

藥事・食品衛生審議会
薬医議 薬品部 食品部 衛生部 審議会
薬品部 食品部 衛生部 審議会

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品モディオダール錠100 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品ベオビュ硝子体内注射用キット120 mg/mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品バクスミー点鼻粉末剤3 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
- 議題4 医薬品インスリン リスプロBS注ソロスター HU「サノフィ」、同注カート HU「サノフィ」及び同注100単位/mL HU「サノフィ」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 Fostamatinibを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題6 Inebilizumabを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題7 R07234292を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題8 PTC124を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題9 ミダゾラムを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題10 フェニル酢酸ナトリウム・安息香酸ナトリウム中心静脈投与用製剤を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ネオラル内用液10 %の製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品インスリン リスプロBS注ソロスター HUI「サノフィ」、同注カート HUI「サノフィ」及び同注100単位/mL HUI「サノフィ」の製造販売承認について

議題3 医薬品リツキサン点滴静注100 mg及び同点滴静注500 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(Ecallantide)

議題5 医療用医薬品の再審査結果について
(ビスダイン静注用15 mg)
(リカルボン錠1 mg、同錠50 mg、ボノテオ錠1 mg及び同錠50 mg)
(ミニリンメルトOD錠60 µg、同OD錠120 µg及び同OD錠240 µg)
(ヤーズ配合錠)
(ミダフレッサ静注0.1%)

4. その他

5. 閉 会

令和2年1月27日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	モディオダール錠100 mg	アルフレッサファーマ㈱	製販	一変	モダフィニル	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気を効能・効果とする新効能医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
2	審議	ベオビュ硝子体内注射用キット120 mg/mL	ノバルティスファーマ㈱	製販	承認	プロルシズマブ(遺伝子組換え)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
3	審議	パクスミー点鼻粉末末剤3 mg	日本イーライリリー㈱	製販	承認	グルカゴン	低血糖時の救急処置を効能・効果とする新投与経路医薬品	-	6年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定予定)
1	報告	ネオーラル内用液10 %	ノバルティスファーマ㈱	製販	一変	シクロスポリン	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)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	-	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
2	報告	インスリン リスプロBS注ソロスター HUI「サノフィ」 同 注カート HUI「サノフィ」 同 注100単位/mL HUI「サノフィ」	サノフィ㈱	製販 製販	承認 承認	インスリン リスプロ(遺伝子組換え)[インスリン リスプロ後続1]	インスリン療法が適応となる糖尿病を効能・効果とするバイオ後続品	-	-	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
3	報告	リツキシマブ点滴静注100 mg 同 点滴静注500 mg	全薬工業㈱	製販 製販	一変 一変	リツキシマブ(遺伝子組換え)	後天性血栓性血小板減少性紫斑病を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	事前評価済公知申請	-	原体:非該当 製剤:非該当

申請者	販売名	新規／一部変更
アルフレッサ ファーマ（株）	モディオダール錠 100 mg	一部変更
一般名	モダフィニル	
効能・効果	下記疾患に伴う日中の過度の眠気 ・ナルコレプシー ・特発性過眠症 ・持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 （下線部今回追加）	
用法・用量	通常、成人にはモダフィニルとして1日1回 200 mg を朝に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は 300 mg までとする。	
申請区分	1-(4)新効能医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	・承認申請（平成 29 年 1 月 6 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査、 本剤が、睡眠障害の診断、治療に精通した医師・医療機関のもとでのみ処方されるとともに、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。	
その他	希少疾病用医薬品（平成 25 年 12 月 12 日付け薬食審査発 1212 第 1 号） 第一種向精神薬	

概要
【対象疾患】 ・特発性過眠症は、夜間睡眠量は十分に確保されているにもかかわらず、日中に過度の眠気が遷延した状態が続くことを特徴とする中枢性過眠症群の疾患である。 ・特発性過眠症に使用できる薬剤としてナルコレプシーの近縁傾眠疾患に係る効能・効果を有するペモリンが唯一の薬剤とされている。 ・本邦における患者数は約 1100～1500 人と推定されている（政府統計ホームページ, http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075, 患者調査 第 97 表、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団編, 平成 20 年度国内基盤技術調査報告書－睡眠障害に関する医療ニーズの調査－, 2009, 20-21、Sleep Med, 2009; 10: 961-966）。 【開発の経緯】 ・本剤は、本邦において 2007 年 1 月にナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気、2011 年 11 月に持続陽圧呼吸（CPAP）療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気の効能・効果で承認されている。 ・本邦での特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気に対する開発については、臨床試験がなされ、今般申請者は、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・詳細は不明であるが、本薬は弱いドパミントランスポーター阻害作用及び GABA 系の抑制を介する二次的な作用によりドパミンレベルを増加させると考えられる。さらに、本薬は覚醒中枢の結節乳頭核に作用点があると考えられており、大脳皮質全体に投射するヒスタミン神経並びにオレキシン神経を活性化させ、大脳皮質に作用して覚醒促進作用を発現している可能性も示唆されている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

中枢刺激薬（効能・効果は「次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患」であるが、競合することが想定される）
ベタナミン錠 10 mg、同錠 25 mg、同錠 50 mg（ペモリン）

【海外の開発状況】

- ・本剤は 2018 年 10 月現在、米国、欧州等 36 の国又は地域でナルコレプシー、OSAS 及び交代勤務障害等に関連する効能・効果で承認されており、特発性過眠症に関連する効能・効果ではメキシコのみで承認されている。なお、欧州においては特発性過眠症に関連する効能・効果で承認されていたが、本剤の適応について再評価が行われ、ナルコレプシー以外の効能・効果において有効性を支持するようなデータが限られていることから、リスク・ベネフィットバランスは明確ではないとして、2011 年 1 月に効能・効果がナルコレプシーに限定されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
ノバルティスファーマ（株）	ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL	新規
一般名	プロルシズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性	
用法・用量	プロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、12 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8 週以上あけること。	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（平成 31 年 4 月 24 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- ・ 加齢黄斑変性（以下、「AMD」）は、黄斑部に網膜色素上皮の萎縮病巣が形成される萎縮型 AMD と脈絡膜新生血管（以下、「CNV」）を伴う滲出型 AMD に大別される。滲出型 AMD では、血管内皮細胞増殖因子（以下、「VEGF」）の分泌過剰により CNV 形成が誘発され、網膜浮腫や出血により急速な視力低下を来し、社会的失明に至る場合もある。
- ・ VEGF 阻害薬は、CNV の伸長を阻害し、網膜浮腫を消失させる作用があり、滲出型 AMD の視力予後を改善させることから、国内外において滲出型 AMD 治療の第一選択とされている。
- ・ 2007 年に実施された疫学調査である久山町研究の調査の結果から、本邦における AMD の推定患者数は 69 万人であった。

【開発の経緯】

- ・ 本邦では、中心窩下 CNV を伴う AMD を効能・効果とする薬剤として、現在、ペガプタニブナトリウム、ラニビズマブ（遺伝子組換え）及びアフリベルセプト（遺伝子組換え）が承認されている。

【作用機序・特徴】

- ・ プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF-A に対するヒト化抗ヒト VEGF-A モノクローナル抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換え一本鎖抗体である。
- ・ 本剤は既承認の VEGF 阻害薬と比べて分子量が小さく、より高いモル濃度での投与が可能であること等から、高濃度投与による作用時間の延長が期待される。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

VEGF 阻害薬

- ・ ラニビズマブ（遺伝子組換え）：ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL 他
- ・ アフリベルセプト（遺伝子組換え）：アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 他

【海外の開発状況】

- 米国では2019年10月に承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
日本イーライリリー (株)	バクスマー点鼻粉末剤 3 mg	新規
一般名	グルカゴン	
効能・効果	低血糖時の救急処置	
用法・用量	通常、グルカゴンとして 1 回 3 mg を鼻腔内に投与する。	
申請区分	1- (3) 新投与経路医薬品	
再審査期間	6 年	
審査等経過	・承認申請（平成 31 年 3 月 29 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概要
【対象疾患】 ・低血糖 ・糖尿病が強く疑われる者（糖尿病有病者数）は約 1000 万人（平成 28 年の国民健康・栄養調査（2017 年報告））であり、低血糖は、糖尿病治療で最もよくみられる注意すべき合併症の 1 つである。 ・重症低血糖は、第三者による炭水化物又はグルカゴンの投与等を必要とする低血糖症状であり、1 型糖尿病患者では年率 22～46% 及び 30～320 件/100 人・年、2 型糖尿病患者では年率 7～25% 及び 10～80 件/100 人・年に重症低血糖が生じている、との報告がある（Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 711-22、PLoS One 2015; 10: e0126427）。 ・本邦において、1 型糖尿病患者におけるグルカゴン注射剤保有率は 15.9%、そのうち低血糖時の救急処置に使用したことがある患者は 6.0%と報告されている（Diabetes Technol Ther 2013; 15: 748-50）。 【開発の経緯】 ・バクスマー点鼻パウダー 3 mg（以下、「本剤」）は、化学合成されたグルカゴンを有効成分とする点鼻剤である。 ・グルカゴンを有効成分とする注射剤として、「グルカゴン注射用 1 単位「イトウ」」、「グルカゴン注射用 1 単位「F」」及び「グルカゴン注射用 G ノボ注射用 1 mg」が承認されている。 ・今般、申請者は、臨床試験成績等により本剤の有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。 【作用機序・特徴】 ・グルカゴンは、グリコーゲンの分解及び肝臓からのグルコース放出を促進することにより血糖値を上昇させる、29 個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンである。 ・本剤は、グルカゴンを含有する粉末を点鼻容器に充てんした経鼻投与用の製剤で、投与時にそのまま使用できる単回使用、使い捨ての製剤である。点鼻容器の先端を患者の鼻腔に挿入してピストンを押すと、グルカゴンを含有する粉末が鼻腔に放出され、鼻腔粘膜からグルカゴンが受動的に吸収される。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・グルカゴン注射用1単位「イトウ」、グルカゴン注射用1単位「F」（グルカゴン）
- ・グルカゴン G ノボ注射用1mg（グルカゴン（遺伝子組換え））

【海外の開発状況】

- ・本剤は、2019年12月現在、欧州、米国及びカナダで承認されている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

〔IVIG 不応予測例に対して、1st line として IVIG 療法に併用される薬剤〕

- ・ 水溶性プレドニン（プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）他

〔IVIG 不応例に対して、2nd line 以降で使用される薬剤〕

- ・ 水溶性プレドニン（プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）他、レミケード点滴静注用（インフリキシマブ（遺伝子組換え））、献血グロベニン-I 静注用（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）他

【海外の開発状況】

- ・ 2019 年 10 月時点において、米国を含む 90 以上の国又は地域で承認されているが、川崎病の急性期を効能・効果として承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規／一部変更
サノフィ (株)	① インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」 ② 同注ソロスター HU「サノフィ」、③同注 100 単位/mL HU「サノフィ」	新規
一般名	インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1]	
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病	
用法・用量	①② 通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。 ③ 通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。 必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。	
申請区分	(7) バイオ後続品	
再審査期間	—	
審査等経過	・承認申請 (平成 31 年 3 月 29 日)	
承認条件	RMP	

概要
【対象疾患】 ・インスリン療法が適応となる糖尿病
【開発の経緯】 ・本剤は、ヒューマログ注カート、同注ミリオペン及び同注 100 単位/mL (日本イーライリリー株式会社) を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。ヒューマログのバイオ後続品として 1 品目。
【作用機序・特徴】 ・本剤は、ヒトインスリンの B 鎖の 28 位のプロリン及び 29 位のリシンが、それぞれリシン及びプロリンに置換されることにより、インスリン分子の六量体への自己会合が起こりにくくなり、皮下投与後にヒトインスリンよりも速やかに吸収されて作用を発現する超速効型のヒトインスリンアナログである。
【類薬】〔製剤名 (一般名)〕 先行バイオ医薬品 ・ヒューマログ注カート、同注ミリオペン及び同注 100 単位/mL (インスリン リスプロ (遺

伝子組換え))

【海外の開発状況】

- ・ 2019 年 11 月現在、EU 及び米国を含む 30 以上の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
全薬工業 (株)	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg	一部変更
一般名	リツキシマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 5. 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 7. <u>後天性血栓性血小板減少性紫斑病</u> 8. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 9. インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与 (下線部追加)	
用法・用量	<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 (下線部追加、追加効能部分抜粋)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請 (令和元年 8 月 27 日)	
承認条件	なし	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 事前評価済公知申請 (令和元年 8 月 1 日開催医薬品第一部会において事前評価済)	

概要
【対象疾患】 ・血栓性血小板減少性紫斑病 (以下、「TTP」) は、血小板減少、溶血性貧血に加え、血小板血栓による血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞等) を合併する疾患で、血小板の過剰な結合・凝集反応を抑制する酵素である ADAMTS13 遺伝子異常による先天性 TTP と ADAMTS13 に対する自己抗体産生による後天性に分類される。 ・後天性 TTP を効能・効果とする既承認薬は存在しないが、血漿交換療法が第一選択と位置付けられ、血漿交換療法と併用してステロイド (プレドニゾロン) 又はステロイドパルス療法が実施されている。

【開発の経緯】

- ・リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、本邦では、2001年に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」の効能・効果で承認されて以降、様々な効能・効果で承認されている。
- ・日本血液学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して開発要望が提出され、当該会議で取り纏められた公知申請への該当性に係る報告書を基に、令和元年8月1日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて事前評価が行われた結果、本申請が可能であると判断された。

【作用機序・特徴】

- ・本薬はマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗CD20モノクローナル抗体であり、抗体産生細胞であるB細胞の表面に発現するCD20抗原に結合してB細胞を傷害することで、ADAMTS13に対する自己抗体の産生を抑制する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

