

薬事・食品衛生審議会 医薬品部会 第二次部会

1. 開会

2. 審議事項

〔非公開案件〕

- 議題1 医薬品シルガード9水性懸濁筋注シリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品オフェブカプセル100 mg及び同カプセル150 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 レンバチニブメシル酸塩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4 Lanadelumab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5 生物学的製剤基準の一部改正について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品アーリーダ錠60 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品イクスタンジ錠40 mg及び同錠80 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品プレベナー13水性懸濁注の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.4 mL、同皮下注80 mgシリンジ0.8 mL、同皮下注40 mgペン0.4 mL及び同皮下注80 mgペン0.8 mLの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(ドラニダゾール)
(ヒトC1インヒビター)

議題6 医療用医薬品の再審査結果について
(イナビル吸入粉末剤20 mg)
(ハラヴェン静注1 mg)

4. その他

議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉会

令和2年4月医薬品第二部会審議品目・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	シルガード9水性懸濁筋注シリンジ	MSD(株)	製販	承認	組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)	ヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58型の感染に起因する以下の疾患の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 ・子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1、2及び3並びに上皮内腺癌(AIS)) ・外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2及び3並びに陰上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3 ・尖圭コンジローマ	-	8年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
2	審議	オフェブカプセル100 mg 同 カプセル150 mg	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	製販	一変	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	進行性線維化を伴う間質性肺疾患を効能・効果とする新効能医薬品	優先審査	5年10カ月	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
1	報告	アーリーダ錠60 mg	ヤンセンファーマ(株)	製販	一変	アパルタミド	遠隔転移を有する前立腺癌を効能・効果とする新効能医薬品	-	残余(令和9年3月25日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
2	報告	イクスタンジ錠40 mg 同 錠80 mg	アステラス製薬(株)	製販	一変	エンザルタミド	遠隔転移を有する性前立腺癌を効能・効果とする新効能医薬品	-	残余(令和4年3月23日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
3	報告	プレバナー13水性懸濁注	ファイザー(株)	製販	一変	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F)による感染症の予防を効能・効果とする新効能医薬品	-	残余(令和3年6月17日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
4	報告	ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.4 mL 同 皮下注80 mgシリンジ0.8 mL 同 皮下注40 mgペン0.4 mL 同 皮下注80 mgペン0.8 mL	アヅヴィ(同)	製販	一変	アダリムマブ(遺伝子組換え)	化膿性汗腺炎を効能・効果とする新用量医薬品	希少疾病用医薬品	残余(令和11年2月20日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)

申請者	販売名	新規／一部変更
MSD (株)	シルガード9 水性懸濁筋注シリンジ	新規
一般名	組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)	
効能・効果	ヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の感染に起因する以下の疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"> ・ 子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌) 及びその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌 (AIS)) ・ 外陰上皮内腫瘍 (VIN) 1、2 及び 3 並びに膣上皮内腫瘍 (VaIN) 1、2 及び 3 ・ 尖圭コンジローマ 	
用法・用量	9 歳以上の女性に、1 回 0.5mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。通常、2 回目は初回接種の 2 カ月後、3 回目は 6 カ月後に同様の用法で接種する。	
申請区分	医療用医薬品 (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 27 年 7 月 3 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 子宮頸癌は、世界中の女性において多く認められる癌である。ヒトパピローマウイルス (以下、「HPV」) が長期にわたり持続感染した場合には、その一部で異形成が生じ、異形成の一部が子宮頸癌になると考えられている。 ・ 近年、本邦においては、人口 10 万人あたりの子宮頸癌罹患率は 16.4 人、子宮頸癌死亡率は 4.4 人と報告されており、毎年約 1 万人が子宮頸癌に罹患し、約 3,000 人が死亡している。 ・ 子宮頸癌と診断された場合、子宮摘出術や放射線療法等の根治的な治療が行われるが、子宮の温存が困難となる場合が多い。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は、既承認の HPV ワクチンであるガーダシル水性懸濁筋注シリンジに含まれる 4 種類の HPV 型 (6、11、16、18 型) 及び新たな 5 種類の HPV 型 (31、33、45、52、58 型) の L1 タンパク質ウイルス様粒子 (以下、「L1 VLP」) を有効成分とし、アジュバントとしてアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩を含む HPV ワクチンである。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤を接種することで、HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型 L1 VLP に対する中和抗体が誘導される。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

HPV ワクチン

- ・ ガーダシル水性懸濁筋注及び同シリンジ（組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）） [注：6、11、16、18 型]
- ・ サーバリックス（組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）） [注：16、18 型]

【海外の開発状況】

- ・ 本剤は、2014 年に米国、2015 年に欧州でそれぞれ承認され、約 80 カ国で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
日本ベーリンガーインゲルハイム（株）	オフエブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg	一部変更
一般名	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	
効能・効果	特発性肺線維症 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 <u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患</u> （下線部追加）	
用法・用量	通常、成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量する。 （変更なし）	
申請区分	1-（4）新効能医薬品	
再審査期間	5 年 10 カ月	
審査等経過	・承認申請（令和元年 10 月 24 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	優先審査（令和元年 12 月 4 日付薬生薬審発 1204 第 5 号）	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患（ILD）は、様々な原因により肺胞上皮細胞が傷害され、その修復機構により結果として間質間隙の変質がみられる疾患であり、当該変質が息切れ、咳等の症状の原因となっている。 ・ ILD は 200 を超える肺疾患からなる一連の疾患群とされており、そのうち特発性肺線維症（IPF）、特発性非特異性間質性肺炎、分類不能型特発性間質性肺炎、自己免疫性 ILD（膠原病（関節リウマチ、全身性強皮症（SSc）、多発性筋炎／皮膚筋炎、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病等を含む）関連の ILD）、過敏性肺臓炎、サルコイドーシス、職業・環境性の線維化性肺疾患等では、進行性の肺の線維化が認められる。このような進行性線維化を伴う ILD（PF-ILD）患者では、呼吸器症状の悪化や肺機能の低下をきたし、日常生活に著しい影響を及ぼす。 ・ PF-ILD 患者が存在すると考えられる主な ILD のうち、原疾患が指定難病であるものは指定難病受給者数、指定難病でない慢性過敏性肺炎及び関節リウマチに伴う ILD は公表論文、じん肺は厚生労働省業務上疾患発生状況等調査から、それぞれ ILD 患者数を推定し、疾患毎の進行性の肺線維化を伴う患者の割合（Wijssenbeek et al ATS, San Diego, CA, USA, 18–23 May 2018）を踏まえ、PF-ILD 患者の総数を最大で 32,000 人と推計している。

【開発の経緯】

- ・ 本剤の有効成分であるニンテダニブエタンスルホン酸塩は、血小板由来増殖因子、線維芽細胞増殖因子及び血管内皮細胞増殖因子の各受容体における細胞内シグナル伝達を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。
- ・ 血小板由来増殖因子、線維芽細胞増殖因子及び血管内皮細胞増殖因子を介したシグナル伝達系は肺線維症の発症及び病態と関連することから、本剤がこれらの増殖因子等のリン酸化活性の阻害することで PF-ILD の線維化病変の進行を抑制する可能性が期待され、PF-ILD 治療薬としての本剤の開発が進められた。
- ・ 今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

【作用機序・特徴】

- ・ 血小板由来増殖因子受容体 α , β 、線維芽細胞増殖因子受容体 1, 2, 3 及び血管内皮細胞増殖因子受容体の ATP 結合ポケットを占拠し、線維芽細胞の増殖、遊走、形質転換等の線維化のカスケードに関わるシグナル伝達を阻害する。
- ・ 本剤は、PF-ILD に対する抗線維化作用が期待される初の治療薬である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ・ PF-ILD を効能・効果とする薬剤は承認されていない。
- ・ PF-ILD に含まれる一部の疾患に対する治療薬の承認状況は以下のとおり。

IPF 治療薬（抗線維化薬）

- ・ ピレスパ錠（ピルフェニドン）

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する ILD（免疫抑制剤）

- ・ プログラフカプセル他（タクロリムス水和物）

びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）、サルコイドーシス（副腎皮質ステロイド）

- ・ プレドニン錠他（プレドニゾロン）、メドロール錠他（メチルプレドニゾロン）等

【海外の開発状況】

- ・ PF-ILD に対して、米国及び欧州では 2020 年 3 月現在承認されていない。

申請者	販売名	新規／一部変更
ヤンセンファーマ(株)	アーリーダ錠 60 mg	一部変更
一般名	アパルタミド	
効能・効果	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 <u>遠隔転移を有する前立腺癌</u> (下線部追加)	
用法・用量	通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余期間 (令和9年3月25日まで)	
審査等経過	・承認申請 (令和元年5月31日)	
承認条件	RMP	

概要											
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 遠隔転移を有する前立腺癌患者 (当該患者に対する初期治療としてアンドロゲン除去療法 (以下、「ADT」) 単独、又は ADT と非ステロイド性抗アンドロゲン剤を併用する複合アンドロゲン遮断療法が行われている。) 本邦における 2017 年の前立腺癌の総患者数は約 197,000 人であった (厚生労働省 平成 29 年患者調査)。 											
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> アパルタミド (以下、「本薬」) は、アンドロゲン受容体 (以下、「AR」) を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物である。 											
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、AR へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、AR の DNA 上の転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍増殖を抑制すると考えられている。 											
<p>【類薬】 [製剤名 (一般名)]</p> <ul style="list-style-type: none"> 遠隔転移を有する前立腺癌に対して使用される主な薬剤 (本薬と作用機序が異なる薬剤も含む) <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤名</th> <th>一般名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カソデックス錠、同 OD 錠</td> <td>ビカルタミド</td> </tr> <tr> <td>オダイン錠</td> <td>フルタミド</td> </tr> <tr> <td>タキソテル点滴静注用</td> <td>ドセタキセル水和物</td> </tr> <tr> <td>ザイティガ錠</td> <td>アピラテロン酢酸エステル</td> </tr> </tbody> </table>		製剤名	一般名	カソデックス錠、同 OD 錠	ビカルタミド	オダイン錠	フルタミド	タキソテル点滴静注用	ドセタキセル水和物	ザイティガ錠	アピラテロン酢酸エステル
製剤名	一般名										
カソデックス錠、同 OD 錠	ビカルタミド										
オダイン錠	フルタミド										
タキソテル点滴静注用	ドセタキセル水和物										
ザイティガ錠	アピラテロン酢酸エステル										

【海外の開発状況】

- 2020年1月末時点において、本薬は遠隔転移を有する前立腺癌に係る効能・効果にて、米国及びEUを含む37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
アステラス製薬 (株)	イクスタンジ錠 40 mg、同錠 80 mg	一部変更
一般名	エンザルタミド	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 去勢抵抗性前立腺癌 遠隔転移を有する前立腺癌 <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
用法・用量	通常、成人にはエンザルタミドとして 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余期間 (令和 4 年 3 月 23 日まで)	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> 承認申請 (令和元年 7 月 30 日) 	
承認条件	RMP	

概 要										
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 遠隔転移を有する前立腺癌患者 (当該患者に対する初期治療としてアンドロゲン除去療法 (以下、「ADT」) 単独、又は ADT と非ステロイド性抗アンドロゲン剤を併用する複合アンドロゲン遮断療法が行われている。)。本邦における 2017 年の前立腺癌の総患者数は約 197,000 人であった (厚生労働省 平成 29 年患者調査)。 										
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> エンザルタミド (以下、「本薬」) は、AR を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物である。 										
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、アンドロゲン受容体へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、転写因子であるアンドロゲン受容体の核内移行及び DNA 上の転写因子結合領域との結合を阻害することによりアンドロゲン受容体を介したシグナル伝達を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 										
<p>【類薬】〔製剤名 (一般名)〕</p> <p>遠隔転移を有する前立腺癌に対して使用される主な薬剤 (本薬と作用機序が異なる薬剤も含む)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>製剤名</th> <th>一般名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カゾデックス錠、同 OD 錠</td> <td>ビカルタミド</td> </tr> <tr> <td>オダイン錠</td> <td>フルタミド</td> </tr> <tr> <td>タキソテル点滴静注用</td> <td>ドセタキセル水和物</td> </tr> <tr> <td>ザイティガ錠</td> <td>アピラテロン酢酸エステル</td> </tr> </tbody> </table>	製剤名	一般名	カゾデックス錠、同 OD 錠	ビカルタミド	オダイン錠	フルタミド	タキソテル点滴静注用	ドセタキセル水和物	ザイティガ錠	アピラテロン酢酸エステル
製剤名	一般名									
カゾデックス錠、同 OD 錠	ビカルタミド									
オダイン錠	フルタミド									
タキソテル点滴静注用	ドセタキセル水和物									
ザイティガ錠	アピラテロン酢酸エステル									
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 遠隔転移を有する前立腺癌に対して、米国では 2019 年 12 月に承認された。 										

申請者	販売名	新規／一部変更
ファイザー (株)	プレベナー13 水性懸濁注	一部変更
一般名	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	
効能・効果	<p>○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者 肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防</p> <p>○小児 肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>	
用法・用量	<p><高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防></p> <p>1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。</p> <p><小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防></p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下に注射する。 ・追加免疫：通常、1 回 0.5 mL を 1 回、皮下に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。 <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余（令和 3 年 6 月 17 日まで）	
審査等経過	・承認申請（令和元年 8 月 29 日）	
承認条件	RMP	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺炎球菌感染症（PD）は、肺炎球菌が原因となる感染症であり、本来無菌的である部位に菌が検出される侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）と、気管支炎、肺炎等の、IPD 以外の非侵襲性肺炎球菌感染症（非 IPD）に分類される。 ・PD に対する治療は抗菌剤の投与であるが、近年、抗菌薬への耐性を獲得した肺炎球菌の増加が問題となっており、ワクチン接種による感染予防が推進されている。 ・厚生労働省の患者調査によると、PD に罹患するリスクとなる慢性疾患（慢性心不全、糖尿病、悪性腫瘍、慢性肺疾患、慢性肝疾患、腎疾患及びリウマチ性疾患等）の 1 つ以上に対して外来治療又は入院治療を受けた推定年間患者数（2017 年）は、5～19 歳で約 24 万人、20～64 歳で約 220 万人である。

【開発の経緯】

- 本剤は、13種類の血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）の肺炎球菌莢膜多糖体に、キャリアタンパク質として無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）を結合したものを有効成分とし、アジュバント（免疫補助剤）としてリン酸アルミニウムを含有する肺炎球菌結合型ワクチンである。
- 本邦において、本剤は、2か月齢以上6歳未満の乳幼児に対する侵襲性感染症の予防適応が2013年6月に製造販売承認され、高齢者（65歳以上の成人）に対する感染症の予防適応が2014年6月に承認されている。なお、本剤は、2013年11月より、予防接種法に基づく乳幼児への定期接種として使用されている。
- 2017年5月、乳幼児及び高齢者以外のPDに罹患するリスクを有する者に対しても本剤を接種可能とすることを求める要望書が、予防接種推進専門協議会から厚生労働省に提出されている（「沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンの接種対象者拡大に関する要望」）。

【作用機序・特徴】

本剤を接種することにより、肺炎球菌の13血清型に対する免疫応答が誘導される。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

肺炎球菌による感染症の予防を効能・効果とするワクチン

ニューモバックス®NP（肺炎球菌ワクチン）

【海外の開発状況】

本剤は、欧州では2009年12月に、米国では2010年2月に乳幼児を対象に承認された後、欧州では2013年7月、米国では2016年7月までに対象年齢が全年齢層に拡大されており、2019年11月時点で128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
アヴィ（同）	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL	一部変更
一般名	アダリムマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	化膿性汗腺炎 （変更なし、他の既承認効能・効果については記載を省略する。）	
用法・用量	化膿性汗腺炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回又は 80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 （下線部追加、他の既承認用法・用量については記載を省略する。）	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余（令和 11 年 2 月 20 日まで）	
審査等経過	・承認申請（令和元年 10 月 24 日）	
承認条件	なし	
その他	希少疾病用医薬品 （指定番号：(29 薬) 第 403 号、平成 29 年 9 月 29 日付け薬生薬審発 0929 第 1 号）。	

概 要

【対象疾患】化膿性汗腺炎（HS）

- ・主に思春期以降に発症する慢性、炎症性、再発性、消耗性の毛包性疾患で、アポクリン汗腺の多い腋窩、乳房下部、鼠径部、肛門性器部及び臀部が病変の好発部位であり、臀部や腋窩を中心に膿瘍や排膿に伴う瘻孔を生じ、病変部位の強い疼痛や持続する排膿による異臭を伴う。さらに、病変部位の持続する炎症から皮膚が硬化することによる四肢の可動制限、臀部病変の悪化による起座困難等、患者の QOL の著しい低下をもたらす。
- ・国内の HS の推定患者数について、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「平成 28 年度総括・分担研究報告書（橋本隆）」における全国疫学調査の結果から推定される HS 患者は約 6,700 人、別の疫学調査結果（J Dermatol 2015; 42: 747-9）から推定される HS 患者は約 2,200 人とされている。

