

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会

〔記者配付用資料〕

- 資料 1 医薬品オンパットロ点滴静注2 mg/mL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
- 資料 2 医薬品ユルトミリス点滴静注300 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
- 資料 3 医薬品デファイテリオ静注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
- 資料 4 医薬品ポートルーザ点滴静注液800 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
- 資料 5 医薬品ビレーズトリエアロスフィア56吸入及び同エアロスフィア120吸入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
- 資料 6 医薬品ビベスピエアロスフィア28吸入及び同エアロスフィア120吸入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
- 資料 7 医薬品ヴァンフリタ錠17.7 mg及び同錠26.5 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
- 資料 8 医薬品ロズリートレクカプセル100 mg及び同カプセル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
- 資料 9 生物学的製剤基準の一部改正について
- 資料 10 希少疾病用医薬品の指定について  
デフィプロチドナトリウム アフリベルセプト（遺伝子組換え）  
larotrectinib カプマチニブ塩酸塩水和物 アレクチニブ塩酸塩
- 資料 11 医薬品ロナセンテープ20 mg、同テープ30 mg及び同テープ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
- 資料 12 医薬品インチュニブ錠1 mg及び同錠3 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

- 資料 13 医薬品ロミプレート皮下注250 µg調製用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
- 資料 14 医薬品ゾルトファイ配合注フレックスタッチ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
- 資料 15 医薬品ミニリンメルトOD錠25 µg及び同OD錠50 µg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
- 資料 16 医薬品イナビル吸入懸濁用160 mgセット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
- 資料 17 医薬品ベバシズマブBS点滴静注100 mg「ファイザー」及び同点滴静注400 mg「ファイザー」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 18 医薬品アジマイシン点眼液1%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
- 資料 19 医薬品シムツーザ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

トランスサイレチン型  
アミロイドーシス治療薬  
劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

**オンパットロ**点滴静注2mg/mL  
onpattro<sup>®</sup> infusion

日本標準商品分類番号

87129

承認番号	未承認
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	不明
国際誕生	2018年8月

【貯 法】凍結を避け、2～8℃で保存  
【使用期限】外箱に記載

パチシランナトリウム注射液

注) 医師等の処方箋により使用すること

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

### 組成・性状

販売名	オンパットロ点滴静注 2mg/mL	
成分	1バイアル中の含量 (5 mL)	
有効成分	パチシランナトリウム	10.5 mg (パチシランとして10 mg)
添加物	DLin-MC3-DMA (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate	65.0 mg
	PEG <sub>2000</sub> -C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy] carbonylamino}propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene)	8.0 mg
	DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)	16.5 mg
	コレステロール	31.0 mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.7 mg
	リン酸二水素カリウム	0.9 mg
	塩化ナトリウム	44.0 mg
性状/剤形	点滴静注用の無菌、防腐剤無添加、白色～帯黄白色の乳白光を呈する均質な液/注射液	
pH	6.4~7.5	
浸透圧比	1.0~1.1	

### 効能又は効果

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。【臨床試験での使用経験がない】

### 用法及び用量

通常、成人には3週に1回パチシランとして0.3mg/kgを点滴静注する。体重が104kg以上の患者には3週に1回パチシランとして31.2mgを点滴静注する。いずれの場合にも、70分間以上(投与開始後15分間は約1mL/分、その後は約3mL/分)かけて投与すること。

### 使用上の注意

#### 1. 重要な基本的注意

(1) 本剤投与により Infusion reaction が発現する可能性がある。Infusion reaction は主に本剤投与中又は投与開始2時間以内に多く報告されている。それらの症状を軽減させるため、以下の前投薬を本剤投

与のたびに、少なくとも投与60分前に投与すること。【「重大な副作用」の項を参照】

- コルチコステロイド (デキサメタゾン 10mg 又は同等薬) (静脈内投与)
- アセトアミノフェン (500mg) (経口投与)
- H<sub>1</sub>拮抗薬 (クロルフェニラミンマレイン酸塩 5mg 又は同等薬) (静脈内投与)
- H<sub>2</sub>拮抗薬 (ファモチジン 20mg 又は同等薬) (静脈内投与)

なお、患者の症状、状態により前投薬の投与量の調整を考慮すること。

- (2) Infusion reaction の症状が発現した場合には、本剤の投与速度を下げる、又は投与を中断し、適切な処置 (副腎皮質ホルモン剤等の治療又は適切な対症療法、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等) を行うこと。症状が消失した後に、投与速度を下げ再投与すること。重度の Infusion reaction が発現した場合は本剤投与を中止すること。
- (3) 本剤は、血清中トランスサイレチン (TTR) タンパク質を減少させることにより、血清中ビタミン A の減少を招くことから、ビタミン A を補給するように患者に指導すること。なお、1日推奨用量は約2500 IU であり、推奨用量を超えて補給しないこと。【「臨床検査結果に及ぼす影響」の項を参照】また、ビタミン A の欠乏により、眼症状 (例: 夜盲) 等が発現するおそれがあるため注意すること。
- (4) トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者は、心筋症等の心症状を伴うことが多い。本剤との因果関係は明らかではないが、心臓関連死等が報告されているので、本剤投与中は定期的に心機能検査 (心電図、心エコー等) を行う等、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 本剤はフィルターろ過により液量が減少し、ろ過後の採取可能容量はパチシランナトリウム 10.5mg (パチシランとして 10mg) 未満であるため、必要なバイアル本数を計算する際に注意すること。【「適用上の注意」の項を参照】

### 2. 副作用

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、安全性評価対象例 148 例 (日本人 7 例を含む) のうち、94 例 (63.5%) に副作用が認められた。主な事象は、Infusion reaction (27.0%)、下痢 (9.5%)、末梢性浮腫 (6.8%) 及び無力症 (6.1%) 等であった。

#### (1) 重大な副作用

##### Infusion reaction (27.0%) :

関節痛又は疼痛 (背部痛、頸部痛、又は筋骨格痛を含む)、潮紅 (顔面紅斑又は皮膚熱感を含む)、悪

心、腹痛、呼吸困難又は咳漱、胸部不快感又は胸痛、頭痛、発疹、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加又は動悸、低血圧、高血圧、顔面浮腫等があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項を参照]

**房室ブロック (0.7%) :**

本剤投与中に、完全房室ブロックを含む房室ブロック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**

	3%以上	1~3%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害			大球性貧血、血小板減少症、白血球減少症、貧血
心臓障害		心房細動、うっ血性心不全	心房粗動、徐脈、左脚ブロック、動悸、頻脈
先天性、家族性および遺伝性障害			肥大型心筋症
耳および迷路障害		片耳難聴、聴力低下、回転性めまい	突発性難聴、耳鳴
内分泌障害			甲状腺機能低下症
眼障害		緑内障、眼乾燥	嚢下白内障、眼内血腫、黄斑症、視神経乳頭腫、白内障、複視、視力低下、硝子体浮遊物
胃腸障害	下痢、便秘、悪心、嘔吐	消化不良、腹部膨満、嚢下障害、腹部不快感、腹痛、胃食道逆流性疾患	腹部硬直、口腔内潰瘍形成、レッチング、歯肉炎、おくび、口内乾燥、上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫、無力症、疲労	口渇、熱感	メトホルミンの副作用、腹部不快感、胸痛、顔面痛、高熱、注入部位腫脹、倦怠感、全身性炎症反応症候群、全身性浮腫、注入部位血管外漏出、末梢腫脹
肝胆道系障害			肝嚢胞
感染症および寄生虫症	気管支炎、上気道感染、尿路感染、肺炎、鼻咽頭炎		細菌感染、細気管支炎、丹毒、毛包炎、歯肉炎、ヘリコバクター性胃炎、肺感染、鼓膜炎、口腔ヘルペス、処置後蜂巣炎、鼻炎、皮膚感染、ブドウ球菌皮膚感染、結膜炎、帯状疱疹、インフルエンザ、足部白癬、気道感染
傷害、中毒および処置合併症			骨格損傷、皮膚創傷、転倒

	3%以上	1~3%未満	1%未満
臨床検査		腎クレアチニン・クリアランス減少、体重増加、体重減少	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加、薬物濃度増加、網膜図異常、トランスアミナーゼ上昇、視野検査異常、尿中ブドウ糖陽性、肝酵素上昇
代謝および栄養障害			悪液質、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、乳酸アシドーシス、ビタミンD欠乏、食欲減退
筋骨格系および結合組織障害		筋痙攣、関節痛、関節硬直、背部痛、筋肉痛、四肢痛	関節不安定、筋肉疲労、筋骨格痛、筋骨格硬直、神経障害性関節症、頸痛、筋力低下
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			膀胱癌、真珠腫
神経系障害	浮動性めまい	平衡障害、知覚過敏、神経根痛、傾眠、頭痛	健忘、脳梗塞、注意力障害、味覚異常、感覚鈍麻、神経痛、神経根障害、感覚障害、緊張性頭痛、声帯麻痺、運動失調、末梢性ニューロパチー、錯覚
精神障害		不眠症	易刺激性、落ち着きのなさ
腎および尿路障害		急性腎不全、尿閉、血尿	腎機能障害、尿失禁、糖尿
生殖系および乳房障害			不規則月経、精巣障害、良性前立腺肥大症
呼吸器、胸部および縦隔障害		発声障害、咳嗽	慢性閉塞性肺炎患、胸水、睡眠時無呼吸症候群、しゃっくり
皮膚および皮下組織障害	紅斑	湿疹、寝汗、皮膚病変	脱毛症、水疱、剥脱性発疹、毛髮成長異常、多汗症、斑、全身性そう痒症、斑状皮疹、皮膚萎縮、皮膚変色、皮膚脆弱性、皮膚潰瘍、皮膚炎、そう痒症、紫斑、発疹
血管障害		深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧、低血圧、潮紅	ショック、表在性血栓性静脈炎、ほてり、起立性低血圧

**3. 高齢者への投与**

一般的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投与すること。

**4. 妊婦、産婦、授乳婦への投与<sup>1)</sup>**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。また、妊娠可能な女性に

対しては、本剤の投与中及び投与中止後 12 週間は適切な避妊方法を行うよう指導すること（母体の血清中 TTR 又は血清中ビタミン A の低下が胎児に及ぼす影響は不明である。ウサギでは、母体毒性によると考えられる自然流産、胚・胎児の生存率の低下、及び胎児の体重の減少が 1mg/kg 以上の用量で認められた）。

(2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である〕

## 5. 小児等への投与

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

## 6. 臨床検査結果に及ぼす影響<sup>2,3)</sup>

(1) 本剤の作用機序により、血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミン A が減少する。ビタミン A を摂取しても血清中ビタミン A 濃度は低下するが、代替機序によりビタミン A の輸送と組織への取り込みが生じうるので、血清中ビタミン A の検査結果を基にビタミン A 摂取量を変更しないこと。〔「重要な基本的注意」の項を参照〕

(2) 本剤の作用機序により、血清中サイロキシンが減少することがある。

## 7. 適用上の注意

### (1) 調製上の注意

- 1) 本剤は希釈して使用すること。
- 2) 無菌操作により、以下のとおり薬液を調製すること：
  - 本剤の採取可能容量はバイアル 1 本あたり 4.4mL (8.8mg) である。用法及び用量に基づき本剤の必要バイアル数を冷蔵庫から取り出す。
  - 変色がないか目視で確認する。変色がある場合は使用しないこと。なお、バイアルの内側表面に白色から帯黄白色の被膜が観察される場合があるが、製剤の品質に影響はない。
  - バイアル 1 本の全量を滅菌シリンジに抜き取り、滅菌ポリエーテルスルホン (PES) シリンジフィルター（孔径 0.2µm）を用いてろ過し、滅菌容器に入れる。バイアル毎に新しいフィルターを用い、この手順を繰り返す。
  - 滅菌容器から、シリンジフィルターでろ過した本剤を抜き取り、総液量 200mL となるよう、0.9%塩化ナトリウム溶液入りの点滴バッグに本剤を入れ、静かに転倒混和する。
  - 使用後の残液はすべて廃棄すること。希釈溶液は調製後速やかに使用すること。希釈後にやむを得ず保存する場合には、15～30℃で保存し、投与時間を含めて 16 時間以内に使用すること。

### (2) 投与上の注意

- 1) インラインフィルター（孔径 1.2µm、PES）を含む輸液セットと専用の点滴ラインを使用すること。なお、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル

(DEHP) を含有しない点滴バッグを使用すること。

2) 本剤は静脈内のみ投与すること。また、投与中は注入部位を観察し、血管外漏出が疑われる場合には、投与を中止すること。

3) 他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

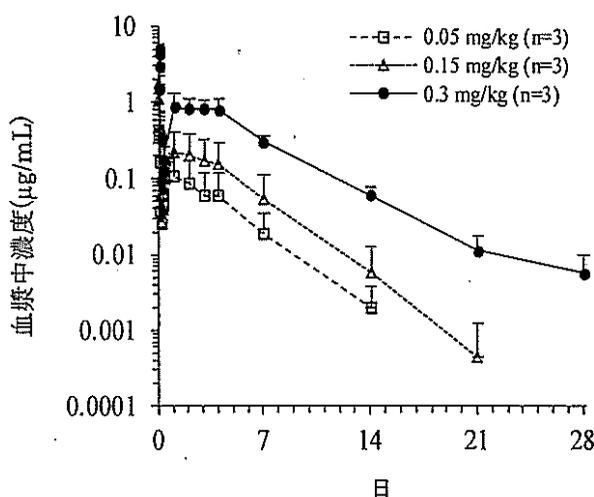
## 薬物動態

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与<sup>4)</sup>

日本人健康成人 9 例に本剤 0.05、0.15 及び 0.3mg/kg を単回点滴静脈内投与したときの血漿中パチシランナトリウム濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度はおおむね用量に比例して増加し、その推移は 2 相性を示した。

単回点滴静脈内投与時の平均血漿中濃度—時間



本剤単回点滴静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ（日本人健康成人）

	0.05mg/kg	0.15mg/kg	0.3mg/kg
評価例数	3	3	3
$C_{max}$ (µg/mL)	0.439±0.301	1.79±0.658	5.08±0.639
$C_{max2}$ (µg/mL)	0.110±0.108	0.229±0.185	0.910±0.369
$t_{max}$ (h) <sup>a)</sup>	1.27	1.18	1.18
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	24.0, 14.0 <sup>b)</sup>	31.9±27.2	157±49.2
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.173, 0.390 <sup>b)</sup>	0.349±0.064	0.555±0.175
$t_{1/2\beta}$ (h)	52.0, 58.0 <sup>b)</sup>	53.7±4.87	75.4±8.99

平均値±標準偏差、a) 中央値、b) 個別値（例数=2）

#### (2) 反復投与<sup>5)</sup>

外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドニューロパチー患者 27 例に本剤 0.3mg/kg を 3 週間に 1 回を投与したとき、投与 106 週後におけるパチシランナトリウムの血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

## 本剤反復点滴静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ

評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max2</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>t</sub> (µg·h/mL)
27 <sup>b)</sup>	7.15±2.14	1.57±2.04	1.30	184±159

平均値±標準偏差、a) 中央値、b) C<sub>max</sub>及びt<sub>max</sub>は26例、C<sub>max2</sub>は23例、AUC<sub>t</sub>は24例

### 2. 分布<sup>6,7)</sup>

本剤のヒト血漿タンパク結合率は2.1%以下であった。ラットに<sup>14</sup>Cで標識したDLin-MC3-DMAを含む本剤を単回静脈内投与したとき、肝臓において投与4時間後に投与放射能の約90%の放射能が検出された。

### 3. 代謝<sup>8)</sup>

パチシランナトリウムは、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼによる加水分解を介して代謝される。

### 4. 排泄<sup>4)</sup>

日本人健康成人被験者9例に本剤0.05、0.15及び0.3mg/kgを単回点滴静脈内投与したとき、パチシランナトリウムの投与量に対する尿中排泄率は1%未満であった。

## 臨床成績<sup>2)</sup>

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者225例(うち日本人16例)を対象とし、本剤0.3mg/kg(体重105kg以上の患者では31.2mg)又はプラセボ(2:1に割付け)を3週間に1回、18ヵ月間投与する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目である、補正神経障害スコア(mNIS+7)のベースラインから18ヵ月までの変化量において、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善を示した(p<0.001)。

## 臨床的有効性の結果

評価項目*	ベースライン、平均(SD)		18ヵ月時点でのベースラインからの変化量(最小二乗平均(SEM))		本剤・プラセボ投与の差の最小二乗平均(95%CI)	p値
	本剤 N=148	プラセボ N=77	本剤	プラセボ		
主要評価項目						
mNIS+7 <sup>b)</sup>	80.9 (41.5)	74.6 (37.0)	-6.0 (1.7)	28.0 (2.6)	-34.0 (-39.9, -28.1)	<0.001

LS mean: 最小二乗平均、SD: 標準偏差、SEM: 平均値の標準誤差、CI: 信頼区間  
\* 全ての評価項目を繰り返し測定混合効果モデル(MMRM)法を用いて解析した。  
<sup>b)</sup> 数字が小さいほど障害/症状が少ないことを示す。

## 薬効薬理

### 1. 作用機序<sup>9)</sup>

パチシランナトリウムは合成二本鎖オリゴヌクレオチドであり、TTR mRNAのエクソン4に結合して肝臓の変異型及び野生型TTR mRNAを分解させることで血清中TTRタンパク質を減少させ、組織へのアミロイド沈着を抑制させることにより、ト

ランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対する作用を示すと考えられている。

## 2. 薬理作用<sup>10)</sup>

熱ショック転写因子-1が欠損し、ヒトTTR変異体(V30M)を発現するマウスにおいて、肝臓内TTR mRNA量、血清中TTRタンパク量、組織におけるTTRの沈着の減少が認められた。

## 有効成分に関する理化学的知見

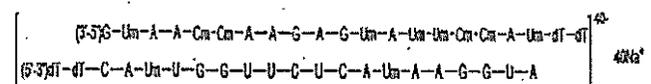
一般名: パチシランナトリウム

化学名: グアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-チミジリル-(3'→5')-チミジンとチミジリル-(5'→3')-チミジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-2'-O-メチルウリジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-2'-O-メチルウリジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-アデノシンのRNA二重鎖 四十ナトリウム塩

分子式: C<sub>412</sub>H<sub>480</sub>N<sub>148</sub>Na<sub>40</sub>O<sub>290</sub>P<sub>40</sub>

分子量: 14303.58 Da

化学構造:



性状: 本品は白色～帯黄白色の粉末である。

## 取扱い上の注意

凍結させないこと。凍結したバイアルは廃棄すること。振とうしないこと。

## 包装

オンパットロ点滴静注 2mg/mL×1

## 文献

- 社内資料: ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 社内資料: 日本を含む国際共同第Ⅲ相試験
- 社内資料: サルを用いた反復投与毒性試験
- 社内資料: 日本人健康成人における単回投与時の薬物動態
- 社内資料: 日本人を含む患者における反復投与時の薬物動態

- 6) 社内資料： *In vitro* タンパク結合試験
- 7) 社内資料：ラットを用いた生体内分布試験
- 8) Zust, R., et al., Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nat Immunol*, 2011. 12(2): p. 137-43.
- 9) 社内資料： *In vitro* 薬理試験
- 10) 社内資料：トランスジェニックマウスを用いた薬理試験

#### 文献請求先

Alnylam Japan 株式会社  
メディカル インフォメーションセンター  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目 8 番 2 号  
電話：0120-907-347  
受付時間 9：00 ～ 17：00  
(祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで)

#### 製造販売元：

Alnylam Japan 株式会社  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目 8 番 2 号

年 月作成 (初版)

貯法: 遮光し、凍結を避け、2~8℃で保存すること。  
 使用期限: 製造後 24 ヶ月 (外箱に表示の期限内に使用すること)  
 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

抗補体 (C5) モノクローナル抗体製剤  
 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

## ユルトミス®点滴静注 300mg

Ravulizumab (Genetical Recombination)  
 ラブリズマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤

日本標準商品分類番号

876399

承認番号	
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	2018年 12月

### 【警告】

- 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
  - 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分にを行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
  - 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
  - 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
  - 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照)

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 髄膜炎菌感染症に罹患している患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

1バイアル (ストッパー付) 30 mL 中		
有効成分	ラブリズマブ (遺伝子組換え)	300 mg
添加物	塩化ナトリウム	263.1 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.8 mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4 mg
	ポリソルベート80	6.0 mg
性状	澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液	
pH	pH 7.0	
浸透圧比 (生理食塩液対比)	約 1 (日局生理食塩液により希釈後 (5 mg/mL))	

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来の樹立細胞株を用いて製造される。

### 【効能・効果】

#### 発作性夜間ヘモグロビン尿症

##### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。
- 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、緊急治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。(【臨床成績】の項参照)
- 本剤投与により PNH 赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

### 【用法・用量】

通常、成人には、ラブリズマブ (遺伝子組換え) として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400~3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000~3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000~3,600 mg を点滴静注する。

##### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 1 回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。
  - 1 回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

- 初回投与 2 週後までに血清中乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性が低下していない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

### 【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 髄膜炎菌感染症の既往のある患者 [本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]
  - 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられる。特に莢膜形成細菌 (髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエン

ザ菌等)による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]

## 2. 重要な基本的注意

本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

## 3. 相互作用

### 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤 (ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるの で、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある 229。

## 4. 副作用

本剤の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験の222例(日本人症例23例を含む)中87例39.2%に副作用が認められた。主な副作用は頭痛(17.1%)、悪心(3.2%)、発熱(2.7%)、上気道感染(2.7%)、疲労(2.3%)であった。(承認時)

### (1) 重大な副作用

1) 髄膜炎菌感染症(頻度不明): 髄膜炎菌感染症(髄膜炎菌感染、髄膜炎菌性敗血症)を誘発することがある。髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある。

2) infusion reaction(頻度不明): ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心	消化不良、嘔吐、下痢	腹痛
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱、疲労、インフルエンザ様疾患	悪寒	無力症
感染症および寄生虫症		上気道感染	上咽頭炎	
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応		
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節痛、筋痙攣、筋肉痛	背部痛	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		
皮膚および皮下組織障害			そう痒症、発疹	

注) 発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第III相試験結果から集計した。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

### (2) 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 適用上の注意

### (1) 調製時

1) 希釈前に、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。本剤は、澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液である。

2) 滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、1バイアルあたり30 mLの日局生理食塩液を用い、点滴バッグ等で、本剤を5 mg/mLに希釈する。

3) 希釈液は穏やかに混合し、振盪しないこと。

4) 調製後、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

5) 調製後は速やかに投与すること。調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2~8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

6) 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

### (2) 投与時

1) 0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。

2) 希釈した液の投与速度は約330 mL/時を超えないようにし、急速投与は行わないこと(臨床試験における投与速度は、初回投与時は最大で333 mL/時、2回目以降の投与時は最大で327 mL/時であった)。

3) 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

## 9. その他の注意

(1) 国際共同第III相試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている(〔臨床成績〕の項参照)。

(2) マウスの胚・胎児発生試験(60 mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、網膜形成異常が認められた。<sup>4)</sup>

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

(1) エクリズマブ(遺伝子組換え)未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第III相試験(ALXN1210-PNH-301)<sup>5)</sup>

18歳以上のエクリズマブ(遺伝子組換え)未治療の日本人及び外国人発作性

夜間ヘモグロビン尿症患者 125 例（日本人患者 18 例を含む）に、本剤を 1 回 2,400~3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週間後から 1 回 3,000~3,600 mg を 8 週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中濃度は下表のとおりであった。

表 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者におけるラブリズマブの血清中濃度<sup>a)</sup> (µg/mL) (トランプ濃度)

		40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上
全 集 団	Day15	424±116 (41 例)	378±146 (79 例)	334±93 (5 例)
	Day183	548±163 (41 例)	439±139 (77 例)	392±144 (6 例)
	Day351	573±175 (37 例)	462±186 (76 例)	407±162 (7 例)
日 本 人	Day15	431±123 (6 例)	387±99 (12 例)	—
	Day183	669±211 (5 例)	475±143 (13 例)	—
	Day351	734±153 (4 例)	511±168 (14 例)	—

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本剤投与前のラブリズマブの血清中濃度

(2) エクリズマブ (遺伝子組換え) 投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-302)<sup>a)</sup>

18 歳以上のエクリズマブ (遺伝子組換え) 投与により血管内溶血が抑制されている日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 97 例（日本人患者 5 例を含む）に、本剤を 1 回 2,400~3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週間後から 1 回 3,000~3,600 mg を 8 週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中濃度は下表のとおりであった。

表 発作性夜間ヘモグロビン尿症におけるラブリズマブの血清中濃度<sup>a)</sup> (µg/mL) (トランプ濃度)

		40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上
全 集 団	Day15	448±151 (26 例)	395±108 (63 例)	344±50 (7 例)
	Day183	561±135 (27 例)	484±143 (60 例)	424±109 (8 例)
	Day351	584±146 (27 例)	513±164 (58 例)	458±134 (9 例)
日 本 人	Day15	561 <sup>b)</sup>	333±86 (3 例)	421 <sup>b)</sup>
	Day183	854 <sup>b)</sup>	369±132 (4 例)	—
	Day351	789 <sup>b)</sup>	429±101 (3 例)	564 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本剤投与前のラブリズマブ血清中濃度

b) 1 例のトランプ濃度

2. 排泄

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

【臨床成績】

1. エクリズマブ (遺伝子組換え) 未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-301)<sup>a)</sup>

18 歳以上のエクリズマブ (遺伝子組換え) 未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 (総症例 246 例、日本人 33 例を含む) を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。なお、治療投与開始前 3 年以内又は原則投与開始 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。

本剤の用法・用量は、1 回 2,400~3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週間後から 1 回 3,000~3,600 mg を 8 週間隔で点滴静注することとされた。

1 回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

主要評価項目である「Day183 までの濃厚赤血球 (pRBC) 輸血回数を達成した被験者の割合」及び「Day29 から Day183 までの乳酸脱水素酵素 (LDH) が基準値上限の 1 倍以下 (LDH 正常化)」は、下表のとおりであり、いずれも本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。

表 主要評価項目の結果 (FAS)

	本剤群 (125 例、 うち日本人 18 例)	エクリズマブ群 (121 例、 うち日本人 15 例)
pRBC 輸血回数		
Day183 までの pRBC 輸血回数を達成した被験者の割合 [95%信頼区間]	78.6% (92 例) [65.87, 81.93]	66.1% (80 例) [57.68, 74.55]
群間差 (本剤群-エクリズマブ群) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	6.8% [-4.66, 18.14]	
LDH 正常化		
Day183 までの LDH 正常化 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	53.6% [45.9, 61.2]	49.4% [41.7, 57.0]
オッズ比 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	1.187 [0.796, 1.769]	

a) ランダム化時の層 (輸血歴 (治療投与開始前 1 年間の pRBC 輸血ユニット数が 0、1~14、15 以上)、スクリーニング時の LDH 値 (基準値上限の 1.5 倍以上 3 倍未満、3 倍以上)) による 6 つの層内におけるグループ間差について調整した Mantel-Haenszel 法、非劣性境界値: 20%

\*: pRBC 輸血ユニットは、日本の pRBC 1 単位量の量が海外で使用されている pRBC 1 単位の約半分であることから、日本人被験者の pRBC 1 単位は 0.5 単位に換算

b) Day29 から Day183 までの期間を通じ調整した LDH の正常化率

投与群、輸血歴、ベースラインの LDH 値を説明変数とした一般化推定方程式 (個体内の変動に対する相関行列には、対角的な一次自己回帰行列を仮定した)、非劣性境界値: 0.39

c) エクリズマブ群に対する本剤群のオッズ比

投与群、輸血歴、ベースラインの LDH 値を説明変数とした一般化推定方程式 (個体内の変動に対する相関行列には、対角的な一次自己回帰行列を仮定した)

2. エクリズマブ (遺伝子組換え) 投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-PNH-302)<sup>a)</sup>

18 歳以上のエクリズマブ (遺伝子組換え) 投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 195 例 (日本人 12 例を含む) を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。なお、治療投与開始前 3 年以内又は原則投与開始 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。

本剤の用法・用量は、エクリズマブ (遺伝子組換え) の最終投与 2 週後に本剤の投与を開始することとし、1 回 2,400~3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週間後から 1 回 3,000~3,600 mg を 8 週間隔で点滴静注することとされた。

1 回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

主要評価項目である「ベースラインから Day183 までの LDH 変化率」は、下表のとおりであり、本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。

表 ベースラインから Day183 までの LDH 変化率 (%) (FAS)

	本剤群 (97 例、 うち日本人 5 例)	エクリズマブ群 (98 例、 うち日本人 7 例)
ベースラインの LDH 値 (U/L) (平均値±標準偏差)	228.01±48.712	235.22±49.710
Day183 の LDH (U/L) (平均値±標準偏差)	224.11±51.719	244.11±70.292
ベースラインから Day183 までの LDH 変化率 <sup>a)</sup> (最小二乗平均値±標準偏差)	-0.82±3.03	8.39±3.04
群間差 (本剤群-エクリズマブ群) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-9.21 [-18.84, 0.42]	

a) 投与群、来院、ベースラインの LDH、pRBC 輸血歴 (治療投与開始前 1 年以内の pRBC 輸血の有無)、来院と投与群の交互作用を固定効果とした MMRM 法、非劣性境界値: 15%

## 3. 本剤に対する抗体産生

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤を投与された患者のうち（総症例436例、日本人44例を含む）、52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者の割合は0.2%（1例/436例中、日本人は0例）であった。

## 【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>\*)</sup>

本剤は、補体タンパク C5 に特異的に結合し、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害することで、終末補体複合体 (C5b-9) の生成を抑制する。その結果、本剤は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における終末補体介在性血管内溶血を抑制する。

2. 溶血抑制作用<sup>\*)</sup>

*in vitro* において、本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

Ravulizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：ラブリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はα鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2 (γ2鎖) からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4 (γ4鎖) からなる。H鎖のMet429及びAsn435はそれぞれLeu及びSerに置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラブリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

分子式：H鎖 C<sub>225</sub>H<sub>3373</sub>N<sub>579</sub>O<sub>631</sub>S<sub>18</sub>

L鎖 C<sub>1016</sub>H<sub>1533</sub>N<sub>271</sub>O<sub>334</sub>S<sub>5</sub>

## 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 【包装】

ユルトミリス点滴静注 300 mg 1バイアル 30 mL

## 【主要文献】

- 1) Jin F, et al Hum Immunol, 2005; 66(4): 403-410.
- 2) Wang W, et al Clin Pharmacol Ther, 2008; 84(5): 548-558.
- 3) Fitzpatrick AM, et al J Peripher Nerv Syst, 2011; 16(2):84-91.
- 4) 社内資料：Benjamin R F, et al マウスにおける胚-胎児発生に関する試験（2002年）
- 5) 社内資料：エクリズマブ未治療のPNH患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-301）（2018年）
- 6) 社内資料：エクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されているPNH患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-302）（2018年）

- 7) 社内資料：Douglas Sheridan、ラブリズマブのC5及びFcRnとの結合に対するpHの効果（2015年）
- 8) 社内資料：Zhao-Xue Yu、In vivo NOD-scid マウスモデルでのラブリズマブとエクリズマブのPK/PDの比較試験（2015年）

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料に関しても下記にご請求下さい。

アレクシオンファーマ合同会社  
メディカルインフォメーションセンター  
〒150-0013  
東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号  
恵比寿ファーストスクエア  
TEL：0120-577657

## 【製造販売元】

アレクシオンファーマ合同会社  
〒150-0013  
東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号  
恵比寿ファーストスクエア

20XX年XX月作成（第1版）

肝類洞閉塞症候群治療剤

処方箋医薬品<sup>※</sup>

デフィプロチドナトリウム静注

貯法：室温保存

有効期間：3年

デファイテリオ<sup>®</sup>静注 200mgDefitelio<sup>®</sup> Injection

日本標準商品分類番号

87391

承認番号

販売開始

20XX年XX月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

- 1.1 重篤な副作用により致命的な経過をたどることがある  
で、本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設に  
おいて、造血幹細胞移植、造血器悪性腫瘍の治療、がん  
化学療法に関して十分な知識・経験を持つ医師のもとで  
本剤の投与が適切と判断される症例に対して行うこと。
- 1.2 本剤の投与により、重篤な出血（脳出血、頭蓋内出血、  
肺出血、肺胞出血等）が発現するおそれがある。患者の  
状態を十分に観察し、重篤な出血が認められた場合に  
は、本剤の投与を中止すること。[9.1.1、11.1.2 参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 出血している患者（脳出血、肺出血、血胸、胃腸出血、  
吐血、重度の血尿等）[出血を助長するおそれがある。]
- 2.3 血栓溶解剤（ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性  
化因子（t-PA）製剤（アルテプラゼ（遺伝子組換え）、  
モンテプラゼ（遺伝子組換え））を投与中の患者 [10.1  
参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名		デファイテリオ静注 200mg
成分・含量 (1パイ アル中)	内容量	2.5mL
	有効成分	デフィプロチドナトリウム 200mg
	添加剤	クエン酸ナトリウム水和物 25mg pH調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム）

## 3.2 製剤の性状

剤形	水性注射液
性状	淡黄色～褐色の澄明な液
pH	6.8～7.8
浸透圧比	0.67～1.29

## 4. 効能又は効果

肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）

## 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、重症又は重症化するおそれのある肝類洞閉塞症候群の治療に使用すること。

## 6. 用法及び用量

通常、デフィプロチドナトリウムとして1回6.25mg/kgを1日4回、2時間かけて静脈内投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、原則6時間ごとに一定の速度で静脈内投与すること。
- 7.2 本剤の投与は、21日間以上を目安として、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状が回復するまで継続するが、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状並びに本剤投与によるリスクを考慮して継続の可否を慎重に判断すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与前24時間以内は血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA製剤）を投与しないこと。
- 8.2 本剤投与前12時間以内はヘパリン製剤（未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤）を投与しないことが望ましい。
- 8.3 本剤投与後24時間以内は血栓溶解剤及びヘパリン製剤を投与しないことが望ましい。
- 8.4 大量出血リスクを伴う外科的手術又は侵襲的手法を施行する患者に対しては、本剤の投与を一時的に中断すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 出血素因、凝血異常のある患者  
副作用が強くあらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]
- 9.1.2 血行動態が不安定な患者  
複数の昇圧剤を使用している等の血行動態が不安定な患者では、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍等）を慎重にモニタリングすること。[11.1.3 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重度の腎機能障害患者  
血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者  
本剤投与後に肝機能が悪化し、肝不全等の重篤な肝機能障害を起こした症例が報告されている。
- 9.4 生殖能を有する者  
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.5 妊婦  
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。本剤を器官形成期の妊娠ウサギに投与したとき、体表面積換算で同等となる投与量で着床後死亡率の増加が認められている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

性腺に対する影響を考慮すること。幼若ラットを用いた毒性試験において、臨床曝露量の 0.54 倍に相当する曝露量で陰莖亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延が認められており、雄の性成熟の遅延が示唆されている。

新生児、低出生体重児は臨床試験には組み入れられていない。

10. 相互作用

10.1 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
血栓溶解剤 ウロキナーゼ ウロナーゼ t-PA 製剤 アルテプラゼ (遺伝子組換え) アクチバシン グルトバ モンテプラゼ (遺伝子組換え) クリアクター [2.3 参照]	出血の危険性が増大するおそれがある。	マウスの血栓塞栓症モデルにおいて、デファイロチドナトリウムは組換え型 t-PA の抗血栓作用を増強した。

10.2 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
血液凝固阻止作用を有する薬剤 未分画ヘパリン製剤 低分子量ヘパリン製剤 エノキサパリンナトリウム等 ワルファリンカリウム 直接トロンビン阻害剤 ダビガトラン エテキシラー トメタンスルホン酸塩等 第 Xa 因子直接阻害剤 リバーロキサバン、アピキサバン等 トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) 乾燥濃縮人活性化プロテインC 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	出血傾向が増大するおそれがある。出血時間、プロトロンビン時間、APTT 等の検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与中断も検討すること (ただし、中心静脈ラインの維持又は再開のための抗凝固療法を除く)。	出血傾向が増大するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル 硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ジクロフェナクナトリウム等	出血傾向が増大するおそれがある。	出血傾向が増大するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)  
 初期症状としては、蕁麻疹、嘔吐、血圧低下、虚脱、意識消失等がある。

11.1.2 出血

重篤な出血 (脳出血 (1.7%)、頭蓋内出血 (頻度不明)、くも膜下出血 (0.8%)、肺出血 (5.8%)、肺胞出血 (5.8%)、胃腸出血 (4.1%)、血胸 (1.7%) 等) 及び血腫 (硬膜下血腫 (頻度不明)、脊髓血腫 (0.8%) 等) があらわれることがある。[1.2、9.1.1 参照]

11.1.3 低血圧 (5.8%)

[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
循環器		潮紅	心不全、うっ血性心不全、心筋症、心房粗動、心房細動、洞性徐脈、頻脈、心嚢液貯留、静脈閉塞性疾患、出血性梗塞
血液凝固系	凝血異常	INR 増加	播種性血管内凝固 (DIC)、APTT 延長・短縮、プロトロンビン時間延長
耳			耳閉、鼓膜充血
眼	結膜出血		霧視、複視
消化器	悪心、嘔吐、下痢	血便排泄、メレナ	腹痛、口腔障害、腹部不快感、出血性食道炎、口内乾燥、便潜血陽性
肝臓			静脈閉塞性肝疾患、肝不全、血中ビリルビン異常
代謝異常			アシドーシス
筋骨格系			四肢痛、筋痙攣
精神神経系	頭痛	嗜眠、硬膜下ヒグローム	脳症、肝性脳症、可逆性後白質脳症、痙攣、浮動性めまい、不安、平衡障害、協調運動異常、不眠症、激越
腎臓及び尿路系	血尿		急性腎障害、出血性膀胱炎、腎不全

	1%以上	1%未満	頻度不明
呼吸器	鼻出血 (8.3%)、 呼吸不全、 血胸		呼吸窮迫、喀血、低酸素症、 咳嗽、鼻閉、鼻漏、 呼吸音異常
皮膚	発疹、 そう痒症	紫斑、 全身性 そう痒症	剥脱性発疹、 紅斑性皮膚疹、 皮膚乾燥、 水疱、 斑状皮膚疹
その他	処置後 出血(5.0%)、 カテーテル 留置部位 出血	熱感、 月経過多	血小板減少症、 末梢性浮腫、 全身性浮腫、 肺感染、 発熱、 多臓器不全、 挫傷、 悪寒、 疼痛、 胸痛、 粘膜の炎症、 注射部位反応

13. 過量投与

13.1 処置

特異的な解毒薬はない。また、透析によって除去されない。[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は、無菌的に調製を行うこと。
- 14.1.2 本剤は、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を用いて4~20倍希釈すること。
- 14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。
- 14.1.4 本剤を希釈した液は、常温で保存する場合には4時間以内、冷蔵条件下(2~8℃)で保存する場合には24時間以内に投与を開始すること。

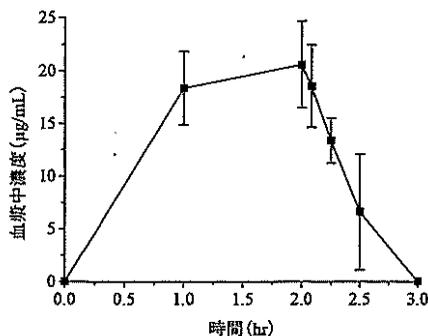
14.2 薬剤投与時の注意

本剤は、独立したラインにて投与するものとし、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外の輸液や他の注射液等と同一ラインで投与しないことが望ましい。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液でフラッシュすることが望ましい。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性8例に本剤6.25mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>2)</sup>。



本剤6.25mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差 (N=8))

薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)
20.59 ± 4.11	2.00 (2.00~2.00)	0.47 ± 0.10	42.32 ± 6.95

平均値±標準偏差 (N=8)

a: 中央値 (最小値~最大値)

造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群 (SOS) 患者 17例に本剤6.25mg/kgを2時間かけて静脈内投与したとき、投与開始日の初回投与時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>3)</sup>。

薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>b</sup> (µg·hr/mL)
26.00 ± 7.29	2.02 (1.92~2.42)	1.12 ± 0.65	66.03 ± 15.04

平均値±標準偏差 (N=17)

a: 中央値 (最小値~最大値)、b: N=15

造血幹細胞移植後のSOS患者5例に本剤6.25mg/kg/回を1日4回、6時間ごとに2時間かけて7日間反復静脈内投与したとき、反復投与による血漿中濃度の増加は認められなかった<sup>4)</sup> (外国人データ)。

16.3 分布

健康成人男性8例に本剤6.25mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの分布容積は7.31Lであった<sup>2)</sup>。デフィプロチドのヒト血漿タンパク結合率は91.3%以上であった<sup>5)</sup> (in vitro)。

16.4 代謝

本剤は主にエキソヌクレアーゼによる加水分解で代謝される<sup>6)</sup> (in vitro)。

16.5 排泄

健康成人男性3例に<sup>125</sup>I-デフィプロチドナトリウム400mgを5分間かけて単回静脈内投与したとき、投与168時間後の放射能の尿中累積排泄率は投与量の約72%、糞中累積排泄率は投与量の約19%であり、主に尿中に排泄された。なお、尿中放射能の大部分が投与24時間後までに排泄された<sup>7)</sup> (外国人データ)。

健康成人52例に本剤6.25mg/kg及び15mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したとき、投与24時間後までのデフィプロチドの累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ9.48%及び13.63%であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤6.25mg/kgを2時間かけて6時間ごとに4回静脈内投与したとき、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者(6例)の初回投与及び投与4回目のC<sub>max</sub>は健康成人(6例)と比べて約35%~37%上昇し、AUCは約50%~60%増加した。また、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者のt<sub>1/2</sub>は健康成人と比べて、初回投与及び投与4回目ではそれぞれ1.3倍及び2.3倍延長した<sup>9)</sup> (外国人データ)。血液透析を受けている末期腎不全患者6例に本剤6.25mg/kgを2時間かけて非血液透析時及び血液透析時に静脈内投与したとき、血液透析によるAUC及び全身クリアランスへの影響は認められなかった<sup>9)</sup> (外国人データ)。[9.2.1、13.1 参照]

### 16.6.2 小児

造血幹細胞移植後の小児の SOS 患者 (7 歳) 1 例に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与したとき、 $C_{max}$  は 17.5  $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{max}$  は 2.0hr、 $t_{1/2}$  は 2.8hr、 $AUC_{0-\infty}$  は 69.3  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった<sup>3)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、デファイプロチドナトリウムとして 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。」である。

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 17.1.1 国内第 II 相試験

造血幹細胞移植後の SOS 患者 (19 例 (うち小児 2 例、多臓器不全を伴う重症 SOS 患者 13 例)) に本剤 6.25mg/kg/回を 1 日 4 回、6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与した。投与期間は 21 日以上、又は SOS が寛解するまでとされた。主要評価項目である造血幹細胞移植後 100 日目の生存率 (95%信頼区間) は、SOS 患者で 47.4 (24.4~67.3) % (9/19 例)、重症 SOS 患者で 38.5 (14.1~62.8) % (5/13 例) であった。また、造血幹細胞移植後 100 日目までの寛解率 (95%信頼区間) は、SOS 患者で 26.3 (9.1~51.2) % (5/19 例)、重症 SOS 患者で 15.4 (1.9~45.4) % (2/13 例) であった。なお、本剤投与期間の中央値 (範囲) は、全体で 31 (3~59) 日、寛解到達患者で 35 (21~50) 日であった<sup>10)</sup>。[7.2 参照]  
副作用は 19 例中 10 例 (52.6%) で認められ、主な副作用は肺出血 5 例 (26.3%)、鼻出血、呼吸不全が各 3 例 (15.8%)、血尿 2 例 (10.5%) であった。

##### 17.1.2 海外第 III 相試験

造血幹細胞移植後の重症 SOS 患者 (102 例 (うち小児 44 例)) を対象に非盲検ヒストリカルコントロール (HC)<sup>11)</sup> 対照試験を実施した。本剤群は本剤 6.25mg/kg/回を 1 日 4 回、6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与した。投与期間は、21 日以上、又は患者が退院するまでとされた。主要評価項目である造血幹細胞移植後 100 日目の生存率は下表のとおりであった。また、造血幹細胞移植後 100 日目までの寛解率 (95.1%信頼区間) は、本剤群で 25.5 (17.0~34.0) % (26/102 例)、HC 群で 12.5 (1.0~24.0) % (4/32 例) であった。なお、本剤投与期間の中央値 (範囲) は全体で 21.5 (1~58) 日、寛解到達患者で 22 (14~56) 日であった<sup>11)</sup>。[7.2 参照]

注 1) 本剤を投与せず、既存治療のみをうけた重症 SOS 患者のうち、ヘパリン又は他の抗凝固薬を使用している患者を組入れ可能としたことを除き、本剤群と同じ選択・除外基準を満たす患者群

	本剤 (N=102)	HC (N=32)
移植後 100 日生存率 n (%)	39 (38.2)	8 (25.0)
95.1% 信頼区間 (%)	28.8-47.7	9.9-40.1
生存率の差 (%) <sup>a</sup>		23.0
95.1% 信頼区間 (%) <sup>a</sup>		5.2-40.8
P 値 <sup>a</sup>		0.0109

a: 傾向スコアで層別し重み付けした群間差と Koch 法を用いた信頼区間と P 値

副作用は 102 例中 46 例 (45.1%) に認められ、主な副作用は、肺出血、鼻出血、低血圧が各 7 例 (6.9%)、胃腸出血、処置後出血が各 5 例 (4.9%) であった。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

デファイプロチドナトリウムの作用機序は明確でないものの、活性型カスパーゼ-3 の抑制を介したアポトーシス抑制作用<sup>12)</sup>、プラスミン活性の増強作用<sup>13)</sup>、組織因子の発現抑制及び組織因子を介した凝固活性の抑制作用<sup>14)</sup>、トロンボモジュリンの発現促進作用<sup>15)</sup>、von Willebrand factor の抑制作用<sup>16)</sup>、組織因子経路インヒビターの遊離促進作用<sup>17)</sup> により、凝固・線溶系の各種因子に影響することで血管内皮細胞の保護に寄与すると推察される<sup>18)</sup>。

#### 18.2 血管内皮細胞保護作用

ヒト微小血管内皮細胞の培養液から血清を除去することにより生じた細胞障害を抑制した<sup>19)</sup> (*in vitro*)。フルダラビンにより誘発されるヒト微小血管内皮細胞のアポトーシスを抑制した<sup>20)</sup> (*in vitro*)。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: デファイプロチドナトリウム (Defibrotide Sodium)  
(JAN)

本質: プタ腸粘膜由来のポリデオキシリボヌクレオチドナトリウム (分子量: 13,000~20,000)

性状: 本品は微黄白色~褐色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、メタノール、ジメチルスルホキシド及び *N,N*-ジメチルホルムアミドにほとんど溶けない。

### 21. 承認条件

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

### 22. 包装

2.5mL×10 パイアル

### 23. 主要文献

- 1) Paul W, *et al.*: Br J Pharmacol. 1993;110:1565-71.
- 2) Umemura K, *et al.*: Clin Pharmacol Drug Dev. 2016;5:548-51.
- 3) 造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症患者における薬物動態 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.7.6.5)
- 4) 造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症患者における薬物動態 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.7.6.6)
- 5) 血漿タンパク結合に関する検討 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.7.2.2)
- 6) 代謝に関する検討 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.7.2.2)
- 7) 健康成人における薬物動態 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.7.2.2)
- 8) 健康成人における薬物動態 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.7.6.3)
- 9) Tocchetti P, *et al.*: Drug Des Devel Ther. 2016;10:2631-41.
- 10) 国内第 II 相試験 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.7.6.5)
- 11) Richardson P, *et al.*: Blood. 2016;127:1656-65.

