

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会第
議事第一次第

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品リテインパ耳科用250 µg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

議題2 医薬品ハルロピテープ8 mg、同テープ16 mg、同テープ24 mg、同テープ32 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

議題3 医薬品フィアスプ注 フレックスタッチ、同注 ペンフィル及び同注 100単位/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

議題4 医薬品ビルトラルセンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

議題1 医薬品アフィニール錠2.5 mg、同錠5 mg、同分散錠2 mg及び同分散錠3 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品献血ベニロン-静注用500 mg、同静注用1000 mg、同静注用2500 mg及び同静注用5000 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品テリボン皮下注28.2 µgオートインジェクターの製造販売承認について

議題4 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(リツキシマブ(遺伝子組換え))

議題5 医療用医薬品の再審査結果について
(ラジレス錠150 mg)
(モディオダール錠100 mg)
(ザルティア錠2.5 mg及び同錠5 mg)
(レバチオ錠20 mg)
(アテディオ配合錠)
(ネシーナ錠12.5 mg、同錠6.25 mg及び同錠25 mg)
(フェンステープ1 mg、同テープ2 mg、同テープ4 mg、
同テープ6 mg及び同テープ8 mg)
(ビビアント錠20 mg)

4. その他

議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

5. 閉会

令和元年8月1日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	リテインバ耳科用250 μ gセット	ノーベルファーマ株式会社	製販	承認	トラフェルミン (遺伝子組換え)	鼓膜穿孔を効能・効果とする新投与経路医薬品	-	6年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:非該当
2	審議	ハルロピテープ8mg 同 テープ16mg 同 テープ24mg 同 テープ32mg 同 テープ40mg	久光製薬株式会社	製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認	ロピニロール 塩酸塩	パーキンソン病を効能・効果とする新投与経路医薬品	-	6年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定予定)
3	審議	フィアスブ注 フレックスタッチ 同注 ペンフィル 同注 100単位/mL	ノボ ノルディスクファーマ株式会社	製販 製販	承認 承認	インスリン アスバルト(遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病を効能・効果とする新剤形医薬品	-	4年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定予定)
1	報告	①アフィニトール錠2.5mg ② 同 錠5mg ③ 同 分散錠2mg ④ 同 分散錠3mg	ノバルティスファーマ株式会社	製販	一変	エベロリムス	結節性硬化症を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	①②残余(令和4年11月20日まで) ③④残余(令和4年12月24日まで)	原体:毒素 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	報告	献血ベニロン-1静注用500mg 同 静注用1000mg 同 静注用2500mg 同 静注用5000mg	KMバイオロジクス株式会社	製販 製販 製販	一変 一変 一変	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善を追加とする新効能・新用量医薬品	-	-	原体:非該当 製剤:非該当
3	報告	テリボン皮下注28.2 μ gオートインジェクター	旭化成ファーマ株式会社	製販	承認	テリバラチド 酢酸塩	骨折の危険性の高い骨粗鬆症を効能・効果とする新用量・剤形追加に係る医薬品	-	-	原体:非該当 製剤:非該当

申請者	販売名	新規/一部変更
ノーベルファーマ(株)	リティンパ耳科用 250 µg セット	新規
一般名	トラフェルミン (遺伝子組換え)	
効能・効果	鼓膜穿孔	
用法・用量	鼓膜用ゼラチンスポンジに 100 µg/mL トラフェルミン (遺伝子組換え) 溶液全量を浸潤させて成形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を隙間なく塞ぐように留置する。	
申請区分	1- (3) 新投与経路医薬品	
再審査期間	6年	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 9 月 27 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概 要

【対象疾患】

- ・鼓膜穿孔は、中耳炎、鼓膜チューブ挿入術、外傷等が原因で生じ、補聴器でも補正が難しい聴力低下と語音弁別能 (言葉の聞き取り能力) 低下をきたし、コミュニケーション障害に繋がる。また、中耳が外耳に直接曝されることにより易感染性となり、中耳炎を惹起しやすくなるリスクがある。
- ・鼓膜穿孔は、通常自然に閉鎖するが、自然閉鎖が認められない鼓膜穿孔に対しては、患者の耳後部から結合組織や軟骨片を採取し、鼓膜穿孔部位に移植する鼓膜形成術、人工材料を用いて経外耳道手術により鼓膜穿孔を閉鎖させる鼓膜穿孔閉鎖術等が行われる。しかし、鼓膜形成術においては侵襲性が高いこと及び鼓膜の浅在化や肥厚化により聴力が低下する可能性があること、鼓膜穿孔閉鎖術においては留置した人工材料が固定不良により外れやすいこと、適応できる穿孔の形状や大きさが限られること等の課題がある。
- ・鼓膜穿孔を有する患者について、疫学的な調査報告はないが、鼓膜形成術等の手術件数から、年間約 2 万人と推定される。

【開発の経緯】

- ・本邦ではトラフェルミン (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を含有する外用剤として、「フィブラストスプレー-250 他」が 2001 年 4 月に「褥瘡、皮膚潰瘍 (熱傷潰瘍、下腿潰瘍)」の効能・効果で、「リグロス歯科用液キット 600 µg 他」が 2016 年 9 月に「歯肉炎による歯槽骨の欠損」の効能・効果で承認されている。

【作用機序・特徴】

- ・本薬は鼓膜の上皮層に存在する塩基性線維芽細胞増殖因子受容体に作用し、内皮細胞、線維芽細胞及びケラチノサイトの増殖や分化を刺激し、上皮結合組織の迅速な増殖を促すことにより、穿孔した鼓膜を修復すると考えられる。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・特になし

【海外の開発状況】

- ・海外において耳科用剤として本薬が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
久光製薬(株)	ハルロピテープ 8mg、同テープ 16mg、同テープ 24mg、同テープ 32mg、同テープ 40mg	新規
一般名	ロピニロール塩酸塩	
効能・効果	パーキンソン病	
用法・用量	通常、成人にはロピニロール塩酸塩として1日1回8mgから始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて1週間以上の間隔で、1日量として8mgずつ増量する。いずれの投与量の場合も1日1回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として1日量64mgを超えないこととする。	
申請区分	1- (3) 新投与経路医薬品	
再審査期間	6年	
審査等経過	・承認申請(平成30年9月28日)	
承認条件	・RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- ・レボドパ非併用(早期)及びレボドパ併用(進行期)のパーキンソン病(以下、「PD」)。

【開発の経緯・作用機序・特徴】

- ・非麦角系ドパミンアゴニストであり、線条体シナプス後膜のドパミンD₂受容体系を選択的に刺激することにより抗PD作用を示す。

【類薬】〔製剤名(一般名)〕

非麦角系ドパミンアゴニスト

レキップ錠、レキップCR錠、他(ロピニロール塩酸塩)

ニュープロパッチ* (ロチゴチン)

ビ・シフロール錠*、ミラペックスLA錠、他(プラミペキソール塩酸塩水和物)

※特発性レストレスレッグス症候群に係る効能・効果も承認されている

【海外の開発状況】

- ・海外において本剤の承認は行われていない。

申請者	販売名	新規/一部変更
ノボ ノルディスク ファーマ (株)	①フィアスプ注 フレックスタッチ、②同注 ペンフィル、 ③同注 100 単位/mL	新規
一般名	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)	
効能・効果	①～③インスリン療法が適応となる糖尿病	
用法・用量	<p>①②</p> <p>本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。</p> <p>通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。</p> <p>通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5～1.5単位/kgである。</p> <p>③</p> <p>通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。</p> <p>通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合には食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5～1.5単位/kgである。</p> <p>必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。また、必要に応じ静脈内注射を行う。</p>	
申請区分	1- (5) 新剤形医薬品	
再審査期間	4年	
審査等経過	・承認申請 (平成30年9月28日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- ・インスリン療法が適応となる糖尿病
- ・糖尿病が強く疑われる者（糖尿病有病者数）は約 1000 万人（平成 28 年の国民健康・栄養調査（2017 年報告））。

【開発の経緯】

- ・インスリン治療中に Bolus インスリンを食事予定前に投与したものの、実際に食事を開始する時間が遅延した場合や、予定食事量を摂取できなかった場合には、低血糖を引き起こす可能性があり、敢えて食前以外の時間帯に注射を行うこともある状況のため、医療現場では食事開始後であっても投与可能な Bolus インスリン製剤が求められている。

【作用機序・特徴】

- ・本剤は、添加剤としてニコチン酸アミドを含むことで投与後初期の本薬の吸収が速くなり、インスリン作用の発現がノボラピッドより速くなることで血糖降下作用がより速く発現すると考えられる。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

超速効型インスリンアナログ製剤

- ・ノボラピッド注フレックスタッチ、同注フレックスペン、同注ペンフィル、同注 100 単位/mL（インスリン アスパルト（遺伝子組換え））
- ・アピドラ注ソロスター、同注カート、同注 100 単位/mL（インスリン グルリジン（遺伝子組換え））
- ・ヒューマログ注ミリオペン、同注ミリオペン HD、同注カート、同注 100 単位/mL（インスリン リスプロ（遺伝子組換え））

【海外の開発状況】

- ・令和元年 6 月現在、本剤は、欧米を含む 43 カ国で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
ノバルティスファーマ(株)	①アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg、 ②同分散錠 2 mg、同分散錠 3 mg	一部変更
一般名	エベロリムス	
効能・効果	① 1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 神経内分泌腫瘍 3. 手術不能又は再発乳癌 4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 ② 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (取消線部削除)	
用法・用量	① 腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合 通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10 mgを経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 手術不能又は再発乳癌の場合 内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 <u>(1) 成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</u> 通常、エベロリムスとして1日1回10 mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。 <u>(2) 上記以外の場合</u> 通常、エベロリムスとして3.0 mg/m ² を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。 ② <u>成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</u> 通常、エベロリムスとして10 mgを1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。 <u>上記以外の場合</u> 通常、エベロリムスとして3.0 mg/m ² を1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。 (取消線部削除、下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (①令和4年11月20日まで、②同年12月24日まで)	
審査等経過	・承認申請 (平成30年8月30日)	
承認条件	RMP	
その他	希少疾病用医薬品 (指定番号: (23薬) 第258号)	

【対象疾患】

- ・結節性硬化症（以下、「TSC」）は、腎臓、脳、皮膚、肺、心臓、骨、消化管等、様々な臓器に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成され、これに付随する全身機能障害がみられると同時に、精神発達遅滞や行動異常の症状がみられる場合もある常染色体優性遺伝疾患である。TSCでは、*Tuberous sclerosis 1* 又は *Tuberous sclerosis 2* 遺伝子のいずれか一方に生じた機能喪失変異により、細胞内シグナル伝達分子である哺乳類ラパマイシン標的タンパク（以下、「mTOR」）のセリン/スレオニンキナーゼ活性が恒常的に上昇して細胞増殖シグナル等が活性化していると考えられている。
- ・TSCに対する治療について、現在、アフィニトール錠（以下、「普通錠」）がTSCに伴う腎血管筋脂肪腫（以下、「AML」）及び上衣下巨細胞性星細胞腫（以下、「SEGA」）、アフィニトール分散錠（以下、「分散錠」）がTSCに伴うSEGAに関する効能・効果でそれぞれ承認されているほか、シロリム外用ゲル剤が「結節性硬化症に伴う皮膚病変」、シロリム錠が「リンパ脈管筋腫症」の効能・効果でそれぞれ承認されている。
- ・本邦では、TSCの患者数は10000～15000人前後と推定されている（Gann Monogr on Cancer Res 1999; 46: 27-35）。なお、既承認のTSCに伴う腎AML及びSEGAはTSC患者のそれぞれ60～80%及び5～20%程度で発現することが報告されている（BJU Int 2004; 94: 853-7、Eur J Neurol 2009; 16: 691-6等）。

【開発の経緯】

- ・エベロリムス（以下、「本薬」）は、マクロライド系免疫抑制剤として開発されたシロリムス誘導体である。
- ・今般申請者は、「結節性硬化症」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本薬のTSCに係る既存の効能・効果を「結節性硬化症」に変更するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・本薬は、細胞内でFK506結合タンパク質-12との複合体を形成することで、mTORを阻害することにより細胞増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

mTOR 阻害剤

- ・ラパリムスゲル0.2%（シロリムス）（ただし、承認効能・効果は「結節性硬化症に伴う皮膚病変」）
- ・ラパリムス錠1mg（シロリムス）（ただし、承認効能・効果は「リンパ脈管筋腫症」）

【海外の開発状況】

米国、欧州等210以上の国又は地域で承認されており、このうちTSCに伴う腎AML、SEGA及びてんかん部分発作に関する効能・効果は100以上の国又は地域で承認されている。なお、「結節性硬化症」を効能・効果として承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
KM バイオロジクス (株)	献血ベニロン-I 静注用 500 mg、同静注用 1000 mg、同静注用 2500 mg、同静注用 5000 mg	一部変更
一般名	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 低又は無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） 6. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 <p style="text-align: right;">（下線部今回追加）</p>	
用法・用量	<p>本剤は、添付の日局注射用水（500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。</p> <p>(1) 低又は無ガンマグロブリン血症 通常、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 200~600 mg (4~12 mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>(2) 重症感染症における抗生物質との併用 通常、成人に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500~5,000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50~150 mg (1~3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> <p>(3) 特発性血小板減少性紫斑病 通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200~400 mg (4~8 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> <p>(4) 川崎病 通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg (40 mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。</p> <p>(5) ギラン・バレー症候群 通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。</p> <p>(6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善 通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間</p>	

	<p>点滴静注する。</p> <p>(7) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善</p> <p>通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品
再審査期間	なし
審査等経過	・ 承認申請 (平成 30 年 9 月 13 日)
承認条件	なし
その他	特になし

