

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会

〔記者配付用資料〕

- 資料 1 医薬品コレクチム軟膏0.5 %の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 2 医薬品アネレム静注用50 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 3 医薬品デエピゴ錠2.5 mg、同錠5 mg及び同錠10 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 4 医薬品ユリス錠0.5 mg、同錠1 mg及び同錠2 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 5 医薬品リンヴォック錠7.5 mg及び同錠15 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 6 医薬品ピフェルトロ錠100 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 7 医薬品ノクサフィル錠100 mg及び同点滴静注300 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 8 医薬品ニューベクオ錠300 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 9 希少疾病用医薬品の指定について  
andexanet alfa システアミン塩酸塩 チラブルチニブ塩酸塩 ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え） テポチニブ塩酸塩水和物 プロダルマブ（遺伝子組換え） セクキヌマブ（遺伝子組換え）
- 資料 10 医薬品ソリリス点滴静注300 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 11 医薬品ルセンティス硝子体内注射液10 mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 12 医薬品プロウペス腔用剤10 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 13 医薬品ボトックス注用50単位及び同注用100単位の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

- 資料 14 医薬品フィコンパ細粒1%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について並びに医薬品フィコンパ錠2 mg及び同錠4 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 15 医薬品献血ベニロンー静注用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の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 16 医薬品チラーヂンS静注液200 µgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 17 医薬品献血ヴェノグロブリンH5 %静注0.5 g/10 mL、同H5 %静注1 g/20 mL、同H5 %静注2.5 g/50 mL、同H5 %静注5 g/100 mL、同H5 %静注10 g/200 mL、同H10 %静注0.5 g/5 mL、同H10 %静注2.5 g/25 mL、同H10 %静注5 g/50 mL、同H10 %静注10 g/100 mL及び同H10 %静注20 g/200 mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 18 医薬品オルケディア錠1 mg及び同錠2 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 19 医薬品ゾレア皮下注用75 mg、同皮下注用150 mg、同皮下注75 mgシリンジ及び同皮下注150 mgシリンジの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 20 医薬品トルツ皮下注80 mgシリンジ及び同皮下注80 mgオートインジェクターの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 21 医薬品シムジア皮下注200 mgシリンジ及び同皮下注200 mgオートクリックスの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 22 医薬品オフエブカプセル100 mg及び同カプセル150 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 23 医薬品ドウベイト配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 24 医薬品ザバクサ配合点滴静注用の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 25 医薬品バベンチオ点滴静注200 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

外用ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤  
デルゴシチニブ軟膏

処方箋医薬品<sup>※</sup>

# コレクチム<sup>®</sup> 軟膏 0.5%

CORECTIM<sup>®</sup> Ointment 0.5%

承認番号	—
販売開始	—

貯法：室温保存  
有効期間：24箇月  
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1g中)	デルゴシチニブ5mg
添加剤	白色ワセリン、パラフィン、スクワラン

3.2 製剤の性状

性状	白色の軟膏
----	-------

4. 効能又は効果  
アトピー性皮膚炎

6. 用法及び用量

通常、成人には、1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 治療開始4週間以内に皮疹の改善が認められない場合は、使用を中止すること。
- 7.2 症状が改善した場合には継続投与の必要性について検討し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

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 皮膚感染症を伴う患者

皮膚感染部位を避けて使用すること。なお、やむを得ず使用する場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、若しくはこれらとの併用を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。動物実験（ラット、経口投与）で、胎児に移行することが報告されている<sup>1)</sup>。また、動物実験（ラット及びウサギ、経口投与）で、本剤の最大臨床用量における曝露量（AUC）の231倍及び528倍の曝露量で胚・胎児死亡率の増加が報告されている<sup>2)</sup>。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット、経口投与）で、乳汁中に移行することが報告されている<sup>3)</sup>。

9.7 小児等

小児等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。

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。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
感染症及び寄生虫症	適用部位毛包炎 (2.4%)、カボシ水痘様発疹	口腔ヘルペス、単純ヘルペス、帯状疱疹
皮膚及び皮下組織障害	接触皮膚炎	
一般・全身障害及び投与部位の状態	適用部位ご腫 (2.2%)、適用部位刺激感、適用部位紅斑	適用部位そう痒感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 粘膜、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらん等への塗布は避けること。
- 14.1.2 万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた2年間経口投与がん原性試験において、胸腺腫 (10mg/kg/日以上) 及び皮下の脂肪腫 (3mg/kg/日以上) が認められた。ラットに3及び10mg/kg/日を反復経口投与したときのデルゴシチニブの曝露量 (AUC) は、最大臨床用量における曝露量の84倍及び309倍であった<sup>4)</sup>。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

アトピー性皮膚炎患者に本剤を1回最大5g、1日2回反復塗布し、デルゴシチニブの血漿中濃度を測定した (定量下限: 1.0ng/mL)。デルゴシチニブの血漿中濃度が検出された患者割合は、塗布4週時では11.9% (59/494例)、塗布12週時では15.8% (65/411例)、塗布28週時では14.2% (54/380例)、塗布52週時では11.5% (30/262例) であった。最大値は、塗布4週時では10.8ng/mL、塗布12週時では13.1ng/mL、塗布28週時では13.3ng/mL、塗布52週時では7.3ng/mLであった<sup>5)</sup>。

16.3 分布

デルゴシチニブのヒト血漿中蛋白結合率は21.8~29.1%であった (in vitro) <sup>1)</sup>。

16.4 代謝

デルゴシチニブは、ヒト皮膚マイクロソーム及びヒト肝細胞では代謝されなかった。デルゴシチニブは、ヒト肝マイクロソームにおいてわずかに代謝され、主にCYP3A4が寄与する (in vitro) <sup>6)</sup>。

16.5 排泄

ラットに<sup>14</sup>C標識したデルゴシチニブを静脈内投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の45.6%が尿中に排泄され、57.1%が糞中に排泄された。また、イヌに<sup>14</sup>C標識したデルゴシチニブを静脈内投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の68.6%が尿中に排泄され、27.5%が糞中に排泄された<sup>3)</sup>。

16.7 薬物相互作用

デルゴシチニブは、P-gp、OAT3及びOCT2の基質である (in vitro) <sup>7)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相比較試験及び継続長期試験 (QBA4-1試験) <sup>8)</sup>

中等症~重症<sup>注1)</sup>の16歳以上のアトピー性皮膚炎患者158例を対象に、本剤又はプラセボを1日2回、1回最大5gを4週間反復塗布した。その後、継続可能な症例では本剤を1日2回、1回最大5gを24週間反復塗布した<sup>注2)</sup>。主要評価項目である塗布4週時 (最終評価時) のmodified Eczema Area and Severity Index (mEASI) スコア<sup>注3)</sup>変化率は、表1のとおりであった。

注1) mEASIスコア10以上、Investigator's Global Assessment (IGA) スコア3 (中等症) 又は4 (重症)、炎症を伴う皮疹面積の%BSA (全身の総面積に対する炎症を伴う皮疹面積の割合) 10%以上30%未満

注2) 経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスポリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした (4週以降、ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした)。密封法及び重層法は用いられていなかった。

注3) EASIスコアから頭頸部のスコアを除いたもの

表1 第Ⅲ相比較試験におけるmEASIスコア変化率

	mEASIスコア		mEASIスコア変化率 [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間] p値 <sup>a)</sup>
	塗布開始時	塗布4週時		
本剤群 (106例)	14.2±3.5	8.1±6.5	-44.3% [-51.8%, -36.8%]	-46.0% [-59.1%, -32.9%]
プラセボ群 (52例)	14.5±3.8	15.3±7.8	1.7% [-9.0%, 12.5%]	<0.0001

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量、施設を交差効果とする混合効果モデルを用いた共分散分析

本剤群の副作用発現頻度は、5.8% (9/154例) であった。主な副作用は、カボシ水痘様発疹1.9% (3/154例) であった。

### 17.1.2 第Ⅲ相長期試験 (QBA4-2試験) ⑨

軽症～重症<sup>注4)</sup>の16歳以上のアトピー性皮膚炎患者352例を対象に、本剤を1日2回、1回最大5gを52週間反復塗布した<sup>注5)</sup>。  
mEASIスコア (平均値±標準偏差) は、塗布開始時8.8±4.9、塗布4週時6.3±5.1、塗布28週時5.9±5.9、塗布52週時5.8±6.5であった。  
副作用発現頻度は、19.6% (69/352例)であった。主な副作用は、適用部位毛包炎3.1% (11/352例)、適用部位さ瘡2.8% (10/352例)、適用部位刺激感2.6% (9/352例)、適用部位紅斑2.0% (7/352例)であった。  
注4) IGAスコア2 (軽症) 以上4 (重症) 以下、炎症を伴う皮疹面積の%BSA 5%以上30%未満  
注5) 経口ステロイド製剤、タクロリムス水和物軟膏、経口シクロスポリン製剤、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体製剤、光線療法は併用禁止とした。ステロイド外用剤は、必要な場合に限り使用可能とした。密封法及び重層法は用いられていなかった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

デルゴシチニブは、ヤヌスキナーゼファミリー (JAK1, JAK2, JAK3及びTyk2) のすべてのキナーゼ活性を阻害することにより、種々のサイトカインシグナル伝達を阻害する。本作用機序に基づき、サイトカインにより誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制して皮膚の炎症を抑制する。また、サイトカインにより誘発される搔破行動 (そう痒) を抑制する<sup>10)</sup>。

### 18.2 JAKに対する作用

JAKファミリーのキナーゼ活性を、アデノシン三リン酸と競合して阻害した。

### 18.3 サイトカインシグナル伝達に対する作用 (in vitro)

ヒト細胞において、サイトカインにより誘発されるSTATリン酸化を阻害した。

### 18.4 免疫細胞及び炎症細胞に対する作用 (in vitro)

サイトカインにより誘発されるヒトT細胞及びB細胞の増殖を抑制した。また、サイトカインにより誘発されるヒトマスト細胞及び単球の炎症性サイトカインの産生を抑制した。

### 18.5 ラット皮膚炎モデルにおける作用 (in vivo)

アトピー性皮膚炎モデルラットにおいて、皮膚の炎症を抑制した。

### 18.6 マウス搔破行動に対する作用 (in vivo)

マウスにおいて、IL-31により誘発される搔破行動を抑制した。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: デルゴシチニブ (Delgocitinib)

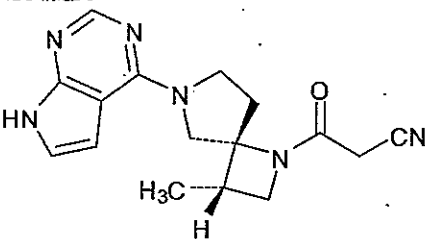
化学名: 3-[(3S,4R)-3-Methyl-6-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile

分子式: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O

分子量: 310.35

性状: 白色～微黄赤色の粉末。ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくい。

化学構造式:



分配係数: Log D = 0.6 (pH 7)

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

5g [10本]

## 23. 主要文献

- 社内資料: 薬物動態試験 (20XX年X月X日承認, CTD 2.6.4.4) [COR-001]
- 社内資料: 生殖発生毒性試験 (20XX年X月X日承認, CTD 2.6.6.6) [COR-002]
- 社内資料: 薬物動態試験 (20XX年X月X日承認, CTD 2.6.4.6) [COR-003]
- 社内資料: がん原性試験 (20XX年X月X日承認, CTD 2.6.6.5) [COR-004]
- 社内資料: 第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験併合解析 (20XX年X月X日承認, CTD 2.7.2.3) [COR-005]
- 社内資料: 薬物動態試験 (20XX年X月X日承認, CTD 2.6.4.5) [COR-006]

7) 社内資料: 薬物動態試験 (20XX年X月X日承認, CTD 2.6.4.7)

[COR-007]

8) 社内資料: 第Ⅲ相比較及び継続長期臨床試験 (QBA4-1試験) (20XX年X月X日承認, CTD 2.7.6.6)

[COR-008]

9) 社内資料: 第Ⅲ相長期臨床試験 (QBA4-2試験) (20XX年X月X日承認, CTD 2:7.6.7)

[COR-009]

10) 社内資料: 薬効薬理試験 (20XX年X月X日承認, CTD 2.4.2.1)

[COR-010]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室  
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1  
TEL 0120-316-834  
FAX 03-3231-6890


日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部  
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

## 25. 保険給付上の注意


本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号 (平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正) に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまでは、1回14日分を限度とされています。

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 日本たばこ産業株式会社  
東京都中央区日本橋本町3-4-1

### 26.2 販売元

 鳥居薬品株式会社  
東京都中央区日本橋本町3-4-1

貯 法: 室温保存  
有効期間: 3年向精神薬(第三種向精神薬)  
習慣性医薬品<sup>注1)</sup>  
処方箋医薬品<sup>注2)</sup>アネレム<sup>®</sup> 静注用 50mgAnerem<sup>®</sup> 50 mg for I.V. Injection  
注射用レミマゾラムベシル酸塩

承認番号	
販売開始	2000年00月

注1) 注意-習慣性あり  
注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2.3 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。]
- 2.4 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者[呼吸抑制、低血圧を増強させることがある。]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	アネレム静注用 50 mg
成分・含量 (1バイアル中)	レミマゾラムとして 50 mg (レミマゾラムベシル酸塩 68.01 mg)
添加剤 (1バイアル中)	乳糖水和物 131.89 mg デキストラン 40 197.84 mg pH 調節剤

## 3.2 製剤の性状

剤形	注射剤(バイアル)
pH <sup>注)</sup>	2.9~3.9
浸透圧比 <sup>注)</sup> (生理食塩液に対する比)	約 1.2
外観	白色~微黄白色の粉末

注) 本剤1バイアルに生理食塩液 10 mL を加えて溶解した場合。

4. 効能又は効果  
全身麻酔の導入及び維持

## 6. 用法及び用量

## &lt;導入&gt;

通常、成人には、レミマゾラムとして 12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

## &lt;維持&gt;

通常、成人には、レミマゾラムとして 1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は 2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徴候が認められた場合は、最大 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤に対する反応は個人差があるため、患者の年齢、感受性、全身状態、併用薬等を考慮して、過度の麻酔を避けるべく投与速度等を調節すること。[8.1 参照]
- 7.2 本剤を使用する場合は、鎮痛剤、筋弛緩剤等と適宜併用すること。臨床試験において、本剤単独投与での全身麻酔の

使用経験はない。

- 7.3 維持投与中に覚醒徴候が認められた場合は、必要に応じて早送り等による急速投与を行うことができるが、投与速度は 30 mg/kg/時を超えないことが望ましい。臨床試験において、30 mg/kg/時を超える投与速度の使用経験はない。
8. 重要な基本的注意
- 8.1 本剤投与中は、適切な麻酔深度が得られるよう、脳波やバイタルサインのモニタリング等により患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。麻酔深度が深すぎると、覚醒遅延が発現する可能性があることから、麻酔深度は手術に必要な最低限の深さにとどめること。[7.1、11.1.5 参照]
- 8.2 本剤投与中は、呼吸抑制、低血圧、徐脈等が発現する可能性があることから、気道確保、酸素投与等を行った上で、バイタルサインの変動に注意し、呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。また、手術後は患者が完全に回復するまで管理下に置き、呼吸・循環の管理に注意すること。[11.1.2、11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.3 必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を手もとに準備しておくことが望ましい。[13.2 参照]
- 8.4 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に注意すること。
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 ASA 分類Ⅲ以上の患者  
投与速度の減速を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用の増強や低血圧等の副作用があらわれるおそれがある。
- 9.1.2 薬物依存の既往歴のある患者  
依存性を生じやすい。[11.1.1 参照]
- 9.1.3 脳に器質的障害のある患者  
投与速度の減速を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用が強くあらわれるおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child Pugh 分類 C)  
投与速度の減速を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の代謝が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]
- 9.5 妊婦
- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなりスクがあることを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。  
妊娠中の女性に他のベンゾジアゼピン系薬剤を投与したとき、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学調査報告がある。

- 妊娠後期の女性にベンゾジアゼピン系薬剤を投与したとき、新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。
- 分娩前に連用した場合、出産後、新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.5.2 動物実験（ラット）で <sup>14</sup>C-レミナゾラムベシル酸塩を単回急速静脈内投与したときの胎仔血液及び胎仔全体の放射能濃度は、投与後 5 分においてそれぞれ母動物血漿の 0.07 及び 0.05 倍であり、投与後 48 時間では投与後 5 分の 1% 未満となった<sup>1)</sup>。

9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット及びウサギ）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者  
投与速度の減速を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能の低下により、鎮静作用の増強や低血圧、徐脈等の副作用があらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 麻酔・鎮静剤 プロポフォール デクスメトミジン ケタミン セボフルラン等 麻薬性鎮痛剤 レミフェンタニル等 抗不安剤等 ヒドロキシジン等 局所麻酔剤 リドカイン等 アルコール（飲酒）	血圧低下や覚醒遅延を起こすおそれがある。 併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用が増強されるおそれがある。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 依存性（頻度不明）

連用により、薬物依存を生じることがある。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には慎重に行うこと。[9.1.2 参照]

#### 11.1.2 徐脈（4.7%）

異常が認められた場合には、抗コリン剤（例えばアトロピン）の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

#### 11.1.3 低血圧（26%）

異常が認められた場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

#### 11.1.4 呼吸抑制（頻度不明）

異常が認められた場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

#### 11.1.5 覚醒遅延（頻度不明）

[8.1 参照]

#### 11.1.6 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

## 11.2 その他の副作用

	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	紅斑		
精神神経系	頭痛	譫妄、ジスキネジー	激越
循環器		第二度房室ブロック、心室期外収縮、血圧上昇、高血圧	
消化器	悪心、嘔吐	流涎過多	
肝臓		血中ビリルビン増加	
その他	悪寒		薬効延長

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。

### 13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。なお、フルマゼニルの作用持続時間は本剤と同程度であるが、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。また、投与された薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静作用が変化、遅延するおそれがある。[8.3 参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解液には通常、生理食塩液を使用すること。本剤は乳酸リンゲル液に完全には溶解せず沈殿するため、乳酸リンゲル液は本剤の溶解液に使用できない。

14.1.2 溶解後は 24 時間以内に使用すること。

14.1.3 pH4 以上の場合に本剤の溶解度が低くなるため、アルカリ性注射液での溶解は避けること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を使用すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

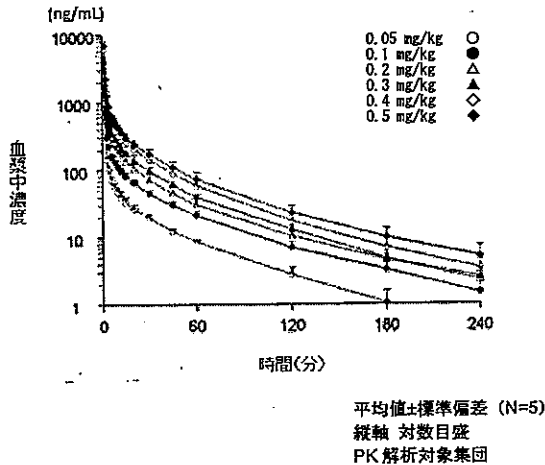
集中治療における鎮静に対する臨床試験において本剤を

24 時間以上持続投与した患者で血中濃度の上昇及び覚醒遅延がみられた。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

日本人健康成人男性 (30 例 : 5 例 6 群) に本剤を 0.05~0.5 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与したときのレミマゾラムの血漿中濃度推移及び薬物動態 (PK) パラメータは以下のとおりであった<sup>2)</sup>。



投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)	CL (L/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
0.05 (N=5)	654 (138)	49.6 (2.7)	39 (8)	0.0168 (0.0009)	0.507 (0.123)
0.1 (N=5)	1620 (210)	120 (9)	52 (13)	0.0140 (0.0011)	0.480 (0.090)
0.2 (N=5)	3260 (550)	199 (34)	52 (9)	0.0171 (0.0025)	0.516 (0.058)
0.3 (N=5)	4190 (520)	255 (23)	48 (8)	0.0198 (0.0017)	0.580 (0.094)
0.4 (N=5)	6000 (1700)	365 (47)	45 (7)	0.0185 (0.0023)	0.533 (0.085)
0.5 (N=5)	6960 (1210)	452 (55)	53 (9)	0.0187 (0.0025)	0.573 (0.080)

平均値 (標準偏差)  
ノンコンパートメント解析、PK 解析対象集団

### 16.3 分布

*In vitro* 限外ろ過法を用いた <sup>14</sup>C-レミマゾラムのヒト血清タンパク結合率は約 92% であり、主にアルブミンに結合している<sup>3)</sup> (*in vitro*)。 <sup>14</sup>C-レミマゾラム (添加濃度 1~10 μg/mL) のヒト血球移行率は、7.5%~11.7% であった<sup>4)</sup> (*in vitro*)。

### 16.4 代謝

レミマゾラムは、主に肝臓のカルボキシルエステラーゼによって速やかに加水分解され代謝される<sup>5)</sup>。

### 16.5 排泄

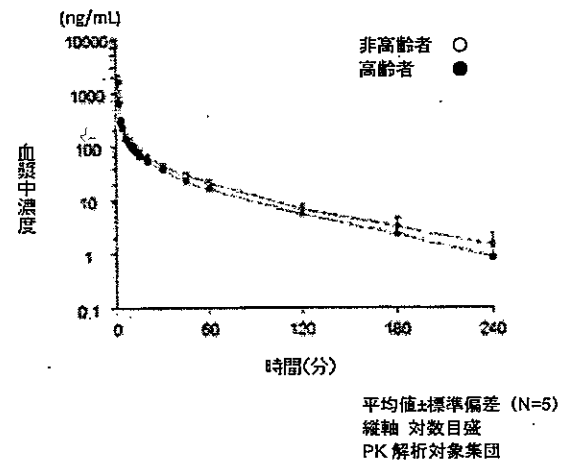
日本人健康成人男性 5 例に本剤 0.2 又は 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに未変化体は尿から検出されず、主代謝物として 80% 以上が尿中に排泄された<sup>2)</sup>。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 高齢者

日本人健康高齢男性 5 例 [中央値 66.0 歳 (65~73 歳)] 及び非高齢男性 5 例 [中央値 21.0 歳 (20~40 歳)] に本剤 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与したときの血漿

中レミマゾラムの体内動態に、高齢男性と非高齢男性において差は認められなかった<sup>2)</sup>。 [9.8 参照]



	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)	CL (L/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
高齢 (N=5)	1590 (580)	104 (19)	47 (12)	0.0164 (0.0030)	0.473 (0.093)
非高齢 (N=5)	1620 (210)	120 (9)	52 (13)	0.0140 (0.0011)	0.480 (0.090)

平均値 (標準偏差)  
ノンコンパートメント解析、PK 解析対象集団

#### 16.6.2 肝機能障害患者

中等度及び高度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 B 及び C) 患者及び健康成人に本剤 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与したときの血漿中レミマゾラムの PK パラメータは以下のとおりであった。T<sub>1/2</sub> 及び V<sub>ss</sub> は肝機能障害の重症度が高いほど延長又は増加した。中等度肝機能障害患者と健康成人の AUC<sub>inf</sub> は同様であったが、高度肝機能障害患者では健康成人に対して AUC<sub>inf</sub> が増加した<sup>3)</sup> (外国人データ)。 [9.3.1 参照]

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)	CL (L/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
健康成人 (N=8)	2690 (404)	132 (26.5)	43.1 (12.8)	0.0131 (0.00308)	0.329 (0.0985)
中等度肝機能障害患者 (N=8)	1670 (621)	111 (29.7)	57.4 (12.5)	0.0161 (0.00478)	0.652 (0.298)
高度肝機能障害患者 (N=3)	1650 (234)	171 (20.9)	109 (36.0)	0.00987 (0.00114)	1.01 (0.438)

平均値 (標準偏差)  
PK 解析対象集団

#### 16.6.3 腎機能障害患者

末期腎不全患者 (eGFR15 未満)、及び腎機能正常者 (eGFR80 以上) に本剤 1.5 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中レミマゾラムの PK パラメータに顕著な違いは認められなかった<sup>2)</sup> (外国人データ)。

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>z</sub> (L)
腎機能正常者 (N=10)	60.1 (35.4)	13.6 (1.9)	0.40 (0.05)	112.2 (13.9)	65.4 (13.1)
末期腎不全患者 (N=8)	57.7 (12.2)	13.1 (3.7)	0.40 (0.23)	123.0 (36.7)	63.1 (24.7)

平均値 (標準偏差)  
PK 解析対象集団

## 17. 臨床成績

## 17.1 有効性及び安全性に関する試験

### 17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

日本人の全身麻酔施行手術患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相実薬対照無作為化単盲検比較試験において、本剤を12 mg/kg/時の速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、その後1 mg/kg/時の速度で維持投与を開始し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら投与速度を適宜調節<sup>9)</sup>した結果、術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無、及び体動の有無の3指標のすべてが「無」であった被験者割合(有効率)は、本剤12 mg/kg/時群100%(150/150例)及びプロポフォール群100%(75/75例)であり、本剤12 mg/kg/時のプロポフォール群に対する非劣性が検証された。

本剤12 mg/kg/時群における副作用発現割合は42.7%(64/150例)であり、主な副作用は血圧低下24.0%(36/150例)、嘔吐7.3%(11/150例)、悪心6.7%(10/150例)等であった<sup>10)</sup>。

a) 維持投与中の投与速度の上限は2 mg/kg/時としたが、覚醒徴候が認められた場合、本剤を最大12 mg/kg/時で最大1分間静脈内投与した。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

レミマゾラムは、GABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位を介して、主要な抑制性神経伝達物質であるGABAのGABA<sub>A</sub>受容体への結合を促進させることで鎮静作用を示すと考えられる。

### 18.2 GABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性

レミマゾラムは、ラット脳GABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位に高い親和性を示す(K<sub>i</sub>値=26.3 nmol/L)<sup>7)</sup>(*in vitro*)。

### 18.3 鎮静作用

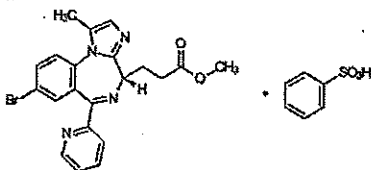
レミマゾラムは、マウス、ラット、ミニブタ及びサルにおいて用量依存的な鎮静作用を示す。レミマゾラムの主代謝物(加水分解物)のGABA<sub>A</sub>受容体に対する親和性はレミマゾラムの約1/200(ラット)であり、薬理的に不活性である<sup>5,6,7)</sup>。また、本剤による鎮静作用は、ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニルにより拮抗される(ラット及びヒト)<sup>11-13)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: レミマゾラムベシル酸塩 (Remimazolam Besilate)

化学名: Methyl 3-((4S)-8-bromo-1-methyl-6-pyridin-2-yl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-yl) propanoate monobenzenesulfonate

構造式:



分子式: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

分子量: 597.48

性状: 白色～微黄色の結晶性の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

## 22. 包装

アネレム®静注用 50 mg: 10 パイアル

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料: 非臨床試験(胎盤通過性)
- 2) 社内資料: 国内第Ⅰ相臨床試験
- 3) 社内資料: 非臨床試験(*in vitro*分布)
- 4) 社内資料: 非臨床試験(血球移行性)
- 5) 社内資料: 非臨床試験(薬物相互作用)
- 6) 社内資料: 非臨床試験(*in vitro*代謝)
- 7) 社内資料: 結合親和性の検討
- 8) 社内資料: 海外第Ⅰ相臨床試験(健康成人及び肝機能障害者を対象)
- 9) 社内資料: 海外第Ⅰ相臨床試験(末期腎不全者及び腎機能正常者を対象)
- 10) 社内資料: 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験
- 11) 社内資料: ラットにおける鎮静作用
- 12) 社内資料: ミニブタにおける鎮静作用
- 13) 社内資料: 代謝物の鎮静作用
- 14) 社内資料: 拮抗剤投与による鎮静作用
- 15) 社内資料: 海外第Ⅰ相臨床試験

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ムンディファーマ株式会社 お客様相談室

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

電話 0120-525-272

## 26. 製造販売業者等



製造販売元

**ムンディファーマ株式会社**

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

2019年●月作成  
不眠症治療薬

習慣性医薬品<sup>注1)</sup>，処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

日本標準商品分類番号

デエビゴ錠 2.5mg

デエビゴ錠 5mg

デエビゴ錠 10mg

〈レンボレキサント製剤〉

【貯法】 室温保存

【使用期限】 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠 2.5 mg	錠 5 mg	錠 10 mg
承認番号			
薬価収載	●年●月		
販売開始	●年●月		
国際誕生	●年●月		

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者〔レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある(「薬物動態」の項参照)。〕

【組成・性状】

1. 組成

錠 2.5 mg: 本剤は、1錠中にレンボレキサント 2.5 mg を含有する淡赤色のフィルムコーティング錠である。

添加物として酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。

錠 5 mg: 本剤は、1錠中にレンボレキサント 5 mg を含有する微黄色のフィルムコーティング錠である。

添加物として黄色三酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。

錠 10 mg: 本剤は、1錠中にレンボレキサント 10 mg を含有する橙色のフィルムコーティング錠である。

添加物として黄色三酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
デエビゴ錠 2.5mg	フィルムコーティング錠				淡赤色
		LCM 2.5	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1 127 3.3		
デエビゴ錠 5mg	フィルムコーティング錠				微黄色
		LCM 5	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1 127 3.3		

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
デエビゴ錠 10mg	フィルムコーティング錠				橙色
		LCM 10	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1 127 3.3		

【効能・効果】

不眠症

【用法・用量】

通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5 mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10 mg を超えないこととする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 効果不十分により、やむを得ず通常用量を超えて増量する場合には、1日1回10 mg までとすること。なお、通常用量を超えて増量する場合には、傾眠等の副作用が増加することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することとし、症状の改善に伴って減量に努めること。
2. 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。
3. 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のレンボレキサントの血漿中濃度が低下することがある(「薬物動態」の項参照)。〕
4. CYP3A を阻害する薬剤との併用により、レンボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強されるおそれがある。CYP3A を中程度又は強力に阻害する薬剤(フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラバミル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、併用する場合は1日1回2.5 mg とすること。〔「薬物動態」の項参照〕
5. 中等度肝機能障害患者では、レンボレキサントの血漿中濃度が上昇するため、1日1回5 mg を超えないこととし、慎重に投与すること。〔「慎重投与」, 「薬物動

態」の項参照)  
6.他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

**【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) ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者〔レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- (3) 重度の腎機能障害のある患者〔レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- (4) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5) 中等度及び重度の呼吸機能障害を有する患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。〕

**2.重要な基本的注意**

- (1) 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力、集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2) 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

**3.相互作用**

レンボレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル 等	本剤の作用を増強させるおそれがある。	レンボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを阻害し、レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン等	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	レンボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを誘導し、レンボレキサントの血漿中濃度を低下させるおそれがある。リファンピシンとの併用により、レンボレキサントのC <sub>max</sub> 及びAUC <sub>0-∞</sub> はそれぞれ92%及び97%減少した。〔「薬物動態」の項参照〕
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがある	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有する

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体等	め、慎重に投与すること	ため、相互に作用を増強させるおそれがある。
アルコール（飲酒）	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。	アルコールとの併用によりレンボレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。〔「薬物動態」の項参照〕

**4.副作用**

不眠症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された884例（日本人155例を含む）中249例（28.2%）に副作用が認められた。

主な副作用は、傾眠95例（10.7%）、頭痛37例（4.2%）、倦怠感27例（3.1%）等であった。（承認時）

**(1) その他の副作用**

	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	傾眠、頭痛	浮動性めまい、睡眠時麻痺	注意力障害	
精神障害		異常な夢、悪夢	幻覚、錯乱状態	
循環器			動悸	
消化器		悪心	口内乾燥、腹痛	
肝臓			ALT（GPT）上昇	
感覚器			回転性めまい、耳鳴	眼痛
その他	倦怠感	体重増加	食欲亢進、多汗症、血中トリグリセリド上昇、異常感、転倒、筋肉痛	

注）海外臨床試験でみられた副作用

**5.高齢者への投与**

高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

**6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳ラットに投与したとき、レンボレキサント及びその代謝物は乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7.小児等への投与

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

8.過量投与

(1) 徴候、症状

本剤の過量投与に関する情報は少ない。健康成人に本剤 75 mg までを投与した海外臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率が増加した。なお、10 mg を超えて投与した臨床試験においては、筋緊張低下、光視症、低酸素症、初期不眠症、冷感等が認められた。

(2) 処置

本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。(過量投与時の処置には、一般的な対症療法を行う。)

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【薬物動態】

1.血中濃度

日本人健康成人男性に本剤 2.5, 10, 25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの本剤 10 mg 投与時の投与後 14 日目の血漿中濃度推移を図 1 に、承認用量の範囲における初回投与時及び投与後 14 日目の薬物動態パラメータを表 1 に示した。レンボレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-24h)}$  は投与量の増加に伴い増加した。本剤 10 mg 投与時の投与後 14 日目における  $C_{max}$  は 70.2 ng/mL であり、投与後 3 時間及び 8 時間の血漿中レンボレキサント濃度はそれぞれ 31.4 及び 17.9 ng/mL であった<sup>9)</sup>。

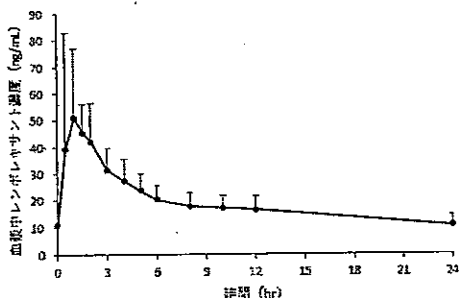


図 1 健康成人に本剤 10 mg を反復投与したときの投与後 14 日目の血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

表 1 本剤を反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与時期	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2.5	1 日目	10.0 (1.36)	1.5 (1.0-4.0)	54.8 (13.1)	-
	14 日目	13.2 (3.40)	1.3 (0.5-2.0)	95.6 (21.4)	50.6 (11.4)
10	1 日目	46.5 (25.8)	1.0 (0.5-6.0)	231 (40.2)	-
	14 日目	70.2 (30.2)	1.5 (0.5-2.0)	459 (110)	47.4 (13.9)

平均値 (標準偏差), ただし  $t_{max}$  は中央値 (最小値-最大値)  
2.5 mg 及び 10 mg : n=6

2.食事の影響 (外国人データ)

外国人健康成人 24 例に本剤 10 mg を単回経口投与したときのレンボレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-4)}$  の幾何平均値の比 (摂食下/絶食下) とその 90%信頼区間は, 0.771 [0.687, 0.866] 及び 1.18 [1.09, 1.28] であり, 絶食下と比較して摂食下では,  $C_{max}$  は 23%低下し,  $AUC_{(0-4)}$  は 18%増加した。また,  $t_{max}$  (中央値) は 2 時間遅延した。レンボレキサントの最終消失半減期 (平均値) は, 絶食下及び摂食下ではそれぞれ 50.8 時間及び 53.8 時間であった<sup>7)</sup>。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3.分布

血漿蛋白結合率 (*in vitro*, ヒト血漿) は 87.4~88.7% (検討濃度: 100~1000 ng/mL) であった<sup>9)</sup>。

4.代謝

レンボレキサントは主として代謝により消失し, M10 (N-オキシド体) のみが薬物総関連暴露量の 10%を超える (13%) 代謝物であった。レンボレキサントと比較して M10 の薬理作用の寄与は小さかった<sup>4)</sup>。

*In vitro* 代謝実験により, レンボレキサントの代謝には主に CYP3A が関与していることが示された。また, M10 は CYP3A を介した酸化代謝によって, レンボレキサントから生成することが示された<sup>6)</sup>。

5.排泄 (外国人データ)

外国人健康成人男性 8 例に <sup>14</sup>C 標識-レンボレキサント 10 mg を単回経口投与したとき, 投与した放射能の総回収率は 86.5%であり, 57.4%が糞中, 29.1%が尿中に排泄された<sup>9)</sup>。

6.特定の背景を有する患者 (外国人データ)

(1) 高齢者

健康高齢者 5 例 (66~76 歳) に本剤 25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 のレンボレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-24h)}$  の幾何平均値の比 (健康高齢者/健康成人) とその 90%信頼区間は, 1.18 [0.770, 1.79] 及び 1.12 [0.762, 1.64] であり, 健康成人と比較して高齢者では,  $C_{max}$  は 18%上昇し,  $AUC_{(0-24h)}$  は 12%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期 (平均値) は, 健康成人及び健康高齢者ではそれぞれ 49.6 時間及び 60.1 時間であった<sup>9)</sup>。また, 臨床第 I~III 相試験の健康成人及び不眠症患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果, レンボレキサントのみかけのクリアランスは高齢者 (65 歳以上) において 26%低値を示した<sup>10)</sup>。〔「高齢者への投与」の項参照〕

(2) 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝障害患者 (Child-Pugh スコア 5~6 及び 7~9) それぞれ 8 例に本剤 10 mg を単回投与したとき, レンボレキサントの  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-24h)}$  の幾何平均値の比 (肝障害患者/健康成人) とその 90%信頼区間は,  $C_{max}$  は, それぞれ 1.58 [1.18, 2.11] 及び 1.22 [0.915, 1.63],  $AUC_{(0-24h)}$  は, 1.25 [0.880, 1.78] 及び 1.54 [1.06, 2.22] であり, 健康成人と比較して軽度及び中等度の肝障害患者では,  $C_{max}$  は, それぞれ 58%及び 22%上昇し,  $AUC_{(0-24h)}$  は, 25%及び 54%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期 (平均値) は, 健康成人, 軽度及び中等度の肝障害患者ではそれぞれ 69.0 時間, 78.7 時間及び 108 時間であった。また, 主代謝物である M10 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-24h)}$  の幾何平均値の比 (肝障害患者/健康成人) とその 90%信頼区間は,  $C_{max}$  はそれぞれ 0.947 [0.684, 1.31] 及び 0.766

[0.552, 1.06],  $AUC_{(0-12)}$ は0.950 [0.703, 1.28] 及び 1.04 [0.754, 1.42] であり、健康成人と比較して軽度及び中等度の肝障害患者では、 $C_{max}$ はやや低い値を示したが、 $AUC_{(0-12)}$ は類似していた。M10の最終消失半減期(平均値)は、健康成人、軽度及び中等度の肝障害患者ではそれぞれ 64.3 時間、66.6 時間及び 91.2 時間であった。重度肝障害患者(Child-Pugh スコア 10~15)での薬物動態は検討していない<sup>10)</sup>。【「禁忌」及び「慎重投与」の項参照】

(3) 腎機能障害患者

重度の腎障害患者(MDRD式に基づく推算糸球体濾過量[eGFR]が15~29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 8例に本剤10 mgを単回投与したとき、レンボレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(腎障害患者/健康成人)とその90%信頼区間は、1.05 [0.774, 1.42] 及び 1.50 [1.13, 1.99] であり、健康成人と比較して重度の腎障害患者では、 $C_{max}$ は5%上昇し、 $AUC_{(0-12)}$ は50%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期(平均値)は、健康成人及び重度の腎障害患者ではそれぞれ 70.0 時間及び 74.8 時間であった。また、主代謝物であるM10の $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(腎障害患者/健康成人)とその90%信頼区間は、0.725 [0.481, 1.09] 及び 1.36 [0.982, 1.90] であり、健康成人と比較して重度の腎障害患者では、 $C_{max}$ は28%低下し、 $AUC_{(0-12)}$ は36%増加した。M10の最終消失半減期(平均値)は、健康成人及び重度の腎障害患者ではそれぞれ 64.0 時間及び 64.7 時間であった<sup>10)</sup>。【「慎重投与」の項参照】

7. 薬物相互作用(外国人データ)

(1) イトラコナゾール

健康成人15例にイトラコナゾール200 mgを1日1回反復投与時に本剤10 mgを単回投与したときのレンボレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(併用時/単回投与時)とその90%信頼区間は、1.36 [1.18, 1.57] 及び 3.70 [3.18, 4.31] であり、単回投与時と比較して併用時では、 $C_{max}$ は36%上昇し、 $AUC_{(0-12)}$ は270%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期(平均値)は、単回投与時及び併用時ではそれぞれ 54.4 時間及び 118 時間であった。また、M10の $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(併用時/単回投与時)とその90%信頼区間は、0.130 [0.107, 0.158] 及び 0.626 [0.465, 0.844] であった。M10の最終消失半減期(平均値)は、単回投与時及び併用時ではそれぞれ 48.1 時間及び 150 時間であった<sup>10)</sup>。【「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「相互作用」の項参照】

(2) フルコナゾール

健康成人14例にフルコナゾール200 mgを1日1回反復投与時に本剤10 mgを単回投与したときのレンボレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(併用時/単回投与時)とその90%信頼区間は、1.62 [1.34, 1.97] 及び 4.17 [3.83, 4.55] であり、単回投与時と比較して併用時では、 $C_{max}$ は62%上昇し、 $AUC_{(0-12)}$ は317%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期(平均値)は、単回投与時及び併用時ではそれぞれ 55.4 時間及び 99.5 時間であった。また、M10の $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(併用時/単回投与時)とその90%信頼区間は、

0.580 [0.513, 0.657] 及び 2.33 [1.73, 3.14] であった。M10の最終消失半減期(平均値)は、単回投与時及び併用時ではそれぞれ 45.5 時間及び 78.6 時間であった<sup>10)</sup>。【「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「相互作用」の項参照】

(3) リファンピシシ

健康成人15例にリファンピシシ600 mgを1日1回反復投与時に本剤10 mgを単回投与したときのレンボレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(併用時/単回投与時)とその90%信頼区間は、0.085 [0.067, 0.107] 及び 0.034 [0.026, 0.045] であり、単回投与時と比較して併用時では、 $C_{max}$ は92%低下し、 $AUC_{(0-12)}$ は97%減少した。レンボレキサントの最終消失半減期(平均値)は、単回投与時及び併用時ではそれぞれ 45.6 時間及び 10.8 時間であった。また、M10の $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(併用時/単回投与時)とその90%信頼区間は、1.00 [0.884, 1.13] 及び 0.127 [0.112, 0.145] であった。M10の最終消失半減期(平均値)は、単回投与時及び併用時ではそれぞれ 39.4 時間及び 4.07 時間であった<sup>10)</sup>。【「相互作用」の項参照】

(4) ミダゾラム

健康成人28例に本剤10 mgを1日1回反復投与時にミダゾラム2 mgを単回投与したときのミダゾラムの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(併用時/単回投与時)とその90%信頼区間は、1.13 [1.03, 1.24] 及び 1.13 [1.02, 1.25] であり、単回投与時と比較して併用時では、 $C_{max}$ は13%上昇し、 $AUC_{(0-12)}$ は13%増加した。ミダゾラムの最終消失半減期(平均値)は、単回投与時及び併用時ではそれぞれ 4.00 時間及び 4.21 時間であった<sup>10)</sup>。

(5) アルコール

健康成人21例に本剤10 mgを単回投与時にアルコールを併用したとき、相加的な認知機能低下がみられた。また、アルコール併用によりレンボレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ の幾何平均値の比(併用時/単回投与時)とその90%信頼区間は、1.35 [1.14, 1.60] 及び 1.70 [1.54, 1.89] であり、単回投与時と比較して併用時では、 $C_{max}$ は35%上昇し、 $AUC_{(0-12)}$ は70%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期(平均値)は、単回投与時及び併用時ではそれぞれ 33.9 時間及び 29.9 時間であった<sup>10)</sup>。【「相互作用」の項参照】

(注) 本剤の承認最大用量は10 mgである。

【臨床成績】

1. 第III相臨床試験(303試験)

国際共同303試験は、不眠症患者(949例、うち日本人161例。成人[18~64歳]687例、高齢者[65歳以上]262例)を対象とした、無作為化、二重盲検、並行群間試験であり、プラセボを対照とした6ヵ月間の投与第1期、その後の全ての被験者が本剤を服薬する6ヵ月間の投与第2期から構成された。投与第1期において、睡眠日誌を用いて主観的に評価した入眠潜伏時間、睡眠効率及び中途覚醒時間は、それぞれ、表2、表3及び表4の通りであり、本剤5 mg及び10 mg投与時ではプラセボ投与時と比較して、投与6月時(主要評価時点)において統計学的な有意差が認められた<sup>10)</sup>。

表2 主観評価による睡眠潜時 (国際共同 303 試験)

評価時期	プラセボ群 318例	本剤 5 mg 群 316例	本剤 10 mg 群 315例
ベースライン			
中央値 (分)	55.86	53.57	55.71
最初の7日 (夜) ベースラインからの変化			
中央値 (分)	-3.00	-11.00	-12.21
最小二乗幾何平均値の比*	0.931	0.728	0.701
プラセボとの比**	—	0.781	0.752
[95%信頼区間]	—	[0.725, 0.842]	[0.698, 0.811]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化			
中央値 (分)	-7.14	-13.71	-19.86
最小二乗幾何平均値の比*	0.786	0.637	0.605
最小二乗幾何平均値の比**	—	0.810	0.770
[95%信頼区間]	—	[0.735, 0.893]	[0.698, 0.848]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化			
中央値 (分)	-11.43	-21.81	-28.21
最小二乗幾何平均値の比*	0.618	0.453	0.433
最小二乗幾何平均値の比**	—	0.732	0.701
[95%信頼区間]	—	[0.636, 0.843]	[0.607, 0.810]

\*評価時期/ベースライン

\*\*最小二乗幾何平均値の比 (本剤/プラセボ)

表3 主観評価による睡眠効率 (国際共同 303 試験)

評価時期	プラセボ群 318例	本剤 5 mg 群 316例	本剤 10 mg 群 315例
ベースライン			
平均値 (%)	61.34	63.14	62.03
最初の7日 (夜) ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	2.097	6.396	7.889
プラセボとの差* (%)	—	4.299	5.793
[95%信頼区間]	—	[2.638, 5.961]	[4.133, 7.452]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	5.536	7.763	9.151
プラセボとの差* (%)	—	2.227	3.615
[95%信頼区間]	—	[0.307, 4.146]	[1.635, 5.595]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	9.640	14.189	14.307
プラセボとの差* (%)	—	4.549	4.667
[95%信頼区間]	—	[2.236, 6.861]	[2.373, 6.960]

\*最小二乗平均値の差 (本剤-プラセボ)

表4 主観評価による中途覚醒時間 (国際共同 303 試験)

評価時期	プラセボ群 318例	本剤 5 mg 群 316例	本剤 10 mg 群 315例
ベースライン			
平均値 (分)	132.49	132.77	136.83
最初の7日 (夜) ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	-4.770	-19.098	-21.489
プラセボとの差* (分)	—	-14.328	-16.720
[95%信頼区間]	—	[-21.411, -7.245]	[-23.813, -9.626]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	-17.178	-22.692	-24.183
プラセボとの差* (分)	—	-5.514	-7.005
[95%信頼区間]	—	[-13.568, 2.540]	[-15.098, 1.088]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	-29.276	-46.750	-41.947
プラセボとの差* (分)	—	-17.474	-12.671
[95%信頼区間]	—	[-27.306, -7.643]	[-22.378, -2.964]

\*最小二乗平均値の差 (本剤-プラセボ)

## 2. 臨床薬理試験

### (1) 自動車運転能力に対する影響 (106 試験)

健康成人男女 24 例 (うち、日本人 1 例。年齢中央値 49 歳) 及び健康高齢者男女 24 例 (年齢中央値 67 歳) を対象に、本剤 5 又は 10 mg を就寝前に投与し、翌朝 (投与約 9 時間後) の自動車運転能力に対する影響について検討した。本剤 5 又は 10 mg の単回投与及び 8 日間反復投与において、10 mg 投与時では 5 mg 投与時より運転能力の軽微な低下が認められたものの、健康成人及び健康高齢者いずれにおいても、プラセボと比較して本剤で統計学的に有意な運転能力に対する影響は認められなかった<sup>17)</sup>。

### (2) 夜間及び翌朝の平衡機能及び認知機能等に対する影響 (108 試験) (304 試験) (外国人データ)

健康被験者 (55 歳以上) に本剤 5 又は 10 mg を就寝前に投与し、夜間起床時 (本剤投与約 4 時間後) 及び翌朝起床時 (本剤投与約 8 時間後) における平衡機能及び認知機能 (注意力、記憶力) 等に対する影響を検討した。投与 4 時間後には、本剤 5 及び 10 mg でプラセボと比較してふらつきが増加が、10 mg でプラセボと比較して注意力及び記憶力の低下が認められた。また、不眠症患者 (55 歳以上) に本剤 5 又は 10 mg を就寝前に投与したとき、翌朝起床時 (本剤投与約 8 時間後) に、本剤 5 及び 10 mg でプラセボと比較して注意力の低下が認められた<sup>18)19)</sup>。

### (3) 呼吸機能への影響 (102 試験) (外国人データ)

健康成人及び健康高齢者に本剤 10 又は 25 mg を投与したとき、睡眠時 SpO<sub>2</sub> に対する影響はプラセボと同程度であった。軽度閉塞性睡眠時無呼吸患者に本剤 10 mg を単回及び反復投与したとき、無呼吸低呼吸指数はプラセボと同程度であった<sup>20)</sup>。〔慎重投与〕の項参照

### (4) 薬物乱用に対する影響 (103 試験) (外国人データ)

健康成人の薬物乱用経験者 (39 例) に本剤 10, 20 又は 30 mg を投与したとき、本剤の薬物嗜好性及びその他の乱用傾向に関する主観的評価は、プラセボより高く、ゾルピデム 30 mg 及びスボレキサン 40 mg と同程度であった<sup>21)</sup>。

(注) 本剤の承認最大用量は 10 mg である。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

レンボレキサントのヒトオレキシン 1 (OX<sub>1</sub>) 及びオレキシン 2 (OX<sub>2</sub>) 受容体に対するカルシウム流入試験の K<sub>i</sub> 値はそれぞれ 8.1 及び 0.48 nmol/L であった<sup>22)</sup>。また、ヒト血漿中の代謝物 (M10) のオレキシン受容体への結合は、未変化体と同程度であった<sup>23)</sup>。レンボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシン A 及び B の OX<sub>1</sub> 及び OX<sub>2</sub> 受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられる。

### 2. 睡眠に対する作用

ラットにおいて、入眠潜時の短縮及び総睡眠時間の増加が認められた。また、総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合に影響は認められなかった<sup>24)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

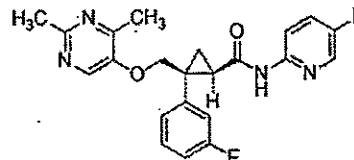
一般名: レンボレキサント (Lemborexant)

化学名: (1R,2S)-2-[[[2,4-ジメチルピリジン-5-イル)オキシ]メチル]-2-(3-フルオロフェニル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 410.42

構造式:



性状：白色の粉末である。  
メタノール又はベンジルアルコールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点：177°C  
分配係数：3.7

#### 【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】

デエビゴ錠 2.5 mg.....100錠 (PTP10T×10)  
デエビゴ錠 5 mg.....100錠 (PTP10T×10)  
デエビゴ錠 10 mg.....100錠 (PTP10T×10)

#### 【主要文献】

文献請求番号

- 1) 社内資料：外国 003 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.4)
- 2) 社内資料：外国 008 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.10)
- 3) In vitro 血漿タンパク結合率 (○年○月○日承認, CTD2.6.4.4.3)
- 4) 代謝物の分析 (in vivo) (○年○月○日承認, CTD2.6.4.5.1.2)
- 5) 代謝物の薬理作用の寄与 (○年○月○日承認, CTD2.6.4.9)
- 6) 代謝に関与する CYP の同定 (○年○月○日承認, CTD2.6.4.5.4)
- 7) 推定代謝経路 (○年○月○日承認, CTD2.6.4.5.2)
- 8) マスバランス試験 (外国 007 試験) (○年○月○日承認, CTD2.7.2.2.2.1.3)
- 9) 社内資料：外国 002 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.3)
- 10) 社内資料：薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 (○年○月○日承認, CTD2.7.2.3.4)
- 11) 社内資料：外国 104 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.7)
- 12) 社内資料：外国 105 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.8)
- 13) 社内資料：外国 004 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.9)
- 14) 社内資料：外国 012 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.12)
- 15) 社内資料：外国 009 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.11)
- 16) 社内資料：国際共同 303 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.18)
- 17) Vermeeren, A. et al. : Sleep, 42, 4 (2019)
- 18) 社内資料：外国 108 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.13)
- 19) 社内資料：外国 304 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.4.5.8.2.2)
- 20) 社内資料：外国 102 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.6)
- 21) 社内資料：外国 103 試験 (○年○月○日承認, CTD2.7.6.14)
- 22) 社内資料：カルシウム動員試験 (○年○月○日承認, CTD2.6.2.2.1.3.2)
- 23) 社内資料：代謝物のヒト OX<sub>1</sub>R 及び OX<sub>2</sub>R に対する結合

性 (○年○月○日承認, CTD2.6.2.2.1.4)  
24) Beuckmann, CT. et al. : Sleep, 42, 6 (2019)

#### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhc ホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

20YY年M月作成(第1版)

貯法: 室温保存  
有効期間: 3年

選択的尿酸再吸収阻害薬  
-高尿酸血症治療剤-  
ドチヌラド

	承認番号	販売開始
0.5 mg		
1 mg		
2 mg		

規制区分

処方箋医薬品<sup>注</sup>

ユリス<sup>®</sup>錠 0.5 mg  
ユリス<sup>®</sup>錠 1 mg  
ユリス<sup>®</sup>錠 2 mg

URECE<sup>®</sup> Tablets 0.5 mg, 1 mg, 2 mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ユリス錠 0.5 mg	ユリス錠 1 mg	ユリス錠 2 mg
有効成分	1錠中 ドチヌラド 0.5 mg	1錠中 ドチヌラド 1 mg	1錠中 ドチヌラド 2 mg
添加剤	乳糖水和物、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒプロメロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム		乳糖水和物、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒプロメロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ユリス錠 0.5 mg	ユリス錠 1 mg	ユリス錠 2 mg
剤形	錠剤		
色調・性状	白色～淡黄白色、素錠	白色～淡黄白色、片面に割線を有する素錠	ごくうすい紅色、片面に割線を有する素錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	約 6.5 mm	約 8.0 mm
	厚さ	約 2.8 mm	約 3.8 mm
質量	約 100 mg	約 200 mg	約 200 mg
識別コード	FY321	FY322	FY323

4. 効能又は効果  
痛風、高尿酸血症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、病型、最新の治療指針等を参考に患者を選択すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5 mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回2 mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回4 mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎(痛風発作)が誘発されることがあるので、本剤の投与は0.5 mg 1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に1 mg 1日1回、投与開始から6週間以降に2 mg 1日1回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。[8.1、17.1.1-17.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎(痛風発作)発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎(痛風発作)を増悪させるおそれがある。本剤投与前に痛風関節炎(痛風発作)が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎(痛風発作)が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。[7. 参照]

8.2 本剤の薬理作用により特に投与初期に尿酸排泄量が増大することから、尿が酸性の場合には、患者に尿路結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛等の症状を起こす可能性があるため、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。8.3 他の尿酸排泄促進薬において重篤な肝障害が報告されていることから、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 尿路結石を伴う患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の薬理作用から、尿中尿酸排泄量の増大により、尿路結石の症状を悪化させるおそれがある。なお、臨床試験では、尿路結石を伴う患者への投与は行われていない。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者(eGFRが30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満)

他剤での治療を考慮すること。本剤は腎近位尿管において作用するため、腎機能障害の程度に応じて、有効性が減弱する可能性がある。特に、乏尿又は無尿の患者においては、有効性が期待できないことから、本剤の投与は避けること。

なお、臨床試験では、eGFRが30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の患者は除外されている。

9.3 肝機能障害患者

慎重な経過観察を行うこと。他の尿酸排泄促進薬では重篤な肝障害が認められている。

なお、臨床試験では、重篤な肝疾患を有する患者、AST又はALT 100 IU/L以上の患者は除外されている。[8.3 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット及びウサギ）で、臨床曝露量の約 1053 倍及び約 174 倍に相当する用量で骨格変異が認められた<sup>1)</sup>。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、本剤が乳汁中に移行することが報告されている<sup>2)</sup>。

## 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
ピラジナミド	本剤の効果が減弱する可能性がある。	ピラジナミドが腎尿管における尿酸の分泌を抑制することが知られており、本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある。
サリチル酸製剤 アスピリン等		サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られており、本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある。

## 11. 副作用

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

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
胃腸			軟便
肝及び胆道系			γ-GTP 増加
筋及び骨格系	痛風関節炎	関節炎、四肢不快感	関節痛
腎及び泌尿器系			腎結石、腎石灰沈着症、尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中アルブミン陽性

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

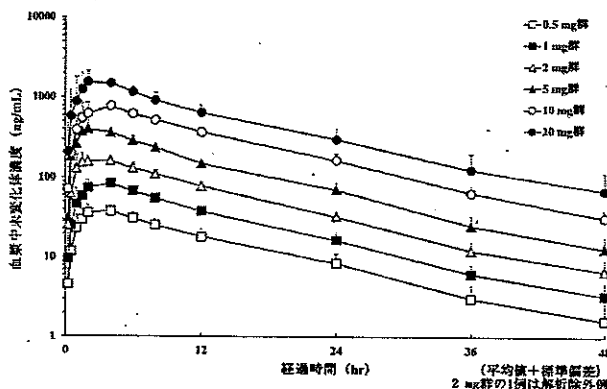
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性（36例）にドチヌラド0.5、1、2、5、10、20 mgを絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下に示す。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12hr</sub>は用量依存的に増加し、線形性が認められた<sup>3)</sup>。

なお、本剤の承認された最大投与量は、ドチヌラドとして1回4 mgを1日1回である。



投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12hr</sub> (ng·hr/mL)
0.5 mg (n=6)	41.53±4.51	2.67±1.03	9.67±1.77	612.53±134.12
1 mg (n=6)	89.18±10.78	3.33±1.03	9.60±1.27	1276.01±189.17
2 mg (n=5)	175.22±33.01	3.10±1.24	9.53±1.11	2599.01±381.12
5 mg (n=6)	447.82±72.63	2.00±1.10	9.27±1.10	5525.68±419.02
10 mg (n=6)	858.18±136.26	3.25±1.17	9.87±0.83	12126.04±1204.32
20 mg (n=6)	1783.63±351.53	2.25±1.41	10.65±2.85	23397.97±7054.80

(平均値±標準偏差)  
2 mg群の1例は解析除外例

### 16.1.2 反復投与

健康成人男性（6例）にドチヌラド1回4 mgを1日1回、摂食下で7日間反復経口投与したときの薬物動態学的パラメータを以下に示す。血漿中未変化体濃度は投与4日目には定常状態に達し、蓄積性は認められなかった<sup>4)</sup>。

投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	累積係数
1	366.50 ±81.19	3.33 ±0.52	11.14 ±1.56	4024.16 ±758.92	-
4	416.33 ±77.74	2.67 ±1.21	11.27 ±1.22	5052.31 ±1073.14	-
7	420.67 ±54.21	3.17 ±0.75	9.87 ±1.20	4871.26 ±890.21	0.97 ±0.07

累積係数【投与7日目のAUC<sub>0-24hr</sub>/投与4日目のAUC<sub>0-24hr</sub>】  
(平均値±標準偏差)

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性（12例）にドチヌラド4 mgを摂食下で単回経口投与したとき、絶食下投与と比較してC<sub>max</sub>は僅かに減少、T<sub>max</sub>は延長したが、AUC<sub>0-12hr</sub>は食事の影響を受けなかった<sup>5)</sup>。

投与条件	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12hr</sub> (ng·hr/mL)
絶食下 (n=12)	296.48±37.26	2.58±0.87	9.35±0.89	3722.65±654.35
摂食下 (n=12)	261.59±52.19	3.91±1.51	9.05±1.09	3672.00±689.34

(平均値±標準偏差)

## 16.3 分布

### 16.3.1 分布容積

健康成人男性（6例）に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1 mgを絶食下で単回経口投与したときの分布容積は14.75 Lであった<sup>6)</sup>。

### 16.3.2 蛋白結合率

ドチヌラドのヒト血漿蛋白結合率は99.2~99.4%、ヒト血球移行は認められなかった<sup>7)</sup> (in vitro)。

## 16.4 代謝

ドチヌラドは主にUGT及びSULTによりグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体に代謝された。

健康成人男性（6例）に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1 mgを絶食下で単回経口投与したときの主な代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった<sup>8)</sup>。

グルクロン酸抱合体生成にはUGT1A1、1A3、1A9及び2B7など、硫酸抱合体生成にはSULT1B1及び1A3など、それぞれ複数の分子種の関与が認められた<sup>8)</sup> (in vitro)。

ドチヌラドはCYP2C9に対し阻害作用を示した(Ki値10.4 μmol/L)が、それ以外の分子種(CYP1A1、2A6、2B6、2C19、2D6、2E1及び3A4)はいずれも阻害しなかった(IC<sub>50</sub>>100 μmol/L)<sup>9)</sup>。また、UGT1A1及び2B15に対し、阻害作用を示した(Ki値10.0及び16.6 μmol/L)が、その他の分子種(UGT1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10及び2B17)はいずれも阻害しなかった(IC<sub>50</sub>>50 μmol/L)<sup>10)</sup> (in vitro)。ドチヌラドはヒト肝細胞においてCYP2B6に対しmRNA発現誘導作用を示したが、CYP1A2及び3A4には誘導作用は示さなかった<sup>9)</sup> (in vitro)。これらの作用はいずれも臨床用量において相互作用が生じる可能性は低い。

## 16.5 排泄

健康成人男性（6例）に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1 mgを絶食下で単回経口投与したときの尿糞呼気中放射能排泄率は、投与後168時間までに

尿中に投与量の86.38%、糞中に7.93%、投与後72時間までに呼気中に5.02%であった<sup>6)</sup>。

ドチヌラドはBCRP (ABCG2)、OAT1、OAT3及びOATP1B1で阻害作用を示し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ、74.7、1.87、2.61及び11.5 μmol/Lであったが、MDR1、OCT2、OATP1B3、MATE1及びMATE2-Kは阻害しなかった。いずれもドチヌラドの臨床用量において薬物トランスポーターに影響する可能性は低い<sup>11)</sup> (in vitro)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害者

軽度及び中等度腎機能障害被験者(各6例)及び腎機能正常被験者(6例)にドチヌラド1 mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>12)</sup>。

腎機能	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·hr/mL)
正常 (n=6)	85.67±10.65	3.50±0.55	8.75±1.80	1157.32±269.46
軽度障害 (n=6)	88.73±22.74 [1.01; 0.79 ~1.28]	3.00±1.67	10.29±1.50	1366.57±427.94 [1.15; 0.84 ~1.59]
中等度障害 (n=5)	88.38±14.39 [1.03; 0.87 ~1.21]	2.60±0.55	10.95±2.17	1428.54±379.58 [1.22; 0.90 ~1.66]

(平均値±標準偏差)

[ ] : 正常に対する幾何平均比及び90%信頼区間  
中等度障害の1例は解析除外例

正常: eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、軽度障害: 60 ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、中等度障害: 30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

#### 16.6.2 肝機能障害者

軽度(6例)、中等度(9例)及び重度(3例)肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者(6例)にドチヌラド4 mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>13)</sup>。

肝機能	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·hr/mL)
正常 (n=6)	339.15±28.57	2.67±1.03	10.80±0.55	4761.81±369.35
軽度障害 (n=6)	289.88±65.03 [0.840; 0.674 ~1.047]	2.17±1.17	10.50±2.42	4234.01±950.16 [0.872; 0.684 ~1.112]
中等度障害 (n=9)	280.34±87.91 [0.798; 0.653 ~0.976]	2.44±1.01	10.75±2.28	4327.09±1249.48 [0.879; 0.704 ~1.098]
重度障害 (n=3)	255.23±46.06 [0.747; 0.570 ~0.979]	1.33±0.58	9.82±2.47	3757.37±1343.74 [0.758; 0.704 ~1.098]

(平均値±標準偏差)

[ ] : 正常に対する幾何平均比及び90%信頼区間

軽度障害: Child-Pugh分類A (Child-Pughスコア5~6)、中等度障害: Child-Pugh分類B (Child-Pughスコア7~9)、重度障害: Child-Pugh分類C (Child-Pughスコア10~15)

#### 16.6.3 高齢者

非高齢者男性(20歳以上35歳以下の6例)及び高齢者男性(65歳以上の6例)、非高齢者女性(20歳以上35歳以下の6例)及び高齢者女性(65歳以上の6例)にドチヌラド1 mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>14)</sup>。

投与群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·hr/mL)	
男性	高齢者 (n=6)	93.30±16.07 [0.93; 0.76 ~1.15]	2.00±0.63	9.28±1.05	1209.38±290.88 [0.84; 0.67 ~1.06]
	非高齢者 (n=6)	100.92±21.20	2.17±0.75	10.31±1.27	1424.76±242.34
女性	高齢者 (n=6)	112.07±12.66 [0.98; 0.80 ~1.21]	2.17±0.75	10.92±1.19	1797.95±357.84 [0.98; 0.80 ~1.21]
	非高齢者 (n=6)	116.15±26.67	2.83±0.98	10.47±0.31	1832.67±345.74

(平均値±標準偏差)

[ ] : 幾何平均比(高齢者男女/非高齢者男女)及び90%信頼区間

### 16.7 薬物相互作用

健康成人男性(12例)にドチヌラド4 mgを摂食下で単回経口投与したとき、及びオキサプロジン600 mgを1日1回、摂食下で5日間反復経口投与後、6日目にオキサプロジン600 mg及びドチヌラ

ド4 mgを摂食下で経口併用投与したときのドチヌラドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>15)</sup>。

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·hr/mL)
ドチヌラド 単独 (n=12)	270.77±26.61	3.67±0.78	9.85±1.06	3845.95±578.70
オキサプロ ジン併用 (n=11)	266.11±27.01 [0.982; 0.945 ~1.021]	3.64±0.81	11.89±1.33	4487.36±480.21 [1.165; 1.114 ~1.219]

(平均値±標準偏差)

[ ] : ドチヌラド単独投与に対する比の幾何平均及び90%信頼区間  
併用の1例は中止例

### 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(ベンズプロマロン対照)

痛風を含む高尿酸血症患者(尿酸産生過剰型を除く)201例を対象として、ベンズプロマロン対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を0.5 mg/日から開始し、投与開始2週後に1 mg/日、6週後に2 mg/日へ段階的に増量し、以降、14週後まで用量を維持した。ベンズプロマロンは25 mg/日から開始し、投与開始2週後に50 mg/日へ増量し、14週後まで用量を維持した。投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率(主要評価項目)は下表のとおりであった。投与終了時の血清尿酸値低下率において、本剤2 mg/日群のベンズプロマロン50 mg/日に対する非劣性が示された(非劣性マージンは-10%)。投与終了時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率(副次評価項目)は、本剤群が86.27%(88/102例)、ベンズプロマロン群が83.67%(82/98例)であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率(%)

投与群	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 低下率(%)	低下率の群間差 [95%信頼区間](%)
本剤 2 mg/日 (n=102)	8.90 ±1.16	45.92 ±11.94	2.05 [-1.27~5.37]
ベンズプロ マロン 50 mg/日 (n=98)	8.92 ±1.28	43.87 ±11.84	

(平均値±標準偏差)

ベンズプロマロン群の1例は解析除外例

副作用の発現頻度は本剤群で14.7%(15/102例)、ベンズプロマロン群で15.2%(15/99例)であった。主な副作用は、本剤群では痛風関節炎7.8%(8/102例)、関節炎2.9%(3/102例)、ベンズプロマロン群では痛風関節炎5.1%(5/99例)、AST増加2.0%(2/99例)及びALT増加2.0%(2/99例)であった。各投与期間での痛風関節炎の発現率は下表のとおりであった<sup>16)</sup>。[5、7、参照]

痛風関節炎の発現率(%) (発現例数/対象例数)

投与群	0~2週 以下	2週超 6週以下	6週超 14週以下
本剤 2 mg/日	1.0 (1/102) (0.5 mg/日)	2.9 (3/102) (1 mg/日)	4.0 (4/100) (2 mg/日)
ベンズプロマロン 50 mg/日	0.0 (0/99) (25 mg/日)	2.0 (2/99) (50 mg/日)	3.1 (3/98) (50 mg/日)

##### 17.1.2 国内第III相試験(フェブキソスタット対照)

痛風を含む高尿酸血症患者(尿酸産生過剰型を除く)201例を対象として、フェブキソスタット対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を0.5 mg/日から開始し、投与開始2週後に1 mg/日、6週後に2 mg/日へ段階的に増量し、以降、14週後まで用量を維持した。フェブキソスタットは10 mg/日から開始し、投与開始2週後に20 mg/日、6週後に40 mg/日へ増量し、14週後まで用量を維持した。

投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率(主要評価項目)は下表のとおりであった。投与終了時の血清尿酸値低下率において、本剤2 mg/日群のフェブキソスタット40 mg/日に対する非劣性が示された(非劣性マージンは-10%)。投与終了時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率(副次評価項目)は、本剤群が84.8%(84/99例)、フェブキソスタット群が88.0%(88/100例)であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率 (%)

投与群	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 低下率 (%)	低下率の群間差 [95%信頼区間] (%)
本剤 2 mg/日 (n=99)	8.61 ±1.05	41.82 ±11.47	-2.17 [-5.26~0.92]
フェブキシ ンスタット 40 mg/日 (n=100)	8.67 ±1.06	44.00 ±10.63	

(平均値±標準偏差)

本剤群の1例、フェブキシンスタット群の1例は解析除外例  
副作用の発現頻度は本剤群で17.2% (17/99例)、フェブキシ  
ンスタット群で19.8% (20/101例)であった。主な副作用は、フェブキシ  
ンスタット群では痛風関節炎5.0% (5/101例)、尿中β<sub>2</sub>ミクログロ  
ブリン増加4.0% (4/101例)であった。なお、本剤群では、1% (1/99  
例)以下の副作用のみであった。各投与期間での痛風関節炎の発現  
率は下表のとおりであった<sup>17)</sup>。[5.、7.参照]

痛風関節炎の発現率 (%) (発現例数/対象例数)

投与群	0~2週 以下	2週超 6週以下	6週超 14週以下
	本剤 2 mg/日 (0.5 mg/日)	0.0 (0/99)	1.0 (1/99)
フェブキシ ンスタット 40 mg/日 (10 mg/日)	0.0 (0/101)	3.0 (3/99)	2.1 (2/96)

### 17.1.3 国内第III相長期投与試験

痛風を含む高尿酸血症患者 (尿酸産生過剰型を除く) 330例を対象  
として、長期投与試験を行った。本剤を0.5 mg/日から開始し、投  
与開始2週後に1 mg/日、6週後に2 mg/日へ段階的に増量した。  
投与開始14週後に血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えていた場合は投  
与開始18週後から4 mg/日へ増量し、以降34週後又は58週後ま  
で用量を維持した。

投与前値からの血清尿酸値低下率は、34週間投与では2 mg/日で  
46.73%、4 mg/日で54.92%、58週間投与では2 mg/日で47.17%、4 mg/  
日で57.35%であった。血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は、34  
週間投与では2 mg/日で89.11% (229/257例)、4 mg/日で97.50%  
(39/40例)、58週間投与では2 mg/日で91.30% (84/92例)、4 mg/  
日で100.00% (13/13例)であった。

副作用の発現頻度は21.8% (72/330例)であった。主な副作用は痛  
風関節炎12.7% (42/330例)、関節炎2.1% (7/330例)及び四肢不  
快感2.1% (7/330例)であった<sup>18)</sup>。[5.、7.参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ドチヌラドは腎臓における尿酸の再吸収に関与するトランスポー  
ターであるURAT1を選択的に阻害することにより、糸球体で過さ  
れた尿酸の尿中排泄を促進し、血中尿酸値を低下させる。

### 18.2 URAT1阻害作用

ドチヌラドはヒトURAT1発現細胞において尿酸取り込みを阻害し、  
そのIC<sub>50</sub>値は0.0372 μmol/Lであった<sup>19)</sup>。また、血液中から消  
化管や尿細管への尿酸の分泌に関与するトランスporterである  
BCRP (ABCG2)、OAT1及びOAT3に対する阻害作用について、ヒト  
ABCG2、OAT1及びOAT3発現細胞を用いて検討した結果、IC<sub>50</sub>値は  
それぞれ4.16、4.08及び1.32 μmol/Lであり、ドチヌラドは  
URAT1に対する選択性の高い尿酸再吸収阻害薬であることが示唆  
された<sup>20)</sup> (in vitro)。

### 18.3 血中尿酸値低下作用

フサオマキザルにドチヌラドを1.5及び30 mg/kg単回経口投与し  
た結果、用量依存的に血漿中尿酸値が低下し、尿中尿酸排泄率が増  
加した<sup>21)</sup> (in vivo)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

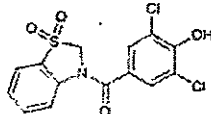
一般的名称：ドチヌラド (Dotinurad)

化学名：(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl) (1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ<sup>6</sup>-  
1,3-benzothiazol-3-yl)methanone

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S

分子量：358.20

化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。本品はエタノール  
(99.5)又はメタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。  
融点：約214° C

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈ユリス錠0.5 mg〉 100錠 [10錠 (PTP) ×10]  
〈ユリス錠1 mg〉 100錠 [10錠 (PTP) ×10]  
〈ユリス錠2 mg〉 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

## 23. 主要文献

- 社内資料：生殖発生毒性試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.6.6.6)
- 社内資料：妊娠動物の組織分布 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.6.4.4)
- 社内資料：健康成人における単回投与試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：健康成人における反復投与試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.4)
- 社内資料：健康成人における食事の影響試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.1)
- 社内資料：マスパランス試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.5)
- 社内資料：血漿蛋白結合率及び血球移行性 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：UGT及びSULT分子種による代謝試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：CYP阻害及び誘導作用 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：UGT阻害作用 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：薬物トランスポーター阻害作用 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：腎機能障害者における臨床薬理試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.6)
- 社内資料：肝機能障害者における臨床薬理試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.7)
- 社内資料：高齢者男女における臨床薬理試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.8)
- 社内資料：健康成人における薬物相互作用試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.9)
- 社内資料：第III相ベンズプロマロン対照試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.15)
- 社内資料：第III相フェブキシンスタット対照試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.16)
- 社内資料：第III相長期投与試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD 2.7.6.17)
- 社内資料：ヒトURAT1発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD M2.6.2.2)
- 社内資料：ヒトABCG2、OAT1及びOAT3発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD M2.6.2.2)
- 社内資料：フサオマキザルを用いた血漿中尿酸値低下作用 (20XX年YY月ZZ日承認, CTD M2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

 株式会社 富士薬品  
埼玉県さいたま市大宮区桜木町1丁目333番地

#### 26.2 販売

 持田製薬株式会社  
東京都新宿区四谷1丁目7番地

貯法：室温保存  
有効期間：24ヵ月

劇薬  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤  
ウパダシチニブ水和物錠

**リンヴォック<sup>®</sup> 錠 7.5mg**  
**リンヴォック<sup>®</sup> 錠 15mg**  
**RINVOQ<sup>®</sup> Tablets**

日本標準商品分類番号  
873999

承認番号	
錠7.5mg	
錠15mg	
販売開始	
錠7.5mg	
錠15mg	

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

登録商標

**1. 警告**

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.2参照]

**1.2 感染症**

**1.2.1 重篤な感染症**

肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1参照]

**1.2.2 結核**

肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

**2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1参照]
- 2.3 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 2.4 重度の肝機能障害を有する患者 [9.3.1、16.6.2参照]
- 2.5 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.3、9.1.9、11.1.3参照]
- 2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3参照]
- 2.7 ヘモグロビン値が $8\text{g/dL}$ 未満の患者 [8.3、9.1.11、11.1.3参照]
- 2.8 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	リンヴォック錠 7.5mg	リンヴォック錠 15mg
有効成分	ウパダシチニブ水和物 7.7mg (ウパダシチニブとして 7.5mg)	ウパダシチニブ水和物 15.4mg (ウパダシチニブとして 15mg)
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース2208、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース2208、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三酸化鉄

**3.2 製剤の性状**

販売名	リンヴォック錠 7.5mg	リンヴォック錠 15mg
剤形・性状	緑色の楕円形のフィルムコーティング錠	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形・大きさ	上面	上面
	下面	下面
識別コード	7.5	15

**4. 効能又は効果**

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

**5. 効能又は効果に関連する注意**

5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

**6. 用法及び用量**

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて7.5mgを1日1回投与することができる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤や抗リウマチ生物学的製剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリピン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）等との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1参照]

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

8.5 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.5参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 悪性リンパ腫、固形癌の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

8.8 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.9 トランスアミンナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミンナーゼ値が基準値上限の3倍以上に上昇した症例も報告されている。[11.1.4参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治療所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.6 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.7 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/mm<sup>3</sup>未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3参照]

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm<sup>3</sup>未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3参照]

9.1.11 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くなるおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。臨床試験において除外されている。[2.4、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くなるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも一定の期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg（母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍及び1.1倍に相当する用量で催奇形性が確認されている。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

## 10. 相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[16.4参照]

### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤を長期間併用する場合は副作用の発現等に注意すること。	CYP3A阻害作用により本剤のクリアランスが低下するため。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 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 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがある。併用する場合は疾患活動性の変化をモニタリングすること。	CYP3A誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため。

## 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 感染症

肺炎 (0.1%未満)、帯状疱疹 (0.7%)、結核 (頻度不明) 等の重篤な感染症 (日和見感染症を含む) があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1参照]

#### 11.1.2 消化管穿孔 (頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

#### 11.1.3 好中球減少 (1.4%)、リンパ球減少 (0.8%)、ヘモグロビン減少 (貧血: 0.7%)

好中球数: 本剤投与開始後、1000/mm<sup>3</sup>未満になった場合には、1000/mm<sup>3</sup>以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数: 本剤投与開始後、500/mm<sup>3</sup>未満になった場合には、500/mm<sup>3</sup>以上となるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値: 本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。

[2.5-2.7、8.3参照]

#### 11.1.4 肝機能障害

ALT上昇 (1.8%)、AST上昇 (1.4%) 等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.9参照]

#### 11.1.5 間質性肺炎 (頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 ( $\beta$ -Dグルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

#### 11.1.6 静脈血栓塞栓症 (頻度不明)

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[9.1.4参照]