なし

【海外の開発状況】

- ・2019年10月時点で欧米を含む約140カ国で承認されているが、後天性TTPに関する効能・効果で承認されている国又は地域はない。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	Fostamatinib
申 請 者	キッセイ薬品工業株式会社
予定される効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病
疾 病 の 概 要	特発性血小板減少性紫斑病（以下、「ITP」）は、主に血小板膜タンパクに反応する自己抗体を原因とする血小板破壊の亢進により血小板数減少をきたす自己免疫疾患であり、紫斑を主体として皮膚や粘膜に出血症状を呈し、消化管出血や頭蓋内出血をきたし致死的となる場合もある。本邦では ITP は発症後 6 カ月以内に寛解する急性型、6 カ月以降も血小板数減少が持続する慢性型に分類される。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ ITP は、指定難病とされており、本邦では急性型、慢性型に分類される。特定医療費（指定難病）受給者証保持者数に基づく平成 30 年度の ITP の患者数は 16724 人である（厚生労働省、平成 30 年度衛生行政報告例）。 以上より対象患者数の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ Fostamatinib（以下、「本薬」）は、その活性代謝物が Spleen tyrosine kinase (Syk) を阻害し、抗血小板抗体と結合した血小板のマクロファージによる貪食作用を促すとされる Fcγ 受容体の活性化を抑制するとともに抗血小板抗体を産生する B 細胞受容体のシグナル伝達を阻害することで血小板数の減少を抑制する新規作用機序を有するプロドラッグである。 ・ 既存治療である副腎皮質ステロイド、リツキシマブ、アザチオプリン等の免疫抑制剤、トロンボポエチン受容体作動薬がいずれも効果不十分例が一定数存在し、本薬は、既存の治療法で効果不十分な慢性 ITP に対する新たな治療法の選択肢の一つとなることが期待される。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ ITP 患者を対象に実施された試験の結果、本薬の有効性が認められた。 ・ 本邦においては、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした試験を現在実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	Inebilizumab
申 請 者	田辺三菱製薬株式会社
予定される効能・効果	視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）の再発予防及び身体的障害の進行抑制
疾 病 の 概 要	視神経脊髄炎スペクトラム（Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders、以下、「NMOSD」という。）は重症の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経系の炎症性疾患である。NMOSD は、再発を繰り返し、障害度が再発ごとに段階的に悪化するとされている。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ NMOSD は指定難病である(指定難病 13(多発性硬化症／視神経脊髄炎))。2012 年の本邦の全国臨床疫学調査では、NMOSD 患者数は 4,290 人と推計され、有病率は 3.42 人/10 万人であった。 以上より、5 万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ 現在本邦では、NMOSD の適応を有する薬剤として、ソリリス点滴静注 300mg（以下、「ソリリス」という。）が承認されているが、ソリリスは髄膜炎感染症のリスクが特定されている。そのため、NMOSD に有効で、安全性の高い医薬品が求められている。 ・ 本剤は、広範な B 細胞サブセットに発現している CD19 に結合し、自己免疫的機序による細胞障害を防止する。これにより、NMOSD の再発の抑制のみならず、身体的障害の進行抑制も期待される。 ・ NMOSD 患者を対象とした試験において、髄膜炎感染症をはじめとする重篤な有害事象は認められていない。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ NMOSD 患者を対象とした試験において、本剤の有効性が示唆されている。また、本剤の安全性についても大きな問題は認められていない。 ・ 本結果に基づき、本邦において承認申請を行う予定である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	R07234292
申 請 者	中外製薬株式会社
予定される効能・効果	ハンチントン病
疾 病 の 概 要	ハンチントン病 (Huntington' s disease、以下、「HD」という。) は、特徴的な舞踏運動、認知障害及び精神症状を主症状とする常染色体優性遺伝の神経変性疾患である。HD は、一般的に、運動、認知及び行動特性を含む三つの兆候及び症状を伴って発現し、やがて死亡に至る疾患である。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ HD は指定難病である（指定難病8）。本邦における HD 患者数について、平成 29 年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数が 900 人である。以上より、5 万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ HD の多くは 40～45 歳で発症し、制御困難な不随意運動（舞踏運動）の発現、運動、認知及び総合的機能の低下が認められる。症状の発現から 10～20 年後に死亡する。 ・ 本邦では、コレアジン錠 12.5mg が「ハンチントン病に伴う舞踏運動」を効能・効果として承認されているが、HD の不随意運動や精神症状に対する対症療法であり、疾患の発症や進行を遅延させる治療薬はない。 ・ 本剤は、ヒトハンチンチン（以下、「HTT」という。）メッセンジャーリボ核酸に結合し HTT タンパク質への翻訳を防ぐアンチセンスヌクレオチド薬であり、疾患の原因を標的とした治療法である。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ 早期顕性 HD 患者を対象とした試験において、本剤の有効性が示唆された。また、重度の有害事象は報告されていない。 ・ 顕性 HD 患者を対象とした試験を実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	PTC124
申 請 者	PTC Therapeutics International Limited
予定される効能・効果	ナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療
疾 病 の 概 要	デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下、「DMD」という。）は、X染色体上に存在するジストロフィン遺伝子の一部のエクソンが変異により欠失し、ジストロフィンタンパクが欠損することで生じる遺伝性疾患である。DMDは、10歳前後に歩行機能を喪失するとともに、関節拘縮や側弯が出現する。一般に10歳以降に呼吸不全、心筋症を認めるようになり、これらの症状により死に至る。近年では、生命予後は30歳頃である。
○希少疾病用医薬品の指定条件 - 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 - 医療上、特に必要性が高いこと。 - 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	- DMDは指定難病である（指定難病113）。 - ナンセンス変異型DMD（以下、「nmDMD」という。）の日本人患者数は350～500名と推定される。 以上より、5万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	- 現在本邦において、DMDの根本的な治療薬は承認されていない。DMDの疾患進行に対してエビデンスが得られている唯一の治療法として、プレドニゾンが承認されているが、長期的な予後の改善に関するエビデンスは乏しく、肥満等の副作用も存在する。現時点で、その他のDMDに対する治療法としては、理学療法、脊椎変形に対する手術治療、呼吸機能低下に対する呼吸補助療法、心不全に対する薬物治療等の対症療法が中心である。 - 本剤は、リボソームによる未熟終止コドンの読み飛ばし（リードスルー）を促進する作用を有し、疾患の原因を標的とした治療法である。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	- 現在、EUで、「5歳以上の歩行可能なnmDMD」の効能・効果で条件付き承認されている。その他の国又は地域において、「nmDMD」の効能・効果で承認されている。 - 現在、国内でnmDMD患者を対象とした試験を実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ミダゾラム
申 請 者	武田薬品工業株式会社
予定される効能・効果	てんかん重積状態
疾 病 の 概 要	てんかん重積状態（以下、「SE」という。）は、先進諸国における小児神経科の救急で最も多く見られる症状の 1 つであり、直ちに治療を行わなければ神経学的後遺症や死に至ることもある。けいれん発作が 5 分以上継続する遷延状態になると自然消退しにくくなる。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	国内で本剤による治療対象となる患者数は、5万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	- 特にてんかんの診断を受け SE の既往がある小児患者において、重積化を防ぐには早期の治療介入が重要である。医療機関で治療を受ける前の早期治療介入では坐剤や直腸内投与が使用されているものの、いずれも急性けいれん発作の治療に関する明確なエビデンスがない、投与が困難な場合がある等、救急治療目的には適さないとされている。 - そのため、けいれん発作発症の緊急時に医療機関外において直ちに使用できる有効かつ安全な治療薬が求められている。 - 本剤は、水溶性のイミダゾールベンゾジアゼピン誘導体であり、中枢神経系（以下、「CNS」という。）の様々な部位に存在する GABA_A 受容体に結合し、脳幹網様体を介した CNS 反射において CNS 抑制作用を示す。以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	- 複数の海外の公表文献において、ジアゼパム直腸内投与より有効性が高いか、少なくとも同程度であった。また、ジアゼパム静脈内投与との比較対照試験では、発作のコントロール所要時間（診断から発作停止まで）は、ジアゼパム静脈内投与群（平均 2.982 分）に比べてミダゾラム頬粘膜投与群（平均 2.393 分）で有意に短かったと報告されている。 - 日本人小児 SE 患者における SHP615 の有効性及び安全性が、現在実施中の試験で確認されると期待されており、本試験成績に基づき、国内製造販売承認申請が予定されている。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	フェニル酢酸ナトリウム・安息香酸ナトリウム中心静脈投与用製剤
申 請 者	武田薬品工業株式会社
予定される効能・効果	尿素サイクル異常症における急性の高アンモニア血症及び脳症
疾 病 の 概 要	尿素サイクル異常症は、尿素サイクルに係わる酵素の欠損により生じる先天性の代謝障害である。アンモニアの尿素への変換が阻害された結果、体内にアンモニアが蓄積することから高アンモニア血症を呈し、食欲不振、嘔気、興奮、不眠、性格変化、けいれんや意識障害、昏睡、呼吸抑制が生じる。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ 尿素サイクル異常症は、指定難病である（指定難病 251）。 ・ 平成 23 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況によると、本邦における尿素サイクル異常症患者は 286 例であった。 ・ 本邦における新規の尿素サイクル異常症患者は 30 人/年程度と推定されている。 以上より、5 万人未満及び指定難病の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ 急性期の薬物療法として、窒素補足剤であるフェニル酪酸ナトリウムの経口剤が用いられるが、薬効発現までに時間を要し、高アンモニア血症に伴う悪心・嘔吐、昏睡等により経口投与が困難な場合もあり、急性の高アンモニア血症及び脳症に対する現状の治療環境は十分でない。 ・ 本剤は、消化管での吸収過程を経ることなく薬効発現が得られる注射剤であることから、経口投与が困難な患者に対して投与することが可能であり、本邦における既存の治療に比べて速やかに血中アンモニア濃度を低下させる薬剤である。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ 尿素サイクル異常症患者を対象とした試験で、本剤の有効性が示唆されている。 ・ 本剤の日本人における薬物動態等を検討することを目的として、試験が実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第一部会】

	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(24薬)第278号	Ecaltantide	遺伝性血管性浮腫の急性発作	シミツクホールディングス株式会社	平成24年8月16日

令和2年1月27日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	ビスデザイン精注用15 mg	ノバルティスファーマ株式会社	ベルテポルフィン	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症	平成15年10月16日	10年	カテゴリー1	—
2	①リカルボン錠1 mg ②リカルボン錠50 mg ③ボノテオ錠1 mg ④ボノテオ錠50 mg	①② 小野薬品工業株式会社 ③④ アステラス製薬株式会社	ミノドロロン酸水和物	骨粗鬆症	①③ 平成21年1月21日 ②④ 平成23年7月1日	①③ 8年 ②④ 残余期間（平成23年7月1日～平成29年1月20日）	カテゴリー1	—
3	①ニリンメルト00錠60 µg ②ニリンメルト00錠120 µg ③ニリンメルト00錠240 µg	フェリング・ファーマ株式会社	デスモプレシン酢酸塩水和物	1. ②③ 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症 2. ①②③ 中枢性尿崩症	②③ 平成24年3月30日 ②④ 平成24年12月21日（効能追加） 2. ① 平成24年12月25日（制形追加）	1. 6年 2. ②③ 1.の残余期間（平成24年12月21日～平成30年3月29日） 2. ① 1.の残余期間（平成24年12月25日～平成30年3月29日）	カテゴリー1	—
4	ヤーズ配合錠	バイエル薬品株式会社	ドロスピレノン・エチニルエストラジオールベータデクス	月経困難症	平成22年7月23日	8年	カテゴリー1	—
5	ミダフレッサ静注0.1%	アルフレッサファーマ株式会社	ミダゾラム	てんかん重症状態	平成26年9月26日	4年	カテゴリー1	—

貯法：室温保存
有効期間：3年

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)
シクロスポリン製剤

ネオール® 内用液 10%
ネオール® 10mgカプセル
ネオール® 25mgカプセル
ネオール® 50mgカプセル

Neoral®

劇薬、処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号

873999

	内用液10%	10mg カプセル	25mg カプセル	50mg カプセル
承認番号	22100AMX 01780000	21200AMY 00062000	21200AMY 00063000	21200AMY 00064000
販売開始	2000年5月			

1. 警告
- 1.1 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び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。
- 1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。[9.7.1 参照]
- 1.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C_{max}）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
- 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。[7.1、8.2、8.3、16.1.1、16.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 タクロリムス（外用剤を除く）、ビタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、パニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者[10.1 参照]
- 2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者[9.2、9.3、10.2 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネオール 内用液 10%	ネオール 10mgカプセル	ネオール 25mgカプセル	ネオール 50mg カプセル
有効成分	1瓶 (50mL) 中 シクロスポリン(日局) 5.0g [内用液 1mLはシクロ スポリン100mgに 相当する]	1カプセル中 シクロスポリン(日局) 10mg	1カプセル中 シクロスポリン(日局) 25mg	1カプセル中 シクロスポリン(日局) 50mg

添加剤	グリセリン 脂肪酸 エステル、 プロピレ ングリコ ール、エタ ノール、ボ リオキシ エチレン 硬 化ヒマシ 油、トコフ エロール	グリセリン 脂肪酸エ ステル、プロピ レングリコ ール、エタ ノール、ボ リオキシ エチレン 硬 化ヒマシ油、 トコフェロ ール カプセル本 体にゼラチ ン、グリセリ ン、プロ ピレングリ コール、酸化 チタン、中鎖 脂肪酸トリ グリセリド、 大豆レシチ ン含有	グリセリン 脂肪酸エ ステル、プロピ レングリ コール、エタ ノール、ボ リオキシエチ レン硬 化ヒマシ油、 トコフェロ ール カプセル本 体にゼラチ ン、グリセリ ン、プロ ピレングリ コール、酸化 チタン、三二 酸化鉄、中鎖 脂肪酸トリ グリセリド、 大豆レシチ ン含有	グリセリン 脂肪酸エ ステル、プロピ レングリ コール、エタ ノール、ボ リオキシエチ レン硬 化ヒマシ油、 トコフェロ ール カプセル本 体にゼラチ ン、グリセリ ン、プロ ピレングリ コール、酸化 チタン、中鎖 脂肪酸トリ グリセリド、 大豆レシチ ン含有
-----	---	---	---	---

3.2 製剤の性状

販売名	ネオール 内用液 10%	ネオール 10mg カプセル	ネオール 25mg カプセル	ネオール 50mg カプセル
性状	微黄色～微 黄褐色澄明 の油状の液 で、粘性があ り特異的な においがある。	帯黄白色の 光沢のある 軟カプセル で特異的な においがある。	淡黄色の光 沢のある軟 カプセルで 特異的な においがある。	帯黄白色の 光沢のある 軟カプセル で特異的な においがある。
内容物	-	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性がある。		
外形	-			
識別コード	-	NVR10	NVR25mg	NVR50mg
大きさ (約)	-	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g	長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g

