

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会

〔記者配付用資料〕

- 資料 1 医薬品ベオビュ硝子体内注射用キット120 mg/mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 2 医薬品ロケルマ懸濁用散分包5 g及び同懸濁用散分包10 gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 3 医薬品メラトベル顆粒小児用0.2%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 4 医薬品ラソーダ錠20 mg、同錠40 mg、同錠60 mg及び同錠80 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 5 医薬品ビルテプソ点滴静注250 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 6 医薬品カボメティクス錠20 mg及び同錠60 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 7 生物学的製剤基準の一部改正について
- 資料 8 医薬品ベレキシブル錠80 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 9 医薬品エンハーツ点滴静注用100 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 10 医薬品ステボロニン点滴静注バッグ9000 mg/300 mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 11 医薬品テプミコ錠250 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 12 医薬品ボンベンディ静注用1300の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 13 希少疾病用医薬品の指定について
Fostamatinib Inebilizumab RO7234292 PTC124 ミダゾラム フェニル酢酸ナトリウム・安息香酸ナトリウム中心静脈投与用製剤 オファツムマブ（遺伝子組換え） Vestronidase alfa イデュルスルファーズ ベータ（遺伝子組換え）脳室内投与用製剤 レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム リツキシマブ（遺伝子組換え） リツキシマブ（遺伝子組換え） アレムツズマブ（遺伝子組換え） オラパリブ

- 資料 14 医薬品モディオダール錠100 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 15 医薬品バクスミ一点鼻粉末剤3 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 16 医薬品インスリン リスプロBS注ソロスター HU「サノフィ」、同注カート HU「サノフィ」及び同注100単位/mL HU「サノフィ」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 17-1 医薬品ステラール点滴静注130 mg及び同皮下注45 mgシリンジの製造
17-2 販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 18 医薬品ルムジェブ注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペンHD、及び同注100単位/mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 19 医薬品ソリクア配合注ソロスターの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 20 医薬品オキシコンチンTR錠5 mg、同TR錠10 mg、同TR錠20 mg及び同TR錠40 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 21 医薬品アイラミド配合懸濁性点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 22 医薬品アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL及び同硝子体内注射用キット40 mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 23 医薬品キャブピリン配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 24 医薬品レブラミドカプセル2.5 mg及び同カプセル5 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 25 医薬品アレセンサカプセル150 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 26 医薬品ロズリートレカプセル100 mg及び同カプセル200 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 27 医薬品ピリヴィジェン10 %点滴静注5 g/50 mL、同10 %点滴静注10 g/100 mL及び同10 %点滴静注20 g/200 mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 資料 28 医薬品オニバド点滴静注43 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 資料 29 医薬品デュピクセント皮下注300 mgシリンジの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

貯法：2～8℃で保存

眼科用VEGF^注 阻害剤

有効期間：18ヵ月

(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体一本鎖Fv断片)
プロルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

承認番号

販売開始

-

ベオビュ。硝子体内注射用キット120mg/mL**Beovu. kit for intravitreal injection 120mg/mL**

剤薬、処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

注) VEGF：VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR（血管内皮増殖因子）

NOVARTIS

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ベオビュ。硝子体内注射用キット120mg/mL		
有効成分	1キット（0.165mL）中の含有量：プロルシズマブ（遺伝子組換え）	19.8mg	
	1回の投与量である0.05mL中の含有量：プロルシズマブ（遺伝子組換え）	6mg	
添加剤 （1キット中）	精製白糖	9.6mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	0.43mg ^注	
	ポリソルベート80	0.03mg	
	その他、pH調節剤を含有する。		

注) クエン酸ナトリウム水和物の量は、クエン酸ナトリウム水和物とクエン酸水和物の合計量である。

3.2 製剤の性状

販売名	ベオビュ。硝子体内注射用キット120mg/mL
性状	無色～微黄褐色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	7.0～7.4
浸透圧	240～340mOsm/kg

4. 効能又は効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

プロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を4週ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。
- 7.2 維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。〔17.1.1、17.1.2参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

- 8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うこと。

- 8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）

- 8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。

- 8.3.3 眼内炎及び網膜剥離等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。〔11.1.1参照〕

- 8.4 硝子体内注射により眼圧が一過性に上昇することがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、眼圧及び視神経乳頭血流を適切に観察及び管理すること。〔9.1.1参照〕

- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に視覚障害があらわれることがあるため、視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

- 8.6 定期的に有効性を評価し、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与を継続しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者**

〔8.4参照〕

9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

〔11.1.2、15.1.1参照〕

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与中止後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.5 妊婦妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（3又は6mg/眼を妊娠20日から分娩まで4週間に1回、片眼に硝子体内投与）において、プロルシズマブの胎児への移行は確認されず、妊娠及び分娩、胚胎児発生、出生児の出生、成長、出生後発達に影響は認められなかった¹⁾。**9.6 授乳婦**治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物の乳汁中にプロルシズマブは検出されなかった¹⁾。**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。

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 眼障害

眼内炎（0.7%）、眼内炎症（ぶどう膜炎等）（3.2%）、網膜色素上皮裂孔（1.1%）、網膜剥離（0.3%）及び網膜裂孔（0.8%）、並びに網膜動脈閉塞（0.4%）があらわれることがある。[8.3.3、15.1.2参照]

11.1.2 動脈血栓塞栓症

脳卒中（0.1%）及び心筋虚血（頻度不明）があらわれることがある。[9.1.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
眼障害	結膜出血	眼痛、硝子体浮遊物、眼圧上昇、硝子体剥離、霧視	白内障、眼の異常感、虹彩炎、角膜擦過傷、前房の炎症、失明、結膜充血、涙液増加、網膜出血、視力低下、前房のフレア、硝子体炎、虹彩毛様体炎、点状角膜炎、硝子体出血、角膜浮腫、結膜炎	網膜色素上皮剥離
免疫系障害	—	—	過敏症（痒疹、発疹、そう痒症、紅斑）	—

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

過量投与が起こった際には眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態で室温で保存できるが、室温で保存した時間が24時間を超えないように使用すること。
- 14.1.2 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。
- 14.1.3 プリスター包装内は滅菌されているため、使用直前まで開封しないこと。
- 14.1.4 プリスター包装又はプレフィルドシリンジが破損、又は期限切れの場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。
- 14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。
- 14.2.3 1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

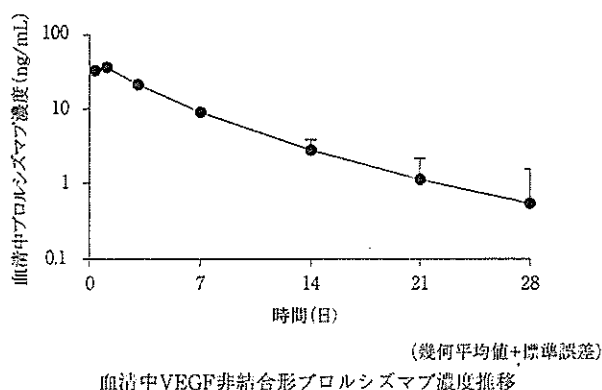
15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（脳卒中、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で1.2%（9/730例）であった。[9.1.2、11.1.2参照]

15.1.2 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤投与前における抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は35%～52%であった。本剤の88週間投与後における薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は23%～25%であった。本剤の安全性における抗プロルシズマブ抗体発現の臨床的意義は明らかではないものの、薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人及び外国人加齢黄斑変性患者に本剤6mgを単回硝子体内投与したとき、血清中VEGF非結合形プロルシズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、本剤6mgを4週ごとに3回投与したとき、血清中VEGF非結合形プロルシズマブ濃度の累積は認められなかった²⁾。



血清中VEGF非結合形プロルシズマブの薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUCinf (hr·ng/mL)	T1/2 (hr)
6mg (n=25)	49.0 (1.21)	21.7 (5.05-73.0)	6000 (1.22)*	103 (52.5)*

Tmaxは中央値（範囲）、T1/2は調和平均値（標準偏差）、その他は幾何平均値（標準誤差）、*：n=24

16.4 代謝

プロルシズマブはモノクローナル抗体フラグメントであり、ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる³⁾。

16.5 排泄

プロルシズマブは、VEGFへの結合により標的介在性の消失を示すとともに、腎排泄及び代謝により消失すると考えられる。

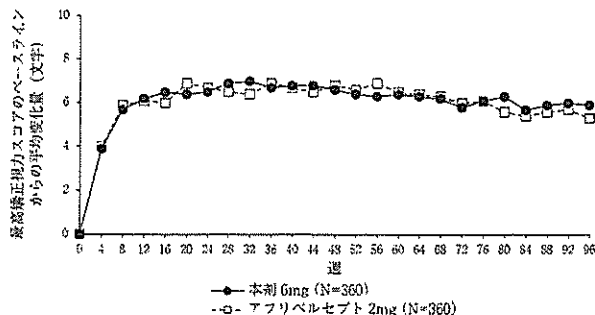
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（C001試験）

滲出型加齢黄斑変性患者720例（日本人113例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重盲検比較試験を実施した。本剤6mg又はアフリベルセプト2mgを導入期として4週毎に3回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に96週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価⁴⁾に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与48週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群（360例）は6.6±0.71文字、アフリベルセプト投与群（360例）は6.8±0.71文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.1文字～1.8文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.0001、分散分析）。なお、本剤投与群では、56%の患者が48週目まで、45%の患者が96週目まで12週毎の投与を継続した。本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用は、結膜出血7.2%（26/360例）であった。また、眼内炎症（虹彩炎、ぶどう膜炎等）の日本人集団での発現頻度は11.7%（7/60例）、外国人集団での発現頻度は4.7%（14/300例）であった⁴⁻⁶⁾。[7.2参照]

注）疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液（網膜内/網膜下、網膜色素上皮下）を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。



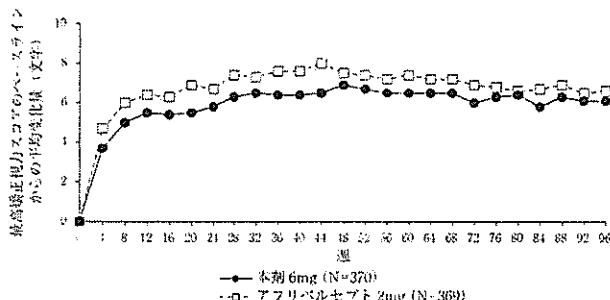
C001試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (C002試験)

滲出型加齢黄斑変性患者739例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重盲検比較試験を実施した。本剤6mg又はアフリベルセプト2mgを導入期として4週毎に3回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に96週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価^[9]に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与48週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤投与群(370例)は 6.9 ± 0.61 文字、アフリベルセプト投与群(369例)は 7.6 ± 0.61 文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.4文字~1.0文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値(-4文字)を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された($p < 0.0001$ 、分散分析)。なお、本剤投与群では、51%の患者が48週目まで、39%の患者が96週目まで12週毎の投与を継続した。

本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用はなかった^[4,5,7]。[7.2参照]

注) 疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液(網膜内/網膜下、網膜色素上皮下)を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。



C002試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プロルシズマブ(遺伝子組換え)は、分子量が約26kDaのヒト化一本鎖抗体フラグメントで、眼の病的血管新生や血管漏出に重要な役割を果たすVEGF-Aを阻害することで、滲出型加齢黄斑変性に対して治療効果を発揮する。

18.2 VEGF-Aに対する阻害作用

プロルシズマブ(遺伝子組換え)は、VEGF-Aのアイソフォーム(VEGF₁₂₁、VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅)に対して高い結合親和性を示し、VEGF-AとVEGF受容体(VEGFR1及びVEGFR2)の結合を阻害した^[8,9]。プロルシズマブ(遺伝子組換え)は、VEGF-Aによって誘発された血管内皮細胞の増殖を抑制した^[10](*in vitro*)。

18.3 動物モデルにおける作用

プロルシズマブ(遺伝子組換え)は、ラット酸素誘発網膜症モデル及びマウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて、病的血管新生の形成を阻害した^[11,12]。また、ラットVEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおいて、血管透過性の亢進を抑制した^[13](*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

プロルシズマブ(遺伝子組換え)

Brolucizumab (Genetical Recombination)

本質

プロルシズマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体(scFv)であり、2-111番目はヒト化抗ヒト血管内皮増殖因子(VEGF)モノクローナル抗体のL鎖の可変領域、133-252番目はヒト化抗ヒトVEGFモノクローナル抗体のH鎖の可変領域からなる。プロルシズマブは、252個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

20. 取扱い上の注意

遮光のため外箱のまま保存すること。

22. 包装

1キット

23. 主要文献

- 社内資料：カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験(CTD2.6.6-6.1) [20200025]
- 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(E003試験)(CTD2.7.6-2.3.1) [20200020]
- 社内資料：全試験を通しての結果の比較と解析：薬物動態(CTD2.7.2.-3.1) [20200026]
- 社内資料：有効性に関する概観評価(CTD2.5-4.3.3) [20200027]
- 社内資料：全有効性試験結果の比較検討(CTD2.7.3-3.2) [20200028]
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(C001試験)(CTD2.7.6-4.1.1) [20200011]
- 社内資料：海外第Ⅲ相試験(C002試験)(CTD2.7.6-4.1.2) [20200012]
- 社内資料：VEGFに対する結合親和性(CTD2.6.2-2.1.1) [20200014]
- 社内資料：VEGFR1及びVEGFR2に対するVEGF結合阻害作用(CTD2.6.2-2.1.1) [20200016]
- 社内資料：VEGF誘発性の血管内皮細胞増殖に対する阻害作用(CTD2.6.2-2.1.2) [20200017]
- 社内資料：ラット酸素誘発網膜症モデルにおける網膜血管新生抑制作用(CTD2.6.2-2.2) [20200019]
- 社内資料：マウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおける血管新生抑制作用(CTD2.6.2-2.2) [20200021]
- 社内資料：ラットVEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける血管透過性亢進抑制作用(CTD2.6.2-2.2) [20200018]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売(輸入)

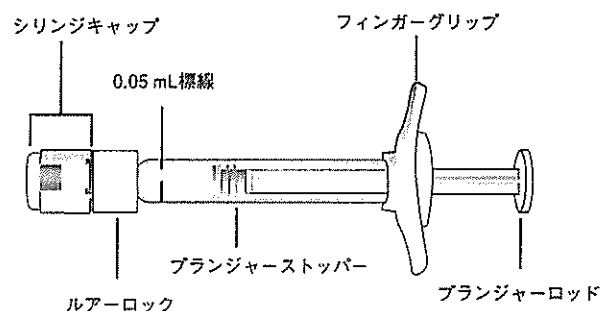
ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

(01)

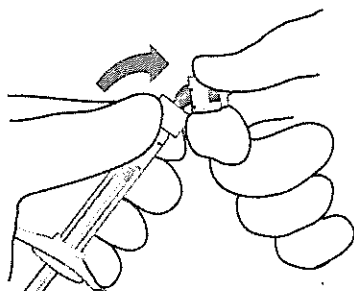
プレフィルドシリンジキットの使用法

以下は無菌的操作により実施すること。投与の準備（ステップ⑤）直後に注射すること。

- ①プリスター包装のふたを剥がし、無菌的操作でシリンジを取り出す。

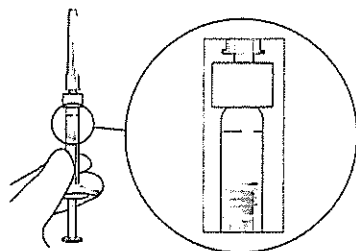


- ②シリンジキャップを折り取る。なお、回したりねじったりしないこと。

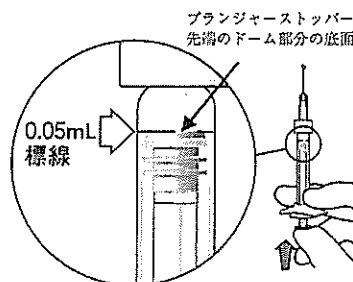


- ③30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。

- ④注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。
注意しながら注射針のキャップをまっすぐ引いてははずす。



- ⑤シリンジを目の高さに持ち、プランジャーストッパー先端のドーム部分の底面が0.05mL標線に合うまで、注意しながらプランジャーを押す。これで注射用のシリンジの準備は完了となる。



- ⑥シリンジの先端にプランジャーストッパーが到達するまで、0.05mLをゆっくりと投与する。プランジャーストッパーがシリンジバレルの先端に到達していることで、全量の投与を確認する。

注：未使用の本剤又は使用後の廃棄物は規制に従って処分すること。

貯 法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品^注

高カリウム血症改善剤
ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

ロケルマ[®]懸濁用散分包5g

ロケルマ[®]懸濁用散分包10g

LOKELMA[®] 5g・10g powder for suspension
(single-dose package)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	5g	10g
承認番号	—	—
販売開始	—	—

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロケルマ懸濁用散分包5g ^注	ロケルマ懸濁用散分包10g ^注
有効成分	1包中 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物5g	1包中 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物10g

注) 本品5gにおよそ0.4g、10gにおよそ0.8gのナトリウムを含む。

3.2 製剤の性状

販売名	ロケルマ懸濁用散分包5g	ロケルマ懸濁用散分包10g
剤形	懸濁用散剤	
性状	白色～灰色の粉末	

4. 効能又は効果

高カリウム血症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急の治療を要する高カリウム血症には使用しないこと。[17.1.2、18.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

血液透析施行中の場合には、通常、1回5gを水で懸濁して非透析日に1日1回経口投与する。なお、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤投与開始3日目に1回10gを1日3回投与する場合には、3日目の投与前に血清カリウム値が治療目標値に達していないことを確認すること。また、本剤投与開始3日後にも血清カリウム値が治療目標値に達していない場合は、他の治療方法を検討すること（血液透析施行中を除く）。
- 7.2 本剤投与開始時及び投与量調整時は、1週間後を目安に血清カリウム値を測定すること。以後は、患者の状態等に応じて、定期的に血清カリウム値を測定すること。[7.4、8.1、11.1.1参照]
- 7.3 増量を行う場合は5gずつとし、1週間以上の間隔を空けること。
- 7.4 血清カリウム値が3.5mmol/L未満に低下した場合、本剤の減量又は中止を考慮すること。血清カリウム値が3.0mmol/L未満に低下した場合、本剤を中止すること。血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。[7.2、8.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがあるので、本剤投与中は、定期的に血清カリウム値を測定すること。また、血清カリウム値に影響を及ぼす薬剤（レニン-アンジオテンシン系阻害剤、抗アルドステロン剤、利尿薬等）の用量に変更が生じた場合、血清カリウム値の変動に注意すること。[7.2、7.4、11.1.1項]
- 8.2 過量投与を防ぐため、服用を忘れた場合は、次の服用予定時間に

通常どおり1回分の用量を服用するよう患者に指導すること。
[11.1.1、13.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は水素イオンを吸着して一時的に胃内pHを上昇させる可能性がある。[16.7参照]

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
抗HIV薬 アタザナビル硫酸塩 ネルフィナビルメシル酸塩 リルビリン塩酸塩等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 チロシンキナーゼ阻害剤 エルロチニブ塩酸塩 ダサチニブ水和物 ニロチニブ塩酸塩水和物 等	これらの薬剤の作用を減弱する可能性がある。 本剤との同時投与は避けること。 これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも2時間前又は2時間後に投与すること。	本剤の胃内pHに及ぼす影響により、これらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カリウム血症^注 (11.5%) [7.2、7.4、8.1、8.2、13.1参照]

注) 因果関係を問わず血清カリウム値が3.5mmol/L未満の症例を算出した

11.1.2 うっ血性心不全(0.5%)

11.2 その他の副作用

	10%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫(浮腫、体液貯留、全身性浮腫、末梢性浮腫、及び末梢腫脹)
消化器	便秘

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤服用患者の腹部X線撮影時には、本剤が存在する胃腸管に陰影を認める可能性がある。

13. 過量投与

13.1 症状

低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがある。[8.2、11.1.1参照]

13.2 処置

血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

以下の点について患者に指導すること。

14.1.1 分包内の全ての薬剤を容器に空け、約45mLの水に懸濁すること。

14.1.2 本剤は溶解しないため、十分に懸濁し、沈殿する前に服用すること。沈殿した場合は、再び懸濁して服用すること。服用後に容器に本剤が残っていないことを確認すること。

14.1.3 懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

高カリウム血症患者29例に本剤を5～15gの用量で1日1回反復経口投与したところ、血液中には本剤に由来すると考えられるジルコニウムは検出されなかった¹⁾(外国人データ)。

16.2 吸収

本剤の粒子径は消化管粘膜の細胞間隙の大きさに比較し極めて大きく、分子構造は生理的温度で安定であることから、消化管から体内に吸収されないと考えられる。

16.5 排泄

高カリウム血症患者29例に本剤を5～15gの用量で1日1回反復経口投与したところ、尿中には本剤に由来するジルコニウムは検出されなかった¹⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗HIV薬、アゾール系抗真菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤等

本剤を50mg/Lの濃度で人工胃液(pH1.2)に添加したところ、人工胃液のpHは2.9に上昇した²⁾(*in vitro* 試験)。したがって、本剤は一時的に胃内pHを上昇させる可能性があり、それに伴って標記薬剤等の胃内pHに依ってバイオアベイラビリティが変化する薬剤の作用を減弱するおそれがある。

16.7.2 その他の薬剤

本剤とクロビドグレル、ダビガトラン、グリビジド(国内未承認)、ロサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、アムロジピン、ワルファリン又はレボチロキシンを併用投与し、併用薬の吸収に及ぼす本剤の影響を検討した結果は下表のとおりであった。クロビドグレル及びダビガトランの曝露量が低下し、アトルバスタチン、フロセミド及びワルファリンのC_{max}が増加したが、これらの影響は臨床的に問題となるものではなく、用量調整を必要とするものではないと考えられた³⁾(外国人データ)。

表 本剤投与による併用薬の血漿中薬物動態パラメータに及ぼす影響(本剤併用/本剤非併用)

併用薬 (経口投与)	併用薬 の 投与量	例 数	測定対象	C _{max}	AUC ₀₋₁
アムロジピン	5mg	18	アムロジピン	1.11 [1.02, 1.20]	1.05 [1.00, 1.11]
クロビドグレル	75mg	24	クロビドグレルカルボン酸体 ^{a)}	0.68 [0.57, 0.82]	0.88 [0.82, 0.94]
ダビガトラン	75mg	24	ダビガトラン	0.57 [0.40, 0.82]	0.59 [0.40, 0.88]
アトルバスタチン	10mg	24	アトルバスタチン	1.69 [1.44, 1.97]	1.04 [0.95, 1.14]
グリビジド	5mg	24	グリビジド	1.04 [0.92, 1.17]	1.02 [0.95, 1.10]

併用薬 (経口投与)	併用薬 の 投与量	例 数	測定対象	C _{max}	AUC ₀₋₁
フロセミド	20mg	24	フロセミド	1.66 [1.10, 1.71]	1.06 [0.98, 1.15]
レボチロキシ	50μg	18	レボチロキシ	1.04 [1.00, 1.08]	1.06 [1.02, 1.09]
ロサルタン	25mg	18	ロサルタン	0.98 [0.74, 1.30]	1.03 [0.93, 1.15]
ワルファリン	5mg	18	R-ワルファリン	1.34 [1.21, 1.49]	1.07 [1.03, 1.12]
			S-ワルファリン	1.38 [1.18, 1.62]	1.12 [1.07, 1.17]

幾何平均値比[90%信頼区間]

a) クロビドグレルは血中で速やかに加水分解されることから、クロビドグレルの吸収を反映する指標として代謝物であるカルボン酸体が測定された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II/III相用量設定試験⁴⁾

高カリウム血症患者103例を対象に、本剤10g、本剤5g又はプラセボのいずれかを1日3回(TID)48時間投与した。主要評価項目である、初回投与48時間後までの血清カリウム値のexponential rate of change(単位時間あたりの血清カリウム値の変化を示す指標)は、以下の表のとおりであり、本剤10gTID群と5gTID群はプラセボ群と比較していずれも有意差が認められた(いずれもp<0.0001)。

表 投与48時間後の血清カリウム値のexponential rate of change(最大の解析対象集団)

	プラセボ群 (33例)	本剤5gTID群 (34例)	本剤10gTID群 (36例)
exponential rate of change (×10 ⁻³) [95%信頼区間]	-0.12 [-0.69, 0.45]	-2.73 [-3.28, -2.19]	-5.08 [-5.61, -4.55]
プラセボ群との群 間差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	-2.61 [-3.37, -1.85]	-4.96 [-5.71, -4.20]
p値 ^{a)}	—	<0.0001	<0.0001
ベースラインの血 清カリウム値 (mmol/L) ^{b)}	5.65±0.42	5.57±0.39	5.46±0.37
投与48時間後の血 清カリウム値 (mmol/L) ^{b)}	5.36±0.38	4.74±0.34	4.16±0.47
投与48時間後の ベースラインから の平均変化量 (mmol/L) ^{b)}	-0.24±0.34	-0.83±0.31	-1.30±0.48

a) 対数変換した血清カリウム値を応答変数、時間及び投与群と時間の交互作用を固定効果、切片及び時間を変量効果として、変量効果間の共分散行列に無構造を仮定したrandom slope model

b) 平均値±標準偏差

また、血清カリウム値正常化割合(血清カリウム値が3.5mmol/L以上5.0mmol/L以下の患者割合)は以下の表のとおりであった。

表 血清カリウム値正常化割合(最大の解析対象集団)

	プラセボ群 (33例)	本剤5gTID群 (34例)	本剤10gTID群 (36例)
投与24時間後の 正常化割合	27.3(9)	35.3(12)	83.3(30)
プラセボ群に対 するオッズ比 [95%信頼区間]	—	1.347 [0.419, 4.329]	15.334 [4.006, 58.697]
投与48時間後の 正常化割合	15.2(5)	85.3(29)	91.7(33)
プラセボ群に対 するオッズ比 [95%信頼区間]	—	46.495 [10.142, 213.152]	71.835 [13.497, 382.337]

正常化割合%(正常化例数)

浮腫関連の副作用の発現はなかった。副作用として報告された便秘は本剤5gTID群で1例(2.9%)に認められ、本剤10gTID群及びプラセボ群での報告はなかった。副作用として報告されたうっ血性心不全の発現はなかった。血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、本剤10gTID群で2例(5.6%)、本剤5gTID群及びプラセボ群で0例であった。

17.1.2 国際共同第III相試験(HARMONIZE Global試験)⁵⁾

高カリウム血症患者267例(うち日本人68例)を対象に本剤10gTIDを48時間投与し、正常カリウム値(3.5-5.0mmol/L)に達した患者に本剤10g(99例[うち日本人27例])、本剤5g(99例[うち日本人26例])又はプラセボ(50例[うち日本人13例])のいずれかを1日1回(QD)28日間投与した。

補正期において、投与24時間後及び48時間後に正常カリウム値に達した患者の割合は、それぞれ63.3%及び89.1%であった。投与開始48時間後の血清カリウム値の平均変化量は-1.28mmol/Lであった(図1)。

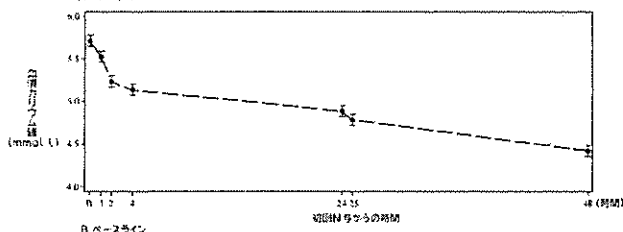


図1 平均血清カリウム値(95%信頼区間)の推移(最大の解析対象集団): 補正期

主要評価項目である、22日間(Day8~29)の血清カリウム値の最小二乗幾何平均は、本剤10gQD群、5gQD群及びプラセボ群それぞれ4.4、4.8、5.3mmol/Lであり、プラセボ群と比較していずれも有意に低値であった(いずれも $p < 0.001$)(図2)。