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
消化器	悪心	
呼吸器		咳嗽
感染症	上気道感染 (急性副鼻腔炎、喉頭炎、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、ウイルス上気道感染を含む)	単純ヘルペス (口腔ヘルペスを含む)、口腔カンジダ
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱
臨床検査値	CK上昇	高脂血症、体重増加

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

粉砕して使用しないこと。

### 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤読により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析 (長期、5試験) において重篤な感染症の発現率は3.8件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析集団 (長期、5試験) では、非黒色種皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は、0.9件/100人・年であった。また投与期間別の発現状況は下表のとおりであった。[1.1、8.7参照]

表1: 投与期間別の発現状況

投与期間	15mgQD投与群 (2630例)	
	例数/曝露期間	発現率 (/100人・年) [95%信頼区間]
0~6ヵ月	10/1226.3人・年	0.8 [0.4、1.5]
6~12ヵ月	6/903.4人・年	0.7 [0.2、1.4]
12ヵ月~	6/522.9人・年	1.1 [0.4、2.5]

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用 (毛包虫症 (疥癬) など) がみられた。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康被験者に本剤7.5~30mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。(外国人データ)<sup>2)</sup>

表1: 本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	7.5mg (12例)	15mg (40例)	30mg (42例)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14.4 (7.47)	26.3 (8.64)	58.2 (17.5)
T <sub>max</sub> <sup>[注1]</sup> (h)	3.0 [1.5-4.0]	3.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	145 (51.0)	235 (59.7)	486 (115)
T <sub>1/2</sub> <sup>[注2]</sup> (h)	12.3 (7.39)	8.25 (4.72)	10.6 (6.06)

平均値 (標準偏差)

注1) 中央値 [最小値-最大値]

注2) 調和平均値 (疑似標準偏差)

#### 16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に本剤を1日1回7.5~30mg空腹時反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与開始後4日以内で定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった。(日本人データ)<sup>3)</sup>

表2: 本剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	7.5mg (6例)	15mg (13例)	30mg (10例)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	31.9 (4.12)	61.0 (19.5)	111 (46.9)
T <sub>max</sub> <sup>[注1]</sup> (h)	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.5-6.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC <sub>0-24</sub> <sup>[注2]</sup> (ng・h/mL)	272 (59.3)	520 (215)	900 (290)

平均値 (標準偏差)

注1) 中央値 [最小値-最大値]

注2) 投与間隔 (Δ): 24時間

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康被験者42例に本剤30mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>がそれぞれ29%及び39%増加した。(外国人データ)<sup>4)</sup>

### 16.3 分布

ウバダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は52%であった。ウバダシチニブの血液/血漿濃度比は1.0であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった。(in vitro)<sup>5)</sup>

### 16.4 代謝

ウバダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウバダシチニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウバダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が13%及び一酸素付加後の開環体が7.1%検出された。ウバダシチニブの薬理活性代謝物は認められていない。(in vitro及び外国人データ)<sup>6), 7)</sup> [10.参照]

### 16.5 排泄

ウバダシチニブの終末相における平均消失半減期は8~14時間であった。健康成人被験者に<sup>14</sup>C-ウバダシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の24%が尿中に、38%が糞中にウバダシチニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された(外国人データ)<sup>7), 8)</sup>。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

ウバダシチニブのAUC<sub>∞</sub>は腎機能正常被験者(eGFR:90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)と比較して、軽度(eGFR:60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、中等度(eGFR:30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>)及び高度(eGFR:15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の腎機能障害被験者でそれぞれ18%、33%及び44%高かった。ウバダシチニブのC<sub>max</sub>は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった。(外国人データ)<sup>9)</sup> [9.2参照]

表3: 本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)	高度 (6例)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	31.1 (11.8)	32.5 (10.2)	28.2 (8.05)	33.7 (5.96)
T <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	1.8 [1.0-6.0]	2.5 [1.5-6.0]	1.5 [1.0-6.0]	3.5 [2.0-6.0]
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	270 (77.7)	323 (90.7)	361 (86.9)	341 (63.2)
T <sub>1/2</sub> <sup>注2)</sup> (h)	11.0 (5.51)	10.5 (7.00)	10.4 (11.2)	8.63 (4.43)

平均値(標準偏差)

注1) 中央値 [最小値-最大値]

注2) 調和平均値(疑似標準偏差)

#### 16.6.2 肝機能障害患者

ウバダシチニブのAUC<sub>∞</sub>は肝機能正常被験者と比較して、軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害被験者でそれぞれ28%及び24%高かった。ウバダシチニブのC<sub>max</sub>は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では43%高かった。重度肝機能障害被験者(Child-Pugh分類C)における試験は実施していない。(外国人データ)<sup>10)</sup> [2.4, 9.3.1, 9.3.2参照]

表4: 本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	26.6 (8.39)	27.3 (6.98)	37.2 (8.94)
T <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	2.5 [1.5-3.0]	2.5 [1.5-3.0]	1.5 [1.5-4.0]
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	215 (56.1)	274 (74.5)	290 (141)
T <sub>1/2</sub> <sup>注2)</sup> (h)	8.93 (4.87)	7.99 (4.60)	4.14 (1.46)

平均値(標準偏差)

注1) 中央値 [最小値-最大値]

注2) 調和平均値(疑似標準偏差)

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 併用薬がウバダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro試験の結果、ウバダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウバダシチニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す。(外国人データ) [10.2参照]

表5: 併用薬がウバダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬 投与量	ウバダシチニブ 投与量	例数	ウバダシチニブの 薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C <sub>max</sub>	AUC
ケトコナゾール <sup>11)</sup> (強いCYP3A阻害)	400mg 1日1回 6日間	3mg 単回 <sup>注1)</sup>	11	1.70 [1.55-1.89]	1.75 [1.62-1.88]
リファンピシン <sup>12)</sup> (強いCYP3A誘導)	600mg 1日1回 9日間	12mg 単回 <sup>注1)</sup>	12	0.49 [0.44-0.55]	0.39 [0.37-0.42]
メトトレキサート <sup>12)</sup>	10から 25mg/週を 少なくとも 4週間	6, 12又は24mg 1日2回 26日間 <sup>注1)</sup>	10	0.97 [0.86-1.09]	0.99 [0.93-1.06]
リファンピシン <sup>13)</sup> (OATP1B阻害)	600mg 単回	12mg 単回 <sup>注1)</sup>	12	1.14 [1.02-1.28]	1.07 [1.01-1.14]

注1) ウバダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH調整剤(制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など)やCYP2D6表現型は、ウバダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>13), 14)</sup>。

#### 16.7.2 ウバダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウバダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す。(外国人データ)

表6: ウバダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬 投与量	ウバダシチニブ 投与量	例数	併用薬の 薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C <sub>max</sub>	AUC
ミダゾラム <sup>15)</sup> (CYP3A基質)	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	0.74 [0.68-0.80]	0.74 [0.68-0.80]
ロスバスタチン <sup>16)</sup> (OATP1B基質)	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	12	0.77 [0.63-0.94]	0.67 [0.56-0.82]
アトルバスタチン <sup>16)</sup> (OATP1B基質)	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	24	0.88 [0.79-0.97]	0.77 [0.70-0.85]
エチニール エストラジオール <sup>17)</sup> (経口避妊薬)	0.03mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96 [0.89-1.02]	1.11 [1.04-1.19]
レボ ノルゲストレル <sup>17)</sup> (経口避妊薬)	0.15mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96 [0.87-1.06]	0.96 [0.85-1.07]
メトトレキサート <sup>12)</sup>	10から 25mg/週を 少なくとも 4週間	6, 12又は24mg 1日2回 26日間 <sup>注1)</sup>	10	1.03 [0.86-1.23]	1.14 [0.91-1.43]
カフェイン <sup>15)</sup> (CYP1A2基質)	200mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.13 [1.05-1.22]	1.22 [1.15-1.29]
プロピオン <sup>15)</sup> (CYP2B6基質)	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87 [0.79-0.96]	0.92 [0.87-0.98]
デキストロ メトルファン <sup>15)</sup> (CYP2D6基質)	30mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.09 [0.98-1.21]	1.07 [0.95-1.22]
オメプラゾール <sup>15)</sup> (CYP2C19基質)	40mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	0.87 [0.72-1.05]	0.82 [0.72-0.94]
Sワルファリン <sup>15)</sup> (CYP2C9基質)	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	20	1.07 [1.02-1.11]	1.11 [1.07-1.15]

注1) ウバダシチニブ速放性製剤

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内試験: 第Ⅱb/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験: SELECT-SUNRISE (M14-663試験)

一定用量の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬(以下「csDMARD」)で効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤7.5mg、15mg、30mg(1日1回)又

はプラセボを投与した。投与12週時のACR20改善率（主要評価項目）は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた。<sup>19)</sup>

表1: 投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤 15mg群	本剤 7.5mg群	プラセボ群
ACR20 改善率 <sup>注1)</sup>	83.7% (41/49)	75.5% (37/49)	42.9% (21/49)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 <sup>注2)</sup>	40.8 [23.5, 58.1]	32.7 [14.3, 51.0]	-
	< 0.001		
ACR50 改善率 <sup>注1)</sup>	65.3% (32/49)	40.8% (20/49)	16.3% (8/49)
ACR70 改善率 <sup>注1)</sup>	34.7% (17/49)	20.4% (10/49)	2.0% (1/49)

% (例数)

注1) ノンレスポonder補完法

注2) 有意水準両側5%、Cochran-Armitageの傾向性検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2例以上）は、本剤15mg投与群で鼻咽頭炎3例（6.1%）、好中球減少症2例（4.1%）、本剤7.5mg投与群で鼻咽頭炎5例（10.2%）、口腔ヘルペス（4.1%）であった。

表2: 投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15mg群	本剤 7.5mg群	プラセボ群
有害事象	57.1% (28/49)	59.2% (29/49)	49.0% (24/49)
重篤な有害事象	2.0% (1/49)	2.0% (1/49)	0%
治験薬の投与中止に 至った有害事象	2.0% (1/49)	0%	0%

% (例数)

### 17.1.2 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-MONOTHERAPY (M15-555試験)

一定量のメトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤15mg又は30mg（1日1回）の単独療法への切り替え群とMTX継続単独療法群を比較した。本剤15mg投与群における14週時のACR20改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。<sup>20)</sup>

表3: 投与14週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率 <sup>注1)</sup>	67.7% (147/217)	41.2% (89/216)
MTX群との差 [95% 信頼区間] P値 <sup>注2)</sup>	26.5 [17.5, 35.6]	-
	< 0.001	
ACR50 改善率 <sup>注1)</sup>	41.9% (91/217)	15.3% (33/216)
ACR70 改善率 <sup>注1)</sup>	22.6% (49/217)	2.8% (6/216)

% (例数)

注1) ノンレスポonder補完法

注2) 正規分布に基づいた95%信頼区間

注3) 治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）であった。

表4: 投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	47.5% (103/217)	47.2% (102/216)
重篤な有害事象	5.1% (11/217)	2.8% (6/216)
治験薬の投与中止に 至った有害事象	3.7% (8/217)	2.8% (6/216)

% (例数)

### 17.1.3 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-EARLY (M13-545試験)

MTXによる治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与療法とのMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤7.5mg（日本人のみ）、15mg、30mg（1日1回）又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた。<sup>21)</sup>

表5: 投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20改善率 <sup>注1)</sup>	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX群との差 [95% 信頼区間] P値 <sup>注2)</sup>	21.6 [14.3, 28.8]	-
	< 0.001	
ACR50改善率 <sup>注1)</sup>	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70改善率 <sup>注1)</sup>	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSSのベースライン からの変化量 <sup>注3)、注5)</sup>	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX群との差 [95% 信頼区間] P値 <sup>注4)</sup>	-0.53 [-0.85, -0.20]	-
	0.001	

注1) ノンレスポonder補完法

注2) 正規分布に基づいた95%信頼区間

注3) 治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

注4) 最小二乗平均法

注5) 線形外挿解析法

注6) 治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

表6: 投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）日本人部分集団

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	MTX群
ACR20改善率 <sup>注1)</sup>	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX群との差 [95% 信頼区間] P値 <sup>注2)</sup>	28.0 [5.3, 50.7]	28.3 [7.7, 48.9]	-
ACR50改善率 <sup>注1)</sup>	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70改善率 <sup>注1)</sup>	51.9% (14/27)	34.5% (19/55)	0% (0/28)
mTSSのベースライン からの変化量 <sup>注3)、注4)</sup>	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX群との差 [95% 信頼区間] P値 <sup>注4)</sup>	-2.40 [-4.45, -0.35]	-1.69 [-3.47, 0.09]	-

注1) ノンレスポonder補完法

注2) 正規分布に基づいた95%信頼区間

注3) 最小二乗平均法

注4) 線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。本剤7.5mg投与群（日本人のみ）における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、それぞれ43例（78.2%）、5例（9.1%）及び5例（9.1%）であった。各投与群で発現割合が高かった副作用（発現割合2%以上）は、本剤15mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加15例（4.7%）、上気道感染11例（3.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪心10例（それぞれ3.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球減少症、尿路感染及び高トリグリセリド血症7例（それぞれ2.2%）、本剤7.5mg投与群（日本人のみ）で鼻咽頭炎及び咽頭炎4例（それぞれ7.3%）、上気道感染、口腔ヘルペス、脂質異常症及び口内炎3例（それぞれ5.5%）であった。

表7: 投与24週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	64.0% (203/317)	65.3% (205/314)
重篤な有害事象	4.7% (15/317)	4.1% (13/314)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.4% (14/317)	5.1% (16/314)

%(例数)

## 17.1.4 海外試験: 第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験: SELECT-COMPARE (M14-465試験)

一定用量のMTX (15-25mg/週) で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ及び実薬 (アグリムマブ) 対照二重盲検比較試験を実施した。一定用量のMTX併用下、本剤15mgを1日1回投与、アグリムマブ40mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率 (主要評価項目) は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。<sup>21)</sup>

表8: 投与12週時のACR20、50及び70改善率 (FAS集団)

	本剤15mg群	アグリムマブ群	MTX群
ACR20改善率 <sup>注1)</sup>	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 <sup>注2)</sup> P値 <sup>注3)</sup>	34.1 [29.0, 39.2] < 0.001	-	-
ACR50改善率 <sup>注1)</sup>	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70改善率 <sup>注1)</sup>	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

注1) ノンレスポンス補完法

注2) 正規分布に基づいた95%信頼区間

注3) bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群における26週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用 (2%以上) は、各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象 (発現割合2%以上) は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加20例 (3.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例 (2.5%)、気管支炎15例 (2.3%) 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例 (2.0%) であった。

表9: 投与26週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤15mg群	アグリムマブ群	プラセボ群
有害事象	64.2% (417/650)	60.2% (197/327)	53.2% (347/652)
重篤な有害事象	3.7% (24/650)	4.3% (14/327)	2.9% (19/652)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.5% (23/650)	6.1% (20/327)	2.3% (15/652)

%(例数)

## 17.1.5 海外試験: 第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験: SELECT-BEYOND (M13-542試験)

bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした一定用量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15mg、30mg (いずれも1日1回)、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率 (主要評価項目) は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。<sup>23)</sup>

表10: 投与12週時のACR20、50及び70改善率 (FAS集団)

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20改善率 <sup>注1)</sup>	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 <sup>注2)</sup> P値 <sup>注3)</sup>	36.2 [26.2, 46.2] < 0.001	-
ACR50改善率 <sup>注1)</sup>	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)
ACR70改善率 <sup>注1)</sup>	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

%(例数)

注1) ノンレスポンス補完法

注2) 正規分布に基づいた95%信頼区間

注3) 無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用 (2%以上) は、上気道感染6例 (3.7%)、尿路感染及び悪心5例 (それぞれ3.0%)、であった。

表11: 投与12週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	55.5% (91/164)	56.2% (95/169)
重篤な有害事象	4.9% (8/164)	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.4% (4/164)	5.3% (9/169)

%(例数)

## 17.1.6 海外試験: 第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験: SELECT-NEXT (M13-549試験)

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。MTX併用下、ウバダシチニブ15mg、30mg、プラセボ (いずれも1日1回) を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20改善率 (主要評価項目) は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。<sup>24)</sup>

表12: 投与12週時のACR20、50及び70改善率 (FAS集団)

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20改善率 <sup>注1)</sup>	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95%信頼区間 <sup>注2)</sup> P値 <sup>注3)</sup>	28.1 [19.1, 37.0] < 0.001	-
ACR50改善率 <sup>注1)</sup>	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70改善率 <sup>注1)</sup>	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%(例数)

注1) ノンレスポンス補完法

注2) 正規分布に基づいた95%信頼区間

注3) bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用 (2%以上) は、悪心9例 (4.1%) 及び頭痛5例 (2.3%) であった。

表13: 投与12週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	56.6% (125/221)	48.9% (108/221)
重篤な有害事象	4.1% (9/221)	2.3% (5/221)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.2% (7/221)	3.2% (7/221)

%(例数)

## 18. 薬効薬理

## 18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ (JAK) は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAKファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2があり、シグナル伝達及び転写活性化因子 (STAT) のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す。<sup>25)</sup> ウバダシチニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害し、STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

## 18.2 JAK阻害活性

ウバダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC<sub>50</sub>はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ0.043µmol/L、0.12µmol/L、2.3µmol/L及び4.69µmol/Lであった。<sup>26)</sup>

## 18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウバダシチニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した。<sup>27)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ウパダシチニブ水和物 (Upadacitinib Hydrate) [JAN]

化学名: (3S,4R) -3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1,2-a] ピロロ

[2,3-e] ピラジン-8-イル) -N-(2,2,2-トリフルオロエチル)

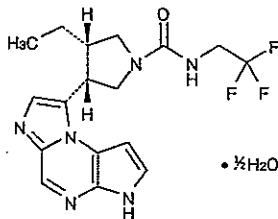
ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

分子式:  $C_{17}H_{19}F_3N_5O \cdot 1/2H_2O$

分子量: 389.38

性状: 白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

構造式:



## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

<リンヴォック錠7.5mg>

14錠 (PTP) × 2

<リンヴォック錠15mg>

14錠 (PTP) × 2

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (年月日承認、CTD 2.6.6.9)
- 2) 社内資料: バイオアベイラビリティ試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2)
- 3) 社内資料: 第IIb/III相試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2)
- 4) 社内資料: 食事の影響に関する試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.3)
- 5) 社内資料: 血漿蛋白結合及び血球移行性試験 (年月日承認、CTD 2.6.4.4)
- 6) 社内資料: *in vitro*代謝試験 (年月日承認、CTD 2.6.4.5)
- 7) 社内資料: マスバランス試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2)
- 8) 社内資料: 第I相試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2)
- 9) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862
- 10) 社内資料: 肝機能障害患者における試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2)
- 11) Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248
- 12) 社内資料: メトトレキサートとの薬物相互作用試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.3)
- 13) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058
- 14) Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988
- 15) 社内資料: チトクロムP450基質との薬物相互作用試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2)
- 16) 社内資料: スタチン系薬剤との薬物相互作用試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2)
- 17) Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516
- 18) 社内資料: プロピオンとの薬物相互作用試験 (年月日承認、CTD 2.7.2.2)
- 19) 社内資料: cDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第III相試験 (年月日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)

20) 社内資料: MTXで効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第III相試験 (年月日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)

21) 社内資料: MTXによる治療経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第III相試験 (年月日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)

22) 社内資料: MTXで効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした第III相実薬対照試験 (年月日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)

23) 社内資料: bDMARDで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験 (年月日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)

24) 社内資料: cDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験 (年月日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1)

25) Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038

26) 社内資料: JAK酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用 (年月日承認、CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)

27) 社内資料: *In vivo* 薬効薬理試験 (年月日承認、CTD2.6.2.2.3)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社 くすり相談室

〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21

フリーダイヤル 0120-587-874

## 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**アッヴィ合同会社**

東京都港区芝浦3-1-21

2019年10月作成（第1版）

貯法：室温保存  
有効期間：3年日本標準商品分類番号  
87625抗ウイルス化学療法剤  
ドラビリン錠承認番号  
販売開始 20XX年XX月

ピフェルトロ®錠100mg

PIFELTRO® Tablets 100mg



## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、エンザルタミド、リファンピシン、ミトタン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者 [10.1; 16.7.2参照]



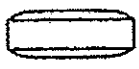
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	ピフェルトロ®錠100mg
有効成分	ドラビリン
分量	100 mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、カルナウバロウ

## 3.2 製剤の性状

販売名	ピフェルトロ®錠100mg	
剤形・色調	楕円形・フィルムコーティング錠・白色	
外形	表面	 長径：19.0 mm 短径：9.5 mm
	裏面	
	側面	 厚さ：7.1 mm
識別コード	700	

4. 効能又は効果  
HIV-1感染症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

## 5.1 以下のいずれかの HIV-1 感染症患者に使用すること。

- 抗 HIV 薬による治療経験がない患者
- ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前に6か月間以上ウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50 copies/mL未満）が得られており、ドラビリンに対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者

5.2 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはドラビリンとして100 mgを1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

## 7. 用法及び用量に関する注意

本剤とリファブチンを併用投与する場合は、本剤100 mgを約12時間の間隔を空けて1日2回に増量すること。なお、リファブチンの併用を中止した場合は、本剤100 mgを1日1回に減量すること。[10.2、16.7.2参照]

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

- 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
- 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
- 本剤による治療が性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
- 本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。

8.2 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコプラズマ肺炎、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた<sup>1)</sup>。なお、臨床推奨用量の最大約9倍（ラット）及び約8倍（ウサギ）の曝露量で実施した生殖発生毒性試験において、妊娠及び胎児発生への有害な影響はなかった。

## 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。HIV 母児感染の可能性がある。動物実験（ラット）において経口投与後にドラビリンの乳汁中への移行が認められている<sup>2)</sup>。本剤がヒトの乳汁中に移行する

添付文書 (案)

か否かは不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ドラビリンは主に CYP3A4 で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン(テグレート) フェノバルビタール(フェノバル) フェニトイン(アレビアチン) ホスフェニトイン(ホストイン) エンザルタミド(イクスタンジ) リファンピシリン(リファジン) ミトタン(オペプリム) 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 [2.1、16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤及び食品の強力なCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると予測される。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン [7.、16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。	リファブチンのCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	2%以上5%未満
胃腸障害	悪心、下痢
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労
神経系障害	頭痛、浮動性めまい
精神障害	異常な夢

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康被験者に本剤を単回経口投与した際のドラビリンの血漿中薬物動態パラメータを表1に示す<sup>9)</sup> (外国人データ)。

表1 ドラビリンの薬物動態パラメータ (健康被験者)

薬物動態パラメータ	例数	AUC <sub>0-24h</sub> <sup>†</sup> (μM・hr)	C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (μM)	T <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (hr)
ドラビリン 100 mg	24	41.0 (35.2, 47.7)	2.08 (1.84, 2.35)	2.00 (0.50, 6.00)	15.03 (31.4)

†幾何平均 (95%信頼区間)、‡中央値 (範囲)、§幾何平均 (CV%)

ドラビリンを1日1回反復経口投与したところ、2日目までに概して定常状態に到達し、単回投与時に比べ AUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>24h</sub> は1.2~1.4倍に増加した<sup>9)</sup> (外国人データ)。  
母集団薬物動態解析で得られたドラビリン100 mg 1日1回反復経口投与時の定常状態での HIV-1感染患者の薬物動態パラメータを表2に示す<sup>9)</sup> (外国人データ)。

表2 ドラビリンの母集団薬物動態パラメータ (HIV-1 感染患者)

母集団薬物動態パラメータ	AUC <sub>0-24h</sub> (μM・hr)	C <sub>max</sub> (μM)	C <sub>24h</sub> (nM)
ドラビリン 100 mg 1日1回投与	37.8 (29)	2.26 (19)	930 (63)
幾何平均値 (幾何 CV%)			

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の絶対バイオアベイラビリティは約64%であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

高脂肪食を摂取した健康被験者に本剤1錠を投与したところ、ドラビリンの AUC 及び C<sub>24h</sub> はそれぞれ16%及び36%上昇したが、C<sub>max</sub> に有意な影響は認められなかった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

16.3 分布

ドラビリンはヒト血漿蛋白に約76%結合した<sup>9)</sup> (In vitro データ)。

16.4 代謝

ドラビリンは主に酸化代謝により消失し、主として CYP3A4 によって代謝された<sup>9)</sup> (In vitro データ)。[10.参照]

16.5 排泄

ドラビリンの腎排泄量は少なく、投与量の約6%が未変化体として尿中に排泄された<sup>9)</sup> (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度腎機能障害を有する被験者8例と腎機能正常被験者8例を比較した試験において、ドラビリン100 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量 (AUC) は重度腎機能障害を有する被験者の方が43%高かった<sup>10)</sup> (外国人データ)。母集団薬物動態解析では、ドラビリン100 mg を1日1回投与した際の定常状態における血漿中曝露量 (AUC) の幾何平均は、軽度及び中等度腎機能障害を有する患者では腎機能正常患者よりそれぞれ5%及び20%高いと予測された<sup>9)</sup> (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度 (Child-Pugh 分類 B) 肝機能障害を有する被験者8例と肝機能正常被験者8例を比較した試験において、ドラビリン100 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量 (AUC) の幾何平均比 (中等度肝機能障害/肝機能正常) は0.99であった<sup>11)</sup> (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

第1相試験において、ドラビリン100 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量 (AUC) の幾何平均比 (65歳以上/65歳未満) は0.85~0.97であった<sup>12)</sup> (外国人データ)。母集団薬物動態解析では、ドラビリン100 mg を1日1回投与した際の定常状態における血漿中曝露量 (AUC) の幾何平均は、65歳以上の患者で65歳未満の患者より30%高いと予測された<sup>9)</sup> (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 非臨床薬物相互作用試験

ドラビリンはP-gpの基質であり、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2K に対し阻害作用を示した (IC<sub>50</sub>値はそれぞれ39、31、51、>300、>75、16、67、>50及び>50 μM)<sup>9)</sup>。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験の結果を表3及び表4に示す。[2.1、7.10.1、10.2参照]

表3 併用薬がドラビリンの薬物動態に及ぼす影響 (外国人データ)

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	ドラビリンの血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比 (併用時/非併用時 (90%信頼区間) (影響なし=1.00))		
				AUC	C <sub>max</sub>	C <sub>24h</sub>
抗真菌薬						

ケトコナゾール	400 mg QD 反復	100 mg 単回	10	3.06 (2.85, 3.29)	1.25 (1.05, 1.49)	2.75 (2.54, 2.98)
抗抗酸菌薬						
リファンピシン	600 mg 単回	100 mg 単回	11	0.91 (0.78, 1.06)	1.40 (1.21, 1.63)	0.90 (0.80, 1.01)
	600 mg QD 反復	100 mg 単回	10	0.12 (0.10, 0.15)	0.43 (0.35, 0.52)	0.03 (0.02, 0.04)
リファブチン	300 mg QD 反復	100 mg 単回	12	0.50 (0.45, 0.55)	0.99 (0.85, 1.15)	0.32 (0.28, 0.35)
抗 HIV 薬						
リトナビル	100 mg BID 反復	50 mg 単回	8	3.54 (3.04, 4.11)	1.31 (1.17, 1.46)	2.91 (2.33, 3.62)
ドルテグラビル	50 mg QD 反復	200 mg QD 反復	11	1.00 (0.89, 1.12)	1.06 (0.88, 1.28)	0.98 (0.88, 1.09)
エファビレンツ†	600 mg QD 反復	100 mg QD 1日 目	17	0.38 (0.33, 0.45)	0.65 (0.58, 0.73)	0.15 (0.10, 0.23)
	600 mg QD 反復	100 mg QD 14日 目	17	0.68 (0.58, 0.80)	0.86 (0.77, 0.97)	0.50 (0.39, 0.64)
テノホビルジソプロキシル fumarate 酸塩	300 mg QD 反復	100 mg 単回	7	0.95 (0.80, 1.12)	0.80 (0.64, 1.01)	0.94 (0.78, 1.12)
ラミブジン・テノホビルジソプロキシル fumarate 酸塩	300/300 mg 単回	100 mg 単回	15	0.96 (0.87, 1.06)	0.97 (0.88, 1.07)	0.94 (0.83, 1.06)
抗 HCV 薬						
エルバスビル及びグラゾプレビル	50及び200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	1.56 (1.45, 1.68)	1.41 (1.25, 1.58)	1.61 (1.45, 1.79)
レジバスビル・ソホスブビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	1.15 (1.07, 1.24)	1.11 (0.97, 1.27)	1.24 (1.13, 1.36)
制酸薬						
水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム	1600/1600 mg 単回	100 mg 単回	14	1.01 (0.92, 1.11)	0.86 (0.74, 1.01)	1.03 (0.94, 1.12)
パントプラゾール‡	40 mg QD 反復	100 mg 単回	13	0.83 (0.76, 0.91)	0.88 (0.76, 1.01)	0.84 (0.77, 0.92)
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20~200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	0.74 (0.61, 0.90)	0.76 (0.63, 0.91)	0.80 (0.63, 1.03)

QD: 1日1回投与、BD: 1日2回投与、AUC: ドラビリンが単回投与の場合は AUC<sub>0-24</sub>、反復投与の場合は AUC<sub>0-24,ss</sub>。  
†エファビレンツ投与終了後、ドラビリンに切り替えたときの薬物動態を評価。  
‡国内未発売

表 4 ドラビリンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 (外国人データ)

併用薬	併用薬の1回用量及び用法	ドラビリンの1回用量及び用法	例数	併用薬の血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比 (併用時/非併用時 (90%信頼区間) (影響なし=1.00))		
				AUC	C <sub>max</sub>	C <sub>24h</sub>
CYP3A4基質						
ミダゾラム	2 mg 単回	120 mg QD 反復	7	0.82 (0.70, 0.97)	1.02 (0.81, 1.28)	— (—, —)
抗 HIV 薬						
ドルテグラビル	50 mg QD 反復	200 mg QD 反復	11	1.36 (1.15, 1.62)	1.43 (1.20, 1.71)	1.27 (1.06, 1.53)
ラミブジン・テノホビルジソプロキシル fumarate 酸塩	300/300 mg 単回	100 mg 単回	15	ラミブジン		
				0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)	— (—, —)
			テノホビル			
			1.11 (0.97, 1.28)	1.17 (0.96, 1.42)	— (—, —)	
抗 HCV 薬						
エルバスビル及びグラゾプレビル	50及び200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	12	エルバスビル		
				0.96 (0.90, 1.02)	0.96 (0.91, 1.01)	0.95 (0.89, 1.04)
			グラゾプレビル			
			1.07 (0.94, 1.23)	1.22 (1.01, 1.47)	0.90 (0.83, 0.96)	
レジバスビル・ソホスブビル	90/400 mg 単回	100 mg 単回	14	レジバスビル		
				0.92 (0.80, 1.06)	0.91 (0.80, 1.02)	— (—, —)
			ソホスブビル			

				1.04 (0.91, 1.18)	0.89 (0.79, 1.00)	— (—, —)
				GS-331007 (ソホスブビル代謝物)		
				1.03 (0.98, 1.09)	1.03 (0.97, 1.09)	— (—, —)
経口避妊薬						
エチニルエストラジオール・レボノルゲステレル	0.03 A/15 mg 単回	100 mg QD 反復	19	エチニルエストラジオール		
				0.98 (0.94, 1.03)	0.83 (0.80, 0.87)	— (—, —)
			レボノルゲステレル			
			1.21 (1.14, 1.28)	0.96 (0.88, 1.05)	— (—, —)	
スタチン薬						
アトルバスタチン	20 mg 単回	100 mg QD 反復	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.67 (0.52, 0.85)	— (—, —)
糖尿病治療薬						
メトホルミン	1000 mg 単回	100 mg QD 反復	14	0.94 (0.88, 1.00)	0.94 (0.86, 1.03)	— (—, —)
オピオイド系鎮痛薬						
メサドン	20~200 mg QD 反復	100 mg QD 反復	14	R-メサドン		
				0.95 (0.90, 1.01)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
				S-メサドン		
			0.98 (0.90, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)	0.97 (0.86, 1.10)	

QD: 1日1回投与、—: 該当データなし  
AUC: 併用薬が単回投与の場合は AUC<sub>0-24</sub>、反復投与の場合は AUC<sub>0-24,ss</sub>

注) 本剤の承認された用量は1日1回100 mg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 海外第Ⅲ相試験 [DRIVE-FORWARD (018) 試験]  
抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 RNA 量 ≥ 1,000 copies/mL の HIV-1 感染症患者 766 例を対象に、ドラビリン (DOR) 100 mg 1日1回投与又はダルナビル及びリトナビル (DRV+r) 800/100 mg 1日1回投与した無作為化二重盲検比較試験を実施した。両群ともに背景治療としてエムトリシタビン (FTC)・テノホビルジソプロキシル fumarate 酸塩 (TDF) 又はアバカビル (ABC)・ラミブジン (3TC) のいずれかを投与した。48週時<sup>§</sup>及び96週時の有効性の概要を表1に示す。本試験の DOR 100 mg 1日1回投与群において、96週時点で383例中 123例 (32.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 27例 (7.0%)、頭痛 23例 (6.0%) 及び下痢 22例 (5.7%) であった。

表 1 DRIVE-FORWARD 試験の有効性の概要 (48週時及び96週時)

	DOR + 2 NRTIs 1日1回	DRV + r + 2 NRTIs 1日1回
48週時		
主要評価項目:		
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者†	83.8% (321/383例)	79.9% (306/383例)
群間差 (95%信頼区間) ‡	3.9% (-1.6%, 9.4%)	
ウイルス学的失敗例§	4.9% (19/383例)	6.3% (24/383例)
96週時		
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者†	73.1% (277/379例)	66.0% (248/376例)
群間差 (95%信頼区間) ‡	7.1% (0.5%, 13.7%)	
ウイルス学的失敗例§	8.9% (34/383例)	11.2% (43/383例)
† FDA スナップショット法 ‡ 層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の95%信頼区間を算出した。主要評価項目において、95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の基準の-10%を上回ったことから、DOR は DRV + r に対して非劣性と結論された。 § ウイルス学的失敗は、以下のいずれかと定義した。 1) 再上昇: 試験のいずれかの時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した後、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者 2) ノンレスポンス: 24週時又は36週時までに、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上となった患者、若しくは48週時までに、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者		

17.1.2. 海外第Ⅲ相試験 [DRIVE-AHEAD (021) 試験]  
 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 RNA 量  $\geq$  1,000 copies/mL の HIV-1 感染症患者 728 例を対象に、DOR (100 mg)・3TC・TDF 1 日 1 回投与又はエファビレンツ (EFV) (600 mg)・FTC・TDF 1 日 1 回投与した無作為化二重盲検比較試験を実施した。48 週時<sup>14)</sup>及び 96 週時の有効性の概要を表 2 に示す。本試験の DOR (100 mg)・3TC・TDF 1 日 1 回投与群において、96 週時点で 364 例中 116 例 (31.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい 25 例 (6.9%)、悪心 18 例 (4.9%) 及び異常な夢 18 例 (4.9%) であった。

表 2 DRIVE-AHEAD 試験の有効性の概要  
 (48 週時及び 96 週時)

	DOR・3TC・TDF 1 日 1 回	EFV・FTC・TDF 1 日 1 回
48 週時		
主要評価項目： HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者 <sup>†</sup>	84.3% (307/364 例)	80.8% (294/364 例)
群間差 (95%信頼区間) <sup>‡</sup>	3.5% (-2.0%, 9.0%)	
ウイルス学的失敗例 <sup>§</sup>	6.0% (22/364 例)	3.8% (14/364 例)
96 週時		
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者 <sup>†</sup>	77.5% (282/364 例)	73.6% (268/364 例)
群間差 (95%信頼区間) <sup>‡</sup>	3.8% (-2.4%, 10.0%)	
ウイルス学的失敗例 <sup>§</sup>	9.3% (34/364 例)	7.7% (28/364 例)

† FDA スナップショット法  
 ‡ 層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95% 信頼区間を算出した。主要評価項目において、95% 信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の基準の -10% を上回ったことから、DOR・3TC・TDF は EFV・FTC・TDF に対して非劣性と結論された。  
 § ウイルス学的失敗は、以下のいずれかと定義した。  
 1) 再上昇：試験のいずれかの時点で HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満を達成した後、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者  
 2) ノンレスポンス：24 週時又は 36 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 200 copies/mL 以上となった患者、若しくは 48 週時までに、1 週間以上間隔を空けて 2 回連続して HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上となった患者

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 [DRIVE-SHIFT (024) 試験]  
 リトナビル又はコピシスタットを併用した PI、コピシスタットを併用したエルビテグラビル又は NNRTI に NRTI 2 剤を併用し、6 か月間以上ウイルス学的抑制が得られている HIV-1 感染症患者を対象に、DOR・3TC・TDF に切り替える無作為化非盲検試験を実施した。Immediate Switch 群 [ISG (Day 1 から DOR・3TC・TDF を投与)] 又は Delayed Switch 群 [DSG (24 週時に DOR・3TC・TDF に切り替えるまでベースラインレジメンを継続)] のいずれかに無作為に患者を割り付けた。ISG の 48 週時及び DSG の 24 週時の有効性の概要を表 3 に示す<sup>15)</sup>。本試験の ISG では 48 週時点で 447 例中 100 例 (22.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、ALT 増加 10 例 (2.2%) 及び頭痛 7 例 (1.6%) であった。

表 3 DRIVE-SHIFT 試験の有効性の概要

	ISG (48 週時)	DSG (24 週時)
主要評価項目： HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 未満の患者 <sup>†</sup>	90.8% (406/447 例)	94.6% (211/223 例)
群間差 (95%信頼区間) <sup>‡</sup>	-3.8% (-7.9%, 0.3%)	
HIV-1 RNA 量 50 copies/mL 以上の患者 <sup>†</sup>	1.6% (7/447 例)	1.8% (4/223 例)
群間差 (95%信頼区間) <sup>‡</sup>	-0.2% (-2.5%, 2.1%)	

† FDA スナップショット法  
 ‡ 層で調整した Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の 95% 信頼区間を

算出した。  
 § 95% 信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の基準の -8% を上回ったことから、ISG は DSG に対して非劣性と結論された。  
 † 95% 信頼区間の上限値が事前に規定した非劣性の基準の 4% を下回ったことから、ISG は DSG に対して非劣性と結論された (多重性の調整なし)。

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

健康成人を対象にドラビリン 1200 mg の単回投与が心電図に及ぼす影響を評価した結果、QTc 間隔に臨床的に有意な変化はなかった。

注) 本剤の承認された用量は 1 日 1 回 100 mg である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ドラビリンは、ピリジノン型の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) であり、HIV-1 逆転写酵素を非競合的に阻害することにより、HIV-1 の複製を阻害する。ドラビリンは、ヒト細胞 DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ 、 $\beta$  及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  を阻害しない<sup>16)</sup>。

18.2 *In vitro* 抗ウイルス作用

GFP レポーター遺伝子導入 MT4 細胞に野生型 HIV-1 実験室株を感染させた試験系において、100% 正常ヒト血清存在下でのドラビリンの EC<sub>50</sub> 値は 12 ± 4.4 nmol/L であった。HIV-1 分離株 (A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、G 及び H) に対するドラビリンの EC<sub>50</sub> 値は 1.2 ~ 10 nmol/L の範囲であった。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *In vitro* 試験

由来及びサブタイプの異なる野生型 HIV-1 及び NNRTI 耐性 HIV-1 を細胞に感染させ、培養してドラビリン耐性株を選択した結果、HIV-1 逆転写酵素の V106A、V106M、V106I、V108I、F227L、F227C、F227V、H221Y、M230I、L234I、P236L 及び Y318F 変異が認められた。

18.3.2 臨床試験

(1) 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 (48 週時)

DRIVE-FORWARD 試験及び DRIVE-AHEAD 試験では、ウイルス学的失敗となった時点又は早期に試験中止となった時点の HIV-1 RNA 量が 400 copies/mL 超であった耐性データを有する 30 例中 7 例において、ドラビリン耐性変異の発現が認められた。

逆転写酵素領域でのドラビリン耐性変異は、A98G、V106I、V106A、V106M/T、Y188L、H221Y、P225H、F227C、F227C/R 及び Y318Y/F の変異を 1 つ以上含んでいた。

(2) 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 (48 週時以降から 96 週時)

DRIVE-FORWARD 試験では、1 例で V106A 及び P225H のドラビリン耐性変異の発現が認められ、この変異によりドラビリンに対する感受性が 95 倍を超えて低下した。DRIVE-AHEAD 試験では、ドラビリン耐性変異の発現は認められなかった。

(3) 抗 HIV 薬による治療経験のある HIV-1 感染症患者

DRIVE-SHIFT 試験の ISG 及び DSG では、DOR・3TC・TDF の投与期間中に遺伝子型又は表現型解析において、新たな耐性変異の発現は認められなかった。DSG では、ベースラインレジメンの継続期間中に 1 例で M184M/I の変異及び 3TC 及び FTC に対する表現型耐性が認められた。ベースライン時に NNRTI 耐性変異 (K103N、G190A 又は Y181C) を有していた 24 例 (ISG : 11 例、DSG : 13 例) では、48 週時又は試験中止時までにはウイルス学的失敗は認められなかった。

(4) NNRTI 耐性変異を有する抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 [DRIVE-BEYOND (030) 試験]

逆転写酵素領域 K103N、Y181C 又は G190A のいずれか一つの NNRTI 耐性変異を有する治療経験のない HIV-1 感染症患者 10 例を対象に、1 日 1 回 DOR・3TC・TDF を投与した非盲検単群試験を実施した。9 例が有効性解析の基準を満たした (1 例

## 添付文書 (案)

はスクリーニング時に中央検査機関において K103N の変異が確認されなかった)。8例 [K103N (7例) 及び G190A (1例)] は48週時までの試験を完了し、全員がウイルス学的抑制 (HIV-1 RNA 量50 copies/mL未満) を達成した。なお、48週時以前に中止した2例は、中止前にウイルス学的抑制を達成した。試験期間中にその他の薬剤耐性変異を示した患者は認められなかった<sup>17)</sup>。

### 18.4 交差耐性

K103N、Y181C又はK103N/Y181C変異を有する HIV-1実験室株では、100%正常ヒト血清存在下で評価した結果、ドラビリンに対する感受性が3倍未満に低下した。NNRTI 耐性関連変異 (K103N、Y181C、G190A及びE138K) に対して、ドラビリンは臨床での血漿中濃度に相当する濃度で抑制した。

Y188L、K103N/Y188L、V106I/Y188L、V106A/G190A/F227L及びE138K/Y181C/M230L変異を有する臨床分離株では、ドラビリンに対する感受性が100倍を超えて低下した。

治療により発現するドラビリン耐性変異は、エファビレンツ、リルビピリン、ネビラピン及びエトラビリンに対して交差耐性をもたらす可能性がある。表現型解析による耐性検査の結果、ドラビリンに耐性を示した8例のうち、8例はネビラピンに、6例はエファビレンツに、4例はリルビピリンに耐性を示し、3例はエトラビリンに部分的な耐性を示した。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドラビリン (Doravirine)

化学名：

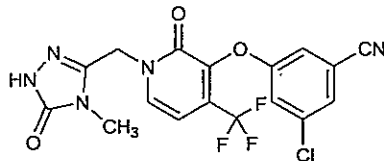
3-Chloro-5-({1-[(4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzotrile

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

分子量：425.75

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



### 20. 取扱い上の注意

湿気を避けるため、瓶のまま密栓して保存し、常時乾燥剤を入れておくこと。

### 22. 包装

30錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

### 23. 主要文献

- 1) 社内資料：ドラビリンの乳汁移行に関する検討 (20XX年X月X日承認、CTD2.6.4.6)
- 2) 社内資料：ドラビリンの胎盤移行に関する検討 (20XX年X月X日承認、CTD2.6.4.6)
- 3) 社内資料：本剤単回経口投与時の薬物動態に関する検討 (20XX年X月X日承認、CTD2.7.1.2)
- 4) 社内資料：ドラビリン反復経口投与時の薬物動態に関する検討 (20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2)
- 5) 社内資料：ドラビリンの母集団薬物動態解析 (20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.6)
- 6) 社内資料：本剤の絶対的バイオアベイラビリティに関する検討 (20XX年X月X日承認、CTD2.7.1.3)
- 7) Behm MO, et al. Clin Drug Investig. 2017; 37: 571-9.
- 8) Sanchez RI, et al. Xenobiotica. 2019; 49: 422-32.
- 9) 社内資料：ドラビリンの代謝及び輸送並びにそれらの阻害に関する検討 (20XX年X月X日承認、CTD2.6.4.7)
- 10) Ankrom W, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62:

e00326-18.

- 11) Khalilieh S, et al. J Clin Pharmacol. 2017; 57: 777-83.
- 12) Behm MO, et al. Antivir Ther. 2017; 22: 337-44.
- 13) Molina JM, et al. Lancet HIV. 2018; 5: e211-20.
- 14) Orkin C, et al. Clin Infect Dis. 2019; 68: 535-44.
- 15) Johnson M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019; 81: 463-72.
- 16) Lai MT, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 1652-63.
- 17) Wong A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Aug 16. [Epub ahead of print]

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

### 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**MSD 株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

20XX年XX月作成（第1版）

貯 法：室温保存  
有効期間：2年

日本標準商品分類番号  
876179

承認番号  
販売開始 20XX年XX月

深在性真菌症治療剤  
ボサコナゾール錠

# ノクサフィル®錠100 mg

NOXAFIL® Tablets 100 mg



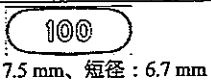

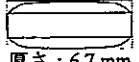
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）  
2.1 エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピモジド、キノジンを投与中の患者 [10.1参照]  
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ノクサフィル®錠100 mg
有効成分	ボサコナゾール
分量	1錠中に100 mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄

#### 3.2 製剤の性状

販売名	ノクサフィル®錠100 mg	
剤形・色調	長円形・フィルムコーティング錠（腸溶錠）・黄色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
識別コード	100	

#### 4. 効能又は効果

- 造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防
- 下記の真菌症の治療  
フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコーシス、菌腫

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

（真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコーシス、菌腫）の治療）  
5.1 他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。  
5.2 本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはボサコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回経口投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- （効能共通）  
7.1 錠剤と静注液は医師の判断で切り替えて使用することができる。  
（造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防）  
7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500 cells/mm<sup>3</sup>以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。  
（真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコーシス、菌腫）の治療）  
7.3 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定すること。

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.1参照]  
8.2 QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、必要に応じて電解質を補正すること。[11.1.3参照]  
8.3 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びビロロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2参照]  
8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

#### 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 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者  
類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある。  
9.1.2 重篤な基礎疾患（血液悪性腫瘍等）のある患者  
重度の肝機能障害が発現し、致死的な転帰をたどるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]  
9.1.3 体重120 kgを超える患者  
本剤の投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。[16.6.1参照]  
9.2 腎機能障害患者  
9.2.1 重度（eGFR<20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）の腎機能障害のある患者  
本剤の投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリン

グするなど患者の状態を慎重に観察すること。本剤の曝露量が大きくばらつくおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットにおいて、臨床曝露量 (AUC) と同程度の曝露量で、分娩障害、出生児数の減少、生存率低下、催奇形性が認められた。ウサギでは、臨床曝露量 (AUC) を上回る曝露量で、吸収胚の増加及び胎児数の減少が認められた。[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。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ボサコナゾールは主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A4 を介して代謝され、P-糖蛋白 (P-gp) の基質である。また、CYP3A4 を強く阻害する。腸管では P-gp を阻害する可能性がある。[16.4、16.7.1参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・インプロピルアンチピリン (クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン (バルタン M) エルゴメトリン [2.1参照]	痙攣中毒を引き起こすおそれがある。	ボサコナゾールの併用により、CYP3A4 が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
シンバスタチン (リボバス) アトルバスタチン (リビトール) [2.1、16.7.2参照]	横紋筋融解症を引き起こすおそれがある。	
ピモジド (オーラップ) キニジン (硫酸キニジン) [2.1参照]	QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。	

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン [16.7.2参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチンとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無、全血球数の推移及びリファブチンの血漿中濃度上昇に伴う副作用 (ぶどう膜炎等) を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	リファブチンの併用により、ボサコナゾールのクリアランスが亢進し、ボサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ボサコナゾールが基質となる UGT1A4 及び/又は P-gp に対するリファブチンの誘導作用が関与している可能性がある。ボサコナゾールの

		併用により、CYP3A4 が阻害され、リファブチンの血漿中濃度が上昇する。
フェニトイン [16.7.2参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、フェニトインとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	フェニトインの併用により、ボサコナゾールのクリアランスが亢進し、ボサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ボサコナゾールが基質となる UGT1A4 及び/又は P-gp に対するフェニトインの誘導作用が関与している可能性がある。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン ビンブラスチン等	神経毒性、痙攣発作、末梢性ニューロパチー、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、麻痺性イレウス等の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の投与を受けている患者は、他の抗真菌剤を使用できない場合を除き、ボサコナゾールを含むアゾール系抗真菌剤の併用を避けること。	ボサコナゾールの併用により、CYP3A4 が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス シロリムス [16.7.2参照]	併用する場合は、これらの薬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、副作用発現に十分に注意すること。併用中及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度をモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	ボサコナゾールの併用により、CYP3A4 が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。
CYP3A4 によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム等 [16.7.2参照]	鎮静の延長や呼吸抑制のおそれがあるため、CYP3A4 によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 (ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム等) とボサコナゾールとの併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き避けること。併用する場合は、これらの薬剤の用量を調節すること。	ボサコナゾールの併用により、CYP3A4 が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
CYP3A4 によって代謝されるカルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム ニフェジピン等	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。また、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節すること。	

CYP3A4によって代謝される抗HIV剤 アタザナビル等 [16.7.2参照]	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。	
抗HIV剤 エファビレンツ ホスアンプレナビル [16.7.2参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤の併用により、ボサコナゾールのクリアランスが亢進し、ボサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ボサコナゾールが基質となるUGT1A4及び/又はP-gpに対するこれらの薬剤の誘導作用が関与している可能性がある。
ジゴキシン	併用する場合は、併用開始時及び中止時にジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。	ボサコナゾールの併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。ボサコナゾールによるP-gpの阻害作用が関与している可能性がある。
ワルファリン [8.3参照]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

重度の肝機能異常(0.6%)、肝毒性(0.4%)、胆汁うっ滞(0.6%)、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸(いずれも頻度不明)があらわれることがある。[8.1、9.1.2参照]

11.1.2 溶血性尿毒症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(いずれも頻度不明)

11.1.3 QT延長(1.9%)、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明)

[8.2参照]

11.1.4 副腎機能不全(頻度不明)

11.1.5 低カリウム血症(5.2%)

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.1.7 脳血管発作(頻度不明)

11.1.8 急性腎障害(0.4%)、腎不全(頻度不明)

11.1.9 白血球減少症、汎血球減少症(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症	好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈	心電図異常、動悸
耳及び迷路障害			聴力障害
内分泌障			血中ヒト絨毛

害			性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低下	暗点
胃腸障害	悪心、下痢	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、口内乾燥、消化不良、小腸炎、心窩部不快感、おくび、軟便、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、口唇乾燥、口腔腫脹、口腔内潰瘍形成、口腔障害、口腔知覚不全、レッチング、口内炎、嘔吐	腭炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇	疼痛、舌浮腫、顔面浮腫
肝胆道系障害		肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼	肝圧痛、固定姿勢保持困難
免疫系障害		移植片対宿主病	過敏症
感染症及び寄生虫症		アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症	
傷害、中毒及び処置合併症		擦過傷	
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血中LDH増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少、血中カリウム減少、CRP増加、胸部X線異常、心電図QT間隔異常、心電図ST部分上昇、心電図異常T波、心電図T波逆転、γ-GTP増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、QRS軸異常、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、白血球数減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、水分過負荷、低カルシウム血症、低血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、マグネシウム欠乏	電解質失調、食欲不振、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、関節炎、四肢腫脹、筋骨格痛、頸部痛、四肢痛	背部痛
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、痙攣、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳症、末梢性ニューロパチー、失神
精神障害		異常な夢、錯乱状態、不	精神病性障

腎及び尿路障害	眠症、睡眠障害 慢性腎臓病、緊張性膀胱	害、うつ病 腎尿細管性アシドーシス、 間質性腎炎
生殖系及び乳房障害		月経障害、乳房痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、鼻出血、しゃっくり、鼻閉、口腔咽頭痛、胸水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害	皮膚炎、び瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、そう痒性皮疹、皮膚病変、中毒性皮疹、じん麻疹	口腔内潰瘍形成、脱毛症、小水疱性皮疹
血管障害	高血圧、低血圧、起立性低血圧、血管炎	

13. 過量投与

ボサコナゾールは血液透析で除去されない。[16.6.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、分割したり、砕いたり、噛んだりせずに、飲みくだすよう患者に指導すること。

14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若イヌの生後2～8週に静脈内投与した試験において、側脳室拡張の発現頻度の増加がみられたが、5ヵ月の休薬後には本所見の発現頻度の増加は認められなかった。本所見がみられたイヌでは、神経系、行動又は発達に異常は認められなかった。また、幼若イヌの生後4～9ヵ月に経口投与した試験では、脳に同様の所見は観察されなかった。

15.2.2 ラットに臨床曝露量（AUC）の2.4倍以上の曝露量で投与したところ、副腎の皮質腺腫及び密並びに褐色細胞腫が増加した。ラットの副腎皮質腫瘍は、副腎皮質ステロイドの慢性的な産生抑制に続く内分泌系のかく乱と整合するものである。また、褐色細胞腫の増加は、カルシウムホメオスタシスの変化に続発するラット特有の現象であると考えられている。ボサコナゾールを投与したヒトでは、カルシウムホメオスタシスの変化や副腎腫瘍は報告されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 経口投与後の薬物動態パラメータ

健康成人において、ボサコナゾール錠の  $T_{max}$ （中央値）は4～5時間であり、200～600 mg の用量範囲で単回投与した際、ボサコナゾールの薬物動態は概して用量比例性を示した。健康成人にボサコナゾール錠200又は400 mg を10日間反復経口投与（初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）した際のボサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

表1 健康成人に1回200又は400 mg で10日間反復経口投与（初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）した際の定常状態におけるボサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
200	6	31700 (22)	1840 (30)	4.50 (3.00-6.00)	24.5 (23)	6.54 (19)
400	5	52600 (20)	2820 (20)	4.00 (4.00-6.00)	25.0 (30)	7.84 (19)

平均値（変動係数%）

<sup>a</sup>中央値（範囲）

ボサコナゾールの母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300 mg で初日は1日2回、2日目以降は1日1回でボサコナゾール錠を経口投与した際の定常状態におけるボサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

表2 母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300 mg（初日は1日2回、2日目以降は1日1回）でボサコナゾール錠を経口投与した際の定常状態におけるボサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

食事状況	例数	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>avg</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)
空腹時	6	74137 (40)	4197 (38)	3608 (40)	3067 (44)
食後	44	67418 (98)	3949 (76)	3336 (87)	2666 (110)

幾何平均（幾何変動係数%）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人において、ボサコナゾール錠の絶食下投与での絶対的経口バイオアベイラビリティは約60%であった。

16.2.2 経口吸収に対する食事の影響

健康成人にボサコナゾール錠300 mg を単回経口投与した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べ、AUC は1.51倍、C<sub>max</sub> は1.16倍に増加した。本剤は、食事とは関係なく投与可能である（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人にボサコナゾール錠300 mg を経口投与した際の見かけの平均分布容積は339 L であり、血管外への分布が示された。

ボサコナゾールはヒト血漿蛋白との結合率が高く（>98%）、大部分はアルブミンに結合する（*in vitro*）（外国人データ）。

16.4 代謝

健康成人に<sup>14</sup>Cボサコナゾールの経口懸濁液<sup>(注)</sup>投与後、血漿中でボサコナゾールは主に未変化体として存在していた。血漿中代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体で、チトクロムP450（CYP）により生成される酸化代謝物は、少量しか認められなかった（外国人データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>Cボサコナゾールを経口懸濁液<sup>(注)</sup>として投与した際、放射能は主として糞中に排泄され（投与放射能の77%）、その主成分は未変化体であった（投与放射能の66%）。消失における腎排泄の寄与は小さく、投与放射能の14%が尿中に排泄された（未変化体は投与放射能の0.2%未満）。尿及び糞中に排泄される代謝物は、投与放射能の約17%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 体重

ボサコナゾールの母集団薬物動態解析において、体重はボサコナゾールのクリアランスに関連しており、低体重の患者ではボサコナゾールの曝露量は概して増加することが示唆された（日本人及び外国人データ）。体重が120 kg を超える患者ではボサコナゾールの曝露量が低くなるおそれがある。[9.1.3

参照]

16.6.2 腎機能障害

ボサコナゾール経口懸濁液<sup>(b)</sup>の単回投与後、軽度及び中等度の腎機能障害 (12例、クレアチニンクリアランス $\geq 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) がボサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響はみられなかったため、用量調節の必要はない。重度腎機能障害 (6例、クレアチニンクリアランス $< 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) を有する被験者では、ボサコナゾールの AUC のばらつき (変動係数: 96%) がその他の腎機能障害群 (変動係数:  $\leq 32\%$ ) と比較して大きかった (表3)。ボサコナゾールは血液透析で除去されない (外国人データ)。[9.2.1、13.参照]

表3 ボサコナゾール経口懸濁液400 mg<sup>(b)</sup>を腎機能正常被験者又は腎機能障害を有する被験者に食後単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

被験者	例数	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
腎機能正常	6	17554 (40)	555 (40)	5.50 (5.00-8.00)	24.1 (22)
軽度腎機能障害	6	15425 (28)	631 (47)	5.00 (5.00-6.00)	28.1 (22)
中等度腎機能障害	6	17316 (32)	486 (37)	8.00 (5.00-12.00)	29.6 (17)
重度腎機能障害	6	20826 (96)	809 (93)	5.00 (5.00-7.00)	23.4 <sup>b</sup> (23)

平均値 (変動係数%)

<sup>a</sup>中央値 (範囲)、<sup>b</sup>4例

16.6.3 肝機能障害

軽度、中等度及び重度肝機能障害 (それぞれ Child-Pugh クラス A、B 及び C) を有する少数の被験者 (各4例) にボサコナゾール経口懸濁液200 mg<sup>(b)</sup>を単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータは表4のとおりであった (外国人データ)。

表4 ボサコナゾール経口懸濁液200 mg<sup>(b)</sup>を肝機能正常被験者又は肝機能障害を有する被験者に食後単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

被験者	例数	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
肝機能正常	4	18220 (50)	508 (35)	7.50 (5.00-12.00)	22.1 (22)
軽度肝機能障害	4	26490 (45)	545 (34)	5.00 (5.00-6.00)	26.6 <sup>b</sup> (32)
中等度肝機能障害	4	23497 (35)	414 (16)	11.00 (10.00-24.00)	35.3 <sup>b</sup> (55)
重度肝機能障害	4	24238 (45)	347 (28)	18.00 (5.00-36.00)	46.1 <sup>c</sup> (-)

平均値 (変動係数%)

<sup>a</sup>中央値 (範囲)、<sup>b</sup>3例、<sup>c</sup>2例

16.6.4 高齢者

ボサコナゾールの母集団薬物動態解析において、加齢はボサコナゾールのクリアランスに関連しており、高齢者の患者ではボサコナゾールの曝露量は概して増加することが示唆された (日本人及び外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 In vitro 試験

ボサコナゾールの主要な代謝経路は UGT1A4 を介した UDP グルクロン酸結合である。また、ボサコナゾールは P-gp の基質である。ボサコナゾールは CYP3A4 の強力な阻害剤であるため、ボサコナゾールとの併用により CYP3A4 で代謝される薬物の血中濃度は増加する可能性がある。また、ボサコナゾールは腸管で P-gp を阻害する可能性がある。[10.参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

表5に注意喚起のある併用薬に関して、臨床薬物相互作用試験で認められた薬物動態への影響をまとめた (外国人データ)。

[10.1、10.2参照]

表5 併用による薬物動態への影響

併用薬	例数 <sup>a</sup>	平均比 (90%信頼区間) [併用時/非併用時]	
		ボサコナゾールへの影響	併用薬への影響
リファブチン 300 mg QD	8/12	AUC : 0.51 (0.37, 0.71) C <sub>max</sub> : 0.57 (0.43, 0.75)	—
フェニトイン 200 mg QD	12/12	AUC : 0.50 (0.36, 0.71) C <sub>max</sub> : 0.59 (0.44, 0.79)	—
エファビレンツ 400 mg QD	11/13	AUC : 0.50 (0.43, 0.60) C <sub>max</sub> : 0.55 (0.47, 0.66)	—
ホスアンブレナビル 700 mg BID	20/20	AUC : 0.77 (0.68, 0.87) C <sub>max</sub> : 0.79 (0.71, 0.89)	—
リファブチン 300 mg QD	8/8	—	AUC : 1.72 (1.51, 1.95) C <sub>max</sub> : 1.31 (1.10, 1.57)
シクロスポリン	4/4	—	血中トラフ濃度上昇 (シクロスポリンの用量 は最大で29%減量が必要 であった。)
タクロリムス 0.05 mg/kg 単回投与	34/34	—	AUC : 4.58 (4.03, 5.19) C <sub>max</sub> : 2.21 (2.01, 2.42)
シロリムス 2 mg 単回投与	12/12	—	AUC : 8.88 (7.26, 10.9) C <sub>max</sub> : 6.72 (5.62, 8.03)
ミダゾラム (静注) 0.4 mg 単回投与	12/12	—	AUC : 6.24 (5.43, 7.16) C <sub>max</sub> : 1.62 (1.41, 1.86)
ミダゾラム (経口) 2 mg 単回投与	12/12	—	AUC : 4.97 (4.46, 5.54) C <sub>max</sub> : 2.38 (2.15, 2.66)
シンバスタチン 40 mg 単回投与	12/12	—	AUC : 10.60 (8.63, 13.02) C <sub>max</sub> : 11.41 (7.99, 16.29)
アタザナビル 300 mg QD	12/12	—	AUC : 3.68 (2.89, 4.70) C <sub>max</sub> : 2.55 (1.89, 3.45)
アタザナビル/リトナ ビル 300 mg/100 mg QD	12/12	—	<アタザナビル> AUC : 2.46 (1.93, 3.13) C <sub>max</sub> : 1.53 (1.13, 2.07) <リトナビル> AUC : 1.80 (1.39, 2.31) C <sub>max</sub> : 1.49 (1.04, 2.15)

QD : 1日1回投与、BID : 1日2回投与

<sup>a</sup>例数 (併用時/非併用時)

注) 本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、通常、成人にはボサコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防>

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (P01899試験)

侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象にボサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施した。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症 (確定診断例又は臨床診断例) の発症率であった。

P01899試験は、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群に対する寛解導入化学療法により持続性の好中球減少症を有する又は予測される患者を対象に、ボサコナゾール経口懸濁液群 (1回200 mg 1日3回、食事とともに投与) <sup>(b)</sup> と対照群 (フルコナゾール1回400 mg 1日1回又はイトラコナゾール1回200 mg 1日2回) を評価した評価者盲検試験であった。投与期間の中央値は、両投与群で類似していた (ボサコナゾール群: 25日間、フルコナゾール/イトラコナゾール群: 21日間)。無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症 (確定診断例又は臨床診断例) の発症率において、フルコナゾール/イトラコナゾール群に対するボサコナゾール

経口懸濁液群の優越性が示された<sup>1)</sup>。

表1 好中球減少症を有する又は予測される患者における無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症の発症率 (%) (P01899試験、全無作為化例)

侵襲性真菌症 (確定診断例又は臨床診断例) <sup>†</sup> の発症率 n/N (%)		P 値
ボサコナゾール経口懸濁液群	フルコナゾール/イトラコナゾール群	
7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009

<sup>†</sup>外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

副作用発現割合は、ボサコナゾール経口懸濁液群で34% (102/304例)であった。主な副作用は、悪心7% (22/304例)、下痢7% (20/304例)、嘔吐5% (14/304例)、QT/QTc 延長4% (12/304例)、低カリウム血症3% (9/304例)、発疹3% (9/304例)、腹痛3% (9/304例) 粘膜炎 NOS2% (7/304例)、ビリルビン血症2% (7/304例)、肝酵素上昇2% (7/304例)、ALT 増加2% (7/304例)、AST 増加2% (6/304例)、消化不良2% (5/304例)、γ-GTP 増加2% (5/304例)、頭痛2% (5/304例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (C/198-316試験)

侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象にボサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施した。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症 (確定診断例又は臨床診断例) の発症率であった。

C/198-316試験は、移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者を対象に、ボサコナゾール経口懸濁液群 (1回200 mg 1日3回、食事とともに投与)<sup>‡</sup>と対照群 (フルコナゾール1回400 mg 1日1回) を評価した二重盲検試験であった。投与期間の中央値は、両投与群で類似していた (ボサコナゾール群: 111日間、フルコナゾール群: 108日間)。無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間の侵襲性真菌症 (確定診断例又は臨床診断例) の発症率において、フルコナゾール群に対するボサコナゾール経口懸濁液群の非劣性が示された<sup>2)</sup>。

表2 移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者における無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間の侵襲性真菌症の発症率 (%) (C/198-316試験、全無作為化例)

侵襲性真菌症 (確定診断例又は臨床診断例) <sup>†</sup> の発症率 n/N (%)		オッズ比	P 値	95.01% 信頼区間	最大値 <sup>‡</sup>
ボサコナゾール経口懸濁液群	フルコナゾール群				
16/301 (5)	27/299 (9)	0.5614	0.0740	0.2959-1.0651	1.1625

<sup>†</sup>外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

<sup>‡</sup>無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間における侵襲性真菌症 (確定診断例又は臨床診断例) の発症率に基づき算出する値で、フルコナゾール群の侵襲性真菌症の発症率との15%の差に相当する。95.01%信頼区間の上限がこの最大値より下回った場合、非劣性と判定した。

副作用発現割合は、ボサコナゾール経口懸濁液群で36% (107/301例)であった。主な副作用は、悪心7% (22/301例)、嘔吐4% (13/301例)、ALT 増加3% (9/301例)、γ-GTP 増加3% (9/301例)、AST 増加3% (8/301例)、下痢3% (8/301例)、ビリルビン血症3% (8/301例)、肝酵素上昇3% (8/301例)、血中クレアチニン増加2% (6/301例)、ALP 増加2% (5/301例)、薬物濃度変化2% (5/301例)であった。

17.1.3 海外後期第Ⅰ相/第Ⅲ相試験 (P05615試験)

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して、真菌感染の予防薬としてボサコナゾールの錠剤を投与した際の薬物動態及び安全性を評

価する後期第Ⅰ相/第Ⅲ相、非対照試験を実施した。

P05615試験では、210例にボサコナゾール錠剤を初日に1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回経口投与した (投与期間の中央値28日間)<sup>3)</sup>。

副作用発現割合は、40% (84/210例)であった。主な副作用は、悪心11% (23/210例)、下痢8% (16/210例)、腹痛4% (9/210例)、嘔吐4% (9/210例)、ALT 増加4% (9/210例)、AST 増加4% (8/210例)、低カリウム血症3% (6/210例)、上腹部痛2% (5/210例)、消化不良2% (5/210例)、肝機能検査異常2% (5/210例)、低リン酸血症2% (5/210例)、発疹2% (5/210例)、鼓腸2% (4/210例)であった。

17.1.4 海外後期第Ⅰ相/第Ⅲ相試験 (P05520試験)

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して、真菌感染の予防薬としてボサコナゾールの静注液を投与した際の薬物動態及び安全性を評価する後期第Ⅰ相/第Ⅲ相、非対照試験を実施した。

P05520試験では、237例にボサコナゾール静注液を初日に1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回中心静脈ラインから点滴静注した (投与期間の中央値9日間)<sup>4)</sup>。

副作用発現割合は、静注液投与期で30% (72/237例)であった。主な副作用は、下痢8% (19/237例)、悪心5% (12/237例)、発疹5% (11/237例)、嘔吐4% (9/237例)、低カリウム血症4% (9/237例)、頭痛3% (7/237例)、腹痛3% (6/237例)、ALT 増加2% (5/237例)、血中ビリルビン増加2% (5/237例)、味覚異常2% (5/237例)、食欲減退2% (4/237例)、低マグネシウム血症2% (4/237例)、そう痒症2% (4/237例)であった。

(真菌症 (フサリウム症、ムーコル症、コキシジオイデス症、クロモプラストミコーシス、菌腫) の治療)

17.1.5 国内第Ⅲ相試験 (P101試験)

深在性真菌症患者を対象にボサコナゾールの有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照試験を実施した。慢性肺アスペルギルス症又は侵襲性アスペルギルス症と治験担当医師により診断された患者は2:1の比でボサコナゾール群又はボリコナゾール群に無作為に割り付けられた。また、ムーコル症と治験担当医師により診断された3例は、すべてボサコナゾールを投与した。投与開始時の製剤 (経口剤又は注射剤) は、患者の状態に応じて選択し、ボサコナゾール群については初日に1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回、錠剤では経口投与、静注液では中心静脈ラインから点滴静注した。ボリコナゾール群については注射剤では初日に1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注、経口剤では初日に1回300 mgを1日2回、2日目以降は1回200 mgを1日2回経口投与した。ムーコル症患者へのボサコナゾール (錠剤又は静注液) の投与期間は3例とも84日間であった。

ムーコル症についての外部の判定委員会評価者が判定した治験薬初回投与から84日時点の総合効果<sup>‡</sup>は、ボサコナゾールを投与された3例全例で有効であった<sup>5)</sup>。

<sup>†</sup>ムーコル症では、臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果に基づき総合効果を完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能の5段階で評価し、このうち、完全奏効及び一部奏効を有効とした。

副作用発現割合は、ボサコナゾール (錠剤又は静注液) 群で73% (56/77例)であった (投与期間の中央値78日間)。主な副作用は、発熱22% (17/77例)、高血圧14% (11/77例)、肝機能異常13% (10/77例)、低カリウム血症13% (10/77例)、食欲減退12% (9/77例)、ALT 増加9% (7/77例)、AST 増加9% (7/77例)、心電図 QT 延長8% (6/77例)、悪心5% (4/77例)、発疹5% (4/77例)であった。

## 17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (P00041試験)

標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者 (確定診断又は臨床診断例) を対象にボサコナゾール経口懸濁液 (800 mg/日を分割して、食事とともに投与) <sup>5)</sup> の有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、非盲検試験を実施した。侵襲性真菌症診断を含む患者の試験組入れの適格性及び有効性を外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。発症頻度が低い以下の疾患における治療終了時の総合効果についても、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した<sup>6)</sup>。

## (1) フサリウム症

ボサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたフサリウム症患者18例のうち、7例で治療終了時の総合効果が有効 (完全奏効又は一部奏効) であった。

## (2) ムーコル症

ボサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたムーコル症患者11例のうち、6例で治療終了時の総合効果が有効 (完全奏効又は一部奏効) であった。

## (3) コクシジオイデス症

ボサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたコクシジオイデス症患者16例のうち、11例で治療終了時の総合効果が有効 (完全奏効又は一部奏効) であった。

## (4) クロモプラストミコーシス及び菌腫

ボサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたクロモプラストミコーシス及び菌腫患者11例のうち、9例で治療終了時の総合効果が有効 (完全奏効又は一部奏効) であった。

副作用発現割合は、42% (140/330例) であった (投与期間の中央値102.5日間)。主な副作用は、悪心9% (31/330例)、嘔吐6% (19/330例)、腹痛5% (16/330例)、頭痛5% (15/330例)、下痢3% (11/330例)、ALT 増加3% (11/330例)、AST 増加3% (9/330例)、発疹3% (9/330例) であった。

注) 本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、通常、成人にはボサコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回経口投与である。

## 18. 薬効薬理

## 18.1 作用機序

ボサコナゾールは、真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。

## 18.2 抗真菌作用

ボサコナゾールは次の真菌に対して *in vitro* で抗真菌作用を示した。

*Aspergillus* 属 (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* 等)、*Candida* 属 (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. dublimiensis* 等)、*Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* 属、ムーコル目 [*Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*Cunninghamella* 属、*Rhizomucor* 属、*Lichtheimia* 属 (*Absidia* 属)、*Apophysomyces* 属、*Saksenaia* 属、*Cokeromyces* 属]、クロモプラストミコーシス及び菌腫の原因真菌 [*Fonsecaea* 属、*Scedosporium* 属、*Pseudallescheria* 属、*Exophiala* 属 (*Wangiella* 属)、*Phialophora* 属、*Cladosporium* 属、*Cladophialophora* 属、*Alternaria* 属、*Bipolaris* 属、*Aspergillus nidulans* 等]、二形性真菌 (*Histoplasma* 属、*Blastomyces* 属、*Coccidioides* 属、*Paracoccidioides* 属、*Penicillium marneffei*、*Sporothrix* 属)、皮膚糸状菌 (*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属 等)

ボサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬に低感受性又は耐性を示す次の酵母様真菌及び糸状菌に対して幅広い抗真菌スペクトルを示した。

- *Candida* 属 (ボリコナゾール、イトラコナゾール又はフルコナゾールに対して耐性を示す *C. albicans* の分離株を含む)
- フルコナゾールに対して自然耐性を示す *C. glabrata* 及び *C. krusei*
- アムホテリシン B に対して自然耐性を示す *C. lusitanae*
- *Aspergillus* 属 (ボリコナゾール、イトラコナゾール、フル

コナゾール又はアムホテリシン B に対して耐性を示す分離株を含む)

- 以前はアゾール系抗真菌薬が感受性を示さないとされていたムーコル目等の分離株 [*Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*Rhizomucor* 属、*Lichtheimia* 属 (*Absidia* 属) 等]

ボサコナゾールは一部の真菌に対して *in vitro* で殺菌的に作用した。

ボサコナゾールは酵母様真菌及び糸状菌による感染動物 (マウス、モルモット及びウサギ) モデルで抗真菌作用を示したが、最小発育阻止濃度と効果に一貫した相関性は認められなかった。

## 18.3 薬剤耐性

*C. albicans* ではボサコナゾールに対する耐性株は実験的に誘導出来なかったが、*A. fumigatus* ではボサコナゾールに低感受性を示す変異株が実験的に  $1 \times 10^{-8}$  ~  $1 \times 10^{-9}$  の頻度で出現した。ボサコナゾールに低感受性を示す *C. albicans* 及び *A. fumigatus* の臨床分離株がまれに認められる。このような低感受性を示すまれな例では、低感受性と臨床での有効性に明らかな相関性は認められていない。他のアゾール系抗真菌薬に耐性の真菌による感染症患者で有効性が認められており、このことは他のアゾール系抗真菌薬又はアムホテリシン B に耐性が誘導された *Candida* 属及び *Aspergillus* 属の株に対して *in vitro* で抗真菌作用を示すことと一致している。ボサコナゾールのブレイクポイントはいずれの菌種に対しても決定されていない。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ボサコナゾール (Posaconazole)

略号: PSCZ

化学名:

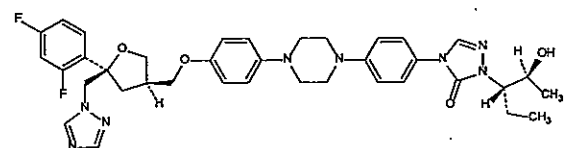
4-(4-{4-[(3R,5R)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl]methoxyphenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(2S,3S)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

分子式:  $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$

分子量: 700.79

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

化学構造式:



## 22. 包装

48錠 [12錠 (PTP) × 4]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (P01899試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.3)
- 2) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (C/198-316試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.3)
- 3) 社内資料: 海外後期第Ⅰ相/第Ⅲ相試験 (P05615試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料: 海外後期第Ⅰ相/第Ⅲ相試験 (P05520試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2)
- 5) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (P101試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.3)
- 6) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (P00041試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.4)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12

添付文書（案）

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

貯法: 室温保存  
有効期間: 36 ヶ月

前立腺癌治療剤  
ダロルタミド錠  
劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

日本標準商品分類番号  
874291

# ニューベクオ錠 300mg

NUBEQA tablets 300mg

承認番号	
販売開始	—



(案)

DO

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

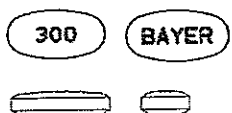
**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ニューベクオ錠 300mg
有効成分	1錠中ダロルタミド 300mg 含有
添加剤	乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 4000、酸化チタン

#### 3.2 製剤の性状

販売名	ニューベクオ錠 300mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	白色
外形	
長径	16mm
短径	8mm
厚さ	5mm
質量	618.0mg
識別コード	300 BAYER

### 4. 効能又は効果

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

### 5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはダロルタミドとして1回 600mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回 300mg 日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により、通常用量に増量することができる。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- 8.2 不整脈等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査(心電図等)を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 本剤との関連性は明らかではないが、間質性肺疾患が報告されているので、本剤の投与にあたっては、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者に説明すること。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 重度(Child-Pugh 分類 C)の肝機能障害患者  
本剤は主に肝臓で代謝されて排泄されるため、重度の肝機能障害は本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]
- 9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4 によって代謝される。また、本剤は乳癌耐性タンパク(BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を示す。[16.4 参照]

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤又は中程度以下の CYP3A 誘導薬への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤 ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
等 [16.7.2 参照]		する可能性がある。

### 11. 副作用

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

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 心臓障害 (1.0%)

不整脈等の心臓障害があらわれることがある。[8.2 参照]

#### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
血液およびリンパ系障害	貧血、好中球減少	
代謝および栄養障害	食欲減退	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	
血管障害	ほてり、高血圧	
胃腸障害	悪心、下痢、便秘	
肝胆道系障害	AST 増加、ビリルビン増加	
皮膚および皮下組織障害		発疹
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛
生殖系および乳房障害	女性化乳房	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