4. 効能又は効果

〈ネオール 10mg カプセル〉

〈ネオール 25mg カプセル〉

〈ネオール 50mg カプセル〉

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 再生不良性貧血、赤芽球癆
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
- 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

〈ネオール内用液 10%〉

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 再生不良性貧血、赤芽球癆
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
- 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- 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. 効能又は効果に関連する注意

〈再生不良性貧血〉

- 5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。

〈ネフローゼ症候群〉

- 5.2 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。

〈全身型重症筋無力症〉

- 5.3 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

〈アトピー性皮膚炎〉

- 5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

〈川崎病の急性期〉

5.5 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。

5.6 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

6. 用法及び用量

〈腎移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈肝移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈心移植、肺移植、脾移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈小腸移植〉

通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈骨髄移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈乾癬〉

通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血〉

通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。

〈全身型重症筋無力症〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2

回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。

〈川崎病の急性期〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて原則5日間経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に切り換えて投与する場合は、原則として1:1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C_{max}）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。〔1.3、16.1.1、16.1.2参照〕
- 7.2 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。〔8.1参照〕
- 7.2.1 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
- 7.2.2 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- 7.2.3 急性期の川崎病患者に投与する際には、原則として投与3日目に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。〔17.1.18参照〕

〈臓器移植〉

- 7.3 3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

〈再生不良性貧血〉

- 7.4 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

〈ネフローゼ症候群〉

- 7.5 本剤の効果は、通常、1〜3ヵ月であられるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- 7.6 本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

- 7.7 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

〈川崎病の急性期〉

- 7.8 本剤を5日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断すること。本剤を5日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定すること。〔7.2参照〕
- 8.2 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）が生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。〔1.3、16.1.1、16.1.2参照〕
- 8.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しており、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。〔16.1.1、16.1.2参照〕
- 8.4 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.1、11.1.2、11.1.7参照〕
- 8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔11.1.4参照〕
- 8.6 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。〔10.2、11.1.11参照〕
- 8.7 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- 8.8 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。〔11.1.3参照〕
- 8.9 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

〈ベーチェット病〉

- 8.10 神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。〔9.1.7、11.1.12参照〕

〈ネフローゼ症候群〉

- 8.11 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

- 8.12 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
- 8.13 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

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 脾機能障害のある患者
脾機能が悪化するおそれがある。
- 9.1.2 高血圧症の患者
血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。
- 9.1.3 感染症のある患者
免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。
- 9.1.4 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者
免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。
- 9.1.5 PUVA療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2 参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

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やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。

9.1.7 神経ペーチェット病の患者

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。

[8.10 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

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。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹¹⁻¹⁴。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある⁵。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

9.7 小児等

9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2参照]

川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。

なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。

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

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬

品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

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
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.4参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性にあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く） （プロGRAF）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ビタバスタチン（リパロ） ロスバスタチン（クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇（ビタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する。
ボセンタン（トラクリア）	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することが約50%低下したとボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン（ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル（スンペブラ）	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
パニプレビル（パニヘップ） グラゾプレビル（グラジナ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
ペマフィブラート（パルモディア）	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告があ	本剤の有機アニオントランスポーター及びCYP3A阻害

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	る。	により、ペマフィブ ラートの血中濃度 が上昇すると考え られる。

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
PUVA療法を含む紫 外線療法 [9.1.5 参照]	PUVA療法を含む紫 外線療法との併用 は皮膚癌発現のリ スクを高める危険 性があるため、やむ を得ず併用する場 合は定期的に皮膚 癌又は前癌病変の 有無を観察するこ と。	PUVA療法により皮 膚癌が発生したと の報告があり、本剤 併用による免疫抑 制下では皮膚癌の 発現を促進する可 能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブ CD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グ ロブリン (ATG) 製 剤等 [8.6 参照]	過度の免疫抑制が 起こることがある。	共に免疫抑制作用 を有するため。
ホスカルネット アムホテリシン B アミノ糖系抗生物 質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサ ゾール・トリメト プリム シプロフロキサシ ン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬 剤 ベザフィブラート フェノフィブラー ト等	腎障害があらわれ やすくなるので、頻 回に腎機能検査（ク レアチニン、BUN 等） を行うなど患者の 状態を十分に観察 すること。	腎障害の副作用が 相互に増強され ると考えられる。
メルファラン注射 剤		機序は不明である。
非ステロイド性消 炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリダク インドメタシン等	腎障害があらわれ やすくなるので、頻 回に腎機能検査（ク レアチニン、BUN 等） を行うなど患者の 状態を十分に観察 すること。 高カリウム血症が あらわれるおそれ があるので、血清カ リウム値に注意す ること。	腎障害の副作用が 相互に増強され ると考えられる。 高カリウム血症の 副作用が相互に増 強されると考えら れる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗 生物質	本剤の血中濃度が 上昇することがあ るので、併用する場 合には血中濃度を 参考に投与量を調 節すること。 また、本剤の血中濃	代謝酵素の抑制又 は競合により、本剤 の代謝が阻害され ると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ ダルホプリスチン クロラムフェニコ ール アゾール系抗真菌 剤 フルコナゾール イトラコナゾール 等 ノルフロキサシン HIV プロテアーゼ阻 害剤 リトナビル サキナビル等 コビススタットを 含有する製剤 卵胞・黄体ホルモ ン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペンツール メトクロプラミド	度が高い場合、腎障 害等の副作用があ らわれやすくなる ので、患者の状態を 十分に観察するこ と。	
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロ キン メトロニダゾール		胃腸運動が亢進し、 胃内容排出時間が 短縮されるため、本 剤の吸収が増加す ると考えられる。 機序は不明である。
グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が 上昇することがあ るので、本剤服用時 は飲食を避けるこ とが望ましい。	グレープフルーツ ジュースが腸管の 代謝酵素を阻害す ることによると考 えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビター ル フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロブコール テルビナフィン エトラビリン	本剤の血中濃度が 低下することがあ るので、併用する場 合には血中濃度を 参考に投与量を調 節すること。特に、 移植患者では拒絶 反応の発現に注意 すること。 本剤の血中濃度に 影響を与える可能 性があるため、注意 して投与すること。	これらの薬剤の代 謝酵素誘導作用に より本剤の代謝が 促進されると考え られる。 これらの薬剤が本 剤の吸収を阻害す ると考えられる。 機序は不明である。
セイヨウオトギリ	本剤の代謝が促進	セイヨウオトギリ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	ソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・ パリタプレビル・ リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳糖耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
[2.3、9.2、9.3 参照]	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンパチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	るおそれがある。	上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳糖耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
グレカブレビル・ ビブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P糖蛋白及び乳糖耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レバグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レバグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、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とし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンII受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロナセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。 エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。 機序は不明である。
ミコフェノール酸 モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	用が減弱するおそれがある。	
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 タカルシトール カルシボトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告 ⁶⁾ 及び高値を示したとの報告 ⁷⁾ がある。	機序は不明である。

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

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害 (5%以上)

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤[10.1、10.2 参照]との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害が拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。[8.4 参照]

11.1.2 肝障害、肝不全 (1%～5%未満)

肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST、ALT、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害 (1%未満)

全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。[8.8 参照]

11.1.4 感染症 (1%～5%未満)

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）を併発することがある。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。[8.5 参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

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

11.1.6 BKウイルス腎症 (頻度不明)

11.1.7 急性肺炎 (1%未満)

初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.8 血栓性微小血管障害

溶血性尿毒症候群 (HUS: 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする) (1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状 (血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする) (頻度不明) 等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少 (各 1%未満)

11.1.10 横紋筋融解症 (1%未満)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 悪性腫瘍 (1%未満)

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) の発現の可能性が高まることがある。[8.6 参照]

11.1.12 神経ベーチェット病症状 (1%~5%未満)

神経ベーチェット病症状 (頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等) が誘発又は悪化することがあるため、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.10 参照]

11.1.13 クリーゼ (頻度不明)

使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の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	頻度不明
過敏症	-	-	発疹	-
循環器	-	血圧上昇	-	-
血液	-	-	貧血、白血球減少	-
消化器	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	-
皮膚	多毛	-	脱毛、ざ瘡	-
精神神経系	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代謝異常	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	-
感覚器	-	-	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他	-	歯肉肥厚	出血傾向 (鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

ネオオラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

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、更には穿孔を起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 循環器障害: 本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。

15.1.2 長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。

15.1.3 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を 1 年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

15.1.4 血中濃度測定用採血: 血中濃度測定のための血液採取は、末梢血を用いること。骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで、精細管障害を示す組織像 (40mg/kg、経口投与)、精子運動能の低下 (20mg/kg、経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下 (1mg/kg、皮下投与) が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 移植後腎機能の安定した 18 例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時 (1 日 2 回 12 時間毎)、全血中シクロスポリン濃度を RIA 法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった⁹⁾。[1.3、7.1、8.2、8.3 参照]

パラメータ	ネオオラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC ₀₋₁₂ Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4 ± 11.14	29.4 ± 14.19	22.7 ± 30.8
C _{max} Dose (ng/mL/mg)	11.00 ± 2.944	8.61 ± 4.701	45.6 ± 47.9
C _{min} Dose (ng/mL/mg)	0.749 ± 0.427	0.701 ± 0.42	8.8 ± 17.0
T _{max} (hr)	1.1 ± 0.21	1.6 ± 1.57	-12.9 ± 31.0

(平均値 ± S.D.)

16.1.2 サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す 20 例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時 (1 日 2 回 12 時間毎)、全血中シクロスポリン濃度を RIA 法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった⁹⁾。(吸収不良例: dose normalized AUC₀₋₁₂ が 10ng·hr/mL/mg 以下を参考基準値として症例検討会で判定) [1.3、7.1、8.2、8.3 参照]

パラメータ	ネオール	サンディミューン	変化率(%)
AUC ₀₋₁₂ /Dose (ng·hr/mL/kg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
C _{max} /Dose (ng/mL/kg)	10.19±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
C _{min} /Dose (ng/mL/kg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
T _{max} (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

(平均値±S.D.)

16.2 吸収

本剤はサンディミューンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある^{10), 11)}。

16.4 代謝

シクロスポリンは主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった^{12)~14)} (外国人のデータ)。

16.5 排泄

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった(96時間値)¹⁵⁾ (外国人のデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植〉

17.1.1 国内臨床試験

新規投与例(生体腎47例、死体腎15例)における1年生存率及び生存率(Kaplan-Meier法)は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%(24例/47例)、死体腎では53.3%(8例/15例)であった。サンディミューンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された^{16), 17)}。

〈肝移植〉

17.1.2 国内臨床試験

サンディミューンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床問題となる所見はなかった^{18)~20)}。

〈心移植〉

17.1.3 外国臨床試験

ネオールとサンディミューンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会(ISHLT)の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオール群42.6%(80例/188例)、サンディミューン群41.7%(80例/192例)であった。また、生存率はネオール群93.1%(175例/188例)、サンディミューン群92.7%(178例/192例)であった。移植後6ヵ月までに7.1%(27例/380例)の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶(12例)、敗血症(4例)、悪性腫瘍(2例)であった²¹⁾。

17.1.4 外国臨床試験

心移植患者139例の3剤併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた²²⁾。

〈肺移植〉

17.1.5 外国臨床試験

片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%(11例/131例)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3例)、心臓病(3例)、

アスペルギルス感染(2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2例)、気道合併症(1例)であった²³⁾。

17.1.6 外国臨床試験

片肺又は両肺移植患者44例をATG(抗胸腺細胞免疫グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードII以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5例/22例)、非ATG群で55%(12例/22例)とATG群で有意($p=0.03$)に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった²⁴⁾。

〈脾移植〉

17.1.7 外国臨床試験

脾腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植脾の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害(46%)、敗血症(16%)、悪性腫瘍(13%)であった²⁵⁾。

17.1.8 外国臨床試験

脾腎同時移植患者50例をATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植脾に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%(9例/25例)、非ATG群76%(19例/25例)とATG群で有意($p<0.01$)に少なかった²⁶⁾。

〈小腸移植〉

17.1.9 外国臨床試験

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている^{27), 28)}。

〈骨髄移植〉

17.1.10 国内臨床試験

新規投与例に対して、サンディミューン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応(GVHD)の累積発症率(Kaplan-Meier法)は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった²⁹⁾。

〈ベーチェット病〉

17.1.11 国内臨床試験

新規投与例(16例)での検討では、改善率(「改善」以上)は81.3%(13例/16例)であった³⁰⁾。

〈乾癬〉

17.1.12 国内臨床試験

新規投与例(16例)の全例で皮膚の改善効果が認められた。サンディミューンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された^{31), 32)}。

〈再生不良性貧血、赤芽球癆〉

17.1.13 国内臨床試験

重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミューンからの切り換え例(19例)では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された³³⁾。

17.1.14 国内第II/III相試験

中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボバグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボバグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0%(7例/10例)であった。なお、奏効率は寛解(輸血非依存かつ血球数の改善)が得られた患者の割合と定義した³⁴⁾。

17.1.15 国内第II/III相試験

中等症以上かつ血小板数 $30,000/\mu\text{L}$ 未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボバグの国内臨

床試験において、シクロスポリン投与中の患者の75.0% (6例/8例) に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善[血小板数が $\geq 20,000/\mu\text{L}$ 増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5\text{g/dL}$ 増加(投与前値が 9g/dL 未満の場合)又は赤血球輸血量の減少、好中球数が $\geq 100\%$ (投与前値が $500/\mu\text{L}$ 未満の場合)又は $\geq 500/\mu\text{L}$ 増加のうち、1つ以上該当]を認めた患者の割合と定義した⁷⁾。

〈ネフローゼ症候群〉

17.1.16 国内臨床試験

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率(「改善」以上)が69.2% (9例/13例)、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0% (9例/12例)であった。サンディミューンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された³⁵⁾。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.17 国内第III相試験

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオラル3mg/kg/日(2~5mg/kg/日)を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差(ネオラル群-プラセボ群、以下同様)の平均値(95%信頼区間)は-30.3% (-41.1%~-19.6%)であり、投与群間に有意差が認められた($p<0.001$ 、対応のないt検定)。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値(95%信頼区間)は-21.8% (-32.8%~-10.9%)であり、投与群間に有意差が認められた($p<0.001$ 、対応のないt検定)。以上より、ネオラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された³⁶⁾。