- 12) フルダラビン誘発アポトーシスにおける活性型カスパーゼ-3 量に対する作用 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.6.2.2.1.3)
- 13) プラスミン活性に対する作用 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.6.2.2.2.3)
- 14) Falanga A, *et al.* :Leukemia. 2003;17:1636-42.
- 15) Zhou Q, *et al.* :Thromb Haemost. 1994;71:507-10.
- 16) Palomo M, *et al.* :Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:497-506.
- 17) Cella G, *et al.* :Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7:225-8.
- 18) Pescador R, *et al.* :Vascul Pharmacol. 2013;59:1-10.
- 19) 血清飢餓による細胞障害に対する作用 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.6.2.2.1.1)
- 20) フルダラビン誘発アポトーシスに対する作用 (承認年月日: ○年○月○日、CTD 2.6.2.2.1.2)

24.文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当  
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14  
フリーダイヤル 0120-321-372  
TEL 075-321-9064  
FAX 075-321-9061

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社  
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

デファイテリオ/Defitelioは Jazz Pharmaceuticals plcの子会社である Gentium S.r.l.の登録商標であり、本製品は Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited からライセンスを受けています。

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗EGFR<sup>②</sup>モノクローナル抗体

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品  
(注意一医師等の処方箋  
により使用すること)

ポートラーザ<sup>®</sup>点滴静注液 800mg

Portrazza<sup>®</sup> Injection

ネシツムマブ(遺伝子組換え)注射液

貯法: 遮光、2~8℃で保存  
使用期限: 外箱等に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2015年11月
再審査結果	

注) EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (上皮細胞増殖因子受容体)

**【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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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

**【組成・性状】**

販売名	ポートラーザ点滴静注液 800mg	
容量(1バイアル)	50 mL	
成分・含量 (1バイアル中)	ネシツムマブ(遺伝子組換え) 800 mg	
添加物	クエン酸ナトリウム水和物	127.5 mg
	無水クエン酸	12.8 mg
	グリシン	499.2 mg
	塩化ナトリウム	116.9 mg
	D-マンニトール	455.5 mg
	ポリソルベート 80	5.0 mg
性状・剤形	無色~微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)	
pH	5.7~6.3	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1	

本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分(アルブミン)を使用している。

**【効能・効果】**

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**  
1. 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。  
2. 「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。[「臨床成績」の項参照]

**【用法・用量】**

ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ(遺伝子組換え)として1回800mgをおよそ60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**  
本剤投与により有害事象が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬・減量又は中止すること。

副作用	程度 <sup>①)</sup>	処置
Infusion	グレード1	投与速度を50%減速 <sup>②)</sup> する。

reaction	グレード2	グレード1以下に回復するまで中断する。再開する場合は、投与速度を50%減速 <sup>②)</sup> する。
	グレード3又は4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
皮膚障害	グレード3	休薬する。 ● 6週間以内にグレード2以下に回復した場合、400mgに減量して再開する。 ○ 再開後、1コースの間グレード3以上の症状が発現しなければ、600mgに増量してもよい。600mgに増量後、1コースの間グレード3以上の症状が発現しなければ、800mgに増量してもよい。 ○ 再開後、400mgでグレード3以上の症状が発現する、又は忍容性に問題がある場合は、投与を中止し、再投与しない。 ● 6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。
	グレード3の硬結又は線維化	直ちに投与を中止し、再投与しない。
	グレード4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
低マグネシウム血症	グレード3又は4	グレード2以下に回復するまで休薬する。
上記以外の副作用	グレード3又は4	休薬する。 ● 6週間以内にグレード2以下に回復した場合、600mgに減量して再開する。 ① 600mgでグレード3又は4の症状が発現する場合は、400mgに減量する。 ② 400mgでグレード3又は4の症状が発現する場合は、投与を中止し、再投与しない。 ● 6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。

注1) グレードは有害事象共通用語規準(Ver.3.0)に準じる。  
注2) 減速した場合は、その後のすべての投与においても減速した投与速度で投与することが望ましい。また、投与時間は2時間を超えないこと。

**【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) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等が悪化又は再発するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。〕

**2. 重要な基本的注意**

低マグネシウム血症があらわれることがあるので、投与開始前、投与中及び投与終了後は血清中電解質（マグネシウム、カルシウム、カリウム及びリン）をモニタリングすること。

**3. 副作用**

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタピン及びシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検国内第Ib/II相試験（JFCM試験）において、本剤が投与された安全性解析対象90例に認められた主な副作用は、皮膚障害〔95.6%：皰瘡様皮膚炎（78.9%）、皮膚乾燥（52.2%）、爪囲炎（48.9%）、そう痒（7.8%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.7%）、皮膚亀裂（5.6%）〕、口内炎（31.1%）、体重減少（5.6%）、発熱（4.4%）、嘔吐（2.2%）等であった。

また、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタピン及びシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検外国第III相試験（SQUIRE試験）において、本剤が投与された安全性解析対象538例に認められた主な副作用は、皮膚障害〔75.7%：皰瘡様皮膚炎（15.1%）、皮膚乾燥（5.9%）、爪囲炎（5.8%）、そう痒（5.6%）、皮膚亀裂（4.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（1.5%）〕、嘔吐（8.4%）、口内炎（6.5%）、体重減少（3.3%）、発熱（3.0%）等であった。（承認時）

**(1) 重大な副作用**

- 1) 動脈血栓塞栓症（2.5%）、静脈血栓塞栓症（5.4%）：脳血管障害（虚血性脳卒中、脳虚血、脳梗塞）、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) Infusion reaction（1.1%）：アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 3) 低マグネシウム血症（26.4%）：倦怠感、筋痙攣、振戦等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等、適切な処置を行うこと。低マグネシウム血症が認められた場合には、必要に応じマグネシウムの補充等の適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺疾患（0.6%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 重度の皮膚障害（8.3%<sup>注1</sup>）：皰瘡様皮膚炎（1.9%<sup>注2</sup>）、多形紅斑（0.2%<sup>注3</sup>）等の重度の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、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 6) 発熱性好中球減少症（0.8%）：発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 7) 重度の下痢（1.1%<sup>注4</sup>）：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 8) 出血（5.1%）：喀血（1.0%）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、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

注）有害事象共通用語規準（Ver.3.0）のグレード3以上の副作用

**(2) その他の副作用**

以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。

副作用分類	10%以上	5~10%未満	5%未満
眼		結膜炎	
消化器	食欲減退、口内炎	嘔吐	嚥下障害、口腔内潰瘍形成、口腔咽頭痛
一般・全身及び投与部位反応			発熱
精神神経系			頭痛、味覚異常
皮膚	皮膚障害（発疹、皰瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒、皮膚亀裂、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群等）（78.5%）		
腎臓			尿路感染、排尿困難
代謝			低カルシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症
肝臓			AST増加、ALP増加
その他			体重減少、筋痙攣、静脈炎

**4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。EGFRは着床、胎盤の発生、胚胎児期における正常な器官形成等に重要であ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。〕
- (2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。〔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。〕

**5. 小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

**6. 適用上の注意**

- (1) 調製時
  - 1) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
  - 2) 本剤は保存剤を含まないため、バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。
  - 3) 調製前に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
  - 4) 他剤又は電解質と混和又は混注はしないこと。
  - 5) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。
  - 6) 本剤の投与時には必要量（通常800mg、本剤として50mL）を日局生理食塩液200mLと混和して用いる。
  - 7) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。
  - 8) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2~8℃）では24時間以内、室温保存（30℃以下）では4時間以内に投与を開始すること。

**(2) 投与時**

- 1) 本剤投与前に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
- 2) 本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

**7. その他の注意**

- (1) 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。

(2) 切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした外国第Ⅲ相試験 (SQUIRE 試験) において、原因不明の心肺停止の発現率が、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群 (0.6%) と比較して、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群 (2.8%) で高い傾向が認められた。本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群における死亡例 15 例中 12 例は、本剤の最終投与から 30 日以内に死亡した。

【薬物動態】

1. 単剤投与時の血中濃度

日本人進行固形癌患者に本剤 600mg 又は 800mg の週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬し、これを 1 コースとして投与を繰り返したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>1)</sup>。

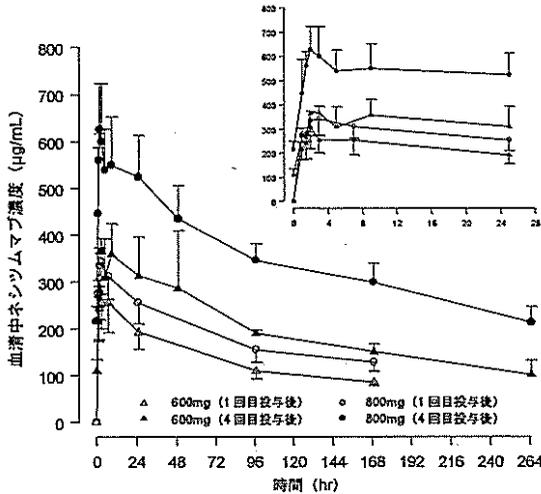


図 1) ネシムマブ単回及び反復投与後の血中濃度 (平均及び標準偏差、600mg 1 回目及び 4 回目投与後: 例数=3、800mg 1 回目投与後: 例数=6、800mg 4 回目投与後: 例数=5)

表 1) ネシムマブ単回及び反復投与後の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)

投与量	投与回数	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-168</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
600mg	1 回目	3	306 (29)	1.57 (1.55-2.60)	23000 (17)	126 (14)
	4 回目	3	396 (5)	8.67 (2.50-48.7)	38200 (19)	190 (36)
800mg	1 回目	6	352 (20)	2.73 (1.70-6.92)	31300 (17)	146 (18)
	4 回目	5	629 (16)	1.73 (1.22-2.77)	65800 (12)	286 (18)

注) 中央値 (最小値 - 最大値)

2. 相互作用 (外国人における成績)

本剤とゲムシタビン及びシスプラチンとの相互作用試験の結果、本剤によるゲムシタビン又はシスプラチンの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった<sup>2)</sup>。

【臨床成績】

1. 国内第 I b / II 相試験 (JFCM 試験)<sup>3)</sup>

化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、第 I b / II 相試験を実施した。第 II 相部分では、本剤及びゲムシタビン・シスプラチン療法 (GC) の併用療法 (GC+N) と GC を比較した。本剤は 800mg を 3 週間を 1 コースとして 1 日目と 8 日目に投与し、GC はゲムシタビン 1250mg/m<sup>2</sup> を各コースの 1 日目と 8 日目、シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup> を各コースの 1 日目に投与した。GC は両群とも最大 4 コースまでとし、GC+N 群での本剤の投与は GC の中止又は終了後も疾患進行等の中止基準に該当するまで継続した。第 II 相部分における主要評価項目である全生存期間は、GC+N 群で GC 群と比較して延長した。

表 1) 国内試験 (JFCM 試験) における成績

	GC+N 群	GC 群
症例数	90	91
イベント発現例数	63	74
層別 log-rank 検定の p 値 (両側、参考値)	p=0.0161	
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	14.9 (13.4-18.2)	10.8 (8.9-14.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.656 (0.465-0.926)	

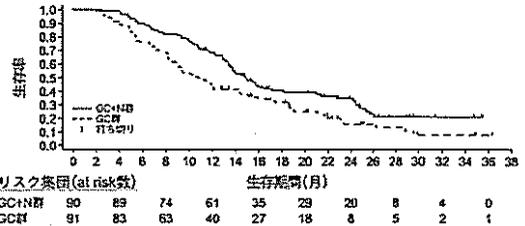


図 1) 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (JFCM 試験)

なお、EGFR の発現状況別の部分集団解析結果は、H スコア=0 (GC+N 群 12 例、GC 群 9 例) でハザード比 (95%信頼区間) =0.78 (0.27-2.25)、H スコア>0 (GC+N 群 75 例、GC 群 79 例) でハザード比 (95%信頼区間) =0.62 (0.43-0.89) であった。

2. 外国第Ⅲ相試験 (SQUIRE 試験)<sup>4)</sup>

化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、GC+N と GC を比較する第Ⅲ相試験を実施した。GC は両群とも最大 6 コースまでとし、GC+N 群での本剤の投与は GC の中止又は終了後も疾患進行等の中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目である全生存期間は、GC+N 群で GC 群と比較して統計学的に有意な延長を認めた。

表 2) 外国試験 (SQUIRE 試験) における成績

	GC+N 群	GC 群
症例数	545	548
イベント発現例数	418	442
層別 log-rank 検定の p 値 (両側)	p=0.0120	
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	11.5 (10.4-12.6)	9.9 (8.9-11.1)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.842 (0.736-0.962)	

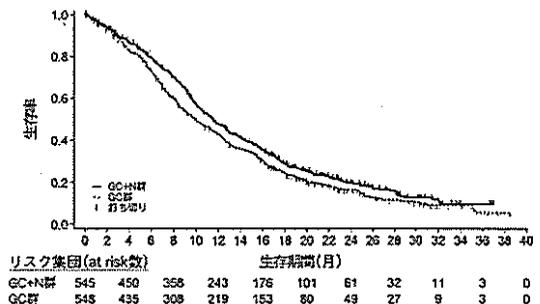


図 2) 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (SQUIRE 試験)

なお、EGFR の発現状況別の部分集団解析結果は、H スコア=0 (GC+N 群 24 例、GC 群 23 例) でハザード比 (95%信頼区間) =1.86 (0.94-3.65)、H スコア>0 (GC+N 群 462 例、GC 群 473 例) でハザード比 (95%信頼区間) =0.81 (0.70-0.93) であった。

## ポートラーザ点滴静注液 800mg (4)

### 【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>9)</sup>  
ネシツムマブは、EGFRに対する抗体であり、EGFRに結合し、EGFRを介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。
2. 抗腫瘍効果<sup>9)</sup>  
ネシツムマブは、ヒト扁平上皮非小細胞肺癌由来 NCI-H2170、NCI-H226 及び NCI-H520 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、NCI-H2170 及び NCI-H226 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、ネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用により、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：ネシツムマブ（遺伝子組換え）（JAN）  
Necitumumab（Genetical Recombination）
- 本質：ネシツムマブは、ヒト上皮成長因子受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ネシツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ネシツムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

### 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 【包装】

注射剤 800 mg/50 mL：1 バイアル

### 【主要文献及び文献請求先】

- 1) 社内資料：進行固形癌患者を対象としたネシツムマブの単独投与による国内第 I 相試験における薬物動態
- 2) 社内資料：ネシツムマブとゲムシタビン及びシスプラチンの薬物相互作用試験
- 3) 社内資料：化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与による国内第 I b/II 相試験
- 4) Thatcher, N. et al.: The Lancet Oncol., 16 (7), 763 (2015)
- 5) 社内資料：ネシツムマブの薬理作用

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本化薬株式会社 医薬品情報センター  
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号  
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

◎：登録商標

販売元

 **日本化薬株式会社**  
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

製造販売元

**日本イーライリリー株式会社**  
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

COPD治療配合剤  
ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/  
ホルモテロールフマル酸塩水和物製剤貯法：室温保存  
有効期間：2年処方箋医薬品<sup>※</sup>

# ビレーズトリ<sup>TM</sup>エアロスフィア<sup>®</sup> 56吸入

# ビレーズトリ<sup>TM</sup>エアロスフィア<sup>®</sup> 120吸入

## BREZTRI AEROSPHERE<sup>®</sup> 56・120inhalations

	56吸入	120吸入
承認番号	—	—
販売開始	—	—

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 閉塞隅角緑内障の患者  
[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を増悪させるおそれがある。]
- 2.2 前立腺肥大等による排尿障害がある患者  
[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- 2.3 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者  
[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

	ビレーズトリエアロ スフィア56吸入	ビレーズトリエアロ スフィア120吸入
有効成分	1回噴霧量 (送達量) : ブデソニド 160µg グリコピロニウム臭化物 9.0µg (グリコピロニウムとして 7.2µg) ホルモテロールフマル酸塩水和物 5.0µg (ホルモテロールフマル酸塩として 4.8µg)	
添加剤	多孔性粒子 (1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホ スホコリン及び塩化カルシウム水和物から成る)、 1,1,1,2-テトラフルオロエタン	

#### 3.2 製剤の性状

	ビレーズトリエアロ スフィア56吸入	ビレーズトリエアロ スフィア120吸入
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エア ゾール剤である	

### 4. 効能又は効果

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管炎、肺気腫) の諸症状の緩解 (吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
- 5.2 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。

### 6. 用法及び用量

通常、成人には、1回2吸入 (ブデソニドとして320µg、グリコピロニウムとして14.4µg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6µg) を1日2回吸入投与する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は1日2回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増

加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。

- 8.2 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、吸入ステロイド剤を長期間投与する場合には、全身作用 (クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む) が発現することがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- 8.3 気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。他の吸入薬と同様、本剤の吸入後に気管支痙攣が誘発されるおそれがある。
- 8.4 本剤の投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないよう指導すること。また、投与を中止する場合には、観察を十分に行うこと。
- 8.5 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- 8.6 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。[13.参照]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 結核性疾患又は感染症の患者 (有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く)  
ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。
- 9.1.2 心血管障害 (虚血性心疾患、不整脈、心不全等) 及びQT間隔延長のある患者  
 $\beta_1$ 作用により、症状を増悪させるおそれがある。
- 9.1.3 前立腺肥大症の患者 (排尿障害がある場合を除く)  
排尿障害が発現するおそれがある。
- 9.1.4 甲状腺機能亢進症の患者  
甲状腺機能亢進症の症状を増悪させるおそれがある。
- 9.1.5 高血圧の患者  
血圧を上昇させるおそれがある。
- 9.1.6 糖尿病の患者  
グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。
- 9.1.7 低カリウム血症の患者  
 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。
- 9.1.8 気管支喘息の患者  
気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (eGFRが30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の患者) 又は透析を必要とする末期腎不全の患者  
グリコピロニウムは主に腎排泄されるため血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者  
ブデソニド及びホルモテロールは主に肝臓で代謝されるため血中

濃度が上昇する可能性がある。

### 9.5 妊婦

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。

ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウムの極めて低い胎盤通過性が報告されている<sup>1)</sup>。ラット及びウサギにグリコピロニウム10mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられた<sup>2)</sup>、1mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた<sup>4)</sup>。また、ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として12/0.66µg/kg以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている<sup>5)</sup>。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている<sup>6)</sup>。グリコピロニウム及びホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている<sup>4)</sup>、<sup>7)</sup>。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

### 10.2 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
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7参照]	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等 [11.1.2参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等 [11.1.2参照]		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等 [11.1.2参照]		
β遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等 三環系抗うつ剤等 イミプラミン等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 心房細動（0.2%）

#### 11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）[10.2参照]

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
口腔・呼吸器	口腔カンジダ、発声障害	肺炎、咳嗽、咽喉刺激感	気管支痙攣
消化器	—	悪心、口内乾燥	—
精神神経系	—	不眠症、うつ病、神経過敏、頭痛、振戦、浮動性めまい	不安、激越、落ち着きのなさ、異常行動
循環器	—	狭心症、頻脈	動悸、上室性頻脈、期外収縮
筋・骨格系	筋痙攣	胸痛	—
内分泌	—	高血糖	—
泌尿器	—	—	尿閉
一般的全身障害	—	—	過敏症、挫傷

## 13. 過量投与

本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（霧視、口内乾燥、悪心等）並びにβ<sub>2</sub>刺激剤の薬理学的作用による症状（筋痙攣、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等）があらわれるおそれがある。また、ブデソニドの慢性的な過量投与により、グルココルチコイドによる全身性の作用があらわれるおそれがある。[8.6参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### 14.1.1 吸入前

- (1) 患者に本剤を交付する際には、使用説明書を渡し、使用方法を指導するとともに、使用説明書をよく読むよう指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ袋を開封するよう指導すること。
- (3) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスパーサー（吸入用補助器）を使用させることが望ましい。

#### 14.1.2 吸入時

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- (2) よく振ってから使用すること。

#### 14.1.3 吸入後

口腔カンジダ症又は発声障害の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがい困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

#### 14.1.4 保管時

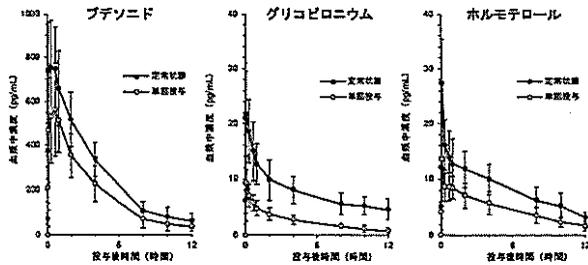
- (1) アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。
- (2) アクチュエーターを週1回洗浄すること。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健康成人

健康成人（15例）に本剤2吸入を単回投与したとき、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に到達した。終末相の半減期（幾何平均値）は、ブデソニドで4.55時間、グリコピロニウムで8.41時間、ホルモテロールで4.49時間であった。本剤2吸入を1日2回7日間反復投与したとき、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールはいずれも3日以内に定常状態に到達し、AUC<sub>0-12</sub>に基づく累積係数はそれぞれ1.48、3.02及び1.74であった<sup>8)</sup>。



単回及び反復吸入投与後の血漿中濃度 (15例: 平均値±標準偏差)  
 単回及び反復吸入投与後の薬物動態パラメータ (15例: 幾何平均値及び幾何変動係数%)

測定対象		T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (pg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
ブデソニド	単回	0.33 [0.03-1.00]	640 (34)	2166 (29)	4.55 (13)
	反復 <sup>b)</sup>	0.33 [0.10-1.00]	833 (24)	3198 (23)	NC <sup>c)</sup>
グリコピロニウム	単回	0.10 [0.03-0.10]	11.2 (45)	29.5 (28)	8.41 (108)
	反復 <sup>b)</sup>	0.10 [0.03-0.33]	22.5 (46)	87.0 (32)	NC <sup>c)</sup>
ホルモテロール	単回	0.10 [0.10-0.67]	13.2 (32)	56.3 (26)	4.49 (45)
	反復 <sup>b)</sup>	0.10 [0.10-0.67]	26.3 (33)	98.0 (30)	NC <sup>c)</sup>

a) 中央値及び範囲、b) 1日2回7日間、c) 算出せず

### 16.1.2 慢性閉塞性肺疾患患者

中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者 (外国人30例) に本剤2吸入を1日2回8日間反復投与したとき、AUC<sub>0-12</sub>に基づく累積係数はブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールについてそれぞれ1.3、1.8及び1.4であった<sup>9)</sup>。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 血漿蛋白結合

ブデソニドの血漿蛋白結合率は約90%であった (*in vitro* 試験)<sup>10)</sup>。グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿蛋白結合率はいずれも約50%であった (*in vitro* 試験)<sup>11),12)</sup>。

#### 16.3.2 放射性標識体の肺内分布

本剤と同じ吸入デバイスを用い、健康成人男性 (外国人10例) に放射能 (<sup>99m</sup>Tc) で標識したエアロゾルを単回吸入投与したとき、投与放射能の約38%が肺内に沈着した<sup>13)</sup>。

### 16.4 代謝

ブデソニド: ブデソニドは肝臓での広範な初回通過効果により16 $\alpha$ -ヒドロキシプレドニゾン及び6 $\beta$ -ヒドロキシブデソニドへと代謝される<sup>14)</sup>。これら主代謝物の糖質コルチコイド活性は未変化体の1%以下である<sup>15)</sup>。ブデソニドの代謝には主にCYP3A4が関与する (*in vitro* 試験)<sup>16)</sup>。

グリコピロニウム: グリコピロニウムの消失に占める代謝の寄与はわずかである。グリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった (*in vitro* 試験)<sup>17)</sup>。グリコピロニウムの代謝には主にCYP2D6が関与する (*in vitro* 試験)<sup>18)</sup>。

ホルモテロール: ヒト血漿及び尿中の主代謝物は、ホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた<sup>19)</sup>。ホルモテロールのO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6及びCYP2C分子種が関与する (*in vitro* 試験)<sup>20)</sup>。

### 16.5 排泄

放射能標識したブデソニドを静脈内投与したとき、投与放射能の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された<sup>14)</sup>。

放射能標識したグリコピロニウムを静脈内投与したとき、投与放射能の85%が尿中に排泄された<sup>21)</sup>。

放射能標識したホルモテロールを経口投与後直ちに静脈内持続注入 (30分) したとき、投与放射能の62%が尿中に排泄され、24%が糞中に排泄された<sup>19)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害の影響

母集団薬物動態解析の結果、グリコピロニウムの曝露量について腎機能低下に伴う増加が示唆された。ブデソニド及びホルモテロールの曝露量に及ぼす腎機能障害の影響は認められなかった<sup>22)</sup>。[9.2.1参照]

### 16.6.2 肝機能障害の影響

肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。グリコピロニウムは主に腎排泄によって体内から消失するため、肝機能障害による影響を受けにくいと考えられる。ブデソニド及びホルモテロールは主に肝代謝によって体内から消失するため、重度肝機能障害を有する患者では、曝露量の増加が予測される。

## 16.7 薬物相互作用

健康成人にブデソニド3mg (カプセル剤) とケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCは、ブデソニド単剤投与時に比べて6.8倍上昇した<sup>23)</sup>。また、ブデソニド1000 $\mu$ g (加圧式定量噴霧吸入器) を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与したとき、ブデソニドのAUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した<sup>24)</sup>。[10.2参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 第III相国際共同臨床試験 (KRONOS試験)<sup>25)</sup>

KRONOS試験は、慢性閉塞性肺疾患患者を対象に、本剤、グリコピロニウム7.2 $\mu$ g/ホルモテロールフマル酸塩4.8 $\mu$ g (GLY7.2/FOR4.8 $\mu$ g)、ブデソニド160 $\mu$ g/ホルモテロールフマル酸塩4.8 $\mu$ g (BUD160/FOR4.8 $\mu$ g)、及び実薬対照のシムビコートタービュヘイラー (ブデソニド/ホルモテロールの配合粉末乾燥吸入剤: 非盲検にて慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量<sup>註)</sup>を投与) をいずれも1回2吸入1日2回投与したときの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同24週間投与無作為化二重盲検並行群間比較試験である。本試験において無作為割付けされ投与を受けた例数は1,899例 (日本人416例) であり、その内訳は、本剤群639例、GLY7.2/FOR4.8 $\mu$ g群627例、BUD160/FOR4.8 $\mu$ g群315例及びシムビコートタービュヘイラー群318例であった。なお、本試験の対象は、気流閉塞 (FEV<sub>1</sub>/FVC比: 0.70未満、FEV<sub>1</sub>: 予測値の80%未満) がみられ、COPD Assessment Test (CAT) スコアが10点以上であり、安定期の管理薬として吸入剤を2種類以上使用している慢性閉塞性肺疾患患者とし、喘息と診断されている患者は除外した。

注) ブデソニド160 $\mu$ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5 $\mu$ gの1回2吸入1日2回投与

#### KRONOS試験の有効性の結果

KRONOS試験で、本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の投与12~24週の朝の投与前におけるトラフFEV<sub>1</sub>値 (mL) は下表のとおりであった。

投与12~24週の朝の投与前におけるトラフFEV<sub>1</sub>値 (mL) (修正ITT集団) (KRONOS試験)

投与群	本剤	GLY7.2/ FOR4.8 $\mu$ g	BUD160/ FOR4.8 $\mu$ g	シムビコ ットター ビュヘ イラー <sup>a)</sup>
ベースライン <sup>b)</sup>	1,183 ±451 (638)	1,167 ±434 (625)	1,174 ±428 (314)	1,195 ±454 (318)
投与12~24週 <sup>c)</sup>	1,319 ±474 (593)	1,285 ±455 (561)	1,226 ±444 (278)	1,259 ±456 (289)
ベースラインからの 変化量	135 ±175 (592)	113 ±175 (561)	57 ±174 (278)	72 ±150 (289)
本剤群と対照群の 差 <sup>d)</sup> [95%信頼区間] p値 <sup>d),e)</sup>	-	20 [1, 39] 0.0424	77 [53, 100] <0.0001	-
BUD160/FOR4.8 $\mu$ g群とシムビコ ットタービュヘ イラー群 の差 <sup>d)</sup> [95%信頼区間]	-	-	-	-11 <sup>d)</sup> [-39, 17] <sup>e)</sup>

平均値±標準偏差 (例数)

GLY7.2/FOR4.8μg: グリコピロニウム7.2μg/ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

BUD160/FOR4.8μg: プデソニド160μg/ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

a) 慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量 (プデソニド160μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μgの1回2吸入1日2回) を投与

b) 初回投与60分前及び30分前の測定値の平均値

c) 投与12、16、20及び24週後の平均値

d) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時のICS使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の好酸球数、気管支拡張薬投与後のFEV<sub>1</sub>改善率を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

e) 有意水準は両側5%。検定の多重性は逐次的検定手順により調整された (本剤群とBUD160/FOR4.8μg群の比較→本剤群とGLY7.2/FOR4.8μg群の比較→BUD160/FOR4.8μg群とシムビコートタービュヘイラー群の比較)

f) BUD160/FOR4.8μg群とシムビコートタービュヘイラー群の比較はPer Protocol集団を対象に実施された

g) 非劣性マージンは-50mLと設定された

また、中等度又は重度のCOPD増悪率は下表のとおりであった。なお、COPD増悪の重症度は、COPD増悪により全身性ステロイド又は抗菌薬を3日以上投与した場合を中等度、入院又は死亡した場合を重度と定義した。

投与24週間における中等度又は重度のCOPD増悪 (修正ITT集団) (KRONOS試験)

	本剤 (639例)	GLY7.2/ FOR4.8μg (625例)	BUD160/ FOR4.8μg (314例)	シムビコ ートター ビュヘ イラー <sup>a)</sup> (318例)
総観察期間 <sup>b)</sup> (人・年)	272.16	256.08	129.45	133.57
増悪例数	108	157	65	61
増悪発現件数 <sup>c)</sup> (回)	132	228	74	77
増悪率 <sup>d)</sup> (回/人・年)	0.49	0.89	0.57	0.58
調整した増悪率 <sup>e)</sup> (回/人・年) [95%信頼区間]	0.46 [0.37,0.57]	0.95 [0.79,1.14]	0.56 [0.42,0.74]	0.55 [0.41,0.73]
本剤群の各2剤 配合剤に対する 比 <sup>e)</sup> [95%信頼区間]	-	0.48 [0.37,0.64]	0.82 [0.58,1.17]	0.83 [0.59,1.18]

GLY7.2/FOR4.8μg: グリコピロニウム7.2μg/ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

BUD160/FOR4.8μg: プデソニド160μg/ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

a) 慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量 (プデソニド160μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μgの1回2吸入1日2回) を投与

b) 増悪発現中の期間及び増悪発現後7日間は、曝露期間の計算に含めなかった

c) 先の増悪の消失日から7日以上経過してから次の増悪が発現した場合、両事象を別事象とみなした

d) 増悪の総発現回数/当該治療を受けた全患者での合計曝露年数。増悪発現中の期間及び増悪発現後7日間は、曝露期間の計算に含めなかった

e) 気管支拡張薬吸入後のFEV<sub>1</sub>の予測値に対する割合、好酸球数、COPD増悪歴 (0回・1回・2回以上)、国及びICS使用の有無を共変量とし、観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

#### KRONOS試験の安全性の結果

KRONOS試験で、本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の副作用発現頻度及び主な副作用は下表のとおりであった。

本剤群における主な副作用<sup>a)</sup> (安全性評価集団) (KRONOS試験)

	本剤	GLY7.2/ FOR4.8μg	BUD160/ FOR4.8μg	シムビコ ートター ビュヘ イラー <sup>b)</sup>
例数	639	625	314	318
副作用発現頻度	112 (17.5%)	91 (14.6%)	48 (15.3%)	40 (12.6%)
発声障害	19 (3.0%)	3 (0.5%)	13 (4.1%)	5 (1.6%)

筋痙攣	9 (1.4%)	2 (0.3%)	5 (1.6%)	3 (0.9%)
口腔カンジダ症	8 (1.3%)	4 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)
上気道感染	8 (1.3%)	2 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)
呼吸困難	5 (0.8%)	3 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.6%)	7 (1.1%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)
気管支炎	4 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
口内乾燥	4 (0.6%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

GLY7.2/FOR4.8μg: グリコピロニウム7.2μg/ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

BUD160/FOR4.8μg: プデソニド160μg/ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

a) 本剤群で発現率0.5%以上の副作用

b) 慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量 (プデソニド160μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μgの1回2吸入1日2回) を投与

#### 17.3 その他

健康成人 (外国人69例) に臨床用量のグリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩 (14.4/9.6μg) 又は臨床用量より高用量のグリコピロニウム (115.2μg) を単回吸入投与したとき、QTcI間隔 (被験者ごとに補正したQT間隔) に変化はみられなかった。臨床用量より高用量のグリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩 (115.2/38.4μg) を単回吸入投与したとき、QTcI間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値 (90%信頼区間の上限値) は10msec未満であった<sup>26)</sup>。(本剤の承認された用法・用量は、1回2吸入 [プデソニドとして320μg、グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg] を1日2回吸入投与である。)

#### 18. 薬効薬理

##### 18.1 作用機序

###### プデソニド

プデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである<sup>27)</sup>。吸入プデソニドは、主に気道組織内で可逆的脂肪酸エステル化を受けるが、この特性はプデソニドの持続的な局所組織結合及び抗炎症作用に寄与すると考えられる<sup>28)</sup>。

###### グリコピロニウム臭化物

グリコピロニウム臭化物は長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、アセチルコリンのM<sub>3</sub>受容体結合を阻害することにより気管支収縮抑制作用を示す<sup>29)</sup>。

###### ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールフマル酸塩水和物は長時間作用性のβ<sub>2</sub>刺激薬である<sup>30)</sup>。

##### 18.2 抗炎症作用

###### プデソニド

*In vitro* において各種炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離を抑制し<sup>31)</sup>、動物モデルへの局所投与によって気道内好酸球数増加<sup>32)</sup>、血管透過性亢進<sup>34)</sup>、炎症性肺浮腫形成<sup>35)</sup>及び気道粘液繊毛輸送能低下<sup>36)</sup>に対して抑制作用を示した。

##### 18.3 気道過敏反応抑制作用

###### プデソニド

各種動物喘息モデルにおいて、抗原投与後の即時型及び遅発型喘息反応<sup>37)</sup>、並びに、気道過敏反応<sup>32)</sup>を抑制した。

##### 18.4 ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性

###### グリコピロニウム臭化物

ヒトムスカリン受容体を発現させたチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた競合結合データから、グリコピロニウム臭化物のM<sub>3</sub>受容体及びM<sub>1</sub>受容体に対する親和性はM<sub>2</sub>受容体に対する親和性よりもわずかに高いことが示唆された<sup>29)</sup>、<sup>38)</sup>、<sup>39)</sup>、<sup>40)</sup>。

##### 18.5 気道収縮抑制作用

###### グリコピロニウム臭化物

ラットへの気管内投与によりメサコリン誘発気管支収縮を抑制した<sup>41)</sup>。

##### 18.6 気管支拡張作用

###### ホルモテロールフマル酸塩水和物

モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対して迅速かつ持続的な弛緩作用を示した<sup>30)</sup>。また、モルモット喘息モデルにおいて、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で気管支拡張作用を示し、その作用はサルブタモールより強力であった<sup>42)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 ブデソニド

一般名称

ブデソニド (Budesonide) (JAN)

化学名

(+)-[(*RS*)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -butyridenedioxy-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

分子式

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

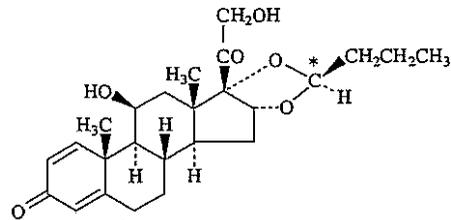
分子量

430.53

性状

ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

化学構造式



\*: 本品は22位の不斉炭素原子におけるエプマーの混合物である。

### 19.2 グリコピロニウム臭化物

一般名称

グリコピロニウム臭化物 (Glycopyrronium Bromide) (JAN)

化学名

(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

分子式

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>3</sub>

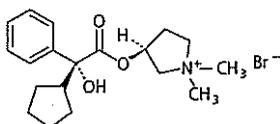
分子量

398.33

性状

グリコピロニウム臭化物は白色の結晶性の粉末である。

化学構造式



及び鏡像異性体

### 19.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物

一般名称

ホルモテロールフマル酸塩水和物 (Formoterol Fumarate Hydrate) (JAN) (日局)

化学名

*N*-(2-Hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl]phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

分子式

(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O

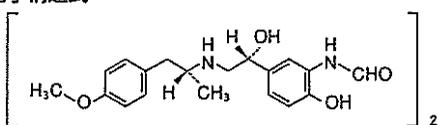
分子量

840.91

性状

ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

化学構造式



・HO<sub>2</sub>C-CH=CH-CO<sub>2</sub>H · 2H<sub>2</sub>O 及び鏡像異性体

## 20. 取扱い上の注意

20.1 缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投じないこ

と。炎や火気の近くで使用したり保管しないこと。

20.2 地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

## 22. 包装

〈ビレーズトリエアロスフィア 56吸入〉

1本 [1本 (アルミ袋、乾燥剤入り) ×1]

〈ビレーズトリエアロスフィア 120吸入〉

1本 [1本 (アルミ袋、乾燥剤入り) ×1]

## 23. 主要文献

- 1) Ali-Melkkila et al. Anaesthesia. 1990;45:634-637
- 2) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験 (試験番号14-762) (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.6.6)
- 3) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (試験番号14-763) (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.6.6)
- 4) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (試験番号14-765) (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.6.6)
- 5) 社内資料：pMDIを用いた胚・胎児発生に関する試験 (2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 6) Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(4):798-802
- 7) 社内資料：妊娠前及び妊娠中・授乳期投与試験 (2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 8) 社内資料：日本人におけるブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の単回及び反復投与薬物動態試験 (PT010003) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
- 9) 社内資料：COPD患者における反復投与薬物動態試験 (PT010018) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
- 10) 社内資料：ブデソニドの*in vitro* 血漿蛋白結合、1995
- 11) 社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 血漿蛋白結合 (BS001265-58) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.1)
- 12) 社内資料：ホルモテロールフマル酸塩の*in vitro* 血漿蛋白結合 (843-RD-0354) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 13) 社内資料：グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の肺への沈着 (PT003020) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
- 14) 社内資料：ブデソニドのヒトにおける代謝排泄、1984
- 15) Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol. 1984;25:70-8
- 16) Jonsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995;23:137-42
- 17) 社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 代謝 (BE001294-70) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.1)
- 18) 社内資料：グリコピロニウムの代謝に關与するシトクロムP450の検討 (BS001884-09) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.1)
- 19) Rösenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999;27:1104-16.
- 20) 社内資料：ホルモテロールのシトクロムP450阻害作用の検討 (843-RD-0395) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) Kalliala E, et al. J Pharm Pharmacol. 1974;26:352-4.
- 22) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.3)
- 23) Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:13-7
- 24) Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002;72:362-9
- 25) 社内資料：中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした第III相国際共同臨床試験 (KRONOS試験; PT010006) (2019年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2)
- 26) 社内資料：グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの心血管系への影響を検討する安全性試験 (PT003009) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
- 27) Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003;25 (Suppl C),C28-C41
- 28) Edsbäcker S, et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2002;88(6):609-16
- 29) Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343(2):520-8
- 30) Ullman A, et al. Allergy. 1992;47:384-7

- 31) Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994;7:43-7
- 32) Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994;77:1303-8
- 33) 社内資料：呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用、1995
- 34) Svensjö E, et al. Prog. Resp. Res. 1985;19:173-80
- 35) Brattsand R, et al. Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 1984:145-53
- 36) O’Riordan TG, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:1522-8
- 37) Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986;22:387-92
- 38) 社内資料：ヒトM<sub>1</sub>受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)
- 39) 社内資料：ヒトM<sub>2</sub>受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)
- 40) 社内資料：ヒトM<sub>3</sub>受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)
- 41) Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;287(1):9-16
- 42) Ida H. Arzneimittelforschung. 1976;26(7):1337-40

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**

大阪市北区大深町3番1号

## COPD治療配合剤

グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物製剤

貯 法：室温保存  
有効期間：2年処方箋医薬品<sup>※</sup>

# ビベスピ<sup>®</sup>エアロスフィア<sup>®</sup> 28吸入

# ビベスピ<sup>®</sup>エアロスフィア<sup>®</sup> 120吸入

## BEVESPI AEROSPHERE<sup>®</sup> 28・120inhalations

	28吸入	120吸入
承認番号	—	
販売開始	—	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

## 2.1 閉塞隅角緑内障の患者

[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を増悪させるおそれがある。]

## 2.2 前立腺肥大等による排尿障害がある患者

[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]

## 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

	ビベスピエアロスフィア 28吸入	ビベスピエアロスフィア 120吸入
有効成分	1回噴霧量 (送達量) : グリコピロニウム臭化物 9.0μg (グリコピロニウムとして 7.2μg) ホルモテロールフマル酸塩水和物 5.0μg (ホルモテロールフマル酸塩として 4.8μg)	
添加剤	多孔性粒子 (1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン及び塩化カルシウム水和物から成る)、 1,1,1,2-テトラフルオロエタン	

## 3.2 製剤の性状

	ビベスピエアロスフィア 28吸入	ビベスピエアロスフィア 120吸入
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である	

## 4. 効能又は効果

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激剤の併用が必要な場合)

## 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

5.2 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。

## 6. 用法及び用量

通常、成人には、1回2吸入 (グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg) を1日2回吸入投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は1日2回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

8.2 気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。他の吸入薬と同様、本剤の吸入後に気管支痙攣が誘発されるおそれがある。

8.3 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。

8.4 本剤の投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないように指導すること。また、投与を中止する場合には、観察を十分に行うこと。

8.5 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。また、患者に対し、本剤の温度の使用による危険性について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。[13.参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管障害 (虚血性心疾患、不整脈、心不全等) 及びQT間隔延長のある患者

β<sub>1</sub>作用により、症状を増悪させるおそれがある。

9.1.2 前立腺肥大症の患者 (排尿障害がある場合を除く)

排尿障害が発現するおそれがある。

9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺機能亢進症の症状を増悪させるおそれがある。

9.1.4 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.5 糖尿病の患者

グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。

9.1.6 低カリウム血症の患者

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。

9.1.7 気管支喘息の患者

気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (eGFRが30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の患者) 又は透析を必要とする末期腎不全の患者

グリコピロニウムは主に腎排泄されるため血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

ホルモテロールは主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。

## 9.5 妊婦

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。

ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウムの極めて低い胎盤通過性が報告されている<sup>1)</sup>。ラット及びウサギにグリコピロニウム10mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ<sup>2),3)</sup>、1mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた<sup>4)</sup>。また、ホルモテロール3mg/kg/日あるいは15mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した<sup>5)</sup>。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。グリコピロニウム及びホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている<sup>4),5)</sup>。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

### 10.2 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
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンテン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等 [11.1.2参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンテン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等 [11.1.2参照]		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等 [11.1.2参照]		
β遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等 三環系抗うつ剤等 イミプラミン等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 心房細動（0.1%）

#### 11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）[10.2参照]

### 11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥、悪心	—
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、落ち着きのなさ、不眠症、振戦	不安、激越
循環器	頻脈、動悸	上室性頻脈、期外収縮
筋・骨格系	筋痙攣	—
内分泌	—	高血糖
泌尿器	尿閉	—
一般的全身障害	胸痛、過敏症	—

## 13. 過量投与

本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（霧視、口内乾燥、悪心等）並びにβ刺激剤の薬理学的作用による症状（筋痙攣、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等）があらわれるおそれがある。[8.5参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### 14.1.1 吸入前

- (1) 患者に本剤を交付する際には、使用説明書を渡し、使用方法を指導するとともに、使用説明書をよく読むよう指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ袋を開封するよう指導すること。
- (3) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスパーサー（吸入用補助器）を使用させることが望ましい。

#### 14.1.2 吸入時

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- (2) よく振ってから使用すること。

#### 14.1.3 保管時

- (1) アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。
- (2) 120吸入を使用する場合、アクチュエーターを週1回洗浄すること。

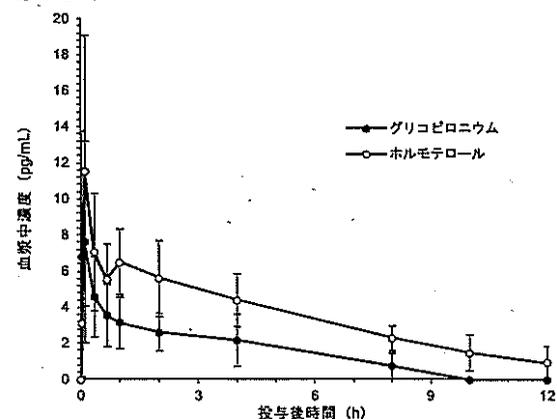
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

本剤を吸入投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータは、同じ吸入デバイスを用いて各有効成分の同用量を単独投与したときと同様であった<sup>6),7)</sup>。

#### 16.1.1 単回投与

健康成人（23例）に本剤2吸入（グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg）を単回投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に到達した。終末相の半減期（平均値）は、グリコピロニウムで4.14時間、ホルモテロールで5.25時間であった<sup>6)</sup>。



単回投与後の血漿中濃度（23例の平均値±標準偏差）

単回投与後の薬物動態パラメータ（平均値及び変動係数%）

測定対象	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (pg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
グリコピロニウム (22例)	0.100 [0.03-0.10]	9.09 (71)	21.8 (41)	4.14 <sup>b)</sup> (34)
ホルモテロール (23例)	0.100 [0.10-2.00]	12.0 (59)	42.5 (28)	5.25 <sup>c)</sup> (44)

a) 中央値及び範囲、b) 14例、c) 20例

#### 16.1.2 反復投与

中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者（外国人83例）に本剤2吸入（グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg）を1日2回12週間反復投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも2～3日で定常状態に到達し、AUC<sub>0-12</sub>に基づく累積係数はそれぞれ約2.3及び約1.5であった<sup>7)</sup>。

## 16.3 分布

### 16.3.1 血漿蛋白結合

グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿蛋白結合率はいずれも約50%であった (*in vitro* 試験)<sup>8),9)</sup>。

### 16.3.2 放射性標識体の肺内分布

本剤と同じ吸入デバイスを用い、健康成人男性 (外国人10例) に放射能 (<sup>99m</sup>Tc) で標識したエアロゾルを単回吸入投与したとき、投与放射能の約38%が肺内に沈着した<sup>10)</sup>。

## 16.4 代謝

グリコピロニウム：グリコピロニウムの消失に占める代謝の寄与はわずかである。グリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった (*in vitro* 試験)<sup>11)</sup>。グリコピロニウムの代謝には主にCYP2D6が関与する (*in vitro* 試験)<sup>12)</sup>。

ホルモテロール：ヒト血漿及び尿中の主代謝物は、ホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた<sup>13)</sup>。ホルモテロールのO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6及びCYP2C分子種が関与する (*in vitro* 試験)<sup>14)</sup>。

## 16.5 排泄

放射能標識したグリコピロニウムを静脈内投与したとき、投与放射能の85%が尿中に排泄された<sup>15)</sup>。

放射能標識したホルモテロールを経口投与後直ちに静脈内持続注入 (30分) したとき、投与放射能の62%が尿中に排泄され、24%が糞中に排泄された<sup>13)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害の影響

母集団薬物動態解析の結果、腎機能低下に伴うグリコピロニウムの曝露量の増加が示唆された。ホルモテロールの曝露量に及ぼす腎機能障害の影響は認められなかった<sup>16)</sup>。[9.2.1参照]

### 16.6.2 肝機能障害の影響

肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。グリコピロニウムは主に腎排泄によって体内から消失するため、肝機能障害による影響を受けにくいと考えられる。ホルモテロールは主に肝代謝によって体内から消失するため、重度肝機能障害を有する患者では、曝露量の増加が予測される。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 第III相国際共同臨床試験 (PINNACLE4試験)<sup>17)</sup>

PINNACLE4試験は、慢性閉塞性肺疾患患者を対象に、本剤、グリコピロニウム7.2μg及びホルモテロールフマル酸塩4.8μgをいずれも1回2吸入1日2回投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同24週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験である。本試験における無作為割付け例数は1756例 (日本人患者150例を含む) であり、その内訳は、本剤群555例、グリコピロニウム群480例、ホルモテロールフマル酸塩群483例及びプラセボ群238例であった。なお、本試験の対象は、気流閉塞 (FEV<sub>1</sub>/FVC比: 0.70未満、FEV<sub>1</sub>: 予測値の80%未満) がみられる慢性閉塞性肺疾患患者とし、喘息と診断されている患者は除外した。

#### PINNACLE4試験の有効性の結果

PINNACLE4試験で、本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の投与12~24週の朝の投与前におけるトラフFEV<sub>1</sub>値 (mL) は下表のとおりであった。

投与12~24週の朝の投与前におけるトラフFEV<sub>1</sub>値 (mL) (ITT集団) (PINNACLE4試験)

投与群	本剤群	グリコピロニウム群	ホルモテロールフマル酸塩群	プラセボ群
ベースライン <sup>a)</sup>	1,278±452 (550)	1,316±477 (474)	1,279±437 (480)	1,302±485 (235)
12~24週 <sup>b)</sup>	1,413±481 (517)	1,403±488 (437)	1,345±456 (436)	1,312±484 (205)
ベースラインからの変化量	131±186 (517)	75±176 (437)	55±173 (436)	-17±220 (205)