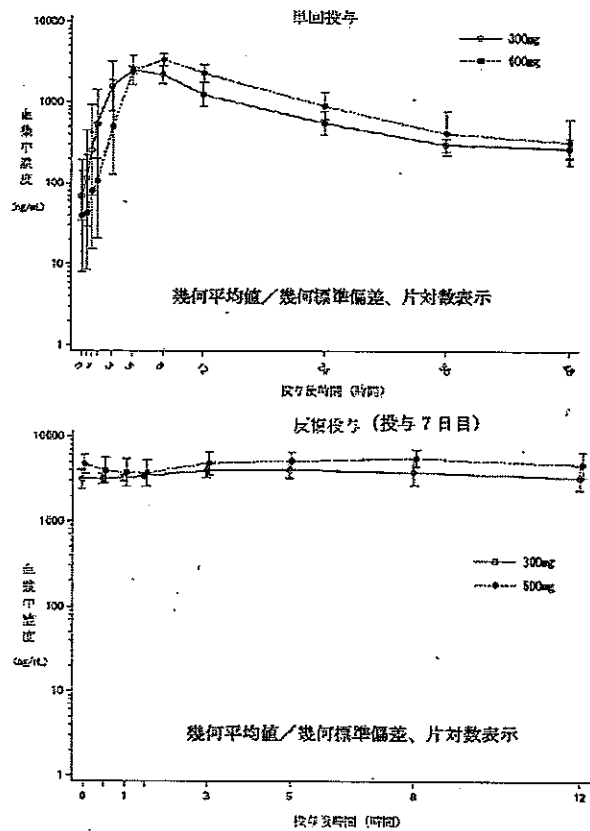
反復投与毒性試験 (ラット及びイヌ) において、AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から雄性生殖器の変化 (前立腺及び精巣上体の萎縮等) が認められている。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 300<sup>mg</sup> または 600mg を食後に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときのダロルタミドの PK パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤 600mg を食後に 1 日 2 回反復経口投与した際の投与 7 日目におけるダロルタミドの蓄積率は 2.34 であった。



パラメータ	投与量 (mg)	n	単回投与	反復投与 (投与 7 日目)
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	300	2	38586、53686	—
	600	4	63506 (28.9)	—
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	300	3	20390 (15.3)	44436 (18.2)
	600	6	25064 (15.3)	58671 (26.9)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	300	3	2585 (7.57)	4597 (10.3)
	600	6	3498 (12.1)	5799 (22.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	300	2	13.2、16.6	—
	600	4	14.1 (36.7)	—
t <sub>max</sub> * (h)	300	3	4.92 (2.98-8.00)	4.98 (3.00-8.10)
	600	6	6.29 (4.93-7.90)	5.48 (2.87-10.9)

幾何平均値 (幾何 CV%) ※: 中央値 (範囲)  
—: 算出せず

去勢抵抗性前立腺癌患者にダロルタミドのカプセル剤 100~900mg<sup>mg</sup> を食後に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したとき、2 種類のジエステレオマー (SR 体及び SS 体)、及び主代謝物であるケト-ダロルタミドの曝露量は 100~700mg の用量範囲で用量に応じた増加を示した。ただし、900mg に増量しても曝露量に更なる増加はみられなかった (外国人データ)。

去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 600mg を食後に 1 日 2 回反復経口投与したとき、血漿中ダロルタミド濃度は投与 2~5 日後に定常状態に達した (外国人データ)。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人6例に本剤300mg<sup>注)</sup>を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは30%であった(外国人データ)。

### 16.2.2 食事の影響

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者6例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC<sub>12h</sub>及びC<sub>max</sub>は、空腹時投与と比較して、それぞれ2.5及び2.8倍に増加した。

### 16.3 分布

*In vitro*試験において、ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は92%であった。また、ケト-ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は99.8%であった。健康成人6例にダロルタミド300mgを単回経口投与し、約3時間後に<sup>14</sup>Cダロルタミド100μg<sup>注)</sup>を単回静脈内投与したとき、分布容積は119Lであった(外国人データ)。

### 16.4 代謝

*In vitro*試験において、ダロルタミドは主にCYP3A4によって酸化的に代謝され、主にケト-ダロルタミドが産生された。また、主にUGT1A9及びUGT1A1によってグルクロン酸抱合体に代謝された。[10.参照]健康成人6例に<sup>14</sup>Cダロルタミド300mg<sup>注)</sup>を単回経口投与したとき、投与1~24時間後までの血漿中に主にダロルタミド及びケト-ダロルタミドが検出された(血漿中総放射能のAUC<sub>inf</sub>に対する割合は、それぞれ28.6及び58.8%)(外国人データ)。

### 16.5 排泄

健康成人6例に<sup>14</sup>Cダロルタミド300mg<sup>注)</sup>を単回経口投与したとき、投与1週間後までの尿及び糞中において、それぞれ投与放射能の63.4%(未変化体として7%)及び32.4%が排泄された(外国人データ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

重度(eGFR15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の腎機能障害を有する被験者10例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC<sub>48h</sub>及びC<sub>max</sub>は、健康成人と比較してそれぞれ2.5及び1.6倍に増加した(外国人データ)。

透析を受けている末期腎不全患者

(eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)における薬物動態は検討していない。

### 16.6.2 肝機能障害患者

中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する被験者9例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC<sub>48h</sub>及びC<sub>max</sub>は、健康成人と比較してそれぞれ1.9及び1.5倍に増加した(外国人データ)。[9.3.1参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 リファンピシン

健康成人15例に、リファンピシン(強いCYP3A誘導薬)600mgを空腹時に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドのAUC<sub>72h</sub>及びC<sub>max</sub>は、それぞれ72及び52%減少した(外国人データ)。[10.2参照]

### 16.7.2 ロスバスタチン

健康成人29例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ロスバスタチン(BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質)5mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ロスバスタチンのAUC<sub>24h</sub>及びC<sub>max</sub>は、い

ずれも5倍に増加した(外国人データ)。[10.2参照]

### 16.7.3 その他

健康成人15例に、イトラコナゾール(強いCYP3A阻害薬)200mgを食後に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドのAUC<sub>72h</sub>及びC<sub>max</sub>は、それぞれ1.7及び1.4倍に増加した(外国人データ)。

健康成人13例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ミダゾラム(CYP3Aの基質)1mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ミダゾラムのAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>は、それぞれ29及び32%減少した(外国人データ)。

健康成人13例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート(P-gpの基質)75mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダビガトランエテキシラートのAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>は、それぞれ12及び17%低下した(外国人データ)。ダロルタミドはBCRPの基質であり、MATE1、MATE2-K及びOAT3を阻害した。また、ケト-ダロルタミドはBCRPの基質である(*in vitro*)。

注) 本剤の承認用法・用量は「ダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与」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 国際共同第Ⅲ相試験

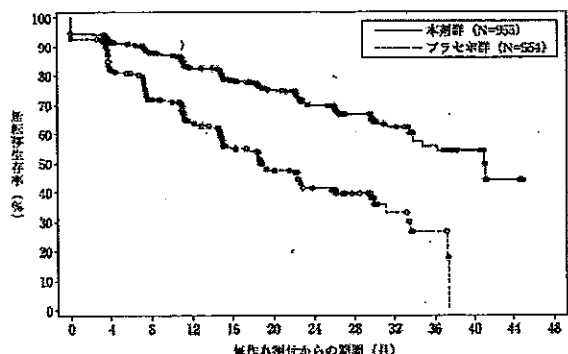
化学療法歴のない前立腺特異抗原(PSA)倍加時間が10ヵ月以下<sup>注1)</sup>の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注2)</sup>を対象に、アンドロゲン除去療法(ADT)<sup>注3)</sup>併用下で本剤(本剤群)とプラセボ(プラセボ群)を比較することを目的とした無作為化二重盲検試験が実施された(有効性解析対象例:1509例<sup>注4)</sup>、日本人95例を含む)。本剤群では、本剤600mgを1日2回食後に連日経口投与した。主要評価項目である無転移生存期間(MFS)の中央値は、本剤群で40.37ヵ月、プラセボ群で18.43ヵ月であり、本剤群のMFSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.413、95%信頼区間:0.341~0.500、p値<0.000001、層別ログランク検定)。

注1) ADTが行われている間にPSA値を少なくとも3回測定することとされ、PSA値の倍加時間が10ヵ月以下と算出された患者が組み入れられた。

注2) ①血清テストステロン値が50ng/dL未満、②PSA値が2.0ng/mL以上、及び③1週間以上の測定間隔でPSA値の上昇が3回認められた去勢抵抗性前立腺癌患者が組み入れられた。

注3) 両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト又はアンタゴニスト療法を継続した。

注4) 中央判定による画像再評価においてベースライン時の遠隔転移が判明した89例については、無作為化割付時点でのイベントとした。



バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
 〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号  
 バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先  
 電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社  
 大阪市北区梅田二丁目4番9号

副作用（臨床検査値異常を含む）は954例中（日本人62例を含む）258例（27.0%）に認められた。主な副作用は、疲労68例（7.1%）、ほてり36例（3.8%）、悪心24例（2.5%）、下痢15例（1.6%）、女性化乳房15例（1.6%）、食欲減退14例（1.5%）、頭痛13例（1.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダロルタミドは、アンドロゲン受容体（AR）のリガンド結合部位へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害するとともに、転写因子であるARの核内移行を阻害し、標的遺伝子の転写を阻害することにより、ARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制する。

18.2 抗腫瘍効果

ダロルタミドは、ヒト前立腺癌由来VCaP細胞株の皮下移植後に去勢したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダロルタミド (Darolutamide)

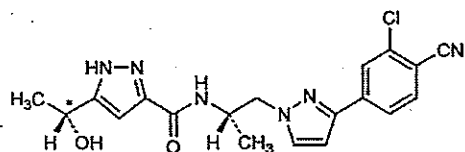
化学名：N-((2S)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl)-5-[(1R,S)-1-hydroxyethyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：398.85

性状：本品は白色～帯灰白色又は帯黄白色の粉末である。

化学構造式：



及びC'位エピマー

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

56錠 [8錠 (PTP) ×7]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(令和元年12月19日薬事分科会)

希少疾病用医薬品指定品目

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	Andexanet alfa	直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	R1.11.19
2	システアミン塩酸塩	シスチン症における角膜シスチン結晶の溶解	マイラン EPD 合同会社	R1.11.19
3	チラブルチニブ塩酸塩	原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	小野薬品工業株式会社	R1.11.19
4	ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	中外製薬株式会社	R1.11.19
5	テポチニブ塩酸塩水和物	MET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌	メルクバイオフーマ株式会社	R1.11.19
6	プロダルマブ（遺伝子組換え）	全身性強皮症	協和キリン株式会社	指定 手続き中
7	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	ノバルティスファーマ株式会社	指定 手続き中

## (参考)

### 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

#### 1 制度の主旨

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

#### 2 制度の概要

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

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

##### [指定基準]

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

##### (1) 助成金の交付

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

##### (2) 税制措置

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

##### (3) 指導・助言

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

##### (4) 優先的な治験相談及び審査

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

##### (5) 再審査期間の延長

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

希少疾病用医薬品概要

名称	andexanet alfa (INN)
予定される 効能・効果	直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和
申請者名	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
対象疾患について	<p>対象疾患について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血栓症及び塞栓症の治療及び発症抑制のために抗凝固療法が、広く行われている。しかし、抗凝固療法には出血リスクが伴い、頻度は高くはないものの、生命を脅かす場合や死に至る場合もあることから、抗凝固作用を速やかに中和する薬剤が必要とされている。</li> </ul> <p>患者数について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アピキサバンを服用している患者数は約 53.3 万人（2018 年市場調査）である。治療対象患者で大出血の発現率は異なるが、発現頻度が最も高かった非弁膜症性心房細動患者での大出血の発現率は 1.26%/年（非弁膜症性心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（ARISTOTLE）における日本人部分集団）であり、年間約 6,716 人が対象と推定される。</li> <li>リバーロキサバンを服用している患者数は約 50.9 万人（2018 年市場調査）である。治療対象患者で大出血の発現率は異なるが、発現頻度が最も高かった非弁膜症性心房細動患者での大出血の発現率は 3.00%/年（日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（J-ROCKET AF））であり、年間約 15,270 人が対象と推定される。</li> <li>エドキサバンを服用している患者数は約 52.2 万人（2018 年市場調査）である。治療対象患者で大出血の発現率は異なるが、発現頻度が最も高かった非弁膜症性心房細動患者での大出血の発現率は 3.38%/年（非弁膜症性心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（ENGAGE AF-TIMI 48）におけるエドキサバン高用量群（60 mg）での日本人部分集団）であり、年間約 17,644 人が対象と推定される。</li> </ul> <p>以上を合計すると年間約 39,630 人と推定される。</p>
医療上の必要性、 開発状況等について	<ul style="list-style-type: none"> <li>ワルファリンに対しては 2017 年にプロロンピン複合体（ケイセントラ®）が、ダビガトランに対しては、2016 年にイダルシズマブ（プリズパインド®）が承認され、ワルファリン、ダビガトランに関しては薬剤特異的な中和剤が臨床に供されている。しかし、FXa 阻害剤に対する特異的な中和剤として薬事承認された薬剤は本邦では存在しない。</li> <li>健康被験者を対象とした臨床試験結果から、経口 FXa 阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン）に対して anexasanet alfa による抗 FXa 活性の無効化が確認された。</li> <li>急性大出血を来した FXa 阻害剤投与患者を対象とする anexasanet alfa の前向き、非盲検試験（国際共同第 3b/4 相試験：ANNEXA-4）が実施中であり、本邦からも参加している。</li> <li>米国においては、健康成人を対象とした臨床試験及び ANNEXA-4 の中間データをもとに、Portola Pharmaceuticals, Inc. が 2018 年 5 月 3 日に承認を取得した。欧州においては、2019 年 4 月 26 日に承認を取得した。</li> </ul>

## 希少疾病用医薬品概要

名称	システアミン塩酸塩
予定される 効能・効果	シスチン症における角膜シスチン結晶の溶解
申請者名	マイラン EPD 合同会社
対象疾患に ついて	<p>シスチン症 (cystinosis) は、ライソゾーム病の一種である。ライソゾーム病は、難病の患者に対する医療等に関する法律 (難病法) に基づき、2015 年に指定難病 (特定疾患) に指定された。この疾患は、シスチノシンと呼ばれるライソゾーム膜上のトランスポーターをコードする遺伝子 CTNS の変異に起因する常染色体劣性伝性疾患である。シスチン症患者では、CTNS の変異が原因でシスチノシンの排出能が低下し、ライソゾームでのシスチンの蓄積が起こる。その結果、シスチンが結晶化し、各種の臓器障害が引き起こされる。臨床所見としては、腎性ファンコニー、甲状腺機能低下、羞明、慢性腎不全、嚥下障害、糖尿病など多岐にわたり、無治療の場合の腎死の中央値は 9.2 歳との報告がある。</p> <p>シスチン症には 3 つの病型があり、腎障害型、中間型、非腎型の順に重症である。腎障害型、中間型は腎性シスチン症 (nephropathic cystinosis) と呼ばれ、羞明を含む上記の全ての症状が段階的に発症し得る。中間型は、発症年齢が遅いことを除き、腎障害型と同様の症状を呈する。非腎型は非腎性シスチン症 (non-nephropathic cystinosis) または眼性シスチン症 (ocular cystinosis) と呼ばれ、結膜及び角膜に限定してシスチンが蓄積する。</p> <p>国内推定患者数について、本邦では、「小児慢性特定疾患治療研究事業 (平成 13 年度～平成 26 年度)」においてシスチン症またはシスチン蓄積症の患者が 3～10 人、「シスチン蓄積症、ハルトナップ病、リジン尿性蛋白不耐症、HHH 症候群、脳回状脈絡網膜萎縮症のわが国における実態調査 (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業))」においてシスチン蓄積症の患者が 7 人との報告がある。また、厚生労働省による第 IV 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集 (平成 29 年 1 月 1 日～平成 29 年 11 月 30 日) に対し、日本先天代謝異常学会及びシスチノーシス患者と家族の会から「未承認薬・適応外薬の要望 (要望番号:IV-47)」が提出されており、推定シスチン症患者数は 15 人 (2017 年 6 月時点) とされている。現時点 (2019 年 8 月) において、当社の製品である腎性シスチン症を効能・効果とするニシスタゴンカプセル 50mg、同 150mg (以下、「ニシスタゴン」) の販売実績は 13 人である。先述の要望書に記載されている 15 人のうち、1 人は文献上の報告があったのみで存在が特定できていない。また、うち 1 人はニシスタゴンによる治療を行っていない。</p>

	<p>以上のことから、当社が把握可能な国内シスチン症患者数は、ニシスタゴンによる治療を行っている 13 人に未治療の 1 人を加えた 14 人である。</p> <p>一方、欧米での発症率は 1/200,000～1/100,000 と報告されている。欧米での発症頻度を本邦における出生数（平成 29 年 946,065 人）に外挿した場合、4.7～9.5 人/年と算出される。日本人を除くアジア系人種における患者数に関する報告は 10 名以下であり、国内においても上記のとおり僅かな患者数が報告されているのみである。</p>
<p>医療上の必要性、開発状況等について</p>	<p>腎性シスチン症の治療としては、細胞中のシスチン結晶の溶解作用を有するシステアミン酒石酸塩の経口投与が有効とされている。システアミン酒石酸塩を含有する硬カプセル剤として、米国では 1994 年に Mylan Pharmaceuticals Inc.社、欧州では 1997 年に Orphan Europe SARL 社（2019 年 4 月 5 日付で Recordati Rare Diseases SARL に社名変更。以下、「Recordati 社」）、豪州では 1997 年に Alphapharm Pty Limited 社より Cystagon の販売名で承認されている。国内では、2012 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2014 年にニシスタゴンカプセル 50mg、同 150mg として承認されている。その後、2017 年 10 月にマイラン EPD 合同会社へ販売元の移管が行われた。</p> <p>システアミン経口製剤は腎性シスチン症に対し有効だが、角膜は無血管組織であるため、角膜中に蓄積したシスチン結晶に対しては無効である。角膜中シスチン結晶沈着物は、無数の針状の高輝度物質として、スリットランプを用いた眼科検査により観察が可能である。早ければ生後 12 ヶ月以降から検出されはじめ、生後 16 ヶ月には鮮明に観察される。結晶の蓄積は、角膜前面周辺部からはじまり、角膜後面及び中心部へ進行するとされている。7 歳までに角膜内皮層を含めた角膜周辺部のすべての角膜層に蓄積し、20 歳には角膜周辺部から中心部にかけてのすべての実質層（浅層、中層、深層）で観察される。高齢の未治療のシスチン症患者では、高密度に蓄積した角膜中シスチン結晶が原因で角膜が霞み、肉眼で容易に確認できるまでになる。</p> <p>角膜中シスチン結晶を無治療で放置した場合、羞明、虹彩後癒着、眼瞼痙攣、角膜潰瘍等の前眼部疾患を発症し、場合によっては視力障害に至る。Bishop R による臨床論文では、羞明は、角膜に蓄積したシスチン結晶に光が乱反射することに起因し、その重症度は角膜実質に蓄積した結晶の密度に比例することが報告されている。蓄積の初期段階では無症状だが、数年後にはほとんどの患者で羞明を呈し、高齢の患者ほど重症化する。さらに高齢の患者では、重度の眼瞼痙攣を引き起こすことが報告されている。また、先の臨床論文では、角膜実質深層におけるシスチン結晶の蓄積は、角膜上皮層を不安定化させ、点状角膜症、糸状角膜炎、及び再発性角膜びら</p>

んを引き起こすことが報告されている。これらの症状は痛みを伴い、場合によっては角膜白斑や視力障害を引き起こす。

シスチン症の前眼部疾患を未治療で放置した場合の一例として、公表論文における症例報告を以下に示す。

■症例報告：腎性シスチン症患者（男性）

- ・2.5 歳で腎性シスチン症と診断され、5 歳でシステアミン経口製剤による治療を開始したが、下痢及び嘔吐により 20 ヶ月で治療を中止した。羞明を訴えており、症状は徐々に悪化を続けていた。
- ・6 歳には重度の眼痛により夜中に定期的に眼を覚ますようになり、都度眼を水で洗う必要があった。角膜及び結膜にシスチン結晶が認められた。
- ・10 歳で羞明の悪化により眼を開けることができなくなり、重度の眼瞼痙攣を併発していた。視力は低下し、読書の際は虫眼鏡が必要であった。最良矯正視力（分数視力）は、右眼が 20/125（小数視力 0.16 相当）、左眼が 20/100（小数視力 0.1 相当）であった。角膜実質、虹彩表面、及び水晶体後嚢に高密度のシスチン結晶沈着物が認められた。

近年、腎性シスチン症の治療薬であるシステアミン経口製剤の登場によりシスチン症患者の平均寿命が 10 歳から 50 歳もしくはそれ以上に延命されたことに伴い、前眼部疾患を含めた後期合併症の重症化が問題となっている。National Institute of Health（以下、「NIH」）が実施したロジスティック回帰分析では、1976 年から 2000 年の NIH の患者データを基に、腎障害型シスチン症患者 172 例の前眼部疾患の罹患率を年齢毎に比較した。この結果、172 例すべてにおいて、角膜中シスチン結晶の蓄積が確認された。前眼房症状の罹患率は、10 歳未満で 3%、10 歳以上 15 歳未満で 22%、15 歳以上 20 歳未満で 37%であるのに対し、20 歳以上 30 歳未満では 75%、30 歳以上では 87%と、加齢とともに上昇することが示された。前眼部症状の内訳としては、帯状角膜炎、角膜周辺部の血管新生、前眼房点状表層角膜症、虹彩の肥厚を伴う虹彩後癒着、糸状角膜炎の順に罹患率が高かった。

シスチン症患者におけるこれらの前眼部疾患の発生機序について、非臨床論文からは確認ができないものの、臨床論文からは上述のとおり報告がなされている。システアミン点眼剤を用いた早期治療による症状の緩和や罹患率の低下、さらには Quality of Life（以下、「QOL」）の改善が期待されている。

角膜に蓄積したシスチン結晶の溶解に対しては、システアミン塩酸塩の点眼投与が効果的であることが示されている。システアミン塩酸塩を含有する点眼剤として、米国では 2012 年に Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.社よ

り Cystaran (cysteamine ophthalmic solution) 0.44% (以下、「Cystaran」) の販売名で、また、欧州では 2017 年に Orphan Europe 社より Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution (以下、「Cystadrops」) の販売名で承認されている。一方、本邦では、現時点 (2019 年 8 月) においてシステアミン点眼剤は承認されておらず、シスチン症患者の角膜中シスチン結晶沈着物に基づく羞明に対し、有効な治療薬は存在しない。

システアミン点眼剤の国内開発は、マイラン製薬株式会社がニシスタゴンの開発を行っていた当初より医療機関及びシスチン症患者から切望されている。2017 年に日本先天代謝異常学会及びシスチノーシス患者と家族の会から、早期承認の要望書が厚生労働省に対し提出され、同年 12 月 22 日に開催された第 33 回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議論がなされた。要望書によると、「羞明は患者の QOL を低下させ、日常生活に著しい影響を及ぼす。実際、室内照明環境下においても目を開け続けることが困難となり、テレビを見たり、仕事の際に PC のモニターを見ることが難しい患者もいる。また、外出時には帽子やサングラスが必要不可欠で、そのために外出を控える患者もおり、システアミン点眼薬による治療が待たれている。」とされており、本邦におけるシステアミン点眼剤の医療上の必要性は高いと考えられる。その後、厚生労働省からマイラン EPD 合同会社に対し企業見解の提出依頼があり、「開発の意思あり」と回答している。

海外において既に承認を取得しているシステアミン点眼剤の用法・用量について、Cystaran が片眼 1 回 1 滴、1 時間毎 (覚醒時) と 1 日 10~12 回の投与が必要であるのに対し、Cystadrops は片眼 1 回 1 滴、1 日 4 回 (覚醒時) と投与回数が少ない。マイラン EPD 合同会社では、患者負担の軽減や、より良好な服薬コンプライアンスが期待でき、かつ要望書においてその開発が要望されている Cystadrops を Recordati 社より導入し、開発コード A0003 点眼液 0.55% (以下、「本剤」) として本邦での開発に着手した。

国内開発にあたっては、Cystadrops の欧州申請データに国内臨床試験データを追加し、承認申請資料とすることを計画している。海外では、シスチン症患者を対象とした臨床試験として、パイロット試験 (OCT-1 試験) 及び第 III 相試験 (CHOC 試験) の 2 試験が実施されており、本剤の安全性及び有効性が検証されている。国内では、2018 年に日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験を実施し、本剤の単回及び反復投与後の忍容性が確認されている。加えて、本剤の有効性及び安全性を検証することを目的として、日本人シスチン症患者を対象とした国内第 III 相試験を検討している。国内第 III 相試験の実施に先立ち、2019 年 5 月 14 日に医薬品第 II 相試験終了後相談 (オーファン以外) を実施した。2019 年末から

別紙様式1

	治験薬の投与を開始し、2021年末までに試験を完了する予定である。本剤の医薬品製造販売承認申請は、2022年を目標としている。
--	---

希少疾病用医薬品概要

名称	チラブルチニブ塩酸塩 (ONO-4059)
予定される効能・効果	原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
申請者名	小野薬品工業株式会社
対象疾患について	リンパ形質細胞リンパ腫 (LPL) は、成熟B細胞腫瘍の一種である。LPLのうち、骨髄浸潤及びIgM蛋白血症を呈するものが原発性マクログロブリン血症 (WM) と定義されている。日本におけるLPLの年間罹患数は約483人と推計される。
医療上の必要性、開発状況等について	<p>WM及びLPLの臨床像としては、IgM蛋白血症が3 g/dL以上になると、高頻度 (10%~30%) に過粘稠症候群をきたす。この場合、赤血球凝集に伴って、視力障害 (眼底網膜静脈ソーセージ様変化) や脳血管障害を起こし得る。自己免疫疾患の合併や、クリオグロブリン血症、ミエリンに対する抗体活性によるミエリン融解による末梢神経障害、アミロイドーシス、M蛋白が凝固因子並びにフィブリン及び血小板と結合することによる凝固障害又は出血症状を合併することがある。また、WM及びLPLは、リンパ節、脾臓、肝臓又は末梢血へ高頻度に浸潤する。臨床経過は一般に緩徐であり、生存期間中央値は5年以上であるが、既存の治療法では治癒が望めない難治性の疾患である。日本ではWM又はLPLのみを対象とした第II相試験以降の臨床試験は実施されておらず、未治療並びに再発又は難治性患者において標準治療が確立されていないため、新たな治療選択肢が望まれている。</p> <p>国内で実施中のWM及びLPLを対象とした第II相試験では、2019年7月3日のカットオフ時点において、主要評価項目である中央判定による全奏効率 (ORR) は、未治療患者を対象としたコホートでは77.8% (14/18名) [95%CI: 52.4, 93.6] であり、再発又は難治性患者を対象としたコホートでは88.9% (8/9名) [95%CI: 51.8, 99.7] であった。本試験では、WMを対象とした他剤の過去の臨床試験成績を参考に未治療患者及び再発又は難治性患者の閾値奏効率をそれぞれ45%及び20%と設定しており、今回得られた中央判定によるORRの95%CIの下限は閾値奏効率を上回った。以上の臨床試験成績より、ONO-4059はWM及びLPLに対して臨床的に有用な治療法になり得ると考えられ、本試験の臨床試験成績を用いて承認申請を予定している。</p>

### 希少疾病用医薬品等概要

名称	ボラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え)
予定される 効能・効果	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)
申請者名	中外製薬株式会社
対象疾患に ついて	<p><b>【疾患の概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>非ホジキンリンパ腫 (NHL) は、成人の血液悪性腫瘍のなかで最も頻度の高い腫瘍である。NHLの多くはB細胞から発生し、様々な臨床転帰をもたらす組織学的サブタイプが存在する。NHLのサブタイプとして最も発生頻度が高いのはDLBCLであり、NHL症例の約30-40%を占め、月単位で進行する中悪性度NHLに分類される。DLBCLの発生率は年齢とともに上昇し、診断時年齢の中央値は64歳である。DLBCLは、他の低悪性度B細胞リンパ腫から組織学的進展をする例もあり、また細胞起源や遺伝子異常に基づくサブタイプに分類されるなど、様々な病態を示す不均一な疾患群である。</li> </ul> <p><b>【対象患者数】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>厚生労働省による2017年の調査によれば、悪性リンパ腫患者数は70,000人であり、各種報告におけるDLBCLの割合(33.3-45.3%)を加味するとDLBCL患者数は約23,000人から32,000人程度と推定され、本剤の対象となるDLBCLの患者数は希少疾病用医薬品の指定要件である50,000人を上回ることはないと考えられる。</li> </ul> <p><b>【治療の現状】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療DLBCLにおいては標準療法としてリツキシマブ+化学療法(R-CHOP療法)が確立しているが、それでも再発又は難治に至る患者が半数近く存在し、アンメットメディカルニーズが高い状況が続いている。</li> <li>再発又は難治性DLBC患者には、若年者(65歳以下)で救済化学療法により奏効(CR, PR)が得られる場合は、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法(HDC/ASCT)が選択され、移植された患者の半数近くは治癒する。しかし、多くの患者は年齢や合併症が原因で移植不適合であり、この場合救済化学療法が施行される。移植適合の場合でも、約半数は移植前の救済化学療法で十分な効果が得られないためHDC/ASCTを実施できなかったことが報告されている。また、初回治療に抵抗性であった患者は極めて予後不良であり、その後救済化学療法と自己幹細胞移植を受療できた場合においても、3年後の無増悪生存期間(PFS)は初回治療に反応した患者の49%に対し17%でしかない。この再発又は難治性DLBCLに対して新規医療が開発されつつあるが、それぞれの治療にはまだ課題が多く認められている状況であり、受容可能な安全性と高い有効性を併せ持つ新規機序の薬物のニーズは引き続き極めて高い。</li> </ul>

対象疾患に  
対する本剤  
の効能・効  
果について

【臨床試験成績及び開発状況】

未治療 DLBCL を対象とした第 Ib/II 相試験 (GO29044試験) DLBCL パートでは、45人の患者に R-CHP-Pola 療法を1サイクル3週間で6-8サイクル投与し有効性と安全性を検討した。比較対象データとして、Roche 社がオビヌツズマブ-CHOP と R-CHOP を比較するために実施した第 III 相 BO21005/GOYA 試験における R-CHOP 療法群より、IPI 2-5患者を抽出し (n=527) 患者背景を揃えた。

その結果、R-CHP-Pola 療法は、R-CHOP 療法と比較して、ORR (88.9% vs. 75.3%)、CRR (75.6% vs. 56.2%)、12 カ月 PFS (88.9% vs. 78.2%) と、R-CHOP 療法を上回る治療効果を示した。安全性については、R-CHP-Pola 療法に発現した有害事象は R-CHOP 療法全体 (IPI 0-5, n=701) と比較してほぼ同等の発現率であった。これらの結果より、R-CHP-Pola 療法の有用性が現在の標準療法である R-CHOP 療法を上回ることが期待されたため、この有用性を検証する目的で、未治療の DLBCL 患者を対象とし R-CHP-Pola 療法と R-CHOP 療法を比較する国際第 III 相ランダム化二重盲検試験 (GO39942試験) を現在実施中である。

HDC/ASCT 不適合の再発又は難治性 DLBCL 患者80人を対象とした海外第 Ib/II 相臨床試験 (GO29365試験) では、患者を Pola+ベンダムスチン (B) ・リツキシマブ (R) 療法群および BR 療法群 (各40人) に割り付け、3週間で1サイクルとして6サイクル投与した。最終投与の6-8週間後、主要評価項目として独立評価委員会評価による PET-CT を用いた CRR は、Pola+BR 療法群、BR 療法群それぞれ40.0% vs. 17.5%であり、Pola+BR 療法群の優越性が示された ( $p=0.026$ )。また生存期間についても、PFS 中央値がそれぞれ9.5カ月 (95%CI 6.2-13.9) vs. 3.7カ月 (95%CI 2.1-4.5) (HR 0.36, 95%CI 0.21-0.63,  $p=0.0002$ )、OS 中央値それぞれ12.4カ月 (95%CI 9.0-NE) vs. 4.7カ月 (95%CI 3.7-8.3) (HR 0.42, 95%CI 0.24-0.75,  $p=0.0023$ ) と顕著な延長作用が示された。安全性については、Pola+BR 療法に見られた有害事象はこれまで Pola で報告された範囲内であり、管理可能かつ可逆的で、未知の有害事象は認められなかった。米国では本試験結果に基づき、2019年6月に再発又は難治性 DLBCL 効能について、accelerated approval を取得した。国内においては GO29365試験とのブリッジングを目的とした国内 II 相臨床試験 (JO40762試験) を現在実施中であり、これらの試験結果に基づき、2020年4月に申請を予定している。

【医療上の必要性】

このように、DLBCL 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験において、未治療患者・再発又は難治性患者それぞれについて既存薬にポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) を併用することによって、既存薬の有効性を大きく上回ることが期待される。以上より、本剤はアンメットメディカルニーズを満たす新しい治療薬として、医療上の必要性が高いと考える。

希少疾病用医薬品概要

名称	テボチニブ塩酸塩水和物 (JAN)
予定される 効能・効果	<i>MET</i> 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌
申請者名	メルクバイオフーマ株式会社
対象疾患について	<p><u><i>MET</i> 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌について</u></p> <p>世界的に肺癌は男性における悪性腫瘍による死亡の主因であり、また、女性でも2番目の要因となっており、2018年の患者数は210万人、死亡者数は170万人と報告されている。非小細胞肺癌 (NSCLC) は、肺癌と診断された全症例の約85%を占めている。<i>MET</i>/<i>HGF</i> 経路は、癌細胞の増殖及び生存、移行、浸潤、血管新生を促進し、アポトーシス及び他の癌治療に対する抵抗性をもたらすことにより、発癌及び腫瘍の進行に関与している。腫瘍における <i>MET</i> 活性化機序は、<i>MET</i> 遺伝子増幅、<i>METex14</i> スキッピング変異、<i>MET</i> 融合などの発癌性 <i>MET</i> 変異である。NSCLC においては <i>METex14</i> スキッピング変異が主な発癌性 <i>MET</i> 遺伝子変異である。</p> <p><u>対象患者数</u></p> <p>日本では、平成29年度の「気管、気管支及び肺の悪性新生物」の全国総患者数は16万9千人と推計されている。非小細胞肺癌 (NSCLC) は、肺癌と診断された全症例の約85%を占めている。NSCLC 患者が <i>METex14</i> スキッピング変異を有している頻度は2.6~3.3%の範囲と推定されている。</p> <p>したがって、2018年の推定患者数に基づくと日本のNSCLC患者のうち約3,700~4,700例に <i>METex14</i> スキッピング変異が認められることになる。</p>
医療上の必要性、 開発状況等について	<p><u>医療上の必要性</u></p> <p>肺癌は、日本では2番目に多い癌である。未治療の場合、大部分のNSCLC患者は1年以内に死に至る。日本肺癌学会が発行している治療ガイドラインにおいては、<i>oncogene</i> の発現を治療選択時に確認することが推奨されている。しかしながら、<i>MET</i> 変異を有する進行 (進行又は転移性) NSCLC を特異的に</p>

標的とする既承認治療薬はなく、治療選択肢は国内ガイドラインには記載されていない。これらの患者に対する既存治療は満足できるものではない。METex14 スキッピング変異は、免疫療法の効果を低減させるとの報告もある。従って、本患者集団における高い医療上の必要性がある。

#### これまでの臨床試験成績（外国を含む）

未治療もしくは二次治療以内の前治療歴を有する METex14 スキッピング変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験（VISION 試験）の結果から、テポチニブは本疾患患者に対して、重要な治療選択肢を提供するものであると考えられた。

- テポチニブは臨床的に意義のある ORR または DoR を示した（N=99, ORR: 42.4%, 95% CI 32.5, 52.8）。
- 効果は早期に発現し、効果持続期間（中央値）の推定値が 1 年を超え（12.4 ヶ月）、PFS 中央値は 9.5 ヶ月だった。
- これらの知見は、高い奏効率と PFS の延長の強い関係性を示している。医療ニーズの高いこれらの患者集団における上記試験結果は、既存治療と比べて臨床的意義が高い改善が認められたことを示している。
- NSCLC 患者において、テポチニブは人種にかかわらず高い忍容性を示し、主な有害事象は末梢性浮腫、下痢及び悪心だった。ほとんどの事象は重症度が Grade 1 又は 2 であり、管理可能だった。
- VISION 試験の結果は、日本人及び非日本人集団で類似していた。

#### 開発状況

日本では、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能、進行又は再発非小細胞肺癌を申請効能とする製造販売承認申請を、2019 年 11 月に行う計画である。

## 希少疾病用医薬品等概要

名称	プロダルマブ（遺伝子組換え）
予定される 効能・効果	全身性強皮症
申請者名	協和キリン株式会社
対象疾患について	<p>全身性強皮症（SSc）は、皮膚や内臓の硬化（線維化）を特徴とする慢性疾患で、本邦では難病に指定されている（指定難病51）。本邦におけるSSc患者数は2万人程度と推定されており、2017年度末の厚生労働省衛生行政報告例によると、特定医療費受給者証の所持者数は27,432人である（参照：ア）対象者数に関する資料）。</p> <p>SScは、皮膚硬化が顔面を除く四肢近位（上腕、大腿）又は体幹に及ぶ「びまん性皮膚硬化型全身性強皮症（dcSSc）」と、皮膚硬化が四肢遠位（前腕、下腿まで）及び顔面に限局する「限局皮膚硬化型全身性強皮症（lcSSc）」に分類される。dcSScは皮膚硬化が炎症を伴う浮腫期から始まり、発症後1～2年間で皮膚硬化が急速に進行し（浮腫期～硬化期）、発症6年以内にピークに達する。重篤な皮膚硬化を発症するdcSSc患者のうち70%は発症3年以内に重篤化し、皮膚硬化の進行に伴って肺、消化管、腎、心臓等の臓器病変や関節屈曲拘縮が進行する。一方、lcSScは数年～数十年に及ぶレイノー現象ののちに緩徐に皮膚硬化が生じる経過をとり、重篤な内臓病変を合併することはまれである。皮膚硬化はほとんどのSSc患者で認められる症状であり、外観に影響を及ぼし、日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）を著しく低下させる。SSc患者で高頻度に認められる内臓病変は消化管病変（75～90%）、間質性肺病変（肺線維症）（60～80%）、及び腎病変（15～40%）であるが、SScで認められる内臓病変は予後不良な疾患が多く、SScという疾患が患者寿命に及ぼす影響は甚大である（参照：イ）医療上の必要性に関する資料）。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>皮膚硬化は内臓病変の発症や進展、死亡率と相関することが報告されている。皮膚硬化の進行に続いて臓器線維化とそれに伴う機能不全（内臓病変）が起こるが、内臓病変は可逆性が乏しく生命予後の悪化を招く。したがって、できるだけ早期に治療介入し、皮膚硬化を改善すると共に病態の進行（内臓病変の発症及び進展）を抑制することが極めて重要であると考えられる。しかし、皮膚硬化を改善し、病態の進展を抑制及び改善できる治療法は確立されていない（参照：イ）医療上の必要性に関する資料）。</p> <p>近年の臨床及び非臨床試験においてIL-17 pathwayの亢進がSScの病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆されており、IL-17 pathwayを遮断するプロダルマブはSScの病態メカニズムに即した画期的な治療薬となる可能性がある（参照：イ）医療上の必要性に関する資料）。</p> <p>進行性の皮膚硬化を呈し、中等度から重度の皮膚硬化を有する日本人SSc患者8例を対象とした第I相非盲検反復投与試験（4827-007試験）を実施し、52週間のプロダルマブ投与における安全性及び有効性を検討した。</p> <p>中等度から重度の皮膚硬化を有する日本人SSc患者を対象とした第III相プラセボ対照二重盲検比較試験（4827-008）を計画し、2019年5月より投薬を開始した。第III相試験終了後に製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことを目標としている（参照：エ）開発計画）。</p>

希少疾病用医薬品概要

名称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）（JAN）
予定される効能・効果	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
対象疾患について	<p><u>対象疾患について</u></p> <p>脊椎関節炎（Spondyloarthritis, SpA）とは、脊椎、仙腸関節、末梢関節や腱付着部等の炎症を主症状とする疾患であり、主症状を有する部位により体軸性、末梢性の2つに分類される。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（non-radiographic axial Spondyloarthritis, nr-axSpA）は、X線上仙腸関節の炎症所見が強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis, AS）の診断基準である改訂NY基準を満たさないが、ASと同程度の臨床症状を有する、体軸性脊椎関節炎（axial Spondyloarthritis, axSpA）に分類される疾患である。nr-axSpAの主な臨床症状はASと同様で、腰背部の疼痛、こわばり、及び腱付着部炎と関節可動域の制限である。ASでは腰背部の疼痛が増悪すると体を動かすことさえ難しくなり、脊椎全体のこわばりが進行すると正常な姿勢すら維持できなくなる。また、炎症により胸椎、脊椎の骨量が低下すると骨粗鬆症となるため椎体骨折の頻度が高くなり、さらに発症から長期間経過すると、骨折による神経障害のリスクが高くなる（小竹 2013, 小林 他 2010）。これらのことから、nr-axSpAでもASと同様に、炎症による腰背部疼痛を軽減し、進行性の骨の構造的損傷を抑制する治療を行う必要がある。</p> <p><u>国内の患者数について</u></p> <p>AS及びnr-axSpAの発症とHLA-B27陽性率には強い相関がある事が知られており（Sieper and van der Heijde 2013）、両疾患におけるHLA-B27陽性率は同程度（AS患者で73.1%、nr-axSpA患者で74.7%）と報告されている（van Tubergen 2015）。日本人全体に占めるHLA-B27陽性の割合は0.3%~0.4%とされており、この割合は他国の割合（米国、ドイツ及び韓国ではそれぞれ8%、9%及び5%）と比較しても極めて低い（Strand et al. 2013, Jeong et al. 2015, Rudwaleit et al. 2009）。そのため、日本人のnr-axSpA有病率は、いずれも上述の他国と比較して少ないと推測される。</p> <p>日本人 AS 患者数は約 4500 人である（厚生労働省審議会</p>

	<p>2015)。日本の SpA 専門医により実施された唯一のコホート調査の結果、体軸性 SpA の基準を、画像所見がある場合を AS、画像所見がない場合を nr-axSpA とした場合、AS と nr-axSpA の日本人患者数比率は 6:1 であり、本患者比率を用いると日本人 nr-axSpA 患者数は約 750 人と推定される (Kishimoto et al. 2019)。</p>
<p>医療上の必要性、開発状況等について</p>	<p><u>既存治療とその問題点</u></p> <p>nr-axSpA の治療目的は炎症による腰背部疼痛を軽減すること、及び進行性の骨の構造的損傷を抑制することである。2010 年に ASAS 分類基準が改訂され、主な治療である NSAID による疼痛の緩和に加えて、nr-axSpA 患者に対しても抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤による治療が推奨されている (van der Heijde et al. 2011)。また、米国のガイドラインにおいても、nr-axSpA に対して AS に準じた治療を行うことが推奨されている。EU では既に 4 剤の生物学的製剤が nr-axSpA の適応症を取得しており、抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤による治療により、nr-axSpA の症状も改善することが示されている (Sieper et al. 2013, Dougados et al. 2014)。米国でもセルトリズマブが 2019 年 3 月に生物学的製剤として初めて nr-axSpA を適応症として承認を取得した。しかしながら、アダリムマブ又はエタネルセプトで治療しても約 60% の nr-axSpA 患者では十分な効果 (ASAS 40 反応) が得られないと報告されており (Dougados et al. 2014)、治療選択肢が限られているために十分な治療効果が認められていない患者が多いのが現状である。</p> <p>一方、日本では nr-axSpA の診断・治療のガイドラインは存在せず、EU や米国に比べて、疾患の認知度が高いとは言えない状況にあり、多くの患者は適切に診断されないまま、痛みに対する対症療法として NSAID を中心とした治療が行われている。nr-axSpA の治療薬として生物学的製剤が承認されていない。そのため、日本では現在行っている治療で効果が不十分な患者が多く存在すると考えられている。</p> <p><u>医療上の必要性</u></p> <p>現在、国内で nr-axSpA の適応症を有している薬剤はない。セクキヌマブは、IL-17A の IL-17 受容体への結合を阻害することで、IL-17A の生物活性を中和する生物学的製剤である。nr-axSpA 患者を対象とした臨床試験において、セクキヌマブ投与により nr-axSpA の主症状である腰背部の痛み等の臨床症</p>

	<p>状を速やかに改善することが示された。</p> <p>セクキヌマブは nr-axSpA の症状を改善する初の薬剤となることが期待される。</p> <p><u>開発の状況</u></p> <p>セクキヌマブは、2014 年 12 月に「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬」を適応として製造販売承認を取得した。さらに、2015 年 12 月に「膿疱性乾癬」、2018 年 12 月に「AS」の適応が追加された。現在、nr-axSpA 患者におけるセクキヌマブの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較し検証することを目的に、国際共同試験を実施中であり、本試験のデータを用いて、セクキヌマブの nr-axSpA に対する国内での承認申請を行う予定である。</p>
--	---

日本標準商品分類番号	
876399	
承認番号	22200AMX00316000
販売開始	2010年6月

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存  
有効期間：30ヵ月

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤  
エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>2)</sup>

# ソリリス® 点滴静注 300mg

## Eculizumab (Genetical Recombination)

### SOLIRIS® for Intravenous Infusion 300mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

#### 1. 警告

- 1.1 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、11.1.1 参照]
- 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
- 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
- 1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- \* 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

#### 3. 組成・性状

##### 3.1 組成

販売名	成分		1バイアル (ストッパー付) 30mL中の分量
ソリリス 点滴静注 300mg	有効成分	エクリズマブ（遺伝子組換え）	300mg
	添加剤	塩化ナトリウム リン酸二水素ナトリウム一水和物 リン酸一水素ナトリウム七水和物 ポリソルベート80	263.1mg 13.8mg 53.4mg 6.6mg

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてウシの血清由来成分（アルブミン）及びウシの胎仔由来成分（血清）を使用している。

##### 3.2 製剤の性状

販売名	ソリリス点滴静注300mg
性状	無色透明な液
pH	pH6.8～7.2
浸透圧比 (生理食塩液対比)	約1（日周生理食塩液により希釈後（5mg/mL））

#### \*4. 効能又は効果

- 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
- 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
- 全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り）
- 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

（効能共通）

- 5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莖膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1、9.1.1、9.1.2、17.1 参照]

（発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制）

- 5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。
- 5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。
- 5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。
- 5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。
- 5.6 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群\*の患者に使用すること。

※「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2015」(日本腎臓学会・日本小児科学会)を参考にする。

5.8 二次性血栓性微小血管症の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(使用経験がない)。

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

\*〈視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)の再発予防〉

5.10 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

5.11 視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)\*の患者に使用すること。

※「多発性硬化症・視神経髄炎診療ガイドライン2017」(日本神経学会)を参考にする。

## 6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

通常、成人には、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

通常、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18歳以上	1回900mgを週1回で計4回	初回投与4週間後から1回1200mgを2週に1回
18歳未満		
40kg以上	1回900mgを週1回で計4回	初回投与4週間後から1回1200mgを2週に1回
30kg以上 40kg未満	1回600mgを週1回で計2回	初回投与2週間後から1回900mgを2週に1回
20kg以上 30kg未満	1回600mgを週1回で計2回	初回投与2週間後から1回600mgを2週に1回
10kg以上 20kg未満	1回600mgを週1回で計1回	初回投与1週間後から1回300mgを2週に1回
5kg以上 10kg未満	1回300mgを週1回で計1回	初回投与1週間後から1回300mgを3週に1回

\*〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)及び視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)の再発予防〉

通常、成人には、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、1回900mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)から1回1200mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

7.1 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.2 本剤投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素(LDH)活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の可否を検討すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

7.3 本剤の血中濃度の低下により、血栓性微小血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

7.4 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始後12週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後12週までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

\*〈視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)の再発予防〉

7.6 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.7 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

\*〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制、全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)及び視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)の再発予防〉

7.8 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血漿交換	300mg	1回につき300mg	施行後60分以内
	600mg以上	1回につき600mg	
新鮮凍結血漿輸注	300mg以上	1回につき300mg	施行60分前

## 8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の可否を検討すること。なお、本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低12週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

## 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 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。  
[5.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者  
特に荚膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

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

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

9.7.1 小児等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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児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。

〈全身重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

9.7.3 小児等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。

\*〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

9.7.4 小児等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。

9.8 高齢者

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

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
人免疫グロブリン製剤 (ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある <sup>1)2)3)</sup> 。

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 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例や、死亡に至った例が認められている。[1.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
* 血液	-	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	貧血、凝固因子異常
耳及び迷路障害	-	耳鳴	-	回転性めまい、耳痛
* 眼	-	-	結膜出血、白内障、強膜出血、眼痛、結膜炎、緑内障	-
* 胃腸	悪心	嘔吐	上腹部痛、腸炎、下痢、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、舌炎	便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	-	発熱	胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢汗、疼痛、冷感、腫脹
* 肝胆道	-	-	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸
* 感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ、咽頭炎	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎臓炎、アデノウイルス結膜炎、股関節炎、尿道白濁、尿道炎、口腔カンジダ症、耳下腺炎、歯周炎	尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿瘍、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BKウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等）
* 臨床検査	-	-	ALP上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
* 代謝	-	-	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖	低カルウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	-	-	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙攣、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
* 神経系	頭痛	-	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
* 生殖系	-	-	陰莖障害、希発月経	陰道出血
呼吸器	-	-	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
* 皮膚	-	湿疹	発疹、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
免疫系	-	-	-	季節性アレルギー
精神系	-	-	うつ病、不安	不眠症、憂鬱感
* 血管・心臓	-	-	高血圧、動悸、起立性低血圧	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
* 腎及び尿路障害	-	-	出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿蛋白	排尿困難、血尿、腎痛
* 傷害	-	-	骨折	挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
その他	-	-	皮膚乳頭腫	-

注) 発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301及びECU-MG-302における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スベクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)を対象とした国際共同試験 ECU-NMO-301及びECU-NMO-302における日本人患者の結果から集計した。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。
- 14.1.2 日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液(5%)又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を5mg/mLに希釈する。(希釈した液の容量は本剤300mgの場合60mL、600mgの場合120mL、900mgの場合180mL、1200mgの場合240mLである。)
- 14.1.3 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。(抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。)
- 14.1.4 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。(変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。)
- 14.1.5 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること。
- 14.1.6 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。(加熱しないこと。)

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ使い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。
- 14.2.2 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
- 14.2.3 希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。
- 14.2.4 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

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

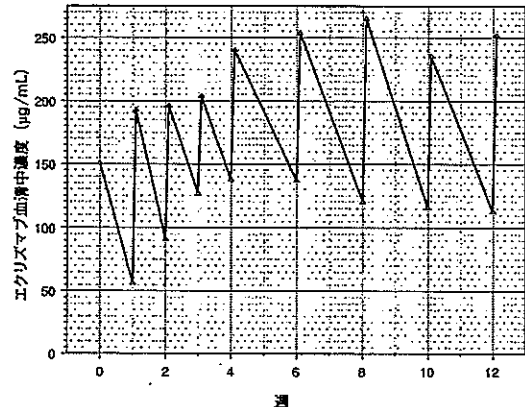
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

(発作性夜間ヘモグロビン尿症)

#### 16.1.1 国内第Ⅱ相試験 C07-001 (AEGIS study)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した時の血清中濃度は、下図のように推移した。また、投与12週後における血清中トラフ濃度は $116.5 \pm 10.93 \mu\text{g/mL}$ であった<sup>5)</sup>。



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移  
血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

#### 16.1.2 海外第Ⅲ相試験 C04-001 (TRIUMPH study)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者(43例)に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時 $45.1 \pm 3.81 \mu\text{g/mL}$ 、投与4週時 $113.5 \pm 8.70 \mu\text{g/mL}$ 、投与6週時 $104.3 \pm 8.65 \mu\text{g/mL}$ 、投与12週時 $96.5 \pm 9.38 \mu\text{g/mL}$ 、投与26週時 $101.8 \pm 10.84 \mu\text{g/mL}$ であった(n=40～42)。

#### 16.1.3 海外第Ⅲ相試験 C04-002 (SHEPHERD study)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者(97例)に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計24回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時 $45.8 \pm 3.00 \mu\text{g/mL}$ 、投与4週時 $104.5 \pm 5.08 \mu\text{g/mL}$ 、投与6週時 $100.6 \pm 5.77 \mu\text{g/mL}$ 、投与12週時 $92.6 \pm 5.36 \mu\text{g/mL}$ 、投与26週時 $98.4 \pm 6.63 \mu\text{g/mL}$ 、投与52週時 $110.3 \pm 8.92 \mu\text{g/mL}$ であった(n=92～96)。

(非典型溶血性尿毒症症候群)

#### 16.1.4 国内第Ⅱ相試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例に本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与12週時の血清中濃度を測定した。

年齢	体重	1回投与量	投与12週時の血清中濃度(µg/mL)	
			ピーク濃度	トラフ濃度
8歳	27.3kg	600mg	553.6	352.1
6歳	18.9kg	600mg <sup>a)</sup>	524.1	384.8
31歳	53.9kg	1200mg	517.1	377.1

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

#### 16.1.5 海外第Ⅱ相試験 C08-002A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者(17例)に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は $188.3 \pm 47.1 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与4週時 $152.6 \pm 61.8 \mu\text{g/mL}$ 、投与26週時 $194.8 \pm 83.1 \mu\text{g/mL}$ であった(n=13～16)。

### 16.1.6 海外第Ⅱ相試験 C08-003A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者（20例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は222.7±48.9μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時222.4±53.3μg/mL、投与26週時276.8±101.0μg/mLであった（n=18~20）。

#### 〈全身型重症筋無力症〉

### 16.1.7 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者（62例（日本人患者3例を含む））に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は336±112μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時373±135μg/mL、投与26週時341±172μg/mLであった（n=57~61）。日本人患者（3例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5~95パーセントイルの範囲内であった。

#### \*〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

### 16.1.8 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者（95例（日本人患者9例を含む））に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は359±103μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時432±169μg/mL、投与48週時420±218μg/mLであった（n=65~94）。日本人患者（9例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5~95パーセントイルの範囲内にほぼ含まれていた<sup>61</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。〔5.1 参照〕

### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験 C07-001 (AEGIS study)

過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者29例を対象とし、本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した。ベースラインのLDH（中央値〔最小値、最大値〕）は1,814.0U/L〔627.8U/L, 3,642.5U/L〕、投与12週目のLDHは244.0U/L〔187.0U/L, 2,715.0U/L〕であり、LDHの低下が認められた（p<0.0001, Wilcoxonの符号付順位検定）<sup>62</sup>。副作用発現頻度は、本剤投与群で93.1%（27/29例）であった。主な副作用は、頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）、悪心（20.7%）であった。

### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験 C04-001 (TRIUMPH study)

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者87例を対象とし、本剤600mg又はプラセボを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した。Hb安定化<sup>※</sup>はプラセボ群で0.0%（0/44例）及び本剤群で48.8%（21/43例）の患者で達成された（p<0.001, Fisherの正確検定）。また、濃厚赤血球輸血単位数（中央値〔最小値、最大値〕）は、プラセボ群で10単位〔2単位、21単位〕、本剤群で0単位〔0単位、16単位〕であった（p<0.001, Wilcoxonの順位和検定）<sup>63</sup>。副作用発現頻度は、本剤投与群で55.8%（24/43例）であった。主な副作用は、頭痛（32.6%）、腹痛、皮膚乾燥、単純ヘルペス、悪心、上気道感染（各4.7%）であった。

※ 各患者において、観察期間中（定義）における輸血時のHb値を輸血設定値とし、投与期間中にHb値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にHb安定化が達成されたと定義

#### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後14日以内に本剤が投与される場合には抗菌剤が予防的に投与された。なお、国内臨床試験（C11-005J）の小児患者では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌b型ワクチンの接種下で実施された。〔5.1 参照〕

### 17.1.3 国内第Ⅱ相試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の血小板数の推移は下表のとおりであり、投与期間中3例とも施設基準下限値以上で推移した。また、投与期間中に血漿療法及び新規の透析を実施した患者は認められず、ベースラインから透析を実施していた1例では透析を離脱した。

年齢	体重	1回投与量	血小板数（×10 <sup>4</sup> /μL）		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0~41.0	23.7	19.1~31.1
6歳	18.9kg	600mg <sup>a)</sup>	13.0~35.0	36.2	24.1~41.2
31歳	53.9kg	1200mg	13.1~36.2	25.9	23.6~27.8

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

副作用は認められなかった。

### 17.1.4 海外第Ⅱ相試験 C08-002A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群患者17例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数（平均値±標準偏差）は、ベースライン時10.9±3.2×10<sup>4</sup>/μLから投与26週時21.0±6.8×10<sup>4</sup>/μLに増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値〔95%信頼区間〕は7.3×10<sup>4</sup>/μL〔4.0×10<sup>4</sup>/μL, 10.5×10<sup>4</sup>/μL〕であった。

副作用発現頻度は、58.8%（10/17例）であった。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐（各11.8%）であった。

### 17.1.5 海外第Ⅱ相試験 C08-003A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法を8週間以上施行されている非典型溶血性尿毒症症候群患者20例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血栓性微小血管障害イベントフリー<sup>※1</sup>を達成した患者割合は80%（16/20例）であった。

副作用発現頻度は、30.0%（6/20例）であった。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症（各10.0%）であった。

### 17.1.6 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r

本剤の投与歴を有する非典型溶血性尿毒症症候群患者30例（生後2ヵ月以上12歳未満15例、12歳以上15例）を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化<sup>※2</sup>を達成した患者割合は、12歳未満93.3%（14/15例）、12歳以上73.3%（11/15例）であった。また、血栓性微小血管障害イベントフリー<sup>※1</sup>を達成した患者割合は、12歳未満73%（11/15例）、12歳以上60%（9/15例）であった。

有害事象発現頻度は、73.3%（22/30例）であった。主な有害事象は、発熱（30%）、下痢（27%）、嘔吐、咳嗽（各23%）、上気道感染（20%）であった。

※1 ベースライン値からの25%を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が12週間以上持続した場合と定義

※2 2回以上の連続した測定で血小板数が15.0×10<sup>4</sup>/μL以上が4週間以上持続した場合と定義

#### 〈全身型重症筋無力症〉

全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。〔5.1 参照〕

17.1.7 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者125例（日本人患者11例を含む）を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。

	MG-ADL総スコア <sup>a)</sup>			臨床的イベント <sup>b)</sup>		Worst-Rank解析 <sup>c)</sup>	
	ベースライン	投与26週	変化量	レスキュー治療	順位 <sup>d)</sup>	群間比較 <sup>e)</sup>	
プラセボ群	99±264(51) 90(5.18)	70±336(51) 60(2.16)	-28±307(51) -20(8.7)	622±55.40(12) 435(7.178)	708±4.38(63)	-166 [-289, -423] p=0.0089	
本剤群	103±306(56) 100(5.18)	56±411(56) 55(0.15)	-47±420(56) -45(15.4)	957±71.50(6) 995(1.174)	542±4.42(62)		

- a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値、最大値）、レスキュー治療を必要としなかった患者が評価対象
- b) イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値、最大値）
- c) ①レスキュー治療を受けた患者集団（レスキュー治療実施日までの日数が短い順）、②レスキュー治療を必要としなかった患者（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類（クラス2a又は3a/4a/2b又は3b/4b）を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析
- d) 順位を調整平均値±標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）
- e) 上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値  
また、重症筋無力症患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更したWorst-Rank解析においても、ベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた<sup>8)</sup>。

	MG-ADL総スコア <sup>a)</sup>			臨床的イベント <sup>b)</sup>		Worst-Rank解析 <sup>c)</sup>	
	ベースライン	投与26週	変化量	MGクリーゼ	レスキュー治療及び中止 <sup>d)</sup>	順位 <sup>e)</sup>	群間比較 <sup>f)</sup>
プラセボ群	99±264(51) 90(5.18)	70±336(51) 60(2.16)	-28±307(51) -20(8.7)	0	622±55.40(12) 435(7.178)	702±4.41(63)	-154 [-270, -292] p=0.0160
本剤群	102±298(55) 100(5.18)	56±402(55) 50(0.15)	-47±423(55) -45(15.4)	127(0.1)	807±76.64(6) 580(1.174)	548±4.46(62)	

- a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値、最大値）、MGクリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず26週間の治療投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象
- b) イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値、最大値）
- c) ①投与26週までに死亡した患者集団（死亡した日までの日数が短い順）、②MGクリーゼを発現した患者集団（MGクリーゼ発現までの日数が短い順）、③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団（レスキュー治療実施日又は中止日（両方のイベントがある場合には早く発現した方）までの日数が短い順）、④レスキュー治療を受けなかった患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル
- d) 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団
- e) 順位を調整平均値±標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）
- f) 上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値  
副作用発現頻度は、本剤投与群で66.1%（41/62例）であった。主な副作用は、悪心、上気道感染（各12.9%）、下痢（11.3%）であった。

17.1.8 第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験） ECU-MG-302

全身型重症筋無力症患者を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度であるMG-ADL総スコアの推移は下表のとおりであった<sup>9)</sup>。

	プラセボ-本剤集団			本剤-本剤集団		
	評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量
ベースライン (ECU-MG-301試験)	60	9.9±2.60		56	10.3±3.03	
1週	60	6.0±3.85	-3.9±3.75	55	5.3±3.94	-5.0±4.07
4週	60	5.1±3.74	-4.8±3.73	55	5.5±3.81	-4.9±4.05
12週	60	5.2±3.25	-4.7±3.39	53	5.3±3.50	-4.8±3.38
26週	55	4.7±3.20	-4.9±3.20	49	5.1±3.77	-5.2±3.77
40週	31	3.8±2.76	-5.7±3.55	29	5.2±4.22	-5.1±4.65
52週	20	4.3±3.06	-5.3±3.24	20	5.8±3.75	-4.4±3.53
最終評価時 (LOCF)	60	5.2±3.97	-4.7±4.24	56	6.1±4.36	-4.3±4.11

平均値±標準偏差  
副作用発現頻度は、55.6%（65/117例）であり、主な副作用は、頭痛（12.0%）、下痢（8.5%）、上気道感染（7.7%）、鼻咽頭炎（6.8%）であった。

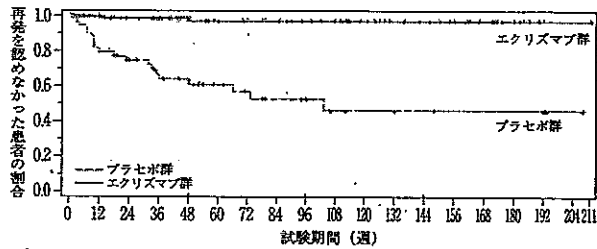
\*〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。[5.1 参照]

17.1.9 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者<sup>\*</sup>143例（日本人患者14例を含む）を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回投与で計4回静脈内投与し、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である独立評価委員会により判定された初回再発までの期間は次図のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に有意な差が認められた（p<0.0001）<sup>a)</sup>。ハザード比 [95%信頼区間]<sup>b)</sup>は0.058 [0.017, 0.197]であった。

- a) 層別ログランク検定に基づく、b) 層別Cox比例ハザードモデルに基づく、c) Wald信頼区間



各時点の患者数:  
 プラセボ群: 47 38 30 24 21 16 13 10 9 6 5 5 4 3 3 3 3 1  
 エクリスマブ群: 96 92 83 78 68 60 58 52 46 41 32 24 22 18 14 8 2 1

副作用発現頻度は、本剤投与群で63.5%（61/96例）であった。主な副作用は、上気道感染11.5%（11例）、悪心10.4%（10例）、頭痛8.3%（8例）、浮動性めまい7.3%（7例）であった<sup>6)</sup>。

17.1.10 第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験） ECU-NMO-302

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者<sup>\*</sup>を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、年間あたりの再発回数の推移は下表のとおりであった。

	評価例数	過去の年間あたりの再発回数 <sup>a)</sup>	試験中の年間あたりの再発回数	過去の年間あたりの再発回数からの変化量
プラセボ-本剤集団	25	2.405±1.2526 1.923 (1.442, 2.885)	0.237±0.6067 0.000 (0.000, 0.000)	-2.168±1.4830 -1.923 (-2.446, -1.442)
本剤-本剤集団	14	2.029±0.9563 1.923 (1.442, 2.404)	0.198±0.4206 0.000 (0.000, 0.296)	-1.831±0.7522 -1.923 (-2.404, -1.442)
全体集団	39	2.270±1.1564 1.923 (1.442, 2.885)	0.223±0.5416 0.000 (0.000, 0.000)	-2.047±1.2686 -1.923 (-2.446, -1.442)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（第1四分位点、第3四分位点）  
 a) ECU-NMO-301試験の治療投与前24カ月の年間再発回数

副作用発現頻度は69.2%（27/39例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症の各12.8%（各5例）であった<sup>10)</sup>。

<sup>\*</sup> 2006年の診断基準<sup>11)</sup>に基づき視神経脊髄炎又は2007年の基準<sup>12)</sup>に基づき視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断された患者。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

エクリズマブは、補体タンパクC5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制する。

### 18.2 その他

18.2.1 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した<sup>13)</sup>。

18.2.2 本剤のヒトC5に対する解離定数(平均値±標準偏差)は46±1.6pmol/L(25℃)、120±5.5pmol/L(37℃)であった<sup>14)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エクリズマブ(遺伝子組換え)

Eculizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5 $\alpha$ 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部は $\kappa$ 鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2( $\gamma$ 2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4( $\gamma$ 4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髓腫(NSO)細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖タンパク質(分子量：約145,235)である。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制)

21.2 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制)

21.4 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.5 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り))

21.6 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.7 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

\* (視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防)

21.8 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.9 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 22. 包装

ソリス点滴静注300mg 30mL [1バイアル]

## 23. 主要文献

- 1) Jin F, et al. Hum Immunol, 2005; 66(4): 403-410.
- 2) Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther, 2008; 84(5): 548-558.
- 3) Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst, 2011; 16(2): 84-91.
- 4) 社内資料：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 5) Kanakura Y, et al. Int J Hematol, 2011; 93: 36-46
- 6) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(ECU-NMO-301試験)(2019年11月22日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.4及び2.7.6.1)
- 7) Hillmen P, et al. N Engl J Med, 2006; 355: 1233-1243
- 8) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(ECU-MG-301試験)(2017年12月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 9) 社内資料：第Ⅲ相ECU-MG-301継続試験(ECU-MG-302試験)(2017年12月25日承認、CTD2.7.6.3)
- 10) 社内資料：第Ⅲ相ECU-NMO-301継続試験(ECU-NMO-302試験)(2019年11月22日承認、CTD2.7.6.2)
- 11) Wingerchuk DM, et al. Neurology, 2006; 66(10): 1485-1489
- 12) Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol, 2007; 6(9): 805-815
- 13) 社内資料：溶血性試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：ヒト補体C5に対する親和性試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

## 26. 製造販売業者等

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



貯法:

遮光し、凍結を避け、  
 2～8℃に保存する  
 こと

使用期限:

包装に表示の使用期  
 限内に使用すること

眼科用VEGF<sup>注1</sup> 阻害剤  
 (ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片)

製薬、処方箋医薬品  
 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

\*\*

承認番号	22600AMX00565000
薬価取裁	2014年11月
販売開始	2009年3月
国際誕生	2006年6月
効能追加	2019年11月

**ルセンチス<sup>®</sup>硝子体内注射液 10mg/mL**  
**LUCENTIS<sup>®</sup> solution for intravitreal injection 10mg/mL**

ラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

**NOVARTIS**

注1) VEGF: vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
3. 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

**\*\*【組成・性状】**

品名	ルセンチス硝子体内注射液10mg/mL
成分・含量 <sup>注2)</sup>	1バイアル (0.23mL) 中の含有量 : ラニズマブ(遺伝子組換え) 2.3mg 1回の投与量である0.05mL又は0.02mL中の含有量: ラニズマブ(遺伝子組換え) 0.5mg又は0.2mg
添加物 (1バイアル中)	トレハロース水和物 23.0mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.382mg L-ヒスチジン 0.074mg ポリソルベート20 0.023mg
性状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧	265～335mOsm/kg

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

**\*\*【効能又は効果】**

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
3. 病的近視における脈絡膜新生血管
4. 糖尿病黄斑浮腫
5. 未熟児網膜症

**\*\*【用法及び用量】**

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症  
 ラニズマブ(遺伝子組換え)として0.5mg (0.05mL) を1ヵ月毎に連続3ヵ月間(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫  
 ラニズマブ(遺伝子組換え)として1回あたり0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

**未熟児網膜症**

ラニズマブ(遺伝子組換え)として1回、0.2mg (0.02mL) を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

**\*\* (用法及び用量に関連する使用上の注意)**

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合  
 維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫の場合  
 (1) 1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

(2) 投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。

病的近視における脈絡膜新生血管の場合

(1) 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

(2) 疾患の活動性を示唆する所見(脈絡膜新生血管、視力低下等)が認められた場合に投与することが望ましい。

未熟児網膜症の場合

(1) 自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。([臨床成績]の項参照)

(2) 本剤投与により治療反応が得られた後に、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。([臨床成績]の項参照)

(3) 本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを考慮すること。([臨床成績]の項参照)

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫の場合

(1) 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

(2) 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

(3) 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕([2. 重要な基本的注意]の項参照)

(2) 脳卒中(脳梗塞、脳出血等)又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者〔脳卒中があらわれることがある。〕([3. 副作用(1)重大な副作用]、[9. その他の注意]の項参照)

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。（「3. 副作用」の項参照）
- (3) 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。（「3. 副作用」の項参照）
  - 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）
- \*\*2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（未熟児網膜症以外の患者に対しては広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
- 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。（「8. 適用上の注意」の項参照）
- \*\*4) 過量投与を防ぐため、投与量が未熟児網膜症に対しては0.02mL、その他の効能に対しては0.05mLであることを投与前に確認すること。（「8. 適用上の注意」の項参照）
- 5) 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
- (6) 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）又は糖尿病黄斑浮腫（DME）に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。
- (7) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

**\*\*3. 副作用**

**中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症**

国内臨床試験では総症例88例中21例（23.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇8例（9.1%）、視力低下3例（3.4%）、眼痛3例（3.4%）、網膜出血2例（2.3%）、一過性視力低下2例（2.3%）であった。外国で実施した比較対照試験では、874例中477例（54.6%）に眼に発現した副作用が認められた。主な副作用は、眼痛189例（21.6%）、眼圧上昇142例（16.2%）、結膜出血117例（13.4%）、硝子体浮遊物107例（12.2%）、眼の異物感73例（8.4%）、流涙増加61例（7.0%）、眼刺激56例（6.4%）、眼充血47例（5.4%）、硝子体炎46例（5.3%）、虹彩炎40例（4.6%）、眼部不快感35例（4.0%）、霧視33例（3.8%）、眼そう痒症31例（3.5%）、視覚障害31例（3.5%）、硝子体剥離19例（2.2%）、結膜充血15例（1.7%）、硝子体出血15例（1.7%）、視力低下14例（1.6%）、虹彩毛様体炎12例（1.4%）、眼脂11例（1.3%）、眼瞼浮腫11例（1.3%）、角膜擦過傷11例（1.3%）、注射部位出血10例（1.1%）であった。また、874例中32例（3.7%）に眼以外の副作用が認められた。主なものは、頭痛9例（1.0%）、悪心2例（0.2%）、予期不安2例（0.2%）、不安2例（0.2%）であった。（承認時までの集計）

**網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫**

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された31例中11例（35.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血6例（19.4%）、点状角膜炎4例（12.9%）であった。網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、264例中118例（44.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血78例（29.5%）、眼痛39例（14.8%）、眼圧上昇15例（5.7%）、飛蚊症13例（4.9%）、眼刺激11例（4.2%）、眼充血11例（4.2%）であった。網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、261例中96例（36.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血63例（24.1%）、眼痛30例（11.5%）、眼圧上昇18例（6.9%）、飛蚊症12例（4.6%）、眼刺激11例（4.2%）であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

**病的近視における脈絡膜新生血管**

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された262例中60例（22.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血22例（8.4%）、点状角膜炎9例（3.4%）、眼痛7例（2.7%）であった。日本人患者では47例中22例（46.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血9例（19.1%）、点状角膜炎9例（19.1%）、眼圧上昇5例（10.6%）であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

**糖尿病黄斑浮腫**

日本を含むアジアで実施した国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与群（本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群）265例中57例（21.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血25例（9.4%）、硝子体浮遊物10例（3.8%）、眼痛5例（1.9%）、眼充血5例（1.9%）、白内障3例（1.1%）であった。日本人患者では103例中34例（33.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血16例（15.5%）、硝子体浮遊物9例（8.7%）、眼充血4例（3.9%）であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

**未熟児網膜症**

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.2mgが投与された73例中11例（15.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血6例（8.2%）であった。日本人患者では9例中2例（22.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血1例（11.1%）、角膜浮腫1例（11.1%）であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

**\*\*1) 重大な副作用**

\*\*1) **眼障害（1.5%）**：網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*\*2) **脳卒中（0.1%）**：脳卒中（脳梗塞、脳出血等）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。（「9. その他の注意」の項参照）

**\*\*2) その他の副作用**

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
感染症	鼻咽頭炎、尿路感染	-	-	インフルエンザ
血液	貧血	-	-	-
精神神経系	-	-	-	頭痛、不安

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
炎症	-	-	眼炎症(虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症)	-
視力・視覚障害	-	-	霧視、視覚障害	視力低下、光視症、羞明
眼瞼	-	-	-	眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激
結膜	-	結膜出血	結膜充血	結膜炎、アレルギー性結膜炎
注射部	-	-	-	注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位刺激感
網膜	網膜変性	-	-	網膜障害
硝子体	-	-	硝子体浮遊物	硝子体障害
角膜	角膜沈着物	-	点状角膜炎	角膜擦過傷、角膜症、角膜線条、角膜浮腫
その他	眼の異常感	眼圧上昇、眼痛	眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼そう痒症、眼の不快感、眼充血	眼脂、眼乾燥、白内障、羞下白内障、前房のフレア、眼出血、前房出血、虹彩着色、後囊部混濁
呼吸器	-	-	-	咳嗽
消化器	-	-	-	悪心
過敏症	そう痒症、発疹、紅斑	-	-	蕁麻疹
筋骨格系	-	-	-	関節痛

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。(妊婦に対する使用経験がない。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カンクイザルを用いた生殖発生毒性試験(0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与)において、血清中ラニズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬(ベバシズマブ)で、ウサギの胚・胎児試験(10~100mg/kgを器官形成期静脈内投与)において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

#### \*\* 6. 小児等への投与

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

#### 7. 過量投与

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。過量投与が起こった際には眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### 8. 適用上の注意

##### (1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

##### (2) 投与前

- 1) 本剤は、注射前に未開封の状態室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。
- 2) 注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。

#### (3) 投与时

30ゲージの眼科用針を使用すること。

#### (4) 使用方法

1) 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、1バイアルは1回のみ使用とし、再使用しないこと。

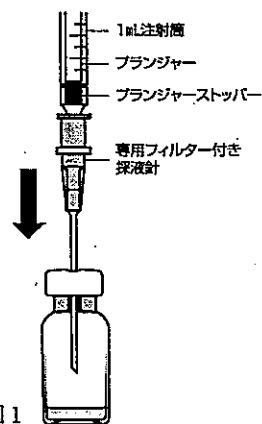
#### \*\* 2) 硝子体内注射液の調製法

① 添付の専用フィルター付き採液針(以下、採液針)を1mL注射筒に取り付ける。

・採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。

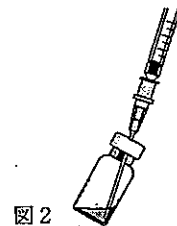
・採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。

・採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。

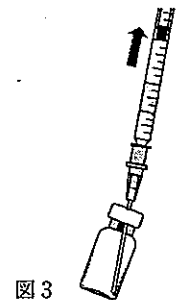


② バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。(図1)

③ バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいうように若干傾ける。(図2)



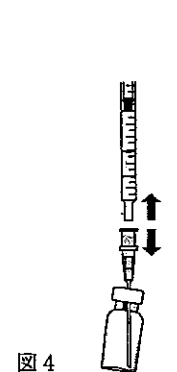
④ 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。(図3)

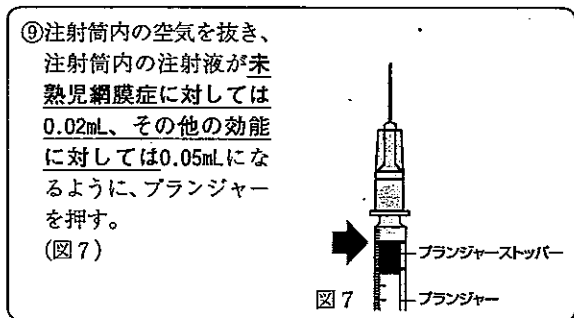
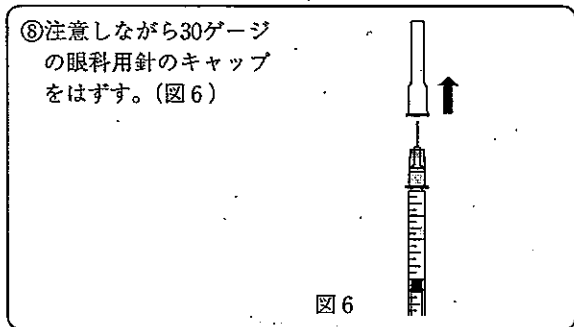
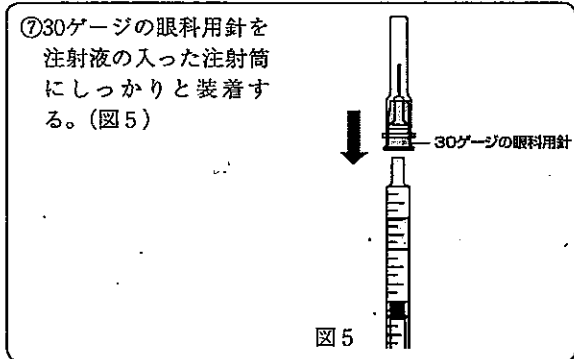


⑤ 採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。(図4)

⑥ バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。

・硝子体内注射には絶対使用しないこと。  
・1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。





### 9. その他の注意

- 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群<sup>※</sup>における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群<sup>※</sup>の1.1%（5例/441例）に比べ、本剤0.5mg群では1.8%（8例/440例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

