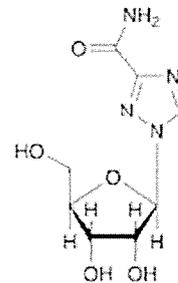
2. 抗ウイルス作用機序²⁴⁾

リバビリンは細胞内でリン酸化され、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるグアノシン三リン酸のRNAへの取込みを抑制した(*in vitro*)。また、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるRNA生成過程でリバビリン三リン酸がRNAに取り込まれ、このことがウイルスのゲノムを不安定にすると考えられた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リバビリン (JAN)、Ribavirin (JAN)

化学名：1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide
構造式：



分子式：C₈H₁₂N₄O₅

分子量：244.20

性状：白色の結晶性の粉末である。水又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。

融点：167-171°C

分配係数：(1-オクタノール-水系)

pH2：3.76 × 10⁻³ pH8：1.38 × 10⁻³

pH4：3.85 × 10⁻³ pH10：1.70 × 10⁻⁴

pH6：3.44 × 10⁻³ pH12：1.78 × 10⁻⁴

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

レバトール®カプセル200mg：

140カプセル (PTP14カプセル × 10)

28カプセル (PTP14カプセル × 2)

【主要文献】

- 1) 深瀬 広幸 ほか：臨床医薬 2002,18(4),521
- 2) 反復投与 (社内資料)
- 3) 食事の影響 (社内資料)
- 4) バイオアベイラビリティ (社内資料)
- 5) 肝機能障害患者 (社内資料)
- 6) 腎機能障害患者 (社内資料)
- 7) 血漿蛋白結合率 (社内資料)
- 8) 吸収・代謝・排泄 (社内資料)
- 9) 分布・排泄 (社内資料)
- 10) 胎盤通過性及び乳汁移行性 (社内資料)
- 11) 代謝物：ラット (社内資料)
- 12) 代謝物：サル (社内資料)
- 13) 代謝と薬物相互作用 (社内資料)
- 14) 胆汁中排泄 (社内資料)
- 15) 肝薬物代謝酵素系への影響 (社内資料)
- 16) Glue P, et al.: Hepatology 2000,32,647
- 17) 制酸剤の影響 (社内資料)
- 18) 飯野 四郎 ほか：肝胆膵 2004,49(6),1099

- 19) 熊田 博光 ほか：肝胆膵 2006,52(4),645
- 20) IFN β 併用 24 週間投与での成績 (社内資料)
- 21) IFN β 併用 48 週間投与での成績 (社内資料)
- 22) 熊田 博光 ほか：肝臓 2012, 53(12), 803
- 23) レプリコンを用いたリバビリンの評価試験 (社内資料)
- 24) IFN α -2b 及びリバビリンの抗ウイルス作用 (社内資料)
- 25) 抗ウイルス作用を裏付ける試験 (社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求
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

®：登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg
2	一 般 名	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 含 量	キイトルーダ点滴静注 20 mg (1 バイアル 0.8 mL 中にペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 20 mg 含有) キイトルーダ点滴静注 100 mg (1 バイアル 4 mL 中にペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 <u>200mg</u> を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 (下線部は今回変更)
6	効 能 ・ 効 果	根治切除不能な悪性黒色腫 <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付

2018年 xx 月改訂（第 x 版）
2018年4月改訂

日本標準商品分類番号
874291

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋
により使用すること

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒト PD-1モノクローナル抗体

キイトルーダ®点滴静注20mg
キイトルーダ®点滴静注
100mg

	点滴静注20 mg	点滴静注100 mg
承認番号	22800AMX0069 7000	22800AMX0069 6000
薬価収載	2017年2月	
販売開始	2017年2月	
国際誕生	2014年9月	
効能追加	20XX年XX月	

貯法：遮光、2～8℃保存、凍結を避
けること
使用期間：20 mg バイアル：15箇月、
100 mg バイアル：24箇月
使用期限：外箱に表示

KEYTRUDA® Injection 20mg, 100mg
ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）製剤



【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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
〔「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「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】

販売名	キイトルーダ® 点滴静注20 mg	キイトルーダ® 点滴静注100 mg
有効成分	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え） ^{注1}	
含量／容量 ^{注2} （1バイアル中）	20 mg／0.8 mL	100 mg／4 mL
添加物	L-ヒスチジン （0.24 mg）、L-ヒスチジン 塩酸塩水和物 （1.36 mg）、精製白糖 （56 mg）、ポリソルベ ート80（0.16 mg）	L-ヒスチジン （1.2 mg）、L-ヒスチジン 塩酸塩水和物 （6.8 mg）、精製白糖 （280 mg）、ポリソル ベート80（0.8 mg）
剤形	注射剤（バイアル）	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）	
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液	

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は23.35 mg／0.934 mL及び106.25 mg／4.25 mLである。

【効能・効果】

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

＜悪性黒色腫＞

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

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

- 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。
- 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知すること。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ること。
- 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR 遺伝子変異又はALK 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

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

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

- 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、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌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。
- 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

＜悪性黒色腫＞

通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

＜悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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。

＜効能共通＞

本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・ AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・ 肝転移がある患者では、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	本剤を中止する。

腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・ Grade 2以上の下垂体炎 ・ 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・ Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・ Grade 3以上の高血糖 ・ 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
Infusion reaction	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
	・ Grade 4の副作用 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・ 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕
 - 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕
 - 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕
 - 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、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、

ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「副作用」の項参照

- (4) AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「副作用」の項参照
- (5) ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、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。〔副作用〕の項参照
- (6) Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「副作用」の項参照

3. 副作用

<悪性黒色腫>

1) 国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、本剤2 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮膚疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。（承認時）

2) 海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）で、本剤2 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2 mg/kgの3週間間隔投与で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10 mg/kgの3週間間隔投与で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で、本剤10 mg/kgを2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例（79.5%）、及び本剤10 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10 mg/kgの2週間間隔投与で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）、本剤10 mg/kgの3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）であった。（承認時）

3) 国際共同臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。（承認時）

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

併用投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。（承認時）

単独投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）で、本剤2 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2 mg/kgの3週間間隔投与で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10 mg/kgの3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。（承認時）

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。（承認時）

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。（承認時）

<がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）>

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患（4.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔警告〕「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照

2) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎（1.8%）、重度の下痢（1.4%）があらわれること

- があるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 4) 類天疱瘡
類天疱瘡（0.1%未満）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
 - 5) 神経障害
末梢性ニューロパチー（1.9%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
 - 6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（9.2%）、肝炎（0.9%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 7) 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（8.7%）、甲状腺機能亢進症（4.9%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 8) 下垂体機能障害
下垂体炎（0.4%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 9) 副腎機能障害
副腎機能不全（0.4%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
 - 10) 1型糖尿病
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
 - 11) 腎障害
腎不全（0.9%）、尿管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
 - 12) 膵炎
膵炎（0.3%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
 - 13) 筋炎、横紋筋融解症
筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれる

ことがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 14) 重症筋無力症
重症筋無力症（0.1%未満）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。
- 15) 心筋炎
心筋炎（0.1%）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) 脳炎、髄膜炎
脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 17) 免疫性血小板減少性紫斑病
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18) 溶血性貧血
溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19) 赤芽球癆
赤芽球癆（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 20) Infusion reaction
Infusion reaction（1.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

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。

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		貧血、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少	発熱性好中球減少症、好酸球増加症
内分泌障害		血中 TSH 増加、血中 TSH 減少	
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎、上腹部痛	消化不良、腹部膨満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、倦怠感	疼痛、胸痛
感染症及び寄生虫症			結膜炎、肺炎、上気道感染

代謝及び栄養障害		食欲減退、低マグネシウム血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症、脱水、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパシー、錯感覚	不眠症、嗜眠
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	しゃっくり、鼻出血、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮膚疹、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素減少、そう痒性皮膚疹、皮膚炎、蕁麻疹、全身性そう痒症、寝汗、皮膚病変、斑状皮膚疹、光線過敏性反応、多汗症、乾癬、丘疹、毛髪変色
血管障害			高血圧、ほてり、潮紅
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス

頻度は、悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者及びがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限り）患者を対象とし、本剤2 mg/kg 若しくは200 mg を3週間間隔又は10 mg/kg を2週間若しくは3週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041試験）、海外試験（KEYNOTE-002及び006試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158及び164試験）、本剤200 mg とベメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189試験）、本剤200 mg とカルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407試験）で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。]
- 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]

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. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

8. 適用上の注意

- 調製前
 - 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。
 - バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。
 - 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。
- 調製時
 - 必要量（20 mg バイアルの場合は0.8 mL 以内、100 mg バイアルの場合は4 mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10 mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。
 - 希釈液は凍結させないこと。
 - 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。
- 投与时
 - 本剤は、インラインフィルター（0.2～5 μm）を使用して、30分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。[「用法・用量」の項参照]
 - 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

9. その他の注意

- 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10 mg/kgを単回静脈内持続投与したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10 mg/kg）で概して同様であった。

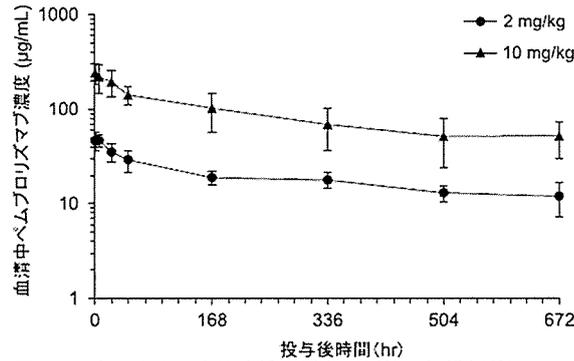


図1 日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-011試験）

表1 本剤2又は10 mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} [†] (day)	AUC _{0-28 day} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _z (mL/kg)
本剤 2 mg/kg (3例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤 10 mg/kg (7例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何変動係数 [%]）

†：中央値（範囲）

‡：T_{max}を超える t_{1/2}を有する患者1例を平均値に含む

(2) 反復投与

<悪性黒色腫>

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2 mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、初回（サイクル1）及び投与後21週（サイクル8）の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及びAUC_{0-21 day}の幾何平均は、それぞれ24.5 µg/mL及び797 µg·day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

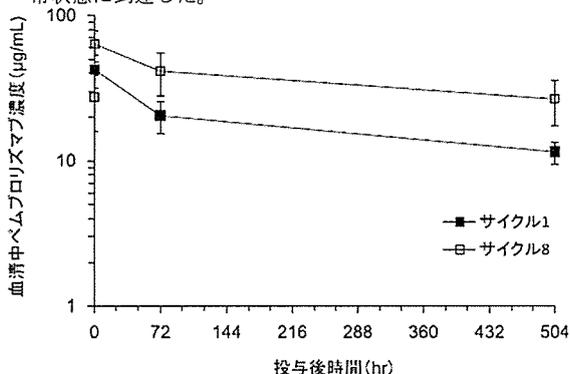


図2 日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041試験）

表2 本剤2 mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-21 day} (µg·day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3 ^{†‡} (19.0)	393 [†] (18.2)	NA
サイクル8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5 [§] (48.8)	797 [§] (32.4)	2.51 [§] (32.4)

幾何平均（幾何変動係数 [%]）

†：41例

‡：サイクル2投与前の血清中濃度

§：25例

||：サイクル9投与前の血清中濃度

NA：該当なし

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200 mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）のC_{max}の幾何平均（幾何変動係数）は67.5 µg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度[†]の幾何平均（幾何変動係数）は30.6 µg/mL（50%）であった。

†：サイクル8投与前の血清中濃度

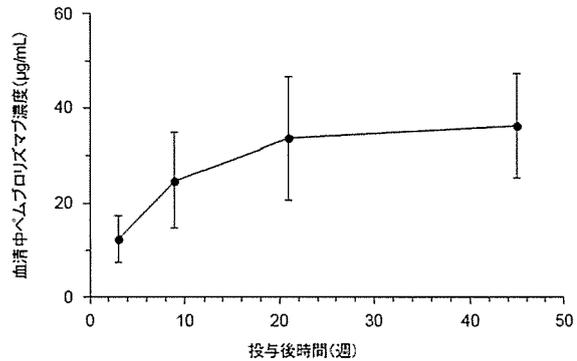


図3 日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024試験）

注）本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の場合、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

【臨床成績】

<悪性黒色腫>

1. 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率〔RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。

2. 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）¹⁾

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表3、図4及び図5）。

表3 有効性成績（KEYNOTE-002試験）

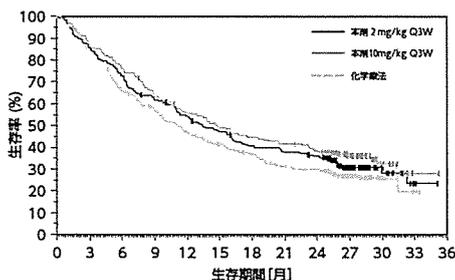
		本剤2 mg/kg Q3W (180例)	本剤10 mg/kg Q3W (181例)	化学療法 (179例)
OS	中央値 [月] (95%信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	—
	P値 [§]	0.1173	0.0106	—
PFS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	—
	P値 [§]	<0.0001	<0.0001	—