【開発の経緯】

- ・本剤の有効成分であるアダリムマブ（遺伝子組換え）は、ヒト TNF α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。
- ・本剤は 2008 年 4 月に関節リウマチ（既存治療効果不十分な場合に限る）を効能・効果として承認されて以降、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、若年性特発性関節炎、HS 等に関する効能・効果で承認されている。HS については、2019 年 2 月に、成人に対して、

初回に 160 mg、初回投与 2 週間後に 80 mg を注射し、初回投与 4 週以降は 40 mg を毎週 1 回 (40 mg QW) 投与する用法・用量で承認されている。

- ・今般、HS の治療に対する本剤の利便性の向上を図るため、国内臨床試験成績に基づき、HS に対する用法・用量として、80 mg 隔週投与 (80 mg Q2W) を新たに追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

【作用機序・特徴】

- ・ヒト TNF α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

- ・本剤以外に、HS の効能・効果を有する薬剤はない。

【海外の開発状況】

- ・海外では、欧州では 2015 年 7 月、米国では 2015 年 9 月に承認され、HS に対する 80 mg Q2W 投与の用量追加については、2018 年 4 月に欧州で承認されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	Lanadelumab
申 請 者	武田薬品工業株式会社
予定される効能・効果	遺伝性血管性浮腫の発作抑制
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> • 遺伝性血管性浮腫（以下、「HAE」という。）は、予測不可能な間欠性の発作が、顔面、喉頭、消化管、四肢及び／又は生殖器の皮下又は粘膜下浮腫となって出現する、長期に渡る消耗性疾患である。 • 喉頭の浮腫は気道を閉塞し、窒息により死亡の原因となる可能性があり、全 HAE 患者の約 50%が生涯のうちに喉頭浮腫発作を経験し、未治療の場合の死亡率は 30～40%である
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> • HAE は、指定難病「原発性免疫不全症候群」の1つである。 • 国内ガイドラインによると、HAE の発症頻度は「1万人に1人～15万人に1人（5万人に1人と報告が多い）」とされており、5万人に1人とした場合、本邦における HAE 患者数は約 2,500 人と推定される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> • HAE 発作は、C1 インヒビター（以下、「C1-I」という。）遺伝子変異に基づく C1-I タンパク質の欠乏又は機能不全によりカリクレインーキニン経路が過剰亢進し、増加した活性型リン酸化カリクレインによる高分子キニノーゲンの分解によりブラジキニンが過剰産生され、ブラジキニン B2 受容体の活性化等により組織の腫脹が生じると考えられる。 • HAE 急性発作治療薬として、本邦では血漿由来 C1-I 静注製剤及びブラジキニン B2 受容体拮抗薬（イカチバント酢酸塩）が承認されている。 • 一方、長期的な HAE の発作抑制薬として、国内ガイドラインで推奨される薬剤はあるものの、本邦において承認されている薬剤はない。 • 本剤は、活性型リン酸化カリクレインのタンパク分解活性に対する阻害作用を有することから、HAE の発作抑制効果が期待される。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> • 2020年2月現在、本剤は、米国、欧州を含む30以上の国又は地域において、12歳以上の HAE 患者の発作抑制に係る効能・効果で承認されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	レンバチニブメシル酸塩
申 請 者	エーザイ株式会社
予定される効能・効果	切除不能な胸腺癌
疾 病 の 概 要	胸腺癌は腫瘍の増大とともに気管、食道、血管、心臓等が圧迫されることで胸痛、咳、呼吸困難、嚥下困難などの自覚症状が認められ、QoL を低下させる。また、胸腺癌は浸潤性が高く、診断時には完全切除不能なことも多く、5年生存率は50.5%と報告されている。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> • 2017年度の厚生労働省の患者調査において、「胸腺の悪性新生物(C37)」の総患者数は約1,000人と報告されている。本邦における胸腺の悪性新生物における本邦における胸腺癌の割合は約11~14%と報告されていることから、胸腺癌の患者数は140人程度と推定される。 <p>以上より対象患者数の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> • 胸腺癌は急速に増悪し、発見される頃には既に転移していることが多く、根治切除が困難な場合は予後不良である。 • 切除不能な胸腺癌患者に対しては、1次治療として用いられるカルボプラチン・パクリタキセル併用療法等の白金系高悪性腫瘍剤をベースとした治療が実施されるが、2次治療として確立した治療薬はなく、新たな治療選択肢が求められている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> • 1レジメン以上のプラチナ製剤ベースの化学療法歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象とした試験の結果、本剤の有効性は期待できる。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）の概要

令和 2 年 4 月
厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

1 改正の趣旨

- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができることとされている。
- ワクチン、血液製剤等に関する製法等の基準については、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準告示」という。）により示されている。
- 今般、基準告示に「組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）」の条を追加するための所要の改正を行う。

2 改正の内容

基準告示中医薬品各条の部に、「組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）」の条を、別紙のとおり追加する。

3 根拠規定

法第 42 条第 1 項

4 告示日等

告示日：令和 2 年 6 月（予定）

適用期日：告示日

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

	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	(10薬A)第111号	ドラニダゾール	膵癌に対する術中放射線治療の効果増強	サンファーマ株式会社	平成10年3月20日
2	(25薬)第320号	ヒトC1インヒビター	遺伝性又は自然突然変異によるC1インヒビター（C1-INH）欠損症患者における血管性浮腫発作の予防及び治療	武田薬品工業株式会社	平成25年12月4日

令和2年4月医薬品第二部会報告品目（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	ハラゲン静注1mg	エーザイ株式会社	エリブリンシル酸塩	手術不能又は再発乳癌	平成23年4月22日	8年	カテゴリー1	—
2	イナビル吸入粉末剤20mg	第一三共株式会社	ラニナビルオクタン酸エステル水和物	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防	1. 平成22年9月10日 2. 平成25年12月20日（予防効能の追加） 3. 平成28年8月26日（用法・用量の追加）	1. 8年 2. 1の残余期間（平成25年12月20日～平成30年9月9日） 3. 1の残余期間（平成28年8月26日～平成30年9月9日）	カテゴリー1	—

下線部：追記，取消線部：削除

貯 法：室温保存

有効期間：24 ヶ月

前立腺癌治療剤

日本標準商品分類番号

874291

アパルタミド錠

アーリーダ[®]錠 60mg劇薬
処方箋医薬品^{*}ERLEADA[®] Tablets

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号 23100AMX00311000

販売開始 2019年5月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アーリーダ錠 60mg
有効成分	(1錠中) アパルタミド 60mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、 軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、 結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、 ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	淡黄緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	16.8	8.7	6.0	0.721
識別コード	AR60			

4. 効能又は効果

○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

○遠隔転移を有する前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	240mg
1段階減量	180mg
2段階減量	120mg

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3 又は4の場合	本剤の投与をGrade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。 ・初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。 ・再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

7.2 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- 8.2 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.1参照]
- 8.3 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.2参照]
- 8.4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣発作を起こすおそれがある。[11.1.1参照]
- 9.1.2 痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等）
痙攣発作を誘発するおそれがある。[11.1.1参照]
- 9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[8.4、11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者に対する臨床試験は実施していない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は主に CYP2C8、CYP3A 及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P 糖蛋白 (P-gp)、Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) 及び有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 (OATP1B1) を誘導する。[16.4、16.7.7参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害剤 クロピドグレル等 [16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるため、CYP2C8 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP2C8 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用	これらの薬剤の CYP2C8 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	の発現に十分注意すること。	
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、ダルナビル、フェロジピン、シンバスタチン等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の CYP3A 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアゼパム、ランソプラゾール等 [16.7.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン、フェニトイン、セレコキシブ等 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ダビガトラン、ジゴキシン等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤が P-gp を誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
BCRP 及び OATP1B1 の基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン等 [16.7.6 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤が BCRP 及び OATP1B1 を誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 [11.1.1 参照]	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は、痙攣発作の閾値を低下させる。

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 痙攣発作 (0.40.2%) [8.2、9.1.1、9.1.2、10.2 参照]

11.1.2 心臓障害

狭心症 (0.2%)、心筋梗塞 (0.2%)、心房細動 (0.2%)、心不全 (0.40.3%)、心筋梗塞 (0.2%) 等の心臓障害があらわれることがある。 [8.3 参照]

11.1.3 重度の皮膚障害

多形紅斑 (0.20.3%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺疾患 (頻度不明)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。 [8.4、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
内分泌障害		甲状腺機能低下症
代謝及び栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
皮膚及び皮下組織障害	皮疹 (15.3 18.2%)、そう痒症	そう痒症、脱毛症
神経系障害	味覚異常	味覚異常
血管障害	ほてり	高血圧
胃腸障害	悪心、下痢	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙攣
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労 (22.5 18.8%)、無力症	無力症、体重減少
傷害、中毒及び処置合併症		転倒、骨折

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている。また、ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器(凝固腺、精囊、前立腺)の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 60 (注) ~240mg を単回経口投与したとき、アパルタミド及び活性代謝物(N-脱メチル体)の C_{max} 及び AUC_{inf} は、概ね用量に比例して増加した¹⁾。

健康成人に本剤を単回経口投与したときの
アパルタミドの薬物動態パラメータ

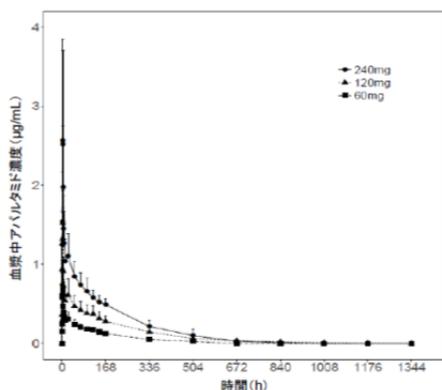
用量 (mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	T _{1/2} (h)
60 (注)	6	2.50 (1.50, 4.00)	0.870±0.192	63.9±13.1	138±62.0
120 (注)	6	1.75 (1.00, 3.00)	1.73±0.285	147±36.7	169±54.0
240	6	3.50 (2.00, 5.00)	3.12±0.745	227 ^b ±26.6	130 ^b ±36.9

算術平均±標準偏差、a: 中央値 (範囲)、b: n=5

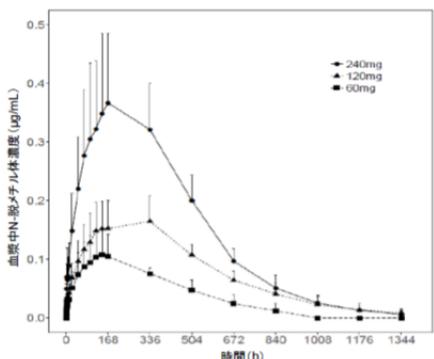
健康成人に本剤を単回経口投与したときの
N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	T _{1/2} (h)
60 (注)	6	156 (120, 336)	0.112±0.0396	52.3±8.81	169±70.2
120 (注)	6	324 (144, 504)	0.175±0.0481	105±5.67	220±77.3
240	6	156 (120, 336)	0.385±0.102	206 ^b ±34.9	167 ^b ±32.4

算術平均±標準偏差、a: 中央値 (範囲)、b: n=5



健康成人に本剤を単回経口投与したときの
血漿中アパルタミド濃度推移 (平均値+標準偏差)



健康成人に本剤を単回経口投与したときの
血漿中N-脱メチル体濃度推移 (平均値+標準偏差)

注) 承認用法・用量は通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240mgを経口投与する。

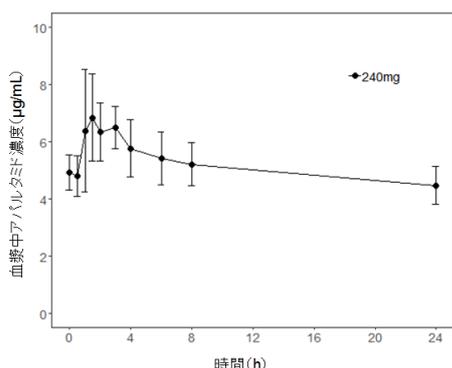
16.1.2 反復投与

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者にアパルタミド240mg/日を反復経口投与したとき、血漿中アパルタミド濃度はおよそ4週間定常状態に到達し、AUCに基づく平均累積率は3.55倍であった。定常状態におけるアパルタミドの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す²⁾。

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤240mg/日を反復経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ (Cycle1 Day22)

用量 (mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
240	6	1.44 (0.950, 4.00)	7.57±1.19	122±17.5

算術平均±標準偏差、a: 中央値 (範囲)



遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤240mg/日を反復経口投与したときの血漿中アパルタミド濃度推移 (Cycle1 Day22)
(平均値±標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人6例にアパルタミド240mgを単回経口投与したときの吸収率は高く、絶対的バイオアベイラビリティは約100%であった³⁾。(外国人データ)

16.2.2 食事の影響

健康成人を対象とした試験において (解析対象集団: 食後投与群15例+絶食時投与群15例) 本剤240mgを食後 (高脂肪食) に単回経口投与したとき、絶食時と比較して、アパルタミドのT_{max}は約2時間延長し、C_{max}は16%減少した⁴⁾。アパルタミドのAUCに意義のある影響は認められな

かった。(外国人データ)

16.3 分布

アパルタミドは主に血清アルブミンに結合する。ヒトにおける血漿中蛋白結合率は96%であり、濃度依存性は認められなかった⁵⁾。

16.4 代謝

アパルタミドは主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。なお、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミドの代謝におけるCYP2C8及びCYP3Aの寄与率はそれぞれ、58%及び13% (単回投与) 並びに40%及び37% (定常状態) と推定された⁶⁾。

健康成人6例に¹⁴C-標識体を含むアパルタミド240mgを単回経口投与したとき、投与71日後までの血漿中において、主に未変化体及びN-脱メチル体が検出された (血漿中の総放射能AUCのそれぞれ42%及び41%)³⁾。(外国人データ) [10. 参照]

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-標識体を含むアパルタミド240mgを単回経口投与したとき、投与71日後までの尿中及び糞中に、投与量のそれぞれ65%及び24%が排泄された³⁾。また、未変化体の尿中排泄率は1.2%であった³⁾。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度 (Child-Pugh分類A) 又は中等度肝機能障害 (Child-Pugh分類B) 患者各8例に本剤240mgを単回経口投与したときのアパルタミド及びN-脱メチル体の血漿中曝露量は、肝機能正常被験者 (8例) と同様であった⁷⁾。(外国人データ)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール、ケトコナゾール (CYP3A阻害剤)

健康成人を対象とした試験において (解析対象集団: 併用群15例+非併用群15例)、アパルタミド (240mg 単回投与) とイトラコナゾール (200mg 1日1回投与) との併用により、アパルタミドのC_{max}は22%減少した。AUCには影響は認められなかった⁸⁾。(外国人データ)

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド (240mg 1日1回投与) とケトコナゾール^{注1)} (400mg 1日1回投与) との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC_{max}及びAUCはそれぞれ38%及び51%増加すると推定された⁶⁾。[10.2 参照]

注1) 経口薬は国内未承認

16.7.2 ミダゾラム (CYP3Aの基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において (解析対象集団21例)、本剤 (240mg 1日1回投与、定常状態) とミダゾラム (2mg 単回投与) との併用により、ミダゾラムのC_{max}及びAUCはそれぞれ77%及び92%減少した⁹⁾。(外国人データ) [10.2 参照]

16.7.3 オメプラゾール (CYP2C19の基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において (解析対象集団20例)、本剤 (240mg 1日1回投与、定常状態) とオメプラゾール (40mg 単回投与) との併用により、オメプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ67%及び85%減少した⁹⁾。(外国人データ) [10.2 参照]

16.7.4 ワルファリン (CYP2C9の基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において (解析対象集団21例)、本剤 (240mg 1日1回投与、定常状態) とワルファリン (10mg 単回投与) との併用により、S-ワルファリンのC_{max}及びAUCはそれぞれ16%及び46%減少した⁹⁾。(外国人データ) [10.2 参照]

16.7.5 フェキソフェナジン (P-gpの基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において (解析対象集団21例)、本剤 (240mg 1日1回投与、定常状態) とフェキソフェナジン (30mg 単回投与) との併用により、フェキソフェナジンのAUCが30%減少した。C_{max}に臨床的意義のある影響は認められなかった⁹⁾。(外国人データ) [10.2 参照]

16.7.6 ロスバスタチン (BCRP/OATP1B1の基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において (解析対象集団20例)、本剤 (240mg 1日1回投与、定常状態) とロスバスタチン (10mg 単回投与) との併用により、ロスバスタチンのAUCが41%減少した。C_{max}に臨床的意義のある影響は認められなかった⁹⁾。(外国人データ) [10.2 参照]

16.7.7 その他

(1) In vitro 試験成績

・アパルタミド及びN-脱メチル体はin vitroでP-gpの基質

である¹⁰⁾。

- ・アパルタミド及びA-脱メチル体はCYP2B6及びCYP3Aを誘導し、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aを阻害することが示されている^{11)~13)}。また、P-gp、BCRP、有機カチオントランスポーター2 (OCT2)、有機アニオントランスポーター3 (OAT3) 及び多剤・毒性化合物排出蛋白 (MATE) を阻害する^{10)、14)}。[10. 参照]