評価項目	ネオラル群	プラセボ群	群間差(95%信頼区間)
最終重症度スコア			
ネオラル群	44	54	0.2±16.30
プラセボ群	55	51	1.1±16.75
群間差			-30.3 (-41.1~-19.6) <0.001
最終罹病範囲スコア			
ネオラル群	44	71	2.2±14.65
プラセボ群	45	69	0.0±12.75
群間差			-21.8 (-32.8~-10.9) <0.001

重症度スコア：4項目の臨床所見(紅腫・痒感・乾癢・丘疹・潰瘍、紅腫・痒感)を8カ所の身体部分ごとに4段階(0~3)で点数化(最大値32)
罹病範囲スコア：8カ所の身体部分(全身に対する比率)ごとに4段階(1、1/3、2/3、3/3)で点数化(最大値100)

〈川崎病の急性期〉

17.1.18 国内第III相試験

川崎病の静注用免疫グロブリン不応予測患者を対象に、免疫グロブリンの静脈内投与とアスピリンの経口投与の併用群(IVIG群)と、IVIG群の治療に加えて、ネオラル5mg/kg/日(原則として投与3日目の1回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60~200ng/mLを目標として投与量の調節を可能とした)を1日2回に分けて5日間経口投与する群(ネオラル群)との非盲検比較試験を実施した。主要評価項目である冠動脈病変の合併割合は、IVIG群の31.0% (27例/87例)に対し、ネオラル群は14.0% (12例/86例)であり、ネオラル群で有意に低かった(Mantel-Haenszel検定、 $p=0.0101$)。初期治療反応例のうち再燃^{*}例の割合は、IVIG群13.0% (7例/54例)、ネオラル群32.4% (23例/71例)であった。副作用発現頻度は、ネオラル群では13.8% (12例/87例)であった。主な副作用は、ネオラル群では蕁麻疹3.4% (3例/87例)、及び川崎病3.4% (3例/87例)であった³⁷⁾。[7.2.3参照]

^{*}IVIG投与の開始時点から48時間後に体温 37.5°C 未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合

17.2 製造販売後調査等

〈腎移植〉

17.2.1 特別調査

サンディミューンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71% (13例/276例)で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は $174.10\pm 3.38\text{mg/日}$ ($3.18\pm 0.07\text{mg/kg/日}$)から $165.55\pm 2.78\text{mg/日}$ ($3.00\pm 0.05\text{mg/kg/日}$)と有意に低下した($p<0.001$)。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した($p<0.05$)が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6% (275例/276例)であった³⁸⁾。

項目	症例数	切り換え前 (平均値±S.E.)	切り換え後 (平均値±S.E.)
血中トラフ値 (ng/mL)	262	97.80±2.56	91.96±2.51 ^{a)}
Cmax (ng/mL)	41	502.91±43.23	516.69±30.41
AUC (ng·h/mL)	10	1,471.16±329.77	1,411.06±235.94

^{a)} $p<0.05$ (検定：切り換え前と切り換え後の比較)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

18.2 マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する(マウス脾細胞 *in vitro*)。

18.3 インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている(マウス脾細胞 *in vitro*, *ex vivo*)。

18.4 ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている(ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*)。

18.5 移植モデルへの作用

本剤は動物において、腎(ウサギ、イヌ)、肝(イヌ)、骨髄(ウサギ、ラット)、心(ブタ)、肺(イヌ)、脾(イヌ)、小腸(イヌ)の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防(ウサギ)及び治療(ラット)効果を示す。

18.6 実験的自己免疫性ブドウ膜炎(EAU)への作用

本剤は網膜可溶性抗原(S抗原)によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎(EAU)の発症及び免疫反応を抑制することが示されている(ラット)。

18.7 乾癬患者皮膚移植ヌードマウスへの作用

乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは鱗角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

18.8 再生不良性貧血改善作用

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

18.9 抗GBM腎炎モデルへの作用

本剤は抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中 NAG 活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

18. 10 アトピー性皮膚炎モデルへの作用

本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga マウス) に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

シクロスポリン (Ciclosporin)

化学名

cyclo [- [(2S,3R,4R,6E)
-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-enoyl]
-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl
-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-]

分子式

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

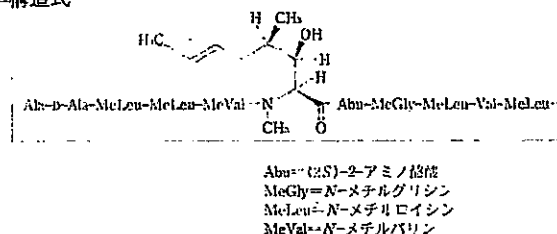
分子量

1202.61

性状

白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

〈内用液〉

約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること。

〈カプセル〉

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

22. 包装

〈ネオオーラル内用液 10%〉

50mL [1 瓶]

〈ネオオーラル 10mg カプセル〉

100 カプセル [10 カプセル (両面アルミニウム PTP) × 10]

〈ネオオーラル 25mg カプセル〉

100 カプセル [5 カプセル (両面アルミニウム PTP) × 20]

〈ネオオーラル 50mg カプセル〉

100 カプセル [5 カプセル (両面アルミニウム PTP) × 20]

23. 主要文献

- 1) Baxi, L.V. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169(1) : 33-34 [20180291]
- 2) Burrows, D.A. et al. : Obstet. Gynecol. 1988 ;72(3) : 459-461 [20180292]
- 3) Lowenstein, B.R. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;158(3) : 589-590 [20180293]
- 4) Flechner, S.M. et al. : Am. J. Kidney Dis. 1985 ;5(1) : 60-63 [19966522]
- 5) Coscia, L.A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28(8) : 1174-1187 [20180295]
- 6) 社内資料 : エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用 (201583 試験) [20160747]
- 7) 社内資料 : 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1201 試験) [20170501]
- 8) 高原史郎ほか : 今日の移植. 1999;12 (Suppl.) : 5-24 [20000066]
- 9) 高原史郎ほか : 今日の移植. 1999;12 (Suppl.) : 25-41 [20000067]
- 10) 社内資料 : 肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール [20000085]
- 11) 社内資料 : 高脂肪食の薬物動態に対する影響 [20000086]
- 12) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1988;43 (6) : 630-635 [20000317]
- 13) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 1989;17 (2) : 197-207 [19966834]
- 14) Wood, A.J. et al. : Transplant. Proc. 1983;15 (4) (Suppl. 1/2) : 2409-2412 [20049036]
- 15) Beveridge, T. : Cyclosporin A ; Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A. 1982;35-44 [19966455]
- 16) 打田和治ほか : 今日の移植. 1999;12 (Suppl.) : 65-77 [20000069]
- 17) 岡崎肇ほか : 今日の移植. 1999;12 (Suppl.) : 79-85 [20000070]
- 18) 橋倉泰彦ほか : 今日の移植. 1999;12 (Suppl.) : 99-107 [20000072]
- 19) 橋倉泰彦ほか : 今日の移植. 1999;12 (Suppl.) : 109-115 [20000073]
- 20) 猪股裕紀洋ほか : 今日の移植. 1999;12 (Suppl.) : 117-123 [20000074]
- 21) Eisen, H.J. et al. : Transplantation. 1999;68 (5) : 663-671 [20006172]
- 22) Olivari, M.T. et al. : Circulation. 1990 ;82 (5/Suppl. IV) : 276-280 [20006173]
- 23) Cooper, J.D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994;107 (2) : 460-471 [20006174]
- 24) Palmer, S.M. et al. : Chest. 1999;116 (1) : 127-133 [20006368]
- 25) Odorico, J.S. et al. : Clinical Transplants. 1998;1997:157-166 [20006175]
- 26) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 1998;54 (4) : 1351-1356 [20006369]
- 28) Grant, D. et al. : Lancet. 1990 ; 335 : 181-184 [20006176]
- 28) Jan, D. et al. : J. Pediatr. Surg. 1999 ;34 (5) : 841-844 [20123825]
- 29) 村田誠ほか : 今日の移植. 1999;12 (Suppl.) : 87-98 [20000071]
- 30) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 1999;43 (4) : 318-326 [19995252]
- 31) 原田昭太郎ほか : 西日本皮膚科. 1998;60 (6) : 832-841 [19990057]
- 32) 原田昭太郎ほか : 西日本皮膚科. 1998;60 (6) : 842-848 [19990058]
- 33) 溝口秀昭ほか : Biotherapy. 1998;12 (11) : 1459-1472 [19986782]

- 34) 社内資料：国内第 II/III 相臨床試験 (ETB115E1202 試験)
[20170502]
- 35) 小山哲夫ほか：腎と透析. 1998;45 (6) :823-836 [19990014]
- 36) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚
科. 2009;63 (1) :73-82 [20090397]
- 37) 社内資料：国内第 III 相臨床試験 (CHI-CsA-004 試験)
[20190564]
- 38) 社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査
[20085663]

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

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

(XX)

添付文書（案）

20●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

872492

抗糖尿病剤

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[インスリン リスプロ後続1] 注射液

インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」

インスリン リスプロ BS 注ソロスター® HU「サノフィ」

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36 箇月

劇薬

処方箋医薬品：

注意—医師等の処方箋により使用すること

Insulin Lispro BS Injection HU「Sanofi」

	カート	ソロスター
承認番号		
販売開始		

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1 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	インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」	インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」
有効成分	1 カートリッジ (3mL) 中又は1キット (3mL) 中 インスリン リスプロ（遺伝子組換え） [インスリン リスプロ後続1]300 単位	
添加剤	グリセリン m-クレゾール リン酸水素二ナトリウム七水和物 酸化亜鉛（亜鉛含量として） pH 調節剤	56.46mg 9.45mg 5.64mg 0.0591mg 適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」	インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	約 0.8～0.9（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

2 型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人では1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1 日 4～100 単位である。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は、速効型インスリン製剤に比べ、皮下からより速やかに吸収され、血糖降下作用は同等（本剤 1 モルと速効型インスリン製剤 1 モルは、同等の血糖降下作用を有する）である。したがって、その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い（投与後約 5 時間まで）ので、速効型インスリン製剤（通常食事の 30 分前に投与）と異なり食直前（15 分以内）に投与を行うこと。

（投与時間）

	食前
本剤	15 分以内

速効型インスリン製剤

30 分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となる場合があるので注意すること。[16.1.1、16.1.2、16.8.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。

〈製剤共通〉

8.1.1 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

8.1.2 すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。

〈カート〉

8.1.3 本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。

〈ソロスター〉

8.1.4 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。

8.2 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[11.1.1 参照]

8.3 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合は肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

8.5 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

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 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・ 下痢、嘔吐等の胃腸障害

・ 飢餓状態、不規則な食事摂取

・ 激しい筋肉運動

・ 過度のアルコール摂取

[11.1.1 参照]

9.1.3 自律神経障害の患者

胃内容排出の遅延がある場合、食前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。〔11.1.1 参照〕

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。〔11.1.1 参照〕

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。〔11.1.1 参照〕

9.5 妊婦

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

9.7 小児等

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うこと。〔17.1.2、17.1.3 参照〕

9.8 高齢者

用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい。〔11.1.1 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
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔11.1.1 参照〕	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三葉系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序は不明である。
クロラムフェニコール		機序は不明である。
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルファ剤		脾臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遅延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
アドレナリン		肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン		肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロビン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔11.1.1 参照〕	機序は不明である。
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

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

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症

状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれな
いまま、低血糖あるいは低血糖昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど、適
切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブド
ウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈
内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続
的に観察すること。[2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、
9.8、10.2参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫（頻度不明）
アナフィラキシーショック（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全
身の発疹等）、血管神経性浮腫があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

副作用分類	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹	アレルギー、発疹、そう痒感
代謝異常	高血糖、血糖値上昇	
神経系		治療後神経障害（主に痛性）
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増 悪、屈折異常
注射部位		局所反応（腫脹、そう痒感、疼痛、 硬結、発赤等） ¹⁾ 、リポディスト ロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚 等）
肝臓		肝機能異常
その他		浮腫

注）通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のイン
スリン製剤と混合しないこと。

14.1.2 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部
位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部
位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所よ
り2～3cm離して注射すること。

14.1.3 静脈内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針
が血管内に入り、注射後直ちに低血糖が起こることがあるので注意
すること。

14.1.4 1本を複数の患者に使用しないこと。

〈カート〉

14.1.5 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用する
こと。

〈ソロスター〉

14.1.6 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用
すること。

14.1.7 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認め
られた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に
十分指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン
変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの
報告がある¹⁾。

15.1.2 ビオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。
併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与
すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

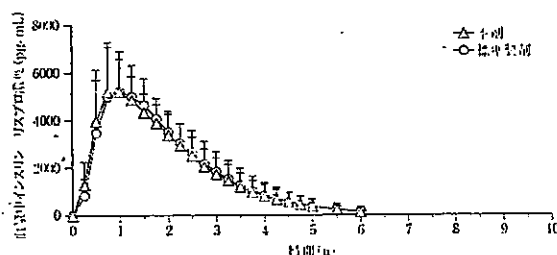
〈本剤〉

16.1.1 国内第Ⅰ相試験

日本人健康成人男性36例に、本剤及び標準製剤（国内で承認された
ヒューマログ注）をクロスオーバー法にて0.3単位/kgを単回皮下
投与し、血漿中インスリン リスプロ濃度及び血糖降下作用（正常血
糖クランプ法によるグルコース注入率）を検討した。

(1) 血漿中インスリン リスプロ濃度

薬物動態パラメータ（ AUC_{last} 、 C_{max} ）について、製剤間の幾何平均比の
90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の同等性が確認
された²⁾。[7.参照]



本剤又は標準製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときの
血漿中インスリン リスプロ濃度推移（平均値±標準偏差）

本剤又は標準製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ

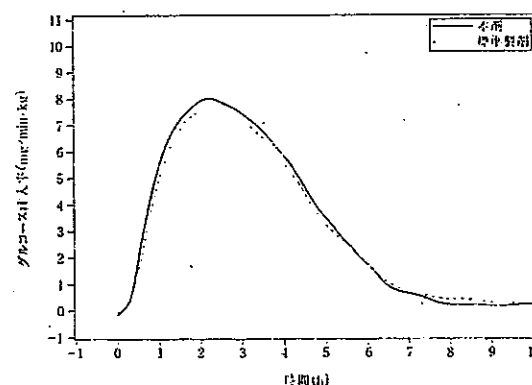
	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{last} (pg·hr/mL)	AUC (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤	5490 (29)	1.00 (0.50-2.00)	12200 (12)	12300 (12)	0.772 (24)
標準 製剤	5560 (33)	1.00 (0.75-1.75)	12200 (15)	12400 (14)	0.746 (30)