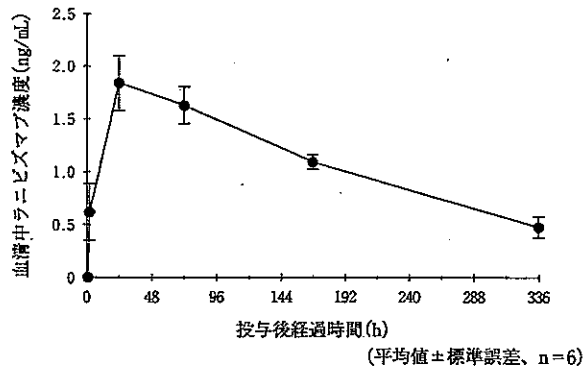
注3) シヤム注射<sup>※</sup>群及びベルテボルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

- 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。
- 本剤単独とベルテボルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテボルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

### 【薬物動態】

- 本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約1日後に最高血清中薬物濃度に到達し、Cmaxは1.86±0.61ng/mLであった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す。<sup>9)</sup>



日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内にラニズマブ0.5mgを1回投与したときの血清中ラニズマブ濃度推移

なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている。<sup>2)</sup>

- 本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した。<sup>3)</sup> (外国人のデータ)

\*\* 3. 本剤0.2mgを未熟児網膜症患者（日本人を含む）の硝子体内に両眼投与したとき、投与約1日後の血清中薬物濃度は24.7±52.4ng/mLであり、本剤0.5mgを加齢黄斑変性症患者の硝子体内に片眼投与したときと比較して高値を示した。<sup>4)</sup>

- 外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症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、糖尿病黄斑浮腫患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤0.5mg投与後1週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった。<sup>5)</sup> (外国人のデータ)
- 腎機能障害を有する患者を対象にした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度（CrCL50~80mL/min）：93例、中等度（CrCL30~50mL/min）：40例、重度（CrCL<30mL/min）：3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。<sup>6)</sup>

### 【臨床成績】

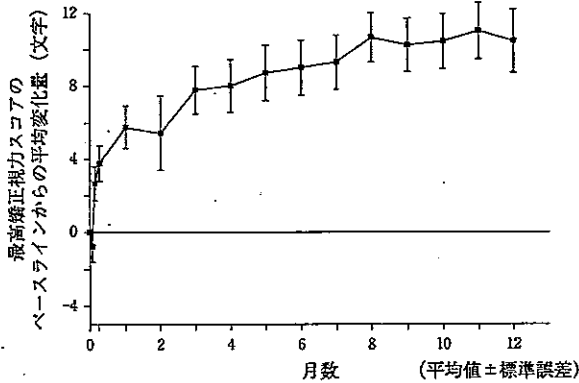
#### 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

##### 1. 国内臨床試験<sup>9)</sup>

病変サブタイプpredominantly classic型、minimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、非遮蔽、無対照の第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。41例の患者に本剤0.5mgを月1回、11ヵ月間（計12回）硝子体内に注射した結果、投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアでベースラインから9.0±9.62文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間6.0~12.0文字、以下同様）の増加が認められた。また、ベースラインから投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、15文字未満だった患者の割合



は100% (41例/41例) であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後でも維持されており、ベースラインから $10.5 \pm 11.14$ 文字 ( $6.9 \sim 14.0$ 文字) の増加であった。

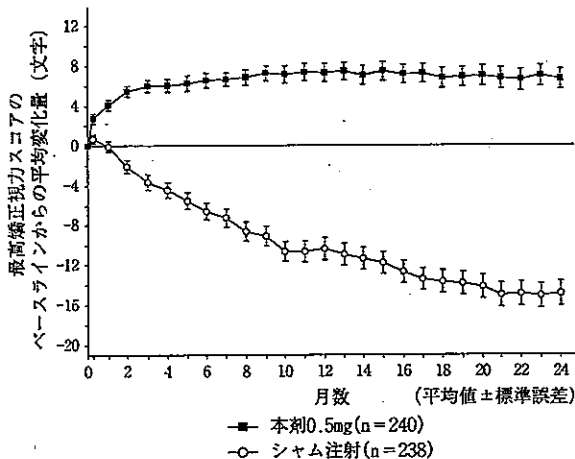


国内第I/II相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 [last observation carried forward (LOCF) 法で補填]

## 2. 外国臨床試験

### (1) シャム注射<sup>®</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 試験)<sup>6-8)</sup>

病変サブタイプ minimally classic 型又は classic CNV を伴わない occult 型の中心窩 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、シャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と月1回のシャム注射群を比較した。本剤0.5mg投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから $7.2 \pm 14.4$ 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $5.4 \sim 9.1$ 文字、以下同様) 及び $6.6 \pm 16.5$ 文字 ( $4.5 \sim 8.7$ 文字) 増加し、シャム注射群に比べて有意に改善した ( $p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、シャム注射群の62% (148例/238例) に対して本剤0.5mg群では95% (227例/240例) と有意に高率であった ( $p < 0.0001$ 、Cochran  $\chi^2$ 検定)。



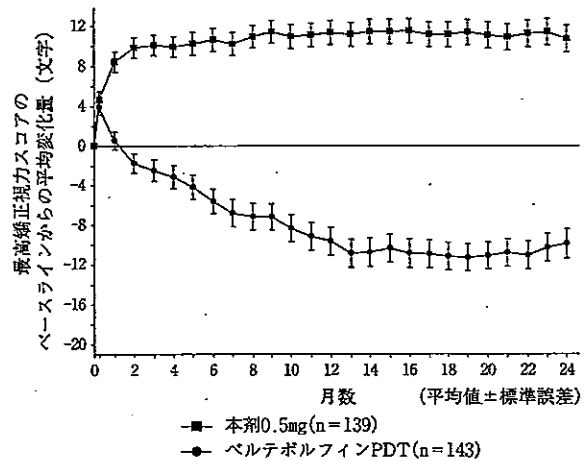
シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

注4) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

### (2) ベルテポルフインを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 試験)<sup>9-12)</sup>

病変サブタイプ predominantly classic 型の中心窩 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフインを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテポルフインPDTを開始時と以後は必要に応じて

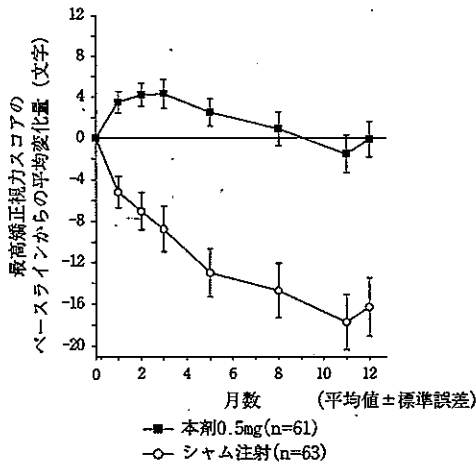
3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフインPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから $9.5 \pm 16.4$ 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-12.3 \sim -6.8$ 文字、以下同様) 及び $9.8 \pm 17.6$ 文字 ( $-12.7 \sim -6.9$ 文字) 減少したのに対して、本剤0.5mgの投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから $11.3 \pm 14.6$ 文字 ( $8.9 \sim 13.8$ 文字) 及び $10.7 \pm 16.5$ 文字 ( $7.9 \sim 13.5$ 文字) 増加し、ベルテポルフインPDT群に比べて有意に改善した ( $p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、ベルテポルフインPDT群の64% (92例/143例) に対して本剤0.5mg群では96% (134例/139例) であった。この両群の割合の差に関する片側信頼区間の下限値24.5%は、事前に定めた非劣性限界値 $-7.0\%$ を大きく上回り、ベルテポルフインPDT群に対する非劣性が確認された ( $p < 0.0001$ 、正規近似による片側検定)。



ベルテポルフインPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

### (3) シャム注射<sup>®</sup>を対照とした第Ⅲb相比較試験 (FVF3192g 試験)<sup>13,14)</sup>

中心窩 CNV (classic 型の有無を問わない) を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にシャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgの硝子体内注射又はシャム注射を最初の連続3ヵ月は月1回実施し、その後は3ヵ月に1回実施した。投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアは、本剤0.5mgの投与によりベースラインから $0.2 \pm 13.1$ 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-3.5 \sim 3.2$ 文字、以下同様) の減少であったが、 $16.3 \pm 22.3$ 文字 ( $-21.9 \sim -10.7$ 文字) 減少したシャム注射群に比べて、スコアの減少は有意に抑制された ( $p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合はシャム注射群の49% (31例/63例) に対して本剤0.5mg群では90% (55例/61例) と有意に高率であった ( $p < 0.0001$ 、Cochran  $\chi^2$ 検定)。



シヤム注射を対照とした外国第Ⅲb相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

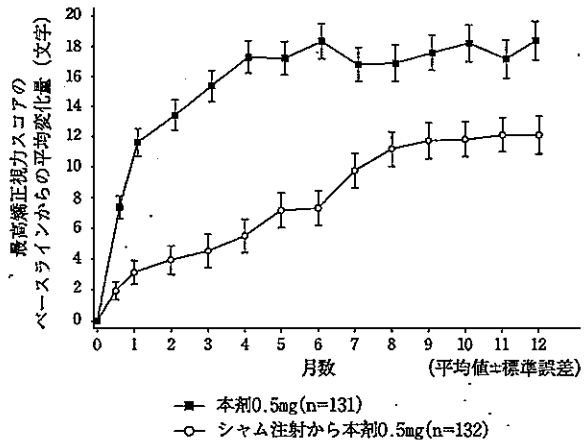
### 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

#### 1. 外国臨床試験

##### (1) シヤム注射<sup>注5)</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g 試験)<sup>15-17)</sup>

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者397名を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシヤム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて<sup>注5)</sup>必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は $8.4 \pm 2.4$ 回 (平均値 $\pm$ 標準偏差、最少1回~最多12回)であった。シヤム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシヤム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて<sup>注5)</sup>必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シヤム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は $4.1 \pm 1.7$ 回 (平均値 $\pm$ 標準偏差、最少1回~最多6回)であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シヤム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから $7.3 \pm 13.0$ 文字 (平均値 $\pm$ 標準偏差、95%信頼区間 $-5.1 \sim 9.5$ 文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では $18.3 \pm 13.2$ 文字 ( $16.0 \sim 20.6$ 文字)の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった ( $p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で $12.1 \pm 14.4$ 文字 ( $9.6 \sim 14.6$ 文字)、本剤0.5mg群で $18.3 \pm 14.6$ 文字 ( $15.8 \sim 20.9$ 文字)の増加であった。

注5) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。  
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40 (近似スネレン等価視力) 以下  
 ・中心領域網膜厚の平均値が $250 \mu\text{m}$ 以上

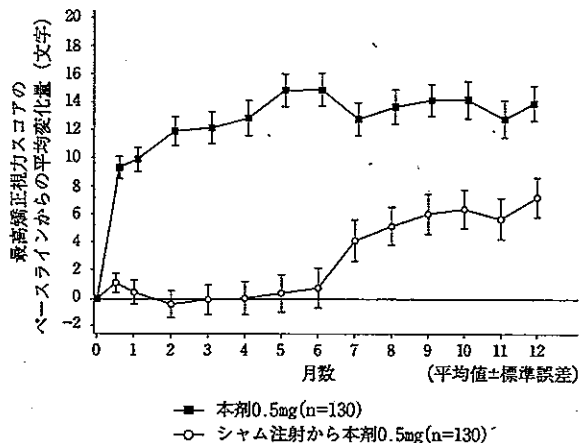


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

##### (2) シヤム注射<sup>注5)</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g 試験)<sup>18-20)</sup>

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者392名を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシヤム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて<sup>注5)</sup>必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は $8.9 \pm 2.7$ 回 (平均値 $\pm$ 標準偏差、最少1回~最多12回)であった。シヤム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシヤム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて<sup>注5)</sup>必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シヤム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は $4.4 \pm 1.7$ 回 (平均値 $\pm$ 標準偏差、最少1回~最多6回)であった。シヤム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから $0.8 \pm 16.2$ 文字 (平均値 $\pm$ 標準偏差、95%信頼区間 $-2.0 \sim 3.6$ 文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では $14.9 \pm 13.2$ 文字 ( $12.6 \sim 17.2$ 文字)の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった ( $p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で $7.3 \pm 15.9$ 文字 ( $4.5 \sim 10.0$ 文字)、本剤0.5mg群で $13.9 \pm 14.2$ 文字 ( $11.5 \sim 16.4$ 文字)の増加であった。

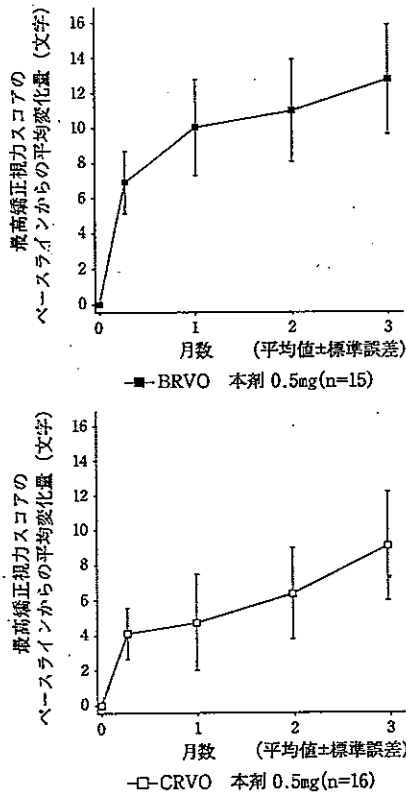
注5) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。  
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40 (近似スネレン等価視力) 以下  
 ・中心領域網膜厚の平均値が $250 \mu\text{m}$ 以上



シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

## 2. 国内臨床試験 (E2301試験)<sup>24)</sup>

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者 (BRVO患者15名、CRVO患者16名) を対象に、無対照、非遮蔽の第Ⅲ相試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、連続3回 (投与開始時、1ヵ月後、2ヵ月後) 硝子体内注射した。投与開始1~3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、BRVO患者で11.3±11.0文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間5.2~17.4文字、以下同様) の増加、CRVO患者で6.7±10.2文字 (1.3~12.2文字) の増加と、それぞれベースラインから有意に増加した (BRVO患者 p=0.001、CRVO患者 p=0.019、t検定)。また、投与開始3ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、BRVO患者で12.8±12.1文字 (6.1~19.5文字) の増加、CRVO患者で9.1±10.5文字 (3.5~14.6文字) の増加であった。



第Ⅲ相試験 (E2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

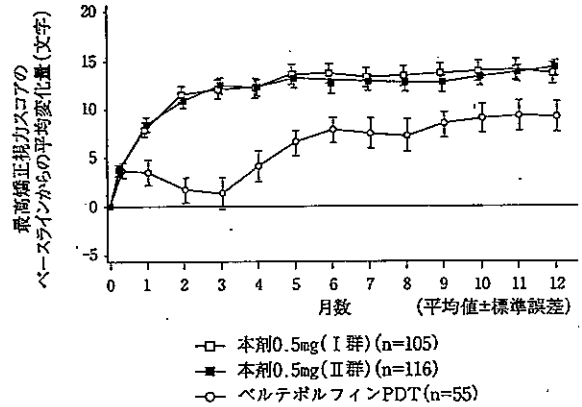
### 病的近視における脈絡膜新生血管

ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験)<sup>25)</sup>

病的近視におけるCNVを有する患者 (最大の解析対象集団: 276名) を対象に、ベルテポルフィンPDT (本適応は国内未承認) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群 (本剤Ⅰ群)、及び「疾患の活動性の基準」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群 (本剤Ⅱ群) をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は「視力安定化の基準」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅰ群における12ヵ月間の注射回数は4.6±2.6回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多11回) であった。本剤Ⅱ群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始1ヵ月後以降は「疾患の活動性の基準」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は3.5±2.9回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多12回) であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポル

フィンPDT (本剤0.5mg投与) 群における12ヵ月間の本剤注射回数は3.2±2.5回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多9回) であった。投与開始1~3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.2±9.5文字 (平均値±標準偏差、以下同様) の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では10.5±8.2文字、本剤Ⅱ群では10.6±7.3文字の増加であり、ベルテポルフィンPDT群に比べて本剤Ⅰ群及び本剤Ⅱ群で有意に増加した (p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で9.3±11.3文字、本剤Ⅰ群で13.8±11.4文字、本剤Ⅱ群で14.4±10.2文字の増加であった。

- 注6) 視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月1回の注射を再開し、「視力安定化の基準」を再度満たすまで月1回の注射を継続した。  
 <視力安定化の基準>  
 連続する過去2回の月1回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。
- 注7) 「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致しなくなるまで治療を継続した。  
 <疾患の活動性の基準>  
 OCT (光干渉断層撮影法) 又はFA (フルオレセイン蛍光眼底造影法) による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。



ベルテポルフィンPDTを対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (modified LOCF法で補填)  
 なお、ベルテポルフィンPDT群では、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。

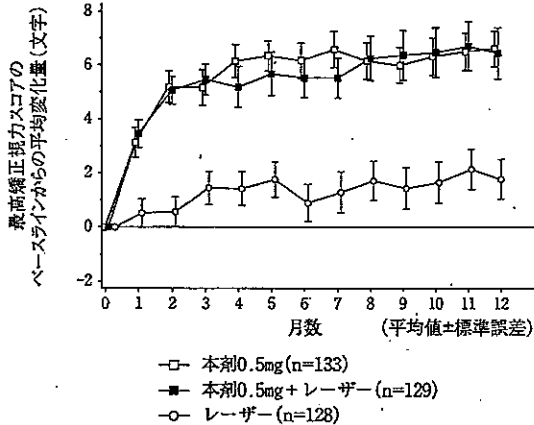
同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 50名 (本剤Ⅰ群: 21名、本剤Ⅱ群: 20名、ベルテポルフィンPDT群: 9名)] の投与開始1~3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.5±8.2文字 (平均値±標準偏差、以下同様) の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では12.7±8.7文字、本剤Ⅱ群では11.9±5.1文字の増加であった。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で10.9±9.7文字、本剤Ⅰ群で15.7±12.1文字、本剤Ⅱ群で15.5±8.4文字の増加であった。

### 糖尿病黄斑浮腫

#### 1. レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験)<sup>26)</sup>

糖尿病黄斑浮腫 (DME) アジア人患者 (日本人を含む) 396名を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認めら

れた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1~12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから1.4±6.49文字(平均値±標準偏差、95%信頼区間0.2~2.5文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では5.9±6.02文字(4.8~6.9文字)の増加、併用群では5.7±7.20文字(4.4~6.9文字)の増加であった。

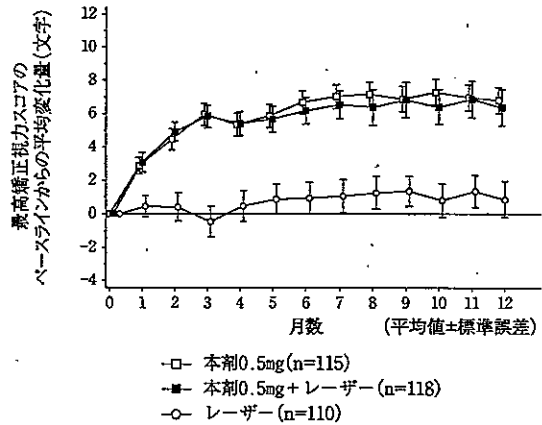


レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験(D2303試験)における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移(LOCF法で補填)

同試験において、日本人患者[最大の解析対象集団: 151名(本剤0.5mg群: 51名、併用群: 50名、レーザー網膜光凝固療法群: 50名)]の投与開始1~12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、レーザー網膜光凝固療法群で0.2±5.49文字(平均値±標準偏差、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±5.74文字、併用群では6.7±6.65文字の増加であった。

## 2. レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験(D2301試験)<sup>20)</sup>

DMEの外国人患者345名を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重盲検比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群(以下併用群)を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1~12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから0.8±8.56文字(平均値±標準偏差、95%信頼区間-0.8~2.4文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±6.43文字(4.9~7.3文字)の増加、併用群では5.9±7.92文字(4.4~7.3文字)の増加であり、レーザー網膜光凝固療法群に比べてそれぞれ有意な増加であった(p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験(D2301試験)における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移(LOCF法で補填)

## \*\*未熟児網膜症

### レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験(H2301試験)<sup>4)</sup>

未熟児網膜症(ROP)患者<sup>21)</sup>(日本人を含む)を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化非遮蔽比較試験を実施した。

本剤0.2mg群をレーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.2mg硝子体内注射は開始時に両眼に1回行い、本剤投与後にROPの悪化が認められた場合に再投与した。再投与は、前回投与から28日目以降に実施し、各眼あたり最大2回までとした。また、本剤投与後に「効果不十分の基準<sup>22)</sup>」に該当した場合に、該当する眼にレーザー網膜光凝固療法を実施した。レーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に両眼に実施した。治療成功率(治療開始24週後に両眼ともに活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合。なお、患者が死亡、または治療を切り替えた場合、治療成功には含まれない)は、本剤0.2mg群で80.0%(56/70名)、レーザー網膜光凝固療法群で66.2%(45/68名)であった。レーザー網膜光凝固療法群と比較して本剤0.2mg群で効果が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった(片側p値0.0254、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

また、日本人患者の治療成功率は、本剤0.2mg群で77.8%(7/9名)、レーザー網膜光凝固療法群で72.7%(8/11名)であった。

注8) 両眼ともに国際分類に基づく以下のいずれかの網膜所見を有する患者

- ・病変の位置がZone Iであり、かつ病期がStage 1+, 2+若しくは3+又はStage 3であること
- ・病変の位置がZone IIであり、かつ病期がStage 3+であること
- ・病変の位置、病期によらずAggressive Posterior-Retinopathy of Prematurityを有する病型であること

注9) 効果不十分は、投与前と比べてROP病変の活動性(stage、病変の範囲、plus diseaseの重症度及び範囲を考慮)が、以下のいずれかに該当する場合と定義した。

- 1) 投与4日目で変化が無い又は悪化の場合
- 2) 投与8日目で改善が軽微、変化が無い又は悪化の場合
- 3) 投与8日目以降、前回の投与後27日までのいずれかの時点で悪化の場合

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、CNVの形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしているVEGFを阻害する。

ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFの2種のアイソフォーム(VEGF<sub>121</sub>及びVEGF<sub>165</sub>)及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF<sub>165</sub>に結合親和性を示した(in vitro)<sup>23)</sup>また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞(ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC))の

増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した (*in vitro*)。<sup>25,26</sup> 更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した (*in vivo*)。<sup>25</sup> ラニビズマブ (遺伝子組換え) は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった (*in vitro*)。<sup>27</sup>

## 2. カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用 (*in vivo*)

レーザー誘発CNVモデルに対するラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された。<sup>28</sup> 更に、光線力学的療法 (PDT) と2.0mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与(初回0.5mg)の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール(1週間毎に交互に治療及び2週間毎に同一日に治療)による効果の違いは認められなかった。<sup>29</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニビズマブ(遺伝子組換え)

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式：C<sub>2158</sub>H<sub>3522</sub>N<sub>562</sub>O<sub>811</sub>S<sub>12</sub>

分子量：約48,000

本質：ヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体のFab断片で、445個のアミノ酸残基からなるたん白質

### \*\*【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】

ルセンティス硝子体内注射液10mg/mL 1バイアル  
(専用フィルター付き採液針 1本添付)

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：国内臨床試験 [LUCU00001]
- 2) 社内資料：母集団薬物動態解析(1)：脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00002]
- 3) 社内資料：母集団薬物動態解析(2)：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00014]
- \*\* 4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (H2301) [20190539]
- 5) 社内資料：母集団薬物動態解析(3)：糖尿病黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00020]
- 6) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 12ヵ月) [LUCU00003]
- 7) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 24ヵ月) [LUCU00004]
- 8) Rosenfeld, P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006 [LUCM00025]
- 9) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 12ヵ月) [LUCU00005]
- 10) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 24ヵ月) [LUCU00006]
- 11) Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006 [LUCM00026]
- 12) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 116 (1), 57, 2009 [LUCM00205]

- 13) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g) [LUCU00007]
- 14) Regillo, C. D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145(2), 239, 2008 [LUCM00109]
- 15) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g) [LUCU00015]
- 16) Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 117(6), 1102, 2010 [LUCM00447]
- 17) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 118(8), 1594, 2011 [LUCM00817]
- 18) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g) [LUCU00016]
- 19) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 117(6), 1124, 2010 [LUCM00446]
- 20) Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 118(10), 2041, 2011 [LUCM00887]
- 21) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301) [LUCU00017]
- 22) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301) [LUCU00018]
- 23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (D2303) [LUCU00019]
- 24) Mitchell, P. et al. : Ophthalmology 118(4), 615, 2011 [LUCM00702]
- 25) Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 85(4), 425, 2007 [LUCM00083]
- 26) 社内資料：ヒトVEGFで誘発されるHUVECの組織因子発現に対する作用 [LUCU00008]
- 27) 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性 [LUCU00009]
- 28) Krzystolik, M. G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002 [LUCF00003]
- 29) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005 [LUCM00477]

### \*【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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30  
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(13)

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

7418552 Z00000

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

1.1 過強陣痛やそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがある。また、過強陣痛を伴わない胎児機能不全が起こることもある。これらが生じた結果、母体や児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。[11.1.1、11.1.2参照]

1.1.1 本剤は、分娩監視装置を用いて母体及び胎児の状態を連続モニタリングできる設備を有する医療施設において、分娩の管理についての十分な知識・経験及び本剤の安全性についての十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。本剤の使用に先立ち、患者に本剤を用いた頸管熟化の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから使用を開始すること。

1.1.2 本剤は子宮頸管熟化不全の患者にのみ使用し、本剤の使用に際しては母体及び胎児の状態を十分に観察した上で慎重に適応を判断すること。また、子宮筋層の切開を伴う手術歴(帝王切開、筋腫核出術等)又は子宮破裂の既往歴のある患者には使用しないこと。[2.2参照]

1.1.3 オキシトシン、ジノプロスト(PGF<sub>2α</sub>)、ジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)と同時併用しないこと。また、本剤投与終了後に分娩誘発・促進のためにこれらの薬剤を使用する場合、1時間以上の間隔をあげ、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。[2.8、7.4、10.1参照]

1.1.4 本剤投与中は、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合に一時的に分娩監視装置を外すことを除き分娩監視装置を用いて連続的にモニタリングを行い、異常が認められた場合には、本剤を速やかに除去し、適切な処置を行うこと。[8参照]

1.2 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 すでに分娩開始している患者[過強陣痛、胎児機能不全を起こすおそれがある。]

2.2 子宮筋層の切開を伴う手術歴(帝王切開、筋腫核出術等)又は子宮破裂の既往歴のある患者[過強陣痛が生じると不全子宮破裂や子宮破裂のおそれがある。]  
[1.1.2参照]

2.3 胎児機能不全のある患者[胎児の状態を悪化させるおそれがある。]

2.4 前置胎盤のある患者[出血により、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]

2.5 常位胎盤早期剥離のある患者[母体及び胎児への重篤な障害を起こすおそれがあり、緊急な胎児娩出が要求される。]

2.6 児頭骨盤不均衡又は胎位異常のある患者[正常な経陰分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]

2.7 医学的適応での帝王切開の患者[母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]

2.8 オキシトシン、ジノプロスト(PGF<sub>2α</sub>)又はジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)を投与中の患者[1.1.3、7.4、10.1

## 参照]

2.9 吸湿性頸管拡張材又はメトロイリントルを実施中もしくはプラステロン硫酸エステルナトリウムを投与中の患者[7.4、10.1参照]

2.10 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

有効成分	1個中、ジノプロストン 10 mg 含有
添加剤	net-ポリ[(1, 2, 6-ヘキサントリオール)-alt-(メチレンビスシクロヘキシル4, 4'-ジイルジイソシアナート)-block-(ポリエチレングリコール)]

### 3.2 製剤の性状

性状	有効成分を含有する平板状の担体。この担体1個は取り出し用紐と一体となったネットに入っている。
外形・大きさ	

## 4. 効能又は効果

妊婦 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進

## 5. 効能又は効果に関連する注意

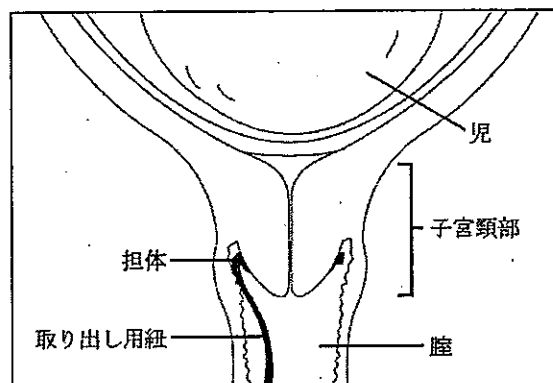
子宮頸管熟化の状態を診断して、慎重に適応を判断すること。

## 6. 用法及び用量

本剤1個を後陰円蓋に挿入し、最長12時間腔内に留置する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は図のように、後陰円蓋に腔軸に対して本剤の長軸が垂直方向になるように挿入する。



7.2 本剤投与開始後に以下のいずれかに該当する場合は、本剤を速やかに除去すること。

- (1) 30分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う3分間隔の子宮収縮
- (2) 新たな破水
- (3) 人工破膜を行うとき
- (4) 過強陣痛やその徴候の発現 [11.1.1 参照]
- (5) 胎児機能不全やその徴候の発現 [11.1.2 参照]
- (6) 悪心、嘔吐、低血圧等の全身性の副作用の発現

7.3 本剤投与開始12時間以降もジノプロストンが持続的に放出されるため、本剤投与開始から12時間後には、子宮頸管熟化の有無にかかわらず除去すること。

7.4 本剤除去後にオキシトシン又はプロスタグランジン製剤あるいは吸湿性頸管拡張材、メトロイリントル又はプラスチック硫酸エステルナトリウムを使用する場合は、少なくとも1時間以上間隔をあけること。[1.1.3、2.8、2.9、10.1 参照]

7.5 1回の分娩において、本剤を2個以上使用しないこと。

### 8. 重要な基本的注意

過強陣痛やそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがある。また、過強陣痛を伴わない胎児機能不全が起こることもある。これらが生じた結果、母体や児の生命を脅かす状態に至ることがあるので、本剤を用いた子宮頸管熟化にあたっては、母体及び胎児の状態を十分に監視するため、分娩監視装置を用いた連続的なモニタリングの実施に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、分娩監視装置を用いた連続的なモニタリング中であっても、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合に短時間のモニタリングの一時中断は可能であるが、長時間のモニタリングの中断は行わないこと。[1.1.4、11.1.1、11.1.2 参照]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 前期破水のある患者

腔内の羊水の曝露状況に応じて本剤投与の適否及び本剤除去の要否を慎重に判断すること。子宮からの羊水流出により、腔内のpHが上昇している患者では、本剤からのPGE<sub>2</sub>放出速度が上昇するおそれがある。

##### 9.1.2 過強陣痛の既往歴のある患者

過強陣痛が生じるおそれがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.3 緑内障又はその既往歴のある患者

緑内障が悪化もしくは再発するおそれがある。動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。

##### 9.1.4 喘息又はその既往歴のある患者

喘息が悪化もしくは再発するおそれがある。気管支を収縮させるとの報告がある。

##### 9.1.5 多胎妊娠の患者

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。子宮が脆弱になっていることがあり、強い子宮収縮を生じると子宮破裂のおそれがある。臨床試験は実施していない。

##### 9.1.6 正期産を4回以上経験している患者

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。子宮が脆弱になっていることがあり、強い子宮収縮を生じると子宮破裂のおそれがある。臨床試験は実施していない。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 10. 相互作用

#### 10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニン-O ジノプロスト (PGF <sub>2α</sub> ) プロスタルモン-F 注射液 ジノプロストン (PGE <sub>2</sub> ) プロスタグランジンE <sub>2</sub> 錠 [1.1.3、2.8、7.4、11.1.1 参照]	同時併用することにより過強陣痛を起こしやすい。 本剤投与終了後に分娩誘発・促進のためにこれらの薬剤を使用する場合、過強陣痛を起こしやすいので1時間以上の間隔をあげ、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。	子宮収縮が発現するおそれがあるため、子宮収縮作用を持つ薬剤を併用することにより子宮収縮作用を増強する。
吸湿性頸管拡張材 ラミナリア桿、ダイラパンS、ラミセル メトロイリントル ミニメトロ、ネオメトロ プラスチック硫酸エステルナトリウム レボspa [2.9、7.4、11.1.1 参照]	同時併用することにより過強陣痛を起こすおそれがある。 本剤投与終了後にこれらを使用する場合、過強陣痛を起こすおそれがあるため1時間以上の間隔をあげ、十分な分娩監視を行い、慎重に使用すること。	子宮収縮が発現するおそれがあるため、子宮収縮を促すおそれのある処置を併用することにより子宮収縮作用を増強するおそれがある。

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を速やかに除去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 過強陣痛 (頻度不明)

過強陣痛に伴い、胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等があらわれることがある。[1.1、7.2、8、9.1.2、10.1、11.1.2 参照]

##### 11.1.2 胎児機能不全 (0.8%)

胎児機能不全(胎児心拍障害等)があらわれることがある。また、胎児機能不全に伴い、羊水中胎便、代謝性アシドーシス、アプガースコア低値等があらわれることがある。  
[1.1、7.2、8、11.1.1 参照]

#### 11.2 その他の副作用

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
免疫性障害			過敏症
神経系障害			頭痛
血管障害		血圧上昇	低血圧
胃腸障害		悪心	腹痛、嘔吐、下痢
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症
妊娠、産褥及び周産期の状態			分娩後出血、臨床的絨毛膜羊膜炎、子宮弛緩
生殖系及び乳房障害			外陰腔灼熱感、性器(陰唇部)浮腫
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱		
新生児			新生児呼吸窮迫関連症状

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は投与直前に冷凍庫から取り出すこと。

14.1.2 本剤は投与直前にアルミラミネート袋から取り出すこと。アルミラミネート袋から取り出す際は、取り出し用紐・ネットの損傷を避けるため、はさみ等の鋭利なものは使用しないこと。

14.1.3 担体をネットから取り出して腔内に挿入しないこと。

14.1.4 本剤の挿入に際して、腔から指を引き抜く際には、

あやまって取り出し用紐を引っ張らないよう注意すること。

## 14.2 薬剤投与中の注意

- 14.2.1 取り出し用紐は腔外に出し、速やかに除去できるようにしておく。
- 14.2.2 本剤投与開始後は横になった状態で、少なくとも30分間安静にさせる。
- 14.2.3 本剤が腔内から脱出した場合は、再挿入しないこと。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

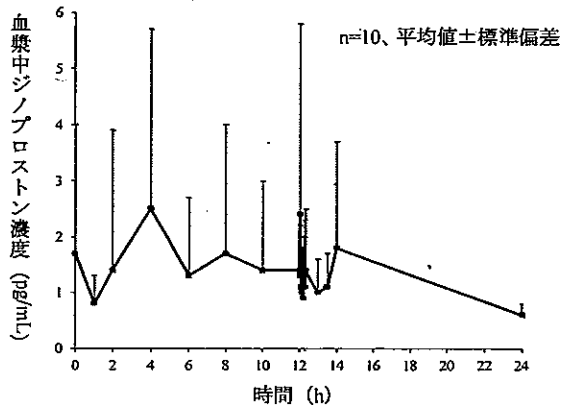
日本人健康成人女性10例に本剤1個を12時間腔内に留置したとき、血漿中ジノプロストン濃度は、定量下限(1 pg/mL)付近であり、内因性レベルからの上昇はほとんどみられなかった<sup>1)</sup>。

12時間留置時の薬物動態パラメータ〔幾何平均値(CV%)〕

C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> (pg·h/mL)
2.6 (93.8%)	12.2	5.8 (130.4%) <sup>b)</sup>

実測値からベースライン値を減じた値を用いて算出、

a) 中央値、b) 7例



12時間留置時の血漿中ジノプロストン濃度推移

### 16.2 吸収

日本人妊婦を対象とした臨床薬理試験2試験の結果より、本剤からのジノプロストンの放出速度は0.294 mg/hrと推定された。

### 16.3 分布

妊娠ラットに<sup>3</sup>Hで標識したジノプロストンを含有する製剤を12時間腔内投与したとき、胎盤や胎児を含む多くの組織にはわずかな放射能しか認められず、投与部位(腔及び子宮頸管)に高濃度の放射能が認められた<sup>2)</sup>。

### 16.4 代謝

ジノプロストンは、ヒトにおいて脱水素酵素(prostaglandin 15-OH dehydrogenase)により15位のケト化を受けた後、13位が還元され、PGE<sub>m</sub>となる。その後、PGE<sub>m</sub>がβ酸化やω酸化を受け、ジカルボン酸に代謝される<sup>3)</sup>。

### 16.5 排泄

妊娠ラットに<sup>3</sup>Hで標識したジノプロストンを含有する製剤を12時間腔内投与したとき、投与後24時間までの尿中及び糞中に投与量の46.1%及び35.6%の放射能がそれぞれ排泄された<sup>4)</sup>。雌イヌに<sup>3</sup>Hで標識したジノプロストンを含有する製剤を8時間腔内投与したとき、投与後7日間までの尿中及び糞中に投与量の65.4%及び13.7%の放射能がそれぞれ排泄された<sup>4)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内多施設共同非盲検第Ⅲ相試験

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦(妊娠37週以上41週未満、ピシヨップスコアが4点以下)を対象とした多施設共同非盲検試験において、68例の妊婦に対して、本剤1個を後腔円蓋に挿入し、最長12時間腔内に留置した。主要評価項目である、子宮頸管熟化成功(投与後12時間以内にピシヨップスコアが7点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合)の割合は57.4%(39/68例)であった<sup>5)</sup>。また、副作用発現割合は、8.8%(6/68例)であった。認められた副作用は、発熱が2.9%(2/68例)、悪心、血圧上昇、胎児機能不全心拍パターン、胎児頻脈及び胎児心拍数異常が各1.5%(1/68例)であった<sup>5)</sup>。

#### 17.1.2 国内多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦(妊娠41週、ピシヨップスコアが4点以下)を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、本剤群57例、プラセボ群56例、合計113例の妊婦に対して、本剤又はプラセボ1個を後腔円蓋に挿入し、最長12時間腔内に留置した。主要評価項目である、子宮頸管熟化成功(投与後12時間以内にピシヨップスコアが7点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合)の割合は、本剤が47.4%(27/57例)、プラセボが14.3%(8/56例)であったことから、本剤はプラセボに比べ有意に子宮頸管を熟化させることが確認された(p=0.0002)(Fisherの正確検定)<sup>6)</sup>。また、副作用発現割合は、本剤群で8.8%(5/57例)であった。認められた副作用は、腹部膨満、妊娠高血圧、子宮収縮異常、子宮出血、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン及び代謝性アシドーシスが各1.8%(1/57例)であった<sup>6)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

作用機序の一つとして、ジノプロストンによるコラゲナーゼ活性の上昇が考えられる<sup>7)</sup>。

### 18.2 子宮頸管熟化作用

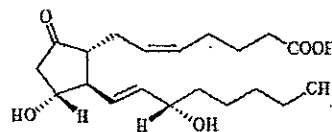
妊娠ラットにジノプロストンを0、0.08、0.17、0.34及び0.83 mg 腔内投与した。投与後に摘出した子宮頸管の湿重量及び水分含量は用量依存的に増加し、0.17 mg/匹(約0.7 mg/kg)以上の用量で対照群(0 mg/匹)に比べて有意な増加を認めた<sup>8)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般名: ジノプロストン (Dinoprostone)

化学名: (Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[1E-(3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoic acid

構造式:



分子式: C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>

分子量: 352.47

性状: ジノプロストンは白色〜ほとんど白色の結晶性の粉末、又は無色の結晶である。メタノール、無水エタノール、又は酢酸エチルに溶けやすく、水に極めて溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

## 22. 包装

1個×5

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料: 健康成人女性における薬物動態、安全性及び忍容性(CTD 5.3.3.1-1)
- 2) 社内資料: 妊娠ラットにおける<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub>腔内投与後の血中濃度、組織分布、排泄及びタンパク結合(CTD


- 4.2.2.2-3)
- 3) 山本尚三.プロスタグランジンとトロンボキサン. ホルモンと臨床. '80 夏季増刊号. 1980, 186-190.
  - 4) 社内資料: 雌イヌにおける<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub>腔内投与後の体内動態 (CTD 4.2.2.2-5)
  - 5) 社内資料: 国内多施設共同非盲検第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1)
  - 6) 社内資料: 国内多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1)
  - 7) Hideko Goshowaki, Akira Ito, and Yo Mori, Prostaglandins. 1988;36:107-114.
  - 8) 社内資料: ラットにおける子宮頸管熟化作用の用量反応性 (CTD 4.2.1.1-2)

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号  
虎ノ門2丁目タワー  
フリーダイヤル: 0120-093-168 Fax: 03-3596-1107

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元 (輸入)

 フェリング・ファーマ株式会社  
東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

規制区分:

生物由来製品、  
毒薬、  
処方箋医薬品  
(注意-医師等の処方箋により  
使用すること)

A型ボツリヌス毒素製剤  
ボトックス注用50単位  
ボトックス注用100単位  
BOTOX for injection

貯 法: 5℃以下の冷所に保存  
保存剤を含んでいないので、  
調製後は速やかに使用する。  
なお、調製後は冷凍しないこと。  
使用期限: 包装に表示

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年2月	1997年4月
再審査結果	2016年6月	
効能追加	20XX年XX月	
国際誕生	1989年12月	

【警告】

- 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱以外には使用しないこと。[ミオクロヌス性ジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]「重要な基本的注意(1)」の項参照
- 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- 痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙攣性斜頸、上肢痙縮及び痙攣性発声障害患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。]
- 過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、膀胱鏡を用いた本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- 頭部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。[嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。]「重大な副作用」の項参照
- 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]
- 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者には、緊急時に十分対応できる医療施設において、全身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境の下、本剤を投与すること。

がある。]

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。](「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	成分名	含有量 (1バイアル中)		備考
		50 単位	100 単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50 単位*	100 単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓)、ヒツジ(血液)及びブタ(血液、脾臓、胃、皮膚)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL(50単位)、2.8mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL(50単位)、4.0mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95～1.10			

\*: 1単位はマウス腹腔内投与LD<sub>50</sub>値

【効能・効果】

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
  - 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
  - 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
  - 上肢痙縮、下肢痙縮については、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

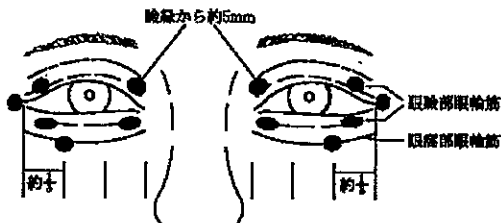
【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等)[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- 痙攣性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- 過活動膀胱及び神経因性膀胱においては、尿路感染症を有する患者及び導尿を日常的に実施していない尿閉を有する患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性

- (2) 原発性腋窩多汗症及び痙攣性発声障害の診断並びに本剤による治療は、国内外のガイドライン<sup>1)</sup>等の情報を参考に慎重に行うこと。
- (3) 本剤を斜視に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 陳旧性の痙攣性斜視の改善に対しては効果を有しない(外科的手術の施行時に拮抗筋の拘縮を緩和する場合を除く)。
  - 2) 50プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱体化を伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。
- (4) 本剤を過活動膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。
    - 抗コリン薬又はβ<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
    - 抗コリン薬又はβ<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬の投与が副作用の発現により困難な患者
    - 抗コリン薬又はβ<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬の投与が禁忌とされる患者
  - 2) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、下部尿路閉塞(前立腺の肥大等)の消失等、改善が十分に得られていることが確認されてもなお、過活動膀胱の症状が改善しない場合に、本剤の投与を考慮すること。
- (5) 本剤を神経因性膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。
    - 抗コリン薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
    - 抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者
    - 抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者
  - 2) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、下部尿路閉塞疾患に対する治療を優先すること。また、投与前の残尿量にも注意し、本剤投与の可否を慎重に判断すること。

**【用法・用量】**

**眼瞼痙攣：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25～2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3～4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は8週以上とすること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉陰不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。  
<注射部位>



**片側顔面痙攣：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋\*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は8週以上とすること。

\*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頭筋、オトガイ筋等

**痙攣性斜頸：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋\*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で30～60単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は8週以上とすること。

\*緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頭筋等

**上肢痙攣：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋\*に合計400単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は400単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

\*緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

**下肢痙攣：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋\*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

\*緊張筋：腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等

**2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足：**通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

**重度の原発性腋窩多汗症：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10～15ヵ所)に1～2cm間隔で皮下投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は16週以上とすること。

**斜視：**通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

- ・初回投与
  - (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
  - (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
  - (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
  - (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。
- ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。
- ・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

**痙攣性発声障害：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

- ・内転型痙攣性発声障害
  - 初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。
  - 再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて

投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

**既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として100単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

**既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁：**通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として200単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、12週間のA型ボツリヌス毒素の累積投与量として400単位を上限とすること。〔海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計400単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。〕
- 本剤の力価（単位）は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
- 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。〔本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕（「相互作用」の項参照）
- 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合のみ投与すること。〔他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕（「相互作用」の項参照）

眼瞼痙攣：

眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

片側顔面痙攣：

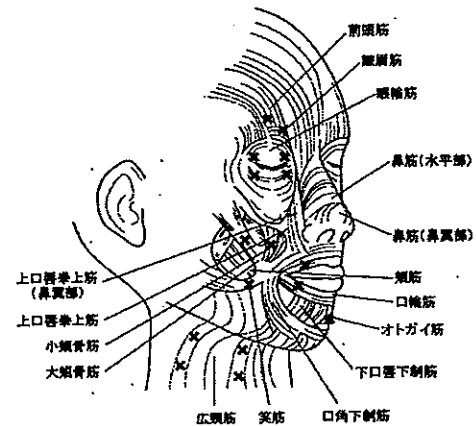
- 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。〔臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。〕

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	

初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5 <sup>注1</sup>	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
広頸筋 <sup>注2</sup>	2.5	上限4	

注1：臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1部位当たり5単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注2：広頸筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮筋であるため穿通しないよう注意すること。



×印：典型的な投与部位

痙攣斜頸：

- 痙攣斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- 痙攣斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。
- 痙攣斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- 痙攣斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。〔臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。〕

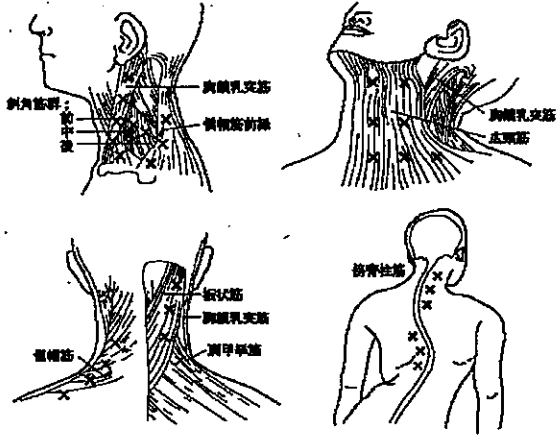
投与筋	初回投与量 <sup>注3</sup> 、投与部位数	最高投与量 <sup>注4</sup>
胸鎖乳突筋 <sup>注1</sup>	15-50単位を2カ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2カ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2カ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 <sup>注2</sup>	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

注1：胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2：肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるため注意すること。

注3：各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4：各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

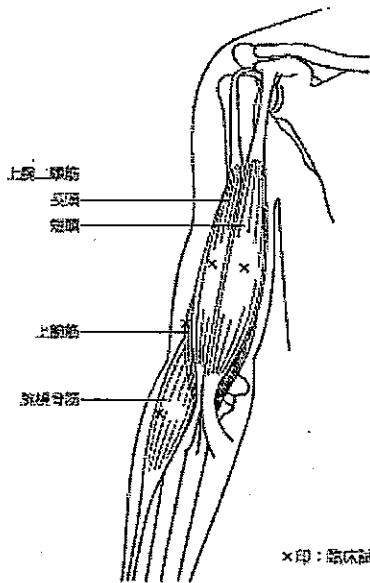


×印：典型的な投与部位

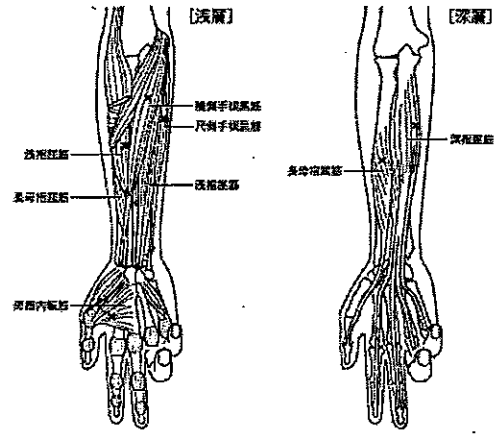
上肢痙縮：

- (1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 上肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。【臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。】

投与筋	投与量 (単位/筋)	投与部位数 (部位/筋)
上腕二頭筋	70	2
上腕筋	45	1
腕橈骨筋	45	1
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1



×印：臨床試験での投与部位

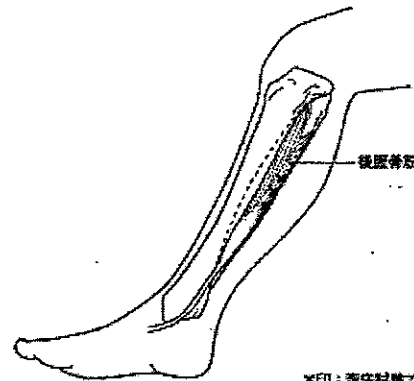
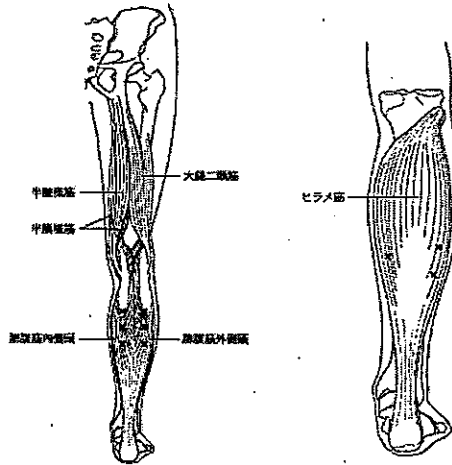


×印：臨床試験での投与部位

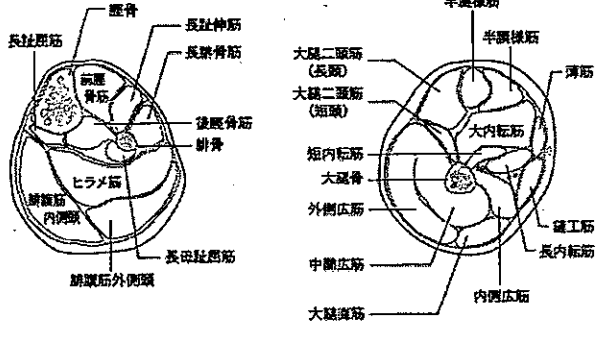
下肢痙縮：

- (1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 下肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。【臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。】

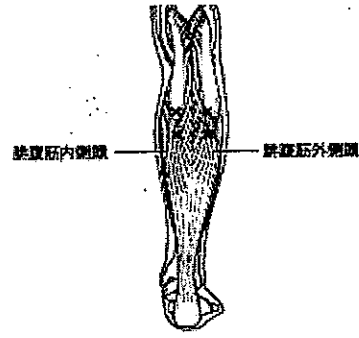
投与筋	投与量 (単位/筋)	投与部位数 (部位/筋)
腓腹筋 (内側頭)	75	3
腓腹筋 (外側頭)	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3



×印：臨床試験での投与部位



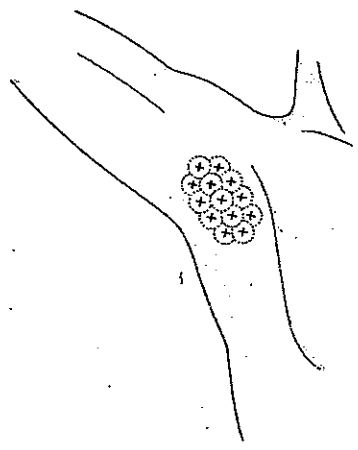
- 2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：
- (1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステディメーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
  - (2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。



×印：典型的な投与部位  
(他の筋肉図については、下肢痙縮を参照)

**重度の原発性腋窩多汗症：**

- (1) 投与前に Minor's ヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。
- (2) 原発性腋窩多汗症の患者には、注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し 45° の角度で約 2mm の深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。



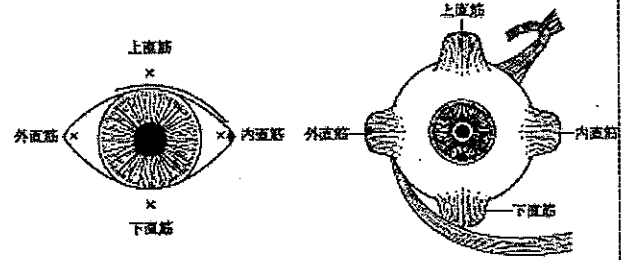
**斜視：**

- (1) 斜視で外眼筋に投与する際には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。
- (3) 斜視で投与する際の薬液量は 1つの筋あたり 0.05~0.15mL が推奨されている。
- (4) 斜視患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意する

こと。[臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	初回投与量 (単位/筋)	投与部位数 (部位/筋)
内直筋	1.25~2.5 <sup>注1</sup> 又は2.5~5.0 <sup>注2</sup>	1
外直筋	1.25~2.5 <sup>注1</sup> 又は2.5~5.0 <sup>注2</sup>	1
上直筋	1.25~2.5 <sup>注3</sup>	1
下直筋	1.25~2.5 <sup>注3</sup>	1

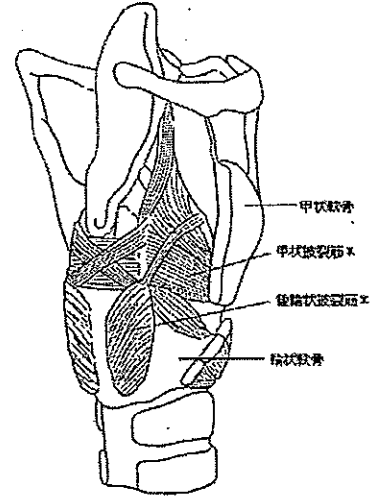
注1：20プリズムジオプトリー未満の水平斜視  
注2：20~50プリズムジオプトリーの水平斜視  
注3：上下斜視



×印：典型的な斜視部位(斜視) [合視・正面]

**痙攣性発声障害：**

- (1) 痙攣性発声障害で内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。
- (2) 痙攣性発声障害で投与する際の薬液量は片側あたり 0.1mL が推奨されている。
- (3) 内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約 5mm 外側 (投与側) に注射針を経皮的に刺入した後、輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の要否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後に慎重に検討すること。
- (4) 外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じないように、反対側の声帯が十分動く場合にのみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。
- (5) 混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。



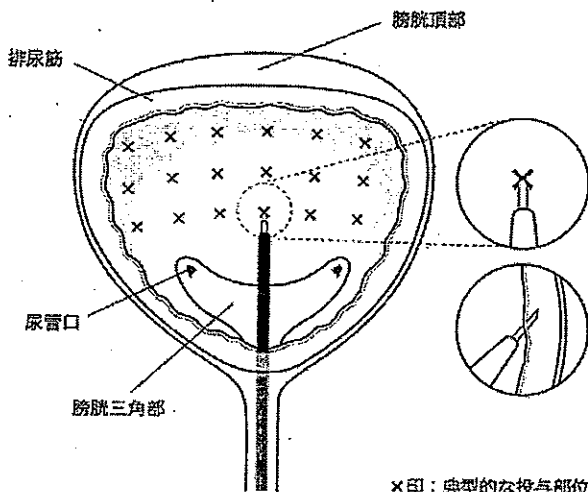
[線画・右側方より] ×：投与筋

**過活動膀胱/神経因性膀胱：**

- (1) 過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与する際には、

硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

- (2) 本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内に生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。
- (3) 膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。
- (4) 本剤 100 単位を投与する際は薬液 10mL を 20 ヶ所に、本剤 200 単位を投与する際は薬液 30mL を 30 ヶ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約 1cm、注射針の刺入深度は約 2mm とし、膀胱三角部への注射は避けること。（「適用上の注意(3)」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) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者〔筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。〕（「相互作用」の項参照）
- (2) 慢性の呼吸器障害のある患者〔本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。〕
- (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。〕
- (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因（狭隅角等）のある患者〔本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱の適応のみに使用する製剤のため、眉間又は目尻の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用 50 単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
- (2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
  - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素である。

- 2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害では通常 3~4 ヶ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常 4~9 ヶ月、過活動膀胱では通常 4~8 ヶ月、神経因性膀胱では通常 8~11 ヶ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
  - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
  - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
  - 5) 痙性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の、特に初回及び 2 回目の投与後 1、2 週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。
  - 6) 痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
  - 7) 本剤投与後、3~4 ヶ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
  - 8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後 2 回の月経を経るまでは避妊する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
  - 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月は避妊する。〔精子形成期間に投与されることを避けるため。〕
  - 10) 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。
  - 11) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
  - 12) 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤投与により、残尿量が増加し導尿が必要になる場合がある。また、本剤投与により尿管及び尿路感染が発現することがある。本剤投与後に排尿困難、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
  - 13) 脊髄損傷等を有する神経因性膀胱患者においては、本剤投与により筋力低下等が発現した場合、日常生活動作の制限が増大する可能性がある。
- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
  - (4) 本剤を眼輪筋又は外眼筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。
    - 1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。〔「その他の注意(2)」の項参照〕
    - 2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷めないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
  - (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
  - (6) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針を刺入することによって球後出血が生じ、網膜循環に障害を来すおそれがあるので、適切な検査や眼窩減圧の処置を行うことが望ましい。また、眼球を針で穿通した場合には、検眼鏡による診断を行うこと。
  - (7) 本剤は、低用量でも閉鎖不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
  - (8) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者（嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等）では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。〔「副作用」及び「小児等への投与」の項参照〕

- (9) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。〔「副作用」の項参照〕
- (10) 本剤はできるだけ少量（「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。
- (11) 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の痙攣性発声障害患者においては、喉頭への注射によって出血や血腫が生じ、誤嚥や呼吸困難につながるおそれがあることから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。
- (12) 本剤を過活動膀胱及び神経因性膀胱患者に投与する場合は、尿路感染の発現に注意し、適切な感染対策を講じること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (13) 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、排尿筋への注射による出血のリスクが増大することから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。
- (14) 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技により血尿、排尿困難、膀胱痛等が発現するおそれがある。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、症状があらわれた場合には適切に処置すること。
- (15) 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技に起因する自律神経異常反射を来すおそれがあることから、直ちに適切な処置を行えるようにしておくこと。
- (16) 導尿を実施していない過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、投与後 2 週間以内に残尿量を測定し、その後は必要に応じて投与後 12 週までを目安に残尿量測定を定期的に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

### 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
筋弛緩剤 ソボクラリン塩化物 塩酸塩水和物 ダントロレンナトリ ウム水和物等	閉眼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩 酸塩水和物 アミノグリコシド系抗 生物質 ゲンタマイシン硫酸 塩、フラジオマイシ ン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物 質 ポリミキシン B 硫酸 塩等 テトラサイクリン系抗 生物質 リンコマイシン系抗生 物質 抗痙攣剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン 臭化物、トリヘキシ フェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬 剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾ ラム等 ベンザミド系薬剤	閉眼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアプリド塩酸塩、スルピリド等		
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

### 4. 副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査 6445 症例中、652 例

(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂 141 例 (2.19%)、兎眼 138 例 (2.14%)、流涙 67 例 (1.04%) であった (再審査終了時)。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査 10288 症例中、725 例 (7.05%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼 195 例 (1.90%)、顔面麻痺 158 例 (1.54%)、流涙 80 例 (0.78%) であった (再審査終了時)。

痙攣性斜頸を対象とした使用成績調査 10645 症例中、508 例 (4.77%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害 208 例 (1.95%)、局所性筋力低下 89 例 (0.84%)、脱力(感)31 例 (0.29%) であった (再審査終了時)。

なお、痙攣性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が 1 例報告されている。脳卒中後の上肢痙攣患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例 106 例中 17 例 (16.04%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、脱力(感)3 例 (2.83%)、CK(CPK)上昇 3 例 (2.83%) であった (承認時)。

脳卒中後の上肢痙攣患者に本剤 400 単位を投与した国内臨床試験において、総症例 124 例中 2 例 (2%)に副作用が報告された。その内訳は筋力低下 1 例 (<1%)、注射部位腫脹 1 例 (<1%) であった (承認時)。

脳卒中後の下肢痙攣患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例 115 例中 18 例 (15.65%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部疼痛 5 例 (4.35%)、筋痛 3 例 (2.61%)、発疹 2 例 (1.74%) であった (承認時)。

上肢痙攣及び下肢痙攣を対象とした特定使用成績調査 995 症例中、18 例 (1.81%)に副作用が報告された。その主なものは、筋力低下 3 例 (0.30%)、複視、注射部位疼痛各 2 例 (0.20%) であった (再審査終了時)。

2 歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙攣を対象とした海外臨床試験 215 例中、副作用発現率は 67 例 (31%) であった。その主なものは転倒 20 例 (9%)、下肢の疼痛 5 例 (2%)、下肢の脱力 5 例 (2%)、全身の脱力 4 例 (2%) であった (承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 144 例中 3 例 (2.08%)に副作用が報告された。その内訳は発汗 3 例 (2.08%)、四肢痛 1 例 (0.69%) であった (承認時)。

水平斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 41 例中 11 例 (26.83%)に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂 7 例 (17.07%)、複視、斜視各 2 例 (4.88%) であった (承認時)。

痙攣性発声障害患者を対象とした国内臨床試験において、内転型痙攣性発声障害患者では総症例 22 例中 18 例 (81.8%)に副作用が報告され、その主なものは、発声障害 17 例 (77.3%)、嚥下障害 9 例 (40.9%) であった。外転型痙攣性発声障害患者では総症例 2 例中 1 例 (50.0%)に発声障害が報告された (承認時)。

過活動膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 232 例中 59 例 (25%)に副作用が報告された。その主なものは、尿路感染 17 例 (7%)、排尿困難 14 例 (6%)、残尿量増加 14 例 (6%)、尿閉 12 例 (5%) であった (承認時)。

神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 21 例中 1 例 (5%) に尿閉の副作用が報告された (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー、血清病 (0.01%) : ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。  
また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 眼障害 (0.33%) : 重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉鎖不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 嚥下障害 (0.72%)、呼吸障害 (0.03%) : 嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び 2 回目の投与後 1、2 週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。【「警告(5)」の項参照】
- 4) 痙攣発作 (0.01%) : 痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。
- 5) 尿閉 (0.05%) : 尿閉があらわれることがあるので、排尿困難等の症状があらわれた場合には、必要に応じて導尿を実施すること。【「重要な基本的注意(16)」の項参照】
- 6) 尿路感染 (0.06%) : 尿路感染があらわれることがあるので、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。【「重要な基本的注意(12)」の項参照】

(2) その他の副作用

このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

	0.5~2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉鎖不全、局所性筋力低下 (頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反、筋力低下	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視 (感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・アディー瞳孔、硝子体出血
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛 (睫毛眉毛脱落を含む)、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血 <sup>注1</sup> 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染、注射部位過敏反応	気胸 <sup>注2</sup>
血液		白血球減少、血小板減少	
呼吸器		肺炎、感冒様症状、呼吸不全、発	上気道性喘鳴

	0.5~2%未満	0.5%未満	頻度不明
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢、便秘、腹痛	レッチング
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害、不眠症	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙攣、関節痛	弾発指、滑液包炎
泌尿器		排尿困難、残尿量増加、頻尿	細菌尿、膀胱憩室、尿失禁
その他		肝機能検査値異常、倦怠 (感)、脱力 (感)、CK(CPK) 上昇、発熱、発汗 <sup>注3</sup> 、耳鳴、構語障害、ほてり、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛、関節脱臼	聴力低下、耳感染、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮、疲労

注 1 : 眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。

注 2 : 投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺 (特に肺尖部) に近い部位に投与する場合には注意すること。

注 3 : 原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、少量 (「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照) から投与を開始するなど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及び授乳婦には投与しないこと。【外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。】

7. 小児等への投与

2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足及び 12 歳以上の斜視患者以外の適応で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)。  
小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺炎患者の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。【「その他の注意(5)」の項参照】
- (2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状 (全身性の脱力及び筋肉麻痺など) が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

9. 適用上の注意

- (1) 投与部位

用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内にのみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内のみ注射すること。

- (2) 投与時期  
全身麻酔の必要な手術を予定している痙攣性発声障害患者においては、本剤の作用による声帯の弛緩が周術期の誤嚥等のリスクを増加させる可能性があるため、手術が終了してから本剤を投与することが望ましい。
- (3) 調製方法

1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量 (日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス 毒素濃度
50 単位	1.0 mL	5.0 単位/0.1mL
	2.0 mL	2.5 単位/0.1mL
	4.0 mL	1.25 単位/0.1mL
	5.0 mL	1.0 単位/0.1mL
100 単位	1.0 mL	10.0 単位/0.1mL
	2.0 mL	5.0 単位/0.1mL
	4.0 mL	2.5 単位/0.1mL
	8.0 mL	1.25 単位/0.1mL
	10.0 mL	1.0 単位/0.1mL

神経因性膀胱への投与に際し、本剤200単位を30mLの薬液として調製する場合は、①100単位バイアル2本をそれぞれ6mLの日局生理食塩液で溶解し、②合計12mLの薬液を3本の10mLシリンジに4mLずつ吸引した後、③各シリンジに追加で6mLの日局生理食塩液を吸引する。3本のシリンジはそれぞれ薬液10mL(約67単位)を含有する。

- 2) バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。
- 3) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
- 4) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。
- (4) 廃棄時  
処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。
- (5) 汚染時
- 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
    - ・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
    - ・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
  - 2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。
  - 3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

#### 10. その他の注意

- (1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。
- (2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
- (3) 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。
- (4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。

- (5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。また、膀胱周囲臓器への誤投与による影響を検討したサルの毒性試験において、本剤を前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内\*に投与した際に膀胱結石が用量依存的に認められた<sup>3)</sup>。

\*: 過活動膀胱及び神経因性膀胱に対して承認されている本剤の用法は「排尿筋に注射」である。

#### 【薬物動態】<sup>4)</sup>

(参考)

ラットに<sup>125</sup>I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めしたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

#### 【臨床成績】

##### 1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸における臨床試験成績<sup>2)</sup>

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。痙性斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9% (71/79)
片側顔面痙攣	74.5% (70/94)
痙性斜頸	41.6% (69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋 94/94 例、皺眉筋 11/94 例、前頭筋 6/94 例、口輪筋 25/94 例、大頬骨筋 67/94 例、小頬骨筋 13/94 例、笑筋 15/94 例、オトガイ筋 7/94 例、広頸筋 1/94 例

また、痙性斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。  
胸鎖乳突筋 120/166 例、僧帽筋 90/166 例、板状筋 118/166 例、斜角筋 9/166 例、僧帽筋前縁 16/166 例、肩甲挙筋 8/166 例、傍脊柱筋 3/166 例、広頸筋 5/166 例

##### 2. 上肢痙縮における臨床試験成績<sup>10)</sup>

(1) 国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤\*又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale (MAS: 筋痙縮の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤240単位群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001, t検定)。

\*本剤は240単位群と150単位群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤240単位群：手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に240単位を投与(母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に200単位を投与)

本剤150単位群：手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に150単位を投与(母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に120単位を投与)

	本剤240 単位群 (51例)	プラセボ 群 (26例)	本剤150 単位群 (21 例)	プラセ ボ群 (11 例)
MASの変化量に	-10.397	-3.567	-10.036	-6.227

基づく時間曲線下面積	±8.9313	±4.7189	±7.7743	±8.6584
プラセボとの差 [95%信頼区間]	-6.830 [-10.567, -3.093]		-3.808 [-9.950, 2.333]	
p値	p<0.001		—	

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS 変化量		
	本剤 240 単位群	プラセボ群	本剤 240 単位群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.31±0.469 (51)	3.27±0.452 (26)	—	—	—
投与1週後	2.66±0.822 (51)	3.04±0.599 (26)	-0.66±0.745 (51)	-0.23±0.430 (26)	-0.43 [-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885 (51)	2.79±0.724 (26)	-1.05±0.912 (51)	-0.48±0.671 (26)	-0.57 [-0.97, -0.17]
投与6週後	2.17±0.869 (49)	2.98±0.728 (26)	-1.15±0.931 (49)	-0.29±0.569 (26)	-0.86 [-1.26, -0.47]
投与8週後	2.32±0.914 (48)	2.94±0.838 (24)	-1.01±0.970 (48)	-0.35±0.599 (24)	-0.66 [-1.09, -0.22]
投与12週後	2.51±0.894 (47)	3.08±0.640 (25)	-0.83±0.842 (47)	-0.20±0.408 (25)	-0.63 [-0.99, -0.27]
	本剤 150 単位群	プラセボ群	本剤 150 単位群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.33±0.483 (21)	3.18±0.405 (11)	—	—	—
投与1週後	2.48±0.915 (21)	2.68±0.845 (11)	-0.86±0.777 (21)	-0.50±0.742 (11)	-0.36 [-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893 (21)	2.45±1.214 (11)	-0.88±0.740 (21)	-0.73±1.009 (11)	-0.15 [-0.79, 0.48]
投与6週後	2.38±0.907 (21)	2.50±1.162 (11)	-0.95±0.789 (21)	-0.68±0.956 (11)	-0.27 [-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032 (21)	2.68±0.956 (11)	-0.93±0.884 (21)	-0.50±0.742 (11)	-0.43 [-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071 (21)	2.91±0.831 (11)	-0.71±0.845 (21)	-0.27±0.647 (11)	-0.44 [-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差 (例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤\*を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

\*手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に240単位を投与(母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に200単位を投与)

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.89±0.720 (97)	2.57±0.696 (77)	2.50±0.652 (48)
投与4週後	1.85±0.843 (96)	1.69±0.835 (77)	1.86±0.608 (48)
投与8週後	1.93±0.940 (95)	1.88±0.825 (75)	1.89±0.714 (47)
投与12週後	2.22±0.903 (92)	2.20±0.780 (74)	2.06±0.784 (47)

平均値±標準偏差 (例数)

(2) 国内40施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者124例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤400単位、又は、240単位及びプラセボ\*を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である投与後6週時における肘関節のMASに基づくレスポンド率(MASスコアがベースラインから少なくとも1減少した被験者の割合)は、下表のとおりであり、本剤240単位群(肘関節屈筋群にプラセボ)に比べ本剤400単位群(肘関節屈筋群に160単位)で高かった。

\*本剤は400単位群と240単位群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤400単位群：肘関節屈筋群に160単位、手関節及び(母指を含む)手指関節屈筋群に240単位を投与(総投与量400単位)

本剤240単位群：肘関節屈筋群にプラセボ、手関節及び(母指を含む)手指関節屈筋群に240単位を投与(総投与量240単位)

	本剤400単位群 (61例)	本剤240単位群 (63例)
MASに基づくレスポンド率 (レスポンド一例数)*	68.9% (42)	50.8% (32)
群間差 [95%信頼区間]	18.1% [1.1, 35.0]	

\*：二重盲検期の投与6週後

なお、各評価時期における肘関節のMAS変化量の推移は下表のとおりであった。

	本剤400単位群	本剤240単位群	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
MAS [平均値 (例数)] <sup>a)</sup>	4.1 (61)	4.1 (63)	—
MAS変化量 [調整済平均値±標準誤差 (例数)] <sup>b)</sup>			
投与前	4.1 (61)	4.1 (63)	—
投与2週後	-1.07±0.102 (60)	-0.59±0.089 (63)	-0.48 [-0.75, -0.22]
投与4週後	-1.12±0.110 (59)	-0.70±0.097 (63)	-0.42 [-0.71, -0.13]
投与6週後	-1.09±0.128 (59)	-0.71±0.107 (63)	-0.37 [-0.71, -0.04]
投与12週後	-0.61±0.101 (57)	-0.35±0.072 (60)	-0.27 [-0.51, -0.02]

a) MASスコアの0, 1, 1+, 2, 3, 4はそれぞれ0, 1, 2, 3, 4, 5として集計

b) 調整済平均値及び95%信頼区間は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、肘関節のMASスコアのベースライン値、及び、肘関節のMASスコアのベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤\*を反復投与したときの各投与回における肘関節のMAS変化量の推移は下表のとおりであった。

\*肘関節、手関節及び(母指を含む)手指関節屈筋群、前腕の回内筋、肩関節の内転・内旋筋に合計400単位を分割投与

	1回目	2回目	3回目
MAS変化量 [平均値±標準誤差 (例数)] <sup>a)</sup>			
投与前	-0.4±0.55 (116)	-0.5±0.54 (109)	-0.6±0.56 (81)
投与2週後	-1.4±0.88 (115)	-1.4±1.08 (109)	-1.3±0.97 (80)
投与4週後	-1.5±0.95 (113)	-1.4±1.16 (108)	-1.4±0.98 (81)
投与6週後	-1.3±0.99 (115)	-1.3±1.12 (108)	-1.4±1.06 (81)
投与12週後	-0.8±0.92 (113)	-0.9±0.89 (108)	-1.1±0.94 (81)

a) ベースラインからの変化量(MASスコアの0, 1, 1+, 2, 3, 4はそれぞれ0, 1, 2, 3, 4, 5として集計)

### 3. 下肢痙縮における臨床試験成績<sup>1)</sup>

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙縮患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人下肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とそ

の95%信頼区間は-3.428[-5.841, -1.016]であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた (p=0.006, t検定)。  
 なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS 変化量		
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.28±0.451 (58)	3.24±0.432 (62)	—	—	—
投与1週後	2.67±0.787 (57)	2.72±0.838 (62)	-0.61±0.675 (57)	-0.52±0.765 (62)	-0.09 [-0.35, 0.17]
投与4週後	2.40±0.828 (56)	2.81±0.785 (62)	-0.88±0.687 (56)	-0.43±0.718 (62)	-0.46 [-0.71, -0.20]
投与6週後	2.35±0.829 (57)	2.78±0.804 (61)	-0.91±0.733 (57)	-0.47±0.712 (61)	-0.45 [-0.71, -0.18]
投与8週後	2.45±0.735 (54)	2.82±0.758 (61)	-0.82±0.660 (54)	-0.43±0.676 (61)	-0.40 [-0.65, -0.15]
投与12週後	2.70±0.866 (54)	2.84±0.750 (61)	-0.56±0.685 (54)	-0.40±0.583 (61)	-0.15 [-0.39, 0.08]

平均値±標準偏差 (例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤 300 単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.91±0.694 (107)	2.45±0.618 (92)	2.41±0.593 (58)
投与4週後	1.95±0.699 (105)	1.76±0.643 (91)	1.85±0.635 (58)
投与8週後	1.95±0.636 (103)	1.88±0.631 (89)	1.87±0.502 (55)
投与12週後	2.23±0.730 (104)	2.09±0.712 (88)	1.90±0.556 (55)

平均値±標準偏差 (例数)

#### 4. 小児脳性麻痺患者における臨床試験成績

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する臨床試験は国内において実施されていない。

#### 5. 原発性腋窩多汗症における臨床試験成績

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

成人原発性腋窩多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はプラセボを複数の部位(10~15ヵ所)に皮内投与したとき、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンド率<sup>a)</sup>は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった (p<0.001, Fisherの直接確率検定)。  
<sup>a)</sup>レスポンド率: ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

	レスポンド率		群間差 [95%信頼区間]	p値
	本剤50単位群	プラセボ群		
投与4週後	96.2 (75/78)	45.9 (34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001

レスポンド率 (%) (レスポンド例数/評価例数)

p値: Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンド率は、93.9% (93/99例)であった。

#### 6. 斜視における臨床試験成績

国内13施設で12歳以上の水平斜視患者41例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

12歳以上の小児及び成人水平斜視患者41例を対象とした、無治療対照評価者遮蔽比較試験において、初回投与量として1外眼筋あたり本剤1.25~5.0単位を投与した(無治療群は治験薬を投与せず経過観察)。主要評価項目である投与4週後の正面眼位における斜視角[遠見斜視角と近見斜視角の平均値(プリズムジオプリー、以下PD)]のベースラインからの変化量は、下表のとおりであり、投与前の斜視角が20PD以上50PD未満の被験者層では無治療群と比べ本剤各群で統計学的に有意に減少した。投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層では、本剤各群においてベースラインからの斜視角の減少がみられた。

投与前の斜視角	投与群	投与前	投与4週後*	無治療群との群間差 [95%信頼区間]	p値
10PD以上 20PD未満	無治療群	16.17±2.754 (3)	2.33±6.602 (3)	—	—
	1.25単位群	15.00±1.414 (4)	-7.50±7.141 (4)	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
	2.5単位群	15.17±2.930 (3)	-3.75±2.475 (2)	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338
20PD以上 50PD未満	無治療群	33.75±8.760 (10)	-0.55±2.291 (10)	—	—
	2.5単位群	30.55±6.166 (10)	-13.40±15.105 (10)	-12.85 [-24.46, -1.24]	0.031
	5.0単位群	35.27±9.152 (11)	-17.27±15.476 (11)	-16.72 [-28.06, -5.38]	0.005

\*: ベースラインからの変化量

斜視角 (PD): 平均値±標準偏差 (例数)

95%信頼区間及びp値は分散分析の併合分散を使用して算出 (FisherのLSD法)

また、続けて1外眼筋あたり本剤1.25~5.0単位を投与したとき、非遮蔽下にて評価した投与4週後の正面眼位における斜視角のベースラインからの変化量は、投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層で-5.40±4.814 (5例)、20PD以上50PD未満の被験者層で-10.95±6.950 (10例)であった。

#### 7. 痙攣性発声障害における臨床試験成績

国内8施設で内転型及び外転型痙攣性発声障害患者について実施された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

内転型痙攣性発声障害患者22例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤2.5単位又はプラセボを片側の甲状披裂筋に投与したとき、主要評価項目である投与4週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意な差が認められた (p=0.0148, 共分散分析)。また、副次評価項目であるVoice Handicap Index (VHI)合計スコアの投与4週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善傾向が認められた。