†: RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価

‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

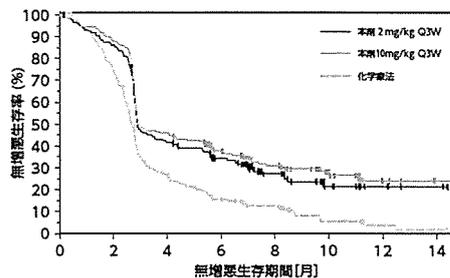
§: 層別ログランク検定

Q3W: 3週間間隔投与



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0						
本剤10 mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0						
化学療法	179	115	80	60	48	9	0						

図4 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10 mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

図5 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）

3. 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）²⁾

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 2週間間隔投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表4、図6及び図7）。

表4 有効性成績（KEYNOTE-006試験）

		本剤10 mg/kg Q3W (277例)	本剤10 mg/kg Q2W (279例)	イピリムマブ (278例)
OS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	—
	P値 [§]	0.00358	0.00052	—
PFS ^{†§}	中央値 [月] (95%信頼区間)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	—
	P値 [§]	<0.00001	<0.00001	—

†: 中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ

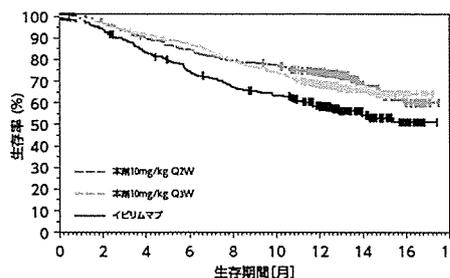
‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較

§: 層別ログランク検定

||: RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価

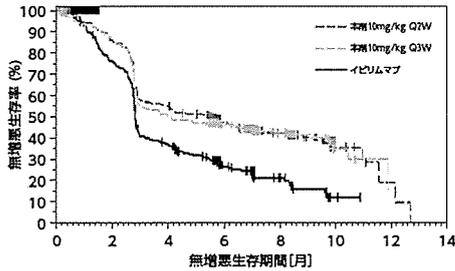
¶: 中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ

Q3W: 3週間間隔投与、Q2W: 2週間間隔投与、NE: Not Estimated



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤10 mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10 mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図6 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数

本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

図7 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006試験)

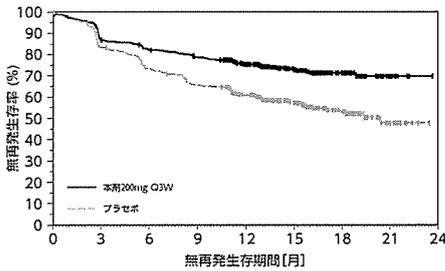
4. 国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験)

完全切除後のステージⅢ [ⅢA期 (リンパ節転移1mm超)、ⅢB期及びⅢC期]の悪性黒色腫患者 (日本人15例を含む) を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無増悪生存期間 (RFS) を有意に延長した (表5及び図8)。

表5 有効性成績 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験)

		本剤200 mg Q3W (514例)	プラセボ (505例)
RFS†	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	20.4 (16.2, NE)
	ハザード比‡ (98%信頼区間)	0.57 (0.43, 0.74)	=
	P値§	<0.0001	

†: 中間解析時のデータ: 2017年10月2日カットオフ
‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§: 層別ロジック検定
Q3W: 3週間間隔投与, NE: Not Estimated



at risk数

本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

図8 RFSのKaplan-Meier曲線 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験)

注) 悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法・用量は、通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
5. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189試験) 3)

化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例 (日本人10例を含む) を対象に、本剤200 mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、

ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した (表6、図9及び図10)。

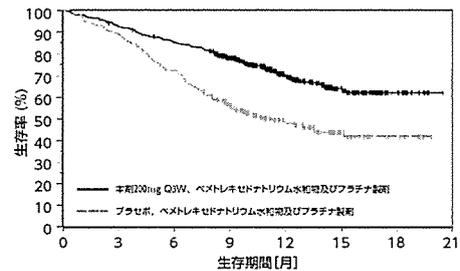
表6 有効性成績 (KEYNOTE-189試験)

		本剤200 mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤 ¹⁾ (410例)	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤 ²⁾ (206例)
OS†	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	11.3 (8.7, 15.1)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.49 (0.38, 0.64)	=
	P値§	<0.00001	
PFS ¹⁾	中央値 [月] (95%信頼区間)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.52 (0.43, 0.64)	=
	P値§	<0.00001	

†: 中間解析時のデータ: 2017年11月8日カットオフ
‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§: 層別ロジック検定
1): RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W: 3週間間隔投与, NE: Not Estimated

注3) 本剤200 mg、ペメトレキセドナトリウム水和物 500 mg/m²、シスプラチン75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg/mL/min) の順に Q3W (各コースの1日目に投与) で4コース投与後、本剤200 mg 及びペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²を Q3W で投与した。

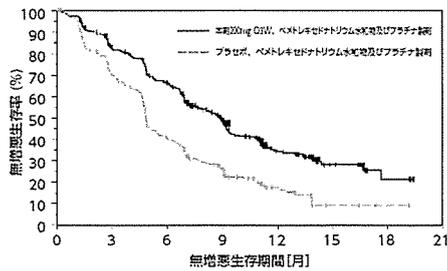
注4) プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²、シスプラチン75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg/mL/min) の順に Q3W (各コースの1日目に投与) で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²を Q3W で投与した。



at risk数

本剤200mg Q3W, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

図9 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)



at risk数

本剤200mg Q3W, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	149	60	17	5	0
プラセボ, ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	141	80	40	16	3	1	0

図10 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)

6. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407試験)

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例 (日本人50例を含む) を対象に、本剤200 mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル (アルブミン懸濁型) (nab-パクリタキセル) の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した (表7、図11及び図12)。

表7 有効性成績 (KEYNOTE-407試験)

		本剤200 mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル ^(注5) (278例)	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル ^(注6) (281例)
OS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.64 (0.49, 0.85)	—
	P値 [§]	0.0008	—
PFS ^{†‡}	中央値 [月] (95%信頼区間)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.56 (0.45, 0.70)	—
	P値 [§]	<0.0001	—

†: 中間解析時のデータ: 2018年4月3日カットオフ

‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較

§: 層別ログランク検定

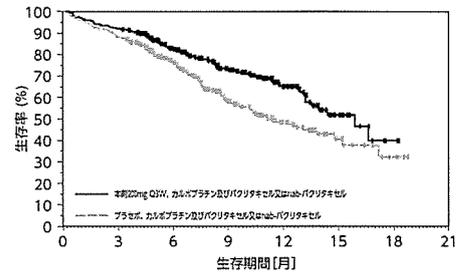
||: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