幾何平均値（CV%、n=36）

注）中央値（範囲）

(2) 血糖降下作用

最大グルコース注入率及びグルコース注入率の AUC_{0-10hr} について、
製剤間の幾何平均比の95%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であり、
両製剤の同等性が確認された²⁾。[7.参照]



本剤又は標準製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときの
グルコース注入率の推移（平均値）

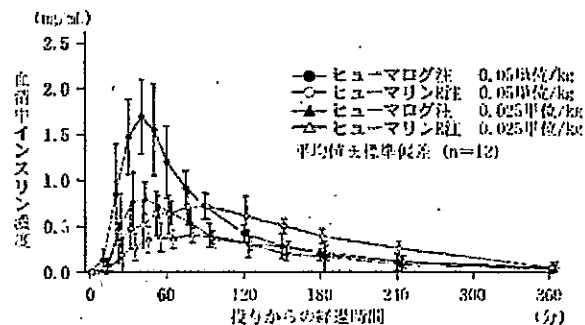
〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16.1.2 単回皮下投与後の血漿中インスリン濃度

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位
/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注は
ヒューマリンR注に比べ有意な差をもって C_{max} はより高く、 T_{max} 、 $T_{1/2}$
はより速かった。 $AUC_{0-\infty}$ は両製剤間で差を認めなかった³⁾。[7.参照]

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	AUC ₀₋₃₆₀ (ng・min/mL)
●	ヒューマログ注	0.05	12	1.78	40.83	43.67	146.61
○	ヒューマリンR注	0.05	12	0.80	78.33	108.43	157.32
▲	ヒューマログ注	0.025	12	0.87	35.67	52.55	89.38
△	ヒューマリンR注	0.025	12	0.48	85.42	95.88	82.91

(平均値)



16.2 吸収

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16.2.1 投与部位による吸収速度

外国で健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を腹部、大腿部、上腕部に0.2単位/kg単回皮下投与を行ったところ、腹部、大腿部、上腕部の順に吸収が速く、ヒューマログ注は、投与部位による吸収速度についてヒューマリンR注と同様の傾向を認めた⁴⁾(外国人データ)。

16.8 その他

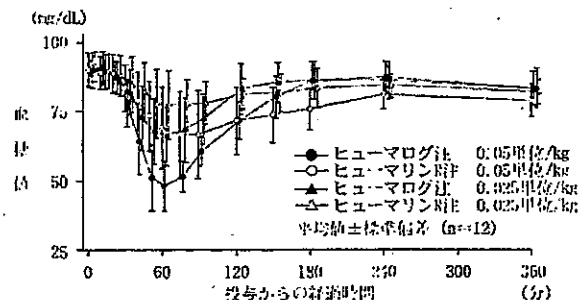
〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16.8.1 単回皮下投与後の血糖値

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注の血糖降下作用は、ヒューマリンR注に比し、より速やかで作用は強くその消失も速やかであった。△血糖値のAUC₀₋₃₆₀は両薬剤間で差を認めなかった³⁾。[7.参照]

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	C ₀ (mg/dL)	C _{max} (mg/dL)	T _{max} (min)	AUC ₀₋₃₆₀ (mg・min/dL)
●	ヒューマログ注	0.05	12	44.83	44.83	61.67	4168.96
○	ヒューマリンR注	0.05	12	62.58	28.25	136.25	4998.96
▲	ヒューマログ注	0.025	12	63.08	27.17	63.75	2912.08
△	ヒューマリンR注	0.025	12	73.50	17.79	110.83	3152.92

C_{max}は血糖値の実測値、その他は△血糖値(投与前値-投与後値)のデータを用いた。(平均値)



16.8.2 食事後の血糖値

外国で1型糖尿病患者において、ヒューマログ注は、ヒューマリンR注に比べて食事後の血糖値を速やかに低下させた⁵⁾(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

〈本剤〉

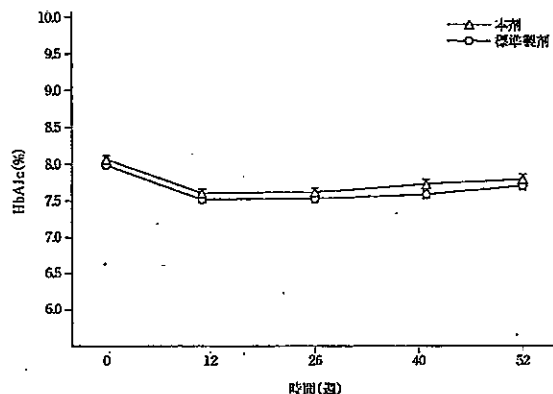
17.1.1 国際共同第III相試験

成人1型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン1日1回投与併用時における本剤と標準製剤(米国及び欧州で承認されたヒューマログ注)を比較する、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験[本剤群253例(日本人31例)、標準製剤群254例(日本人30例)]を実施した。

主要評価項目であるベースラインから投与後26週までのHbA1cの変化量(調整平均)における群間差(本剤群-標準製剤群)は、0.06%(95%信頼区間:-0.084, 0.197%)であり、本剤は標準製剤に対して非劣性であることが示された(非劣性限界値:0.3%)。

さらに、52週時におけるHbA1cのベースラインからの変化量(調整平均)の群間差(本剤群-標準製剤群)は0.07%(95%信頼区間:-0.084, 0.232%)であり、26週時と同様の結果が得られた。

また、本剤群と標準製剤群間で抗体産生反応は類似しており、有効性、安全性及びインスリン投与量に対する抗体産生の影響は示唆されなかった。低血糖の発現割合は、本剤群と標準製剤群で同程度であった。本剤では、安全性評価対象症例252例中14例(5.6%)に副作用が報告された。主なものは、低血糖性意識消失4例(1.6%)、重篤な低血糖3例(1.2%)、偶発的過量投与3例(1.2%)であった⁶⁾。また、標準製剤群では、安全性評価対象症例254例中10例(3.9%)に副作用が報告された。主なものは、低血糖性意識消失3例(1.2%)、重篤な低血糖2例(0.8%)、偶発的過量投与4例(1.6%)であった⁶⁾。



HbA1cの経時推移(%、平均値±標準偏差)

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

17.1.2 国内第III相臨床試験

インスリン製剤で治療中の糖尿病患者を対象として行われた臨床試験におけるヒューマログ注とヒューマリンR注の成績概要は以下のとおりである^{7,8)}。症例数はヒューマログ注213例(単独投与27例(2型糖尿病26例、1型糖尿病1例)、基礎インスリン製剤との併用投与186例(2型糖尿病65例、1型糖尿病121例))、ヒューマリンR注213例(単独投与23例(2型糖尿病19例、1型糖尿病4例)、基礎インスリン製剤との併用投与190例(2型糖尿病75例、1型糖尿病115例))の総計426例である。投与量は血糖コントロールに要する量とした。

ヒューマログ注は食直前、ヒューマリンR注は食事30分前に投与した。1型及び2型糖尿病患者においてヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ12及び24週時に食後2時間血糖値を有意に低下させた。HbA1c(JDS)値については、ヒューマリンR注に比べ12及び24週時に非劣性が検証された。また、開始時点から24週までの間でヒューマログ注で下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた(投与期間に対する一次対比:P=0.0162)。投与量については、ヒューマログ注及びヒューマリンR注ともに開始時点からの明らかな変化はなく、薬剤間差は認められなかった。

評価方法	開始時		12週時		24週時	
	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注
食後2時間血糖値(mg/dL)	162.6 (196例)	160.1 (195例)	141.1 ^{BD} (195例)	166.7 (200例)	141.1 ^{BD} (197例)	162.9 (202例)

HbA1c (JDS) 値 (%)	7.53 (207 例)	7.51 (206 例)	7.61 (203 例)	7.54 (204 例)	7.52 (203 例)	7.57 (204 例)
----------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

注1) 開始時からの変化量での薬剤間比較(P<0.01)

注2) 開始時からの変化量での薬剤間比較(P<0.05)

ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与について、開始時及び24週時のHbA1c (JDS) 値は単独投与で7.26%及び7.50%、基礎インスリン製剤との併用投与で7.51%及び7.46%、食後2時間血糖値は単独投与で164.5mg/dL及び168.7mg/dL、基礎インスリン製剤との併用投与で160.3mg/dL及び135.4mg/dLであった。インスリン治療が患者のQOLに与える影響を調査したところ、食直前に投与可能なヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ有意に患者のQOLを改善した。また糖尿病治療に対する満足度についても、ヒューマログ注において、ヒューマリンR注に比べ有意に改善した⁹⁾。

安全性評価対象例213例中55例(25.8%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(46例:21.6%)、低血糖(6例:2.8%)であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例213例中22例(10.3%)で、主なものはAST上昇(208例中6例:2.9%)、ALT上昇(208例中6例:2.9%)、γ-GTP上昇(208例中4例:1.9%)、ALP上昇(207例中3例:1.4%)、中性脂肪上昇(208例中3例:1.4%)であった。

24週の比較試験終了後、ヒューマログ注群の被験者に更に24週(計48週)にわたってヒューマログ注投与を継続し長期安全性を検討した。安全性評価対象例181例中56例(30.9%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(48例:26.5%)、低血糖(8例:4.4%)であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例181例中28例(15.5%)で、主なものはAST上昇(180例中7例:3.9%)、ALP上昇(178例中6例:3.4%)、ALT上昇(180例中6例:3.3%)、好酸球上昇(165例中3例:1.8%)、白血球数上昇(173例中3例:1.7%)、LDH上昇(178例中3例:1.7%)、中性脂肪上昇(180例中3例:1.7%)であった。

試験期間を通じてインスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリン-インスリンリスプロ交差抗体の上昇は認められなかった¹⁰⁾。

17.1.3 国内第III相臨床試験(小児)

3~16歳の1型糖尿病患者43例に、ヒューマログ注を食直前投与した24週間の臨床試験において、食後血糖コントロールの有意な改善が認められ、安全性は成人と変わらなかった¹¹⁾。

安全性評価対象例43例中7例(16.3%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(5例:11.6%)、高血糖(2例:4.7%)であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例43例中2例(4.7%)で、リンパ球上昇(36例中1例:2.8%)、中性脂肪上昇(42例中1例:2.4%)であった。[9.7参照]

17.1.4 外国第III相臨床試験(小児)

外国で3~11歳の1型糖尿病患者60例を対象に行った臨床試験(インスリンR製剤対照、9ヵ月のクロスオーバー試験)及び9~19歳の糖尿病患者463例を対象に行った臨床試験(インスリンR製剤対照、8ヵ月のクロスオーバー試験)では、ヒューマログ注の食直前投与により、インスリンR製剤食前投与と比較して良好な血糖コントロールが得られ、安全性において差は認められなかった。[9.7参照]

17.1.5 外国臨床試験併合解析

外国でヒューマログ注使用時において、低血糖全般、夜間低血糖及び重症低血糖の発現頻度が、ヒューマリンR注使用時と比較して有意に低下することが認められた^{12)~14)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インスリンリスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い¹⁵⁾。その血中移行後、生体内における本剤を含むあらゆるインスリン製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗異化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/

アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への変換を促進する。

〈本剤〉

18.2 血糖降下作用

日本人健康被験者及び外国人1型糖尿病患者を対象とした正常血糖クランプ試験にて、インスリン リスプロ(遺伝子組換え)[インスリン リスプロ後続1]とインスリン リスプロ(遺伝子組換え)の薬物動態及び薬力学における同等性が示されたことにより、血糖降下作用の同等性が示された^{2),16)}。

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

18.2 血糖降下作用

インスリンリスプロ1モルはヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ^{17),18)}。健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた³⁾。

18.3 グリコヘモグロビン(HbA1c)に対する作用

外国の長期試験で、基礎インスリンも含め投与量の適切な調整を行えば有意にHbA1cの改善が可能であること^{19),20)}、1型糖尿病患者30例を対象に持続皮下注入ポンプにてヒューマログ注を3ヵ月間投与した場合、ヒューマリンR注を投与したときに比べ有意にHbA1cを低下させることが示された。また国内においてもヒューマログ注で、開始時点からHbA1cの下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称:インスリン リスプロ(遺伝子組換え)[インスリン リスプロ後続1](JAN)

Insulin Lispro (Genetical Recombination) [Insulin Lispro Biosimilar 1]

分子式: C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

分子量: 5807.57

本質:インスリン リスプロ[インスリン リスプロ後続1](以下、インスリン リスプロ後続1)は、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B鎖28及び29番目のアミノ酸残基はそれぞれLys及びProに置換されている。インスリン リスプロ後続1は、21個のアミノ酸残基からなるA鎖及び30個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成されるペプチドである。

性状:白色の粉末である。

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水及びエタノールにはほとんど溶けない。

吸湿性である。

化学構造式:

A鎖 GIVEQCCTSI CSLYQLENYC N

B鎖

EVNQHLCSH LVEALYLVCG ERGFFYTKPT

等電点:約pH 5.9

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 凍結を避け、遮光して2~8℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は30℃以下で保存し、28日以内に使用すること。

〈カート〉

20.3 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

〈ソロスター〉

20.4 使用開始後は、本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

22. 包装

インスリン リスプロ BS 注カート IU 「サノフィ」：3mL×2 カートリッジ

インスリン リスプロ BS 注ソロスター IU 「サノフィ」：3mL×2 本

23. 主要文献

- 1) Herings, R. M. C. et al. : Lancet. 1995; 345: 1195-1198
- 2) 社内資料：日本人健康成人正常血糖クランプ試験 [20●年●月●日承認、CTD2.7.6]
- 3) 浦江明憲 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1601-1611
- 4) Edith W, et al. : Diabetes Care. 1996; 19(12): 1437-1440
- 5) Heinemann L, et al. : Diabetic Medicine. 1996; 13: 625-629
- 6) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (1 型糖尿病) [20●年●月●日承認、CTD2.7.6]
- 7) 葛谷健 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1613-1630
- 8) ヒューマログ注の社内資料：ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与データ
- 9) 石井均 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1631-1648
- 10) 葛谷健 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1649-1664
- 11) 松浦信夫 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1665-1676
- 12) Anderson JH, et al. : Diabetes. 1997; 46: 265-270
- 13) Anderson JH, et al. : Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1249-1255
- 14) Brunelle RL, et al. : Diabetes Care. 1998; 21(10): 1726-1731
- 15) 中澤隆弘 他：日本臨床. 1997; 55, 糖尿病(2): 293-297
- 16) 社内資料：外国人 1 型糖尿病正常血糖クランプ試験 [20●年●月●日承認、CTD2.7.6]
- 17) Slieker LJ, et al. : Diabetologia. 1997; 40: S54-S61
- 18) Radziuk JM, et al. : Diabetes. 1997; 46: 548-556
- 19) Ebeling P, et al. : Diabetes Care. 1997; 20(8): 1287-1289
- 20) Jansson PA, et al. : Diab. Nutr. Metab. 1998; 11: 194-199