		本剤群 (11例)		プラセボ群 (11例)		変化量の群間差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]
		投与前	投与4週後 <sup>a)</sup>	投与前	投与4週後 <sup>a)</sup>	
異常モーラ数	評価者1	11.1±6.25	-3.6±7.97	11.6±6.34	-0.5±3.91	-3.3 [-8.4, 1.7]
	評価者2	20.5±4.27	-7.0±8.04	21.5±5.91	0.2±1.66	-7.2 [-12.5, -1.8]
	評価者3	19.7±5.57	-7.3±7.64	22.1±6.49	-0.1±1.87	-6.9 [-12.0, -1.7]
	3人の中央値 <sup>c)</sup>	19.2±4.51	-7.0±7.63	21.3±6.18	-0.2±1.54	-6.5 [-11.6, -1.4]
	VHI <sup>d)</sup> 合計スコア	78.5±18.86	-24.0±31.94	72.5±16.63	-5.3±11.37	-15.7 [-36.4, 5.0]

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量

b) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

- c) 規定の日本語を朗読中に異常が認められた拍数を3人の評価者が評価し、その中央値を代表値として主要評価項目の値として用いた
- d) 音声障害の度合いに関する30の質問を被験者自身が5段階で評価した

また、二重盲検期に引き続いて片側又は両側の甲状状筋に1つの筋あたり本剤1.25~2.5単位を非盲検下で投与したとき、投与4週後の異常モーラ数及びVII合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、二重盲検期に本剤を投与された被験者において再投与1回時-6.4±8.13及び-25.4±32.91(9例)、再投与2回時-6.4±8.52及び-16.0±22.99(7例)であった。

外転型痙攣性発声障害患者2例を対象とした非盲検試験において、本剤5.0単位を片側の後輪状筋に投与したとき、それぞれの被験者におけるベースライン時の異常モーラ数は15及び7であり、投与4週後の変化量は-2及び-1であった。

### 8. 過活動膀胱における臨床試験成績

国内53施設で過活動膀胱患者248例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤100単位又はプラセボを排尿筋の20ヵ所に分割して投与した。治験薬投与1~3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後1~3日間継続した。主要評価項目である1日あたりの尿失禁回数の投与12週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。副次評価項目である1日あたりの尿意切迫感回数、排尿回数及び切迫性尿失禁回数は下表のとおりであった。

	本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p値 <sup>a)</sup>
	投与前	投与12週後	投与前	投与12週後	
1日あたりの尿失禁回数	7.01±4.782 (124)	3.60±4.217 (122)	6.12±3.866 (124)	5.23±4.255 (122)	-2.16 [-3.14, -1.18] p<0.001
1日あたりの尿意切迫感回数	9.18±4.780 (124)	5.77±4.713 (122)	9.54±4.175 (124)	8.47±5.060 (122)	-2.23 [-3.31, -1.16] 二
1日あたりの排尿回数	12.20±3.712 (124)	10.23±3.644 (122)	12.72±3.333 (124)	12.34±3.981 (122)	-1.45 [-2.24, -0.66] 二
1日あたりの切迫性尿失禁回数	6.56±4.722 (124)	3.43±4.217 (122)	5.71±3.535 (124)	5.05±4.131 (122)	-2.12 [-3.07, -1.17] 二

平均値±標準偏差(例数)

a) 群間差、95%信頼区間及びp値は投与群、評価時点、ベースライン値、施設、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出。1日あたりの尿意切迫感回数及び1日あたりの排尿回数はベースラインの切迫性尿失禁回数(10回以上又は9回以下)も固定効果に含めたmixed model for repeated measuresを用いて算出

二重盲検期の本剤群における尿閉の発現割合は6%(7/124例)、尿閉又は残尿量増加のために導尿<sup>注1)</sup>を開始した症例の割合は6%(7/124例)であった。

注1) 残尿量が350 mL以上の場合、又は残尿量200 mL以上350 mL未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした。

### 9. 神経因性膀胱における臨床試験成績

(1) 国内12施設で神経因性膀胱患者21例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤200単位又はプラセボを排尿筋の30ヵ所に分割して投与した。治験薬投与1~3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後1~3日間継続した。ただし、尿路感染があると判断され

た場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1日あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善が認められた。

	本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1日あたりの尿失禁回数	3.91±2.034 (11)	0.79±1.098 (11)	5.17±2.626 (10)	4.90±4.987 (10)	-3.02 [-5.85, -0.19]

平均値±標準偏差(例数)

a) 群間差及び95%信頼区間は投与群、評価時点、ベースライン値、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出

本剤群における尿閉の発現割合は9%(1/11例)であった。また、治験開始時に自排尿のみで管理されていた1例は投与後に尿閉のために導尿<sup>注1)</sup>を開始した。

(2) 海外100施設で神経因性膀胱患者416例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位<sup>注2)</sup>、200単位又はプラセボを排尿筋の30ヵ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。

	本剤200単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p値 <sup>a)</sup>
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1週間あたりの尿失禁回数	32.3±22.76 (135)	11.2±19.79 (135)	28.3±15.82 (149)	19.4±17.35 (149)	-9.29 [-13.16, -5.42] p<0.001

平均値±標準偏差(例数)

a) 群間差、95%信頼区間及びp値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症)、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

二重盲検期の本剤200単位群における尿閉の発現割合は20.0%(27/135例)であった。また、治験開始時に導尿を使用していなかった被験者のうち、尿閉のために導尿<sup>注1)</sup>を開始した被験者の割合は、本剤200単位群で35.0%(21/60例)であった。

(3) 海外81施設で神経因性膀胱患者275例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位<sup>注2)</sup>、200単位又はプラセボを排尿筋の30ヵ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。

	本剤200単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p値 <sup>a)</sup>
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1週間あたりの尿失禁回数	32.3±22.76 (135)	11.2±19.79 (135)	28.3±15.82 (149)	19.4±17.35 (149)	-9.29 [-13.16, -5.42] p<0.001

1週間あ たりの尿 失禁回数	32.5± 18.44 (92)	10.8± 19.48 (92)	36.7±30.67 (92)	23.5± 23.47 (92)	-9.04 [-14.77, -3.32] p=0.002
----------------------	------------------------	------------------------	--------------------	------------------------	--

平均値±標準偏差 (例数)

a) 群間差、95%信頼区間及びp値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症)、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

二重盲検期の本剤200単位群における尿閉の発現割合は19.8% (18/91例)であった。また、治験開始時に導尿を使用していなかった被験者のうち、尿閉のために導尿<sup>注1)</sup>を開始した被験者の割合は本剤200単位群で25.0% (11/44例)であった。

注1) 残尿量が350 mL以上の場合、又は残尿量200 mL以上350 mL未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした(膀胱の知覚麻痺により症状を自覚できない被験者では、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした)。

注2) 承認外の用量。

注3) 導尿の開始基準は設定されていなかった。

#### 【薬効薬理】

##### 1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用<sup>1)</sup>

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

##### 2. 筋弛緩作用<sup>2)</sup>

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

##### 3. α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用<sup>3)</sup>

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

##### 4. 神経再生による機能的除神経からの回復<sup>4)</sup>

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経態起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終板の拡大を認める。

##### 5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる<sup>5)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素 (Botulinum Toxin Type A)

性状：振り混ぜるとき、白濁する。

#### 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 斜視について、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、一定数の症例にかか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とした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。
5. 痙攣性発声障害について、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、一定数の症例にかか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とした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】

ボトックス注用 50 単位：50 単位×1 パイアル  
ボトックス注用 100 単位：100 単位×1 パイアル

#### 【主要文献】

- 1) 藤本智子ほか：日皮会誌, 125(7), 1379-1400 (2015)
- 2) 「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班：痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類 (<http://www.jslp.org/index.htm>)
- 3) 社内資料：毒性試験
- 4) 社内資料：分布に関する試験
- 5) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, 99(6), 663-668 (1995)
- 6) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, 89(3), 340-344 (1995)
- 7) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(8), 749-754 (1995)
- 8) 目崎高広ほか：脳と神経, 51(5), 427-432 (1999)
- 9) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(9), 857-862 (1995)
- 10) Kaji R, et al. : Curr Med Res Opin, 26, 1983-1992 (2010)
- 11) Kaji R, et al. : J Neurol, 257, 1330-1337 (2010)
- 12) 社内資料：薬効薬理試験
- 13) Aoki R, et al. : Eur J Neurol, 2, 3-9 (1995)
- 14) 社内資料：薬効薬理試験
- 15) Campanati A, et al. : Clin Ther, 25(1), 298-308 (2003)

#### 【資料請求先】

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。

グラクソ・スミスクライン株式会社

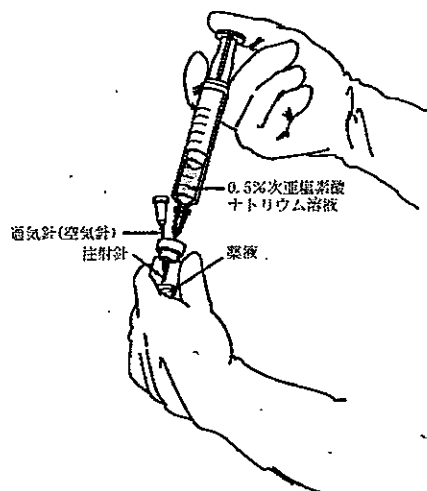
東京都港区赤坂 1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9 : 00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

#### ・ボトックス注用 50 単位/100 単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。

失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

薬液の触れた器具等も同様に 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

#### 製造発売元 (輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

20XX年XX月作成

習慣性医薬品<sup>Ⅱ</sup>、処方箋医薬品<sup>Ⅱ</sup>

日本標準商品分類番号

871139

貯法：室温保存  
有効期間：  
錠PTP包装：5年  
錠バラ包装：3年  
細粒：○年

抗てんかん剤  
ベランパネル水和物製剤  
**フィコンパ錠 2mg**  
**フィコンパ錠 4mg**  
Fycompa tablets  
**フィコンパ細粒 1%**  
Fycompa fine granules

(案)

	錠 2mg	錠 4mg
承認番号	22800AMX00379000	22800AMX00380000
販売開始	2016年5月	
	細粒 1%	
承認番号	00000AMX00000000	
販売開始	20XX年X月	

注) 注意—習慣性あり

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)







- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フィコンパ錠2mg	フィコンパ錠4mg	フィコンパ細粒1%
有効成分	1錠中にベランパネル水和物2.1 mg (ベランパネルとして 2.0 mg)	1錠中にベランパネル水和物4.2 mg (ベランパネルとして 4.0 mg)	1g中にベランパネル水和物10.4 mg (ベランパネルとして10.0 mg)
添加剤	黄色三二酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール6000	酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール6000	黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

販売名	フィコンパ錠2mg	フィコンパ錠4mg	フィコンパ細粒1%
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	細粒剤
識別コード	E 275	E 277	
外形	表		
	裏		
	側面		
直径 (mm)	6.6	8.1	
質量 (mg)	105	210	
厚さ (mm)	3.1	4.2	
色	橙色	赤色	黄色

4. 効能又は効果

- てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

6. 用法及び用量

〈部分発作 (二次性全般化発作を含む) に用いる場合〉

〔単剤療法〕

通常、成人及び4歳以上の小児にはベランパネルとして1日1回2 mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4~8 mgとする。  
なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高8 mgまでとする。

〔併用療法〕

通常、成人及び12歳以上の小児にはベランパネルとして1日1回2 mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4~8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8~12 mgとする。

なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12 mgまでとする。

通常、4歳以上12歳未満の小児にはベランパネルとして1日1回2 mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4~8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8~12 mgとする。

なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12 mgまでとする。

〈参考：成人及び12歳以上の小児における部分発作 (二次性全般化発作を含む) に用いる場合〉

	単剤療法		併用療法	
	なし	あり	なし	あり
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 <sup>Ⅱ</sup> の併用	二		なし	
投与方法	1日1回就寝前経口投与		1日1回就寝前経口投与	
開始用量	2 mg/日		2 mg/日	
漸増間隔	2週間以上		1週間以上	
漸増用量	2 mg/日		2 mg/日	
維持用量	4~8 mg/日		4~8 mg/日	8~12 mg/日
最高用量	8 mg/日		12 mg/日	

用量はベランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、カルバマゼピン

〈参考：4歳以上12歳未満の小児における部分発作 (二次性全般化発作を含む) に用いる場合〉

	単剤療法		併用療法	
	なし	あり	なし	あり
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 <sup>Ⅱ</sup> の併用	二		なし	
投与方法	1日1回就寝前経口投与		1日1回就寝前経口投与	
開始用量	2 mg/日		2 mg/日	
漸増間隔	2週間以上		2週間以上	
漸増用量	2 mg/日		2 mg/日	
維持用量	4~8 mg/日		4~8 mg/日	8~12 mg/日
最高用量	8 mg/日		12 mg/日	

用量はベランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、カルバマゼピン

〈強直間代発作に用いる場合〉

〔併用療法〕

通常、成人及び12歳以上の小児にはベランパネルとして1日1回2 mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8~12 mgとする。

なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12 mgまでとする。

フィコンパ錠 2 mg, 同錠 4 mg, 同細粒 1%

〈参考:成人及び12歳以上の小児における強直間代発作に用いる場合〉

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 <sup>注1)</sup> の併用	併用療法	
	なし	あり
投与方法	1日1回就寝前 経口投与	
開始用量	2 mg/日	
漸増間隔	1週間以上	
漸増用量	2 mg/日	
維持用量	8 mg/日	8~12 mg/日
最高用量	12 mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬: フェニトイン、カルバマゼピン

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。
- 7.2 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）との併用により本剤の血中濃度が低下することがあるので、本剤の投与中にカルバマゼピン、フェニトインを投与開始又は投与中止する際には、慎重に症状を観察し、必要に応じて1日最高用量である12 mgを超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。[8.4, 10.2, 16.7.1参照]
- 7.3 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、ペランパネルとして1日1回2 mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増すること。また、症状により2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、軽度の肝機能障害のある患者については1日最高8 mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4 mgまでとする。[9.3.2, 16.6.2参照]
- 7.4 細粒剤の1回あたりの製剂量は、0.2 g（ペランパネルとして2 mg）～1.2 g（ペランパネルとして12 mg）である。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 易刺激性、攻撃性・敵意、不安、自殺企図等の精神症状があらわれ、自殺に至った例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.2, 11.1.1, 15.1.1参照]
- 8.2 患者及びその家族等に易刺激性、攻撃性・敵意、不安、幻覚（幻視、幻聴等）、妄想、せん妄、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。[8.1, 11.1.1, 15.1.1参照]
- 8.3 運動失調（ふらつき）等が高頻度で認められ、転倒等を伴うおそれがあるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 8.4 本剤を増量した場合に易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状、運動失調（ふらつき）等が多く認められ、特に本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため、患者の状態を慎重に観察すること。[7.2, 10.2, 16.7.1参照]
- 8.5 めまい、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。
- 8.6 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるため、投与を中止する場合には徐々に減量することも考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者  
重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。代謝物の排泄が遅延するおそれがある。

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者では投与しないこと。ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2, 16.6.2参照]

##### 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者

本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。[7.3, 16.6.2参照]

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき、一般状態の悪化の認められる用量（3 mg/kg/日以上）で分娩及び哺育状態の異常、死亡産児数の増加、出生率及び生存率の減少、10 mg/kg/日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ、妊娠ウサギに投与したとき、体重及び摂餌量の減少が認められる用量（10 mg/kg）で、早産がみられた。

### 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。授乳ラットに投与したとき、ペランパネル又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。

### 9.7 小児等

- 9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 幼児又は小児（4歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.3 4歳以上12歳未満の部分発作を有する小児を対象とした単剤療法に関する臨床試験は実施していない。
- 9.7.4 4歳以上12歳未満の強直間代発作を有する小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.5 臨床試験において、小児における易刺激性、攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が成人に比べて高くなることが示唆されているので、観察を十分に行うこと。
- 9.8 高齢者
- 9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.3参照]
- 9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。

### 10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。[16.4参照]

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン フェニトイン [7.2, 8.4, 16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下するので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される。
CYP3A誘導作用を有する薬剤等 リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
CYP3A阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
経口避妊薬（レボノルゲストレル） [16.7.4参照]	相手薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。	機序は不明である。
アルコール（飲酒） [16.7.5参照]	精神運動機能の低下が増強することがある。	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強する可能性がある。

### 11. 副作用

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

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 攻撃性等の精神症状

易刺激性（6.8%）、攻撃性（3.5%）、不安（1.5%）、怒り（1.1%）、幻覚（幻視、幻聴等）（X.X%）、妄想（X.X%）、せん妄（X.X%）等の精神症状があらわれることがある。[8.1, 8.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	痒痒症	
精神神経系	浮動性めまい (35.4%), 傾眠 (19.8%)	頭痛、運動失調、平衡障害、構音障害、痙攣	振戦、気分動揺、感覚鈍麻、嗜眠、過眠症、感情不安定、気分変化、神経過敏、健忘、記憶障害、異常行動、錯乱状態、睡眠障害、錯覚、自殺企図、注意力障害、精神運動亢進、協調運動異常、てんかん増悪、自殺念慮、多幸気分	
消化器		悪心、嘔吐	腹部不快感、腹痛、下痢、口内炎、便秘、流涎過多	
肝臓			肝機能異常、γ-GTP増加、AST増加、ALT増加	
血液			貧血、低ナトリウム血症、好中球減少症	
眼		複視	眼振、霧視	
筋骨格			筋力低下、筋肉痛	関節痛
その他		疲労、体重増加、回転性めまい、歩行障害、食欲減退、食欲亢進	心電図QT延長、異常感、倦怠感、尿中蛋白陽性、体重減少、不規則月経、鼻出血、転倒、筋断傷、性傷、無力症、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿失禁	上気道感染

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

過量投与後にみられた主な症状は、精神状態変化、激越及び攻撃的行動であった。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、抗てんかん薬服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6~3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.1, 8.2参照]

15.1.2 薬物の乱用経験のある外国人健康成人にペランパネル8~36 mgを単回経口投与したとき、薬剤嗜好性、薬剤購入希望、多幸気分及び鎮静スコアの評価指標において、プラセボを投与したときと比較して大きな作用が認められた。ペランパネル24~36 mgを投与したときに認められた作用は陽性対照(アルプラゾラム1.5~3 mg、ケタミン100 mg)と同程度であった。

15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた身体依存性試験において、ペランパネル13.3~43.5 mg/kg(摂餌量から換算)を混餌投与した際に、退薬症候が認められた。また、サルを用いた静脈内自己投与試験において、ペランパネル0.016~0.004 mg/kgを漸減投与した際に、自己投与回数の増加(強化効果)が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与  
(フィコンパ錠)

日本人健康成人にペランパネル2~8 mgを絶食下单回経口投与したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。ペランパネルは単回経口投与後速やかかつほぼ完全に吸収され、初回通過効果はほとんど受けない<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>。

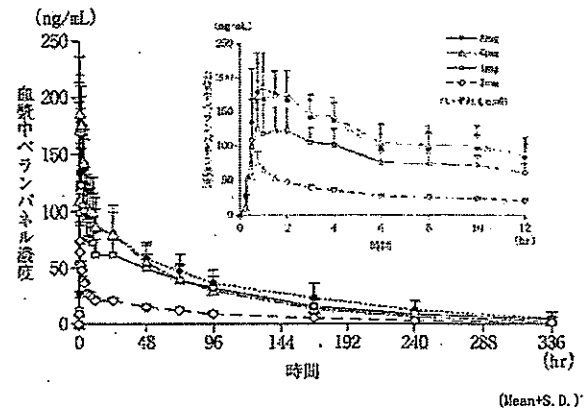


図 健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
2	6	80.8±18.4	0.75 0.50, 1.00	2820±1200	78.9±28.3
4	6	150±50.3	0.88 0.50, 2.00	8750±2000	94.8±36.6
6	6	203±28.9	1.00 0.75, 2.00	8790±3120	60.6±23.2
8	6	200±35.1	0.75 0.50, 2.00	11100±4510	75.8±28.7

(Mean±S.D.)

a) 上段: 中央値、下段: 最小値、最大値

注) 承認された本剤の1日投与量は2~12 mgである。

(フィコンパ細粒)

日本人健康成人に細粒1% 0.4 g又は錠4 mg (いずれもペランパネルとして4 mg)を絶食下单回経口投与したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。細粒1% 0.4 gと錠4 mgは生物学的に同等であることが確認された<sup>3)</sup>。

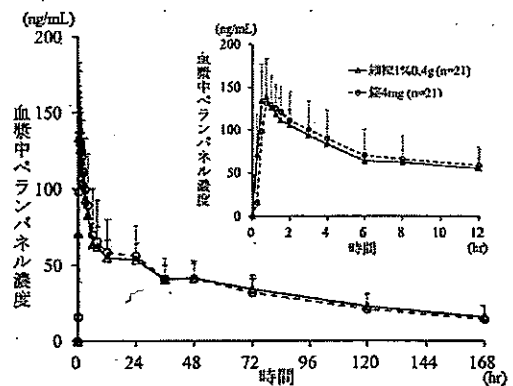


図 健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

フィコンパ錠 2 mg, 同錠 4 mg, 同細粒 1%

表 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>(0-12h)</sub> (ng・hr/mL)
細粒 1% 0.4g	21	152±28.3	0.75 0.50, 3.00	5770±1340
錠 4mg	21	154±42.6	0.75 0.50, 2.00	5620±1600

(Mean±S.D.)

a) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

### 16.1.2 反復投与

日本人健康成人にペランパネル2 mgを1日1回14日間又は2 mgを1日1回14日間経口投与後に4 mgを1日1回14日間経口投与<sup>b)</sup>したときの、2 mg及び4 mg投与開始後14日における定常状態の薬物動態パラメータは下記のとおりである<sup>c)</sup>。

表 反復経口投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>(0-24h)</sub> (ng・hr/mL)
2	18	224±55.4	1.00 0.75, 3.00	3670±1040
4	9	433±127	1.00 0.75, 3.00	6850±2290

(Mean±S.D.)

a) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

注) 承認された本剤の1日投与量は2~12 mgである。

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

- 健康成人24名にペランパネル1 mgを絶食下及び摂食下单回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC<sub>max</sub>は40%低下し、t<sub>max</sub>は2時間遅延したが、AUC<sub>(0-t)</sub>は同様であった<sup>b)</sup> (外国人データ)。
- 健康成人16名にペランパネル6 mgを絶食下又は摂食下单回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC<sub>max</sub>は28%低下し、t<sub>max</sub>は3時間遅延したが、AUC<sub>(0-24h)</sub>は同様であった<sup>b)</sup> (外国人データ)。

### 16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率 (in vitro、ヒト血漿、濃度 20~2000 ng/mL) は95~96%であった<sup>b)</sup>。

16.3.2 ラットにペランパネル (<sup>14</sup>C 標識体) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与1時間後に最高値を示し、投与1週間後までにほとんどの組織で定量下限未満となったが、大動脈では投与3週間後においても投与6時間後と同程度の放射能が検出された。ペランパネル又は代謝物が大動脈の主にエラスチンに共有結合したと考えられているが、結合したペランパネル由来の分子種は特定されていない<sup>b)</sup>。

### 16.4 代謝

ペランパネルの主代謝経路はピリジン環、ベンゼン環、ベンゾニトリル環における酸化反応とそれに続く抱合反応である。酸化反応に関与する主なチトクローム P450 分子種はCYP3Aである。ペランパネルは血中で主に未変化体として存在する<sup>a)</sup>、<sup>b)</sup>。[10. 参照]

### 16.5 排泄

健康成人男性8名 (24~49歳) に<sup>14</sup>C-ペランパネル約4 mgを単回経口投与したとき、投与後768時間までに投与放射能の28%が尿中から、69%が糞中から回収された<sup>b)</sup> (外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

プラセボ対照試験でペランパネル12 mg/日までの用量を投与された日本人を含む患者 (部分発作又は強直間代発作) を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスにクレアチニンクリアランス (範囲: 38.6~160 mL/min) の有意な影響は認められなかった<sup>b)</sup>。

#### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度 (Child-Pugh A群) 及び中等度 (Child-Pugh B群) の成人の肝機能障害患者それぞれ6例にペランパネル1 mgを摂食下

単回経口投与したとき、それぞれの被験者背景に対応する健康成人と比較して非結合型ペランパネルのAUC<sub>(0-12h)</sub>はそれぞれ81%及び228%増加、みかけのクリアランスは45%及び70%低下した。t<sub>1/2</sub>は軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ306時間及び295時間、対照となる健康成人ではそれぞれ125時間及び139時間であり、肝機能障害患者で延長が見られた。重度 (Child-Pugh C群) の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない<sup>b)</sup> (外国人データ)。[2.2、7.3、9.3.1、9.3.2 参照]

表 健康成人及び肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

	例数	総ペランパネルの C <sub>max</sub> (ng/mL)	非結合型ペランパネルの AUC <sub>(0-12h)</sub> <sup>a)</sup> (ng・hr/mL)	非結合型ペランパネルの CL/F <sup>d)</sup> (mL/min)	t <sub>1/2</sub> (hr)
健康成人 <sup>b)</sup>	6	20.1±5.37	54.4±22.8 49.2	388±249 339	125± 56.2
軽度肝機能障害患者	6	15.3±8.64	111±95.8 88.8	220±117 188	306±275
健康成人 <sup>c)</sup>	6	21.0±5.92	52.8±36.7 42.5	487±338 392	139±145
中等度肝機能障害患者	6	16.3±3.40	141±20.6 139	121±18.0 120	295±116

(Mean±S.D.)

a) 下段は幾何平均値を示す

b) 軽度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

c) 中等度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

#### 16.6.3 高齢者

- 健康高齢者8名 (65~76歳) にペランパネル2 mgを絶食下単回経口投与したとき、ペランパネルのC<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-inf)</sub>及びt<sub>1/2</sub>の平均値はそれぞれ73.6 ng/mL、3570 ng・hr/mL及び110時間であった<sup>b)</sup> (外国人データ)。[9.8.1参照]
- プラセボ対照試験でペランパネル12 mg/日までの用量を投与された日本人を含む12~74歳の患者 (部分発作又は強直間代発作) を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスに年齢の有意な影響は認められなかった<sup>b)</sup>。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 抗てんかん薬

- 健康成人14名において、カルバマゼピン300 mgを1日2回反復経口投与時にペランパネル2 mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルのC<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-inf)</sub>及びt<sub>1/2</sub>はそれぞれ26%低下、67%減少及び56%短縮し、みかけのクリアランスは203%増加した<sup>b)</sup> (外国人データ)。[7.2、8.4、10.2参照]
- プラセボ対照試験でペランパネル12 mg/日までの用量を投与された日本人を含むてんかん患者 (部分発作又は強直間代発作) を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルの定常状態の血漿中濃度に及ぼす他の抗てんかん薬の影響について検討した<sup>b)</sup>。  
また、外国で実施されたプラセボ対照試験でペランパネル12 mg/日までの用量を投与されたてんかん患者 (部分発作) を対象とした母集団薬物動態解析において、他の抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響について検討した<sup>b)</sup> (外国人データ)。  
結果は次のとおりである。

表 抗てんかん薬との相互作用の一覧表<sup>a)</sup>

抗てんかん薬	ペランパネルの血漿中濃度に及ぼす抗てんかん薬の影響	抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響
カルバマゼピン	66%低下	<10%低下
クロバザム	影響なし	<10%低下
クロナゼパム	影響なし	影響なし
ラモトリギン	影響なし	<10%低下
レベチラセタム	影響なし	影響なし
フェノバルビタール	18%低下	影響なし
フェニトイン	49%低下	影響なし
トピラマート	18%低下	影響なし
バルプロ酸	影響なし	<10%低下
ゾニサミド	影響なし	影響なし

a) 母集団薬物動態モデルからの予測値

フィコンバ錠 2 mg, 同錠 4 mg, 同細粒 1%

母集団薬物動態解析によりカルバマゼピン、フェニトイン、トピラマート及びフェノバルビタール併用により、ペランパネルの血漿中濃度はそれぞれ66%、49%、18%及び18%低下することが示された。また、ペランパネルは、カルバマゼピン、クロバザム、ラモトリギン及びバルプロ酸の血漿中濃度を低下させた。

### 16.7.2 ケトコナゾール

健康成人 26 名において、ケトコナゾール 400 mg/日を反復経口投与時にペランパネル 1 mg を単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルの AUC (0-inf) は 20%増加し、t<sub>1/2</sub> は 15%延長した。C<sub>max</sub> に影響は認められなかった<sup>13)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.3 ミダゾラム

健康成人 35 名において、ペランパネル 6 mg/日を反復経口投与時にミダゾラム 4 mg を単回経口投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムの C<sub>max</sub> は 15%低下し、AUC (0-inf) は 13%減少した<sup>14)</sup> (外国人データ)。

### 16.7.4 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30 μg 及びレボノルゲストレル 150 μg 合剤)

健康成人女性 28 名において、ペランパネル 8 mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、単独投与時と比較してエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの C<sub>max</sub> 及び AUC (0-24hr) に影響は認められなかった。ペランパネル 12 mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、単独投与時と比較してレボノルゲストレルの C<sub>max</sub> 及び AUC (0-24hr) がそれぞれ 43%低下及び 41%減少した。エチニルエストラジオールの C<sub>max</sub> の低下幅は 20%未満であり、AUC (0-24hr) は影響を受けなかった。健康成人女性 24 名において、経口避妊薬を反復投与時にペランパネル 6 mg を単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルの C<sub>max</sub> 及び AUC (0-72hr) に影響は認められなかった<sup>15)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.5 アルコール

健康成人 35 名において、ペランパネル 4~12 mg/日を単回経口投与時に、アルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能の低下が認められた。健康成人 22 名において、ペランパネル 12 mg/日を反復経口投与時にアルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能は低下し、怒り、混乱及び抑うつは増悪した<sup>16)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.6 CYP の誘導及び阻害

ヒト肝ミクロソームにおいて、ペランパネルは 30 μmol/L の濃度で CYP2C8 及び UGT1A9 に弱い阻害活性を示した。ヒト初代培養肝細胞系において、CYP2B6 に対してペランパネルは 30 μmol/L の濃度で、CYP3A に対して 3~30 μmol/L の濃度範囲で弱い誘導性を示した<sup>17)</sup> (in vitro)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

(部分発作 (二次性全般化発作を含む))

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (単剤療法)

12 歳以上の部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する未治療のてんかん患者 89 例 (うち日本人 43 例) を対象に本剤 4~8 mg/日を 26 週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験 (単剤療法) を実施した。その結果、有効性の主要な解析対象において、主要評価項目である 4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失割合は、63.0% (46/73 例) であった。また、副次評価項目である 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失割合は、74.0% (54/73 例) であった。本剤が投与された安全性解析対象症例 89 例において、副作用は 56.2% (50/89 例) に認められた。主な副作用は、浮動性めまいが 32.6% (29/89 例)、傾眠が 11.2% (10/89

例) であった<sup>20)</sup>。

#### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (併用療法)

12 歳以上の部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有するてんかん患者 710 例 (うち日本人 245 例) を対象に本剤 4 mg/日、8 mg/日、12 mg/日又はプラセボを 19 週間就寝前に経口投与する二重盲検比較試験 (他の抗てんかん薬との併用療法) を実施した。その結果、主要評価項目である 28 日あたりの部分発作頻度減少率は次表のとおりであり、プラセボ群と本剤 8 mg/日群及び 12 mg/日群で統計学的な有意差が認められた。なお、各群における 50%レスポンス率 (28 日あたりの発作回数が観察期と比べて 50%以上改善した患者の割合) は、プラセボ群 19.4% (34/175 例)、4 mg/日群 23.0% (40/174 例)、8 mg/日群 36.0% (63/175 例)、12 mg/日群 43.3% (78/180 例) であった。

	例数 <sup>a)</sup>	部分発作頻度変化率		有意差検定 <sup>d)</sup>
		発作頻度変化率 (%) <sup>b)</sup>	プラセボ群との中央値の差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	
プラセボ群	175	-10.76	-	-
4 mg/日群	174	-17.32	-5.09 [-14.112, 4.519]	0.2330
8 mg/日群	175	-28.95	-16.45 [-25.683, -7.251]	0.0003
12 mg/日群	180	-38.03	-24.95 [-33.878, -16.235]	<0.0001

a) 有効性の主要な解析対象とした例数

b) 治療期における 28 日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率 (中央値)

c) Hodges-Lehmann法に基づき算出

d) 治療及び地域を因子、順位変換後の観察期における 28 日間あたりの発作頻度を共変量とした rank ANCOVA に基づき算出した p 値

また、治療期のとに最大 12 mg/日まで投与した結果、有効性は長期 (最大 75 週間) にわたり維持された。

	例数 <sup>a)</sup>	部分発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期	529	-26.57	-100.0, 809.4
投与開始 20~23 週目 <sup>b)</sup>	440	-36.72	-100.0, 5851.9
投与開始 24~29 週目 <sup>b)</sup>	434	-43.26	-100.0, 2055.8
投与開始 30~47 週目 <sup>b)</sup>	407	-46.15	-100.0, 1387.1
投与開始 48~55 週目 <sup>b)</sup>	338	-53.85	-100.0, 700.8
投与開始 56~63 週目 <sup>b)</sup>	121	-40.00	-100.0, 657.9
投与開始 64~75 週目 <sup>b)</sup>	114	-38.28	-100.0, 521.1

a) 投与開始日を 1 週目初日として起算

b) 治療期に実薬群 (ペランパネル群) であった例数

本剤が投与された安全性解析対象症例 531 例において、副作用は 57.6% (306/531 例) に認められた。本剤投与群における主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、易刺激性、頭痛、疲労等であった<sup>21)</sup>。

事象名	プラセボ (n=176)	本剤			全体 (n=531)
		4 mg/日群 (n=176)	8 mg/日群 (n=175)	12 mg/日群 (n=180)	
いずれかの副作用	52 (29.5%)	81 (46.0%)	97 (55.4%)	128 (71.1%)	306 (57.6%)
浮動性めまい	8 (4.5%)	39 (22.2%)	49 (28.0%)	73 (40.6%)	161 (30.3%)
傾眠	17 (9.7%)	27 (15.3%)	30 (17.1%)	30 (16.7%)	87 (16.4%)
易刺激性	1 (0.6%)	7 (4.0%)	7 (4.0%)	6 (3.3%)	20 (3.8%)
頭痛	5 (2.8%)	3 (1.7%)	10 (5.7%)	3 (1.7%)	16 (3.0%)
疲労	3 (1.7%)	3 (1.7%)	5 (2.9%)	8 (4.4%)	16 (3.0%)
攻撃性	0	3 (1.7%)	5 (2.9%)	5 (2.8%)	13 (2.4%)
歩行障害	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	8 (4.4%)	12 (2.3%)
体重増加	0	4 (2.3%)	3 (1.7%)	4 (2.2%)	11 (2.1%)

#### 17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (小児対象: 併用療法)

4 歳以上 12 歳未満のコントロール不十分な小児てんかん患者 180 例<sup>22)</sup> (うち日本人 65 例) を対象に本剤 (最大 12 mg/日) を 23 週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験 (他の抗てんかん薬との併用療法) を実施した。その結果、日本人集団 65 例における 28 日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は、-36.97% (95%信頼区間: -52.55%、-25.48%) であった。また、全体集団 148 例における 28 日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は -40.11% (95%信頼区間: -52.55%、-31.38%) であった。本剤が投与された安全性解析対象症例 180 例において、副作用

フィコンパ錠 2mg, 同錠 4mg, 同細粒 1%

は 68.9% (124/180 例) に認められた。主な副作用は、傾眠が 22.2% (40/180 例)、浮動性めまいが 12.8% (23/180 例)、易刺激性が 11.7% (21/180 例)、攻撃性が 9.4% (17/180 例) であった<sup>22)</sup>。

注) 部分発作 (二次性全般化発作を含む) 又は強直間代発作を有するてんかん患者が対象とされ、日本人では部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有するてんかん患者のみが対象とされた。

〈強直間代発作〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

12歳以上の強直間代発作を有するてんかん患者 164 例 (うち日本人 11 例) を対象に本剤 (最大 8 mg/日) 又はプラセボを 17 週間就寝前に経口投与する二重盲検比較試験 (他の抗てんかん薬との併用療法) を実施した。その結果、主要評価項目である 28 日あたりの強直間代発作頻度減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群で統計学的な有意差が認められた。なお、各群における 50%レスポンド率 (28 日あたりの発作回数が観察期と比べて 50%以上改善した患者の割合) は、プラセボ群 39.5% (32/81 例)、本剤群 64.2% (52/81 例) であった。

	例数 <sup>a)</sup>	強直間代発作頻度変化率		有意差検定 <sup>d)</sup>
		発作頻度変化率 (%) <sup>b)</sup>	プラセボ群との中央値の差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	
プラセボ群	81	-38.38	-30.81	<0.0001
本群	81	-76.47	[-45.490, -15.244]	

- a) 有効性の主要な解析対象とした例数
- b) 治療期における 28 日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率 (中央値)
- c) Hodges-Lehmann法に基づき算出
- d) 治療及び地域を因子、順位変換後の観察期における 28 日間あたりの発作頻度を共変量としたrank ANCOVAに基づき算出したp値

また、治療期のあとに最大 12 mg/日まで投与した結果、有効性は長期 (最大 127 週間) にわたり維持された。

	例数 <sup>a)</sup>	強直間代発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期 (用量漸増期)	68	-74.60	-100.0, 140.0
治療期 (用量維持期)	68	-82.50	-100.0, 18.3
投与開始 18~23 週目 <sup>b)</sup>	68	-93.09	-100.0, 166.7
投与開始 24~36 週目 <sup>b)</sup>	66	-84.75	-100.0, 117.9
投与開始 37~49 週目 <sup>b)</sup>	64	-87.35	-100.0, 66.2
投与開始 50~62 週目 <sup>b)</sup>	58	-85.52	-100.0, 23.1
投与開始 63~75 週目 <sup>b)</sup>	30	-100.00	-100.0, 23.1
投与開始 76~88 週目 <sup>b)</sup>	30	-100.00	-100.0, 33.3
投与開始 89~101 週目 <sup>b)</sup>	14	-100.00	-100.0, 51.1
投与開始 102~114 週目 <sup>b)</sup>	13	-100.00	-100.0, 219.8
投与開始 115~127 週目 <sup>b)</sup>	4	-89.74	-100.0, -66.9

- a) 投与開始日を 1 週目初日として起算
- b) 継続投与期に移行した被験者のうち治療期に実薬群 (ペランパネル群) であった例数

本剤が投与された安全性解析対象症例 81 例において、副作用は 69.1% (56/81 例) であった。本剤投与群における主な副作用は、浮動性めまい、疲労、頭痛、易刺激性、傾眠等であった<sup>22)</sup>。

事象名	プラセボ (n=82)	本剤 (n=81)
いずれかの副作用	37(45.1%)	56(69.1%)
浮動性めまい	5(6.1%)	24(29.6%)
疲労	2(2.4%)	9(11.1%)
頭痛	6(7.3%)	4(4.9%)
易刺激性	1(1.2%)	7(8.6%)
傾眠	3(3.7%)	7(8.6%)
回転性めまい	2(2.4%)	6(7.4%)
嘔吐	0	4(4.9%)
体重増加	2(2.4%)	5(6.2%)
悪心	2(2.4%)	5(6.2%)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペランパネルは、シナプス後膜に主として存在する AMPA

( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 型グルタミン酸受容体に選択的な非競合的拮抗剤として抗てんかん作用を発揮すると推定されている<sup>24)</sup>。

18.2 抗痙攣作用

- 18.2.1 マウスにおける音誘発強直性痙攣を抑制した<sup>25)</sup>。
- 18.2.2 マウスにおける最大電撃痙攣を抑制した<sup>26)</sup>。
- 18.2.3 マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制した<sup>27)</sup>。
- 18.2.4 ストラスプール遺伝性欠陥発作ラット (GAERS) では、痙攣抑制作用を示さなかった<sup>28)</sup>。
- 18.2.5 角膜キンドリングマウスにおいて、キンドリング形成の遅延及び痙攣重症度の軽減が認められた<sup>29)</sup>。
- 18.2.6 扁桃核キンドリングラットにおいて、後発射閾値の上昇、後発射持続時間の短縮及び痙攣重症度の軽減が認められた<sup>30)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

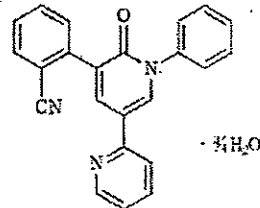
一般名: ペランパネル水和物 (Perampanel Hydrate)

化学名: 2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzotrile 3/4hydrate

分子式: C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O·3/4H<sub>2</sub>O

分子量: 362.90

構造式:



性状: ペランパネル水和物は白色～黄白色の粉末である。本品は*N*-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 180℃

分配係数: log P=2.86 (1-オクタノール/水系)

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈フィコンパ錠2mg〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]、500錠 (ボトル、バラ)

〈フィコンパ錠4mg〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]、500錠 (ボトル、バラ)

〈フィコンパ細粒1%〉

100g (ボトル)

23. 主要文献

	文献請求番号
1) 社内資料: 日本人単回投与試験 (2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.10)	FYC-0001
2) 社内資料: マスバランス試験 (2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.40)	FYC-0002
3) 社内資料: 細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験 (20XX年X月XX日承認、CTD 2.7.6.1)	FYC-0443
4) 社内資料: 日本人反復投与試験 (2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.13)	FYC-0003
5) 社内資料: 食事効果試験 (2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.1)	FYC-0004
6) 社内資料: 食事効果並びに投与タイミング検討試験	

フィコンパ錠 2 mg, 同錠 4 mg, 同細粒 1%

- (2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.2) FYC - 0005
- 7) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.3) FYC - 0006
- 8) 社内資料：ラットにペランパネルを単回投与したときの組織分布  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.1) FYC - 0007
- 9) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*代謝  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.2) FYC - 0008
- 10) 社内資料：高齢者における単回投与試験  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.14) FYC - 0009
- 11) 社内資料：プラセボ対照試験で日本人を含む部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.4) FYC - 0010
- 12) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.15) FYC - 0011
- 13) 社内資料：薬物相互作用試験（カルバマゼピン）  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.17) FYC - 0012
- 14) 社内資料：プラセボ対照試験で部分発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.3) FYC - 0013
- 15) 社内資料：薬物相互作用試験（ケトコナゾール）  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.16) FYC - 0014
- 16) 社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム）  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.18) FYC - 0015
- 17) 社内資料：薬物相互作用試験（経口避妊薬）  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.20) FYC - 0016
- 18) 社内資料：薬物相互作用試験（アルコール）  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.26) FYC - 0017
- 19) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*相互作用  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.3) FYC - 0018
- 20) 社内資料：日本人を含む部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法第Ⅲ相試験  
(20XX年X月XX日承認、CTD 2.7.6.3) FYC - 0444
- 21) 社内資料：日本人を含む部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.33) FYC - 0019
- 22) 社内資料：日本人を含むコントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4歳以上 12歳未満）を対象とした第Ⅲ相試験  
(20XX年X月XX日承認、CTD 2.7.6.4) FYC - 0445
- 23) 社内資料：日本人を含む強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験  
(2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.34) FYC - 0020
- 24) 社内資料：AMPA受容体の非競合的拮抗作用  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.1) FYC - 0027
- 25) 社内資料：音誘発痙攣に対する作用  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.2) FYC - 0021
- 26) 社内資料：最大電撃痙攣に対する作用  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.3) FYC - 0022
- 27) 社内資料：ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する作用  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.4) FYC - 0023
- 28) 社内資料：GAERSにおける作用  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.7) FYC - 0024
- 29) 社内資料：角膜キンドリングに対する作用  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.5) FYC - 0025
- 30) 社内資料：扁桃核キンドリングに対する作用  
(2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.6) FYC - 0026

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン  
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10  
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元  
エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

特定生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>(2)</sup>  
注)注意-医師等の処方箋に  
より使用すること

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

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)

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		
再審査結果	2013年12月	
再評価結果	2001年8月	
効能追加	●年●月	
用量追加	2003年7月	

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	1,000mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤	
有効成分	スルホ化人免疫グロブリンG 500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	
添加物	グリシン	195mg	390mg	975mg	1,950mg
	人血清アルブミン	25mg	50mg	125mg	250mg
	D-マンニトール	90mg	180mg	450mg	900mg
	塩化ナトリウム	100mg	200mg	500mg	1,000mg
添付溶剤	日本薬局方注射用水 10mL	20mL	50mL	100mL	

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】**

- 低又は無ガンマグロブリン血症
- 重症感染症における抗生物質との併用
- 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)
- 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)
- ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
- 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)
- 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
- 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

- 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。
- 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。
- 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40mg/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]。
- 視神経炎の急性期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、メチルプレドニゾン1,000mg/日を3日間以上点滴静注)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](8)の項参照]。
- 視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、原則として、抗AQP4抗体陽性の患者へ投与すること。抗AQP4抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合のみ投与を検討すること(重要な基本的注意(11)、[臨床成績](8)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10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL)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。

- 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G200~600mg(4~12mL)/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。
- 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G2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG50~150mg(1~3mL)/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。
- 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G200~400mg(4~8mL)/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。
- 川崎病  
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg(40mL)/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G400mg(8mL)/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G400mg(8mL)/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G400mg(8mL)/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。

※※(8)視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

(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<sup>0</sup>：

1)初日の投与開始から30分間は0.01~0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06mL/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2,000mg(40mL)/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トランプ値を参考に、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)。

※※(6)視神経炎の急性期の治療において、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)。

【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ワイツフェルト・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、経過を十分に観察すること。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。

※※(10)視神経炎の急性期において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎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)。

※※(11)視神経炎の急性期への投与は、視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで行うこと(【効能・効果に関連する使用上の注意】(5)、【副作用】の項参照)。

※※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 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	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)、視神経炎の急性期に対する大量療法(200mg/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の麻疹ワクチン接種は11カ月以上)延期すること <sup>※)</sup> 。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和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14,588例中579例(3.97%)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<sup>※)</sup>：

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G2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG50~150mg(1~3mL)/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)

※※8) 視神経炎の急性期：

29症例中20例(69.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(24.1%)、白血球数減少6件(20.7%)、ALT(GPT)上昇5件(17.2%)、AST(GOT)上昇5件(17.2%)、肝機能

検査異常2件(6.9%)、発疹2件(6.9%)、倦怠感2件(6.9%)、発熱2件(6.9%)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/1,000kg(7例12件)で、そのうちショック1.6例/1,000kg(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/1,000kg(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、できるだけゆっくり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、できるだけゆっくり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症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、できるだけゆっくり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 <sup>※)</sup>	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100mg/kg体重投与した場合の平均血中濃度(投与前149mg/dL)は投与24時間後では313mg/dL、2週間後では206mg/dLであった<sup>9)</sup>。
- 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<sup>9)</sup>。

【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350~600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトランプ値が500mg/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200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトランプ値が151mg/dL以上500mg/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<sup>9)</sup>。

(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5g/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併用比較試験を行った。  
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<sup>9)</sup>。

(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400mg/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/mm<sup>3</sup>、投与1日後3.8万/mm<sup>3</sup>、投

与2日後6.6万/mm<sup>3</sup>、投与3日後7.8万/mm<sup>3</sup>、投与4日後10.2万/mm<sup>3</sup>、投与5日後13.2万/mm<sup>3</sup>、投与7日後12.8万/mm<sup>3</sup>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) 200mg/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、2g/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<sup>9)</sup>。

(5) ギラン・バレー症候群：

- 1) 400mg/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<sup>9)</sup>。
- 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40mg/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5~20mg/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400mg/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)<sup>10)</sup>。

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
プラセボ (B+C群、15例)	109.97±16.95	113.10±17.42	3.13±3.52	[-0.64, 10.63]

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400mg/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<sup>10)</sup>。

多巣性運動ニューロパチー患者5例に対して、本剤400mg/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<sup>10)</sup>。

※※(8) 視神経炎の急性期：

ステロイドパルス療法により効果不十分な視神経炎患者<sup>1)</sup> 32例に対し、本剤400mg/kg/日を5日間投与又はステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1,000mg/日を3日間点滴静注)<sup>2)</sup>を実施した。その結果、投与開始2週間後の視力(logMAR値)の変化量は、本剤群-0.631、ステロイドパルス群-0.280、群間差は-0.352であった(表3)。また、抗AQP4抗体陽性・陰性別の投与開始2週間後の視力(logMAR値)の変化量は、表4のとおりであった<sup>1)</sup>。

注1) 視神経炎の発症後にステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1,000mg/日を3日間点滴静注)を1クール実施し、ステロイドパルス療法開始7日後のlogMAR値が1.0を超え、かつステロイドパルス療法開始前と比較してlogMAR値0.3以上の改善を認めない患者

注2) ステロイドパルス群には、ステロイドパルス療法開始2週間後の有効性評価終了後に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。

表3 投与開始前に対する投与開始2週間後のlogMAR値の変化量

投与群	投与開始前	投与開始2週間後	logMAR値の変化量 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p値 <sup>c)</sup>
本剤(16例)	1.859 ±0.271	1.163 ±0.685	-0.631 ±0.179	-0.352 [-0.850, 0.147]	0.160
ステロイドパルス(16例)	1.914 ±0.159	1.548 ±0.713	-0.280 ±0.185		

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準偏差

b) スクリーニング時の抗AQP4抗体陽性・陰性を因子とする分散分析モデルによる

表4 投与開始前に対する投与開始2週間後の抗AQP4抗体陽性・陰性別のlogMAR値の変化量

投与群	抗AQP4抗体陽性			抗AQP4抗体陰性		
	例数	logMAR値の変化量	群間差 [95%信頼区間]	例数	logMAR値の変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤	11例	-0.936 ±0.705	-0.605 [-1.210, 0.001]	5例	-0.168 ±0.184	0.302 [-0.981, 1.585]
ステロイドパルス	12例	-0.332 ±0.692		4例	-0.470 ±0.824	

平均値±標準偏差

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<sup>1)</sup>。

【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<sup>1)</sup>。

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<sup>1)</sup>。

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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

※※7. 視神経炎抑制効果

マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎及び実験的自己免疫性視神経炎モデルにおいて、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、視神経における抗炎症作用及び脱髄抑制作用が認められている<sup>3)</sup>。

【取扱上の注意】

【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. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 急性期川崎病治療における2,000mg/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。
3. 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。
4. 視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした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】

- 献血ベニロンーI 静注用500mg：1バイアル  
溶剤(日本薬局方注射用水)10mL添付
- 献血ベニロンーI 静注用1000mg：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
- 献血ベニロンーI 静注用2500mg：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
- 献血ベニロンーI 静注用5000mg：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) 社内資料：臨床試験(視神経炎), 2019
- 14) 小菅啓司ほか：日本小児科学会雑誌, 83(10)1356, 1979
- 15) 岩村善利ほか：臨牀と研究, 55(6)1900, 1978
- 16) 増保安彦ほか：臨牀と研究, 55(11)3722, 1978
- 17) 笹田昌孝ほか：日本血液学会雑誌, 46(3)671, 1983
- 18) 鈴木洋二ほか：日本薬学会第101年会, 講演要旨集 p306, 1981
- 19) 新井俊彦：感染症学雑誌, 59(1)41, 1985
- 20) 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
- 21) 田宮 寛ほか：Prog. Med., 9(1)49, 1989
- 22) 社内資料：末梢神経障害抑制効果(ラット), 1996
- 23) Miyagi, P. et al. : J. Neuroimmunol., 78(1)127, 1997
- 24) Takahashi, H. et al. : Biol. Pharm. Bull., 42(2)173, 2019

【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〉

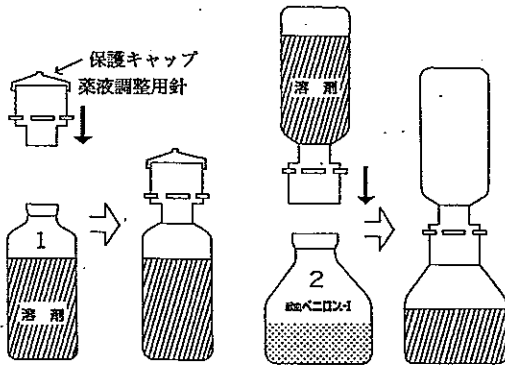
冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤(日本薬局方注射用水)バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

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)

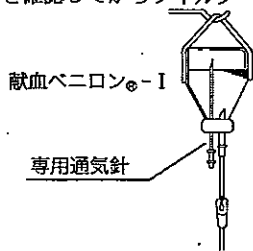
(図2)

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つるしておく。
2. 通気針のフィルターの部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を製剤バイアルに差し込み、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  
熊本市北区太窪一丁目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

甲状腺ホルモン製剤

**チラーチン® S 静注液 200µg**  
**THYRADIN®-S I.V. INJECTION**

劇薬  
 処方箋医薬品<sup>※</sup>

レボチロキシナトリウム注射液

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月

貯 法: 室温保存  
 有効期間: 1年6箇月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**【禁 忌】**(次の患者には投与しないこと)  
 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
 2. 新鮮な心筋梗塞のある患者  
 [基礎代謝の亢進により心負荷が増大し、病態が悪化することがある。]

**【組成・性状】**

販 売 名	チラーチン S 静注液 200µg
成 分	日局レボチロキシナトリウム水和物
含 量	1管 (1 mL) 中、レボチロキシナトリウムとして 200µg 含有する。
添 加 物	水酸化ナトリウム
剤 形	アンプル (無色澄明の水溶性注射液)
p H	9.0~11.0

**【効能・効果】**  
 粘液水腫性昏睡  
 甲状腺機能低下症 (ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る)

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**  
 甲状腺機能低下症  
 本剤の適用にあたっては、甲状腺機能低下症であって、以下のいずれかに該当する患者を対象とすること。  
 (1) 吸収不良・経口投与困難等により、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が奏効しない患者  
 (2) 胸腹水・心嚢水等がみられ、早急な改善が必要な患者

**【用法・用量】**  
 粘液水腫性昏睡  
 本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、1日目は 50~400µg を緩徐に静脈内投与し、2日目以降は 50~100µg を1日1回、緩徐に静脈内投与する。  
 なお、患者の状態に応じて適宜増減する。  
 甲状腺機能低下症 (ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る)  
 本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、25µg から投与を開始し、50~150µg を維持用量として、1日1回、緩徐に静脈内投与する。  
 なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**  
 効能共通  
 (1) 本剤 1管 (1 mL) を日局生理食塩液 100 mL で希釈して投与すること (「適用上の注意」の項参照)。  
 (2) 経口投与による治療が可能となった場合には、できるだけ速やかにレボチロキシナトリウム経口製剤に切り替えること。  
 粘液水腫性昏睡  
 (3) 治療開始時の用量は、患者の年齢、合併症、症状等により個別に決定すること。通常用量を超える投与が必要な場合は、狭心症等の心疾患の発現リスクが高まるおそれもあることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。500µg を超えたレボチロキシナトリウムの静脈内投与に関する報告は少ない (「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照)。

甲状腺機能低下症  
 (4) 本剤による治療開始時に、甲状腺ホルモン製剤による治療を受けていない場合は、甲状腺ホルモンに対する感受性が增大している可能性があるため、25µg から投与を開始すること。その際、患者の年齢、合併症等を踏まえて、25µg より低用量からの投与も考慮すること。また、患者の状態を観察しながら、徐々に増量すること。なお、T<sub>3</sub> は半減期が長く、T<sub>3</sub> に変換された後に作用が発揮されるため、投与開始及び増量後は1週間を目安に観察して増量の可否を検討すること (「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照)。  
 (5) 本剤投与前にレボチロキシナトリウム経口製剤による治療を受けている場合は、本剤投与前のレボチロキシナトリウム経口製剤の投与量、本剤の維持用量等を参考に、25µg を超える用量の必要性も考慮して、本剤の開始用量を決定すること。

**【使用上の注意】**  
 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)  
 (1) 狭心症、陈旧性心筋梗塞、動脈硬化症、高血圧症等の重篤な心・血管系の障害のある患者  
 [基礎代謝の亢進による心負荷により、病態が悪化するおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。]  
 (2) 副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者  
 [副腎クリーゼを誘発し、ショック等を起こすことがあるので、副腎皮質機能不全の改善 (副腎皮質ホルモンの補充) をはかってから投与すること。粘液水腫性昏睡等で、本剤の投与が直ちに必要の場合は、副腎皮質ホルモンの併用も考慮すること。]  
 (3) 糖尿病患者  
 [血糖コントロールの条件が変わることがあるので、投与する際にはこの点に十分配慮すること。] (「相互作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意  
 (1) 血中濃度が急速に上昇し、経口投与と比べて過量投与に伴う副作用発現のリスクが高まるおそれがあることから、臨床症状、血中甲状腺ホルモン濃度等の患者の状態を観察しながら投与すること。

3. 相互作用  
 (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
クマリン系抗凝血剤 <sup>1)</sup> ワルファリンカリウム等	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、併用する場合にはプロトロンビン時間等を測定しながらクマリン系抗凝血剤の用量を調節するなど慎重に投与すること。	甲状腺ホルモンがビタミンK依存性凝血因子の異化を促進すると考えられている。
交感神経刺激剤 アドレナリン、ノルアドレナリン、エフェドリン・メチルエフェドリン含有製剤	交感神経刺激剤の作用を増強し、冠動脈疾患のある患者に併用すると冠不全のリスクが増大するおそれがあるため、併用する場合には慎重に投与すること。	甲状腺ホルモンがカテコールアミン類のレセプターの感受性を増大すると考えられている。
強心配糖体製剤 ジゴキシン、ジギトキシン等	甲状腺機能亢進状態では血清ジゴキシン濃度が低下し、甲状腺機能低下状	強心配糖体製剤の吸収率、分布容積、肝代謝、腎排泄速度等

	態では上昇するとの報告があるため、甲状腺機能亢進状態では通常より多量の、甲状腺機能低下状態では通常より少量の強心配糖体製剤の投与を必要とすることがある。併用する場合には強心配糖体製剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。	の増減が関与していると考えられている。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤等	血糖降下剤を投与している患者において、本剤を投与すると血糖コントロールの条件が変わることがあるので、併用する場合には血糖値その他患者の状態を十分観察しながら両剤の用量を調節するなど慎重に投与すること。	糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
コレステラミン <sup>2)</sup> 、コレステミド、鉄剤 <sup>3)</sup> 、アルミニウム含有制酸剤 <sup>4)</sup> 、炭酸カルシウム <sup>5)</sup> 、炭酸ゲンタン水和物、セベラマー塩酸塩、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	同時投与により本剤の吸収が遅延又は減少することがあるので、併用する場合には本剤との投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	消化管内で本剤と結合し吸収を抑制すると考えられている。
フェニトイン製剤 <sup>7)</sup> 、カルバマゼピン、フェノバルビタール	これらの薬剤は本剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には本剤を増量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は甲状腺ホルモンの異化を促進すると考えられている。
アミオダロン	アミオダロンは甲状腺ホルモン値を上昇又は低下させるおそれがあるので、併用する場合には甲状腺ホルモン値に注意し、慎重に投与すること。	アミオダロンが甲状腺ホルモンの脱ヨード化を阻害することが考えられている。
経口エストロゲン製剤 結合型エストロゲン、エストラジオール、エストリオール等	経口エストロゲン製剤は甲状腺ホルモン値を低下させるおそれがあるので、併用する場合には本剤を増量するなど慎重に投与すること。	経口エストロゲン製剤がサイロキシン結合グロブリンを増加させることが考えられる。

#### 4. 副作用

##### (1) 重大な副作用

- 狭心症(頻度不明): 過剰投与のおそれがあるので、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST, ALT,  $\gamma$ -GTP等の著しい上昇、発熱、けん怠感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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 副腎クリーゼ(頻度不明): 全身けん怠感、血圧低下、尿量低下、呼吸困難等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 晚期循環不全(頻度不明): 低出生体重児や早産児では、晚期循環不全があらわれることがある。特に極低出生体重児や超早産児で起こりやすく、また、本剤の投与後早期に起こりやすいので、観察を十分に行い、血圧低下、尿量低下、血清ナトリウム低下等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- ショック(頻度不明): 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- うっ血性心不全(頻度不明): 過剰投与のおそれがあるので、減量、休薬など適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

経口剤で発現した副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	過敏症状
肝臓 <sup>注2)</sup>	肝機能検査値異常[AST上昇, ALT上昇, $\gamma$ -GTP]

	上昇等]
循環器 <sup>注3)</sup>	心悸亢進, 脈拍増加, 不整脈
精神神経系 <sup>注3)</sup>	頭痛, めまい, 不眠, 振戦, 神経過敏・興奮・不安感・躁うつ等の精神症状
消化器 <sup>注3)</sup>	嘔吐, 下痢, 食欲不振
その他 <sup>注3)</sup>	筋肉痛, 月経障害, 体重減少, 脱力感, 皮膚の潮紅, 発汗, 発熱, けん怠感

注1) 発現した場合には投与を中止すること。

注2) 発現した場合には減量、休薬等適切な処置を行うこと。

注3) 発現した場合には過剰投与のおそれがあるので、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

##### 5. 高齢者への投与

高齢者では通常より低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

[一般に高齢者では生理機能が低下しており、本剤を投与すると基礎代謝の亢進による心負荷により、狭心症等を来すおそれがある。]

##### 6. 小児等への投与

小児におけるレボチロキシナトリウムの静脈内投与に関する報告は少ない。低出生体重児、早産児のうち、特に極低出生体重児や超早産児では、晚期循環不全を起こしやすく、また、本剤の投与後早期に起こりやすいので、児の状態(血圧、尿量、血清ナトリウム値等)を観察しながら慎重に投与すること。

##### 7. 過量投与

症状: 「副作用」の項を参照

処置: 換気維持のための酸素投与、交感神経興奮症状に対するプロプラノロール等の $\beta$ -遮断剤の投与、うっ血性心不全に対する強心配糖体の投与、発熱、低血糖及び体液喪失に対する処置等を行う。

##### 8. 適用上の注意

###### (1) 調製時

- 本剤1管(1mL)を日局生理食塩液100mLで希釈して投与すること。
- 析出が認められることがある。日局生理食塩液の温度が低い場合には溶けにくいので、生理食塩液の温度をあらかじめ常温に戻してから使用すること。また、希釈時によく混和すること。
- 日局生理食塩液以外の溶解液、輸液、補液及び他剤との混合注射はしないこと。
- 調製後は直射日光を避け、常温で保存し、2時間以内に投与を完了すること。

###### (2) 投与時

- 溶液中に析出等の異物が認められる場合は、使用しないこと。
- 本剤は点滴静注又は静脈内投与のみとし、緩徐に投与すること。なお、国内臨床薬理試験では、本剤1管を生理食塩液に混和して100mLとし、その90mL(レボチロキシナトリウムとして180 $\mu$ g)を約20分かけて静脈内投与された。
- 有効成分が吸着するため、インラインフィルターの使用は避けること。

##### 【薬物動態】

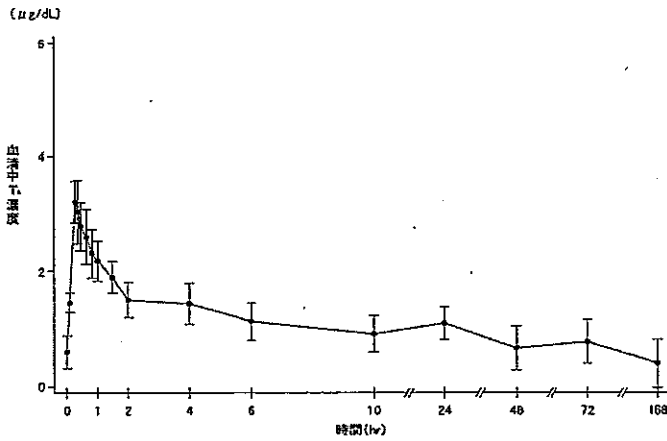
###### 1. 血中濃度

単回投与<sup>8)</sup>

健康成人男性8例を対象として、本剤180 $\mu$ gを前腕部に約20分かけて静脈内投与したとき内因性の血清中チロキシンの(T<sub>4</sub>)濃度で補正した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu$ g·hr/dL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/dL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
174.2 ±62.7	3.23 ±0.40	0.34 ±0.03	65.22 ±31.28

(mean±S.D., n=8)



## 2. 分布

T<sub>4</sub> は血中において殆どが thyroxine-binding globulin, transthyretin 及び albumin と結合しており、ヒトにおける遊離型 T<sub>4</sub> は総 T<sub>4</sub> の 0.02% である<sup>9)</sup>。雄性ラットに [<sup>125</sup>I]T<sub>4</sub> を静脈内投与したとき、放射能は血漿中及び肝臓、腎臓に多く分布し、脳への分布は少なかった<sup>10)</sup>。妊娠ラットに [<sup>125</sup>I]T<sub>4</sub> を静脈内投与したところ、放射能移行量は胎児の T<sub>4</sub> 産生量の 1% に満たなかった<sup>11)</sup>。

## 3. 代謝

ヒト及び動物における T<sub>4</sub> の主な代謝は脱ヨード化であり、それ以外にグルクロン酸抱合、硫酸抱合、脱アミノ化などを受ける<sup>12), 13)</sup>。

## 4. 排泄

胆管カニューレを施したラット及びブイヌに [<sup>131</sup>I]T<sub>4</sub> を静脈内投与したとき、いずれも投与後 24 時間までに胆汁中及び尿中に投与した放射能のそれぞれ約 20~30% が排泄された<sup>14), 15)</sup>。授乳期ラットに [<sup>131</sup>I]T<sub>4</sub> を腹腔内投与したところ、放射能の乳汁への排泄は少なかった<sup>16)</sup>。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

レボチロキシシンナトリウムは、生体内で甲状腺から分泌される T<sub>4</sub> と同じ薬理作用を示す。T<sub>4</sub> は甲状腺の他、肝臓や腎臓などの末梢組織でトリヨードチロニン (T<sub>3</sub>) に代謝された後、核内に存在する甲状腺ホルモン受容体に結合することにより、標的遺伝子の転写及びタンパク質の発現を調節し、エネルギー代謝、タンパク質代謝、脂質代謝の調整等の生理作用をもたらす<sup>17)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

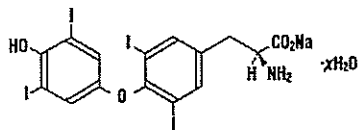
一般名：レボチロキシシンナトリウム水和物

Levothyroxine Sodium Hydrate [JAN]

化学名：Monosodium O-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodo-L-tyrosinate hydrate

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>I<sub>4</sub>NNaO<sub>4</sub> · xH<sub>2</sub>O

化学構造式：



分子量：798.85 (anhydrous)

性状：微黄白色～淡黄褐色の粉末で、においはない。

エタノール(95)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

光によって徐々に着色する。

## 【取扱い上の注意】

外箱から開封後は遮光して保存すること。

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

チラーヂンS 静注液 200 μg : 2 管

## 【主要文献】

- 1) Hansten, P.D. : Drug Intel. Clin. Pharm. 1980 ; 14 : 331-334.
- 2) Northcutt, R.C. et al. : JAMA : 1969 ; 208 : 1857-1861.
- 3) Campbell, N.R.C. et al. : Ann. Intern. Med. 1992 ; 117 : 1010-1013.
- 4) Sherman, S.I. et al. : Am. J. Med. 1994 ; 96 : 531-535.
- 5) Liel, Y. et al. : Am. J. Med. 1994 ; 97 : 363-365.
- 6) Singh, N. et al. : JAMA 2000 ; 283 : 2822-2825.
- 7) Blackshear, J.L. et al. : Ann. Intern. Med. 1983 ; 99 : 341-342.
- 8) 社内資料：国内臨床薬理試験(2019年x月x日承認, CTD2.x.x).
- 9) Schussler GC. : Thyroid. 2000 ; 10(2) : 141-149.
- 10) van Doorn J., et al. : Endocrinology. 1985 ; 117(3) : 1201-1208.
- 11) Dussault JH, et al. : Pediatr Res. 1980 ; 14(3) : 228-231.
- 12) Darras VM, et al. : J Endocrinol. 2012 ; 215(2) : 189-206.
- 13) Wu SY, et al. : Thyroid. 2005 ; 15(8) : 943-958.
- 14) Flock EV, et al. : Endocrinology. 1963 ; 73 : 442-455.
- 15) Flock EV, et al. : Biochem J. 1963 ; 84 : 621-626.
- 16) Potter GD, et al. : J Biol Chem. 1959 ; 234(2) : 350-354.
- 17) Yen PM. : Physiol. Rev. 2001 ; 81(3) : 1097-1142.