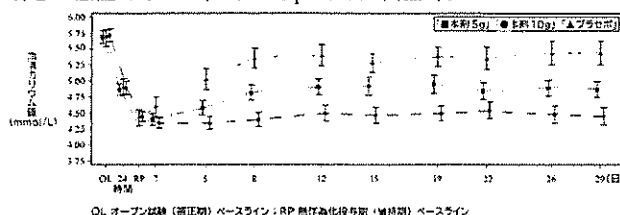


図2 平均血清カリウム値(95%信頼区間)の推移(最大の解析対象集団): 維持期(補正期からの推移を含む)

維持期の浮腫関連の副作用として、本剤10gQD群で浮腫2例(2.0%)、本剤5gQD群で末梢性浮腫1例(1.0%)が報告され、プラセボ群での報告はなかった。副作用として報告された便秘は、本剤10gQD群3例(3.0%)、本剤5gQD群1例(1.0%)に認められ、プラセボ群での報告はなかった。副作用として報告されたうっ血性心不全の発現はなかった。血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、本剤10gQD群で10例(10.1%)、5gQD群で6例(6.1%)、

プラセボ群で1例(2.0%)であった。

17.1.3 国内第III相長期投与試験⁶⁾

高カリウム血症患者150例を対象に本剤10gTIDを正常カリウム値(3.5-5.0mmol/L)に達するまで、最長72時間投与し、正常化した時点で52週間の維持期に移行した。維持期では本剤を5gQDを開始用量として、カリウム値に応じ、最小5g隔日投与又は2.5gQDから最大15gQDまで増減した。

投与24、48及び72時間後に正常カリウム値に達した患者の割合は、それぞれ65.3%、81.3%及び82.0%であった。

維持期において、平均血清カリウム値が5.1mmol/L以下であった患者の割合は93.3%(140/150例)で、全例(150/150例)で平均血清カリウム値が5.5mmol/L以下であった。

維持期の浮腫関連の副作用として、末梢性浮腫6例(4.0%)、全身性浮腫2例(1.3%)、体液貯留2例(1.3%)が報告された。副作用として報告された便秘は10例(6.7%)に認められた。副作用として報告されたうっ血性心不全は2例(1.3%)に認められた。血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、29例(19.3%)であった。

17.1.4 国際共同第III相試験(DIALIZE試験)⁷⁾

血液透析患者196例(本剤群97例[うち日本人28例]、プラセボ群99例[うち日本人28例])を対象に、最大透析間隔(血液透析日以外の2日間)後の血液透析前のカリウム値を4.0-5.0mmol/Lに維持するよう、本剤5gを開始用量として、非透析日に1日1回、最大15gまで増減し4週間投与し、その後本剤の用量を変更せず更に4週間投与した。

本剤群ではプラセボ群と比較して奏効例(後半の4週間における最大透析間隔後の4回中3回で透析前血清カリウム値が4.0-5.0mmol/Lで、レスキュー治療を受けなかった患者の割合)が有意に高かった(41.2% vs 1.0%; $p < 0.001$)。

浮腫関連の副作用として、プラセボ群で末梢性浮腫1例(1.0%)が報告され、本剤群での報告はなかった。水分貯留及びナトリウム貯留のサロゲートマーカーである透析間の体重増加に本剤群とプラセボ群で差は認められなかった。副作用として報告された便秘は、本剤群2例(2.1%)、プラセボ群1例(1.0%)に認められた。副作用として報告されたうっ血性心不全の発現はなかった。透析前の血清カリウム値が3.5mmol/Lを下回った患者は、本剤群で5例(5.2%)、プラセボ群で5例(5.1%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、均一な微細孔構造を有する非ポリマーの無機結晶であり、カリウムイオンを選択的に捕捉して水素イオン及びナトリウムイオンと交換する。本剤は、カリウムを捕捉して糞中に排泄させ、消化管内腔における遊離カリウム濃度を低下させることにより、血清カリウム濃度を低下させ高カリウム血症の改善をもたらす。

18.2 陽イオン選択性

In vitro において本剤は、カルシウムやマグネシウムのような他のイオンの存在下でも、カリウムイオンに対する高い選択性を示す⁸⁾。

18.3 pHによるカリウム交換容量への影響

本剤が低濃度(5mg/mL以下)の場合に、pH1.2ではpH4.5及び6.8と比較してカリウム交換容量が低かったが、いずれのpHにおいてもカリウム交換能が示された⁸⁾。そのため、本剤は消化管全体にわたってカリウムを捕捉すると考えられる。

18.4 ヒトにおける薬力学的作用

高カリウム血症患者に本剤10gを1日3回2日間反復経口投与したところ、血清カリウム値は投与開始後1時間から低下し⁹⁾、正常値に達するのに24~48時間程度を要した[17.1.2参照]。

健康被験者に本剤を5及び10gを1日1回4日間反復経口投与したところ、糞中カリウム排泄量が用量依存的に増加し、それに伴って血清カリウム値及び尿中カリウム排泄量が低下した。尿中ナトリウム排泄量には、統計学的に有意な影響は認められなかった¹⁰⁾(外国人データ)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物(Sodium Zirconium Cyclosilicate Hydrate)(JAN)

化学名

Sodium hydrogen zirconium silicate hydrate

分子式

$\text{Na}_x\text{H}_y\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot z\text{H}_2\text{O}$ ($x+y=2$, $2 \leq z \leq 3$)

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

〈ロケルマ懸濁用散分包5g〉

28包

〈ロケルマ懸濁用散分包10g〉

28包

23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第III相試験(ZS-004試験)(2020年MM月DD日承認、CTD2.7.1.2.2)
- 2) 社内資料：*in vitro* 相互作用試験(2020年MM月DD日承認、CTD2.6.4.7.8)
- 3) 社内資料：海外第I相試験(ZS-009試験)(2020年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 4) 社内資料：国内第II/III相用量設定試験(2020年MM月DD日承認、CTD 2.7.6.2)
- 5) Zannad F, et al. ESC Heart Fail. [published online ahead of print 2020 Jan 15] doi: 10.1002/ehf2.12561.
- 6) 社内資料：国内第III相長期投与試験(2020年MM月DD日、CTD 2.7.6.2)
- 7) Fishbane S, et al. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1723-33.
- 8) Stavros F, et al. PLoS One. 2014 Dec;9(12):e114686.
- 9) Koshiborod M, et al. JAMA. 2014 Dec;312(21):2223-33.
- 10) 社内資料：海外第I相試験ZS-006試験(2020年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2.2.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

®：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2020

AstraZeneca 

添付文書(案)

20XX年XX月(第1版)

メラトニン受容体作動性入眠改善剤

貯 法：室温保存
有効期間：2年

メラトニン

日本標準商品分類番号

メラトベル[®] 顆粒小児用0.2%

処方箋医薬品[Ⓐ]

Melatobel[™] granules 0.2% for pediatric

承認番号

販売開始

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者
[10.1、16.7.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1g中メラトニン2mg
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、 軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

性状	白色の顆粒
----	-------

4. 効能又は効果

小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 神経発達症の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第5版 (DSM-5[Ⓐ]) に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
- 5.2 入床を一定の時間帯にするなどの睡眠衛生指導や、可能な場合には行動療法的治療を実施し、入眠時の延長のある患者に投与すること。
- 5.3 6歳未満又は16歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない (当該年齢の患者を対象とした臨床試験は実施していない)。^{〔9.7参照〕}

注) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

6. 用法及び用量

通常、小児にはメラトニンとして1日1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。
- 7.2 増量にあたっては患者ごとに睡眠状況を観察しながら行い、1週間以上の間隔を空けること。
- 7.3 最高血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。^{〔16.2.1参照〕}

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の連用中における投与中止により、神経発達症に伴う諸症状又は睡眠障害の悪化があらわれることがあるので、投与を中止する際には患者の状態を慎重に観察すること。
- 8.2 投与開始3ヵ月後を目途に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有効性を認めない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。また、その後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で、投与継続の必要性について検討すること。^{〔17.1.1、17.1.2参照〕}
- 8.3 眠気、めまい等があらわれることがあるので、患者又は保護者等に対し、機械操作などを行う際には十分に注意を与えること。ただし、危険を伴う機械操作に従事する高年齢の小児に対しては、本剤投与中には当該操作を行わないように十分に注意を与えること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者では、腎機能正常者とは異なる内因性メラトニンの濃度推移が報告されていることから、本剤の効果が減弱する可能性がある。なお、腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。^{〔16.6.1参照〕}

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。また、肝機能障害患者では、肝機能正常者とは異なる内因性メラトニンの濃度推移が報告されていることから、本剤の効果が減弱する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。^{〔16.6.2参照〕}

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験 (ウサギ) で胎児の体重低値が、動物実験 (ラット) で出生児の体重低値及び体重増加抑制傾向が認められている^{1)、2)}。

9.6 授乳婦

本剤投与中は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で本剤の乳汁移行が認められている³⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。^{〔5.3参照〕}

10. 相互作用

本剤は主としてCYP1A2により代謝される。その他、CYP1A1、CYP1B1及びCYP2C19が代謝に関与している。^{〔16.4参照〕}

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩 (ルボックス、デプロメール) [2.2、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある ⁴⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 及び CYP2C19 を強力に阻害し、本剤の代謝が抑制される。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤 (キノロン系抗菌薬 (シプロフロキサシン) 等)	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 を阻害し、本剤の代謝が抑制される。
カフェイン [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある ⁵⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 の基質であり、本剤の代謝が抑制される。
喫煙 [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある ⁶⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 を誘導し、本剤の代謝が促進される。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満
代謝および栄養		高カリウム血症
精神神経系	傾眠 (4.2%)、 頭痛	易刺激性、ねごと、激越、 鎮静、落ち着きのなさ、 睡眠障害
呼吸器		いびき
消化器		悪心、腹痛、口内炎
筋・骨格		肩こり
腎・尿路		蛋白尿、血尿
一般・全身		疲労、倦怠感
臨床検査	肝機能検査値 上昇	好酸球数増加、尿 pH 上 昇、尿比重増加、尿中ウ ロビリノーゲン増加、 AST 増加

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外における健康成人を対象とした臨床研究において、メラトニン投与によりプロラクチンが増加したとの報告がある¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（健康成人）

メラトニン 0.2mg¹⁾を男性 6 例、1mg を男性 6 例、5mg¹⁾を男性及び女性各 6 例に空腹時に単回経口投与したとき、血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ及び濃度推移は表 1 及び図 1 のとおりである⁹⁾。

表 1 健康成人にメラトニンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 ¹⁾	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10h} (pg·h/mL)	t _{1/2} (hr)
0.2mg	266 (142)	0.21 (0.05)	317 (232)	2.46 (1.73)
1mg	1920 (1167)	0.32 (0.22)	2225 (1260)	1.41 (0.42)
5mg	10315 (5286)	0.28 (0.11)	9810 (4057)	1.13 (0.34)

()内は標準偏差

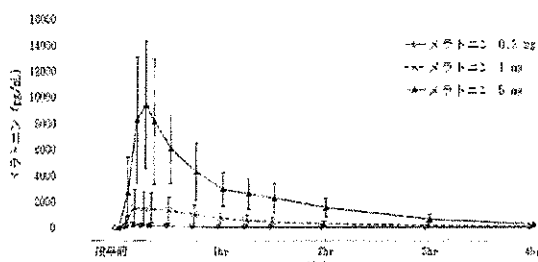


図 1 健康成人にメラトニンを空腹時に単回投与したときの血清中濃度推移（平均±標準偏差）

16.1.2 単回投与（幼児及び小児）

メラトニン 0.04mg/kg¹⁾を 2～5 歳の 6 例（投与量 0.5～0.9 mg/body¹⁾）及び 6～15 歳の 6 例（投与量 0.8～3.3 mg/body¹⁾）に単回経口投与したとき、血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ及び濃度推移は表 2 及び図 2 のとおりである¹⁰⁾。

表 2 幼児及び小児にメラトニンを単回投与したときの薬物動態パラメータ

年齢	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-3h} (pg·h/mL)	t _{1/2} (hr)
全年齢	2574 (982)	0.33 (0.12)	3819 (1064)	2.70 (5.11)
2～5 歳	2902 (1027)	0.33 (0.13)	4027 (993)	1.39 (1.46)
6～15 歳	2246 (900)	0.33 (0.13)	3612 (1183)	4.01 (7.16)

()内は標準偏差

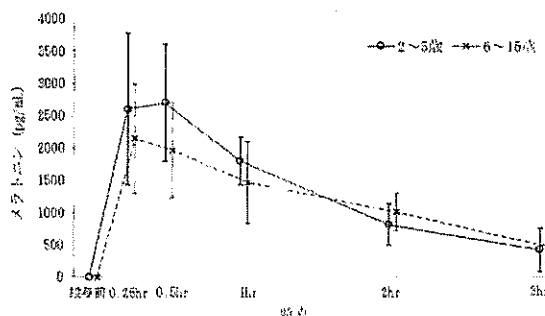


図 2 幼児及び小児にメラトニンを単回投与したときの血清中濃度推移（平均±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 6 例を対象とした国内臨床試験（単回投与試験）において、メラトニン 1 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時の C_{max} は 15.4% 低下し、AUC_{0-10h} は 18.7% 増加し、t_{1/2} は 11.9% 増加した⁹⁾。[7.3 参照]

16.2.2 バイオアベイラビリティ

海外で行われた臨床研究の結果より、メラトニン経口投与時のバイオアベイラビリティは 2.5～33% であった^{11)～14)}。

16.3 分布

メラトニンの in vitro におけるヒト血清蛋白結合率は、メラトニン 0.0928～197ng/mL の濃度範囲で約 53% であった¹⁵⁾。
メラトニンの静脈内投与から求めた分布容積は 0.98～1.2L/kg であり¹⁰⁾、血漿容積と比べて大きかった。

16.4 代謝

本剤は主として CYP1A2 により代謝される。その他、CYP1A1、CYP1B1 及び CYP2C19 が代謝に関与している¹⁶⁾。[10 参照]

16.5 排泄

主要代謝物である 6-SMT は、腎臓から尿中排泄される。メラトニン 0.2～5mg¹⁾を健康成人に投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄量の約 90% が投与後 10 時間までに排泄された⁹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能別に分けた 4 群（eGFR¹²⁾：>80mL/分、60～80mL/分、30～60mL/分、<30mL/分）で内因性メラトニン濃度を比較した結果、eGFR の悪化に伴い、内因性メラトニン濃度の日内変動幅が小さくなるとの報告がある¹⁷⁾。[9.2 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝硬変患者の内因性メラトニン濃度は肝硬変の進行に伴い上昇し、健康成人で 10.6±1.7pg/mL、肝硬変患者（Child-Pugh 分類 Grade A：31.2±9.8pg/mL、Grade B：49.8±12.2pg/mL、Grade C：94.8±22.6pg/mL）と最大で約 10 倍の差があったとの報告がある¹⁸⁾。
また、肝硬変患者にメラトニンを静脈内注射したとき、健康成人と比較して血清中メラトニンの t_{1/2} は 2.1～2.2 倍に延長したとの報告がある¹⁹⁾。[9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルボキサミンマレイン酸塩

健康成人にメラトニン5mg^(注1)の経口投与の3時間前にフルボキサミン50mgを投与したとき、メラトニンのC_{max}が1074±507%、AUCが1635±1023%に増加したとの報告がある。t_{1/2}は単独投与時で9.4±2.5時間、併用投与時で13.4±10.7時間であった⁽⁴⁾。
[2.2、10.1参照]

16.7.2 カフェイン

健康成人にメラトニン6mg^(注1)の経口投与の1時間前、1時間後及び3時間後にカフェイン200mgを経口投与したとき、メラトニンのC_{max}が137%、AUCが120%増加したとの報告がある⁽⁵⁾。
[10.2参照]

16.7.3 喫煙

喫煙者を7日間禁煙させメラトニン25mg^(注1)を経口投与したところ、禁煙前と比較し血清中濃度が約2.9倍と有意に上昇し、AUCも増加したとの報告がある⁽⁶⁾。
[10.2参照]

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、1日通常1mg、最大4mgの単回経口投与である。

注2) Cockcroft-Gault式による

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

6～15歳の自閉スペクトラム症に伴う睡眠障害患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である投与2週間後の電子睡眠日誌による入眠潜時の変化量は、プラセボ群 (n=66) の中央値が-5.0分であったのに対して、メラトニン1mg群 (n=65) 及び4mg群 (n=65) では中央値がそれぞれ-22.0分及び-28.0分であり、統計学的に有意な短縮を認めた (いずれもP<0.0001)。メラトニン投与時の副作用は、プラセボ群で4.5% (3/66例)、1mg群で0% (0/65例)、4mg群で7.7% (5/65例) に発現し、主な副作用は、傾眠 (プラセボ群3.0% (2/66例)、4mg群3.1% (2/65例)) であった。

無作為化期の後の非盲検期に、本剤1mg/日を1日1回就寝前に1週間以上経口投与した後、効果不十分で安全性が許容できる場合は本剤1、2又は4mgで適宜増減することとされ (投与期間は42日間)、非盲検期の副作用は本剤群の5.2% (10/193例) に発現し、主な副作用は、傾眠3.1% (6/193例) 及び頭痛1.0% (2/193例) であった⁽²⁰⁾。
[8.2参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

6～15歳の神経発達症に伴う睡眠障害患者を対象に、メラトニンを最大26週間投与する非盲検試験において、電子睡眠日誌による入眠潜時の変化量は、投与2週間後から短縮し、投与期を通じて中央値が-27.5～-31.5分と、スクリーニング期と比較して短縮を認めた (P<0.0001)。副作用は、14.1% (14/99例) に発現し、主な副作用は傾眠5.1% (5/99例)、蛋白尿及び尿中ウロビリノーゲン2.0% (2/99例) であった⁽²¹⁾。
[8.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メラトニンは視交叉上核のMT₁及びMT₂受容体を活性化することで視交叉上核の神経活動を調節し、睡眠の誘導作用を示すと考えられる。

18.2 睡眠に対する作用

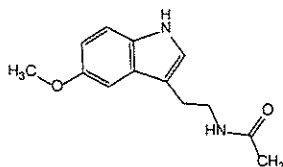
無麻酔無拘束のサルに対して単回投与及び反復投与したとき、メラトニンは入眠までの時間を短縮させた^{(22)、(23)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：メラトニン (Melatonin)

化学名：N-[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]acetamide

構造式：



分子式：C₁₃H₁₆N₂O₂

分子量：232.28

性状：白色～明るい灰黄色の結晶性の粉末である。

融点：116.0～118.5℃

20. 取扱い上の注意

ボトル包装品を分包した場合は、遮光して保存すること。

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

(ボトル) 100g [瓶]

23. 主要文献

- 社内資料：ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験 (20●●年●月●日承認、申請資料概要 4.2.3.5.2-3)
- 社内資料：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (20●●年●月●日承認、申請資料概要 4.2.3.5.3-1)
- Reppert SM, et al.: Endocrinology. 1978; 102(2): 582-8
- Härtter S, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2000; 67(1): 1-6
- Härtter S, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2003; 56(6): 679-82
- Ursing C, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61(3): 197-201
- Kostoglou - Athanassiou I, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48(1): 31-7
- Terzolo M, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 39(2): 185-91
- 社内資料：第Ⅰ相試験 (20●●年●月●日承認、申請資料概要 5.3.3.1-1)
- 社内資料：臨床薬理試験 (小児PK) (20●●年●月●日承認、申請資料概要 5.3.3.1-2)
- Fourtillan JB, et al.: Biopharm Drug Dispos. 2000; 21(1): 15-22
- Andersen LP, et al.: BMC Pharmacol Toxicol. 2016; 17: 8
- DeMuro RL et al.: J Clin Pharmacol. 2000; 40(7): 781-4
- Di WL, et al.: N Engl J Med. 1997; 336(14): 1028-9
- Morin D, et al.: Pharmacology. 1997; 54(5): 271-5
- Ma X, et al.: Drug Metab Dispos. 2005; 33(4): 489-94
- Koch BC, et al.: Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(2): 513-9
- Chojnacki C, et al.: Pol Arch Med Wewn. 2012; 122(9): 392-6
- Iguchi H, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54(5): 1025-7
- 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験 (20●●年●月●日承認、申請資料概要 5.3.5.1-1)
- 社内資料：第Ⅲ相試験 (20●●年●月●日承認、申請資料概要 5.3.5.2-1)
- Yukuhiro N, et al.: Brain Res. 2004; 1027(1-2): 59-66
- Zhdanova IV, et al.: Physiol Behav. 2002; 75(4): 523-9

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

	錠20mg	錠40mg	錠60mg	錠80mg
承認番号				
販売開始	-	-	-	-

抗精神病薬/双極性障害のうつ症状治療薬

ルラシドン塩酸塩錠

製薬
処方箋医薬品^(注)

ラツダ[®]錠20mg
ラツダ[®]錠40mg
ラツダ[®]錠60mg
ラツダ[®]錠80mg

Latuda[®]tablets

貯法：室温保存
有効期間：3年
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
- 2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- 2.3 CYP3A4を強く阻害する薬剤(アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール(経口剤、口腔用剤、注射剤)、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボサコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、ロビナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル)、コビススタットを含む製剤、クラリスロマイシン)を投与中の患者〔10.1、16.7.1参照〕
- 2.4 CYP3A4を強く誘導する薬剤(リファンピシン、フェニトイン)を投与中の患者〔10.1、16.7.1参照〕
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)〔10.1参照〕

3. 組成・性状

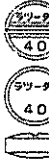
3.1 組成

販売名	ラツダ錠20mg	ラツダ錠40mg
有効成分	1錠中ルラシドン塩酸塩20mg	1錠中ルラシドン塩酸塩40mg
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ	

販売名	ラツダ錠60mg	ラツダ錠80mg
有効成分	1錠中ルラシドン塩酸塩60mg	1錠中ルラシドン塩酸塩80mg
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販売名	ラツダ錠20mg	ラツダ錠40mg
色・剤形	白色～帯黄白色の円形の割線入りのフィルムコーティング錠	白色～帯黄白色の円形の割線入りのフィルムコーティング錠

販売名	ラツダ錠20mg			ラツダ錠40mg		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約6.1	約2.9	約82	約8.1	約3.3	約163

販売名	ラツダ錠60mg				ラツダ錠80mg			
色・剤形	白色～帯黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠				白色～帯黄白色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠			
外形								
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約13.3	約5.7	約3.8	約243	約12.2	約6.9	約5.2	約324

4. 効能又は効果

- 統合失調症
- 双極性障害におけるうつ症状の改善

6. 用法及び用量

＜統合失調症＞

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として40mgを1日1回食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は80mgを超えないこと。

＜双極性障害におけるうつ症状の改善＞

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として20～60mgを1日1回食後経口投与する。
なお、開始用量は20mg、増量幅は1日量として20mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は60mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜統合失調症＞

7.1 忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること。また、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

7.2 中等度以上の腎機能障害のある患者では、下記の表を参考に、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。[9.2.1、16.6.1参照]

	血清クレアチニン Cr*(mg/dL)	クレアチニン クリアランス (CLcr, mL/min)	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の 腎機能障害	男性： 1.4<Cr≤2.4 女性： 1.2<Cr≤2.0	30≤CLcr<50	20mg	10mg	40mg	60mg
重度の 腎機能障害	男性：Cr>2.4 女性：Cr>2.0	CLcr<30	20mg	10mg	20mg	60mg

※：CLcrに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

7.3 中等度以上の肝機能障害のある患者では、下記の表を参考に、肝機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。[9.3.1、16.6.2参照]

	Child-Pugh分類	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の 肝機能障害	B	20mg	10mg	40mg	60mg
重度の 肝機能障害	C	20mg	10mg	20mg	30mg

＜双極性障害におけるうつ症状の改善＞

7.4 中等度以上の腎機能障害のある患者では、下記の表を参考に、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。[9.2.1、16.6.1参照]

	血清クレアチニン Cr*(mg/dL)	クレアチニン クリアランス (CLcr, mL/min)	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の 腎機能障害	男性： 1.4<Cr≤2.4 女性： 1.2<Cr≤2.0	30≤CLcr<50	10mg	10mg	—	60mg
重度の 腎機能障害	男性：Cr>2.4 女性：Cr>2.0	CLcr<30	10mg	10mg	—	60mg

※：CLcrに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)。—：設定なし

7.5 中等度以上の肝機能障害のある患者では、下記の表を参考に、肝機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。[9.3.1、16.6.2参照]

	Child-Pugh分類	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の 肝機能障害	B	10mg	10mg	—	60mg
重度の 肝機能障害	C	10mg	10mg	—	30mg

—：設定なし

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 興奮、不眠、不安等の精神症状を悪化させる可能性があるので観察を十分にを行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤の投与に際しては、あらかじめこれらの副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[9.1.5、11.1.4参照]

8.4 投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合には減量する等、適切な処置を行うこと。

＜双極性障害におけるうつ症状の改善＞

8.5 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.4参照]

8.6 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[9.1.4参照]

8.7 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[9.1.4参照]

8.8 大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害におけるうつ症状を含む)を有する患者への抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[9.1.4、15.1.3参照]

8.9 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

8.10 うつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における本剤の有効性は確立していない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 パーキンソン病の患者

錐体外路症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.3 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。[11.1.1参照]

9.1.4 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[8.5-8.9参照]

9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.6 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者

QTが延長する可能性がある。

9.1.7 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.4、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、7.5、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール(イトリゾール) ボリコナゾール(ブイフェンド) ミコナゾール(経口剤、口腔用剤、注射剤)(フロリード、オラビ) フルコナゾール(ジフルカン) ホスフルコナゾール(プロジフ) ボサコナゾール(ノクサフィル) HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) ロビナビル・リトナビル配合剤(カレトラ) ネルフィナビル(ビラセプト) ダルナビル(ブリジスタ) アタザナビル(レイアタツ) ホスアンブレナビル(レクシヴァ) コビシスタットを含む製剤(スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジビックス、シムツーサ) クラリスロマイシン(クラリシッド) [2.3、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP3A4を強く誘導する薬剤 リファンピシン(リファジン) フェントイン(アレビアチン) [2.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがある。	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する。
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.6参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがあるため、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプテン等	相互に作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
CYP3A4を阻害する薬剤 ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ペラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがあるため、観察を十分に行い、患者の状態に応じて本剤の用量を通常の半量に減じるなど慎重に投与すること。	本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。ジルチアゼム併用時の本剤のC _{max} 及びAUCは、ジルチアゼム非併用時の2倍程度に上昇した。
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがあるため、本剤の服用中は摂取しないように注意すること。	CYP3A4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。
CYP3A4を誘導する薬剤 カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 ボセンタン エファビレンツ エトラピリン モダフィニル セント・ジョーンズ・ワート含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

無動・弛緩、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。[9.1.3参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア(1%未満)

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

11.1.3 痙攣(頻度不明)

痙攣(強直間代性、部分発作及びミオクローヌス発作等)があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.1.4 高血糖(1%未満)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(いずれも頻度不明)

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の

症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.5参照]

11.1.5 肺塞栓症、深部静脈血栓症(いずれも頻度不明)

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

[9.1.8参照]

11.1.6 横紋筋融解症(頻度不明)