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

添付文書（案）

20●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

872492

抗糖尿病剤

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[インスリン リスプロ後続1] 注射液
インスリン リスプロ BS 注 100 単位/mL HU「サノフィ」

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36 箇月

劇薬

処方箋医薬品：

注意—医師等の処方箋により使用すること

Insulin Lispro BS Injection HU「Sanofi」

承認番号

販売開始

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1 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

有効成分	1バイアル（10mL）中 インスリン リスプロ（遺伝子組換え） [インスリン リスプロ後続1]1000 単位
グリセリン	188.2 mg
m-クレゾール	31.5 mg
リン酸水素二ナトリウム七水和物	18.8 mg
酸化亜鉛（亜鉛含量として）	0.197 mg
pH 調節剤	適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）
pH	7.0～7.8
浸透圧比	約 0.8～0.9（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

2 型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は、速効型インスリン製剤に比べ、皮下からより速やかに吸収され、血糖降下作用は同等（本剤1モルと速効型インスリン製剤1モルは、同等の血糖降下作用を有する）である。したがって、その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い（投与後約5時間まで）ので、速効型インスリン製剤（通常食事の30分前に投与）と異なり食直前（15分以内）に投与を行うこと。

（投与時間）

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリン製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎

重に行うこと。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となる場合があるので注意すること。[16.1.1、16.1.2、16.8.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。

8.2 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

8.3 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[11.1.1参照]

8.4 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合は肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

8.6 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

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 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

- ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・ 下痢、嘔吐等の胃腸障害
- ・ 飢餓状態、不規則な食事摂取
- ・ 激しい筋肉運動
- ・ 過度のアルコール摂取

[11.1.1参照]

9.1.3 自律神経障害の患者

胃内容排出の遅延がある場合、食前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1参照]

9.5 妊婦

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

授乳期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

9.7 小児等

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うこと。[17.1.2、17.1.3 参照]

9.8 高齢者

用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい。

[11.1.1 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
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序は不明である。
クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序は不明である。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遅延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノン	合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH テトラコサクトド酢酸塩 アドレナリン		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
グルカゴン		肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
成長ホルモン ソマトロビン		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール結合型エストロゲン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	機序は不明である。
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

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

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

低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど、適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.3、8.4、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫（頻度不明）

アナフィラキシーショック（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全

身の発疹等)、血管神経性浮腫があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

副作用分類	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹	アレルギー、発疹、そう痒感
代謝異常	高血糖、血糖値上昇	
神経系		治療後神経障害(主に有痛性)
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常
注射部位		局所反応(腫脹、そう痒感、疼痛、硬結、発赤等) ¹⁾ 、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
肝臓		肝機能異常
その他		浮腫

注) 通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤はヒューマリンN注と混注できる。混合に際しては各製剤の1mL当たりのインスリン含有単位に注意し、混合後、直ちに皮下注射する。なお、異なるインスリン製剤の混合に際しては、各製剤に付された注意を守ること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

14.2.2 静脈内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖が起こることがあるので注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

15.1.2 ビオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

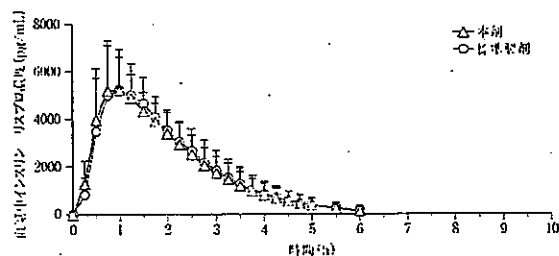
〈本剤〉

16.1.1 国内第Ⅰ相試験

日本人健康成人男性36例に、本剤及び標準製剤(国内で承認されたヒューマログ注)をクロスオーバー法にて0.3単位/kgを単回皮下投与し、血漿中インスリン リスプロ濃度及び血糖降下作用(正常血糖クランプ法によるグルコース注入率)を検討した。

(1) 血漿中インスリン リスプロ濃度

薬物動態パラメータ(AUC_{last} 、 C_{max})について、製剤間の幾何平均比の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の同等性が確認された²⁾。[7. 参照]



本剤又は標準製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときの血漿中インスリン リスプロ濃度推移(平均値±標準偏差)

本剤又は標準製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

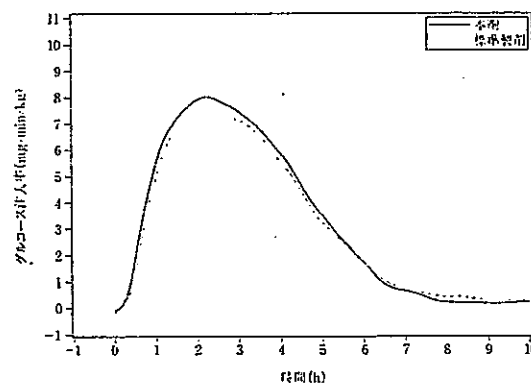
	C_{max} (pg/mL)	t_{max} ^{注)} (hr)	AUC_{last} (pg·hr/mL)	AUC (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤	5490 (29)	1.00 (0.50-2.00)	12200 (12)	12300 (12)	0.772 (24)
標準製剤	5560 (33)	1.00 (0.75-1.75)	12200 (15)	12400 (14)	0.746 (30)

幾何平均比(%)、n=36

注) 中央値(範囲)

(2) 血糖降下作用

最大グルコース注入率及びグルコース注入率の AUC_{0-10hr} について、製剤間の幾何平均比の95%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の同等性が確認された²⁾。[7. 参照]



本剤又は標準製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移(平均値)

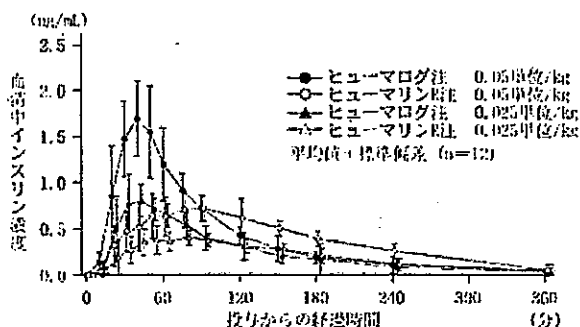
〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16.1.2 単回皮下投与後の血漿中インスリン濃度

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注はヒューマリンR注に比べ有意な差をもって C_{max} はより高く、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ はより速かった。 $AUC_{0-\infty}$ は両製剤間で差を認めなかった³⁾。[7. 参照]

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$T_{1/2}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·min/mL)
●	ヒューマログ注	0.05	12	1.78	40.83	43.67	146.61
○	ヒューマリンR注	0.05	12	0.80	78.33	108.43	157.32
▲	ヒューマログ注	0.025	12	0.87	36.67	52.55	89.38
△	ヒューマリンR注	0.025	12	0.48	85.42	96.88	82.91

(平均値)



なお、外国で健康成人男子 18 例にヒューマログ注及びヒューマリン R 注を 0.1 単位/kg 及び 0.2 単位/kg を単回静脈内投与²⁾した結果、ヒューマログ注の血清中インスリン濃度の推移はヒューマリン R 注とほぼ同様であった (外国人データ)。

16.2 吸収

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16.2.1 投与部位による吸収速度

外国で健康成人 12 例にヒューマログ注及びヒューマリン R 注を腹部、大腿部、上腕部に 0.2 単位/kg 単回皮下投与を行ったところ、腹部、大腿部、上腕部の順に吸収が速く、ヒューマログ注は、投与部位による吸収速度についてヒューマリン R 注と同様の傾向を認めた⁴⁾ (外国人データ)。

16.8 その他

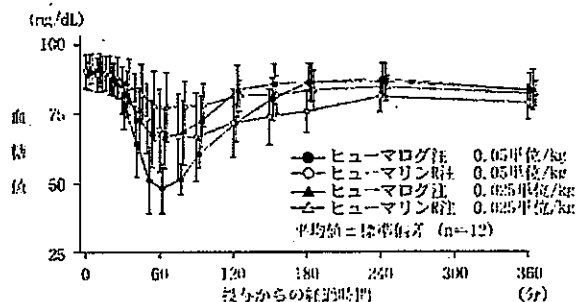
〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16.8.1 単回皮下投与後の血糖値

健康成人 12 例にヒューマログ注及びヒューマリン R 注を 0.05 単位/kg 又は 0.025 単位/kg 単回皮下投与したとき、ヒューマログ注の血糖降下作用は、ヒューマリン R 注に比し、より速やかで作用は強くその消失も速やかであった。△血糖値の AUC₀₋₃₆₀ は両薬剤間で差を認めなかった³⁾。〔7. 参照〕

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	C ₀ (ng/dL)	C _{max} (ng/dL)	T _{max} (min)	AUC ₀₋₃₆₀ (ng・min/dL)
●	ヒューマログ注	0.05	12	44.83	44.83	61.67	4168.96
○	ヒューマリン R 注	0.05	12	62.58	28.25	136.25	4998.96
▲	ヒューマログ注	0.025	12	63.08	27.17	63.75	2912.08
△	ヒューマリン R 注	0.025	12	73.50	17.79	110.83	3152.92

C₀ は血糖値の実測値、その他は△血糖値 (投与前値 - 投与後値) のデータを用いた。 (平均値)



16.8.2 食事後の血糖値

外国で 1 型糖尿病患者において、ヒューマログ注は、ヒューマリン R 注に比べて食事後の血糖値を速やかに低下させた⁵⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は皮下及び持続皮下注入ポンプによる投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

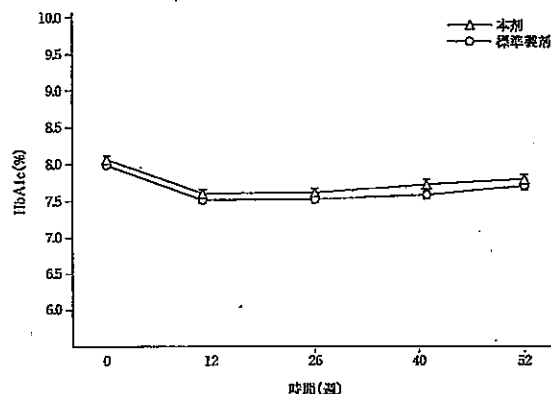
17.1.1 国際共同第 III 相試験

成人 1 型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン 1 日 1 回投与併用時における本剤と標準製剤 (米国及び欧州で承認されたヒューマログ注) を比較する、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験 [本剤群 253 例 (日本人 31 例)、標準製剤群 254 例 (日本人 30 例)] を実施した。

主要評価項目であるベースラインから投与後 26 週時までの HbA_{1c} の変化量 (調整平均) における群間差 (本剤群 - 標準製剤群) は、0.06% (95%信頼区間: -0.084, 0.197%) であり、本剤は標準製剤に対して非劣性であることが示された (非劣性限界値: 0.3%)。

さらに、52 週時における HbA_{1c} のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差 (本剤群 - 標準製剤群) は 0.07% (95%信頼区間: -0.084, 0.232%) であり、26 週時と同様の結果が得られた。

また、本剤群と標準製剤群間で抗体産生反応は類似しており、有効性、安全性及びインスリン投与量に対する抗体産生の影響は示唆されなかった。低血糖の発現割合は、本剤群と標準製剤群で同程度であった。本剤では、安全性評価対象症例 252 例中 14 例 (5.6%) に副作用が報告された。主なものは、低血糖性意識消失 4 例 (1.6%)、重篤な低血糖 3 例 (1.2%)、偶発的過量投与 3 例 (1.2%) であった⁶⁾。また、標準製剤群では、安全性評価対象症例 254 例中 10 例 (3.9%) に副作用が報告された。主なものは、低血糖性意識消失 3 例 (1.2%)、重篤な低血糖 2 例 (0.8%)、偶発的過量投与 4 例 (1.6%) であった⁶⁾。



HbA_{1c} の経時推移 (%、平均値 ± 標準誤差)

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

17.1.2 国内第 III 相臨床試験

糖尿病患者を対象として行われた臨床試験におけるヒューマログ注とヒューマリン R 注の成績概要は以下のとおりである⁷⁾。症例数はヒューマログ注 213 例、ヒューマリン R 注 213 例の総計 426 例である。投与量は血糖コントロールに要する量とした。

ヒューマログ注は食直前、ヒューマリン R 注は食事 30 分前に投与した。1 型及び 2 型糖尿病患者においてヒューマログ注がヒューマリン R 注に比べ 12 及び 24 週時に食後 2 時間血糖値を有意に低下させた。HbA_{1c} (JDS) 値については、ヒューマリン R 注に比べ 12 及び 24 週時に非劣性が検証された。また、開始時点から 24 週時までの間でヒューマログ注で下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリン R 注と有意な差を認めた (投与期間に対する一次対比: P=0.0162)。投与量については、ヒューマログ注及びヒューマリン R 注ともに開始時点からの明らかな変化はなく、薬剤間差は認められなかった。

評価方法	開始時		12 週時		24 週時	
	ヒューマログ注	ヒューマリン R 注	ヒューマログ注	ヒューマリン R 注	ヒューマログ注	ヒューマリン R 注
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	162.6 (196 例)	160.1 (195 例)	141.1 ^{注1)} (195 例)	166.7 (200 例)	141.1 ^{注2)} (197 例)	162.9 (202 例)
HbA _{1c} (JDS) 値 (%)	7.53 (207 例)	7.51 (206 例)	7.61 (203 例)	7.54 (204 例)	7.52 (203 例)	7.57 (204 例)