Q3W: 3週間間隔投与、NE: Not Estimated

注5) 本剤200 mg、パクリタキセル200 mg/m²又はnab-パクリタキセル100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6 (mg/mL/min) の順に Q3W (本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与) で4コース投与後、本剤200 mgをQ3Wで投与した。

注6) プラセボ、パクリタキセル200 mg/m²又はnab-パクリタキセル100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6 (mg/mL/min) の順に Q3W (プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、

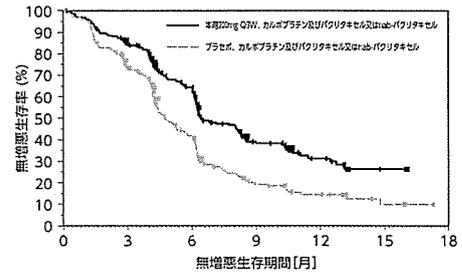
nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与) で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。



at risk数

本剤200mg Q3W, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図11 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)



at risk数

本剤200mg Q3W, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0
プラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0

図12 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)

7. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042試験)

化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性 (TPS≥1%)^(注7) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (日本人93例を含む) を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した (表8及び図13)。

注7) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているPD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表8 有効性成績 (KEYNOTE-042試験)
(PD-L1発現がTPS≥1%の患者)

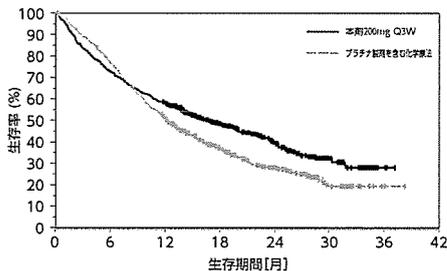
		本剤200 mg Q3W (637例)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (637例)
OS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.81 (0.71, 0.93)	—
	P値 [§]	0.002	—

†: 中間解析時のデータ: 2018年2月26日カットオフ

‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較

§: 層別ログランク検定

Q3W: 3週間間隔投与



at risk数							
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1

図13 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-042試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 1%の患者)

8. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024試験)⁴⁾

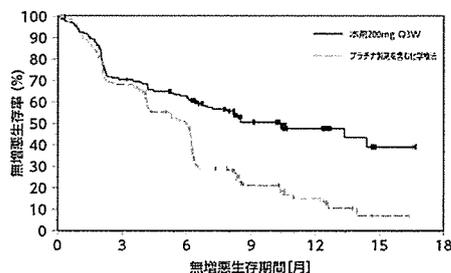
化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性 (TPS \geq 50%)^{注8)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (日本人40例を含む) を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS)、副次評価項目は全生存期間 (OS) とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した (表9、図14及び図15)。

注8) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているPD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表9 有効性成績 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 50%の患者)

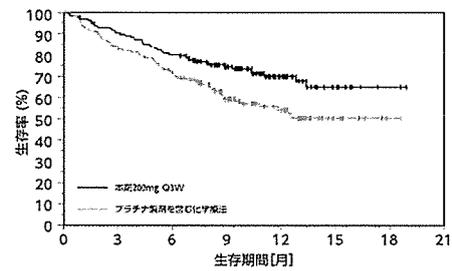
		本剤200 mg Q3W (154例)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (151例)
PFS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.50 (0.37, 0.68)	—
	P値 [§]	<0.001	—
OS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.60 (0.41, 0.89)	—
	P値 [§]	0.005	—

†: RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§: 層別ログランク検定
||: 中間解析時のデータ; 2016年5月9日カットオフ
Q3W: 3週間間隔投与、NE: Not Estimated



at risk数						
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1

図14 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 50%の患者)



at risk数						
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7

図15 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 50%の患者)

9. 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010試験)⁹⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{注9)}を有するPD-L1陽性 (TPS \geq 1%)^{注10)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (日本人91例を含む) を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した (表10及び図16)。

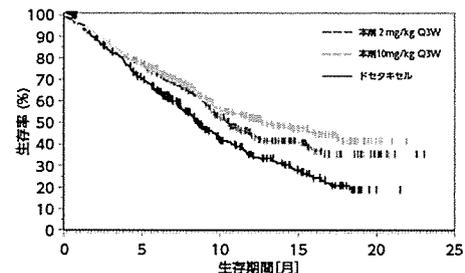
注9) EGFR 遺伝子変異陽性又はALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

注10) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

表10 有効性成績 (KEYNOTE-010試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 1%の患者)

		本剤2 mg/kg Q3W (344例)	本剤10 mg/kg Q3W (346例)	ドセタキセル (343例)
OS	中央値 [月] (95%信頼区間)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比 [†] (95%信頼区間)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	—
	P値 [‡]	<0.001	<0.001	—

†: 層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡: 層別ログランク検定
Q3W: 3週間間隔投与



at risk数					
本剤2 mg/kg Q3W	344	259	115	49	12
本剤10 mg/kg Q3W	346	255	124	56	6
ドセタキセル	343	212	79	33	1

図16 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-010試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 1%の患者)

注) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法・用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

10. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210例、日本人10例を含む）の以下の3つのコホートを対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート1）
- ・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート2）
- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率〔改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕は、表11のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

表 11 有効性成績（KEYNOTE-087 試験）

		コホート1 (69例)	コホート2 (81例)	コホート3 (60例)
例数 (%)	完全奏効 (CR)	15 (21.7)	18 (22.2)	13 (21.7)
	部分奏効 (PR)	35 (50.7)	35 (43.2)	27 (45.0)
	安定 (SD)	13 (18.8)	9 (11.1)	13 (21.7)
	進行 (PD)	3 (4.3)	17 (21.0)	7 (11.7)
	評価不能	3 (4.3)	2 (2.5)	0
奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間)		72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

11. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）⁹⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{注1)}を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）^{注2)}を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表12及び図17）。

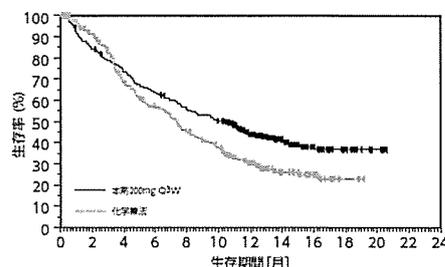
注1) ①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

注2) 本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表12 有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200 mg Q3W (270例)	化学療法 (272例)
OS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.73 (0.59, 0.91)	—
	P値 [§]	0.002	—
PFS [¶]	中央値 [月] (95%信頼区間)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.98 (0.81, 1.19)	—
	P値 [§]	0.416	—

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
¶：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
本剤200mg Q3W	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
化学療法	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