投与群	本剤群	グリコピロニウム群	ホルモテロールフマル酸塩群	プラセボ群
プラセボ群との差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間] p値 <sup>d)</sup>	153 [125, 181] <0.0001	99 [70, 128] <0.0001	80 [50, 109] <0.0001	-
グリコピロニウム群との差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間] p値 <sup>d)</sup>	54 [31, 76] <0.0001	-	-	-
ホルモテロールフマル酸塩群との差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間] p値 <sup>d)</sup>	73 [51, 96] <0.0001	-	-	-

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 初回投与60分前及び30分前の測定値の平均値  
b) 投与12、16、20及び24週後の平均値  
c) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、可逆性の割合を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル  
d) 有意水準は両側5%。逐次的に主要な比較を実施し、本剤群とプラセボ群、グリコピロニウム群とプラセボ群、ホルモテロールフマル酸塩群とプラセボ群、本剤群とグリコピロニウム群、本剤群とホルモテロールフマル酸塩群の5つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合、本剤の主要評価項目における有効性が示されたと判断する計画により、検定の多重性が調整された

#### PINNACLE4試験の安全性の結果

PINNACLE4試験で、本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の副作用発現頻度及び主な副作用は下表のとおりであった。

本剤群における主な副作用<sup>a)</sup> (安全性評価集団) (PINNACLE4試験)

	本剤群	グリコピロニウム群	ホルモテロールフマル酸塩群	プラセボ群
例数	551	474	480	235
副作用発現頻度	55 (10.0%)	51 (10.8%)	46 (9.6%)	23 (9.8%)
呼吸困難	6 (1.1%)	5 (1.1%)	4 (0.8%)	3 (1.3%)
咳嗽	4 (0.7%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
口内乾燥	3 (0.5%)	6 (1.3%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
頭痛	3 (0.5%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.9%)
発疹	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
高血圧	3 (0.5%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)

a) 本剤群で発現率0.5%以上の副作用

### 17.3 その他

健康成人 (外国人69例) に本剤 (14.4/9.6μg) 又は臨床用量より高用量のグリコピロニウム (115.2μg) を単回吸入投与したとき、QTcI間隔 (被験者ごとに補正したQT間隔) に変化はみられなかった。臨床用量より高用量のグリコピロニウム (115.2μg) 及びホルモテロールフマル酸塩 (38.4μg) を単回吸入投与したとき、QTcI間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値 (90%信頼区間の上限値) は10msec未満であった<sup>18)</sup>。(本剤の承認された用法・用量は、1回2吸入 [グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg] を1日2回吸入投与である。)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### グリコピロニウム臭化物

グリコピロニウム臭化物は長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、アセチルコリンのM<sub>3</sub>受容体結合を阻害することにより気管支収縮抑制作用を示す<sup>19)</sup>。

#### ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールフマル酸塩水和物は長時間作用性のβ<sub>2</sub>刺激薬である<sup>20)</sup>。

## 18.2 ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性

### グリコピロニウム臭化物

ヒトムスカリン受容体を発現させたチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた競合結合データから、グリコピロニウム臭化物のM<sub>3</sub>受容体及びM<sub>1</sub>受容体に対する親和性はM<sub>2</sub>受容体に対する親和性よりもわずかに高いことが示唆された<sup>19),21),22),23)</sup>。

## 18.3 気道収縮抑制作用

### グリコピロニウム臭化物

ラットへの気管内投与によりメサコリン誘発気管支収縮を抑制した<sup>24)</sup>。

## 18.4 気管支拡張作用

### ホルモテロールフマル酸塩水和物

モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対して迅速かつ持続的な弛緩作用を示した<sup>20)</sup>。また、モルモット喘息モデルにおいて、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で気管支拡張を示し、その作用はサルブタモールより強力であった<sup>25)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 グリコピロニウム臭化物

#### 一般的名称

グリコピロニウム臭化物 (Glycopyrronium Bromide) (JAN)

#### 化学名

(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

#### 分子式

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>3</sub>

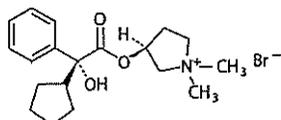
#### 分子量

398.33

#### 性状

グリコピロニウム臭化物は白色の結晶性の粉末である。

#### 化学構造式



及び鏡像異性体

### 19.2 ホルモテロールフマル酸塩水和物

#### 一般的名称

ホルモテロールフマル酸塩水和物 (Formoterol Fumarate Hydrate) (JAN) (日局)

#### 化学名

*N*-(2-Hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl]phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

#### 分子式

(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O

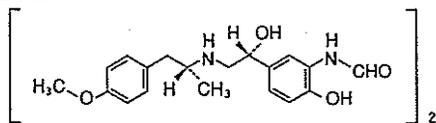
#### 分子量

840.91

#### 性状

ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

#### 化学構造式



・HO<sub>2</sub>C—CH=CH—CO<sub>2</sub>H · 2H<sub>2</sub>O 及び鏡像異性体

## 20. 取扱い上の注意

20.1 缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投じないこと。炎や火気の近くで使用したり保管しないこと。

20.2 地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

## 22. 包装

〈ビベスピエアロスフィア 28吸入〉

2本 [1本 (アルミ袋、乾燥剤入り) ×2]

〈ビベスピエアロスフィア 120吸入〉

1本 [1本 (アルミ袋、乾燥剤入り) ×1]

## 23. 主要文献

- 1) Ali-Melkkila et al. Anaesthesia. 1990;45:634-637
- 2) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験 (試験番号14-762) (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.6.6)
- 3) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (試験番号14-763) (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.6.6)
- 4) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (試験番号14-765) (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.6.6)
- 5) 社内資料：妊娠前及び妊娠中・授乳期投与試験 (2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 6) 社内資料：日本人におけるグリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの単回投与薬物動態 (PT003010) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.1.2)
- 7) 社内資料：中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした第III相国際共同臨床試験 (PINNACLE1試験; PT003006) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.1.2)
- 8) 社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 血漿蛋白結合 (BS001265-58) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.1)
- 9) 社内資料：ホルモテロールの*in vitro* 血漿蛋白結合 (843-RD-0354) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 10) 社内資料：グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の肺への沈着 (PT003020) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
- 11) 社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 代謝 (BE001294-70) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.1)
- 12) 社内資料：グリコピロニウムの代謝に関与するシトクロムP450の検討 (BS001884-09) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.1)
- 13) Rosenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999;27:1104-16.
- 14) 社内資料：ホルモテロールのシトクロムP450阻害作用の検討 (843-RD-0395) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 15) Kaltiala E, et al. J Pharm Pharmacol. 1974;26:352-4.
- 16) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.3)
- 17) 社内資料：中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした第III相国際共同臨床試験 (PINNACLE4試験; PT003014) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2)
- 18) 社内資料：グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの心血管系への影響を検討する安全性試験 (PT003009) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)
- 19) Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343(2):520-8.
- 20) Ullman A, et al. Allergy 1992;47:384-7.
- 21) 社内資料：ヒトM<sub>1</sub>受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)
- 22) 社内資料：ヒトM<sub>2</sub>受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)
- 23) 社内資料：ヒトM<sub>3</sub>受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性 (2019年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)
- 24) Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;287(1):9-16.
- 25) Ida H. Arzneimittelforschung. 1976;26(7):1337-40.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

日本標準商品分類番号  
874291貯法：室温保存  
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤/FLT3阻害剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>(註)</sup>

キザルチニブ塩酸塩錠

	承認番号	販売開始
錠17.7mg		—
錠26.5mg		—

# ヴァンフリタ<sup>®</sup>錠17.7mg

# ヴァンフリタ<sup>®</sup>錠26.5mg

## VANFLYTA<sup>®</sup> TABLETS

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

## 2. 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

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ヴァンフリタ錠17.7mg	1錠中 キザルチニブ塩酸塩 20mg (キザルチニブとして17.7mg)	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、トリアセチン、酸化チタン
ヴァンフリタ錠26.5mg	1錠中 キザルチニブ塩酸塩 30mg (キザルチニブとして26.5mg)	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、トリアセチン、酸化チタン、黄色三酸化鉄

## 3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ヴァンフリタ錠17.7mg	フィルムコーティング錠	白色				DSC511
			9.0	約3.9	約247	
ヴァンフリタ錠26.5mg	フィルムコーティング錠	黄色				DSC512
			10.2	約4.6	約370	

## 4. 効能又は効果

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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、FLT3-ITD変異陽性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。

FLT3-ITD変異：FMS線チロシンキナーゼ3-内部発現重複変異

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはキザルチニブとして1日1回26.5mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 投与開始前に心電図検査を実施し、QTcF値が450msecを超えている場合には、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤の投与開始から2週間後までにおいて、QTcF値が450msecを超えた場合には、本剤の増量は行わないこと。[8.1 参照]
- 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を1段階減量すること。強いCYP3A阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻すこと。[7.4、10.2 参照]
- 本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。[7.3、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

## 本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	53mg
1段階減量	26.5mg
2段階減量	17.7mg

## 本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	基準	処置
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>53mg又は26.5mgを投与していた場合は、1段階減量する。QTcF値が450msec以下に回復後は、副作用発現時の用量で再開できる。</li> <li>17.7mgを投与していた場合は、休薬する。2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	500msecを超える延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>休薬する。QTcF値が450msec以下に回復後は、1段階減量して投与を再開できる。なお、17.7mgを投与していた場合は、回復後に同用量で再開できる。</li> <li>2週間の休薬後もQTcF値が450msec以下に回復しない場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	投与を中止する。
非血液系の副作用(QT間隔延長を除く)	グレード3以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>休薬する。グレード1以下に回復後は、1段階減量して投与を再開できる。</li> <li>グレード2以上の副作用が2週間を超えて継続する場合は、投与を中止する。</li> </ul>

副作用	基準	処置
骨髄抑制	血小板数： 100,000/mm <sup>3</sup> 未満 かつ 好中球数： 1,000/mm <sup>3</sup> 未満	・1段階減量又は休業する。 回復後は、副作用発現時の 用量で再開できる。 ・2週間を超えて継続する場 合は、投与を中止する。

グレードはNCT-CTCAEに準じる。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び増量前には心電図検査を行うこと。投与開始後、増量後及び休業後に投与を再開した後は、定期的に(最初の2週間は週に1回、その後は月に1回を目安に)及び必要に応じて心電図検査を行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行い、必要に応じて電解質補正(カリウム、マグネシウム等)を行うこと。[7.2、7.4、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]

8.2 骨髄抑制及び出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.4、11.1.3、11.1.4 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 QT間隔延長のある患者

QT間隔延長が悪化するおそれがある。[7.4、8.1 参照]

#### 9.1.2 不整脈につながる心疾患又はその既往のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.4、8.1 参照]

#### 9.1.3 電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者

QT間隔延長があらわれるおそれがある。[7.4、8.1 参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤は重度の肝機能障害を合併する患者(Child-Pugh分類C)を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。[16.4、16.5 参照]

### 9.4 生殖能を有する者

#### 9.4.1 妊娠可能な女性

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。[9.5 参照]

#### 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性

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。[15.2 参照]

### 9.5 妊婦

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。生殖発生毒性試験(ラット)において、臨床曝露量の約3倍の曝露に相当する用量で胎児毒性及び催奇形性が報告されている<sup>1)</sup>。[9.4.1 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2 参照]

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[16.4 参照]

### 10.2 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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ポリコナゾール等 [7.3、16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 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 [16.7.2 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤はI <sub>Ks</sub> 阻害作用を有しており、本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により副作用が増強するおそれがある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は本剤の休業、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

11.1.1 QT間隔延長(26.3%)、心室性不整脈(Torsade de Pointesを含む)(頻度不明)  
[8.1 参照]

### 11.1.2 感染症

敗血症及び敗血症ショック(5.0%)、肺炎(2.9%)、蜂巣炎(1.8%)、上気道感染(1.4%)、尿路感染(1.1%)等があらわれることがある。

### 11.1.3 出血

頭蓋内出血(0.7%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

### 11.1.4 骨髄抑制

血小板減少症(34.2%)、好中球減少症(25.9%)、貧血(25.9%)、白血球減少症(18.0%)、発熱性好中球減少症(15.8%)、リンパ球減少症(4.0%)、汎血球減少症(2.5%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

### 11.1.5 心筋梗塞(0.4%)

### 11.1.6 急性腎障害(1.4%)

### 11.1.7 間質性肺疾患

肺臓炎(0.7%)等があらわれることがある。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満
皮膚		発疹	急性熱性好中球性皮膚症、点状出血
精神神経系		味覚異常	
消化器	悪心(31.7%)、 嘔吐(18.3%)、 下痢(11.5%)	腹痛、口内炎	消化不良
肝臓		ALT増加、血 中ビリルビン増 加、AST増加	血中ALP増加
その他	無力症	食欲減退、低力 リウム血症、発 熱、末梢性浮腫	低マグネシウム 血症、体重減 少、鼻出血

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

未治療のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした化学療法<sup>2)</sup>との併用による国際共同試験において、外国人患者で、心室細動、心停止及び突然死が発現したとの報告がある。

注)寛解導入療法としてシタラピン+ダウノルビシン又はシタラピン+イダルビシン、地固め療法として高用量シタラピン

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている<sup>2)</sup>。[9.4.2、9.6 参照]

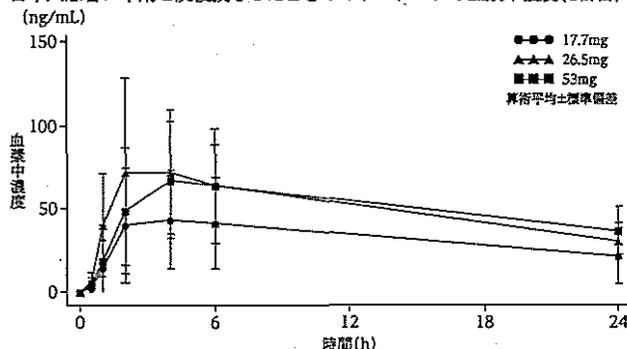
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

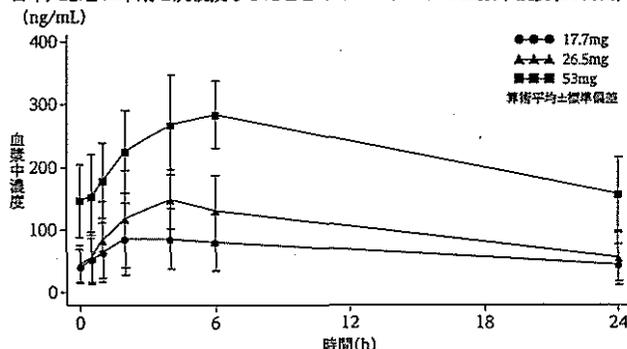
#### 16.1.1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤17.7mg、26.5mg又は53mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び15日目のキザルチニブの血漿中濃度推移並びにキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータは次に示すとおりであった<sup>3)</sup>。キザルチニブの血漿中濃度は、反復投与15日目までに定常状態に達した。また、再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に本剤53mgを1日1回反復経口投与したとき、母集団薬物動態解析より推定されたAUC<sub>0-24h</sub>の累積係数から算出された半減期はキザルチニブで73時間、AC886で119時間であった<sup>4)</sup>(外国人データ)。

日本人患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(1日目)



日本人患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブの血漿中濃度(15日目)



日本人患者に本剤を反復投与したときのキザルチニブ及び活性代謝物(AC886)の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	キザルチニブ			AC886		
	Cmax (ng/mL)	Tmax <sup>(2)</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax <sup>(2)</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1 日目	17.7mg (n=9)	42.8 (70.9)	2.15 (1.95~6.05)	550 (99.3)	24.6 (58.5)	451 (55.3)
	26.5mg (n=3)	73.4 (65.5)	2.00 (2.00~6.02)	1,070 (54.9)	28.9 (95.8)	547 (92.8)
	53mg (n=4)	62.6 (49.6)	4.04 (4.00~6.03)	1,060 (49.2)	30.1 (116.4)	534 (119.0)
15 日目	17.7mg (n=8)	81.5 (65.3)	4.03 (2.08~6.12)	1,280 (63.1)	132 (41.4)	2,650 (41.3)
	26.5mg (n=3)	148 (37.7)	4.00 (2.07~4.03)	2,010 (66.2)	160 (67.3)	3,160 (62.6)
	53mg (n=3)	283 (20.4)	6.08 (3.97~6.12)	5,080 (29.3)	231 (23.4)	4,930 (19.9)

幾何平均値(幾何CV%)

注) Tmaxは中央値(最小値~最大値)

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康被験者29例に本剤26.5mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時(34例)に比べてキザルチニブのCmaxが8%低下し、AUC<sub>inf</sub>が8%上昇した<sup>5)</sup>(外国人データ)。

#### 16.3 分布

キザルチニブ及びAC886のヒト血漿蛋白結合率はいずれも99%以上であり、キザルチニブは主にヒト血漿アルブミンに結合した<sup>6)</sup>(*in vitro*)。また、キザルチニブ及びAC886の血液/血漿中濃度比はそれぞれ1.3~1.5及び2.8~3.4であった<sup>7)</sup>(*in vitro*)。

#### 16.4 代謝

健康被験者6例に<sup>14</sup>Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物はAC886(キザルチニブの水酸化体)であった<sup>8)</sup>(外国人データ)。キザルチニブは主にCYP3Aで代謝されること、AC886はキザルチニブからCYP3Aにより生成し、さらに主にCYP3Aで代謝されることが示された<sup>9)</sup>(*in vitro*)。なお、AC886はキザルチニブと同様の薬理活性を有する。[9.3.1、10. 参照]

#### 16.5 排泄

健康被験者6例に<sup>14</sup>Cで標識したキザルチニブ53mgを単回経口投与したとき、投与336時間後までに投与放射能の76%が糞中に、2%が尿中に排出された<sup>8)</sup>(外国人データ)。[9.3.1 参照]

#### 16.6 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤26.5mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者(8例)と比べて、軽度の肝機能障害被験者(Child-Pugh分類A、8例)では、キザルチニブ及びAC886のAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ30%及び20%増加した。中等度の肝機能障害被験者(Child-Pugh分類B、8例)では、キザルチニブのAUC<sub>inf</sub>は15%増加し、AC886のAUC<sub>inf</sub>は35%低下した。キザルチニブ及びAC886の血漿蛋白結合率は肝機能障害の影響を受けなかった<sup>10)</sup>(外国人データ)。

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 ケトコナゾール

健康被験者29例に、本剤26.5mgの単回投与をケトコナゾール(経口剤：国内未承認、200mg、1日2回28日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(29例)に比べてキザルチニブのCmax及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ17%及び94%上昇し、AC886のCmax及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ60%及び15%低下した<sup>11)</sup>(外国人データ)。[10.2 参照]

##### 16.7.2 リファンピシン

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤53mgをリファンピシン(600mg、1日1回20日間投与)と併用投与した場合は、キザルチニブ及びAC886のAUC<sub>inf</sub>がそれぞれ72%及び66%低下すると推定された。[10.2 参照]

##### 16.7.3 その他の薬剤

###### (1) フルコナゾール

健康被験者28例に、本剤26.5mgの単回投与をフルコナゾール(200mg、1日2回28日間投与)と併用投与したとき、本剤単独投与群(29例)に比べてキザルチニブ及びAC886のAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ20%及び14%上昇した<sup>11)</sup>(外国人データ)。

###### (2) ランソプラゾール

健康被験者32例に、ランソプラゾール60mg(国内未承認用量)を1日1回投与し、5日目に本剤26.5mgを併用投与したとき、本剤単独投与群(30例)に比べてキザルチニブのCmax及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ14%及び5%低下した<sup>12)</sup>(外国人データ)。

###### (3) トランスポーター

キザルチニブはP-糖蛋白(P-gp)の基質、及びAC886は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であり、キザルチニブはP-gpを阻害した<sup>13)、14)</sup>(*in vitro*)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性<sup>11)</sup>の急性骨髄性白血病患者を対象に非盲検非対照試験を実施した<sup>15)</sup>。被験者37例に、本剤を1日1回経口投与した。開始用量をキザルチニブとして26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した<sup>16)</sup>。主要評

価項目である治験責任医師判定による複合完全寛解率<sup>注3)</sup>は53.8%(14/26例)であった。主な副作用は、血小板数減少37.8%(14/37例)、心電図QT延長35.1%(13/37例)、発熱性好中球減少症32.4%(12/37例)、貧血27.0%(10/37例)であった。

注1)中央測定機関のPCR法で測定

注2)強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

注3)複合完全寛解率は以下に示すCR、CRp又はCRiのいずれかを達成した患者の割合

CR:骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上、かつ血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、骨外性白血病が認められていない状態

CRp:血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態

CRi:好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満であることを除き、すべてのCRの条件を満たす状態(ただし、血小板数の回復、赤血球及び血小板輸血の有無は問わない)、並びに赤血球又は血小板輸血を行っているが、その他すべてのCR又はCRpの条件を満たす状態

### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験

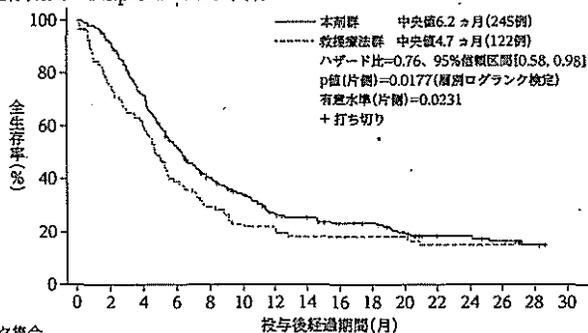
再発又は難治性のFLT3-ITD変異陽性<sup>注4)</sup>の急性骨髄性白血病患者を対象に無作為化非盲検群間比較試験を実施した<sup>16)</sup>。被験者367例を2:1の割合で本剤群又は救援療法群<sup>注5)</sup>に無作為に割り付け(本剤群245例、救援療法群122例)、本剤群には本剤を1日1回経口投与した。開始用量を26.5mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は53mgを投与した<sup>注6)</sup>。主要評価項目である全生存期間の救援療法群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は、0.76[0.58, 0.98]、中央値[95%信頼区間]は、本剤群で6.2[5.3, 7.2]ヵ月、救援療法群で4.7[4.0, 5.5]ヵ月であり、救援療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。また、本剤群における主な副作用は、悪心33.2%(80/241例)、心電図QT延長24.9%(60/241例)、貧血24.9%(60/241例)、血小板減少症21.2%(51/241例)であった。

注4)中央測定機関のPCR法で測定

注5)ミトキサントロン+エトポシド+シタラビン(MEC)、フルダラビン+シタラビン+G-CSF+イダルビシン(FLAG-IDA)、又は低用量シタラビン(LoDAC)のうちいずれか1種類を投与

注6)強いCYP3A阻害剤を併用する際には開始用量をキザルチニブとして17.7mgとし、投与開始2週間後にQTcF値が450msec以下の場合、以降は26.5mgを投与

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合	本剤群	救援療法群
245	224	173
122	89	71
53	48	38
36	27	20
20	16	11
10	7	6

### 17.3 その他

#### 17.3.1 薬物濃度とQT間隔の関連性

国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験の併合解析により、本剤を1日1回反復投与した263例の急性骨髄性白血病患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。血漿中キザルチニブ及びAC886濃度とQTcF間隔との関係をシグモイドEmaxモデルで解析したところ、本剤投与28日目に53mgを投与された131例の患者でQTcFのベースライン値からの延長( $\Delta$ QTcF)は中央値が19.9msec、90%信頼区間の上限が22.0msecと推定された<sup>17)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

キザルチニブは、受容体型チロシンキナーゼであるFLT3に対する阻害作用を有する低分子化合物である。キザルチニブは、ITD変異を有するFLT3に結合し、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、FLT3-ITD変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている<sup>18)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

キザルチニブは、FLT3-ITD変異を有するヒト急性骨髄性白血由来MV4-11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<sup>19)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:キザルチニブ塩酸塩(Quizartinib Hydrochloride)

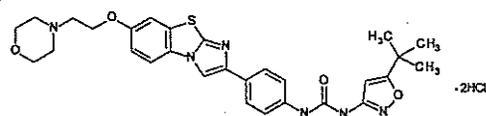
化学名:1-(5-tert-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-(7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-yl)phenyl)urea dihydrochloride

分子式:  $C_{29}H_{32}N_6O_4S \cdot 2HCl$

分子量: 633.59

性状: 白色~薄い灰色又は黄みの薄い灰色の固体

構造式:



融点: 約228℃(分解)

分配係数: 2.32(pKa及びLog Pより算出, pH7.4)

## 20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性を有するので、PTPシートからの取り出し後は速やかに服用すること。

## 21. 包装

〈ヴァンフリタ錠17.7mg〉

(PTP)10錠(10錠×1)

〈ヴァンフリタ錠26.5mg〉

(PTP)10錠(10錠×1)

## 22. 主要文献

- 社内資料:ラット胚・胎児発生毒性試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.6)
- 社内資料:細菌を用いた復帰突然変異試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.4)
- 社内資料:再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料:母集団薬物動態解析(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料:食事の影響試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料:ヒト血漿蛋白結合率試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.4)
- 社内資料:ヒト血液/血漿中濃度比試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.4)
- 社内資料:外国人におけるマスバランス試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料:CYP分子種同定試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.5)
- 社内資料:軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.7)
- 社内資料:CYP3A阻害剤との薬物相互作用試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.8)
- 社内資料:ランソプラゾールとの薬物相互作用試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.9)
- 社内資料:トランスポーターを介した輸送評価試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.3)
- 社内資料:BCRPを介した輸送評価試験
- 社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.13)
- 社内資料:FLT3-ITD変異陽性の再発・難治性急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.12)
- 社内資料:血漿中濃度とQT間隔との関連性(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- Zarrinkar PP, et al.: Blood. 2009; 114(14): 2984-2992
- 社内資料:FLT3-ITD変異を有するAML細胞株に対する抗腫瘍作用(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL : 0120-189-132  
0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1

貯法：室温保存  
有効期間：24箇月

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤  
エヌトレクチニブカプセル  
創薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

	100mg	200mg
承認番号		
販売開始		

ロズリートレクカプセル100mg  
ロズリートレクカプセル200mg  
ROZLYTREK® Capsules



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、本療法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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロズリートレクカプセル 100mg	ロズリートレクカプセル 200mg
有効成分	1カプセル中 エヌトレクチニブ100mg	1カプセル中 エヌトレクチニブ200mg
添加剤	内容物：無水乳糖、酒石酸、クロスボビドン、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸 カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三酸化鉄	カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色5号

3.2 製剤の性状

販売名	ロズリートレクカプセル 100mg	ロズリートレクカプセル 200mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
色調	うすい黄色	明るい黄赤色
外形		
号数	2号	0号
質量	286mg	546mg
識別コード	ENT100	ENT200

4. 効能又は効果

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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、「17. 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、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。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*NTRK* 融合遺伝子陽性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等を用いること。
- 本剤を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「9.7 小児等」及び「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量 (300mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与)

体表面積 (m <sup>2</sup> )	投与量 (1日1回)
0.43~0.50	100mg
0.51~0.80	200mg
0.81~1.10	300mg
1.11~1.50	400mg
≥1.51	600mg

7. 用法及び用量に関連する注意

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

・成人患者の場合 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	600mg/日
一次減量	400mg/日
二次減量	200mg/日
中止	200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。

・小児患者の場合 減量・中止する場合の投与量

体表面積 (m <sup>2</sup> )	減量レベル	投与量
0.43~0.50	通常投与量	100mg/日
	一次減量	100mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週3日投与
	中止	100mg/日を週3日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
0.51~0.80	通常投与量	200mg/日
	一次減量	200mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週5日投与
	中止	100mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
0.81~1.10	通常投与量	300mg/日
	一次減量	200mg/日
	二次減量	100mg/日
	中止	100mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。
1.11~1.50	通常投与量	400mg/日
	一次減量	300mg/日
	二次減量	200mg/日を週5日投与
	中止	200mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
≥1.51	通常投与量	600mg/日
	一次減量	400mg/日
	二次減量	200mg/日
	中止	200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。

週5日投与及び週3日投与の投与間隔は以下を参考とすること。

週5日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与

週3日投与：月曜、木曜、土曜に投与

・副作用に対する休業、減量及び中止基準

副作用	Grade <sup>(注)</sup>	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害 (QT間隔延長を除く)	全Grade	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	
QT間隔延長	Grade2の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休業し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade3の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休業する。 ・7日以内に回復した場合、1用量レベル減量して投与再開する。 ・7日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade4の場合	投与中止する。	
認知障害、運動失調	Grade2以上の場合	・初発の場合、Grade1以下又はベースラインに回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。	
失神	全Grade	・初発の場合、ベースラインに回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。	
貧血又は好中球減少	Grade3の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。	
	Grade4の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	
間質性肺疾患	Grade1又は2の場合	・初発の場合、ベースラインに回復するまで休業し、回復後、同一用量で投与再開する。 ・再発した場合、投与中止する。	
	Grade3又は4の場合	投与中止する。	
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 心臓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 (心電図、心エコー等)、CK等の検査を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

エヌトレクチニブは主に肝臓で代謝されて排泄されるため、肝機能障害はエヌトレクチニブ及びその主活性代謝物M5の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

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。ラットを用いた試験において、外表及び骨格異常等が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、主活性代謝物であるM5はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性はある。

9.7 小児等

小児等に製造販売用製剤である本剤を投与した臨床試験は実施していない。また、4歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。

また、幼若ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で中枢神経毒性及び成長発達遅延 (体重増加量の減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延及び神経行動学的検査における反応時間の延長等) が報告されている<sup>1)</sup>。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤はCYP3Aの阻害作用を示す。[16.4参照]

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム等 グレープフルーツジュース [16.4、16.7.1参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、モダフィニル等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	CYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、シンバスタチン、リパロキサパン等 [16.7.3参照]	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、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓障害 (4.8%)

心不全、心室性期外収縮、心筋炎等の心臓障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 QT間隔延長 (頻度不明)

11.1.3 認知障害、運動失調 (28.6%)

認知障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、幻覚、運動失調、構語障害等があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺疾患 (1.6%)

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚異常 (46.0%)、めまい (30.2%)、錯感覚、末梢性ニューロパチー	感覚鈍麻、不眠症	失神、知覚過敏、頭痛	

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
消化器	便秘 (28.6%)、下痢 (27.0%)	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹痛	胃食道逆流性疾患、消化不良、腹部膨満、放屁、嚥下障害、食欲減退	
泌尿器	血中クレアチニン増加		尿失禁、尿路感染	
肝臓		AST増加、ALT増加、ALP増加	血中乳酸脱水素酵素増加	
血液	貧血 (20.6%)	好中球減少、白血球減少	リンパ球減少、血小板減少	
循環器			低血圧	
皮膚		発疹	光線過敏性反応、皮膚疼痛、皮膚乾燥	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋力低下	筋骨格痛、筋痙攣	
呼吸器		呼吸困難	胸水、咳嗽	肺感染
眼		霧視	羞明	
代謝		高尿酸血症		
内分泌系			甲状腺機能低下症	
その他	疲労 (38.1%)、浮腫 (27.0%)、体重増加 (22.2%)		腫脹、疼痛、脱水、体重減少、発熱	

注) 発現頻度は国際共同第II相試験 (STARTRK-2試験) のNTRK融合遺伝子陽性の固形癌患者の結果より算出した。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた小核試験において臨床曝露量の約3.7倍に相当する用量で陰性であったが、*in vitro*染色体異常試験において臨床曝露量の約8.6倍に相当する濃度で異数性誘発が報告されている<sup>2)</sup>。[9.4.2参照]

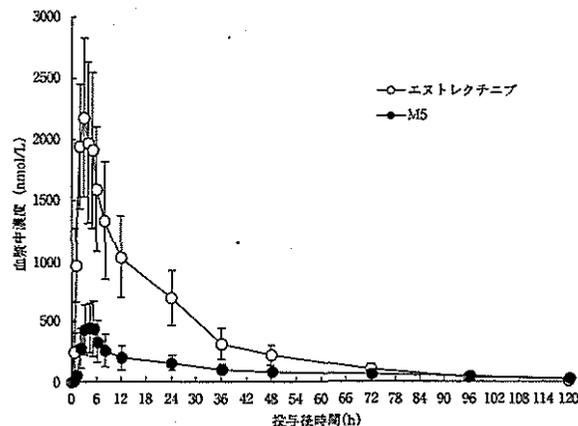
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5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<sup>3)</sup>。

日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差, n=12)



日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の薬物動態パラメータ<sup>注1)</sup>

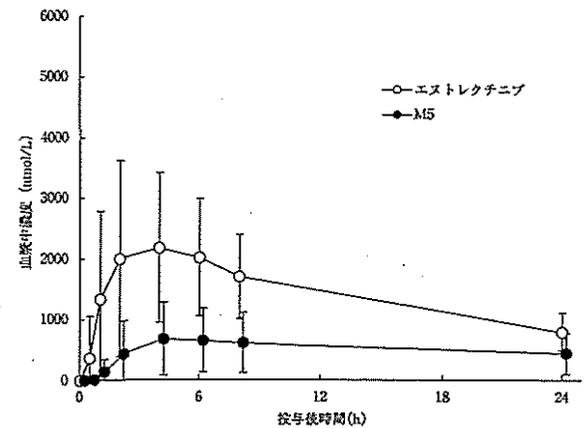
	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (nmol/L·h)
エヌトレクチニブ (n=12)	3.00 (2.00 - 5.00)	2170 (39.6)	18.3 (19.6)	40800 (47.2)
M5 (n=12)	3.50 (3.00 - 5.00)	430 (48.4)	40.6 (20.5)	12600 (47.0)

注1) T<sub>max</sub>は中央値 (範囲) で示し、その他のパラメータは幾何平均値 (%幾何変動係数) で示した。

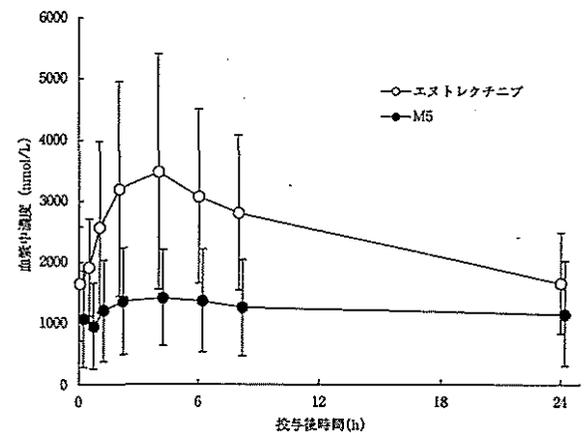
#### 16.1.2 反復投与

NTRK1/2/3、ROSI又はALK融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第I相試験 (STARTRK-1) において、癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5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<sup>4)</sup> (外国人データ)。投与1日目及び14日目のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値 (%幾何変動係数) はそれぞれ1.35 (47.0%) 及び1.55 (49.1%)、M5の蓄積率はそれぞれ2.08 (81.7%) 及び2.84 (93.1%) であり、中程度～高度のばらつきを示した。

癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差) 投与1日目 (n=18)



投与14日目 (n=15)



癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の薬物動態パラメータ<sup>注1)</sup>

		T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>0-24</sub> (nmol/L·h)
投与1日目	エヌトレクチニブ (n=18)	4.00 (2.00 - 8.00)	2250 (57.5)	31800 <sup>注2)</sup> (47.7)
	M5 (n=18)	4.00 (2.00 - 24.0)	622 (79.2)	10200 <sup>注2)</sup> (81.5)
投与14日目	エヌトレクチニブ (n=12)	4.00 (2.00 - 6.00)	3130 (80.3)	48000 <sup>注3)</sup> (76.5)
	M5 (n=12)	4.00 (0.580 - 24.0)	1250 (89.6)	24000 <sup>注3)</sup> (97.4)

注2) n=16

注3) n=9

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性45例に本剤600mgを食後(高脂肪、高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時投与に対するエヌトレクチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与)[90%CI]は、それぞれ1.06 [0.989, 1.15]及び1.15 [1.07, 1.24]であった<sup>5)</sup>(外国人データ)。

### 16.3 分布

エヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿蛋白結合率はいずれも99%以上であり、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった<sup>6)</sup>(*in vitro*)。

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-エヌトレクチニブ600mgを空腹時に単回経口投与したときの分布容積(V<sub>d</sub>/F)は、961Lであった<sup>7)</sup>(外国人データ)。

### 16.4 代謝

本剤は、肝臓において、主としてCYP3A4によって代謝され、エヌトレクチニブと同程度のキナーゼ阻害活性を示すM5が生成する<sup>8),9)</sup>(*in vitro*)。[10.参照]

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-エヌトレクチニブ600mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中に主にエヌトレクチニブの未変化体、N-グルクロン酸抱合体及びM5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68.6、18.6及び11.5%)<sup>7)</sup>(外国人データ)。

### 16.5 排泄

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-エヌトレクチニブ600mgを単回経口投与したとき、投与後312時間までに糞中へ82.9%、尿中へ3.06%の放射能が排泄された。また、投与後264時間までに糞中へ排泄されたエヌトレクチニブの未変化体及びM5の割合は、投与量に対してそれぞれ35.7%及び22.1%であった<sup>7)</sup>(外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 小児

国際共同第Ⅱ相試験(STARTRK-2試験)、海外第Ⅰ相試験(STARTRK-1試験)及び海外第Ⅰ/Ib相試験(STARTRK-NG試験)に組み入れられた4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤300mg/m<sup>2</sup>を1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC(エヌトレクチニブ及びM5の和)の比は、0.8~1.2の範囲内であった。また、上記の母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤を体表面積の区分ごとの用量で1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC(エヌトレクチニブ及びM5の和)の比は、体表面積が0.43~0.50m<sup>2</sup>の範囲では0.65~0.74であった一方、体表面積が0.51~1.50m<sup>2</sup>の範囲では0.85~1.28であった<sup>10)</sup>。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性9例に、本剤100mg<sup>11)</sup>をCYP3A阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与したとき、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.73 [1.37, 2.18]及び6.04 [4.54, 8.04]であった<sup>11)</sup>(外国人データ)。[10.2参照]

注4) 本剤の承認された用法及び用量(成人)は、エヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。

#### 16.7.2 リファンピシン

健康成人男性10例に、本剤600mgをCYP3A誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.444 [0.353, 0.559]及び0.233 [0.184, 0.295]であった<sup>11)</sup>(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.3 ミダゾラム

固形癌患者10例に、本剤600mgを1日1回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したとき、ミダゾラムのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.786 [0.659, 0.937]及び1.50 [1.29, 1.73]であった<sup>12)</sup>(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.4 その他

健康成人男性10例に、本剤600mgをP-gp基質薬であるジゴキシン0.5mgと単回併用投与したとき、ジゴキシンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.28 [0.982, 1.67]及び1.18 [1.06, 1.32]であった<sup>13)</sup>(外国人データ)。

健康成人男性19例に、本剤600mgをプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと単回併用投与したとき、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.765 [0.676, 0.866]及び0.745 [0.647, 0.859]であった<sup>14)</sup>(外国人データ)。

エヌトレクチニブはP-gpの基質であり、BCRP、OATP1B1及びMATE1を阻害した。また、M5はP-gp及びBCRPの基質であり、MATE1を阻害した<sup>15)</sup>(*in vitro*)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(STARTRK-2試験)

18歳以上のNTRK、ROSI又はALK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、NTRK融合遺伝子陽性<sup>16)</sup>の進行・再発の固形癌患者51例(うち日本人1例)に本剤1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は56.9%(95%信頼区間:42.3~70.7%)であった<sup>16)</sup>。

注1) NTRK融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認されたFoundationOne<sup>®</sup>CDxがんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

©Foundation Medicine, Inc. (米国)登録商標

NTRK融合遺伝子陽性患者の奏効率(癌種別)

癌種	奏効例数/実施例数	奏効率(%) (95%信頼区間)
肉腫	6/13	46.2 (19.22-74.87)
非小細胞肺癌	6/9	66.7 (29.93-92.51)
乳癌	5/6	83.3 (35.88-99.58)
乳腺相似分沁癌	5/6	83.3 (35.88-99.58)
甲状腺癌	1/5	20.0 (0.51-71.64)
結腸・直腸癌	1/3	33.3 (0.84-90.57)
神経内分泌腫瘍	1/3	33.3 (0.84-90.57)
膀胱癌	2/3	66.7 (9.43-99.16)
婦人科癌	1/2	50.0 (1.26-98.74)
胆管細胞癌	-	100.0 (2.50-100.0)

副作用発現頻度は、90.5%(57/63例)であった。主な副作用は、味覚異常46.0%(29/63例)、疲労38.1%(24/63例)、便秘28.6%(18/63例)、下痢27.0%(17/63例)、浮動性めまい25.4%(16/63例)、末梢性浮腫25.4%(16/63例)、体重増加22.2%(14/63例)であった。

### 17.1.2 海外第 I / Ib 相試験 (STARTRK-NG 試験)

22歳未満の *NTRK*、*ROSI* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の小児固形癌患者を対象とした海外第 I / Ib 相試験において、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者5例に本剤 (製造販売用製剤とは異なる製剤) が投与された<sup>16)</sup>。

年齢	癌腫	用量 <sup>注2)</sup> (mg/m <sup>2</sup> )	最良総合 効果 <sup>注3)</sup>
0	乳児型線維肉腫	400	SD
3	類表皮性膠芽腫	550	CR
4	高グレード神経膠腫	400	PR
4	悪性黒色腫	400	PR
4	乳児型線維肉腫	750	PR

注2) 本剤との生物学的同等性が示されていない製剤が用いられた。本剤の承認された用法及び用量 (小児) は、エヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>であり、4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定された。

注3) 類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫以外は RECIST ver.1.1、類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫は RANO 規準に基づき、治験責任医師により判定した。

副作用発現頻度は、100.0% (5/5例) であった。主な副作用は、白血球数減少100.0% (5/5例)、貧血80.0% (4/5例)、好中球数減少60.0% (3/5例)、体重増加40.0% (2/5例)、傾眠40.0% (2/5例)、食欲亢進40.0% (2/5例) であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

エヌトレクチニブは、トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) 等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。エヌトレクチニブは、TRK 融合蛋白等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている<sup>17)-19)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍作用

エヌトレクチニブは、*in vitro* において、TRK 融合蛋白を発現するヒト非小細胞肺癌由来 CUTO-3 細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来 KM12 細胞株等の複数のヒト悪性腫瘍由来細胞株の増殖を抑制した。また、エヌトレクチニブは、*in vivo* において、TRK 融合蛋白を発現する CUTO-3 及び KM12 細胞株、頭頸部癌患者由来 CTG-0798 腫瘍組織片、肉腫患者由来 G002 腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウス又は重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>20)-22)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エヌトレクチニブ (Entrectinib) (JAN)

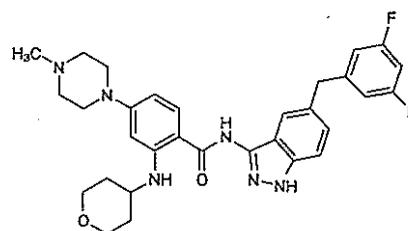
化学名：*N*-[5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl]-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

分子式：C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

分子量：560.64

性状：白色～帯赤白色の粉末又は塊のある粉末である。エタノール (95) にやや溶けにくく、アセトニトリル及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融点：198~201℃

## 20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿しやすいので、開栓後は湿気を避けて保存すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

## 22. 包装

(ロズリートレカプセル100mg)

30カプセル (バラ、乾燥剤入り)

(ロズリートレカプセル200mg)

90カプセル (バラ、乾燥剤入り)

## 23. 主要文献

- 1) 幼若ラットを用いた13週間試験 (4週間回復性試験) (2019年6月承認、CTD 2.6.6.7.3)
- 2) 遺伝毒性試験 (2019年6月承認、CTD 2.6.6.4)
- 3) 社内資料：日本人 (健康成人) における薬物動態
- 4) STARTRK-1試験 (2019年6月承認、CTD 2.7.2.1.1)
- 5) RXDX-101-15試験 (2019年6月承認、CTD 2.7.1.2.2.5)
- 6) *In vitro* 蛋白結合 (2019年6月承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 7) RXDX-101-05試験 (2019年6月承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3)
- 8) 代謝 (動物種間の比較) (2019年6月承認、CTD 2.6.4.5)
- 9) キナーゼ阻害活性 (2019年6月承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 10) 社内資料：小児の用法用量
- 11) RXDX-101-12試験 (2019年6月承認、CTD 2.7.2.2.2.2)
- 12) RXDX-101-14試験 (2019年6月承認、CTD 2.7.2.2.2.4)
- 13) RXDX-101-13試験 (2019年6月承認、CTD 2.7.2.2.2.3)
- 14) RXDX-101-09試験 (2019年6月承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 15) トランスポーターを介した *in vitro* 輸送 (2019年6月承認、CTD 2.6.4.7.5)
- 16) *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん (2019年6月承認、CTD 2.7.3.1.2.7.3.2, 2.7.3.3)
- 17) Ardini E, et al. Mol Cancer Ther. 2016;15:628-39.
- 18) Menichincheri M, et al. J Med Chem. 2016;59:3392-408.
- 19) Smith KM, et al. Mol Cancer Ther. 2018;17:455-63.
- 20) TRK 融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果 (2019年6月承認、CTD 2.6.2.2.4.1)
- 21) Cook PJ, et al. Nat Commun. 2017;8:15987.
- 22) 頭蓋内移植モデルにおける抗腫瘍効果 (2019年6月承認、CTD 2.6.2.2.4.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部  
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1  
電話：0120-189706  
Fax：0120-189705  
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



**中外製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

## 生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課

### 1 改正の趣旨

- 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、必要な基準を設けることができることとされている。
- 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。）により示されている。
- 今般、基準告示の「組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）」及び「乾燥濃縮人プロトロンビン複合体」の規定の一部において、科学的知見の集積に伴い、所要の改正を行う。

### 2 改正の内容

- 基準告示中、医薬品各条の部「組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）」及び「乾燥濃縮人プロトロンビン複合体」の規定について、科学的知見に基づき基準の一部を改正する。

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(令和元年6月20日薬事分科会)

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

**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	デフィブロチドナトリウム	肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)	日本新薬株式会社	R1.5.16
2	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	血管新生緑内障	バイエル薬品株式会社	指定 手続き中
3	larotrectinib	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癌	バイエル薬品株式会社	R1.5.30
4	カプマチニブ塩酸塩水和物	MET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌	ノバルティスファーマ株式会社	R1.5.30
5	アレクチニブ塩酸塩	ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫	中外製薬株式会社	R1.5.30

## (参考)

### 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

#### 1 制度の主旨

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

#### 2 制度の概要

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

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

##### [指定基準]

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

##### (1) 助成金の交付

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

##### (2) 税制措置

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

##### (3) 指導・助言

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

##### (4) 優先的な治験相談及び審査

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

##### (5) 再審査期間の延長

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

希少疾病用医薬品概要

名称	デフィプロチドナトリウム
予定される 効能・効果	肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）
申請者名	日本新薬株式会社
対象疾患に ついて	<p>肝類洞閉塞症候群は肝中心静脈閉塞症（VOD）とも呼ばれ、造血幹細胞移植（HSCT）前の骨髄破壊的前処置、化学療法剤投与や放射線照射により類洞内皮細胞が傷害をうけることから発症し、肝中心静脈の狭小化、閉塞がおこる疾患である。高ビリルビン血症、腹水、肝腫大、右上腹部痛及び体重増加等の特徴的な症状を生じ、重症化して腎不全や呼吸不全などの多臓器不全を伴うと約8割が致死的な転帰をとるとの報告もある。</p> <p>国内調査によるVOD発症率と国内HSCTの年間報告件数より推定される年間のVOD患者数は、同種HSCT後で396例、自家HSCT後で7例で、合計403例である。また、VOD発症率が報告されている化学療法剤の推定使用数及び原疾患の推定患者数より推定される化学療法/放射線照射後VOD患者の年間推定患者数は、23～58例である。したがって、国内におけるVOD推定患者数は年間461例であり、希少疾病用医薬品指定条件である50000人未満である。</p>
医療上の 必要性、 開発状況等 について	<p>VODは致死率の高い疾患であるにも関わらず、国内ではVOD治療の適応をもつ薬剤は承認されておらず、確立されたVODの治療法もない。現状では、効果が限定的で出血などのリスクも高い薬剤（ヘパリンや組織プラスミノゲン活性化因子など）が使用されている場合もある。</p> <p>海外においては、本剤がFDA及びEMAによりVOD治療及び予防を適応としてオーファン指定され、2013年に欧州で、2016年に米国でHSCT後の重症VODの治療薬として承認されている。欧米の診療ガイドラインでは、VODの特異的治療薬として、本剤が唯一推奨されている。</p> <p>そのため、日本造血細胞移植学会から医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議にVODを適応とした本剤の開発要望が出され、2017年8月に日本新薬株式会社に対して開発要請が行われている。</p> <p>本剤のVOD治療効果については、海外第III相臨床試験において、HSCT後重症VOD患者のHSCT後100日生存率（95.1%信頼区間）は、本剤投与群38.2（28.8～47.6）%、ヒストリカルコントロール（HC）群25.0（9.9～40.1）%であり、群間差23.0（5.2～40.8）%の信頼区間下限値が0を超えることから、本剤投与によりHCと比較して生存率が有意に改善されることが示された。また、その効果は他の海外臨床試験成績によっても支持されている。</p> <p>日本人を対象とした第I相医師主導治験では、健康成人に対する安全性が確認され、本剤の薬物動態が日本人と外国人で類似していること及び日本人に対する安全性が示された。また、日本人HSCT後VOD患者を対象とした第II相医師主導治験では、HSCT後100日生存率（95%信頼区間）が事前に設定した治療効果の有無の基準（30%）を超える47.4（24.4～67.3）%を示し治療効果が示唆された。また、重症VOD患者におけるHSCT後100日生存率は38.5（14.1～62.8）%であり、海外第III相臨床試験の成績と同程度であった。</p> <p>さらに、海外第III相拡大アクセス試験では、HSCT施行なしに化学療法後に発症したVOD患者に対して、HSCT後VOD患者よりも高い生存率を示し有効性が示唆された。</p> <p>以上の成績をもとに、2019年10月17日に製造販売承認申請を実施し、現在審査中である。また、本剤は、HSCT後VODを予定される効能・効果として、2018年9月に希少疾病用医薬品指定〔指定番号（30薬）第419号〕されている。</p>