概 要	
【対象疾患】	<ul style="list-style-type: none"> 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (以下、「CIDP」) は、慢性進行性又は再発・再燃性の脱髄性末梢神経障害である。急性期治療では副腎皮質ステロイド薬、静注用免疫グロブリン (以下、「IVIG」) 療法、血液浄化療法の3種類のいずれかを施行する。 多巣性運動ニューロパチー (以下、「MMN」) は、感覚障害を伴わない左右非対称性の上肢遠位優位筋力低下を主徴とする脱髄性末梢神経障害である。急性期治療では IVIG 療法が施行される。 CIDP 及び MMN は指定難病であり、平成 26 年度医療受給者証保持者数は 4,633 件と報告されている (免疫性神経疾患に関する調査研究班; 慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、難病情報センターホームページ)。また、2005 年の全国調査によると本邦における CIDP の年間有病数は 2433 人、年間発症数は 602 人であり (末梢神経 2008; 19: 353-5)、2010 年の全国調査によると本邦における MMN の患者数は 400 人程度と推定されている (慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 南江堂; 2013)。
【開発の経緯】	<ul style="list-style-type: none"> 本邦において、1979 年 5 月に「低又は無ガンマグロブリン血症」及び「重症感染症における抗生物質との併用」を効能・効果として承認されて以降、1985 年 4 月に「特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)」、1990 年 9 月に「川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)」、2000 年 12 月に「ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)」、2010 年 1 月に「次の疾患における神経障害の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎」の効能・効果で承認されている。 本邦において「CIDP (MMN を含む) の筋力低下の改善」の効能・効果を追加することを目的に、申請者により試験が開始された。
【作用機序・特徴】	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の有効成分は、人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化した人免疫グロブリン G (以下、「IgG」) であり、日本人の献血血液を原料としている。 本剤の作用機序としては、CIDP 及び MMN が自己免疫疾患であることから、i) 本剤の有効

成分である IgG がマクロファージなどの Fc レセプターを飽和させることによる免疫抑制作用及び炎症性サイトカインの産生抑制、ii) 補体成分に IgG が結合することによる補体活性の抑制作用、iii) 自己抗体に対する抗体による自己抗体の中和作用などが考えられているが、詳細は解明されていない。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

人免疫グロブリン製剤

- ・ 献血グロベニン-I 静注用 500 mg 他（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）、献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 0.5g/10 mL 他（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）
- ・ ピリヴィジェン 10% 静注 5g/50 mL 他（pH4 処理酸性人免疫グロブリン）（ただし効能・効果は「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善と運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」）

【海外の開発状況】

- ・ 2019 年 5 月時点で、本剤が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規／一部変更
旭化成ファーマ (株)	テリボン皮下注 28.2 µg オートインジェクター	新規
一般名	テリパラチド酢酸塩	
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	
用法・用量	通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 µg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 カ月間までとすること。	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品、 1- (8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)	
再審査期間	—	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 10 月 30 日)	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨折の危険性の高い骨粗鬆症 ・国内の骨粗鬆症患者は 1280 万人と推計されている (骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年度版)
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・テリボン皮下注 28.2 µg オートインジェクター (以下、「本剤」) は、ヒト副甲状腺ホルモン (PTH) の 1~34 番目のアミノ酸に相当するペプチドを化学合成したテリパラチド酢酸塩 (以下、「本薬」) を有効成分とする注射剤である。 ・本薬を有効成分とする既存のテリボン皮下注用 56.5 µg (以下、「現行製剤」) については、2011 年 9 月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果とし、週 1 回投与の用法で投与期間の上限を 72 週間として承認され、2017 年 5 月に「通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 µg を 1 週間に 1 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 カ月間までとすること。」として、投与期間の上限を 24 カ月間とした用法・用量で承認されている。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、1 回投与量を現行製剤の半量とすることで副作用の発現及びその程度の軽減を期待し、自己投与を可能としたオートインジェクター製剤である。
<p>【類薬】〔製剤名 (一般名)〕</p> <p>骨形成促進薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フォルテオ皮下注キット 600 µg (テリパラチド (遺伝子組換え)) ・イベニティ皮下注 105 mg シリンジ (ロモソズマブ (遺伝子組換え))
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は海外のいずれの国・地域においても承認されていない。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ビルトラルセン
申 請 者	日本新薬株式会社
予定される効能・効果	エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー
疾 病 の 概 要	デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、X 染色体上に存在するジストロフィン遺伝子の一部のエクソンが変異により欠失し、ジストロフィンタンパクが欠損することで生じる遺伝性疾患である。DMD は、10 歳前後に歩行機能を喪失するとともに、関節拘縮や側弯が出現する。一般に 10 歳以降に呼吸不全、心筋症を認めるようになり、これらの症状により死に至る。近年では、生命予後は 30 歳頃である
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が 5 万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ DMD は、指定難病「筋ジストロフィー」に該当する。なお、DMD の有病率は新生男児の 3500 人に 1 人と報告されていることから本邦での DMD の総患者数は、約 5000 人と推計される。また、DMD 患者のうち、本剤の投与対象となる遺伝子変異を有する患者は約 8%と報告されていることから、本邦における本剤の投与対象患者は約 400 人と推計される。 <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在本邦において、DMD の根本的な治療薬は承認されていない。DMD の疾患進行に対してエビデンスが得られている唯一の治療法として、プレドニゾンが承認されているが、長期的な予後の改善に関するエビデンスは乏しく、肥満等の副作用も存在する。現時点で、その他の DMD に対する治療法としては、理学療法、脊椎変形に対する手術治療、呼吸機能低下に対する呼吸補助療法、心不全に対する薬物治療等の対症療法が中心である。 ・ 本剤は、ジストロフィン遺伝子の mRNA 前駆体に配列特異的に結合することで、スプライシングを調整し、エクソン 53 を読み飛ばすことで、成熟 mRNA をインフレーム化する。その結果、正常より短鎖の機能するジストロフィンタンパクが産生されることで DMD の疾患進行を抑制すると考えられている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国内試験及び米国試験において、本剤の有効性が認められている。また、本剤の有効性を検証するための試験が開始予定である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第一部会】

	指定番号	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	(26薬)第343号	リツキシマブ(遺伝子組換え)	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	全薬工業株式会社	平成26年8月21日

令和元年8月1日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	ラジレス錠150 mg	株式会社オーファンパシフィック	アリスキレン fumarate	高血圧症	平成21年7月7日	8年	カテゴリー1	—
2	モディオダール錠100 mg	アルフレッサファーマ株式会社	モダフィニル	下記疾患に伴う日中の過度の眠気 ①ナルコレプシー ②持続性呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群	①平成19年1月26日 ②平成23年11月25日	①10年 ②5年10カ月	カテゴリー1	—
3	ザルティア錠2.5 mg及び同錠5 mg	日本イーライリリー株式会社	タダラフィル	前立腺肥大症に伴う排尿障害	平成26年1月17日	4年	カテゴリー1	—
4	レバチオ錠20 mg	ファイザー株式会社	シルденаフィルクエン酸塩	肺動脈性肺高血圧症	1. 平成20年1月25日 2. 平成29年9月27日（1歳以上の小児に対する用法・用量の追加）	1. 10年 2. 6年1日	カテゴリー1	—
5	アテディオ配合錠	EAファーマ株式会社	バルサルタン/シルニジピン	高血圧症	平成26年3月24日	4年	カテゴリー1	—

令和元年8月1日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
6	ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg及び同錠25 mg	武田薬品工業株式会社	アログリプチン安息香酸塩	2型糖尿病	1. 平成22年4月16日 2. 平成22年8月20日（チアゾリジン系薬剤との併用機能の追加） 3. 平成23年2月23日（スルホニルウレア系薬剤との併用及びビグアナイド系薬剤との併用機能の追加） 4. 平成26年5月23日（2型糖尿病）	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成22年8月20日～平成30年4月15日） 3. 1.の残余期間（平成23年2月23日～平成30年4月15日） 4. 1.の残余期間（平成26年5月23日～平成30年4月15日）	カテゴリー1	—
7	フェントステープ1 mg、同テープ2 mg、同テープ4 mg、同テープ6 mg及び同テープ8 mg	久光製薬株式会社	フェンタニルクエン酸塩	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種痛 中等度から高度の慢性疼痛	中等度から高度の疼痛を伴う各種痛：平成22年4月16日 中等度から高度の慢性疼痛：平成26年6月20日	中等度から高度の疼痛を伴う各種痛：6年 中等度から高度の慢性疼痛：4年	カテゴリー1	—
8	ビビアント錠20 mg	ファイザー株式会社	バゼドキシフェン酢酸塩	閉経後骨粗鬆症	平成22年7月23日	8年	カテゴリー1	—

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

1. 販 売 名： リツキサン点滴静注 100mg、同点滴静注 500mg
一 般 名： リツキシマブ（遺伝子組換え）
予定される適応： 血栓性血小板減少性紫斑病

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

貯法：

室温保存
光及び湿気を避けるため、
PTP包装のまま保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤
(mTOR阻害剤)

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

アフィニール錠2.5mg
アフィニール錠5mg

AFINITOR® tablets

エベロリムス錠

日本標準商品分類番号	874291
------------	--------

承認番号	2.5mg : 22400AMX01370000 5mg : 22200AMX00246000
	2.5mg 5mg
薬価収載	2012年11月 2010年4月
販売開始	2012年11月 2010年4月
国際誕生	2009年3月
効能追加	20XX年XX月

 **NOVARTIS**

【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、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- 本剤とアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）

(赤字・赤枠)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(赤枠)

【組成・性状】

アフィニール錠 2.5mg	成分・含量	1錠中エベロリムス2.5mg	
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム	
	性状	白色～微黄白色の素錠	
	外形		
	識別コード	NVR LCL	
大きさ(約)	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g		
アフィニール錠 5mg	成分・含量	1錠中エベロリムス5mg	
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム	
	性状	白色～微黄白色の素錠	
	外形		
	識別コード	NVR 5	
大きさ(約)	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g		

【効能又は効果】

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 神経内分泌腫瘍
- 手術不能又は再発乳癌
- 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
- 結節性硬化症に伴う上皮下巨細胞性星細胞腫

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合
 - スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 神経内分泌腫瘍の場合
臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 手術不能又は再発乳癌の場合
 - 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- 2) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合
- 1) 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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。
- 2) 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- 3) てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

手術不能又は再発乳癌の場合

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、エベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
上記以外の場合

通常、エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。【薬物動態】、【臨床成績】の項参照)
- (2) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード ^{①)} (症状)	投与の可否等
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続
グレード2 (症候性：日常)	症状が改善するまで休薬すること。投

生活に支障なし)	与を再開する場合は、半量の投与とする。
グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。
グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- (3) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。【1. 慎重投与】、【薬物動態】の項参照)
- (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合
サイトカイン製剤を含む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。
- (5) 手術不能又は再発乳癌の場合
エキセメスタン以外の内分泌療法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。【臨床成績】の項参照)
- (6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合
- 1) 本剤とアフィニートール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニートール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。【薬物動態】の項参照)
- 2) 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5~15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
- 3) 成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5~15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
- 4) 血中トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。【1. 慎重投与】、【3. 相互作用】、【薬物動態】の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
- (1) 肺に間質性陰影を認める患者 [間質性肺疾患が発症、重症化のおそれがある。]
- (2) 感染症を合併している患者 [免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
- (3) 肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。] (＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照)
- (4) 高齢者 (【5. 高齢者への投与】の項参照)
- (5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者 [再活性化のおそれがある。] (【2. 重要な基本的注意】の項参照)
2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

1) 投与開始前

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

2) 投与開始後

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力〔DLCO〕、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置しておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

- (3) 重篤な腎臓害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。

- (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。

- (5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上皮下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。（「用法及

び用量】、<用法及び用量に関連する使用上の注意>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
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

(赤枠)

(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
リファンピシン リファブテン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

4. 副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与385例 (日本人24例を含む) 中、副作用は339例 (88.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 167例 (43.4%)、発疹109例 (28.3%)、貧血103例 (26.8%)、疲労97例 (25.2%)、下痢86例 (22.3%)、無力症81例 (21.0%)、高コレステロール血症74例 (19.2%)、粘膜の炎症73例 (19.0%)、食欲減退72例 (18.7%)、悪心68例 (17.7%)、高トリグリセリド血症61例 (15.8%)、感染症58例 (15.1%)、嘔吐55例 (14.3%)、末梢性浮腫55例 (14.3%)、咳嗽52例 (13.5%)、そう痒症49例 (12.7%)、皮膚乾燥46例 (11.9%)、間質性肺疾患46例 (11.9%)、鼻出血44例 (11.4%)、味覚異常41例 (10.6%)、呼吸困難40例 (10.4%) 等であった。(2012年3月カットオフ)

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与376例 (日本人39例を含む) 中、副作用は360例 (95.7%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 246例 (65.4%)、発疹178例 (47.3%)、下痢124例 (33.0%)、疲労111例 (29.5%)、感染症110例 (29.3%)、食欲減退79例

(21.0%)、悪心76例 (20.2%)、末梢性浮腫72例 (19.1%)、味覚異常72例 (19.1%)、貧血69例 (18.4%)、体重減少64例 (17.0%)、高血糖63例 (16.8%)、そう痒症62例 (16.5%)、鼻出血59例 (15.7%)、頭痛59例 (15.7%)、間質性肺疾患54例 (14.4%)、血小板減少54例 (14.4%)、嘔吐53例 (14.1%)、無力症50例 (13.3%)、爪の障害48例 (12.8%)、発熱41例 (10.9%)、皮膚乾燥41例 (10.9%)、好中球減少41例 (10.9%)、咳嗽39例 (10.4%)、高コレステロール血症39例 (10.4%) 等であった。(2014年3月カットオフ)

消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与202例 (日本人7例を含む) 中、副作用は193例 (95.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 127例 (62.9%)、下痢63例 (31.2%)、疲労62例 (30.7%)、感染症60例 (29.7%)、発疹55例 (27.2%)、末梢性浮腫52例 (25.7%)、悪心35例 (17.3%)、無力症33例 (16.3%)、貧血33例 (16.3%)、食欲減退32例 (15.8%)、間質性肺疾患32例 (15.8%)、味覚異常30例 (14.9%)、咳嗽26例 (12.9%)、そう痒症26例 (12.9%)、発熱22例 (10.9%)、高血糖21例 (10.4%)、呼吸困難21例 (10.4%) 等であった。(2014年11月カットオフ)

エストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) 陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与482例 (日本人71例を含む) 中、副作用は466例 (96.7%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 318例 (66.0%)、発疹167例 (34.6%)、疲労118例 (24.5%)、間質性肺疾患102例 (21.2%)、食欲減退97例 (20.1%)、下痢97例 (20.1%)、味覚異常93例 (19.3%)、感染症91例 (18.9%)、悪心89例 (18.5%)、体重減少72例 (14.9%)、血小板減少66例 (13.7%)、貧血58例 (12.0%)、鼻出血56例 (11.6%)、高血糖55例 (11.4%)、AST (GOT) 増加52例 (10.8%)、咳嗽51例 (10.6%)、呼吸困難51例 (10.6%)、ALT (GPT) 増加50例 (10.4%)、そう痒症48例 (10.0%)、頭痛48例 (10.0%) 等であった。(2014年12月カットオフ)

進行性胃癌 (未承認) 患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例 (98.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎38例 (71.7%)、食欲不振25例 (47.2%)、発疹23例 (43.4%)、疲労22例 (41.5%)、悪心13例 (24.5%)、そう痒症10例 (18.9%)、味覚異常9例 (17.0%)、血小板減少症8例 (15.1%)、下痢8例 (15.1%)、肺肺炎8例 (15.1%)、発熱6例 (11.3%) 等であった。(試験終了時の集計) 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫 (孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認) 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与112例 (日本人10例を含む) 中、副作用は111例 (99.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 79例 (70.5%)、感染症64例 (57.1%)、高コレステロール血症34例 (30.4%)、ざ瘡29例 (25.9%)、出血 (臍出血、網膜出血、メラナ、血尿等) 23例 (20.5%)、無月経18例 (16.1%)、疲労17例 (15.2%)、白血球減少17例 (15.2%)、高脂血症15例 (13.4%)、低リン酸血症15例 (13.4%)、下痢14例 (12.5%)、悪心13例 (11.6%)、末梢性浮腫

13例 (11.6%)、不規則月経13例 (11.6%)、頭痛12例 (10.7%)、血中コレステロール増加12例 (10.7%) 等であった。(2015年2月カットオフ)

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第II相海外臨床試験において、本剤投与28例中、副作用は28例 (100%) にみられた。主な副作用は、感染症28例 (100%)、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 26例 (92.9%)、ざ瘡8例 (28.6%)、発熱8例 (28.6%)、ざ瘡様皮膚炎7例 (25.0%)、下痢6例 (21.4%)、高トリグリセリド血症5例 (17.9%)、血中コレステロール増加4例 (14.3%)、血中トリグリセリド増加4例 (14.3%)、咳嗽4例 (14.3%)、蛋白尿4例 (14.3%)、好中球減少3例 (10.7%)、鼻漏3例 (10.7%) 等であった。(2014年1月カットオフ)

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第III相海外臨床試験において、本剤投与111例中、副作用は99例 (89.2%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 74例 (66.7%)、感染症52例 (46.8%)、好中球減少16例 (14.4%)、高コレステロール血症13例 (11.7%)、血中コレステロール増加13例 (11.7%)、発熱12例 (10.8%) 等であった。

(2014年10月カットオフ)

結節性硬化症に伴うてんかん発作に対する第III相国際共同臨床試験において、本剤投与361例 (日本人35例を含む) 中、副作用は314例 (87.0%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 240例 (66.5%)、感染症131例 (36.3%)、下痢40例 (11.1%)、発熱40例 (11.1%) 等であった。(2017年10月カットオフ)

副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患 (11.6%)** : 間質性肺疾患 (肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胸膜炎、肺泡出血、肺毒性等を含む) があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **感染症 (28.9%)** : 細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症 (ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等) や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、

本剤の投与は再開しないこと。(【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)

- 3) **腎不全 (0.9%)** : 重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 4) **高血糖 (8.6%)、糖尿病の発症又は増悪 (2.7%)** : 高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 5) **貧血 (14.1%)、ヘモグロビン減少 (2.1%)、白血球減少 (4.9%)、リンパ球減少 (3.8%)、好中球減少 (6.7%)、血小板減少 (8.6%)** : 貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 6) **口内炎 (62.1%)** : 口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー (頻度不明)** : アナフィラキシー (呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **急性呼吸窮迫症候群 (0.1%)** : 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **肺塞栓症 (0.3%)、深部静脈血栓症 (0.2%)** : 肺塞栓症、深部静脈血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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **悪性腫瘍 (二次発癌) (0.1%未満)** : 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **創傷治癒不良** : 創傷治癒不良 (0.2%) や創傷治癒不良による創傷感染 (0.1%)、癬痕ヘルニア (頻度不明)、創離開 (0.1%未満) 等の合併症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) **進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)** : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあり、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、

麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 13) **BKウイルス腎症**（頻度不明）：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **血栓性微小血管障害**（頻度不明）：溶血性尿毒症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) **肺胞蛋白症**（頻度不明）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 16) **心嚢液貯留**（0.3%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
腎臓・泌尿器	—	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿
生殖器官	無精子症	—	不規則月経、無月経	不規則月経、無月経、腔出血、月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵巣刺激ホルモン増加）、卵巣嚢胞、無精子症
全身症状	—	疲労、無力症、浮腫、体重減少	体重減少、発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害
その他	血中フィブリノーゲン減少、血中IgG減少、高コレステロール血症	—	LDH増加、出血（腔出血、網膜出血、メレナ、血尿等） ^(注2)	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、出血（網膜出血、メレナ、血尿等） ^(注2) 、APTT延長、血中アルブミン減少

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

(2) その他の副作用

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、低比重リポ蛋白(LDL)増加	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白(LDL)増加
精神・神経系	—	味覚異常、頭痛	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	—	—	結膜炎	結膜炎
心血管系	—	—	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	—	咳嗽、鼻出血	鼻出血、呼吸困難	咯血、咽頭の炎症
消化器	胃腸潰瘍	下痢、悪心、嘔吐	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎
肝臓	—	—	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹、全身性発疹、斑状発疹）、モウラ症	そう痒症、皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫
筋骨格系	—	—	関節痛	—

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、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）。
結節性硬化症に伴う上皮下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（臨床試験において使用経験はない）。

8. 過量投与

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。
過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

9. 適用上の注意

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

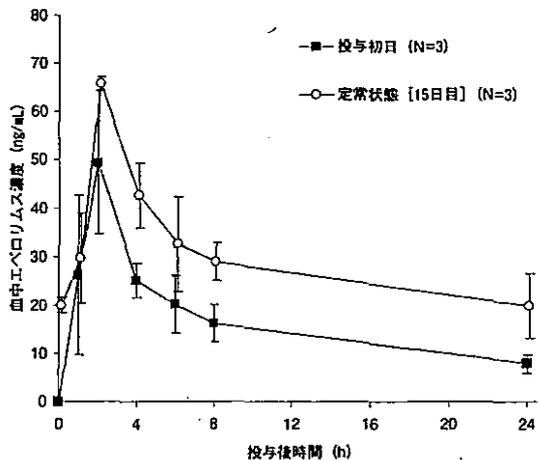
10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巢の形態に影響が認められたほか、5 mg/kg用量(治療量の範囲内)で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休業による回復傾向がみられた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1~2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態(投与開始15日目)におけるCmax及びAUC_{0-24h}は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC_{0-24h}比から計算した累積率は1.6~2.6であった。¹⁾



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量			
	2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)	
投与初日	Tmax(h)	1.98 (0.98~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
	Cmax (ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態 (Day 15)	Tmax(h)	1.92 (1.00~1.98)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
	Cmax (ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値(最小値~最大値)、他は平均値±標準偏差

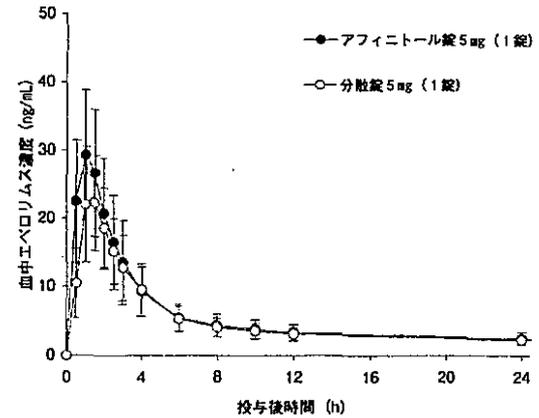
結節性硬化症に伴う腎血管脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2~48週における投

与2時間後の血中濃度の中央値は29.1~41.5ng/mL、血中トラフ濃度の中央値は6.6~7.8ng/mLであった。²⁾

本剤(アフィニートール錠)と分散錠の比較

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg(国内における承認規格は2及び3mgである。)を単回経口投与した結果、AUC_{0-144h}の幾何平均比の90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、分散錠のAUC_{0-144h}は10%低く、Cmaxは20%低かった。³⁾

(外国人のデータ)



健康成人に本剤 5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

健康成人に本剤 5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニートール錠 (N=53)	分散錠 (N=53)	幾何平均比 [*] (90%信頼区間)
Cmax (ng/mL)	32.0	25.8	0.80 (0.75,0.86)
AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	238.3	214.3	0.90 (0.85,0.95)

数値は幾何平均値

※アフィニートール錠に対する分散錠の幾何平均比

臨床試験錠1 mgと本剤の比較

健康成人に臨床試験錠1 mg又は本剤5 mgを単回経口投与した結果、臨床試験錠のAUC_{0-144h}は8%高く、Cmaxは48%高かった。⁴⁾ (外国人のデータ)

健康成人に臨床試験錠1 mg (×5錠) 又は本剤5 mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠 (N=22)	本剤 (N=22)	幾何平均比 [*] (90%信頼区間)
Cmax (ng/mL)	42.3	28.7	1.48 (1.35,1.62)
AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	250	231	1.08 (1.01,1.16)

数値は幾何平均値

※本剤に対する臨床試験錠の幾何平均比

2. 食事の影響

健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、AUC_{0-inf}は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、AUC_{0-inf}は32%低下した。T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。⁵⁾ (外国人のデータ)

3. 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が 5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した (*in vitro*のデータ)。⁶⁾ 本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。⁷⁾

(外国人のデータ)

4. 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される (*in vitro*のデータ)。⁸⁾ 腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクTONの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。⁹⁾

(外国人のデータ)

5. 排泄

腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。⁹⁾

(外国人のデータ)

6. 肝機能障害

成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度

(Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときのAUC_{0-inf}は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ 1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。¹⁰⁾

(外国人のデータ)

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) は本剤の見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹¹⁾

(外国人のデータ)

8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹¹⁾

(外国人のデータ)

9. 小児での薬物動態

- (1) 小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者 (3~17歳) に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量 (1.5~14.6mg/m²) と血中トラフ濃度 (0.5~20.8ng/mL) の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。¹²⁾ (外国人のデータ)

- (2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者 (2~57歳) にアフィニートール分散錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高年齢層 (12歳以上) の小児に比べて低年齢層 (12歳未満) の方が低かったことから、体表

面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高年齢層より高いことが示唆された。¹³⁾ (外国人のデータ)

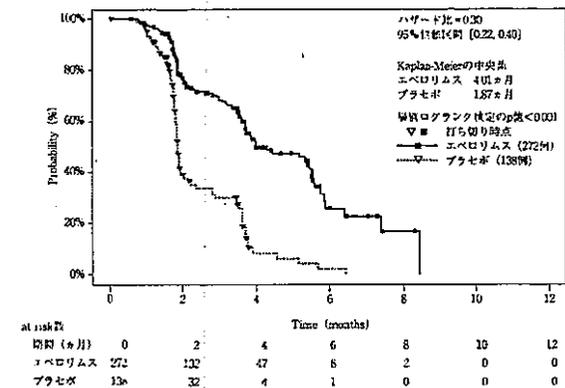
【臨床成績】

1. 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界10カ国で実施された二重盲検比較試験)¹⁴⁾

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者24例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%) がエベロリムス群 (272例) 又はプラセボ群 (138例) に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間 (PFS; 中央値) は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22~0.40; MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001)。

(第2回中間解析時のデータ: 2007年10月カットオフ)



独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

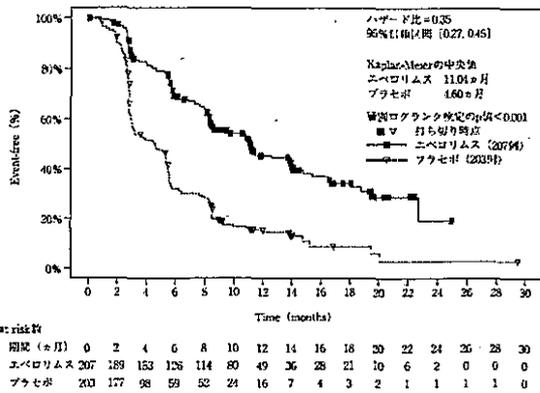
2. 神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験

(1) 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界18カ国で実施された二重盲検比較試験)¹⁵⁾

切除不能または転移性の膵神経内分泌腫瘍患者 (低分化型を除く) を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者40例を含む) がエベロリムス群 (207例) 又はプラセボ群 (203例) に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.27~0.45; 前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001)。

(最終主要解析時データ: 2010年2月カットオフ)

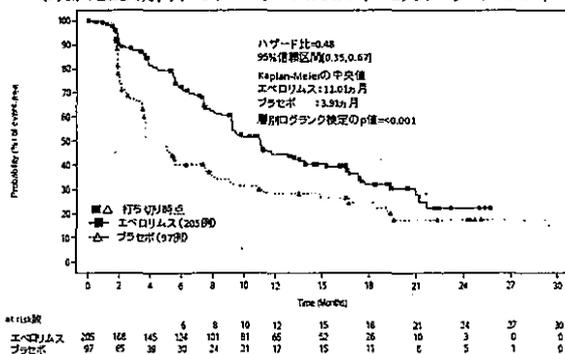


治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

(2) 消化管・肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界25カ国で実施された二重盲検比較試験）¹⁶⁾

カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。合計302例（日本人患者11例を含む）がエベロリムス群（205例）又はプラセボ群（97例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.01ヵ月、プラセボ群3.91ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比0.48、95%信頼区間 0.35~0.67；ソマトスタチンアナログによる前治療の有無、原発腫瘍部位、及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 $p < 0.001$ ）。

（最終主要解析時データ：2014年11月カットオフ）



独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

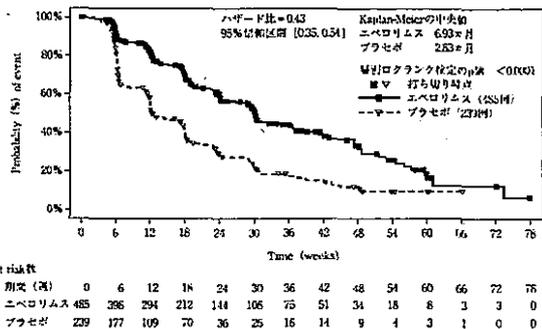
3. 局所進行又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界24カ国で実施された二重盲検比較試験）¹⁷⁾

ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象に、エキセメスタンの併用下でプラセボ

を対照群として本剤10mgを食後に連日経口投与を行った。

合計724例（日本人106例を含む）がエベロリムス群（485例）又はプラセボ群（239例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群6.93ヵ月、プラセボ群2.83ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.35~0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p < 0.0001$ ）。

（中間解析時のデータ：2011年2月カットオフ）



治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副次評価項目である全生存期間（OS；中央値）は、エベロリムス群30.98ヵ月、プラセボ群26.55ヵ月であった（ハザード比 0.89、95%信頼区間0.73~1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p = 0.1426$ ）。（OSの最終解析時のデータ：2013年10月カットオフ）

4. 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫^{注3)}患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界11カ国で実施された二重盲検比較試験）²⁾

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3 cm以上の腎血管筋脂肪腫患者を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例（日本人患者10例を含む）がエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0（範囲：18.0~61.0）歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 $p < 0.0001$ ）。

注3) 孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認

5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした臨床試験

(1) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）¹²⁾

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、本剤（開始用量3.0mg/m²の1日1回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25~17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3~34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49~14.23）cm³であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31~7.98）cm³であり、中央値で0.80（範囲：0.06~6.25）cm³の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 p<0.001）。

(2) **結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（世界10カ国で実施された二重盲検比較試験）¹³⁾（参考）**

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg^{注4)}（開始用量4.5mg/m²/日^{注5)}、血中トラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲1~22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8~26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）。

注4) 臨床試験錠1mgとアフィニートール錠の薬物動態に関しては【薬物動態】の項参照

注5) 本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m²である。【用法及び用量】の項参照

6. 結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（日本を含めた世界25カ国で実施された二重盲検比較試験）¹³⁾（参考）

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作^{注6)}患者を対象に、プラセボを対照群として、1~3種類の抗てんかん薬の併用下で、アフィニートール分散錠^{注7)}を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量（10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：9.0 mg/m²/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：8.0mg/m²/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：5.0 mg/m²/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：6.0 mg/m²/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：5.0 mg/m²/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：3.0 mg/m²/日）^{注8)}で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3~7ng/mL、高トラフ群では9~15ng/mLを目標に投与量を調節した^{注9)}。アフィニートール分散錠又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った（投与量範囲：低トラフ群2~14mg/日、高トラフ群2~32mg/日）。

合計366例（日本人患者35例を含む）がエベロリムス群（低トラフ群：117例、高トラフ群：130例）又はプラセボ群（119例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1（範囲：2.2~56.3）歳であった。主要評価項目である50%Responder rate（てんかん部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合）は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった（無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群 p=0.008、高トラフ群 p<0.001）。

注6) 本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注7) 本試験で使用されたアフィニートール分散錠とアフィニートール錠の生物学的同等性は示されていない。

注8) 本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m²である。【用法及び用量】の項参照

注9) 本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5~15ng/mLである。【用法及び用量に関連する使用上の注意】の項参照

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。^{19~24)} また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス^{25~37)}、同系腫瘍移植マウス³⁸⁾及び同系腫瘍移植ラット^{39,40)}の腫瘍増殖を抑制した。

2. 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。⁴¹⁾ また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。³⁸⁾ *In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。⁴²⁾ B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。³⁸⁾

3. TSC遺伝子欠損マウスに対する作用

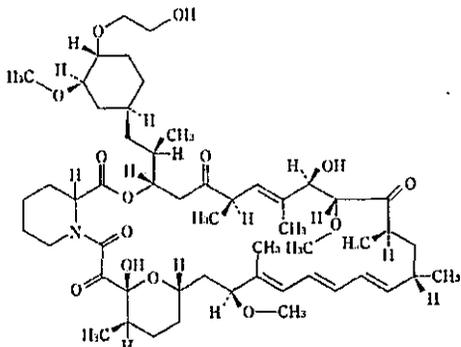
エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis (TSC) 遺伝子のうち、TSC1遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた。⁴³⁾ また、エベロリムスは、TSC2遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した。⁴⁴⁾

4. 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP（FK506 binding protein）12に結合した。⁴⁵⁾ エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。エベロリムスを投与された担癌マウス⁴⁶⁾及び担癌ラット³⁹⁾の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、

エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。³⁹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】



構造式：

一般名：エベロリムス(Everolimus)

化学名：(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-((1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式：C₅₃H₈₃NO₁₄

分子量：958.22

性状：白色～淡黄色の粉末で、エタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

アフィニトール錠2.5mg 30錠(両面アルミニウムPTP)

アフィニトール錠5mg 30錠(両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1),17,2010 [CERJ00122]
- 2) 社内資料：国際共同臨床試験の結果(M2302試験) [20190281]
- 3) 社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00066]
- 4) 社内資料：臨床試験錠1mgとアフィニトール錠5mgの相対バイオアベイラビリティ(X2113試験) [CERU00076]
- 5) 社内資料：食事の影響(2120試験) [CERU00025]
- 6) 社内資料：[H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 7) Kovarik, J.M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70(5), 425, 2001 [CERM00127]
- 8) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 9) 社内資料：維持期腎移植患者における[¹⁴C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 10) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [CERU00054]
- 11) 社内資料：母集団薬物動態解析(固形癌患者対象試験) [CERU00027]
- 12) 社内資料：海外臨床試験の結果(C2485試験) [20190282]
- 13) 社内資料：国際共同臨床試験の結果(M2304試験) [20190284]
- 14) 社内資料：国際共同臨床試験の結果(2240試験) [CERU00028]
- 15) 社内資料：国際共同臨床試験の結果(2324試験) [CERU00055]
- 16) 社内資料：国際共同臨床試験の結果(T2302試験) [20160606]
- 17) 社内資料：国際共同臨床試験の結果(Y2301試験) [CERU00070]
- 18) 社内資料：海外臨床試験の結果(M2301試験) [20190283]
- 19) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(腫瘍細胞株のパネル) [CERU00029]

- 20) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株) [CERU00030]
- 21) Missiaglia, E. et al. : J.Clin.Oncol. 28(2),245,2010 [CERM01243]
- 22) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(脳神経内分泌腫瘍BON細胞株) [CERU00056]
- 23) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00071]
- 24) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(アロマターゼ阻害剤併用試験-エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00072]
- 25) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(膀胱癌細胞株) [CERU00031]
- 26) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(頬上皮腫KB31細胞株) [CERU00032]
- 27) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(大腸癌HCT116細胞株) [CERU00033]
- 28) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(肺癌A549細胞株) [CERU00034]
- 29) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(肺癌NCI-H596細胞株) [CERU00035]
- 30) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(肺癌NCI-H520細胞株) [CERU00036]
- 31) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(頬上皮腫KB-8511細胞株) [CERU00037]
- 32) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(ヒト腫瘍組織) [CERU00038]
- 33) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 34) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(腎癌Caki-1細胞株) [CERU00040]
- 35) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(脳神経内分泌腫瘍BON細胞株) [CERU00057]
- 36) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株) [CERU00058]
- 37) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00073]
- 38) Lane, H. A. et al. : Clin. Cancer Res.15(5),1612,2009 [CERM00998]
- 39) Boulay, A. et al. : Cancer Res. 64(1), 252, 2004 [CERM00235]
- 40) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用(下垂体癌GH3細胞株) [CERU00041]
- 41) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
- 42) 社内資料：In vitro血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 43) Meikle, L. et al. : J. Neurosci. 28(21), 5422, 2008 [CERM00816]
- 44) Pollizzi, K. et al. : Mol. Cancer 8, 38, 2009 [CERM01073]
- 45) 社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能 [CERU00044]
- 46) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響 [CERU00045]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

日本標準商品分類番号 874291

貯法：
室温保存
光及び湿気を避けるため、
PTP包装のまま保存すること

抗悪性腫瘍剤 (mTOR阻害剤)
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)

アフィニール分散錠2mg
アフィニール分散錠3mg
AFINITOR[®] dispersible tablets
エベロリムス分散錠

承認番号	2 mg : 22400AMX01486000 3 mg : 22400AMX01487000
薬価収載	2013年2月
販売開始	2013年2月
国際誕生	2009年3月
効能追加	20XX年XX月

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

 NOVARTIS

【警告】

1. 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、結節性硬化症治療に十分な知識・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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. アフィニールの投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、アフィニールの治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）
4. 本剤とアフィニール錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）

(赤字・赤枠)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体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（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(赤枠)

【組成・性状】

アフィニール分散錠2mg	成分・含量	1錠中エベロリムス2mg		
	添加物	乳糖、D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR D2		
大きさ(約)	直径：9.1mm 厚さ：3.6mm 質量：0.25g			
アフィニール分散錠3mg	成分・含量	1錠中エベロリムス3mg		
	添加物	乳糖、D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR D3		
大きさ(約)	直径：10.1mm 厚さ：4.4mm 質量：0.375g			

【効能又は効果】

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びびらんがん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やびらんがん発作型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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。
- (2) 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びびらんがん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- (3) びらんがん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗びらんがん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、エベロリムスとして10mgを1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトランプ濃度により適宜増減する。

上記以外の場合

通常、エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトランプ濃度により適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 結節性硬化症に伴う成人腎血管筋脂肪腫及び上衣下巨細胞性星細胞腫に対する本剤の使用は、原則として、アフィニートール錠の服用ができない場合とすること。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
- (3) 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合、本剤の全血中濃度を測定し、血中トランプ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
- (4) 成人腎血管筋脂肪腫の場合には必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トランプ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
- (5) 血中トランプ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）
- (6) 本剤とアフィニートール錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニートール錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安に血中トランプ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）
- (7) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード ^{注1)} (症状)	投与の可否等
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続
グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。
グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。
グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- (8) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、本剤の血中トランプ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕

- (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）
- (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）。
- (5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

1) 投与開始前

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

2) 投与開始後

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。
- (5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラップ濃度を測定し、投与量を調節すること。〔用法及び用量〕、<用法及び用量に関連する使用上の注意>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
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

(赤枠)

(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
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤の AUC が 27 倍、Cmax が 4.7 倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
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	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムの Cmax が 25%、AUC が 30% 上昇したとの報告がある。	本剤が CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

4. 副作用

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫 (孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認) 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与112例 (日本人10例を含む) 中、副作用は111例 (99.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 79例 (70.5%)、感染症64例 (57.1%)、高コレステロール血症34例 (30.4%)、ざ瘡29例 (25.9%)、出血 (臍出血、網膜

出血、メレナ、血尿等) 23例 (20.5%)、無月経18例 (16.1%)、疲労17例 (15.2%)、白血球減少17例 (15.2%)、高脂血症15例 (13.4%)、低リン酸血症15例 (13.4%)、下痢14例 (12.5%)、悪心13例 (11.6%)、末梢性浮腫13例 (11.6%)、不規則月経13例 (11.6%)、頭痛12例 (10.7%)、血中コレステロール増加12例 (10.7%) 等であった。(2015年2月カットオフ)

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第II相海外臨床試験において、本剤投与28例中、副作用は28例 (100%) にみられた。主な副作用は、感染症28例 (100%)、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 26例 (92.9%)、ざ瘡8例 (28.6%)、発熱8例 (28.6%)、ざ瘡様皮膚炎7例 (25.0%)、下痢6例 (21.4%)、高トリグリセリド血症5例 (17.9%)、血中コレステロール増加4例 (14.3%)、血中トリグリセリド増加4例 (14.3%)、咳嗽4例 (14.3%)、蛋白尿4例 (14.3%)、好中球減少3例 (10.7%)、鼻漏3例 (10.7%) 等であった。(2014年1月カットオフ)

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第III相海外臨床試験において、本剤投与111例中、副作用は99例 (89.2%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 74例 (66.7%)、感染症52例 (46.8%)、好中球減少16例 (14.4%)、高コレステロール血症13例 (11.7%)、血中コレステロール増加13例 (11.7%)、発熱12例 (10.8%) 等であった。

(2014年10月カットオフ)

結節性硬化症に伴うてんかん発作に対する第III相国際共同臨床試験において、本剤投与361例 (日本人35例を含む) 中、副作用は314例 (87.0%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 240例 (66.5%)、感染症131例 (36.3%)、下痢40例 (11.1%)、発熱40例 (11.1%) 等であった。(2017年10月カットオフ)

副作用の頻度については、アズイニートール錠の承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患 (11.6%)**：間質性肺疾患 (肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、肺隔炎、肺泡出血、肺毒性等を含む) があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **感染症 (28.9%)**：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症 (ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等) や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染

の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。(【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)

- 3) **腎不全 (0.9%)**：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 4) **高血糖 (8.6%)、糖尿病の発症又は増悪 (2.7%)**：高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 5) **貧血 (14.1%)、ヘモグロビン減少 (2.1%)、白血球減少 (4.9%)、リンパ球減少 (3.8%)、好中球減少 (6.7%)、血小板減少 (8.6%)**：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 6) **口内炎 (62.1%)**：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー (頻度不明)**：アナフィラキシー (呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **急性呼吸窮迫症候群 (0.1%)**：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **肺塞栓症 (0.3%)、深部静脈血栓症 (0.2%)**：肺塞栓症、深部静脈血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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **悪性腫瘍 (二次発癌) (0.1%未満)**：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **創傷治癒不良**：創傷治癒不良 (0.2%) や創傷治癒不良による創傷感染 (0.1%)、瘻痕ヘルニア (頻度不明)、創離開 (0.1%未満) 等の合併症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) **進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)**：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることが

あるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 13) **BKウイルス腎症**（頻度不明）：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **血栓性微小血管障害**（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) **肺胞蛋白症**（頻度不明）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 16) **心嚢液貯留**（0.3%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、低比重リポ蛋白(LDL)増加	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白(LDL)増加
精神・神経系	—	味覚異常、頭痛	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	—	—	結膜炎	結膜炎
心血管系	—	—	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	—	咳嗽、鼻出血	鼻出血、呼吸困難	咯血、咽頭の炎症
消化器	胃腸潰瘍	下痢、悪心、嘔吐	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎
肝臓	—	—	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹）、そう痒症	そう痒症、皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫
筋骨格系	—	—	関節痛	—
腎臓・泌尿器	—	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿
生殖器	無精子症	—	不規則月経、無月経	不規則月経、無月経、陰出血—月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下(テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵巣刺激ホルモン増加)、卵巣嚢胞、無精子症
全身症状	—	疲労、無力症、浮腫、体重減少	体重減少、発熱、粘膜炎	胸痛、易刺激性、歩行障害
その他	血中フィブリンーゲン減少、血中IgG減少、高タネアチン血症	—	LDH増加、出血（陰出血、網膜出血、メラナ、血尿等） ^{注2)}	血中フィブリンーゲン減少、高クレアチン血症、出血（網膜出血、メラナ、血尿等）、APTT延長、血中アルブミン減少

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（臨床試験において使用経験はがない）。

8. 過量投与

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症

療法を行う。

9. 適用上の注意

- (1) 服用時：コップ等を使用する場合は、本剤を約25mLの水に分散して服用し、コップ等の底に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。シリンジを使用する場合は、シリンジ内で約5mLの水に分散して服用すること。シリンジ内に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。なお、本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりしないこと。
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

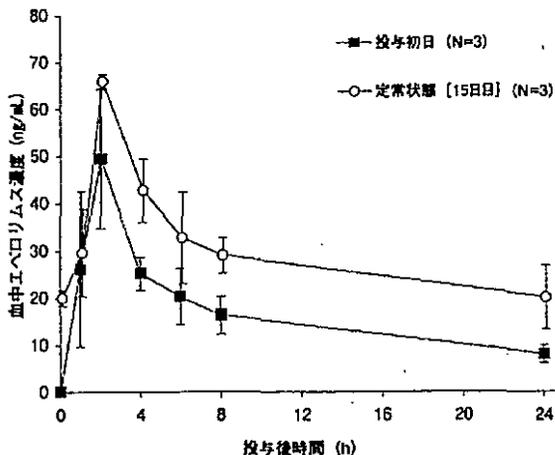
11. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量(治療量の範囲内)で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

進行性固形癌患者にアフィニートール錠を用い、2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1~2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態(投与開始15日目)におけるCmax及びAUC_{0-24h}は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC_{0-24h}比から計算した累積率は1.6~2.6であった。¹⁾



進行性固形癌患者にアフィニートール錠を用い、10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

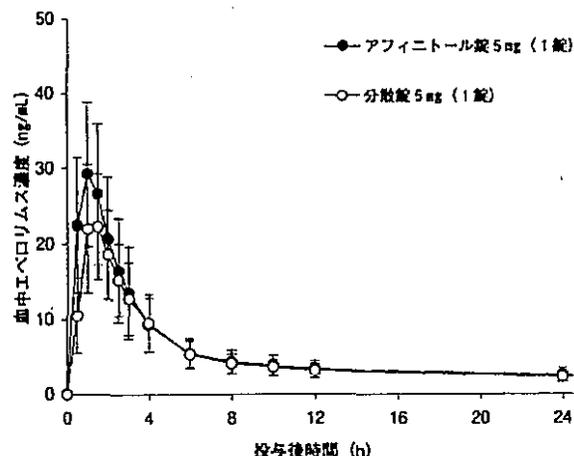
進行性固形癌患者にアフィニートール錠を用い、2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量		
	2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)
投与初日			
Tmax(h)	1.98 (0.98~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
Cmax(ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態 (Day 15)			
Tmax(h)	1.92 (1.00~1.98)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
Cmax(ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値(最小値~最大値)、他は平均値±標準偏差

アフィニートール錠と分散錠の比較

健康成人にアフィニートール錠5mg又は分散錠5mg(国内における承認規格は2及び3mgである。)を単回経口投与した結果、AUC_{0-144h}の幾何平均比の90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、分散錠のAUC_{0-144h}は10%低く、Cmaxは20%低かった。²⁾(外国人のデータ)



健康成人にアフィニートール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

健康成人にアフィニートール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニートール錠 (N=53)	分散錠 (N=53)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	32.0	25.8	0.80(0.75,0.86)
AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	238.3	214.3	0.90(0.85,0.95)

数値は幾何平均値

※アフィニートール錠に対する分散錠の幾何平均比

臨床試験錠1mgと分散錠の比較

健康成人に臨床試験錠1mg又は分散錠5mg(国内における承認規格は2及び3mgである。)を単回経口投与した結果、分散錠のAUC_{0-144h}は14%低く、Cmaxは36%低かった。³⁾(外国人のデータ)

健康成人に臨床試験錠1mg(×5錠)又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	臨床試験錠 (N=51)	分散錠 (N=51)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	39.8	25.4	0.64(0.60,0.68)
AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	239.2	205.2	0.86(0.79,0.93)

数値は幾何平均値

※臨床試験錠に対する分散錠の幾何平均比

2. 食事の影響

健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて2.5時間遅延した。これに伴い、Cmaxは60%低下し、AUC_{0-inf}は12%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて2時間遅延し、Cmaxは50%低下、AUC_{0-inf}は30%低下した。T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ31.1、30.6及び31.5時間であり、食事による差はみられなかった。

⁴⁾ (外国人のデータ)

3. 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した (*in vitro*のデータ)。

⁵⁾ アフィニートール錠を用いて10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。⁶⁾ (外国人のデータ)

4. 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される (*in vitro*のデータ)。⁷⁾ 腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体及びフォスファチルコリン抱合体が検出された。⁸⁾ (外国人のデータ)

5. 排泄

腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。⁸⁾ (外国人のデータ)

6. 肝機能障害

成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害を有する被験者にアフィニートール錠を用いて10mgを単回経口投与したときのAUC_{0-inf}は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。⁹⁾ (外国人のデータ)

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) はエベロリムスの見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) はエベロリムスのCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

9. 小児での薬物動態

(1) 小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者 (3~17歳) にアフィニートール錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量 (1.5~14.6mg/m²) と血中トラフ濃度 (0.5~20.8ng/mL) の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。¹¹⁾ (外国人のデータ)

(2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者 (2~57歳) に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高齢層 (12歳以上) の小児に比べて低年齢層 (12歳未満) の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高齢層より高いことが示唆された。¹²⁾ (外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫^{注3)}患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界11カ国で実施された二重盲検比較試験)¹³⁾ (参考)

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3 cm以上の腎血管筋脂肪腫患者を対象に、プラセボを対照群としてアフィニートール錠^{注4)}10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例 (日本人患者10例を含む) がエベロリムス群 (79例) 又はプラセボ群 (39例) に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0 (範囲: 18.0~61.0) 歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった (無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001)。

^{注3)} 孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認

^{注4)} 本試験で使用されたアフィニートール錠と分散錠の生物学的同等性は示されていない。

2. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした臨床試験 (参考)

(1) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験 (海外で実施された医師主導単群試験)¹¹⁾

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、アフィニートール錠^{注3)} (開始用量3.0mg/m²の1日1回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節) を同一時刻に経口投与した (投与量範囲1.25~17.5mg/日)。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0 (範囲: 3~34) 歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74 (範囲: 0.49~14.23) cm³であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93 (範

囲：0.31～7.98) cm³であり、中央値で0.80 (範囲：0.06～6.25) cm³の有意な縮小が認められた (片側 Wilcoxon signed rank検定p<0.001)。

注3) 本試験で使用されたアフィニートール錠と分散錠の生物学的同等性は示されていない。

(2) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験 (世界10カ国で実施された二重盲検比較試験)¹⁴⁾

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg²⁵⁾ (開始用量4.5mg/m²/日²⁶⁾、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節)を食直後に連日経口投与を行った (投与量範囲1～22mg/日)。

合計117例がエベロリムス群 (78例) 又はプラセボ群 (39例) に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5 (範囲：0.8～26.6) 歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった (無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定p<0.0001)。

注4) 本試験で使用された臨床試験錠1mgとアフィニートール分散錠との生物学的同等性は示されていない。

注5) 臨床試験錠1mgとアフィニートール分散錠の薬物動態に関しては【薬物動態】の項参照

注6) 本剤の承認された開始用量は、アフィニートール錠と同じ3.0mg/m²である。【用法及び用量】の項参照

3. 結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (日本を含めた世界25カ国で実施された二重盲検比較試験)¹²⁾

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作²⁷⁾患者を対象に、プラセボを対照群として、1～3種類の抗てんかん薬の併用下で、本剤を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量 (10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：9.0 mg/m²/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：8.0 mg/m²/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：5.0 mg/m²/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：6.0 mg/m²/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：5.0 mg/m²/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：3.0 mg/m²/日)²⁸⁾

で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3～7ng/mL、高トラフ群では9～15ng/mLを目標に投与量を調節した²⁹⁾。本剤又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った (投与量範囲：低トラフ群2～14mg/日、高トラフ群2～32mg/日)。合計366例 (日本人患者35例を含む) がエベロリムス群 (低トラフ群：117例、高トラフ群：130例) 又はプラセボ群 (119例) に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1 (範囲：2.2～56.3) 歳であった。主要評価項目である50%Responder rate (てんかん部分発作

の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合) は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった (無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群p=0.008、高トラフ群p<0.001)。

注7) 本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注8) 本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m²である。

【用法及び用量】の項参照

注9) 本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5～15ng/mLである。【用法及び用量】に関連する使用上の注意】の項参照

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。¹⁵⁻²⁰⁾ また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス²¹⁻³³⁾、同系腫瘍移植マウス³⁴⁾及び同系腫瘍移植ラット^{35,36)}の腫瘍増殖を抑制した。

2. 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子 (VEGF) 及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。³⁷⁾ また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。³⁴⁾ *In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。³⁸⁾ B16/BL6メラノーマ細胞を同系移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。³⁴⁾

3. TSC遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis (TSC) 遺伝子のうち、TSC1遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた。³⁹⁾ また、エベロリムスは、TSC2遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した。⁴⁰⁾

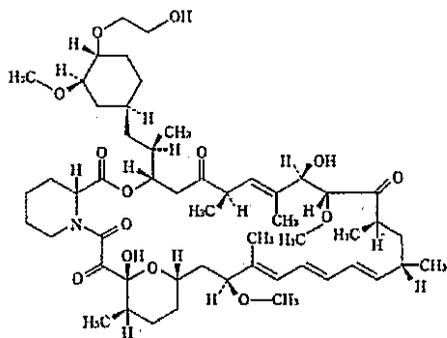
4. 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。⁴¹⁾ エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。

エベロリムスを投与された担癌マウス⁴²⁾及び担癌ラット³⁵⁾の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。³⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：エベロリムス (Everolimus)

化学名：

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R) -1,18-Dihydroxy-12- { (1R) -2- [(1S,3R,4R) -4- (2-hydroxyethoxy) -3-methoxycyclohexyl] -1-methylethyl}

-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-a-4-azatricyclo [30.3.1.04,9]

hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene -2,3,10,14,20-pentaone

分子式：C₅₃H₈₃NO₁₄

分子量：958.22

性状：白色～淡黄色の粉末で、エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

アフィニトール分散錠2mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)
アフィニトール分散錠3mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40 (1) ,17,2010 [CERU00122]
- 2) 社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00066]
- 3) 社内資料：臨床試験錠1mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00067]
- 4) 社内資料：食事の影響 (X2114試験) [CERU00077]
- 5) 社内資料：[³H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 6) Kovarik, J. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70 (5) , 425, 2001 [CERM00127]
- 7) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 8) 社内資料：維持期腎移植患者における [¹⁴C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 9) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [CERU00054]
- 10) 社内資料：母集団薬物動態解析 (固形癌患者対象試験) [CERU00027]
- 11) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2485試験) [20190282]
- 12) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2304試験) [20190284]
- 13) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2302試験) [20190281]
- 14) 社内資料：海外臨床試験の結果 (M2301試験) [20190283]
- 15) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のパネル) [CERU00029]
- 16) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株) [CERU00030]
- 17) Missiaglia, E. et al. : J. Clin. Oncol. 28 (2) ,245,2010 [CERM01243]
- 18) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (副神経内分泌腫瘍BON細胞株) [CERU00056]
- 19) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00071]

- 20) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00072]
- 21) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (膀胱癌細胞株) [CERU00031]
- 22) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (頸上皮腫KB31細胞株) [CERU00032]
- 23) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株) [CERU00033]
- 24) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株) [CERU00034]
- 25) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株) [CERU00035]
- 26) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株) [CERU00036]
- 27) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (頸上皮腫KB-8311細胞株) [CERU00037]
- 28) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織) [CERU00038]
- 29) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 30) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株) [CERU00040]
- 31) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (副神経内分泌腫瘍BON細胞株) [CERU00057]
- 32) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株) [CERU00058]
- 33) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00073]
- 34) Lane, H.A. et al. : Clin. Cancer Res. 15 (5) ,1612,2009 [CERM00998]
- 35) Boulay, A. et al. : Cancer Res. 64 (1) ,252,2004 [CERM00235]
- 36) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (下垂体癌GH3細胞株) [CERU00041]
- 37) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
- 38) 社内資料：In vivo血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 39) Meikle, L. et al. : J. Neurosci. 28 (21) ,5422,2008 [CERM00816]
- 40) Polizzi, K. et al. : Mol. Cancer 8,38,2009 [CERM01073]
- 41) 社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能 [CERU00044]
- 42) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響 [CERU00045]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社ノバルティスダイレクター
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