図17 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

12. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High^{注13)}を有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率〔RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕は表13のとおりであった。

注13) 本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査され、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット（FALCO）」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

表13 有効性成績（KEYNOTE-164試験）

		61例
例数 (%)	完全奏効 (CR)	0
	部分奏効 (PR)	17 (27.9)
	安定 (SD)	14 (23.0)
	疾患進行 (PD)	28 (45.9)
	評価不能 (NE)	2 (3.3)
奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間)		27.9 (17.1, 40.8)

13. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High^{註14)}を有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率〔RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕は表14のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

註14) 本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査された。

表14 有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例 [†]
例数 (%)	完全奏効 (CR)	4 (4.8)
	部分奏効 (PR)	25 (30.1)
	安定 (SD)	20 (24.1)
	疾患進行 (PD)	24 (28.9)
	評価不能 (NE)	10 (12.0)
奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間)		34.9 (24.8, 46.2)

†: 日本人3例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率〔RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕は表15のとおりであった。

表15 癌腫別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

癌腫	例数 (%)		奏効率 (CR+PR) (%)
	94例		
子宮内膜癌	24	(25.5)	13 (54.2)
胃癌	13	(13.8)	6 (46.2)
小腸癌	13	(13.8)	4 (30.8)
肺癌	10	(10.6)	1 (10.0)
胆道癌	9	(9.6)	2 (22.2)
副腎皮質癌	3	(3.2)	1 (33.3)
中皮腫	3	(3.2)	0
小細胞肺癌	3	(3.2)	2 (66.7)
子宮頸癌	2	(2.1)	1 (50.0)
神経内分泌腫瘍	2	(2.1)	0
甲状腺癌	2	(2.1)	0
尿路上皮癌	2	(2.1)	1 (50.0)
脳腫瘍	1	(1.1)	0
卵巣癌	1	(1.1)	0
前立腺癌	1	(1.1)	0
後腹膜腫瘍	1	(1.1)	1 (100)
唾液腺癌	1	(1.1)	1 (100)
肉腫	1	(1.1)	1 (100)
精巣腫瘍	1	(1.1)	0
扁桃癌	1	(1.1)	1 (100)

【薬効薬理】

作用機序

本薬はヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化させ、腫瘍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：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

Pembrolizumab（Genetical Recombination）

分子量：約149,000

本質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、

マウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

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

【包装】

キイトルーダ®点滴静注20 mg 0.8 mL : 1バイアル
キイトルーダ®点滴静注100 mg 4 mL : 1バイアル

【主要文献】

- 1) Ribas A. et al.: Lancet Oncol., 16: 908, 2015
- 2) Robert C. et al.: N Engl J Med., 372(26): 2521, 2015
- 3) Gandhi L. et al.: N Engl J Med., 378 (22): 2078, 2018
- 4) Reck M. et al.: N Engl J Med., 375(19):1823,2016
- 5) Herbst R. et al.: Lancet.,387(10027):1540,2016
- 6) Bellmunt J. et al.: N Engl J Med., 376(11): 1015, 2017

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

販売提携

 大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

(報道発表用)

1	販売名	フルナーゼ点鼻薬<季節性アレルギー専用>
2	一般名	フルチカゾンプロピオン酸エステル
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社
4	成分・含量	100mL 中フルチカゾンプロピオン酸エステル 51 mg
5	用法・用量	成人（15 歳以上）通常 1 日 2 回朝夕、左右の鼻腔内にそれぞれ 1 回 1 度ずつ噴霧する。 ・ 1 日最大 4 回（8 噴霧）まで使用してもよいが、使用間隔は 3 時間以上おくこと。 ・ 症状が改善すれば使用回数を減らすこと。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもよい。 ・ 1 年間に 3 ヶ月を超えて使用しないこと。
6	効能・効果	花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和： 鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ
7	備考	本剤はステロイドであるフルチカゾンプロピオン酸エステルを含有する要指導医薬品である。 取扱い区分：要指導・一般用医薬品 区分(4) ・ 添付文書(案)を別紙として添付

添付文書（案）

この説明文書は、お薬とともに保管し、ご使用の際には、よくお読みください。（点鼻薬）

要指導医薬品

フルナーゼ点鼻薬＜季節性アレルギー専用＞

フルチカゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）配合

 使用上の注意


してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる）

1. 次の人は使用しないでください

(1) 次の診断を受けた人。

全身の真菌症、結核性疾患、反復性鼻出血、感染症

(2) 鼻孔が化膿（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）している人。

(3) 本剤又はフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

(4) 15歳未満の人。

(5) 妊婦又は妊娠していると思われる人。

(6) ステロイド点鼻薬を過去1年のうち3ヵ月以上使用した人。

2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に3ヵ月を超えて使用しないでください（3ヵ月を超えた使用が必要な場合には、他の疾患の可能性がありますので耳鼻咽喉科専門医にご相談下さい）

3. 本剤と他のステロイド点鼻薬は併用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください



相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください。

(1) 医師の治療を受けている人。

(2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。

(3) 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人（感染性副鼻腔炎）。

(4) 授乳中の人。

(5) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

(6) 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

(7) 高齢者

(8) 肥厚性鼻炎^{*1}や鼻たけ（鼻ポリープ）^{*2}の人。

*1：鼻のまわりが重苦しく、少量の粘性性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。

*2：鼻づまり、鼻声、鼻の奥の異物感などがある。

(9) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。

2. 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに使用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症 状
鼻	刺激感、疼痛、乾燥感、鼻出血、不快臭、鼻の中のかさぶた
のど	刺激感、乾燥感、不快な味
皮膚	発疹、はれ
精神神経系	頭痛、睡眠障害、ふるえ
その他	眼圧上昇（眼痛、見えにくい、頭痛などの症状を伴う）

鼻出血は鼻を強くかんだ場合などにも起こりますが、たびたび鼻出血が起きたり、鼻の中にかさぶたができた場合には、鼻中隔穿孔に進行する可能性もあるので、直ちに使用を中止し、医師の診療を受けてください。（鼻中隔穿孔とは鼻の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁（鼻中隔）に穴が開くことで、その症状としては鼻孔の周辺のかさぶたや、繰り返す鼻出血、呼吸時にヒューヒューと音がするなどがあります。）

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック （アナフィラキシー）	使用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。

3. 使用後、頭、額や頬などに痛みが出たり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合は、直ちに使用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください（他の疾患が併発していることがある。）

4. 1週間位（各鼻腔に1日最大4回（合計8噴霧）まで）使用しても症状の改善がみられない場合は使用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

（裏面に続く）

【効 能】

花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

【用法・用量】

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人（15歳以上）	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回（朝・夕）
15歳未満	使用しないこと	