希少疾病用医薬品概要

名称	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
予定される効能・効果	血管新生緑内障（neovascular glaucoma: NVG）
申請者名	バイエル薬品株式会社 代表取締役社長 ハイケ・プリンツ
対象疾患について	NVG は、本邦における患者数 20,563 人と想定される希少疾病であり、失明のリスクを有する難治性の疾患である。NVG は、網膜虚血をきたす眼疾患を原因疾患とし、前眼部の虹彩及び隅角の新生血管形成により房水の排出が阻害されて眼圧が上昇する続発緑内障である。NVG の網膜虚血の治療には、汎網膜光凝固術（panretinal photocoagulation: PRP）が広く用いられているが、PRP による新生血管の退縮は即効性がなく、その間に隅角の閉塞が進み閉塞隅角期へと進行してしまうことがある。PRP で眼圧コントロールが不十分な場合は、並行して眼圧下降薬が用いられているものの、効果の面であくまでも補助的な位置付けである。PRP 及び薬物治療で眼圧下降を試みても高眼圧が持続する場合や、隅角の癒着により房水の流出が妨げられている場合には、観血的な治療が必要となるが、新生血管が残存した状態では、術中・術後に出血を起こすことがある上、眼圧コントロール困難な症例が多い。このように、これまでの治療法では、前眼部新生血管及び高眼圧状態が遷延し視神経障害が進行することにより失明に至る症例はまれではなく、NVG の視機能予後は不良である。
医療上の必要性、開発状況等について	NVG の病態には血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を介した血管新生の異常な亢進が深く関わっていることが知られており、多くの臨床研究において、抗 VEGF 薬の一つである抗悪性腫瘍剤のベバシズマブを硝子体内投与することにより、NVG 患者の眼圧を速やかに下降させることが報告されている。さらに、観血的な治療を行う際、術中・術後の出血に関する合併症を減少し、術後成績を向上させることも期待されている。しかしながら、現時点で NVG の適応を有する抗 VEGF 薬は存在せず、実臨床ではベバシズマブが適応外使用されている。 このような現状を踏まえ、高い抗 VEGF 作用を有するアフリベルセプトについて、NVG に対する本邦での開発計画を立案し、偽注射を対照群とした国内第Ⅲ相無作為化二重遮蔽比較対象試験（17584 試験）を実施した。17584 試験の結果、一貫して本剤の有効性を支持する成績が得られており、更に本剤の NVG 患者に対

	<p>する安全性が示されたが、主要評価項目である「本剤投与1週後のベースラインからの眼圧の変化量」において、本剤群の偽注射群に対する優越性が検証されなかった。要因として、併用を可能としていた、全身性の眼圧下降薬の影響が示唆されたため、これを排した条件下で追加試験(19652試験)を実施することとした。19652試験では、全身性の眼圧下降薬及びPRPの影響を排した条件下での、NVGに対する本剤の有効性及び安全性を確認した。これら2試験で構成される臨床データパッケージにより、NVGを適応症とした承認事項一部変更承認申請を行う計画については、医薬品追加相談にて総合機構の同意を得ている。なお、本適応症について現時点で海外での開発は計画していない。</p>
--	---

希少疾病用医薬品概要

名称	larotrectinib
予定される効能・効果	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癌
申請者名	バイエル薬品株式会社
対象疾患について	<p>Driver oncogene である神経栄養因子受容体キナーゼ (NTRK) 融合遺伝子は、成人・小児を問わず、さまざまな癌腫で極めて低頻度ながらも認められ、発生頻度は概ね 1%未満であるとされている。一方、乳児線維肉腫、分泌性乳癌、及び乳腺相似分泌癌など一部の希少癌では、高頻度で認められるとの報告がある。</p> <p>各癌腫における NTRK 融合遺伝子の陽性頻度を踏まえると、本邦における NTRK 融合遺伝子を有する固形癌の患者数は、最大でも約 26,000 人と推定される。</p>
医療上の必要性、開発状況等について	<p>現時点では、標準療法に不応又は不耐容の NTRK 融合遺伝子を有する固形癌患者においては、癌腫ごとの治療体系に基づき、NTRK 融合遺伝子を標的としない化学療法等が行われているが、治療効果は限られている。</p> <p>本剤は NTRK 遺伝子がコードするトロポミオシン関連キナーゼ (TRK) を標的とする、強力かつ極めて選択性の高い経口 TRK 阻害剤であり、NTRK 融合遺伝子を有する固形癌患者において、年齢や癌腫によらず一貫して高い奏効率、持続的な奏効及び優れた忍容性を示した。</p> <p>本剤の臨床開発については、海外第 I 相用量漸増試験により成人推奨用量が決定された後、成人患者において国際共同第 II 相試験 (NAVIGATE 試験) 及び小児患者において国際共同第 I / II 相試験 (SCOUT 試験) が実施されている。米国および EU では、これら 3 試験で集積されたデータに基づき、それぞれ 2018 年 3 月及び 8 月に承認申請を行った。米国では、NTRK 融合遺伝子を有する固形癌において癌腫横断的な適応で同年 11 月に承認された。</p> <p>本邦においては上述の NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験に参加し、できる限り早期の承認申請を計画している。</p>

希少疾病用医薬品等概要

<p>名 称</p>	<p>開発記号：INC280                  INN：capmatinib                  JAN：カプマチニブ塩酸塩水和物                  化学名：2-フルオロ-N-メチル-4-{7-[(キノリン-6-イル)メチル]イミダゾ                  [1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル}ベンズアミド 二塩酸塩一水和物</p>
<p>予定される 効能・ 効果</p>	<p>MET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌</p>
<p>申請者名</p>	<p>ノバルティスファーマ株式会社</p>
<p>対象疾患 について</p>	<p><b>MET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）の病因及び病態</b>                  肺癌は国内外でがん死亡要因の1位である。肺癌の80%以上はNSCLCとされ、NSCLCの65%以上は診断時には既に病期が進行しており、生存期間の中央値は1年と予後が悪い。NSCLCで報告されているMET遺伝子変異であるMETエクソン14スキッピング変異は、NSCLCにおける発癌ドライバー因子として注目されており、予後不良因子であることが示されている。</p> <p><b>疫学</b>                  NSCLC患者で報告されているMET遺伝子変異のほとんどはMETエクソン14スキッピング変異であり、この頻度は多くても4%程度と考えられることから、MET遺伝子変異陽性のNSCLCは、国内患者数が多くても約5000名と推定される希少疾患である。</p> <p><b>現在の治療法及びその問題点</b>                  EGFRやALKといったドライバー遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者に対しては、そのキナーゼ阻害剤が第一選択薬となっているが、MET遺伝子変異を標的とした治療法は承認されていない。また、進行NSCLC患者に対する新規治療法である免疫チェックポイント阻害剤の単剤療法及び化学療法との併用療法は、ドライバー遺伝子変異陽性患者に対しては国内の肺癌診療ガイドラインで「推奨度決定不能」とされており、従来の標準的な一次治療である化学療法の成績は十分でない。さらに、二次以降の治療選択肢である化学療法の単剤療法及び併用療法、並びに免疫チェックポイント阻害剤の単剤療法でも十分な成績は得られていない。したがって、MET遺伝子変異を標的とした高い有効性が期待できる治療薬の開発が望まれている。</p>

<p>対象疾患に対する本剤の効能・効果等について</p>	<p>カプマチニブの薬理学的特性</p> <p>カプマチニブはMETに対する強力かつ選択的な阻害剤である。カプマチニブの活性は、MET経路を介するシグナル伝達を阻害することが示されている。METエクソン14スキッピング変異を有するNSCLCの患者由来組織異種移植モデル（PDXモデル）を用いた<i>in vivo</i>の検討で、カプマチニブによる腫瘍退縮が認められた。</p> <p>主要な臨床試験の概要</p> <p>国際共同第II相試験の予備的解析の結果、MET遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対するカプマチニブ投与は、一次治療、及び二次又は三次治療のいずれとしても既存治療と比べて高い有効性が示唆された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● カプマチニブによる二次又は三次治療では、主要評価項目である盲検化された独立画像判定機関判定に基づく奏効率（ORR）（95%CI）は39.1%（27.6%，51.6%）であり、95%CIの下限值は、NSCLC患者に対する既存の二次治療でのORRの成績に基づき設定した閾値（25%）を有意に上回った。</li> <li>● カプマチニブによる一次治療では、主要評価項目である盲検化された独立画像判定機関判定に基づくORR（95%CI）は71.4%（51.3%，86.8%）であり、95%CIの下限值は、NSCLC患者に対する従来的一次治療でのORRの成績に基づき設定した閾値（35%）を有意に上回った。</li> <li>● 一次治療及び二次又は三次治療のいずれでも、ほとんどの被験者でカプマチニブによる腫瘍縮小が認められ、脳転移に対する予備的効果も示された。</li> <li>● 一次治療の有効性は二次又は三次治療を上回ることから、MET遺伝子変異陽性のNSCLCを早期に診断し、標的治療を開始することが重要であると考えられた。</li> <li>● 有害事象はほとんどの被験者で認められたが、概して管理可能であった。</li> <li>● 日本人でのカプマチニブの有効性及び安全性に、全体との明らかな差異は認められなかった。</li> </ul>
------------------------------	--

希少疾病用医薬品等概要

名称	アレクチニブ塩酸塩
予定される 効能・効果	ALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫
申請者名	中外製薬株式会社
対象疾患に ついて	<ul style="list-style-type: none"> <li>未分化大細胞リンパ腫（以下、ALCL）は、細胞表面抗原 CD30 の一様な発現を特徴とする成熟 T 及び NK 細胞リンパ腫の亜型である。厚生労働省の平成26年患者調査によると、国内の小児を含む悪性リンパ腫の推計患者数は64,000人であると報告されている。国内における ALCL の発症頻度は、悪性リンパ腫のうち 1.5～2.0%と報告されており、ALCL の内、約半数が ALK 陽性と報告されていることから、国内における ALK 陽性 ALCL の総患者数は480～640人と推測される。</li> <li>ALK 陽性 ALCL は他の代表的な T 細胞リンパ腫と比較して予後良好であるが、ALK 陽性 ALCL 患者の20%程度が再発又は難治性であると報告されている。</li> </ul>
医療上の必 要性、開発 状況等につ いて	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドラインで推奨される、初発成人 ALCL に対する標準治療は ALK 陽性と陰性で分かれている点で国内外のガイドラインで差はない。いずれのガイドラインでも ALK 陽性 ALCL の一次治療として推奨される治療は、他の T 細胞リンパ腫と同様に多剤併用化学療法（限局期では放射線療法を追加）である。</li> <li>再発・難治性 ALCL に対して推奨される標準治療は、NCCN ガイドラインでは臨床試験への参加が第一選択肢とされており、臨床試験への参加以外の選択肢としてプレントキシマブ ベドチンを含む種々の治療レジメンが記載されている。造血器腫瘍診療ガイドラインでも一次治療で PR 以下の患者に対する治療として臨床試験への参加又は救援療法の実施が記載されており、再発又は難治性の CD30陽性 ALCL に対してはプレントキシマブ ベドチンも考慮されることが記載されている。</li> <li>プレキシツマブ ベドチンは再発した ALCL に対して一定の有効性を示しているが、プレキシツマブ ベドチン治療後の造血幹細胞移植も含め、その治療成績は十分に満足できるものではない。したがって、成人 ALCL に対してより高い有効性及び安全性を持つ薬剤の開発が切望される。</li> <li>初発の小児 ALCL に対する標準治療として、小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインでは、欧州及び日本の国際共同臨床試験により有効性及び安全性が確認された ALCL99が記載されている。</li> <li>初発の小児 ALCL に対する治療成績は概ね良好であるものの、再発患者に対する治療法の確立が課題となっている。</li> <li>小児の再発又は難治性 ALCL に対するいくつかの治療が開発されてきているものの、いずれも標準的な治療としては確立しておらず、小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインでも再発又は難治性の小児 ALCL に対する標準治療は明記されていない。したがって、ALK 陽性再発又は難治性の小児 ALCL に対する新規治療薬の開発が切望される。</li> <li>国立研究開発法人 日本医療研究開発機構の「革新的がん医療実用化研究事業」として、2015年5月より、医師主導第Ⅱ相試験（以下、ALC-ALCL 試験）が国立病院機構 名古屋医療センター 永井医師により実施された。</li> <li>ALC-ALCL 試験の成績が得られたことから、2019年6月に「再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。</li> </ul>

20XX年X月作成(第1版)

貯法：遮光・室温保存  
使用期限：外箱等に記載創薬  
処方箋医薬品<sup>特</sup>

抗精神病剤

# ロナセンテープ<sup>®</sup>20mg

# ロナセンテープ<sup>®</sup>30mg

# ロナセンテープ<sup>®</sup>40mg

## LONASEN<sup>®</sup>

日本標準商品分類番号

871179

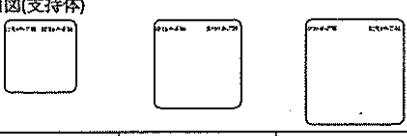
	20mg	30mg	40mg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2008年1月		

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること      プロナンセリン経皮吸収型製剤

## 禁忌(次の患者には使用しないこと)

- (1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
- (2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にあり患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- (3) アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)〔「相互作用」の項参照〕
- (4) アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く)(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル)、テラプレビル、コビスタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (5) 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	ロナセンテープ 20mg	ロナセンテープ 30mg	ロナセンテープ 40mg
有効成分	1枚中プロナンセリン20mg	1枚中プロナンセリン30mg	1枚中プロナンセリン40mg
添加物	ミリスチン酸イソプロピル、ジブチルヒドロキシトルエン、その他4成分		
色・剤形	白色半透明～微黄色半透明のテープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。		
外形	断面図 		
	平面図(ライナー) 		
	平面図(支持体) 		
大きさ	62.4mm×62.4mm	76.3mm×76.3mm	90.6mm×85.6mm
面積	38.6cm <sup>2</sup>	57.9cm <sup>2</sup>	77.2cm <sup>2</sup>

## 効能・効果

## 統合失調症

## 用法・用量

通常、成人にはプロナンセリンとして40mgを1日1回貼付するが、患者の状態に応じて最大80mgを1日1回貼付することもできる。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量は80mgを超えないこと。

本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24時間ごとに貼り替える。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

プロナンセリン経口製剤から本剤へ切り替える場合には、次の投与予定時刻に切り替え可能であるが、患者の状態を十分観察すること。切り替えに際しては、「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。

本剤からプロナンセリン経口製剤へ切り替える場合には、プロナンセリン経口製剤の用法・用量に従って、1回4mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量すること。

なお、プロナンセリン経口製剤と本剤を同時期に投与することにより過量投与にならないよう注意すること。

## ■使用上の注意

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)

- (1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕
- (2) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
- (4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (6) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (9) 薬物過敏症の患者
- (10) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすい。〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 1日貼付量を遵守し、本剤の貼付量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (3) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4を強く阻害する薬剤(アゾール系抗真菌剤、HIVプロテアーゼ阻害剤)を投与中の患者に本剤を投与しないこと〔「相互作用」の項参照〕。また、それ以外でも肝障害のある患者〔「慎重投与」の項参照〕、高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕、CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (5) 本剤の使用により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤使用中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注

意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

(6)本剤の使用に際し、あらかじめ上記(5)の副作用が発現するおそれがあることを、患者及びその家族に十分説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに使用を中止し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

(7)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に使用する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

(8)本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、適切な処置を行うか、本剤を休薬又は本剤の使用を中止すること。

(9)光線過敏症が発現するおそれがあるので、衣服で覆う等、貼付部位への直射日光を避けること。また、本剤を剥がした後1~2週間は、貼付していた部位への直射日光を避けること。〔動物実験(モルモット)で皮膚光感作性が認められている。「その他の注意」の項参照〕

### 3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。〔「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
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) (ボスミン)	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起すことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 $\alpha$ 、 $\beta$ -受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により、 $\beta$ -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
CYP3A4を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く) イトラコナゾール(イトリゾール) ボリコナゾール(ブイフェンド) ミコナゾール(フロリード) フルコナゾール(ジフルカン) ホスフルコナゾール(プロゾフ) HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) インジナビル(クリキシバン) ロピナビル・リトナビル配合剤(カレトラ) ネルフィナビル(ピラセプト) サキナビル(インビラーゼ) ダルナビル(プリジスタ) アタザナビル(レイアタツツ) ホスアンブレナビル(レクシヴァ) テラプレビル(テラビック) コビスタット(スタリビルド)	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕

#### (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
中枢神経抑制剤 アルコール	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチン等	相互に作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量あるいは低用量から開始するなど慎重に使用すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を誘導するため、クリアランスが増加する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕

### 4. 副作用

国際共同第3相試験における安全性解析対象例 521 例中(日本人患者 139 例を含む)、副作用(臨床検査値異常を含む)が 310 例(日本人患者 94 例を含む)(59.5%)に認められた。主な副作用はパーキンソン症候群(14.0%)、アカシジア(10.9%)、適用部位紅斑(7.7%)等であった。

国内第3相長期投与試験における安全性解析対象例 200 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)が 137 例(68.5%)に認められた。主な副作用は適用部位紅斑(22.0%)、プロラクチン上昇(14.0%)、パーキンソン症候群(12.5%)、適用部位そう痒感(10.0%)、アカシジア(9.0%)、不眠(8.0%)等であった。

#### (1)重大な副作用

##### 1)悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、使用を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

##### 2)遅発性ジスキネジア(頻度不明)

長期使用により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、使用中後も症状が持続することがある。

##### 3)麻痺性イレウス(頻度不明)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるのに注意すること。

##### 4)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがある。このよ

うな場合には使用を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

5)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、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

6)無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)

無顆粒球症、白血球減少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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

7)肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、使用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〕

8)肝機能障害(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP、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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

9)高血糖(0.1%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、使用を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

(2)その他の副作用

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

分類	5%以上	5%未満	頻度不明(注4)
過敏症(注1)		発疹、湿疹、そう痒	
循環器(注2)		血圧上昇、血圧低下、心電図異常(QT間隔の延長、T波の変化等)、徐脈、動悸	起立性低血圧、頻脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心拍数増加、心拍数減少
錐体外路症状(注3)	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等)(13.6%)、アカシジア(静坐不能)(10.4%)	ジスキネジア(構語障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球回転発作、後弓反張等)	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、ビリルビン上昇、肝機能異常、脂肪肝	LDH上昇、ALP上昇
眼		眼の乾燥	調節障害、霧視、羞明
消化器		悪心、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、食欲亢進、上腹部痛、胃不快感、胃炎、胃腸炎、腹痛	腹部膨満感、口唇炎

分類	5%以上	5%未満	頻度不明(注4)
内分泌	プロラクチン上昇		月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全
泌尿器		排尿困難	尿閉、尿失禁、頻尿
精神神経系	統合失調症の悪化	不眠、睡眠障害、眠気、めまい・ふらつき、不安・焦燥感・易刺激性、頭痛、自殺企図、興奮、攻撃性、抑うつ、脱抑制、行動異常、妄想、悪夢、痙攣	過鎮静、幻覚・幻聴、被害妄想、多動、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、会話障害、多弁、緊張、しびれ感
血液		白血球増加、白血球減少	好中球増加、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現
皮膚(適用部位)	紅斑(11.7%)、そう痒感	皮膚炎、湿疹、発疹、丘疹、小水疱、変色、刺激感、乾燥、びらん、皮膚剥脱、蕁麻疹	
その他	体重増加	倦怠感、脱力感、体重減少、CK(CPK)上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血糖上昇、糖尿病、血糖低下、胸痛、口渴、尿中蛋白陽性、上気道感染、発熱、鼻出血、鼻咽頭炎、四肢痛	発汗、咳嗽、多飲、水中毒、顔面浮腫、浮腫、嚥下性肺炎、低体温、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、BUN上昇、BUN減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、尿中ウロビリノゲン陽性、尿糖陽性、脱毛

注1：異常が認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2：観察を十分に行い、慎重に使用すること。

注3：症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

注4：プロナンセリン経口剤のみで認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、一般に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使用すること。

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使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体

外路症状があらわれたとの報告がある。]

(2)授乳中の婦人に使用する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

交付時

(1)包装袋を開封せず交付すること。〔本剤の品質は光の影響を受ける。〕

(2)貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及びその家族に指導すること。〔貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕

貼付部位

(1)本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

(2)創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。

(3)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

貼付時

(1)本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

(2)本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

(3)本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

(4)貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分確認すること。

貼付期間中

(1)本剤が皮膚から一部剥離し粘着力が弱くなった場合は、サージカルテープ等で縁を押さえること。本剤が剥離した場合は、再貼付又は必要に応じて新しいものを貼付すること。

(2)使用済みの製剤は接着面を内側にして貼り合わせた後、小児の手の届かないところに安全に廃棄すること。〔貼付24時間後も製剤中に本剤の成分が残っている。〕

9. その他の注意

(1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

(2)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(3)動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

(4)げっ歯類(マウス、ラット)に104週間経口投与したがん原性試験において、マウス(1mg/kg/日以上)で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット(1mg/kg/日)で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。

(5)動物実験(モルモット)で皮膚光感作性が認められている。

■薬物動態

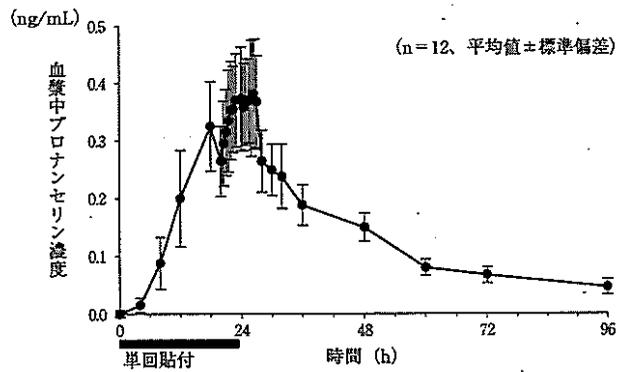
1. 血漿中濃度

(1)単回貼付(健康成人)<sup>1)</sup>

健康成人12例に本剤40mgを上背部に24時間単回貼付したとき、血漿中プロナンセリン濃度は貼付約25時間後に最高濃度(C<sub>max</sub>)に達し、以後緩やかに減少した。

C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
0.42±0.09	13.16±2.77	25.3(22.0-27.0)	41.9±17.0

平均値±標準偏差、\*：中央値(最小値-最大値)

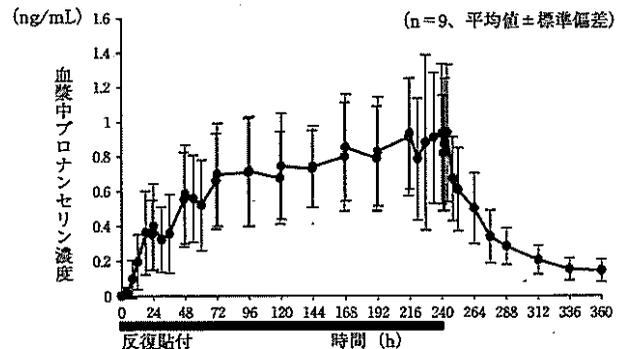


(2)反復貼付(健康成人)<sup>2)</sup>

健康成人9例に本剤40mgに相当する用量を1日1回10日間背部に反復貼付したとき、平均血漿中プロナンセリン濃度は、7日間ではほぼ定常状態に達したと考えられた。定常状態でのプロナンセリン濃度の日内変動は小さく、最終(10回)貼付時のプロナンセリン濃度の最大値(C<sub>max</sub>)と最小値(C<sub>min</sub>)の比は平均1.25であった。

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
初回貼付時	0.41±0.25	0.31±0.18	9.82±5.37	24.0(18-24)	-
最終貼付時	0.96±0.41	0.78±0.36	21.05±9.40	24.0(18-28)	46.4±11.3

平均値±標準偏差、\*：中央値(最小値-最大値)



(3)反復貼付(統合失調症患者)<sup>3)</sup>

統合失調症患者に本剤40mg又は80mgを胸部、腹部、背部のいずれかに1日1回反復貼付したときの平均血漿中プロナンセリン濃度は、用量に比例して増加した。また、貼付1及び2週後の濃度は、いずれの用量でも貼付6週後の濃度の60%及び80%程度だったことから、本剤を統合失調症患者に反復貼付した時の血漿中プロナンセリン濃度は、貼付後2週間程度ではほぼ定常状態に達すると考えられた。

貼付群	本剤40mg		本剤80mg	
時期	例数	濃度 (ng/mL)	例数	濃度 (ng/mL)
1週後	187	0.67±0.38	192	1.32±0.76
2週後	175	0.88±0.52	184	1.83±0.98
6週後	162	1.16±0.81	169	2.23±1.31

平均値±標準偏差

2. 血清蛋白結合率

99.7%以上(in vitro、ヒト血清、10ng/mL～2μg/mL、平衡透析法)<sup>4,5)</sup>

3. 主な代謝産物及び代謝経路

主な代謝産物：7,8位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体 N-脱エチル体<sup>7)</sup>

代謝経路：プロナンセリンは、ピペラジン環のN-脱エチル化及びN-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される。<sup>8)</sup>

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：尿中及び糞便中

排泄率：健康成人(外国人)6例に<sup>14</sup>C-プロナンセリン4mgを朝食2時間後単回経口投与したとき、尿中及び糞便中には、それぞれ投与放射能の約59%及び約30%が排泄された。尿中に未変化体は認められず、主代謝物として数種類のグルクロン

酸抱合体が存在した。また、糞便中には未変化体が少量(糞便中放射能の5%未満)認められた。<sup>7,9)</sup>

5. 代謝酵素(In vitro)

プロナセリンは、主としてCYP3A4で代謝(未変化体のピペラジン環のN-脱エチル化及びシクロオクタン環の酸化)されると考えられる。<sup>9)</sup>

6. 相互作用

プロナセリン経口剤にエリスロマイシン併用時の薬物動態<sup>10)</sup>  
(健康成人12例にプロナセリン2mgを朝食後経口投与)

	T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL) <sup>b)</sup>
単独投与時	2(1-3)	0.26±0.11	14.9±8.5	1.94±1.03
併用投与時 <sup>c)</sup>	3(2-3)	0.63±0.24	27.0±11.0	4.93±1.65

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)プロナセリン投与7日前より投与前日までエリスロマイシン1,200mg/日(分4)を反復経口投与し、プロナセリン投与時はエリスロマイシン300mgを併用

(外国人での成績)

プロナセリン経口剤にケトコナゾール併用時の薬物動態<sup>11)</sup>

(健康成人(外国人)12例にプロナセリン2.5mgを朝食後経口投与)

	T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL) <sup>b)</sup>
単独投与時	3(1-5)	0.32±0.13	20.9±9.0	2.60±1.39
併用投与時 <sup>c)</sup>	4.3(2-5)	4.22±2.05	18.2±5.5	45.17±22.82

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)プロナセリン投与7日前より投与当日までケトコナゾール400mg/日反復経口投与

(注)プロナセリン経口剤の承認された1回用量は4mgから、1日用量は通常8~16mg、最大24mgである。

本剤を貼付したとき、プロナセリンは初回通過効果を受けないため、プロナセリン経口剤を投与したときに比べ、CYP3A4阻害剤・誘導剤併用時の薬物動態への影響は小さいと考えられる。

■臨床成績

1. 国際共同第3相試験<sup>9)</sup>

急性期の統合失調症患者を対象にプラセボ対照の二重盲検治療期(6週間)と非盲検治療期 [52週間(日本)、28週間(日本以外)] から構成される国際共同第3相試験を実施した。

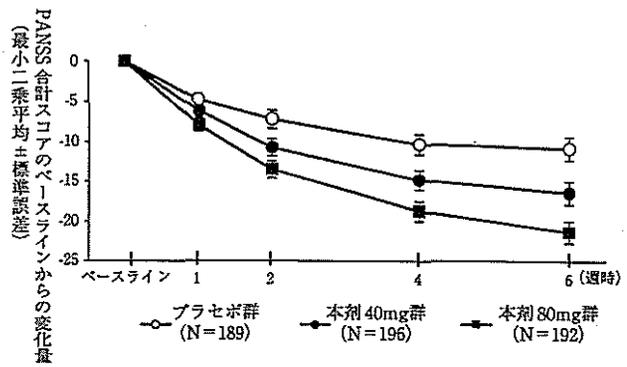
(1)二重盲検治療期で、580例(日本人患者164例を含む)に本剤40mg、80mg又はプラセボを1日1回6週間貼付した。modified Intention-to-treat(以下、mITT)集団のベースラインからの6週時のPositive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)合計スコア変化量は次のとおりであった。本剤40mg群及び80mg群共に、PANSS合計スコアはベースラインから減少し、その変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった。

貼付群	例数 <sup>a)</sup>	PANSS 合計スコア			
		ベースライン (平均値±標準偏差)	変化量(最小二乗平均±標準偏差) <sup>b)</sup>		
			6週時におけるベースラインからの変化量	プラセボ群との比較	
			群間差 [95%信頼区間]	調整p値 <sup>c)</sup>	
プラセボ	189	99.5±13.84	-10.8±1.47		
本剤40mg	196	101.6±15.55	-16.4±1.43	-5.6±2.04 [-9.6, -1.6]	0.007
本剤80mg	192	101.5±14.76	-21.3±1.41	-10.4±2.03 [-14.4, -6.4]	<0.001

a)mITT 集団

b)Mixed Model for Repeated Measuresによる解析

c)Hochbergの方法を用いて多重性を調整



(2)非盲検治療期は二重盲検治療期を完了した患者を対象に継続して実施し、431例(日本人患者102例を含む)に本剤を1日1回、40mg、60mg又は80mgの漸増漸減法で貼付した。28週までのPANSS合計スコアの推移は下表のとおりであった。

評価時期	二重盲検治療期 プラセボ群			二重盲検治療期 40mg群			二重盲検治療期 80mg群		
	例数	PANSS 合計 スコア	ベース ライン からの 変化量	例数	PANSS 合計 スコア	ベース ライン からの 変化量	例数	PANSS 合計 スコア	ベース ライン からの 変化量
開始時	131	84.6±19.98	-	143	80.1±19.23	-	157	78.1±20.28	-
12週時	104	68.7±20.38	-15.3±18.58	109	65.9±17.83	-11.8±13.55	126	67.5±19.03	-10.3±12.88
28週時	83	62.1±21.04	-23.1±20.73	91	59.3±17.81	-18.5±16.09	114	60.8±20.06	-17.0±14.10

平均値±標準偏差

2. 国内第3相長期投与試験<sup>12)</sup>

国内の統合失調症患者を対象に、本剤への直接切り替えによる非盲検52週間長期投与試験を実施した(1日1回、40mg、60mg又は80mgの漸増漸減法)。ロナセン錠単剤6週間投与を経て本剤貼付を開始したコホート、及びすぐに本剤貼付を開始したコホートのPANSS合計スコアは下表のとおりであった。

評価時期	ロナセン錠単剤6週間投与後に 本剤を52週間貼付したコホート			すぐに本剤を52週間貼付した コホート		
	例数	PANSS 合計スコア	ベース ライン からの 変化量	例数	PANSS 合計スコア	ベース ライン からの 変化量
ロナセン錠投与前ベースライン	108	65.7±22.19	-			
ベースライン	97 <sup>a)</sup>	63.6±21.23 <sup>a)</sup>	-	103	67.5±21.34	-
6週時	80	62.9±20.63	-0.6±5.41	95	63.3±19.92	-3.3±7.18
12週時	75	61.1±20.79	-1.9±5.92	88	61.7±20.87	-4.9±10.42
28週時	67	60.3±22.20	-1.2±10.29	69	59.7±20.70	-7.9±12.52
52週時	57	56.0±19.00	-3.5±8.41	60	57.0±21.58	-9.2±15.08
最終評価時(LOCF) <sup>b)</sup>	97	63.5±22.98	-0.1±11.59	103	64.1±23.79	-3.4±15.30

平均値±標準偏差

a)ロナセン錠投与6週時

b)Last Observation Carried Forwardによる解析

治療継続率(95%信頼区間)は、ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤を52週間貼付したコホートの28週で64.9%(54.6~73.5)、52週で58.8%(48.3~67.8)、すぐに本剤を52週間貼付したコホートの28週で66.0%(56.0~74.3)、52週で57.3%(47.2~66.2)であった。

なお、ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤貼付を開始したコホートでは、下表に示す用量でロナセン錠から本剤へ切り替えた。

ロナセン錠最終投与量	本剤開始貼付量
8mg/日	40mg/日
12mg/日	60mg/日
16mg/日	80mg/日

■薬効薬理

1. 薬理作用

動物実験において、次の薬理作用が認められている。

作用の種類 (動物種、投与経路)	EDあるいはED <sub>50</sub> (mg/kg)		備考
	プロナセリン	ハロペリドール	
条件回避反応抑制作用 単回投与(ラット、経口) <sup>13)</sup> 反復投与(ラット、経口) <sup>13)</sup>	ED <sub>50</sub> :0.55 耐性なし	ED <sub>50</sub> :0.62 耐性なし	抗精神病効果と相関
筒坐核内ドパミン投与による運動過多の抑制作用(ラット、経口) <sup>14)</sup>	ED:0.3~3	ED:1, 3	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発前頭前皮質自発発火障害の改善作用(ラット、静脈内) <sup>14)</sup>	ED:1	—	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用(ラット、経口) <sup>15)</sup>	ED <sub>50</sub> :0.446	ED <sub>50</sub> :0.287	陽性症状改善作用の指標
フェンシクリジン誘発無動改善作用(マウス、経口) <sup>15)</sup>	ED:0.3, 1	—	陰性症状改善作用の指標
アポモルヒネ誘発プレラリス抑制障害改善作用(ラット、経口) <sup>15)</sup>	ED:0.3~3	ED:1, 3	認知障害改善作用の指標
カタレプシー惹起作用(ラット、経口) <sup>15)</sup>	ED <sub>50</sub> :16.4	ED <sub>50</sub> :5.63	急性期錐体外路系副作用の指標
SKF38393 誘発異常口唇運動増強作用(ラット、経口) <sup>15)</sup>	10mg/kg/day で作用なし	ED:3	慢性期錐体外路系副作用の指標

ED：作用用量、ED<sub>50</sub>：50%作用用量

2. 作用機序

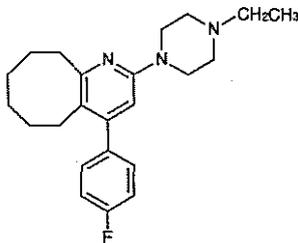
In vitro受容体結合試験において、プロナセリンはドパミン D<sub>2</sub> 受容体サブファミリー(D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>)及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体に対して親和性を示し、完全拮抗薬として作用した。また、プロナセリンはアドレナリン α<sub>1</sub>、ヒスタミン H<sub>1</sub>、ムスカリン M<sub>1</sub> 及び M<sub>3</sub> 等の受容体に対して主作用であるドパミン D<sub>2</sub> 受容体サブファミリー(D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>)及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体への親和性に比べて低い親和性を示した。<sup>13), 16), 17)</sup>

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：プロナセリン Blonanserin

化学名：2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridine

構造式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>

分子量：367.50

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末。酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：123~126℃

■取扱い上の注意

小児の手の届かない場所に保管すること。

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装

ロナセンテープ 20mg：70枚(1枚/袋×70袋)、280枚(1枚/袋×280袋)

ロナセンテープ 30mg：70枚(1枚/袋×70袋)、280枚(1枚/袋×280袋)

ロナセンテープ 40mg：70枚(1枚/袋×70袋)、280枚(1枚/袋×280袋)

■主要文献

- 1)大日本住友製薬資料：健康成人における単回貼付試験
- 2)大日本住友製薬資料：健康成人における反復貼付試験
- 3)大日本住友製薬資料：国際共同第3相試験
- 4)大日本住友製薬資料：ヒト血清たん白結合の検討1(ヒト血清、ヒト血清アルブミンおよびα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白を用いた検討)
- 5)大日本住友製薬資料：ヒト血清たん白結合の検討2(プロナセリンおよび代謝物を用いた検討)
- 6)大日本住友製薬資料：ヒト血清たん白結合の検討3(各種共存薬物との相互作用の検討)
- 7)大日本住友製薬資料：ヒトの血漿、尿および糞中の代謝物検索
- 8)大日本住友製薬資料：ヒト代謝 CYP の同定
- 9)大日本住友製薬資料：<sup>14</sup>C標識体を用いたマスバランス試験
- 10)松本和也ほか：臨床精神薬理, 11: 891, 2008
- 11)大日本住友製薬資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 12)大日本住友製薬資料：国内第3相長期投与試験
- 13)糸輝昭ほか：臨床精神薬理, 10: 1263, 2007
- 14)Noda, Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 265: 745, 1993
- 15)大日本住友製薬資料：メタンフェタミン誘発運動過多に対する抑制作用
- 16)大日本住友製薬資料：ドパミンD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体に対する作用及び拮抗作用
- 17)大日本住友製薬資料：ムスカリンM<sub>2</sub>受容体への結合親和性

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

\*\*20●●年●月改訂（第4版，医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）  
\*2019年5月改訂

日本標準商品分類番号
871179

貯法：気密容器・室温保存  
使用期限：外箱等に表示

注意欠陥/多動性障害治療剤  
(選択的 $\alpha_{2A}$ アドレナリン受容体作動薬)  
劇薬，処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

**インチュニブ錠 1mg**  
**インチュニブ錠 3mg**

グアンファシン塩酸塩徐放錠

シオノギ製薬

intuniv®

	1mg	3mg
承認番号	22900AMX00511	22900AMX00512
薬価収載	2017年5月	2017年5月
販売開始	2017年5月	2017年5月
効能追加	20●●年●月	20●●年●月
国際誕生	2009年9月	2009年9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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦，産婦，授乳婦等への投与〕の項参照]
3. 房室ブロック（第二度，第三度）のある患者〔本剤の中枢性の徐脈作用により症状が悪化するおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	インチュニブ錠 1mg	インチュニブ錠 3mg
有効成分 (1錠中)	グアンファシン塩酸塩 1.14mg (グアンファシンとして 1mgに相当)	グアンファシン塩酸塩 3.42mg (グアンファシンとして 3mgに相当)
添加物	ヒプロメロース，乾燥メタクリル酸コポリマーLD，結晶セルロース，軽質無水ケイ酸，乳糖水和物，ポビドン，クロスポビドン，グリセリン脂肪酸エステル，フマル酸	ヒプロメロース，乾燥メタクリル酸コポリマーLD，結晶セルロース，軽質無水ケイ酸，乳糖水和物，ポビドン，クロスポビドン，グリセリン脂肪酸エステル，フマル酸，青色2号アルミニウムレーキ，黄色三酸化鉄

2. 性状

販売名	インチュニブ錠 1mg	インチュニブ錠 3mg
性状・剤形	白色の円形の錠剤である。 (徐放錠)	淡緑白色の円形の錠剤である。 (徐放錠)
外形	表面 (503) 裏面 (1MG) 側面	表面 (503) 裏面 (3MG) 側面
大きさ	直径 約 7.1mm 厚さ 約 4mm	直径 約 7.9mm 厚さ 約 4mm
重量	約 0.15g	約 0.20g
識別コード	503 : 1MG	503 : 3MG

【効能・効果】\*\*

注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)

<効能・効果に関連する使用上の注意>\*\*

1. 6歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。〔臨床成績〕の項参照]
2. AD/HDの診断は，米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM<sup>®</sup>) 等の標準的で確立した診断基準

1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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。

※: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

【用法・用量】\*\*

18歳未満の患者:

通常，18歳未満の患者には，体重50kg未満の場合はグアンファシンとして1日1mg，体重50kg以上の場合はグアンファシンとして1日2mgより投与を開始し，1週間以上の間隔をあけて1mgずつ，下表の維持用量まで増量する。

なお，症状により適宜増減するが，下表の最高用量を超えないこととし，いずれも1日1回経口投与すること。

体重	開始用量	維持用量	最高用量
17kg以上 25kg未満	1mg	1mg	2mg
25kg以上 34kg未満	1mg	2mg	3mg
34kg以上 38kg未満	1mg	2mg	4mg
38kg以上 42kg未満	1mg	3mg	4mg
42kg以上 50kg未満	1mg	3mg	5mg
50kg以上 63kg未満	2mg	4mg	6mg
63kg以上 75kg未満	2mg	5mg	6mg
75kg以上	2mg	6mg	6mg

18歳以上の患者:

通常，18歳以上の患者には，グアンファシンとして1日2mgより投与を開始し，1週間以上の間隔をあけて1mgずつ，1日4~6mgの維持用量まで増量する。

なお，症状により適宜増減するが，1日用量は6mgを超えないこととし，いずれも1日1回経口投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. CYP3A4/5 阻害剤を投与中の患者，重度の肝機能障害のある患者又は重度の腎機能障害のある患者に投与する場合には，1日1mgより投与を開始すること。〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕〔相互作用〕及び「薬物動態」の項参照]
2. 本剤の投与を中止する場合は，原則として3日間以上の間隔をあけて1mgずつ，血圧及び心拍数を測定するなど患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。〔本剤の急な中止により，血圧上昇及び頻脈があ

らわれることがある。]

### 【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）
  - 低血圧、起立性低血圧、徐脈、心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者、血圧を低下又は脈拍数を減少させる作用を有する薬剤を投与中の患者〔血圧及び心拍数を低下させることがある。〕
  - 高血圧のある患者又はその既往歴のある患者〔本剤を急に中止した場合、血圧上昇があらわれることがある。〔「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照〕〕
  - 不整脈又はその既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又は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〔本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがある。〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕〕
  - 狭心症及び心筋梗塞等の虚血性心疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔急激な血圧低下があらわれた場合、冠血流量が減少し虚血性心疾患が悪化するおそれがある。〕
  - 脳梗塞等の脳血管障害のある患者〔急激な血圧低下があらわれた場合、脳血流量が減少し症状が悪化するおそれがある。〕
  - 重度の肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〔「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照〕〕
  - 重度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〔「用法・用量に関する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕〕
  - 抑うつ状態の患者〔本剤の鎮静作用により、症状が悪化するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
  - 本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して、本剤の治療上の位置づけ及び本剤投与による副作用発現等のリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導すること。
  - 本剤を長期間投与する場合には、定期的に有用性の再評価を実施し、漫然と投与しないよう注意すること。
  - 高度な血圧低下及び脈拍数減少が認められ、失神に至る場合があるので、本剤の投与開始前及び用量変更の1～2週間後には、血圧及び脈拍数を測定すること。至適用量の決定後にも4週に1回を目途に血圧及び脈拍数を測定すること。また、本剤の投与による脱水に十分注意し、脱水の症状があらわれた場合には、補液等適切な措置を講ずること。
  - 心血管系への影響（高度な徐脈、低血圧、QT延長等）があらわれる可能性があるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
    - 本剤投与開始前には心電図異常の有無について確認すること。心電図異常が認められた場合は、投与の可否を慎重に判断すること。
    - 心血管疾患若しくはその既往歴がある場合又は本剤投与開始前に心電図異常が認められた場合は、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を慎重に観察すること。
    - 本剤投与中は心血管系の状態に注意し、心血管系への影響を示唆する症状（徐脈、失神、ふらつき、動悸等）があらわれた場合には心電図検査等を行い、適切な処置を行うこと。
  - 本剤の投与開始時及び用量調節時に副作用（傾眠、血圧低下

等）により投与中止に至った症例が認められていることから、本剤の投与中（特に投与開始時及び用量調節時）においては、患者の状態を慎重に観察し、用量の調節を行うこと。

- 自殺念慮や自殺行為があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。また、患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対し、これらの症状・行為があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導すること。
- 攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察すること。
- 眠気、鎮静等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
- 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、定期的に体重を測定し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP3A4及びCYP3A5で代謝される。  
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4/5阻害剤 イトラコナゾール、 リトナビル、クラリス スロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるため、本剤を減量するなど注意すること。〔「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照〕	これらの薬剤により、本剤の代謝が阻害される可能性がある。ケトコナゾール（経口剤、国内未発売）との併用により、本剤のAUCが3倍増加した。〔「薬物動態」の項参照〕
CYP3A4/5誘導剤 リファンピシン、カル ピタマゼン、フェ ノバルビタール、フ エニトイン等	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤により、本剤の代謝が促進される可能性がある。リファンピシンとの併用により、本剤のAUCが約70%減少した。〔「薬物動態」の項参照〕
中枢神経抑制剤 鎮静剤、催眠剤、抗 精神病薬、フェノチ アジン誘導体、バル ピツール酸誘導体、 ベンゾジアゼピン誘 導体等 アルコール	相互に作用を増強することがある。	これらの薬剤により、本剤の鎮静作用が増強される可能性がある。
バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度が増加したとの報告がある。	機序不明
降圧作用を有する薬剤 β遮断剤、Ca拮抗剤、 ACE阻害剤、アンジオ テンシンII受容体拮 抗剤、降圧利尿剤等	相互に作用を増強し、失神を起こすことがある。	これらの薬剤により、本剤の降圧作用及び徐脈作用が増強される可能性がある。
心拍数減少作用を有する薬剤 ジギタリス製剤等		

### 4. 副作用

6歳以上18歳未満のAD/HD患者を対象とした臨床試験における安全性評価対象症例254例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は190例（74.8%）に認められた。主なものは、傾眠146例（57.5%）、血圧低下39例（15.4%）、頭痛31例（12.2%）であった。

18歳以上のAD/HD患者を対象とした臨床試験における安全

性評価対象症例 230 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 195 例（84.8%）に認められた。主なものは、傾眠 95 例（41.3%）、口渇 77 例（33.5%）、めまい 66 例（28.7%）、血圧低下 60 例（26.1%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 低血圧（5%以上<sup>※1</sup>）、徐脈（5%以上<sup>※1</sup>）：高度な低血圧、徐脈があらわれ、失神に至る場合があるので、血圧及び脈拍数を定期的に測定するとともに、患者の状態を注意深く観察し、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 失神（頻度不明<sup>※2</sup>）：失神が起こることがあるので、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。
- 3) 房室ブロック（0.5%未満）：房室ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合は減量、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

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、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。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>※2</sup>
過敏症				過敏症、発疹、そう痒
循環器		起立性低血圧	血圧上昇、 <u>徐脈、洞性不整脈</u>	蒼白、高血圧性脳症、QT延長
精神神経系	傾眠、頭痛、不眠、めまい <sup>※1</sup>		易刺激性、悪夢、感情不安定、激越、鎮静、無力症	不安、うつ病、嗜眠、痙攣、過眠症
消化器	口渇 <sup>※1</sup> 、便秘	腹痛、食欲減退、悪心、下痢	腹部不快感、嘔吐、消化不良	
その他	倦怠感	遺尿、体重増加	頻尿、胸痛、ALT (GPT) 上昇	喘息、脱水、勃起不全

注1：18歳未満の患者より18歳以上の患者で特に高頻度に発現が認められた副作用

注2：海外の臨床試験及び自発報告に基づく副作用のため頻度不明

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（マウス）において大量投与により催奇形作用（外脳症、脊椎破裂症）が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

徴候、症状：低血圧、徐脈、投与初期の一過性高血圧、嗜眠、呼吸抑制等があらわれることがある。

処置：胃洗浄（投与直後）、活性炭が有効な場合がある。なお、本剤は透析により除去されない。嗜眠が発現した場合は、昏睡、徐脈及び低血圧等のより重篤な毒性が遅れて発現する可能性があるため、処置を行った上で少なくとも24時間観察すること。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