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

11.1.7 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(1%未満)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒	じん麻疹、湿疹、発疹、血管浮腫、顔面腫脹	過敏症、咽頭浮腫、舌腫脹
精神神経系		統合失調症の悪化、不安、傾眠、不眠、頭痛、浮動性めまい	精神症状の悪化、易刺激性、激越、攻撃性、リビドー減退、幻覚・妄想、悪夢、鎮静、うつ症状の悪化・抑うつ、自傷行為、自殺念慮、自殺企図	失神、パニック発作、突然死、眉間反射異常
錐体外路症状 ^{注)}	アカシジア(静坐不能)(8.6%)	振戦、ジストニア、パーキンソンズム、筋固縮、ジスキネジア	運動緩慢、流涎過多、眼球回転発作、構音障害、筋緊張、筋痙攣、落ち着きのなさ、錐体外路障害	開口障害、舌痙攣、嚥下障害、斜頸、運動低下
循環器			心電図異常(QT延長、PR短縮)、房室ブロック、動悸、頻脈、徐脈、血圧上昇	胸痛発作、狭心症、起立性低血圧
血液			血小板減少、好中球減少	貧血
内分泌		プロラクチン上昇	甲状腺機能異常(亢進症・低下症)、乳汁分泌、月経異常	乳房腫大、乳房痛、勃起不全
消化器		悪心、嘔吐、便秘、腹部不快感	胃腸障害、口内乾燥、口渇、上腹部痛、腹痛、食欲減退、食欲亢進、消化不良、腹部膨満、胃炎、下痢	
肝臓			ALT上昇、AST上昇、肝機能異常、ビリルビン上昇、肝障害	
腎臓・泌尿器			排尿困難・排尿異常、尿蛋白陽性	腎不全

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
その他		体重増加	体重減少、多汗、熱感、発熱、脱力、疲労、CK上昇、筋力低下、筋骨格硬直、胸内苦悶感・胸部圧迫感、疼痛、背部痛、耐糖能異常(血糖上昇、HbA1c上昇、尿糖陽性)、脂質異常症、多飲症、摂食障害症状(拒食・過食)、咳嗽、鼻咽頭炎、アレルギー性鼻炎、色素沈着、脱毛、霧視、回転性めまい、末梢性浮腫	低ナトリウム血症、糖尿病

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

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

外国において、過量投与例で錐体外路症状、昏睡、呼吸抑制、不整脈、低血圧等があらわれたとの報告がある。

13.2 処置

アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させるおそれがあるので使用しないこと。重度の錐体外路症状に対しては抗コリン剤の投与を考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の吸収は食事の影響を受けやすいので、食後に服用するように指導すること。[16.1.1、16.2.2参照]

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<効能共通>

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

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

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

15.1.3 外国で実施された大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害のうつ症状を含む)を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[8.8参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、腸閉塞、脳腫瘍、薬剤中毒等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

15.2.2 げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス30mg/kg/日以上、雌ラット12mg/kg/日以上)、下垂体腫瘍(雌マウス30mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が認められている。これらの所見は、プロラクチンの上昇と関連した変化として、げっ歯類でよく知られている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

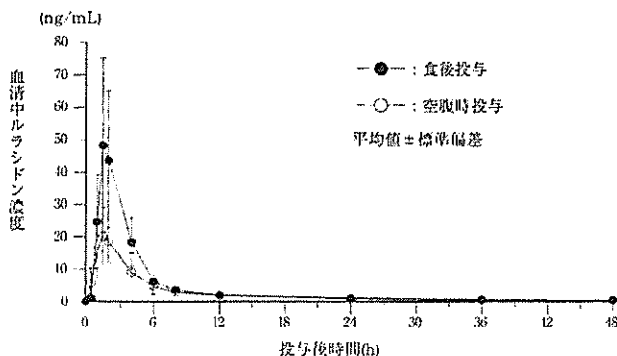
16.1.1 単回投与

健康成人男性11例に、本剤40mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、血清中ルラシドンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。[14.1.1、16.2.2参照]

健康成人男性に本剤を単回投与した場合の薬物動態パラメータ

投与時期	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
食後	11	52.73 ± 21.92	193.20 ± 66.18	212.37 ± 76.13	1.50 (1.5-4.0)	22.45 ± 6.99
空腹時	11	22.10 ± 8.65	115.99 ± 39.10	125.64 ± 47.06	1.50 (1.0-4.0)	15.97 ± 6.40

平均値±標準偏差、a)中央値(範囲)



16.1.2 反復投与

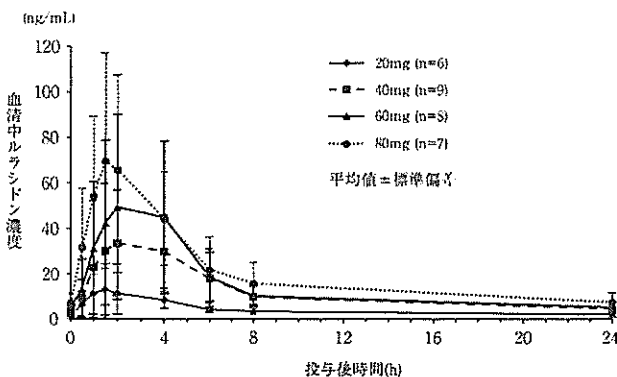
<統合失調症>

統合失調症患者20例に本剤1日1回20mgから80mgを漸増減法により8週間食後経口投与した。同一用量で6日間以上反復投与した後の血清中ルラシドンのC_{max}、C_{min}及びAUC₀₋₂₄は、いずれも投与量の増加に伴って、ほぼ線形に増加した²⁾。

統合失調症患者に本剤を反復経口投与した場合の定常状態の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{min} ^{a)} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ^{b)} (ng·h/mL)	T _{max} ^{c)} (h)
20mg	6	16.37 ± 8.99	1.60 ± 0.59	95.16 ± 29.01	2.75 (1.1-7.8)
40mg	9	48.33 ± 25.35	4.34 ± 2.15	285.56 ± 113.37	3.80 (1.5-5.9)
60mg	8	65.97 ± 37.42	5.01 ± 1.91	362.83 ± 175.77	2.00 (1.0-4.0)
80mg	7	79.39 ± 41.39	7.32 ± 4.33	487.39 ± 211.90	2.00 (0.5-3.8)

平均値±標準偏差、a)投与直前の濃度、b)20mgの1例についてAUC₀₋₂₄を用いて算出、c)中央値(範囲)



<双極性障害におけるうつ症状の改善>

母集団薬物動態解析の結果、健康成人、統合失調症患者及び双極I型障害患者の各集団(健康成人131例、統合失調症患者1491例及び双極I型障害患者454例)で推定された経口クリアランスの平均値及びその95%信頼区間(下限-上限)はそれぞれ220.7(201.5-239.8)、220.7(210.1-231.4)及び210.5(171.6-249.3)L/hと被験者集団間で類似しており、被験者集団間で薬物動態は同様であると考えられた³⁾(外国人データ)。

16.2 吸収

16.2.1 吸収率

健康成人男性に¹⁴C標識ルラシドン40mgを食後単回経口投与したときの尿中放射能排泄率から、経口投与後9.19～19.1%が吸収されていると考えられた^{4),5)}(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

血清中ルラシドンのC_{max}、AUC₀₋₄₈及びAUC_{0-∞}は、空腹時投与に比べて食後投与では2.4倍、1.7倍及び1.7倍に増加した¹⁾。[14.1.1、16.1.1参照]

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

99.8%以上(*in vitro*、ヒト血清、100ng/mL～1μg/mL、平衡透析法)⁶⁾

16.4 代謝

ルラシドンは、主にCYP3A4による代謝を受け、体内から消失する。複数の代謝経路の組み合わせにより多くの代謝物が存在する。そのうち量的に主要なものはシクロヘキシルメチル・ピペラジン間のC-N結合の開裂を受けた2種の代謝物で、AUC_{0-∞}は総放射能のそれぞれ約24%及び約11%であったが⁷⁾、いずれも薬理活性を示さなかった。また、ノルボルナン骨格の水酸化体2種は、*in vivo*で未変化体と同程度の薬理活性を示すが⁸⁾、いずれもヒトの血清中濃度は未変化体より低かった^{9),10)}。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性各6例に本剤2.5mg¹¹⁾から30mgを食後単回経口投与したとき、投与後48時間までに、未変化体として尿中に排泄されたのは投与量の0.2%以下であり、本剤は主に代謝により体内から消失することが示された⁹⁾。

健康成人男性11例に¹⁴C標識ルラシドン40mgを食後単回経口投与したとき、尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の9.19～19.1%及び67.2～80.1%であった^{4),5)}(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

腎機能障害患者27例(軽度：クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min以下9例、中等度：30mL/min以上50mL/min未満9例、重度：30mL/min未満9例)に本剤40mgを食後単回投与したとき、健康成人に比べて、血清中ルラシドンのAUC₀₋₄₈は腎機能障害が軽度、中等度及び重度でそれぞれ1.5倍、1.9倍及び2.0倍に上昇し、C_{max}は1.4倍、1.9倍及び1.5倍に上昇した¹²⁾(外国人データ)。[7.2、7.4、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者15例(軽度：Child-Pugh分類クラスA6例、中等度：クラスB6例、重度：クラスC3例)に、本剤20mgを食後単回投与したとき、血清中ルラシドンのAUC₀₋₄₈は健康成人に比べて軽度では1.3倍、中等度では1.8倍、重度では3.0倍¹³⁾に上昇した。肝機能障害の程度はC_{max}に影響しなかった¹⁴⁾(外国人データ)。[7.3、7.5、9.3.1参照]
※：AUC₀₋₄₈の比は算出不能であったため、AUC_{0-∞}の比を示した。

16.6.3 高齢者

65歳以上の健康高齢男性12例及び健康非高齢男性8例に本剤20mgを食後単回投与したとき、血清中ルラシドン濃度は、高齢者では非高齢者よりT_{max}が約1.7倍長く、C_{max}が0.7倍に低下したが、AUC₀₋₄₈は同程度であった。高齢者では非高齢者に比べて吸収が遅れる傾向が認められたが、吸収量は変わらないと考えられた¹⁵⁾。

血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
健康高齢者	12	22.53 ± 10.90	97.93 ± 41.96	2.00(1.0-4.0)	19.87 ± 4.05
健康非高齢者	8	31.56 ± 12.98	86.11 ± 29.44	1.50(1.0-2.0)	29.96 ± 12.91

平均値±標準偏差、a)中央値(範囲)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がルラシドンの薬物動態に与える影響

併用薬及び用法・用量		例数	本剤の 用法・用量	薬物動態パラメータ の比 (併用時/本剤単独時)	
				C _{max}	AUC
ケトコナゾール ^{19)※} (強いCYP3A4阻害剤) [2.3, 10.1参照]	400mg/日 5日間	10	10mg単回 ²⁰⁾	6.8	9.3
ジルチアゼム ^{14)※} (CYP3A4阻害剤) [10.2参照]	240mg/日 5日間	10	20mg単回	2.1	2.2
リファンピシン ^{15)※} (強いCYP3A4誘導剤) [2.4, 10.1参照]	600mg/日 8日間	20	40mg単回	0.15	0.19
リチウム ^{16)※}	600mg 1日 2回 8日間	20	120mg/日 ²¹⁾ 定常状態	0.92	1.1

※：外国人データ

16.7.2 ルラシドンが併用薬の薬物動態に与える影響

リチウム600mgを1日2回反復投与した後の定常状態でのトラフの血清中リチウム濃度は、本剤120mg²¹⁾を1日1回反復投与で併用した定常状態においても、治療濃度範囲である0.6～1.2mmol/Lに維持されていた¹⁰⁾(外国人データ)。

16.7.3 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

ヒト新鮮肝細胞を用いた検討で、ルラシドンはCYP酵素(CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4)に対する誘導能をほとんど示さなかった¹⁷⁾。ヒト肝ミクロソームを用いた検討でルラシドンは、CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4に対して顕著な阻害能を示さなかった。CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19に対しては阻害作用(IC₅₀は5.9～7.4μmol/L)を示した¹⁸⁾(*in vitro*)²²⁾が、臨床用量では上記CYP酵素を阻害しないと考えられた。

16.7.4 トランスポーター

Caco-2細胞又はトランスポーター発現系細胞を用いた検討で、ルラシドンはP糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示された¹⁹⁾、²³⁾(*in vitro*)。

また、BCRP、OAT3、OCT1、OCT2及びMATE1の活性に対しては阻害作用(IC₅₀は0.498～2.57μmol/L)を示し、OAT1、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K及びBSEPの活性に対しても弱く阻害作用を示した(IC₅₀>10μmol/L)²³⁾(*in vitro*)²⁴⁾が、本剤をこれらトランスポーターの基質薬剤と併用投与しても、臨床用量では併用薬の取り込み及び排泄を阻害しないと考えられた。

注)本剤の承認された用量は1日1回20～80mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＜統合失調症＞

17.1.1 国際共同第3相試験(1)

急性期の統合失調症患者457例(日本人患者197例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤40mg、80mg又はプラセボを1日1回食後に6週間投与したとき、mITT集団のPositive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)合計スコア変化量は下表のとおりであった(Mixed Model for Repeated Measures(以下、MMRM)解析)²⁵⁾。

投与6週間におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量(mITT集団^{a)}、MMRM解析)

投与群	例数	PANSS合計スコア		プラセボ群との比較 ^{b)}	
		ベースライン	投与6週間におけるベースラインからの変化量 ^{b)}	群間差 [95%信頼区間]	両側p値 ^{c)}
		平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差		
プラセボ群	142	101.5 ± 14.1	-13.1 ± 1.72	—	—
本剤40mg群	145	102.8 ± 16.3	-17.9 ± 1.72	-4.8 [-9.52, 0.00]	0.050
本剤80mg群	152	101.0 ± 15.9	-17.3 ± 1.67	-4.2 [-8.91, 0.50]	—

a) 主要な解析集団。試験開始時に、有効性評価への影響を考慮して、ロラゼパム又は他の睡眠導入剤を服用後12時間以内のデータを除外する規定とした。

b) 共変量として実施医療機関、評価時期、ベースライン値、投与群及び投与群と評価時期の交互作用を含み、共分散構造をunstructuredとしたMMRMによる解析に基づく。

c) 多重性の調整には閉検定手順(40mg→80mg)を用いた。

本剤の副作用発現頻度は40mg群で39.3%(59/150例)、80mg群で36.4%(56/154例)であり、主な副作用はアカシジア(40mg群、80mg群の順に以降同様、6.0%、9.7%)、悪心(6.0%、3.2%)、嘔吐(5.3%、2.6%)、傾眠(5.3%、2.6%)等であった。

17.1.2 国際共同第3相試験(2)

急性期の統合失調症患者483例(日本人患者107例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤40mg又はプラセボを1日1回夕食後に6週間投与したとき、本剤40mg群のベースラインからのPANSS合計スコアは投与6週後でプラセボと比較して有意に改善した[p<0.001、MMRM解析]²⁶⁾。なお、二重盲検試験の本剤40mg群でPANSS合計スコアの改善が20%未満であった患者のうち、本剤40mg又は80mgを可変用量で12週間継続投与した長期投与試験での最頻投与量が40mg及び80mgであった患者集団では、長期投与試験のベースラインから最終評価(LOCF)までのPANSS合計スコア変化量は-6.2 ± 16.67及び-10.7 ± 13.83であった²⁶⁾。

投与6週間におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量(mITT集団、MMRM解析)

投与群	例数	PANSS合計スコア		プラセボ群との比較 ^{a)}	
		ベースライン	投与6週間におけるベースラインからの変化量 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]	両側p値
		平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差		
プラセボ群	233	101.7 ± 11.45	-12.7 ± 1.15	—	—
本剤40mg群	245	102.8 ± 11.04	-19.3 ± 1.10	-6.6 [-9.7, -3.5]	<0.001

a) 共変量として実施医療機関、評価時期、ベースライン値、投与群及び投与群と評価時期の交互作用を含み、共分散構造をunstructuredとしたMMRMによる解析に基づく。

二重盲検試験の本剤40mg群の副作用発現頻度は27.9%(69/247例)、主な副作用はアカシジア(4.0%)、頭痛(4.0%)、統合失調症(4.0%)、不眠症(3.6%)、傾眠(2.8%)等であった。長期投与試験の本剤の副作用発現頻度は全体で34.6%(100/289例)、主な副作用はアカシジア(6.6%)、悪心(3.5%)、血中プロラクチン増加(3.5%)、頭痛(2.8%)、統合失調症(2.4%)、便秘(2.4%)、不眠症(2.1%)、パーキンソニズム(2.1%)等であった。

＜双極性障害におけるうつ症状の改善＞

17.1.3 国際共同第3相試験

大うつ病エピソードを有する双極I型障害患者525例(日本人患者179例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤20～60mg、80～120mg²⁷⁾又はプラセボを1日1回夕食後に6週間投与したとき、ベースラインから投与6週後のMontgomery-Asberg Depression Rating Scale(以下、MADRS)合計スコア変化量は下表のとおりであった。本剤20～60mg群でMADRS合計スコアの変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった(20～60mg群 調整p=0.007、MMRM解析)²⁸⁾。

投与6週間におけるMADRS合計スコアのベースラインからの変化量(mITT集団、MMRM解析)

投与群	例数	MADRS合計スコア		プラセボ群との比較 ^{a)}	
		ベースライン	投与6週間におけるベースラインからの変化量 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]	調整p値 ^{b)}
		平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値 ±標準誤差		
プラセボ群	171	30.9 ± 5.39	-10.6 ± 0.72	—	—
本剤20～60mg群	182	30.6 ± 5.57	-13.6 ± 0.69	-2.9 [-4.9, -1.0]	0.007
本剤80～120mg群 ²⁷⁾	169	30.8 ± 5.09	-12.6 ± 0.73	-2.0 [-4.0, 0.1]	0.057

a) 共変量として実施医療機関、評価時期、ベースライン値、投与群及び投与群と評価時期の交互作用を含み、共分散構造をunstructuredとしたMMRMによる解析に基づく。

b) Hochberg法を用いて多重性を調整。

本剤20～60mg群の副作用発現頻度は38.6%(71/184例)、主な副作用はアカシジア(13.0%)、悪心(6.5%)等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

統合失調症患者又は統合失調感情障害患者(外国人)にルラシドン 120mg/日又は600mg/日¹⁾(600mg/日は漸増投与)を1日1回11日間経口投与したとき、QTc間隔のベースラインからの変化量の90%信頼区間の上限値は、ルラシドン120mg/日及び600mg/日でそれぞれ最大14.7msec(投与2時間後)及び11.5msec(投与4時間後)であった²⁾。

注1) 本剤の双極性障害におけるうつ症状の改善で承認された用量は1日1回20～60mgである。

注2) 本剤の承認された用量は1日1回20～80mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ルラシドンはドパミンD₂受容体、セロトニン5-HT_{2A}、5-HT_{1A}及び5-HT₇受容体に対して結合親和性を示す³⁾。ルラシドンはドパミンD₂受容体アンタゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}アンタゴニスト作用、5-HT₇受容体アンタゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{1A}受容体部分アンタゴニスト作用を併せ持ち⁴⁾、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられる(*in vitro*)。

18.2 統合失調症の諸症状に関連する*in vivo*試験系における作用

ルラシドンは陽性症状の指標と考えられているラットメタンフェタミン誘発運動過多を抑制し⁵⁾、認知機能障害の指標と考えられているスコボラミン/MK-801誘発性の受動的回避試験におけるステップスルー遅延の短縮を改善した⁶⁾。また、ラットマイクロダイアリシスにおいて、認知機能や陰性症状に対する改善作用及び抗うつ作用発現との関連が示唆されている前頭前皮質でのドパミン遊離量を増加させた⁷⁾。

18.3 うつ・不安症状に関連する*in vivo*試験系における作用

ルラシドンはラット恐怖条件付け済み行動評価、ラットフォーゲル型水飲みコンフリクト試験、ラット電撃プローブ埋め隠し試験及びラット社会相相互作用評価でうつ・不安症状の指標とされる行動変化を抑制又は改善した⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ルラシドン塩酸塩(Lurasidone Hydrochloride)

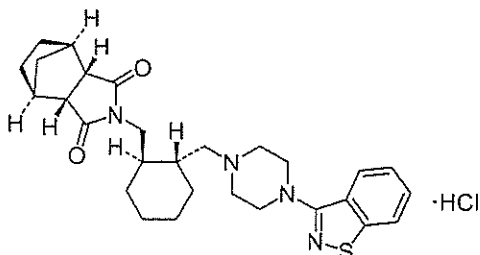
化学名：(3a*R*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]methyl] cyclohexylmethyl]hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloride

分子式：C₂₈H₃₈N₄O₂S・HCl

分子量：529.14

性状：白色～淡黄色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水及びアセトンに極めて溶けにくく、トルエンにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：約253℃(分解)

分配係数：1-オクタノール/水系において水層にほとんど分配されない。

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

〈ラズーダ錠 20mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

500錠 [瓶、バラ]

〈ラズーダ錠 40mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

500錠 [10錠(PTP)×50]

500錠 [瓶、バラ]

〈ラズーダ錠 60mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

500錠 [10錠(PTP)×50]

500錠 [瓶、バラ]

〈ラズーダ錠 80mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

500錠 [10錠(PTP)×50]

500錠 [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1)大日本住友製薬資料：食事の影響試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.20)
- 2)大日本住友製薬資料：統合失調症患者PK試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.13)
- 3)大日本住友製薬資料：母集団薬物動態解析(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.3.1.6)
- 4)大日本住友製薬資料：海外マスバランス試験(1)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.11)
- 5)大日本住友製薬資料：海外マスバランス試験(2)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.12)
- 6)大日本住友製薬資料：ヒト血清たん白結合の検討(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.2.1)
- 7)大日本住友製薬資料：ヒト代謝CYPの同定(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.4)
- 8)大日本住友製薬資料：ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン受容体に対するルラシドン及びその代謝物の作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 9)大日本住友製薬資料：単回投与試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.6)
- 10)大日本住友製薬資料：海外腎障害患者PK試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.18)
- 11)大日本住友製薬資料：海外肝障害患者PK試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.17)
- 12)大日本住友製薬資料：高齢者PK試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.19)
- 13)大日本住友製薬資料：海外ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.23)
- 14)大日本住友製薬資料：海外リチウムとの薬物相互作用試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.29)
- 15)大日本住友製薬資料：海外リファンピシンの薬物相互作用試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.27)
- 16)大日本住友製薬資料：海外リチウムとの薬物相互作用試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.25)
- 17)大日本住友製薬資料：ヒトCYP誘導の検討(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.5.2)
- 18)大日本住友製薬資料：ヒトCYP阻害の検討(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.6)
- 19)大日本住友製薬資料：各種トランスポーター親和性の検討(1)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7.2.1)
- 20)大日本住友製薬資料：各種トランスポーター親和性の検討(2)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7.2.2)
- 21)大日本住友製薬資料：各種トランスポーター阻害の検討(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7.2.3)
- 22)大日本住友製薬資料：統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.33)
- 23)大日本住友製薬資料：急性増悪期の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.59)
- 24)大日本住友製薬資料：統合失調症患者を対象とした非盲検継続投与試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.60)
- 25)大日本住友製薬資料：双極I型障害のうつ病エピソードの患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.65)

- 26)大日本住友製薬資料：海外T-QT試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.31)
27)大日本住友製薬資料：認知機能に対する作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.2)
28)大日本住友製薬資料：その他の *in vivo* 作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.4)
29)大日本住友製薬資料：抗うつ・抗不安作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

25. 保険給付上の注意

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

20XX年XX月作成（第1版）

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤
処方箋医薬品^①
ビルトラルセン静注

貯法：2～8℃で保存
有効期間：18 箇月

ビルテプソ®点滴静注 250mg

Viltepso® Injection

日本標準商品分類番号

87190

承認番号

販売開始

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

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		ビルテプソ点滴静注 250mg
成分・含量 (1 バイアル中)	内容量	5mL
	有効成分	ビルトラルセン 250mg
	添加剤	塩化ナトリウム 45mg pH 調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム）

3.2 製剤の性状

剤形	水性注射液
性状	無色澄明の液
pH	7.0～7.5
浸透圧比	約 1.0

4.効能又は効果

エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー

5.効能又は効果に関連する注意

- 5.1 遺伝子検査により、エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失（エクソン 43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52 欠失等）が確認されている患者に投与すること。また、臨床試験に組み入れられた患者のジストロフィン遺伝子の変異型について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 永続的な人工呼吸が導入された患者及び歩行不能後期の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、残存している運動機能等を考慮し、投与の可否を判断すること。投与を行った場合は患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断すること。効果が認められない場合には投与を中止すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.3 正常な X 染色体を有する女性ジストロフィン異常症患者に本剤を投与した場合、正常なジストロフィン発現を低下させるおそれがあるため、このような患者には投与しないこと。
- 5.4 女性を対象とした臨床試験は実施していない。

6.用法及び用量

通常、ビルトラルセンとして 80mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与する。

8.重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。
- 8.2 本剤投与により $\beta 2$ ミクログロブリン増加及び NAG 増加が認められ、非臨床試験においても腎臓への影響が認められているため、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。[9.2、15.2.1 参照]
- 8.3 rasH2 マウスにおいて尿管の移行上皮癌が報告されているため、投与開始に先立ち、患者又はその家族に尿管における腫瘍発生のリスクを十分に説明するとともに、本剤投与中は定期的に尿沈渣、尿細胞診、腎尿路系の超音波検査を実施し、臨床的に問題となる異常が認められた場合には、投与を中止すること。また、痛みや閉塞など、尿路に何らかの自覚症状が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者又はその家族に指導すること。これらの症状が認められた場合には、泌尿器科医と連携して適切な対応を行うこと。[15.2.2 参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

本剤の排泄が遅延するおそれがある。[8.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生に関する試験は実施していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物における乳汁移行試験は実施していない。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

11.副作用

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
循環器	BNP 増加、脈出率減少	
消化器		腹痛、下痢
皮膚	蕁麻疹	湿疹、発疹、毛髪変色
腎臓	NAG 増加	$\beta 2$ ミクログロブリン増加
その他	発熱、インターロイキン濃度増加	注射部位紅斑、注射部位漏出

12.臨床検査結果に及ぼす影響

ピロガロールレッド法による尿蛋白検査で偽陽性を示すため、投与前か投与後 24 時間以降に測定すること（尿中に排泄される本剤との交差反応による）。

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤の混和には生理食塩液を用い、100mL になるように調製を行うこと。ただし、本剤の投与量が 100mL を超える場合には、生理食塩液を混和する必要はない。
- 14.1.2 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。
- 14.1.3 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用在望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど適切な処置を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は、独立したラインにより投与するものとし、生理食塩液以外の輸液や他の注射液等と同一ラインで投与しないこと。

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

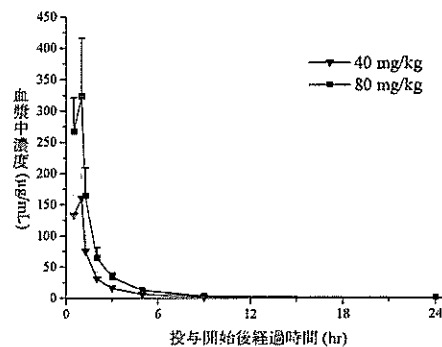
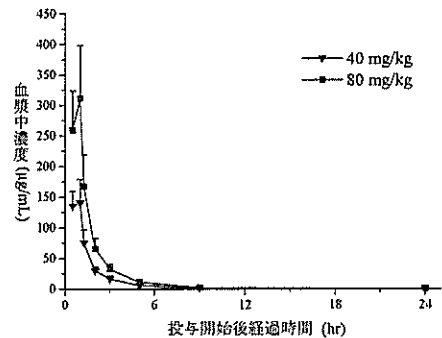
- 15.2.1 マウス及びサルを用いた非臨床安全性試験において、高用量の本剤を投与した際に尿素窒素やクレアチニンの血清中濃度増加等の腎機能パラメータを含む腎臓への影響が認められている¹⁾。[8.2 参照]
- 15.2.2 rasH2 マウスを用いた 26 週間反復静脈内投与がん原性試験（50、150 及び 500mg/kg/週）において、50 及び 150mg/kg/週投与群のそれぞれ 1 及び 2 例で剖検により尿管に腫瘍又は肥大が認められ、病理組織学的検査において尿管に移行上皮癌が認められた²⁾。[8.3 参照]