- ・1日最大4回（8噴霧）まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。
- ・症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。
- ・1年間に3ヵ月を超えて使用しないでください。

＜用法・用量に関連する注意＞

- (1) 本剤は、フルチカゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用方法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 点鼻用にのみ使用してください。
- (3) 使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

【使用方法】



お薬を使う前に鼻をかんで、できるだけ鼻の通りをよくして下さい。



緑のキャップをはずし、容器を矢印の方向によく振って下さい。



頭をうつむき加減にし、回のように容器を垂直に立てて持ちながら鼻の穴に容器の先を入れ、そのまま、しっかりと止まる場所まで押し上げ、1回噴霧して下さい。もう片方の鼻にも同じようにして下さい。



お薬を鼻に噴霧した後は、鼻の奥まで行きわたらせるために、数秒間上を向いて、鼻でゆっくり息をして下さい。このとき、鼻をかまないで下さい。



使用後は容器の先端をきれいに拭いて、必ず緑のキャップをし、容器を立てた状態で室温で保管して下さい。

- 使う前に緑のキャップをはずし、容器をよく振ってください。
- ノズル（容器の先端部分）が鼻中隔※に向かないよう、鼻腔内にまっすぐ入れて噴霧してください。特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方は左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。 ※鼻中隔：鼻の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁。できるだけ、鼻中隔に薬液がかかるのを防ぐための注意です。
- 容器を下向きや横向きにして噴霧しないでください。
- 弱く押しと、液だれの原因となります。
- 容器の先が鼻汁などに触れると、薬液が汚染されることがありますので注意してください。
- ノズルの先端を針等で突くのは、正常に薬液が出なくなったり、また折れたとき大変危険ですのでおやめください。

【成 分】（100mL 中）

成分	分量
フルチカゾンプロピオン酸エステル	51 mg

添加物：結晶セルロース、カルメロースナトリウム、ブドウ糖、ポリソルベート 80、濃ベンザルコニウム塩化物液 50、フェニルエチルアルコール、pH 調整剤（希塩酸）

【保管及び取扱い上の注意】

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。
また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早めに使用してください。
- (6) 本剤はガラス容器を用いた製品であるため、衝撃を与えないよう取扱いに注意してください。

【お問い合わせ先】

- (1) 購入した薬局・薬店
- (2) グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社
お客様相談室

【電 話】0120-099-301

【受付時間】9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

製造販売元：グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

(報道発表用)

1	販売名	①メンソレータムフレディCC1 ②メンソレータムフレディCC1A
2	一般名	イソコナゾール硝酸塩
3	申請者名	ロート製薬株式会社
4	成分・含量	1日量(1錠中) イソコナゾール硝酸塩 600mg
5	用法・用量	① 成人(15歳以上60歳未満) 1回1錠を腔深部に挿入する(できれば就寝前)。ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けること。 ② 成人(15歳以上60歳未満) 1回1錠を腔深部にアプリケーターを用いて挿入する(できれば就寝前)。ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けること。
6	効能・効果	腔カンジダの再発。(以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。)
7	備考	本剤は抗真菌成分であるイソコナゾール硝酸塩を有効成分とする要指導医薬品である。 取り扱い区分 要指導・一般用医薬品 区分(5)-④ ・添付文書(案)を別紙として添付

使用前にこの説明書を必ずお読みください。また、必要ときに読めるよう保管してください。



腔カンジダの再発治療薬 要指導医薬品
 メンソレータム **フレディCC1** **腔錠**

※本剤の使用は、以前に医師から腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限ります。

腔カンジダとは？

腔カンジダとは、カンジダという真菌(カビの仲間)によって起こる炎症です。女性性器の感染症の中では、よくみられる疾患ですが、適切な治療を行うことが大切です。

腔カンジダの典型的な症状

腔カンジダにかかると、おりものの見た目や量に変化(おかゆ(カッテージチーズ)状や白く濁った酒かす状)がおこり、外陰部に発疹(発赤、はれた感じ等)を伴うかゆみが生じます。



使用上の注意 ⚠

してはいけないこと ❌

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる)

1. 次の人は使用しないでください。

- (1) 以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことがない人。
- (2) 腔カンジダの再発を繰り返している人。(2ヶ月以内に1回又は6ヶ月以内に2回以上)(短期間に繰り返し再発する場合は、糖尿病など他の疾患の可能性も考えられる)
- (3) 腔カンジダの再発かどうかよくわからない人。(おりものが、おかゆ(カッテージチーズ)状や白く濁った酒かす状ではない、嫌なにおいがあるなどの場合、他の疾患の可能性が考えられる)
- (4) 発熱又は悪寒がある人。
- (5) 吐き気又は嘔吐がある人。
- (6) 下腹部に痛みがある人。
- (7) 不規則な、又は異常な出血、血の混じったおりものがある人。
- (8) 腔又は外陰部に潰瘍、水膨れ又は痛みがある人。
- (9) 排尿痛がある人、又は排尿困難な人。
- (10) 次の診断を受けた人。 糖尿病
- (11) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (12) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (13) 60歳以上の高齢者又は15歳未満の小児。

2. 本剤を使用後6日間は、次のいずれの医薬品も外陰部に使用しないでください。
 カンジダ治療薬以外の外用薬

相談すること 🗨

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください。

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 授乳中の人。
- (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

2. 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、この説明書を持って医師又は薬剤師にご相談ください。

関係部位	症状
腔	疼痛(すきすきする痛み)、腫脹感(はれた感じ)、発赤、刺激感、かゆみ、熱感

3. 3日間経過しても、症状の改善がみられないか、6日間経過しても症状が消失しない場合は医師の診察を受けてください。

効能・効果

腔カンジダの再発。
 (以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。)

成分・分量(1錠中)

有効成分	配合量
イソコナゾール硝酸塩	600mg

添加物として、乳糖水和物、セルロース、カルメロース、ステアリン酸Mgを含有する。

用法・用量

本剤は、1回の使用で効果があります。
 次の量を腔深部に挿入してください。

年齢	1回量
成人(15歳以上60歳未満)	1錠(できれば就寝前)
15歳未満及び60歳以上	使用しないこと

ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過しても症状が消失しない場合は医師の診察を受けてください。