- (1) 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シートの顔飲により、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。）
- (2) 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するよう指導すること。

【薬物動態】\*\*

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

- 1) 健康成人男性8例に2mg、4mg及び6mgを漸増法でそれぞれ1日1回空腹時5日間、計15日間反復経口投与したときの各投与量における投与5日目の血漿中濃度を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。投与後5~8時間（中央値）でCmaxに達し、Cmax及びAUCはほぼ用量に比例して増加した。また、反復投与開始後約5日で定常状態に達した<sup>1)</sup>。

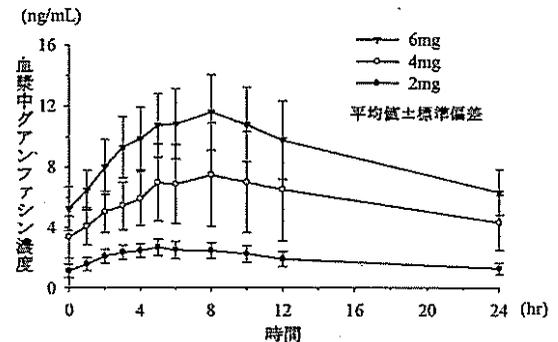


図1 健康成人における血漿中濃度（反復投与：各投与量における投与5日目）

表1 健康成人における薬物動態パラメータ（反復投与：各投与量における投与5日目）

投与量 (mg)	例数	Cmax <sup>※1</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>※1</sup> (ng·hr/mL)	Tmax <sup>※2</sup> (hr)
2	8	2.70 (0.552)	46.08 (10.47)	5 (5-8)
4		7.71 (3.30)	139.4 (58.16)	6.5 (5-12)
6		11.7 (2.44)	213.0 (45.79)	8 (5-8)

※1：算術平均値（標準偏差）

※2：中央値（最小値-最大値）

(2) 小児患者

日本人小児及び外国人小児AD/HD患者（392例）から得られた血漿中グアンファシン濃度データ（3231ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積に対して体重が統計学的に有意な共変量であった。また、日本人児童患者160例（6~12歳）及び青少年患者31例（13~17歳）にそれぞれ0.04mg/kg<sup>※1</sup>、0.08mg/kg及び0.12mg/kgを1日1回経口投与したとき、母集団薬物動態解析の結果に基づき推定した薬物動態パラメータは表2のとおりである<sup>2)</sup>。

表2 小児患者における推定薬物動態パラメータ<sup>※</sup>（定常状態）

投与群	児童 (6~12歳)			青少年 (13~17歳)		
	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
0.04 mg/kg	54	2.47 (1.51 -3.92)	45.59 (26.86 -76.07)	11	2.92 (2.06 -4.23)	54.32 (29.73 -88.48)
0.08 mg/kg	52	5.00 (2.31 -7.48)	90.40 (31.44 -152.9)	10	6.57 (5.11 -9.08)	129.1 (91.42 -197.7)
0.12 mg/kg	54	7.49 (5.02 -11.3)	132.1 (90.82 -232.2)	10	10.0 (6.56 -12.9)	200.5 (120.8 -272.6)

※：中央値 (最小値-最大値), 母集団薬物動態解析ソフト NONMEM<sup>®</sup> に基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値

## 2. 食事の影響

健康成人 140 例を対象に, 3mg (1mg 錠 3 錠あるいは 3mg 錠 1 錠) 単回投与時の食事の影響を検討したところ, 空腹時投与に比べて食後投与 (高脂肪食) では C<sub>max</sub> は約 1.2~1.4 倍高く, AUC は約 1.2~1.3 倍高かった<sup>9)</sup>。

## 3. 分布

ヒト血漿蛋白結合率は, 約 70% である<sup>9)</sup>。

## 4. 代謝

(1) グアンファシンの主要な代謝経路は, 芳香環における水酸化, それに続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であると推定された。健康成人男性 11 例に 4mg を反復経口投与したとき, ヒドロキシグアンファシンの硫酸抱合体及びヒドロキシグアンファシンのグルクロン酸抱合体が血漿中の代謝物として検出された<sup>9)</sup>。

(2) *In vitro* 試験の結果, グアンファシンの酸化的代謝に関する主な代謝酵素は CYP3A4/5 と推定された<sup>9)</sup>。

## 5. 排泄

グアンファシンは肝臓と腎臓の両方を介して消失する<sup>9)</sup>。健康成人男性 11 例に 1mg を単回経口投与したときの T<sub>1/2</sub> の算術平均値 (標準偏差) は, 18.4 時間 (7.52) であった。また, 1mg 単回 (投与後 72 時間まで) 及び 4mg 反復 (5 日目投与後 24 時間まで) 投与時のグアンファシンの累積尿中排泄率は, 投与量の 40.9% 及び 36.0% であった<sup>9)</sup>。

*In vitro* 試験において, グアンファシンは OCT2 (有機カチオントランスポーター-2) の基質であることが示された。

*In vitro* 試験において, グアンファシンの MATE1 に対する阻害作用 (IC<sub>50</sub> 値: 0.168 μmol/L) が認められた。

## 6. 腎機能障害患者

腎機能障害者 (被験者群: 10mL/min ≤ 糸球体ろ過量 ≤ 30mL/min, 糸球体ろ過量 < 10mL/min, 各群 6 例) にグアンファシン 3mg を単回静脈内投与<sup>11)</sup> したとき, 腎機能正常者 (6 例) と比較して, グアンファシンの尿中排泄率は各群でそれぞれ約 75% 及び約 87% の低下, 腎クリアランスは約 85% 及び約 92% の低下であったものの, 全身クリアランスは約 14% 及び約 29% の低下であった<sup>9)</sup>。(外国人によるデータ)

## 7. 薬物相互作用

### (1) CYP3A4/5 阻害剤との併用

健康成人 20 例に, ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与での投与 3 日目にグアンファシン 4mg 単回投与を併用したとき, ケトコナゾール存在下でグアンファシンの C<sub>max</sub> は約 1.75 倍に増加し, AUC は約 2.79~3.13 倍に増加した<sup>9)</sup>。(外国人によるデータ)

### (2) CYP3A4/5 誘導剤との併用

健康成人 19 例に, リファンピシン 600mg を 1 日 1 回 11 日間反復投与での投与 8 日目にグアンファシン 4mg の単回投与を併用したとき, リファンピシンの存在下でグアンファシンの C<sub>max</sub> は約 54% 減少し, AUC は約 63~69% 減少した<sup>9)</sup>。(外国人によるデータ)

### (3) メチルフェニデート塩酸塩との併用

健康成人 38 例に, グアンファシン 4mg とメチルフェニデート塩酸塩 36mg を単回投与したとき, グアンファシンとメチルフェニデートの C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった<sup>10)</sup>。(外国人によるデータ)

### 8. QT 間隔に対する影響

健康成人 83 例 (試験完了例 61 例) を対象に, グアンファシン即放性製剤 4mg 単回投与時及び 4~8mg 漸増反復投与での 8mg<sup>註1)</sup> 投与時の QT 間隔に対する影響を検討した。ベースラインからの変化量 [QTcF (Fridericia 補正) 間隔] におけるプラセボ投与時との差の最大平均値 (片側 95% 信頼区間上限値) は, 4mg 投与では 4.55 (6.52) msec, 8mg 投与では 7.61 (10.34) msec であり, QTc 間隔の延長が認められた<sup>11)</sup>。(外国人によるデータ)

注 1) 本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照

## 【臨床成績】\*\*

### 1. 小児 AD/HD 患者を対象とした臨床試験

#### (1) 二重盲検試験

小児 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において, 有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV 合計スコアの投与 7 週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであった<sup>12)</sup>。

表 3 ADHD-RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量<sup>※1)</sup>

投与群 <sup>※2)</sup>	ベースライン		投与 7 週後		調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95% 信頼区間]	p 値 <sup>※3)</sup>
	例数	平均 (標準偏差)	例数	平均 (標準偏差)			
プラセボ	67	36.57 (8.57)	62	29.95 (12.19)	-6.70 (1.24)	-	-
0.08 mg/kg	65	36.95 (8.17)	61	22.41 (10.94)	-14.60 (1.25)	-7.89 [-11.14, -4.65]	<0.00 01
0.12 mg/kg	66	35.98 (8.70)	54	18.31 (11.81)	-16.89 (1.29)	-10.19 [-13.48, -6.89]	<0.00 01

※1: 混合効果モデルに基づく解析

投与群, 評価時点, 投与群×評価時点の交互作用を固定効果, ベースライン ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上) 及び年齢区分 (13 歳未満, 13 歳以上) を共変量, 分散共分散構造は無構造とした。

※2: プラセボ群並びに本剤 0.04, 0.08 及び 0.12mg/kg 群を設定し, ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上) 及び年齢 (13 歳未満, 13 歳以上) を因子とした確率最小化法を用いて割付を行った。ただし, 体重が 17kg 以上 25kg 未満の被験者は本剤 0.04mg/kg 群に, 75kg 以上の被験者は本剤 0.12mg/kg 群に割付けないこととした。

※3: 多重比較, 固定順序法により投与 7 週後での p 値を算出。0.12mg/kg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) により有意差が認められた場合のみ 0.08mg/kg 群とプラセボ群との比較 (有意水準 0.05) を行う。

#### (2) 長期投与試験

小児 AD/HD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象に実施した P

ラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV 合計スコアの推移は下表のとおりであった<sup>13)</sup>。

表 4 ADHD-RS-IV 合計スコアの推移

	プラセボ/本剤集団 <sup>※1)</sup>		本剤/本剤集団 <sup>※2)</sup>	
	例数	合計スコア	例数	合計スコア
二重盲検試験開始時	67	36.6±8.6	197	36.3±8.2
長期投与試験開始時	57	31.4±12.6	165	25.9±11.4
1週	57	27.7±11.8	165	24.6±12.1
2週	56	26.4±11.9	163	22.5±12.2
3週	54	23.2±10.5	163	21.1±11.6
4週	54	22.1±10.8	159	19.6±11.5
5週	53	21.6±11.3	160	18.8±11.6
7週	52	20.0±10.1	155	18.4±11.5
11週	49	19.7±9.9	152	17.9±10.6
15週	46	20.4±9.6	152	18.9±11.4
27週	41	19.0±8.4	138	17.9±10.6
39週	38	19.3±10.1	130	16.2±9.8
51週	34	19.1±10.9	125	16.2±10.6
最終評価時	57	22.2±12.0	165	18.8±11.4

平均値±標準偏差

※1: 二重盲検試験でプラセボ群に割り付けられ、長期投与試験では本剤を投与された集団

※2: 二重盲検試験で本剤 0.04mg/kg 群, 0.08mg/kg 群又は 0.12mg/kg 群に割り付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団

## 2. 18歳以上のAD/HD患者を対象とした臨床試験

### (1) 二重盲検試験

18歳以上のAD/HD患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの投与10週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであった<sup>14)</sup>。

表 5 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量<sup>※</sup>

投与群	ベースライン		投与10週後		変化量	プラセボとの比較	p値
	例数	平均(標準偏差)	例数	平均(標準偏差)			
プラセボ	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	-7.27 (1.07)	二	二
本剤	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	-11.55 (1.10)	-4.28 [-6.67, -1.88]	0.0005

※: 混合効果モデルに基づく解析

投与群, 評価時点, 投与群×評価時点の交互作用を固定効果, ベースライン ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30未満, 30以上) 及び ADHD サブタイプ (混合型, 不注意優勢型, 多動性-衝動性優勢型) を共変量, 分散共分散構造は無構造とした。

### (2) 長期投与試験

18歳以上のAD/HD患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した患者及び本臨床試験に新規に登録された18歳以上の成人AD/HD患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度である ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移は下表のとおりであった<sup>15)</sup>。

表 6 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移

	継続例				新規例 <sup>※3)</sup>	
	プラセボ/本剤集団 <sup>※1)</sup>		本剤/本剤集団 <sup>※2)</sup>		例数	合計スコア
	例数	合計スコア	例数	合計スコア		
二重盲検試験開始時	100	31.70±6.83	100	31.45±5.92	二	二
長期投与試験開始時	88	24.76±10.54	62	22.31±10.47	41	32.80±5.94
1週	88	23.43±10.50	62	20.82±9.36	41	30.66±6.25
2週	83	22.33±10.64	61	19.64±8.98	41	27.56±7.62
3週	80	21.18±11.23	61	18.82±9.62	38	26.39±7.35
4週	73	20.33±11.56	58	18.14±9.22	37	24.46±7.58
5週	72	19.14±11.21	58	16.83±8.88	37	21.81±7.78
6週	68	18.54±10.95	55	16.07±9.08	37	20.68±6.94
14週	59	17.95±11.15	53	15.58±9.41	34	18.53±6.50
26週	53	17.17±11.57	48	13.17±8.22	32	16.53±8.52
38週	49	16.55±12.19	47	12.13±7.32	31	14.97±8.06
50週	49	15.82±11.69	45	11.80±7.43	29	13.93±8.42
最終評価時	88	18.82±11.06	62	14.44±9.26	41	16.27±9.68

平均値±標準偏差

※1: 二重盲検試験でプラセボ群に割り付けられ、長期投与試験では本剤を投与された集団

※2: 二重盲検試験で本剤群に割り付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団

※3: 長期投与試験で新規に登録され本剤を投与された集団

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

AD/HD モデル動物である自然発症高血圧ラットにおいて、多動性及び衝動性のいずれの指標に対しても改善効果が認められた<sup>16)</sup>。

### 2. 作用機序

グアンファシンはアドレナリン受容体 ( $\alpha_2$ ) に対して親和性を示し<sup>17)</sup>,  $\alpha_2$ アドレナリン受容体を介した直接的なノルアドレナリンのシナプス伝達調整により、前頭前皮質及び大脳基底核におけるシグナルを調整している可能性が示唆されている<sup>18)</sup>が、AD/HD の治療効果における詳細な作用機序は不明である。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: グアンファシン塩酸塩 (JAN)

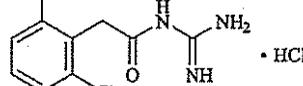
Guanfacine Hydrochloride

化学名: N-Amidino-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide monohydrochloride

分子式:  $C_9H_9Cl_2N_3O \cdot HCl$

分子量: 282.56

化学構造式:



性状: 白色～淡灰白色の粉末である。

融点: 216℃

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

インチュニブ錠 1mg : PTP140 錠 (14 錠×10)

インチュニブ錠 3mg : PTP140 錠 (14 錠×10)

◎: シャイアー社登録商標

INT 6

## 【主要文献】\*\*

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (健康成人における高用量薬物動態試験)  
[201900257]
- 2) 社内資料 (小児 AD/HD 患者における母集団薬物動態解析)  
[201600367]
- 3) 社内資料 (健康成人における生物学的同等性試験)  
[201600368]
- 4) Carchman, S. H. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1987, 27, 762  
[201600369]
- 5) 社内資料 (健康成人における反復経口投与後の代謝物検索)  
[201600370]
- 6) 社内資料 (責任代謝酵素同定試験) [201600371]
- 7) Kirch, W. et al. : Clin. Pharmacokinet., 1980, 5, 476  
[201700076]
- 8) 社内資料 (薬物相互作用試験-ケトコナゾール-)  
[201600372]
- 9) 社内資料 (薬物相互作用試験-リファンピシン-)  
[201600373]
- 10) 社内資料 (薬物相互作用試験-メチルフェニデート-)  
[201600374]
- 11) 社内資料 (QT/QTc 評価試験) [201600375]
- 12) 市川宏伸ほか: 臨床精神薬理, 2018, 21, 1093 [201800281]
- 13) 社内資料 (小児 AD/HD 患者の第 2/3 相長期投与試験)  
[201600377]
- 14) 社内資料 (成人 AD/HD 患者の第 3 相試験) [201900250]
- 15) 社内資料 (成人 AD/HD 患者の第 3 相長期投与試験)  
[201900251]
- 16) 社内資料 (*in vivo* 薬理試験) [201600380]
- 17) 社内資料 (ヒト  $\alpha_2$  アドレナリン受容体親和性及び選択性)  
[201600378]
- 18) 社内資料 (脳内局所作用) [201700077]

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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



プロモーション提携  
シャイアー・ジャパン株式会社  
東京都千代田区丸の内 1 丁目 8 番 2 号

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

AMG531

第1部（モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

協和発酵キリン株式会社

## 目次

目次	2
1.8 添付文書 (案)	3
1.8.1 添付文書 (案)	3
1.8.2 設定根拠	13
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠	13
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠	15
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠	19
1.8.2.4 引用文献	24

## 1.8 添付文書 (案)

### 1.8.1 添付文書 (案)

AMG531 (一般名:ロミプロスチム (遺伝子組換え)) の添付文書 (案) を以下に示す。

20××年×月改訂 (第×版)

貯 法：遮光下、2～8℃に保存  
 使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品\*

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬

## ロミプレート®皮下注 250µg 調製用

Romiplate® for s.c. injection  
 ロミプロスチム (遺伝子組換え) 製剤

承認番号	22300AMX00437
薬価収載	2011年3月
販売開始	2011年4月
効能追加	
国際誕生	2008年7月

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

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

## 【組成・性状】

販売名	ロミプレート皮下注 250µg 調製用	
成分・分量 (1バイアル中)	ロミプロスチム (遺伝子組換え) 375µg <sup>注)</sup>	
有効成分	ただし、本剤の調製方法に基づき、1バイアルあたり 0.72mL の注射用水に溶解した溶液 0.5mL 中に含まれるロミプロスチム (遺伝子組換え) は 250µg である。	
添加物	D-マンニトール	30mg
	精製白糖	15mg
	L-ヒスチジン	1.2mg
	ポリソルベート 20	0.03mg
	希塩酸	適量
色・性状	白色の塊 (凍結乾燥製剤)	
pH	5.0	
浸透圧	約 1 (500µg/mL)	

注) 本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから 250µg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

## 【効能・効果】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

## 【慢性特発性血小板減少性紫斑病】

1. 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
2. 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

## 【既存治療で効果不十分な再生不良性貧血】

【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、再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018 年改訂<sup>1)</sup>を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

## 【用法・用量】

## 慢性特発性血小板減少性紫斑病

通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 1µg/kg を皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10µg/kg とする。

## 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 10µg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20µg/kg とする。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

**[効能共通]**

1 バイアルあたり 0.72mL の注射用水を加え溶解すると、濃度が 500 $\mu$ g/mL となり、溶液 0.5mL がロミプロスチムの投与量 250 $\mu$ g に相当する。本剤は投与液量が少ないため、正確に測り取るために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いること（「適用上の注意」の項参照）。

**[慢性特発性血小板減少性紫斑病]**

1. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

血小板数	調節方法
50,000/ $\mu$ L 未満	1 $\mu$ g/kg 増量する。
50,000/ $\mu$ L ~ 200,000/ $\mu$ L	出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。
200,000/ $\mu$ L ~ 400,000/ $\mu$ L	1 $\mu$ g/kg 減量する。
400,000/ $\mu$ L 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/ $\mu$ L まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より 1 $\mu$ g/kg 減量し、投与を再開する。

2. 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも 4 週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。
3. 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
4. 最高投与量として週 1 回 10 $\mu$ g/kg を 4 週間連続投与しても、临床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

**[既存治療で効果不十分な再生不良性貧血]**

1. 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週 1 回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4 週に 1 回を目安に血球数を測定すること。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 5 $\mu$ g/kg ずつ調節すること。
3. 同一用量を 4 週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から 20,000/ $\mu$ L 以上増加、又は血小板数が 10,000/ $\mu$ L 以上で本剤投与開始から 100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。

4. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

血小板数	調節方法
200,000/ $\mu$ L ~ 400,000/ $\mu$ L	減量する。
400,000/ $\mu$ L 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/ $\mu$ L まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休薬前の投与量が 5 $\mu$ g/kg 以下のときは、血小板数が 50,000/ $\mu$ L まで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

5. 3 血球システムの改善（目安として、輸血非依存下で、血小板数が 50,000/ $\mu$ L を超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が 10g/dL を超える、かつ好中球数が 1,000/ $\mu$ L を超える）が 8 週間以上持続した場合には、減量すること。減量後の投与量で 4 週間 3 血球システムの改善を維持した場合には、更に減量し、以降 4 週ごとに減量を考慮すること（投与量が 5 $\mu$ g/kg 以下の場合には休薬を考慮すること）。減量後に 3 血球システムのいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること（休薬中であつた場合には、休薬前の投与量で再開してもよい）。
6. 最高投与量として週 1 回 20 $\mu$ g/kg を 8 週間連続投与しても、3 血球システムのうちのいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

**[使用上の注意]**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1) 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者〔血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある〕（「重要な基本的注意」の項参照）
  - (2) 腎機能障害又は肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない〕
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
  - (2) 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後 4 週間程度は頻回に全血算（赤血球、白血球及び血小板）を測定すること。

- 板)の検査を実施すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (3)特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
- (4)本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止し、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (5)血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること(「重大な副作用」の項参照)。  
観察を十分に行い、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。
- (6)本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。
- (7)トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

(8)再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

### 3. 副作用

#### 慢性特発性血小板減少性紫斑病

国内臨床試験において、安全性評価対象46例中29例(63.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛17例(37.0%)、倦怠感6例(13.0%)、背部痛5例(10.9%)、関節痛4例(8.7%)、回転性めまい3例(6.5%)、悪心3例(6.5%)、疲労3例(6.5%)、筋骨格硬直2例(4.3%)及び四肢痛2例(4.3%)であった。

海外臨床試験において、安全性評価対象607例中296例(48.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛95例(15.7%)、疲労48例(7.9%)、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)37例(6.1%)、関節痛37例(6.1%)、筋肉痛27例(4.4%)、悪心25例(4.1%)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)16例(2.6%)、そう痒症16例(2.6%)、発疹16例(2.6%)、四肢痛15例(2.5%)、浮動性めまい15例(2.5%)、錯感覚14例(2.3%)、発熱13例(2.1%)、筋痙縮13例(2.1%)、下痢12例(2.0%)、

疼痛 12 例 (2.0%)、腹痛 11 例 (1.8%)、  
 食欲不振 11 例 (1.8%)、筋骨格痛 11 例  
 (1.8%)、骨髄レチクリン増生 11 例  
 (1.8%)、感冒様症状 10 例 (1.6%) 及び  
 不眠症 10 例 (1.6%) であった。[承認時]

[既存治療で効果不十分な再生不良性貧血]  
 海外臨床試験並びに国際共同臨床試験にお  
 いて、66 例中 (日本人 24 例を含む) 20 例  
 (30.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含  
 む) が認められた。主な副作用は、頭痛 4  
 例 (6.1%)、筋痙縮 4 例 (6.1%) 及び筋肉  
 痛 3 例 (4.5%) であった。

[効能追加承認時]

(1) 重大な副作用<sup>※</sup>

- 1) 血栓症・血栓塞栓症 肺塞栓症 (0.8%)、  
 深部静脈血栓症 (0.8%)、心筋梗塞  
 (0.6%)、血栓性静脈炎 (0.5%) 等が  
 あらわれることがあるため、本剤投与  
 後は、定期的に血小板数を測定するこ  
 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) 骨髄レチクリン増生 (1.7%) 骨髄レチ  
 クリン増生が認められることがあり、  
 骨髄線維化があらわれる可能性がある。  
 血球系の形態異常又は血球減少を認め  
 た場合は、本剤の投与を中止すること。  
 また、線維化状態の確認のため骨髄生  
 検・特殊染色等の実施を考慮すること。
- 3) 出血 (頻度不明) 本剤の投与中止後  
 に出血を生じることがあるので、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。

注) 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患  
 者を対象とした臨床試験では、上記の重大な副  
 作用は認められていない。発現頻度は、慢性特  
 発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試  
 験に基づく。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・  
 休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用頻度 (%)		
	10% 以上	1~10% 未満	1% 未満
血液および リンパ系 障害		血小板血 症、血小板 減少症	貧血
精神障害		不眠症	うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めま い、錯感覚 (ピリピリ 感等)	感覚鈍麻、 嗜眠、片頭 痛、末梢性 ニューロパ チー、味覚 異常
血管障害			ほてり、潮 紅、高血圧
呼吸器、 胸部および 縦隔障害			呼吸困難、 咳嗽、鼻出 血
胃腸障害		悪心、下 痢、腹痛	嘔吐、上腹 部痛、腹部 不快感、消 化不良、便 秘
皮膚および 皮下組織 障害		発疹、そう 痒症	脱毛症、斑 状出血、そ う痒性皮 疹、点状出 血、多汗症
筋骨格系 および 結合組織 障害		関節痛、筋 肉痛、四肢 痛、筋痙 縮、筋骨格 痛、背部痛	骨痛、筋骨 格系胸痛、 筋力低下、 筋骨格硬直
全身障害 および投与 局所様態		疲労、注射 部位反応 (疼痛、血 腫、刺激 感、腫脹、 紅斑、出 血、発疹を	胸痛

	副作用頻度 (%)		
	10%以上	1~10%未満	1%未満
		含む)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、血小板数増加、インフルエンザ、体重減少、腔出血、動悸、 <u>フィブリンDダイマー増加</u>

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高いことから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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 [動物実験(ラット)で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験(マウス)で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている]。
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること [授乳中の投与に関する安全性は確立していない]。

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(18歳未満)を対象に有効性及び安全性を評価する国内臨床試験は実施していない。

7. 過量投与

本剤は、過量投与により、血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。過量投与の場合は本剤の投与を中止し、血小板数をモニターすること。血小板数が回復した後は、「用法・用量に関連する使用上の注意」に従い、本剤の治療を再開すること。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

(2) 調製方法

- 1) 本剤は、1回使い切りのバイアルであり、注射用水 0.72mL により溶解し、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いる。注射用水以外のもの溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1バイアルあたり投与できる最大液量は 0.5mL である。

本剤の含有量

1 バイアル中の含有量	注射用水 0.72mL で溶解した溶液 0.5mL 中に含まれる量	最終濃度
375µg	250µg/0.5mL	500µg/mL

- 2) バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。通常、本剤は 2 分以内に溶解する。溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。

- 3) 溶解後溶液は、室温 (25℃) 又は冷蔵保存 (2~8℃) し、24 時間以内に投与を開始すること。溶解後溶液は遮光下で保存すること。
- 4) 使用後の残液は、保存せずに廃棄すること。1バイアルから2回以上の薬液採取は行わないこと。

(3) 投与时

- 1) 本剤の投与に際して必要量 (mL) を計算するために、まず個々の患者の1回投与量 (µg) を【用法・用量】に従い算出する。例えば、体重 55kg の患者が初回投与量 1µg/kg で投与を開始する場合、必要な患者の1回投与量は 55µg である。これを溶解後溶液の最終濃度 (500µg/mL) で割ると、患者に投与すべき必要量 (mL) が算出される。この場合は、必要量は 55 (µg) /500 (µg/mL) =0.11mL となる。
- 2) 1 回当たり 0.5mL を超える場合には、複数のバイアルから必要量 (mL) を確保すること。
- 3) 投与液量が少ないため、正確に測り取るために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いて投与すること。

9. その他の注意

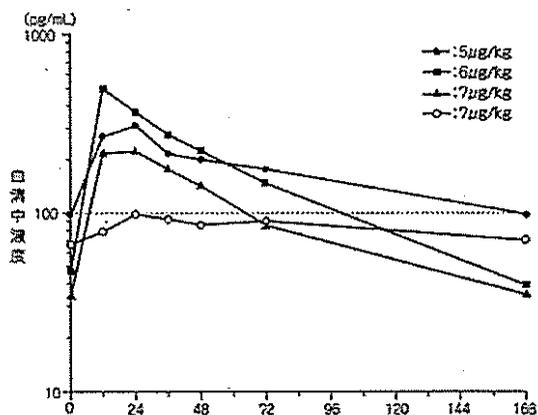
- (1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291 例中 2 例 (0.7%) に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。
- (2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。

骨髓異形成症候群患者 (承認外) では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髓異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験 (海外未承認) において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告<sup>2)</sup>がある。

【薬物動態】

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病

日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 (4 例) に本剤 5~7µg/kg を週 1 回反復皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移及び血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。<sup>3)</sup>



慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中濃度推移

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

投与量 (µg/kg)	AUC <sub>0-168h</sub> (pg · h/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
5	28500	310	24	116
6	27400	501	12	47.6
7	13900	98.4	24	-
7	16400	221	24	58.8

2. 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者 (8 例) に本剤 10µg/kg を週 1 回 4 週間反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。<sup>4)</sup>

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に反復投与したときの投与 4 週目のロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

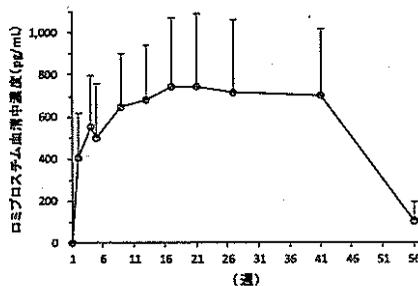
投与量 (μg/kg)	例数	AUC <sub>0-168h</sub> (pg·h/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
10	8	305000 ±175000	5810 ±3310	16.4 ±12.7	108.5 ±32.6

平均値±標準偏差

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に対し、投与開始 1～4 週目に本剤 10μg/kg を週 1 回皮下投与し、投与開始 5～52 週目に血小板反応及び血球数に応じて本剤 5～20μg/kg を週 1 回皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移は以下のとおりであった。<sup>4)</sup>

本剤の投与量推移 (μg/kg)

週	1～4	5	9	13	17	21	24	27	31	35	41
平均投与量	10.0	14.2	16.5	16.9	16.8	16.8	16.4	16.2	16.0	16.0	15.5



週	1	2	4	5	9	13	17	21	27	41	56 <sup>a)</sup>
例数	23	8	24	8	22	23	22	22	21	20	24

a) 投与中止例は、本剤最終投与から4週間経過時の血清中濃度を用いた。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者におけるロミプロスチムの血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

【臨床成績】

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした臨床試験

(1) 国内臨床試験 (二重盲検比較試験)<sup>5)</sup>

過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が 30,000/μL 未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 (本剤群 22 例、プラセボ群 12 例) を対象として、本剤を 3μg/kg から投与開始した (承認された用法・用量と異なる)。12 週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板

反応 (投与第 2～13 週目の各週の規定日に測定した血小板数が 50,000/μL 以上に増加すること) が認められた週数は、本剤群で 9.5±3.3 週 (平均値±標準偏差)、プラセボ群で 0.2±0.4 週であり、本剤群で有意 (P<0.0001) に高値であった。

(2) 海外臨床試験 (二重盲検比較試験)<sup>6)</sup>

1) 脾臓摘出歴を有する患者を対象とした試験  
過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が 30,000/μL 未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 63 例 (本剤群 42 例、プラセボ群 21 例) を対象として、本剤を 1μg/kg から投与開始した。24 週間の投与期間において持続血小板反応 (治療期間の最後の 8 週間のうち 6 週間以上で血小板数が 50,000/μL 以上であること) が認められた患者の割合は、本剤群で 38.1% (42 例中 16 例)、プラセボ群で 0% (21 例中 0 例) であり、本剤群で有意 (P<0.0013) に高値であった。

2) 脾臓摘出歴を有さない患者を対象とした試験

過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が 30,000/μL 未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 62 例 (本剤群 41 例、プラセボ群 21 例) を対象として、本剤を 1μg/kg から投与開始した。24 週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で 61.0% (41 例中 25 例)、プラセボ群で 4.8% (21 例中 1 例) であり、本剤群で有意 (P<0.0001) に高値であった。

2. 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験<sup>7)</sup>

抗胸腺細胞免疫グロブリンを含む免疫抑制療法で効果不十分、又はシクロスポリンで効果不十分かつ抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用とならない成人再生不良性貧血患者 31 例 (日本人 24 例、韓国人 7 例) を対象として、本剤を 10μg/kg で週 1 回投与を開始し、血球数等に応じて用量を 5～20μg/kg の間で

適宜調整した。投与 27 週時における血液学的反応率 [95% 信頼区間] は、83.9 [66.3, 94.5] %であった。なお、血液学的反応率は 1 系統以上の血球に改善<sup>注)</sup>を認めた患者の割合と定義した。

注) 血液学的反応の効果判定基準

血小板数	20,000/ $\mu$ L 以上増加したとき、又は血小板数が 10,000/ $\mu$ L 以上でありベースラインから 100%以上増加したとき、又は 8 週間連続して血小板輸血非依存。
ヘモグロビン濃度	9g/dL 未満の被験者のヘモグロビン濃度が赤血球輸血なしで 1.5g/dL 以上増加したとき、又は、赤血球輸血量の減少 (8 週間連続した期間に累積で輸血量が 800mL 以上減少)。
好中球数	500/ $\mu$ L 未満の被験者の好中球数が 100%以上増加したとき、又は、好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満の被験者の好中球数が 500/ $\mu$ L 以上増加したとき。

#### 【薬効薬理】

本剤は、巨核球系前駆細胞に直接作用し、血小板造血作用を発揮する。さらに、造血幹細胞及び造血前駆細胞に作用し、これらの細胞の増殖及び分化を促進する。

#### 1. 造血作用

本剤は、正常マウス、ラット、アカゲザル及びカニクイザルに静脈内又は皮下投与した際に、血小板造血作用 (血小板数の増加) を示し、脾臓摘出マウスへの皮下投与においても同様な作用を示した。また血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈する W/BF1 系マウスへの皮下投与により、血小板数減少に対して改善作用を示した。<sup>9)</sup> さらに、化学療法剤/放射線により多系統の骨髄不全を惹起した骨髄抑制マウスへの皮下投与により、血小板数及び赤血球数の減少に対して改善作用を示した。<sup>9)</sup>

#### 2. 作用機序

本剤は、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることで、巨核球系前駆細胞の増殖及び分化を促進する。さらに、骨髄造血幹細胞や造血前駆細胞の増殖及び分化を促進する。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロミプロスチム (遺伝子組換え)

Romiplostim (Genetical Recombination)

分子量：59,085

本質：ロミプロスチム (遺伝子組換え) は、遺伝子組換え Fc-ペプチド融合タンパク質であり、2~228 番目はヒト IgG1 の Fc 領域、また 229~269 番目はヒトトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる。ロミプロスチムは、269 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成されるタンパク質である。

#### 【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。

#### 【慢性特発性血小板減少性紫斑病】

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。

#### 【既存治療で効果不十分な再生不良性貧血】

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】

ロミプレート皮下注 250 $\mu$ g 調製用：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018年改訂 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班、平成30年5月13日改訂)
- 2) 米国添付文書
- 3) 社内資料：日本人成人慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の長期投与の効果
- 4) 社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者における血清中濃度及び薬物動態パラメータ
- 5) Shirasugi Y. et al. : Int. J. Hematol. 94, 71 (2011)
- 6) Kuter D. et al. : Lancet 371, 395 (2008)

7) 社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験

8) 社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）

9) McElroy PL. et al. : Exp. Hematol. 43, 479 (2015)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉  
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-6-1

## 1.8.2 設定根拠

## 1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

## 【効能・効果】

慢性特発性血小板減少性紫斑病  
 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

## 【慢性特発性血小板減少性紫斑病】

1. 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
2. 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

## 【既存治療で効果不十分な再生不良性貧血】

【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、再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂<sup>1)</sup>を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

## 【設定根拠】

免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人再生不良性貧血（以下、AA）患者を対象とした第Ⅱ相多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験 531-KR001 試験（以下、KR001 試験）及び抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG）を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同非盲検個体内用量調整試験及び延長投与試験 531-002 試験（以下、002 試験）を実施し、AA に対する AMG531 を初期用量 10 µg/kg、最低用量 5 µg/kg、最高用量 20 µg/kg で週 1 回反復皮下投与したときの AMG531 の初期用量の検討、有効性、安全性を評価した。

KR001 試験では、AMG531 を 1、3、6、10 µg/kg のいずれかの用量で週 1 回 SC 投与を開始し、Week 8 までの初期用量評価期では用量調整（増量又は減量）は認めず、Week 9 及び初期用量評価期の有効性の成績から AMG531 の推奨治療開始用量を決定した。本試験では、有効性の主要評価項目とした Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合は、投与量の増加に伴って上昇し、1 及び 3 µg/kg 群で 0%、6 µg/kg 群で 33.3%、10 µg/kg 群で 70.0%であった。また、初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合も投与量の増加に伴って上昇し、1 µg/kg 群で 14.3%、3 µg/kg 群で 57.1%、6 µg/kg 群で 55.6%、10 µg/kg 群で 70.0%であった。また、投与群間で安全性に大きな差はなかった。以上の結果から、初期用量評価期で顕著な血小板反応、赤血球反応及び／又は好中球反応を示すことが明らかになった 10 µg/kg を 002 試験の AMG531 の推奨治療開始用量とした。

002 試験では、KR001 試験で推奨された開始用量（10 µg/kg）で、AMG531 の週 1 回 SC 投与を開始し、5 週後より血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、用量を 5、10、15、20 µg/kg で適宜調整した。日本人 24 名及び韓国人 7 名が登録され、試験薬が投与された。有効性の主要評価項目とした Week 27 時点で血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合は、全体で 83.9%（95%CI; 66.3, 94.5）、日本人で 79.2%（95%CI; 57.8, 92.9）、韓国人で 100%（95%CI; 59.0, 100）であり、いずれにおいても、血液学的反応が認められた被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。副次評価項目とした投与期間終了時検査（Week 53）時点で血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合は、80.6%

(95%CI; 62.5, 92.5) であった。投与期間終了時検査 (Week 53) 時点で血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合は、それぞれ 64.5% (95%CI; 45.4, 80.8)、67.7% (95%CI; 48.6, 83.3)、48.4% (95%CI; 30.2, 66.9) であった。また、副次評価項目として、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間、初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血の離脱又は減少を示した被験者の割合、Week 27 時点で血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合を評価した。その結果、いずれの副次評価項目についても、日本人被験者及び韓国人被験者における有効性が確認された。また、002 試験で得られた安全性のプロファイルは、これまでに得られている AMG531 で認められたプロファイルと同様であった。これらの結果から、日本人被験者及び韓国人被験者ともに、AMG531 が有効であること及び AMG531 が安全に投与できることが確認された。

以上を踏まえ、成人 AA 患者に対する AMG531 の有効性が確認され、かつ安全性に問題がみられなかったことから、効能又は効果を「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」とした。

#### 使用上の注意：

AA は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、血球減少の程度によって重症度を判定しており、国際的には重症 AA として Camitta らの分類 (Camitta et al, 1976) が用いられているが、本邦では、最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の 5 段階に重症度が分けられている。

stage 2b~5 (輸血を必要とする中等症~最重症) の AA 患者では、40 歳未満でヒト白血球抗原 (HLA) 適合同胞ドナーがいる患者では造血幹細胞移植が主な治療法とされているが、対象となる患者は限られており、移植が適応とならない患者及び 40 歳以上の患者では主に ATG とシクロスポリン (CsA) 等による免疫抑制療法による治療が行われている。なお、最新の AA 診療の参照ガイド 2018 年改訂 (平成 30 年 5 月 13 日改訂) (参照ガイド 2018 年改訂) では、ATG+CsA 療法に加えて、日本で新たに承認された経口のトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬であるエルトロンボパグ (EPAG) の併用を検討することが加わっている。

以上のことから、本剤の適応患者の選択に際し、【臨床成績】の内容を熟知し、本剤の投与対象、有効性及び安全性を十分理解した上で、診療ガイドライン (再生不良性貧血診療の参照ガイド平成 30 年 5 月 13 日改訂) (参照ガイド 2018 年改訂) を参照する必要があると考え、効能又は効果に関連する使用上の注意を設定した。

## 1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

## 【用法・用量】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1 $\mu$ g/kg を皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 $\mu$ g/kg とする。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10 $\mu$ g/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20 $\mu$ g/kg とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

## 【効能共通】

1 パイアルあたり 0.72mL の注射用水を加え溶解すると、濃度が 500 $\mu$ g/mL となり、溶液 0.5mL がロミプロスチムの投与量 250 $\mu$ g に相当する。本剤は投与液量が少ないため、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いること（「適用上の注意」の項参照）。

## 【慢性特発性血小板減少性紫斑病】

1. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

血小板数	調節方法
50,000/ $\mu$ L 未満	1 $\mu$ g/kg 増量する。
50,000/ $\mu$ L～ 200,000/ $\mu$ L	出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。
200,000/ $\mu$ L～ 400,000/ $\mu$ L	1 $\mu$ g/kg 減量する。
400,000/ $\mu$ L 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/ $\mu$ L まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より 1 $\mu$ g/kg 減量し、投与を再開する。

2. 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも 4 週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。
3. 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
4. 最高投与量として週 1 回 10 $\mu$ g/kg を 4 週間連続投与しても、临床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## 【既存治療で効果不十分な再生不良性貧血】

1. 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週 1 回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4 週に 1 回を目安に血球数を測定すること。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 5 $\mu$ g/kg ずつ調節すること。
3. 同一用量を 4 週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から 20,000/ $\mu$ L 以上増加、又は血小板数が 10,000/ $\mu$ L 以上で本剤投与開始から 100% 以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

血小板数	調節方法
200,000/ $\mu$ L～ 400,000/ $\mu$ L	減量する。
400,000/ $\mu$ L 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/ $\mu$ L まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休薬前の投与量が 5 $\mu$ g/kg 以下のときは、血小板数が 50,000/ $\mu$ L まで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

5. 3 血球系統の改善 (目安として、輸血非依存下で、血小板数が 50,000/ $\mu$ L を超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が 10g/dL を超える、かつ好中球数が 1,000/ $\mu$ L を超える) が 8 週間以上持続した場合には、減量すること。減量後の投与量で 4 週間 3 血球系統の改善を維持した場合には、更に減量し、以降 4 週ごとに減量を考慮すること (投与量が 5 $\mu$ g/kg 以下の場合には休薬を考慮すること)。減量後に 3 血球系統のいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること (休薬中であった場合には、休薬前の投与量で再開してもよい)。

6. 最高投与量として週 1 回 20 $\mu$ g/kg を 8 週間連続投与しても、3 血球系統のうちいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## 【設定根拠】

## 【既存治療で効果不十分な再生不良性貧血の場合】

AMG531 の AA 患者に対する有効性は、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人 AA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験 (KR001 試験) 及び ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第 II/III 相国際共同非盲検個体内用量調整試験 (002 試験) で検討した。

KR001 試験では、AMG531 を 1、3、6、10  $\mu$ g/kg のいずれかの用量で週 1 回 SC 投与を開始し、Week 8 までの初期用量評価期では用量調整 (増量又は減量) は認めず、Week 9 及び初期用量評価期の有効性の成績から AMG531 の推奨治療開始用量を決定した。本試験では、有効性の主要評価項目とした Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合は、投与量の増加に伴って上昇し、1 及び 3  $\mu$ g/kg 群で 0%、6  $\mu$ g/kg 群で 33.3%、10  $\mu$ g/kg 群で 70.0%であった。また、初期用量評価期に赤血球反応及び/又は好中球反応を示した被験者の割合も投与量の増加に伴って上昇し、1  $\mu$ g/kg 群で 14.3%、3  $\mu$ g/kg 群で 57.1%、6  $\mu$ g/kg 群で 55.6%、10  $\mu$ g/kg 群で 70.0%であった。また、投与群間で安全性に大きな差はなかった。以上の結果から、初期用量評価期で顕著な血小板反応、赤血球反応及び/又は好中球反応を示すことが明らかになった 10  $\mu$ g/kg を 002 試験の AMG531 の推奨治療開始用量とした。

KR001 試験で韓国人 AA 患者を対象に得られた AMG531 の推奨治療開始用量に従って 002 試験を開始する前に、医薬品第 II 相試験終了後相談 (オーファン以外) (#P3676) 及び医薬品追加相談 (オーファン以外) (#P3782) を実施した。当該相談では、KR001 試験を本邦における臨床データパッケージの一部として外挿するためには 002 試験を日本人及び韓国人の国際共

同試験として実施し、日本人及び韓国人における有効性、安全性、薬物動態成績等について顕著な民族差がないことが確認され、かつ KR001 試験及び 002 試験において期待された結果が得られる必要であるとの助言を得た。また、KR001 試験より求められた推奨治療開始用量に基づいて AMG531 の初回用量を設定することの妥当性については、002 試験で日本人及び韓国人 AA 患者の薬物動態を直接比較し、類似性を考察した上で、改めて確認することが求められた。これらを踏まえ、免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用されない血小板減少症を有する日本人及び韓国人 AA 患者を対象に AMG531 の有効性、安全性、薬物動態を検討する 002 試験を実施した。

002 試験では、KR001 試験で推奨された開始用量 (10 µg/kg) で、AMG531 の週 1 回 SC 投与を開始し、5 週後より血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、用量を 5、10、15、20 µg/kg で適宜調整した。日本人 24 名及び韓国人 7 名が登録され、治験薬が投与された。日本人被験者と韓国人被験者では、年齢、AA 重症度、ATG 治療から治験薬開始 (Day 1) までの期間、赤血球輸血歴、Day 1 での CsA 又はタンパク同化ステロイド投与を受けていた被験者に若干の差が認められたが、いずれも顕著な差ではなく、試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。002 試験では有効性の主要評価項目を Week 27 時点で血液学的反応 (血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか) を示した被験者の割合とした。Week 27 時点で血液学的反応を示した被験者の割合は、日本人で 79.2% (95%CI; 57.8, 92.9)、韓国人で 100% (95%CI; 59.0, 100) であり、いずれにおいても、血液学的反応が認められた被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。また、副次評価項目として、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間、初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血の離脱又は減少を示した被験者の割合、Week 27 時点で血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合を評価した。その結果、いずれの副次評価項目についても、日本人被験者及び韓国人被験者における有効性が確認され、日本人被験者及び韓国人被験者で同様の結果を示すことが確認された。また、安全性についても、日本人被験者及び韓国人被験者における有害事象の発現状況に顕著な差は認められなかった。

日本人被験者及び韓国人被験者で、AMG531 の有効性及び安全性プロファイルに顕著な差がないことが認められ、試験結果の一貫性が確認された。更に、日本人と韓国人の間で薬物動態に顕著な差がないことが示された。このことから、KR001 試験より求められた推奨治療開始用量に基づいて 002 試験の初回用量を設定したことの妥当性、002 試験の結果より日本人及び韓国人における AMG531 の初回用量を設定することの妥当性が確認された。

002 試験で有効性の主要評価項目とした Week 27 時点で血液学的反応 (血小板反応、赤血球反応及び好中球反応のいずれか) を示した被験者の割合は、全体で 83.9% (95%CI; 66.3, 94.5) であり、被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。また、副次評価項目として、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間を Kaplan-Meier 法により算出したところ、中央値は 37.0 日 (95%CI; 36.0, 44.0) であった。初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者 (15 名) での血小板輸血の離脱又は減少を示した被験者の割合は、80.0% (95%CI; 51.9, 95.7) であった。Week 27 時点で血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合は、それぞれ 64.5% (95%CI; 45.4, 80.8)、74.2% (95%CI; 55.4, 88.1)、38.7% (95%CI; 21.8, 57.8) であった。002 試験では、

主要評価項目について、年齢別、性別、ベースライン時の血小板数別、AA 重症度別、ATG 治療歴の有無別、タンパク同化ステロイド治療歴の有無別、Day 1 時点で CsA 及び/又はタンパク同化ステロイド投与の有無別の解析を実施した。その結果、層別解析を行ったすべての部分集団で、Week 27 時点で血液学的反応を示した被験者の割合に顕著な差は認められず、いずれも被験者の割合の 95%CI の下限値はあらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。また、副次評価項目とした投与期間終了時検査 (Week 53) 時点で血液学的反応 (血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか) を示した被験者の割合は、80.6% (95%CI; 62.5, 92.5) であった。投与期間終了時検査 (Week 53) 時点で血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合は、それぞれ 64.5% (95%CI; 45.4, 80.8) 、67.7% (95%CI; 48.6, 83.3) 、48.4% (95%CI; 30.2, 66.9) であった。002 試験の結果より、ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者に、KR001 試験で推奨された AMG531 10 µg/kg で週 1 回 SC 投与を開始し、その後は、血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、AMG531 の用量を 5~20 µg/kg で適宜調整することによって、顕著な血液学的反応 (血小板反応、赤血球反応及び/又は好中球反応) が得られることが明らかとなった。

以上の結果に基づき、本申請での既存治療で効果不十分な AA 患者に対する AMG531 の用法・用量を設定した。

#### 使用上の注意 1:

I TP 承認時に設定し、本申請においても同様の注意喚起が必要であると考え設定した。また、既存治療で効果不十分な AA では 3 血球系統改善等をみる必要があるため、血球数の測定を規定した。

#### 使用上の注意 2:

002 試験では、開始用量を 10 µg/kg として週 1 回 SC 投与を開始し、5 週後より血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、用量を 5、10、15、20 µg/kg で適宜調整した。また、KR001 試験では、1、3、6、10 µg/kg のいずれかの用量で週 1 回 SC 投与を開始し、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に 1、3、6、10、13、16、20 µg/kg の用量で投与量を調整した。これらの用量調整に基づき、使用上の注意 2 として 1 回 5 µg/kg ずつ調整範囲と設定した。

#### 使用上の注意 3~5:

KR001 試験及び 002 試験で設定した、血小板数による投与量の調整基準、3 血球系統の改善に基づいた用量の漸減又は中止の基準をもとに設定した。

#### 使用上の注意 6:

最高用量である 20 µg/kg を投与しても、十分な造血回復効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の適切な治療へ切り替えることが適切であると考え設定した。

## 1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(7) トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の<u>造血器腫瘍</u>を進行させる可能性がある。</p>	<p>【使用上の注意】9. その他の注意にあわせ記載を整備した。</p>
<p>(8) <u>再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。</u></p>	<p>既存治療で効果不十分な AA 患者対象の臨床試験において本剤投与後に染色体異常が見られたこと、AA 患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られている(再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018) ことから記載した。</p>
<p>3. 副作用</p> <p><u>【既存治療で効果不十分な再生不良性貧血】</u></p> <p><u>海外臨床試験並びに国際共同臨床試験において、66 例中(日本人 24 例を含む) 20 例(30.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛 4 例(6.1%)、筋痙縮 4 例(6.1%)及び筋肉痛 3 例(4.5%)であった。</u></p> <p><u>【効能追加承認時】</u></p> <p>(1) 重大な副作用<sup>※</sup></p> <p>1) 血栓症・血栓塞栓症 肺塞栓症(0.8%)、深部静脈血栓症(0.8%)、心筋梗塞(0.6%)、血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血小板数を測定すること。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。</p> <p>2) 骨髄レチクリン増生(1.7%) 骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。</p> <p>3) 出血(頻度不明) 本剤の投与中止後に出血を生じることがあるので、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。</p> <p>注) 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験では、上記の重大な副作用</p>	<p>国内外臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。</p>

記載案		設定根拠	
<p>は認められていない。発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。</p>			
<p>(2) その他の副作用                      次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p>		<p>国内外臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。</p>	
	副作用頻度 (%)		
	10%以上	1~10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		血小板血症、血小板減少症	貧血
精神障害		不眠症	うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚(ピリピリ感等)	感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、末梢性ニューロパチー、味覚異常
血管障害			ほてり、潮紅、高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、消化不良、便秘
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	脱毛症、斑状出血、そう痒性皮膚疹、点状出血、多汗症

記載案				設定根拠
	副作用頻度 (%)			
	10%以上	1~10%未満	1%未満	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛、背部痛	骨痛、筋骨格系胸痛、筋力低下、筋骨格硬直	
全身障害および投与局所様態		疲労、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	胸痛	
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、血小板数増加、インフルエンザ、体重減少、腔出血、動悸、 <u>フィブリンDダイマー</u> 増加	

記載案	設定根拠
<p>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（18歳未満）を対象に有効性及び安全性を評価する国内臨床試験は実施していない。</p>	<p>市販後の集積情報及び国内外の臨床試験実施状況を踏まえ、記載を更新した。</p>

記載案	設定根拠						
<p>8. 適用上の注意</p> <p>(2) 調製方法</p> <p>1) 本剤は、1回使い切りのバイアルであり、注射用水 0.72mL により溶解し、<u>正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いる。</u>注射用水以外のものでも溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1 バイアルあたり投与できる最大液量は 0.5mL である。</p> <p>本剤の含有量</p> <table border="1" data-bbox="312 637 772 807"> <thead> <tr> <th data-bbox="312 637 424 773">1 バイアル中の含量</th> <th data-bbox="424 637 639 773">注射用水 0.72mL で溶解した溶液 0.5mL 中に含まれる量</th> <th data-bbox="639 637 772 773">最終濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="312 773 424 807">375µg</td> <td data-bbox="424 773 639 807">250µg/0.5mL</td> <td data-bbox="639 773 772 807">500µg/mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 投与时</p> <p>3) 投与液量が少ないため、<u>正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いて投与すること。</u></p>	1 バイアル中の含量	注射用水 0.72mL で溶解した溶液 0.5mL 中に含まれる量	最終濃度	375µg	250µg/0.5mL	500µg/mL	<p>医療機関で汎用されている注射器の種類も考慮して記載を整備した。</p>
1 バイアル中の含量	注射用水 0.72mL で溶解した溶液 0.5mL 中に含まれる量	最終濃度					
375µg	250µg/0.5mL	500µg/mL					
<p>9. その他の注意</p> <p>(1) <u>慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291 例中 2 例 (0.7%) に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。</u></p>	<p>【使用上の注意】2.重要な基本的注意 (6) において中和抗体の産生に関して注意喚起を行っていることを踏まえ、9.その他の注意に慢性特発性血小板減少性紫斑病及び再生不良性貧血の臨床試験における中和抗体の発現状況について記載した。</p>						

#### 1.8.2.4 引用文献

Camitta et al, 1976

Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood*. 1976;48:63-70.