(2) ゲムフィブロジル (CYP2C8 阻害剤)

健康成人を対象とした試験において (解析対象集団：併用群 15 例 + 非併用群 15 例)、アパルタミド (240mg 単回投与) とゲムフィブロジル^{注2)} (600mg 1 日 2 回投与) との併用により、アパルタミドの C_{max} は 21% 減少し、AUC は 68% 増加した⁸⁾。(外国人データ)

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド (240mg 1 日 1 回投与) とゲムフィブロジル^{注2)} (600mg 1 日 2 回投与) との併用により、アパルタミドの定常状態における C_{max} 及び AUC はそれぞれ 32% 及び 44% 増加すると推定された⁶⁾。[10.2 参照]

注 2) 国内未承認

(3) リファンピシン (CYP3A 及び CYP2C8 誘導剤)

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド (240mg 1 日 1 回投与) とリファンピシン (600mg 1 日 1 回投与) との併用により、アパルタミドの定常状態における C_{max} 及び AUC は、それぞれ 25% 及び 34% 減少すると推定された⁶⁾。

(4) ピオグリタゾン (CYP2C8 の基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において (解析対象集団 20 例)、本剤 (240mg 1 日 1 回投与、定常状態) の併用は、ピオグリタゾン (15mg 単回投与) の C_{max} 及び AUC に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった⁹⁾。(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

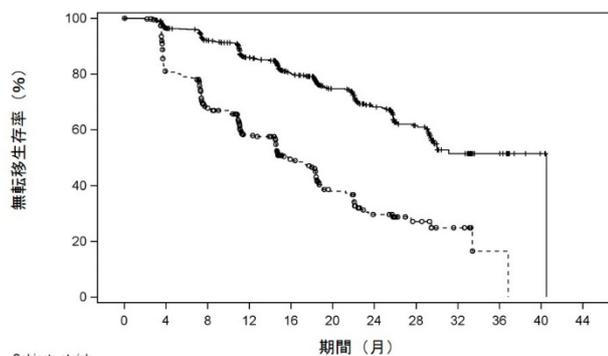
〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ARN-509-003 試験)

前立腺特異抗原 (PSA) 倍加時間が 10 カ月以下^{注1)} の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌^{注2)} 患者を対象に、アンドロゲン除去療法 (ADT) の併用下で、本剤とプラセボを比較することを目的とした二重盲検ランダム化試験が実施された (有効性解析対象例 1207 例、日本人 55 例)。本剤群では本剤 240mg を 1 日 1 回連日経口投与した。主要評価項目は無転移生存期間 (MFS) と設定された。MFS の最終解析 (解析イベント数 419) の結果、中央値は、本剤群 40.51 カ月、プラセボ群 15.70 カ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比: 0.297、95% 信頼区間: 0.244~0.362、層別 log-rank 検定: $p < 0.0001$)¹⁵⁾

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

注 2) ①血清テストステロン値が 50ng/dL 未満、②PSA 値が 2.0ng/mL 超、及び③1 週間以上の測定間隔で PSA 値の上昇が 3 回認められた去勢抵抗性前立腺癌患者が組み入れられた。なお、腸骨分岐部下の 2cm 未満の骨盤内リンパ節転移を有する患者は組入れ可能とされた。



MFS の Kaplan-Meier 曲線 [ARN-509-003 試験 有効性解析対象例]

本剤が投与された安全性評価対象例 803 例 (日本人 34 例を含む) 中 565 例 (70.4%) に副作用が認められた。主な副作用

用は、疲労 181 例 (22.5%)、皮疹 123 例 (15.3%)、甲状腺機能低下症 38 例 (4.7%)、そう痒症 33 例 (4.1%)、体重減少 27 例 (3.4%) であった。

〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (PCR3002 試験)

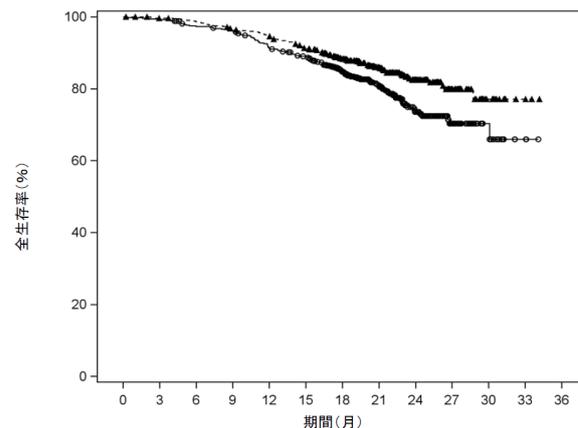
骨転移^{注1)}を有し、ADT 開始後 6 カ月以内^{注2)}の前立腺癌^{注3)}患者を対象に、ADT^{注4)}の併用下で、本剤とプラセボを比較することを目的とした二重盲検ランダム化試験が実施された (有効性解析対象例 1052 例、日本人 51 例)。本剤群では本剤 240mg を 1 日 1 回連日経口投与した。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び画像判定に基づく無増悪生存期間 (rPFS) と設定された。OS の中間解析 (解析イベント数 200) の結果、両群ともに中央値は未到達であったものの、本剤群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比: 0.671、95% 信頼区間: 0.507~0.890、層別 log-rank 検定: $p = 0.0053$)。また、rPFS の中央値は本剤群未到達、プラセボ群 22.08 カ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比: 0.484、95% 信頼区間: 0.391~0.600、層別 log-rank 検定: $p < 0.0001$)¹⁶⁾

注 1) 骨スキャンで 1 カ所以上の骨転移が確認された患者 (骨病変が 1 カ所のみ場合は、CT 又は MRI においても骨転移が確認された患者) が組み入れられた。内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外された。

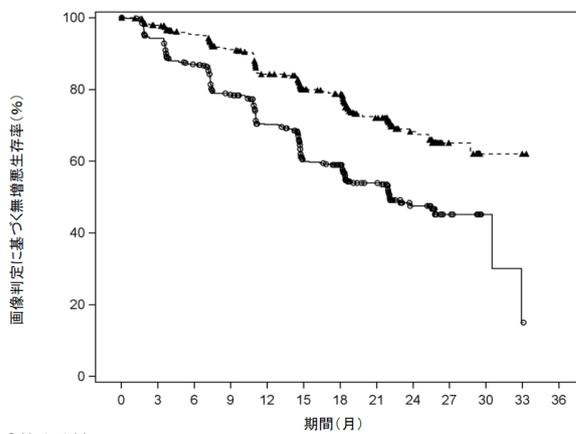
注 2) 限局性前立腺癌に対する ADT (ランダム化の 1 年前までに完了しており、合計 3 年以内の場合に限る) は許容された。

注 3) 骨転移を有する前立腺癌に対する前治療歴として、①6 サイクル以内のドセタキセル投与 (最終投与がランダム化前 2 カ月以内であり、かつランダム化前に画像上の疾患進行又は血清 PSA 値の増加が認められていない場合に限る)、②1 コースの放射線療法及び③手術は許容された。

注 4) 外科的去勢術を実施していない場合には、ランダム化の 14 日以上前から内科的去勢術を開始することとされた。



OS の Kaplan-Meier 曲線 [PCR3002 試験 有効性解析対象例]



rPFS の Kaplan-Meier 曲線 [PCR3002 試験 有効性解析対象例]

本剤が投与された安全性評価対象例 524 例 (日本人 28 例を含む) 中 315 例 (60.1%) に副作用が認められた。主な副作用

用は、皮疹 114 例 (21.8%)、疲労 68 例 (13.0%)、ほてり 66 例 (12.6%)、そう痒症 42 例 (8.0%)、甲状腺機能低下症 25 例 (4.8%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アパルタミドは、アンドロゲンのアンドロゲン受容体 (AR) のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、AR の核内移行を阻害し、AR の転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる¹⁷⁾。

18.2 抗腫瘍効果

アパルタミドは、*in vitro* 試験において、ヒト前立腺癌由来 VCaP 細胞株の増殖を抑制した。また、*in vivo* 試験において、AR を発現させたヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株を皮下移植した去勢重症複合型免疫不全 (SCID) マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した^{17)~20)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アパルタミド (Apalutamide)

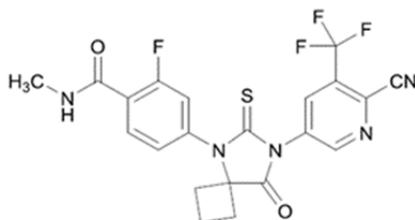
化学名：4-[7-[6-Cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide

分子式：C₂₁H₁₅F₄N₅O₂S

分子量：477.43

性状：白色～淡黄色の粉末

化学構造式：



融点：約 194～196℃

分配係数：Log P = 2.89 (1-オクタノール/pH 7.0 リン酸塩緩衝液)

溶解性：アセトニトリルに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

56錠 [28錠 (PTP) ×2]

23. 主要文献

- 社内資料：アパルタミドの健康成人に対する臨床成績 (PCR1021) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 社内資料：アパルタミドの遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績 (PCR1008) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 社内資料：アパルタミドの健康成人に対する臨床成績 (ARN-509-006) (2019年3月26日承認、CTD2.7.1.2.1.1)
- 社内資料：アパルタミドの健康成人に対する臨床成績 (PCR1011) (2019年3月26日承認、CTD2.7.1.2.2.2)
- 社内資料：アパルタミドの血漿蛋白結合率に関する検討 (FK10658) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.4.2.1)
- 社内資料：アパルタミドの生理学的薬物動態モデルシミュレーション (FK10644) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 社内資料：アパルタミドの肝機能障害患者に対する臨床成績 (PCR1018) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 社内資料：アパルタミドの健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (PCR1012) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 社内資料：アパルタミドの去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした薬物相互作用試験 (PCR1020) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.2)

- 社内資料：アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (FK10661) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7)
- 社内資料：アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (FK10651) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.2)
- 社内資料：アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (FK10660) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.2)
- 社内資料：アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (301091248) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.1)
- 社内資料：アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (FK11028) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7)
- Smith MR, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 : 1408-1418
- 社内資料：アパルタミドの遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する臨床成績 (PCR3002) (2020年承認、CTD2.7.3.3.2.1)
- Clegg NJ, et al. : Cancer Res. 2012 ; 72 : 1494-1503
- 社内資料：アパルタミドの抗腫瘍効果 (DR-10-001-PHARM) (2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 社内資料：アパルタミドの抗腫瘍効果 (DR-10-002-PHARM) (2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 社内資料：アパルタミドの抗腫瘍効果 (DR-11-004-PHARM) (2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2.8)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

26.2 プロモーション提携

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

Janssen

プロモーション提携
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14



2020年●月改訂（第1版、効能変更）

日本標準商品分類番号

874291

前立腺癌治療剤
エンザルタミド錠劇薬、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

イクスタンジ®錠40mg

イクスタンジ®錠80mg

Xtandi。Tablets 40mg・80mg

	錠40mg	錠80mg
承認番号	23000AMX00436	23000AMX00437
販売開始	2018年6月	

貯 法：室温保存

有効期間：4年

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

	有効成分(1錠中)	添加剤
イクスタンジ錠 40mg	エンザルタミド 40mg	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール、酸化チタン、黄色三酸化鉄
イクスタンジ錠 80mg	エンザルタミド 80mg	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表・裏	側面	
イクスタンジ錠 40mg	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径	厚さ	重量
			約10.1mm	約4.6mm	約0.335g
イクスタンジ錠 80mg	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径	厚さ	重量
			長径： 約17.2mm 短径： 約9.1mm	約5.9mm	約0.670g

4. 効能又は効果

- 去勢抵抗性前立腺癌
- 遠隔転移を有する前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合
の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 グレード^{注)}3以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休薬（1週間あるいはグレード2以下になるまで）又は減量（120mgあるいは80mgを1日1回経口投与）を考慮すること。なお、再開時には減量を考慮すること。
注) グレードはNCI-CTCAEに準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- 8.2 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

[11. 1. 1 参照]

8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等）

痙攣発作を誘発するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エンザルタミドは、主として薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝される。また、エンザルタミドは CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6^{*}、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）^{*}及びP糖蛋白（P-gp）^{*}に対して誘導作用を示し、P-gp^{*}、乳癌耐性蛋白（BCRP）^{*}、有機カチオントランスporter-1（OCT1）^{*}及び有機アニオントランスporter-3（OAT3）^{*}に対して阻害作用を示した（^{*}：*in vitro*データ）。エンザルタミドの消失半減期は長いため（4.7～8.4

日）、投与終了後も代謝酵素及びトランスporterの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある^{1)~5)}。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	エンザルタミド及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認） 等 [16.7.1 参照]	エンザルタミドの作用が増強するおそれがあるため、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用によりエンザルタミドの代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等 [16.7.2 参照]	エンザルタミドの作用が減弱するおそれがあるため、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用によりエンザルタミドの血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等 [16.7.3 参照]	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	エンザルタミドの CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等 [16.7.4 参照]	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	エンザルタミドの CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール 等 [16.7.5 参照]	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	エンザルタミドの CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣発作 (0.2%)

痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがある。[8.2、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 血小板減少 (0.2%)

11.1.3 間質性肺疾患 (0.1%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症
心臓			心電図QT延長
腎臓			頻尿、血尿
耳			回転性めまい
眼			流涙増加
消化器	悪心、下痢	便秘、嘔吐、腹部膨満、消化不良、鼓腸	上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少、体重増加	疼痛、悪寒、倦怠感、顔面浮腫
肝臓			肝機能異常
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下	筋骨格痛、筋痙攣、筋骨格硬直、四肢痛
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠、記憶障害、下肢静止不能症候群	感覚鈍麻、傾眠、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚
生殖系及び乳房		女性化乳房	
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血
皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	そう痒症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹
血管	ほてり	高血圧	潮紅

その他		転倒	脊椎圧迫骨折、骨折
-----	--	----	-----------

上記の副作用の頻度は、以下の臨床試験の集計に基づくデータである。

- ・国内第I/II相試験（去勢抵抗性前立腺癌患者47例）の更新データ
- ・海外第III相試験（ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者850例）の更新データ
- ・海外第III相試験（化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者930例）
- ・国際共同第III相試験（化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者871例）
- ・国際共同第III相試験（遠隔転移を有する前立腺癌患者572例）

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットにエンザルタミドを104週間投与したがん原性試験において、精巣のLeydig細胞腫（雄）、乳腺の線維腺腫（雄）、胸腺腫（雄）、膀胱の良性尿路上皮乳頭腫（雄）、尿路上皮癌（雄）、卵巣の顆粒膜細胞腫（雌）、下垂体前葉の腺腫（雌雄）が増加した。腫瘍の増加が認められた最低用量（10mg/kg/日）における曝露量は、AUCに基づくヒト曝露量の0.3倍であった⁶⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

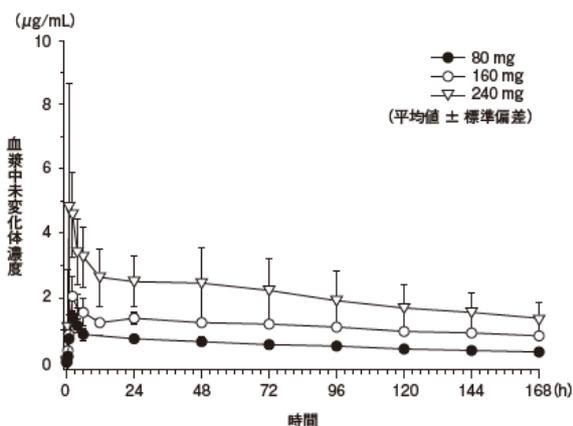
去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセルを80mg、160mg、240mg 単回経口投与^{注)}したときの血漿中未変化体濃度は投与後1~2時間で最大値を示し、 $t_{1/2}$ は113~202時間であった。未変化体のC_{max}及びAUC_{inf}は用量の増加に伴って上昇した。活性代謝物(N-脱メチル体)濃度は緩やかに上昇し投与後144~168時間で最大値を示した。活性代謝物(N-脱メチル体)のC_{max}及びAUC_{7d}は用量の増加に伴って上昇した⁵⁾。

単回投与時の未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

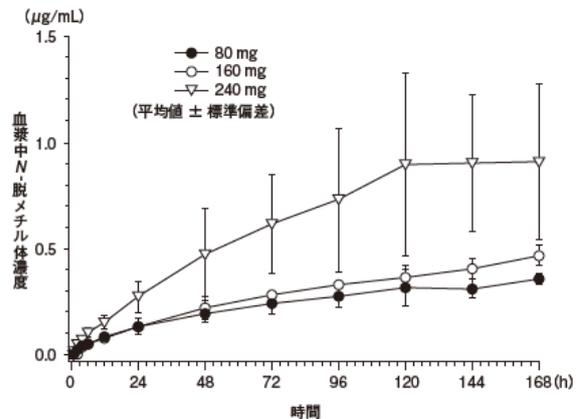
用量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC ^{a)} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体					
80	3	1.42±0.17	210 (1.95~3.95)	141±26	113±11
160	3	2.17±0.55	200 (1.83~3.97)	425±27	202±25
240	3	5.72±2.30	108 (0.92~2.00)	653±268	151±35
N-脱メチル体					
80	3	0.358±0.030	167.55 (120.10~167.92)	31.3±6.7	-
160	3	0.463±0.049	168.00 (167.25~168.03)	36.5±5.0	-
240	3	0.952±0.384	144.00 (118.08~167.92)	82.8±35.0	-