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室  
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号  
TEL 0120-848-339  
FAX 03-5484-8358

製造販売元

**あすか製薬株式会社**

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

**武田薬品工業株式会社**

大阪市中央区道修町四丁目1番1号



\*\*20●●●年●月改訂(第37版) D32  
\*2018年8月改訂

日本標準商品分類番号  
876343

血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血ヴェノグロブリン® IH 5% 静注 0.5g/10mL

献血ヴェノグロブリン® IH 5% 静注 1g/20mL

献血ヴェノグロブリン® IH 5% 静注 2.5g/50mL

献血ヴェノグロブリン® IH 5% 静注 5g/100mL

献血ヴェノグロブリン® IH 5% 静注 10g/200mL

特定生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

Venoglobulin® IH 5% i.v. 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

貯法:凍結を避け10℃以下に保存  
有効期間:検定合格の日から2年  
(最終有効年月日は外箱及びラベルに表示)

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
薬価収載	2009年9月				2013年5月
販売開始	1992年1月	1996年9月	1992年1月	2002年10月	2013年7月
再評価結果	2001年8月				—
再審査結果	2003年6月				—
** 効能追加	20●●●年●月				

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった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・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原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〕

**【警告】**

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

- (1)本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- (2)遺伝性果糖不耐症の患者[本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖症等が発現し、肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある。]

**【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】**

	500mg製剤 (10mL)	1,000mg製剤 (20mL)	2,500mg製剤 (50mL)	5,000mg製剤 (100mL)	10,000mg製剤 (200mL)
有効成分 〔1瓶中〕	人免疫グロブリンG 500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加物 〔1瓶中〕	D-ソルビトール 474mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量	948mg 適量	2,370mg 適量	4,740mg 適量	9,480mg 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。				
pH	3.9~4.4				
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)				
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 (採血国:日本、採血の区別:献血)				

**【効能・効果】**

- 500mg製剤(10mL), 1,000mg製剤(20mL), 2,500mg製剤(50mL), 5,000mg製剤(100mL)
  1. 低並びに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. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)
  6. 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
  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)
  8. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)
  9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
  10. 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)
  11. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
  12. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
- \*\*13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

●10,000mg製剤(200mL)

1. 低並びに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. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)
6. 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

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)
8. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
11. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
- \*\*12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

\*\* <参考> 規格別の効能の有無

効能・効果	500mg製剤 (10mL)	1,000mg製剤 (20mL)	2,500mg製剤 (50mL)	5,000mg製剤 (100mL)	10,000mg製剤 (200mL)
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症			効能あり		
2. 重症感染症における抗生物質との併用			効能あり		
3. 特発性血小板減少性紫斑病			効能あり		
4. 川崎病の急性期			効能あり		
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善			効能あり		
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(筋力低下の改善)			効能あり		
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(進行抑制)			効能あり		
8. 全身型重症筋無力症			効能あり		
9. 天疱瘡			効能あり		
10. IgG2値低下を伴う、反復する急性中耳炎等		効能あり			効能なし
11. 水疱性類天疱瘡			効能あり		
12. ギラン・バレー症候群			効能あり		
13. 腎移植術前脱感作			効能あり		

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 重症感染症における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) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。  
[ステロイド剤が効果不十分な判断基準]  
① 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合  
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上ステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。  
② 本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合  
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上ステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔において測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。
- (4) 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)。
- (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)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合は、「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」に対する本剤の有効性が認められたもの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

- (6) 全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。(臨床試験では、プレドニゾン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。[臨床成績] 6.の項参照)
- (7) 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。
- (8) 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
- (9) 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。  
・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること。  
・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。  
・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。
- (10) 水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾン換算)以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

<用法・用量>

- 本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。
- ・低並びに無ガンマグロブリン血症：  
通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。
  - ・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回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。
  - ・特発性血小板減少性紫斑病：  
通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg(4～8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に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。
  - ・川崎病の急性期：  
通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
  - ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)：  
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
  - ・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)の筋力低下の改善：  
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日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減量する。
  - ・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)：  
通常、人免疫グロブリンGとして1,000mg(20mL)/kg体重を1

日]又は[500mg(10mL)/kg体重を2日間連日]を3週間隔で点滴静注する。

- 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り):  
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
- 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合):  
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/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。
- 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り):  
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重、2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。
- 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合):  
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。
- ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例):  
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

**\*\* 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作:**

通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1,000mg(20mL)/kg体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は4,000mg(80mL)/kg体重を超えないこと。

**(用法・用量に関連する使用上の注意)**

- 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。
- 投与速度:  
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。  
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。  
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川崎病の患者に対し、2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。
- 低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgG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。
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、少なくとも本剤投与後4週間は本剤の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)。
- 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)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- 天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し、本剤投与の可否を判断すること。
- 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

**【使用上の注意】**

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
(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。)

- 腎障害のある患者(腎機能を悪化させるおそれがある。)
- 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。)
- 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。)
- 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。)
- 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。)
- 心機能の低下している患者(大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。)

**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が、血液を原料としていること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、理解を得るよう努めること。

- 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、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。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(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。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜による過処理及びpH3.9~4.4の条件下での液状イオン交換樹脂処理を施しているが、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روت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、まれに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)川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。  
(7)川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。(本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない。)  
(8)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化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)本剤を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)に対して用いる場合、以下の点に注意すること。  
1)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に留意すること。  
2)「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」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意する

こと。

- 3) 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
- 4) 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- (10) 本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡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。
- (11) 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。

\*\* (12) 本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合、大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。

\*\* 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン 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	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ので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ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ヵ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、多発性筋炎・皮膚筋炎、多発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)、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/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ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和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

・低並びに無ガンマグロブリン血症\*：

15例中4例(26.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心2件(13.3%)、嘔吐2件(13.3%)であった(承認時)。

※「通常、成人に対しては、1回免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回免疫グロブリンGとして100~150mg(2~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

- ・重症感染症における抗生物質との併用：  
26例中副作用は認められなかった(承認時)。
- ・特発性血小板減少性紫斑病：  
15例中副作用は認められなかった(承認時)。
- ・川崎病：  
311例中16例(5.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱7件(2.3%)、悪寒5件(1.6%)、振戦3件(1.0%)であった(承認時)。

また、承認後の使用成績調査では、2,044例中224例(11.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒70件(3.4%)、肝機能異常40件(2.0%)、AST(GOT)増加36件(1.8%)、発熱28件(1.4%)であった(再審査終了時)。

- ・多発性筋炎・皮膚筋炎：  
52例中27例(51.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、 $\gamma$ -GTP増加7件(13.5%)、ALT(GPT)増加5件(9.6%)、AST(GOT)増加5件(9.6%)であった(承認時)。
- ・全身型重症筋無力症：  
23例中14例(60.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ALT(GPT)増加7件(30.4%)、AST(GOT)増加6件(26.1%)、発熱3件(13.0%)、 $\gamma$ -GTP増加3件(13.0%)であった(承認時)。
- ・血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：  
39例中11例(28.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、

発熱9件(23.1%)、蒼白4件(10.3%)、振戦3件(7.7%)であった(承認時)。

・ギラン・バレー症候群：

21例中18例(85.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(33.3%)、異汗性湿疹4件(19.0%)、肝酵素上昇4件(19.0%)であった(承認時)。

\*\* ・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

17例中11例(64.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(41.2%)、発疹5件(29.4%)、胸部不快感4件(23.5%)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11.0%(224例/2,044例)で、そのうちショック0.8%(16例/18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)2.7%(56例/67件)であり、重篤な副作用の発現率は2.9%(59例/84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53例/1,000kg(222例/268件)で、そのうちショック17例/1,000kg(72例/79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)26例/1,000kg(111例/130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(2.1%)：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、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、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(1.0%)、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -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(0.2%)：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、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎障害(1.0%)：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、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。
- 5) 血小板減少(0.2%)：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(0.4%)：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、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔慎重投与〕(3)(4)及び「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、循環血液量過多により心不全を発症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、できるだけゆっくり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

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度			
	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>(a)</sup>		発疹、汗疱	蕁麻疹、顔面潮紅、局所性浮腫、痒痒感	全身発赤
精神神経系 <sup>(b)</sup>		振戦	不穏	意識、傾眠、意識障害、しびれ
循環器 <sup>(c)</sup>		顔色不良、血圧上昇	四肢冷感	徐脈

種類	頻度	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
肝臓	肝機能検査値の異常(AST(GOT), ALT(GPT), $\gamma$ -GTP, ALPの上昇等)				
呼吸器			咳嗽, 喘息 様症状	低酸素血症	
消化器		悪心, 嘔吐	下痢	腹痛	
血液		白血球減少	好中球減少, 好酸球 増多	溶血性貧血	
その他		頭痛, 発熱, 悪寒・戦慄, 倦怠感, CK (CPK)上昇	体温低下, 背部痛, ほてり, 静脈炎	四肢痛, 関節 痛, 不機嫌	

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ため, 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

- (1)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作小児等に対する安全性は確立していない。
- (2)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効果・効果  
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

- (1)調製時:
  - 1)他剤との混合注射を避けること。
  - 2)使用後の残液は, 細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり, しかも保存剤が含有されていないため)。
- (2)投与時:
  - 1)室温程度に戻した後投与すること。
  - 2)不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。
- 3)本剤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。
- 4)静脈内投与に際し, 薬液が血管外に漏れないよう注意すること。[乳幼児において, 点滴静注時に血管外へ漏れ, 投与部位を中心に皮膚潰瘍, 皮膚壊死があらわれた例が報告されている。]

### [薬物動態]

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し, 血中半減期を求めたところ, それぞれ約27±3日及び28±6日であり, 両剤間に有意な差は認められなかった。

### [臨床成績]

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症<sup>2)</sup>  
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, 高用量の静注用免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350~600mg/kg)の治療を受け, 血清IgGトランプ値が50mg/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, 筋注用免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され, 血清IgGトランプ値が15mg/dL以上500mg/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。
2. 重症感染症<sup>3)</sup>  
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, 抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日, 3日

間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単投与群(対照群)に割り付けた非盲検併用比較試験を行った。  
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。

3. 特発性血小板減少性紫斑病<sup>4)</sup>  
特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について, 5万/mm<sup>3</sup>以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は, 小児で80.0%(4/5), 成人で66.7%(6/9), 合計71.4%(10/14)であった。
4. 川崎病<sup>5)</sup>  
多施設群間比較試験において, 30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日, 5日間連日投与群の有効率は, 95.4%(145/152)であり, 200mg/kg体重/日, 5日間連日投与群の87.1%(128/147)に比し, 有意に優れていた(差の95%信頼区間4.0~10.8%)<sup>6)</sup>。  
海外の静注用免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日, 4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で, 登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日, 4日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群)は, 登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合, それぞれ1.94(p=0.045), 1.84(p=0.099), 登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合, それぞれ2.33(p=0.067), 1.67(p=0.307)であったと報告されている<sup>6)</sup>。  
上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである。
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎<sup>7)</sup>  
ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験(G群:第1期本剤, 第2期プラセボ, P群:第1期プラセボ, 第2期本剤)において, 400mg/kg体重を5日間投与した。その結果, 第1期(8週間)における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり, G群(本剤)の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定, p=0.0004)。なお, 第1期でのMMT合計スコア変化量は, G群(本剤)でP群(プラセボ)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 第1期のG群(本剤)及びP群(プラセボ)におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
G群 (本剤, 12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [-4.8, 8.5]
P群 (プラセボ, 14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. 全身型重症筋無力症<sup>8)</sup>  
既存治療(ステロイド剤, ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており, 血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為比較試験を実施した。本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3~5回実施した結果, 最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり, 本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定, p<0.0001)。  
なお, 最終評価時の合計QMGスコアの変化量は, 本剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では, 本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)。

表 ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1, 2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2	

平均値±標準偏差

7. 血清IgG2値の低下を伴う, 肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎, 急性気管支炎又は肺炎の発症抑制<sup>9)</sup>  
血清IgG2値が80mg/dL未満で, 急性中耳炎, 急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例(評価対象33例)に対して, 本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8%(26/33)であった。また, 本剤投与期間中の急性中耳炎, 急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した。
8. ギラン・バレー症候群<sup>10)</sup>  
重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して本剤400mg/kg体重を5日間連日投与した結果, 投与後4週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が1段階以上改善した症例の割合(有効率)は71.4%(15/21例)であった。
- \*\* 9. 腎移植術前脱感作<sup>11)</sup>  
抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者(CDC-T陰性かつFCXM-T陽性)のうち, 血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に, 本剤を1日1回1g/kg体重を7日以内に計4回投与した。その結果, 主要評価である本剤4回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1%(8/17例)であった。また, 本剤投与開始4週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8%(10/17例)であった。

## 【薬効薬理】

1. 抗体活性<sup>12)</sup>  
本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは、任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから、ヒトの間に広くまん延している各種細菌、細菌毒素、ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。
2. オプソニン効果<sup>13)</sup>  
本剤のオプソニン効果(食菌促進効果、殺菌促進効果)は、*in vitro*において、対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。
3. 補体共存下の殺菌効果<sup>13)</sup>  
本剤はFc部分を完全に保持しているため、補体の正常な活性化能を有する。補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。
4. 血小板減少抑制効果<sup>13)</sup>  
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)モデルマウスにおいて、用量依存的に血小板数の減少が抑制された。
5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果<sup>13)</sup>  
LCWE(*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract)誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し、同種IgGは抑制効果を示した。
6. 筋炎に対する効果<sup>13)</sup>  
C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて、ブレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された。
7. 実験的重症筋無力症に対する効果<sup>13)</sup>  
本剤投与により、ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて、歩行機能の低下を改善した。
8. IgG2による細菌数の減少促進効果<sup>13)</sup>  
肺炎球菌臨床分離株に対して、4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し、好中球の貪食作用を促進するとともに、マウス血液中からの細菌数の減少を早めた。
- \*\* 9. 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果<sup>13)</sup>  
HLA-A2高感作モデルマウスにおいて、本剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ、補体依存性細胞傷害を抑制した。

## 【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、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、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】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1. 川崎病  
急性期川崎病治療における2,000mg/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. 全身型重症筋無力症  
全身型重症筋無力症について、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蓄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ずること。
3. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作  
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、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蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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ずること。

## 【包装】

献血ヴェノグロブリンH5%静注0.5g/10mL	10mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンH5%静注1g/20mL	20mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンH5%静注2.5g/50mL	50mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンH5%静注5g/100mL	100mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンH5%静注10g/200mL	200mL	1瓶

## 【主要文献及び文献請求先】

- \*\* 1. 主要文献
- 1) 兵頭行夫 他：基礎と臨床 1990；24(3)：1273-1282
- 2) Liese J. G, et al. : Am J Dis Child 1992；146(3)：335-339
- 3) 正岡 徹 他：日本化学療法学会雑誌 2000；48(3)：199-217
- 4) 安永幸二郎 他：基礎と臨床 1990；24(3)：1295-1301
- 5) 森川良行 他：Acta Paediatrica Japonica 1994；36：347-354
- 6) Newburger JW, et al. : N. Engl. J. Med. 1991；324(23)：1633-1639
- 7) Nobuyuki Miyasaka, et al. : Mod. Rheumatol. 2012；22：382-393
- 8) 日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
- 9) 崎山幸雄 他：日本臨床免疫学会誌 1998；21(2)：70-79
- 10) 野村恭一 他：Peripheral Nerve末梢神経 2018；29(1)：56-67
- 11) Kakuta Y, et al. : Transplant Direct. 2017；4：e336
- 12) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991；25(13)：3999-4004
- 13) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991；25(13)：4005-4009
- 14) 禿 英樹 他：新薬と臨床 2008；57(10)：1632-1640
- 15) 沖津祥子 他：炎症 1996；16(6)：395-402

- 16) 日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
- 17) 日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
- 18) 中江 孝 他：日本化学療法学会雑誌 1998；46(6)：223-229
- 19) 日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

## 2. 文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましては下記にご請求下さい。  
一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室  
〒105-6107 東京都港区浜松町2-4-1  
電話 0120-853-560

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元  
一般社団法人  
**JB** 日本血液製剤機構  
東京都港区浜松町2-4-1

B



\*\*20●●年●月改訂(第5版)D8  
\*2018年8月改訂

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<sup>※</sup>

血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血ヴェノグロブリン® IH10% 静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン® IH10% 静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン® IH10% 静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン® IH10% 静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン® IH10% 静注 20g/200mL

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

Venoglobulin® IH10% i.v. 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

貯法: 凍結を避け10℃以下に保存  
有効期間: 検定合格の日から2年  
(最終有効年月日は外箱及びラベルに表示)  
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
承認番号	22900AMX00007	22900AMX00008	22900AMX00009	22900AMX00010	22900AMX00011
薬価収載	2018年5月				
販売開始	2018年6月				
再評価結果	2001年8月				
再審査結果	2003年6月				
効能追加	20●●年●月				

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった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・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原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)

**【警告】**

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分に対し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】**

	0.5g製剤 (5mL)	2.5g製剤 (25mL)	5g製剤 (50mL)	10g製剤 (100mL)	20g製剤 (200mL)	
有効成分 (1瓶中)	人免疫グロブリンG	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
添加物 (1瓶中)	グリシン 水酸化ナトリウム 塩酸	0.075g 適量 適量	0.38g 適量 適量	0.75g 適量 適量	1.5g 適量 適量	3.0g 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG100mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。					
pH	3.9~4.4					
浸透圧比	約0.9(生理食塩液に対する比)					
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 (採血国: 日本, 採血の区別: 献血)					

**【効能・効果】**

1. 低並びに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. 特異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. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)

6. 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
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)
8. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)
11. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
12. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
- \*\*13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

**(効能・効果に関連する使用上の注意)**

- (1) 重症感染症における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) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

**【ステロイド剤が効果不十分な判断基準】**

- ① 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合  
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上(100mg/日以上)のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。
- ② 本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合  
本剤投与前6~12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上(100mg/日以上)のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔において測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の

低下が認められていない患者。

- (4)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)。
- (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)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合は、「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」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。
- (6)全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。(献血ヴェノグロブリンIH5% (以下、5%製剤)を用いた臨床試験では、プレドニゾン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、その有効性及び安全性が検討されている。【臨床成績】6.の項参照)
- (7)天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)以上を3~7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。
- (8)腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
- (9)血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。
  - ・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること。
  - ・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
  - ・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。
- (10)水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾン換算)以上を7~21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

## 【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

- ・低並びに無ガンマグロブリン血症：  
通常、1回人免疫グロブリンGとして200~600mg(2~6mL)/kg体重を3~4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。
- ・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回人免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg(25~50mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100~150mg(1~1.5mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増減する。
- ・特発性血小板減少性紫斑病：  
通常1日に、人免疫グロブリンGとして200~400mg(2~4mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に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。
- ・川崎病の急性期：  
通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(20mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

- ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)：  
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
- ・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)の筋力低下の改善：  
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日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減量する。
- ・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)：  
通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg(10mL)/kg体重を1日」又は「500mg(5mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。
- ・全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)：  
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
- ・天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)：  
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/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。
- ・血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)：  
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(3mL)/kg体重、2回目以降は200mg(2mL)/kg体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。
- ・水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)：  
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。
- ・ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)：  
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

## \*\*・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1,000mg(10mL)/kg体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は4,000mg(40mL)/kg体重を超えないこと。

## 〈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(低・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：  
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。  
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。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川崎病の患者に対し、2,000mg(20mL)/kgを1回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、6時間以上かけて点滴静注すること。
- (3)低並びに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)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、少なくとも本剤投与後4週間は本剤の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)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるため、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- (6)天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週間までに認められることがあるため、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(7)血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の菌毒抑制に用いる場合は、本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件〔効能・効果に関連する使用上の注意〕の項参照)への適合を再度確認し、本剤投与の可否を判断すること。

\*(8)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)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[大量投与による急激な循環血流量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。]

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が、血液を原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ができないことを、患者に対して説明し、理解を得よう努めること。

(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、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。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(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。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9~4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、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こと、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ワイフェルト・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、まれに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)川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。
- (7)川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。〔本剤追加投与の有効性及び

安全性は確立していない。]

(8)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化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)本剤を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)に対して用いる場合、以下の点に注意すること。

- 1)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に留意すること。
- 2)〔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〕の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
- 3)〔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)の運動機能低下の進行抑制〕を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
- 4)〔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)の運動機能低下の進行抑制〕を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- (10)本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡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。
- (11)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。

\*(12)本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合、大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。

\*\*\*3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかせワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	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ため、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ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ヵ月以上経過した後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、多発性筋炎・皮膚筋炎、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)、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/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ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和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

以下に、5%製剤の承認時及び使用成績調査における副作用発現状況を示す。

- ・低並びに無ガンマグロブリン血症\*：  
15例中4例(26.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心2件(13.3%)、嘔吐2件(13.3%)であった(承認時)。  
※〔通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500~5,000mgを、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100~150mg/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。〕に従って投与された際の副作用発現状況である。
- ・重症感染症における抗生物質との併用：  
26例中副作用は認められなかった(承認時)。
- ・特発性血小板減少性紫斑病：  
15例中副作用は認められなかった(承認時)。
- ・川崎病：  
311例中16例(5.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱7件(2.3%)、悪寒5件(1.6%)、振戦3件(1.0%)であった(承認時)。

また、承認後の使用成績調査では、2,044例中224例(11.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒70件(3.4%)、肝機能異常40件(2.0%)、AST(GOT)増加36件(1.8%)、発熱28件(1.4%)であった(再審査終了時)。

- 多発性筋炎・皮膚筋炎：  
52例中27例(51.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、 $\gamma$ -GTP増加7件(13.5%)、ALT(GPT)増加5件(9.6%)、AST(GOT)増加5件(9.6%)であった(承認時)。
- 全身型重症筋無力症：  
23例中14例(60.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ALT(GPT)増加7件(30.4%)、AST(GOT)増加6件(26.1%)、発熱3件(13.0%)、 $\gamma$ -GTP増加3件(13.0%)であった(承認時)。
- 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：  
39例中11例(28.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱9件(23.1%)、蒼白4件(10.3%)、振戦3件(7.7%)であった(承認時)。
- ギラン・バレー症候群：  
21例中18例(85.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(33.3%)、異汗性湿疹4件(19.0%)、肝酵素上昇4件(19.0%)であった(承認時)。

\*\*\* 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：  
17例中11例(64.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(41.2%)、発熱5件(29.4%)、胸部不快感4件(23.5%)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11.0%(224例/2,044例)で、そのうちショック0.8%(16例/18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)2.7%(56例/67件)であり、重篤な副作用の発現率は2.9%(59例/84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53例/1,000kg(222例/268件)で、そのうちショック17例/1,000kg(72例/79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)26例/1,000kg(111例/130件)であった。

\*\*\* (1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー(2.1%)：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、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、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。
- 肝機能障害(1.0%)、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -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。
- 無菌性髄膜炎(0.2%)：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、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性腎障害(1.0%)：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、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。
- 血小板減少(0.2%)：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。
- 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。
- 血栓塞栓症(0.4%)：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、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[[慎重投与](3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照]
- 心不全(頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で、循環血液量過多により心不全を発症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、できるだけゆっくり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

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>(1)</sup>			発疹、汗疱	蕁麻疹、顔面潮紅、局所性浮腫、痒痒感	全身発赤
精神神経系 <sup>(2)</sup>			振戦	不穏	痙攣、傾眠、意識障害、しびれ
循環器 <sup>(3)</sup>			顔色不良、血圧上昇	四肢冷感	徐脈
肝臓	肝機能検査値の異常(ALT(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの上昇等)				
呼吸器				咳嗽、喘息様症状	低酸素血症
消化器			悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液			白血球減少	好中球減少、好酸球増多	溶血性貧血
その他			頭痛、発熱、悪寒・戦慄、倦怠感、CK(CPK)上昇	体温低下、背部痛、ぼてり、静脈炎	四肢痛、関節痛、不機嫌

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

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

- 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作  
小児等に対する安全性は確立していない。
- 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効果・効果

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

- 調製時：
  - 他剤との混合注射を避けること。
  - 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため)。
- 投与時：
  - 室温程度に戻した後投与すること。
  - 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。
  - 本剤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。
  - 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。[乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。]

**【薬物動態】**

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に5%製剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し、血中半減期を求めたところ、それぞれ、約27±3日及び28±6日であり、両製剤間に有意な差は認められなかった<sup>1)</sup>。

**【臨床成績】**

- 低並びに無ガンマグロブリン血症<sup>2)</sup>  
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、高用量の静注用免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350~600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトータル値が500mg/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、筋注用免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトータル値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び0.90日/年であったとの報告がある。
- 重症感染症<sup>3)</sup>  
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、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/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。
- 特発性血小板減少性紫斑病<sup>4)</sup>  
5%製剤を用いた臨床試験において、特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について、5万/mm<sup>3</sup>以上の血小板増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で80.0%(4/5)、成人で66.7%(6/9)、合計71.4%(10/14)であった。
- 川崎病<sup>5)</sup>  
5%製剤を用いた多施設群間比較試験において、30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日、5日間連日投与群の有効率は、95.4%(145/152)であり、200mg/kg体重/日、5日間連日投与群の87.1%(128/147)に比し、有意に優れていた(差の95%信頼区間4.0~10.8%)<sup>9)</sup>。海外の静注用免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日、4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で、登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日、4日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群)は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ1.94(p=0.045)、1.84(p=0.099)、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ2.33(p=0.067)、1.67(p=0.307)であったと報告されている<sup>9)</sup>。  
上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである。
- 多発性筋炎・皮膚筋炎<sup>7)</sup>  
ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした5%製剤を用いた臨床試験(G群:第1期5%製剤、第2期プラセボ、P群:第1期プラセボ、第2期5%製剤)において、400mg/kg体重を5日間投与した。その結果、第1期(8週間)における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり、G群(5%製剤)の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定、p=0.0004)。なお、第1期でのMMT合計スコア変化量は、G群(5%製剤)でP群(プラセボ)の変化量を上回った(本試験では、5%製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 第1期のG群(5%製剤)及びP群(プラセボ)におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
G群 (5%製剤, 12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [-4.8, 8.5]
P群 (プラセボ, 14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

- 全身型重症筋無力症<sup>8)</sup>  
既存治療(ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており、血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を5%製剤を用いて実施した。5%製剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3~5回実施した結果、最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、5%製剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定、p<0.0001)。なお、最終評価時の合計QMGスコアの変化量は、5%製剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では、5%製剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)。

表 ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
5%製剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1, 2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2	

平均値±標準偏差

- 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制<sup>9)</sup>  
5%製剤を用いた臨床試験において、血清IgG2値が80mg/dL未満で、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例(評価対象33例)に対して、5%製剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8%(26/33)であった。また、5%製剤投与期間中の急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は5%製剤投与開始前と比較して有意に減少した。
- ギラン・バレー症候群<sup>10)</sup>  
重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して5%製剤400mg/kg体重を5日間連日投与した結果、投与後4週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が1段階以上改善した症例の割合(有効率)は71.4%(15/21例)であった。
- 腎移植術前脱感作<sup>11)</sup>  
抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者(CDC-T陰性かつFCXM-T陽性)のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、5%製剤を1日1回1g/kg体重を7日以内に計4回投与した。その結果、主要評価である5%製剤4回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1%(8/17例)であった。また、5%製剤投与開始4週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8%(10/17例)であった。

**【薬効薬理】**

- 抗体活性<sup>12)</sup>  
本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは、任意多数の健康人血漿をプールのものより精製された人免疫グロブリンGであるから、ヒトの間に広くまん延している各種細菌、細菌毒素、ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。5%製剤の抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。
- オプソニン効果<sup>13)</sup>  
5%製剤のオプソニン効果(食菌促進効果、殺菌促進効果)は、*in vitro*において、対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。
- 補体共存下の殺菌効果<sup>14)</sup>  
本剤はFc部分に完全に保持しているため、補体の正常な活性化能を有する。5%製剤の補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。
- 血小板減少抑制効果<sup>15)</sup>  
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)モデルマウスにおいて、5%製剤は用量依存的に血小板数の減少を抑制した。
- マウス川崎病様心動脈炎に対する効果<sup>16)</sup>  
LCWE(Lactobacillus casseiから抽出したcell wall extract)誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し、同種IgGは抑制効果を示した。
- 筋炎に対する効果<sup>17)</sup>  
C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて、5%製剤とプレドニゾンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された。
- 実験的重症筋無力症に対する効果<sup>18)</sup>  
5%製剤投与により、ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて、歩行機能の低下を改善した。
- IgG2による細菌数の減少促進効果<sup>19)</sup>  
5%製剤では、肺炎球菌臨床分離株に対して、4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し、好中球の貪食作用を促進するとともに、マウス血液から細菌数の減少を早めた。
- 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果<sup>20)</sup>  
HLA-A2高感作モデルマウスにおいて、5%製剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ、補体依存性細胞傷害を抑制した。

**【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、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、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】**

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- 川崎病  
急性期川崎病治療における2,000mg/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。
- 全身型重症筋無力症  
全身型重症筋無力症について、国内での治療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。
- 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作  
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、国内での治療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蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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】**

献血ヴェノグロブリンIH10%静注0.5g/5mL	5mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注2.5g/25mL	25mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注5g/50mL	50mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注10g/100mL	100mL	1瓶

【主要文献及び文献請求先】

\*\*1. 主要文献

- 1) 兵頭行夫 他：基礎と臨床 1990；24(3)：1273-1282
- 2) Liese J.G, et al. : Am J Dis Child 1992；146(3)：335-339
- 3) 正岡 徹 他：日本化学療法学会雑誌 2000；48(3)：199-217
- 4) 安永幸二郎 他：基礎と臨床 1990；24(3)：1295-1301
- 5) 森川良行 他：Acta Paediatrica Japonica 1994；36：347-354
- 6) Newburger JW, et al. : N. Engl. J. Med. 1991；324(23)：1633-1639
- 7) Nobuyuki Miyasaka, et al. : Mod. Rheumatol. 2012；22：382-393
- 8) 日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
- 9) 崎山幸雄 他：日本臨床免疫学会誌 1998；21(2)：70-79
- 10) 野村恭一 他：Peripheral Nerve末梢神経 2018；29(1)：56-67
- 11) Kakuta Y, et al. : Transplant Direct. 2017；4：e336
- 12) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991；25(13)：3999-4004
- 13) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991；25(13)：4005-4009
- 14) 禿 英樹 他：新薬と臨床 2008；57(10)：1632-1640
- 15) 沖津祥子 他：炎症 1996；16(6)：395-402
- 16) 日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
- 17) 日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
- 18) 中江 孝 他：日本化学療法学会雑誌 1998；46(6)：223-229
- 19) 日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

2. 文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましては下記にご請求下さい。  
一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室  
〒105-6107 東京都港区浜松町 2-4-1  
電話 0120-853-560

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元  
一般社団法人  
**JB** 日本血液製剤機構  
東京都港区浜松町2-4-1

H

20XX年XX月改訂(部会前改訂版)

日本標準商品分類番号  
873999

貯法: 室温保存

有効期間: 3年

	錠 1mg	錠 2mg
承認番号	23000AMX00465	23000AMX00466
販売開始	2018年5月	2018年5月

劇薬

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

カルシウム受容体作動薬  
エボカルセト錠  
**オルケディア<sup>®</sup>錠 1mg**  
**オルケディア<sup>®</sup>錠 2mg**  
ORKEDIA<sup>®</sup> TABLETS

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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	オルケディア錠 1mg	オルケディア錠 2mg
有効成分	1錠中エボカルセト 1mg	1錠中エボカルセト 2mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、D-マンニトール、その他2成分	

## 3.2 製剤の性状

販売名	オルケディア錠 1mg	オルケディア錠 2mg
直径 (mm)	7.2	7.2
厚さ (mm)	3.3	3.3
重量 (mg)	139	139
外形		
色調剤皮	黄白色 フィルムコーティング錠	淡黄色 フィルムコーティング錠

識別コード	KH601 (錠剤本体、PTPシートに表示)	KH602 (錠剤本体、PTPシートに表示)
-------	---------------------------	---------------------------

## 4. 効能又は効果

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

○下記疾患における高カルシウム血症

・副甲状腺癌

・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症

## 6. 用法及び用量

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

通常、成人には、エボカルセトとして1回1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として1日1回2mgを経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン(PTH)及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1日1回1~8mgの間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回12mgまで経口投与することができる。

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 2mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として 1 回 2mg を 1 日 2 回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は 1 回 6mg まで、投与回数は 1 日 4 回までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

- 7.1 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと (目安として 8.4mg/dL 以上) を確認して投与を開始すること。
- 7.2 増量を行う場合は増量幅を 1mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 7.3 PTH が高値 (目安として intact PTH が 500pg/mL 以上) かつ血清カルシウム濃度が 9.0mg/dL 以上の場合は、開始用量として 1 日 1 回 2mg を考慮すること。  
[17.1.2、17.1.3 参照]
- 7.4 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週 1 回以上測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること。血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 未満に低下した場合は、下表のように対応すること。 [8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

血清カルシウム濃度	対応			
	処置	検査	増量・再開	
8.4mg/dL 未満	原則として本剤の増量は行わない。(必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週 1 回以上測定する。 心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、8.4mg/dL 以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5mg/dL 以下	直ちに休薬する。			再開する場合には、8.4mg/dL 以上に回復したことを確認後、休薬前の用量か、それ以下の用量から再開すること。

血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症 (血清アルブミン濃度が 4.0g/dL 未満) の場合には、補正值<sup>註)</sup>を指標に用いることが望ましい。

- 7.5 PTH が管理目標値に維持されるように、定期的に PTH を測定すること。PTH の測定は本剤の開始時及び用量調整時 (目安として投与開始から 3 ヶ月程度) は月 2 回とし、PTH がほぼ安定したことを確認した後は月 1 回とすることが望ましい。なお、PTH の測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

7.6 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は 2 週に 1 回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。

7.7 血清カルシウム濃度が 12.5mg/dL を超える場合には、開始用量として 1 回 2mg 日 2 回を考慮すること。

7.8 投与量の調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として 2 週間以上の間隔をあけて 1 段階ずつ行うこと。血清カルシウム濃度のコントロールが困難な場合には 1 回投与量の増減幅を 1mg としてもよい。

段階	用法・用量	1日投与量
1	2mg 1日1回	2mg
2	2mg 1日2回	4mg
3	4mg 1日2回	8mg
4	6mg 1日2回	12mg
5	6mg 1日3回	18mg
6	6mg 1日4回	24mg

7.9 血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、必要に応じてカルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

7.10 低アルブミン血症 (血清アルブミン濃度が 4.0g/dL 未満) の場合には、補正值<sup>注)</sup>を指標に用いることが望ましい。

注) 補正カルシウム濃度算出方法:

補正カルシウム濃度 (mg/dL) = 血清カルシウム濃度 (mg/dL) - 血清アルブミン濃度 (g/dL) + 4.0

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、本剤の減量等も考慮するとともにカルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。[7.4、7.9、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

## 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 低カルシウム血症の患者

低カルシウム血症を悪化させるおそれがある。[7.4、7.9、8.1、11.1.1 参照]

#### 9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

#### 9.5 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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

動物実験 (ラット) で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められている。[2.2 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが認められている。動物実験 (ラット) で出生児に発育遅延等が認められている。

#### 9.7 小児等

小児等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。

#### 9.8 高齢者

副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

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
デノスマブ ビスホスホネート系製剤 アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物 ミノドロン酸水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 ゾレドロン酸水和物等 カルシトニン副腎皮質ホルモン プレドニゾロン デキサメタゾン等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
テオフィリン [16.7.1 参照]	テオフィリンの作用が増強するおそれがある。	機序は不明であるが、テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ が増加した。
ジギトキシン ジアゼパム等 [16.3.1 参照]	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症 (16.2%)

低カルシウム血症に基づくと考えられる症状 (QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等) があらわれた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製

剤の投与を考慮すること。 [7.4、7.9、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2 参照]

11.1.2 QT 延長 (0.6%)

[11.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
腹部・消化器	悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲減退	胃腸炎、腹痛、便秘、逆流性食道炎、口内炎、歯肉炎、腹部膨満	消化管潰瘍、消化不良、腸炎、便潜血
循環器		不整脈	期外収縮、狭心症・心筋虚血、高血圧、動悸
精神・神経		眩暈、感覚鈍麻	頭部不快感、振戦
筋骨格		筋骨格痛、筋痙攣	
肝臓		肝機能異常 [AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇]	
眼			眼乾燥、視力障害
皮膚	そう痒症	発疹	
内分泌			PTH 減少
血液		貧血	
代謝			CK 上昇、痛風
呼吸器・胸部及び縦隔障害		胸痛、胸部不快感	呼吸困難
その他		シャント閉塞	Al-P 上昇、浮腫

13. 過量投与

13.1 症状

低カルシウム血症を発現させると考えられる。

13.2 処置

低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。なお、本剤は血液透析により除去されない。

[11.1.1 参照]

14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

## 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、カルシウム受容体作動薬による過度の PTH の低下により、無形成骨症が生じたとの報告がある。

15.1.2 海外において、カルシウム受容体作動薬投与後の急激な PTH の低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群 (hungry bone syndrome) を発現したとの報告がある。

## 16. 薬物動態

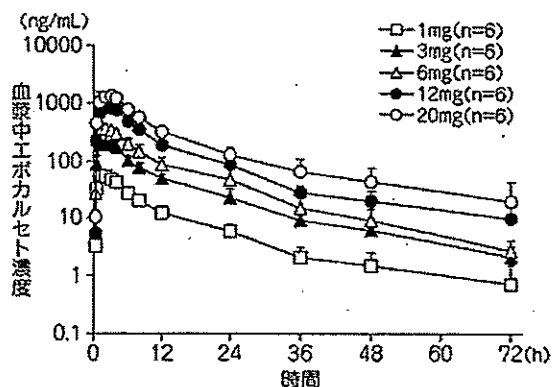
## 16.1 血中濃度

## 16.1.1 単回投与

## (1) 健康成人

健康成人に本剤 1、3、6、12 及び 20mg を絶食下单回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中エボカルセトの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、投与量に比例して増加した<sup>1)</sup>。

注) 本剤の維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する承認用量は 1 回 12mg まで、副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に対する承認用量は 1 回 6mg までである。



健康成人に単回投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

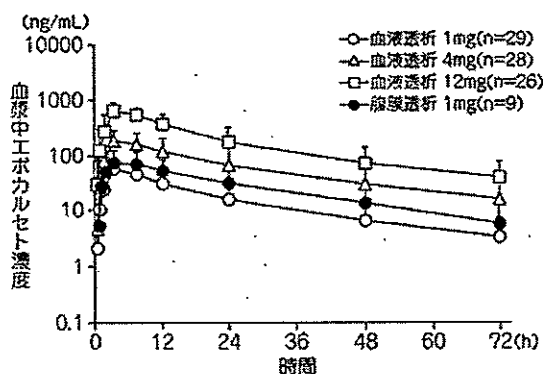
投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ <sup>a)</sup> (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg (n=6)	58.8±13.2	1.50 1.00~3.00	601.6±170.3	19.77±13.82
3mg (n=6)	217±24	1.50 1.00~3.00	2239.7±269.5	17.32±6.74
6mg (n=6)	376±54	1.50 1.00~2.00	4038.5±1154.7	14.76±2.74
12mg (n=6)	867±109	2.00 1.00~3.00	8855.8±991.2	12.98±4.91
20mg (n=6)	1400±240	2.00 1.00~3.00	15307.4±4442.1	18.89±8.95

平均値±標準偏差

a): 中央値、最小値~最大値

## (2) 二次性副甲状腺機能亢進症患者

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1、4 及び 12mg 並びに腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者における本剤単回投与後の血漿中エボカルセトの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、投与量に比例して増加した<sup>2,3)</sup>。



二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

血液透析：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者、腹膜透析：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	透析の種類	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1mg (n=29)	血液透析	61.9±21.6	4.00 1.95~11.88	1288.5±954.9	20.86±13.07
4mg (n=28)	血液透析	210±98	4.08 2.02~12.07	5267.8±5818.7	22.42±16.89
12mg (n=26)	血液透析	706±208	4.00 0.88~11.92	14680.4±8473.0	22.52±12.24
1mg (n=9)	腹膜透析	104±49	4.03 0.93~24.07	2040.5±938.5 <sup>b)</sup>	33.58±11.62 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差

a)：中央値、最小値～最大値

b)：n=7

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人

健康成人に本剤 6 及び 12mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動

態パラメータは以下のとおりであった。いずれの投与量でも反復投与開始後速やかに定常状態に到達し、顕著な蓄積は認められなかった<sup>1)</sup>。

健康成人に 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Day	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
6mg (n=6)	1	393±118	4.00 3.00~4.00	3447.1±721.3	-
6mg (n=6)	8	394±97	4.00 2.00~4.00	3860.6±643.3	18.50±3.76
12mg (n=5)	1	898±182	4.00 2.00~4.00	8517.8±2599.6	-
12mg (n=5)	8	1050±250	3.00 2.00~8.00	10836.3±4690.7	16.30±5.24

平均値±標準偏差

a)：中央値、最小値～最大値

(2) 副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者

副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に本剤を下表の投与量で反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>4)</sup>。

副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a,b)</sup> (h)
2mg 1日2回 (n=4)	184±29	1.93 1.00~2.00
4mg 1日2回 (n=4)	479±43	0.98 0.50~1.03

6mg 1日2回 (n=4)	1100±644	1.41 1.02~2.83
6mg 1日4回 (n=4)	1080±658	0.77 0.47~2.90

#### 平均値±標準偏差

a) :投与後 0.5~3 時間までの採血時点における最高血漿中濃度を  $C_{max}$ 、最高血漿中濃度到達時間を  $t_{max}$  とした。

b) :中央値、最小値~最大値

## 16.2 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康成人にエボカルセト 1mg を単回経口投与及び  $^{14}C$ -エボカルセト 4 $\mu$ g を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 62.7%であった<sup>5)</sup>。

### 16.2.2 食事の影響

健康成人に本剤 2mg を食後に単回経口投与したとき、絶食下投与に比べて、 $C_{max}$  は約 20%の低下が認められたが、 $AUC_{0-t}$  に影響は認められなかった<sup>5)</sup>。

## 16.3 分布

### 16.3.1 血球移行性及び血漿蛋白結合

*in vitro* でのヒト血球移行率は 5.2~9.2%であり、ヒト血漿蛋白結合率は 97.8~98.4%であった。血漿中の主結合蛋白はアルブミン及び $\alpha_1$ -酸性糖蛋白であった。また、健康成人及び肝機能障害患者での血漿蛋白結合率は 97.9~98.2%と同程度であった<sup>3,9)</sup>。[10.2 参照]

### 16.3.2 組織移行性

$^{14}C$ -エボカルセトを雄性ラット (アルビノ及び有色ラット) に単回経口投与したとき、放射能はほぼ全身に分布し、アルビノラットで高い放射能が認められた組織はハーダー氏腺及び肝臓であった。有色ラットにおいて、眼球の放射能濃度はアルビノラットより高かった。更に、有色ラットの眼球、有色皮膚及びブドウ膜の放射能の消失は緩やかであり、 $^{14}C$ -エボカルセト由来物質がメラニンに対して親和性を有することが示唆された<sup>9)</sup>。

## 16.4 代謝

### 16.4.1 $^{14}C$ -エボカルセトを用いた *in vitro*

試験において、エボカルセトの代謝に寄与する UGT 分子種及び CYP 分子種は UGT1A1、UGT1A3、CYP2D6 及び CYP3A4 であることが示唆されたが、ヒト肝ミクロソーム中で生成した代謝物はいずれも試料中放射能の 4%未満であり、極めて少なかった<sup>10)</sup>。

### 16.4.2 外国人健康成人に $^{14}C$ -エボカルセト

1mg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く認められ、総放射能に対する未変化体の比は、 $C_{max}$  では 95.5%、 $AUC_{0-72}$  では 80.0%であった。血漿中の主な代謝物として、活性を有する代謝物であるタウリン抱合体及びグリシン抱合体が認められたが、総放射能に対するそれぞれの比は  $C_{max}$  では 7.5%及び 3.1%、 $AUC_{0-72}$  では 11.2%及び 8.5%であった<sup>5)</sup>。

## 16.5 排泄

外国人健康成人に  $^{14}C$ -エボカルセト 1mg を単回経口投与したとき、投与後 264 時間までに、糞及び尿中にそれぞれ投与放射能の 32.7%及び 61.2%が排泄された。糞中には未変化体として投与放射能の 8.6%が排泄され、尿中には未変化体は認められなかった<sup>5,11)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害患者

軽度及び中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害患者に本剤 1mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 2.18 倍及び 1.28 倍高かった。 $C_{max}$  はそれぞれ 1.10 倍及び 0.91 倍であり、顕著な差が認められなかった<sup>9)</sup>。  
[9.3 参照]

### 16.6.2 透析患者

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤 1 及び 4mg を経口投与

した後の、透析器の動脈側及び静脈側から同時採血して得られた血漿中エボカルセト濃度を比較した結果、透析による除去は認められなかった。また、腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤 1mg を経口投与した後の透析排液中エボカルセト濃度から算出された排泄率は 2.33% 以下であり、透析排液への排泄はほとんど認められなかった<sup>3,12)</sup>。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 テオフィリン

健康成人にテオフィリン 100mg (1 日目及び 18 日目に経口投与) と本剤 6mg (4~20 日目に 1 日 1 回反復経口投与) を併用した結果、テオフィリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.15 倍 (90%信頼区間: 1.10~1.20) 及び 1.26 倍 (90%信頼区間: 1.19~1.33) であり、 $AUC_{0-t}$  の 90%信頼区間の上限値が基準値 1.25 を上回った<sup>13)</sup>。 [10.2 参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験 (血液透析)

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、本剤は 1~8mg (開始用量: 1mg; ただし intact PTH 濃度 500pg/mL 以上の場合は 2mg)、実対照薬 (シナカルセト塩酸塩) は 12.5~100mg (開始用量: 25mg) の間で用量を調整し、1 日 1 回 30 週間経口投与した。その結果、投与開始 28~30 週の intact PTH 濃度平均値が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の目標を達成した被験者割合は、本剤では 72.7% (184/253 例)、シナカルセト塩酸塩では 76.7% (204/266 例) であった。達成した被験者割合の差 (本剤-シナカルセト塩酸塩) (差の両側 95%信頼区間) は、-4.0% (-11.4~3.5%) (非劣性マージン: -15%)

であり、本剤のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示された<sup>14)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 44.8% (142/317 例) であった。主な副作用は、補正カルシウム減少 11.7% (37/317 例)、悪心 5.0% (16/317 例)、嘔吐 4.4% (14/317 例)、血中カルシウム減少及び低カルシウム血症 各 3.5% (11/317 例)、下痢及び腹部不快感 各 3.2% (10/317 例)、食欲減退 2.5% (8/317 例) であった。

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験 (血液透析)

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 137 例を対象に、本剤を 1mg より開始後 (ただし、intact PTH 濃度 500pg/mL 以上かつ血清補正カルシウム濃度 9.0mg/dL 以上の場合は 2mg より開始)、1~12mg の間で用量を調整し、1 日 1 回 52 週間経口投与した。投与開始後 52 週では、intact PTH 濃度が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の目標を達成した被験者割合は 72.3% であった<sup>15)</sup>。 [7.3 参照]

副作用発現頻度は 35.0% (48/137 例) であった。主な副作用は、補正カルシウム減少 7.3% (10/137 例)、悪心及び腹部不快感 各 5.1% (7/137 例)、嘔吐及び血中カルシウム減少 各 3.6% (5/137 例)、下痢、便秘、腹痛及び胸部不快感 各 1.5% (2/137 例) であった。

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相一般試験 (腹膜透析)

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者 39 例を対象に、本剤を 1mg より開始後 (ただし、intact PTH 濃度 500pg/mL 以上かつ血清補正カルシウム濃度 9.0mg/dL 以上の場合は 2mg より開始)、1~12mg の間で用量を調整し、1 日 1 回 52 週間経口投与した。投与開始後 30~32 週の intact PTH 濃度平均値が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の目標を達成した被験者割合は 71.8% であった<sup>16)</sup>。 [7.3 参照]

副作用発現頻度は 46.2% (18/39 例) であった。主な副作用は、補正カルシウム減少 17.9% (7/39 例) 及び血中カルシウム減少 5.1% (2/39 例) であった。

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者 18 例を対象に、本剤 2mg を 1 日 1 回より開始後 (ただし血清補正カルシウム濃度が 12.5mg/dL を超えている場合は 1 回 2mg 1 日 2 回より開始することを可とした)、1 回 2~6mg を 1 日 1~4 回の間で用法・用量を調整し、52 週間経口投与した。その結果、投与開始 24 週までに血清補正カルシウム濃度が 10.3mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合 (95%信頼区間) は、14 例及び 77.8% (52.4, 93.6%) であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値である 11%を上回った<sup>4)</sup>。

副作用発現頻度は 44.4% (8/18 例) であった。認められた副作用は、悪心 11.1% (2/18 例)、腹部不快感、消化不良、嘔吐、ウイルス感染、味覚異常、咳嗽、湿疹及び高血圧 各 5.6% (1/18 例) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、副甲状腺細胞表面のカルシウム受容体を介して作用を発現する。カルシウム受容体は PTH 分泌に加え、PTH 生成を制御している。本剤は、カルシウム受容体に作動し、主として PTH 分泌を抑制することで、血中 PTH 濃度を低下させる<sup>17,18)</sup>。

18.2 作用・効果

本剤は、正常ラット及びマウス並びに部分腎摘ラットへの単回及び反復経口投与により血中 PTH 及びカルシウム濃度を低下させた<sup>17,18)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

エボカルセト (Evocalcet)

化学名

2-{4-[(3*S*)-3-[[*(1*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]amino]pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid*

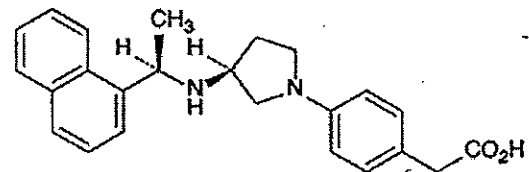
分子式

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量

374.48

化学構造式



性状

白色の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトニトリル及びエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点

約 177°C (分解)

分配係数

logP=1.00

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症

例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

〈オルケディア錠 1mg〉

[PTP、乾燥剤入り] 100錠 (10錠×10)

〈オルケディア錠 2mg〉

[PTP、乾燥剤入り] 100錠 (10錠×10)

## 23. 主要文献

- 1) Akizawa T, et al. : Clin Drug Investing. 2018; 38: 945-954
- 2) Shigematsu T, et al. : Clin Pharmacol. 2018; 10: 101-111
- 3) 社内資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 I 相臨床試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6)
- 4) 社内資料：副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした第 III 相非盲検試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.1)
- 5) 社内資料：健康成人男性を対象としたマスバランス試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 7) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性 (*in vitro*) (2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.2)

- 8) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.7)
- 9) 社内資料：ラットにおける組織分布 (2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 10) 社内資料：代謝に関与する酵素 (2018年3月23日承認、CTD2.6.4.5.4)
- 11) 社内資料：*In vivo* 代謝プロファイル (2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.5)
- 12) Shigematsu T, et al. : Clin Exp Nephrol. 2019;23:258-267
- 13) Narushima K, et al. : Clin Transl Sci. 2019; 12: 20-27
- 14) Fukagawa M, et al. : Kidney Int. 2018; 94: 818-825
- 15) Yokoyama K, et al. : Sci Rep. 2019; 9:6410
- 16) Tsuruya K, et al. : Clin Exp Nephrol. 2019;23:739-748
- 17) Kawata T, et al. : PLoS One. 2018;13:e0195316
- 18) 社内資料：マウスにおける 2 週間反復経口投与による血漿中 PTH 及び Ca 濃度に対する作用 (2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.3)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口  
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2  
電話 0120-850-150  
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

協和キリン株式会社  
東京都千代田区大手町 1-9-2

20xx年xx月改訂（第1版）

貯法：2～8℃に保存

有効期間：4年

気管支喘息治療剤  
季節性アレルギー性鼻炎治療剤  
慢性蕁麻疹治療剤

（ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤）  
オマリズマブ（遺伝子組換え）注射用凍結乾燥製剤  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品  
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ゾレア®皮下注用 75mg  
ゾレア®皮下注用 150mg  
Xolair® for s.c. injection

日本標準商品分類番号

87229、87449

	75mg	150mg
承認番号	22400AMX 01381000	22300AMX 01262000
販売開始	2012年11月	2009年3月

NOVARTIS

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾレア皮下注用75mg	ゾレア皮下注用150mg
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え） 129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mL中に含まれる量は75mgである。*	オマリズマブ（遺伝子組換え） 202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。*
添加剤	精製白糖 93.1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.8mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート20 0.3mg	精製白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg

本剤の有効成分であるオマリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ（遺伝子組換え）の製造工程において、ブタペプトン（胃）を使用している。

※本剤溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから75mg又は150mgをそれぞれ注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ゾレア皮下注用75mg	ゾレア皮下注用150mg
性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.8～6.5（溶解後）	
浸透圧	273～455mmol/kg（溶解後）	

4. 効能又は効果

- 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
- 季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）
- 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

<気管支喘息>

- 5.1 高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が

投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。  
症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

成人の場合

- ・喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV<sub>1.0</sub>が予測正常値に対し80%未満）
- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週1回以上夜間症状が観察される

小児の場合

- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週1回以上夜間症状が観察される
- ・週1回以上日常生活が障害される

<季節性アレルギー性鼻炎>

5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬に追加して投与すること。[17.1.5参照]

- ・原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示す
- ・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた
- ・体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす

<特発性の慢性蕁麻疹>

5.3 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。

6. 用法及び用量

<気管支喘息>

通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

<季節性アレルギー性鼻炎>

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投

与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表 (1回投与量)  
4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150
≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600~700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700~800										
>800~900										
>900~1,000										
>1,000~1,100										
>1,100~1,200										
>1,200~1,300										
>1,300~1,500										

4週間毎投与の表に該当しない場合には  
2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150
≥30~100										
>100~200										
>200~300										375 mg
>300~400									450 mg	525 mg
>400~500							375 mg	375 mg	525 mg	600 mg
>500~600						375 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>600~700		225 mg			375 mg	450 mg	450 mg	525 mg		
>700~800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg		
>800~900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg			
>900~1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg				
>1,000~1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg					
>1,100~1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
>1,200~1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg						
>1,300~1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg						

2週間毎投与の表に該当しない場合には  
4週間毎投与の表に従い投与すること

投与不可

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008mg/kg/[IU/mL]以上 (2週間間隔皮下投与時) 又は0.016mg/kg/[IU/mL]以上 (4週間間隔皮下投与時) となるよう投与量が設定されている。

<特発性の慢性蕁麻疹>

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ (遺伝子組換え) として1回300mgを4週間毎に皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

<気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎>

- 1投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。
- 2本剤投与中に大幅に体重が増加変化した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。
- 3本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合がありますので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。[12. 参照]
- 4本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

<気管支喘息>

- 5用法及び用量どおり、16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けられないよう注意すること。

<季節性アレルギー性鼻炎>

- 6本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。[15. 1. 5、17. 1. 5参照] また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。[18. 2参照]

<特発性の慢性蕁麻疹>

- 7日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、12週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けられないよう注意すること。[15. 1. 6、17. 1. 6参照]

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 1本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- 2本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。[11. 1. 1、15. 1. 1参照]
- 3本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群) があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化 (肺の浸潤等)、心臓合併症 (心筋炎等)、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。
- 4本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。

- 8.5本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。
- 8.6本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。
- 8.7本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

#### <気管支喘息>

- 8.8本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
- 8.9本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- 8.10長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。

##### 9.6授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

##### 9.7小児等

#### <気管支喘息>

- 9.7.1低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.26歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

#### <季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹>

- 9.7.3低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

##### 9.8高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

#### 11. 副作用

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

##### 11.1重大な副作用

###### 11.1.1ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等があらわれることがある。本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。[8.2、15.1.1参照]

#### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	—	鼻咽頭炎	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染
血液	—	—	血小板数減少	出血
神経系障害	—	頭痛	傾眠、めまい	錯覚、失神
血管障害	—	—	潮紅	起立性低血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害	—	—	—	咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫
胃腸障害	—	—	消化不良、悪心	下痢、上腹部痛
過敏症	—	蕁麻疹	そう痒症、発疹	血管浮腫、血清病 <sup>*)</sup>
皮膚	—	—	—	光線過敏、脱毛
筋骨格系	—	—	四肢痛、筋骨格痛	関節痛、筋痛、関節腫脹
全身障害	—	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱、けん怠感	体重増加、インフルエンザ様疾患
注射部位	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛	そう痒感、疼痛、出血、熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感	—

注) III型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の発疹）、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。[7.3参照]

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1薬剤調製時の注意

###### 14.1.1調整前の準備

投与量が150mgを超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のバイアルを使用する。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18ゲージ、25ゲージ）を用意すること。

###### 14.1.2調製方法

本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

(1)溶解時には以下の点に留意すること。

- 18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水を75mgバイアルの場合0.9mL、150mgバイアルの場合1.4mLを採取し、バイアル

ル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。

- ・次いで約5分毎に5～10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。
- ・溶解には約15～20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで約5分毎に5～10秒間バイアルを回す操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

(2) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

#### 14. 2薬剤投与時の注意

14. 2. 1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
14. 2. 2 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。  
75mgバイアル: 本剤1バイアルを日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量75mgに相当する。  
150mgバイアル: 本剤1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量150mgに相当する。
14. 2. 3 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5～10秒を要する場合がある。
14. 2. 4 1回につき1.2mL(150mg)を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

投与液量一覧表

オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与量	必要バイアル数の例 (組み合わせはこの限りではない)		総投与液量
	75mgバイアル	150mgバイアル	
75mg	1本	—	0.6mL
150mg	—	1本	1.2mL
225mg	1本	1本	1.8mL
300mg	—	2本	2.4mL
375mg	1本	2本	3.0mL
450mg	—	3本	3.6mL
525mg	1本	3本	4.2mL
600mg	—	4本	4.8mL

#### 15. その他の注意

##### 15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で0.1% (7例/5,367例)、小児で0.2% (1例/624例)であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち約30%は本剤投与2時間以降に発現していた。[8. 2、11. 1. 1参照]

15. 1. 2 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年(14例/3,382人・年)、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年(11例/2,474人・年)であった(発現頻度比:0.93 [95%信頼区間:0.39、2.27])。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年(295件/18,426人・年)、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年(190件/9,963人・年)であった(発現頻度比:0.84 [95%信頼区間:0.62、1.13])。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者(例:高齢者、喫煙者)に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。

15. 1. 3 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年(5例/1,856人・年)、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年(4例/1,680人・年)であった(発現頻度比:1.13 [95%信頼区間:0.24、5.71])。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年(115件/15,286人・年)、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年(51件/9,963人・年)であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32 [95%信頼区間:0.91、1.91]であった。

15. 1. 4 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15. 1. 5 スギ花粉症患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を対象として12週間の期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。[7. 6、17. 1. 5参照]

15. 1. 6 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を含む臨床試験で12週間、海外の成人及び12歳以上の小児の臨床試験で最長24週間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。[7. 7、17. 1. 6参照]

15. 1. 7 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

##### 15. 2 非臨床試験に基づく情報

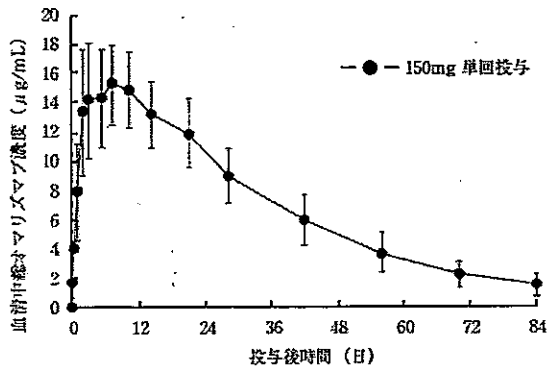
15. 2. 1 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15mg/kg/週以上(幼若動物)及び30mg/kg/週以上(成熟動物)の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与試験の成績

日本人健康成人男子19名（血清中総IgE濃度：32～96IU/mL、体重：50.5～69.8kg）に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。



血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度推移 (平均値±標準偏差)

血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)の薬物動態パラメータ (n=19)

投与量 (mg)	T <sub>max</sub> (日)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (日)	AUC <sub>0-inf</sub> (日・µg/mL)	V <sub>d</sub> /F (L)	CL/F (mL/日)
150	7 [2~14]	16.7 ± 2.7	21.0 ± 3.5	642 ± 134	7.25 ± 1.33	242 ± 45.4

T<sub>max</sub>は中央値[範囲]、その他は平均値±標準偏差

#### 16.1.2 母集団解析の成績

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従って本剤（日本人：75～375mg、外国人：75～600mg）を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された<sup>2)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <気管支喘息>

##### 17.1.1 国内第III相試験（成人）

中等症から重症のアレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群（151例）323L/min、プラセボ群（164例）328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差 [95%信頼区間] は13.19L/min [5.93, 20.46] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった (p (0.001, 投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、%FEV<sub>1.0</sub>が予測値の80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、朝のピークフロ

一のベースライン値は本剤群（70例）308L/min、プラセボ群（91例）301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差 [95%信頼区間] は10.77L/min [1.49, 20.04] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く (p=0.023, 投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)、試験全体での結果とほぼ同様であった<sup>3)</sup>。

副作用発現頻度は本剤群で48.3% (73/151例) であった。主な副作用は、注射部位紅斑22.5% (34/151例)、注射部位そう痒感11.3% (17/151例) であった。

##### 17.1.2 外国第III相試験（成人）

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β<sub>2</sub>刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治療薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比 [95%信頼区間] は0.738 [0.552, 0.998] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった (p=0.042, 投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析) <sup>4)</sup>。

副作用発現頻度は本剤群で11.8% (29/245例) であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各1.2% (3/245例) であった。

##### 17.1.3 国内第III相試験（小児）

最重症持続型の小児（6～15歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬 (>200µg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者) を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治療薬投与期間（24週間）終了時の血清中遊離IgE濃度 (ng/mL) の幾何平均 [95%信頼区間] は15.551 [13.844, 17.469] と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、ベースライン

（試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の2.99回/患者・年に対して治療薬投与期間（24週間）では0.92回/患者・年であった。

副作用発現頻度は26.3% (10/38例) であった。主な副作用は、頭痛10.5% (4/38例)、注射部位疼痛7.9% (3/38例)、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各5.3% (2/38例) であった<sup>5)</sup> (小児承認時までの集計)。

##### 17.1.4 外国第III相試験（小児）

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬 (>200µg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) 単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比 [95%

信頼区間]は0.693 [0.553, 0.903] (p=0.007)、治験薬投与期間(52週間)あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群(384例)0.78回、プラセボ群(192例)1.36回、群間比[95%信頼区間]は0.573 [0.453, 0.725] (p<0.001)と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった(投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析)。

吸入ステロイド薬(>200µg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量)及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある(毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす)という条件に合致する部分集団(効能・効果に合致する部分集団)においては、吸入ステロイド薬固定期間(24週間)あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群(111例)0.73回、プラセボ群(48例)1.15回、群間比[95%信頼区間]は0.638 [0.421, 0.966] (p=0.034)、治験薬投与期間(52週間)あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群(111例)1.29回、プラセボ群(48例)2.38回、群間比[95%信頼区間]は0.541 [0.366, 0.799] (p=0.002)と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く(投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析)、試験全体での結果とほぼ同様であった。

副作用発現頻度は、本剤群で6.9%(29/421例)であった。主な副作用は、頭痛1.7%(7/421例)、紅斑1.4%(6/421例)であった<sup>6,7)</sup>。

## <季節性アレルギー性鼻炎>

### 17.1.5国内第III相試験

既存治療で鼻症状が効果不十分な12歳以上のスギ花粉症患者(前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口アレルギー性鼻炎治療薬<sup>※1</sup>剤以上を投与してもくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の鼻症状スコア<sup>※※</sup>が3点以上の重症又は最重症の患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、161例に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩に上乗せ投与した。本剤投与期間は12週間であり、フェキソフェナジン塩酸塩は12週間を通して投与し、このうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。症状ピーク期<sup>※※※</sup>のNasal Symptom Score<sup>※※※</sup>(平均値±標準偏差)は、本剤群が3.65±1.56、プラセボ群が4.70±2.18であり、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。投与群間差(本剤群-プラセボ群、最小二乗平均値[95%CI])は-1.03 [-1.44, -0.62]であり、投与群間に有意な差が認められた(p<0.001)。[7.6, 15.1.5参照]

※第2世代ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジンD<sub>2</sub>・トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗薬  
 ※※くしゃみ(0~4点)、鼻汁(0~4点)、及び鼻閉(0~4点)  
 ※※※鼻噴霧用ステロイド併用期間の70%以上を含む、又は症状ピーク期の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む、のいずれかを満たす1日のNasal symptom scoreの平均値の累積値が最大となる3週間以上の最短期間(2018年2月23日~3月24日)。

※※※鼻症状スコアの合計(0~12点)

副作用発現頻度は本剤群で1.2%(2/161例)であった。主な副作用は、AST増加2例(1.2%)であった<sup>8)</sup>。

## <特発性の慢性蕁麻疹>

### 17.1.6国際共同第III相試験

既存治療で効果不十分な12歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者(ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬で効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、218例(日本人105例)に本剤をヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬に上乗せ投与した。

プラセボ又は本剤150mg<sup>※)</sup>又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア<sup>※</sup>のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア<sup>※※</sup>のベースラインからの変化量及びUAS7<sup>※※※</sup>が0(以下、UAS7=0)となった患者の割合を次表に示す。[7.7, 15.1.6参照]

(注)本剤の承認された用法及び用量は1回300mgである。)

※1週間のそう痒スコア(1日0-3)を累計したスコア。

※※1週間の膨疹スコア(1日0-3)を累計したスコア。

※※※7-day Urticaria Activity Score: 1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

	300mg群	150mg群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]、p値	
				300mg群	150mg群
全体集団					
週間そう痒スコア	-10.22 (73例)	-8.80 (70例)	-6.51 (74例)	-3.70 [-5.31, -2.10] p<0.001 <sup>a)</sup>	-2.29 [-3.92, -0.65] p=0.006 <sup>a)</sup>
週間膨疹スコア	-12.17 (73例)	-10.04 (70例)	-7.41 (74例)	-4.76 [-6.84, -2.67] <sup>a)</sup>	-2.63 [-4.75, -0.50] <sup>a)</sup>
UAS7=0 達成割合	35.6% (26/73例)	18.6% (13/70例)	4.1% (3/74例)		
日本人部分集団					
週間そう痒スコア	-9.54 (35例)	-7.29 (34例)	-5.17 (36例)	-4.37 [-6.77, -1.97] <sup>a)</sup>	-2.12 [-4.54, 0.30] <sup>a)</sup>
週間膨疹スコア	-12.06 (35例)	-8.36 (34例)	-5.77 (36例)	-6.29 [-9.41, -3.17] <sup>a)</sup>	-2.59 [-5.74, 0.55] <sup>a)</sup>
UAS7=0 達成割合	31.4% (11/35例)	11.8% (4/34例)	2.8% (1/36例)		

a) 国、投与群、週、投与群と週との交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデルを用いて検定。

b) 国、投与群、週、投与群と週との交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

c) 投与群、週、投与群と週との交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。  
 副作用発現頻度は、300mg群で9.6%(7/73例)、150mg群で8.5%(6/71例)であった。主な副作用は、頭痛300mg群2.7%(2/73例)、150mg群1.4%(1/71例)、鼻咽頭炎300mg群1.4%(1/73例)、150mg群1.4%(1/71例)であった<sup>9)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1作用機序

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体(FcεRI)の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

### 18.2IgEに対する阻害作用

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない<sup>3,10,11)</sup>。

### 18.3ヒスタミン遊離に対する効果

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された<sup>12)</sup>。

#### 18. 4気道収縮に対する効果

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された<sup>12,13)</sup>。

#### 18. 5気道過敏性に対する効果

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した<sup>14)</sup>。

#### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オマリズマブ（遺伝子組換え）

Omalizumab（Genetical Recombination）

分子量：約149,000

本質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体由来する軽鎖（C<sub>1048</sub>H<sub>1609</sub>N<sub>278</sub>O<sub>350</sub>S<sub>6</sub>；分子量：23,895.03）と重鎖（C<sub>2204</sub>H<sub>3389</sub>N<sub>588</sub>O<sub>673</sub>S<sub>15</sub>；分子量：49,372.00）をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

#### 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 22. 包装

<ゾレア皮下注用75mg> [1バイアル]

<ゾレア皮下注用150mg> [1バイアル]

#### 23. 主要文献

- 1) 社内資料：薬物動態試験 [20090677]
- 2) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2.3） [20133898]
- 3) Ohta, K. et al.: *Respirology* 2009;14(8):1156-1165 [20100362]
- 4) Humbert, M. et al.: *Allergy* 2005;60(3):309-316 [20083599]
- 5) 社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験（B1301試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20133996]
- 6) Lanier, B. et al.: *J Allergy Clin. Immunol.* 2009;124(6):1210-1216 [20132382]
- 7) 社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験（IA05試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20133997]
- 8) 社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301試験）（2019年XX月XX日承認、CTD2.7.6-4.1.1）
- 9) 社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験（E2306試験）（2017年3月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20170085]
- 10) 社内資料：薬理試験（阻害様式） [20090915]
- 11) 社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） [20090916]
- 12) Fahy, J. V. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155(6):1828-1834 [20083589]
- 13) Zielen, S. et al.: *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(1):102-110 [20132833]
- 14) Boulet, L. P. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155(6):1835-1840 [20083590]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

**NOVARTIS DIRECT**

**0120-003-293**

受付時間：月～金 9:00～17:30  
（祝祭日及び当社休日を除く）

[www.novartis.co.jp](http://www.novartis.co.jp)

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 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

20xx年xx月改訂（第1版）

貯法：2～8℃に保存 [20. 参照]

有効期間：18ヵ月

**気管支喘息治療剤**  
**季節性アレルギー性鼻炎治療剤**  
**慢性蕁麻疹治療剤**  
 （ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤）  
**オマリズマブ（遺伝子組換え）注射剤**  
 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品  
 （注意—医師等の処方箋により使用すること）  
**ゾレア®皮下注 75mg シリンジ**  
**ゾレア®皮下注 150mg シリンジ**  
**Xolair® for s.c. injection syringe**

日本標準商品分類番号

87229、87449

	75mg	150mg
承認番号	23100AMX 00313000	22300AMX 00312000
販売開始	2019年6月	2019年6月

 NOVARTIS

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ゾレア皮下注用75mg	ゾレア皮下注用150mg
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え） 75.0mg	オマリズマブ（遺伝子組換え） 150.0mg
添加剤	(1シリンジ0.5mL中) L-アルギニン塩酸塩 21.05mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.17mg L-ヒスチジン 0.68mg ポリソルベート20 0.20mg	(1シリンジ1.0mL中) L-アルギニン塩酸塩 42.10mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.34mg L-ヒスチジン 1.37mg ポリソルベート20 0.40mg

本剤の有効成分であるオマリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ（遺伝子組換え）の製造工程において、ブタペプトン（胃）を使用している。

### 3.2 製剤の性状

販売名	ゾレア皮下注75mgシリンジ	ゾレア皮下注150mgシリンジ
性状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.8～6.2	
浸透圧	390～470mmol/kg	

## 4. 効能又は効果

- 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
- 季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）
- 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### <気管支喘息>

- 5.1 高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。  
 症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

### 成人の場合

- ・喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV<sub>1.0</sub>が予測正常値に対し80%未満）
- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週1回以上夜間症状が観察される

### 小児の場合

- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週1回以上夜間症状が観察される
- ・週1回以上日常生活が障害される

### <季節性アレルギー性鼻炎>

5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬に追加して投与すること。 [17.1.5参照]

- ・原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示す
- ・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた
- ・体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす

### <特発性の慢性蕁麻疹>

5.3 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。

## 6. 用法及び用量

### <気管支喘息>

通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

### <季節性アレルギー性鼻炎>

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表 (1回投与量)

4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150
≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600~700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700~800										
>800~900										
>900~1,000										
>1,000~1,100										
>1,100~1,200										
>1,200~1,300										
>1,300~1,500										

4週間毎投与の表に該当しない場合には  
2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150
≥30~100										
>100~200										
>200~300										375 mg
>300~400									450 mg	525 mg
>400~500							375 mg	375 mg	525 mg	600 mg
>500~600						375 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>600~700		225 mg			375 mg	450 mg	450 mg	525 mg		
>700~800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg		
>800~900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg			
>900~1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg				
>1,000~1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg					
>1,100~1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
>1,200~1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg						
>1,300~1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg						

2週間毎投与の表に該当しない場合には  
4週間毎投与の表に従い投与すること

投与不可

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008mg/kg/[IU/mL]以上 (2週間間隔皮下投与時) 又は0.016mg/kg/[IU/mL]以上 (4週間間隔皮下投与時) となるよう投与量が設定されている。

<特発性の慢性蕁麻疹>

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ (遺伝子組換え) として1回300mgを4週間毎に皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関する注意

<気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎>

7.1 投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。

7.2 本剤投与中に大幅に体重が増加変化した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、

投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。

7.3 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合がありますので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。[12.参照]

7.4 本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

<気管支喘息>

7.5 用法及び用量どおり、16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないう注意すること。

<季節性アレルギー性鼻炎>

7.6 本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。[15.1.5、17.1.5参照] また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。[18.2参照]

<特発性の慢性蕁麻疹>

7.7 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、12週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないう注意すること。[15.1.6、17.1.6参照]

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。[11.1.1、15.1.1参照]

8.3 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群) があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化 (肺の浸潤等)、心臓合併症 (心筋炎等)、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。

8.4 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。

8.5 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。

8.6 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因

子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

8. 7本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

<気管支喘息>

- 8. 8本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
- 8. 9本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- 8. 10長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

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ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス由来）を含む。

9. 5妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。

9. 6授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

9. 7小児等

<気管支喘息>

- 9. 7. 1低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9. 7. 26歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

<季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹>

- 9. 7. 3低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

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

11. 1重大な副作用

- 11. 1. 1ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等があらわれることがある。本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。[8. 2、15. 1. 1参照]

11. 2 その他の副作用

	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	—	鼻咽頭炎	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染
血液	—	—	血小板数減少	出血
神経系障害	—	頭痛	傾眠、めまい	錯感覚、失神
血管障害	—	—	潮紅	起立性低血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害	—	—	—	咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫
胃腸障害	—	—	消化不良、悪心	下痢、上腹部痛
過敏症	—	蕁麻疹	そう痒症、発疹	血管浮腫、血清病 <sup>*)</sup>
皮膚	—	—	—	光線過敏、脱毛
筋骨格系	—	—	四肢痛、筋骨格痛	関節痛、筋痛、関節腫脹
全身障害	—	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱、けん怠感	体重増加、インフルエンザ様疾患
注射部位	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛	そう痒感、疼痛、出血、熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感	—

注) III型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の発疹）、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。[7.3参照]

14. 適用上の注意

14. 1薬剤投与前の注意

- 14. 1. 1投与量が150mgを超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のシリンジを使用する。
- 14. 1. 2投与する約20分前に冷蔵庫から取り出し、外箱に入れたまま室温に戻すこと。
- 14. 1. 3針ガードで針が覆われてしまうのを防ぐため、使用前に針ガード作動クリップに触れないこと。

投与液量一覧表

オマリズマブ (遺伝子組換)	必要シリンジ数の例 (組み合わせはこの限りではない)	総投与液量
-------------------	-------------------------------	-------

え) 投与量	75mgシリンジ	150mgシリンジ	
75mg	1本	—	0.5mL
150mg	—	1本	1.0mL
225mg	1本	1本	1.5mL
300mg	—	2本	2.0mL
375mg	1本	2本	2.5mL
450mg	—	3本	3.0mL
525mg	1本	3本	3.5mL
600mg	—	4本	4.0mL

14. 2薬剤投与時の注意

- 14. 2. 1外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 14. 2. 2投与直前に開封すること。
- 14. 2. 31回につき1.0mL (150mg) を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。
- 14. 2. 41回使用の製剤であるため、使用後は再使用せず廃棄すること。

15. その他の注意

15. 1臨床使用に基づく情報

- 15. 1. 1国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で0.1% (7例/5,367例)、小児で0.2% (1例/624例)であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち約30%は本剤投与2時間以降に発現していた。 [8. 2、11. 1. 1参照]
- 15. 1. 2悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年 (14例/3,382人・年)、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年 (11例/2,474人・年)であった (発現頻度比: 0.93 [95%信頼区間: 0.39、2.27])。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年 (295件/18,426人・年)、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年 (190件/9,963人・年)であった (発現頻度比: 0.84 [95%信頼区間: 0.62、1.13])。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者 (例: 高齢者、喫煙者) に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。
- 15. 1. 3動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年 (5例/1,856人・年)、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年 (4例/1,680人・年)であった (発現頻度比: 1.13 [95%信頼区間: 0.24、5.71])。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年 (115件/15,286人・

年)、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年 (51件/9,963人・年)であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32 [95%信頼区間: 0.91、1.91]であった。

- 15. 1. 4気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 15. 1. 5スギ花粉症患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を対象として12週間の期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 [7. 6、17. 1. 5参照]
- 15. 1. 6特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を含む臨床試験で12週間、海外の成人及び12歳以上の小児の臨床試験で最長24週間実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 [7. 7、17. 1. 6参照]
- 15. 1. 7本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

15. 2非臨床試験に基づく情報

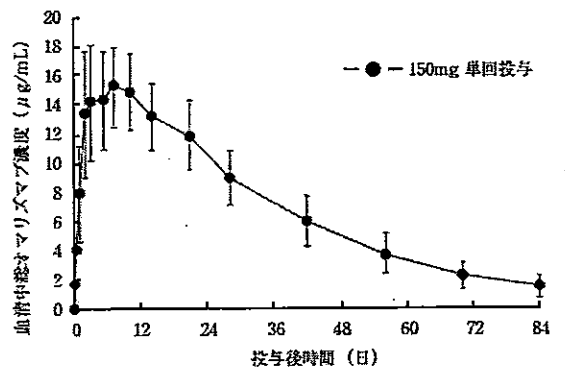
- 15. 2. 1動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カンクイザルでは15mg/kg/週以上 (幼若動物) 及び30mg/kg/週以上 (成熟動物) の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週以上の群で血小板数の減少が報告されている。

16. 薬物動態

16. 1血中濃度

16. 1. 1単回投与試験の成績

日本人健康成人男子19名 (血清中総IgE濃度: 32~96IU/mL、体重: 50.5~69.8kg) に、オマリズマブ (遺伝子組換え) 150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) 濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。



血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) の薬物動態パラメータ (n=19)

投与量 (mg)	T <sub>max</sub> (日)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (日)	AUC <sub>0-∞</sub> (B·µg/mL)	V <sub>d</sub> /F (L)	CL/F (mL/日)
150	~2	~16	~30	~100	~10	~10

投与量 (mg)	T <sub>max</sub> (日)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (日)	AUC <sub>0-inf</sub> (日・μg /mL)	V <sub>d</sub> /F (L)	CL/F (mL/日)
150	7 [2~14]	16.7 ±2.7	21.0 ±3.5	642 ±134	7.25 ±1.33	242 ±45.4

T<sub>max</sub>は中央値[範囲]、その他は平均値±標準偏差

### 16.1.2母集団解析の成績

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従ってオマリズマブ（遺伝子組換え）（日本人：75～375mg、外国人：75～600mg）を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された<sup>2)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1有効性及び安全性に関する試験

#### <気管支喘息>

#### 17.1.1国内第III相試験（成人）

中等症から重症のアレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乘せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群（151例）323L/min、プラセボ群（164例）328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差 [95%信頼区間] は13.19L/min [5.93、20.46] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった（ $p < 0.001$ 、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、%FEV<sub>1,0</sub>が予測値の80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群（70例）308L/min、プラセボ群（91例）301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差 [95%信頼区間] は10.77L/min [1.49、20.04] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く（ $p = 0.023$ 、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）、試験全体での結果とほぼ同様であった<sup>3)</sup>。

副作用発現頻度は本剤群で48.3%（73/151例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑22.5%（34/151例）、注射部位そう痒感11.3%（17/151例）であった。

#### 17.1.2外国第III相試験（成人）

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β<sub>2</sub>刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乘せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比 [95%信頼区間] は0.738 [0.552、0.998] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（ $p = 0.042$ 、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析）<sup>4)</sup>。

副作用発現頻度は本剤群で11.8%（29/245例）であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各1.2%（3/245例）であった。

#### 17.1.3国内第III相試験（小児）

最重症持続型の小児（6～15歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乘せ投与した。治験薬投与期間（24週間）終了時の血清中遊離IgE濃度（ng/mL）の幾何平均 [95%信頼区間] は15.551 [13.844、17.469] と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、ベースライン（試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の2.99回/患者・年に対して治験薬投与期間（24週間）では0.92回/患者・年であった。

副作用発現頻度は26.3%（10/38例）であった。主な副作用は、頭痛10.5%（4/38例）、注射部位疼痛7.9%（3/38例）、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各5.3%（2/38例）であった<sup>5)</sup>（小児承認時までの集計）。

#### 17.1.4外国第III相試験（小児）

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（≥200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乘せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比 [95%信頼区間] は0.693 [0.553、0.903]（ $p = 0.007$ ）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比 [95%信頼区間] は0.573 [0.453、0.725]（ $p < 0.001$ ）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比 [95%信頼区間] は0.638 [0.421、0.966]（ $p = 0.034$ ）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比 [95%信頼区間] は0.541 [0.366、0.799]（ $p = 0.002$ ）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった。

副作用発現頻度は、本剤群で6.9% (29/421例) であった。主な副作用は、頭痛1.7% (7/421例)、紅斑1.4% (6/421例) であった<sup>6,7)</sup>。

### <季節性アレルギー性鼻炎>

#### 17.1.5国内第III相試験

既存治療で鼻症状が効果不十分な12歳以上のスギ花粉症患者（前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口アレルギー性鼻炎治療薬<sup>※1</sup>剤以上を投与してもくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の鼻症状スコア<sup>※※</sup>が3点以上の重症又は最重症の患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、161例に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩に上乗せ投与した。本剤投与期間は12週間であり、フェキソフェナジン塩酸塩は12週間を通して投与し、このうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。症状ピーク期<sup>※※※</sup>のNasal Symptom Score<sup>※※※</sup>（平均値±標準偏差）は、本剤群が3.65±1.56、プラセボ群が4.70±2.18であり、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。投与群間差（本剤群-プラセボ群、最小二乗平均値[95%CI]）は-1.03 [-1.44, -0.62] であり、投与群間に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。[7.6, 15.1.5参照]

<sup>※</sup>第2世代ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジンD<sub>2</sub>・トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗薬  
<sup>※※</sup>くしゃみ (0~4点)、鼻汁 (0~4点)、及び鼻閉 (0~4点)  
<sup>※※※</sup>鼻噴霧用ステロイド併用期間の70%以上を含む、又は症状ピーク期の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む、のいずれかを満たす1日のNasal symptom scoreの平均値の累積値が最大となる3週間以上の最短期間 (2018年2月23日~3月24日)。

<sup>※※※</sup>鼻症状スコアの合計 (0~12点)

副作用発現頻度は本剤群で1.2% (2/161例) であった。主な副作用は、AST増加2例 (1.2%) であった<sup>8)</sup>。

### <特発性の慢性蕁麻疹>

#### 17.1.6国際共同第III相試験

既存治療で効果不十分な12歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者（ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬で効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、218例（日本人105例）に本剤をヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬に上乗せ投与した。

プラセボ又は本剤150mg<sup>※1</sup>又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア<sup>※</sup>のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア<sup>※※</sup>のベースラインからの変化量及びUAS7<sup>※※※</sup>が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。[7.7, 15.1.6参照]

（注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgである。）

<sup>※</sup>1週間のそう痒スコア（1日0-3）を累計したスコア。

<sup>※※</sup>1週間の膨疹スコア（1日0-3）を累計したスコア。

<sup>※※※</sup>7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

	300mg群	150mg群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]、p値	
				300mg群	150mg群
全体集団					
週間そう痒スコア	-10.22 (73例)	-8.80 (70例)	-6.51 (74例)	-3.70 [-5.31, -2.10] p<0.001 <sup>9)</sup>	-2.29 [-3.92, -0.65] p=0.006 <sup>9)</sup>

週間膨疹スコア	-12.17 (73例)	-10.04 (70例)	-7.41 (74例)	-4.76 [-6.84, -2.67] <sup>9)</sup>	-2.63 [-4.75, -0.50] <sup>9)</sup>
UAS7=0 達成割合	35.6% (26/73例)	18.6% (13/70例)	4.1% (3/74例)		
日本人部分集団					
週間そう痒スコア	-9.54 (35例)	-7.29 (34例)	-5.17 (36例)	-4.37 [-6.77, -1.97] <sup>9)</sup>	-2.12 [-4.54, 0.30] <sup>9)</sup>
週間膨疹スコア	-12.06 (35例)	-8.36 (34例)	-5.77 (36例)	-6.29 [-9.41, -3.17] <sup>9)</sup>	-2.59 [-5.74, 0.55] <sup>9)</sup>
UAS7=0 達成割合	31.4% (11/35例)	11.8% (4/34例)	2.8% (1/36例)		

a) 国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデルを用いて検定。

b) 国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

c) 投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。副作用発現頻度は、300mg群で9.6% (7/73例)、150mg群で8.5% (6/71例) であった。主な副作用は、頭痛300mg群2.7% (2/73例)、150mg群1.4% (1/71例)、鼻咽頭炎300mg群1.4% (1/73例)、150mg群1.4% (1/71例) であった<sup>9)</sup>。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1作用機序

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体 (FcεRI) の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

#### 18.2IgEに対する阻害作用

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない<sup>3,10,11)</sup>。

#### 18.3ヒスタミン遊離に対する効果

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された<sup>12)</sup>。

#### 18.4気道収縮に対する効果

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された<sup>12,13)</sup>。

#### 18.5気道過敏性に対する効果

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した<sup>14)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オマリズマブ（遺伝子組換え）

Omalizumab (Genetical Recombination)

分子量：約149,000

本質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体由来する軽鎖 (C1048H1609N278O350S6；分子量：23,895.03) と重鎖 (C2204H3389N588O673S15；分子量：49,372.00) をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

### 20. 取扱い上の注意

外箱に入れたまま（遮光）の状態、凍結を避けて冷蔵庫（2-8℃）で保管すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

<ゾレア皮下注75mgシリンジ> [1シリンジ]  
<ゾレア皮下注150mgシリンジ> [1シリンジ]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：薬物動態試験 [20090677]
- 2) 社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2.3） [20133898]
- 3) Ohta, K. et al.: *Respirology* 2009;14(8):1156-1165  
[20100362]
- 4) Humbert, M. et al.: *Allergy* 2005;60(3):309-316  
[20083599]
- 5) 社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験（B1301試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1）  
[20133996]
- 6) Lanier, B. et al.: *J Allergy Clin. Immunol.* 2009;124(6):1210-1216 [20132382]
- 7) 社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験（IA05試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1）  
[20133997]
- 8) 社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301試験）（2019年XX月XX日承認、CTD2.7.6-4.1.1）
- 9) 社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験（E2306試験）（2017年3月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20170085]
- 10) 社内資料：薬理試験（阻害様式） [20090915]
- 11) 社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） [20090916]
- 12) Fahy, J. V. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155(6):1828-1834 [20083589]
- 13) Zielen, S. et al.: *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(1):102-110 [20132833]
- 14) Boulet, L. P. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155(6):1835-1840 [20083590]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30  
（祝祭日及び当社休日を除く）

[www.novartis.co.jp](http://www.novartis.co.jp)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売（輸入）

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
87 3999

貯法: 2~8℃で保存  
有効期間: 24ヵ月

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤  
イクセキズマブ（遺伝子組換え）注射液

# トルツ®皮下注 80mg オートインジェクター

# トルツ®皮下注 80mg シリンジ

Taltz® Subcutaneous Injection Autoinjectors  
Taltz® Subcutaneous Injection Syringes

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	22800AMX00440	22800AMX00439
販売開始	2016年11月	

## 1. 警告

（効能共通）

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.2、15.1.2参照]

### 1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、9.1.1、11.1.1参照]

（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身治療（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

（強直性脊椎炎）

1.4 本剤の治療を開始する前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の適用を十分に勘案すること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

[1.1、8.2、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
有効成分	1シリンジ中 イクセキズマブ (遺伝子組換え) 80mg	
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	5.11mg
	無水クエン酸	0.51mg
	塩化ナトリウム	11.69mg
	ポリソルベート80	0.30mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液(注射剤)	
pH	5.3~6.1	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.3~1.6	