1.8.1. 添付文書案

日本標準商品分類番号
876343

特定生物由来製品
処方箋医薬品^註
^註 注意-医師等の処方箋により使用すること

血漿分画製剤
静注用免疫グロブリン製剤
献血ベニロン[®]-I 静注用 500mg
献血ベニロン[®]-I 静注用 1000mg
献血ベニロン[®]-I 静注用 2500mg
献血ベニロン[®]-I 静注用 5000mg
生物学的製剤基準 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
Kenketsu Venilon[®]-I

承認番号	500mg 製剤	22100AMX01040000
	1,000mg 製剤	22100AMX01041000
	2,500mg 製剤	22100AMX01042000
	5,000mg 製剤	22100AMX01043000
薬価収載	2009年9月	
販売開始	500mg 製剤	1992年1月
	1,000mg 製剤	
	2,500mg 製剤	2001年11月
	5,000mg 製剤	
再審査結	2013年12月	
再評価結	2001年8月	
効能追加	〇〇年〇月	
用量追加	2003年7月	

貯 法：30℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：国家検定合格の日から2年
(最終有効年月日は容器及び外箱に表示)

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、スルホ化人免疫グロブリン G を含む凍結乾燥製剤で、1 バイアル中に各々下記の成分を含有する。

成分		500mg 製剤	1,000 mg 製剤	2,500 mg 製剤	5,000 mg 製剤
有効成分	スルホ化人免疫グロブリン G	500 mg	1,000 mg	2,500 mg	5,000 mg
添加物	グリシン	195 mg	390 mg	975 mg	1,950 mg
	人血清アルブミン	25 mg	50 mg	125 mg	250 mg
	D-マンニトール	90 mg	180 mg	450 mg	900 mg
	塩化ナトリウム	100 mg	200 mg	500 mg	1,000 mg

添付溶剤： 日本薬局方注射用水	10 mL	20 mL	50 mL	100 mL
--------------------	-------	-------	-------	--------

本剤の有効成分であるスルホ化人免疫グロブリン G 及び添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血液 (採

血国：日本、採血方法：献血) を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分 (ヘパリン) を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

pH	6.4~7.2
浸透圧比	約 2 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
4. 川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
5. ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)
6. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後 7 日以内に投与

を開始することが望ましい。

(3) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療 (原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で 40 mg/日を 4 週間以上投与) によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること【臨床成績】(6)の項参照。

【用法・用量】

本剤は、添付の日局注射用水 (500mg 製剤では 10 mL、1,000mg 製剤では 20 mL、2,500mg 製剤では 50 mL、5,000mg 製剤では 100 mL) に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200~600 mg (4~12 mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 重症感染症における抗生物質との併用

通常、成人に対しては、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500~5,000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 50~150 mg (1~3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200~400 mg (4~8 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(4) 川崎病

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 200 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg (40 mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。

(5) ギラン・バレー症候群

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

(6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

(7) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善

通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg (8 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。)

(2) 投与速度:

1) 初日の投与開始から 30 分間は 0.01~0.02 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06 mL/kg/分まで徐々に投与速

度を上げてよい。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。

2) 川崎病に対し 2,000 mg (40 mL) /kg を 1 回投与する場合には、基本的には 1) の投与速度を遵守することとするが、目安としては 12 時間以上かけて点滴静注すること。

(3) 低又は無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清 IgG トラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

(4) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療において、本剤投与後 4 週間は再投与を行わないこと (4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

(5) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の治療において、本剤投与開始 4 週間は追加投与を行わないこと (4 週間以内に追加投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) IgA 欠損症の患者 [抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。]

(2) 腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがある。]

(3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者 [大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]

(4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者 [大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。]

(5) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]

(6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]

(7) 心機能の低下している患者 [大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした

試験血漿で核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
- (3) 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分 (発熱の持続等) で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと (本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。
- (7) ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。
- (8) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること (本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。
- (9) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

3. 相互作用

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがある	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和

おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	あるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) に対する大量療法 (200 mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合は 11 カ月以上) 延期すること ³⁾ 。	反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。
--	---	----------------------------

4. 副作用

ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロン-I の使用成績調査等の総症例 14,559 例中 559 例 (3.84%) に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。

- 1) 低又は無ガンマグロブリン血症²⁾ :
264 症例中 11 例 (4.17%) に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 3 件 (1.14%)、悪寒 2 件 (0.76%)、血圧低下 2 件 (0.76%) 等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)
- 注「通常、成人に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500~5,000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50~150 mg (1~3 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。
- 2) 重症感染症における抗生物質との併用 :
10,881 症例中 37 例 (0.34%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 8 件 (0.07%)、悪寒 6 件 (0.06%)、発熱 6 件 (0.06%)、蕁麻疹 5 件 (0.05%)、呼吸困難 5 件 (0.05%)、悪心 5 件 (0.05%) 等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)
- 3) 特発性血小板減少性紫斑病 :
709 症例中 53 例 (7.48%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 18 件 (2.54%)、発熱 17 件 (2.40%)、そう痒症 5 件 (0.71%)、悪心 5 件 (0.71%)、嘔吐 4 件 (0.56%)、発疹 4 件 (0.56%) 等であった。(承認時及び再審査終了時)
- 4) 川崎病 :
1,389 症例中 15 例 (1.08%) に副作用が認められた。主な副作用は、チアノーゼ 3 件 (0.22%)、蕁麻疹 3 件 (0.22%)、ALT (GPT) 上昇 3 件 (0.22%)、

AST(GOT) 上昇 3 件 (0.22%)、振戦 2 件 (0.14%)、悪寒 2 件 (0.14%)、発熱 2 件 (0.14%)、血圧低下 2 件 (0.14%) 等であった。(承認時及び再審査終了時)

- 5) ギラン・バレー症候群：
1,249 症例中 410 例 (32.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、ALT(GPT) 上昇 98 件 (7.8%)、肝機能異常 89 件 (7.1%)、AST (GOT) 上昇 84 件 (6.7%)、白血球数減少 43 件 (3.4%)、頭痛 35 件 (2.8%)、好中球数減少 27 件 (2.2%) 等であった。(承認時及び再審査終了時)
- 6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：
31 症例中 19 例 (61.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 5 件 (16.1%)、ALT (GPT) 上昇 3 件 (9.7%)、血小板減少症 2 件 (6.5%)、倦怠感 2 件 (6.5%)、白血球数減少 2 件 (6.5%) 等であった。(承認時)
- 7) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む)：
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者 31 症例中 11 例 (35.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 6 件 (19.4%) 等であった。また、多巣性運動ニューロパチー患者 5 症例中 3 例 (60.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 2 件 (40.0%) 等であった。(承認時)

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 1.14% (12 例/1,053 例) で、そのうちショック 0% (0 例 0 件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 0.28% (3 例 4 件) であり、重篤な副作用の発現率は 0% (0 例 0 件) であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 2.8 例/1,000 kg (7 例 12 件) で、そのうちショック 1.6 例/1,000 kg (4 例 4 件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 1.6 例/1,000 kg (4 例 4 件) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH の著しい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、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。
- 3) 無菌性髄膜炎 (頻度不明)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎障害 (頻度不明)：急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を

十分に行い、腎機能検査値 (BUN、血清クレアチニン等) の悪化、尿量減少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。なお、急性腎障害の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。

- 5) 血小板減少 (頻度不明)：血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) 肺水腫 (頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症 (頻度不明)：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の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、中枢神経症状 (めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。[「慎重投与」(3) (4) および「高齢者への投与」(2) の項参照]
- 8) 心不全 (頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発生又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。[「慎重投与」(7) の項参照]

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1~5% 未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発赤、腫脹、水疱、汗疱	発疹	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等
循環器	血圧低下、血圧上昇		
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT) 等の上昇	
消化器			悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛
血液	白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血		
その他	胸痛、体温低下、CK (CPK) 上昇、喘息様症状	頭痛、発熱、悪寒、戦慄	倦怠感

注)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
 - (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
8. 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

投与時：

- 1) 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため）。
- 2) 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
- 3) 他の製剤との混注は避けること。

【薬物動態】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症患者 7 例にスルホ化人免疫グロブリン G を 100 mg/kg 体重投与した場合の平均血中濃度（投与前 149 mg/dL）は投与 24 時間後では 313 mg/dL、2 週間後では 206 mg/dL であった⁴⁾。
2. 健康成人及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者における投与試験から、スルホ化人免疫グロブリン G の血中半減期は約 25 日であることが確認されている⁴⁾。

【臨床成績】

1. 臨床効果

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症：

免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン (IVIG) (3 週間ごとに 350~600 mg/kg) の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 500 mg/dL 以上とな

った患者の感染症の発症頻度及び入院期間は 1.04 回/年及び 0.70 日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量 IVIG (3 週間ごとに 200 mg/kg 未満) で治療され、血清 IgG トラフ値が 151 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満だった患者では、1.75 回/年及び 9.00 日/年であったとの報告がある⁶⁾。

(2) 重症感染症における抗生物質との併用：

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を 3 日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者 682 例を対象として、抗生物質と静注用人免疫グロブリン 5 g/日、3 日間との併用群 (IVIG 群) 又は抗生物質単独投与群 (対照群) に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーである CRP 値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG 群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率は IVIG 群 61.5% (163/265)、対照群 47.3% (113/239) であった⁷⁾。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)：

ITP 患者で副腎皮質ステロイド剤が無効な症例及び摘脾後再発し、薬剤が無効な症例又は主治医が適当と認めた症例の計 177 症例 (成人 75 例、小児 102 例) のうち 400 mg/kg/日の 5 日間投与された 93 例 (成人 33 例、小児 60 例) での成績の概要は以下の通りであった。

- 1) 有効率は 68.8% (64 例/93 例) であった。
- 2) 血小板数は、投与前 2.7 万/mm³、投与 1 日後 3.8 万/mm³、投与 2 日後 6.6 万/mm³、投与 3 日後 7.8 万/mm³、投与 4 日後 10.2 万/mm³、投与 5 日後 13.2 万/mm³、投与 7 日後 12.8 万/mm³ と増加した。
- 3) 93 例のうち、副腎ステロイド剤が無効であった 60 例に対する有効率は 63.3% (38 例/60 例) であった。また、摘脾の効果が一過性あるいは無効であった 12 例に対する有効率は 66.7% (8 例/12 例) であった。

(4) 川崎病：

- 1) 200 mg/kg/日、5 日間投与された 151 症例のうち冠動脈障害が認められなかった有効以上の症例は 127 例であり、有効率は 84.1% (127 例/151 例) であった。
上記川崎病に対する効果はベニロンとアスピリンを併用した 100 症例 (有効率 84.0%)、ベニロン単独の 51 症例 (有効率 84.3%) から得られたものである。
- 2) 信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2 g/kg を 1 回投与された原田スコア 4 以上の急性期ハイリスク患児 72 例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は 69 例 (95.8%) であった⁸⁾。

(5) ギラン・バレー症候群：

- 1) 400 mg/kg 体重/日、5 日間投与された重症成人患者 23 例において、Hughes の運動機能尺度が 1 段階以上改善した治療開始 4 週目の改善率は 60.9% (14 例/23 例) であった⁹⁾。
- 2) 重症小児患者 11 例では、同じく治療開始 4 週目の改善率は 81.8% (9 例/11 例) であった。

(6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：

ステロイド抵抗性（ステロイド剤を寛解導入療法としてプレドニゾン換算で40 mg/日以上を4週間以上投与、漸減後に維持療法としてプレドニゾン換算で5~20 mg/日の一定用量を4週間以上投与）で、MMTスコア合計が130以下、かつMMTスコアが3以下となる神経障害箇所を有する患者23例に本剤400 mg/kg/日を5日間投与した。その結果、本剤投与開始2週間後の徒手筋力検査(MMT)スコア合計変化量が本剤投与前に比し有意に改善した(表1)。なお、第1期でのMMTスコア合計変化量は本剤群でプラセボ群の変化量を上回った(本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない)(表2)¹⁰⁾。

表1 本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

本剤投与開始直前	本剤投与開始2週間後	変化量	p値*
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差 (23例)

*対応のあるt検定

表2 第1期の本剤及びプラセボ投与開始2週間後のベースラインからのMMTスコア合計変化量

第1期投与薬剤	ベースライン	投与開始2週間後	変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤 (A群、8例)	110.00 ±12.56	118.13 ±11.15	8.13 ±9.49	4.99 [-0.64, 10.63]
プラセボ (B+C群、15例)	109.97 ±16.95	113.10 ±17.42	3.13 ±3.52	

平均値±標準偏差

本試験では、3つの投与期を設定し、A、B及びC群の各投与期における投与薬剤は以下のとおり設定した。

A群：第1期 本剤、第2期 プラセボ、第3期 プラセボ

B群：第1期 プラセボ、第2期 本剤、第3期 プラセボ

C群：第1期 プラセボ、第2期 プラセボ、第3期 本剤

(7) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む)：

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者31例に対して、本剤400 mg/kg/日を5日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始3週間後時点で1点以上の調整 INCAT (adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) スコア合計の改善を示した患者の割合は67.7% (21例/31例)であった¹¹⁾。

多巣性運動ニューロパチー患者5例に対して、本剤400 mg/kg/日を5日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始2週間後の時点でMRC (Medical Research Council) スコア合計が1段階以上改善を示した被験者数は5例中4例であった¹²⁾。