(平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(範囲))

a)未変化体はAUC_{inf}、N-脱メチル体はAUC_{7d}



単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移



単回投与後の平均血漿中活性代謝物(N-脱メチル体)濃度推移

16.1.2 反復投与

去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセルを160mg 1日1回反復経口投与したときの未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿中濃度は、それぞれ約1カ月及び約2カ月で定常状態に達した。反復投与85日目の薬物動態パラメータは以下のとおりである。定常状態において、活性代謝物(N-脱メチル体)のトラフ濃度は未変化体と同程度であった。未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)のピーク/トラフ比(PTR)は、それぞれ1.26及び1.07であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった⁵⁾。

反復投与時の未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ ^{a)} (μg·h/mL)	C _{24h} ^{a)} (μg/mL)	PTR ^{a)}
未変化体	25	14.5±2.9	1.00 (0.00~22.92)	296±55	11.2±2.1	1.26±0.17
N-脱メチル体	25	13.9±2.6	0.00 (0.00~22.92)	293±48	12.9±2.3	1.07±0.07

a) n=21

(平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(範囲))

16.1.3 食事の影響

健康成人男性にイクスタンジ錠を160mg 単回経口投与したとき、空腹時投与(29例)に比べ食後投与(高脂肪食、28例)では、未変化体のAUC_{inf}は同程度であったが、C_{max}は0.79倍であり、T_{max}の中央値は約1時間遅かった。活性代謝物(N-脱メチル体)のAUC_{inf}、C_{max}及びT_{max}は空腹時又は食後投

与にかかわらず同程度の値であった⁷⁾ (外国人データ)。

空腹時及び食後投与時の未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (h)	AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{1/2} (h)
未変化体				
空腹時投与	3.47±0.80	2.00 (0.50~6.02)	246±80	93±56
食後投与	2.86±0.99	3.00 (0.50~8.03)	269±72	100±35
N-脱メチル体				
空腹時投与	0.758±0.153	1.68 (0.719~2.63)	342±43	193±68
食後投与	0.698±0.152	1.68 (0.959~2.64)	354±81	191±34

(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

16.1.4 生物学的同等性

健康成人男性 29 例を対象に、イクスタンジ錠及びイクスタンジカプセルを空腹時に 160mg 単回投与した生物学的同等性試験及びその結果に基づく定常状態の推定血漿中濃度を用いて、イクスタンジ錠及びイクスタンジカプセルの薬物動態を比較した⁷⁾ (外国人データ)。

80mg錠及び40mgカプセルの生物学的同等性の検討

	幾何平均比 (80mg錠×1 / 40mgカプセル×2)	幾何平均比の 90%信頼区間
単回投与		
AUClast ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	1.01	0.96, 1.06
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.72	0.67, 0.77
定常状態(推定値)		
AUC _{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	1.01	0.97, 1.06
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.91	0.87, 0.95

16.2 吸収

健康成人男性 6 例に ¹⁴C で標識したイクスタンジカプセルを単回投与したとき、用量の少なくとも 84.2%が吸収されると考えられた⁸⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

イクスタンジカプセルを投与したとき、去勢抵抗性前立腺癌患者における未変化体のみかけの分布容積の平均値は 110L であった (外国人データ)。エンザルタミドの血漿蛋白結合率は 97~98%で、主結合蛋白はアルブミンであった。代謝物であるカルボン酸体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿蛋白結合率は、

は、それぞれ 98%及び 95%であった⁹⁾¹⁰⁾ (*in vitro* 試験)。

16.4 代謝

ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物(N-脱メチル体)であった。活性代謝物(N-脱メチル体)は、*in vitro* 試験において未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性にイクスタンジカプセルを 160mg 単回経口投与したとき、カルボン酸体は投与後 3~7 日、活性代謝物(N-脱メチル体)は投与後 5~9 日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐であった。エンザルタミドの代謝は主に CYP2C8 が、また一部 CYP3A4/5 が関与し、ともに活性代謝物(N-脱メチル体)を生成することが示された。*In vitro* 試験において、活性代謝物(N-脱メチル体)はカルボキシエステラーゼ 1 によりカルボン酸体へ代謝されることが示された^{1)7)8)11)~14)}。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性 6 例に ¹⁴C で標識したイクスタンジカプセルを単回経口投与したとき、総放射能として用量の 71.0%が尿中に排泄された。尿中に排泄された放射能は主にカルボン酸体であり、未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の尿中排泄率は 0.42%以下であった。糞中に用量の 13.6%が排泄され、未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の糞中排泄率は用量のそれぞれ 0.39%及び 0.98%であった⁸⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人男性 (59 例) 及び去勢抵抗性前立腺癌患者 (873 例) を対象とした母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害患者 (60≤Ccr<90mL/min、332 例) 及び中等度腎機能障害患者 (30≤Ccr<60mL/min、88 例) の未変化体のクリアランス (CL/F) の中央値は、

腎機能正常者 (Ccr≥90mL/min、512 例) と比較してそれぞれ 0.95 倍及び 0.91 倍と推定された (イクスタンジカプセルにおけるデータ)。なお、腎機能障害がエンザルタミドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施していない¹⁵⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害者

イクスタンジカプセルを 160mg 単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者 (Child-Pugh A、6 例) では健康成人男性 (6 例) と比較して、未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は 13% 高く、Cmax は 23% 高かった。中等度肝機能障害者 (Child-Pugh B、8 例) では健康成人男性 (8 例) と比較して、未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は 18% 高く、Cmax は 11% 低かった。重度肝機能障害者 (Child-Pugh C、8 例) では健康成人男性 (8 例) と比較して、未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は 4% 高く、Cmax は 42% 低かった。また、未変化体及び活性代謝物 (N-脱メチル体) の t_{1/2} は、健康成人男性と比較し、軽度肝機能障害者ではともに同程度であったが、中等度肝機能障害者では 1.8 倍及び 1.5 倍、重度肝機能障害者ではともに 2.2 倍であった¹⁴⁾¹⁶⁾ (外国人データ)。

肝機能障害者及び対照の健康成人男性の薬物動態パラメータ

	未変化体と N-脱メチル体の合計		未変化体	N-脱メチル体
	AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (h)	t _{1/2} (h)
軽度肝機能障害者 (n=6) 及び対照の健康成人男性 (n=6)				
健康成人男性 ^{a)}	568±126	3.81±1.34	115±43	210±61
軽度肝機能障害者	640±131	4.47±0.76	84.3±25	200±45
中等度肝機能障害者 (n=8) 及び対照の健康成人男性 (n=8)				
健康成人男性 ^{a)}	528±109	3.86±0.83	108±53	194±55
中等度肝機能障害者	627±154	3.70±2.10	196±185	284±137
重度肝機能障害者 (n=8) 及び対照の健康成人男性 (n=8)				
健康成人男性 ^{a)}	733±129	4.64±1.67	112±34	222±54
重度肝機能障害者	763±158	2.60±0.75	249±155	488±236

(平均値±標準偏差)

a) 各肝機能障害者と年齢 (±5 歳) 及び BMI (±15%) が一致するように組み入れた肝機能が正常な健康成人男性

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ゲムフィブロジル (国内未承認)

健康成人男性 14 例を対象に CYP2C8 阻害剤であるゲムフィブロジル (600mg を 1 日 2 回反復経口投与) とイクスタンジカプセル (160mg を単回経口投与) を併用したとき、エンザルタミドの未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時 (13 例) と比べ 2.17 倍に上昇した (外国人データ)¹⁾。[10.2 参照]

16.7.2 リファンピシン

健康成人男性 14 例を対象に CYP2C8 誘導剤であるリファンピシン (600mg を 1 日 1 回反復経口投与) とイクスタンジカプセル (160mg を単回経口投与) を併用したとき、エンザルタミドの未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時 (14 例) と比べ 0.63 倍に低下した (外国人データ)¹⁷⁾。[10.2 参照]

16.7.3 ミダゾラム

去勢抵抗性前立腺癌患者 14 例を対象にエンザルタミドの定常状態 (160mg を 1 日 1 回反復経口投与) で CYP3A4 の基質であるミダゾラム 2mg を単回経口投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与時 (14 例) と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した (外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ)²⁾。[10.2 参照]

16.7.4 ワルファリン

去勢抵抗性前立腺癌患者 14 例を対象にエンザルタミドの定常状態 (160mg を 1 日 1 回反復経口投与) で CYP2C9 の基質であるワルファリン 10mg を単回経口投与したとき、CYP2C9 の基質である S-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時 (14 例) と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した (外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ)²⁾。[10.2 参照]

16.7.5 オメプラゾール

去勢抵抗性前立腺癌患者 14 例を対象にエンザルタミドの定常状態（160mg を 1 日 1 回反復経口投与）で CYP2C19 の基質であるオメプラゾール 20mg を単回経口投与したとき、オメプラゾールの AUC_{inf} 及び C_{max} はオメプラゾール単独投与時（14 例）と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した（外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ）²⁾。

[10.2 参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈去勢抵抗性前立腺癌〉

17.1.1 国内第 I / II 相試験

国内第 I / II 相試験の Phase 2 パートにおいて、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、イクスタンジカプセルを 160mg/日、38 例に連日投与した。主要評価項目である Day85 までの画像診断上の奏効割合は 5.3%（2/38 例、90%信頼区間：0.9～15.7%）であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効割合（5%）を下回っていた。PSA 奏効割合（最大低下時に PSA 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合）は 28.9%

（11/38 例、90%信頼区間：17.2～43.3%）であった¹⁸⁾。

副作用は 47 例（Phase 1 パート 9 例、Phase 2 パート 38 例）中 31 例（66.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧

（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6%）及び心電図 QT 延長（10.6%）であった。

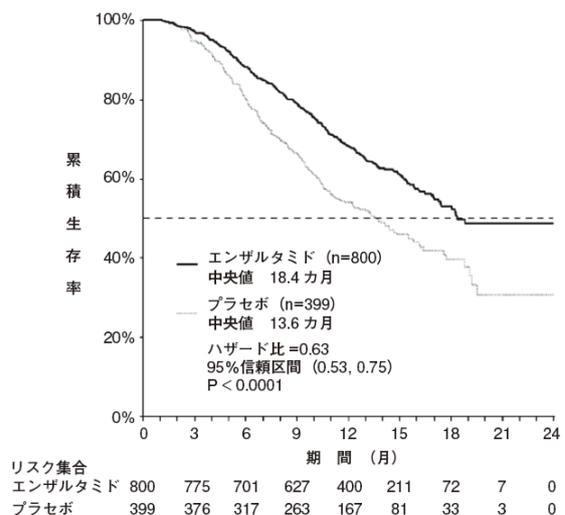
17.1.2 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験において、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者^{注)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを 160mg/日、800 例に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である 650 イベントのうち、520 イベントが発生した時点）の結果、中央値は、エンザルタミド群で 18.4 カ月、プラセボ群で 13.6 カ月であり、エンザルタミド群の OS はプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比 0.631、95%信頼区間：0.529～0.752、p 値<0.0001、層別ログランク検定）¹⁹⁾。

注) 外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行（下記の 3 つのうち 1 つ以上に当てはまる）があった患者

- ・ 1 週間以上の間隔で測定された 3 回以上の PSA 上昇が認められ、スクリーニング時の PSA が 2 μg/L（2ng/mL）以上
- ・ RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行
- ・ 骨シンチグラフィーで 2 つ以上の新規骨病変が出現



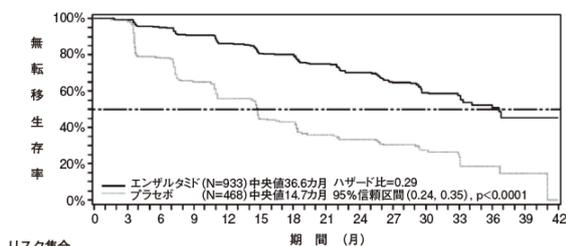
海外第 III 相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用は800例中554例(69.3%)に認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労(21.5%)、悪心(20.1%)、ほてり(15.0%)、食欲減退(12.6%)及び無力症(10.0%)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験において、PSA倍加時間が10カ月以下の化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者^{注)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、930例(無作為化例数933例)に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。主要評価項目である、無転移生存期間(MFS)の最終解析(解析イベント数447イベント)の結果、中央値は、エンザルタミド群で36.6カ月、プラセボ群で14.7カ月であり、エンザルタミド群のMFSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.29、95%信頼区間:0.24~0.35、p値<0.0001、層別ログランク検定)²⁰⁾。

注) 外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行(1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2μg/L(2ng/mL)以上)があった患者



海外第Ⅲ相試験における無転移生存期間のKaplan-Meier曲線
副作用は930例中581例(62.5%)に認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労(28.2%)及びほてり(10.4%)であった。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

国際共同第Ⅲ相試験において、無症候性又は軽度の症状^{注1)}を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者^{注2)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、871例(無作為化例数872例、日本人28例を含む)に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

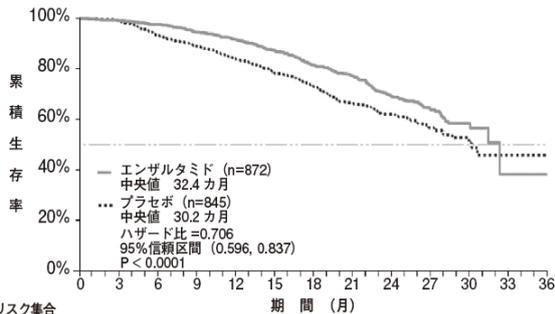
2つの主要評価項目のうち、全生存期間(OS)の中間解析(目標イベント数である765イベントのうち、540イベントが発生した時点)の結果、中央値は、エンザルタミド群で32.4カ月、プラセボ群で30.2カ月であり、エンザルタミド群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.706、95%信頼区間:0.596~0.837、p値<0.0001、非層別ログランク検定)。

他の主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間(rPFS)の最終解析(解析イベント数439イベント)の結果、中央値は、エンザルタミド群で到達せず、プラセボ群で3.9カ月であり、エンザルタミド群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.186、95%信頼区間:0.149~0.231、p値<0.0001、非層別ログランク検定)²¹⁾。

注1) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)の項目3(24時間以内に感じた最も強い痛みの程度)のスコアが0~1(無症候性)又は2~3(軽度の症状)

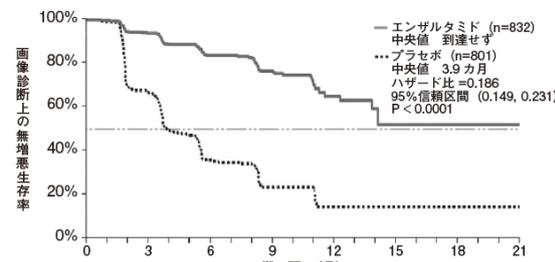
注2) 外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行(下記の3つのうち1つ以上に当てはまる)があった患者

- ・1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2μg/L(2ng/mL)以上
- ・RECIST(ver. 1.1)で定義される軟部組織病変の病勢進行
- ・骨シンチグラフィで2つ以上の新規骨病変が出現



リスク集	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
エンザルタミド	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2	0
プラセボ	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2	0

国際共同第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集	0	3	6	9	12	15	18	21
エンザルタミド	832	514	256	128	34	5	1	0
プラセボ	801	305	79	20	5	0	0	0

国際共同第Ⅲ相試験における画像診断上の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用は871例（日本人28例を含む）中566例（65.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（25.3%）、ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）であった。

〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

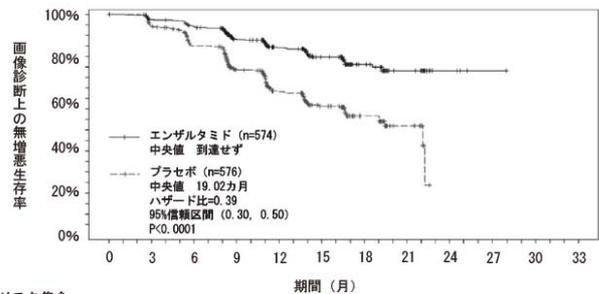
国際共同第Ⅲ相試験において、遠隔転移を有する前立腺癌患者^{注)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジ錠又はイクスタンジカプセルを160mg/日、572例（無作為化例数574例、日本人36例を含む）に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析（解析イベント数292イベント）の結果、中央値は、エンザルタミド群で到達せず、プラセボ群で19.0カ月

であり、エンザルタミド群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.39、95%信頼区間：0.30~0.50、 $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定²²⁾）。

注) 遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療歴（薬物療法、放射線療法又は手術）のない患者が対象とされた。ただし、下記の前治療は許容された。