参照ガイド 2018 年改訂

中尾眞二, 小島勢二, 濱麻人, 大橋春彦, 小原明, 臼杵憲祐, et al. 再生不良性貧血診療の参照ガイド. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド (2018 年度改訂版). 東京: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 (主任研究者 荒井俊也).

2019年xx月作成（第1版）-2019年5月31日案

貯法：凍結を避け、2～8° Cに保存  
有効期間：製造後24ヵ月

日本標準商品分類番号
872492, 872499

承認番号	
販売開始	

持効型溶解インスリンアナログ/ヒトGLP-1アナログ 配合注射液  
インスリン デグルデク（遺伝子組換え）/リラグルチド（遺伝子組換え）

製薬  
処方箋医薬品 ㊞ **ゾルトファイ®配合注 フレックスタッチ®**  
**Xultophy® combination injection FlexTouch®**

注) 注意- 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1参照]
2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者 [インスリンのみを含有する製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない]
2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリンのみを含有する製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

1筒 (3mL)

有効成分	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）	300単位 (1800 nmol) ㊞
	リラグルチド（遺伝子組換え）	10.8 mg
	フェノール	17.1 mg
	濃グリセリン	59.1 mg
添加剤	酢酸亜鉛（亜鉛含量として）	165 µg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注) インスリン デグルデクの1単位は6nmolに相当する。

インスリン デグルデク及びリラグルチドは出芽酵母を用いて製造される。

#### 3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH	7.90～8.40
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1
識別（注入ボタンの色）	ルビンピンク

### 4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は食事療法・運動療法に加え、糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合に使用を検討すること。  
[17.1参照]

### 6. 用法及び用量

通常、成人では、初期は1日1回10ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして10単位/0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして50単位/1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク1単位及びリラグルチド0.036 mgが含まれる。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤はインスリン デグルデクとリラグルチドを配合した製剤であるため、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は1～50ドーズの投与量を1ドーズ刻みで調節可能である。
  - 7.2 本剤の開始時は、以下の点に注意すること [17.1参照]
    - 1) インスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合
      - ・血糖コントロールの状況、年齢、腎機能障害の有無等を含め、患者の状態に応じて、低用量（10ドーズ未満）からの投与も考慮するなど、慎重に投与を開始すること。 [9.1.4、9.2、9.3、9.8参照]
      - ・GLP-1受容体作動薬による治療で効果不十分な場合に本剤を投与するにあたっては、前治療のGLP-1受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週1回投与などの持続性GLP-1受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。
    - 2) インスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）による治療で効果不十分な場合
      - ・開始用量は、通常1日1回10ドーズであるが、前治療のインスリン投与量や患者の状態に応じて、1日1回16ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして16単位/0.58 mg）までの範囲で増減できる。
      - ・本剤の投与にあたっては、前治療のインスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）の投与を中止し、本剤と併用しないこと。
  - 7.3 本剤の1日用量として50ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切り替えを検討すること。
  - 7.4 投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から気づいた時点で直ちに投与できるが、その次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること。
- ### 8. 重要な基本的注意
- 8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
  - 8.2 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。特に、高用量のインスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。
  - 8.3 低血糖に関する注意について、その対処法も含め

患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.4、11.1.1参照]

- 8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1参照]
- 8.5 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.3参照]
- 8.6 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.3参照]
- 8.7 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
- 8.8 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2.1参照]
- 8.9 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- 8.10 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
  - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
  - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 8.11 本剤の有効成分の一つであるリラグルチドとDPP-4阻害薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。リラグルチドとDPP-4阻害薬を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。
- 8.12 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベルを確認するよう十分指導すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者  
腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.4参照]
- 9.1.2 膵炎の既往歴のある患者  
[8.5、8.6、11.1.3参照]
- 9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者  
十分な使用経験がなく胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.4 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
  - ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
  - ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
  - ・激しい筋肉運動
  - ・過度のアルコール摂取者  
[7.2、8.3、11.1.1参照]

### 9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重度の腎機能障害患者  
低血糖を起こすおそれがある。[7.2、11.1.1参照]

### 9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 重度の肝機能障害患者  
低血糖を起こすおそれがある。[7.2、11.1.1参照]

### 9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。  
リラグルチドの生殖発生毒性試験で、ラットにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8 mgの約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8 mgの約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。  
ラットでは乳汁中への移行がインスリン デグルチド及びリラグルチドにて報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

### 9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は本剤では実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。[7.2参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 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
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 SGLT2阻害薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他の患者の状態を十分観察しながら投与すること [11.1.1参照]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
ザリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩		アドレナリンによる低血糖からの回

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アテノロール ビンドロール		復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		肝臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遅延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACIH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシシンナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン 経口避妊薬 ニコチン酸		作用を有する。 末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。 末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
液グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メテノロン ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状 [11.1.1 参照]、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明 インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に、グルカゴンを筋肉内に投与する等適切な処置を行うこと。本剤の作用は持続的であるため、回復が遅延するおそれがある。低血糖は臨床的に回復した場合にも再発することがあるので継続的に観察すること。 [2.2.

8.3、8.4、9.1.4、9.2.1、9.3.1、10.2、17.1参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック (頻度不明)

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等が認められた場合には投与を中止すること。

11.1.3 膵炎 (頻度不明)

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なおリラグルチドでは、海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。

11.1.4 腸閉塞 (頻度不明)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止すること。

[9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.8-5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			過敏症
内分泌障害			甲状腺腫瘍
代謝及び栄養障害		食欲減退	脱水、高脂血症
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常
眼障害		糖尿病性網膜症	
心臓障害			心拍数増加 <sup>注)</sup> 、心室性期外収縮
血管障害			高血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害			咳嗽
胃腸障害	便秘	悪心、下痢、腹部不快感、嘔吐、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、消化不良	腹痛、眩暈、おくび
肝胆道系障害			肝機能異常 (AST、ALTの上昇等)、胆嚢炎、胆石症
皮膚及び皮下組織障害			じん麻疹、そう痒症、発疹、リポジストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応	倦怠感、胸痛、浮腫、疲労
臨床検査		体重増加、酵素系 (リパーゼ、アミラーゼ) 増加、遊離脂肪酸減少、血中プロテイン減少、インスリンCペプチド減少	体重減少、血中ケトン体増加

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

(1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードル<sup>®</sup>で行っている。

(2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(3) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

14.1.4 その他

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

(2) 注射後注射針を廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

(3) カートリッジに薬液を補充してはならない。

(4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

(5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン製剤又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

15.1.2 本剤とピオグリタゾンとを併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。ピオグリタゾンと併用した場合は、浮腫が多く報告されている。

15.1.3 本剤とワルファリンとを併用する場合には、PT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。GLP-1受容体作動薬とワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 リラグルチドのラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。甲状腺腫瘍の既往のある患者及び甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、リラグルチドの安全性は確立していない。[8.8参照]

16 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における単回投与後の薬物動態

外国人健康成人男性 (24例) を対象に、本剤を17ドーズ単回投与したときの薬物動態パラメータを検討した結果、 $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$  (幾何平均) は、インスリン デグルデクで1.339 nmol/L及び50.231 nmol・h/L、リラグルチドで3.943 nmol/L及び136.859 nmol・h/Lであった<sup>2)</sup> (外国人データ)。

16.1.2 日本人被験者における母集団薬物動態解析

日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験から得られた血中濃度データ (インスリン デグルデク: 546例、3098点の濃度データ、リラグルチド: 547例、3140点の濃度データ) を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づき、薬物動態パラメータを推定した結果、本剤を平均投与量である28.1ドーズ投与したときの定常状態における $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$  (幾何平均値) は、インスリン デグルデクで3.670 nmol/L及び75 nmol・h/L、リラグルチドで12.010 nmol/L及び258 nmol・h/Lと推定された<sup>3)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

(1) インスリン デグルデク

腎機能障害の程度の異なる被験者〔クレアチニンクリアランス (CCr) に基づく分類〕にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

腎機能	AUC <sub>0-72h</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: CCr 50 以上~80 mL/min 以下)	1.12 [0.77; 1.63]	1.14 [0.81; 1.61]
中等度/正常 (中等度: CCr 30 以上~50 mL/min 未満)	1.12 [0.78; 1.60]	1.06 [0.76; 1.49]
重度/正常 (重度: CCr 30 mL/min 未満)	1.20 [0.83; 1.74]	1.23 [0.87; 1.73]
末期注/正常 (末期: 血液透析を必要とする患者)	1.02 [0.74; 1.40]	1.05 [0.75; 1.46]

注) 末期腎疾患を有する患者については、投与後 68 時間までの測定に基づき算出した AUC<sub>0-72h</sub>。

正常: N=6、軽度: N=6、中等度: N=6、重度: N=6、末期: N=6

(2) リラグルチド

腎機能障害の程度の異なる被験者〔クレアチニンクリアランス (CCr) に基づく分類〕にリラグルチド 0.75mg を単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は、以下のとおりであった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

腎機能	AUC <sub>0-72h</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: CCr 50 超~80 mL/min 以下)	0.67 [0.54; 0.85]	0.75 [0.57; 0.98]
中等度/正常 (中等度: CCr 30 超~50 mL/min 以下)	0.86 [0.70; 1.07]	0.96 [0.74; 1.23]
重度/正常 (重度: CCr 30 mL/min 以下)	0.73 [0.57; 0.94]	0.77 [0.57; 1.03]
末期/正常 (末期: 血液透析を必要とする患者)	0.74 [0.56; 0.97]	0.92 [0.67; 1.27]

正常: N=6、軽度: N=6、中等度: N=7、重度: N=5、末期: N=6  
比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢及び体重で調整した。

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

(1) インスリン デグルデク

肝機能障害の程度の異なる被験者 (Child-Pugh scores に基づく分類) にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

肝機能	AUC <sub>0-72h</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]
軽度/正常 [軽度: Child-Pugh Grade A (5~6 ポイント)]	0.95 [0.77; 1.16]	0.90 [0.67; 1.20]
中等度/正常 [中等度: Child-Pugh Grade B (7~9 ポイント)]	1.00 [0.82; 1.22]	0.77 [0.58; 1.03]
重度/正常 [重度: Child-Pugh Grade C (10~15 ポイント)]	0.92 [0.74; 1.14]	0.75 [0.55; 1.02]

正常: N=6、軽度: N=6、中等度: N=6、重度: N=6

(2) リラグルチド

肝機能障害の程度の異なる被験者 (Child-Pugh scores に基づく分類) にリラグルチド 0.75mg を単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

肝機能	AUC <sub>0-72h</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]
軽度/正常 [軽度: Child-Pugh Grade A (5~6 ポイント)]	0.77 [0.53; 1.11]	0.89 [0.65; 1.21]
中等度/正常 [中等度: Child-Pugh Grade B (7~9 ポイント)]	0.87 [0.60; 1.25]	0.80 [0.59; 1.09]
重度/正常 [重度: Child-Pugh Grade C (10~15 ポイント)]	0.56 [0.39; 0.81]	0.71 [0.52; 0.97]

正常: N=6、軽度: N=6、中等度: N=6、重度: N=6  
比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性及び体重で調整した。

16.7 薬物相互作用

本剤及びインスリン デグルデクの薬物相互作用の検討は実施していない。

リラグルチドの経口剤との薬物動態学的薬物相互作用は、リラグルチド1.8mg又はプラセボ反復投与後の定常状態において、パラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンの単回投与後の薬物動態を比較し検討した。また、経口避妊薬中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した。両試験の結果を以下に示す (外国人データ)。

経口薬	投与量	N	AUC <sub>0-72h</sub> 比 [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> 比 [90%信頼区間]	t <sub>max</sub> 差 (h) [90%信頼区間]
パラセタモール	1.0g	18	1.04[0.97;1.10]	0.69[0.56;0.85]	0.25[0.00;1.54]
アトルバスタチン	40mg	42	0.95[0.89;1.01]	0.62[0.53;0.72]	1.25[1.00;1.50]
グリセオフルビン	500mg	22	1.10[1.01;1.19]	1.37[1.24;1.51]	0.00[-7.00;2.00]
リシノプリル	20mg	40	0.85[0.75;0.97]	0.73[0.63;0.85]	2.00[2.00;3.00]
ジゴキシリン	1mg	27	0.84[0.72;0.98]	0.69[0.60;0.79]	1.125[0.50;1.25]
エチニルエストラジオール	0.03mg	21	1.06[0.99;1.13]	0.88[0.79;0.97]	1.50[1.00;2.50]
レボノルゲストレル	0.15mg	14	1.18[1.04;1.34]	0.87[0.75;1.00]	1.50[0.50;2.00]

注) AUC<sub>0-72h</sub>、比: リラグルチド/プラセボ、差: リラグルチド-プラセボ

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 インスリンによる治療を実施中の2型糖尿病患者におけるインスリン デグルデクとの比較試験 (国内第III相試験)

経口糖尿病薬とインスリン製剤 (Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリンのいずれか1剤を使用、1日投与量は20単位以上50単位以下) による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者210例 (本剤群: 105例、インスリン デグルデク群: 105例) を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤及びインスリン デグルデクは、メトホルミンの併用下で1日1回投与した。本剤及びインスリン デグルデクの推奨開始用量は10ドーズ及び10単位とし、低血糖又は高血糖の発現リスクを含めた各被験者の安全性を考慮し、16ドーズ及び16単位まで選択可能とした。投与期間中、本剤及びインスリン デグルデクの投与量は平均朝食前血糖値 (血糖自己測定) に基づき、1週間に2回の頻度 (1回の増減幅は+2から-2ドーズ及び+2から-2単位) で継続的に調節した。本剤及びインスリン デグルデクの最高用量は50ドーズ及び50単位とした。投与後26週の平均投与量は、本剤群で37.6ドーズ (用量範囲: 10~50ドーズ)、インスリン デグルデク群で41.2単位 (用量範囲: 10~50単位) であった。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン デグルデクに対する優越性が検証された (p<0.0001)。空腹時血糖値 (FPG) の低下量は両群で同程度であった。26週間の低血糖 (血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖) 及び夜間低血糖 (低血糖のうち00:01から05:59に発現したもの) の患者あたりの年間発現件数は、両群で同程度であった<sup>9)</sup>。  
[7.2, 11.1.1参照]

	本剤 (N=105)		インスリン デグルデク (N=105)		差 (本剤-イン スリン デグルデク) の推定値 [95%信頼区間]
	ベ-ス ライ ン	投与 終了時	ベ-ス ライ ン	投与 終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.61 ±0.88	6.66 ±0.80	8.56 ±0.80	7.91 ±1.05	-1.28 [-1.50;-1.06]
FPG (mg/dL)	161.31 ±46.95	110.71 ±41.09	155.62 ±45.37	114.36 ±33.69	-4.59 [-14.62;5.44]
低血糖の患者あたりの年間発現件数 (件/人・年) 及び低血糖を 発現した患者の割合 (%)					
低血糖 <sup>#1</sup>	2.28 (28.6%)	2.09 (30.5%)	-	-	-
夜間 低血糖 <sup>#2</sup>	0.48 (7.6%)	0.36 (9.5%)	-	-	-

HbA1c及FPG: Mean±SD

注1) 低血糖: 血糖値 (血糖) が56 mg/dL未満であった低血糖及び第  
三者による処置が必要な低血糖。

注2) 夜間低血糖: 注1で定義した低血糖のうち00:01から05:59に発  
現したもの。

### 17.1.2 経口糖尿病薬単剤で治療中の2型糖尿病患者に おけるインスリン デグルデク及びリラグルトドとの 比較試験 (国内第III相試験)

経口糖尿病薬単剤による治療で十分な血糖コント  
ロールが得られていない2型糖尿病患者819例 (本剤  
群: 275例、インスリン デグルデク群: 271例、リラ  
グルトド群: 273例) を対象とし、52週間投与試験を  
実施した。本剤、インスリン デグルデク及びリラ  
グルトドは、経口糖尿病薬 (メトホルミン、α-グルコ  
シダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレ  
ア薬、SGLT2阻害薬又は速効型インスリン分泌促進  
薬) の併用下で1日1回投与した。本剤及びインス  
リン デグルデクの推奨開始用量は10ドーズ及び10単位  
とした。投与期間中、本剤及びインスリン デグルデ  
クの投与量は平均朝食前血糖値 (血糖自己測定) に  
基づき、1週間に2回の頻度 (1回の増減幅は+2から-  
2ドーズ及び2から-2単位) で継続的に調節した。本  
剤の最高用量は50ドーズとし、インスリン デグルデ  
クは最高用量を設定しなかった。リラグルトドは0.3  
mgから開始し、1週間の間隔で0.3 mgずつ漸増し、  
1.8 mgまで増量した。投与後52週の平均投与量は、  
本剤群で27.7ドーズ (用量範囲: 3.7~50.0ドーズ)、  
インスリン デグルデク群で34.8単位 (用量範囲: 0  
~186.0単位) であった。HbA1cを指標とした血糖コ  
ントロールについて、本剤のリラグルトドに対する  
優越性 (p<0.0001) 及びインスリン デグルデクに対  
する非劣性 (非劣性マージン: 0.3%) が検証された。  
本剤群の空腹時血糖値 (FPG) の低下量は、インス  
リン デグルデク群と同程度であり、リラグルトド群  
と比較して大きかった。本剤群における52週間の低  
血糖 (血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第  
三者による処置が必要な低血糖) 及び夜間低血糖  
(低血糖のうち00:01から05:59に発現したもの)  
の患者あたりの年間発現件数は、インスリン デグル  
デク群と比較して少なく、リラグルトド群と比較し  
て多かった<sup>3)</sup>。 [7.2, 11.1.1参照]

	本剤 (N=275)		インスリン デグルデク (N=271)		リラグルトド <sup>1)</sup> (N=273)		差の推定値 [95%信頼区間]	
	ベ-ス ライ ン	投与 終了時	ベ-ス ライ ン	投与 終了時	ベ-ス ライ ン	投与 終了時	本剤-イン スリン デグルデク	本剤-リラ グルトド
	変化量		変化量		変化量			
HbA1c (%)	8.52 ±1.12	6.10 ±0.72	8.53 ±1.05	6.73 ±0.79	8.32 ±0.99	6.52 ±0.86	-0.63 [-0.75;-0.52]	-0.48 [-0.60;-0.37]
FPG (mg/dL)	178.68 ±42.99	105.08 ±26.76	179.94 ±42.25	108.39 ±30.00	175.40 ±39.79	128.36 ±28.71	-3.04 [-7.55;1.46]	-23.90 [-28.40;-19.39]
低血糖の患者あたりの年間発現件数 (件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合 (%)								
低血糖 <sup>#1</sup>	1.74 (38.5%)	3.32 (54.6%)	0.05 (2.2%)	-	-	-	-	-
夜間 低血糖 <sup>#2</sup>	0.25 (9.8%)	0.50 (16.6%)	0 (0%)	-	-	-	-	-

HbA1c及FPG: Mean±SD

注1) 低血糖: 血糖値 (血糖) が56 mg/dL未満であった低血糖及び第  
三者による処置が必要な低血糖。

注2) 夜間低血糖: 注1で定義した低血糖のうち00:01から05:59に発  
現したもの。

## 18 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、血糖コントロールを改善する作用機序を有  
するインスリン デグルデク及びリラグルトドの配合  
剤である。

#### (1) インスリン デグルデク

インスリン デグルデクは、製剤中では可溶性のダイ  
ヘキサマーとして存在するが、投与後、皮下組織にお  
いて会合して、可溶性で安定なマルチヘキサマーを  
形成し、一時的に注射部皮下組織にとどまる。イン  
スリン デグルデクモノマーはマルチヘキサマーから  
徐々に解離するため、投与部位から緩徐にかつ持続  
的に血中に吸収され、長い作用持続時間をもちます。  
さらに、皮下注射部位及び血中で脂肪酸側鎖を介し  
てアルブミンと結合し、作用の持続化に寄与する<sup>9)</sup>。  
インスリン デグルデクは、グルコース代謝の調節である。インスリン デグルデクを含む  
インスリンは、インスリンレセプターに結合し、特  
異的な作用を発現する。インスリンレセプターに結  
合したインスリンは骨格筋及び脂肪細胞における糖  
の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース  
産生を阻害することによって血糖値を低下させる。  
さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白質分解  
を阻害し、蛋白質合成を促進する。

#### (2) リラグルトド

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるGLP-  
1は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリ  
ンを分泌させる<sup>10),11)</sup>。リラグルトドはヒトGLP-1ア  
ナログで、GLP-1受容体を介して作用することによ  
り、cAMPを増加させ、グルコース濃度依存的にイン  
スリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度  
依存的にグルカゴン分泌を抑制する<sup>12)</sup>。  
リラグルトドは自己会合により緩徐に吸収されるこ  
と、アルブミンと結合して代謝酵素 (DPP-4及び中  
性エンドペプチダーゼ) に対する安定性を示すこと  
で、作用が持続する。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: インスリン デグルデク (遺伝子組換え)

[命名法: JAN]

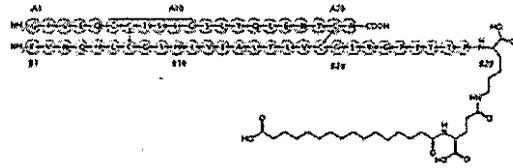
Insulin Degludec (Genetical Recombination)

[命名法: JAN]

分子式:  $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$

分子量: 6,103.97

構造式:



本質: インスリン デグルデクは、遺伝子組換えヒトインスリン類似体であり、ヒトインスリンB鎖30番目のトレオニン残基が欠損し、グルタミン酸を介してB鎖29位のリジン残基のε-アミノ基がヘキサデカン二酸でアシル化されている。インスリン デグルデクは、21個のアミノ酸残基からなるA鎖及び29個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成される修飾ペプチドである。

一般名: リラグルトド (遺伝子組換え) [命名法: JAN]

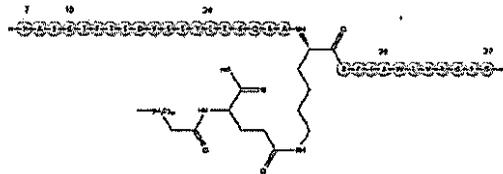
Liraglutide (Genetical Recombination)

[命名法: JAN]

分子式:  $C_{172}H_{255}N_{43}O_{51}$

分子量: 3,751.20

構造式:



本質: 34番目のリジン残基をアルギニン残基に置換したヒトグルカゴン様ペプチド-1の7-37番目のアミノ酸残基をコードするDNAの発現により組換え体で産生される31個のアミノ酸残基からなるポリペプチドのリジン残基のε-アミノ基にN-パルミトイルグルタミン酸がγ-位で結合した修飾ポリペプチド。

### 20. 取扱い上の注意

使用中は室温 (30℃以下) にキャップ等により遮光して保管し、3週間以内に使用すること。ただし、25℃以下の保管であれば、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管 (2~8℃) も可能であるが、凍結を避け、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

### 21. 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。

### 22. 包装

1筒3mL、2本

### 23. 主要文献

- 1) Kageyama S. et al.: Endocrinology & Diabetology, 2007; 24: 95-104
- 2) 社内資料、第I相臨床試験 (NN9068-3632) (xxxx年xx月xx日承認、CTD 2.7.2.3)
- 3) 社内資料、第III相臨床試験 (NN9068-4183) (xxxx年xx月xx日承認、CTD 2.7.2.3及び2.7.6.4)
- 4) Kiss I. et al. Clin Pharmacokinet. 2014; 53: 175-83
- 5) 社内資料、ピクトーザ皮下注18mg第I相臨床試験 (NN2211-1329) (2010年1月20日承認、CTD 2.7.6.14)
- 6) Kupcová V. et al. Clin Drug Investig. 2014; 34:127-33
- 7) Flint A. Br J Clin Pharmacol. 2010 Dec; 70 (6): 807-14
- 8) 社内資料、第III相臨床試験 (NN9068-4184) (xxxx年xx月xx日承認、CTD 2.7.6.5)
- 9) Jonassen I. et al. Pharm Res. 2012; 29, 2104-14
- 10) Holst J. J.: Annu Rev Physiol. 1997; 59, 257-71
- 11) Knudsen L. B. et al.: J Med Chem. 2004; 47, 4128-34
- 12) Degn K. B. et al.: Diabetes. 2004; 53, 1187-94

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

ノボノルディスクファーマ株式会社  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp

ゾルトファイ®、Xultophy®、フレックスタッチ®、FlexTouch®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

**ミニリンメルト<sup>®</sup> OD錠 25 µg**  
**ミニリンメルト<sup>®</sup> OD錠 50 µg**

MINIRINMELT<sup>®</sup> OD Tablets 25 µg/50 µg

	25 µg	50 µg
承認番号	—	—
販売開始	—	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、また、デスマプレシン酢酸塩水和物を使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する場合があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 低ナトリウム血症の患者又はその既往歴のある患者 [低ナトリウム血症が増悪又は発現するおそれがある。] [11.1.1 参照]
- 2.2 習慣性又は心因性多飲症の患者（尿生成量が 40 mL/kg/24 時間を超える） [低ナトリウム血症が発現しやすい。] [5、11.1.1 参照]
- 2.3 心不全又はその既往歴あるいはその疑いがある患者 [低ナトリウム血症が発現しやすい。また、心不全が増悪又は発現するおそれがある。] [5、8.3、11.1.1、11.1.2 参照]
- 2.4 利尿薬による治療を要する体液貯留又はその既往歴のある患者 [低ナトリウム血症が発現しやすい。] [8.3、11.1.1 参照]
- 2.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者 [低ナトリウム血症が発現しやすい。] [11.1.1 参照]
- 2.6 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満） [5、9.2.1 参照]
- 2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.8 チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤、ループ利尿剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.9 副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）を投与中の患者 [10.1 参照]

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

販売名	ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 25 µg	ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 50 µg
有効成分	1錠中デスマプレシン酢酸塩水和物 28 µg (デスマプレシンとして 25 µg)	1錠中デスマプレシン酢酸塩水和物 55 µg (デスマプレシンとして 50 µg)
添加剤	ゼラチン、D-マンニトール、無水クエン酸	

**3.2 製剤の性状**

販売名	ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 25 µg	ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 50 µg
性状・剤形	白色の口腔内崩壊錠	
外形	上面	
	側面	
外形	上面	
	側面	

	下面		
大きさ	直径	12 mm	12 mm
	厚さ	3 mm	3 mm

**4. 効能又は効果**

男性における夜間多尿による夜間頻尿

**5. 効能又は効果に関連する注意**

本剤投与は、以下の精査及び治療等を行った上でも、夜間多尿指数<sup>Ⓐ</sup>が33%以上、且つ夜間排尿回数が2回以上の場合にのみ考慮すること。

- 夜間頻尿の原因には、夜間多尿の他に、前立腺肥大症、過活動膀胱等の膀胱蓄尿障害等があることから、夜間頻尿の原因が夜間多尿のみによることを確認すること。前立腺肥大症及び過活動膀胱で夜間頻尿の症状を呈する場合には当該疾患の治療を行うこと。その上で、夜間頻尿の症状が改善しない場合には、次に示す夜間多尿の精査及び治療を行った上で、本剤の投与の可否を考慮できる。
- 夜間多尿の原因となる疾患（高血圧症、糖尿病、心不全、腎不全、肝胆道疾患、睡眠時無呼吸症候群など）があることに留意し、本剤投与前に血圧測定、心電図、血液・尿検査等の臨床検査や問診等を実施すること。これらの疾患が認められた場合は、当該疾患の治療を行うこと。 [2.3、2.6 参照]
- 飲水制限などの生活指導及び行動療法を行うこと。 [2.2 参照]

注) 夜間多尿指数：24時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量の割合

**6. 用法及び用量**

成人男性には、通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして50 µgを経口投与する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能等の状態から低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる場合には、デスマプレシンとして25 µgから投与を開始することを考慮すること。 [9.8、11.1.1、17.3 参照]
- 7.2 夜間多尿による夜間頻尿の治療における飲水制限などの生活指導及び行動療法の必要性、並びに本剤投与中の低ナトリウム血症の発現予防における水分管理の必要性を考慮し、本剤は水なしで飲むこと。なお、本剤は口の中（舌下）に入れると速やかに溶ける。
- 7.3 投与開始後8週から12週を目安に、症状の改善が認められない場合は、本剤の投与中止を考慮すること。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 本剤投与中に低ナトリウム血症による水中毒症状を来すことがあるので、以下の点に注意すること。 [1、11.1.1 参照]

- ・ 飲水制限を行い、点滴・輸液による水分摂取量も考慮すること。
  - ・ 本剤投与開始前に血清ナトリウム値の測定を行い、投与の適否を判断すること。
  - ・ 本剤投与中は投与開始又は増量から1週以内(3~7日)、1ヵ月後、及びその後は定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135 mEq/L未滿を認めた場合には、投与を中止すること。
  - ・ 本剤投与中は定期的に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等)が認められた場合には、直ちに投与を中断し、血清ナトリウム値を測定すること。
- 8.2 低ナトリウム血症による水中毒症状の発現及び重篤化を避けるために患者及びその家族に以下の点について十分説明・指導すること。[1.、11.1.1 参照]
- ・ 本剤の投与初期には頻回の血液検査(血清ナトリウム値測定)が必要であり、医師の指示に従い検査を受けること。
  - ・ 食事を含め、投与の2~3時間前より起床時迄の水分の摂取は最小限とすること。過度に水分を摂取してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。
  - ・ 水分や電解質のバランスが崩れ、水分補給が必要となる急性疾患(全身性感染症、発熱、胃腸炎等)を合併している場合は本剤の投与を中断すること。
  - ・ 低ナトリウム血症による水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等)があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。
  - ・ 他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。
- 8.3 本剤投与開始前に臨床検査及び問診を実施し、本剤投与により低ナトリウム血症が発現するおそれがある基礎疾患(心不全や体液貯留を伴う疾患等)が認められた場合には、本剤の投与を行わないこと。[2.3、2.4 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴のある患者

#### 9.1.1 高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者

血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。

#### 9.1.2 下垂体前葉不全を有する患者

低ナトリウム血症が発現しやすい。[11.1.1 参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが50 mL/分未滿)

投与しないこと。血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。[2.6、16.6.1 参照]

#### 9.2.2 軽度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが50~80 mL/分)

血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。[16.6.1 参照]

### 9.8 高齢者

患者の状態を勘案してデスマプレシンとして25 µg から投与を開始することも十分に検討すること。また、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。低ナトリウム血症が発現しやすい傾向がある。[7.1、11.1.1、17.3 参照]

## 10. 相互作用

### 10.1 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

テアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド含有製剤(フルイトラン、イルトラ)、ヒドロクロロチアジド含有製剤(ヒドロクロロチアジド、エカード、ミカトリオ、ミコンビ、コディオ、プレミネント)、ベンチルヒドロクロロチアジド含有製剤(ベハイド) テアジド系類似剤 インダパミド(ナトリックス)、トリパミド(ノルモナル)、メフルシド(バイカロン)、メチクラン(アレステン) ループ利尿剤 フロセミド(ラシックス)、ブメタニド(ルネトロン)、トラゼミド(ルブラック)、アゾセミド(ダイアート) [2.8、11.1.1 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。
副腎皮質ステロイド剤(注射剤、経口剤、吸入剤、注射剤、坐剤) プレドニゾン(プレドニン)、プレドニゾンリン酸エステルナトリウム(プレドネマ)、プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(水溶性プレドニン)、ベタメタゾン含有製剤(リンデロン、セレストミン)、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム(リンデロン)、デキサメタゾン(デカドロン)、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デカドロン)、デキサメタゾンバルミチン酸エステル(リメタゾン)、ヒドロコルチゾン(コートリル)、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム(ハイドロコートン)、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ソル・コーテフ)、トリアムシノロン(レダコート)、トリアムシノロンアセトニド(ケナコルト-A)、ブデニド含有製剤(パルミコート、シムピコート)、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(キューバル)、メチルプレドニゾン(メドロール)、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(ソル・メドロール)、メチルプレドニゾン酢酸エステル(デボ・メドロール)、モメタゾンフランカルボン酸エステル(アズマネックス)、フルチカゾンプロピオン酸エステル含有製剤(フルタイド、アドエア、フルティフォーム)、フルチカゾンフランカルボン酸エステル含有製剤(アニューイティ、レルベア、テリルジー)、シクレソニド(オルベスコ)、コルチゾン酢酸エステル(コートン)、フルドロコルチゾン酢酸エステル(フロリネフ) [2.9、11.1.1 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明。

### 10.2 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
三環系抗うつ剤 (イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (フルボキサミンマレイン酸塩等)	低ナトリウム血症による痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム値等をモニターすること。	抗利尿ホルモンを分泌し、体液貯留のリスクを増すことがある。

その他の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤 (クロルプロマジン、カルバマゼピン、クロルプロバミド等) [11.1.1 参照]		
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (インドメタシン等) [11.1.1 参照]	低ナトリウム血症による水中毒症状が発現するおそれがあるため、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等の発現に注意すること。	体液貯留のリスクを増すことがある。
ロペラミド塩酸塩 [11.1.1、16.7 参照]	本剤の血中濃度が増加し、薬効が延長するおそれがある。	抗利尿作用が持続することで、体液貯留/低ナトリウム血症のリスクを増すおそれがある。
低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤 (スピロラク톤、オメプラゾール等) [11.1.1 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 低ナトリウム血症 (0.8%)

低ナトリウム血症による脳浮腫、昏睡、痙攣等の重篤な水中毒症状があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。[1、2.1-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.2、9.8、10.1、10.2 参照]

#### 11.1.2 うっ血性心不全 (頻度不明)

うっ血性心不全の初期症状 (下腿浮腫、急激な体重増加、労作時息切れ、起座呼吸など) の発現に注意し、これらの症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。うっ血性心不全が認められた患者では、投与を再開しないこと。[2.3 参照]

### 11.2 その他の副作用

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	血中ナトリウム減少、BNP増加		
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、傾眠	情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動
胃腸障害		便秘、口内乾燥、下痢	悪心、腹部不快感、口腔浮腫、口唇浮腫
一般・全身障害および投与部位の状態		末梢性浮腫、顔面浮腫、浮腫	疲労
血管障害		血圧上昇	
腎および尿路障害			血中尿素増加
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚および皮下組織障害			発疹、じん麻疹、全身性そう痒感、湿疹

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

過量投与 (用法及び用量を超える量) による過剰な水分貯留に伴い低ナトリウム血症のリスクが高まり、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

### 13.2 処置

投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。また、症状の改善がみられない場合には専門的な知識を有する医師による治療を考慮すること。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤はブリスターシートから取り出して服用すること。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ある。

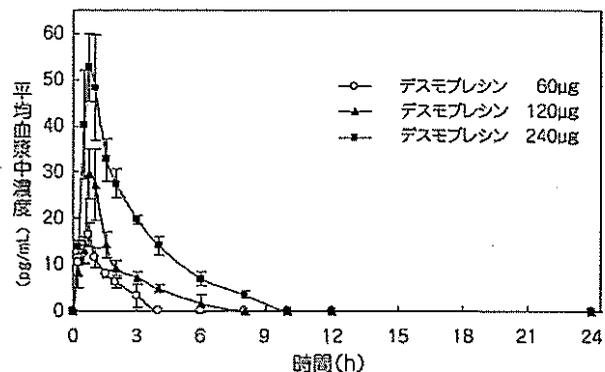
14.1.2 本剤は開封したとき水分と光に不安定なため、乾いた手で使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

14.1.3 ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

日本人健康成人男性に本剤 60, 120, 240  $\mu\text{g}$ <sup>(2)</sup> (各 6 人) を水負荷の条件下で単回経口投与したときの血漿中デスマプレシン濃度推移は下図のとおりである。



薬物動態パラメータを下表に示した。投与量 60, 120, 240  $\mu\text{g}$  に応じて AUC 及び  $C_{\text{max}}$  の増加が認められた<sup>1)</sup>。

### 薬物動態パラメータ

パラメータ	60 $\mu\text{g}$	120 $\mu\text{g}$	240 $\mu\text{g}$
AUC <sub>t</sub> (pg·hr/mL)	23.25±4.48	50.84±7.46	139.90±10.99
AUC <sub>inf</sub> (pg·hr/mL)	35.61±9.01	61.95±9.96	150.24±14.17
$C_{\text{max}}$ (pg/mL)	16.57±2.52	33.26±1.46	56.80±8.80
$T_{\text{max}}$ (hr)	0.71±0.10	0.88±0.14	0.79±0.19
$t_{1/2}$ (hr)	1.63±0.56	2.13±0.66	2.00±0.15

本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与 (mean±S.D.)