16.薬物動態

16.1 血中濃度

日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 16 例に、ビルテラルセン 40²⁾ 及び 80mg/kg（各 8 例）を 1 時間かけて静脈内投与したときのビルテラルセンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

また、初回投与時と 24 週時で、いずれの薬物動態パラメータにも有意な差は認められなかった³⁾。



ビルテラルセン 40 及び 80 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与したときのビルテラルセンの血漿中濃度推移（上段：初回投与時 下段：24 週時）

▼：40mg/kg、■：80mg/kg（平均値±標準偏差、各用量 n=8）

ビルテラルセン 40 及び 80mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与群		C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
40mg/kg	初回	147 ± 34.5	0.75 [0.50, 1.00]	2.43 ± 0.527	235 ± 60.1
	24 週時	165 ± 79	1.00 [0.50, 1.00]	2.00 ± 0.700	241 ± 93.2
80mg/kg	初回	321 ± 74.8	1.00 [0.50, 1.00]	2.49 ± 0.163	491 ± 125
	24 週時	329 ± 91	1.00 [0.50, 1.00]	2.45 ± 0.0799	508 ± 111

各用量 n=8、平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値、最大値]

16.3 分布

¹⁴C-ビルテラルセンの血清タンパクに対する結合率は、39.4～40.3%であった⁴⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

ビルテラルセンは、血清、肝由来試料（マイクロソーム及び S9）、DNase I 及び PDE1 により代謝を受けなかった⁵⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 8 例にビルテラルセン 80mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに尿中へ未変化体として 92.0～93.1%が排泄された³⁾。

投与 24 週後におけるジストロフィンの発現の本剤投与前からの変化量

投与群	評価時期	例数	ジストロフィン発現 (平均値 (標準偏差)) ^{a)}
40mg/kg	24 週後	8	5.4 (2.40)
80mg/kg	24 週後	8	5.3 (4.48)

a : 正常対照に対する割合

副作用は認められなかった⁹⁾。[5.1、5.2 参照]

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、ビルトラルセンとして 80mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与する。」である。

16.7 薬物相互作用

ビルトラルセンは CYP3A4 及び UGT1A1 に対して弱い阻害作用を示した (Ki 値はそれぞれ 1.09 及び 0.642mmol/L)^{6), 7)} (*in vitro*)。また、ビルトラルセンは OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び BCRP に対して弱い阻害作用を示した (IC₅₀ 値はそれぞれ 0.485、0.448、0.176 及び 1.97mmol/L)⁸⁾ (*in vitro*)。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、ビルトラルセンとして 80mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与する。」である。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 I / II 相試験

5 歳以上 13 歳未満のデュシェンヌ型筋ジストロフィー男児患者に本剤 40mg/kg¹²⁾ (8 例) 又は 80mg/kg (8 例) を週 1 回 24 週間静脈内投与した。投与開始 12 週後又は 24 週後における筋生検によるジストロフィン発現 (ウェスタンブロット法) は次表のとおりであった。なお、試験に組み入れられた患者のジストロフィン遺伝子のエクソン欠失部位は、45-52 欠失 (6 例)、48-52 欠失 (3 例)、49-52 欠失 (2 例)、50-52 欠失 (2 例) 及び 52 欠失 (3 例) であった。また、試験に組み入れられた患者のうち、歩行不能であった患者は 3 例であった。

投与 12 週後及び 24 週後におけるジストロフィンの発現の本剤投与前からの変化量

投与群	評価時期	例数	ジストロフィン発現 (平均値 (標準偏差)) ^{a)}
40mg/kg	12 週後	4	-1.205 (3.262)
	24 週後	4	1.458 (1.587)
80mg/kg	12 週後	4	0.755 (1.024)
	24 週後	4	4.814 (3.113)

a : 正常対照に対する割合

副作用は 40mg/kg 群で 37.5% (3/8 例)、80mg/kg 群で 75.0% (6/8 例) 認められた。主な副作用は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、駆出率減少、蕁麻疹、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ増加、発熱、インターロイキン濃度増加 (各 2 例) であった³⁾。[5.1、5.2 参照]

17.1.2 海外第 II 相試験

歩行可能な 4 歳以上 10 歳未満のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児患者に本剤 40mg/kg (8 例) 又は 80mg/kg (8 例) を週 1 回 20 週間又は 24 週間静脈内投与した。投与開始 24 週後 (うち 3 例は最初の 4 週間はプラセボを投与しているため 20 週後) における筋生検によるジストロフィン発現 (ウェスタンブロット法) は次表のとおりであった。なお、試験に組み入れられた患者のジストロフィン遺伝子のエクソン欠失部位は、45-52 欠失 (7 例)、47-52 欠失 (1 例)、48-52 欠失 (3 例)、49-52 欠失 (3 例) 及び 50-52 欠失 (2 例) であった。

18.薬効薬理

18.1 作用機序

ビルトラルセンはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子であるジストロフィンのエクソン 53 を標的とするアンチセンス核酸であり、ジストロフィン mRNA 前駆体のエクソン 53 に結合し、エクソン 53 をスキッピングすることでアミノ酸読み取り枠を回復させ、機能的なジストロフィンタンパク質を発現させることにより、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する作用を示すと考えられている。

18.2 エクソン 53 スキッピング活性

エクソン 45-52 又はエクソン 48-52 を欠失したデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者由来線維芽細胞から分化させた筋管細胞において、ジストロフィン mRNA 前駆体のエクソン 53 スキッピング作用及びジストロフィンタンパク質の発現増加が認められた^{10), 11)}。

19.有効成分に関する理化学的知見

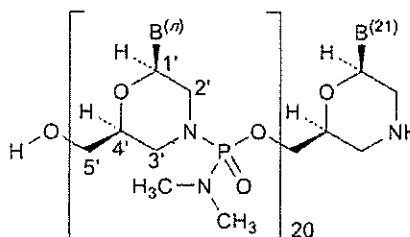
一般的名称: ビルトラルセン (Viltrolarsen) (JAN)

化学名: *alt-P-ambo*-[2',3'-Azanediyl-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-seco] (2'-N→5')
(CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C)

分子式: C₂₄₄H₃₈₁N₁₁₃O₈₈P₂₀

分子量: 6924.82

化学構造式:



B⁽ⁿ⁾: 5'末端から n 番目の塩基 (ただし B⁽²¹⁾ は 21 番目の塩基を示す)

塩基配列: CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C

性状: 本品は白色の粉末である。

本品は水、生理食塩液及びジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール (99.5)、1-オクタノール、アセトニトリル、メタノール、クロロホルム及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20.2 凍結を避けること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

22. 包装

5mL×1 バイアル

23. 主要文献

- 1) 非臨床安全性試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.6.3）
- 2) がん原性試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.4.4.8）
- 3) 国内第 I/II 相試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.2）
- 4) 血清タンパク結合に関する検討（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.2.2）
- 5) 代謝に関する検討（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.2.2）
- 6) CYP 阻害作用に関する検討（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.2.2）
- 7) UGT 阻害作用に関する検討（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.2.2）
- 8) 薬物トランスポーター阻害作用に関する検討（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.2.2）
- 9) 海外第 II 相試験（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.1）
- 10) エクソン 45-52 欠損 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.2.2.1）
- 11) エクソン 48-52 欠損 DMD 患者由来線維芽細胞を用いた検討（承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤
カボザンチニブリンゴ酸塩錠

日本標準商品分類番号

874291

貯法：室温保存

有効期間：3年

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[※]

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

カボメティクス[®]錠 20mgカボメティクス[®]錠 60mgCABOMETIX[®] tablets 20mg & 60mg

	20mg	60mg
承認番号		
販売開始		

1. 警告

本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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	カボメティクス錠 20mg	カボメティクス錠 60mg
有効成分	1錠中 カボザンチニブリンゴ酸塩として、25.34mg (カボザンチニブとして20mg)	1錠中 カボザンチニブリンゴ酸塩として、76.03mg (カボザンチニブとして60mg)
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	カボメティクス錠 20mg	カボメティクス錠 60mg
剤形	円形のフィルムコーティング錠	楕円形のフィルムコーティング錠
錠剤の色	黄色	黄色
識別コード	XL 20	XL 60
形状	上面	20
	下面	XL
	側面	
大きさ (mm)	約5.6 (直径)	約11.3 (長径) 約6.3 (短径)
厚さ (mm)	約3.8	約5.0
質量 (mg)	83.2	249.6

4. 効能又は効果

根拠切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 「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、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.3 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・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	60mg/日
1段階減量	40mg/日
2段階減量	20mg/日
中止	20mg/日で忍容不能な場合、投与を中止する。

副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

Grade ^(注)	処置
Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量可）。
Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量可）。
Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.0に準じる。

- 7.4 20mg錠と60mg錠の生物学的同等性は示されていないため、60mgを投与する際には20mg錠を使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。[9.1.1、11.1.4参照]
- 8.2 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。[11.1.8参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.9参照]
- 8.4 血清アミラーゼ、血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に酵素を含む検査を行うこと。[11.1.7参照]
- 8.5 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.6、11.1.15参照]
- 8.6 顎骨壊死があらわれることがある。報告された症例の多くが拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて患者に対して適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう指導すること。[11.1.6参照]
- 8.7 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

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 高血圧の患者
高血圧が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.4参照]
 - 9.1.2 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者、消化管に腫瘍の浸潤を認める患者
消化管穿孔、瘻孔のおそれがある。[11.1.1参照]
 - 9.1.3 血栓塞栓症又はその既往のある患者
血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.3参照]
 - 9.1.4 脳転移を有する患者
脳出血のおそれがある。[11.1.2参照]
 - 9.1.5 肺転移を有する患者
肺出血のおそれがある。[11.1.2参照]
 - 9.1.6 外科処置後、創傷外科的処置後、創傷が治癒していない患者
創傷治癒遅延があらわれることがある。[8.5、11.1.15参照]
- 9.3 肝機能障害患者
減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
胚・胎児発生毒性試験において、ラットでは最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の0.5倍の曝露量で着床後胚死亡率の増加が認められている。また、ヒトでの相当量は不明であるが、胎児の外表面異常（浮腫、口蓋裂、口唇裂、曲尾／痕跡尾、皮膚形成不全）が認められている。ウサギでは、最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の0.1倍の曝露量で胎児の内臓異常（肺中葉の微小化又は欠損、脾臓の小型化）が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの出生前及び出生後の生殖毒性試験で授乳期に本剤を母動物に投与したとき、出生児の血漿中に本剤が検出されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 リトナビル イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 グレープフルーツ（ジュース） [16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン デキサメタゾン カルバマゼピン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）、セントジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 消化管穿孔（1.1%）、瘻孔（1.1%）
[9.1.2参照]
- 11.1.2 出血（9.9%）
消化管出血（0.9%）、脳出血（0.2%）等の出血があらわれることがある。[9.1.4、9.1.5参照]
- 11.1.3 血栓塞栓症（2.3%）
肺塞栓症（1.6%）、深部静脈血栓症（0.7%）、虚血性脳卒中（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]
- 11.1.4 高血圧（37.6%）
高血圧、高血圧クリーゼ（頻度不明）があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1参照]
- 11.1.5 可逆性後白質脳症候群（頻度不明）
痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 顎骨壊死（0.2%）
[8.6参照]
- 11.1.7 肺炎（0.9%）
[8.4参照]
- 11.1.8 腎障害（19.1%）
急性腎障害（0.7%）、蛋白尿（14.2%）等の腎障害があらわれることがある。[8.2参照]
- 11.1.9 肝不全（頻度不明）、肝機能障害（36.3%）

肝不全、AST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、胆汁うっ滞性肝炎（0.2%）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.10 骨髄抑制

貧血（14.4%）、好中球減少（8.3%）、血小板減少（11.0%）、リンパ球減少（4.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.11 虚血性心疾患（頻度不明）、不整脈（2.3%）、心不全（0.2%）

11.1.12 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止すること。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.13 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.14 手足症候群（44.4%）

11.1.15 創傷治癒遅延（0.9%）

創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

[8.5、9.1.6参照]

11.1.16 重度の下痢（11.0%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
消化器	下痢（68.9%）、食欲減退（40.1%）、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛、消化不良	便秘	舌痛
皮膚	発疹	皮膚乾燥、脱毛、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、紅斑、過角化	
その他	疲労（50.7%）、味覚異常、体重減少、甲状腺機能低下症、発声障害、粘膜の炎症、無力症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	浮動性めまい、頭痛、筋痙攣、四肢痛、関節痛、脱水、末梢性ニューロパチー、嚥下障害、腰痛、低カリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	

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

15.2.1 ラット2年間経口投与ががん原性試験では、最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の0.08倍の曝露量で副腎髄質褐色細胞腫の発現頻度の上昇が認められた。

15.2.2 反復投与毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）では、生殖器組織への影響が認められており、ラットの受胎能試験では、最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の1.4倍（雄）又は0.5倍（雌）の曝露量で受胎能の低下が認められている。

16. 薬物動態

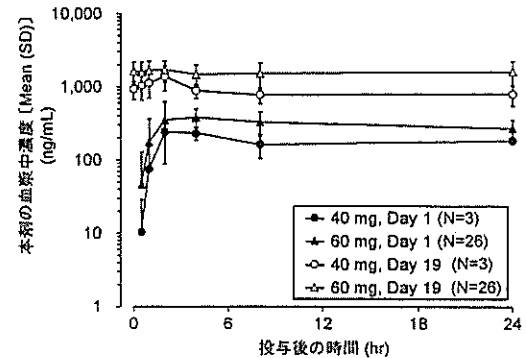
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人固形癌患者に本剤40mg及び60mgを1日1回反復経口投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤60mgを1日1回反復経口投与した際の投与19日目におけるカボザンチニブの蓄積率の幾何平均値は5.07であった。

用量 (mg)	Day	N	t _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL)
40	1	3	4 (2, 4)	251 (8.3)	4158 (17.6)
	19	3	2 (2, 3)	1327 (36.8)	20031 (25.7)
60	1	26	4 (1, 34)	459 (39.2)	7002 (26.2)
	19	26	2 (0, 24)	1969 (28.6)	35494 (33.3)

幾何平均（%変動係数）[t_{max}は中央値（最小値、最大値）]



血漿中濃度-時間プロファイル

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人47例に空腹時又は食後に本剤（カプセル剤）140mg⁽¹⁾を単回経口投与したとき、食後では空腹時に比べてカボザンチニブのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ41%及び57%増加した⁽¹⁾（外国人データ）。[7.2参照]

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

カボザンチニブの血漿蛋白結合率を検討した結果、検討したすべての濃度（0.2、1.0、10.0 μmol/L）で99.7%以上であった⁽¹⁾（*in vitro*）。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者から採取した血液検体を用いて、カボザンチニブの血漿蛋白結合率を投与前の検体及び投与後4時間の検体で評価した。カボザンチニブ血漿中蛋白結合率は投与前及び投与後4時間ともに健康成人、腎機能障害患者、肝機能障害患者で同程度（99.43%～99.86%）であった^(1,3)（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 薬物代謝

カボザンチニブは主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される⁽¹⁾（*in vitro*）。健康成人8例に¹⁴C標識したカボザンチニブ140mg⁽¹⁾を単回経口投与したとき、投与7日後までの血漿中において、主に未変化体、EXEL-1644（6-脱メチル化及びアミド結合加水分解体の硫酸塩）及びEXEL-1646（一水酸化及び硫酸塩）が認められた（未変化体及び主要代謝物由来の総放射能のAUC₀₋₂₄に対する割合は、それぞれ27.2、32.3及び25.2%）⁽¹⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 排泄率

健康成人8例に¹⁴C標識したカボザンチニブ140mg⁽¹⁾を単回経口投与したとき、投与48日後までに総投与放射能の約81%が回収された（糞中54%、尿中27%）⁽¹⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤（カプセル剤）60mgを軽度腎機能障害患者[eGFR（mL/min/1.73 m²）が60以上89以下]10例又は中等度腎機能障害患者[eGFR（mL/min/1.73 m²）が30以上59以下]10例に投与したとき、腎機能正常被験者10例と比較して、C_{max}の幾何平均値はそれぞれ19%及び3%増加し、AUC_{inf}の幾何平均値はそれぞれ30%及び6%増加した。なお、重度腎機能障害患者[eGFR（mL/min/1.73 m²）が29以下]に与える影響については検討していない⁽¹⁾（外国人データ）。

16. 6. 2 肝機能障害患者

本剤（カプセル剤）60mgを軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）8例又は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者10例と比較して、 C_{max} の幾何平均値はそれぞれ10%増加及び29%低下し、 AUC_{inf} の幾何平均値はそれぞれ81%及び63%増加した。なお、重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）に与える影響については検討していない⁹⁾（外国人データ）。[9.3参照]

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 ケトコナゾール

健康成人28例を対象にCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール400mgを1日1回27日間反復経口投与時に本剤（カプセル剤）140mg¹³⁾を併用投与したとき、カボザンチニブの C_{max} に対する影響は認められなかったが、 AUC_{inf} は38%増加した⁹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16. 7. 2 リファンピシン

健康成人28例を対象にCYP3A4誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回31日間反復経口投与時に本剤（カプセル剤）140mg¹³⁾を併用投与したとき、カボザンチニブの C_{max} に対する影響は認められなかったが、 AUC_{inf} は77%減少した⁹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16. 7. 3 その他

癌患者32例を対象に本剤（カプセル剤）140mg¹³⁾を1日1回21日間反復経口投与時にロシグリタゾン4mgを併用投与したとき、ロシグリタゾンの C_{max} 及び AUC_{inf} に対する影響は認められなかった⁹⁾（外国人データ）。健康成人22例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール40mgを1日1回6日間反復経口投与時に本剤100mg¹³⁾を併用投与したとき、カボザンチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} に対する影響は認められなかった⁹⁾（外国人データ）。
*in vitro*試験において、CYP3A4の誘導作用及びP-糖蛋白質に対する阻害作用（ IC_{50} : 7.0 μ mol/L）が認められた¹⁰⁾。

注) 本剤の承認用量は、1回60mgである。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001試験）

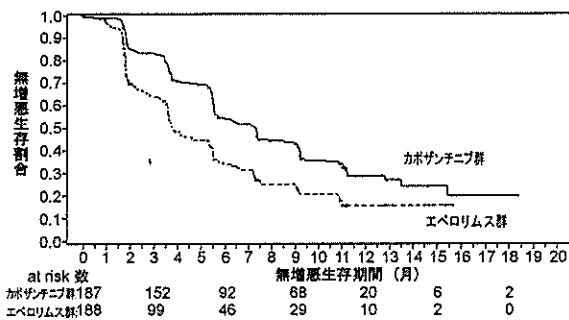
血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（35例）を対象として、本剤60mgを1日1回投与した結果¹¹⁾、主要評価項目である奏効率（完全奏効又は部分奏効）は20%（90%CI: 9.783~34.305）であった¹¹⁾。

本剤の投与を受けた安全性評価対象35例のうち、34例（97%）に副作用が認められた。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群63%（22例）、下痢54%（19例）、高血圧、蛋白尿〔以上40%（それぞれ14例）〕、肝機能異常、口内炎〔以上34%（それぞれ12例）〕、味覚異常31%（11例）、AST増加、食欲減退〔以上26%（それぞれ9例）〕及びALT増加20%（7例）であった。

注1) データカットオフ日：2018年10月23日

17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験（METEOR試験）

血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（658例）を対象として、本剤60mg（330例）とエベロリムス10mg（328例）を1日1回投与した無作為化比較試験の結果、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）中央値は本剤群で7.4ヵ月、エベロリムス群で3.8ヵ月であり、層別因子で調整したハザード比（HR）は0.59〔95%CI: 0.46~0.76、両側 $p < 0.001$ （層別ログランク検定）〕であった¹²⁾。



Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、有効性解析対象集団）

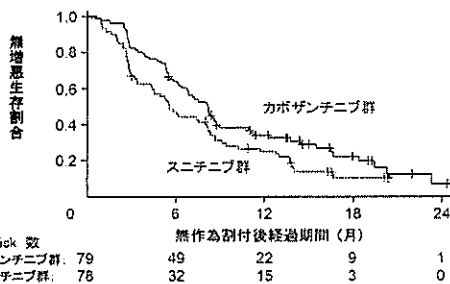
本剤投与群で安全性評価対象331例のうち、322例（97%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢70%（231例）、疲労53%（174例）、悪心45%（149例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群43%（142例）、食欲減退40%（134例）、高血圧33%（109例）、体重減少27%（90例）、嘔吐24%（79例）、味覚異常23%（76例）、甲状腺機能低下症21%（68例）及び口内炎20%（67例）であった¹³⁾。

注2) データカットオフ日：2015年5月22日

注3) データカットオフ日：2016年10月2日

17. 1. 3 海外第Ⅱ相試験（CABOSUN試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（157例）を対象として、本剤（79例、1日1回60mg投与）とスニチニブ（78例、1日1回50mg4週間投与2週間休薬）の無作為化比較試験の結果、主要評価項目であるPFS中央値は本剤群で8.2ヵ月、スニチニブ群で5.6ヵ月であり、HRは0.66〔95%CI: 0.46~0.95、片側 $p = 0.012$ （層別ログランク検定）〕であった¹⁴⁾。



Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（治験責任医師判定、ITT集団）

本剤投与群で安全性評価対象78例のうち、74例（95%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢72%（56例）、疲労62%（48例）、AST増加60%（47例）、高血圧56%（44例）、ALT増加54%（42例）、食欲減退45%（35例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群42%（33例）、味覚異常41%（32例）、血小板数減少、口内炎〔以上37%（それぞれ29例）〕、悪心、体重減少〔以上31%（それぞれ24例）〕、貧血29%（23例）、消化不良、低リン酸血症〔以上23%（それぞれ18例）〕、甲状腺機能低下症22%（17例）及び血中クレアチニン増加、発声障害、低マグネシウム血症〔以上21%（それぞれ16例）〕であった¹⁵⁾。

注4) データカットオフ日：2016年4月11日

注5) データカットオフ日：2016年9月15日

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

カボザンチニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体2（VEGFR2）、肝細胞増殖因子受容体（MET）、AXL等のキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。カボザンチニブは、VEGFR2等を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩

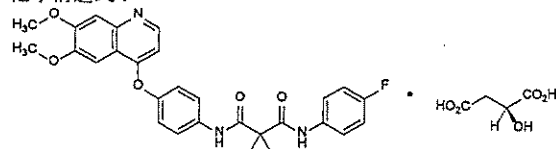
(Cabozantinib Malate) [JAN]

化学名：N-{4-[(6,7-Dimethoxyquinolin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide mono-(2S)-malate

分子式：C₂₈H₂₄FN₃O₅・C₄H₆O₅

分子量：635.59

化学構造式：



性状：カボザンチニブリンゴ酸塩は白色～ほとんど白色の固体である。メチルエチルケトンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約185.4℃

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

〈カボメティクス錠 20mg〉

PTP 30錠 (10錠x3)

〈カボメティクス錠 60mg〉

PTP 10錠 (10錠x1)

23. 主要文献

- 1) カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第Ⅰ相試験成績 (XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2)
- 2) Nguyen L et al. : J Clin Pharmacol. 2015; 55 (11) : 1293-1302.
- 3) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績 (血漿蛋白結合率) (XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4)
- 4) カボザンチニブリンゴ酸塩の腎機能障害患者における薬物動態試験成績 (XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2)
- 5) カボザンチニブリンゴ酸塩の肝機能障害患者における薬物動態試験成績 (XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2)
- 6) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績 (代謝、in vitro) (XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5)
- 7) Lacy S et al. : Drug Metab Dispos. 2015; 43 (8) : 1190-1207.
- 8) Nguyen L et al. : J Clin Pharmacol. 2016; 56 (9) : 1130-1140.
- 9) Nguyen L et al. : J Clin Pharmacol. 2015; 55 (9) : 1012-1023.
- 10) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績 (薬物間相互作用、in vitro) (XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7)
- 11) カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第Ⅱ相試験成績 (XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.14)
- 12) カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第Ⅲ相試験成績 (XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.12)
- 13) カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第Ⅱ相試験成績 (XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.13)
- 14) Choueiri TK et al. : J Clin Oncol. 2017; 35 (6) : 591-597.
- 15) カボザンチニブリンゴ酸塩の薬効薬理試験成績 (XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 提携

Exelixis, Inc.