注 1) 開始時点からの変化量での薬剤間比較 (P<0.01)

注 2) 開始時点からの変化量での薬剤間比較 (P<0.05)

インスリン治療が患者の QOL に与える影響を調査したところ、食直前に投与可能なヒューマログ注がヒューマリン R 注に比べ有意に患

者の QOL を改善した。また糖尿病治療に対する満足度についても、ヒューマログ注において、ヒューマリン R 注に比べ有意に改善した⁸⁾。

安全性評価対象例 213 例中 55 例 (25.8%) に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応 (46 例:21.6%)、低血糖 (6 例:2.8%) であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例 213 例中 22 例 (10.3%) で、主なものは AST 上昇 (208 例中 6 例:2.9%)、ALT 上昇 (208 例中 6 例:2.9%)、 γ -GTP 上昇 (208 例中 4 例:1.9%)、ALP 上昇 (207 例中 3 例:1.4%)、中性脂肪上昇 (208 例中 3 例:1.4%) であった。

24 週の比較試験終了後、ヒューマログ注群の被験者に更に 24 週 (計 48 週) にわたってヒューマログ注投与を継続し長期安全性を検討した。安全性評価対象例 181 例中 56 例 (30.9%) に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応 (48 例:26.5%)、低血糖 (8 例:4.4%) であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例 181 例中 28 例 (15.5%) で、主なものは AST 上昇 (180 例中 7 例:3.9%)、ALP 上昇 (178 例中 6 例:3.4%)、ALT 上昇 (180 例中 6 例:3.3%)、好酸球上昇 (165 例中 3 例:1.8%)、白血球数上昇 (173 例中 3 例:1.7%)、LDH 上昇 (178 例中 3 例:1.7%)、中性脂肪上昇 (180 例中 3 例:1.7%) であった。

試験期間を通じてインスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリン-インスリンリスプロ交差抗体の上昇は認められなかった⁹⁾。

17.1.3 国内第 III 相臨床試験 (小児)

3~16 歳の 1 型糖尿病患者 43 例に、ヒューマログ注を食直前投与した 24 週間の臨床試験において、食後血糖コントロールの有意な改善が認められ、安全性は成人と変わらなかった¹⁰⁾。

安全性評価対象例 43 例中 7 例 (16.3%) に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応 (5 例:11.6%)、高血糖 (2 例:4.7%) であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例 43 例中 2 例 (4.7%) で、リンパ球上昇 (36 例中 1 例:2.8%)、中性脂肪上昇 (42 例中 1 例:2.4%) であった。[9.7 参照]

17.1.4 外国第 III 相臨床試験 (小児)

外国で 3~11 歳の 1 型糖尿病患者 60 例を対象に行った臨床試験 (インスリン R 製剤対照、9 ヶ月のクロスオーバー試験) 及び 9~19 歳の糖尿病患者 463 例を対象に行った臨床試験 (インスリン R 製剤対照、8 ヶ月のクロスオーバー試験) では、ヒューマログ注の食直前投与により、インスリン R 製剤食前投与と比較して良好な血糖コントロールが得られ、安全性において差は認められなかった。[9.7 参照]

17.1.5 持続皮下注入ポンプ投与による外国第 III 相臨床試験

外国でヒューマログ注を持続皮下注入ポンプにて投与した場合、従来のヒューマリン R 注と比較して HbA1c^{註 3)} 値 (平均値:ヒューマログ注:7.66%、ヒューマリン R 注:8.00% (P=0.0041)) 及び朝食後 1 時間血糖値 (平均値:ヒューマログ注:152mg/dL、ヒューマリン R 注:177mg/dL (P=0.0498)) の有意な低下が認められ、血糖コントロールが改善することが示された。安全性において差は認められなかった。

17.1.6 外国臨床試験併合解析

外国でヒューマログ注使用時において、低血糖全般、夜間低血糖及び重症低血糖の発現頻度が、ヒューマリン R 注使用時と比較して有意に低下することが認められた^{11)~13)}。

注 3) 本試験で測定された HbA1c 値は、NGSP 値として標準化される前に測定された値である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インスリンリスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い¹⁴⁾。その血中移行後、生体内における本剤を含むあらゆるインス

リン製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗異化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への変換を促進する。

〈本剤〉

18.2 血糖降下作用

日本人健康被験者及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした正常血糖クランプ試験にて、インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1] とインスリン リスプロ (遺伝子組換え) の薬物動態及び薬力学における同等性が示されたことにより、血糖降下作用の同等性が示された^{2,15)}。

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

18.2 血糖降下作用

インスリンリスプロ 1 モルはヒトインスリン 1 モルと同等の活性をもつ^{16),17)}。健康成人 12 例にヒューマログ注及びヒューマリン R 注を 0.05 単位/kg 又は 0.025 単位/kg 単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた³⁾。

18.3 グリコヘモグロビン (HbA1c) に対する作用

外国の長期試験で、基礎インスリンも含む投与量の適切な調整を行えば有意に HbA1c の改善が可能であること^{18),19)}、1 型糖尿病患者 30 例を対象に持続皮下注入ポンプにてヒューマログ注を 3 ヶ月間投与した場合、ヒューマリン R 注を投与したときに比べ有意に HbA1c を低下させることが示された。また国内においてもヒューマログ注で、開始時点から HbA1c の下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリン R 注と有意な差を認めた⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1] (JAN)

Insulin Lispro (Genetical Recombination) [Insulin Lispro Biosimilar 1]

分子式: $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}Se$

分子量: 5807.57

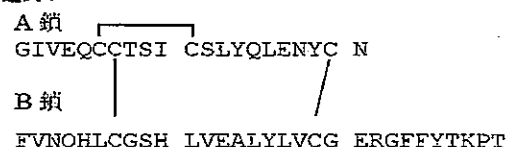
本 質:インスリン リスプロ [インスリン リスプロ後続 1] (以下、インスリン リスプロ後続 1) は、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B 鎖 28 及び 29 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Lys 及び Pro に置換されている。インスリン リスプロ後続 1 は、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 30 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。

性 状:白色の粉末である。

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水及びエタノールにはほとんど溶けない。

吸湿性である。

化学構造式:



等電点: 約 pH 5.9

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、遮光して 2~8℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は、冷蔵保存できない場合には、遮光して 30℃以下で保存すること。

20.3 使用開始後は、28 日以内に使用すること。

22. 包装

10mL×1バイアル

23 主要文献

- 1) Herings, R. M. C. et al. : Lancet. 1995; 345: 1195-1198
- 2) 社内資料：日本人健康成人正常血糖クランプ試験 [20●年●月●日承認、CTD2. 7. 6]
- 3) 浦江明憲 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1601-1611
- 4) Edith W, et al. : Diabetes Care. 1996; 19(12): 1437-1440
- 5) Heinemann L, et al. : Diabetic Medicine. 1996; 13: 625-629
- 6) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (1 型糖尿病) [20●年●月●日承認、CTD2. 7. 6]
- 7) 葛谷健 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1613-1630
- 8) 石井均 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1631-1648
- 9) 葛谷健 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1649-1664
- 10) 松浦信夫 他：臨床医薬. 2000; 16(11): 1665-1676
- 11) Anderson JH, et al. : Diabetes. 1997; 46: 265-270
- 12) Anderson JH, et al. : Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1249-1255
- 13) Brunelle RL, et al. : Diabetes Care. 1998; 21(10): 1726-1731
- 14) 中澤隆弘 他：日本臨床. 1997; 55, 糖尿病(2): 293-297
- 15) 社内資料：外国人 1 型糖尿病正常血糖クランプ試験 [20●年●月●日承認、CTD2. 7. 6]
- 16) Sliker LJ, et al. : Diabetologia. 1997; 40: S54-S61
- 17) Radziuk JM, et al. : Diabetes. 1997; 46: 548-556
- 18) Ebeling P, et al. : Diabetes Care. 1997; 20(8): 1287-1289
- 19) Jansson PA, et al. : Diab. Nutr. Metab. 1998; 11: 194-199

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

貯法：凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
有効期間：30箇月

生物由来製品
処方箋医薬品[※]

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

リツキサ[®]点滴静注 100mg
リツキサ[®]点滴静注 500mg

Rituxan[®] Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年9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 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]

- ・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/ μ L以上）など腫瘍量の多い患者
- ・脾腫を伴う患者
- ・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AFP血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキシマブ 点滴静注 100mg	リツキシマブ 点滴静注 500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・ 含量	有効成分	リツキシマブ （遺伝子組換え） [※]	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム水和物	71.4mg	357mg
		無水クエン酸	1.4mg	7mg
		pH調整剤	適量	適量

注）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。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキシマブ点滴静注 100mg	リツキシマブ点滴静注 500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

4. 効能又は効果

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
- インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

（B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患）

- 5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎）

- 5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

（難治性のネフローゼ症候群）

- 5.4 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン¹⁾等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ

症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.5 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

* 5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

* 6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、11.1.1 参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

* 7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・ B細胞性非ホジキンリンパ腫 ・ 慢性リンパ性白血病 ・ 免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・ 難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・ 慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・ イブリツモマブ チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・ 難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）[17.1.5 参照] ・ ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に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。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.8 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

- ・ ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。
- ・ ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な

処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]

- 8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。[11.1.4 参照]
- 8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6 参照]
- 8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]
- 8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]
- 8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海绵状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。
- 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
- 8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]
- 〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
- 8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」等^{2）3）}）を熟読すること。

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

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して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。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）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇性肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

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。ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

* 9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 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
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症発生の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

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 Infusion reaction（頻度不明）

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホ

ルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)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。[1.2、7.1、7.2、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)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。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪 (頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST上昇 (13.0%)、ALT上昇 (13.3%)、ALP上昇 (5.3%)、総ビリルビン上昇 (5.0%) 等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症候群 (頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

11.1.6 血球減少

汎血球減少 (頻度不明)、白血球減少 (54.7%)、好中球減少 (51.7%)、無顆粒球症 (頻度不明)、血小板減少 (18.3%) があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

11.1.7 感染症 (43.7%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症 (敗血症、肺炎等) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

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

11.1.9 間質性肺炎 (頻度不明)

11.1.10 心障害 (15.7%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

11.1.11 腎障害 (頻度不明)

血清クレアチニン上昇 (1.3%)、BUN上昇 (2.3%) 等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

11.1.13 血圧下降 (9.0%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状 (頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群 (症状: 痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等) があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽喉頭炎 (28.7%)、鼻炎 (24.7%)、口腔咽喉不快感 (15.3%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇 (17.3%)、頻脈 (11.3%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈	
消化器	悪心・嘔吐 (23.0%)、腹痛 (11.7%)、口内炎 (11.7%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱 (47.3%)、悪寒 (21.7%)、発疹 (20.3%)、そう痒 (19.3%)、ほてり (15.3%)、関節痛、蕁麻疹	筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛 (39.3%)、倦怠感 (23.7%)、虚脱感 (22.7%)、頭痛 (20.7%)、多汗 (11.0%)、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症	
血液・凝固	貧血 (27.7%)	好酸球增多	フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇 (13.3%)、AST上昇 (13.0%)、ALP上昇、総ビリルビン上昇		
その他	CRP上昇 (23.6%)、LDH上昇 (15.0%)、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応 (疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、じゃっくり	筋攣縮

注) 副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、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。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は

以下のとおりであった。

- (1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績
国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された^{9)~11)}。
- (2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績 (参考)
国外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁹⁾。
- (3) 日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績
国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった⁹⁾。
- (4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績
国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された¹⁰⁾。
- (5) ABO血液型不適合腎移植患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった¹¹⁾。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある¹²⁾。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

- 16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週1回4週又は8週投与、及びCHOPレジメン (シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン) との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹³⁾。

表16-1

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD (n=8)

表16-2

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD (n=15)

表16-3

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	337000 ±714000

Mean±SD (n=12)

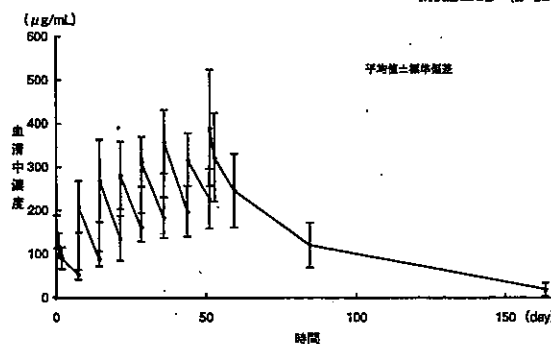


図16-1 週1回8回反復投与時の血中濃度 (n=15)

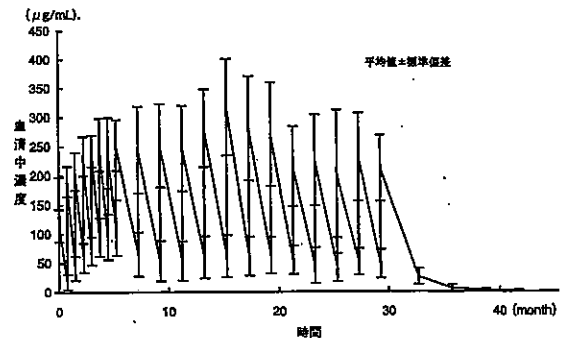


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血中濃度 (n=12)

〈慢性リンパ性白血病〉

- 16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン (フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物) との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁴⁾。

表16-4

投与量	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m ² ×1回	351	242	349	804000
500mg/m ² ×5回	±36.3	±237	±342	±155000

Mean±SD (n=5)

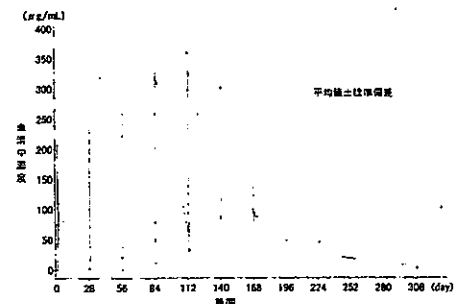


図16-3 FCレジメンと併用投与時の血中濃度 (n=5)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

- 16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) の患者に、本剤375mg/m² (最大量500mg/回) を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁵⁾。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m ² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD (n=22)