- (i) 無作為化前の3カ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）
- (ii) 無作為化の4週間までに実施された1コースの緩和的な放射線療法又は手術
- (iii) 無作為化前の2カ月以内に最終投与が完了した6サイクル以内のドセタキセル投与（ただし、ドセタキセル投与中及び投与後に疾患進行が認められない場合）
- (iv) 上記(iii)の患者における、無作為化前の6カ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）
- (v) 無作為化の9カ月前までに実施された、実施期間が39カ月間未満の術前・術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法



リスク集	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
エンザルタミド	574	516	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0
プラセボ	576	511	445	314	191	106	39	10	0	0	0	0

国際共同第Ⅲ相試験における画像診断上の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用は572例（日本人36例を含む）中303例（53.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、ほてり（20.5%）及び疲労（14.9%）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験（医師主導試験）において、転移を有する前立腺癌患者^{注)}を対象に、非ステロイド性抗アンドロゲン剤（NSAA）投与を対照群として、イクスタンジカプセルを

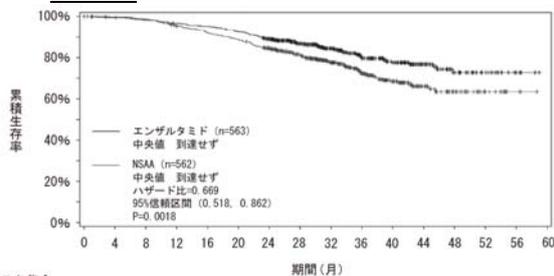
160mg/日、563例（無作為化例数563例）に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。主要評価項目である、全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である470イベントのうち、245イベントが発生した時点）の結果、中央値は、両群共に到達しなかったが、エンザルタミド群のOSは対照群と比較して有意に延長した（ハザード比0.669、95%信頼区間：0.518～0.862、p値＝0.0018、非層別コクラン検定）²³⁾。

注) 前立腺癌に対する薬物療法歴のない患者が対象とされた。ただし、下記の前治療は許容された。

(i) 無作為化前の12週以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に血清PSA値の増加が認められない場合）

(ii) 無作為化の12カ月前までに実施された、実施期間が24カ月間以内の術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法

(iii) 無作為化前に完了した2サイクル以内のドセタキセル投与



リスク集	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
エンザルタミド	563	559	553	541	533	519	480	378	283	189	132	77	45	23	6	0
NSAA	562	555	547	531	510	492	452	356	258	174	113	59	32	14	4	0

海外第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線。重篤な副作用は563例中17例（3.0%）に認められた。2例以上に認められた重篤な副作用は、痙攣発作（0.9%）、高血圧（0.5%）及び疲労（0.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンザルタミドは、アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害薬である。ARへのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、また、

ARの核内移行及びARとDNA上の転写因子結合領域との結合を阻害する^{24)~26)}。

18.2 抗腫瘍作用

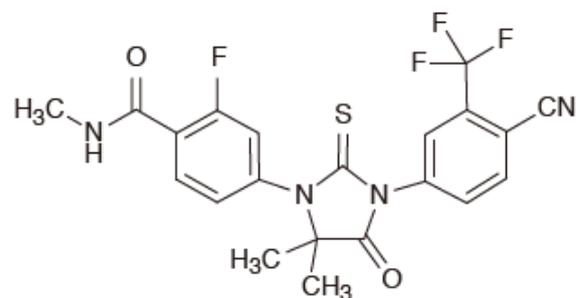
エンザルタミドは、*in vitro*において、ヒト前立腺癌細胞株に対し、AR依存性の遺伝子発現を阻害し、細胞の増殖を抑制するとともに、細胞死を誘導した^{27)~29)}。また、ヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株にARを高発現させたLNCaP/AR細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²⁷⁾³⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エンザルタミド（Enzalutamide）

化学名：4-{3-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide

構造式：



分子式：C₂₁H₁₆F₄N₄O₂S

分子量：464.44

性状：エンザルタミドは白色の結晶又は粉末である。1-メチル-2-ピロリジノン及びアセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

〈イクスタンジ錠 40mg〉

56 錠 (14 錠 × 4)

〈イクスタンジ錠 80mg〉

28 錠 (14 錠 × 2)

23. 主要文献

- 1) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 2. 3）（DIR140017）
- 2) 社内報告書：前立腺癌患者・薬物相互作用試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 2. 4）（DIR140018）
- 3) 社内報告書：ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 1. 4）（DIR140019）
- 4) 社内報告書：ヒトトランスポーター発現細胞・薬物動態試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 1. 7）（DIR140020）
- 5) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第 I / II 相試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 2. 7）（DIR140021）
- 6) 社内報告書：がん原性試験・ラット 104 週間（DIR190073）
- 7) 社内報告書：海外健康成人・生物学的同等性試験（DIR170028）
- 8) 社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 2. 1）（DIR140025）
- 9) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第 I 相試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 5. 3. 3. 2）（DIR140026）
- 10) 社内報告書：ヒト血漿・蛋白結合試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 1. 2）（DIR140027）
- 11) 社内報告書：海外健康成人・薬物動態（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 5. 3. 3. 3）（DIR140028）
- 12) 社内報告書：ヒト CYP 分子種発現系マイクロソーム・薬物動態試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 1. 3）（DIR140029）
- 13) 社内報告書：ヒト肝細胞分画・薬物動態試験（DIR160187）
- 14) 社内報告書：海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 2. 2. 5）（DIR140022）
- 15) 社内報告書：海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 2. 3. 2. 2. 1）（DIR140023）
- 16) 社内報告書：海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験（DIR150069）
- 17) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（DIR150068）
- 18) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第 I / II 相試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 6. 9）（DIR140030）
- 19) 社内報告書：前立腺癌患者・第 III 相二重盲検試験（イクスタンジカプセル 2014 年 3 月 24 日承認 CTD2. 7. 6. 6）（DIR140031）
- 20) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第 III 相試験（DIR180517）
- 21) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第 III 相試験（DIR140152）
- 22) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第 III 相試験（DIR190274）
- 23) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第 III 相試験（DIR190275）
- 24) 社内報告書：ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験（イクスタンジカプセル 2014 年

3月24日承認CTD2.6.2.2.1)

(DIR140032)

- 25) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験（イクスタンジカプセル 2014年3月24日承認CTD2.6.2.2.2）（DIR140033）
- 26) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験（イクスタンジカプセル 2014年3月24日承認CTD2.6.2.2.3）（DIR140034）
- 27) Tran, C. et al. : Science 2009 ; 324 (5928) : 787-790 [XTA-00059]
- 28) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験（イクスタンジカプセル 2014年3月24日承認CTD2.6.2.2.4.2）（DIR140036）
- 29) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験（イクスタンジカプセル 2014年3月24日承認CTD2.6.2.2.4.2）（DIR140037）
- 30) 社内報告書：マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験（イクスタンジカプセル 2014年3月24日承認CTD2.6.2.2.4.3）（DIR140038）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルイン
フォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目
5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

承認番号	22500AMX00917
販売開始	2013年10月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 2.2 明らかな発熱を呈している者
- 2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状**3.1 製法の概要**

下記13種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株（*Corynebacterium diphtheriae*C7（β197）/pPX3520）より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）と、還元的アミノ化反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

なお、CRM₁₉₇の製造工程において、カザミノ酸（ウシ乳由来成分）を使用している。

3.2 組成

販売名	プレベナー13 水性懸濁注
有効成分	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体
容量	0.5mL
含量	ポリサッカライド血清型1:2.2μg ポリサッカライド血清型3:2.2μg ポリサッカライド血清型4:2.2μg ポリサッカライド血清型5:2.2μg ポリサッカライド血清型6A:2.2μg ポリサッカライド血清型6B:4.4μg ポリサッカライド血清型7F:2.2μg ポリサッカライド血清型9V:2.2μg ポリサッカライド血清型14:2.2μg ポリサッカライド血清型18C:2.2μg ポリサッカライド血清型19A:2.2μg ポリサッカライド血清型19F:2.2μg ポリサッカライド血清型23F:2.2μg CRM ₁₉₇ :約34μg（たん白質量として）
添加剤	塩化ナトリウム 4.25mg、ポリソルベート 80 0.1mg、コハク酸 0.295mg、リン酸アルミニウム 0.125mg（アルミニウム換算）、pH調節剤（適量）

3.3 製剤の性状

販売名	プレベナー13 水性懸濁注
pH	5.3～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤

4. 効能又は効果

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症を予防することはできない。

5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。

5.3 肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。

- ・慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
- ・糖尿病
- ・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
- ・先天的又は後天的無脾症（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）
- ・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
- ・人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御機能が低下した者
- ・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

6. 用法及び用量

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

1回0.5mLを筋肉内に注射する。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

・初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。

・追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

7. 用法及び用量に関連する注意**7.1 接種対象者・接種時期**

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

本剤の接種は2か月齢以上6歳未満の間にある者に行う。

標準として2か月齢以上7か月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12か月齢未満までに完了し、追加免疫は12か月齢以降、標準として12～15か月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。

(1) 7か月齢以上12か月齢未満（接種もれ者）

・初回免疫：1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。

・追加免疫：1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12か月齢以降、皮下に注射する。

(2) 12か月齢以上24か月齢未満（接種もれ者）

・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

(3) 24か月齢以上6歳未満（接種もれ者）

・1回0.5mLを皮下に注射する。

7.2 CRM₁₉₇とは異なるキャリアたん白を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤又は沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンとの互換性に関する安全性及び有効性は確立していない。

7.3 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる。[14.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」を参照して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べる。

8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.4 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被

接種者の状態を確認して慎重に接種すること（小児への同時接種については厚生労働省のホームページ¹⁾を参照）。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

9.1.1 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.2 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 [9.2、9.3 参照]

9.1.3 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.4 過去に痙攣の既往のある者

9.1.5 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者 筋肉注射部位の出血のおそれがある。

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.2 参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.2 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予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

9.7.16 歳未満の者を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

9.7.2 生後 6 週未満の者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 痙攣（頻度不明）

11.1.3 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施すること。

11.2 その他の副反応

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹		血管性浮腫、多形紅斑、蕁麻疹、蕁麻疹様発疹
呼吸器				呼吸困難、気管支痙攣
投与部位（注射部位）	疼痛（49.3%）、 紅斑（19.6%）、 腫脹（17.0%）、 上腕の可動性の低下（16.4%）		そう痒感	皮膚炎、蕁麻疹、硬結、圧痛
消化器		下痢、食欲減退	嘔吐、悪心	
血液			注射部位に 限局したリンパ節症	
精神神経系	頭痛（13.2%）		中期不眠症	易刺激性、傾眠状態、睡眠増加、不安定睡眠、不眠
筋・骨格系	筋肉痛（21.6%）	関節痛		筋肉痛増悪、関節痛増悪
その他	疲労（21.0%）	発熱、悪寒		

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		蕁麻疹、発疹		血管性浮腫、蕁麻疹様発疹、多形紅斑
呼吸器		感冒（鼻咽頭炎等）		呼吸困難、気管支痙攣
投与部位（注射部位）	紅斑（84.0%）、 腫脹（69.7%）、 疼痛・圧痛（28.2%）	硬結		皮膚炎、蕁麻疹、そう痒感
消化器	食欲減退（31.4%）	下痢	嘔吐	
血液				注射部位に限局したリンパ節症
精神神経系	傾眠状態（52.1%）、 易刺激性（45.2%）、 不安定睡眠（38.0%）		泣き	筋緊張低下-反応性低下発作
その他	発熱（71.3%）			

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(1) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること（開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと）。

(2) 「プレバナー13 水性懸濁注の使用方法」に従い接種準備を行うこと。

(3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3 参照]

(4) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.1.2 接種部位

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

接種部位は、通常、上腕三角筋とし、アルコールで消毒する。なお、臀部には注射しないこと。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

14.1.3 筋肉内注射時

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

海外臨床試験において、造血幹細胞移植を受けた者に本剤を4回接種（初回免疫として1か月以上の間隔で3回、3回目接種から6か月の間隔をおき追加免疫として1回）した時の血清 IgG 濃度は、同じ年齢群の健康人に本剤を1回接種した時と同様であることが示唆された²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

肺炎球菌ワクチン接種歴のない65歳以上の高齢者764例を対象に実薬対照、無作為化割付け、Modified 二重盲検試験を実施した。1:1比で本剤（以下、13vPnC）又は23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（以下、23vPS）の2群に無作為に割付け（13vPnC 接種群:382例、23vPS 接種群:382例）、いずれかのワクチン0.5mLを1回筋肉内接種した³⁾。

13vPnC後14日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注1)}は、179/321例（55.8%）で認められ、主なものは、疼痛:141/317例（44.5%）、紅斑:86/312例（27.6%）、腫脹:65/310例（21.0%）及び上腕の可動性の低下:48/312例（15.4%）であった。また、全身性の副反応^{注1)}は、119/314例（37.9%）で認められ、主なものは、筋肉痛:58/311例（18.6%）、疲労:50/309例（16.2%）及び頭痛:28/308例（9.1%）であった（承認時）。

免疫原性：13vPnC と 23vPS に含まれる全 12 共通血清型について、13vPnC 接種 1 か月後の血清型特異的オプソニン化貪食活性 (OPA) 幾何平均抗体価 (GMT) (以下、OPA GMT) は、23vPS 接種群と比較して非劣性であった^{注2)}。また、13vPnC のみに含まれる血清型 6A について、OPA 抗体価が、ワクチン接種前から接種後 1 か月時までに 4 倍以上上昇した被験者の割合は、13vPnC 接種群 (72.9%) の方が、23vPS 接種群 (45.8%) と比較して統計学的に有意に高かった^{注3)}。

注1:被験者 (高齢者) が電子日誌にて報告したもの。発現頻度は、各副反応を少なくとも 1 日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。

注2:OPA GMT 比 (13vPnC/23vPS) の両側 95%信頼区間 (CI) 下限>0.5

注3:OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合の差の両側 95%CI 下限>0

13vPnC 又は 23vPS の接種 1 か月後の OPA GMT の比較

血清型	OPA GMT (95%CI)		比 ^{a)} (95%CI)
	13vPnC	23vPS	
共通血清型			
1	101 (81.3, 124.3)	76 (61.5, 95.1)	1.3 (0.97, 1.78)
3	43 (37.0, 51.0)	62 (53.1, 71.8)	0.7 (0.56, 0.88)
4	959 (792.5, 1160.7)	408 (323.7, 514.4)	2.4 (1.74, 3.17)
5	342 (274.5, 426.6)	114 (93.5, 138.7)	3.0 (2.24, 4.04)
6B	1935 (1614.8, 2319.7)	1356 (1137.0, 1616.3)	1.4 (1.11, 1.84)
7F	1935 (1670.4, 2242.1)	1374 (1161.0, 1625.0)	1.4 (1.13, 1.76)
9V	790 (611.1, 1020.1)	380 (285.9, 504.6)	2.1 (1.42, 3.04)
14	983 (818.5, 1179.7)	1016 (850.4, 1214.7)	1.0 (0.75, 1.25)
18C	1937 (1589.3, 2360.1)	881 (691.8, 1122.2)	2.2 (1.61, 3.00)
19A	909 (767.2, 1075.9)	411 (340.1, 496.9)	2.2 (1.72, 2.85)
19F	698 (539.0, 905.1)	356 (276.7, 458.2)	2.0 (1.37, 2.81)
23F	424 (333.0, 540.9)	177 (139.0, 226.5)	2.4 (1.70, 3.37)
13vPnC にのみ含まれる血清型			
6A	2043 (1701.6, 2452.7)	657 (518.7, 833.0)	3.1 (2.31, 4.18)

CI:信頼区間、GMT:幾何平均抗体価

a:OPA GMT 比 (13vPnC/23vPS)

17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験 (TIV 併用)

23vPS 接種歴のない高齢者を対象とした 3 価不活化インフルエンザワクチン (以下、TIV) との同時接種試験 (欧州)

肺炎球菌ワクチン接種歴のない 65 歳以上の高齢者 1160 例を対象に、13vPnC と TIV を同時接種する無作為化割付け、二重盲検試験を実施した。1:1 比で、1 回目接種ワクチン/2 回目接種ワクチンとして、13vPnC+TIV/プラセボ (同時接種群) 又はプラセボ+TIV/13vPnC (単独接種群) の 2 群に無作為に割付け (同時接種群:580 例、単独接種群:580 例)、接種順序に従い、1 回目のワクチン各 0.5mL を 1 回、異なる腕に筋肉内接種し、その 1 か月後に 2 回目のワクチンを接種した⁴⁾。

接種後 14 日間 (接種当日を含む) に、局所 (注射部位) の副反応^{注4)} は、13vPnC+TIV/プラセボ (同時接種群) の 1 回目接種後で 229/488 例 (46.9%)、プラセボ+TIV/13vPnC (単独接種群) の 2 回目接種後で 219/470 例 (46.6%) であり、TIV との同時接種により局所反応の発現率が上昇することはなかった。また、全身性の副反応^{注4)} は、13vPnC+TIV/プラセボ (同時接種群) の 1 回目接種後で 307/510 例 (60.2%) であり、プラセボ+TIV/13vPnC (単独接種群) の 2 回目接種後の 237/488 例 (48.6%) と比較して高かった (承認時)。