1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502 USA

(傍線部分は改正部分)

改 出 後	改 正 前
医薬品各条 (略) 5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン 1 (略) 2 製法 2. 1 (略) 2. 2 原液 2. 2. 1 (略) 2. 2. 2 ウイルス浮遊液 培養細胞にワーキング・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させた後、ウイルス浮遊液を得る。 ウイルス浮遊液について、3. 2 の試験を行う。 2. 2. 3 (略) 2. 3 (略) 3 試験 3. 1 (略) 3. 2 ウイルス浮遊液の試験 (削る) <u>3. 2. 1</u> (略) <u>3. 2. 1. 1</u>・<u>3. 2. 1. 2</u> (略) <u>3. 2. 2</u> (略) <u>3. 2. 2. 1</u>～<u>3. 2. 2. 3</u> (略) 3. 3・3. 4 (略)	医薬品各条 (略) 5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン 1 (略) 2 製法 2. 1 (略) 2. 2 原液 2. 2. 1 (略) 2. 2. 2 ウイルス浮遊液 培養細胞にワーキング・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させた後、ウイルス浮遊液を得る。 ウイルス浮遊液について、3. 2 試験を行う。 2. 2. 3 (略) 2. 3 (略) 3 試験 3. 1 (略) 3. 2 ウイルス浮遊液の試験 <u>3. 2. 1 確認試験</u> <u>希釈した検体を適当な培養細胞に接種し、ウイルスRNAに対する核酸増幅検査により、目的の型のウイルスが含まれることを確認する。</u> <u>3. 2. 2</u> (略) <u>3. 2. 2. 1</u>・<u>3. 2. 2. 2</u> (略) <u>3. 2. 3</u> (略) <u>3. 2. 3. 1</u>～<u>3. 2. 3. 3</u> (略) 3. 3・3. 4 (略)

3. 5 小分製品の試験

3. 5. 1～3. 5. 3 (略)

3. 5. 4 表示確認試験

3. 5. 3を準用する。この場合において、小分製品に表示された型のウイルスが含まれることを確認する。

4 (略)

(略)

抗破傷風人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1 (略)

3. 2 免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき又はアガロースゲル電気泳動試験法により試験するとき、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。

3. 3～3. 7 (略)

4・5 (略)

(略)

3. 5 小分製品の試験

3. 5. 1～3. 5. 3 (略)

3. 5. 4 表示確認試験

3. 2. 1を準用する。この場合において、小分製品に表示された型のウイルスが含まれることを確認する。

4 (略)

(略)

抗破傷風人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1 (略)

3. 2 免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。

3. 3～3. 7 (略)

4・5 (略)

(略)

20xx年x月作成 (初版)

貯 法 : 室温保存
有効期間 : 30箇月抗悪性腫瘍剤
ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤
チラブルチニブ塩酸塩錠劇薬、処方箋医薬品^(注)ベレキシブル[®]錠 80mg
VELEXBRU[®]Tablets

日本標準商品分類番号 874291

承認番号
販売開始

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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 チラブルチニブとして 80mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスボビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
長径 (mm)	約 12.3		
短径 (mm)	約 5.3		
厚さ (mm)	約 3.9		
質量 (mg)	約 250		
色調	黄色		
識別コード	O N B 401		

4. 効能又は効果

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫

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、成人にはチラブルチニブとして1日1回 480mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16. 2.1 参照]

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	480mg
1段階減量	320mg
2段階減量	160mg

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
Grade3 以上の発熱性好中球減少症 出血を伴う Grade3 の血小板減少症 Grade4 の好中球減少症 Grade4 の血小板減少症		Grade2 以下 (好中球減少症は Grade3 以下) に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade4	中止する。
間質性肺疾患	Grade2 又は3	Grade1 以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade4	中止する。
皮膚障害	Grade2	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与し、回復した場合には、投与を継続する。 回復しない場合には、1段階減量して投与継続又は休薬する。
	Grade3 以上	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与するとともに、Grade2 以下に回復するまで休薬する。 回復後1段階減量して投与を再開することができる。
Grade3 以上の血液毒性 (上記の事象を除く) 及び Grade3 以上の非血液毒性 (間質性肺疾患及び皮膚障害を除く)		Grade2 以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的処置を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。
- 8.2 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.1、9.1.3、11.1.2参照]
- 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.4参照]
- 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、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]
- 8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 感染症を合併している患者
骨髄抑制等により、感染症が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]
 - 9.1.2 骨髄機能低下のある患者
血球減少を悪化させるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]
 - 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）
本剤の投与開始後は継続して肝機能検査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。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]
- 9.3 肝機能障害患者
本剤は、主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の13倍に相当する用量で胎児死亡率の高値及び催奇形性（肋骨及び肋軟骨の異常）、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の7.8倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められた。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2参照]
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 [16.7.1、16.7.3参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、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。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 [16.7.2、16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 出血（頻度不明）
- 11.1.2 感染症
肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（5.9%）、アスペルギルス感染症（5.9%）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、帯状疱疹等が再活性化することがある。[8.2、9.1.1、9.1.3参照]
- 11.1.3 重度の皮膚障害
多形紅斑（頻度不明）、中毒性皮膚疹（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.4 骨髄抑制
発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少（23.5%）、白血球減少（17.6%）、リンパ球減少（11.8%）、血小板減少（5.9%）、貧血（5.9%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.3、9.1.2参照]
- 11.1.5 過敏症
アナフィラキシー等の過敏症（頻度不明）があらわれることがある。
- 11.1.6 間質性肺疾患
間質性肺炎（頻度不明）、肺臓炎（頻度不明）等の間質性肺疾患があらわれることがある。異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.7 肝機能障害
AST（5.9%）、ALT（5.9%）、 γ -GTP（頻度不明）、ALP（頻度不明）、ビリルビン（頻度不明）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			免疫性血小板減少性紫斑病、骨髄浮腫、リンパ球浸潤
心臓障害			心電図 2 相性 T 波
耳及び迷路障害			回転性めまい
眼障害			眼脂、眼出血、眼刺激、眼充血、眼のそう痒、結膜出血
胃腸障害	悪心、嘔吐、便秘	下痢	腹痛、十二指腸炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、マロリー・ワイス症候群、口腔内潰瘍、口内炎、心窩部不快感、腹部膨満、舌苔
全身障害			無力症、悪寒、顔面浮腫、浮腫（末梢性等）、疲労、倦怠感、発熱、口渇
感染症及び寄生虫症			気管支炎、結膜炎、膀胱炎、毛包炎、真菌感染、インフルエンザ、喉頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、尿路感染、敗血症、カンジダ症、腹部膿瘍、気道感染、ヘルペス
代謝及び栄養障害	高カリウム血症、高トリグリセリド血症	リパーゼ増加、低ナトリウム血症、食欲減退、アミラーゼ増加	HDL 減少、低カリウム血症、低リン酸血症、脂質異常症
筋骨格系及び結合組織障害			骨折、関節痛、関節炎、関節硬直、筋痙攣、筋力低下、筋肉痛、腱痛、筋骨格痛
精神・神経系障害			健忘、反射消失、異常感覚、味覚異常、伸展性足底反応、知覚過敏、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、痙攣発作、感覚消失、失神、振戦、平衡障害、下肢静止不能症候群、不眠症、浮動性めまい、頭痛、譫妄
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿	血中クレアチニン増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻出血、気道の炎症、気管支反応性亢進、しゃっくり
皮膚及び皮膚組織障害	発疹 (35.3%)、斑状丘疹状皮膚疹	紫斑、薬疹	皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、毛髪変色、斑、点状出血、光線過敏症、乾癬、全身性皮疹、皮膚障害（変色、剥脱等）、顔面腫脹、紅斑、そう痒症
血管障害			血腫、起立性低血圧
その他			挫傷、CRP 増加、INR 増加、体重増加、前立腺炎

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

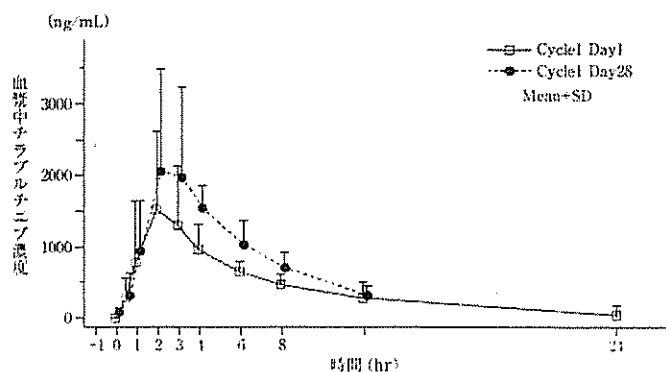
ラット及びサルにおいて、臨床曝露量の 5.9 倍及び 1.3 倍に相当する用量で中枢神経系への影響（運動機能異常等）が認められた¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者に本剤 480mg を 1 日 1 回反復空腹時経口投与したときのチラブルチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示した²⁾。



投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 (n=6)	1760 (929)	2.49 (1.93-6.20)	9830 (2650)	5.21 (1.49)
28 (n=5)	2690 (1120)	2.87 (2.05-3.98)	13400 [※] (3910)	3.55 (0.841)

平均値（標準偏差）、T_{max} は中央値（最小値-最大値）

※：投与 28 日目の AUC_{0-24hr} のうち AUC_{12-24hr} は予測値を用いた。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人の健康成人 12 例に本剤 320mg を食後（標準食）及び空腹時単回経口投与¹⁾したときの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（食後/空腹）は、1.74 及び 1.29 であった³⁾。[7.2 参照]

16.3 分布

チラブルチニブのヒト血清中蛋白結合率は 92%、ヒト血液/血漿中濃度比は 0.71~0.83 であった（*in vitro*）⁴⁾。

16.4 代謝

チラブルチニブの主要代謝酵素は CYP3A4 であった（*in vitro*）⁴⁾。健康成人 8 例に ¹⁴C-チラブルチニブ 75mg を空腹時に単回経口投与¹⁾したとき、投与 24 時間後までの血漿中には主に M33（水酸化体の硫酸抱合体）、M12（水酸化体のグルクロン抱合体）及び未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 33.1、28.6 及び 17.3%）⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人 8 例に ¹⁴C-チラブルチニブ 75mg を空腹時に単回経口投与¹⁾したとき、投与 360 時間後までに投与放射能量の 52.2% が糞中に、42.1% が尿中に排泄された。投与 96 時間後までの尿中に未変化体は確認されなかった（外国人データ）⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

日本人の健康成人 12 例にイトラコナゾール（CYP3A 阻害剤）200mg とチラブルチニブ 20mg を食後に併用投与¹⁾、及びチラブルチニブを食後に単回投与したときのチラブルチニブの C_{max} 及

びAUCinfの幾何平均値の比(併用/非併用)は、1.24及び1.49であった³⁾。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

健康成人15例に有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1/1B3の阻害剤として単回投与時のリファンピシン600mgとチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与²⁾、及びチラブルチニブを空腹時に単回投与したときのチラブルチニブのC_{max}及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比(単回併用/非併用)は、1.30及び1.11であった。また、CYP3A誘導剤としてリファンピシン600mgを反復投与後にチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与²⁾、及びチラブルチニブを空腹時に単回投与したときのチラブルチニブのC_{max}及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比(反復併用/非併用)は、0.30及び0.29であった(外国人データ)⁶⁾。[10.2参照]

16.7.3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

チラブルチニブ480mgとCYP3A阻害作用を有するエリスロマイシン、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与、及びチラブルチニブを単回投与したときのチラブルチニブのAUCの幾何平均値の比(併用/非併用)は、それぞれ1.51、1.58及び1.48と推定された。また、CYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファピレンツを併用投与、及びチラブルチニブを単回投与したときのチラブルチニブのAUCの幾何平均値の比(併用/非併用)は、それぞれ0.48及び0.46と推定された⁷⁾。[10.2参照]

16.7.4 その他

- (1)健康成人12例にオメプラゾール(胃酸分泌抑制剤)20mgとチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与²⁾、及びチラブルチニブを空腹時に単回投与したときのチラブルチニブのC_{max}及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比(併用/非併用)は、0.92及び1.05であった(外国人データ)⁶⁾。
- (2)日本人の健康成人12例にチラブルチニブ320mgを食後に反復投与後²⁾、ミダゾラム(CYP3A4基質)2mgと併用投与、及びミダゾラムを単回投与したときのミダゾラムのC_{max}及びAUCinfの幾何平均値の比(併用/非併用)は、それぞれ0.74及び0.79であった³⁾。
- (3)チラブルチニブはP-糖タンパク(P-gp)の基質であり、P-gp、OATP1B1及び多剤・毒性化合物排出タンパク(MATE)1を阻害した(*in vitro*)⁷⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第I/II相試験(ONO-4059-02試験)

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者(B細胞性腫瘍以外の患者を除く)を対象として、第II相パート480mg空腹時投与群では、17例に本剤480mgを1日1回空腹時に投与した。奏効率は52.9%[95%信頼区間:27.8~77.0%](完全奏効1例、不完全奏効5例、部分奏効3例(International PCNSL Collaborative Group(IPCG)基準による中央判定))であった。また、安全性評価対象となった17例中13例(76.5%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹6例(35.3%)、好中球減少4例(23.5%)であった²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チラブルチニブは、B細胞に発現するB細胞受容体の下流シグナル伝達分子であるブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)と結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害することにより、B細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている⁹⁾。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

チラブルチニブは、ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来TMD8細胞株等の増殖を抑制した⁹⁾。

18.2.2 *In vivo*

チラブルチニブは、TMD8細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:チラブルチニブ塩酸塩(Tirabrutinib Hydrochloride)

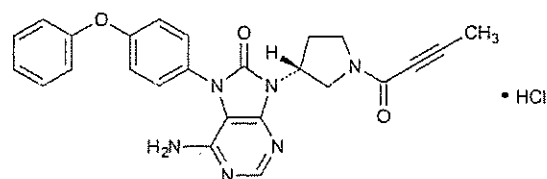
化学名:6-Amino-9-[(3*R*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one monohydrochloride

分子式:C₂₅H₂₂N₆O₃・HCl

分子量:490.94

性状:白色〜微黄色若しくは微褐色の粉末である。N-メチルピロリドンにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



20. 取扱い上の注意

アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤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

28錠[14錠(PTP)×2]

23. 主要文献

- 1) 小野薬品工業:安全性薬理試験(社内資料;20xx年x月xx日承認、CTD 2.6.2.4、CTD 2.6.2.7)
- 2) 小野薬品工業:国内第I/II相(ONO-4059-02)試験成績(社内資料;20xx年x月xx日承認、CTD 2.7.6.7)
- 3) 小野薬品工業:国内第I相(ONO-4059-04)試験成績(社内資料;20xx年x月xx日承認、CTD 2.7.6.6)
- 4) 小野薬品工業:非臨床薬物動態試験(社内資料;20xx年x月xx日承認、CTD 2.6.4.4、CTD 2.6.4.5)
- 5) 小野薬品工業:海外第I相(GS-US-401-1768)試験成績(社内資料;20xx年x月xx日承認、CTD 2.7.6.1)
- 6) 小野薬品工業:海外第I相(GS-US-401-1765)試験成績(社内資料;20xx年x月xx日承認、CTD 2.7.6.4)
- 7) 小野薬品工業:薬物間相互作用試験(社内資料;20xx年x月xx日承認、CTD 2.6.4.3、CTD 2.6.4.7、CTD 2.7.2.3)
- 8) 小野薬品工業:海外第I相(GS-US-401-1767)試験成績(社内資料;20xx年x月xx日承認、CTD 2.7.6.5)
- 9) 小野薬品工業:*In vitro*薬理試験(社内資料;20xx年x

月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2)

- 10) 小野薬品工業： *In vivo* 薬理試験（社内資料；20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号 販売開始
-

抗悪性腫瘍剤－抗HER2^{注1)}抗体

トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)注

エンハーツ[®]点滴静注用100mg

ENHERTU[®] FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注1)HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-erbB-2)

注2)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等)に関する情報を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、定期的な動脈血酸素飽和度(SpO₂)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中 ^{注1)}	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え) ^{注2)} 107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1)1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。

注2)本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH ^{注3)}	浸透圧比 ^{注3)} (生理食塩液対比)
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3)本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果

化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 トラスツズマブ(遺伝子組換え)、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	5.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注1)}	処置
間質性肺疾患		投与を中止する。
左室駆出率低下	40% ≤ LVEF ≤ 45% ベースラインからの絶対値の低下 < 10% ベースラインからの絶対値の低下 ≥ 10%かつ ≤ 20% LVEF < 40%又はベースラインからの絶対値の低下 > 20%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。 休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下 < 10%に回復しない場合は、投与を中止する。 休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF < 40%又はベースラインからの絶対値の低下 > 20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うつ血性心不全		投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合 Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 投与を中止する。

副作用	程度 ^{注)}	処置
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%減速する。他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO₂)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]
- 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]
- 8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]
 - 9.1.2 左室駆出率(LVEF)が低下している患者
LVEF低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照]
 - 9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者
心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]
 - ・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
 - ・胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
 - ・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
 - ・冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
 - ・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害患者
本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者^{注)}を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]
注) NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類
- 9.4 生殖能を有する者
 - 9.4.1 妊娠可能な女性
本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
 - 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性
本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(8.2%)

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制(45.1%)

好中球数減少(29.9%)、発熱性好中球減少症(1.6%)、白血球数減少(19.6%)、貧血(21.7%)、血小板数減少(16.8%)等があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction(3.3%)

重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10~30%未満	10%未満
皮膚	脱毛症 (46.2%)		発疹
精神神経系		頭痛	浮動性めまい
消化器	悪心 (76.1%)、 嘔吐 (42.4%)	下痢、便秘、 口内炎	消化不良、腹痛、 味覚障害
肝臓		AST増加	ALT増加
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、 上気道感染
循環器			心電図QT延長、 駆出率減少、心不全
その他	疲労 (54.3%)	食欲減退	鼻出血、ドライアイ、 低カリウム血症、 発熱、倦怠感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2~8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン製又はポリスルホン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約4倍及び7倍の曝露に相当する用量で精果毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた¹⁾。なお、ラットでは臨床曝露量の約19倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている¹⁾。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた²⁾。[9.4.2 参照]

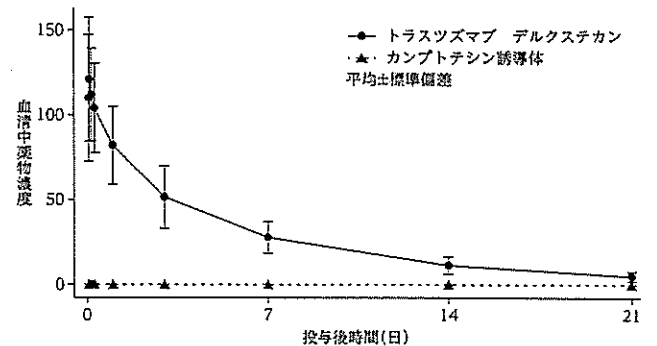
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった³⁾。

単回投与時のトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図
(μg/mL)



単回投与時のトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg·B/mL)	t _{1/2} (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50~6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng·B/mL)	t _{1/2} (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプト テシン誘 導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93~75.75)	35.1 (24.3)	5.58 ^{a)} (1.29)	—	—

平均値(標準偏差)、Tmax:中央値(最小値~最大値)

a) N=43

—:該当せず

16.1.2 反復投与

日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg³⁾を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった⁴⁾。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10~100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%~98.0%であった⁵⁾(in vitro)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59~0.62であった⁶⁾(in vitro)。

16.4 代謝

トラスツズマブ デルクステカンとは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された⁷⁾(*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を¹⁴Cで標識したトラスツズマブ デルクステカンのカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された⁸⁾。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった⁹⁾。

¹⁴Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された⁸⁾。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった⁹⁾。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブ デルクステカンのC_{max}及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のC_{max}及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された¹⁰⁾、¹¹⁾(*in vitro*)。

注)承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験

トラスツズマブ エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した¹²⁾。被験者184例¹³⁾(日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3~71.3]%であった。

本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が182例(98.9%)に認められた。主な副作用は、悪心140例(76.1%)、脱毛症85例(46.2%)、疲労81例(44.0%)、嘔吐78例(42.4%)、好中球数減少55例(29.9%)、食欲減退52例(28.3%)、貧血及び下痢各40例(21.7%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は30例中7例(23.3%)に認められた。

注)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹³⁾。

18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株に対して増殖抑制作用を示した¹⁴⁾。また、トラスツズマブ デルクステカンは、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)

Trastuzumab Deruxtecan
(Genetical Recombination)

分子式：デルクステカン

C₅₂H₅₇FN₉O₁₃

抗体部分

C₆₄₆₀H₉₉₇₂N₁₇₂₄O₂₀₁₄S₄₄(タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₈H₃₃₉₁N₅₈₅O₆₇₂S₁₆

L鎖 C₁₀₃₂H₁₅₉₉N₂₇₇O₃₃₅S₆

分子量：デルクステカン

1,035.06

抗体部分

約148,000

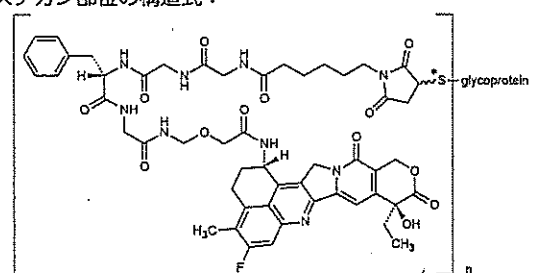
トラスツズマブ デルクステカン

約157,000

本質：トラスツズマブ デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-[[[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ]-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。

抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8

*抗体部分のCys残基の硫黄原子

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること。

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

22. 包装

100mg 1バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：反復投与毒性試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.3)
- 社内資料：遺伝毒性試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.4)
- 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(DS8201-A-J101試験)(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：国内第Ⅰ相試験(DS8201-A-J102試験)(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)

- 6) 社内資料：ヒト血球移行性試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 7) 社内資料：CYP分子種同定試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 8) 社内資料：排泄試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.6)
- 9) 社内資料：In vivo代謝プロファイル(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.5)
- 10) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 11) 社内資料：MRPを介した輸送試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 12) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U201試験)(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.5)
- 13) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

2020年●月作成（第1版）

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36 カ月

抗悪性腫瘍剤

ボロファラン（¹⁰B）

日本標準商品分類番号

874291

承認番号

販売開始

ステボロニン[®]点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL

STEBORONINE[®] 9000 mg/300 mL for infusion

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 腫瘍が頸動脈を全周性に取り囲んでいる患者〔頸動脈出血を起こすおそれがある。〕〔11.1.6 参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

	1 バッグ（300 mL）中の分量	
有効成分	ボロファラン（ ¹⁰ B）	9000 mg
添加剤	D-ソルビトール	9450 mg
	亜硫酸水素ナトリウム	60 mg
	pH 調節剤	適量

3.2 製剤の性状

剤型	注射剤（点滴バッグ）
性状	無色～微黄色澄明の液
pH	7.4～7.8
浸透圧比	1.0～1.5（生理食塩液対比）

4. 効能又は効果

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 「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、成人にはボロファラン（¹⁰B）として、1時間あたり200 mg/kgの速度で2時間点滴静注する。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は1時間あたり100 mg/kgの速度でボロファラン（¹⁰B）を点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 住友重機械工業株式会社製の中性子照射装置を使用し、中性子を照射すること。

8. 重要な基本的注意

結晶尿があらわれることがあるため、投与終了後は必要に応じて輸液を行う等、排尿を促すこと。〔11.1.5 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 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者

頸動脈出血を起こすおそれがある¹⁾。〔11.1.6 参照〕

9.1.2 フェニルケトン尿症の患者

製剤中にフェニルアラニンを含むため、症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 心不全のある患者

血液量の増加により心臓に負荷がかかり、心不全が悪化するおそれがある。

9.1.4 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。〔16.5 参照〕

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、治療終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔9.5 参照〕

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、治療終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔15.2.2 参照〕

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には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。本剤の動物試験（ラット）において、発育遅延が認められている²⁾。本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法により胚・胎児発生に悪影響を及ぼすおそれがある。〔9.4.1 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。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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 嚥下障害（頻度不明）

粘膜の炎症等を伴う嚥下障害があらわれることがある。

11.1.2 脳腫瘍（4.8%）

11.1.3 重度の皮膚障害（4.8%）

放射線皮膚損傷（4.8%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.4 白内障（9.5%）

11.1.5 結晶尿（頻度不明）

結晶尿があらわれ、血尿（9.5%）等があらわれることがある。〔8. 参照〕

11.1.6 頸動脈出血（頻度不明）〔2.2、9.1.1 参照〕

11.2 その他の副作用

種類/頻度	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液およびリンパ系障害		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加	鉄欠乏性貧血、リンパ球減少症、血中フィブリノゲン増加
耳および迷路障害		耳痛	回転性めまい、聴力低下
眼障害			眼乾燥、眼痛、眼瞼浮腫、涙器障害
胃腸障害	アミラーゼ増加（85.7%）、悪心（81.0%）、口内炎（61.9%）、嘔吐（47.6%）	腹部不快感、便秘、唾液腺痛	下痢、嚥下痛、顎下腺腫大
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感（42.9%）、口渇（42.9%）	発熱	顔面浮腫、顔面痛、腫脹、潰瘍
感染症および寄生虫症	耳下腺炎（66.7%）、結膜炎（33.3%）、唾液腺炎（33.3%）	蜂巣炎、外耳蜂巣炎、外耳炎、中耳炎	膀胱炎、口腔カンジダ症
傷害、中毒および処置合併症			放射線脱毛症
代謝および栄養障害	食欲減退（66.7%）		
筋骨格系および結合組織障害		頸部痛、顎痛、開口障害	
神経系障害	味覚異常（71.4%）	顔面不全麻痺	頭痛、嗅覚錯誤
精神障害			不眠症
腎および尿路障害			排尿困難

呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽頭の炎症、鼻出血、口腔咽頭痛	しゃっくり、鼻閉、鼻の炎症
皮膚および皮下組織障害	脱毛症（90.5%）	顔面腫脹	皮膚炎、薬疹、紅斑
内分泌障害	血中プロラクチン異常（28.6%）、血中プロラクチン増加（28.6%）		

14. 適用上の注意

14.1 投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験（ラット又はイヌ）で雌雄生殖器的変化（黄体肥大、卵胞数減少、陰粘膜上皮粘液変性、子宮内膜増生、精母細胞変性、精巣上体管腔内の精子数減少・細胞残屑、精囊・前立腺萎縮等）及び神経症状（対光反射消失、縮瞳、傾眠、振戦、瞬膜弛緩等）が認められている^{3) - 6)}。

15.2.2 本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法（マウス）で染色体異常（小核誘発）が認められている⁷⁾。また、¹⁰B存在下で細胞に中性子線を照射した際に遺伝子変異が認められたとの報告がある^{8) , 9)}。〔9.4.2 参照〕

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者及び切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者9例に本剤500 mg/kgを投与開始後2時間は200 mg/kg/時間、その後は100 mg/kg/時間で点滴静注したときの本剤の薬物動態パラメータを表16-1、血漿中濃度推移を図16-1に示す¹⁰⁾。また、全血中ホウ素濃度推移を表16-2に示す¹⁰⁾。

表16-1 薬物動態パラメータ

AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (h)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)
5811 ± 770.1	812.0 ± 115.9	9.47 ± 1.16	65.26 ± 23.10	4.72 ± 1.39

平均値±標準偏差

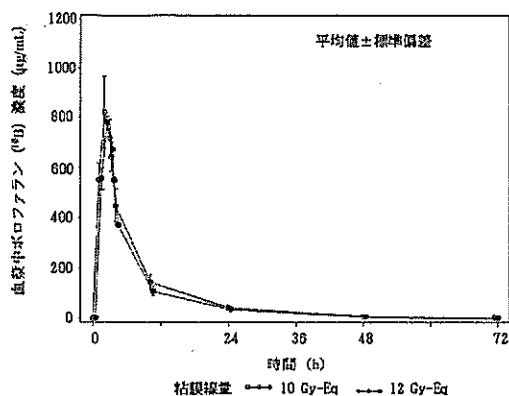


図 16-1 血漿中ボロファラン (¹⁰B) 濃度の推移

表 16-2 全血中ホウ素濃度の推移

投与開始後の 時間	1 時間後	2 時間後	3 時間後
全血中ホウ素 濃度 (ppm)	18.78 ± 1.417	28.48 ± 3.773	26.93 ± 3.098

平均値±標準偏差

16.3 分布

ヒト血漿タンパク結合率は、10~1,000 μg/mL の濃度において、0~21.8%であった (*in vitro*)¹¹⁾。

16.4 代謝

本剤は、主としてフェニルアラニントランスアミナーゼによりフェニルピルビン酸体やフェニル乳酸体に代謝され、一部がフェニルアラニンヒドロキシラーゼによりチロシンに代謝されることが推定される¹⁰⁾。

16.5 排泄

切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者及び切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者 9 例に本剤 500 mg/kg を投与したとき、投与 72 時間後までの尿中において、主に未変化体、フェニルピルビン酸体及びフェニル乳酸体が認められた (投与量に対する割合は、それぞれ 50.4、6.49 及び 4.66%)¹⁰⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験 (JHN002 試験)

(1) 化学放射線療法又は放射線療法後の切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は (2) 切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者^{注1)} 21 例を対象に、本剤 500 mg/kg を投与開始後 2 時間は 200 mg/kg/時間、その後は 100 mg/kg/時間で点滴静注した。また、本剤の投与開始 2 時間後から、口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量として 12 Gy-Eq の中性子線を最大 60 分間単回照射した。主要評価項目である中央判定 (RESIST v.1.1) による奏効率 (完全奏効と部分奏効を合計した割合) は、71.4% (90%信頼区間: 51.3~86.8%) であった¹²⁾。

注1: 以下の患者は除外された。

- ・病変部位に対する放射線療法の最終照射日から 90 日未満の患者。
- ・病変部位に総線量 75 Gy 以上の放射線照射を受けた患者。
- ・照射軸上の皮膚表面から 1.0~5.0 cm の範囲に粘膜が含まれない患者。

表 17-1 JHN002 試験の有効性に関する成績

	例数 (%)
CR (完全奏効)	5 (23.8)
PR (部分奏効)	10 (47.6)

SD (安定)	5 (23.8)
PD (進行)	0 (0.0)
NE (評価不能)	1 (4.8)