用法及び用量に関する注意

- (1) 本剤は1回の使用で十分な効果があるように設計されています。1回投与すると投与した薬剤が腔内に留まって徐々に効きますので、カンジダ用の腔錠或いは腔坐剤を追加使用しないでください。
- (2) この薬は腔にのみ使用し、飲まないでください。
 もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診察を受けてください。
- (3) 生理中は使用しないでください。使用後6日以内に生理になった場合は、治癒等の確認が必要であることから、医師の診察を受けてください。
- (4) 使用後6日以内に、腔錠が溶けずに、挿入したそのままの形や大きさで出てきたときには、自己判断で腔錠を追加挿入せず、医師又は薬剤師にご相談ください。
 ※本剤は腔内に留まって効果を発揮し、徐々に体外へ排泄されるため、白い小さなかたまりやペースト状のものが出てくる場合があります。

使い方 できれば夜、就寝前に使用してください。

① 準備をする

手指を石けんできれいに洗ってください。
 錠剤をシートから取り出してください。



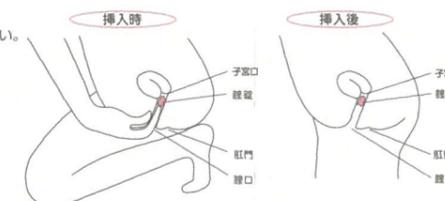
② 姿勢を整える

体の力を抜いてリラックスします。
 左図のように片ひざを立てる姿勢がおすすめです。



③ 手指で腔錠を挿入する

錠剤を指先で、腔の一番深いところに挿入してください。
 挿入後は、手を石けんできれいに洗ってください。



アプリケーター等は使用しないでください。
 アプリケーターの使用をご希望の方は「メンソレータムフレディCC1A」をご使用ください。

以上で、再発した腔カンジダに対する治療は終わりです

しかし、使用後6日間は、カンジダ菌が腔内に残っているため、性交を避けるなど生活上の注意をまもりましょう。

- 3日後: 症状が改善しない場合は、医師の診察をうけましょう
- 6日後: 症状が消失しない場合は、医師の診察をうけましょう

保管及び取り扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない涼しいところに保管してください。
- (2) 小児の手の届かないところに保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わる)
- (4) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。

生活上の注意

- (1) 腔カンジダを再発した場合には、パートナーに感染している可能性があるため、腔カンジダに感染した旨を伝え、パートナーの方は陰部のかゆみ、発赤等の不快症状があれば、すぐに医師の診察を受けてください。
- (2) パートナーへの感染を避けるため、本剤を使用後6日間は性行為を避けましょう。
- (3) 本剤を使用後6日間は、患部への刺激を避けるため、殺精子剤は使用しないようにしましょう。
- (4) 薬剤の効果を持続するため、自分で腔内を洗うことは控えましょう。
- (5) 入浴時は石けんの刺激を避けるために、外陰部は石けんで洗わず、お湯だけで軽く洗う程度にしましょう。
- (6) カンジダ菌は、温度や湿度の高い状態で繁殖しやすいため、できるだけ乾燥した状態を保つようにすることが大切です。
 以下の点に気を付けましょう。●入浴、水泳後等は、腔の外側は十分乾かしましょう。濡れた水着などはできるだけ早く着替えましょう。●おりものシートなどの衛生用品を使用される場合は、こまめに交換しましょう。●下着は、通気性のよい綿製品などを用いるようにしましょう。
- (7) 下着やタオルは毎日清潔なものを用い、タオルなどは感染を避けるため、家族と共用しないようにしましょう。
- (8) カンジダ菌は腸にも常在している菌です。トイレの後は腸からの感染を避けるため、前から後ろにふききましょう。
- (9) かゆみがあっても、外陰部をかかないようにしましょう。かくと、刺激がひどくなったり、感染が広がる可能性があります。

お問い合わせ先: お客さま安心サポートデスク

お気軽にお問い合わせください。女性スタッフが丁寧にお応えします。

フレディコール: 06-6758-1422 受付時間 9:00~18:00(土、日、祝日を除く)

ROHTO **ロート製薬株式会社**
 大阪市生野区黄西1-8-1

使用前にこの説明書を必ずお読みください。また、必要なときに読めるよう保管してください。



腔カンジダの再発治療薬

要指導医薬品

メンソレータム **フレディCC1A** 錠

※本剤の使用は、以前に医師から腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限ります。

腔カンジダとは？

腔カンジダとは、カンジダという真菌(カビの仲間)によって起こる腔炎です。女性性器の感染症の中では、よくみられる疾患ですが、適切な治療を行うことが大切です。

腔カンジダの典型的な症状

腔カンジダにかかると、おりもの見た目や量に変化(おかゆ(カッテージチーズ)状や白く濁った酒かす状)がおこり、外陰部に発疹(発赤、はれた感じ等)を伴うかゆみが生じます。



使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる)

1. 次の人は使用しないでください。

- (1) 以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことがない人。
- (2) 腔カンジダの再発を繰り返している人。(2ヶ月以内に1回又は6ヶ月以内に2回以上)(短期間に繰り返し再発する場合は、糖尿病などの疾患の可能性も考えられる)
- (3) 腔カンジダの再発かどうかよくわからない人。(おりものが、おかゆ(カッテージチーズ)状や白く濁った酒かす状ではない、嫌なにおいがあるなどの場合、他の疾患の可能性が考えられる)
- (4) 発熱又は悪寒がある人。
- (5) 吐き気又は嘔吐がある人。
- (6) 下腹部に痛みがある人。
- (7) 不規則な、又は異常な出血、血の混じったおりものがある人。
- (8) 腔又は外陰部に潰瘍、水膨れ又は痛みがある人。(他の疾患の可能性や腔内にひどい炎症がありアプリケーターの挿入により腔内が傷つく可能性が考えられる。)
- (9) 排尿痛がある人、又は排尿困難な人。
- (10) 次の診断を受けた人。糖尿病
- (11) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (12) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (13) 60歳以上の高齢者又は15歳未満の小児。

2. 本剤を使用後6日間は、次のいずれの医薬品も外陰部に使用しないでください。カンジダ治療薬以外の外用薬

3. 一度使用したアプリケーターは再使用できません。必ず捨ててください。

相談すること

- 1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください。
 - (1) 医師の治療を受けている人。
 - (2) 授乳中の人。
 - (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- 2. 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、この説明書を持って医師又は薬剤師にご相談ください。
 - (1) 腔カンジダの再発を繰り返している人。(2ヶ月以内に1回又は6ヶ月以内に2回以上)(短期間に繰り返し再発する場合は、糖尿病などの疾患の可能性も考えられる)
 - (2) 腔カンジダの再発かどうかよくわからない人。(おりものが、おかゆ(カッテージチーズ)状や白く濁った酒かす状ではない、嫌なにおいがあるなどの場合、他の疾患の可能性が考えられる)
 - (3) 腔又は外陰部に潰瘍、水膨れ又は痛みがある人。(他の疾患の可能性や腔内にひどい炎症がありアプリケーターの挿入により腔内が傷つく可能性が考えられる。)
 - (4) 排尿痛がある人、又は排尿困難な人。
 - (5) 次の診断を受けた人。糖尿病
 - (6) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (7) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - (8) 60歳以上の高齢者又は15歳未満の小児。