免疫原性：TIV に含まれる 3 つのウイルス抗原 (A/H1N1、A/H3N2 及び B 株) について、13vPnC+TIV 同時接種群の 1 か月後の HI 抗体価は、TIV 単独接種群と比較して、A/H1N1 株及び B 株について非劣性^{注5)} が示されたが、A/H3N2 株について、わずかに非劣性基準を下回った。一方、欧州医薬品庁 (EMA) の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス (CPMP/BWP/214/96)⁵⁾ において、有効性 (予防効果) と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、13vPnC+TIV 同時接種群の 1 回目接種 1 か月後の HI 抗体価は、3 株とも評価基準をすべて満たした。

13vPnC に含まれる 13 血清型について、13vPnC+TIV 同時接種 1 か月後の IgG 抗体濃度の幾何平均濃度 (以下、IgG GMC) は、13vPnC 単独接種群と比較して、13 血清型中 12 血清型について非劣性^{注6)} が示されたが、血清型 19F について、IgG GMC 比の 95%CI の下限が 0.49 で非劣性基準をわずかに下回った。13vPnC+TIV 同時接種 1 か月後の OPA GMT は、13vPnC 単独接種群と比較して、血清型 4、7F 及び 9V を除くすべての血清型について非劣性^{注7)} であった。

注4:被験者 (高齢者) が電子日誌にて報告したもの。発現頻度は、各副反応を少なくとも 1 日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。

注5:HI 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合の差の両側 95%CI 下限>0.10

注6:IgG GMC 比の両側 95%CI 下限>0.5

注7:OPA GMT 比の両側 95%CI 下限>0.5

13vPnC+TIV/プラセボ^{a)} (同時接種群) の 1 回目接種後とプラセボ+TIV/13vPnC^{a)} (単独接種群) の 2 回目接種後の OPA GMT の比較

血清型	OPA GMT (95%CI)		比 ^{b)} (95%CI)
	13vPnC+TIV/プラセボ ^{a)} (同時接種群) 1 回目接種後	プラセボ+TIV/13vPnC ^{a)} (単独接種群) 2 回目接種後	
1	88 (71.1, 108.3)	95 (76.8, 117.9)	0.9 (0.68, 1.24)
3	46 (37.9, 56.1)	51 (41.7, 61.7)	0.9 (0.69, 1.20)
4	997 (766.3, 1296.0)	1486 (1174.7, 1879.8)	0.7 (0.47, 0.95)
5	124 (97.3, 158.8)	112 (85.1, 146.3)	1.1 (0.77, 1.60)
6A	1220 (950.6, 1566.7)	1597 (1256.4, 2030.3)	0.8 (0.54, 1.08)
6B	1564 (1239.4, 1973.9)	2017 (1564.8, 2599.9)	0.8 (0.55, 1.09)
7F	607 (444.2, 828.8)	835 (619.9, 1123.9)	0.7 (0.47, 1.12)
9V	477 (348.5, 652.7)	723 (528.1, 988.9)	0.7 (0.42, 1.03)
14	975 (781.6, 1215.5)	1088 (858.4, 1379.1)	0.9 (0.65, 1.24)
18C	1158 (909.5, 1475.1)	1415 (1122.0, 1785.8)	0.8 (0.59, 1.14)
19A	445 (365.1, 542.1)	539 (427.8, 679.7)	0.8 (0.61, 1.12)
19F	378 (295.8, 483.8)	467 (360.7, 605.1)	0.8 (0.57, 1.16)
23F	245 (180.2, 332.4)	295 (217.9, 400.8)	0.8 (0.54, 1.27)

CI:信頼区間、GMT:幾何平均抗体価

a:1 回目接種ワクチン/2 回目接種ワクチン

b:OPA GMT 比 (同時接種群/単独接種群)

17. 1. 3 国内第Ⅲ相試験

肺炎球菌ワクチン接種歴のない 6 歳以上 65 歳未満の肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者 206 例を対象に単群、非盲検試験を実施した。13vPnC 1 回 0.5mL を 1 回筋肉内接種した。リスクには、慢性心疾患、慢性肺炎疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患、糖尿病、血液又は固形臓器の悪性腫瘍、HIV 感染、免疫抑制作用を有する薬剤での治療、その他の疾患 (潰瘍性大腸炎、無脾症候群、原発性免疫不全症候群、結合組織障害) が含まれた⁶⁾。[5.3 参照]

18 歳以上 65 歳未満の年齢群では、13vPnC 接種後 14 日間 (接種当日含む) に、局所 (注射部位) の副反応^{注8)}は、98/146 例 (67.1%) で認められ、主なものは、疼痛:96/145 例 (66.2%)、腫脹:17/136 例 (12.5%)、及び紅斑:10/135 例 (7.4%) であった。また、全身性の副反応^{注8)}は、85/145 例 (58.6%) で認められ、主なものは、疲労:47/142 例 (33.1%)、筋肉痛:38/139 例 (27.3%)、頭痛:33/141 例 (23.4%)、下痢:26/141 (18.4%) 及び関節痛:19/138 (13.8%) であった。

6 歳以上 18 歳未満の年齢群では、13vPnC 接種後 7 日間 (接種当日含む) に、局所 (注射部位) の副反応^{注9)}は、43/52 例 (82.7%) で認められ、主なものは、疼痛:41/52 例 (78.8%)、腫脹:16/47 例 (34.0%)、及び紅斑:10/47 例 (21.3%) であった。また、全身性の副反応^{注9)}は、31/51 例 (60.8%) で認められ、主なものは、疲労:18/48 例 (37.5%)、筋肉痛:15/49 (30.6%)、頭痛:12/49 例 (24.5%) 及び発熱:7/48 (14.6%) であった。

免疫原性：

13vPnC に含まれる全血清型について、13vPnC 接種 1 か月後の OPA GMT は、接種前と比較して上昇した。

13vPnC に含まれる全血清型について、13vPnC 接種 1 か月後の IgG^{注10)}GMC は、接種前と比較して上昇した。

注8:被験者が電子日誌にて報告したもの。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。

注9:保護者が電子日誌にて報告したもの。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。

注10:IgGはdirect Luminex immunoassay (dLIA)を用いて測定

13vPnCの接種1か月後のOPA GMTの比較

血清型	接種前	接種後	GMFR (95% CI)
1	10	150	15.6 (12.33, 19.82)
3	11	62	5.5 (4.59, 6.54)
4	18	1113	61.7 (42.80, 88.99)
5	16	182	11.2 (8.69, 14.34)
6A	59	2050	34.7 (24.39, 49.44)
6B	74	1617	21.9 (15.71, 30.51)
7F	169	2035	12.1 (9.84, 14.76)
9V	204	1386	6.8 (5.36, 8.62)
14	133	1756	13.2 (9.63, 18.04)
18C	63	1675	26.7 (19.39, 36.86)
19A	38	949	24.9 (19.05, 32.66)
19F	42	1107	26.6 (19.89, 35.63)
23F	14	700	50.4 (35.70, 71.16)

CI:信頼区間、GMFR:幾何平均上昇倍率

13vPnCの接種1か月後のIgG GMCの比較

血清型	接種前 ($\mu\text{g/mL}$)	接種後 ($\mu\text{g/mL}$)	GMFR (95% CI)
1	0.132	4.427	33.445 (26.374, 42.413)
3	0.115	0.531	4.605 (3.839, 5.524)
4	0.055	1.826	32.960 (25.331, 42.886)
5	0.058	2.779	47.565 (36.867, 61.368)
6A	0.173	4.070	23.587 (18.010, 30.890)
6B	0.105	2.354	22.421 (17.045, 29.493)
7F	0.117	4.670	39.843 (31.473, 50.438)
9V	0.067	1.483	22.232 (17.426, 28.362)
14	0.335	7.769	23.161 (17.179, 31.227)
18C	0.168	5.187	30.833 (24.008, 39.597)
19A	0.496	7.616	15.354 (12.116, 19.459)
19F	0.217	4.315	19.892 (15.552, 25.443)
23F	0.181	6.283	34.809 (26.436, 45.833)

CI:信頼区間、GMFR:幾何平均上昇倍率

<小児:肺炎球菌による侵襲性感染症の予防>

17.1.4 国内第Ⅲ相試験 (同時接種)

生後3~6か月齢の健康乳幼児551例(本剤[13vPnC]+DPT同時接種群:183例、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン[7vPnC]+DPT同時接種群:184例、DPT単独接種群:184例)を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。13vPnC+DPT同時接種群では、13vPnC及びDPTの各0.5mLを計4回(初回免疫として3回、追加免疫として1回)皮下接種した⁷⁾。

13vPnC接種後7日間(接種当日を含む)に、局所(注射部位)の副反応^{注11)}は、1回目接種では119/175例(68.0%)、2回目接種では119/167例(71.3%)、3回目接種では106/171例(62.0%)、4回目接種では105/153例(68.6%)で認められ、主なものは、紅斑:1回目100/171例(58.5%)、2回目104/166例(62.7%)、3回目90/168例(53.6%)、4回目92/148例(62.2%)、腫脹:1回目69/168例(41.1%)、2回目77/160例(48.1%)、3回目72/164例(43.9%)、4回目73/149例(49.0%)であった。また、13vPnCとDPTを同時接種後7日間(接種当日を含む)に、全身性の副反応^{注11)}は、1回目接種では108/177例(61.0%)、2回目接種では104/170例(61.2%)、3回目接種では97/168例(57.7%)、4回目接種では93/148例(62.8%)で認められ、主なものは、発熱(37.5℃以上):1回目61/168例(36.3%)、2回目61/166例(36.7%)、3回目57/163例(35.0%)、4回目71/145例(49.0%)であった(承認時)。

免疫原性:侵襲性肺炎球菌感染症に対する感染予防効果と相関する免疫原性指標として、初回免疫1か月後のIgG抗体濃度0.35 $\mu\text{g/mL}$ が、WHOから提示されている⁸⁾。13vPnCを接種したときの初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 $\mu\text{g/mL}$ に達した被験者の割合は、それぞれ97.7%~100.0%及び98.7%~100.0%であった。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG GMCは、それぞれ3.64 $\mu\text{g/mL}$ (血清型23F)~13.86 $\mu\text{g/mL}$ (血清型14)、2.48 $\mu\text{g/mL}$ (血清型3)~19.70 $\mu\text{g/mL}$ (血清型14)の範囲であった。

注11:保護者が電子日誌にて報告したもの。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。

13vPnC又は7vPnCの初回免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 $\mu\text{g/mL}$ に達した被験者の割合(%)

血清型	0.35 $\mu\text{g/mL}$ 以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)		抗体保有率の差 (%) (95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
共通血清型			
4	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.2, 2.1)
6B	97.7 (94.3, 99.4)	99.4 (96.9, 100.0)	-1.7 (-5.2, 1.1)
9V	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
14	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
18C	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.2)
19F	98.9 (96.0, 99.9)	96.6 (92.7, 98.7)	2.3 (-1.1, 6.3)
23F	97.7 (94.3, 99.4)	98.3 (95.1, 99.6)	-0.6 (-4.2, 2.9)
追加血清型			
1	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{b)}	3.4 (0.9, 7.3)
3	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 ^{b)}	2.9 (-0.2, 6.7)
5	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 ^{b)}	2.9 (-0.2, 6.7)
6A	98.3 (95.1, 99.6)	96.6 ^{b)}	1.7 (-1.9, 5.8)
7F	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{b)}	3.4 (0.9, 7.3)
19A	100.0 (97.9, 100.0)	96.6 ^{b)}	3.4 (1.0, 7.3)

CI:信頼区間

a:IgG抗体濃度が0.35 $\mu\text{g/mL}$ 以上に達した被験者の割合

b:7vPnC群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値(血清型19F 96.6%)を使用

13vPnC又は7vPnCの追加免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 $\mu\text{g/mL}$ に達した被験者の割合(%)

血清型	0.35 $\mu\text{g/mL}$ 以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)		抗体保有率の差 (%) (95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
共通血清型			
4	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
6B	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
9V	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
14	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
18C	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
19F	98.7 (95.5, 99.8)	99.4 (96.4, 100.0)	-0.6 (-3.9, 2.4)
23F	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.4)
追加血清型			
1	99.4 (96.5, 100.0)	99.4 ^{b)}	0.0 (-2.9, 3.0)
3	99.4 (96.5, 100.0)	99.4 ^{b)}	0.0 (-2.9, 3.0)
5	100.0 (97.7, 100.0)	99.4 ^{b)}	0.6 (-1.7, 3.6)
6A	100.0 (97.7, 100.0)	99.4 ^{b)}	0.6 (-1.7, 3.6)
7F	100.0 (97.7, 100.0)	99.4 ^{b)}	0.6 (-1.7, 3.6)
19A	100.0 (97.7, 100.0)	99.4 ^{b)}	0.6 (-1.7, 3.6)

CI:信頼区間

a:IgG抗体濃度が0.35 $\mu\text{g/mL}$ 以上に達した被験者の割合

b:7vPnC群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値(血清型19F 99.4%)を使用

17. 1.5 国内第Ⅲ相試験（単独接種）

生後2～6か月齢の健康乳幼児193例を対象に13vPnC 0.5mLを計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）皮下接種した⁹⁾。13vPnC接種後7日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注12)}は、1回目接種では139/186例（74.7%）、2回目接種では136/180例（75.6%）、3回目接種では123/174例（70.7%）、4回目接種では122/170例（71.8%）で認められ、主なものは、紅斑：1回目138/186例（74.2%）、2回目134/180例（74.4%）、3回目116/171例（67.8%）、4回目113/166例（68.1%）、腫脹：1回目83/176例（47.2%）、2回目93/173例（53.8%）、3回目89/165例（53.9%）、4回目93/163例（57.1%）であった。また、全身性の副反応^{注12)}は、1回目接種では119/182例（65.4%）、2回目接種では114/177例（64.4%）、3回目接種では93/162例（57.4%）、4回目接種では106/160例（66.3%）で認められ、主なものは、発熱（37.5℃以上）：1回目56/170例（32.9%）、2回目54/163例（33.1%）、3回目62/154例（40.3%）、4回目76/150例（50.7%）であった（承認時）。

免疫原性：初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35μg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.2%～100.0%及び98.9%～100.0%であった。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG GMCは、それぞれ2.57μg/mL（血清型23F）～14.69μg/mL（血清型14）、2.06μg/mL（血清型3）～16.33μg/mL（血清型14）の範囲であった。

注12：保護者が電子日誌にて報告したもの。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。

13vPnCを接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35μg/mLに達した被験者の割合（%）

血清型	初回免疫後	追加免疫後
	0.35μg/mL以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)	0.35μg/mL以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)
1	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
3	100.0 (97.9, 100.0)	99.4 (96.9, 100.0)
4	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
5	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
6A	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
6B	98.3 (95.1, 99.6)	100.0 (97.9, 100.0)
7F	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
9V	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
14	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
18C	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
19A	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
19F	97.2 (93.5, 99.1)	98.9 (96.0, 99.9)
23F	97.7 (94.3, 99.4)	98.9 (96.0, 99.9)

CI：信頼区間

a) IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンは、T細胞に依存しない免疫応答を惹起するが、乳幼児に対して十分な免疫原性を確保することは困難である。しかし、無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）等のキャリアたん白を結合した結合型ワクチンは、T細胞依存性抗原として機能するため免疫記憶が成立し、乳幼児及び成人において機能的かつ有効な抗体産生を促し、ブースター効果を誘導することが確認されている^{10～12)}。

22. 包装

1 シリンジ 0.5mL 1本

23. 主要文献

- 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A（厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課）
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016ywl.html>
- 社内資料：海外第Ⅲ相試験（オープン試験、HSCTを受けた者、6115A1-3003試験）
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験（非劣性試験、未接種者、B1851088試験）
[L20140228005]
- 社内資料：海外第Ⅲ相試験（非劣性試験 TIV併用、3008試験）
（2013年6月18日承認、CTD2.7.3.2.6.6） [L20140228007]
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96). 1997:1-18
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験（オープン試験、未接種者、B1851172試験）
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験（非劣性試験・同時接種、3024試験）
（2013年6月18日承認、CTD2.7.3.2.3.1） [L20130606059]
- World Health Organization Technical Report Series. 2005;927:92-98

- 社内資料：国内第Ⅲ相試験（オープン試験・単独接種、3003試験）
（2013年6月18日承認、CTD2.7.3.2.5.1） [L20130606060]
- Lindberg, A. A. et al.:Vaccine. 1999;17(Suppl.2):S28-S36
- Clutterbuck, E. A. et al.:J Infect Dis. 2012;205(9):1408-1416
- Jackson, L. A. et al.:Vaccine. 2013;31(35):3594-3602