本剤が投与されホウ素中性子捕捉療法が行われた 21 例において、21 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症 90.5% (19/21 例)、アミラーゼ増加 85.7% (18/21 例)、悪心 81.0% (17/21 例)、味覚異常 71.4% (15/21 例)、耳下腺炎及び食欲減退 66.7% (14/21 例)、口内炎 61.9% (13/21 例) であった¹²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボロファラン (¹⁰B) は、フェニルアラニン誘導体である 4-ボロノール-フェニルアラニンに含まれるホウ素中の ¹⁰B の存在比を高めた薬剤である。体外より中性子線を照射することで腫瘍細胞に取り込まれた ¹⁰B が中性子を捕捉し、核反応により生成されたアルファ線及びリチウム原子核を放出することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名 : ボロファラン (¹⁰B) (Borofalan (¹⁰B))

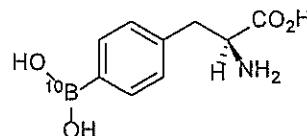
化学名 : (S)-2-amino-3-[4-(¹⁰B) dihydroxyboranyl phenyl]propanoic acid

分子式 : C₉H₁₂¹⁰BN₂O₄

分子量 : 208.21

性状 : ボロファラン (¹⁰B) は白色の結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、水及びエタノールにほとんど溶けない。

構造式 :



20. 取扱い上の注意

製品の品質を保持するために脱酸素剤を封入しており、また、遮光保存するため、使用直前までピロー包装を開封しないこと。

21. 承認条件

XX

22. 包装

ピロー包装入り 300 mL ソフトバッグ × 5 袋

23. 主要文献

- 1) Aihara T, et al. Appl Radiat Isot 2015; 106: 202-6
- 2) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.6)
- 3) 社内資料: 単回投与毒性試験 (ラット) (20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.2.1.1、2.6.6.2.1.2)
- 4) 社内資料: 単回投与毒性試験 (イヌ) (20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.2.1.3、2.6.6.2.1.4)
- 5) 社内資料: 反復投与毒性試験 (ラット) (20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.3.1、2.6.6.3.2)
- 6) 社内資料: 反復投与毒性試験 (イヌ) (20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.3.3、2.6.6.3.4)
- 7) 社内資料: マウスを用いた BNCT 毒性試験 (急性期) (20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.2.2.1)

- 8) Kinashi Y, et al. Appl Radiat Isot 2009;67:S325-7
- 9) Kinashi Y, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:508-14
- 10) 社内資料：国内第I相試験（20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3）
- 11) 社内資料：血漿タンパク結合および結合タンパクの同定試験（20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
- 12) 社内資料：国内第II相試験（20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.3）
- 13) Locher GL, et al. AJR Am J Roentgenol. 1936; 36: 1-13

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ステラファーマ株式会社 安全性管理部

〒541-0043

大阪府中央区高麗橋3丁目2番7号 ORIX 高麗橋ビル

電話 (06)6210-1129 FAX (06)4707-2077

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ステラファーマ株式会社

〒541-0043

大阪府中央区高麗橋3丁目2番7号 ORIX 高麗橋ビル

電話 (06)4707-1516 FAX (06)4707-2077

貯法：室温保存
有効期間：24 箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	XXXAMXXXXXXXXXX
販売開始	—

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害薬

テボチニブ塩酸塩水和物錠

劇薬、処方箋医薬品[※]

テブミトコ[®]錠 250mg TEPMETKO[®] Tablets 250mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テブミトコ錠 250 mg
有効成分	1 錠剤中 テボチニブ塩酸塩水和物 250 mg
添加剤	内容物：D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸 コーティング：ヒプロメロース、乳糖水和物、マクロゴール 4000、トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	テブミトコ錠 250 mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	白みのやわらかい赤色
外形表面	
外形裏面	
外形側面	

直径	長径：18 mm 短径：9 mm
厚さ	6.9 mm
質量	854.16 mg
識別コード	 テブミトコ250

4. 効能又は効果

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはテボチニブ塩酸塩水和物として 1 回 500 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	500 mg 1 日 1 回
1 段階減量	250 mg 1 日 1 回
2 段階減量	投与中止

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 1 以上	投与中止
間質性肺疾患 以外	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬又は 1 段階減量して投与すること。また、21 日を超える休薬を要する場合には中止すること。

	Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬すること。また、21 日を超える休薬を要する場合には中止すること。
--	---------	--

注) Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]
- 8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 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 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C)

本剤は胆汁を介して排泄される。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児骨格異常の増加が報告されている¹⁾。[9.4、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は P 糖蛋白質 (P-gp) の阻害作用を示す。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp の基質となる薬剤 ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、フェキシフェナジン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 (3.8%)

間質性肺疾患、肺臓炎、急性呼吸不全等があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 体液貯留 (61.5%)

末梢性浮腫 (53.8%)、低アルブミン血症 (10.8%)、胸水 (4.6%) 等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害 (13.1%)

AST、ALT、γ-GTP、ALP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 腎機能障害 (20.0%)

血中クレアチニン増加 (13.8%)、腎不全 (2.3%)、急性腎障害 (1.5%) 等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	粘膜炎症
胃腸障害	悪心、下痢、上部腹痛	便秘、嘔吐、腹痛、胃食道逆流性疾患
代謝および栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症
臨床検査	アミラーゼ増加、リパーゼ増加	総蛋白減少、体重増加、心電図 QT 延長、体重減少
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、発疹、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、斑状丘疹状皮疹
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、鼻漏
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚
眼障害		流涙増加
感染症および寄生虫症		毛包炎
血液およびリンパ系障害		血小板減少症
中毒および処置合併症		過量投与

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

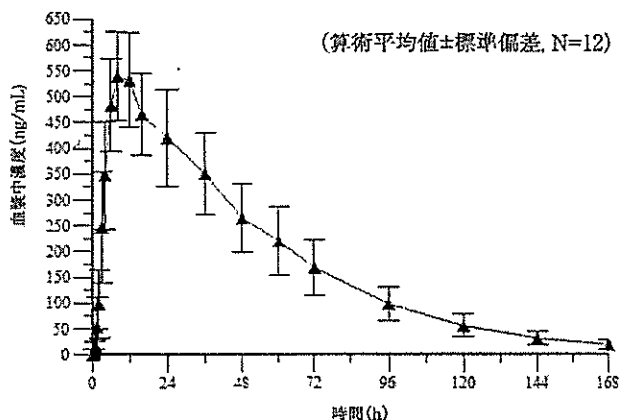
イヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胆管炎に伴った胆管上皮の乳頭状過形成（細胞増殖マーカー陽性ではあるものの、39週の時点では回復性あり）が報告されている²⁾。

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 500 mg を食後に単回経口投与したときのテボチニブの血漿中濃度推移及び PK パラメータは以下のとおりであった³⁾（外国人データ）。



本剤 500 mg を食後単回経口投与したときのテボチニブの血漿中濃度推移

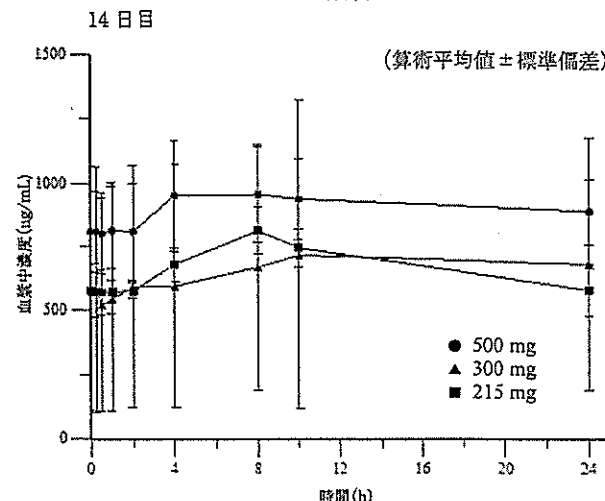
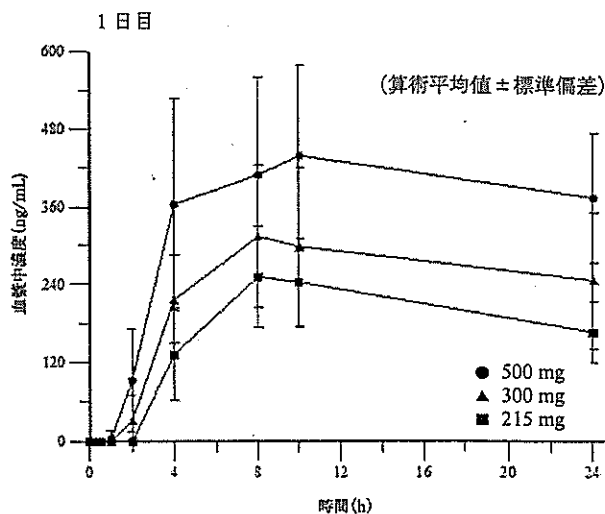
本剤 500 mg を食後単回経口投与したときのテボチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値（幾何 CV%）
N	12
C _{max} (ng/mL)	559 (17.0)
AUC _{0-∞} (h×ng/mL)	30118 (25.5)
t _{max} (h) ^a	8.0 (6.00 - 12.0)
t _{1/2} (h)	29.9 (14.5)
CL/f (L/h)	14.9 (25.5)
V _d /f (L)	644 (26.3)

^a中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

日本人の進行固形癌患者に本剤 215^{注)}、300^{注)}又は 500 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときのテボチニブの血漿中濃度推移及び PK パラメータは以下のとおりであった。本剤 500 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 14 日目におけるテボチニブの蓄積率は 2.45 であった⁴⁾。



癌患者に本剤を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときのテボチニブの血漿中濃度推移

癌患者に本剤を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときのテボチニブの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定 日 (日)	N	幾何平均値（幾何 CV%）		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (h×ng/mL)
215 ^{注)}	1	3	244.4 (29.9)	8.000 (7.92 - 8.03)	4060.8 (30.7)
	14	3	807.5 (11.5)	8.000 (7.98 - 8.02)	16088.6 (12.2)
300 ^{注)}	1	3	301.3 (42.6)	8.017 (8.00 - 10.02)	5412.7 (45.0)
	14	3	610.1 (84.8)	9.917 (1.95 - 10.23)	13313.4 (82.5)
500	1	6	442.4 (27.5)	10.000 (3.97 - 23.85)	8235.0 (30.9)
	14	5	996.8 (17.5)	4.133 (3.87 - 9.87)	21509.0 (16.7)

^a中央値（範囲）

注) 本剤の承認用法・用量は「テボチニブ塩酸塩水和物として 1 回 500 mg を 1 日 1 回食後に経口投与」である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（12例）に本剤 500 mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるテボチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 2.00 及び 1.63 であった³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

テボチニブのヒト血漿タンパク結合率は 98% であった⁵⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

テボチニブはチトクロム P450 (CYP) 3A4 及び 2C8 によって代謝される（*in vitro*）。健康成人（6例）に [^{14}C] テボチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までの血漿中の主な代謝物として MSC2571109A（ケトン体（R 体））が検出された（血漿中総放射能及び未変化体の AUC_{240h} に対する割合は、それぞれ 40.4% 及び 74.9%）⁶⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（6例）に [^{14}C] テボチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、投与 360 時間後までに糞中及び尿中において、それぞれ投与放射能の 77.9%（未変化体として 45%）及び 13.6%（未変化体として 7%）が排泄された⁶⁾（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

本剤 500 mg を食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（6例）に対する軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害患者（6例）のテボチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 1.02 及び 0.95 であった。また、肝機能正常被験者（6例）に対する中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者（6例）のテボチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 0.710 及び 0.879 であった⁷⁾（外国人データ）。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ダビガトランエテキシラート

健康成人（20例）に本剤 500 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート（P-gp の基質）75 mg を単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時におけるダビガトランエテキシラートの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 1.38 及び 1.45 であった⁸⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 その他

(1) 健康成人（12例）にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後、本剤 500 mg を食後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のテボチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 1.04 及び 1.10 であった⁹⁾（外国人データ）。

(2) 健康成人（12例）に本剤 500 mg を 11 日間反復経口投与した後、ミダゾラム（CYP3A の基質）7.5 mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 1.04 及び 1.01 であった¹⁰⁾（外国人データ）。

(3) テボチニブは P-gp の基質であり、乳癌抵抗性蛋白質（BCRP）、有機カチオントランスポーター（OCT）1、多剤毒物排出蛋白質（MATE）1 及び MATE2-K を阻害した（ IC_{50} 値は、それぞれ 1.9、2.3、3.6 及び 1.1 $\mu\text{mol/L}$ ）。また、MSC2571109A（ケトン体（R 体））は UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、有機アニオン輸送ボリ

ペプチド（OATP）1B1、OCT1、OCT2 及び MATE2-K を阻害した（ IC_{50} 値は、それぞれ 1.1、0.79、0.60、0.04 及び 0.36 $\mu\text{mol/L}$ ）¹¹⁾（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 II 相試験（MS200095-0022、VISION 試験）

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性¹²⁾の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたコホートにおいて、被験者 130 例（日本人患者 17 例を含む）に本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目である RECIST 1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は、有効性評価対象¹²⁾ 99 例（日本人患者 15 例を含む）で 42.4%（95%信頼区間：32.5–52.8）であった。安全性評価対象 130 例中、副作用の発現頻度は、84.6%（110/130 例）であった。主な副作用は、末梢性浮腫 53.8%（70/130 例）、悪心 23.8%（31/130 例）、及び下痢 20.8%（27/130 例）であった¹²⁾。

注 1) 血液検体及び腫瘍組織検体ともに、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認された Archer[®]MET コンパニオン診断システムが、血液検体及び腫瘍組織検体のコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

®:ArcherDX, Inc.（米国）の登録商標

注 2) 安全性評価対象のうちデータカットオフ時点で追跡期間が 3.5 ヶ月以上有する集団から治験実施基準を満たしていなかった 1 例を除いた集団が有効性評価対象とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テボチニブは、受容体型チロシンキナーゼである間葉上皮転換因子（MET）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。テボチニブは、MET のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹³⁾。

18.2 抗腫瘍作用

テボチニブは、MET 遺伝子のエクソン 14 のスキッピング変異を有するヒト非小細胞肺癌由来 H596 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テボチニブ塩酸塩水和物（Tepotinib Hydrochloride Hydrate）

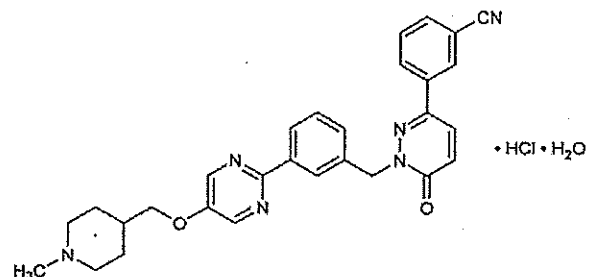
化学名：3-{1-[(3-{5-[(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy]pyrimidin-2-yl}phenyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile monohydrochloride monohydrate

分子式： $C_{29}H_{28}N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：547.05

性状：本品は白色の粉末である。

化学構造式：



融点：約 150-200°C

21. 承認条件

21.1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

(PTP) 60錠 (10錠×6)

23. 主要文献

- 1) 社内資料：RF0480 試験及び RF5400 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.6.6.6)
- 2) 社内資料：13-DA009-N0 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.6.6.3.9)
- 3) 社内資料：MS200095-0044 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.1.2.2)
- 4) 社内資料：EMR200095-003 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.6.2.6)
- 5) 社内資料：DMPK 94-11 試験及び DMPK 55-12 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.3.2)
- 6) 社内資料：EMR200095-007 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.7)
- 7) 社内資料：MS200095-0028 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.9)
- 8) 社内資料：MS200095-0032 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.11)
- 9) 社内資料：MS200095-0039 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.12)
- 10) 社内資料：MS200095-0030 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.10)
- 11) 社内資料：XT185024 試験 (2020 年 3 月承認、CTD 2.6.4.7.1)
- 12) 社内資料：MS200095-0022 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.7.6.2)
- 13) 社内資料：PSR-ONC-EMD1214063-001 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.6.2.2.1)
- 14) 社内資料：ONC207-1-83MFH 試験 (2020 年 3 月承認、CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオフーマ株式会社

メディカル・インフォメーション

東京都目黒区下目黒 1 丁目 8 番 1 号 アルコタワー
0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1. 製造販売元

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都目黒区下目黒 1 丁目 8 番 1 号 アルコタワー

2020 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

876349

生物由来製品
処方箋医薬品^注

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子製剤

ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）

貯 法：凍結を避け室温保存

有効期間：36 ヶ月

ボンベンディ®静注用 1300（案）

VONVENDI® Intravenous 1300

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号

販売開始

3. 組成・性状

3.1 組成

1 バイアル中

販 売 名	ボンベンディ静注用 1300	
有効成分 〔国際単位 (IU)〕	ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)	1300
添 加 剤	グリシン D-マンニトール トレハロース水和物 ポリソルベート 80	11.3 mg 200 mg 100 mg 1.0 mg

添付溶解液：日局注射用水

10 mL

本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、製造工程においてマウスハイブリドーマ細胞由来のモノクローナル抗体及び CHO 細胞由来の遺伝子組換えフェーリン（rFurin）を使用している。

3.2 製剤の性状

性 状 (外観)	本剤は白色の塊又は粉末であり、溶解液を加えて溶かし、ろ過すると無色澄明の液となる。
pH	7.1～7.5
浸透圧	191～234 mOsmol/kg

4. 効能又は効果

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 患者の血漿第 VIII 因子活性（FVIII:C）レベルを測定し、必要に応じて、本剤と血液凝固第 VIII 因子（FVIII）製剤を併用投与すること。血液由来の FVIII（乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子）製剤を併用する場合は、当該製剤の von Willebrand 因子（VWF）含有量に留意して本剤の用量を調整すること。

7.2 出血時の止血治療と管理

7.2.1 軽度出血及び大出血治療時の推奨用量を以下に示す。

軽度出血及び大出血治療時の推奨用量

出血の種類	初回 投与量	初回以降の投与量 (又は、臨床的に 必要とされる期 間)
軽度出血 (鼻出血、口腔出血、 月経過多など)	40～ 50 IU/kg	40～50 IU/kg を 8 ～24 時間ごと
大出血 (重度又は難治性の鼻 出血、月経過多、消化 管出血、中枢神経系の 外傷、関節出血、外傷 性出血など)	50～ 80 IU/kg	40～60 IU/kg を約 2～3 日間、8～24 時間ごと

7.2.2 出血事象に対し、FVIII:C が 40%未満あるいは不明の場合は、本剤を初回投与後、10 分以内に FVIII 製剤を投与すること。

7.2.3 初回投与後の von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）及び FVIII:C の補充レベルは、それぞれ、60%超及び 40%超を達成するようにすること。大出血事象の場合、臨床的に必要とされる期間、VWF:RCo のトラフ値 50%超を維持すること。

7.3 周術期の止血管理

7.3.1 手術前に本剤及び必要に応じ FVIII 製剤を投与すること。用量は、術中及び術後の過度な出血を予防するための、血漿中 VWF:RCO 及び FVIII:C の推奨目標値から算出する。手術の種類ごとの推奨目標ピーク値は以下のとおり。

手術の種類	血漿中目標ピーク値	
	VWF:RCO (%)	FVIII:C (%)
小手術	50～60	40～50
大手術	100	80～100

7.3.2 手術 1 時間前の本剤の投与量は以下の式で算出すること。

$$\text{必要量 (IU)} = \frac{[(\text{VWF:RCO の目標値レベル}) - (\text{VWF:RCO のベースライン血漿レベル})] \times \text{体重 (kg)}}{\text{IR}^*}$$

* 上昇回収率 (IR) : 患者の既存の薬物動態 (PK) データより算出する。もし PK データ不明な場合あるいは緊急手術の場合には本剤の IR を 2.0 (IU/dL)/(IU/kg) として算出すること。

7.3.3 FVIII:C を目標値まで上昇させるために、FVIII 製剤の追加投与が必要となることがある。用量の算出は、FVIII 製剤の IR 及び添付文書に基づくこと。

7.3.4 手術開始後も、VWF:RCO 及び FVIII:C をモニタリングすること。術中及び術後の投与量と投与頻度は、患者の PK の測定結果、必要とされる止血効果とその期間、及び治療施設の標準治療に基づいて個別に考慮すること。

7.3.5 待期的手術の場合

- (1) 本剤の単回投与により、内因性の FVIII:C が 24 時間後まで経時的に安定して上昇することが示されている。したがって、FVIII:C を術前に推奨目標値 (小手術の場合 : 30%、大手術の場合 : 60%) 以上に上昇させるため、手術を開始する 12～24 時間前に本剤を 40～60 IU/kg の用量で投与してもよい。[16.8.1 参照]
- (2) 手術開始前の 3 時間以内に血漿中 FVIII:C を測定することが推奨される。FVIII:C が推奨目標値以上の場合は、手術開始 1 時間前までに本剤を単剤で投与し、VWF:RCO 及び FVIII:C を適切なレベルに維持すること。FVIII:C が推奨目標値未満の場合は、本剤

に加えて、FVIII 製剤を投与し、VWF:RCO 及び FVIII:C を上昇させること。

7.3.6 緊急手術の場合

- (1) 可能であれば、手術前 3 時間以内にベースライン VWF:RCO 及び FVIII:C を測定すること。もし測定できず、VWF:RCO 及び FVIII:C が不明な場合、手術 1 時間前の本剤の投与量は 40～60 IU/kg が推奨される。
- (2) 手術の 1 時間前に本剤を単剤で、又は FVIII 製剤と併用して初回投与し、VWF:RCO 及び FVIII:C が適切な止血レベルまで上昇するよう投与量を調節すること。

7.3.7 手術後の管理

- (1) 手術後も血漿中 VWF:RCO 及び FVIII:C レベルを継続的にモニタリングすること。
- (2) 通常、術後の補充療法における、手術の種類ごとの推奨目標トラフ値、及び維持投与の頻度とその最短投与期間について以下に示す。

推奨される血漿中 VWF:RCO 及び FVIII:C の目標トラフ値並びに維持投与の頻度とその最短投与期間

手術 の 種類	血漿中目標トラフ値				最短 投与 期間	投与 頻度
	VWF:RCo (%)		FVIII:C (%)			
	術後 72 時間 まで	術後 72 時間 以降	術後 72 時間 まで	術後 72 時間 以降		
小 手術	≥ 30	—	> 30	—	48 時間	12 ～ 24 時間ごと から隔日
大 手術	> 50	> 30	> 50	> 30	72 時間	

7.4 出血時又は周術期以外における VWF の補充を目的とする定期的な投与に関する用法・用量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 本剤の投与は、止血障害の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- 8.2 患者の血中に von Willebrand 因子又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれ

がある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、上昇回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.3 インヒビターはアナフィラキシー反応に伴って発生することがある。アナフィラキシー反応の既往歴を有する患者においては、可能な限りインヒビターの有無を評価すること。

8.4 血栓塞栓症が疑われる場合などには必要に応じ血液凝固系検査（D-ダイマー等）のモニタリングを行うこと。[11.1.2 参照]

8.5 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもので実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分に説明し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 血栓塞栓性事象のリスクのある患者

ADAMTS13^注 低値の患者、手術予定患者等では、本剤投与により、血栓塞栓症が起こる可能性がある。[11.1.2 及び 18.2 参照]

注）ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13) : トロンボスポンジン 1 型モチーフ第 13 番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、胸部不快感、呼吸困難、悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 及び 9.1.1 参照]

11.1.2 血栓塞栓症（1.4%）

[8.4 及び 9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

頻度 種類	2%以上	2%未満	頻度不明
神経系障害	浮動性めまい、 回転性めまい	味覚異常	
心臓障害		頻脈	
血管障害		深部静脈血栓症、 高血圧、 ほてり	
胃腸障害	嘔吐、悪心		
皮膚および皮下組織障害		全身性そう痒症	
一般・全身障害 および投与部位 の状態		胸部不快感、 注入部位異常 感覚	注入に伴う 反応

種類 \ 頻度	2%以上	2%未満	頻度不明
臨床検査		心電図 T 波逆転、心拍数増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の溶解液以外は使用しないこと。

14.1.2 他の製剤と混合しないこと。

14.1.3 冷蔵庫で保管した場合は、溶解前に本剤及び注射用水（溶解液）を室温に戻しておくこと。

14.1.4 溶解した液を注射器に吸引する際は、必ず付属の溶解器（ボンベンディ溶解器）を用いること。

14.1.5 溶解後及びボンベンディ溶解器によるろ過前に粒子が認められることがある。それらの粒子はボンベンディ溶解器に装着されたフィルターにより除去される。

14.1.6 本剤の 1 回の投与で複数バイアルを要する場合は、各バイアルを個別に新たなボンベンディ溶解器を使用して溶解すること。前回使用したボンベンディ溶解器は再使用せずに廃棄すること。

14.1.7 溶解後は 3 時間以内に使用すること。また、溶解後 3 時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時のシリンジ内に沈殿や粒子が認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 光の影響を避けるため、個装箱のまま室温（30℃ 以下）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用すること。冷蔵保管する場合、凍結させないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 国際共同第 III 相試験

von Willebrand 病を有する成人患者（日本人を含む）を対象に、本剤 50 又は 80 IU/kg を静脈内単回投与した際の PK パラメータは以下のとおりであったり。

VWF:RCO の PK 評価

	50 IU/kg (14 例)	80 IU/kg (15 例)
$t_{1/2}$ [h]	22.6±5.34	19.1±4.32
Cl [dL/kg/h]	0.025±0.005	0.029±0.009
C_{max} 時点の IR [(IU/dL)/(IU VWF:RCO/kg)]	1.9±0.41	2.0±0.39
AUC_{0-inf} [(h·IU/dL)]	2105.4±427.51	2939.0±732.72

平均値±標準偏差

16.8 その他

16.8.1 内因性 FVIII:C

大手術又は小手術を受ける重度の von Willebrand 病患者に、手術前に本剤 50 IU/kg を静脈内単回投与した際の内因性 FVIII:C は、24 時間後まで経時的に安定して上昇することが認められた²⁾。

内因性 FVIII:C

測定時点	例数	FVIII:C (%)
本薬投与前	11 例	20.6±23.65
投与 6 時間後	11 例	67.5±18.35
投与 12 時間後	11 例	86.9±16.15
投与 24 時間後	11 例	90.6±20.17
投与 48 時間後	11 例	79.5±21.90
投与 72 時間後	10 例	56.5±25.36

平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験

(1) 出血事象に対する止血効果

重度の von Willebrand 病患者を対象とし、本剤が投与された 37 例（日本人 3 例を含む）において、本剤による治療を受けた出血事象に対して止血効果判定の結果が 1 回以上得られた 22 例を Full Analysis Set (FAS) に含めた。FAS のうち出血事象に消化管出血を含む患者を除外した 18 例において、事前に投与回数が推定された出血事象について、治療が奏効した患者の割合は 100.0%（90%信頼区間 [84.7, 100]）であったり。

(2) 副作用

安全性解析対象 37 例中 5 例に 8 件の副作用が報告された。そのうち、重篤な副作用として胸部不快感及び心拍数増加が 1 例に各 1 件報告された。von Willebrand 因子又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターは認められなかった¹⁾。

17.1.2 海外第 III 相試験

(1) 周術期の止血効果

大手術又は小手術を受ける重度の von Willebrand 病患者を対象とし、周術期の本剤最終投与の 24 時間後又は術後 14 日目の試験最終来院時のいずれか早い時点で、本剤単剤又は遺伝子組換え FVIII 製剤との併用の全般的止血効果を評価した。本剤を投与された 15 例すべての患者において、止血効果が「著効」又は「有効」とされた患者の割合は 100.0% (90%信頼区間 [81.9, 100]) であった。その内訳は、「著効」が 11 例 (73.3%)、「有効」が 4 例 (26.7%) であった³⁾。