関係部位	症状
腔	疼痛(すきすきする痛み)、腫脹感(はれた感じ)、発赤、刺激感、かゆみ、熱感

3. 3日間経過しても、症状の改善がみられないか、6日間経過しても症状が消失しない場合は医師の診察を受けてください。

効能・効果

腔カンジダの再発。(以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。)

成分・分量(1錠中)

有効成分	配合量
イソコナゾール硝酸塩	600mg

添加物として、乳糖水和物、セルロース、カルメロース、ステアリン酸Mgを含有する。

用法・用量

本剤は、1回の使用で効果があります。次の量をアプリケーターを用いて腔深部に挿入してください。

年齢	1回量
成人(15歳以上60歳未満)	1錠(できれば就寝前)
15歳未満及び60歳以上	使用しないこと

ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過しても症状が消失しない場合は医師の診察を受けてください。

用法及び用量に関連する注意

- (1) 本剤は1回の使用で十分な効果があるように設計されています。1回投与すると投与した薬剤が腔内に留まって徐々に効きますので、カンジダ用の錠剤或いは錠剤を追加使用しないでください。
- (2) この薬は腔にのみ使用し、飲まないでください。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診察を受けてください。
- (3) 生理中は使用しないでください。使用後6日以内に生理になった場合は、治癒等の確認が必要であることから、医師の診察を受けてください。
- (4) 使用後6日以内に、錠剤が溶けずに、挿入したそのままの形や大きさで出てきたときには、自己判断で錠剤を追加挿入せず、医師又は薬剤師にご相談ください。
- (5) 使用前にアプリケーターを必ず確認し、傷や破損等の異常がある場合は、使用しないでください。

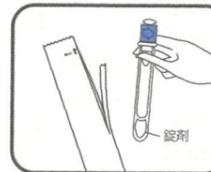
※本剤は腔内に留まって効果を発揮し、徐々に体外に排泄されるため、白いかたまりやベース状のものが出てくる場合があります。

保管及び取り扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない涼しいところに保管してください。
- (2) 小児の手の届かないところに保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になり品質が変わる)
- (4) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。

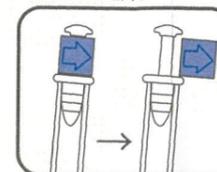
ご使用前に 手指を石けんできれいに洗ってください。

アプリケーターを取り出す



開け口の矢印から開封し、ホルダー部(ギザギザのある部分)を持って取り出してください。(押し棒を引っ張らないでください。)

ストッパーを外す



ストッパーを矢印の方に押し、ゆっくりと外してください。

使い方 挿入法

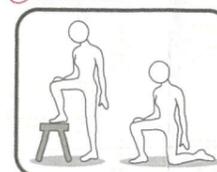
① アプリケーターを正しく持つ



ストッパーを外したあと、親指と中指でホルダー部分(ギザギザのある部分)をしっかりと持ち、人差し指を押し棒のくぼみに沿えてください。挿入完了まで持ち方を変えずにご使用ください。

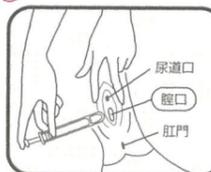
※スムーズに挿入できなくなる可能性があるため、使用中アプリケーターの持ち方を変えないでください。

② 姿勢を整える



体の力を抜いてリラックスします。左図のように片ひざを立てる姿勢がおすすめです。

③ 正しい腔の位置を確認する



片方の手で尿道口の後にある腔口を開き、もう片方の手に持った外筒の丸い先端を腔口にあてます。

④ 外筒を腔に挿入する



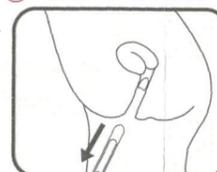
息を吐きながらリラックスして斜め上の方向へゆっくり挿入。ホルダー部を持った指が腔口にあたるくらいでストップ。

⑤ 押し棒を押して錠剤を押し出す



力を抜いて、息を吐きながら入れるのがコツ

⑥ アプリケーターを取り出す



錠剤を挿入後、ゆっくりとアプリケーターを取り出します。挿入後は、手を石けんできれいに洗ってください。

一度使用したアプリケーターは再使用できません。必ず捨ててください。

以上で、再発した腔カンジダに対する治療は終わりです

しかし、使用後6日間は、カンジダ菌が腔内に残っているので、性交を避けるなど生活上の注意をまもりましょう。

- 3日後: 症状が改善しない場合は、医師の診察をうけましょう
- 6日後: 症状が消失しない場合は、医師の診察をうけましょう

生活上の注意

- (1) 腔カンジダを再発した場合には、パートナーに感染している可能性があるため、腔カンジダに感染した旨を伝え、パートナーの方は陰部のかゆみ、発赤等の不快症状があれば、すぐに医師の診察を受けてください。
- (2) パートナーへの感染を避けるため、本剤を使用後6日間は性行為を避けましょう。
- (3) 本剤を使用後6日間は、患部への刺激を避けるため、殺精子剤は使用しないようにしましょう。
- (4) 薬剤の効果を維持するため、自分で腔内を洗うことは控えましょう。
- (5) 入浴時は石けんの刺激を避けるために、外陰部は石けんで洗わず、お湯だけで軽く洗う程度にしましょう。
- (6) カンジダ菌は、温度や湿度の高い状態で繁殖しやすいため、できるだけ乾燥した状態を保つようにすることが大切です。以下の点に気を付けましょう。●入浴、水泳後等は、腔の外側は十分乾かしましょう。濡れた水着などはできるだけ早く着替えましょう。●おりものシートなどの衛生用品を使用される場合は、こまめに交換しましょう。●下着は、通気性のよい綿製品などを用いるようにしましょう。
- (7) 下着やタオルは毎日清潔なものを用い、タオルなどは感染を避けるため、家族と共用しないようにしましょう。
- (8) カンジダ菌は腸にも常在している菌です。トイレの後は腸からの感染を避けるため、前から後ろにふききましょう。
- (9) かゆみがあっても、外陰部をかかないようにしましょう。かかと、刺激がひどくなったり、感染が広がる可能性があります。

お問い合わせ先: お客さま安心サポートデスク

お気軽にお問い合わせください。女性スタッフが丁寧にお応えします。

フレディコール: 06-6758-1422 受付時間 9:00~18:00(土日、祝日を除く)

ROHT ロート製薬株式会社
大阪市生野区真西1-8-1