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性 16 人に本剤 120  $\mu\text{g}$ <sup>(2)</sup> を食後に経口投与したとき、空腹時と比較し平均 AUC<sub>t</sub> は 27% に、平均  $C_{\text{max}}$  は 26% に減少した<sup>2)</sup>。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 体組織への分布



すく、酢酸エチル、アセトンにほとんど溶けない。

## 22. 包装

- 〈ミニリンメルト® OD錠 25 µg〉  
100錠 [10錠 (プリスター) ×10]  
〈ミニリンメルト® OD錠 50 µg〉  
100錠 [10錠 (プリスター) ×10]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料:健康成人における薬物動態及び薬力学的検討 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.7.6.6)
- 2) 社内資料:薬物動態に及ぼす食事の影響 (2012年12月21日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.7.6.7)
- 3) 社内資料:絶対的生物学的利用率 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.7.6.2)
- 4) 西垣淳子, 相原道明, 向井真, 重松昭世, 桑原隆, 小林智. KW-8008の体内動態(I)-<sup>125</sup>I-KW-8008のラットにおける単回鼻腔内投与後の吸収・分布・代謝および排泄-基礎と臨床. 1995; 29(10): 2517-39.
- 5) 社内資料:<sup>125</sup>I-KW-8008の *in vitro* 蛋白結合 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.4.4.3)
- 6) 社内資料:ヒト及びラット肝ミクロソームにおける代謝試験 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD2.6.4.5.1)
- 7) 社内資料:組織ホモジネートにおける代謝物の構造 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD2.6.4.5.2)
- 8) 社内資料:腎機能障害における薬物動態への影響 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.7.6.12)
- 9) Callréus T, Lundahl J, Höglund P, Bengtsson P. Changes in gastrointestinal motility influence the absorption of desmopressin. Eur J Clin Pharmacol. 1999; 55(4): 305-9.
- 10) 社内資料:男性患者国内第Ⅲ相試験 (XXXX年X月X日承認、CTD 2.7.6.8)
- 11) 社内資料:KW-8008の受容体結合能測定試験 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.2.2.2)
- 12) 社内資料:KW-8008のOxytocin受容体に対する親和性の検討 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.2.2.2)
- 13) 社内資料:水及び尿素透過性亢進作用 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.2.2.3)
- 14) 社内資料:尿排泄量に対する作用 (ラット) (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.2.2.5)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号  
虎ノ門2丁目タワー  
フリーダイヤル: 0120-093-168  
F a x : 03-3596-1107

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元 (輸入)

 フェリング・ファーマ株式会社  
東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

貯法：室温保存  
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号  
87625

承認番号 販売開始  
000000000000 20xx年yy月

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品<sup>※</sup>

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤

# イナビル<sup>®</sup>吸入懸濁用160mgセット

INAVIR<sup>®</sup> FOR INHALATION SUSPENSION SET

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。[5.1-5.4 参照]

## 2. 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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
イナビル吸入懸濁用160mgセット	1バイアル中 ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物 166.1mg (ラニナミビルオクタン酸 エステルとして160mg)	チロキサポール

ネブライザ吸入器を添付

### 3.2 製剤の性状

販売名	性状
イナビル吸入懸濁用160mgセット	白色の粉末を含む塊状の凍結乾燥製剤である。生理食塩液を加えると白色の懸濁液となる。

## 4. 効能又は効果

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。[1. 参照]
- 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。[1. 参照]
- 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。[1. 参照]
- 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.、8.2 参照]

## 6. 用法及び用量

成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgを日本薬局方生理食塩液2mLで懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。症状発現から48時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。
- 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザを使用すること。添付のネブライザ吸入器を使用する際に、事前にコンプレッサーとの適合性を確認すること。

## 8. 重要な基本的注意

- 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。

異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的対応として、1)異常行動の発現のおそれがあること、2)自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.3 参照]

- 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[5.4 参照]
- 本剤投与後に失神やショック症状があらわれるおそれがある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化及び本剤による可能性がある。患者には吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態(例えば座位等)で吸入するよう指導すること。[11.1.1 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
  - 慢性呼吸器疾患(気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等)を有する患者  
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、気管支攣縮や呼吸機能低下があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]
  - 基礎疾患(糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患)を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等  
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。使用経験が少ない。
- 妊婦  
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。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。
- 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。
- 高齢者  
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.2 参照]

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

失神、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等があらわれることがある。本剤投与後に失神やショック症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静を保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.2 気管支攣縮(頻度不明)、呼吸困難(頻度不明)

[9.1.1 参照]

11.1.3 異常行動(頻度不明)

因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.4 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(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.5%未満	頻度不明 <sup>a)</sup>
過敏症		蕁麻疹、発疹、紅斑、そう痒
消化器	嘔吐	下痢、胃腸炎、悪心、腹痛、口内炎、腹部膨満、食欲減退、腹部不快感
精神神経系		めまい、頭痛
血液		白血球数増加
肝臓		ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、肝機能異常
泌尿器		尿蛋白
その他		CRP上昇、尿中ブドウ糖陽性

注)同一成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。

ラニナミビルの血漿中濃度(吸入粉末剤投与)

投与量	例数	投与1時間後	投与4時間後	投与24時間後	投与144時間後
20mg	8	12.0±8.1	17.6±10.0	5.3±2.7	0.5±0.8
40mg	11	21.7±7.7	32.7±10.0	9.6±3.0	2.0±1.1

単位: ng/mL

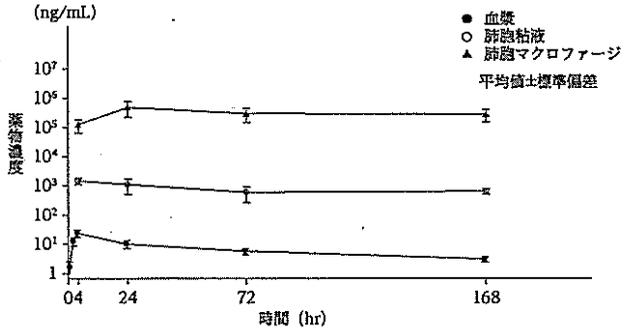
平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 組織移行

健康成人男性24例にラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgをネブライザを用いて単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移並びに薬物動態パラメータの推定値は次のとおりであった。

ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移



各測定時点6例(ただし、0.5時間、2時間、3.5時間後の血漿中濃度は24例)

ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値

試料	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
血漿	24.0	3.5	1180	86.5
肺胞粘液	1.46×10 <sup>3</sup>	4.0	128×10 <sup>3</sup>	219
肺胞マクロファージ	480×10 <sup>3</sup>	24.0	52.4×10 <sup>6</sup>	-

ラットに<sup>14</sup>C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期23.2時間で推移した。放射能は中枢神経系(脳・脊髄)にはほとんど認められなかった。

16.3.2 蛋白結合率(超遠心法)

ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では67~70%、活性代謝物ラニナミビルでは0.4%以下であった(in vitro)。

16.4 代謝

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。

16.5 排泄

健康成人男性8例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与144時間後までの累積尿中排泄率は投与量の23.1%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

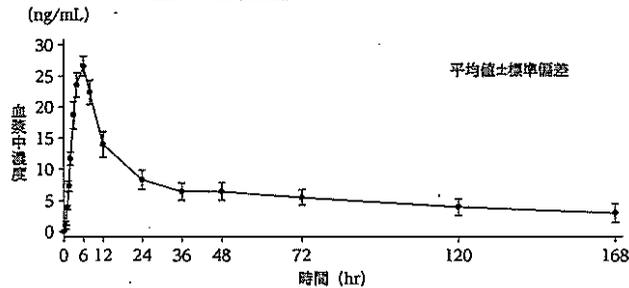
クレアチニンクリアランス(CLcr)値により規定された腎機能低下者13例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルのt1/2に変化は認めず、AUC0-infは、腎機能正常者と比較して、軽度(CLcr: 50~80mL/min)、中等度(CLcr: 30~50mL/min)及び重度(CLcr: 30mL/min未満)の腎機能低下者でそれぞれ1.1倍、2.0倍、4.9倍であった<sup>2)</sup>。

16.6.2 高齢者

健康な高齢者(65歳以上)6例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者(20~45歳)と比較して、活性代謝物ラニナミビルのTmax及びt1/2に変化は認めず、Cmaxが0.5倍、AUC0-infが0.8倍であった。[9.8 参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる160mg単回吸入投与である。

ラニナミビルの血漿中濃度推移



血漿中ラニナミビルの薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax <sup>a)</sup> (hr)	AUClast (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
160mg	8	26.6±1.6	6.0 (6.0~6.0)	1040±217	115.6±46.1

a)中央値(最小値~最大値)

平均値±標準偏差

(小児)

4~12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mg単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は次のとおりであった。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人及び10歳以上の小児)

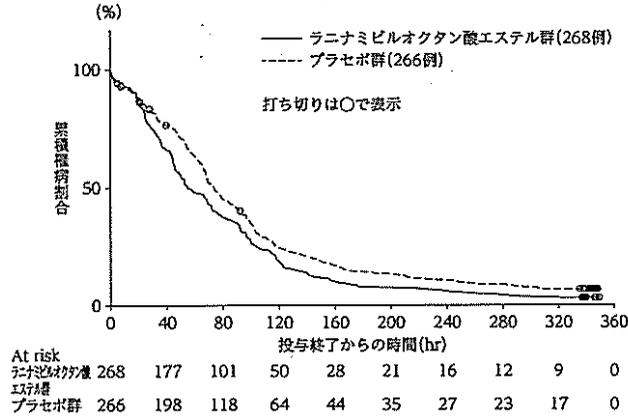
成人及び10歳以上の小児(534例)を対象にプラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)についての結果は以下のとおりであり、プラセボに対するラニナミビルオクタン酸エステル160mgの優越性が検証された(層別一般化Wilcoxon検定： $P=0.0024$ )。また、副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル160mg群で2.2%(6/268例)であった。主な副作用は、下痢0.7%(2/268例)であった<sup>3)</sup>。

#### インフルエンザ罹病時間

	ラニナミビルオクタン酸エステル群 (268例)	プラセボ群 (266例)
中央値	55.3	73.6
[95%信頼区間](hr)	[48.9, 68.8]	[67.8, 84.3]
P値 <sup>a)</sup>	0.0024	

a)有意水準両側5%、ワクチン接種の有無を層とした層別一般化Wilcoxon検定

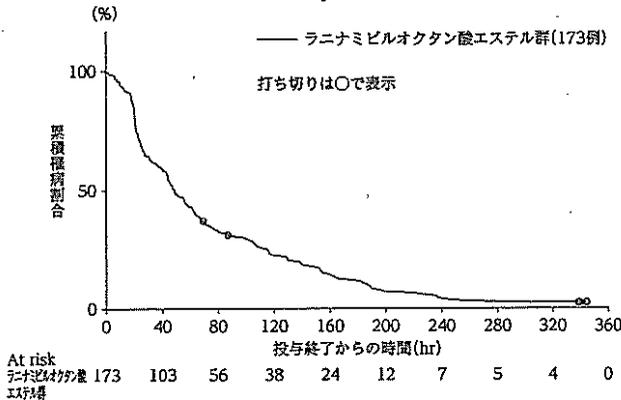
#### インフルエンザ罹病時間に係るKaplan-Meier推定値



#### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験(10歳未満の小児)

10歳未満の小児(173例；0歳1例、1~6歳117例、7~9歳55例)を対象に非対照非盲検試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となつて、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)の中央値[95%信頼区間]は49.0[43.0, 61.0]時間であった。また、副作用発現頻度は、1.7%(3/173例)であった。認められた副作用は、便秘、悪心及び嘔吐が各0.6%(1/173例)であった<sup>4)</sup>。

#### インフルエンザ罹病時間に係るKaplan-Meier推定値



## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

ラニナミビルは、A型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

### 18.2 抗ウイルス作用(in vitro)

ラニナミビルはA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを低濃度(実験室株 $IC_{50}$ : 2.32~38.8nM、臨床分離株 $IC_{50}$ : 1.29~26.5nM)で阻害した<sup>5)</sup>。また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株( $IC_{50}$ : 5.62~48.9nM)や、インフルエンザA型(H1N1)pdm09ウイルス( $IC_{50}$ : 0.41nM)及び高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルス( $IC_{50}$ : 0.28~2.1nM)に対しても抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した<sup>5-7)</sup>。

### 18.3 抗ウイルス作用(in vivo)

A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6~660  $\mu\text{g}/\text{kg}$ で有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190  $\mu\text{g}/\text{kg}$ で有意な生存数の増加といった治療効果が認められた<sup>8)</sup>。

B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与(24  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び240  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた<sup>8)</sup>。9)

また、インフルエンザA型(H1N1)pdm09ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物700  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた<sup>6)</sup>。

高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与量で感染3日後の、750  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた<sup>7)</sup>。

### 18.4 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験8試験(国際共同試験の1試験含む)で、1,917例の患者から分離したインフルエンザウイルス株において活性代謝物ラニナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物  
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

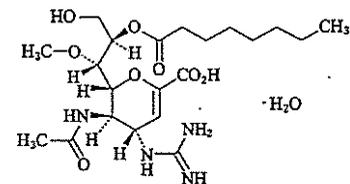
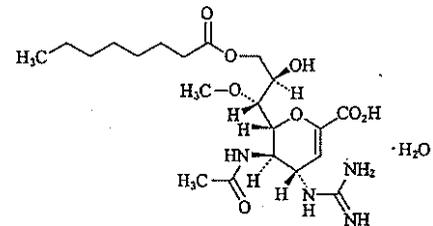
化学名：(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式： $C_{21}H_{36}N_4O_8 \cdot H_2O$

分子量：490.55

性状：白色の粉末である。

構造式：



融点：約235℃(分解)  
分配係数：log Pow=0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

## 22. 包装

5バイアル(ネブライザ吸入器 5個添付)

## 23. 主要文献

- 1) Toyama K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62(1) : e01722-17
- 2) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51(2) : 243-251
- 3) 社内資料：成人及び10歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検比較試験 (20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料：10歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲検試験 (20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53(1) : 186-192
- 6) Itoh Y, et al. : Nature. 2009 ; 460(7258) : 1021-1025
- 7) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010 ; 6(2) : e1000786
- 8) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54(3) : 1256-1264
- 9) 社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用 (イナビル吸入粉末剤 2010年9月10日承認、CTD2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL : 0120-189-132

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**第一三共株式会社**

Daiichi-Sankyo

東京都中央区日本橋本町3-5-1

医薬品ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」及び同点滴静注 400 mg「ファイザー」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

1. 概要

医薬品ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg「ファイザー」及び同点滴静注 400mg「ファイザー」は、アバステン点滴静注用 100mg/4mL 及び同点滴静注用 400mg/16mL を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品である。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、製品による感染症の発生リスクから生物由来製品に該当し、既に劇薬に指定されている先行バイオ医薬品と同等/同質であることから原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断され、平成 31 年 4 月 19 日の医薬品第二部会の審議において、本品目の生物由来製品及び劇薬の指定が可とされた。

2. 承認申請された医薬品

- 【販売名】 ①ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」  
②ベバシズマブ BS 点滴静注 400 mg「ファイザー」
- 【一般名】 ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 1]
- 【申請者名】 ファイザー株式会社
- 【剤形・含量】 ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 1] を、  
① 1バイアル中に 100mg を含有する水性注射剤  
② 1バイアル中に 400mg を含有する水性注射剤
- 【効能・効果】 ①②  
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

3. 指定の内容

医薬品ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg「ファイザー」及び同点滴静注 400mg「ファイザー」について、生物由来製品に指定し、原体及び製剤を劇薬に指定する。

貯 法：2～8℃に保存  
有効期間：2年

15員環マクロライド系抗生物質点眼剤  
アジスロマイシン水和物点眼液  
処方箋医薬品<sup>※</sup>

承認番号	
販売開始	

# アジマイシン点眼液 1%

AZIMYCIN OPHTHALMIC SOLUTION 1%

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アジマイシン点眼液 1%
有効成分	1g 中 アジスロマイシン水和物 10.48mg (アジスロマイシンとして 10mg(力価))
添加剤	D-マンニトール、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリカルボフィル、エデト酸ナトリウム水和物、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	アジマイシン点眼液 1%
性状	微白色で濁りのある粘性の無菌水性点眼剤
pH	5.9～6.7
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9～1.1

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌

〈適応症〉

- 結膜炎
- 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎

5. 効能又は効果に関連する注意

「17.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。

6. 用法及び用量

〈結膜炎〉

通常、成人及び7歳以上の小児には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼する。

〈眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎〉

通常、成人には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回12日間点眼する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、用法及び用量を遵守するよう患者に十分指導すること。
- 8.2 本剤の投与により角膜障害があらわれることがあるので、霧視、異物感、眼痛等の自覚症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し受診するよう患者に十分指導すること。

[11.1.1、15.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤投与後に過敏症を発現するおそれがある。

9.5 妊婦

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。周産期及び授乳期のラットに、最大で 200mg/kg までを経口投与した結果、臨床投与量の 1500～3000 倍の投与量である 50mg/kg 以上で出生児に軽度の発育遅延が認められたが、母動物には影響は認められなかった<sup>1)</sup>。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。経口投与により、ヒト母乳中に移行することが報告されている<sup>2)</sup>。

9.7 小児等

〈結膜炎〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.2 参照]

〈眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 角膜潰瘍等の角膜障害（頻度不明）  
角膜びらん等が認められた場合には投与を中止すること。  
[8.2、15.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等が認められた場合には投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	接触皮膚炎、蕁麻疹
眼	眼刺激、眼そう痒症	眼痛、眼乾燥、霧視、羞明、点状角膜炎、角膜上皮欠損、糸状角膜炎、眼瞼炎、眼瞼浮腫、アレルギー性結膜炎、結膜充血、結膜沈着物	灼熱感、眼脂、視力低下、角膜びらん
消化器			味覚異常
呼吸器			鼻閉、副鼻腔炎
精神神経系		顔面神経麻痺	

	1~5%未満	0.1~1%未満	頻度不明
その他		尿中血陽性、尿中蛋白陽性、白血球数増加、肝機能検査異常	顔面腫脹

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

- 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
- ・キャップをしたまま点眼容器を下に向け、数回振ってからキャップを開けて点眼すること。
  - ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外で承認されているアジスロマイシン点眼液の製造販売後において、失明が報告されている。

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤をウサギに1日2回28日間点眼投与したとき、15日目までは毒性所見は認められなかったが、22日目から眼科学的検査において角膜混濁が認められた。ただし、この所見は休薬により回復した。また、本剤をサルに1日2回2日間、その後、1日1回12日間、合計で14日間点眼投与したとき、毒性所見は認められなかった<sup>3)</sup>。[8.2、11.1.1 参照]

#### 16. 薬物動態

##### 16.1 血中濃度

健康成人（各群男性6例）に1%アジスロマイシン点眼液を両眼に1回1滴、1日1回又は2回、7日間点眼した<sup>2)</sup>とき、7日目の血漿中アジスロマイシン濃度は、1日1回点眼時では点眼後0.50時間（中央値）で最高濃度708±338pg/mL（平均値±標準偏差）を示し、消失半減期は19.12時間（平均値）であった。1日2回点眼時では点眼後0.38時間（中央値）に最高濃度352±129pg/mLを示し、消失半減期は17.94時間（平均値）であった<sup>4)</sup>。

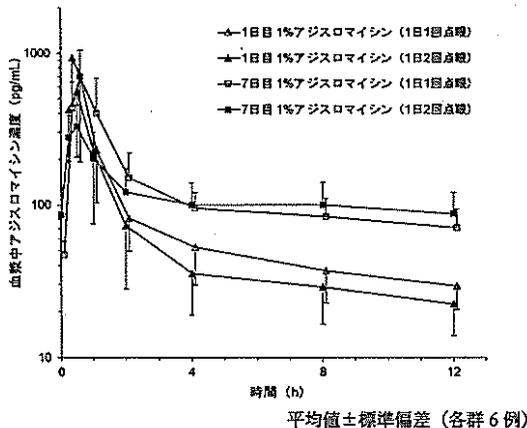


図 血漿中アジスロマイシン濃度推移

注)承認最大点眼回数は16回である。

##### 16.3 分布

ウサギに0.5%アジスロマイシン点眼液を両眼にそれぞれ26μLずつ単回点眼したときの涙液、結膜、角膜及び眼瞼中アジスロマイシン濃度は、投与後2時間までに最高濃度に達した。消失半減期は涙液を除いた組織において46時間以上であった<sup>5)</sup>。また、1%アジスロマイシン点眼液を片眼に1日2回（30μL/回）、2日間、その後続けて1日1回、5日間反復点眼したときの眼瞼、結膜、角膜及び房水中アジスロマイシン濃度は、点眼開始後2~3日で定常状態に達した<sup>6)</sup>。

#### 17. 臨床成績

##### 17.1 有効性及び安全性に関する試験（結膜炎）

###### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験（3-01）

19歳以上の細菌性結膜炎患者（治験薬投与後の眼脂及び充血スコアがともに1点以上）を対象に、1%アジスロマイシン点眼液を1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼投与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、基剤（プラセボ）を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である治験薬投与終了時の臨床効果<sup>1)</sup>は、1%アジスロマイシン点眼液群85.6%（172/201例、判定不能0例）、基剤群83.0%（93/112例、判定不能0例）であり、1%アジスロマイシン点眼液群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差は認められず（ $P=0.5505$ 、 $\chi^2$ 検定）、基剤に対する1%アジスロマイシン点眼液の優越性は検証されなかった<sup>7)</sup>。

副作用は、1%アジスロマイシン点眼液群で284例中28例（9.9%）に認められ、主な副作用は眼刺激11例（3.9%）、眼痛6例（2.1%）、眼そう痒症5例（1.8%）であった。

注1)著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効又は有効と判定された被験者の割合

###### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験（3-06）

7歳以上の細菌性結膜炎患者〔治験薬投与後の眼脂（粘液膿性又は化膿性のもの）及び充血スコアがともに1点以上〕を対象に、本剤を1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼投与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、基剤（プラセボ）を対象とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である治験薬投与終了時の臨床効果<sup>2)</sup>は、本剤群32.3%（75/232例、判定不能0例）、基剤群22.5%（49/218例、判定不能0例）であり、本剤群と基剤群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、基剤に対する本剤の優越性が検証された（ $P=0.0194$ 、 $\chi^2$ 検定）<sup>8)</sup>。

副作用は、本剤群で259例中20例（7.7%）に認められ、主な副作用は眼刺激11例（4.2%）、点状角膜炎3例（1.2%）、眼そう痒症3例（1.2%）であった。[9.7.1 参照]

注2)著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効と判定された被験者の割合

##### 〈眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎〉

###### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（3-02）

19歳以上の細菌性の眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎患者を対象とした非対照非遮蔽試験において、1%アジスロマイシン点眼液を1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回12日間点眼投与した。

主要評価項目である1%アジスロマイシン点眼液投与終了時の臨床効果<sup>3)</sup>は、全体68.8%（22/32例、判定不能0例）、眼瞼炎70.0%（7/10例、判定不能0例）、麦粒腫90.0%（9/10例、判定不能0例）、涙嚢炎50.0%（6/12例、判定不能0例）であった<sup>9)</sup>。

副作用は、39例中5例（12.8%）に認められ、主な副作用は眼刺激5例（12.8%）であった。

注3)著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効又は有効と判定された被験者の割合

また、国内第Ⅲ相試験における適応菌種別の有効性は表1及び表2のとおりであった。

表1 適応菌種別の臨床効果

初診時検出菌属/菌種	3-01		3-06		3-02	
	本薬群	基剤群	本薬群	基剤群	本薬群	
ブドウ球菌属	菌株数	145	71	207	179	17
	著効	82 (56.6)	34 (47.9)	63 (30.4)	39 (21.8)	1 (5.9)
	有効以上	122 (84.1)	61 (85.9)	177 (85.5)	135 (75.4)	12 (70.6)
レンサ	菌株数	5	3	12	7	

球菌属	著効	3 (60.0)	1 (33.3)	5 (41.7)	2 (28.6)	—
	有効以上	5 (100.0)	2 (66.7)	12 (100.0)	5 (71.4)	—
肺炎球菌	菌株数	11	8	17	18	3
	著効	7 (63.6)	1 (12.5)	12 (70.6)	5 (27.8)	0 (0.0)
肺炎球菌	有効以上	9 (81.8)	7 (87.5)	16 (94.1)	14 (77.8)	1 (33.3)
	菌株数	—	—	119	106	—
コリネバクテリウム属	著効	—	—	34 (28.6)	16 (15.1)	—
	有効以上	—	—	97 (81.5)	80 (75.5)	—
インフルエンザ菌	菌株数	24	18	8	18	1
	著効	19 (79.2)	10 (55.6)	7 (87.5)	5 (27.8)	0 (0.0)
インフルエンザ菌	有効以上	24 (100.0)	15 (83.3)	7 (87.5)	16 (88.9)	1 (100.0)
	菌株数	3	3	139	129	—
アクネ菌	著効	1 (33.3)	1 (33.3)	40 (28.8)	26 (20.2)	—
	有効以上	3 (100.0)	2 (66.7)	120 (86.3)	103 (79.8)	—

例数 (%)

表2 適応菌種別の初診時検出菌に対する有効性

初診時検出菌属/菌種	菌消失日数	3-01		3-06		3-02
		本薬群	基剤群	本薬群	基剤群	本薬群
ブドウ球菌属	菌株数	145	71	207	179	17
	投与開始後3日目以内	123 (84.8)	47 (66.2)	120 (58.0)	85 (47.5)	11 (64.7)
	投与開始後7日目以内	132 (91.0)	61 (85.9)	167 (80.7)	115 (64.2)	15 (88.2)
レンサ球菌属	菌株数	5	3	12	7	—
	投与開始後3日目以内	5 (100.0)	2 (66.7)	11 (91.7)	4 (57.1)	—
	投与開始後7日目以内	5 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	6 (85.7)	—
肺炎球菌	菌株数	11	8	17	18	3
	投与開始後3日目以内	9 (81.8)	2 (25.0)	12 (70.6)	6 (33.3)	1 (33.3)
	投与開始後7日目以内	9 (81.8)	5 (62.5)	14 (82.4)	9 (50.0)	2 (66.7)
コリネバクテリウム属	菌株数	—	—	119	106	—
	投与開始後3日目以内	—	—	66 (55.5)	28 (26.4)	—
	投与開始後7日目以内	—	—	76 (63.9)	37 (34.9)	—
インフルエンザ菌	菌株数	24	18	8	18	1
	投与開始後3日目以内	23 (95.8)	11 (61.1)	7 (87.5)	7 (38.9)	1 (100.0)
	投与開始後7日目以内	23 (95.8)	14 (77.8)	8 (100.0)	9 (50.0)	1 (100.0)
アクネ菌	菌株数	3	3	139	129	—
	投与開始後3日目以内	3 (100.0)	2 (66.7)	47 (33.8)	52 (40.3)	—
	投与開始後7日目以内	3 (100.0)	3 (100.0)	74 (53.2)	68 (52.7)	—

例数 (%)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アジスロマイシンは、細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、細菌のタンパク合成を阻害することにより抗菌作用を示す<sup>10)</sup>。

### 18.2 抗菌作用

#### 18.2.1 抗菌作用

*In vitro*において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌に抗菌作用を示した<sup>11)12)13)14)</sup>。

#### 18.2.2 黄色ブドウ球菌感染によるウサギ前眼部感染症モ

### デルに対する効果

ウサギの角膜実質内に黄色ブドウ球菌を接種して作成した前眼部感染症モデルに対して、1%アジスロマイシン点眼液は前眼部感染症症状及び角膜組織中生菌数を抑制した<sup>15)</sup>。

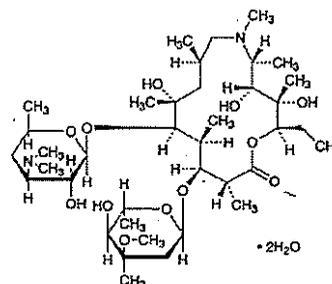
## 19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般名：アジスロマイシン水和物  
(Azithromycin Hydrate) (JAN)

略号：AZM

化学名：(2*R*,3*S*,4*S*;5*R*,6*R*,8*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-5-(3,4,6-*Trideoxy*-3-dimethylamino-β-D-*xylo*-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyloxy)-10-*aza*-6,12,13-trihydroxy-2,4,6,8,10,11,13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

構造式：



分子式：C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> · 2H<sub>2</sub>O

分子量：785.02

性状：アジスロマイシン水和物は白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

力価：アジスロマイシン水和物は定量するとき、換算した脱水物1mg当たり945~1030μg(力価)を含む。ただし、本品の力価は、アジスロマイシン(C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>:748.98)としての量を質量(力価)で示す。

## 20. 取扱い上の注意

開栓後は室温保存とする。

## 21. 承認条件

## 22. 包装

プラスチック点眼容器 2.5mL×5、2.5mL×10

## 23. 主要文献

- 1) Stadnicki SW, et al. : Pharmacometrics, 1996 ; 51 : 85-95
- 2) Kelsey JJ, et al. : Am J Obstet Gynecol, 1994 ; 170 : 1375-1376
- 3) 社内資料：アジスロマイシン点眼液の反復投与毒性試験 (承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.6.3)
- 4) 社内資料：国内第I相試験 (1-01) (承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.1)
- 5) 社内資料：アジスロマイシン点眼液のウサギにおける単回点眼投与後の眼組織分布 (承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.4.4)
- 6) Akpek EK, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 2009 ; 25 : 433-439
- 7) 社内資料：国内第III相試験 (3-01) (承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.3)
- 8) 社内資料：国内第III相試験 (3-06) (承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.4)
- 9) 社内資料：国内第III相試験 (3-02) (承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.5)
- 10) James A, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 1987 ; 31 :

1939-1947

- 11)社内資料：国内第Ⅲ相試験（3-05）（承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.6）
- 12)新井 進 他：日本化学療法学会雑誌，2003；51(S-1)：7-18
- 13)山口 恵三 他：Jpn J Antibiot, 2009；62：346-370
- 14)社内資料：眼科臨床分離株に対するアジスロマイシンの抗菌活性（承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.2.2）
- 15)社内資料：黄色ブドウ球菌によるウサギ前眼部感染症モデルに対するアジスロマイシン点眼液の効果（承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室  
〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号  
TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577  
受付時間 9：00～17：30（土、日、祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

千寿製薬株式会社  
大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

貯 法:室温保存

使用期限:包装に表示

抗ウイルス化学療法剤

製薬  
処方箋医薬品\*

## シムツーズ®配合錠

SYMTUZA® Combination Tablets

ダルナビル エタノール付加物・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際医生	

## 【警告】

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

## 【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、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品、トリアゾラム、ミダゾラム、ピモジド、シンバスタチン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、シルデナフィル (レバチオ)、タダラフィル (アドシルカ)、プロナンセリン、アゼルニジピン、アスナプレビル、ロミタビド、グラゾプレビル、リバーロキサパン、チカグレロルを投与中の患者【「相互作用」の項参照】
- 3) 腎機能あるいは肝機能障害患者で、コルヒチンを投与中の患者【「相互作用」の項参照】
- 4) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児【「小児等への投与」、「その他の注意」の項参照】

## 【組成・性状】

販売名	シムツーズ配合錠			
有効成分 (1錠中)	ダルナビル エタノール付加物 867mg (ダルナビルとして 800mg)、コピシスタット 150mg、エムトリシタピン 200mg、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2mg (テノホビル アラフェナミドとして 10mg)			
添加物	二酸化ケイ素、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、結晶セルロース、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄			
性状・剤形	黄色～帯黄褐色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
	JG	8121		
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	22	10	8	1.60
識別コード	JG			

## 【効能・効果】

HIV-1 感染症

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 以下のいずれかの HIV-1 感染患者に使用すること。
  - ① 抗 HIV 薬の治療経験がない患者
  - ② 本剤への切り替え前に、抗 HIV 薬による治療が 6 カ月間以上変更なく継続され、ウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満) が得られており、ダルナビル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と判断される患者
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。【「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照】

## 【用法・用量】

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、1 回 1 錠 (ダルナビルとして 800mg、コピシスタットとして 150mg、エムトリシタピンとして 200mg 及びテノホビル アラフェナミドとして 10mg を含有) 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. 本剤は、ダルナビル エタノール付加物、コピシスタット、エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩の 4 成分を含有する配合剤であるので、これらの成分を含有する製剤と併用しないこと。また、コピシスタットと同じ薬物動態学的増強因子であるリトナビルを含有する製剤及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤とも併用しないこと。
2. 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。
3. 投与開始時に、クレアチンクリアランスが 30mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチンクリアランスが 30mL/min 未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 1) 肝障害のある患者 [ダルナビル及びコピシスタットは主に肝臓で代謝され、肝障害患者では高い血中濃度が持続するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、悪化が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること。]
    - (1) 慢性活動性の B 型及び/又は C 型肝炎患者など投与前に肝機能異常が認められる患者では、肝機能をさらに悪化させる可能性がある。[ダルナビルの外国第 IIb/III 相試験において、B 型及び/又は C 型肝炎重複感染患者では、有害事象及び臨床検査値異常のうち、肝酵素の上昇の発現頻度が非重複感染患者より高かった。]
    - (2) 軽度及び中等度肝障害患者に本剤を投与するときには本剤の用量を調整する必要はないが、重度肝障害患者には慎重に投与すること。【「薬物動態」の項参照】
  - 2) 重度の腎機能障害のある患者 [エムトリシタピンの血中濃度が上昇する (「薬物動態」の項参照)。]
  - 3) 血友病患者及び著しい出血傾向を有する患者 [HIV プロテアーゼ阻害剤で治療中の血友病患者において、皮膚血腫及び出血性関節症等の出血事象の増加が報告されている。]
  - 4) 高齢者【「高齢者への投与」の項参照】
  - 5) スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者 [ダルナビルはスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症があらわれる可能性がある。]
2. 重要な基本的注意
  - 1) 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
    - (1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
    - (2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
    - (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
    - (4) 本剤投与開始後、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
    - (5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること (「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
  - 2) 本剤は、HIV-1 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、エムトリシタピンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。
  - 3) 本剤投与前は、クレアチンクリアランス等の腎機能検査

を実施し、腎機能障害の有無を確認すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により、患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者にはクレアチニンクリアランス及び血清リンの検査を実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。

- 4) HIV プロテアーゼ阻害剤による治療中の患者で、糖尿病の発症又は増悪、高血糖が発現し、その中には糖尿病性ケトアシドーシスを合併した例が報告されている。
- 5) ダルナビルの投与により、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)、多形紅斑及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。ダルナビルの外国臨床試験において、発疹は因果関係の不明なものも含め 10.3%の患者に認められ、投与中止を要する発疹は 0.5%、発熱及び肝酵素値の上昇を伴う重度の発疹は 0.4%、皮膚粘膜眼症候群は 0.1%未満に認められた。また、発疹の多くは軽度から中等度であり、投与開始 4 週以内に発現したが投与継続中に寛解した。重度の発疹があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。なお、治療経験のある患者を対象としたダルナビルの外国臨床試験において、ダルナビル及びラルテグラビルを含むレジメンを使用した場合、ダルナビル又はラルテグラビルの一方を含むレジメンと比較して、薬剤との因果関係が明らかでない皮疹も含めた発疹の発現率が高かった。しかし、薬剤に関連した発疹の発現率には差がなく、発疹は軽度から中等度で治療制限及び投与中止はなかった。
- 6) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染 (マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの) 等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患 (甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等) が発現するとの報告があるので、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。
- 7) ダルナビルによる治療中に浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意すること。
- 8) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコピシスタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること (「相互作用」、「薬物動態」の項参照)。
- 9) エムトリシタピン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重度な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 (脂肪肝) が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常 (アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等) が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
- 10) テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤の非臨床試験及び臨床試験において、骨密度の低下と骨代謝の生化学マーカーの上昇が認められ、骨代謝の亢進が示唆された。また、抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1 感染症患者に対し、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含有する製剤が投与された臨床試験において、骨密度が低下した症例が認められた。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 11) エムトリシタピン製剤の臨床試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。

3. 相互作用

ダルナビル: CYP3A で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、また P 糖蛋白を阻害する。  
 コピシスタット: CYP3A 及び CYP2D6 で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6 を阻害し、また P 糖蛋白、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する。  
 テノホビル及びエムトリシタピン: 糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。  
 テノホビル アラフェナミド: カテプシン A、CYP3A 及び P 糖蛋白の基質である。

1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシ アフラシジン、リファジ ン等 フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 ホスフェニトイン ホストイン カルバマゼピン テグレトール	ダルナビル、コピシスタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 及び P 糖蛋白誘導作用による。
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		
トリアゾラム ハルシオン ミダゾラム ドルミカム	これらの薬剤の血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ	ピモジドの血中濃度上昇により、不整脈等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
シンバスタチン リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	
エルゴタミン トリアミン ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリン メテルギン等	これらの薬剤の血中濃度上昇により、末梢血管収縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。	
バルデナフィ レビトラ シルデナフィ レバチオ タダラフィ アドシルカ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナセリン ロナセン	プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アゼルニジピン レザルタス配合錠、カルブロック	アゼルニジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アスナプレビル スンベブラ、ジメンシー配合錠	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。	
ロミタピド ジャクスタピッド	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
グラゾプレビル グラジナ	グラゾプレビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットの CYP3A 阻害作用及び OATP1B 阻害作用により、グラゾプレビルの血中濃度が上昇することがある。
リバーロキサパン イダザレト チカグレロ ブリリタ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることにより、出血の危険性が增大するおそれがある。	ダルナビル及びコピシスタットの CYP3A 阻害作用又は P 糖蛋白阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。

2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱することがあるので、併用する場合には注意して投与すること。		
デキサメタゾン (全身投与)	ダルナビル及びコピシスタット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、ダルナビル及びコピシスタットの代謝が促進される。
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど注意して投与すること。		
アトルバスタチン	アトルバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。	ダルナビル及びコピシスタットの CYP3A 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
サルメテロール	サルメテロールの血中濃度上昇により、QT 延長、動悸、洞性頻脈などの心血管系事象の発現リスクが増大する可能性がある。	
シメプレビル シルデナフィ バイアグラ タダラフィ シアリス、ザルティ イ クロラゼパ ジアゼパム エスタゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	

フルラゼバム ゾルピデム アミオダロン ペブリジル ジソピラミド リドカイン (全身投与) キニジン シクロスポリン タクロリムス シロリムス テムシロリムス クロナゼバム エトスクシミド Ca拮抗剤 (フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等) フルチカゾン ブデソニド プレドニゾン ダサチニブ エベロリムス ニコチニブ ラバチニブ ピンブラスチン ビンクリスチン ボセンタン アピキサパン エプレレノン トルバプタン エレトリプタン ダビガトラン			ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白阻害作用による。
アミトリプチリン イミプラミン パロキセチン ノルトリプチリン セルトラリン トラゾドン リスベリドン ベルフェナジン ケチアピン フェンタニル オキシコドン トラマドール プロバフェノン トルテロジン デキストロメトルファン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。		ダルナビル及びコビススタットのCYP3A又はCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
カルベジロール メトプロロール チモロール フレカイニド メキシレチン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。		コビススタットのCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ロスバスタチン プラバスタチン ビバスタチン ジゴキシシン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症が起こる可能性がある。		機序不明
コレヒチン	コレヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。腎機能あるいは肝機能障害患者においては、本剤を併用しないこと。		ダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用又はP糖蛋白阻害作用による。
グレカプレビル・ピブレンタスピル配合剤	グレカプレビルの血中濃度を上昇させる可能性がある。		ダルナビル及びコビススタットのP糖蛋白、BCRP又はOATP1B阻害作用による。
ドロスピレノン	ドロスピレノンの血中濃度を上昇させる可能性がある。		機序不明
併用により、下記の薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には注意して投与すること。			
経口避妊剤 (エチンルエスト ラジオール、ノルエ チステロン等)	これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。本剤を投与する場合は、別の避妊方法を行うことが望ましい。		機序不明
メサドン	メサドンの血中濃度を低下させる可能性がある。		機序不明
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど注意して投与すること。			
リファブチン	ダルナビル、コビススタット及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。また、リファブチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。		リファブチンのCYP3A及びP糖蛋白誘導作用、及びダルナビル及びコビススタットのCYP3A阻害作用による。
クラリスロマイシン エリスロマイシン	ダルナビル、コビススタット又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。		ダルナビル及びコビススタットとこれらの薬剤のCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される。

イトラコナゾール ケトコナゾール <sup>(B)</sup> ポリコナゾール フルコナゾール	ダルナビル、コビススタット、テノホビルアラフェナミド又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ダルナビル、コビススタット及びテノホビルアラフェナミドとこれらの薬剤のCYP3A及びP糖蛋白阻害作用による。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。	ダルナビル及びコビススタットの薬物代謝酵素阻害作用により、血中濃度に変化がおこることがある。
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル等	これら薬剤、テノホビル又はエムトリシタピンの血中濃度が上昇し、有害事象を増強する可能性がある。	尿管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延する。

注) 国内では外用剤のみ発売

4. 副作用

抗HIV薬治療経験がないHIV-1感染症患者を対象とした本剤の海外第III相試験(TMC114FD2HTX3001試験)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は362例中182例(50.3%)に認められた。主な副作用は、下痢71例(19.6%)、頭痛47例(13.0%)、発疹44例(12.2%)、悪心28例(7.7%)、疲労19例(5.2%)であった。(承認時)

プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子及びエムトリシタピン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤の投与によりウイルス学的抑制が得られているHIV-1感染症患者を対象とした海外第III相試験(TMC114IFD3013試験)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は763例中236例(30.9%)に認められた。主な副作用は、下痢60例(7.9%)、頭痛58例(7.6%)、腹痛41例(5.4%)、発疹28例(3.7%)、嘔吐22例(2.9%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- 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)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP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、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 急性膵炎(0.1%): 急性膵炎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。
- 腎不全又は重度の腎機能障害(頻度不明): 腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿管機能障害、ファンconi症候群、急性腎尿管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等、観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。
- 乳酸アシドーシス(頻度不明): 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>(B)</sup>
免疫系障害		過敏症、免疫再構築症候群	
代謝および栄養障害		糖尿病、食欲不振、体脂肪の再分布/蓄積	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高脂血症
精神障害		異常な夢	
神経系障害	頭痛		
胃腸障害	下痢、腹痛	悪心、嘔吐、消化不良、腹部膨満、鼓腸	肝酵素増加
肝胆道系障害			急性肝炎、肝酵素増加
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症、蕁麻疹、血管性浮腫	

筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛、骨壊死	
生殖系および乳房障害			女性化乳房
全身障害および投与局所状態		疲労、無力症	
臨床検査	総コレステロール増加、LDLコレステロール増加、トリグリセリド増加、ブドウ糖増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、酵素アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加	AI-P 増加	リパーゼ増加

注) 本剤の海外臨床試験 (TMC114FD2HTX3001 試験及び TMC114FD3013 試験) では認められなかったが、本剤の有効成分を含む製剤において認められた副作用を頻度不明とした。

### 5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における使用経験は限られているため、本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本剤投与中に妊娠が判明した場合の代替薬への変更は、変更によるリスクを考慮した上で適切な時期に実施すること。〔妊娠中期及び妊娠後期の妊婦にダルナビル・コビススタット配合剤を投与したとき、出産後と比較しダルナビル及びコビススタットの血中濃度低下が認められている (「薬物動態」の項参照)。また、動物試験 (サル) においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。〕

2) 授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ダルナビル<sup>1)</sup>及びコビススタット<sup>2)</sup>は、動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒト乳汁中への移行は不明である。テノホビル及びエムトリシタピンのヒト乳汁中への移行が報告されているが<sup>3)</sup>、テノホビルアラフェナミドのヒト乳汁中への移行は不明である。また、HIV 感染女性患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。〕

### 7. 小児等への投与

1) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。〔「その他の注意」の項参照〕

2) 3歳～11歳又は体重40kg未満の小児における安全性は確立していない (使用経験がない)。

### 8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。

健康成人にダルナビル 3200mg 単回投与したとき、又はダルナビル 1600mg とリトナビル 100mg を併用投与したとき、特異的な有害事象は認められなかった。

健康成人にコビススタット 400mg 単回投与したとき、重篤な副作用は認められなかった。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて活性炭の投与など一般的な対症療法を行うこと。なお、ダルナビル及びコビススタットは血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。エムトリシタピン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。

### 9. 適用上の注意

本剤を粉砕して使用しないこと。

### 10. その他の注意

1) ダルナビルの動物実験 (ラット)<sup>4)~6)</sup>では、造血系、血液凝固系、肝、腎、脾臓及び甲状腺に影響が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間の延長とともに、赤血球パラメータのわずかな減少がみられた。

2) 生後23から26日 (ヒトの3歳未満に相当) まで、幼若ラットにダルナビルを20mg/kgから1000mg/kgの用量で投与した結果、死亡例が認められた。〔「禁忌」の項参照〕

3) マウス<sup>7)</sup>及びラット<sup>8)</sup>を用いたダルナビルのがん原性試験の結果、雌雄に用量依存的な肝細胞腫及び肝細胞癌の発現率の増加、雄ラットに甲状腺濾胞細胞腫が認められた。

4) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能 (GFR) に及ぼすコビススタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチンクリアランス及び24時間内因性クレアチンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。

## 【薬物動態】

<外国人における成績>

### 1. 吸収・血漿中濃度<sup>9)~11)</sup>

#### 1) 単回投与

健康成人96例に本剤を食後に単回投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータを表1に示す。

表1 外国人健康成人に本剤を食後に単回経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (標準偏差)、 $t_{max}$ : 中央値 (範囲)			
	93例 ダルナビル	93例 コビススタット	93例 エムトリシタピン	94例 テノホビルアラフェナミド
$t_{max}$ (hr)	4.00 (1.50-8.00)	4.00 (1.50-6.00)	2.00 (0.60-5.00)	1.50 (0.25-3.50)
$C_{max}$ (ng/mL)	7042 (1481)	894 (254)	2041 (481)	110 (54.1)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	87280 <sup>*)</sup> (28097)	6785 (2518)	11882 <sup>**)</sup> (2002)	127 <sup>**)</sup> (39.4)
$t_{1/2}$ (hr)	5.9 <sup>*)</sup> (2.1)	3.7 (0.7)	16.5 <sup>**)</sup> (3.3)	0.3 <sup>**)</sup> (0.1)

注1) 87例

注2) 85例

注3) 79例

#### 2) 反復投与

健康成人10例に本剤を1日1回食後に反復経口投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ (12日目) を表2に示す。

表2 外国人健康成人に本剤を食後に反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (標準偏差)、 $t_{max}$ , $t_{1/2}$ : 中央値 (範囲)			
	10例 ダルナビル	10例 コビススタット	10例 エムトリシタピン	10例 テノホビルアラフェナミド
$t_{max}$ (hr)	3.00 (3.00-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	1.75 (1.50-2.00)	0.50 (0.50-1.00)
$C_{max}$ (ng/mL)	9743.2 (1391.01)	1305.2 (179.95)	2198.9 (455.01)	130.7 (51.19)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	113654.8 (27016.15)	10097.3 (2395.47)	12602.1 (2067.52)	-
AUC <sub>0-12</sub> (ng·hr/mL)	-	-	-	116.4 (30.27)
$t_{1/2}$ (hr)	7.13 (6.53-9.01)	2.90 (2.81-3.42)	5.48 (4.74-6.96)	0.41 (0.33-0.51)

抗 HIV 薬治療経験がない成人 HIV 感染症患者又はダルナビル、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミド耐性関連変異を持たない抗 HIV 薬既治療の HIV 感染症患者 21 例に、本剤を1日1回食後に反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミドの定常状態における薬物動態パラメータを表3に示す。

表3 HIV 感染症患者に本剤を食後に反復投与したときの血漿中ダルナビル及びコビススタット、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (変動係数)、 $t_{max}$ , $t_{1/2}$ : 中央値 (範囲)			
	21例 ダルナビル	21例 コビススタット	21例 エムトリシタピン	21例 テノホビルアラフェナミド
$t_{max}$ (hr)	3.00 (2.00-4.00)	3.03 (3.00-4.00)	1.52 (1.50-2.00)	0.53 (0.50-1.00)
$C_{max}$ (ng/mL)	8826.2 (33.3)	1128.7 (35.3)	2056.4 (25.3)	163.0 (51.9)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	99301.8 (45.3)	8744.5 (43.9)	11918.0 (35.9)	-

AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	-	-	-	130.5 (34.1)
t <sub>1/2</sub> (hr)	9.42 (6.31-13.87)	3.16 (2.77-3.70)	7.51 (6.40-8.79)	0.45 (0.38-0.66)

2. 食事の影響<sup>12)</sup>

本剤を空腹時に投与した結果、ダルナビルの AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は高脂肪食と共に投与した時と比較してそれぞれ 34%及び 45% 低く、コピシタットの AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は高脂肪食と共に投与した時と比較してそれぞれ 29%及び 23%低かった。また、エムトリシタピンの C<sub>max</sub> は高脂肪食と共に投与した時と比較して、空腹時に投与した時の方が 26%高く、AUC<sub>last</sub> は同程度であった。テノホビル アラフェナミドの C<sub>max</sub> は高脂肪食と共に投与した時と比較して、空腹時に投与した時の方が 82%高く、AUC<sub>last</sub> は同程度であった。なお、食事の内容は、AUC 及び C<sub>max</sub> の変動の程度には影響しない。

3. 血漿蛋白結合率<sup>13)~15)</sup>

ダルナビル：ヒト血漿蛋白結合率は約 95%であり、主に α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白に結合した。(in vitro 試験、平衡透析法)

コピシタット：ヒト血漿蛋白結合率は、97~98%であった。(ex vivo 試験、平衡透析法)

エムトリシタピン：ヒト血漿蛋白結合率は、0.02~200µg/mL の濃度範囲において濃度に依存せず 4%未満であった。テノホビル アラフェナミド：ヒト血漿蛋白結合率は、77~86%であった。

4. 代謝<sup>16)~18)</sup>

ダルナビル：ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験で、ダルナビルは主に CYP3A4 により酸化的に代謝されることが示唆された。In vivo 試験よりダルナビルの主な代謝物は 3 種類あり、野生型 HIV 株に対する活性はいずれも未変化体の 10%以下であった。健康成人に <sup>14</sup>C 標識したダルナビル/リトナビル 400/100mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体由来であることが示された。コピシタット：ヒト肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた in vitro 試験で、コピシタットは主に CYP3A により酸化的に代謝され、一部 CYP2D6 で代謝されることが示唆された。また、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

エムトリシタピン：エムトリシタピンは主に尿中に排泄され、代謝の影響をほとんど受けない。

テノホビル アラフェナミド：経口投与後、末梢血単核球及びマクロファージのカテプシン A 及び肝細胞のカルボキシエステラーゼ 1 によりテノホビルに代謝され、その後、テノホビルニリン酸に代謝された。CYP 分子種発現系酵素を用いた検討において、テノホビル アラフェナミドは CYP3A でわずかに代謝された。

5. 排泄<sup>9), 10), 19)~21)</sup>

ダルナビル：健康成人に <sup>14</sup>C 標識したダルナビル/リトナビル 400/100mg を単回経口投与したとき、投与放射能の約 79.5%が糞中に、約 13.9%が尿中に排泄された。また、未変化体の排泄率は、糞中が約 41.2%、尿中が約 7.7%であった。ダルナビル 150mg を単独で静脈内投与したときの全身クリアランスは 32.8L/h (平均値) であり、リトナビル 100mg と併用したときの全身クリアランスは 5.9L/h (平均値) であった。本剤を投与したときのダルナビルの消失半減期は、約 6~7 時間 (中央値) であった。

コピシタット：コピシタット 150mg を 6 日間反復投与した後に <sup>14</sup>C-コピシタット 150mg を経口投与したところ、投与量の 86.2% (平均値) が糞中に、8.2% (平均値) が尿中に排泄された。経口投与後のコピシタットの消失半減期は、約 3~4 時間 (中央値) であった。

エムトリシタピン：健康被験者にエムトリシタピン 200mg を反復投与後 <sup>14</sup>C-エムトリシタピンを単回投与したところ、投与量の 86%は尿中に、14%は糞中に回収された。また、<sup>14</sup>C-エムトリシタピンを単回投与したところ、投与量の 13%の代謝物がヒト尿中に検出された。腎クリアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿管への能動輸送の両方による排泄が示唆された。

テノホビル アラフェナミド：健康被験者に <sup>14</sup>C-テノホビル アラフェナミドを単回投与したところ、投与量の 47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の 99%、尿中の 86%を占めた。また、投与量の 1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿管への能動輸送の両方により排泄された。

6. 小児 HIV-1 感染患者<sup>22)</sup>

本剤を用いた小児 HIV-1 感染患者を対象とした試験は実施していない。

ダルナビル：12 歳以上 18 歳未満で体重 40kg 以上の小児 HIV-1 感染患者を対象とし、2 剤の NRTI を併用したダルナビル及びリトナビルの非盲検試験における、小児 HIV-1 感染患者のダルナビルの薬物動態パラメータを表 4 に示す。

表 4 小児 HIV-1 感染患者にダルナビル、リトナビル及び 2 剤の NRTI を食後に反復投与したときの血漿中ダルナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (標準偏差), t <sub>max</sub> : 中央値 (範囲)
	12 例
t <sub>max</sub> (hr)	3.00 (1.00-6.00)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6721 (1700)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	1589 (768.2) <sup>注 1)</sup>
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	81880 (26300) <sup>注 1)</sup>

注 1) 10 例

コピシタット、エムトリシタピン及びテノホビル アラフェナミド：12 歳以上 18 歳未満で体重 35kg 以上の小児 HIV-1 感染患者を対象としたエルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド・フルマール酸塩配合剤の非盲検試験における、小児 HIV-1 感染患者のコピシタット、エムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態パラメータを表 5 に示す。

表 5 小児 HIV-1 感染患者にエルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド・フルマール酸塩配合剤を食後に反復投与したときの血漿中コピシタット、エムトリシタピン、テノホビル アラフェナミド、テノホビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値 (変動係数), t <sub>max</sub> : 中央値 (範囲)			
	24 例			
	コピシタット	エムトリシタピン	テノホビル アラフェナミド	テノホビル
t <sub>max</sub> (hr)	4.00 (2.01-5.00)	2.00 (1.00-4.00)	1.48 (0.50-2.00)	3.00 (1.00-4.00)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1202 (35.0)	2265 (22.5)	167 (64.4)	18 (23.7)
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	8241 (36.1) <sup>注 1)</sup>	14424 (23.9)	-	288 (18.8) <sup>注 1)</sup>
AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	-	-	189 (55.8)	-

注 1) 23 例

7. 肝機能障害患者<sup>23)</sup>

ダルナビル：軽度 (Child-Pugh 分類クラス A、8 例) 及び中等度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス B、8 例) にダルナビル/リトナビル 600/100mg を 1 日 2 回反復投与したときのダルナビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) を対象とした試験は実施していない。

コピシタット：中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する被験者において、コピシタット投与時の薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) を対象とした試験は実施していない。

エムトリシタピン：肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

テノホビル アラフェナミド：軽度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス A) 及び中等度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス B) にテノホビル アラフェナミドを単回投与したときのテノホビル アラフェナミド及びテノホビルの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。なお、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C) を対象とした試験は実施していない。

## 8. 腎機能障害患者

ダルナビル：中等度腎障害 (CL<sub>CR</sub> が 30~60mL/min) を有する HIV-1 感染患者 (20 例) において、腎機能の低下によりダルナビルの薬物動態に有意な影響がないことが示された。重度腎障害又は末期腎疾患を有する HIV-1 感染患者における試験は実施されていない。

コピシタット：重度腎障害 (CL<sub>CR</sub> が 30mL/min 未満) を有する被験者において、コピシタットの薬物動態を検討した。コピシタットの薬物動態を健康被験者と比較したとき、顕著な差は認められなかった。