### 4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎

### 5. 効能又は効果に関連する注意

（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）

- 5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
- ・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
  - ・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者
- （強直性脊椎炎）
- 5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

### 6. 用法及び用量

（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）

通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。

なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。

（強直性脊椎炎）

通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

（効能共通）

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）

7.3 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に

注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、9.1.1参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。

自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、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、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

## 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 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

症状を悪化させるおそれがある。[1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

#### 9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

#### 9.1.3 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。

### 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。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### \*11.1.1 重篤な感染症（0.4%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.2、2.1、9.1.1参照]

#### 11.1.2 重篤な過敏症反応（0.1%）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

#### 11.1.3 好中球数減少（0.5%）

#### \*11.1.4 炎症性腸疾患（0.4%）

[9.1.3参照]

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満
感染症		上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染)、白癬感染	口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ
呼吸器			口腔咽頭痛
消化器			悪心
皮膚			蕁麻疹
注射部位	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛等)		

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。

### 14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点に注意すること。

- 注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。
- 160mgを投与する場合は80mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1.1 免疫原性

(1) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した12週までに患者の9.0% (103/1150例) に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12週までイキセキズマブを投与され、レスポナー（12週時にsPGAスコアが0又は1の患者）と判断された患者のうち、再割り付け後、12週以降に80mgを4週間隔で投与した患者の17.3% (57/330例) に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1% (25/2293例) に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。

(2) 日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イキセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0% (10/91例) に認められたが、中和抗体は確認されなかった。

(3) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9% (84/606例) に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1% (6/606例) に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

\* (4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した16週までに患者の5.2% (10/194

例)に抗イキセキズマブ抗体が認められた。1.5% (3/194例)に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

### 15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

(1) 乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果(延べ投与例数:4204例、総曝露期間:4729.7人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍(非黒色腫瘍を除く、以下同様)の発現率は、0.5/100人年(発現割合:0.5%、23/4204例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率(1.14/100人年[95%信頼区間:1.07, 1.20])と同程度であった<sup>1)</sup>。非黒色腫瘍の発現率は、0.5/100人年(発現割合:0.5%、23/4204例)であった。

(2) 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果(延べ投与例数:641例、総曝露期間:749.6人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年(発現割合:0.5%、3/641例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率(1.05/100人年[95%信頼区間:0.94, 1.17])と同程度であった<sup>2)</sup>。非黒色腫瘍の発現は認められなかった。

[1.1, 8.5参照]

\*15.1.3 尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。外国人乾癬患者に本剤160mgを皮下投与したとき、血中イキセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した<sup>3)</sup>。

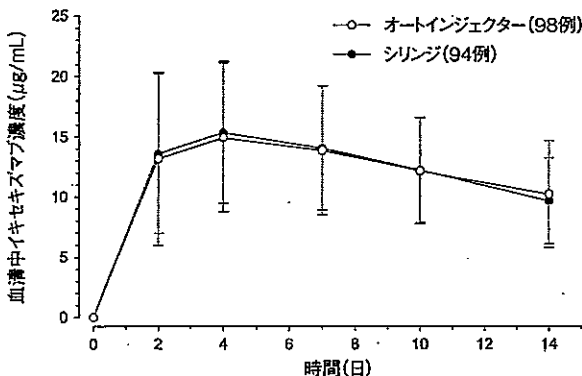


図1) 外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血中濃度推移(平均値±標準偏差)

表1) 外国人乾癬患者にイキセキズマブ160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	オートインジェクター	シリンジ
例数	98	94
C <sub>max</sub> (µg/mL)	14.8 (46)	15.0 (45)
C <sub>14days</sub> (µg/mL)	9.22 (51)	8.98 (40)
t <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (day)	4.00 (1.88-14.01)	3.97 (1.88-13.96)
AUC <sub>(0-14days)</sub> (µg·day/mL)	154 (44)	157 (41)

幾何平均値(変動係数%)

注1) 中央値(最小値-最大値)

#### \*16.1.2 反復投与

日本人乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔、12週以降、80mgを4週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は表2のとおりであった<sup>4)</sup>。

表2) 日本人乾癬患者におけるイキセキズマブ濃度

	2週C <sub>pre</sub>	12週C <sub>pre</sub>	52週C <sub>pre</sub>
全体集団	8.69 (46.7)[24]	9.35 (44.6)[26]	2.57 (66.2)[12]
尋常性乾癬(関節症性乾癬を含む)	8.18 (47.7)[19]	9.43 (41.0)[20]	2.57 (70.2)[11]
関節症性乾癬	4.94 (41.0)[5]	8.04 (40.6)[6]	2.23 (-)[2]
膿疱性乾癬	13.3 (-)[2]	13.4 (-)[2]	-
乾癬性紅皮症	9.67 (32.7)[3]	7.49 (66.9)[4]	2.60 (-)[1]

C<sub>pre</sub>:投与前値(µg/mL)

幾何平均値(変動係数%)(例数)

日本人乾癬患者(9例)に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの定常状態(投与24週時)のトラフ濃度の幾何平均値(変動係数%)は11.4µg/mL(61%)であった<sup>5)</sup>。

強直性脊椎炎患者(42例)に本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態(投与16週時)のトラフ濃度の幾何平均値(変動係数%)は3.48µg/mL(57%)であった<sup>6)</sup>。

### 16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスは0.0161L/hr、分布容積は7.11L、半減期は約13日と推定された<sup>7)</sup>。局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与10~12週時の薬物動態パラメータの推定値は、表3のとおりであった<sup>8)</sup>。

表3) 母集団薬物動態解析から得られた推定値

	国際共同試験		国内臨床試験
	日本人	外国人	日本人
例数	9	424	91
C <sub>max</sub> (µg/mL)	14.9 (25.4)	14.4 (34.0)	17.1 (27.8)
AUC <sub>(0-14days)</sub> (µg·day/mL)	164 (27.7)	164 (41.5)	195 (31.5)
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	8.04 (34.8)	8.49 (59.3)	10.1 (39.1)
t <sub>1/2</sub> <sup>注2)</sup> (days)	11.4 (6.40-13.4)	13.2 (0.410-44.0)	12.2 (5.58-28.5)

幾何平均値(変動係数%)

注2) 中央値(最小値-最大値)

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

#### 17.1.1 国際共同第III相二重盲検比較試験(UNCOVER-1)

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例(局面型皮疹の病変が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASIスコアが12以上。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬患者3例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ(遺伝子組換え)160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔<sup>注4)</sup>で皮下投与した(導入投与期間:0~12週時)。導入投与期間(0~12週時)でイキセキズマブを投与され、レスポンス(12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者)と判断された患者を、12週時にイキセキズマブ80mg 4週間隔投与群、80mg 12週間隔投与群<sup>注4)</sup>、プラセボ投与群のいずれかに1:1:1の比率で再無作為化投与した(維持投与期間:12~60週時)。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上又は100%改善した患者の割合(以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100)を表1に示す。本剤投与群における12週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。再割り付け群の60週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100についても、同様の結果が認められた(表2参照)<sup>9),10)</sup>。

表1) 12週後のPASI 75、90、100達成率<sup>注1)</sup>

		本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与 <sup>注4)</sup>	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 <sup>注3)</sup>	
					2週間隔投与	4週間隔投与
					全体集団	PASI 75
	PASI 90	70.9% (307/433例)	64.6% (279/432例)	0.5% (2/431例)	70.4% [66.1%, 74.8%] <0.001	64.1% [59.6%, 68.7%] <0.001
	PASI 100	35.3% (153/433例)	33.6% (145/432例)	0% (0/431例)	35.3% [30.8%, 39.8%] <0.001 <sup>注3)</sup>	33.6% [29.1%, 38.0%] <0.001 <sup>注3)</sup>
日本人集団	PASI 75	100% (8/8例)	75.0% (9/12例)	0% (0/13例)	100% [100%, 100%] —	75.0% [50.5%, 99.5%] —
	PASI 90	75.0% (6/8例)	58.3% (7/12例)	0% (0/13例)	75.0% [45.0%, 100%] —	58.3% [30.4%, 86.2%] —
	PASI 100	37.5% (3/8例)	33.3% (4/12例)	0% (0/13例)	37.5% [4.0%, 71.0%] —	33.3% [6.7%, 60.0%] —

注1) PASIにおける欠測値は、ノンレスポンス者として取り扱った(Non-responder imputation, NRI)。

注2) 投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴(効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が3種類以上・3種類未満)及び体重(100kg以上・100kg未満)を説明変数としたロジスティック回帰モデル(全体集団のみ)

注3) ロジスティック回帰モデルでp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率計算を用いた。

注4) 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

表2) 60週後のPASI 75、90、100達成率<sup>注5)</sup>

		本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差
				[95%信頼区間]
全体集団	PASI 75	77.7% (178/229例)	8.8% (20/226例)	68.9% [62.3%, 75.4%]
	PASI 90	70.7% (162/229例)	4.4% (10/226例)	66.3% [59.8%, 72.8%]
	PASI 100	52.0% (119/229例)	2.7% (6/226例)	49.3% [42.5%, 56.1%]
日本集団	PASI 75	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]
	PASI 90	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]
	PASI 100	60.0% (3/5例)	0% (0/6例)	60.0% [17.1%, 100%]

注5) PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った(Non-responder imputation, NRI)。

導入投与期間における有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与及びプラセボでそれぞれ59.4%及び48.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.4%及び1.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ2.3%及び1.4%であった。本剤2週間隔投与における主な副作用は、注射部位反応40例(9.2%)、注射部位紅斑27例(6.2%)であった。

表3) 導入投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	59.4% (257/433例)	48.7% (210/431例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.4% (6/433例)	1.2% (5/431例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	2.3% (10/433例)	1.4% (6/431例)

維持投与期間における本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与の有害事象の発現頻度は79.8%、重篤な有害事象の発現頻度は5.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.4%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎7例(5.9%)、注射部位反応4例(3.4%)であった。

表4) 維持投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	79.8% (95/119例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.9% (7/119例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.4% (4/119例)

17.1.2 国際共同第III相二重盲検比較試験 (IXORA-P)

中等症又は重症の局面型皮膚疹を有する乾癬患者1227例(局面型皮膚疹の病変が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASIスコアが12以上。うち、関節症性乾癬患者210例、日本人乾癬患者16例を含む)を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イクセキズマブ(遺伝子組換え)160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔、4週間隔、又は2週間隔への投与間隔短縮が可能な4週間隔で皮下投与した(治験薬投与期間:0~52週)。

本剤2週間隔投与群における52週後のsPGAスコアが0又は1である患者の割合(以下、sPGA(0又は1))、PASI 75、PASI 90及びPASI 100を表5に示す<sup>11)</sup>。

表5) 52週後の各評価指標の達成率<sup>注6)</sup>

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
本剤2週間隔投与	78.6% (480/611例)	85.9% (525/611例)	79.5% (486/611例)	59.7% (365/611例)

注6) sPGA(0又は1)、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った(Non-responder imputation, NRI)。

12週時でノンレスポンドー(sPGAスコアが2以上の被験者)と判断された患者の本剤2週間隔投与群におけるsPGA(0又は1)、PASI 75、PASI 90及びPASI 100達成率を表6に示す<sup>12)</sup>。

表6) 12週時でノンレスポンドーと判断された患者の各評価指標の達成率(本剤2週間隔投与)<sup>注7)</sup>

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
12週	0% (0/96例)	61.5% (59/96例)	15.6% (15/96例)	0% (0/96例)
16週	43.8% (42/96例)	75.0% (72/96例)	41.7% (40/96例)	4.2% (4/96例)
52週	63.5% (61/96例)	81.3% (78/96例)	63.5% (61/96例)	31.3% (30/96例)

注7) sPGA(0又は1)、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った(Non-responder imputation, NRI)。

本剤2週間隔投与群における52週までの有害事象の発現頻度は74.2%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.1%であった。主

な副作用は、注射部位反応46例(7.6%)、注射部位紅斑18例(3.0%)であった。

表7) 52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	74.2% (452/609例)	79.7% (247/310例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.3% (32/609例)	5.2% (16/310例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.1% (19/609例)	1.9% (6/310例)

17.1.3 国内第III相非盲検長期投与試験 (UNCOVER-J)

中等症又は重症の局面型皮膚疹を有する乾癬患者(尋常性乾癬、関節症性乾癬を含む)、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬(汎発性)患者計91例を対象とした52週間非盲検長期投与試験を実施した。イクセキズマブ(遺伝子組換え)160mg初回投与後、80mgを12週まで2週間隔で投与し、12週以降52週まで4週間隔で投与した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における12週後の全般改善度が「消失」又は「改善」の割合はそれぞれ100%(8/8例)、100%(5/5例)であった。その効果は52週後まで持続し、それぞれ100%(8/8例)、100%(5/5例)であった。関節症性乾癬患者における12週後及び52週後のACR20改善率<sup>注8)</sup>は、それぞれ80.0%(4/5例)、100.0%(5/5例)であった<sup>13),14)</sup>。

注8) ACR20における欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った(Non-responder imputation, NRI)。

52週までの有害事象の発現頻度は86.8%、重篤な有害事象の発現頻度は3.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.3%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎8例(8.8%)、注射部位反応7例(7.7%)であった。

表8) 52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	86.8% (79/91例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)

17.1.4 国際共同第III相二重盲検比較試験 (SPIRIT-P1)

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者417例(腫脹関節及び疼痛関節数がそれぞれ3関節以上。日本人12例を含む)を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ(遺伝子組換え)160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔<sup>注9)</sup>で24週まで皮下投与した。本剤投与群における12週後及び24週後のACR20改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった<sup>15)</sup>。

表9) 12週後及び24週後のACR20改善率<sup>注9)</sup>

	本剤2週間隔投与 <sup>注12)</sup>	本剤4週間隔投与 <sup>注12)</sup>	プラセボ	プラセボとの差	
				[95%信頼区間]	p値 <sup>注10)</sup>
				2週間隔投与	4週間隔投与
12週	60.2% (62/103例)	57.0% (61/107例)	31.1% (33/106例)	29.1% [16.1%, 42.0%] <0.001	25.9% [13.0%, 38.7%] <0.001
24週	62.1% (64/103例)	57.9% (62/107例)	30.2% (32/106例)	31.9% [19.1%, 44.8%] <0.001	27.8% [15.0%, 40.6%] <0.001

注9) ACR20における欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った(Non-responder imputation, NRI)。

注10) 投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手足及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score, mTSS)で評価した結果、イクセキズマブ投与群(2週間隔投与群及び4週間隔投与群)のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。

表10) 24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

	2週間隔投与 <sup>注12)</sup>	4週間隔投与 <sup>注12)</sup>	プラセボ
ベースライン(平均値±標準偏差) (例数)	15.2±28.85 (98)	19.2±32.68 (100)	17.6±28.62 (94)
24週(平均値±標準偏差) (例数)	14.4±30.71 (80)	16.7±28.65 (76)	17.2±24.53 (59)
変化量(平均値±標準偏差) (例数)	0.1±0.57 (85)	0.1±0.85 (82)	0.5±1.10 (61)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値 <sup>注11)</sup>	-0.41 [-0.63, -0.19] <0.001	-0.33 [-0.55, -0.10] 0.004	—

注11) 投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

24週までの有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.7%、66.4%及び47.2%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.9%、5.6%及び1.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ3.9%、1.9%

及び1.9%であった。主な副作用は、本剤2週間隔投与では注射部位反応15例(14.7%)、注射部位紅斑13例(12.7%)、本剤4週間隔投与では注射部位反応12例(11.2%)、注射部位紅斑7例(6.5%)であった。

表11) 24週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与 <sup>注12)</sup>	本剤4週間隔投与 <sup>注12)</sup>	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.7% (67/102例)	66.4% (71/107例)	47.2% (50/106例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.9% (3/102例)	5.6% (6/107例)	1.9% (2/106例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.9% (4/102例)	1.9% (2/107例)	1.9% (2/106例)

注12) 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160mgを皮下投与し、2週間後から12週間までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

〔強直性脊椎炎〕

\*17.1.5 国際共同第III相二重盲検比較試験 (COAST-V)

非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) 治療で効果不十分又は不耐容であった生物学的製剤による治療歴のない強直性脊椎炎患者341例(日本人7例を含む)を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ(遺伝子組換え) 80mg又は160mg<sup>注13)</sup>を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔<sup>注13)</sup>又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群(初回投与80mgと160mgの併合)における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計的に有意に高かった<sup>注14)</sup>。

注13) 本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表12) 16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率(ITT集団、NRI)

	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比 <sup>注14)</sup> [95%信頼区間] 調整p値 <sup>注14),注15)</sup>
ASAS40	48.1% (39/81例)	18.4% (16/87例)	4.45 [2.20, 9.03] p<0.001
ASAS20	64.2% (52/81例)	40.2% (35/87例)	2.78 [1.48, 5.24]

注14) 投与群、地域、ベースライン時のCRPを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注15) 試験全体の有意水準は両側5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された(Biom. J. 2011; 53: 894-913, Stat. Med. 2014; 33: 693-713)。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ55.1% (43/78例)及び67.9% (53/78例)であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ42.0%及び39.5%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.2%及び0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はともに0%であった。主な副作用は、注射部位紅斑2例(2.5%)、上気道感染1例(1.2%)であった。

表13) 16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	42.0% (34/81例)	39.5% (34/86例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.2% (1/81例)	0% (0/86例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	0% (0/81例)	0% (0/86例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は71.6%、重篤な有害事象の発現頻度は6.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は1.2%であった。主な副作用は、注射部位紅斑3例(3.7%)、注射部位反応3例(3.7%)、上咽頭炎3例(3.7%)であった。

\*17.1.6 外国第III相二重盲検比較試験 (COAST-W)

NSAIDs及びTNF阻害薬治療で効果不十分又は不耐容であった外国人強直性脊椎炎患者316例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ(遺伝子組換え) 80mg又は160mg<sup>注16)</sup>を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔<sup>注16)</sup>又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計的に有意に高かった<sup>注17)</sup>。

注16) 本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表14) 16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率(ITT 集団、NRI)

	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比 <sup>注17)</sup> [95%信頼区間] 調整p値 <sup>注17),注18)</sup>
ASAS40	25.4% (29/114例)	12.5% (13/104例)	2.41 [1.17, 4.95] p=0.017
ASAS20	48.2% (55/114例)	29.8% (31/104例)	2.20 [1.26, 3.84]

注17) 投与群、地域、ベースライン時のCRP、過去に使用したTNF阻害薬の数を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注18) 試験全体の有意水準は両側5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された(Biom. J. 2011; 53: 894-913, Stat. Med. 2014; 33: 693-713)。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ39.8% (39/98例)及び61.2% (60/98例)であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ64.0%及び49.0%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ3.5%及び4.8%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ8.8%及び1.9%であった。主な副作用は、上気道感染6例(5.3%)、注射部位疼痛4例(3.5%)であった。

表15) 16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	64.0% (73/114例)	49.0% (51/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.5% (4/114例)	4.8% (5/104例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	8.8% (10/114例)	1.9% (2/104例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は86.0%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は12.3%であった。主な副作用は、上気道感染10例(8.8%)、注射部位疼痛4例(3.5%)、上咽頭炎4例(3.5%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-17Aに対するヒトIgG4モノクローナル抗体であり、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられるIL-17Aに結合してIL-17Aの作用を中和すると考えられる。

18.2 IL-17Aに対する結合親和性及び特異性

本剤はヒトIL-17Aに高い親和性で結合したが(解離定数:3pM未満)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E及びIL-17Fには結合しなかった(阻害作用)<sup>注18)</sup>。

18.3 IL-17A誘導ケモカイン産生に対する阻害作用

*In vitro*試験及びIL-17Aを投与したマウスにおいて、本剤はIL-17Aにより誘導されるケモカイン産生を阻害した<sup>注19)</sup>。

18.4 薬力学

第I相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1日目から43日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた<sup>注20)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:イキセキズマブ(遺伝子組換え) [Ixekizumab (Genetical Recombination)] [JAN]

本剤イキセキズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イキセキズマブは、チャイニースハムスター卵巣細胞により産生される。イキセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。
- 20.2 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。
- 20.3 激しく振とうしないこと。
- \*20.4 室温で保存する場合は30℃を超えない場所で保存し、5日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

- (トルツ皮下注80mgオートインジェクター)  
1 mL [1オートインジェクター]
- (トルツ皮下注80mgシリンジ)  
1 mL [1シリンジ]

\*23. 主要文献

- 1) Kimball AB, et al.: Br. J. Dermatol. 2014; 170(2): 366-373
- 2) Moltó A, et al.: Front. Med. 2018; 62(5): 1-10

- 3) Duffin KC, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31(1): 107-113
- 4) 社内資料:乾癬患者を対象とした国内第III相試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.9)
- 5) 社内資料:乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBP試験、IXORA-P)に基づく検討)
- 6) 社内資料:強直性脊椎炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBP試験、COAST-V)に基づく検討)
- 7) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第I相、第II相試験及び国際共同第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 8) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 9) Imafuku S, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(11): 1285-1290
- 10) Gordon KB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375(4): 345-356
- 11) Langley, R. G. et al.: Br. J. Dermatol. 2018;178(6), 1315-1323
- 12) 社内資料:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)
- 13) Saeki H, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(6): 1148-1155
- 14) Saeki H, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(4): 355-362
- 15) Mease PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 79-87
- 16) Van der Heijde D, et al.: Lancet. 2018; published online Oct 22.
- 17) Deodhar A, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2018; published online Oct 20.
- 18) Liu L, et al.: J. Inflamm. Res. 2016; 9: 39-50
- 19) Krueger JG, et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(1): 145-154

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口  
0120-360-605  
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

鳥居薬品株式会社 お客様相談室  
0120-316-834  
東京都中央区日本橋本町3-4-1

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**日本イーライリリー株式会社**  
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

### 26.2 販売提携



**鳥居薬品株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-4-1

\*2019年 xx 月改訂 (第 x 版、効能変更、用法変更)  
 2019年7月改訂  
 貯 法: 2~8℃で保存  
 有効期間: 2年

日本標準商品分類番号  
 873999

	シリンジ	オートクリックス
承認番号	22400AMXD1488000	23000AMXD0796000
販売開始	2013年3月	2018年11月

TNFα阻害薬  
 (ペグヒト化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab'断片製剤)  
 セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤  
 新薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

## シムジア®皮下注200mg シリンジ シムジア®皮下注200mg オートクリックス®

Cimzia® 200mg Syringe for S.C. Injection  
 Cimzia® 200mg AutoClicks® for S.C. Injection

※ 医師等の処方箋により使用すること

### 1. 警告

#### 〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

#### 1.2 感染症

##### 1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、11.1.1参照]

##### 1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤のみでみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.3、11.1.4参照]

#### 〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

#### 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

※ 1.5 本剤の治療を行う前に、光線療法を含む既存の全身療法(生物

製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.1、11.1.1参照]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。][1.1、1.3、9.1.3、11.1.4参照]
- うっ血性心不全の患者[15.1.2参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	シムジア皮下注200 mg シリンジ シムジア皮下注200 mg オートクリックス
有効成分	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)
成分・含量 (1mL中)	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え) 200 mg

#### 3.2 製剤の性状

販売名	シムジア皮下注200 mg シリンジ シムジア皮下注200 mg オートクリックス
剤形	注射剤
性状	無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である
pH	pH 4.5~4.9
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.5

### \* 4. 効能又は効果

○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

### 5. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈関節リウマチ〉

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

#### 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

\* 5.2 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

＊ 6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回400 mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200 mgを2週間の間隔で皮下注射する。

なお、症状安定後には、1回400 mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回400 mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200 mgを2週間の間隔、又は1回400 mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊ 7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈関節リウマチ〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.3 関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

＊ 7.4 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

＊ 7.5 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNF $\alpha$ （腫瘍壊死因子 $\alpha$ ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、8.2、8.5、9.1.1参照]

8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、8.1、15.1.5参照]

8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑

われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照]

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。[9.1.6参照]

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、8.1、9.1.1参照]

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.7 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

8.8 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、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、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

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 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、8.1、8.5参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。[1.1、2.2、8.3、11.1.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.7参照]

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意す

ること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。[8.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた<sup>1)</sup>。[16.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳養分の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能(免疫機能等)が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

※ 11.1.1 重篤な感染症

敗血症(頻度不明)、肺炎(1.4%)等の重篤な感染症(細菌、真菌(ニューモシスティス等)、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの)があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、2.1参照]

11.1.2 結核(頻度不明)

結核[肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む]があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3 重篤なアレルギー反応(頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。

11.1.4 脱髄疾患(頻度不明)

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.3参照]

11.1.5 重篤な血液障害(頻度不明)

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.6 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

11.1.7 間質性肺炎(0.8%)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
	状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む)			
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、失神
血液			貧血、リンパ節症、リンパ球減少	好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴、耳鳴、回転性めまい	
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害(心筋梗塞、狭心症を含む)、伝導ブロック	不整脈、動悸、心筋症(心不全を含む)、心膜炎、凝固亢進(肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む)、低血圧、斑状出血(血腫、点状出血を含む)、脳血管発作、動脈硬化症、レイノー現象、網状血管斑、毛細血管拡張症
呼吸器		気道の炎症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、歯周炎、口内炎、腸炎、悪心	口唇炎、舌炎、下痢、消化不良、便秘、嘔吐、腹部膨満	食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓	肝障害		高ビリルビン血症	肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡、光線過敏症、皮膚剥脱・落屑、多形紅斑	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色粗癬疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、苔癬様皮膚反応
筋骨格系			CK増加、関節炎	筋障害、腱症
腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症(腎炎を含む)
生殖器			月経周期及び子宮出血異常(無月経を含む)	乳房障害、無精子症、亀頭炎、陰分泌、性機能不全

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
抵抗機構	細菌感染(膿瘍を含む)、ウイルス感染(帯)	真菌感染、副鼻腔炎		

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
※ その他		KL-6 増加、注射部位反応	疼痛、発熱、脂肪織炎、無力症、浮腫(末梢及び顔面を含む)、サルコイドーシス、悪寒	出血(鼻、消化管、皮下等)、自己抗体陽性、血清病、自然流産、瘻孔、温度感覚の異常、寝汗、潮紅、ALP 増加、血中尿酸増加、治療不良、良性腫瘍又は嚢胞(皮膚乳頭腫を含む)、前癌病変(口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を見かけ上延長させることがある。トロンビン時間 (TT) 及びプロトロンビン時間 (PT) の測定への干渉は認められていない。本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうか明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには30分程度必要である。
- 14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子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 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。
- 14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では52週間まで、海外では4年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 15.1.2 本剤は、うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

※ 15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験において、二重盲検比較試験(24週)及び継続長期試験(52週)を通じた抗体発現率(ELISA法<sup>※</sup>)は、メトトレキサート併用下では8.2%及びメトトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。[16.1.2、16.1.3参照]

※ 15.1.4 尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、52週間までの抗体発現率(酸解離ECLIA法<sup>※</sup>)は、全症例で96.0%であった。抗体価が顕著に高い患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。[16.1.5参照]

注) 酸解離ECLIA法はELISA法に比べ感度及び共存薬物耐性の高い測定法である。

※ 15.1.5 海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者4,650例で100

人年あたり0.5(0.4、0.7)に対し、プラセボ投与群の患者1,319例で100人年あたり0.6(0.1、1.7)であった。関節リウマチ患者では、2,367例で合計3例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約2倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者2,657例でリンパ腫1例、プラセボ投与群の患者1,319例でホジキンリンパ腫1例が発現した<sup>2)</sup>。

海外における乾癬を対象とした臨床試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者995例で100人年あたり0.45(0.22、0.82)であった<sup>3)</sup>。  
[1.1、8.2参照]

※ 15.1.6 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 15.2.2 ラット(5日間反復静脈内投与毒性試験)とサル(28日間反復静脈内投与毒性試験、13、26及び52週間反復皮下投与毒性試験)における組織病理検査では、50mg/kg/週以上の用量で、多くの器官(リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢)のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成(サルのみ)が認められた。これらの空胞形成は、PEGが取り込まれたことが原因と考えられるが、13週間及び26週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに50mg/kg/週を投与したときのC<sub>max</sub>及びAUCは、ヒトに400mgを投与したときのそれぞれ20.0倍及び13.9倍であった。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人に、セルトリズマブ ペゴル 100 mg<sup>※</sup>、400 mg<sup>※</sup> 及び 800 mg<sup>※</sup> を単回皮下投与した時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度と、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、用量にほぼ比例して増加し、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は100 mg<sup>※</sup> から800 mg<sup>※</sup> の用量範囲で線形性を示した。

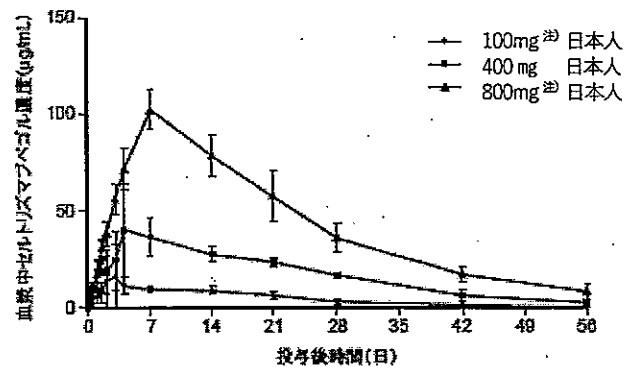


図1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴルの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
100 <sup>※</sup>	18.4±15.8 (n=6)	5.4±4.6 (n=6)	229±81 (n=6)	295±81 (n=5)	11.1±3.7 (n=5)
400	46.3±13.1 (n=6)	4.8±1.7 (n=6)	949±121 (n=6)	991±116 (n=6)	10.7±3.1 (n=6)
800 <sup>※</sup>	102.3±10.3 (n=4)	7.1±0.0 (n=4)	2398±280 (n=4)	2569±360 (n=4)	13.2±3.0 (n=4)

健康成人被験者にセルトリズマブ ペゴル 400 mg を単回皮下投与したときの  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び  $t_{1/2}$ は、それぞれ  $49.5 \pm 8.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $6.0 \pm 1.5 \text{ day}$ 、 $1,127 \pm 160 \mu\text{g day/mL}$ 、 $1,198 \pm 175 \mu\text{g day/mL}$ 及び  $13.0 \pm 2.6 \text{ day}$ であり、日本人と外国人の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同程度であった<sup>4)</sup> (外国人データ)。

注) 承認された1回用量は200mg又は400mgである。

### 16.1.2 MTX 併用反復投与

MTX 併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル200 mg を0、2、4週時<sup>2)</sup>、その後100 mgを2週間隔<sup>2)</sup>、及び400 mgを0、2、4週時、その後200又は400 mgを2週間隔<sup>2)</sup>で反復皮下投与した時、24週における血漿中トラフ濃度は、100 mg群で  $11 \mu\text{g/mL}$ 、200 mg群で  $31 \mu\text{g/mL}$ 、400 mg群で  $65 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、200 mgの維持投与量を2週間隔及び400 mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ  $31 \mu\text{g/mL}$ 及び  $21 \mu\text{g/mL}$ であった。[15.1.3 参照]

注) 承認用法用量は1回200 mgの2週間隔投与である(但し、初回、2週後、4週後は1回400 mg投与)。症状安定後には、1回400 mgを4週間隔投与できる。

### 16.1.3 MTX 非併用反復投与

MTX 非併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル 400 mg を0、2、4週時、その後200 mgを2週間隔で反復皮下投与した時、24週における血漿中トラフ濃度は  $22 \mu\text{g/mL}$ であった。また、200 mgの維持投与量を2週間隔及び400 mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ  $21 \mu\text{g/mL}$ 及び  $14 \mu\text{g/mL}$ であった。[15.1.3 参照]

### \* 16.1.4 母集団薬物動態解析

関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析から、セルトリズマブ ペゴルのクリアランスは体重70kgに比べて体重40kgでは約30%減少、体重120kgでは約40%増加し、抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性例(ELISA法)では陰性例に比べてクリアランスは約3倍増加し、定常状態におけるAUCは約60%、 $C_{min}$ は約50%、トラフ濃度は約80%減少すると予測された(外国人データ)。

### \* 16.1.5 反復投与

尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)にセルトリズマブ ペゴル400 mgを0、2、4週時、その後200 mgを2週間隔(200mg投与群)<sup>2)</sup>、及び400 mgを2週間隔(400mg投与群)で反復皮下投与した時、16週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ  $16 \mu\text{g/mL}$ 及び  $48 \mu\text{g/mL}$ であった。16週以降、200 mg投与群において200 mgを2週間隔、あるいは400 mgを4週間隔で、400mg投与群において400 mgを2週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ  $20 \mu\text{g/mL}$ 、 $16 \mu\text{g/mL}$ 及び  $54 \mu\text{g/mL}$ であった。[15.1.4 参照]

注) 承認用法用量は1回400 mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200 mgを2週間隔投与、又は1回400 mgを4週間隔投与できる。

### 16.2 吸収

健康成人にセルトリズマブ ペゴル 60 mg<sup>2)</sup>及び200 mgを単回皮下投与した時の絶対的生物学的利用率は、88%及び76%であった(外国人データ)。

注) 承認された1回用量は200mg又は400mgである。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 胎盤通過性

関節リウマチ又はクローン病等の妊娠後期の妊婦16例にセルトリズマブ ペゴル200mgを2週間隔又は400mgを4週間隔で反復投与した時、分娩時の血漿中濃度は母親で  $4.96 \sim 49.4 \mu\text{g/mL}$ 、臍帯血で定量下限 ( $0.032 \mu\text{g/mL}$ ) 未満 $\sim 0.048 \mu\text{g/mL}$ であった。新生

児の出生時の血漿中濃度は、15例中13例で定量下限未満及び1例で  $0.0422 \mu\text{g/mL}$ (新生児/母親比:  $0.09\%$ )、1例で  $0.485 \mu\text{g/mL}$ (新生児/母親比:  $4.49\%$ )であった<sup>3)</sup>(外国人データ)。[9.5 参照]

#### 16.3.2 乳汁中移行

関節リウマチ又はクローン病等の授乳婦17例にセルトリズマブ ペゴル200mgを2週間隔又は400mgを4週間隔で反復投与し、投与前及び投与2~14日(4週間隔では28日)後に測定した母乳中濃度は定量下限 ( $0.032 \mu\text{g/mL}$ ) 未満 $\sim 0.0758 \mu\text{g/mL}$ であった。乳児の平均母乳摂取量を  $150 \text{ mL/kg/日}$ と仮定すると、乳児の平均1日摂取量は  $0 \sim 0.0104 \text{ mg/kg/日}$ 、母親の投与量に対する乳児の摂取量の比は  $0.04 \sim 0.30\%$ と推定された<sup>3)</sup>(外国人データ)。[9.6 参照]

### 16.4 代謝

セルトリズマブ ペゴルのたん白質部分はペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される。

### 16.5 排泄

健康成人にセルトリズマブ ペゴル400 mgを単回皮下投与した時、尿中にはセルトリズマブ ペゴルから遊離したPEGが検出され、未変化体は検出されなかった(外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <関節リウマチ>

##### 17.1.1 国内第II/III相用量反応試験

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における12週時のACR改善基準における有効率(ACR20、ACR50、ACR70)\*を表2に示す。本剤投与群(200 mg及び400 mg<sup>2)</sup>を2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

\*: ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%/50%/70%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%/50%/70%以上改善した症例の割合

表2 12週時におけるACR20、ACR50、ACR70  
(国内・第II/III相用量反応試験)

	プラセボ (+ MTX <sup>a)</sup> )	本剤 + MTX		
		100 mg <sup>2)</sup>	200 mg	400 mg <sup>2)</sup>
ACR20	28.6 (22/77)	62.5 (45/72)	76.8 (63/82)	77.6 (66/85)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup>	-	4.17	8.29	8.68
[95%信頼区間]又は [97.5%信頼区間]	-	[2.10, 8.28] <sup>9)</sup>	[3.67, 18.72] <sup>9)</sup> p<0.0001 <sup>9)</sup>	[3.85, 19.57] <sup>9)</sup> p<0.0001 <sup>9)</sup>
ACR50	7.8 (6/77)	34.7 (25/72)	41.5 (34/82)	51.8 (44/85)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup>	-	6.29	8.38	12.70
[95%信頼区間]	-	[2.40, 16.51]	[3.27, 21.50]	[4.98, 32.37]
ACR70	0 (0/77)	13.9 (10/72)	20.7 (17/82)	25.9 (22/85)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup>	-	-	-	-
[95%信頼区間]	-	-	-	-
% (例数)				
a) MIX = メトトレキサート				
b) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル				
c) 検定の多重性はBonferroni法に基づき調整(有意水準: 両側2.5%)				
d) 97.5%信頼区間				
e) 95%信頼区間				

24週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score: mTSS)で評価した結果を表3に示す。本剤投与群(200 mg及び400 mg<sup>2)</sup>を2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった<sup>1)</sup>。

表3 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量  
(国内・第II/III相用量反応試験)

	プラセボ (+ MIX <sup>a)</sup> )	本剤 + MIX		
		100 mg <sup>2b)</sup>	200 mg	400 mg <sup>2b)</sup>
ベースライン	52.70 ± 57.27 (77)	54.80 ± 62.52 (70)	50.37 ± 53.36 (82)	49.93 ± 47.20 (84)
ベースライン からの変化量	2.78 ± 5.15 (76)	1.05 ± 2.85 (70)	0.21 ± 2.01 (81)	0.65 ± 2.95 (84)
群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-	-1.74 [-2.85, -0.62]	-2.57 [-3.65, -1.49]	-2.12 [-3.19, -1.05]

平均値±標準偏差(例数)  
a) MIX = メトトレキサート  
b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

本剤 200mg 投与群の副作用発現率 (24 週まで) は、37.8% (31/82 例) であり、主な副作用は鼻咽頭炎 8.5% (7/82 例)、胃炎、歯周炎、上気道感染、感染性腸炎、細胞マーカー増加、発疹の各 2.4% (2/82 例) 等であった。

注) 承認用法用量は 1 回 200 mg の 2 週間隔投与である。

### 17.1.2 国内第III相二重盲検比較試験

メトトレキサートを投与できない活動性関節リウマチ患者を対象にメトトレキサートを併用しないで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験結果より、12 週時の ACR20、ACR50、ACR70 を表 4 に示す。本剤 200 mg 投与群 (2 週間隔投与) における ACR20 はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表4 12週時におけるACR20、ACR50、ACR70  
(国内・第III相二重盲検比較試験)

	プラセボ	200 mg
ACR20	14.9 (17/114)	67.2 (78/116)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-	11.71 [6.14, 22.31] p < 0.0001 <sup>a)</sup>
ACR50	6.1 (7/114)	37.9 (44/116)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-	9.34 [3.99, 21.89]
ACR70	0 (0/114)	19.0 (22/116)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-	-

% (例数)  
a) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

24 週時の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア (modified Total Sharp Score : mTSS) で評価した結果を表 5 に示す。本剤 200 mg 投与群 (2 週間隔投与) における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった<sup>2)</sup>。

表5 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量  
(国内・第III相二重盲検比較試験)

	プラセボ	200 mg
ベースライン	46.13 ± 54.43 (114)	36.48 ± 51.33 (116)
ベースラインからの変化量	2.49 ± 5.52 (114)	0.44 ± 1.83 (114)
群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-	-1.97 [-3.04, -0.90]

平均値±標準偏差(例数)  
a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

本剤 200 mg 投与群の副作用発現率 (24 週まで) は 37.9% (44/116 例) であり、主な副作用は鼻咽頭炎 6.0% (7/116 例)、発疹 3.4% (4/116 例)、注射部位紅斑、注射部位反応、咽喉炎の各 2.6% (3/116 例) 等であった。

### 17.1.3 早期関節リウマチ患者対象国内第III相二重盲検比較試験

メトトレキサート未治療で予後不良因子をもつ、発症 1 年以内の早期関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験より、52 週時の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア (modified Total Sharp Score : mTSS) で評価した結果を表 6 に示す。本剤投与群 (2 週間隔投与) における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった<sup>2)</sup>。

表6 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量  
(国内・早期関節リウマチ患者対象第III相二重盲検比較試験)

	プラセボ (+ MIX <sup>a)</sup> )	本剤 200 mg + MIX
ベースライン	5.95 ± 15.30 (157)	5.16 ± 8.76 (159)
ベースラインからの変化量	1.58 ± 4.86 (157)	0.36 ± 2.70 (158)
群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-	-1.19 [-2.06, -0.32] p < 0.001 <sup>c)</sup>

平均値±標準偏差(例数)  
a) MIX = メトトレキサート  
b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル  
c) ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル

本剤投与群の副作用発現率 (52 週まで) は 71.1% (113/159 例) であり、主な副作用は鼻咽頭炎 22.6% (36/159 例)、肝機能異常 17.0% (27/159 例)、悪心 6.3% (10/159 例)、咽喉炎、細胞マーカー増加、白血球数減少の各 5.0% (8/159 例) 等であった。

### 17.1.4 海外第III相二重盲検比較試験

#### (1) プラセボ対照二重盲検比較試験 (RAPIDI)

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における 24 週時の ACR20、ACR50、ACR70 を表 7 に示す。本剤投与群 (200 mg 及び 400 mg<sup>2b)</sup> を 2 週間隔投与) における ACR20 はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表7 24週時におけるACR20、ACR50、ACR70 (海外臨床試験)

	プラセボ (+ MIX <sup>a)</sup> )	本剤 + MIX	
		200 mg	400 mg <sup>2b)</sup>
<b>RAPIDI</b>			
ACR20	13.6 (27/198)	58.8 (228/388)	60.8 (236/388)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [97.5%信頼区間]	-	9.25 [5.49, 15.59] p < 0.001 <sup>c)</sup>	10.07 [5.97, 16.99] p < 0.001 <sup>c)</sup>
ACR50	7.6 (15/198)	37.1 (144/388)	39.9 (155/388)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-	7.59 [4.28, 13.44]	8.52 [4.81, 15.07]
ACR70	3.0 (6/198)	21.4 (83/388)	20.6 (80/388)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-	9.25 [3.93, 21.75]	8.69 [3.69, 20.46]

% (例数)  
a) MIX = メトトレキサート  
b) 投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル  
c) 検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整(有意水準: 両側 2.5%)

52 週時の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア (modified Total Sharp Score : mTSS) で評価した結果を表 8 に示す。本剤投与群 (200 mg 及び 400 mg<sup>2b)</sup> を 2 週間隔投与) における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった<sup>2)</sup>。

表8 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量 (海外臨床試験・RAPIDI)

	プラセボ (+ MIX <sup>a)</sup> )	本剤 + MIX	
		200 mg	400 mg <sup>2b)</sup>
ベースライン	39.0 ± 44.5 (199)	38.4 ± 49.4 (391)	38.3 ± 47.1 (389)
ベースラインからの変化量	2.8 ± 7.8 (181)	0.4 ± 5.7 (364)	0.2 ± 4.8 (363)
群間差 [97.5%信頼区間] <sup>b)</sup>	-	-0.5 [-1.5, 0.0] p 値 <sup>c)</sup>	-0.6 [-1.5, 0.0] p < 0.001

平均値±標準偏差(例数)  
a) MIX = メトトレキサート  
b) Hodges-Lehmann の点推定値及び正確な信頼区間  
c) ベースラインからの変化量のランクについて、投与群及び地域を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル

本剤 200 mg 投与群の副作用発現率 (52 週まで) は 42.6% (167/392 例) であり、主な副作用は尿路感染 3.8% (15/392 例)、好酸球増加症 3.3% (13/392 例)、疲労 2.6% (10/392 例)、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位反応の各 2.0% (8/392 例)、注射部位変色、頭痛の各 1.8% (7/392 例) 等であった。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験 (RAPID2)

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における24週時のACR20、ACR50、ACR70を表9に示す。本剤投与群(200mg及び400mg<sup>注</sup>)を2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した<sup>9)</sup>。

表9 24週時におけるACR20、ACR50、ACR70 (海外臨床試験)

	プラセボ (+ MTX <sup>a)</sup> )	本剤 + MTX	
		200 mg	400 mg <sup>注</sup>
<b>RAPID2</b>			
ACR20	8.7 (1/127)	57.3 (141/246)	57.6 (141/245)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [97.5%信頼区間]		14.43 [6.71, 31.02]	14.33 [6.67, 30.80]
		p<0.001 <sup>c)</sup>	p<0.001 <sup>c)</sup>
ACR50	3.1 (4/127)	32.5 (80/246)	33.1 (81/245)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]		14.83 [5.29, 41.58]	15.30 [5.46, 42.92]
ACR70	0.8 (1/127)	15.9 (39/246)	10.6 (26/245)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]		23.85 [3.23, 175.90]	15.46 [2.07, 115.42]
% (例数)			
a) MTX=メトトレキサート			
b) 投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル			
c) 検定の多重性はBonferroni法に基づき調整(有意水準:両側2.5%)			

本剤200mg投与群の副作用発現率(24週まで)は24.6%(61/248例)であり、主な副作用は活性化部分トロンボプラスチン時間延長2.4%(6/248例)、発熱、発疹の各2.0%(5/248例)、細菌尿1.6%(4/248例)、インフルエンザ、鼻炎、血尿、高血圧の各1.2%(3/248例)等であった。

注) 承認用法用量は1回200mgの2週間隔投与である。

17.1.5 海外第III相二重盲検比較試験

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下で、4週間の初期治療(本剤400mgの2週間隔投与)後、本剤200mgを2週間隔投与し16週時においてACR20を達成した症例を、18週時に3群(本剤200mgの2週間隔投与、本剤400mgの4週間隔投与又はプラセボ)に割り付け、34週時の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

34週時におけるACR20は、プラセボ群44.9%(31/69例)、本剤200mgの2週間隔投与群67.1%(47/70例)、本剤400mgの4週間隔投与群65.2%(45/69例)であり、本剤投与群(200mgの2週間隔及び400mgの4週間隔)においてプラセボ投与群と比較して有意に臨床効果の維持が認められた(本剤200mgの2週間隔:p=0.009、本剤400mgの4週間隔:p=0.017)<sup>10)</sup>。本剤200mgの2週間隔投与群の副作用発現率(18週割り付け後34週まで)は28.6%(20/70例)であり、主な副作用は尿路感染5.7%(4/70例)、上気道感染4.3%(3/70例)、発熱、副鼻腔炎の各2.9%(2/70例)等であった。また、本剤400mgの4週間隔投与群の副作用発現率(18週割り付け後34週まで)は11.6%(8/69例)であり、主な副作用は上気道感染4.3%(3/69例)、口腔ヘルペス、尿路感染の各2.9%(2/69例)等であった。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

\* 17.1.6 国内第II/III相二重盲検比較試験

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者(局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上、関節症性乾癬の合併例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。0~16週までプラセボ又は本剤(200mg投与群:400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与<sup>注</sup>、400mg投与群:400mgを2週間隔投与)を投与した。16週以降はレスポナー(16週時点でPASIスコアがベース

ラインから50%以上改善)と判断された患者について二重盲検下の投与を継続した。なお、200mg投与群は200mg2週間隔投与群、400mg4週間隔投与群のいずれかに1:1の比率で再無作為化し投与した。PASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上改善した患者の割合(以下、それぞれPASI75、PASI90)を表10(16週時点)、及び表11(52週時点)に示す。16週時点において本剤投与群におけるPASI75はプラセボ群に比べ有意に改善した。なお、関節症性乾癬合併例でACR20の評価が可能な患者は、本剤200mg投与群の3例及び本剤400mg投与群の5例であり(プラセボ群は該当なし)、400mg投与群の4例が16週時点においてACR20を達成した。52週時点では200mg投与群の1例及び400mg投与群の5例がACR20を達成した。また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対し非盲検下で本剤を投与(400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与<sup>注</sup>、及び400mgを2週間隔投与)した際、16週時において医師による臨床全般印象改善度「寛解又は改善」を達成した患者は膿疱性乾癬で7例中7例、乾癬性紅皮症で15例中14例であった。52週時点で「寛解又は改善」を達成した患者は膿疱性乾癬で7例中6例、乾癬性紅皮症で15例中12例であった<sup>11)</sup>。

表10 16週時におけるPASI75及びPASI90

	プラセボ	200 mg <sup>注</sup>	400 mg
PASI75	7.7 (2/26)	70.8 (34/48)	86.8 (46/53)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [97.5%信頼区間] <sup>a)</sup>	=	31.695 [5.129, 195.877]	79.112 [11.739, 533.168]
		p<0.0001 <sup>c)</sup>	p<0.0001 <sup>c)</sup>
PASI90	0 (0/26)	52.1 (25/48)	75.5 (40/53)
プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [97.5%信頼区間] <sup>a)</sup>	=	38.696 [6.047, 247.634]	100.459 [15.540, 649.437]
% (例数)			
a) 投与群及び過去の生物製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰モデル			
b) 欠測値は多重代入法により考慮			
c) 有意水準両側2.5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整			

表11 52週時におけるPASI75及びPASI90

	200 mg 2週間隔投与→200 mg 2週間隔投与+ 200 mg 2週間隔投与 <sup>注</sup>	200 mg 2週間隔投与+ 400 mg 4週間隔投与 <sup>注</sup>	400 mg 2週間隔投与
PASI75	69.2 (18/26)	85.0 (17/20)	86.3 (44/51)
PASI90	57.7 (15/26)	70.0 (14/20)	84.3 (43/51)
% (例数)			

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例を含む)における本剤投与群全体での副作用発現率(52週まで)は32.0%(39/122例)であり、主な副作用は鼻咽喉炎4.1%(5例/122例)、乾癬3.3%(4例/122例)等であった。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における本剤投与時の副作用発現率(52週まで)は42.9%(3/7例)及び40.0%(6/15例)であり、2例以上で発現した副作用は乾癬性紅皮症患者における乾癬13.3%(2/15例)であった。

注) 承認用法用量は1回400mgの2週間隔投与である。症状安定後には、1回200mgを2週間隔投与、又は1回400mgを4週間隔投与できる。

\* 17.1.7 海外第III相二重盲検比較試験

活動性関節症性乾癬患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における12週時のACR20及び24週時のmTSSのベースラインからの変化量を表12に示す。本剤投与群(400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔投与、及び400mgを4週間隔投与)<sup>注</sup>におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した<sup>12)</sup>。mTSSのベースラインからの変化量については、本剤投与併合群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが、新たな欠測値補完ルールを用いた事後解析では本剤投与併合群でプラセボ群と比較して、mTSSのベースラインからの変化量は小さい傾向が認められた。

表 12 12 週時における ACR20 及び 24 週時の mTSS のベースラインからの  
変化量 (海外第Ⅲ相試験)

	プラセボ (136 例)	200 mg Q2W <sup>20</sup> (138 例)	400 mg Q4W <sup>20</sup> (135 例)	200 mg Q2W/400 mg Q4W 併合群 <sup>20</sup> (273 例)
ACR20 <sup>a)</sup>	24.3 (33/136)	58.0 (80/138)	51.9 (70/135)	54.9 (150/273)
群間差 <sup>a)</sup>	—	33.7	27.6	30.7
[95%信頼区間] <sup>a)</sup>	—	[22.8, 44.6]	[16.5, 38.7]	[21.4, 40.0]
		p<0.001 <sup>b)</sup>	p<0.001 <sup>b)</sup>	
mTSS のベースライン からの変化量 <sup>c)</sup>	25.91±92.12	9.76±57.14	22.82±85.62	16.22±72.79
群間差 <sup>c)</sup>	—	-17.40	-3.88	-10.64
[95%信頼区間] <sup>c)</sup>	—	[-36.32, 1.52]	[-22.86, 15.10]	[-27.05, 5.77]
				p=0.203 <sup>d)</sup>
mTSS のベースライン からの変化量 <sup>e)</sup> (事後解析)	0.24±1.02	-0.03±0.61	0.06±0.65	0.01±0.63
群間差 <sup>e)</sup>	—	-0.27	-0.17	-0.22
[95%信頼区間] <sup>e)</sup>	—	[-0.45, -0.08]	[-0.35, 0.02]	[-0.38, -0.06]

Q2W: 2 週間隔投与, Q4W: 4 週間隔投与  
【ACR20】% (例数)  
【mTSS のベースラインからの変化量】 平均値±標準偏差 (プラセボ群との群間差は最小二乗平均値)  
a) Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完  
b) Wald 漸近検定 (有意水準: 両側 5%)  
c) 線形外挿法により欠測値を補完。ただし、X 線検査の結果が 0 又は 1 つの場合は、ベースラインの mTSS は試験集団の最も低いベースライン値 (この場合は 0) を、投与 24 週時の mTSS は試験集団の最も高い投与 24 週時の値 (この場合は 356.5) を用いた  
d) 投与群、地域及び過去の TNF 阻害薬の有無を因子とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル  
e) 有意水準両側 5%、閉検定手順により仮説検定の多重性を調整  
f) 線形外挿法により欠測値を補完。ただし、X 線検査間の許容期間を最小 8 週間とし、かつ X 線検査の結果が 0 又は 1 つの場合は、試験集団の投与 24 週時のベースラインからの変化量の中央値 (この場合は 0) を用いた

本剤投与群全体のプラセボ対照二重盲検期間における副作用発現率 (24 週まで) は 25.9% (86/332 例) であり、主な副作用は上気道感染、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の各 2.1% (7/332 例) 等であった。

注) 承認用法用量は 1 回 400 mg の 2 週間隔投与である。症状安定後には、1 回 200 mg を 2 週間隔投与、又は 1 回 400 mg を 4 週間隔投与できる。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

セルトリズマブ ペゴルは、ヒト TNF $\alpha$  に対して高い結合親和性を示しその生物活性を選択的に中和するとともに単球 からの炎症性サイトカインの産生を抑制する<sup>13,14)</sup> (*in vitro*)。

### 18.2 TNF $\alpha$ に対する結合親和性及び中和作用

遺伝子組換えヒト TNF $\alpha$  (rhTNF $\alpha$ ) に高い親和性 (Kd 値: 71.6~103 pM) で結合した<sup>15)</sup> (*in vitro*)。rhTNF $\alpha$  の生物活性を中和 (IC90 値: 約 1~4 ng/mL) した<sup>16)</sup> (*in vitro*)。

### 18.3 膜結合型 TNF $\alpha$ との結合活性及び中和作用

膜結合型 rhTNF $\alpha$  に対しても結合及び中和作用がみられた<sup>17)</sup> (*in vitro*)。

### 18.4 LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生に対する抑制作用

LPS 刺激による TNF $\alpha$  及び IL-1 $\beta$  の産生を抑制した<sup>18)</sup> (*in vitro*)。

### 18.5 ヒト TNF $\alpha$ トランスジェニックマウスモデルに対する作用

セルトリズマブ ペゴルは、ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の進行を抑制した<sup>19)</sup> (*in vivo*)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) (JAN)

Cartolizumab Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

本質: 遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab' 断片の誘導体であり、マウス抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H 鎖 227 番目の Cys 残基にメトキシポリエチレングリコール (平均分子量: 約 20,000) が 2 分子結合したリジ

ンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  鎖) 1 分子と 229 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ( $\gamma$  1 鎖) 断片 1 分子からなる修飾タンパク質。

分子式: H 鎖 C<sub>1061</sub>H<sub>1662</sub>N<sub>284</sub>O<sub>336</sub>S<sub>10</sub>

L 鎖 C<sub>1108</sub>H<sub>1592</sub>N<sub>272</sub>O<sub>334</sub>S<sub>6</sub>

分子量: 約 90,000

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

### 〈関節リウマチ〉

21.1 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

### 〈効能共通〉

21.2 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈シムジア皮下注 200 mg シリンジ〉 1mL [1 シリンジ]  
〈シムジア皮下注 200 mg オートクリックス〉 1mL [1 本]

## 23. 主要文献

- 1) Mariette X, et al.: Ann Rheum Dis. 2018;77:228-233 [CIM-00650]
- 2) 社内資料: 海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度 (DIR120220)
- \* 3) 社内資料: 乾癬を対象とした海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度
- 4) 社内資料: 海外第 I 相試験成績 PHA-024 試験 (DIR120167) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.6)
- 5) Clowse MEB, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76:1890-1896 [CIM-00598]
- 6) 社内資料: 国内第 II/III 相用量反応試験成績 CDP870-041 試験 (DIR120164) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.14)
- 7) 社内資料: 国内第 III 相二重盲検比較試験成績 RA0006 試験 (DIR120165) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.15)
- 8) 社内資料: 国内第 III 相二重盲検比較試験成績 RA0096 試験 (DIR150035)
- 9) 社内資料: 海外第 III 相二重盲検比較試験成績 RAPID1、RAPID2 (DIR120166) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.11、2.7.6.12)
- 10) 社内資料: 海外第 IIIb 相二重盲検比較試験成績 CDP870-077 試験 (DIR120170) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.7.6.13)
- \* 11) 社内資料: 国内第 II/III 相二重盲検比較試験成績 PSO017 試験
- \* 12) 社内資料: 海外第 III 相二重盲検比較試験成績 PsA001 試験
- 13) 社内資料: TNF $\alpha$  に対する結合親和性及び中和作用 (DIR120184)
- 14) 社内資料: サイトカイン産生に対する抑制作用 (DIR120185)
- 15) 社内資料: ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用 (DIR120189) (2012 年 12 月 25 日承認、CTD2.4.2.1(2))

## 24. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号  
TEL: 0120-189-371

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ユーシービー・ジャパン株式会社  
東京都新宿区西新宿 8 丁目 17 番 1 号

### 26.2 発売元

アステラス製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号

2019年12月改訂（第1版，効能変更）

日本標準商品分類番号  
87399

貯法	25℃未満で保存
有効期間	3年

	カプセル100mg	カプセル150mg
承認番号	22700AMX00693000	22700AMX00694000
販売開始	2015年8月	

チロシンキナーゼ阻害剤 / 抗線維化剤  
ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤  
劇薬、処方箋医薬品<sup>㉑</sup>

# オフェブ<sup>®</sup> カプセル100mg オフェブ<sup>®</sup> カプセル150mg Ofev<sup>®</sup> Capsules 100mg・150mg



㉑= 登録商標

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ニンテダニブエタン スルホン酸塩120.4mg (ニンテダニブとして100mg)	1カプセル中 ニンテダニブエタン スルホン酸塩180.6mg (ニンテダニブとして150mg)
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ハードファット、大豆レシチン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	

#### 3.2 製剤の性状

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
剤形	うすい橙色不透明の軟カプセル剤	褐色不透明の軟カプセル剤
内容物	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液
外形		
長径	約16.3mm	約17.6mm
直径	約6.2mm	約7.1mm
重さ	約441.96mg	約626.76mg
識別コード	①100	①150

### 4. 効能又は効果

- 特異性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

### 5. 効能又は効果に関連する注意

＜全身性強皮症に伴う間質性肺疾患＞  
皮膚病変等の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### ＜効能共通＞

- 7.1 下痢、悪心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえ、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
- 7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中断を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。[8.1、11.1.2参照]

#### ＜全身性強皮症に伴う間質性肺疾患＞

7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.3参照]

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2参照]
- 8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

8.3 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者  
血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。

9.1.2 出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者  
出血リスクを助長する可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度及び高度の肝機能障害 (Child Pugh B、C) のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。使用する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害 (Child Pugh B) のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害 (Child Pugh C) のある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。[7.2、8.1、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害 (Child Pugh A) のある患者  
肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。[7.2、8.1、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了の少なくとも3カ月後までは適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物 (ラット、ウサギ) を用いた生殖発生毒性試験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。[2.1、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。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤 エリスロマイシン シクロスポリン等 [16.7.1参照]	P-糖蛋白阻害剤との併用時は観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与の中断、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。	P-糖蛋白の阻害により本剤の曝露が上昇する可能性がある。 ケトコナゾールとの併用によりニンテダニブのAUCが約1.6倍、C <sub>max</sub> が約1.8倍に上昇した。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン	P-糖蛋白誘導剤との併用により、本剤の作用が減弱する可能性がある。	P-糖蛋白の誘導により本剤の曝露が低下する可能性がある。

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) 含有食品等 [16.7.2参照]	P-糖蛋白誘導作用のない又は少ない薬剤の選択を検討すること。	リファンピシンとの併用によりニンテダニブのAUCが約50%、C <sub>max</sub> が約60%まで減少した。
--	--------------------------------	---

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 重度の下痢 (3.2%)

下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。[7.1参照]

11.1.2 肝機能障害 (1.7%)

[7.2、8.1参照]

11.1.3 血栓塞栓症 (静脈血栓塞栓 (頻度不明)、動脈血栓塞栓 (0.3%))

11.1.4 血小板減少 (0.2%)

血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。[8.2参照]

11.1.5 消化管穿孔 (0.1%)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎 (頻度不明)

胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性の間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退、体重減少	
血管障害			高血圧
胃腸障害	下痢 (55.4%)、悪心 (20.8%)、腹痛 (10.7%)、嘔吐 (10.4%)		便秘
肝胆道系障害		肝酵素上昇 (AST、ALT、ALP、γ-GTP上昇等)	高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、脱毛症
神経障害			頭痛
その他			出血

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、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。

14.1.2 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装<sup>2)</sup>のまま調剤を行うことが望ましい。

注) 1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 服薬を忘れた場合は、次の服薬スケジュール(朝又は夕方)から推奨用量で再開すること。

14.2.2 カプセルは噛まずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明確ではないが、本剤の癌を対象とした臨床試験において顎骨壊死が認められている。また、類聚[血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤]において、投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中又は投与経験のある患者であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験で、ラットでは出血及び壊死を伴う切歯の破折が認められ、ラット及びサルでは、成長中の骨で骨端成長板の肥厚が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に1日2回経口投与(初回及び最終投与時は1日1回投与)した試験で得られたニンテダニブの血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。ニンテダニブの血漿中濃度は投与7日目までに定常状態に達した<sup>1)</sup>。

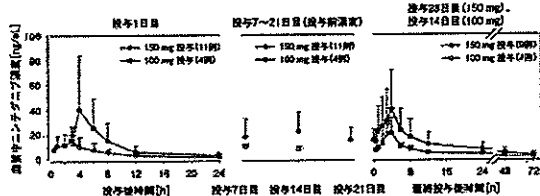


図1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での血漿中濃度(算術平均+標準偏差)

表1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	150mg 11例	100mg 4例
初回投与後	150mg 11例	100mg 4例
AUC <sub>0-12</sub> [ng・h/mL]	152 (60.6)	59.0 (67.2)
C <sub>max</sub> [ng/mL]	34.9 (62.8)	13.2 (66.9)
t <sub>max</sub> [h]	3.90 (1.00-6.00)	4.48 (1.97-12.0)
最終投与時	150mg 9例	100mg 4例
AUC <sub>τ,ss</sub> [ng・h/mL]	218 (58.3)	115 (32.4)
C <sub>max,ss</sub> [ng/mL]	39.7 (68.1)	20.0 (64.5)
t <sub>max,ss</sub> [h]	3.87 (1.00-3.97)	3.42 (2.00-4.07)

幾何平均(幾何変動係数%), t<sub>max(τ,ss)</sub>は中央値(最小値-最大値)

健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時<sup>2)</sup>の全身クリアランスは1390mL/min、定常状態での分布容積は1050Lであった<sup>2)</sup>(外国人データ)。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラフ血漿中濃度を表2に示す<sup>3)</sup>。

表2 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度

	用量補正後トラフ血漿中濃度 [ng/mL/mg]
全体集団(258例)	0.0555 (65.4)
日本人集団(30例)	0.0763 (63.0)

幾何平均(幾何変動係数%), 用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人にニンテダニブ100mgを食後に単回経口投与及び6mgを静脈内単回投与<sup>2)</sup>した結果から、絶対バイオアベイラビリティは4.69%であった<sup>2)</sup>(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表3のとおりであった<sup>4)</sup>(外国人データ)。

表3 健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	空腹時 14例	食後 15例
AUC <sub>0-∞</sub> [ng・h/mL]	98.4 (33.0) <sup>a)</sup>	119 (53.9)
C <sub>max</sub> [ng/mL]	11.1 (60.3)	13.2 (61.6)
t <sub>max</sub> [h]	2.00 (1.48-3.98)	3.98 (1.50-6.05)

幾何平均(幾何変動係数%), t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)  
a) 11例

16.3 分布

<sup>14</sup>C-ニンテダニブのヒト血漿蛋白結合率は97.8%であり、ヒト血液/血漿の濃度比は0.869であった<sup>5)</sup>(*in vitro*データ)。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いてニンテダニブの代謝を評価した結果、主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であった<sup>6)</sup>。加水分解産物であるBIBF 1202はさらにUGT1A1、1A7、1A8及び1A10によりBIBF 1202グルクロン酸抱合体に代謝された<sup>7),8)</sup>(*in vitro*データ)。

16.5 排泄

健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時<sup>2)</sup>の未変化体の尿中排泄率は、100mg経口投与後及び6mg静脈内投与後でそれぞれ投与量の0.05%及び1.4%であった<sup>2)</sup>(外国人データ)。

健康成人に<sup>14</sup>C-ニンテダニブ100mg溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の0.649%が尿中に、93.4%が糞中に排泄された<sup>9)</sup>(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者

肝障害患者に本剤100mgを単回経口投与した場合、健康成人に比べて軽度肝障害(Child Pugh A)を有する群ではC<sub>max</sub>が2.2倍(90%信頼区間:1.3~3.7)、AUCが2.2倍(90%信頼区間:1.2~3.8)上昇し、また中等度肝障害(Child Pugh B)を有する群ではC<sub>max</sub>が7.6倍(90%信頼区間:4.4~13.2)、AUCが8.7倍(90%信頼区間:5.7~13.1)上昇した(外国人データ)。

16.6.2 高齢者

特発性肺線維症患者での母集団薬物動態解析の結果、年齢が66歳(解析対象集団の中央値)の場合に比べてAUC<sub>τ</sub>は79歳では13%高くなり、52歳では14%

低くなると予測された<sup>10)</sup>(日本人及び外国人の併合データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾールとの併用

健康成人(31例)にケトコナゾール(P-糖蛋白阻害剤)400mgを1日1回3日間反復投与し、ケトコナゾール投与開始後3日目にニンテダニブ50mg<sup>12)</sup>を単回併用投与した場合、ニンテダニブのAUC<sub>0-∞</sub>は60.5%、C<sub>max</sub>は79.6%上昇した<sup>11)</sup>(外国人データ)。

16.7.2 リファンピシンの併用

健康成人(26例)にリファンピシン(P-糖蛋白誘導剤)600mgを1日1回7日間反復投与し、リファンピシン投与開始後8日目にニンテダニブ150mgを単回投与した場合、ニンテダニブのAUC<sub>0-∞</sub>は50.1%、C<sub>max</sub>は59.8%まで低下した<sup>12)</sup>(外国人データ)。

16.7.3 ビルフェニドンの併用

日本人の特発性肺線維症患者20例にビルフェニドンの併用/非併用下で本剤150mgを1日2回、28日間投与し、本剤及びビルフェニドンの薬物動態への影響を、それぞれ並行群間及び個体内比較で検討した。本剤をビルフェニドンと併用した場合、非併用時に比べて本剤の曝露が低くなる傾向がみられた(並行群間比較)。一方でビルフェニドンの曝露に本剤による明らかな影響は認められなかった(個体内比較)<sup>1)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は1回150mg、1日2回経口投与及び1回100mg、1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<特発性肺線維症>

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(1199.32試験)

特発性肺線維症患者513例(日本人55例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表1のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた<sup>13)</sup>。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図1に示す。

表1 FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.32試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> (例数)	-114.7 [-144.8, -84.5] (309)	-239.9 [-276.7, -203.1] (204)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p値	125.3 [77.7, 172.8] p<0.0001	
ベースライン(mL)	2756.8±735.1 (309)	2844.5±820.1 (204)
投与52週時(mL)	2669.0±772.0 (250)	2664.4±834.0 (165)
変化量(mL)	-90.9±242.7 (250)	-201.8±305.9 (165)

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期(数値変数)を交差効果としたランダム係数回帰モデル

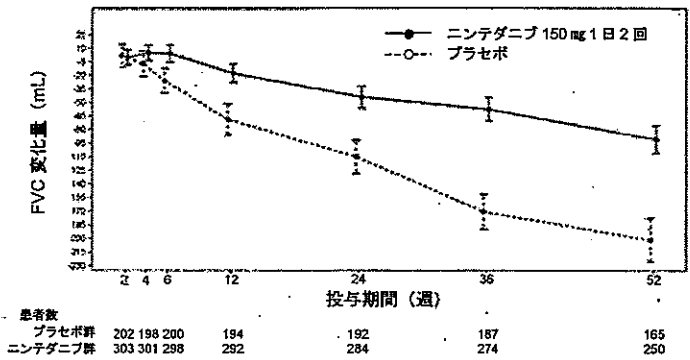


図1 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移(平均値±標準偏差)

本試験における副作用発現割合は73.8%(228/309例)であった。主な副作用は、下痢165例(53.4%)、悪心55例(17.8%)及び食欲不振25例(8.1%)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(1199.34試験)

特発性肺線維症患者548例(日本人71例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表2のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた<sup>14)</sup>。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図2に示す。

表2 FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.34試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> (例数)	-113.6 [-144.5, -82.7] (329)	-207.3 [-245.3, -169.4] (219)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p値	93.7 [44.8, 142.7] p=0.0002	
ベースライン(mL)	2672.8±776.0 (329)	2619.0±787.3 (219)
投与52週時(mL)	2637.3±811.8 (269)	2512.5±821.4 (180)
変化量(mL)	-86.9±283.4 (269)	-204.0±280.5 (180)

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期(数値変数)を交差効果としたランダム係数回帰モデル

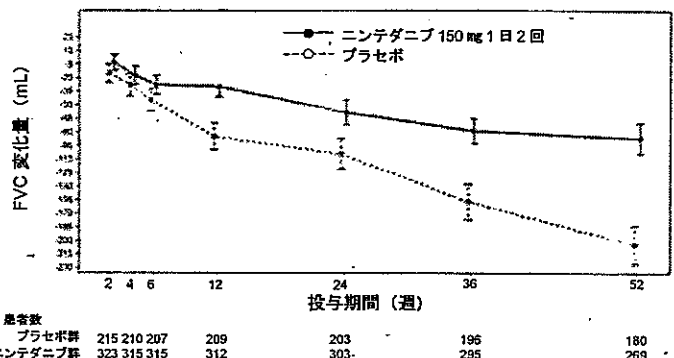


図2 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移(平均値±標準偏差)

本試験における副作用発現割合は69% (227/329例)であった。主な副作用は、下痢176例 (53.5%)、悪心67例 (20.4%) 及び食欲減退29例 (8.8%) であった。

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(1199\_214試験)

全身性強皮症発症<sup>1</sup>から7年以内で、胸部HRCTで10%以上の線維化が認められる全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者576例 (日本人70例) を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与<sup>1</sup>した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量 (FVC) の年間減少率 (mL/年) は表3のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた<sup>3)</sup>。ベースラインからのFVCの平均変化量の推移を図3に示す。

<sup>1</sup> 最初の非レイノー症状により定義

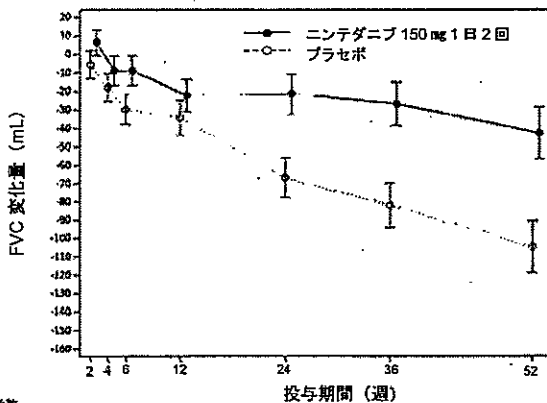
<sup>2</sup> 低用量ステロイドは、治療期間中も同一用量で併用可能とし、シクロホスファミド、アザチオプリン、中用量以上のステロイド等については併用不可と設定した。

表3 FVCの年間減少率 (mL/年)

	1199_214試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> (例数)	-52.4 [-79.6, -25.2] (287)	-93.3 [-120.0, -66.7] (288)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p値 <sup>a)</sup>	40.95 [2.88, 79.01] p=0.0350	
ベースライン (mL)	2458.5±735.9 (288)	2541.0±815.5 (288)
投与52週時 (mL)	2436.7±755.3 (241)	2450.3±809.4 (257)
変化量 (mL)	-42.7±219.8 (241)	-104.8±228.9 (257)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ATAの状態、性別をカテゴリカル変数の固定効果、時間、ベースライン時のFVC[mL]、年齢、身長、投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果としたランダム係数回帰モデル。ランダム効果として、患者個別の切片及び時間を含めた。



患者数	283	281	280	283	280	268	257
プラセボ群					280	268	257
ニテダニブ群	283	281	273	278	265	262	241

図3 ベースラインから投与52週までのFVCの平均変化量の推移 (平均値±標準偏差)

本試験における副作用発現割合は82.6% (238/288例)であった。主な副作用は、下痢197例 (68.4%)、悪心71例 (24.7%) 及び嘔吐51例 (17.7%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニテダニブは、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α、β及び線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 1、2、3及びVEGFRの各受容体においてアデノシン5'-三リン酸 (ATP) 結合ポケットを占拠する低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、特異性肺線維症及び全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する<sup>15)、16)</sup>。

18.2 抗線維化作用

ニテダニブは、ヒト末梢血単核球を用いた *in vitro* 試験において、線維化の発症に関与すると考えられている線維化メディエーターの放出を抑制した<sup>17)、18)</sup>。さらに、ニテダニブは *in vitro* 試験において、PDGF、FGF及びVEGF刺激によって誘導される特異性肺線維症患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、TGF-β2によって誘導される線維芽細胞の形質転換を抑制した<sup>19)</sup>。また、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来の肺線維芽細胞の増殖、遊走、筋線維芽細胞への形質転換及び細胞外マトリクスの発現を抑制した<sup>20)</sup>。マウス及びラットのプレオマイシン誘発肺線維症モデル、マウスのシロカ誘発肺線維症モデル、及びマウスの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデルを用いた *in vivo* 試験においてもニテダニブは肺線維症に対する抗線維化効果を示した<sup>21)、22)</sup>。

18.3 抗炎症作用

ニテダニブは、肺線維症モデルマウスを用いた *in vivo* 試験において、肺組織に対する抗炎症作用を示した<sup>23)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

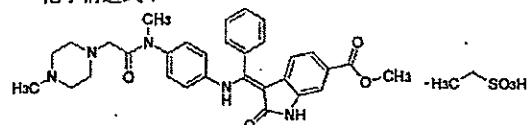
一般名：ニテダニブエタンスルホン酸塩 (Nintedanib Ethanesulfonate) (JAN)

化学名：Methyl (3*o*)-3-[(4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl)amino] (phenyl) methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

分子式：C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：649.76

化学構造式：



性状：あざやかな黄色の粉末

融点：305±5℃

分配係数：log D=3.0 (pH7.4)

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈特異性肺線維症〉

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

## 22. 包装

<オフェブカプセル100mg>  
28カプセル (14カプセル×2) PTP  
<オフェブカプセル150mg>  
28カプセル (14カプセル×2) PTP

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：日本人患者での安全性及び薬物動態試験 (2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)
- 2) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験 (2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.1)
- 3) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験 (1199.214試験) (201X年X月X日承認、CTD 2.7.2.2.2.7.6.3)
- 4) 社内資料：食事の影響試験 (2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.1)
- 5) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (血漿蛋白結合) (2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.3)
- 6) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (代謝) (2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)
- 7) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (肝代謝) (2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)
- 8) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (小腸代謝) (2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)
- 9) 社内資料：マスバランス試験 (2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)
- 10) 社内資料：特発性肺線維症患者における母集団薬物動態解析 (2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.1)
- 11) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)
- 12) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験 (2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)
- 13) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験 (1199.32試験) (2015年7月3日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3)
- 14) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験 (1199.34試験) (2015年7月3日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3)
- 15) Hilberg F. et al. : Cancer Res. 2008 ; 68 : 4774-4782
- 16) Hilberg F. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2018 ; 364 : 494-503
- 17) 社内資料：薬効薬理試験 (ヒト末梢血単核球細胞からのメデイエーター放出に対する作用) (201X年X月X日承認、CTD 2.6.2.2)
- 18) 社内資料：薬効薬理試験 (ヒトT細胞からのメデイエーター放出に対する作用) (201X年X月X日承認、CTD 2.6.2.2)
- 19) Hostettler K.E. et al. : Respiratory Research. 2014 ; 15 : 157
- 20) 社内資料：薬効薬理試験 (肺線維芽細胞の増殖、遊走及び収縮に対する作用) (201X年X月X日承認、CTD 2.6.2.2)
- 21) Huang J. et al. : Ann Rheum Dis. 2017 ; 76 : 1941-1948
- 22) Wollin L. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 349 : 209-220

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
DIセンター  
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号  
ThinkPark Tower  
0120-189-779  
(受付時間) 9:00~18:00  
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
東京都品川区大崎2丁目1番1号

年 月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号  
87625

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

承認番号	
販売開始	年 月

規制区分：

劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>  
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 抗ウイルス化学療法剤 ドルテグラビルナトリウム・ラミブジン配合錠

## ドウベイト配合錠

DOVATO combination tablets

#### 1. 警告

1.1 肺炎を発症する可能性のある小児の患者（肺炎の既往歴のある小児、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合のみ十分注意して行うこと。これらの患者で肺炎を疑わせる重度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。[8.4、9.1.1、9.7.2、11.1.3 参照]

1.2 B型慢性肝炎を合併している患者では、ラミブジンの投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。[9.1.2 参照]

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

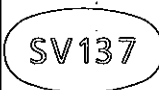
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

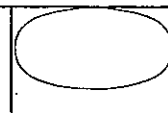
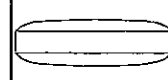
#### 3. 組成・性状

##### 3.1 組成

販売名	ドウベイト配合錠
有効成分	1錠中 ドルテグラビルナトリウム 52.6mg (ドルテグラビルとして50mg) ラミブジン 300mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400

##### 3.2 製剤の性状

販売名	ドウベイト配合錠
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	SV 137
表 (長径×短径)	 約 18.7mm×約 9.6mm
裏	

	
側面 (厚さ)	 約 5.8mm
質量	918mg

#### 4. 効能又は効果

HIV 感染症

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 抗 HIV 薬による治療経験のない HIV 感染症患者に使用すること。