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

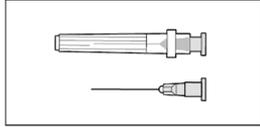
【プレベナー13 水性懸濁注の使用法】

この操作にあたっては、細菌等による汚染に十分注意すること。
また、接種液を他のシリンジ等に移し替えて使用してはならない。

①接種に使用する注射針^注を用意する。

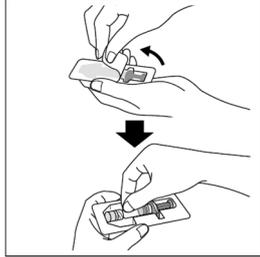
被接種者の体格を勘案し、適切な注射針を選択すること。(筋肉内注射については⑧の1)も参照)

注:本剤には注射針が添付されていない。



②プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

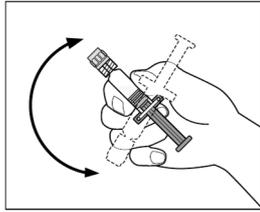
プリスター容器の開封側からフィルムをゆっくり引き上げ、開封する。製剤は、プリスター容器中央部、シリンジ胴体(バレル部)をつまんで取り出す。



③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

シリンジを上下に反転し均一な懸濁液とする。(気層を上下させるように転倒混和すること。混和後、沈殿がないことを確認すること。)

もし反転を繰り返しても沈殿物(塊)があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜる。



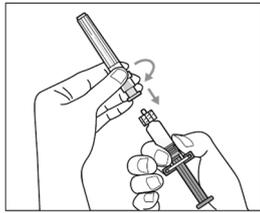
④シリンジキャップをはずす。

シリンジキャップをゆっくり時計と反対回りに回しながらシリンジ先端のルーアロックアダプターからはずす。(シリンジキャップをはずす際に、接種液が漏れないように注意すること。)



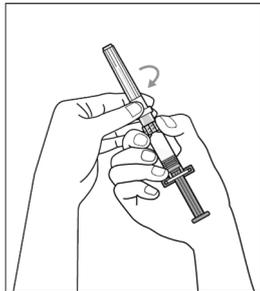
⑤注射針をシリンジに取り付ける。

シリンジのルーアロックアダプターの溝に沿って、使用する注射針を時計回りに回しながら、軽く取り付ける。(取り付けの際は、シリンジ先端に触れないように注意すること。)



⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

シリンジのルーアロックアダプターを保持し、注射針を時計回りに回すことで、注射針がしっかり取り付けられていることを確認する。(注射針の取り付けは、適切な強度で行うこと。強すぎると注射針の針基が破損、弱すぎるとシリンジへの接続が不十分となり、液漏れする場合がある。)

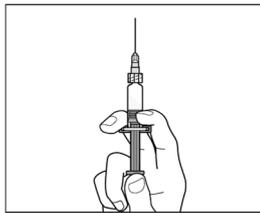


⑦接種直前に気泡を抜く。

均一に懸濁されているかを確認し、不十分な時は再度振り混ぜる。

それから、接種直前に気泡を上部に集めてからプランジャー(押子)をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

(注射針とシリンジの接続部からの液漏れの有無を確認する。)



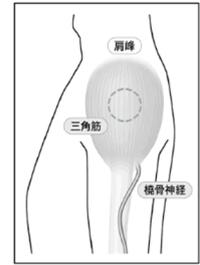
＜高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防＞
⑧筋肉内に接種する。

上腕三角筋部を完全に露出させる。皮膚面に垂直に針を刺し、上腕三角筋に筋肉内注射する。

上腕三角筋内に針が十分達するように刺入すること。

臀部には注射しないこと。
筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

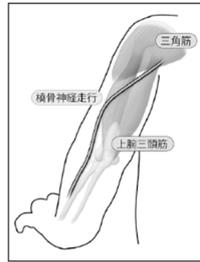
- 1) 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。



＜小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防＞

⑨皮下に接種する。

上腕伸側を完全に露出させる。皮膚をつまみ上げ、皮膚面に斜めに針を刺し、皮下注射する。



- ★調製時に液漏れが認められた場合は使用しないこと。
- ★接種後の注射針及びシリンジは、医療廃棄物として所定の方法に従い廃棄すること。
- ★注射針及びシリンジは被接種者ごとに取り換え、開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと。

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤
アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

ヒュミラ[®]皮下注20mg
シリンジ0.2mL

ヒュミラ[®]皮下注40mg
シリンジ0.4mL

ヒュミラ[®]皮下注80mg
シリンジ0.8mL

HUMIRA[®] SYRINGE

ヒュミラ[®]皮下注40mg
ペン0.4mL

ヒュミラ[®]皮下注80mg
ペン0.8mL

HUMIRA[®] PEN

日本標準商品分類番号

873999

	承認番号	販売開始年月
20mg/0.2mL	23000AMX00187000	2018年6月
40mg/0.4mL	22800AMX00410000	2016年11月
80mg/0.8mL	22800AMX00411000	2016年11月
40mg ペン	22900AMX00636000	2018年6月
80mg ペン	22900AMX00995000	2018年6月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

●登録商標

1. 警告

〈効能共通〉

- 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]
- 1.2 感染症
 - 1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
 - 1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]
- 1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う

患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照]

- 1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。[5.1、5.3、5.4、5.6-5.10、5.12参照]
〈関節リウマチを除く効能〉
- 1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。[5.2、5.4、5.6-5.10、5.12参照]
〈関節リウマチ〉
- 1.6 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。[5.1参照]
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
- 1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。[5.4参照]
〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉
- 1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。[5.12参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.5参照]
- 2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕[1.1、1.3、9.1.4、11.1.4参照]
- 2.5 うっ血性心不全の患者 [15.1.4参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヒュミラ皮下注		
	20mg	40mg	80mg

		シリンジ 0.2mL	シリンジ 0.4mL	ペン 0.4mL	シリンジ 0.8mL	ペン 0.8mL
有効成分・含量*		アダリムマブ（遺伝子組換え）				
		20mg	40mg		80mg	
添 加 剤 ※	D-マンニトール	8.4mg	16.8mg		33.6mg	
	ポリソルベート80	0.2mg	0.4mg		0.8mg	

※シリンジ又はペン1本中

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・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している。

3.2 製剤の性状

販 売 名	ヒュミラ皮下注（全製品共通）
剤 形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）
性 状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
pH	4.9～5.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○化膿性汗腺炎

既存治療で効果不十分な下記疾患

○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

○強直性脊椎炎

○腸管型ベーチェット病

○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ 0.2mL	40mgシリンジ 0.4mL	80mgシリンジ 0.8mL
関節リウマチ	—	○	○
化膿性汗腺炎	—	○	○
尋常性乾癬、関節症性乾癬、 膿疱性乾癬	—	○	○
強直性脊椎炎	—	○	○
多関節に活動性を有する若年 性特発性関節炎	○	○	—
腸管型ベーチェット病	—	○	○
クローン病	—	○	○
潰瘍性大腸炎	—	○	○
非感染性の中間部、後部又は汎 ぶどう膜炎	—	○	○

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早い

と予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。[1.4、1.6参照]

〈化膿性汗腺炎〉

5.2 切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。[1.5参照]

5.3 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[1.4、17.1.6-17.1.8参照]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

5.4 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。[1.4、1.5、1.7参照]

5.5 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

〈強直性脊椎炎〉

5.6 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4、1.5参照]

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.7 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。[1.4、1.5参照]

〈腸管型ベーチェット病〉

5.8 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4、1.5参照]

〈クローン病〉

5.9 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。[1.4、1.5参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.10 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること。国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。[1.4、1.5、17.1.20参照]

5.11 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

5.12 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4、1.5、1.8参照]

* 6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

〈強直性脊椎炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。

〈腸管型ベーチェット病〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

〈クローン病〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後に40mgを皮下注射する。初回投与3週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7.3 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

〈関節リウマチ〉

7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈化膿性汗腺炎〉

* 7.5 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

〈強直性脊椎炎〉

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

7.7 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7.8 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続

を慎重に再考すること。

〈腸管型ベーチェット病〉

7.9 12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

7.10 本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替を考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.11 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。[1.1、15.1.5参照]

8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロニン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照]

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3、11.1.8参照]

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。[9.5.2、9.7.1参照]

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.7 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。[11.1.3、15.1.3参照]

8.8 本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告さ

れている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。

- 8.9 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、化膿性汗腺炎13.3%、尋常性乾癬11.6%、膿疱性乾癬30.0%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎7.8%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。
- 8.11 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照]

(2) 結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

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

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.4、11.1.8参照]

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.5 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.6 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.7参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用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。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。[8.5参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16.8.1参照]

9.7 小児等

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[8.5参照]

9.7.2 4歳未満の幼児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

敗血症（0.3%）、肺炎（2.7%）等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 結核（0.3%）

結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3 ループス様症候群（0.1%）

[8.7、15.1.3参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.4参照]

11.1.5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。[2.3参照]

11.1.6 重篤な血液障害（頻度不明）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等)があらわれることがある。[9.1.5参照]

* 11.1.7 間質性肺炎 (0.8%)

肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明)

劇症肝炎、著しいAST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	不眠症、回轉性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害(錯覚を含む)、睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性)(16.2%)	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子(RF)増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)、単球数異常(百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンピン・アンチトロンピンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、APTT延長

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	-	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素(LDH)上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、糖尿病	血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	-
感覚器	-	結膜炎、眼の異常感、麦粒腫	難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器	-	高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(54.6%)、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質性肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、咯血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢	腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス、イレウス	胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、脾臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、癒痕ヘルニア、単径ヘルニア、胃酸過多、脾腫大、急性脾炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹、そう痒症、湿疹、白癬感染	紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚真菌感染、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡、爪囲炎	皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿疱疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘンッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性癬痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎、苔癬様皮膚反応
筋骨格系	-	背部痛、関節痛	骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、単径部腫瘍、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊柱管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頸部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、臀部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頸部腫瘤、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系	-	-	甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状	甲状腺障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
泌尿器・生殖器	-	血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、膣分泌物、尿pH上昇、陰嚢水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、膣腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^(注) (紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等) (25.2%)	-	-	-

注) 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
- 14.1.2 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等の部位)には注射しないこと。
- 14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。
- 14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- 15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- 15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体 (ANA) 陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3参照]
- 15.1.4 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]
- 15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験 (曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年以上) において、リンパ腫の発現率は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者 (特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者) では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた^{1)~10)}。[1.1、8.2参照]
- 15.2 非臨床使用に基づく情報
- 15.2.1 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

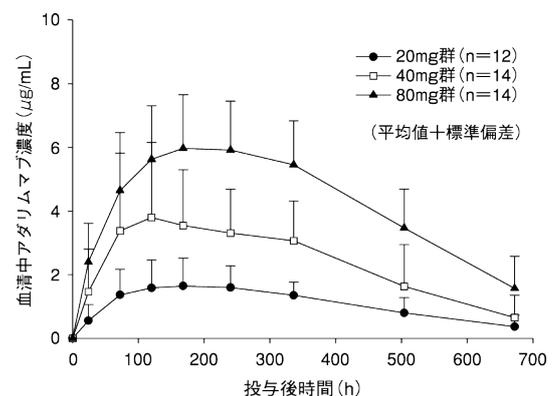
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

<関節リウマチ>

16.1.1 単回投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg、40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20mg~80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた (日本人データ)。



	20mg群	40mg群	80mg群
C _{max} (µg/mL)	1.805 ± 0.833 (n=12)	4.265 ± 2.411 (n=14)	6.390 ± 1.504 (n=14)
T _{max} (h)	206 ± 92 (n=12)	204 ± 82 (n=14)	210 ± 85 (n=14)
AUC _{0-336h} (µg · h/mL)	465.8 ± 217.8 (n=12)	1039.1 ± 530.7 (n=14)	1697.2 ± 455.8 (n=14)

AUC _{0-67h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	740.0 ± 324.7 (n=12)	1620.8 ± 814.9 (n=14)	2864.1 ± 735.4 (n=14)
t _{1/2} (h)	339.3 ± 186.6 (n=7)	298.0 ± 88.9 (n=9)	265.6 ± 64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0 ± 6.2 (n=7)	22.1 ± 13.9 (n=9)	24.1 ± 8.7 (n=9)

(平均値±標準偏差)

健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのC_{max}及びT_{max}は、それぞれ4.7 ± 1.6 $\mu\text{g/mL}$ 及び131 ± 56時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率(平均値)は64%であった(外国人データ)。

16.1.2 反復投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3 $\mu\text{g/mL}$ であった(メトトレキサート非併用時)。20mg、40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した(日本人データ)。

〈化膿性汗腺炎〉

* 16.1.3 反復投与

化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16~18 $\mu\text{g/mL}$ であった。80mg隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約13~14 $\mu\text{g/mL}$ であった(日本人データ)。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

16.1.4 反復投与

乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4 $\mu\text{g/mL}$ であった(日本人データ)。

〈強直性脊椎炎〉

16.1.5 反復投与

強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約12 $\mu\text{g/mL}$ 、メトトレキサート非併用時で約8 $\mu\text{g/mL}$ であった(日本人データ)。

〈若年性特発性関節炎〉

16.1.6 反復投与

若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7~10 $\mu\text{g/mL}$ であった(日本人データ)。

〈腸管型ベーチェット病〉

16.1.7 反復投与

腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9 $\mu\text{g/mL}$ であった(日本人データ)。

〈クローン病〉

16.1.8 反復投与

クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約12 $\mu\text{g/mL}$ 、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5~7 $\mu\text{g/mL}$ であった。

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者(ベースライントラフ濃度:約3 $\mu\text{g/mL}$)にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7~9 $\mu\text{g/mL}$ であった(日本人データ)。

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.9 反復投与

日本人潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6~9 $\mu\text{g/mL}$ であった(日本人データ)。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

16.1.10 反復投与

非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8 $\mu\text{g/mL}$ であった(日本人データ)。

16.3 分布

関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31~96%の範囲であった(外国人データ)。

16.4 代謝

アダリムマブは、ヒトIgG₁骨格を持つ抗体であることから、他

の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。

16.5 排泄

サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

16.8 その他

16.8.1 乳汁中移行

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は、投与6日後に最高値(31ng/mL)を示した¹¹⁾(外国人データ)。[9.6参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者352例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後のACR20改善基準(ACR20)は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹²⁾。

表1: 24週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	13.8% (12/87例)	44.0% [§] (40/91例)	50.6% [§] (44/87例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

安全性評価対象265例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA抗体陽性各54例(20.4%)、鼻咽頭炎42例(15.8%)、抗核抗体陽性33例(12.5%)、注射部位そう痒感19例(7.2%)等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(関節破壊の進展防止)

過去にメトトレキサート(以下、「MTX」)又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者334例を対象とし、基礎治療薬としてMTXを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコアmodified Total Sharp Score(以下、「mTSS」)で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく、関節破壊の進展防止効果が確認された¹³⁾。

表2: mTSS変化量

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン(平均値)	13.76	14.22
26週時の変化量(平均値)	2.38 ± 3.195	1.48 ± 6.065 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

また、26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表3: 26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ACR20	56.4% (92/163例)	75.4% [§] (129/171例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象171例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例(15.2%)、肝機能異常14例(8.2%)、ALT増加13例(7.6%)、AST増加11例(6.4%)、注射部位反応、発疹各10例(5.8%)等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者544例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹⁴⁾。

表4: 26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19.1% (21/110例)	46.0% [§] (52/113例)	53.4% [§] (55/103例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

安全性評価対象434例における主な有害事象は、頭痛87例(20.0%)、鼻炎75例(17.3%)、発疹68例(15.7%)、注射部位反応46例(10.6%)、そう痒症41例(9.4%)等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験(関節破壊の進展防止、過去にMTXの使用経験がない患者)

過去にMTXの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者799例を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア(mTSS)で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)、関節破壊の進展防止効果が確認された¹⁾。

表5：mTSS変化量（MTX使用経験のない患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21.8	18.1	18.8
52週時の変化量（平均値）	5.7±12.7	1.3±6.5 [§]	3.0±11.2

[§]p<0.001 対MTX併用 プラセボ群

本剤単独投与群274例における主な有害事象は、鼻咽頭炎61例（22.3%）、頭痛56例（20.4%）、悪心46例（16.8%）、関節炎増悪41例（15.0%）、上気道感染23例（8.4%）等であった。MTX併用群268例における主な有害事象は、鼻咽頭炎82例（30.6%）、頭痛53例（19.8%）、上気道感染50例（18.7%）、悪心45例（16.8%）、関節炎増悪21例（7.8%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、MTX効果不十分の患者）

MTX効果不十分の関節リウマチ患者619例を対象とした、MTX併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された²⁾。

表6：mTSS変化量（MTXで効果不十分患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	66.4	72.1
52週時の変化量（平均値）	2.7±6.8	0.1±4.8 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

本剤投与群419例における主な有害事象は、上気道感染82例（19.6%）、注射部位疼痛74例（17.7%）、鼻炎71例（16.9%）、副鼻腔炎64例（15.3%）、頭痛55例（13.1%）、悪心45例（10.7%）、下痢43例（10.3%）、発疹42例（10.0%）、尿路感染38例（9.1%）等であった。