2. 反復投与

本剤を1年以上にわたってくり返し投与した症例においても本剤に対する特異的な抗体産生は見られていない¹³⁾。

【薬効薬理】

1. 抗体活性
10,000人以上の健康成人血漿から精製濃縮された高純度の免疫グロブリンGを原料としているため、種々の細菌、毒素、ウイルス等に対する抗体を有している¹⁴⁾。
2. オプソニン効果
大腸菌を用いて検討した結果、スルホ化人免疫グロブリンGは生体本来の免疫グロブリンGと同様、食細胞の貪食能、殺菌能の増強効果等のオプソニン効果が認められている¹⁵⁾¹⁶⁾。
3. 溶菌活性
スルホ化人免疫グロブリンGは正常な補体の活性化にもとづく溶菌活性を有している¹⁷⁾¹⁸⁾。
4. 血小板減少抑制効果
抗血小板抗血清を投与したラットの実験的血小板減少症において、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、血小板減少抑制作用が認められている¹⁹⁾。
5. 冠動脈障害抑制効果
離乳期ウサギに馬血清をくり返し投与することによって作成した冠動脈障害モデルに対して冠動脈障害抑制効果が認められている²⁰⁾。
6. 末梢神経障害抑制効果
ウシ末梢神経抗原の免疫により惹起されたラットアレルギー性神経炎モデルにおいて、ラット免疫グロブリン又はスルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより末梢神経障害の抑制作用が認められている²¹⁾²²⁾。

【取扱い上の注意】

【記録の保存】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

1. 急性期川崎病治療における2,000 mg/kg 体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。
2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として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】

献血ベニロン-I 静注用 500mg：1バイアル
溶剤 (日本薬局方注射用水) 10mL 添付

献血ベニロン-I 静注用 1,000mg：1バイアル
溶剤 (日本薬局方注射用水) 20mL、薬液調整用針 (溶解移注針)、通気針添付

献血ベニロン-I 静注用 2,500mg mg : 1 バイアル
 溶剤 (日本薬局方注射用水) 50mL、薬液調整用
 針 (溶解液注入針)、通気針添付

献血ベニロン-I 静注用 5,000mg : 1 バイアル
 溶剤 (日本薬局方注射用水) 100mL、薬液調整
 用針 (溶解液注入針)、通気針添付

【主要文献】

- 1) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624, 1998
- 2) Hall, C.B. et al. : Pediatrics, 93 (4) 682, 1994
- 3) 菌部友良 : 小児内科, 26 (11) 1929, 1994
- 4) 安保 亘ほか : 臨牀小児医学, 26 (2) 147, 1978
- 5) 岸本 進ほか : 基礎と臨床, 12 (3) 493, 1978
- 6) Liese, J.G. et al. : Am J Dis Child, 146 (3) 335, 1992
- 7) 正岡 徹ほか : 日本化学療法学会雑誌, 48 (3) 199, 2000
- 8) Sato, N. et al. : Pediatr. Int., 41 (1) 1, 1999
- 9) 野村恭一ほか : 神経治療学, 18 (1) 69, 2001
- 10) 社内資料 : 臨床試験 (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症), 2009
- 11) 社内資料 : 臨床試験 (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎), 2019
- 12) 社内資料 : 臨床試験 (多発性運動ニューロパチー), 2019
- 13) 小菅啓司ほか : 日本小児科学会雑誌, 83 (10) 1356, 1979
- 14) 岩村善利ほか : 臨牀と研究, 55 (6) 1900, 1978
- 15) 増保安彦ほか : 臨牀と研究, 55 (11) 3722, 1978
- 16) 笹田昌孝ほか : 日本血液学会雑誌, 46 (3) 671, 1983
- 17) 鈴木洋二ほか : 日本薬学会第 101 年会, 講演要旨集 p306, 1981
- 18) 新井俊彦 : 感染症学雑誌, 59 (1) 41, 1985
- 19) 斎藤典之ほか : ITP に対する免疫グロブリン療法、ライフサイエンス・メディカ (東京) p59, 1982
- 20) 田宮 寛ほか : Prog. Med., 9 (1) 49, 1989
- 21) 社内資料 : 末梢神経障害抑制効果 (ラット), 1996
- 22) Miyagi, F. et al. : J. Neuroimmunol., 78(1)127, 1997

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ
 〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
 フリーダイヤル 0120-189-315

<溶解方法>

冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

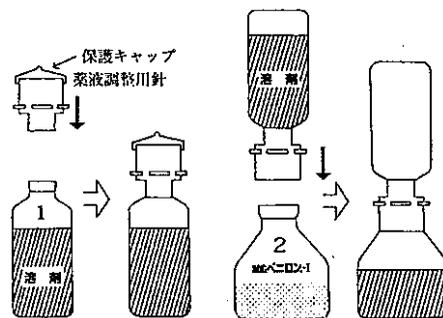
500mg 製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 注射器で溶剤を全量抜き取り、製剤バイアルに突き刺し、溶剤の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。

3. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する (激しく振盪しないこと)。

1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 添付の薬液調整用針の保護キャップのついている側を上にし、針に指を触れないようにして溶剤バイアル 1 にまっすぐにさし込む (図 1)。
3. 薬液調整用針の保護キャップを外した後、薬液調整用針を溶剤バイアルにさしたまま逆さまにし、針に指を触れないようにして製剤バイアル 2 にまっすぐにすばやくさし込む (図 2)。
4. 溶剤が全量注入されたら、製剤バイアルから薬液調整用針を溶剤バイアルとともに抜き去る。
5. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する (激しく振盪しないこと)。



(図 1)

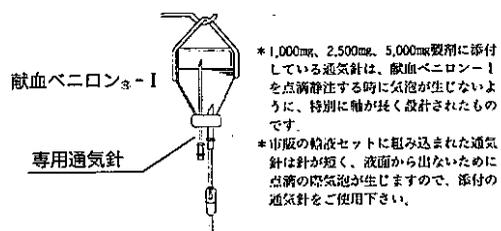
(図 2)

注 : なお、誤って、先に製剤バイアルに薬液調整用針を取り付けると、製剤バイアル内の陰圧が解除され、溶剤を移注出来ません。この場合は 500mg 製剤の溶解方法に準じて、注射器を使用して移注して下さい。

<通気針の使用方法>

(1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤)

1. 製剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにするしておく。
2. 通気針のフィルターの部分で指で蓋をした状態のまま、通気針を製剤バイアルにさし込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指を放す。



* 1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤に添付している通気針は、献血ベニロン-I を点滴静注する時に気泡が生じないように、特別に軸が長く設計されたものです。

* 市販の輸液セットに組み込まれた通気針は針が短く、液面から出ないために点滴の際気泡が生じますので、添付の通気針をご使用下さい。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売 KM バイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号

販売 帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号

貯 法 : 2~8℃保存

有効期間 : 18 ヶ月

骨粗鬆症治療剤

テリパラチド酢酸塩注射液

承認番号

販売開始

テリボン®皮下注28.2 μ gオートインジェクター

Teribone® Injection

処方箋医薬品[※]

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 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者 [15.2 参照]
- ・骨ペーজেット病
 - ・原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
 - ・小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者 [9.7 参照]
 - ・過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 2.2 高カルシウム血症の患者 [8.3、10.2 参照]
- 2.3 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者 [症状を悪化させるおそれがある]
- 2.4 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者 (副甲状腺機能亢進症等) [症状を悪化させるおそれがある]
- 2.5 本剤の成分又はテリパラチド (遺伝子組換え) に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テリボン皮下注28.2 μ gオートインジェクター
有効成分	1 オートインジェクター0.2g 中 テリパラチド酢酸塩 30.3 μ g (テリパラチドとして 28.2 μ g)
添加剤	1 オートインジェクター0.2g 中 D-マンニトール 6.0mg 塩化ナトリウム 1.1mg L-メチオニン 20 μ g pH 調節剤 適量

3.2 製剤の性状

販売名	テリボン皮下注28.2 μ gオートインジェクター
剤形	注射剤 (オートインジェクター)
pH	4.4~5.3
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)
性状	無色澄明の液

4. 効能・効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

5. 効能・効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とする。

6. 用法・用量

通常、成人には、テリパラチドとして28.2 μ gを1日1回、週に2回皮下注射する。

なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 投与間隔は原則3~4日間隔とすること。
- 7.2 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性及び有効性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。 [15.2、17.1.1-17.1.3 参照]
- 7.3 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与の合計が24ヵ月 (208回) を超えないこと。また、24ヵ月 (208回) の投与終了後、再度24ヵ月 (208回) の投与を繰り返さないこと。
- 7.4 テリパラチド (遺伝子組換え) 製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、テリパラチド (遺伝子組換え) 製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。 [15.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与直後から数時間後にかけて、ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失、痙攣、転倒があらわれることがある。投与開始後数ヵ月以上を経て初めて発現することもあるので、本剤投与時には以下の点に留意するよう患者に指導すること。 [11.1.2 参照]
- ・投与後30分程度はできる限り安静にすること。
 - ・投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になること。
- 8.2 一過性の血圧低下に基づくめまいや立ちくらみ、意識消失等があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- 8.3 本剤の薬理作用により、投与約4から6時間後を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状 (便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等) が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、速やかに診察を受けるよう患者に指導すること。また、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。 [2.2、10.2 参照]
- 8.4 本剤の自己注射にあたっては、患者に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、医師の管理指導のもとで実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。本剤の使用説明書を必ず読むよう指導すること。

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 低血圧の患者

一過性の血圧低下があらわれることがある。

9.1.2 心疾患のある患者

患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の弛緩作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。なお、重篤な心疾患のある患者は臨床試験では除外されている。

9.1.3 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 閉経前の骨粗鬆症患者

閉経前の骨粗鬆症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.2 腎機能障害患者

定期的に腎機能検査を行うこと。

9.2.1 重度の腎機能障害患者

臨床薬理試験において、血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害を有する患者

臨床試験では重篤な肝機能障害を有する患者は除外されている。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うように指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[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、投与しないこと。ウサギを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験において、胎児毒性（胎児死亡）が認められている。[2.6、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

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。これらの患者では、一般に骨肉腫発現のリスクが高いと考えられている。[2.1参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.2、8.3参照]	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリス剤の作用が増強される。
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール エルデカルシトール マキサカルシトール ファレカルシトリオール等	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用

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 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 ショック（頻度不明）、意識消失（頻度不明）

ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがあり、心停止、呼吸停止を来した症例も報告されている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の投与中止を考慮すること。[8.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐	腹部不快感、消化不良、食欲減退、便秘、下痢、腹痛、逆流性食道炎、口腔内不快感、口渇、虚血性大腸炎、口唇腫脹	胃炎、胃潰瘍、腹部膨満、流涎過多、裂孔ヘルニア、おくび、味覚異常、口内乾燥、心窩部不快感、口角唇炎、口内炎
精神神経系	頭痛	めまい、傾眠、頭部不快感、感覚鈍麻（四肢、顔、口のしびれ感等）	不眠症、振戦、鎮静、感情不安定、注意力低下、記憶障害、耳鳴、灼熱感、痙攣
眼		眼瞼浮腫	眼瞼下垂、視力障害、結膜充血、眼痛、霧視
腎臓		血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿	BUN上昇、腎機能障害、尿中蛋白陽性、慢性腎炎
循環器		血圧低下、血圧上昇、動悸、徐脈、不整脈	起立性低血圧、上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常、狭心痛、潮紅、蒼白、洞結節機能不全、心房細動
過敏症		紅斑	発疹、蕁麻疹、そう痒症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎
肝臓			肝機能障害、ALP上昇、ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇
代謝異常		高尿酸血症、高カルシウム血症	CK上昇、血中リン減少、ALP低下、アルブミン・グロブリン比減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中クロール増加、血中コレステロール増加、血中ナトリウム減少、血中ブドウ糖増加、脱水
血液		貧血	好酸球増加、好中球減少、リンパ球増加、血小板減少、好塩基球増加、好酸球減少、好中球増加、赤血球減少、単球減少、白血球減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
呼吸器			息詰まり感、咳嗽、喘息、鼻漏、副鼻腔炎、咽頭不快感
筋骨格		関節痛	筋骨格硬直、肩の石灰化腱炎、背部痛、四肢痛、四肢不快感、筋緊張、筋力低下、頸部痛、筋肉痛、骨痛、筋痙攣
投与部位	注射部位出血	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位反応	注射部位腫脹、注射部位不快感
その他	倦怠感	異常感（全身違和感、気分不良等）、発熱、悪寒、あくび、脱力感	胸部不快感、胸痛、多汗症、浮腫、熱感、甲状腺腫、自己免疫性甲状腺炎、リンパ節炎、末梢冷感、インフルエンザ様疾患、胆石症、皮下結節、皮下出血、尿中ウロビリルン陽性、尿中ビリルビン増加、脱毛、疼痛、冷感、体重減少

13. 過量投与

13.1 症状

血圧低下、脈拍数増加、血清カルシウム値上昇が発現する可能性がある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、血圧、脈拍、血清カルシウム値の測定を行い、適切な措置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与直前まで本剤の先端部のキャップを外さないこと。

キャップを外したら直ちに投与すること。

14.1.3 投与前に、内容を目視により確認すること。なお、異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部、大腿部又は上腕部として、広範に順序よく移動して注射すること。

14.2.2 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットに本薬を皮下投与したが原性試験において、投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。なお、ラットに無発がん量（4.5 μg/kg/日）を投与した際の1週間当たりの曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量（1週間当たり56.5 μg）を投与した際の曝露量（AUC）の3.9~11.6倍に相当する¹⁾。[2.1、7.2、7.4参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康閉経後女性に本剤28.2 μgを単回皮下投与したとき、腹部、大腿部、上腕部のいずれの投与部位でも血漿中テリパラチド酢酸塩濃度は速やかにピークに達し、また消失も速やかであった（表及び図参照）²⁾。

表 健康閉経後女性に本剤を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{inf} (ng·min/mL)
腹部 (n=12)	267.1±74.5	25.8±14.7	45.5±7.6	28.8±6.8
大腿部 (n=12)	208.4±58.2	40.0±17.3	57.3±15.6*	28.2±7.3*
上腕部 (n=12)	286.3±74.8	35.0±9.8	50.8±20.0	31.74±7.4

※n=11

(Mean±SD)