エムトリシタピン：重度腎機能障害を有する被験者 (CL<sub>CR</sub>

が 30mL/min 未満)における、エムトリシタビン 200mg 単回投与時のエムトリシタビンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、CL<sub>CR</sub> が 80mL/min 超の被験者に対し、それぞれ約 30%及び約 200%上昇した。

テノホビル アラフェナミド：重度腎機能障害を有する被験者 (CL<sub>CR</sub> が 15mL/min 以上 30mL/min 未満の非透析患者) における、テノホビル アラフェナミド 25mg 単回投与時のテノホビル アラフェナミドの C<sub>max</sub> 及び AUC は、CL<sub>CR</sub> が 90mL/min 超の被験者に対してそれぞれ 79%及び 92%上昇し、テノホビルの C<sub>max</sub> 及び AUC は、それぞれ 179%及び 474%上昇した。CL<sub>CR</sub> が 15mL/min 未満の腎機能障害を有する被験者における薬物動態は検討していない。

9. 妊婦、産婦への投与<sup>20)</sup>

妊娠中期の HIV 感染患者 (7 例) に、ダルナビル・コビスタット配合剤を 1 日 1 回投与したとき、ダルナビルの C<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub> 及び C<sub>min</sub> は、出産後 (6~12 週; 6 例) と比較してそれぞれ 49%、56%及び 92%減少した。妊娠後期 (6 例) では、ダルナビルの C<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub> 及び C<sub>min</sub> はそれぞれ 37%、50%及び 89%減少した。

10. 薬物相互作用

1) In vitro 試験成績<sup>25) ~31)</sup>

ダルナビル：CYP3A で代謝され、CYP3A (K<sub>i</sub>: 0.4µmol/L) 及び CYP2D6 (K<sub>i</sub>: 41µmol/L) を阻害し、また P 糖蛋白 (IC<sub>50</sub>: 32.9µmol/L) を阻害する。

コビスタット：CYP3A 及び CYP2D6 で代謝され、CYP3A (IC<sub>50</sub>: 0.03~0.29µmol/L) 及び CYP2D6 (IC<sub>50</sub>: 9.17µmol/L) を阻害し、また P 糖蛋白、BCRP (IC<sub>50</sub>: 59µmol/L)、OATP1B1 (IC<sub>50</sub>: 3.50µmol/L)、OATP1B3 (IC<sub>50</sub>: 1.88µmol/L) 及び MATE1 (IC<sub>50</sub>: 1.87µmol/L) を阻害する。

エムトリシタビン：OAT3 の基質である。

テノホビル アラフェナミド：CYP3A で代謝される。P 糖蛋白、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。

テノホビル：OAT1、OAT3 及び MRP4 の基質であり、OAT1 に対する阻害作用 (IC<sub>50</sub>: 29.3µmol/L) は弱かった。

2) 臨床成績

本剤を用いた薬物相互作用試験は実施されていないため、ダルナビル、コビスタット、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドを用いた試験成績を示す。

(1) ダルナビル

併用薬がダルナビルの薬物動態に及ぼす影響及びダルナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表 6、7 に示す。

表 6 併用薬投与時のダルナビルの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	総併用時/非併用時のダルナビルの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
エファアレックス	600 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 1日2回	12	0.85 [0.72, 1.00]	0.87 [0.75, 1.01]	0.69 [0.54, 0.87]
ネビラピン	200mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	8	1.40 [1.14, 1.73]	1.23 [0.97, 1.57]	1.02 [0.79, 1.32]
セルトラリン	50mg 1日1回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	13	1.01 [0.89, 1.14]	0.98 [0.84, 1.14]	0.94 [0.76, 1.16]
パロキセチン	20mg 1日1回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	0.97 [0.92, 1.02]	1.02 [0.95, 1.10]	0.96 [0.96, 1.19]
ラニテジン	150 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	0.96 [0.89, 1.05]	0.95 [0.90, 1.01]	0.94 [0.90, 0.99]
オメプラゾール	20 mg 1日1回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	1.02 [0.95, 1.09]	1.04 [0.96, 1.13]	1.08 [0.93, 1.25]
ジダノシン	400mg 1日1回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	17	0.93 [0.86, 1.00]	1.01 [0.95, 1.07]	1.07 [0.95, 1.21]
テノホビルジソプロキシル fumarate 錠剤	300 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 1日2回	12	1.16 [0.94, 1.42]	1.21 [0.95, 1.54]	1.24 [0.90, 1.69]
ケトコナゾール	200 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	14	1.21 [1.04, 1.40]	1.42 [1.23, 1.65]	1.73 [1.39, 2.14]
クラリスロマイシン	500 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	17	0.83 [0.72, 0.96]	0.87 [0.75, 1.01]	1.01 [0.81, 1.26]
リアアプテン	150 mg 隔日1回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	11 <sup>*)</sup>	1.42 [1.21, 1.67]	1.57 [1.28, 1.93]	1.75 [1.29, 2.37]
カルバマゼピン	200 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	11 <sup>*)</sup>	1.04 [0.93, 1.16]	0.99 [0.90, 1.08]	0.85 [0.73, 1.00]
リルビリン	150 mg 1日1回	800 mg 1日1回	100 mg 1日1回	14 <sup>*)</sup>	0.90 [0.81, 1.00]	0.89 [0.81, 0.99]	0.89 [0.68, 1.16]
エトラピリン	200 mg 1日2回	600mg 1日2回	100mg 1日2回	10 <sup>*)</sup>	1.11 [1.01, 1.22]	1.15 [1.05, 1.26]	1.02 [0.90, 1.17]
アルテメテル・ルメファン・トリン配合剤	80・480 mg, 3日間投与 (0, 8, 24, 36, 48 及び 60 時間に投与)	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	14	1.00 [0.93, 1.07]	0.96 [0.90, 1.03]	0.87 [0.77, 0.98]
シメプレビル	ダルナビル及びコビスタットとの併用投与時: 50 mg 1日1回 単独投与時: 150 mg 1日1回	800 mg 1日1回	100 mg 1日1回	25 <sup>*)</sup>	1.04 [0.99, 1.10]	1.18 [1.11, 1.25]	1.31 [1.13, 1.52]
ロピナビル	ロピナビル・リトナビル配合剤 400・100 mg 1日2回	300 mg 1日2回	100 mg 1日2回	9	0.61 [0.51, 0.74]	0.47 [0.40, 0.55]	0.35 [0.29, 0.42]
		NA	8		0.67 [0.53, 0.84]	0.47 [0.37, 0.59]	0.36 [0.29, 0.46]

	1日2回						
インジナビル	800 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	9	1.11 [0.98, 1.26]	1.24 [1.09, 1.42]	1.44 [1.13, 1.82]
アタザナビル	300 mg 1日1回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	13	1.02 [0.96, 1.09]	1.03 [0.94, 1.12]	1.01 [0.88, 1.16]

NA: 未投与

注 1) 非併用投与時: 16 例

注 2) 非併用投与時: 15 例

注 3) 非併用投与時: 23 例

表 7 ダルナビル投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法・用量	ダルナビルの用法・用量	リトナビルの用法・用量	例数	総併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
エファアレックス	600 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 1日2回	12	1.15 [0.97, 1.35]	1.21 [1.08, 1.36]	1.17 [1.01, 1.36]
ネビラピン	200mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	8	1.18 [1.02, 1.37]	1.24 [1.12, 1.44]	1.47 [1.20, 1.82]
アラバスタチン	40 mg 単回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	14	1.63 [0.95, 2.82]	1.81 [1.23, 2.66]	NC
セルトラリン	50mg 1日1回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	13	0.56 [0.49, 0.63]	0.51 [0.46, 0.58]	0.51 [0.45, 0.57]
パロキセチン	20mg 1日1回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	0.64 [0.59, 0.71]	0.61 [0.56, 0.66]	0.63 [0.55, 0.73]
ジダノシン	400mg 1日1回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	17	0.84 [0.59, 1.20]	0.91 [0.75, 1.10]	NC
テノホビルジソプロキシル fumarate 錠剤	300 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 1日2回	12	1.24 [1.08, 1.42]	1.22 [1.10, 1.35]	1.37 <sup>*)</sup> [1.19, 1.57]
R(-)メサドン	メサドン 55~150 mg 1日1回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	0.76 [0.71, 0.81]	0.84 [0.78, 0.91]	0.85 [0.77, 0.94]
S(+)-メサドン					0.56 [0.51, 0.62]	0.64 [0.58, 0.71]	0.60 [0.53, 0.69]
シルデナフィール	シルデナフィール 25 mg 単回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	0.62 [0.55, 0.70]	0.97 [0.86, 1.09]	NC
N-デスメチルシルデナフィール					0.05 [0.04, 0.05]	0.05 [0.04, 0.08]	NC
ケトコナゾール	200 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	15	2.11 [1.81, 2.44]	3.12 [2.65, 3.68]	9.68 [6.44, 14.55]
エチニルエストロジオール	エチニルエストロジオール・ノルエチステロン配合剤 (各 35 µg・1.0 mg 含有) 1日1回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	11 <sup>*)</sup>	0.68 [0.61, 0.74]	0.56 [0.50, 0.63]	0.38 [0.27, 0.54]
ノルエチステロン					0.90 [0.83, 0.97]	0.86 [0.75, 0.98]	0.70 [0.51, 0.97]
アトルバスタチン	アトルバスタチン 10 mg 1日1回	300 mg 1日2回	100 mg 1日2回	15	0.56 [0.48, 0.67]	0.87 [0.76, 0.97]	1.81 [1.37, 2.40]
アトルバスタチンラクトン					0.85 [0.76, 0.96]	1.07 [0.96, 1.19]	2.08 [1.63, 2.65]
クラリスロマイシン	500 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	17	1.26 [1.03, 1.54]	1.57 [1.35, 1.84]	2.74 [2.30, 3.26]
ジゴキシシン	0.4 mg 単回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	8	1.15 [0.89, 1.48]	1.36 [0.81, 2.26]	NC
リアアプテン	リアアプテン 150 mg 隔日1回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	11 <sup>*)</sup>	0.72 [0.55, 0.93]	0.93 [0.80, 1.09]	1.64 [1.48, 1.81]
25-脱アセゲル体代謝物					4.77 [4.04, 5.63]	9.81 [8.09, 11.9]	27.1 [22.15, 33.16]
ブプレノルフィン	ブプレノルフィン・ナロキソン配合剤 1日1回最大 16・4 mg	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	17	0.92 [0.79, 1.08]	0.89 [0.78, 1.02]	0.98 [0.82, 1.16]
ノルブレンノルフィン					1.36 [1.06, 1.74]	1.46 [1.15, 1.85]	1.71 [1.29, 2.27]
カルバマゼピン	200 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	16	1.43 [1.34, 1.53]	1.45 [1.35, 1.57]	1.54 [1.41, 1.68]
カルバマゼピンエポキシシド					0.46 [0.43, 0.49]	0.46 [0.44, 0.49]	0.48 [0.45, 0.51]
ラルテグラビル	400 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	6	0.67 <sup>*)</sup> [0.33, 1.37]	0.71 <sup>*)</sup> [0.38, 1.33]	NC
マゾピロク	150 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	12	2.29 <sup>*)</sup> [1.46, 3.59]	4.05 <sup>*)</sup> [2.94, 5.59]	8.00 [6.35, 10.1]
リルビリン	150 mg 1日1回	800 mg 1日1回	100 mg 1日1回	14	1.79 [1.56, 2.06]	2.30 [1.98, 2.67]	2.78 [2.39, 3.24]
エトラピリン	200 mg 1日2回	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	10 <sup>*)</sup>	1.81 [1.56, 2.11]	2.08 [1.56, 2.80]	1.67 [1.38, 2.03]
アルテメテル・ルメファン・トリン配合剤	80・480 mg, 3日間投与 (0, 8, 24, 36, 48 及び 60 時間に投与)	600 mg 1日2回	100 mg 1日2回	14 <sup>*)</sup>	0.82 [0.61, 1.11]	0.84 [0.69, 1.02]	0.97 [0.90, 1.05]
ジヒドロアルテミシニン					0.82 [0.66, 1.01]	0.82 [0.74, 0.91]	1.00 [0.82, 1.22]
ルメファン・トリン					1.65 [1.49, 1.83]	2.75 [2.46, 3.08]	2.26 <sup>*)</sup> [1.92, 2.67]
シメプレビル	ダルナビル及びコビスタットとの併用投与時: 50 mg 1日1回 単独投与時: 150 mg 1日1回	800 mg 1日1回	100 mg 1日1回	25 <sup>*)</sup>	1.79 [1.55, 2.06]	2.59 [2.15, 3.11]	4.58 [3.54, 5.92]
ロピナビル	ロピナビル・リトナビル配合剤 400・100 mg 1日2回	300 mg 1日2回	100 mg 1日2回	9	1.22 [1.12, 1.32]	1.37 [1.27, 1.49]	1.72 [1.46, 2.03]
インジナビル	800 mg 1日2回	400 mg 1日2回	100 mg 1日2回	9	0.83 [0.70, 0.99]	0.81 [0.70, 0.94]	0.65 [0.48, 0.88]
S-ワルファリン					0.92 [0.86, 0.98]	0.79 [0.74, 0.86]	NC
7-OH-S-ワルファリン					1.43 [1.24, 1.64]	1.24 [0.97, 1.58]	NC
デキストロメトルファン					2.27 [1.59, 3.26]	2.70 [1.80, 4.05]	NC
デキストロメトルファン					0.87 [0.77, 0.98]	0.96 [0.90, 1.03]	NC
オメプラゾール					0.66 [0.48, 0.91]	0.58 [0.51, 0.67]	NC
S-OH-オメ					0.94	0.85	NC

プラゾール	[0.72, 1.22]	[0.77, 0.93]
-------	--------------	--------------

NA: 未投与、NC: 未算出

- 注1) 11例
- 注2) 非併用投与時: 13例
- 注3) 非併用投与時: 15例
- 注4) 幾何平均の比
- 注5) 非併用投与時: 11例
- 注6) 13例
- 注7) 非併用投与時: 21例

(2) コピシスタット

併用薬がコピシスタットの薬物動態に及ぼす影響及びコピシスタットが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表 8、9 に示す。

表 8 併用薬投与時のコピシスタットの薬物動態パラメータの比<sup>(注1)</sup>

併用薬	併用薬の用法・用量	コピシスタットの用法・用量	例数	他剤併用時/非併用時のコピシスタットの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ファモチジン	40 mg 1日1回 夜、食後、エルビテグラビル、コピシスタット投与後12時間後	150 mg 1日1回、朝、食後	10	1.04 [0.99, 1.08]	1.05 [1.02, 1.08]	1.15 [1.06, 1.26]
	40 mg 1日1回 朝、食後		16	1.06 [0.99, 1.13]	1.03 [0.97, 1.11]	1.11 [1.00, 1.24]
オメプラゾール	20 mg 1日1回、朝、絶食下	150 mg 1日1回、朝、絶食下、エルビテグラビル、コピシスタット投与後12時間後	11	0.90 [0.82, 0.99]	0.92 [0.85, 1.01]	0.93 [0.74, 1.17]
	20 mg 1日1回、夜、絶食下、エルビテグラビル、コピシスタット投与後12時間後		11	0.94 [0.85, 1.05]	0.99 [0.89, 1.09]	1.02 <sup>注2)</sup> [0.82, 1.28]

- 注1) エルビテグラビル 150mg 1日1回との併用投与
- 注2) 10例

表 9 コピシスタット投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比<sup>(注1)</sup>

併用薬	併用薬の用法・用量	コピシスタットの用法・用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
デシプラミン (国内未承認)	50 mg 単回	150 mg 1日1回	8	1.24 [1.08, 1.44]	1.58 [1.35, 1.84]	NC
ジコキシ	0.5 mg 単回	150 mg 1日1回	22	1.41 [1.29, 1.55]	1.20 [1.10, 1.30]	NC
ニアピレンツ	600 mg 単回	150 mg 1日1回	17	0.87 [0.80, 0.94]	0.93 [0.90, 0.96]	NC
ロスバスタチン	10 mg 単回	150 mg 1日1回	10	1.89 [1.48, 2.42]	1.38 [1.14, 1.67]	1.43 [1.08, 1.89] <sup>注2)</sup>
リファブチン	リファブチン 150 mg 隔日1回	150 mg 1日1回	12	1.09 [0.98, 1.20] <sup>注3)</sup>	0.92 [0.83, 1.03] <sup>注3)</sup>	0.94 [0.85, 1.04] <sup>注3)</sup>
25-脱アセチル体代謝物	0.180/ 0.215/ 0.250 mg ノルゲスチメート及び ニチニルエストラジオール	150 mg 1日1回 <sup>注4)</sup>	15	4.84 [4.09, 5.74] <sup>注4)</sup>	6.25 [5.08, 7.69] <sup>注4)</sup>	4.94 [4.04, 6.04] <sup>注4)</sup>
ノルゲスチメート及びニチニルエストラジオール	0.025 mg ニチニルエストラジオール 1日1回	150 mg 1日1回 <sup>注4)</sup>	15	0.94 [0.86, 1.04]	0.75 [0.69, 0.81]	0.56 [0.52, 0.61]
ブレンロルフィン	ブレンロルフィン 16~24 mg 1日1回	150 mg 1日1回	17	1.12 [0.98, 1.27]	1.35 [1.18, 1.55]	1.66 [1.31, 1.93]
R-メサドン	メサドン 80 ~ 120 mg 1日1回	150 mg 1日1回	11	1.01 [0.91, 1.13]	1.07 [0.96, 1.19]	1.30 [0.95, 1.28]
S-メサドン	メサドン 80 ~ 120 mg 1日1回	150 mg 1日1回	11	0.96 [0.87, 1.06]	1.00 [0.89, 1.12]	1.02 [0.89, 1.17]
ナロキソン	4 ~ 6 mg 1日1回	150 mg 1日1回	17	0.72 [0.61, 0.85]	0.72 [0.59, 0.87]	NC

- 注1) エルビテグラビル 150mg 1日1回との併用投与 (デシプラミン、ジコキシ及びニアピレンツとの薬物相互作用試験はコピシスタットを単独投与)
- 注2) C<sub>min</sub>
- 注3) リファブチン 300mg 1日1回投与時との比較
- 注4) エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル ジンプロキシルフェル酸塩配合剤を用いた試験

(3) エムトリシタピン

併用薬がエムトリシタピンの薬物動態に及ぼす影響及びエムトリシタピンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表 10、11 に示す。

表 10 併用薬投与時のエムトリシタピンの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法・投与方法	エムトリシタピンの用法	例数	他剤併用時/非併用時のエムトリシタピンの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ダルナビル	800mg +コピシスタット 150mg 1日1回	200mg 1日1回 <sup>注1)</sup>	11	1.13 [1.02, 1.24]	1.24 [1.17, 1.31]	1.31 [1.24, 1.38]
ニアピレンツ	600mg 1日1回	200mg 1日1回	11	0.90 [0.81, 0.99]	0.92 [0.87, 0.96]	0.92 [0.6, 0.98]
セルトラリン	50mg 単回	200mg 1日1回 <sup>注2)</sup>	19	0.90 [0.82, 0.98]	0.84 [0.81, 0.88]	0.94 [0.90, 0.99]
タクロリムス	0.05mg/kg 1日2回	200mg 1日1回 <sup>注3)</sup>	21	0.89 [0.83, 0.95]	0.95 [0.91, 0.99]	1.03 [0.96, 1.10]

併用薬	併用薬の用法・投与方法	エムトリシタピンの用法	例数	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
ファモチジン	40 mg 単回	200mg 1日1回	12	0.90 [0.86, 1.01]	0.93 [0.87, 0.99]	NC
テノホビル ジンプロキシルフェル酸塩	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間	17	0.96 [0.87, 1.06]	1.07 [1.00, 1.04]	1.20 [1.12, 1.29]
インジナビル	800mg 単回	200mg 単回	12	0.92 [0.82, 1.04]	1.01 [0.94, 1.09]	NC
サニルブジン	40mg 単回	200mg 単回	6	1.04 [0.94, 1.16]	1.02 [0.94, 1.11]	NC
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	0.97 [0.90, 1.04]	0.97 [0.93, 1.01]	0.96 [0.88, 1.04]
ソホスブビル・ベルバタスビル配合剤	400・100mg 1日1回	200mg 1日1回 <sup>注1)</sup>	24	1.02 [0.97, 1.06]	1.01 [0.98, 1.04]	1.02 [0.97, 1.07]

NC: 未算出

- 注1) エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド配合剤を用いた薬物動態試験
- 注2) エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド (10mg) 配合剤を用いた薬物動態試験
- 注3) エムトリシタピン・テノホビル ジンプロキシルフェル酸塩配合剤を用いた薬物動態試験

表 11 エムトリシタピン投与時の併用薬の薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法・投与方法	エムトリシタピンの用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
テノホビル ジンプロキシルフェル酸塩	300mg 1日1回 7日間	200mg 1日1回 7日間	17	1.03 [0.95, 1.11]	1.00 [0.92, 1.09]	1.02 [0.92, 1.13]
インジナビル	800mg 単回	200mg 単回	12	0.98 [0.84, 1.13]	1.02 [0.89, 1.17]	NC
サニルブジン	40mg 単回	200mg 単回	6	1.05 [0.95, 1.16]	1.09 [0.83, 1.44]	NC
ジドブジン	300mg 1日2回 7日間	200mg 1日1回 7日間	27	1.17 [1.00, 1.38]	1.13 [1.05, 1.20]	0.98 [0.89, 1.09]

NC: 未算出

(4) テノホビル アラフェナミド

併用薬がテノホビル アラフェナミドの薬物動態に及ぼす影響及びテノホビル アラフェナミドが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について表 12、13 に示す。

表 12 併用薬投与時のテノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータの比

併用薬	併用薬の用法・投与方法	テノホビル アラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時のテノホビルアラフェナミドの薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
カルバマゼピン	300mg 1日2回	25mg 単回	26	0.43 [0.36, 0.51]	0.45 [0.40, 0.51]	NC
アタザナビル	300mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	1.77 [1.28, 2.44]	1.91 [1.55, 2.35]	NC
コピシスタット	150mg 1日1回	8mg 1日1回	12	2.83 [2.20, 3.65]	2.65 [2.29, 3.07]	NC
ダルナビル	800mg +コピシスタット 150mg 1日1回	25mg 1日1回 <sup>注1)</sup>	11	0.93 [0.72, 1.21]	0.98 [0.80, 1.19]	NC
ドルテグラビル	50mg 1日1回	10mg 単回	10	1.24 [0.88, 1.74]	1.19 [0.96, 1.48]	NC
ニアピレンツ	600mg 1日1回	40mg 1日1回	11	0.78 [0.58, 1.05]	0.86 [0.2, 1.02]	NC
ロピナビル・リトナビル配合剤	800mg +リトナビル 200mg 1日1回	10mg 単回	10	2.19 [1.72, 2.79]	1.47 [1.17, 1.85]	NC
セルトラリン	50mg 単回	10mg 1日1回 <sup>注2)</sup>	19	1.00 [0.86, 1.16]	0.95 [0.89, 1.03]	NC
リルピビル	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	1.01 [0.84, 1.22]	1.01 [0.94, 1.10]	NC
ソホスブビル・ベルバタスビル配合剤	400・100mg 1日1回	10mg 1日1回 <sup>注3)</sup>	24	0.80 [0.68, 0.94]	0.87 [0.81, 0.94]	NC

NC: 未算出

- 注1) エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフェル酸塩配合剤を用いた薬物動態試験
- 注2) エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド (10mg) 配合剤を用いた薬物動態試験

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

併用薬	併用薬の用法・投与方法	テノホビル アラフェナミドの用量	例数	他剤併用時/非併用時の併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間]		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
カルバマゼピン	300mg 1日2回	25mg 単回	26	0.70 [0.65, 0.74]	0.77 [0.74, 0.81]	NC

## 【薬効薬理】

薬剤名	300mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.98 [0.89, 1.07]	0.99 [0.96, 1.01]	1.00 [0.96, 1.04]
コピシス タット	150mg 1日1回	25mg 1日1回 ※1	14	1.06 [1.00, 1.12]	1.09 [1.03, 1.15]	1.11 [0.98, 1.25]
ダルナビル	800mg +コピシス タット150mg 1日1回	25mg 1日1回 ※1	14	1.02 [0.96, 1.09]	0.99 [0.92, 1.07]	0.97 [0.82, 1.15]
	800mg +リトナビル 100mg 1日1回	10mg 単回	10	0.99 [0.91, 1.08]	1.01 [0.96, 1.06]	1.13 [0.95, 1.34]
ドルテグラ ビル	50mg 1日1回	10mg 単回	10	0.87 [0.79, 0.96]	0.98 [0.93, 1.03]	0.95 [0.88, 1.03]
ロビナビ ル・リトナ ビル配合剤	800mg +リトナビル 200mg 1日1回	10mg 単回	10	1.00 [0.95, 1.06]	1.00 [0.92, 1.09]	0.98 [0.85, 1.12]
ミダゾラム	2.5mg 単回経口	25mg 1日1回	18	1.02 [0.92, 1.13]	1.12 [1.03, 1.22]	NC
	1mg 単回静脈内	25mg 1日1回	18	0.99 [0.89, 1.11]	1.08 [1.04, 1.14]	NC
セルトラン ン	50mg 単回	10mg 1日1回 ※2	20	1.14 [0.94, 1.38]	1.09 [0.90, 1.32]	NC
リルビピ リン	25mg 1日1回	25mg 1日1回	32	0.93 [0.87, 0.99]	1.01 [0.96, 1.06]	1.13 [1.04, 1.23]
ベルパタ スビル	ベルパタス ビル100mg+ソ ホスアピ ル400mg 1日1回	10mg 1日1回※2	24	1.30 [1.17, 1.45]	1.50 [1.35, 1.66]	1.60 [1.44, 1.78]
ソホスア ピル				1.23 [1.07, 1.42]	1.37 [1.24, 1.52]	NC
ソホスア ピルの主代 用剤				1.29 [1.25, 1.33]	1.48 [1.43, 1.53]	1.58 [1.52, 1.65]

NC：未算出

注1) エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合剤を用いた薬物動態試験

注2) エルビテグラビル・コピシスタット・テノホビル アラフェナミド(10mg)・エムトリシタビン配合剤を用いた薬物動態試験

## 【臨床成績】

## &lt;海外臨床試験&gt;

**TMC114FD2HTX3001 試験 (AMBER 試験)<sup>32)</sup>**：抗 HIV 薬治療未経験の HIV-1 感染患者を対象に、本剤（本剤群）の有効性及び安全性を検証するため、ダルナビル・コピシスタット配合剤（DRV・COBI）とエムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤（FTC・TDF）の併用（DRV・COBI、FTC・TDF 併用群）を対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。48 週時の臨床成績を表 14 に示す。

FDA の snapshot アプローチに基づく 48 週時のウイルス学的効果（HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満に維持されていた患者の割合）を主要評価項目とし、DRV・COBI、FTC・TDF 併用群に対する本剤群の非劣性が検証された [群間差 (95%CI) : 2.7 (-1.6~7.1) %]。

表 14 48 週時の臨床成績の概要 (TMC114FD2HTX3001 試験)

	本剤群 362 例	DRV・COBI、 FTC・TDF 併用 群 363 例
ウイルス学的効果 HIV RNA 量 < 50copies/mL	331 (91.4%)	321 (88.4%)
ウイルス学的治療失敗 <sup>注1)</sup>	16 (4.4%)	12 (3.3%)

注1) 48 週時に HIV RNA 量が 50 copies/mL 以上の患者、有効性の欠如又は消失のために試験を中止した患者、有害事象、死亡及び有効性の欠如又は消失以外の理由で試験を中止し中止時点のウイルス量が 50 copies/mL 以上であった患者を含む。

**TMC114IFD3013 試験 (EMERALD 試験)<sup>33)</sup>**：プロテアーゼ阻害剤、薬物動態学的増強因子（ブースター）及び FTC・TDF 配合剤の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染患者を対象に、本剤 1 日 1 回投与に切り替えた際の有効性及び安全性を評価するためのランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。48 週時の臨床成績を表 15 に示す。

治験実施計画書の規定に基づく 48 週時までのウイルス学的リバウンド（HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上となった患者の割合）を主要評価項目とし、治療継続群に対する本剤群の非劣性が検証された [群間差 (95%CI) : 0.4 (-1.5~2.2) %]。

表 15 48 週時の臨床成績の概要 (TMC114IFD3013 試験)

	本剤群 763 例	治療継続群 378 例
ウイルス学的リバウンド <sup>注1)</sup>	19 (2.5%)	8 (2.1%)
HIV RNA 量 ≥ 50copies/mL		
ウイルス学的効果 <sup>注2)</sup>	724 (94.9%)	354 (93.7%)
HIV RNA 量 < 50copies/mL		

注1) 48 週時までに HIV RNA 量が 50copies/mL 以上の患者、及び理由を問わず試験を早期に中止し、中止時点のウイルス量が 50copies/mL 以上であった患者

注2) FDA の snapshot アプローチに基づくウイルス学的効果

## 1. 作用機序

ダルナビル<sup>34)~38)</sup>：ダルナビルは HIV-1 プロテアーゼの 2 量体化及び酵素活性を阻害する。本剤は HIV-1 感染細胞においてウイルスのコードする Gag-Pol ポリタンパク質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。本剤は HIV-1 プロテアーゼに強い親和性 ( $K_D 4.5 \times 10^{-12}$  mol/L) を有しており、HIV プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異の影響も受けにくかった。他の代表的な 13 種のヒトプロテアーゼに対する阻害作用は認められなかった。

コピシスタット：コピシスタットは、CYP3A の選択的な阻害薬である。CYP3A による代謝によって吸収率の低下及び半減期の短縮が認められるダルナビル等の CYP3A 基質に対し、CYP3A を阻害することによって体内曝露を増加させる。

エムトリシタビン：エムトリシタビン (FTC) は、シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタビン 5'-三リン酸となる。エムトリシタビン 5'-三リン酸は HIV-1 RT によりウイルス DNA へ取り込まれた後、DNA 鎖伸長を停止させることにより HIV-1 ウイルスの複製を阻害する。FTC はヒト HIV (HIV-1 及び HIV-2) 並びに B 型肝炎ウイルスに対して特異的に作用する。ミトコンドリア DNA ポリメラーゼを含む哺乳類の DNA ポリメラーゼに対するエムトリシタビン 5'-三リン酸の阻害作用は弱く、*in vitro* 及び *in vivo* におけるミトコンドリア障害を示す結果は得られていない。

テノホビル アラフェナミド：テノホビル アラフェナミド (TAF) は、テノホビルのホスホンアミド酸プロドラッグ (2'-デオキシアデノシン-リン酸誘導体) である。TAF は細胞内透過性を有し、血漿中の安定性が高く、カテプシン A により加水分解を受けて細胞内で活性化される。そのため、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) と比べ、TAF はリンパ球及び HIV が標的とするリンパ球以外の末梢血単核球、並びにマクロファージへより効率的に送達する。その後、細胞内でリン酸化を受け、活性代謝物のテノホビルニリン酸となる。テノホビルニリン酸は、HIV RT によりウイルス DNA に取り込まれた後、DNA 鎖伸長を停止させることにより、HIV の複製を阻害する。

テノホビルはヒト HIV ウイルス (HIV-1 及び HIV-2)、並びに B 型肝炎ウイルスに特異的に作用する。*In vitro* 試験では、FTC とテノホビルを併用すると細胞内で完全にリン酸化される。ミトコンドリア DNA ポリメラーゼを含む哺乳類の DNA ポリメラーゼに対するテノホビルニリン酸の阻害作用は弱い。ミトコンドリア DNA 分析を含む複数の評価から、*in vitro* でミトコンドリア障害を示す結果は得られていない。

## 2. 抗ウイルス作用

ダルナビル<sup>39)~43)</sup>：ダルナビルはヒト T 細胞株、ヒト末梢血単核球及びヒト単球/マクロファージに急性感染させた HIV-1 実験室株及び臨床分離株、並びに HIV-2 実験室株に対し抑制作用 ( $EC_{50}$  値：1.2~8.5nmol/L) を示す。ダルナビルは HIV-1 グループ M (A、B、C、D、E、F、G) 及びグループ O の臨床分離株群及び初代分離株群に *in vitro* で抗ウイルス活性<sup>注1)</sup> ( $EC_{50}$  値：<0.1~4.3nmol/L) を示す。*In vitro* におけるダルナビルの抗ウイルス作用は、50%細胞毒性作用を示す濃度 (87~>100µmol/L) よりも十分に低い濃度で認められる。ダルナビルの  $EC_{50}$  値はヒト血清存在下では中央値で 5.4 倍高い。ダルナビルは HIV プロテアーゼ阻害剤 (アンブレナビル、ネルフィナビル及びリトナビル) と併用することにより相乗作用を示し、NRTI (アバカビル、ジダノシン、FTC、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル及びジドブジン)、NNRTI (エトラビルン、エファビレンツ、ネビラピン及びリルビピリン)、HIV プロテアーゼ阻害剤 (アタザナビル、インジナビル、ロビナビル、サキナビル及び tipranavir) 及び融合阻害剤 (enfuvirtide) と併用することにより相加作用を示した。ダルナビルとこれらの薬剤との併用において拮抗作用は認められなかった。

コピシスタット：コピシスタットは、HIV-1 に対する抗ウイルス活性を有さず、ダルナビル、FTC 及び TAF の抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった。

エムトリシタビン：ヒトリンパ芽球様細胞株、MAGI-CCR5 細胞株及び末梢血単核球を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対する FTC の抗ウイルス活性を評価した。FTC の  $EC_{50}$  値は、0.0013~0.64µmol/L の範囲であった。FTC は、培養細胞系において HIV-1 のサブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G に対して抗ウイルス活性を示し ( $EC_{50}$  値；0.007~0.075 µmol/L)、HIV-2 に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した ( $EC_{50}$  値；0.007~1.5µmol/L)。

FTC は、NRTI (アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、サニ

ルブジン、テノホビル及びジドブジン)、NNRTI (エファビレンツ、ネビラピン及びビルビピリン)、プロテアーゼ阻害剤 (アンブレナビル、ネルフィナビル、リトナビル及びサキナビル)、並びにインテグラーゼ阻害剤のエルビテグラビルとの2剤併用試験において、相加又は相乗効果を示した。これら薬剤との併用では拮抗作用はみられなかった。

テノホビル アラフェナミド：リンパ芽球様細胞株、末梢血単核球、初代培養単球/マクロファージ及び CD4 陽性 T リンパ球を用いて、HIV-1 サブタイプ B の実験室株及び臨床分離株に対する TAF の抗ウイルス活性を評価した。TAF の EC<sub>50</sub> 値は、2.0~14.7nmol/L の範囲であった。

TAF は、培養細胞系においてサブタイプ A、B、C、D、E、F 及び G を含む HIV-1 のすべてのグループ (M、N、O) に対して抗ウイルス活性を示し (EC<sub>50</sub> 値：0.10~12.0nmol/L)、HIV-2 に対して株特異的な抗ウイルス活性を示した (EC<sub>50</sub> 値：0.91~2.63 nmol/L)。

TAF は、主要なクラスの代表的な既承認抗 HIV 薬 (NRTI、NNRTI、インテグラーゼ阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤) との併用により相加又は相乗効果を示した。これらの薬剤との併用では拮抗作用はみられなかった。

### 3. 薬剤耐性

#### 1) *In vitro* 試験

ダルナビル<sup>45)</sup>~<sup>46)</sup>：ダルナビル存在下で培養した野生型 HIV-1 から耐性ウイルスを得るために、3年以上の継代を繰り返したところ、耐性ウイルスの発現が認められた。耐性ウイルスに対してダルナビルは 400 nmol/L を超える濃度で増殖抑制を示した (*in vitro*)。この耐性ウイルスは、ダルナビルに対する感受性が 23~50 倍低下しており、プロテアーゼ遺伝子に 2~4 個のアミノ酸置換を有していた。これらのウイルスのダルナビル耐性因子とプロテアーゼ内のアミノ酸変異の関連性は認められなかった。HIV プロテアーゼ阻害剤耐性変異を有する 9 株の HIV-1 からダルナビルの耐性株 (EC<sub>50</sub> 値が 53~641 倍変化) を *in vitro* で獲得した結果、ダルナビル耐性株のプロテアーゼ内に 22 個のアミノ酸変異が出現し、このうち L10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V 及び I84V の変異は耐性分離株の 50% 超に認められた。ダルナビル耐性 (EC<sub>50</sub> 値の比；fold change [FC] >10) となるには、これらの変異のうち最低 8 個の HIV プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異が必要であり、うち 2 個の変異はすでにプロテアーゼ遺伝子内に存在していた。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルあるいは tipranavir に耐性の臨床分離株 1,113 株、並びに外国臨床試験 C202/C213 試験及び C208/C215 試験解析に組み入れられた被験者のダルナビル投与開始前の分離株 886 株において、ダルナビルに対する FC>10 (中央値) を示したのは、10 個を超える HIV プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異を持ったサブグループのみであった。

ダルナビル耐性関連変異 (V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L/M、T74P、L76V、I84V 及び L89V) は、抗ウイルス剤の使用経験のある患者の臨床試験データから得られた。

エムトリシタピン：*In vitro* において、FTC 耐性 HIV-1 株を得た。FTC に対する感受性の低下と、HIV-1 RT の M184V/I 変異との間に関連性が認められた。

テノホビル アラフェナミド：TAF に対する感受性が低下した HIV-1 分離株では、HIV-1 RT に K65R 変異が発現しており、K70E 変異も一過性に認められた。K65R 変異を有する HIV-1 分離株はアバカビル、FTC、テノホビル及びラミブジンに対する感受性が低下した。*In vitro* 耐性獲得試験において、長期の培養後も TAF に対する高度な耐性株は出現しなかった。

#### 2) 臨床試験

プロテアーゼ阻害剤及び FTC・TDF 配合剤の併用投与によりウイルス学的抑制が得られている患者を対象とした本剤の臨床試験 (TMC114IFD3013 試験) において、過去に治療失敗の経験がある 169 例のベースライン時検体を用いて遺伝子型解析を事後的に行い結果が得られた 140 例 (本剤群 98 例、治療継続群 42 例) のうち、テノホビル耐性関連変異は 4% (5/140 例)：本剤群 4/98 例、治療継続群 1/42 例) に認められ、K65R の変異が 4 例 (本剤群 4 例)、K70 位の変異が 1 例 (治療継続群 1 例) に認められた。FTC 耐性関連変異は 38% (53/140 例)：本剤群 35/98 例、治療継続群 18/42 例) に認められ、M184 位の変異が 49 例 (本剤群 31 例、治療継続群 18 例)、K65R の変異が 4 例 (本剤群 4 例) に認められた。DRV 耐性関連変異は 4% (6/140 例)：本剤群 4/98 例、治療継続群 2/42 例) に認められ、I84V 4 例 (本剤群 4 例)、L33F 1 例 (治療継続群 1 例)、T74P 1 例 (治療継続群 1 例) 及び L76V 1 例 (本剤群 1 例) に認められた。テノホビル、FTC 及び DRV 耐性関連変異が認め

られたすべての患者において、投与後 48 週時又は治療終了時点で HIV-1 RNA 量<50 copies/mL を達成した。ウイルス学的リバウンドが出現したすべての患者 27 例のうちベースライン時の遺伝子型解析結果が得られた 24 例においては、いずれもテノホビル、FTC 又は DRV 耐性関連変異は認められなかった。抗 HIV 薬による治療未経験の患者を対象とした本剤の臨床試験 (GS-US-299-0102 試験、TMC114IFD2HTX3001 試験) 及び TMC114IFD3013 試験において、本剤が投与された 1228 例のうち、投与期間中に HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 以上等のウイルス学的リバウンド又は失敗の基準を満たし、本剤投与後の耐性検査が実施された 14 例では、NRTI 耐性関連変異は 3 例に認められ、そのうちテノホビル又は FTC 耐性関連変異は 2 例に認められ、M184V/I 2 例 (FTC 耐性関連変異)、K65R 1 例 (テノホビル及び FTC 耐性関連変異) が検出された。プロテアーゼ阻害剤の一次変異又は DRV 耐性関連変異は認められなかった。

#### 4. 交叉耐性

ダルナビル<sup>45)</sup>、<sup>46)</sup>：HIV プロテアーゼ阻害剤には交叉耐性が認められやすい。アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル又は tipranavir に対する感受性が低下した臨床分離株 3,309 株の 90% に対して、ダルナビルの感受性低下は 10 倍未満であり、ほとんどの HIV プロテアーゼ阻害剤に対して耐性を示すウイルスにダルナビルの感受性は保持されていた。作用機序の違いから、NRTI、NNRTI、融合阻害剤とダルナビルとの間に交叉耐性は生じないと考えられる。

エムトリシタピン：FTC 耐性株 (M184V/I) はラミブジンに対して交叉耐性を示したが、ジダノシン、サニルブジン、テノホビル、ジドブジンに対しては感受性を維持した。サニルブジン及びジドブジンに対する感受性低下をもたらすチミジン誘導体関連変異 (M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E) 又はジダノシン関連変異 (L74V) を有するウイルスは、FTC に対する感受性を維持した。NNRTI 耐性と関連づけられる K103N 変異又はその他の変異を有する HIV-1 は、FTC に対して感受性を示した。テノホビル アラフェナミド：K65R、K70E 変異によりアバカビル、ジダノシン、ラミブジン、FTC、テノホビルに対する感受性が低下するが、ジドブジンに対する感受性は維持される。T69S 二重挿入変異、又は K65R を含む Q151M 複合変異を持ち、核酸系逆転写酵素阻害薬に多剤耐性を持つ HIV-1 は、TAF に対する感受性の低下を示した。K103N 又は Y181C の NNRTI 耐性変異を有する HIV-1 は、TAF に対して感受性を示した。プロテアーゼ関連変異を有する HIV-1 は TAF に対して感受性を示した。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

#### <ダルナビル エタノール付加物>

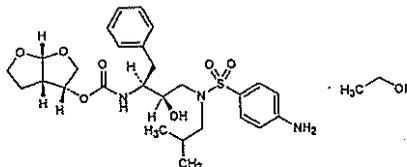
一般名：ダルナビル エタノール付加物 (Darunavir Ethanolate)

化学名：(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl [(1S,2R)-3-[[[4-aminophenyl]sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl]carbamate monoethanolate

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S・C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

分子量：593.73

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、2-プロパノール及び水に極めて溶けにくい。

融点：100~105°C

分配係数：Log P=2.47 (1-オクタノール/pH7.0 緩衝液)

#### <コビシタット>

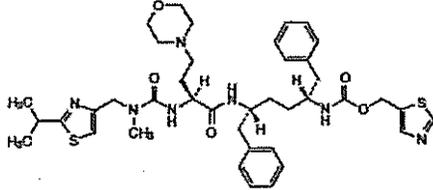
一般名：コビシタット (Cobicistat)

化学名：1,3-Thiazol-5-ylmethyl{(2R,5R)-5-[(2S)-2-(3-methyl-3-[[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl} carbamate

分子式：C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

分子量：776.02

化学構造式：



性状：白色～微黄色の固体

溶解性：アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

融点：ガラス転移温度 35℃、200℃以上（分解）

分配係数：Log P=4.3（1-オクタノール/pH8.5 緩衝液）

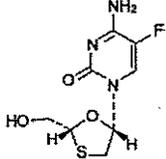
&lt;エムトリシタビン&gt;

一般名：エムトリシタビン（Emtricitabine）

化学名：4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：247.25

化学構造式：



性状：白色～オフホワイトの粉末

溶解性：水 112mg/mL

アセトニトリル 4mg/mL

酢酸イソプロピル 0.3mg/mL

融点：約 155℃

分配係数：Log P= -0.43（1-オクタノール/水）

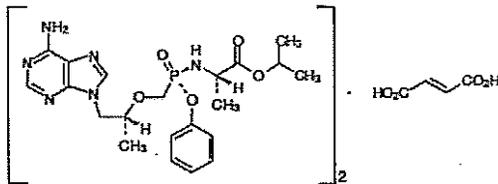
&lt;テノホビル アラフェナミドフマル酸塩&gt;

一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（Tenofovir Alafenamide Fumarate）

化学名：1-Methylethyl N-[(S)-{(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate分子式：(C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>P)<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：1069.00

化学構造式：



性状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

溶解性：メタノール 189mg/mL

エタノール 69.6mg/mL

イソプロパノール 27.7mg/mL

アセトン 9.16mg/mL

アセトニトリル 2.30mg/mL

トルエン 0.14mg/mL

融点：約 132℃

分配係数：Log P=1.6（1-オクタノール/pH7 のリン酸塩緩衝液）

## 【取扱い上の注意】

開栓後は、湿気を避けて保管すること。

小児の手の届かない所に保管すること。

## 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得よう、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】

シムツェザ配合錠：30錠（バラ、乾燥剤入り）

## 【主要文献及び文献請求先】

（主要文献）

- 1) ダルナビルの乳汁移行試験（社内資料 TMC114-NC249）
- 2) コビシスタットの生殖発生毒性試験（社内資料 TX-216-2033）
- 3) Benaboud, S., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 55, 1315, 2011
- 4) ダルナビルの反復投与毒性試験（社内資料 TMC114-NC130）
- 5) ダルナビルの反復投与毒性試験（社内資料 TMC114-NC132）
- 6) ダルナビルとリトナビルの反復併用投与毒性試験（社内資料 TMC114-NC146）
- 7) ダルナビルのがん原性試験（社内資料 TMC114-NC159）
- 8) ダルナビルのがん原性試験（社内資料 TMC114-NC158）
- 9) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討（社内資料 TMC114FD2HTX1001）
- 10) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討（社内資料 GS-US-299-0101）
- 11) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の薬物動態に関する検討（社内資料 GS-US-299-0102）
- 12) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の食事の影響及び薬物動態の検討（社内資料 TMC114FD2HTX1002）
- 13) ダルナビルの蛋白結合率の検討（社内資料 TMC114-NC215 (FK4948)）
- 14) コビシスタットの蛋白結合率の検討（社内資料 GS-US-183-0133 (60N-1103A)）
- 15) コビシスタットの蛋白結合率の検討（社内資料 GS-US-216-0124 (60N-1103B)）
- 16) ダルナビルの代謝の検討（社内資料 TMC114-NC112 (TNO41201)）
- 17) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2025）
- 18) コビシスタットの代謝の検討（社内資料 AD-216-2038）
- 19) ダルナビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（社内資料 TMC114-C114）
- 20) ダルナビルの排泄の検討（社内資料 TMC114-C109）
- 21) コビシスタットの排泄の検討（社内資料 GS-US-216-0111）
- 22) ダルナビル/リトナビルの小児 HIV-1 感染患者に対する臨床試験（社内資料 TMC114-C230）
- 23) Sekar, V., et al. : Clin. Pharmacokinet., 49, 343, 2010
- 24) ダルナビル・コビシスタット配合剤の妊婦における薬物動態の検討（社内資料 TMC114HIV3015）
- 25) ダルナビルの *in vitro* 酵素阻害に関する検討（社内資料 TMC114-NC123）
- 26) ダルナビルのトランスポーターに関する検討（社内資料 TMC114-NC137）
- 27) コビシスタットの *in vitro* 酵素阻害に関する検討（社内資料 AD-216-2028）
- 28) コビシスタットの *in vitro* 酵素阻害に関する検討（社内資料 AD-216-2029）
- 29) コビシスタットのトランスポーターに関する検討（社内資料 AD-216-2099）
- 30) コビシスタットのトランスポーターに関する検討（社内資料 AD-216-2100）
- 31) コビシスタットのトランスポーターに関する検討（社内資料 AD-216-2094）
- 32) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 TMC114FD2HTX3001）
- 33) ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド配合剤の HIV-1 感染患者に対する臨床成績（社内資料 TMC114IFD3013）
- 34) Koh, Y., et al. : J. Biol. Chem., 282, 28709, 2007
- 35) ダルナビルの作用機序（社内資料 TMC114-0009-VRR）
- 36) King, N. M., et al. : J. Virol., 78, 12012, 2004
- 37) ダルナビルの作用機序（社内資料 TMC114-0003-VRR）

- 38) ダルナビルの作用機序 (社内資料 TMC114-0004-VRR)
- 39) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0014-VRR)
- 40) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0002-VRR)
- 41) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0011-VRR)
- 42) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0016-VRR)
- 43) ダルナビルの抗ウイルス作用 (社内資料 TMC114-0006-VRR)
- 44) ダルナビルの薬剤耐性 (社内資料 TMC114-0012-VRR)
- 45) ダルナビルの薬剤耐性 (社内資料 TMC114-0013-VRR)
- 46) ダルナビルの薬剤耐性 (社内資料 TMC114-0005-VRR)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

janssen 