〈化膿性汗腺炎〉

* 17.1.6 国内第Ⅲ相試験

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象^{注)}とした非盲検試験における投与12週後にHidradenitis Suppurativa Clinical Response（以下、「HiSCR」、ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される）を達成した被験者の割合は86.7%（13/15例）であった。投与52週以降で80mg隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与77～113週）において、切り替え時のHiSCR達成率は66.7%（4/6例）であり、80mg隔週投与切り替え後12週時も66.7%（4/6例）で維持されていた。[5.3、7.5参照]

安全性評価対象15例における主な有害事象は、上咽頭炎5例（33.3%）、インフルエンザ4例（26.7%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅰ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象^{注)}としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹⁵⁾。[5.3参照]

表7：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	26.0% (40/154例)	41.8% [§] (64/153例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

安全性評価対象153例の主な有害事象は、汗腺炎14例（9.2%）、頭痛14例（9.2%）、鼻咽頭炎9例（5.9%）、上気道感染5例（3.3%）、尿路感染5例（3.3%）等であった。

^{注)}6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し（海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され）、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ（1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘢痕形成を伴う）又はⅢ（多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する）であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない（海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない）、等の条件を満たす患者。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅱ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象^{注)}としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹⁵⁾。[5.3参照]

表8：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	27.6% (45/163例)	58.9% [§] (96/163例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象163例の主な有害事象は、頭痛21例（12.9%）、鼻咽頭炎9例（5.5%）、下痢9例（5.5%）、上気道感染8例（4.9%）等であった。

^{注)}6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し（海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され）、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ（1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘢痕形成を伴う）又はⅢ（多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する）であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない（海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない）、等の条件を満たす患者。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（尋常性乾癬）

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）169例を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹⁶⁾。

表9：16週後のPASI75反応率

	プラセボ	40mg	40mg+L ^a	80mg
PASI75	4.3% (2/46例)	57.9% [§] (22/38例)	62.8% [§] (27/43例)	81.0% [§] (34/42例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

安全性評価対象123例における主な有害事象は、鼻咽頭炎45例（36.6%）、血中トリグリセリド増加24例（19.5%）、血中CK増加17例（13.8%）、注射部位紅斑、血中尿酸増加各16例（13.0%）等であった。

17.1.10 国内第Ⅲ相試験（膿疱性乾癬）

既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者10例を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は70.0%（7/10例）であった¹⁷⁾。

主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各3例（30.0%）等であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（関節症性乾癬）（参考）

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）313例を対象とした24週間投与プラセボ対照二重盲検試験における12週後のACR20を下表に示す（患者の約50%はMTXを併用）。本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた¹⁸⁾。

表10：12週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14.2% (23/162例)	57.6% [§] (87/151例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

また、24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった。

表11：24週後のmTSS変化量

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	19.0	22.6
24週時の変化量（平均値）	1.6±7.50	1.0±8.62 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象151例における主な有害事象は、上気道感染19例（12.6%）、鼻咽頭炎15例（9.9%）、注射部位反応10例（6.6%）、頭痛9例（6.0%）、高血圧8例（5.3%）等であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者41例を対象とした非盲検試験における投与12週後

の改善率（ASAS（Assessment of Spondylo Arthritis international Society）20）は、40mg隔週投与で73.2%（30/41例）を示した^{19）}。

主な有害事象は、感染症19例（46.3%）、肝機能障害11例（26.8%）、注射部位反応6例（14.6%）等であった。

17.1.13 海外第Ⅲ相試験

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）315例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS 20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた^{3）}。

表12：12週後のASAS20反応率

	プラセボ	40mg隔週
ASAS20	20.6% (22/107例)	58.2% [§] (121/208例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象208例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（12.5%）、頭痛20例（9.6%）等であった。

〈若年性特発性関節炎〉

17.1.14 国内第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者25例を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例90.0%（18/20例）、非併用例100%（5/5例）、全体では92.0%（23/25例）を示した^{20）}。

主な有害事象は、鼻咽頭炎7例（28.0%）、発疹、発熱各4例（16.0%）等であった。

17.1.15 海外第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者171例を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例94.1%（80/85例）、非併用例74.4%（64/86例）、全体では84.2%（144/171例）を示した。

また、非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった^{21）}。

表13：48週までの疾患再燃率

	プラセボ	本剤	プラセボ+MTX	本剤+MTX
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3% [§] (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8% [§] (14/38例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

16週後（安全性評価対象171例）の主な有害事象は、注射部位疼痛32例（18.7%）、注射部位反応27例（15.8%）、注射部位灼熱感17例（9.9%）、頭痛16例（9.4%）、上気道感染15例（8.8%）等であった。48週後（安全性評価対象68例）の主な有害事象は、注射部位疼痛、ウイルス感染各12例（17.6%）、上気道感染11例（16.2%）、注射部位反応10例（14.7%）、挫傷9例（13.2%）等であった。

〈腸管型ベーチェット病〉

17.1.16 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者20例を対象^{註）}とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率（消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下（著明改善、完全寛解）となった被験者の割合）は、45.0%（9/20例）を示した^{22）}。

主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（45.0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽各3例（15.0%）であった。

^{註）}厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型、不全型又は疑いと診断され、回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた。

〈クローン病〉

17.1.17 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1) 導入療法

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）90例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった^{23）}。

表14：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率		

寛解率	13.0% (3/23例)	33.3% (11/33例)
安全性評価対象67例における主な有害事象（4週後）は、注射部位反応、上気道感染各4例（6.0%）等であった。		

(2) 維持療法

導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値70以上減少）を示したクローン病患者82例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった^{23）}。

表15：52週後の寛解率

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9.1% (2/22例)	38.1% (8/21例)

安全性評価対象25例における主な有害事象（52週後）は、鼻咽頭炎14例（56.0%）、鼻漏4例（16.0%）、クローン病、齲歯各3例（12.0%）等であった。

17.1.18 国内第Ⅲ相試験

増量投与

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者28例を対象とした非盲検試験において、本剤増量投与によるCR-50（CDAI値が50以上減少）は8週後で75%（21/28例）であった。

主な有害事象は、鼻咽頭炎13例（46.4%）、クローン病、発疹各4例（14.3%）等であった。

17.1.19 海外試験

(1) 導入療法（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）299例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた^{9）}。

表16：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	12.2% (9/74例)	35.5% [§] (27/76例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象225例における主な有害事象は、注射部位灼熱感30例（13.3%）、悪心17例（7.6%）、注射部位反応、頭痛各14例（6.2%）、注射部位疼痛13例（5.8%）等であった。

(2) 導入療法（海外第Ⅲ相試験）

インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）325例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す。

4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた^{24）}。

表17：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	7.2% (12/166例)	21.4% [§] (34/159例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象159例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各9例（5.7%）、頭痛、注射部位刺激感各8例（5.0%）等であった。

(3) 維持療法（海外第Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）854例に導入療法（初回80mg、2週後40mg）を行い、4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた^{4）}。

表18：26週後及び56週後の寛解率

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17.1% (29/170例)
	56週	11.8% (20/170例)
		39.5% [§] (68/172例)
		36.0% [§] (62/172例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

導入療法期間（854例）における主な有害事象は、頭痛51例（6.0%）、悪心45例（5.3%）等であった。二重盲検期間（40mg隔週群260例）における主な有害事象はクローン病51例（19.6%）、鼻咽頭炎29例（11.2%）、関節痛27例（10.4%）等であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.20 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 (Mayoスコア6~12、内視鏡検査サブスコア2~3、抗TNF製剤未治療) 273例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率 (主要評価項目) は、8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52週後では、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8週後における改善率^{注)} (副次評価項目) は、プラセボ群35% (34/96例)、160mg (初回) /80mg (2週後) 群で50% (45/90例) であり、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった²⁵⁾。[5. 10参照]

^{注)} Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少、かつ、直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少。

表19: 8週後及び52週後の寛解率

		プラセボ	160mg (初回) /80mg (2週後)
寛解率 ^{a)} (主要評価項目)	8週	11.5% (11/96例)	10.0% (9/90例)
	52週 ^{b)}	7.3% (7/96例)	20.0% (18/90例)

a: Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

b: 8週以降、効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ、移行例は非寛解とされた。

安全性評価対象177例における主な有害事象 (52週後) は、感染症76例 (42.9%)、注射部位反応18例 (10.2%) 等であった。

17. 1. 21 海外第Ⅲ相試験

(1) 導入療法

抗TNF製剤未治療で、他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 (Mayoスコア6~12、内視鏡検査サブスコア2~3) を対象^{注)} としてプラセボ対照二重盲検比較試験 (576例) における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた²⁶⁾。

表20: 8週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率 ^{a)} (8週)	9.2% (12/130例)	18.5% [§] (24/130例)

[§] p<0.05 対プラセボ群

a: Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

160/80mg導入群223例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎13例 (5.8%)、疲労9例 (4.0%)、頭痛7例 (3.1%)、鼻咽頭炎6例 (2.7%) であった。

(2) 導入及び維持療法

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者518例 (Mayoスコア6~12、内視鏡検査サブスコア2~3) を対象^{注)} としてプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた²⁷⁾。

^{注)} 抗TNF製剤で効果が消失した (二次無効) 又は不耐患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった (一次無効) 患者は除外された。

表21: 8週後及び52週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率 ^{a)} (8週)	9.3% (23/246例)	16.5% [§] (41/248例)
寛解率 ^{a)} (52週)	8.5% (21/246例)	17.3% [§] (43/248例)

[§] p<0.05 対プラセボ群

a: Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

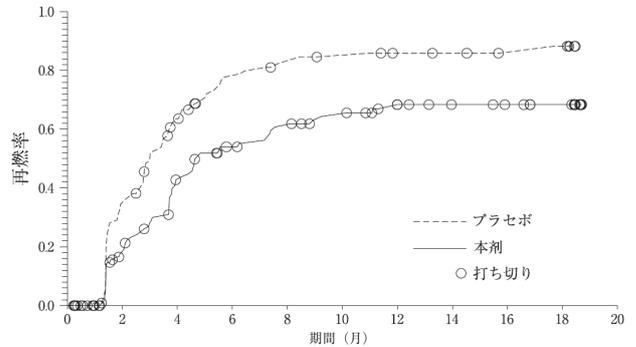
二重盲検期間における安全性評価対象257例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎58例 (22.6%)、鼻咽頭炎45例 (17.5%)、頭痛22例 (8.6%)、腹痛、関節痛各20例 (7.8%) 等であった。

<非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎>

第Ⅲ相試験 (日本人を含む国際共同試験)

17. 1. 22 活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中 (プレドニゾロン換算10~60mg/日) に再燃した活動性ぶどう膜炎患者233例 (うち日本人16例) を対象として、経口ステロイドの負荷投与により疾患活動を抑えた後に、経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間 (月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線 (全体集団、ITT集団)

表22: 投与6週以降の再燃^{a)} までの期間 (ITT集団)

		本剤	プラセボ
全体集団 (233例)	再燃までの期間の中央値 (月)	4.8	3.0
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.56 [0.40, 0.76]	
	p値 ^{b)}	<0.001	
日本人部分集団 (16例)	再燃までの期間の中央値 (月)	2.4	2.8
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.20 [0.41, 3.54]	

a): ①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

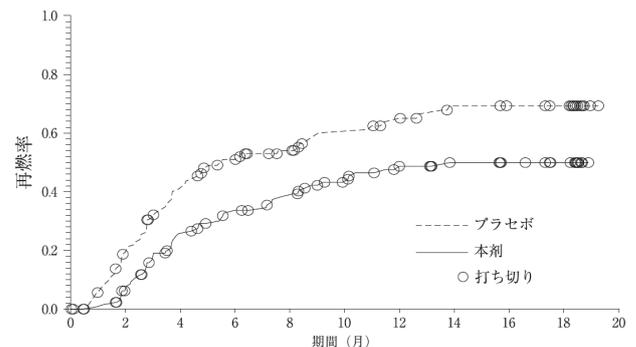
b): 投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c): 投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例 (17.6%)、頭痛13例 (10.9%)、疲労、ぶどう膜炎各12例 (10.1%) 等であった。

17. 1. 23 非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイド治療 (プレドニゾロン換算10~35mg/日) により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例 (うち日本人32例) を対象として、試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間 (月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線 (全体集団、ITT集団)

表23: 投与2週以降の再燃^{a)} までの期間 (ITT集団)

		本剤	プラセボ
全体集団 (258例)	再燃までの期間の中央値 (月)	推定不能	5.6
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.52 [0.37, 0.74]	
	p値 ^{b)}	<0.001	
日本人部分集団	再燃までの期間の中央値 (月)	2.9	2.1

(32例)	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	0.45 [0.20, 1.03]	
-------	-------------------------------	-------------------	--

- a) : ①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
- b) : 投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
- c) : 投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル
日本人併合の安全性評価対象131例における主な有害事象は、関節痛28例 (21.4%)、鼻咽頭炎23例 (17.6%)、頭痛17例 (13.0%)、疲労14例 (10.7%) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アダリムマブはTNFに特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する。

18.2 抗TNF作用

18.2.1 アダリムマブはTNF α に選択的に結合し、以下の作用を示した (*in vitro*)。

- ・ヒトTNF α に対して高い親和性を示した。
- ・TNF α 受容体 (TNF R I 及びTNF R II) に対するTNF α の結合を阻害した (IC₅₀値: 1.26~1.47 $\times 10^{-9}$ mol/L)。
- ・L929細胞に対するヒトTNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した (IC₅₀値: 1.4~3.5 $\times 10^{-11}$ mol/L)。

18.2.2 アダリムマブはヒトTNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した²⁸⁾ (*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: アダリムマブ (遺伝子組換え)

(Adalimumab (Genetical Recombination)) [JAN]

分子量: 約148,000

本質: ヒト抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるIgG₁の重鎖 (γ 1鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅; 分子量: 49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているもの C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅; 分子量: 49,190.78を含む) からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基 (C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆; 分子量: 23,407.82) からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

〈腸管型ベーチェット病〉

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蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤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

〈ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL〉

シリンジ×1本 (ゲージ: 29G)

〈ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL〉

シリンジ×1本 (ゲージ: 29G)

〈ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL〉

シリンジ×1本 (ゲージ: 29G)

〈ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL〉

ペン×1本 (ゲージ: 29G)

〈ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL〉

ペン×1本 (ゲージ: 29G)

23. 主要文献

文献請求番号

- 1) Breedveld FC, et al.: Arthritis Rheum. 2006; 54: 26-37
HUR-0005
- 2) Keystone EC, et al.: Arthritis Rheum. 2004; 50: 1400-1411
HUR-0004
- 3) van der Heijde D, et al.: Arthritis Rheum. 2006; 54: 2136-2146
HUR-0008
- 4) Colombel JF, et al.: Gastroenterology 2007; 132: 52-65
HUR-0011
- 5) Weinblatt ME, et al.: Arthritis Rheum. 2003; 48: 35-45
HUR-0002
- 6) Furst DE, et al.: J. Rheumatol. 2003; 30: 2563-2571
HUR-0003
- 7) Gladman DD, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2007; 66: 163-168
HUR-0006
- 8) Gladman DD, et al.: Arthritis Rheum. 2007; 56: 476-488
HUR-0007
- 9) Hanauer SB, et al.: Gastroenterology 2006; 130: 323-333
HUR-0009
- 10) Sandborn WJ, et al.: Gut 2007; 56: 1232-1239
HUR-0010
- 11) Ben-Horin S, et al.: Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 8: 475-476
HUR-1559
- 12) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators: Mod. Rheumatol. 2008; 18: 252-262
HUR-0013
- 13) Takeuchi T, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2014; 73: 536-543
HUR-1588
- 14) van de Putte LBA, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 508-516
HUR-0001
- 15) Kimball AB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375: 422-434
HUR-1284
- 16) Asahina A, et al.: J. Dermatol. 2010; 37: 299-310
HUR-0259
- 17) Morita A, et al.: J. Dermatol. 2018; 45: 1371-1380
HUR-1623
- 18) Mease PJ, et al.: Arthritis Rheum. 2005; 52: 3279-3289
HUR-0148
- 19) Kobayashi S, et al.: Mod Rheumatol. 2012; 22: 589-597
HUR-1594
- 20) Imagawa T, et al.: Clin. Rheumatol. 2012; 31: 1713-1721
HUR-1595
- 21) Lovell DJ, et al.: N. Engl. J. Med. 2008; 359: 810-820
HUR-0050
- 22) Tanida S, et al.: Clinical Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 940-948
HUR-1175
- 23) Watanabe M, et al.: J. Crohns Colitis 2012; 6: 160-173
HUR-0443
- 24) Sandborn WJ, et al.: Ann. Intern. Med. 2007; 146: 829-838
HUR-0055
- 25) Suzuki Y, et al.: J Gastroenterol. 2014; 49: 283-294
HUR-1074
- 26) Reinisch W, et al.: Gut 2011; 60: 780-787
HUR-0477
- 27) Sandborn WJ, et al.: Gastroenterology 2012; 142: 257-265
HUR-0479
- 28) Salfeld J, et al.: Arthritis Rheum. 1998; 41: S57
HUR-0016

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

26.2 販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4-6-10

26.3 プロモーション提携

EA ファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目 1 番 1 号