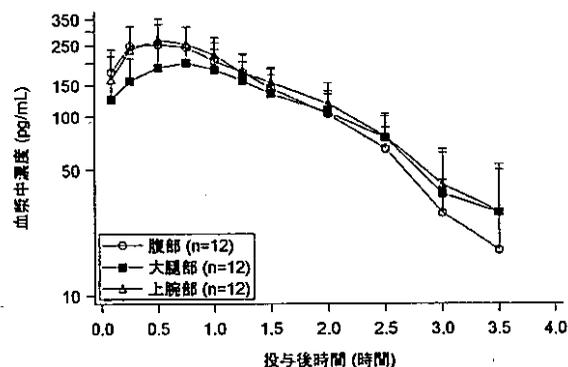


図 健康閉経後女性に本剤を皮下投与したときの血漿中テリパラチド酢酸塩濃度の推移

16.1.2 反復投与

健康閉経後女性にテリパラチドとして28.2 μgを週2回6週間反復皮下投与したとき、投与間隔に関わらず、反復投与によってC_{max}及びAUC_{inf}は変化しなかった³⁾。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

30代健康成人男性5例にテリパラチドとして14.1 μgを静脈内投与²⁾したときのAUC_{inf}⁴⁾及び健康閉経後女性11~12例に本剤28.2 μg²⁾を皮下投与したときのAUC_{inf}²⁾の比から求めた絶対的生物学利用率はほぼ100%であった。

また、健康閉経後女性11~12例に本剤28.2 μgを皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ（AUC_{inf}の比、最小二乗平均値）は、上腕部で110%、大腿部で95.9%であった²⁾。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

30代健康成人男性5例にテリパラチドとして14.1 μgを静脈内投与²⁾したときの分布容積は307±78mL/kg、60代健康成人男性5例にテリパラチドとして14.1 μgを静脈内投与²⁾したときの分布容積は426±190mL/kgであった⁴⁾。

16.3.2 血球移行性

健康成人5例の血液サンプルを用いて、テリパラチド酢酸塩の血球への移行性を評価した結果、血球移行性は37.0%であった⁵⁾（*in vitro*）。

16.3.3 組織分布

ラットでの検討より、皮下投与されたテリパラチド酢酸塩（¹²⁵I標識体）は肝臓及び腎臓に分布することが示唆された⁶⁾。

16.4 代謝

ラット組織を用いた検討より、肝臓あるいは腎臓に分布したテリパラチド酢酸塩（¹²⁵I標識体）は速やかに低分子の分解物へと代謝されることが示唆された⁶⁾。

16.5 排泄

健康閉経後女性16例にテリパラチドとして56.5 μg²⁾を単回皮下投与したとき、24時間までに排泄された尿中にテリパラチド酢酸塩は検出されなかった⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害者にテリパラチドとして 56.5 μg³⁾ を単回皮下投与したとき C_{max} 及び AUC_{inf} は腎機能の影響を大きく受けず、T_{1/2} は高度腎障害者で延長したが (表参照)、本剤の投与間隔を考慮すれば血漿からの消失は十分に速やかであると考えられた (図参照)⁴⁾。したがって、腎機能の程度によって用法・用量を変更する必要はないと考えられた。なお、腎透析患者を対象とした試験は実施されていない。

[9.2.1 参照]

表 テリパラチドを腎機能障害者に皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{inf} (ng·min/mL)
正常～軽度 (n=8) (eGFR: 62.3-88.5)	361.73 ±103.44	50.6 ±26.5	90.64 ±29.54	56.54 ±9.59
中等度 (n=5) (eGFR: 35.0-58.5)	499.14 ±259.48	48.0 ±19.6	71.76 ±10.58	56.36 ±13.31
高度 (n=5) (eGFR: 16.7-28.5)	424.68 ±268.40	54.0 ±25.1	297.99 ±240.38	63.36 ±22.99

eGFR の単位: mL/min/1.73m²

(Mean±SD)

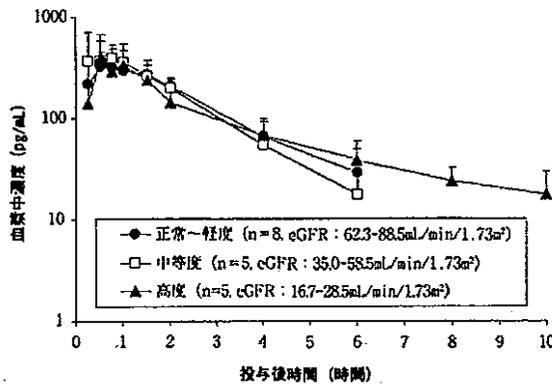


図 腎機能障害者の血漿中テリパラチド酢酸塩濃度の経時推移

16.6.2 肝機能障害患者

- (1) 肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。
- (2) 肝機能障害モデルラットにテリパラチドとして 5.6 μg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、正常ラットの値とほぼ同様であった⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

ヒト肝細胞を用いて検討した結果、テリパラチド酢酸塩は CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 を阻害せず⁶⁾、CYP1A2 及び 3A4 を誘導しなかった¹⁰⁾ (*in vitro*)。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして 28.2 μg を 1 日 1 回、週に 2 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 24 カ月間までとすること。」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Ⅲ相試験 (骨密度試験)

骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象とした 48 週間投与の実薬対照二重盲検比較試験¹¹⁾において、本剤 (テリパラチドとして 1 回 28.2 μg) の週 2 回投与と対照薬 (テリパラチドとして 1 回 56.5 μg) の週 1 回投与を比較した。その結果、最終観察時の腰椎 (L2-L4) 骨密度の平均変化率は本剤群 (251 例うち男性 23 例) が 7.3%、56.5 μg 週 1 回投与群 (239 例うち男性 22 例) が 5.9%であり、本剤の 56.5 μg 週 1 回投与に対する非劣性が検証された (非劣性限界値: -1.6%)。[7.2 参照]

表 最終観察時及び各評価時点の腰椎 (L2-L4) 骨密度の平均変化率

観察週	本剤		56.5 μg 週 1 回投与		差	95%信頼区間
	n	平均変化率	n	平均変化率		
24 週後	245	5.0%	233	3.8%		
48 週後	231	7.5%	224	6.0%		
最終観察時	251	7.3%	239	5.9%	1.3	0.400, 2.283

本剤群の副作用発現頻度は 39.7% (110/277 例) であった。主な副作用は、本剤群では、悪心 20.2% (56/277 例)、倦怠感 9.4% (26/277 例)、嘔吐 9.0% (25/277 例)、頭痛 5.8% (16/277 例)、注射部位出血 5.1% (14/277 例)、56.5 μg 週 1 回投与群では、悪心 31.9% (88/276 例)、嘔吐 13.0% (36/276 例)、倦怠感 12.0% (33/276 例)、頭痛 10.5% (29/276 例)、発熱 6.5% (18/276 例) 等であった。

17.1.2 テリパラチド 56.5 μg 週 1 回投与と製剤の国内第Ⅲ相試験 (72 週投与の骨折及び骨密度試験)

骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象にテリパラチドとして 56.5 μg を週 1 回又はプラセボを週 1 回 72 週間投与した第Ⅲ相試験 (二重盲検試験) の Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率は下表のとおりであり

(56.5 μg 週 1 回投与群 261 例うち男性 13 例、プラセボ群 281 例うち男性 10 例)、56.5 μg 週 1 回投与は新規椎体骨折の発生を有意に抑制した¹²⁾。72 週後の相対リスク減少率は 78.6%であり、新規椎体骨折発生率の群間差は 11.4%であった。また、Cox 回帰モデルに基づく相対リスク減少率は 80%であった¹³⁾。

表 Kaplan-Meier 推定法に基づく新規椎体骨折発生率

観察週	56.5 μg 週 1 回投与 (n=261)	プラセボ (n=281)	logrank 検定
24 週後	2.6%	5.3%	p<0.0001
48 週後	3.1%	10.4%	
72 週後	3.1%	14.5%	

また、72 週後の腰椎 (L2-L4) 骨密度の平均変化率は、56.5 μg 週 1 回投与群 (107 例うち男性 6 例) 6.7%、プラセボ群 (130 例うち男性 4 例) 0.3%であり、56.5 μg 週 1 回投与群はプラセボ群に対して有意な骨密度増加効果を示した (t 検定、p<0.0001)¹²⁾。[7.2 参照]

56.5 μg 週 1 回投与群の副作用発現頻度は 43.8% (127/290 例) であった。主な副作用は、悪心 18.6% (54/290 例)、嘔吐 8.6% (25/290 例)、頭痛 7.6% (22/290 例)、倦怠感 6.2% (18/290 例)、腹部不快感 4.1% (12/290 例) 等であった¹²⁾。

17.1.3 テリパラチド 56.5 μg 週 1 回投与と製剤の国内第Ⅲ相試験 (24 カ月投与の骨密度試験)

骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象にテリパラチドとして 56.5 μg を週 1 回 24 カ月間投与した第Ⅲ相試験 (非盲検・非対照試験) において、腰椎 (L2-L4) 骨密度の平均変化率は 72 週後では 8.4% (136 例うち男性 3 例)、104 週後 (24 カ月後) では 9.9% (130 例うち男性 3 例) であった¹⁴⁾。[7.2 参照]

副作用発現頻度は、58.2% (110/189 例) であった。主な副作用は、悪心 33.3% (63/189 例)、嘔吐 20.6% (39/189 例)、頭痛 16.4% (31/189 例)、倦怠感 16.4% (31/189 例)、腹部不快感 10.1% (19/189 例) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はヒト副甲状腺ホルモンの N 端側の 1-34 ペプチド断片である。本薬は前駆細胞の分化促進作用¹⁵⁾等により骨芽細胞の数を増加させ、骨形成を促進する¹⁶⁾。

18.2 骨強度、骨密度及び骨構造に及ぼす影響

卵巣摘除サルにテリパラチドとして1.1又は5.6µg/kgを週1回18ヵ月間反復投与した結果、対照と比較して腰椎及び大腿骨近位部の骨密度が増加した¹⁷⁾。卵巣摘除ラットにテリパラチドとして5.6又は28.2µg/kgを週3回12ヵ月間反復投与した結果、対照と比較して腰椎及び大腿骨近位部の骨密度が増加した¹⁸⁾。また、卵巣摘除ラットでは、テリパラチドとして5.6又は28.2µg/kgの投与により、腰椎及び大腿骨近位部の海綿骨の骨梁幅及び骨梁数が増加し、骨梁の連結性が改善すると共に、大腿骨骨幹部の皮質骨幅が増加し、腰椎及び大腿骨の骨強度が増加した¹⁸⁾。

18.3 骨代謝に及ぼす影響

卵巣摘除ラットにテリパラチドとして28.2µg/kgを週3回4週間反復投与した結果、腰椎において骨芽細胞面及び骨量が増加したが、破骨細胞面及び骨吸収面に変化は認められなかった¹⁸⁾。また、卵巣摘除ラットに卵巣摘除直後又は12ヵ月後からテリパラチドとして5.6µg/kgを週3回4ヵ月間反復投与した結果、骨形成マーカーである血清オステオカルシンが持続的に増加したが、骨吸収マーカーである尿中CTXは増加しなかった¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:テリパラチド酢酸塩(Teriparatide Acetate)(JAN)

分子式: C₁₈₁H₂₂₉N₅₅O₅₁S₂ · 5CH₃COOH

分子量: 4417.97

性状: 白色の粉末で、においはないか又は、わずかに酢酸臭があり、味はない。
水又は酢酸(100)に極めて溶けやすい。
水溶液(1→1000)のpHは4.0~6.0である。
吸湿性である。

構造式: H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-
His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-
Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-
Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH ·
5CH₃COOH

融点: 210℃(分解)

20. 取扱い上の注意

本剤は冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

22. 包装

4オートインジェクター

23. 主要文献

- 1) Watanabe A. et al.: J Toxicol. Sci. 2012; 37(3): 617-629
- 2) 社内資料: 113試験
- 3) 社内資料: I-10試験
- 4) 社内資料: 健康成人男性での単回静脈内投与試験(テリボン皮下注用56.5µg: 2011年9月26日承認、CTD2.7.2.1)
- 5) 社内資料: 薬物動態試験<血球移行性(in vitro)>(2011年9月26日承認、CTD2.6.4.4)
- 6) Serada M. et al.: Xenobiotica, 2012; 42(4): 398-407
- 7) 社内資料: 健康高齢女性での臨床薬理試験(QT/QTc間隔に及ぼす影響の検討)(テリボン皮下注用56.5µg: 2011年9月26日承認、CTD2.7.6.7)
- 8) 社内資料: 腎機能障害者での臨床薬理試験(テリボン皮下注用56.5µg: 2011年9月26日承認、CTD2.6.4.5)
- 9) 社内資料: 薬物動態試験<酵素阻害(in vitro)>(テリボン皮下注用56.5µg: 2011年9月26日承認、CTD2.6.4.5)

10) 社内資料: 薬物動態試験<酵素誘導(in vitro)>(テリボン皮下注用56.5µg: 2011年9月26日承認、CTD2.7.2.2)

11) 社内資料: 骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症に対するMN-10-T AIの第Ⅲ相試験

12) 社内資料: 骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症に対するMN-10-Tの第Ⅲ相骨折試験(テリボン皮下注用56.5µg: 2011年9月26日承認、CTD2.7.6.10)

13) Nakamura T. et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(9): 3097-3106

14) 社内資料: 骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症に対するMN-10-Tの第Ⅲ相骨量試験

15) Isogai Y. et al.: J Bone Miner Res. 1996; 11(10): 1384-1393

16) 社内資料: 卵巣摘除ラットにおける骨形成促進作用(テリボン皮下注用56.5µg: 2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3)

17) 社内資料: 卵巣摘除カニクイザルを用いた18ヵ月間反復投与試験(テリボン皮下注用56.5µg: 2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3)

18) Takao-Kawabata R. et al.: Calcif Tissue Int. 2015; 97(2): 156-168

19) Sugie-Oya A. et al.: J Bone Miner Metab. 2016; 34(3): 303-314

24. 文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部くすり相談窓口
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
フリーダイヤル 0120-114-936 (9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区有楽町一丁目1番2号