(2) 副作用

安全性解析対象 15 例中 1 例に深部静脈血栓症が 1 件報告され、重篤な副作用とされた。von Willebrand 因子又は血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターは認められなかった³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の有効成分である rVWF は損傷を受けた血管内皮下基質 (コラーゲンなど) への血小板粘着及び血小板凝集を介して止血を促進し、更に、止血の重要な補因子でありフィブリン塊の形成をもたらす FVIII のキャリアタンパク質として、FVIII を急速なタンパク質分解から保護する⁴⁾。

18.2 血小板凝集塊形成に及ぼす影響

In vitro 薬理試験において、血小板のローリング凝集塊形成は、超巨大多量体含有 rVWF の存在下で促進され、本剤の止血作用は ADAMTS13 による

多量体の切断によって制御されることが示された⁵⁾。

18.3 止血効果

von Willebrand 因子 (VWF) 欠損イヌにおいて、本剤投与後に出血時間の短縮が示された。VWF 欠損マウスの動脈血栓モデル及び尾端出血モデルにおいて、本剤とアドベイトとの併用投与後に、閉塞時間の短縮及び失血量の減少がそれぞれ示された⁶⁾。

18.4 rVWF の有効性に及ぼす rADAMTS13 の影響

VWF 欠損マウスの FeCl₃ 誘発性血栓モデルにおいて、rVWF は *in vivo* でヒト rADAMTS13 によって切断され、rVWF の *in vivo* での有効性は、VWF の多量体化の程度による影響を受けることが示唆された⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)

(Vonicog Alfa (Genetical Recombination)) (JAN)

本 質: ボニコグ アルファは、遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボニコグ アルファは、2,050 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 約 260,000) の多量体である。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名 (販売名)、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

シャイアー・ジャパン株式会社

東京都千代田区丸の内1丁目8番2号

22. 包装

ボンベンディ 静注用 1300 : 1300 国際単位 [1 パイアル]

添付溶解液 (日局 注射用水 10 mL) [1 パイアル]

ボンベンディ溶解器 [1 個]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.3)
- 4) Stockschlaeder M, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis. 2014; 25: 206-216.
- 5) 社内資料：*In vitro* 薬理試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 6) 社内資料：*In vivo* 薬理試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

シャイアー・ジャパン株式会社

くすり相談室

〒100-0005

東京都千代田区丸の内1丁目8番2号

TEL : 0120-914-193

FAX : 03-6737-0097

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(令和2年3月18日薬事分科会)

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

希少疾病用医薬品指定品目

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	Fostamatinib	慢性特発性血小板減少性紫斑病	キッセイ薬品工業株式会社	R2. 2. 13
2	Inebilizumab (遺伝子組換え)	視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) の再発予防及び身体的障害の進行抑制	田辺三菱製薬株式会社	R2. 2. 13
3	R07234292	ハンチントン病	中外製薬株式会社	R2. 2. 13
4	PTC124	ナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療	PTC Therapeutics International Limited	R2. 2. 13
5	ミダゾラム	てんかん重積状態	武田薬品工業株式会社	R2. 2. 13
6	フェニル酢酸ナトリウム・安息香酸ナトリウム中心静脈投与用製剤	尿素サイクル異常症患者における急性の高アンモニア血症及び脳症	武田薬品工業株式会社	R2. 2. 13
7	オフアツムマブ (遺伝子組換え)	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	ノバルティスファーマ株式会社	指定手続き中
8	Vestronidase alfa	ムコ多糖症 VII 型	アミカス・セラピューティクス株式会社	指定手続き中
9	イデュルスルファーゼベータ (遺伝子組換え) 脳室内投与用製剤	ムコ多糖症 II 型	クリニジェン株式会社	指定手続き中

10	レレバクタム水和物／ イミペネム水和物／シ ラストチンナトリウム	<適応菌種> 本剤に感性のカルバペ ネム耐性腸内細菌科細 菌、カルバペネム耐性 緑膿菌、カルバペネム 耐性アシネトバクター 属、その他のカルバペ ネム耐性グラム陰性菌 <適応症> 各種感染症	MSD 株式会社	指定手続 き中
11	リツキシマブ（遺伝子組 換え）	全身性強皮症	全薬工業株式会社	指定手続 き中
12	リツキシマブ（遺伝子組 換え）	難治性の下記疾患 尋常性天疱瘡、落葉状 天疱瘡	全薬工業株式会社	指定手続 き中
13	アレムツズマブ（遺伝子 組換え）	同種造血幹細胞移植の 前	サノフィ株式会社	指定手続 き中
14	オラパリブ	BRCA 遺伝子変異陽性の 治癒切除不能な膵癌に おける維持療法	アストラゼネカ株式会 社	指定手続 き中

(参 考)

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1 制度の主旨

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

2 制度の概要

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

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

〔指定基準〕

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

（1） 助成金の交付

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

（2） 税制措置

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

（3） 指導・助言

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

（4） 優先的な治験相談及び審査

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

（5） 再審査期間の延長

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

希少疾病用医薬品概要

名称	Fostamatinib (R788)
予定される効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病
申請者名	キッセイ薬品工業株式会社
対象疾患について	特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : 以下, ITP) は, 血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し, 血小板や巨核球に結合する結果, 脾臓における網内系細胞での血小板破壊の亢進と骨髄での血小板産生の抑制により, 血小板減少を来す自己免疫性疾患である。ITP の病因は不明であり, 抗体産生機序は明らかにされていない。ITP 患者は, 血小板減少を来すにもかかわらず, 骨髄における血小板の前駆細胞である巨核球は正常あるいは増加していることが多く, 血漿トロンボポエチン (TPO) 濃度に顕著な上昇は認められないこと, また, 血小板全体に占める網状血小板の割合が半数の患者で増加していることから, ITP は血小板の産生抑制よりも, 産生された血小板の破壊の亢進が血小板減少を来す主な病態であると考えられる。さらに, 抗血小板抗体は骨髄巨核球にも結合することから, 抗血小板抗体が巨核球の成熟障害や細胞傷害を誘発し, 血小板産生を抑制することも明らかにされている。 臨床症状は紫斑を主体として皮膚や粘膜に種々の出血症状を示す。血小板数が 10000/μL 未満の患者では重篤な出血症状の出現リスクが増大し, 高度の粘膜出血を認める場合は消化管出血や頭蓋内出血をきたす危険があり, 致命的となる場合がある。 ITP は, 本邦において「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成 26 年法律第 50 号) に基づき指定難病に指定されている。平成 30 年度における厚生労働省衛生行政報告の特定医療費 (指定難病) 受給者証保持者数は 16724 人であり, 本邦の年間の新患発生は 10 万人当たり 2.16 人であると報告されている。ITP は病状の経過により発症から 6 ヶ月以内に血小板数が正常に回復する「急性型」と, 6 ヶ月以上血小板減少が持続する「慢性型」に分類される。小児 ITP の約 8 割は急性型であり, 無治療でも自然治癒するのに対し, 成人 ITP の約 9 割は慢性化し, 定期通院が必要となる。本薬は慢性型 ITP 患者を対象とする。
医療上の必要性、開発状況等について	本薬は米国 Rigel Pharmaceuticals 社が創製した低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。米国において, 2015 年に ITP の治療

の適応で希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受け、2018年4月に「既存治療法により効果が不十分な成人慢性ITP患者の治療」の効能・効果にて承認を取得し、同年5月より販売されている。また、欧州において2020年1月に欧州委員会（EC）より医薬品販売承認を取得している。国内においては、承認申請データパッケージ及び第III相臨床試験デザインについてPMDAと合意し、2019年10月より第III相臨床試験が実施されている。

ITPの発症病態を考慮すると、ITP治療は、1) 抗血小板抗体の産生抑制、2) 抗血小板抗体が結合した血小板の貪食部位の除去又は血小板に対するマクロファージなどの貪食能の抑制、3) 血小板産生低下の改善の3つのアプローチがあると考えられる。ITPの主たる病態は血小板破壊の亢進であることから、既存治療のうち、治療アプローチ1)の作用を有する副腎皮質ステロイド、リツキシマブ、アザチオプリンなどの免疫抑制薬、並びに治療アプローチ2)の作用を有する脾摘、副腎皮質ステロイド、IVIg療法などが根本的な治療と考えられる。一方、TPO受容体作動薬は、TPO受容体に結合し巨核球の成熟を促進することで、血小板産生を亢進する治療アプローチ3)の作用を有する対症的な治療であると考えられる。

本薬はFcγ受容体の活性化とB細胞受容体のシグナル伝達に関与するチロシンキナーゼの一つであるSpleen tyrosine kinaseを阻害することによりマクロファージによる血小板の貪食及び破壊を抑制することから、上記治療アプローチ2)の作用を有する。本薬はFcγ受容体シグナル伝達に作用する新たな作用機序を有し、自己免疫抗体を介した血小板破壊のメカニズムを直接標的とする唯一の治療薬である。既存のITP治療薬と異なる作用機序を有することから、既存治療薬で効果不十分な患者に対しても血小板増加効果を示す治療薬として有望な薬剤となり得ると考えられる。

少なくとも1つの既存治療法で効果不十分な慢性ITP患者150例を対象とした海外第III相臨床試験（C788-047及びC788-048試験）において、主要評価項目であるStable platelet response（試験薬投与開始後14週から24週の6回の来院のうち少なくとも4回で血小板数が50000/μL以上）を達成した割合は、本薬群18%（18/101例）に対してプラセボ群2%（1/49例）であり、本薬において有意な血小板増加効果を示した。また、Stable

	platelet responder では中等度又は重度の出血関連有害事象の発現率及び救済薬の使用率が、Non-responder 及びプラセボ投与例に比べて低かった。既存治療薬による部分集団解析の結果、本薬は脾摘の有無、TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの使用の有無にかかわらず血小板数増加効果を示し、既存治療薬の使用数による有効性の違いも認められなかった。 安全性については、C788-047 及び C788-048 試験において高頻度に認められた副作用（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）は、下痢（本薬群 26.5%及びプラセボ群 12.5%）、悪心（14.7%及び 6.3%）、高血圧（15.7%及び 4.2%）、浮動性めまい（8.8%及び 4.2%）、ALT 上昇（9.8%及び 0%）、AST 上昇（6.7%及び 0%）であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、試験薬の減量や処置によりコントロール可能であった。また、継続投与による新たな安全性上の懸念は認められなかった。 これらの海外臨床試験成績より、本薬は既存治療で効果不十分な患者に対しても血小板増加効果を示し、安全性面においても重篤な副作用は認められず長期間投与可能な有用性の高い薬剤であると考えられた。既存治療とは異なる新たな作用機序を有する本薬は、薬剤のベネフィット・リスク及び患者の状態や希望を考慮し、使い分けるための新たな治療選択肢を提供できる薬剤となり得ると考えられる。
--	--

希少疾病用医薬品等概要

名称	Inebilizumab (遺伝子組換え)
予定される効能・効果	視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) の再発予防及び身体的障害の進行抑制
申請者名	田辺三菱製薬株式会社
対象疾患について	【対象疾患の概要説明】 ● 視神経脊髄炎スペクトラム (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders : NMOSD) は重症の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経系の炎症性疾患である (従来、視神経脊髄型多発性硬化症と呼んでいた患者集団にはNMOが含まれる)。2004年にNMO特異的な自己抗体であるアクアポリン4 (AQP4; アストロサイト上の水チャネル) が発見され、NMOと多発性硬化症 (以下、MS) は異なる疾患であることが認識されるようになった。 ● 2015年の国際診断基準において、疾患の総称が NMOSDとなり他疾患が除外されれば、主要臨床症候 (視神経炎、急性脊髄炎、脳症候群) のうち1つがあればNMOSDと診断されることとなった。 ● 抗AQP4抗体は病原性を有し、補体や免疫細胞等とともにアストロサイトを傷害するため、NMOSDでは自己免疫的機序によりアストロサイトが主に破壊される。なお、MSは脱髄の病変を主体とする。 ● NMOSD は、再発を繰り返し、障害度が再発ごとに段階的に悪化するとされている。未治療での平均年間再発率は 1~1.5 回/年でMSよりも高頻度である。NMOSD は再発時の急性期治療に抵抗を示し後遺症を残すことが多いうえに、再発時の重症度は MS と比較して重度であることが多く、単回の発作で失明や車椅子生活に至ることもある。そのため、再発を繰り返すことのないよう治療を継続していくことが本疾患の治療法として重要となる。 【患者数について】 2012 年の本邦の NMO 全国臨床疫学調査では、NMOSD 患者数は 4,290 人と推計され有病率は 3.42 人/10 万人であった。本疾患は、多発性硬化症/視神経脊髄炎として、指定難病とされている (2015 年 1 月 1 日「難病の患者に対する医療等に関する法律」施行)。
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	【医療上の必要性について】 ● 現在日本では本症の適応を有する薬剤はない。 ● 日本神経学会監修の多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 によると、急性増悪期の治療としては、ステロイドパルス療法及び血漿浄化療法が記載されている。再発予防には、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル及びリツキシマブ (抗 CD20 抗体) が上記ガイドライン上で使用を推奨されているが、その中に有効性・安全性が確立した治療薬は存在しない。 本薬の作用機序としては、広範な B 細胞サブセットに発現している CD19 に結合し、自己免疫的機序による細胞障害を防止する。これにより、NMOSD の再発の抑制のみならず、身体的障害の進行抑制も期待される。 ● 本薬は、NMOSD の治療の新たな選択肢となりうる。 【開発状況について】 ● NMOSD 患者を対象とした国際共同臨床第 II/III 相試験 (本邦も参加している) を実施し、主要評価項目である NMOSD 再発までの期間のみならず、複数の副次評価項目も有意に改善し、安全性については、大きな問題は認められていない。本結果に基づいて本邦においても承認申請を実施する予定である。

希少疾病用医薬品概要

名称	RO7234292
予定される効能・効果	ハンチントン病
申請者名	中外製薬株式会社
対象疾患について	ハンチントン病 (Huntington's disease, 以下, HD) は, 特徴的な舞踏運動, 認知障害及び精神症状を主症状とする常染色体優性遺伝の神経変性疾患である。HD は, 一般的に, 運動, 認知及び行動特性を含む三つの兆候及び症状を伴って発現し, やがて死亡に至る疾患である。HD の多くは 40~45 歳で発症し, 症状の発現から 10~20 年後に死亡する。制御困難な不随意運動 (舞踏運動) の発現を特徴とし, 発症から死亡に至るまでの間, 運動, 認知及び総合的機能が低下する。HD の進行期では, 患者は話すことが出来ず, 嚥下困難となり, また深刻な全身衰弱及び寝たきりの歩行不能状態となる。末期の HD の一般的な死亡原因には, 栄養障害, 肺炎及び心不全などがある。これまでのところ, HD の不随意運動や精神症状に対する対症療法はあるものの, 疾患の発症や進行を遅延させる治療薬はない。 HD は厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象疾患 (難病) のひとつに指定されている (指定難病 8)。本邦における HD 患者数は, 平成 29 年度特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数が 900 人であり, 極めて少ない。
医療上の必要性, 開発状況等について	本邦では, 小胞モノアミントランスポーター2阻害薬のコレアジン錠 12.5mg (一般名: テトラベナジン) が, 「ハンチントン病に伴う舞踏運動」を効能・効果として承認されているが, 舞踏運動の改善効果を示す対症療法であり, 疾患の根本的な治療効果は期待できない。HD 治療の目標は, 症状の改善, 機能の最大化及び QOL の最適化である。個々の症状及び疾患の進行ステージに合わせて治療を選択することが求められており, 疾患の発症抑制や進展遅延が可能な治療薬が待たれている。 本剤は, ヒトハンチンチンメッセンジャーリボ核酸 (Huntingtin messenger RNA, <i>HTT</i> mRNA) に結合し, <i>HTT</i> タンパク質への翻訳を防ぐように設計されており, <i>HTT</i> タンパク質合成を選択的に減少させるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 薬で, 現在 HD 治療薬として開発中である。早期顕性 HD 患者を対象とした海外第 I/IIa 相反復投与用量漸増試験 (ISIS 443139-CS1 試験) では, 将来的に候補となる臨床転帰評価の適切性を探索するため臨床の有効性尺度を評価した。未調整解析に基づく相関解析で評価した結果, 脳脊髄液中変異ハンチンチンタンパク質 (mutant Huntingtin protein, mHTT) 濃度の低下は 84/85 日

	目時点での総運動スコア (Total Motor Score, TMS) ($P<0.05$), 数字モダリティ検査 (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) ($P<0.05$) 及び複合統一ハンチントン病評価尺度 (composite Unified Huntington's Disease Rating Scale, cUHDRS) ($P<0.05$) における臨床症状改善傾向と有意に関連していた。 本試験期間中に報告された有害事象はいずれも軽度または中等度であり, 重度の有害事象は報告されていない。 顕性 HD 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照国際共同第 III 相試験 (BN40423 試験) を実施中であり, 本邦からも参加している。本試験は, 完了した海外第 I/IIa 相反復投与用量漸増試験 (前述, ISIS 443139-CS1 試験) と進行中の第 II 相非盲検延長試験 (BN40697 試験, ISIS 443139-CS2 試験) を基に計画され, 顕性 HD 患者に本剤を 25 カ月 (2 年) にわたって 8 週間ごと又は 16 週間ごとに髄腔内投与した場合のベネフィット及び潜在的リスクを評価するために, 長期的な臨床的有効性及び安全性のデータを収集する。
--	--

希少疾病用医薬品概要

名称	Ataluren (PTC124) 海外製品名：TRANSLARNA TM granules for oral suspension
予定される 効能・効果	ナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療
申請者	PTC Therapeutics International Limited
対象疾患について	デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は最も頻度の高い重篤な遺伝性筋疾患でありジストロフィン遺伝子の変異により発生する。(指定難病：113) ナンセンス変異型 DMD (nmDMD) の日本人患者数は 550～700 名と推定される。
医療上の必要性、開発状況等について	医療上の必要性：デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、進行性、致死的な神経筋疾患である。DMD 患者では、3 歳までに粗大運動能力及び微細運動能力の障害、並びに運動機能発育の遅れがみられる。多くの患者にとって DMD と診断されることは、進行性の筋力低下により、10 歳代で階段昇降や歩行ができなくなることを意味する。さらに、上肢への疾患進行により、大半は 20 歳代前半で上肢が使えなくなり、20 歳代後半では、肺機能の低下により、人工呼吸器が必要となる。現在の治療は、出来る限り長く機能を維持することを目的としたもので、重大な副作用のあるコルチコステロイド療法、下肢の拘縮や変形を予防するための理学療法又は外科的手術が行われている。また、疾患進行に伴い、呼吸器系の治療での人工呼吸器の使用や心機能を支持するための治療が行われている。これらの治療は、疾患進行による影響を遅らせる、又は軽減するものの、疾患の経過を変化させるものではなく、多くの場合、DMD 患者は 30 歳代までに呼吸不全や心不全で死に至る。 このため、この希少な遺伝性疾患を修飾し得る画期的な治療薬に対する早急な医療上の必要性がある。 開発の可能性（国内開発状況）：現在、国内では nmDMD 患者を対象とした ataluren の第 III 相、ランダム化、二重盲検、72 週間プラセボ対照、有効性及び安全性試験（非盲検 72 週間延長投与期を含む）（PTC124--GD--041--DMD 試験）を実施中である。 ataluren の有効性及び安全性は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験 2 試験（PTC124-GD-007-DMD 試験及び PTC124-GD-020-DMD 試験）で評価された。これら 2 試験の主要評価項目は、48 週時の 6

	分間歩行距離（6MWD）の変化量であった。また、両試験の副次評価項目は、6MWDの10%悪化までの期間、48週時の10 m 走行／歩行時間の変化量、48週時の4段の階段昇りの時間の変化量、8週時の4段の階段降りの時間の変化量であった。両試験の事前に規定した結果の逆分散法（Inverse-Variance Weighting Method）によるメタ解析には、ataluren投与の146例（ataluren 10、10、20 mg/kg群）及びプラセボ投与の145例を含めた。有効性のすべての評価項目において、atalurenによる臨床的に意味のある、統計学的に有意（$p<0.05$）な治療効果が認められた。 海外承認状況については、2014年7月31日、欧州連合（EU）においてTranslarnaTMという販売名で、5歳以上の歩行可能なnmDMDの治療に対し条件付き販売承認を取得した。また、欧州経済共同体（EEC）のアイスランド、リヒテンシュタインおよびノルウェーにおいて2014年7月31日に承認されている。更に、2018年7月23日、欧州委員会において対象年齢が2歳から5歳未満にも適応年齢範囲の拡大が認められた。EU以外では2015年8月11日にイスラエル（2015年8月11日）、韓国（2015年12月8日）、チリ（2018年6月20日）、ブラジル（2019年4月29日）及びカザフスタン（2020年1月21日）でnmDMDを適応として承認された。現在、エジプト、サウジアラビア王国、コロンビア、クウェート、並びにロシア連邦において申請中である。
--	---

希少疾病用医薬品概要

名称	ミダゾラム
予定される効能又は効果	てんかん重積状態
申請者名	武田薬品工業株式会社
対象疾患について	てんかん重積状態（SE）は、先進諸国における小児神経科の救急で最も多く見られる症状の1つであり、直ちに治療を行わなければ神経学的後遺症や死に至ることもある。けいれん発作が5分以上継続する遷延状態になると自然消退しにくくなるため薬物による治療的介入が必要であり、できる限り迅速に開始することが肝要である。
医療上の必要性、開発状況等について	日本小児神経学会のSE治療ガイドライン2017では、特にてんかんの診断を受けSEの既往がある小児患者において、重積化を防ぐには早期の治療介入が重要である。医療機関で治療を受ける前の早期治療介入では坐剤や直腸内投与が使用されているものの、いずれも急性けいれん発作の治療に関する明確なエビデンスがなく、薬物動態特性も最適ではないことから、救急治療目的には適さないとされている。直腸内投与では、けいれんしている状態の患者を脱衣する必要があることから、本投与経路は時間を要するとともに、投与が困難な可能性がある。 このような地域医療の現状から、医療関係者並びにSEの既往がある小児の保護者や介護者は、けいれん発作発症の緊急時に医療機関外において直ちに使用できる有効かつ安全な治療薬の承認を切実に待ち望んでいる。 また、病院内でのSEに対する治療選択肢は多数あるが、静脈確保が困難な場合の選択肢は非常に少ない。一般に小児では成人よりも静脈確保が難しいため、SHP615が使用可能となれば、有用な治療オプションとなり得る。 また、医療機関到着後も静脈を確保する前に治療を開始できるため、治療開始までの時間を短縮し、持続性発作による脳の後遺症（脳症など）のリスクが低減することに繋がる。 海外の公表文献では、ミダゾラム頬粘膜投与は海外のジアゼパム直腸内投与との比較対照試験4試験において、小児患者にミダゾラムを年齢区分別の固定用量（約0.25～0.5 mg/kg又は10 mg）で単回頬粘膜投与した結果、急性けいれん発作の治療においてジアゼパム直腸内投与より有効性が高いか、少なくとも同程度であり、治療に対する保護者の許容度（治療選好性）はより高いことが示された。また、ミダゾラム頬粘膜投与は、治療に対する保護者の許容度（治療選好性）や利便性及び抗けいれん発作効果がより持続する点で、ジアゼパム直腸内投与より優れていることが示された。これらの結果は、持続性けいれん発作に対する効果的な治療法としてミダゾラム頬粘膜投与の使用を支持するものであった。また、ジアゼパム静脈内投

	与との比較対照試験では、発作のコントロール所要時間（診断から発作停止まで）は、ジアゼパム静脈内投与群（平均2.982分）に比べてミダゾラム頬粘膜投与群（平均2.393分）で有意に短かったと報告されており、SHP615の利便性の高さが発作停止までの全体的な時間を短縮しうることが示されている。 さらに、日本人小児SE患者におけるSHP615の有効性及び安全性が、医療機関内及び医療機関外の両方で現在実施中の国内第III相試験（SHP615-301試験及びSHP615-302試験）で確認されると期待されている。 以上から、国内製造販売承認申請を予定しており、また、SHP615はSE治療を大きく向上させることが期待できる薬剤と考える。
--	---

希少疾病用医薬品概要

名称	フェニル酢酸ナトリウム・安息香酸ナトリウム中心静脈投与用製剤
予定される効能・効果	尿素サイクル異常症患者における急性の高アンモニア血症及び脳症
申請者名	武田薬品工業株式会社
対象疾患について	<u>対象疾患の概略</u> 尿素サイクル異常症は、尿素サイクルに係わる酵素が欠損していることにより生じる先天性の代謝障害で、尿素への変換が阻害された結果アンモニアが体内に蓄積し、高アンモニア血症を呈する。臨床症状としては非特異的な神経障害が多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる。新生児で発症した場合は通常、重い臨床経過をたどり、死に至ることもある。 <u>対象疾患の患者数</u> 尿素サイクル異常症の発症頻度は8,000～44,000人に1人と考えられており、その発症頻度は酵素欠損症の種類により異なる。本邦における尿素サイクル異常症の患者数は300人程度、また新規尿素サイクル異常症患者は年間30人程度と推定され、本剤の投与対象である重篤な高アンモニア血症急性発作はさらに限定されることが考えられる。
医療上の必要性、開発状況等について	<u>医療上の必要性</u> 尿素サイクル異常症における生命予後や重篤な後遺症は、発症時の最高血中アンモニア濃度やその持続時間と関連していることから、高アンモニア血症の急性発作に対する治療では血中アンモニア濃度を早急に低下させることが最優先となる。本邦における急性発作に対する治療の一つとして窒素捕捉剤による薬物療法があり、この薬物療法ではフェニル酢酸ナトリウムの経口投与及び院内調製による安息香酸ナトリウムの静脈内投与（国内未承認）が行われている。しかしながら、フェニル酢酸ナトリウムは経口投与製剤であることから、吸収過程に伴う薬効発現までの時間や、消化器症状を伴う場合では安定した薬効が得にくいこと、さらに発作に伴う悪心・嘔吐や昏睡等により患者への経口投与が困難な場合があるという難点がある。また安息香酸ナトリウムは、本邦では本疾患に対する治療としては未承認であり、限られた施設でのみ院内調製により使用されている状況である。したがって、高アンモニア血症の急性発作に対する迅速な処置が患者の予後に極めて重要であるにもかかわらず、本邦における急性発作に対する治療環境は現状では十分とは言えず、新たな治療の選択肢、特に窒素捕捉剤として急性発作時の治療に使用できる静脈注射剤の必要性は高い。

	なお、本邦では、先天代謝異常学会からフェニル酢酸ナトリウム・安息香酸ナトリウム中心静脈投与用製剤の開発要望が提出され、2010年5月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」により開発企業が公募されている。 <u>これまでの臨床試験成績（外国を含む）、開発状況等</u> 米国では、これまでに海外で健康成人を対象とした臨床薬理試験2試験、及び尿素サイクル異常症患者に対する有効性及び安全性を検討した患者対象試験1試験が完了しており、これらに基づき2005年2月に acute hyperammonemia and associated encephalopathy in patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle（尿素サイクルの酵素欠損患者における急性期高アンモニア血症及び高アンモニア血症に伴う脳症）の適応で承認されている。現在は Bausch Health Companies Inc.より販売名 Ammonul®として販売されている。
--	---