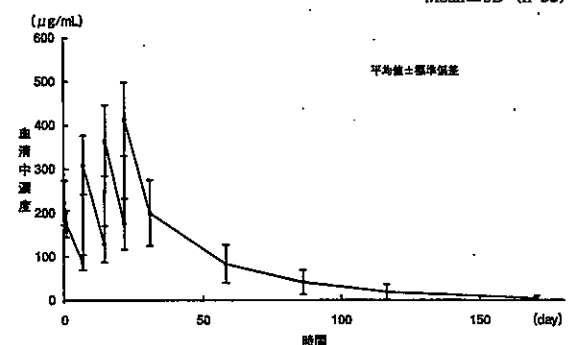


図16-4 週1回4回反復投与時の血中濃度 (n=23)

〈ABO血液型不適合腎移植〉

- 16.1.4 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁶⁾。

表16-6

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD (n=15)

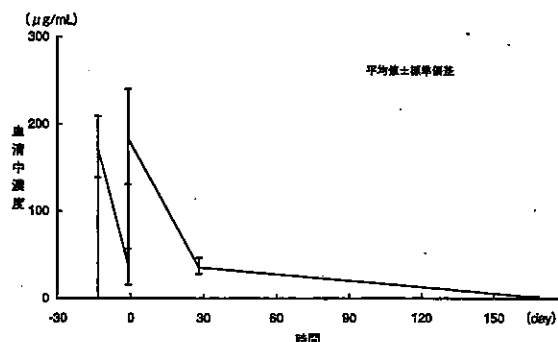


図16-5 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度 (n=16)

16.3 分布

(B細胞性非ホジキンリンパ腫)

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例(T_{1/2}:21.2hrs)については、腫瘍組織中への移行を認めなかった⁹⁾(外国人データ)。

注) 承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(B細胞性非ホジキンリンパ腫)

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-2試験)

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁹⁾。

表17-1

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又は ろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%, 73%)	245日 (189日, 337日)
マンツル細胞 リンパ腫	13	0	6	46% (19%, 75%)	111日 (50日, 146日)

protocol compatible解析

奏効率:部分寛解以上

PFS (progression-free survival:無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱(66.7%)、悪寒(37.8%)、血圧上昇(28.9%)、そう痒(27.8%)、頻脈(25.6%)、頭痛(23.3%)、発疹(21.1%)、ほてり(17.8%)で、血液障害は以下のとおりであった⁹⁾。

表17-2主な血液障害

副作用名	発現 頻度	最低値 (μL) 中央値(範囲)	最低値までの 期間 中央値 (範囲)	回復までの 期間 中央値 (範囲)
白血球減少	55.6% (2,000/μL 未満:15.6%)	2,510 (900~3,900)	12.5日 (1~266日)	13日 (3~125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL 未満:20.0%)	1,370 (250~1,980)	29.5日 (1~266日)	14日 (3~154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL 未満:3.3%)	6.75万 (2万~9.9万)	2日 (0~201日)	5.5日 (2~42日)
ヘモグロビン 減少	20.0%	9.95g/dL (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL) n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁹⁾。

表17-3

	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例 ⁹⁾	13	0	5	38% (14%, 68%)	152日 (124日, 230日)

奏効率:部分寛解以上

注2) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、そう痒(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%)、2,000/μL未満の白血球減少6.3%、好中球減少(68.8%)、1,000/μL未満の好中球減少6.3%であった⁹⁾。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁹⁾。

表17-4

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リン パ腫 ⁹⁾	57	7	14	37% (24%, 51%)	54日 (35日, 111日)

protocol compatible解析

奏効率:部分寛解以上

注3) マンツル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、疼痛(16.4%)、発汗(14.9%)、そう痒(13.4%)で、血液障害は以下のとおりであった⁹⁾。

表17-5主な血液障害

副作用名	発現 頻度	発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	37.3% (2,000/μL 未満:7.5%)	35日 (2~148日)	6日 (1~77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL 未満:16.4%)	39日 (2~148日)	5日 (1~35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31~35日)	7日 (7~7日)

n=67

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった⁹⁾。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/μL未満の好中球減少2例)であった⁹⁾。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-5試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシルビン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレンディソンの併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった⁹⁾。[7.5, 7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%~99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%~80.0%)であった⁹⁾。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%)、2,000/μL未満の白血球減少82.3%、好中球数減少(95.2%)、1,000/μL未満の好中球減少90.3%であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%)、2,000/μL未満の白血球減少5.2%、好中球減少(58.6%)、1,000/μL未満の好中球減少17.2%であった⁹⁾。

(2) 国外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシルビン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレンディソン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレンディソン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入

療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった¹⁰⁾。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9%-94.5%）、84.7%（79.8%-88.8%）、75.0%（59.7%-86.8%）であった。維持療法について、治療責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった¹⁰⁾。

表17-6 治療責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (34.5ヵ月, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39, 0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE (not estimable: 評価不能)

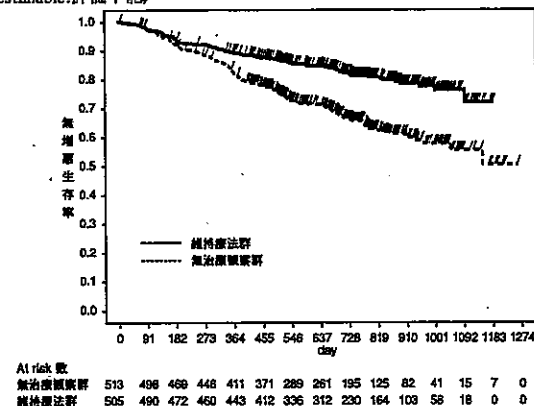


図17-1 PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）
R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.6%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった¹⁰⁾。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった¹⁰⁾。

(3) 国外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキシソリン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった¹⁰⁾。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9%-79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2%-91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）¹⁰⁾。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった¹⁰⁾。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%に認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった¹⁰⁾。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEO-C2B8-CL1試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例で

あった。治療期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった²⁰⁾。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）であった。臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった²¹⁾。

(2) 国外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治療責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった²⁰⁾、²²⁾。

表17-7 治療責任医師判定によるPFS（2007年7月4日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43, 0.72)	
p値 (log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE (not estimable: 評価不能)

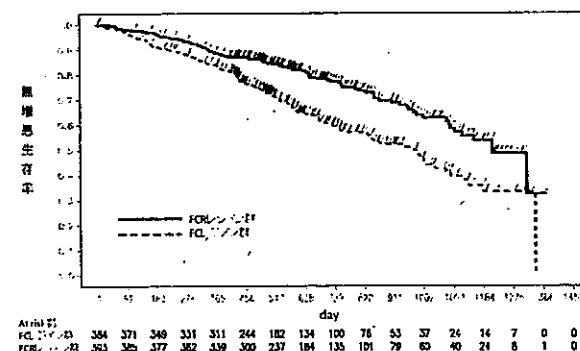


図17-2 PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）
安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった²²⁾。

(3) 国外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治療責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった²⁰⁾、²³⁾。

表17-8 治療責任医師判定によるPFS（2008年7月23日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51, 0.82)	
p値 (log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

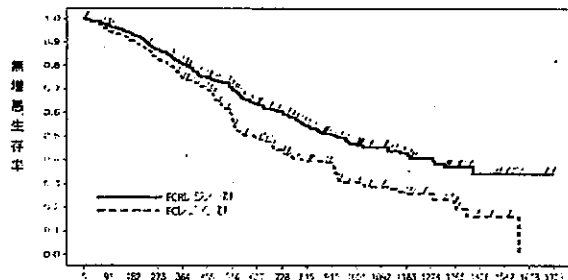


図17-3 PFSのKaplan-Meier曲線 (2008年7月23日データカットオフ)
安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群 (274例) の95.6%に認められた。FCレジメン群 (272例) と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心 (38.7%)、発熱 (20.1%)、悪寒 (15.0%)、下痢 (9.9%)、便秘 (9.9%)、低血圧 (7.3%)、食欲減退 (7.3%)、そう痒症 (5.8%)、蕁麻疹 (4.4%) であった²³⁾。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 国内臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤²⁴⁾と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤²⁴⁾とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった²⁰⁾。

注4) 静注メチルプレドニゾン (1,000mg/body/日) を1~3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン (1mg/kg/日、国内未承認) を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホス ファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群- シクロホスファミド群)
完全寛解率 ²⁵⁾ (95%信頼区間)	64% (54%, 73%)	53% (43%, 63%)	11% ²⁶⁾ (-3%, 24%)

注5) 治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン (国内未承認) の投与を中止できた場合と定義した。

注6) 下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており (-3%~20%)、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) の患者に、本剤1回量375mg/m² (最大量500mg/回) (リツキシマブ群) 又はプラセボ (プラセボ群) を1週間間隔で4回投与²⁷⁾した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性 (中間解析時) は以下のとおりであった²⁰⁾。

注7) 本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間 ²⁸⁾ (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728, 0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

注8) 登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

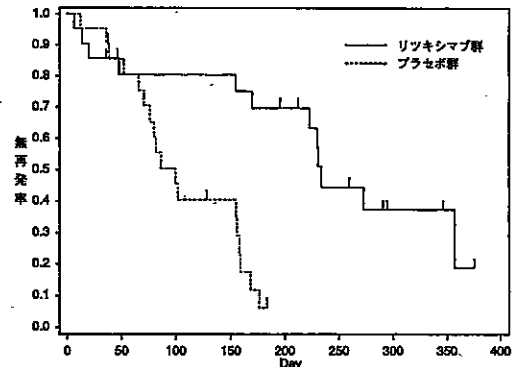


図17-4 無再発期間 (リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症 (90.7%)、結膜炎 (22.2%)、血圧上昇 (22.2%) であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇 (40.7%)、ALT上昇 (25.9%)、好酸球増多 (20.4%) であった。またinfusion reactionは63.0%に認められた²⁷⁾。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.6 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法²⁹⁾で、本剤1回量375mg/m²を移植前14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった²⁰⁾。

注9) 移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-11

例数	移植4週後の抗A抗B 抗体関連型拒絶反応 無発現率 ³⁰⁾ (95%信頼区間)	移植48週後の 腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の 生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%, 100%)	100% (80.5%, 100%)	100% (80.5%, 100%)

per protocol set解析

注10) 抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱 (40.0%)、サイトメガロウイルス感染 (25.0%) であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少 (85.0%)、免疫グロブリンG減少 (85.0%)、白血球減少 (60.0%)、2,000/μL未満の白血球減少15.0%、免疫グロブリンA減少 (55.0%)、好中球減少 (40.0%)、1,000/μL未満の好中球減少25.0% であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた²⁰⁾。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.7 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回³¹⁾、300mg/回³¹⁾又は100mg/回³¹⁾を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²³²⁾を2回投与し、観察期間³²⁾における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった³³⁾。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性 (29.7%)、発熱 (16.2%)、細菌感染症 (16.2%)、ほてり (8.1%)、全身倦怠感 (虚脱感、無力感) (8.1%)、血小板減少 (8.1%)、ウイルス感染症 (8.1%) であった³³⁾。

注11) 承認用量は375mg/m²である。

注12) 観察期間の中央値477.5日 (範囲:283~617日)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用 (CDC) 及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC) により、B細胞を傷害する³⁴⁾。

18.2 補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞 (ヒト由来CD20陽性細胞) の50%を溶解したが、HSB細胞 (ヒト由来CD20陰性細胞) は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用

を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞 (CD34陽性細胞) のコロニー形成能に影響しなかった³³⁾。

- 18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)
- 本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 µg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された³³⁾。
- 18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用
- IDEC-C2B8 (リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位 (可変部領域) を有するマウス型CD20モノクローナル抗体) は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀ (50%阻害濃度) 値はB1、Leu16 (抗ヒトCD20抗体) の1/2~1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤 (マウス-ヒトキメラ型抗体) でも維持されていた³³⁾。
- 18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用
- 本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった³⁴⁾。
- 18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用
- カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった³⁵⁾。
- 18.7 ヒト正常組織との交叉反応性
- 成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった³⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: リツキシマブ (遺伝子組換え)

Rituximab (Genetical Recombination) (JAN)

分子量: 144,510 Da (daltons)

本質: ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20 (リンタンパク質) に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位 (可変部領域) がマウス由来、それ以外の部分 (定常部領域) がヒト由来 (IgG1κ) のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

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。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

21.2 使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

21.3 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累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。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.4 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験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累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

〈リツキシマブ点滴静注100mg〉

10mL [1バイアル]

〈リツキシマブ点滴静注500mg〉

50mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) 日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: リツキシマブ (遺伝子組換え) (免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 (成人))
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: リツキシマブ (遺伝子組換え) (免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 (小児))
- 4) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 2002;13:928-943
- 5) 「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要」 (社内資料)
- 6) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001;73:213-221
- 7) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998;9:527-534
- 8) 米国添付文書 2001
- 9) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び国外

臨床試験の概要」 (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)

- 10) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 国内臨床試験の概要」 (承認年月日: 2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 11) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」 (承認年月日: 2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 12) Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009;88:239-243
- 13) 「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」 (社内資料)
- 14) 「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」 (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
- 15) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 国内臨床試験の概要」 (承認年月日: 2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 16) 「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」 (承認年月日: 2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
- 17) 「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」 (承認年月日: 2001年6月20日、申請資料概要へ、吸収、分布、代謝、排泄)
- 18) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」 (社内資料)
- 19) 「IDEC-C2B8再発又は難治性の慢性リンパ性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」 (社内資料)
- 20) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び国外臨床試験の概要」 (承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
- 21) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」 (社内資料)
- 22) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」 (社内資料)
- 23) 「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」 (社内資料)
- 24) Stone J, et al. : N. Engl. J. Med. 2010;363:221-232
- 25) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 国内臨床試験の概要」 (承認年月日: 2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
- 26) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 国内臨床試験 (RCRNS-01試験: 中間解析) の概要」 (社内資料)
- 27) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 国内臨床試験の概要」 (承認年月日: 2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 28) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」 (承認年月日: 2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
- 29) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」 (承認年月日: 2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 30) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」 (承認年月日: 2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
- 31) 江川ら. : 移植. 2015;50:62-77
- 32) Reff ME, et al. : Blood. 1994;83:435-445
- 33) 「マウス抗体IDEC-C2B8のヒトCD20に対する結合特異性」 (社内資料)
- 34) 「マウス-ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」 (社内資料)
- 35) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」 (承認年月日: 2001年6月20日、申請資料概要二、毒性)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課
〒112-8650 東京都文京区大塚5-6-15
TEL 03-3946-1119
FAX 03-3946-1103

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15