5.2 本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にすること。

5.3 本剤はドルテグラビル及びラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、ラミブジンの用量調節が必要な腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）を有する患者には、個別のドルテグラビル製剤（テビケイ錠）又はラミブジン製剤（エビビル錠）を用いること。[9.2.1、16.6.1 参照]

#### 6. 用法及び用量

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、1 回 1 錠（ドルテグラビルとして 50mg 及びラミブジンとして 300mg）を食事の有無に関わらず 1 日 1 回経口投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、HIV 感染症に対して 1 剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。ただし、ドルテグラビルを追加投与する必要がある場合を除く。[7.2、10.2 参照]

7.2 本剤とカルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用する必要がある場合は、ドルテグラビルとして 50mg を本剤投与の約 12 時間後に投与する。[7.1、10.2、16.7.1 参照]

7.3 本剤はラミブジンの固定用量を含有する配合剤であるので、本剤に加えてラミブジン製剤を併用投与しないこと。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。

8.2 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。

・本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。

・本剤は併用薬と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤等（サプリメントを含む）を担当医に報告すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤等を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。

・担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。

・本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。

・本剤が性的接触又は血液汚染等を介した他者への HIV 感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。

8.3 抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染症（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

8.4 肺炎が発症する可能性があるため、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の生化学的検査を定期的に行うこと。

[1.1、9.1.1、9.7.2、11.1.3 参照]

8.5 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるため、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[9.1.3、11.1.8 参照]

8.6 重篤な血液障害、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）、横紋筋融解症、ニューロパチー、錯乱状態、痙攣、心不全があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.2、11.1.4-11.1.7 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺炎を発症する可能性のある患者（肺炎の既往歴のある患者、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている患者）

肺炎を再発又は発症するおそれがある。本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。[1.1、8.4、9.7.2、11.1.3 参照]

### 9.1.2 B 型慢性肝炎を合併している患者

本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。B 型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B 型慢性肝炎が再燃するおそれがある。特に非代償性の場合、重症化するおそれがある。[1.2 参照]

### 9.1.3 B 型又は C 型肝炎ウイルス感染患者

肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。ドルテグラビル単剤の臨床試験において、B 型又は C 型肝炎ウイルス重複感染患者では、ドルテグラビルの投与によりトランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かった。[8.5、11.1.8 参照]

### 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）を有する患者

ラミブジンの高い血中濃度が持続するおそれがある。[5.3、16.6.1 参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与開始前に妊娠検査や問診などにより妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するが、妊娠初期は投与しないことが望ましい。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。海外の観察研究において、無脳症や二分脊椎などの神経管閉鎖障害が、受胎前からドルテグラビル含有製剤を服用していた妊婦から生まれた児 1683 例中 5 例（0.30%）に報告されており、ドルテグラビルを含まない抗 HIV 薬を服用していた妊婦から生まれた児 14792 例中 15 例（0.10%）に報告されている<sup>1)</sup>。

[9.4 参照]

### 9.5.1 ドルテグラビル

動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている<sup>2)</sup>。

### 9.5.2 ラミブジン

ヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている（外国人データ）。動物実験（ウサギ）で胎児毒性（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。NRTI を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象と NRTI の子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。

### 9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。一般に、HIV の乳児への移行を避けるため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。

### 9.6.1 ドルテグラビル

ラットにおいてドルテグラビルは乳汁中に移行することが報告されており、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される<sup>2)</sup>。

### 9.6.2 ラミブジン

経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄されることが報告されている（乳汁中濃度： $<0.5\text{--}8.2\ \mu\text{g/mL}$ ）<sup>3)</sup>（外国人データ）。ラミブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.6～3.3であることが報告されている（外国人データ）。乳児の血清中のラミブジン濃度は18～28 ng/mLであったとの報告がある（外国人データ）。

### 9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。

9.7.2 肺炎を発症する可能性のある小児の患者（肺炎の既往歴のある小児、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児）では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合にのみ十分注意して行うこと。[1.1、8.4、9.1.1、11.1.3 参照]

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に、高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他の薬剤を併用している場合が多い。ラミブジンは、主として未変化体として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

### 10. 相互作用

ドルテグラビルは主に UGT1A1 で代謝され、一部 CYP3A4 でも代謝される。また、ドルテグラビルは有機カチオントランスポーター2 (OCT2) 及び Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) を阻害する。ラミブジンは OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である。

[7.、16.4.1、16.7.1、16.7.2 参照]

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビルシカイニド塩酸塩水和物	ビルシカイニドの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。併用により、ビルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。	ドルテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、ビルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。
カルバマゼピン [7.1、7.2、16.7.1 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を $C_{max}$ で 33%、 $C_c$ で 73% 低下させたとの報告がある。	カルバマゼピンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール セイヨウトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョー	ドルテグラビルの血漿中濃度を低下させる可能性がある。	これらの薬剤並びにセイヨウトギリソウが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。

ンズ・ワート)含有食品 [7.1、7.2 参照]		
リファンピシン [7.1、7.2、16.7.1 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を $C_{max}$ で 43%、 $C_c$ で 72% 低下させたとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4 及び UGT1A1 を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。
多価カチオン (Mg, Al 等) 含有製剤 [16.7.1 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を $C_{max}$ で 72%、 $C_{24}$ で 74% 低下させる。本剤は多価カチオン含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	これらの多価カチオンと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
鉄剤、カルシウム含有製剤 (サプリメント等) [16.7.1 参照]	ドルテグラビルの血漿中濃度を $C_{max}$ で 35%、 $C_{24}$ で 32% 低下させる。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与 2 時間前又は 6 時間後の投与が推奨される。	鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、ドルテグラビルの吸収が阻害される。
メトホルミン塩酸塩 [16.7.1 参照]	メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル 50mg1 日 1 回投与時及び 1 日 2 回投与時で $C_{max}$ でそれぞれ 66% 及び 111% 上昇させる。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。	ドルテグラビルの OCT2 及び MATE1 の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム [16.7.2 参照]	ラミブジンの AUC が 43% 増加し、全身クリアランスが 30%、腎クリアランスが 35% 減少したとの報告がある。	トリメトプリムの OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用により、ラミブジンの腎排泄が阻害されると考えられている。
ソルビトール	経口ソルビトール溶液 (ソルビトールとして 3.2g、10.2g、13.4g) とラミブジンの併用により、ラミブジンの AUC が減少した (それぞれ 18%、36%、42% 減少) との報告がある。	ソルビトールによりラミブジンの吸収が抑制されると考えられている。

### 11. 副作用

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

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の、症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

#### 11.1.2 重篤な血液障害

赤芽球癆（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）、貧血（頻度不明）、白血球減少（頻度不明）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（0.1%）[8.6 参照]

#### 11.1.3 肺炎（頻度不明）

血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等）及び画像診断等による観察を十分行うこと。

[1.1、8.4、9.1.1、9.7.2 参照]

#### 11.1.4 乳酸アシドーシス（頻度不明）及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.1%）

乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。ラミブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス（全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等）、肝毒性（脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む）が、女性に多く報告されている。[8.6 参照]

#### 11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

[8.6 参照]

#### 11.1.6 ニューロパシー（頻度不明）、錯乱状態（頻度不明）、痙攣（頻度不明）

[8.6 参照]

#### 11.1.7 心不全（頻度不明）

[8.6 参照]

#### 11.1.8 肝機能障害（0.1%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.5、9.1.3 参照]

#### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
免疫系			免疫再構築炎症反応症候群
精神・神経系	頭痛、不眠症、不安、めまい、傾眠	異常な夢、自殺念慮、うつ病	自殺企図、錯感覚、末梢神経障害
消化器	悪心、下痢	嘔吐、鼓腸、腹痛、上腹部痛	腹部不快感
肝臓			肝炎、肝機能検査値異常（AST、ALT等の上昇）
皮膚		そう痒、脱毛	発疹
全身症状	疲労		倦怠感、発熱

代謝及び栄養障害		体脂肪の再分布/蓄積（胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加）	高乳酸塩血症、アミラーゼ上昇
筋骨格		関節痛、筋肉痛	筋障害
臨床検査		体重増加、血清クレアチニン増加	総ビリルビン増加、クレアチンホスホキナーゼ増加

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

ドルテグラビルは高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。ラミブジンは血液透析により一部除去される（ラミブジン 300mg 投与時に、投与約 2 時間後から 4 時間血液透析したとき、AUC<sub>0-inf</sub> が約 24% 低下することが報告されている）<sup>4)</sup>。[16.3.1 参照]

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラミブジンについては、遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では 300µg/mL 以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では 2000µg/mL 以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量（AUC）の 10 倍（マウス）及び 58 倍（ラット）までの曝露量において、発がん性は認められなかった。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 健康成人

健康成人 76 例に本剤（ドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg）を空腹時に単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル及びラミブジンの濃度推移を図-1 及び図-2 に、薬物動態パラメータを表-1 及び表-2 に示す<sup>5)</sup>（外国人データ）。

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

AUC <sub>0-inf</sub> (µg・h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>注1)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)
54.56 (32.12)	2.91 (30.55)	2.50 (0.50, 6.00)	14.99 (18.23)

幾何平均値（CV%）

注1) 中央値（範囲）

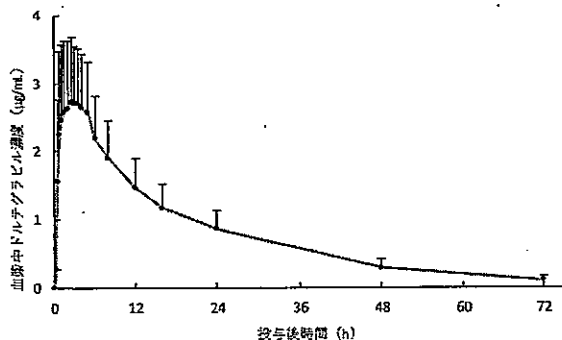


図-1 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビル濃度推移 (平均値+標準偏差)

表-2 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ラミブジンの薬物動態パラメータ

AUC <sub>0-t</sub> (µg · h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h) (注1)	t <sub>1/2</sub> (h)
13.59 (17.99)	3.22 (29.30)	1.00 (0.50, 3.50)	18.63 (26.85)

幾何平均値 (CV%)

注1) 中央値 (範囲)

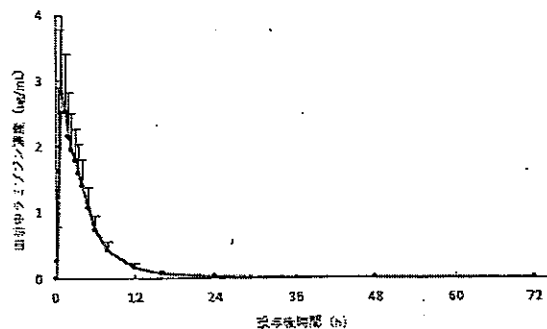


図-2 健康成人に本剤を単回経口投与した時の血漿中ラミブジン濃度推移 (平均値+標準偏差)

#### 16.1.2 本剤投与時と各単剤投与時の曝露量の比較

健康成人 76 例に本剤 (ドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg) とドルテグラビル (50mg) 及びラミブジン (300mg) を空腹時に単回経口投与し、単剤併用投与時と本剤投与時の曝露量を比較した。本剤投与時のドルテグラビルの AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> の比 (90%信頼区間) は、単剤投与時と比べてそれぞれ 1.1578 (1.0718, 1.2507) 及び 1.1410 (1.0533, 1.2361)、ラミブジンの AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> の比は、それぞれ 1.0702 (1.0464, 1.0946) 及び 1.3176 (1.2616, 1.3760) であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

#### 16.2 吸収

##### 16.2.1 食事の影響

健康成人 16 例に本剤 (ドルテグラビル・ラミブジン 50mg・300mg) を食後 (高脂肪食) に単回経口投与した時、空腹時と比べて高脂肪食摂取後では、ドルテグラビルの AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ

約 32% 及び約 21% 増加し、ラミブジンの AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ約 10% 及び約 32% 低下した<sup>9)</sup> (外国人データ)。

#### 16.2.2 バイオアベイラビリティ

成人 HIV 感染症患者にラミブジンのカプセル製剤 0.25~8mg/kg<sup>10)</sup> を単回経口投与した時の生物学的利用率は約 82% であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

#### 16.3 分布

##### 16.3.1 ドルテグラビル

###### (1) 血漿蛋白結合率

*In vitro* での、ドルテグラビルのヒト血漿蛋白結合率は約 99.3% であった<sup>7)</sup>。[13.1 参照]

###### (2) 分布容積

健康成人男性にドルテグラビル 20mg (懸濁液)<sup>10)</sup> を単回経口投与した時の見かけの分布容積は 12.5L であった (外国人データ)。

###### (3) 血球移行性

ヒトでの血液/血漿比 (平均値) は 0.441~0.535 であり、ドルテグラビルの血球移行性は低かった (5% 未満)。

###### (4) 非結合型薬物

血漿中ドルテグラビルの遊離分画は健康成人で約 0.2~1.1%、中等度の肝機能障害患者で約 0.4~0.5%、重度の腎機能障害患者で約 0.8~1.0%、成人 HIV 感染症患者で 0.5% であった (外国人データ)。

###### (5) 脳脊髄液への移行

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

###### (6) 組織内分布

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

#### 16.3.2 ラミブジン

成人 HIV 感染症患者に 4~10mg/kg<sup>10)</sup> を 1 日 2 回 2 週間以上反復経口投与した時、投与 2 時間後の脳脊髄液中濃度は血中濃度の約 6% であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

#### 16.4 代謝

##### 16.4.1 ドルテグラビル

###### (1) 代謝酵素

*In vitro* 試験で、ドルテグラビルは主に UGT1A1 で、一部 UGT1A3、UGT1A9 でグルクロン酸抱合された<sup>9)</sup>。また、ドルテグラビルは CYP3A4 でも一部代謝された<sup>10)</sup>。[10. 参照]

###### (2) 主代謝物

健康成人に <sup>14</sup>C-ドルテグラビル 20mg (懸濁液)<sup>10)</sup> を単回経口投与した時の総投与量の約 9.7% が酸化的代謝物として尿中に回収された (外国人データ)。

##### 16.4.2 ラミブジン

ヒトでの主代謝物はトランス-スルホキシド体 (1- [ (2*R*,5*S*) - trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl] cytosine) であった<sup>11)</sup>。

## 16.5 排泄

### 16.5.1 ドルテグラビル

健康成人にドルテグラビル 20mg<sup>12)</sup> を単回経口投与した時の主な排泄経路は糞であり、経口投与量の 53%が未変化体として糞中に排泄された。また、尿中には経口投与量の 31%が排泄され、その内訳は 18.9%がエーテル型グルクロン酸抱合体、3.6%が N-脱アルキル体、3.0%がベンジル位の酸化体であり、未変化体は 1%未満であった (外国人データ)。

### 16.5.2 ラミブジン

成人 HIV 感染症患者に 2mg/kg<sup>13)</sup> を経口投与した時、投与後 12 時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の 5.2%存在した。また、血中濃度が定常状態での未変化体排泄率は約 73%であり、腎排泄が ラミブジンの体内からの除去の主要な経路であることが示された<sup>14)</sup> (外国人データ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

#### (1) ドルテグラビル

重度の腎機能障害 (8 例、クレアチニンクリアランス: 30mL/min 未満) を有する患者にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-3 に示す (外国人データ)。重度の腎機能障害患者における薬物動態は健康成人との間に臨床的に重要である差はみられなかったことから、腎機能障害患者に対してドルテグラビルの用量調節を行う必要はない<sup>12)</sup>。なお、透析患者でのドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない。 [5.3 参照]

表-3 重度の腎機能障害患者及び健康成人にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
重度の腎機能障害患者	1.50 (34)	23.5 (48)	12.7 (31)
健康成人	1.86 (45)	37.1 (58)	15.4 (15)

幾何平均値 (CV%)

#### (2) ラミブジン

腎機能の低下した成人 HIV 患者に ラミブジンを 300mg 単回経口投与した時、クレアチニンクリアランスの低下につれて AUC 及び最高血中濃度が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランスが減少した<sup>13)</sup> (外国人データ)。 [5.3, 9.2.1 参照]

### 16.6.2 肝機能障害患者

#### (1) ドルテグラビル

ドルテグラビルは主に肝臓で代謝されて排泄される。中等度の肝機能障害 (8 例、Child-Pugh 分類: B) を有する患者にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-4 に示す (外国人データ)。中等度の肝機能障害患者における薬物動態は健康成人と同様であったことから、中

等度の肝機能障害に対してドルテグラビルの用量調節の必要はない<sup>14)</sup>。なお、重度の肝機能障害患者でのドルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表-4 中等度の肝機能障害患者及び健康成人にドルテグラビル 50mg を単回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

被験者	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>24</sub> (µg/mL)
中等度の肝機能障害患者	38.5 (30)	1.78 (17)	0.59 (36)
健康成人	37.3 (47)	1.80 (49)	0.57 (44)

幾何平均値 (CV%)

#### (2) ラミブジン

中等度及び重度の肝障害を有する患者における成績より、ラミブジンの薬物動態は、肝障害によって重大な影響を受けないことが示されている<sup>15)</sup>。

### 16.6.3 小児

#### (1) ドルテグラビル

抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者 (12 歳以上 18 歳未満、10 例) にドルテグラビル 50mg を 1 日 1 回経口投与した時の薬物動態は成人と同様であった。小児患者での血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータを表-5 に示す (外国人データ)。

表-5 抗 HIV 薬による治療経験のある小児 HIV 感染症患者 (12 歳以上 18 歳未満、10 例) にドルテグラビル 50mg を 1 日 1 回経口投与した時の血漿中ドルテグラビルの薬物動態パラメータ

年齢/体重	用量	薬物動態パラメータの推定値		
		AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>24</sub> (µg/mL)
12 歳以上 18 歳未満 体重 40kg 以上 <sup>16)</sup>	50mg <sup>17)</sup> 1 日 1 回	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

幾何平均値 (CV%)

注 1) 体重が 37kg であった 1 例には 35mg を 1 日 1 回投与した。

#### (2) ラミブジン

12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者 (114 例) に ラミブジン 300mg/日 (150mg 1 日 2 回又は 300 mg 1 日 1 回) を反復経口投与した時の PK パラメータは表-6 のとおりであった (外国人データ)<sup>18)</sup>。

表-6 12 歳以上の小児 HIV-1 感染症患者に ラミブジンを反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

用法・用量	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
150mg 1 日 2 回	14.8 (3.8)	1.2 (0.32)	0.15 (0.09)
300mg 1 日 1 回	12.8 (3.6)	1.9 (0.44)	0.07 (0.06)

中央値 (SD)

小児及び成人の HIV 感染症患者を対象にラミブジンを投与した時、年齢と CL/F の関係は図-3 のとおりであり、成人と 12 歳以上の小児においてラミブジンの CL/F は同程度であった。12 歳以上の小児患者及び成人患者におけるラミブジンの曝露量に臨床的に意味のある差異は認められなかった。

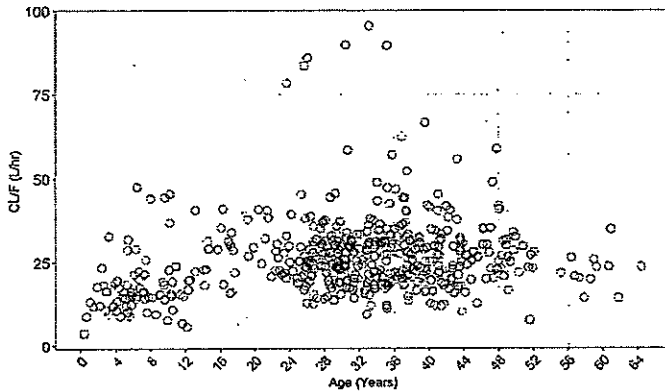


図-3 小児及び成人 HIV-1 感染症患者におけるラミブジンの CL/F (L/hr) と年齢の関係

小児 HIV 感染症患者に 4mg/kg<sup>(23)</sup> を単回経口投与した時、生物学的利用率は約 66% であり、成人 HIV 感染症患者の生物学的利用率 (約 82%) より低い値を示した。小児で生物学的利用率が減少する機序は不明である。また、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約 13% であった (外国人データ<sup>(13)</sup>)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、1 回 1 錠 (ドルテグラビルとして 50mg 及びラミブジンとして 300mg) を食事の有無に関わらず 1 日 1 回経口投与する。」である。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 ドルテグラビル

#### (1) In vitro

In vitro において、ドルテグラビルはヒト Pgp 及び BCRP の基質であり<sup>(17, 18)</sup>、ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した輸送を阻害した (IC<sub>50</sub>: それぞれ 2.12、1.97、1.93、6.34 及び 24.8 μM)<sup>(19, 20)</sup>。[10. 参照]

#### (2) In vivo

ドルテグラビル製剤を併用薬と投与した時の薬物動態パラメータの変化を表-7 及び表-8 に示す (外国人データ)。[7.2、10.2 参照]

表-7 併用薬の薬物動態に及ぼすドルテグラビルの影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	ドルテグラビル併用時/非併用時の幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			C <sub>12h</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
エチニルエストラジオール 0.035mg <sup>(21)</sup>	50mg 1日2回	15	1.02 (0.93, 1.11)	1.03 (0.96, 1.11)	0.99 (0.91, 1.08)

メサドン 20-150mg <sup>(22)</sup>	50mg 1日2回	11	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
ミダゾラム 3mg <sup>(23)</sup>	25mg 1日1回	10	—	0.95 (0.79, 1.15)	—
Norelgestromin (国内未発売) 0.25mg <sup>(21)</sup>	50mg 1日2回	15	0.93 (0.85, 1.03)	0.98 (0.91, 1.04)	0.89 (0.82, 0.97)
テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 300mg 1日1回 <sup>(24)</sup>	50mg 1日1回	15	1.19 (1.04, 1.35)	1.12 (1.01, 1.24)	1.09 (0.97, 1.23)
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>(25)</sup>	50mg 1日1回	14	—	1.79 (1.65, 1.93)	1.66 (1.53, 1.81)
メトホルミン 500mg 1日2回 <sup>(25)</sup>	50mg 1日2回	14	—	2.45 (2.25, 2.66)	2.11 (1.91, 2.33)
ダクラタスビル 60mg 1日1回 <sup>(26)</sup>	50mg 1日1回	12	1.06 (0.88, 1.29)	0.98 (0.83, 1.15)	1.03 (0.84, 1.25)

表-8 ドルテグラビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬及び用量	ドルテグラビルの用量	例数	他剤併用時/非併用時のドルテグラビルの薬物動態パラメータの幾何平均の比 (90%信頼区間)		
			C <sub>12h</sub> 又はC <sub>24</sub>	AUC	C <sub>max</sub>
アタザナビル 400mg 1日1回 <sup>(27)</sup>	30mg 1日1回	12	2.80 (2.52, 3.11)	1.91 (1.80, 2.03)	1.50 (1.40, 1.59)
アタザナビル+ リトナビル 300mg+100mg 1日1回 <sup>(27)</sup>	30mg 1日1回	12	2.21 (1.97, 2.47)	1.62 (1.50, 1.74)	1.34 (1.25, 1.42)
テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 300mg 1日1回 <sup>(24)</sup>	50mg 1日1回	15	0.92 (0.82, 1.04)	1.01 (0.91, 1.11)	0.97 (0.87, 1.08)
ダルナビル+ リトナビル 600mg+100mg 1日2回 <sup>(28)</sup>	30mg 1日1回	15	0.62 (0.56, 0.69)	0.78 (0.72, 0.85)	0.89 (0.83, 0.97)
エファビレンツ 600mg 1日1回 <sup>(29)</sup>	50mg 1日1回	12	0.25 (0.18, 0.34)	0.43 (0.35, 0.54)	0.61 (0.51, 0.73)
エトラビルン 200mg 1日2回 <sup>(30)</sup>	50mg 1日1回	15	0.12 (0.09, 0.16)	0.29 (0.26, 0.34)	0.48 (0.43, 0.54)
エトラビルン+ ダルナビル+ リトナビル 200mg+600mg+100mg 1日2回 <sup>(31)</sup>	50mg 1日1回	9	0.63 (0.52, 0.76)	0.75 (0.69, 0.81)	0.88 (0.78, 1.00)

エトナビル+ロピナビル・リトナビル 200mg+400mg・100mg 1日2回 <sup>31)</sup>	50mg 1日1回	8	1.28 (1.13, 1.45)	1.11 (1.02, 1.20)	1.07 (1.02, 1.13)
ホスアンブレナビル+リトナビル 700mg+100mg 1日2回 <sup>32)</sup>	50mg 1日1回	12	0.51 (0.41, 0.63)	0.65 (0.54, 0.78)	0.76 (0.63, 0.92)
ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg 1日2回 <sup>28)</sup>	30mg 1日1回	15	0.94 (0.85, 1.05)	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.94, 1.07)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 20mL 単回 <sup>33)</sup>	50mg 単回	16	0.26 (0.21, 0.31)	0.26 (0.22, 0.32)	0.28 (0.23, 0.33)
乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 20mL 投与後2時間 単回 <sup>33)</sup>	50mg 単回	16	0.70 (0.58, 0.85)	0.74 (0.62, 0.90)	0.82 (0.69, 0.98)
総合ビタミン剤 1錠 1日1回 <sup>33)</sup>	50mg 単回	16	0.68 (0.56, 0.82)	0.67 (0.55, 0.81)	0.65 (0.54, 0.77)
炭酸カルシウム 1200mg 単回(空腹時) <sup>34)</sup>	50mg 単回	12	0.61 (0.47, 0.80)	0.61 (0.47, 0.80)	0.63 (0.50, 0.81)
炭酸カルシウム 1200mg 単回(食後) <sup>34)</sup>	50mg 単回	11	1.08 (0.81, 1.42)	1.09 (0.84, 1.43)	1.07 (0.83, 1.38)
炭酸カルシウム 1200mg 投与後2時間 単回 <sup>34)</sup>	50mg 単回	11	0.90 (0.68, 1.19)	0.94 (0.72, 1.23)	1.00 (0.78, 1.29)
フマル酸第一鉄 324mg 単回(空腹時) <sup>34)</sup>	50mg 単回	11	0.44 (0.36, 0.54)	0.46 (0.38, 0.56)	0.43 (0.35, 0.52)
フマル酸第一鉄 324mg 単回(食後) <sup>34)</sup>	50mg 単回	10	1.00 (0.81, 1.23)	0.98 (0.81, 1.20)	1.03 (0.84, 1.26)
フマル酸第一鉄 324mg 投与後2時間 単回 <sup>34)</sup>	50mg 単回	10	0.92 (0.74, 1.13)	0.95 (0.77, 1.15)	0.99 (0.81, 1.21)
オメプラゾール	50mg 単回	12	0.95 (0.75,	0.97 (0.78,	0.92 (0.75,

40mg 1日1回 <sup>35)</sup>			1.21)	1.20)	1.11)
prednisone (国内未発売) 60mg 1日1回 (漸減) <sup>36)</sup>	50mg 1日1回	12	1.17 (1.06, 1.28)	1.11 (1.03, 1.20)	1.06 (0.99, 1.14)
リファンピシン <sup>注1)</sup> 600mg 1日1回 <sup>37)</sup>	50mg 1日2回 <sup>注1)</sup>	11	0.28 (0.23, 0.34)	0.46 (0.38, 0.55)	0.57 (0.49, 0.65)
リファンピシン <sup>注2)</sup> 600mg 1日1回 <sup>37)</sup>	50mg 1日2回 <sup>注2)</sup>	11	1.22 (1.01, 1.48)	1.33 (1.15, 1.53)	1.18 (1.03, 1.37)
リファブチン <sup>37)</sup> 300mg 1日1回	50mg 1日1回	9	0.70 (0.57, 0.87)	0.95 (0.82, 1.10)	1.16 (0.98, 1.37)
Tipranavir (国内未発売)+リトナビル 500mg+200mg 1日2回 <sup>38)</sup>	50mg 1日1回	14	0.24 (0.21, 0.27)	0.41 (0.38, 0.44)	0.54 (0.50, 0.57)
テラプレビル 750mg 8時間 毎 <sup>39)</sup>	50mg 1日1回	15	1.37 (1.29, 1.45)	1.25 (1.20, 1.31)	1.19 (1.11, 1.26)
Boceprevir (国内未発売) 800mg 8時間 毎 <sup>39)</sup>	50mg 1日1回	13	1.08 (0.91, 1.28)	1.07 (0.95, 1.20)	1.05 (0.96, 1.15)
カルバマゼピン 300mg 1日2回 <sup>40)</sup>	50mg 1日1回	14	0.27 (0.24, 0.31)	0.51 (0.48, 0.55)	0.67 (0.61, 0.73)
ダクラタスビル <sup>25)</sup> 60mg 1日1回	50mg 1日1回	12	1.45 (1.25, 1.69)	1.33 (1.11, 1.59)	1.29 (1.07, 1.57)

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

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

#### 16.7.2 ラミブジン

*In vitro*において、ラミブジンはOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質である<sup>41), 42)</sup>。[10. 参照]

ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表-9に示す(外国人データ)。[10.2 参照]

表-9 ラミブジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬 及び用量	ラミブジン の用量	例数	他剤併用時/非併用時のラミブジンの薬物動態パラメータの幾何平均比(90%信頼区間); 影響なし=1.00		
			CL/F	AUC	CLr

トリメトプリ ム・スルファ メトキサゾー ル 160mg・800mg/ 日 5日間	ラミブジン 300mg 単回	14	0.70 (0.65, 0.76)	1.43 (1.32, 1.55)	0.65 (0.54, 0.78)
--	-------------------	----	----------------------	----------------------	----------------------

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (GEMINI-1: 204861 試験)

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 714 例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル (50mg) とラミブジン (300mg) の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+3TC 群) に 356 例、ドルテグラビルとテノホビルジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+TDF・FTC 群) に 358 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった被験者の割合は、DTG+3TC 群の 90% に対して、DTG+TDF・FTC 群は 93% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の下限值 (-6.7%) は、非劣性マージン (-10%) より大きく、DTG+TDF・FTC レジメンに対する DTG+3TC レジメンの非劣性が検証された。

なお、本試験における試験成績の要約を表-1 に示した。

表-1 試験成績の要約

	DTG+3TC 群 356 例	DTG+TDF・FTC 群 358 例
	48 週	48 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	320 例 (90%)	332 例 (93%)
両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	-2.6% (-6.7%, 1.5%)	
ウイルス学的な治療失敗注2)	13 例 (4%)	6 例 (2%)

注1) ベースラインの層別因子により調整。

注2) 投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例。

表-2 被験者背景 (ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性細胞数) 別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合

		DTG+3TC 群 356 例	DTG+TDF・FTC 群 358 例	割合の差とその 95% 信頼区間注1)
		48 週	48 週	
HIV-1 RNA 量	100,000copies/mL 以下	255/282 例 (90%)	263/282 例 (93%)	-2.8% (-7.3%, 1.7%)
	100,000copies/mL 超	65/74 例 (88%)	69/76 例 (91%)	-3.0% (-12.8%, 6.9%)
CD4 陽性	200cell/mm <sup>3</sup> 以下	25/31 例 (81%)	26/29 例 (90%)	-9.0% (-26.8%, 8.8%)

細胞数				8.8%)
	200cell/mm <sup>3</sup> 超	295/325 例 (91%)	306/329 例 (93%)	-2.2% (-6.4%, 1.9%)

注1) DTG+3TC 群の割合 - DTG+TDF・FTC 群の割合。

副作用発現頻度は、DTG+3TC 群で 20% (71/356 例) であった。主な副作用は、頭痛 4% (14/356 例)、悪心 2% (8/356 例)、不眠症 2% (7/356 例)、傾眠 2% (7/356 例)、下痢 2% (6/356 例) 及び疲労 2% (6/356 例) であった。(投与 48 週時)

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (GEMINI-2: 205543 試験)

抗 HIV 薬による治療経験のない成人 HIV-1 感染症患者 719 例を対象とした二重盲検比較試験において、ドルテグラビル (50mg) とラミブジン (300mg) の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+3TC 群) に 360 例、ドルテグラビルとテノホビルジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタピン配合剤の 1 日 1 回併用投与群 (DTG+TDF・FTC 群) に 359 例が無作為に割り付けられた。その結果、主要評価項目である投与 48 週時の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満であった被験者の割合は、DTG+3TC 群の 93% に対して、DTG+TDF・FTC 群は 94% であり、調整した群間差の 95% 信頼区間の下限值 (-4.3%) は、非劣性マージン (-10%) より大きく、DTG+TDF・FTC レジメンに対する DTG+3TC レジメンの非劣性が検証された。

なお、本試験における試験成績の要約を表-3 に示した。

表-3 試験成績の要約

	DTG+3TC 群 360 例	DTG+TDF・FTC 群 359 例
	48 週	48 週
HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満	335 例 (93%)	337 例 (94%)
両群間の差 (95%信頼区間) 注1)	-0.7% (-4.3%, 2.9%)	
ウイルス学的な治療失敗注2)	7 例 (2%)	7 例 (2%)

注1) ベースラインの層別因子により調整。

注2) 投与 48 週後に HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 以上であった症例、ウイルス学的効果が不十分で中止した症例、HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満ではなかったが他の理由で中止した症例、抗レトロウイルス療法を変更した症例。

表-4 被験者背景 (ベースライン時の HIV-1 RNA 量、ベースライン時の CD4 陽性細胞数) 別の HIV-1 RNA 量が 50copies/mL 未満の被験者の割合

		DTG+3TC 群 360 例	DTG+TDF・FTC 群 359 例	割合の差とその 95% 信頼区間注1)
		48 週	48 週	
HIV-1 RNA 量	100,000copies/mL 以下	271/294 例 (92%)	268/282 例 (95%)	-2.9% (-6.8%, 1.1%)
	100,000copies/mL 超	64/66 例 (97%)	69/77 例 (90%)	7.4% (-0.6%, 15.3%)

CD4陽性細胞数	200cell/mm <sup>3</sup> 以下	25/32例 (78%)	25/26例 (96%)	-18.0% (-34.1%, -1.9%)
	200cell/mm <sup>3</sup> 超	310/328例 (95%)	312/333例 (94%)	0.8% (-2.8%, 4.4%)

注1) DTG+3TC群の割合 - DTG+TDF・FTC群の割合。

副作用発現頻度は、DTG+3TC群で15% (55/360例)であった。主な副作用は、下痢2% (8/360例)、頭痛2% (7/360例)、悪心2% (6/360例)及び不眠症2% (6/360例)であった。(投与48週時)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 ドルテグラビル

ドルテグラビルはレトロウイルスの複製に必要な酵素である HIV インテグラーゼの活性部位に結合することによってその活性を阻害し、ウイルス DNA の宿主 DNA への組込みを抑制する。

#### 18.1.2 ラミブジン

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、HIV を感染させた細胞内での半減期が約 12 時間の活性化型の三リン酸化体に変換される。ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素によりデオキシシチジン三リン酸の代わりにウイルス DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長を停止させることにより HIV の複製を阻害する。また、ラミブジン三リン酸化体は HIV の逆転写酵素を競合的に阻害する。一方、*in vitro*で、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球-マクロファージ系の株化細胞及び種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。

### 18.2 抗ウイルス作用

#### 18.2.1 ドルテグラビル

HIV-1 BaL 株及び HIV-1 NL432 株に感染させた末梢血単核球を用いた時のドルテグラビルのウイルス複製に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は、それぞれ 0.51 及び 0.53nM であり、HIV-1 IIIB 株に感染させた MT-4 細胞を用いた時の IC<sub>50</sub> は 2.1nM であった。13 種の HIV-1 臨床分離株 (サブタイプ B) のインテグラーゼコード領域を導入した組換えウイルスに対するドルテグラビルの IC<sub>50</sub> (平均値) は 0.52nM であり、その活性は実験室株に対する抗ウイルス活性と同程度であった。24 種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) 及びグループ O] 並びに 3 種の HIV-2 臨床分離株からなるパネル株を感染させた末梢血単核球を用いた時のドルテグラビルの IC<sub>50</sub> (幾何平均) は HIV-1 株及び HIV-2 株でそれぞれ 0.20nM (範囲は 0.02~2.14nM) 及び 0.18nM (範囲は 0.09~0.61nM) であった。

#### 18.2.2 ラミブジン

ラミブジンの HIV-1 (RF、GB8、U455 及び IIIB 株) に対する IC<sub>50</sub> は 670nM 以下であり、HIV-2 ROD 株に対する IC<sub>50</sub> は 40nM であった。26 種の HIV-1 臨床分離株 [グループ M (サブタイプ A、B、C、D、E、F、G) ] 並びに 3 種類の HIV-2 臨床分離株に対するラミブジンの IC<sub>50</sub> (平均値) は HIV-1 株及び HIV-2 株でそれぞれ 40nM (範囲は 1~120nM) 及び 42nM (範囲は 2~120nM) であった。

## 18.3 薬剤耐性

### 18.3.1 ドルテグラビル

HIV-1 IIIB 株及び HIV-1 NL432 株をそれぞれ 112 及び 56 日間継代培養した試験でみられたインテグラーゼ領域のアミノ酸変異は S153Y、S153F、E92Q 及び G193E であり、FC (各種分離株に対する IC<sub>50</sub>/野生型 HIV-1 株に対する IC<sub>50</sub>) の最大値は 4.1 であった。また、HIV-1 臨床分離株 (サブタイプ B、C 及び A/G) を更に長期間継代培養した試験でみられた変異は G118R (FC=10)、S153T 及び R263K (FC=1.5) であった。

### 18.3.2 ラミブジン

ラミブジンを含む抗 HIV 薬で治療を受けた HIV-1 感染症患者で発現するラミブジン耐性 HIV-1 には、HIV 逆転写酵素の活性部位に近い逆転写酵素領域の 184 番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異 (M184V) がみられる。この M184V 変異の結果、ウイルスのラミブジンに対する感受性は著明に低下し、ウイルスの複製能力は低下する。

### 18.3.3 ドルテグラビル及びラミブジン併用

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染患者：海外第 III 相試験 (GEMINI-1: 204861 試験及び GEMINI-2: 205543 試験) において、投与 48 週までにウイルス学的中止基準を満たした症例は全体で 10 例 (ドルテグラビル及びラミブジン併用投与群で 6 例) であったが、いずれの被験者においても INSTI 及び NRTI 耐性変異は認められなかった。

## 18.4 交差耐性

### 18.4.1 ドルテグラビル

部位特異的変異を有する 60 種の INSTI 耐性 HIV-1 ウイルスパネル株 (28 種は単一アミノ酸変異、32 種は二重又は多重変異) を用いてドルテグラビルの抗ウイルス活性を検討した。単一の INSTI 耐性関連アミノ酸変異 (T66K、I151L 及び S153Y) を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が 2 倍以上 (2.3~3.6 倍) 低下した。複数の変異 (T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、G140S/Q148R、G140S/Q148K、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148、及び E138/G140/Q148) を有するウイルスでは、ドルテグラビルに対する感受性が 2 倍以上 (2.5~21 倍) 低下した。705 種のドルテグラビル耐性臨床分離株のうち 93.9% の株に対する FC は 10 以下であった。

### 18.4.2 ラミブジン

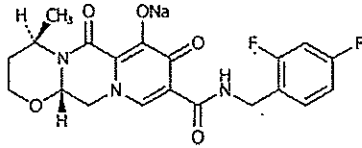
ジドブジン及びサニルブジンは、ラミブジン耐性 HIV-1 に対し抗ウイルス活性を維持する。アバカビルは逆転写酵素領域の M184V 変異のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を維持する。また、ジダノシン及びザルシタピンは、M184V 変異ウイルスに対して感受性が低下するという報告があるが、これらの感受性の低下と臨床効果の関係は明らかにされていない。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

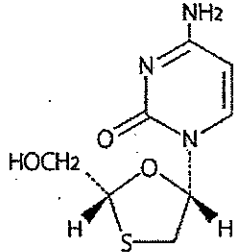
7-olate  
 分子式:  $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$   
 分子量: 441.36  
 化学構造式:



性状: 白色～淡黄白色の粉末。水に溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。  
 融点: 1型結晶は約 350°C で溶融と同時に分解する。  
 分配係数 (logP):  $2.16 \pm 0.01$  (23°C)

一般的名称: ラミブジン (Lamivudine)  
 化学名: 1-[(2R,5S)-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

分子式:  $C_8H_{11}N_3O_3S$   
 分子量: 229.26  
 化学構造式:



性状: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。  
 融点: 約 176°C  
 分配係数 (logP): -0.9 (1-オクタノール/水系)

## 22. 包装

30錠 [瓶、バラ]

## 23. 主要文献

- 1) Zash R, et al. : N Engl J Med. 2019 ; 381 (9) : 827-840
- 2) 社内資料: 分布に関する試験 (2012N137348)
- 3) Moodley J, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 1327-1333
- 4) Johnson MA, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 : 21-27
- 5) 社内資料: 海外臨床試験 (204994)
- 6) van Leeuwen R, et al. : AIDS. 1992 ; 6 : 1471-1475
- 7) 社内資料: 分布に関する試験 (2011N119355)
- 8) van Leeuwen R, et al. : J Infect Dis. 1995 ; 171 : 1166-1171
- 9) 社内資料: 代謝に関する試験 (RD2008/01339)
- 10) 社内資料: 代謝に関する試験 (RD2008/00373)
- 11) 米国添付文書
- 12) Weller S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70 (1) : 29-35

- 13) Heald AE, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 1514-1519
- 14) 社内資料: 海外臨床試験 (ING113097)
- 15) Johnson MA, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1998 ; 54 : 363-366
- 16) Bouazza N, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 : 3498-3504
- 17) 社内資料: 分布に関する試験 (RD2008/00361)
- 18) 社内資料: 分布に関する試験 (2011N112380)
- 19) 社内資料: 排泄に関する試験 (2010N104937)
- 20) 社内資料: 排泄に関する試験 (2013N161621)
- 21) 社内資料: 海外臨床試験 (ING111855)
- 22) 社内資料: 海外臨床試験 (ING115698)
- 23) 社内資料: 海外臨床試験 (ING111322)
- 24) 社内資料: 海外臨床試験 (ING111604)
- 25) 社内資料: 海外臨床試験 (201167)
- 26) 社内資料: 海外臨床試験 (201102)
- 27) 社内資料: 海外臨床試験 (ING111854)
- 28) 社内資料: 海外臨床試験 (ING111405)
- 29) 社内資料: 海外臨床試験 (ING114005)
- 30) 社内資料: 海外臨床試験 (ING111603)
- 31) 社内資料: 海外臨床試験 (ING112934)
- 32) 社内資料: 海外臨床試験 (ING113068)
- 33) 社内資料: 海外臨床試験 (ING111602)
- 34) 社内資料: 海外臨床試験 (ING116898)
- 35) 社内資料: 海外臨床試験 (ING112941)
- 36) 社内資料: 海外臨床試験 (ING115696)
- 37) 社内資料: 海外臨床試験 (ING113099)
- 38) 社内資料: 海外臨床試験 (ING113096)
- 39) 社内資料: 海外臨床試験 (ING115697)
- 40) Song I, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2016 ; 72 : 665-670
- 41) Jung N, et al. : Drug Metab Dispos. 2008 ; 36 : 1616-1623
- 42) Muller F, et al. : Biochem Pharmacol. 2013 ; 86 : 808-815

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

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

FAX : 0120-128-525 (24時間受付)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

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

### 26.2 販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

2019年1月作成（第1版）

日本標準商品分類番号  
876139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

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

## ザバクサ®配合点滴静注用

ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion  
注射用タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩貯法：遮光、2～8℃  
使用期間：3年  
使用期限：外箱等に記載

承認番号	23100AMX00005000
薬価収載	2019年2月
販売開始	2019年6月

## 【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

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

## 【組成・性状】

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

## 【効能・効果】

## 〈適応菌種〉

本剤に感性的レンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌

## 〈適応症〉

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性的原因菌による感染症である場合に投与すること。
- 肺炎の場合、臨床試験の対象が院内肺炎患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること（「臨床成績」の項参照）。

## 【用法・用量】

〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉  
通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g/セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メロニダゾール注射液と併用すること。

## 〈敗血症、肺炎〉

通常、成人には1回3g（タゾバクタムとして1g/セフトロザンとし

て2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍において、併用するメロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。
- 肺炎及び敗血症の場合、本剤の適応菌種等を踏まえ、必要に応じてグラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用して治療を行うこと（「臨床成績」の項参照）。
- 腎機能障害のある患者（ $CL_{CR}$ が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。

## 〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

クレアチンクリアランス（ $CL_{CR}$ ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回750mg <sup>1)</sup> を1日3回投与
15～29mL/min	1回375mg <sup>2)</sup> を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者 <sup>5)</sup>	1回150mg <sup>3)</sup> を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg <sup>1)</sup> とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。
<sup>1)</sup> 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）	
<sup>2)</sup> 本剤375mg（タゾバクタム125mg、セフトロザン250mg）	
<sup>3)</sup> 本剤150mg（タゾバクタム50mg、セフトロザン100mg）	

## 〈敗血症、肺炎〉

クレアチンクリアランス（ $CL_{CR}$ ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回1.5g <sup>1)</sup> を1日3回投与
15～29mL/min	1回750mg <sup>2)</sup> を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者 <sup>5)</sup>	1回450mg <sup>3)</sup> を1日3回投与。ただし、初回のみ2.25g <sup>4)</sup> とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。
<sup>1)</sup> 本剤1.5g（タゾバクタム0.5g、セフトロザン1g）	
<sup>2)</sup> 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）	
<sup>3)</sup> 本剤450mg（タゾバクタム150mg、セフトロザン300mg）	
<sup>4)</sup> 本剤2.25g（タゾバクタム0.75g、セフトロザン1.5g）	

† Cockcroft-Gault式により推定したCL<sub>CR</sub>  
 ‡ いずれの用量も60分かけて投与する。  
 § CL<sub>CR</sub>が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

【使用上の注意】

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

臨床試験（治験）

＜複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験＞

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

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

＜人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験＞

本剤の投与を受けた361例中38例（10.5%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢4例（1.1%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎4例（1.1%）、肝酵素上昇4例（1.1%）、肝機能検査異常4例（1.1%）であった。

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>註1)</sup>）：ショッ

ク、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.4%）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性腎障害（0.1%）：急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。
- 脳出血（頻度不明<sup>註1)</sup>）：脳出血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1) 海外で報告された副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	2%以上	1%以上 2%未満	頻度不明 <sup>註1)</sup>
感染症及び寄生虫症			カンジダ症(中咽頭カンジダ症及び外陰部腔カンジダ症を含む)、真菌性尿路感染
血液及びリンパ系障害			貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症
代謝及び栄養障害			低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
精神障害			不安、不眠症
神経系障害			浮動性めまい、頭痛
心臓障害			心房細動、頻脈、狭心症
血管障害			低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害	下痢	悪心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス
皮膚及び皮下組織障害			発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、蕁麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態			注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そら痒感、注入部

			位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱
臨床検査	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	γ-GTP 増加	血中 Al-P 増加

注2) 海外で報告された副作用

	1%以上	頻度不明
感染症及び寄生虫症		カンジダ症 (中咽頭カンジダ症及び外陰部陰カンジダ症を含む)、真菌性尿路感染、クロストリジウム・ディフィシル感染
血液及びリンパ系障害		貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症
代謝及び栄養障害		低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
精神障害		不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
心臓障害		心房細動、頻脈、狭心症
血管障害		低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、痙攣性イレウス
皮膚及び皮下組織障害		発疹、全身性発疹、斑状丘疹状発疹、そう痒性発疹、斑状発疹、エリテマトーデス発疹、蕁麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態		注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱
臨床検査	AST 増加、ALT 増加	血中 Al-P 増加、γ-GTP 増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、クロストリジウム検査陽性

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験 (ラット) において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日 (本剤3g (タゾバクタム1g、セフトロザン2g) を60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際のセフトロザンの臨床曝露量を下回る用量臨床曝露量にほぼ相当する) 以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認

められた。]

- (2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

9. 過量投与

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

10. 適用上の注意

(1) 調製時

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

(2) 希釈後の保存時

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

(3) 配合変化

他の薬剤との混合は避けること。(配合変化のデータは限られている。)

(4) 投与前

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

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

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

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

<sup>†</sup> タゾバクタム0.5g及びセフトロザン1.0g

<sup>‡</sup> タゾバクタム1.0g及びセフトロザン2.0g

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

クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者

(10例)に本剤3gを60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表2に示す。遊離型タゾバクタムの血漿中濃度は8時間の投与間隔の60%にわたって1 $\mu$ g/mL超を維持していた。遊離型セフトロザンの血漿中濃度は8時間の投与間隔の70%にわたって8 $\mu$ g/mL超を維持していた(外国人データ)<sup>3)</sup>。

表2 クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ [幾何平均 (95%信頼区間)]

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	10	10
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	17.4 (13.5, 22.5)	68.9 (55.0, 86.5)
AUC <sub>0-8h</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	34.8 (21.7, 55.9) <sup>†</sup>	223 (152, 327)
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.47 (43.5) <sup>‡</sup>	2.59 (51.1) <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>19例

<sup>‡</sup>幾何変動係数%

(2) 反復投与

国内第Ⅲ相試験において日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表23に示す<sup>4)</sup>。

国際共同第Ⅲ相試験において日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表4に示す<sup>5)</sup>。

表23 日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

	複雑性尿路感染症患者		複雑性腹腔内感染症患者	
	タゾバクタム	セフトロザン	タゾバクタム	セフトロザン
例数	103	103	97	97
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	18.7 (36.5)	72.7 (32.8)	17.8 (53.6)	63.0 (47.0)
AUC <sub>0-8h</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	32.7 (42.1)	215 (33.0)	31.1 (68.8)	179 (49.2)
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.34 (22.3)	2.68 (28.3)	1.35 (31.4)	2.40 (28.1)

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

表4 日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	247	247
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	24.2 (41.6)	96.1 (43.3)
AUC <sub>0-8h</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	56.1 (73.7)	341 (55.2)
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.89 (40.0)	3.48 (46.2)

注) クレアチニンクリアランスが50mL/min超の患者のデータ

2. 分布 (外国人データ)

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

った<sup>6)</sup>。

肺炎患者(22例)に本剤3g(又はCL<sub>CR</sub>に基づいて調節した用量)を60分かけて8時間ごとに点滴静注したとき、肺上皮被覆液(ELF)中のタゾバクタム及びセフトロザンの濃度は投与間隔を通して、それぞれ1 $\mu$ g/mL超及び8 $\mu$ g/mL超であった。非結合型薬物のAUCのELF/血漿比はタゾバクタムで約0.62、セフトロザンで約0.50であった<sup>3)</sup>。

3. 代謝 (外国人データ)

タゾバクタムは $\beta$ -ラクタム環の加水分解により不活性代謝物のM1に代謝される<sup>7)</sup>。セフトロザンは主に不変化体として尿中に排泄され<sup>8)</sup>、ほとんど代謝されない。

4. 排泄 (外国人データ)

タゾバクタム、タゾバクタム代謝物M1及びセフトロザンは腎臓を介して排泄される。本剤1.5gを健康成人男性に単回静脈内投与したとき、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として排泄され、残りは代謝物M1として排泄された。セフトロザンは投与量の95%超が未変化体として尿中に排泄された。単回投与後のセフトロザンの腎クリアランス(3.41~6.69L/hr)は全身血漿クリアランス(4.10~6.73L/hr)及び非結合型セフトロザンの糸球体ろ過量と同程度であることから、セフトロザンは腎臓の糸球体ろ過により排泄されると考えられた。腎機能が正常な健康成人における終末相消失半減期の平均値は、タゾバクタムが約1時間、セフトロザンが約2~3時間であった<sup>9)</sup>。

5. 腎機能障害者 (外国人データ)

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者では腎機能正常者と比較し、タゾバクタムの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2倍及び4倍に、セフトロザンの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2.5倍及び5倍に増加したり、また、タゾバクタム及びセフトロザンの投与量の約2/3が血液透析により除去される<sup>10)</sup>。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表35に示す。

表35 軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

腎機能障害の程度	用量	タゾバクタム		セフトロザン	
		C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-8h</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-8h</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)
軽度 (CL <sub>CR</sub> 60~89mL/min) (6例)	1.5g	22.1 (15.9)	34.8 (13.5)	98.7 (24.7)	307 (10.9)
正常 (CL <sub>CR</sub> 90mL/min以上) (5例) <sup>†</sup>	1.5g	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	76.0 (13.3)	244 (20.5)
中等度 (CL <sub>CR</sub> 30~59mL/min) (7例)	1.5g <sup>‡</sup>	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	85.0 (25.2)	556 (37.8)
正常 (CL <sub>CR</sub> 90mL/min以上) (6例) <sup>‡</sup>	1.5g	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	76.1 (51.5)	224 (25.7)
重度 (CL <sub>CR</sub> 30mL/min未満) (6例)	750mg <sup>‡</sup>	15.2 <sup>‡</sup> (22.2)	52.4 <sup>‡</sup> (26.5)	49.9 <sup>‡</sup> (27.8)	537 <sup>‡</sup> (23.1)

<sup>†</sup> 軽度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

<sup>‡</sup> 中等度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

<sup>‡</sup> 本剤の承認されたCL<sub>CR</sub> 30~50mL/minの患者の用量は750mg、CL<sub>CR</sub> 15~29mL/minの患者の用量は375mgである。<sup>‡</sup>算術平均(変動係数%)

6. 肝機能障害者

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

7. 薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター (OAT1及び OAT3) の基質である。また、タゾバクタムはヒト OAT1及び OAT3を阻害し、その IC<sub>50</sub>値はそれぞれ 118µg/mL及び147µg/mLであった。

(2) 臨床薬物相互作用試験 (外国人データ)

タゾバクタム及びセフトロザンが OAT1及び OAT3の基質 (フロセミド)、CYP1A2の基質 (カフェイン) 並びに CYP3A4の基質 (ミダゾラム) の薬物動態に及ぼす影響を表46に示す。

表 46 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

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

<sup>†</sup>本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の1日目に投与  
<sup>‡</sup>本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の4日目に投与  
<sup>‡</sup>本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の7日目に投与  
 †AUC<sub>0-∞</sub>は10例

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

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

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

各試験における疾患別の有効率 (014試験は投与終了後7日目の細菌学的効果、013試験は投与開始後28日目の臨床効果) を表57に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表68に示す。

014試験での投与終了後7日目の敗血症に対する臨床効果 (Microbiologically Evaluable 集団) は57.1% (8/14例) であり、細菌学的効果 (Microbiologically Evaluable 集団) は100% (13/13例) であった<sup>1)</sup>。

表 57 国内臨床試験における有効率

尿路感染症 (014試験) <sup>†</sup>	細菌学的効果	
	全体	
	全体	75.8 (72/95)
	複雑性膀胱炎	80.8 (21/26)
	腎盂腎炎	73.9 (51/69)
	単純性腎盂腎炎	88.1 (37/42)

		複雑性腎盂腎炎	51.9 (14/27)
		臨床効果	
腹腔内感染症 (013試験) <sup>‡</sup>	全体	87.0 (87/100)	
	胆嚢炎	90.0 (27/30)	
	肝膿瘍	100 (8/8)	
	腹腔内膿瘍	89.7 (61/68)	
	腹膜炎	86.6 (58/67)	

% (例数)

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

例数 (%)

<sup>†</sup> Microbiological modified intent-to-treat 集団

<sup>‡</sup> 1回以上治験薬が投与された集団

表 68 原因菌別細菌学的効果

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

例数 (%)

<sup>†</sup> Microbiological modified intent-to-treat 集団

<sup>‡</sup> Microbiological intent-to-treat 集団

2. 海外臨床試験

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシン注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与終了後7日目の細菌学的効果 (Microbiological modified intent-to-treat 集団) は、本剤群79.0% (313/396例) 及び対照群70.1% (281/401例) であった。

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロベネム注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与開始後26~30日目の臨床効果 (Intent-to-treat 集団) は、本剤+メトロニダゾール群83.8% (399/476例) 及び対照群85.8% (424/494例) であった<sup>12)</sup>。

3. 国際共同試験

人工呼吸器を装着している院内肺炎患者726例 (日本人13例、うち本剤投与5例を含む) を対象に、本剤3gを1日3回、8~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロベネムを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (008試験) を実施した。本試験では、治験薬投与開始時からベースライン時の下気道検体の培養結果が得られるまでの期間は、すべての被験者に対

してグラム陽性菌に対する経験的治療（リネゾリド又は代替抗菌薬の投与）を行うことが規定されていた。投与終了後7～14日目の臨床効果（Intent-to-treat 集団）は、本剤群54.4%（197/362例）及び対照群53.3%（194/364例）であり、投与開始後28日の全死亡率（Intent-to-treat 集団）は、本剤群24.0%（87/362例）及び対照群25.3%（92/364例）であった。原因菌別細菌学的効果を表9に示す。  
また本試験での投与終了後7～14日目の敗血症に対する臨床効果（敗血症評価対象集団）は本剤群24.6%（15/61例）、対照群17.9%（7/39例）であり、細菌学的効果（敗血症評価対象集団）は本剤群49.2%（30/61例）、対照群41.0%（16/39例）であった<sup>13)</sup>。

表9 国際共同試験における原因菌別細菌学的効果<sup>†</sup>

	細菌学的効果
大腸菌	43/51 (84.3)
シトロバクター属	7/8 (87.5)
クレブシエラ属	80/106 (75.5)
エンテロバクター属	12/18 (66.7)
セラチア属	12/19 (63.2)
プロテウス属	21/27 (77.8)
インフルエンザ菌	20/22 (90.9)
緑膿菌	47/63 (74.6)

例数 (%)

<sup>†</sup> Microbiological intent-to-treat 集団

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

本剤は、レンサ球菌属、腸内細菌科細菌（大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属等）、インフルエンザ菌、緑膿菌に対して抗菌活性を示す<sup>14)</sup>。

2. 作用機序

タゾバクタムは多くの Ambler クラス A の β-ラクタマーゼ（CTX-M、SHV、TEM）に対して阻害作用を示すことによりセフトロザンが加水分解されることを防ぐ。セフトロザンはセファロsporin系に属する抗菌薬で、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す<sup>15)</sup>。本剤は、基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼや他のタイプの β-ラクタマーゼ（TEM、SHV、CTX-M、OXA）産生の腸内細菌科細菌に対して抗菌活性を示し、また、染色体性 AmpC 産生、菌体外膜蛋白質のポーリン（OprD）欠損あるいは排出ポンプ（MexXY、MexAB）の亢進した緑膿菌に対しても抗菌活性を示す<sup>16)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タゾバクタムナトリウム（Tazobactam Sodium）

略号：TAZ

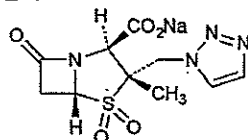
化学名：Monosodium (2S,3S,5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub>S

分子量：322.27

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

構造式：



一般名：セフトロザン硫酸塩（Ceftolozane Sulfate）

略号：CTLZ

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

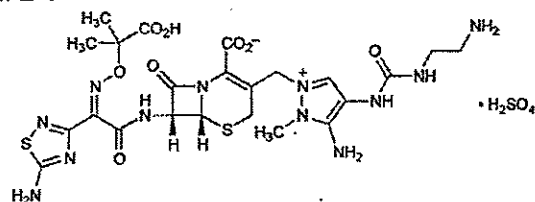
分子式：C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：764.77

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

融点：約170°C（分解）

構造式：



【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】

ザバクサ®配合点滴静注用：10バイアル

【主要文献】

- 腎機能障害者対象海外臨床試験（社内資料）
- 日本人健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- 肺炎患者対象肺移行性試験（社内資料）
- 日本人患者対象国内反復投与試験（社内資料）
- 肺炎患者の母集団薬物動態解析（社内資料）
- 健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- Halstenson CE. et al.: J Clin Pharmacol, 1994, 34, 1208-1217
- Sörgel F. et al.: J Antimicrob Chemother., 1993, 31 Suppl. A, 39-60
- 薬物相互作用試験（社内資料）
- 国内第Ⅲ相臨床試験（014試験/013試験）（社内資料）
- 国内第Ⅲ相臨床試験（014試験）（社内資料）
- 海外第Ⅲ相臨床試験（10-04/05試験/10-08/09試験）（社内資料）
- 国際共同第Ⅲ相試験（008試験）（社内資料）
- 日高裕介 他：日本化学療法学会雑誌, 2018, 66, 567-577
- Moya B et al.: Antimicrob Agents Chemother., 2010, 54, 3933-3937
- Takeda S et al.: Antimicrob Agents Chemother., 2007, 51, 826-830

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存  
 使用期限：24ヶ月

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

アベルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>Ⓜ</sup>

**バベンチオ<sup>®</sup>点滴静注 200mg**

BAVENCIO<sup>®</sup> intravenous infusion

承認番号 22900AJX00990000

販売開始 2017年11月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**  
 1.1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。  
 1.2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部 X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

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

**3. 組成・性状**  
**3.1 組成**

成分	1バイアル(10 mL)中の分量
有効成分	アベルマブ(遺伝子組換え) 200 mg
添加剤	D-マンニトール 510 mg
	ポリソルベート20 5 mg
	水酢酸 6 mg
	水酸化ナトリウム 3 mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

**3.2 製剤の性状**

剤形	注射剤(バイアル)
性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.0～5.6
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

**4. 効能又は効果**  
 ○根治切除不能なメルケル細胞癌  
 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

**5. 効能又は効果に関連する注意**  
**〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉**

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**6. 用法及び用量**  
**〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉**  
 通常、成人にはアベルマブ(遺伝子組換え)として、1回

10 mg/kg(体重)を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

**〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉**  
 アキシチニブとの併用において、通常、成人にはアベルマブ(遺伝子組換え)として、1回10 mg/kg(体重)を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**  
**〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉**  
 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。  
**〈効能共通〉**  
 7.2 本剤の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。[8.9、11.1.13 参照]  
 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 <sup>※</sup>	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3、4 又は再発性の Grade 2 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は3の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、高血糖	Grade 3 又は4の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
心筋炎	新たに発現した心電図、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い	休薬又は投与中止する。
腎障害	Grade 2 又は3の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
infusion	Grade 1 の場合	投与速度を半分にする。

reaction	Grade 2 の場合	減速する。 投与を中断する。 患者の状態が安定した場合 (Grade 1 以下) には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休業する。
	・ Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・ 12 週間を超える休業後も Grade 1 以下まで回復しない場合	本剤の投与を中止する。

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

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状 (息切れ、呼吸困難、咳嗽等) の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。 [1.2, 9.1.2, 11.1.1 参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.3 参照]
- 8.4 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。 [11.1.5, 11.1.6, 11.1.7 参照]
- 8.5 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。 [11.1.8 参照]
- 8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。 [11.1.9 参照]
- 8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。 [11.1.12 参照]
- 8.8 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.11 参照]
- 8.9 infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、患者の状態を十分に観察すること。 [7.2, 11.1.13 参照]
- 8.10 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。

と。 [11.1.14 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者  
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。
- 9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者  
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 [1.2, 8.2, 11.1.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者  
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。 [9.5 参照]
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG<sub>1</sub> は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加するおそれがある。 [9.4 参照]
- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG<sub>1</sub> はヒト乳汁中に排出されることが知られている。
- 9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者  
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。
11. 副作用  
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 間質性肺疾患 (1.3%)  
[1.2, 8.2, 9.1.2 参照]
- 11.1.2 肺炎 (0.4%)
- 11.1.3 肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (17.6%)、肝炎 (0.5%)  
肝不全、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがある。 [8.3 参照]
- 11.1.4 大腸炎 (1.6%)、重度の下痢 (4.0%)  
持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には投与を休業又は中止すること。
- 11.1.5 甲状腺機能障害  
甲状腺機能低下症 (20.0%)、甲状腺機能亢進症 (4.5%)、甲状腺炎 (1.8%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。 [8.4 参照]
- 11.1.6 副腎機能障害  
副腎機能不全 (1.6%) 等の副腎機能障害があらわれることがある。 [8.4 参照]
- 11.1.7 下垂体機能障害  
下垂体炎 (0.4%)、下垂体機能低下症 (頻度不明) 等の下垂体機能障害があらわれることがある。 [8.4 参照]
- 11.1.8 1 型糖尿病 (0.5%)  
糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。 [8.5 参照]
- 11.1.9 心筋炎 (0.4%) [8.6 参照]
- 11.1.10 神経障害  
末梢性ニューロパチー (3.4%)、ギラン・バレー症候群 (頻度不明) 等の神経障害があらわれることがある。
- 11.1.11 腎障害

急性腎障害 (0.9%)、尿管間質性腎炎 (0.2%) 等の腎障害があらわれることがある。[8.8 参照]

11.1.12 筋炎 (頻度不明)、横紋筋融解症 (頻度不明)  
[8.7 参照]

11.1.13 infusion reaction (24.7%)

アナフィラキシー、発熱、悪寒、呼吸困難等があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、8.9 参照]

11.1.14 重症筋無力症 (0.2%)

重症筋無力症によるクラーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.10 参照]

11.2 その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			血小板減少、貧血、好中球減少	リンパ球減少、好酸球増加	
心臓障害			駆出率減少、徐脈、動悸	悪性ナトリウム利尿薬ペプチド前駆体N端フラグメント増加	
眼障害				眼痛、流涙増加、眼そう痒症、眼刺激、霧視	
胃腸障害	下痢 (44.6%)、口内炎 (22.3%)、悪心 (21.2%)、嘔吐、口内乾燥、腹痛		消化不良、便秘、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、鼓腸、腹部不快感、舌痛、口腔知覚不全、歯肉出血、肛門の炎症	腹部膨満、腸炎、イレウス、下腹部痛、過敏性腸症候群	
全身障害	疲労 (33.6%)、悪寒、粘膜炎、無力症、発熱		末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、胸痛、倦怠感、疼痛	末梢腫脹、歩行障害	
肝胆道系障害			血中 ALP 増加	胆管炎	
感染症				カンジダ感染、毛包炎、インフルエンザ、帯状疱疹	
内分泌障害					血中甲状腺刺激ホルモン減少
代謝及び栄養障害	食欲減退 (16.7%)、体重減少		高リパーゼ血症、低リン酸血症、高トリグリセリド血症、高アミラーゼ血症、低マグネシウム血症、高コレステロール血症、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、血中コレ	高カリウム血症、体重増加、低カルシウム血症	

		チコトロビン増加	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	背腰痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、血中クレアチン増加、筋痙攣、筋骨格痛	筋力低下、頸部痛、滑液嚢腫、滑膜炎、軟骨石灰化症、尿管部痛
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、錯覚、振戦、知覚過敏	不眠症、感覚鈍麻、会話障害、パーキンソン病、リビドー減退、微細運動機能障害
腎及び尿路障害		蛋白尿	自己免疫性腎炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	発声障害 (21.1%)、呼吸困難、咳嗽、鼻出血	口腔咽頭痛、鼻漏	
皮膚及び皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (26.1%)、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、過角化、水疱、斑状皮疹、蕁麻疹、掻痒、皮膚剥脱	紅斑性皮疹、湿疹、全身性皮疹、皮膚炎、丘疹性皮膚炎、皮膚病変、多汗症、斑状出血、毛孔性角化症
血管障害	高血圧 (39.2%)	低血圧、潮紅	
その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。

14.1.3 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常 250 mL の日局生理食塩液に添加して希釈すること。

14.1.4 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく攪拌しないこと。

14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25℃以下で4時間又は2~8℃で24時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。

14.1.6 希釈液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注はしないこと。

14.2.2 本剤は、0.2 µm のインラインフィルターを通して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行固形癌患者に本剤 3~20 mg/kg を1時間静脈内投与した時<sup>(3)</sup>の血中濃度推移を図1に、また、薬物動

態パラメータを表1に示す。C<sub>max</sub>又はAUCは投与量にほぼ比例して増加した<sup>1)</sup>。

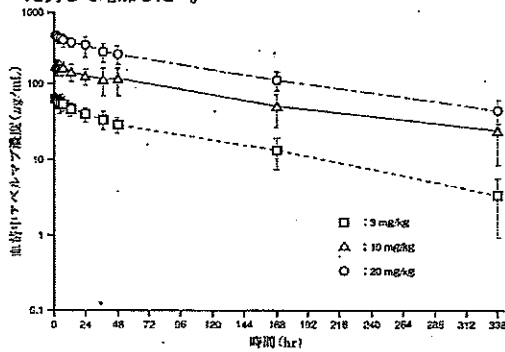


図1 日本人進行固形癌患者にアベルマブを投与量 3~20 mg/kgで点滴静注した時<sup>2)</sup>の血清中濃度推移 (算術平均±標準偏差)、3 mg/kg: n=5、10 mg/kg: n=6、20 mg/kg: n=6)

表1 固形癌患者にアベルマブを投与量 3~20 mg/kgで1時間点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	3 mg/kg (n=5)	10 mg/kg (n=5)	20 mg/kg (n=6)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	64.0 (22.2)	179 (19.6)	469 (13.6)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	6060 (32.0) *	21510 (45.4) *	53700 (24.3)
t <sub>1/2</sub> (hr)	94.0 (31.7)	122 (33.1)	112 (11.6)
t <sub>max</sub> (hr)	1.68 (0.97-2.07)	1.53 (1.00-3.08)	1.683 (1.00-4.92)
CL (mL/hr/kg)	0.496 (32.0) *	0.471 (44.1) *	0.373 (24.2)
Vz (mL/kg)	61.0 (25.3) *	73.8 (17.2) *	60.6 (21.7)

幾何平均値 (幾何CV%)、t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)

\*: n=4

### 16.1.2 反復投与

日本人進行固形癌患者に本剤 3~20 mg/kgを2週間に1回反復静脈内投与した時<sup>2)</sup>の投与終了時の血清中濃度推移を図2に、トラップ濃度の推移を図3に示す。反復静脈内投与期間中の血清中濃度の蓄積の程度は軽度であった<sup>1)</sup>。

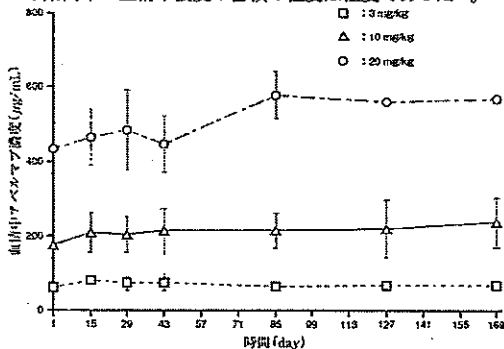


図2 反復投与時の投与終了時の血清中濃度推移 (算術平均±標準偏差)

3 mg/kg: n=5 (Day 1)、n=4 (Day 15~43)、n=3 (Day 85)、n=1 (Day 127及び169)  
10 mg/kg: n=6 (Day 1~43)、n=3 (Day 85~169)  
20 mg/kg: n=6 (Day 1及び15)、n=5 (Day 29)、n=4 (Day 43)、n=2 (Day 85)、n=1 (Day 127~169)

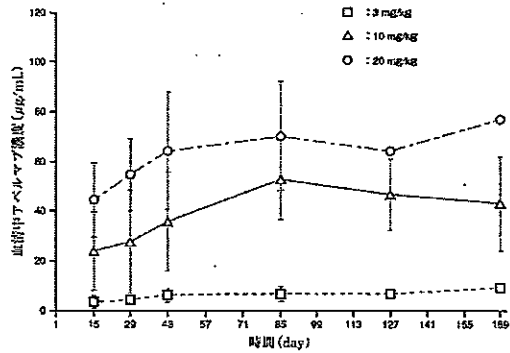


図3 反復投与時のトラップ濃度推移 (算術平均±標準偏差)  
3 mg/kg: n=4 (Day 15~43)、n=3 (Day 85)、n=1 (Day 127及び169)  
10 mg/kg: n=6 (Day 15~43)、n=3 (Day 85~169)  
20 mg/kg: n=6 (Day 15)、n=5 (Day 29)、n=4 (Day 43)、n=2 (Day 85)、n=1 (Day 127及び169)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1回10mg/kg (体重)を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <根治切除不能なメルケル細胞癌>

##### 17.1.1 国際共同第II相試験 (EMR100070-003 試験)

遠隔転移を有する根治切除不能なメルケル細胞癌患者のうち、パートAでは化学療法歴のある患者88例 (日本人患者3例を含む)、パートBでは化学療法歴のない患者29例を対象として、本剤10 mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。パートAの主要評価項目である奏効率<sup>※1)</sup>は31.8% (95%信頼区間: 21.9~43.1%、2016年3月3日データカットオフ)であった。なお、事前に設定した閾値奏効率は20%であった。パートBの副次評価項目である奏効率<sup>※1)</sup>の中間解析結果<sup>※2)</sup>は62.5% (95%信頼区間: 35.4~84.8%、2016年12月30日データカットオフ)であった<sup>2)</sup>。

※1: RECISTガイドライン1.1版に基づく独立判定によるCR又はPR。

※2: 有効性解析対象集団のうち、本剤投与開始後13週以上観察された16例の結果。

	パートA 例数 (%)	パートB 例数 (%)
完全奏効 (CR)	8 (9.1)	3 (18.8)
部分奏効 (PR)	20 (22.7)	7 (43.8)
安定 (SD)	9 (10.2)	2 (12.5)
進行 (PD)	32 (36.4)	3 (18.8)
評価不能	19 (21.6)	1 (6.3)

本剤が投与された117例 (日本人3例を含む) 中85例 (72.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労29例 (24.8%)、infusion reaction 17例 (14.5%)、下痢11例 (9.4%)、悪心10例 (8.5%)、発疹8例 (6.8%)、無力症及びびそう痒症各7例 (6.0%)、斑状丘疹状皮疹及び食欲減退各6例 (5.1%)であった。

#### <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

##### 17.1.2 国際共同第III相試験 (B9991003 試験)

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者886例 (日本人患者67例を含む)を対象として、本剤 (10 mg/kgを2週間間隔で静脈内投与)とアキシチニブ (開始用量として1回5 mgを1日2回経口投与)の併用投与とスニチニブ (50 mg 1日1回を4週間経口投与し、2週間休薬)の有効性及び安全性を比較する

ことを目的とした、非盲検無作為化国際共同第III相試験を実施した。主要評価項目はPD-L1陽性\*患者における無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）であり、副次評価項目としてPD-L1の発現を問わない全患者におけるPFS及びOSを評価した。事前に計画した中間解析（2018年6月20日データカットオフ）において、本剤とアキシチニブの併用投与はPD-L1陽性患者におけるPFS及びPD-L1の発現を問わない全患者におけるPFSのいずれについてもスニチニブに対して統計学的に有意な延長を示した<sup>3)</sup>。  
※：腫瘍組織における免疫細胞のPD-L1発現率1%以上

本剤とアキシチニブの併用投与を受けた434例（日本人33例を含む）中414例（95.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢235例（54.1%）、高血圧208例（47.9%）、疲労156例（35.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群144例（33.2%）、発声障害116例（26.7%）、悪心107例（24.7%）、甲状腺機能低下症105例（24.2%）、口内炎96例（22.1%）、食欲減退86例（19.8%）であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アベルマブは、ヒトPD-L1に対する抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害し、腫瘍抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる<sup>4)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アベルマブ（遺伝子組換え）

Avelumab (Genetical Recombination)

分子量：約147,000

分子式：C<sub>6374</sub>H<sub>9898</sub>N<sub>1684</sub>O<sub>2010</sub>S<sub>44</sub>

重鎖 C<sub>2194</sub>H<sub>3410</sub>N<sub>578</sub>O<sub>670</sub>S<sub>16</sub>

軽鎖 C<sub>993</sub>H<sub>1543</sub>N<sub>269</sub>O<sub>335</sub>S<sub>6</sub>

本質：ヒトPD-L1に対する遺伝子組換えヒトIgG<sub>1</sub>モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される450個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び216個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

## 22. 包装

10 mL：1バイアル（ガラスバイアル）

## 23. 主要文献

- 社内資料：国内第I相試験（薬物動態）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
- 社内資料：国際共同第II相試験（EMR100070-003試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
- 社内資料：国際共同第III相試験（B9991003試験）（2019年12月XX日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.1）
- 社内資料：作用機序（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

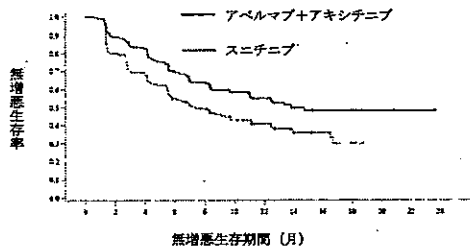
メルクバイオファーマ株式会社  
メディカル・インフォメーション  
（住所）東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー  
（TEL）0120-870-088

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

PFS及びOSの結果

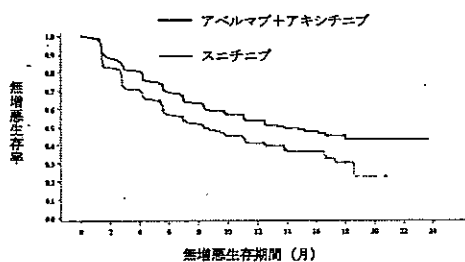
		PD-L1陽性患者集団		全患者集団	
		本剤+ アキシチニブ (N=270)	スニチニブ (N=290)	本剤+ アキシチニブ (N=442)	スニチニブ (N=444)
PFS 注1	中央値 (月) (95%信頼 区間)	13.8 (11.1, NE)	7.2 (5.7, 9.7)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
	ハザード 比 <sup>注2</sup> (95%信頼 区間)	0.61 (0.47, 0.79)		0.62 (0.56, 0.84)	
	片側p値 注3	<0.0001		0.0001	
OS	中央値 (月) (95%信頼 区間)	NE (21.3, NE)	NE (21.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.0, NE)
	ハザード 比 <sup>注2</sup> (95%信頼 区間)	0.82 (0.53, 1.28)		0.78 (0.55, 1.08)	
	片側p値 注3	0.1911		0.0679	

NE：推定不能、※1：独立効果判定に基づく、※2：ECOG performance status (0, 1)及び地域（米国、カナダ/西ヨーロッパ、その他の地域）による層別Cox比例ハザードモデル及び層別log-rank検定



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
アベルマブ+アキシチニブ	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1	0
スニチニブ	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0	0	0

PD-L1陽性患者集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
アベルマブ+アキシチニブ	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1	0
スニチニブ	444	329	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0	0

全患者集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

メルクバイオフーマ株式会社  
東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー

26.2 販売提携

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木 3-22-7