希少疾病用医薬品概要

名称	オフアツムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
予定される効能・効果	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
対象疾患について	対象疾患の概略 多発性硬化症（MS）は、中枢神経系の脱髄疾患で、自己免疫的な機序が病態に関与しており、本邦では、MS は指定難病（告示番号 13）に認定されている。 MS は、臨床経過に基づき再発寛解型 MS（RRMS）、二次性進行型 MS（SPMS）、一次性進行型 MS（PPMS）の 3 病型に分類され、ほとんどの MS 患者が、再発と寛解を繰り返す病型の RRMS として発症後、15～20 年で半数以上が「再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する」病型と定義される SPMS に移行する。 MS の臨床症状は、脳・視神経・脊髄といった中枢神経系に広く病変が認められることから、視力・視野障害、眼球運動障害、めまい、構音障害、筋力低下、感覚障害、小脳失調、膀胱直腸障害等多岐にわたる。また、注意障害、情報処理機能低下、遂行機能障害、長期記憶障害等の認知機能障害や、抑うつ等の精神症状を認めることが多い。RRMS から SPMS に進行すると、身体的障害は徐々に不可逆的になり、日常生活にも深刻な影響を及ぼすようになる。主な身体的障害は、歩行障害であり、適切な時期に適切な治療が受けられなければ、歩行に補助具を要するようになり、車椅子生活を余儀なくされる場合もある。加えて、認知機能障害、延髄機能障害、視力障害、上肢の機能障害、疲労、疼痛、鬱、重度の括約筋協調不全による排尿・排便障害もみられるようになる。特に認知機能障害は、情報処理速度を低下させ、SPMS 患者の雇用に影響を及ぼす。このように、MS は病態が進行すると、患者のみでなく家族の社会生活にも大きな影響を及ぼすようになる。 国内における対象患者数 日本での MS の有病率は、欧米に比べ少なく、2004 年に実施された全国臨床疫学調査結果から、人口 10 万人あたり 7.7 人で、MS 患者数は 9900 人と推定された。一方、MS の特定疾患医療受給者証所持者数は、疫学調査が行われた 2004 年度には約 10800 人であったのが、2014 年度には約 19400 人まで増加していた。

医療上の必要性、開発状況等について	既存治療の問題点 本邦では、MS の治療薬として、インターフェロンβ、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、ナタリズマブ、フマル酸ジメチルが承認されている。第一選択薬（ベースライン薬）としては、インターフェロンβ及びグラチラマー酢酸塩が推奨されている。これらの薬剤は本邦及び海外で長期の使用経験があり重篤な副作用が生じる懸念が少ないが、頻回な自己注射を要する。ベースライン薬を用いても十分な効果が得られない場合には、別のベースライン薬、又は、第二選択薬としてより高い効果が期待できるフィンゴリモド、ナタリズマブ、又はフマル酸ジメチルへの切替えが推奨されている。一方、発症早期から疾患活動性が高いMS患者に対し、ベースライン薬で治療を開始した場合、障害進行を抑制できず有効な治療時期を逸してしまう可能性があるため、フィンゴリモドやナタリズマブ等の比較的効果の高い薬剤の発症早期からの使用が推奨されている。 しかしながら、MS の病態は多様であり、ベースライン薬に比べ効果の高い薬剤を用いても MS の病勢（再発やMRI 病変）を制御しきれないMS 患者のほか、既承認薬に対する忍容性又は長期安全性に対する懸念から投与を継続できないMS 患者が存在する。本邦におけるMS 治療上の問題点は、これらのMS 患者に対し、有効な治療選択肢を提供できない点にある。 本邦におけるオフアツムマブに対する期待 オフアツムマブは、B 細胞を標的とした抗 CD20 モノクローナル抗体であり、他の海外既承認の抗 CD20 抗体（ocrelizumab [国内未承認]）と同様の作用機序で、疾患活動性の高い患者を含むMS 患者に対して高い有効性と良好な忍容性を示すことが期待できる。本邦での既承認薬とは異なる作用機序を有することから、既承認薬では制御し切れないMS の病勢についても制御できる可能性がある。また、オフアツムマブは、完全ヒト抗体であることから免疫原性が低く、低用量の皮下投与が可能であることから、安全管理上も優れる可能性がある。 海外での開発状況 海外では、オフアツムマブ皮下投与による再発性MS 患者の再発予防効果及び障害進行抑制効果を検証するため、同一デザインの2つの第III相試験（COMB157G2301試験、COMB157G2302
--------------------------	--

	試験)が実施された。各試験のデザインは, teriflunomide (国内未承認)を対照としたランダム化, 二重盲検 (ダブルダミー), 並行群間比較試験である。2019 年 9 月の ECTRIMS で発表されたオフアツムマブの海外第 III 相試験のトップラインデータから, オファツムマブは, 各々の試験で, 対照薬に対し優れた有効性と忍容性が認められた。これらの海外第 III 相試験の臨床成績に基づき, 現在, 欧米では承認申請中である。 <u>本邦での開発計画</u> 本邦では, 海外第 III 相試験と同じ用法・用量にて, プラセボ対照試験 (COMB157G1301 試験)を実施し, MS を適応症としたオフアツムマブ皮下投与の日本での承認取得を目指すこととなった。
--	---

- (注)
1. 様式は A4 判とすること。
 2. 詳細についてさらに説明を要する場合には、別添として添付することは差し支えない。
 3. 公表用資料として用いることを前提に作成すること。

希少疾病用医薬品概要

名称	成分名：β-グルクロニダーゼ（未承認薬・適応外薬の要望書の記載） JAN：未定 INN：Vestronidase alfa 米国販売名：Mepsevii
予定される効能・効果	ムコ多糖症 VII 型
申請者名	アミカス・セラピューティクス株式会社
対象疾患について	ムコ多糖症 VII 型（Sly 病）は、ライソゾーム病（指定難病 19）の一つであり、グリコサミノグリカン（GAG）の分解に必要な β-グルクロニダーゼ（GUS）の欠損によるものである。進行性の致死性遺伝性疾患であり、長期的には、異常な顔貌、肺疾患、心血管系合併症、肝脾腫、関節硬直、低身長、認知障害、多発性骨異形成として知られるムコ多糖症の骨格疾患など、ムコ多糖症に一般的にみられる様々な症状がみられる。多くの患者は、気道閉塞の結果として進行性の肺障害を来し、睡眠時無呼吸及び呼吸不全を引き起こし、最終的には気管切開が必要となる。平均余命は 10 代又は若年の年齢であり、胎児水腫のために生後 1 年以内に死亡することもある。ムコ多糖症の中でも VII 型は最も稀であり、推定有病率は 1/1,000,000 未満と報告されている（Orphanet 2019）。国内で確認された患者数は現在のところ 4 名である。
医療上の必要性、開発状況等について	本疾病に対する既存の治療方法は国内では承認されていない。 本剤は米国 Ultragenyx 社により、ムコ多糖症 VII 型に対する酵素補充療法として開発された治療薬であり、FDA 及び EMA で、それぞれ 2017 年及び 2018 年に承認されている。国内では日本人被験者に対して医師主導治験を実施中であり、登録目標 3 例に対し 3 例で投与中である。当該医師主導治験結果及び実施済みの海外臨床試験結果をもとに承認申請を予定している。

希少疾病用医薬品等概要

名称	イデュルスルファーゼ ベータ(遺伝子組換え)脳室内投与用製剤
予定される 効能・効果	ムコ多糖症Ⅱ型
申請者名	クリニジェン株式会社
対象疾患について	ムコ多糖症は、ムコ多糖を分解するライソゾーム酵素の欠損によって、ムコ多糖の一種であるグリコサミノグリカン(GAG)が細胞に蓄積し、様々な症状を呈する遺伝性の代謝異常症であり、難病指定(指定難病 19)されている疾患である。欠損する酵素の違いによって7つの病型に分類される。ムコ多糖症Ⅱ型(ハンター症候群、以下本疾患)は、イズロン酸-2-スルファターゼの欠損に起因する X 連鎖劣性遺伝病である。この酵素が欠損すると、GAG のうち、主にデルマタン硫酸とヘパラン硫酸(HS)が細胞内に蓄積する。その結果、細胞肥大・臓器肥大・組織障害・臓器機能不全が発現する。臨床所見は患者によって異なるが、一般的には、精神運動発達遅滞・心不全・閉塞性呼吸障害・関節可動域の制限・肝脾腫といった所見が認められ、加齢とともに重症化する。また、中枢神経障害を伴わない軽症型と、中枢神経障害を伴う重症型に大別され、さらに軽症型の患者はタイプ A と B、重症型の患者はタイプ C と D にそれぞれ分類されており、タイプ D の患者ではタイプ C の患者よりも急激に中枢神経症状が悪化する。本邦では、ムコ多糖症Ⅱ型の診断・治療実績などから、現在のムコ多糖症Ⅱ型の患者数は150名程度と考えられている。約70%が重症型患者であり、平均寿命は20歳未満である。
医療上の必要性、開発状況等について	ムコ多糖症Ⅱ型に対し、現在実施可能な治療法は、静脈内投与による酵素補充療法(ERT)、造血幹細胞移植(HSCT)、抗炎症治療、および対症療法を行いながらの緩和ケアである。ムコ多糖症Ⅱ型に対する根本的な治療法の1つは造血幹細胞移植であるが、組織適合抗原が一致するドナーは限られており、診断後ただちに移植を受けられる患者は少ない。本邦では2007年に酵素補充療法製剤エラブレース®点滴静注液6mgが承認されている。当該酵素補充療法によって心不全・閉塞性呼吸障害・関節可動域の制限・肝脾腫などが改善し、患者の生活の質も改善することが確認されている。しかしながら、静脈内投与による酵素補充療法では、酵素が血液脳関門(BBB)を通過できないため、中枢神経症状に対しては無効である。 本剤は、オンマイヤーリザーバーを用い、脳室内に投与するために開発されたイデュルスルファーゼ ベータ脳室内投与用製剤である。本剤の疾患モデルマウスを用いた薬効薬理試験では、単回投与で、脳実質内 GAG 蓄積が有意に減少し、脳髄液中の HS 濃度と相関することが示された。また、反復投与試験では学習機能の改善が確認された。 これらデータを基に臨床試験計画を立案し、医師主導治験を実施した。これまでに52週間までの中間報告が終了しており、主要評価項目である脳髄液中 HS 濃度の継続的低下が確認されている。

希少疾病用医薬品概要

名称	レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム(JAN) (治験成分記号：MK-7655A)
予定される効能・効果	適応菌種（案） 本剤に感性的カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、カルバペネム耐性緑膿菌、カルバペネム耐性アシネトバクター属、その他のカルバペネム耐性グラム陰性菌 適応症（案） 各種感染症
申請者名	MSD 株式会社
対象疾患について	【対象疾患の概略】 近年、抗菌薬等が効かなくなる薬剤耐性菌感染症が世界的に拡大し、公衆衛生及び社会経済的に重大な影響を与えている。特にグラム陰性菌の高度耐性化が顕著であり、現在、日本を含めて世界的に問題となっているのは、カルバペネム耐性グラム陰性菌（腸内細菌科細菌、<i>Pseudomonas aeruginosa</i>、<i>Acinetobacter</i>）である。これらのカルバペネム耐性菌感染症を発症する患者の背景として、免疫抑制状態もしくは免疫抑制薬による治療、長期間の入院、長期間の抗菌薬の使用などのリスクファクターを抱えていることが多い。日和見感染のケースが多いと考えられ、予後が非常に悪い生命の危機的状況にある集団であると考えられる。 MK-7655A は、30 年間以上臨床使用されているカルバペネム系抗菌薬のイミペネム／シラスタチン（IMI）と、Amblar クラス A 及びクラス C の β-ラクタマーゼに対する阻害活性を有する新規の β-ラクタマーゼ阻害剤である MK-7655（レレバクタム、以下 REL）を配合した注射剤であり、腸内細菌科細菌、<i>P. aeruginosa</i>、<i>Acinetobacter</i>、その他のグラム陰性菌などの「カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌」が原因菌となる「各種感染症」に対して有効性が期待される。 【対象患者数】 現在、日本国内で MK-7655A の投与対象となる「カルバペネム耐性菌感染症」の発生例数に関連する全国的な調査・報告としては、感染症発生動向調査事業（NESID）による届出対象となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症及び薬剤耐性アシネトバクター感染症がある。2017 年の年間報告数は、それぞれ、1,660 例、128 例及び 28 例であった。すなわち、1 年あたりのカルバペネム耐性菌感染症発生例数は、これらを合わせても年間 2,000 人程度である。 その他のカルバペネム耐性グラム陰性菌（嫌気性菌であるバクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属）感染症の発生例数については全国的な調査・報告データはないが、保菌レベルで 1,000 例／年程度と推測される。 よって、本邦で MK-7655A の投与対象となる患者数は非常に限定的であり、50,000 人を大きく下回ると考えられる。

医療上の必要性、開発状況等について	【医療上の必要性】 現在、日本でカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）、カルバペネム耐性 <i>P. aeruginosa</i> 及び <i>Acinetobacter</i> による感染症に適応を有する抗菌薬は、コリスチン及びチゲサイクリンである。しかしながら、どちらの薬剤も安全性及び有効性の面において課題があり、カルバペネム耐性菌感染症治療薬として医療現場のニーズを満たし切れていないのが現状である。 MK-7655A の抗菌活性成分である IMI は広域抗菌スペクトルを有し、様々な感染症（敗血症・感染性心内膜炎、皮膚軟部組織、整形外科領域、呼吸器、尿路性器領域、腹腔内、産婦人科領域、眼科領域）に対して30年間以上臨床使用されている。REL は特に KPC に対する活性が非常に強く、AmpC に対しても効果を有することから、IMI 及び REL を配合した MK-7655A はカルバペネム耐性菌感染症に対する治療薬として期待できる。MK-7655A は、コリスチン+IMI と比較して、腎毒性の有害事象の発現が有意に低いことが臨床試験で示された [イミペネム耐性菌による感染症（HABP/VABP、cIAI、cUTI）患者を対象に MK-7655A とコリスチン+IMI 併用投与を比較した第Ⅲ相国際共同試験（013 試験）]。また、MK-7655A は、チゲサイクリンが抗菌活性を示さない <i>P. aeruginosa</i> やコリスチンが抗菌活性を示さない嫌気性菌などに対する抗菌活性を有する。複数菌感染において、抗菌活性を補う他の抗菌薬との併用が減ると想定され、薬物相互作用や副作用の点での軽減が期待される。 【開発状況】 米国及び欧州では、013試験の成績をもって、2018年11月に承認申請を行い、米国では2019年7月に承認された。欧州では現在審査中である。本邦では、他の試験成績も含めた承認申請を予定している。
--------------------------	---

希少疾病用医薬品等概要

名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
予定される効能又は効果	全身性強皮症
申請者名	全薬工業株式会社
対象疾患について	（疾患概略、患者数等） 1. 全身性強皮症（Systemic sclerosis：SSc）は、厚生労働省の指定難病に認定された自己免疫疾患であり、皮膚および諸臓器の線維化、末梢循環障害、抗核抗体産生をはじめとした自己免疫の3主徴を同時にもつ結合組織疾患である。SScの病因については、①自己免疫減少、②コラーゲン代謝、③細胞成長因子およびサイトカイン、④血管障害、⑤遺伝的背景、⑥環境因子による免疫系の攪乱、などに関する異常が見出されており、多方面からのアプローチが試みられている。これらの異常がそれぞれに関連して複雑なネットワークを形成し、多彩な病像が形成されることが考えられるが、いまだ不明である。 2. SScに対しては現在でも根治的な治療法はなく、治療はSScの自然経過を修飾する疾患修飾療法と、対症療法が柱になっている。本疾患に対する疾患修飾療法は早期に開始するほどより高い効果が得られると考えられており、皮膚硬化にはステロイド薬が、間質性肺疾患にはシクロホスファミドが標準療法として用いられている。しかしながら、ステロイド薬はその適応患者が腎クリーゼの高リスク群であり、腎クリーゼを誘発する可能性があること、シクロホスファミドは長期の使用による発癌性や生殖機能障害の副作用のリスクがあることが問題である。 3. 平成30年度の特定医療費（指定難病）受給者証交付件数は26,740人と報告されており、本邦でのSSc患者は約2万人以上存在すると推定される。本邦における罹患率は人口10万人当たり2.1～5.3人と報告され、男女比は1：12、30～50歳代の女性に好発する。レイノー現象を有するものの皮膚硬化が軽度の全身性強皮症を含めると、患者数は数倍以上になるものと推定される。
医療上の必要性、開発状況等について	（医療上の必要性、これまでの国内外の臨床試験成績、開発状況） 1. SScの皮膚硬化に対する治療は、2016年日本皮膚科学会ガイドラインにおいて、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）が適応となる症例を慎重に選択しながら投与することが提案されている。 2. 本剤はB細胞表面に発現するCD20を標的としたモノクローナル抗体であり、B細胞を特異的に傷害する。近年、SScの病態形成にはB細胞を中心とした免疫異常が重要であると考えられている。一例として、SSc患者ではB細胞上のCD19の発現量が健常人と比較して約20%増加しており、SSc患者でしばしばみられる高γグロブリン血症を誘引している可能性が示唆されている。また、SScのモデルマウスに対し抗CD20抗体を用いて皮膚硬化の早期からB細胞除去を行ったところ、自己抗体産生及び皮膚硬化が著明に改善したことも確認されている。現在のところSScの線維化と自己免疫異常に対する有効な治療法は確立しておらず、本剤によるB細胞除去療法はSScに対する新たな治療戦略として期待される。 3. 本剤の皮膚硬化への効果は、DaoussisやSmithらの報告ではmodified Rodnan total skin thickness scoreの低下が報告されている。また、本剤は肺機能の改善も認められるとの報告もある。 4. 日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業の一環として、2017年11月よりSSc患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討するための医師主導治験が実施された。

希少疾病用医薬品概要

名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
予 定 さ れ る 効 能 ・ 効 果	難治性の下記疾患 尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡
申請者名	全薬工業株式会社
対 象 疾 患 に つ い て	（疾患概略、患者数等） 1. 天疱瘡は厚生労働省の指定難病に認定された自己免疫疾患であり、皮膚や粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患である。本疾患は棘融解による表皮内水疱形成を認め、表皮細胞間接着因子であるデスモグレインに対する自己抗体が皮膚組織に沈着するあるいは循環血中に認められることを特徴とする。天疱瘡は尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別され、年齢分布は60歳代、発症年齢は50歳代が最も多く、性比は男:女=1:1.5と女性に多く見られる。平成23年の天疱瘡特定疾患医療受給者の病型別割合は、尋常性天疱瘡が最も多く63.3%、ついで落葉状天疱瘡が28.7%、その他の天疱瘡の割合は数%である。 2. 厚生労働省大臣官房統計情報部による平成29年患者調査（総患者数、傷病基本分類別）によれば、本邦における天疱瘡患者の総数は約6,000人と報告されている。
医 療 上 の 必 要 性、開 発 状 況 等 に つ い て	（医療上の必要性、これまでの国内外の臨床試験成績、開発状況） 1. 天疱瘡の治療は自己抗体産生を抑制するためのステロイド内服療法が主体となり、治療は治療導入期と治療維持期に分けて方針を立てる。国内のガイドラインで推奨される治療法は多くの症例で有効であるが、根治的治療法は未確立であり、治療導入期において病勢が制御できない症例や治療維持期においてステロイド減量が困難な症例が存在する。また、天疱瘡患者は長期にわたりステロイド内服が必要となるため、感染症、糖尿病、骨粗鬆症、精神症状などの重篤な合併症を引き起こすリスクが高い。 2. リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）はB細胞表面に発現するCD20を標的としたモノクローナル抗体であり、B細胞を特異的に傷害する。天疱瘡においては、抗体産生細胞から産生されるIgG型抗デスモグレイン抗体が発症の一要因と考えられており、本剤によるB細胞傷害はIgG型抗デスモグレイン抗体の産生を抑制し、天疱瘡に対する治療効果が発揮されると示唆される。また、これまでの研究から、天疱瘡における自己抗体産生はB-T細胞の相互作用によって制御されていることも示唆されており、本剤が抗原提示能を有する自己反応性B細胞を除去し、間接的にデスモグレイン特異的T細胞も減少させることが明らかになっている。 3. 海外では未治療の中等症～重症の天疱瘡患者を対象にステロイド単剤と本剤及びステロイドの併用を比較した臨床試験が実施されており、本剤により治療離脱の完全寛解に至った症例の割合が多かったことから、尋常性天疱瘡に対する治療薬として本剤が承認されている。本剤は国内外ともにガイドラインで推奨されている。 4. 国内においては、2016年10月より「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたIDEC-C2B8の医師主導によるオープンラベル・シングルアーム多施設共同第II相臨床試験」が実施された。

希 少 疾 病 用 医 薬 品 等 概 要

名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）
予定される 効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療
申請者名	サノフィ株式会社
対象疾患について	現在、造血幹細胞移植は、白血病などの血液悪性腫瘍、固形腫瘍及び遺伝性疾患などにおいて根治が期待できる治療法として世界各国で実施されている。造血幹細胞移植とは、超大量の免疫抑制剤や抗癌剤投与、放射線照射により患者の体内の腫瘍細胞や機能不全の骨髄を徹底的に根絶した後、多能性造血幹細胞を輸注して廃絶した造血機能の再構築をはかる治療方法である。造血幹細胞移植は、標準的治療のない、あるいは治療不応性・再発性の造血器悪性腫瘍や重症再生不良性貧血に対する根治的な治療法として確立され、治癒率の向上に大きく寄与している。 造血幹細胞移植には大別して、自己幹細胞を用いる自家移植と、ヒト白血球抗原（HLA）が完全又はほぼ一致した正常ドナーの幹細胞を用いる同種移植がある。日本においては、同種移植の年間件数は、自家移植の年間件数に比べて近年急速に増加している。なお、本邦において同種造血幹細胞移植は日本造血細胞移植データセンターの平成 30 年度 全国調査報告書によると年間 3749 件と算出される。 同種造血幹細胞移植の最大の障害の一つは、移植片対宿主病（GVHD）が発生することである。ドナーと患者の間に HLA の不一致があると、お互いにより強く非自己であるとみなすことによって、移植片拒絶と GVHD の頻度が増加する。近年の研究により、白血病に対する同種造血幹細胞移植後には GVHD を発症した場合の方が、全く起こらなかった場合に比べて再発率が低下する（GVL 効果）ことが明らかになってきており、GVHD と GVL 効果は背中合わせの関係にあり、GVL 効果を得るためには、まずはドナー造血細胞を生着させ、かつ移植後早期の GVHD を確実に予防することが必要であるとされている。 HLA は人の主要組織適合性複合体（MHC）、すなわち、自己と非自己を認識する最も重要な抗原である。HLA を決定する遺伝子は 6 番染色体上に並んで存在し、ハプロタイプとして遺伝する。造血幹細胞移植において重要なのは、HLA クラス I に属する A、B 座とクラス II に属する DR 座である。A、B、DR 座それぞれ両親から遺伝した抗原を有するため、合計 6 個の抗原についてドナー候補者と患者間で比較する必要がある。また、HLA の検査としては血清学的検査が古くから行われているが、この方法では検出できない HLA の差異が臨床的に重要性を有する場合があることが分かり、現在では必要に応じてより精密な遺伝子レベルでの検査が行われている。 造血細胞移植ガイドライン（HLA 不適合血縁者移植（第 2 版））によると、同種造血幹細胞移植におけるドナーの優先順位は最優先ドナーが HLA 適合血縁者であるが、近年、少子化の影響もあり第 4 優先ドナーである HLA 2 抗原以上不適合血縁者からの移植例が急速に増加している。一方で、通常の GVHD 予防法による 2～3 抗原不適合血縁者間移植は重篤な GVHD の発症によって早期死亡が増加するため、2～3 抗原不適合血縁者間移植 GVHD を抑制するための対策が必要とされており、特に治療不応性・再発性の造血器悪性腫瘍の治療においてアンメットニーズとなっている。 アレムツズマブは患者体内でドナー由来の T 細胞を除去することによって同種造血幹細胞移植後の重篤な GVHD の発症を抑制することにより早期死亡率を低下

	させ、特に 2～3 抗原不適合血縁者間の移植成功率を改善することが期待される。なお、アレムツズマブは、同種造血幹細胞移植のうちの HLA 2～3 座不適合の移植に対する治療が主な対象患者と予測され、その年間症例数は増加傾向にあるものの、現在のところ 400～500 例/年と予測される。 もう一つの大きな適応症としては、重症再生不良性貧血が挙げられる。再生不良性貧血の同種移植において標準的に行われている前処置法は、HLA 一致同胞間移植の場合はシクロホスファミドと抗ヒト胸腺細胞抗体 (ATG) の併用、HLA 一致非血縁者あるいは HLA 一座不一致血縁者からの移植においては、シクロホスファミド、ATG と少線量全身放射線照射の併用である。ATG は、ウサギ免疫グロブリンであること、及び T 細胞だけを抑制することによって生じる移植後リンパ増殖性疾患の増加が問題として指摘されている。一方で、アレムツズマブは完全ヒト化抗体であり、かつ B 細胞も抑制するため移植後リンパ増殖性疾患の発症頻度が ATG に比較して低い可能性がある。これらの特徴からアレムツズマブは重症再生不良性貧血の同種移植においても新たな治療選択肢を提供すると考えている。なお、日本造血細胞移植データセンターの結果から推定すると、再生不良性貧血の移植は年間 100 件程度と推定される。
対象疾患に対する本剤の 効能・効果等 について	アレムツズマブは慢性リンパ性白血病 (CLL) の治療薬として 2001 年 5 月に米国、同年 7 月に欧州で承認された。本邦においても、再発又は難治性の CLL を適応として 2014 年 9 月 26 日に製造販売承認を取得している (製品名: マブキャンパス点滴静注 30mg)。 一方、同種造血幹細胞移植における移植片拒絶及び GVHD の抑制を目的とした研究にてアレムツズマブの有用性が報じられ、本邦においても 2005 年より造血幹細胞移植の前治療薬としてのアレムツズマブの開発を目的とした、以下の 2 つの医師主導治験 (第 1/2 相臨床試験) が実施された。 • HE0402 試験: 造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いた HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植法の安全性及び有効性の検討 (HLA ミスマッチ試験) • HE0403 試験: 再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植法の安全性及び有効性の検討 (再生不良性貧血試験) HE0402 試験では、他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で、HLA 一致又は一座不一致の血縁ドナーや HLA 一致の非血縁ドナーを有さない患者を対象とし、HLA 二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの推奨用量を連続再評価法 (CRM) により検討するとともに、当該用量において HLA 二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討した。決定されたアレムツズマブの推奨用量 (0.16 mg/kg/day) に合計 11 例が投与され、HLA 不適合血縁者間移植では生着を評価できなかった 1 例を除く 10 例で、治験実施計画書で定義された“成功”が確認された。急性 GVHD の発現はグレード I とグレード II がそれぞれ 3 例と 2 例で発現した。1 年生存率は 73% で、移植関連死亡は 11 例中 1 例であった。HE0402 の試験結果から、アレムツズマブは、HLA 2～3 座不適合血縁者間の造血幹細胞移植におけるアンメットニーズを満たすことが期待される。 HE0403 試験では、輸血依存性のやや重症、重症及び最重症の再生不良性貧血患者を対象として、同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの推奨用量を CRM により検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討した。決定されたアレムツズマブの推奨用量 (0.16 mg/kg/day) に合計 12 例が投与され、11 例に治験実施計画書で定義された“成功”が確認された。急性 GVHD の発現は、グレード I が 2 例で発現した。1 年生存率は 80% を上回っていた。HE0403 試験から、アレムツズマブは再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植の前治療に対する新たな治療オプションとなることが期待される。

希少疾病用医薬品概要

名称	オラパリブ (Olaparib)
予定される 効能・効果	BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法
申請者名	アストラゼネカ株式会社
対象疾患について	膵癌において、BRCA 遺伝子変異を含む相同組換え修復 (HRR) 機構に関連する遺伝子の頻度は様々であるものの、膵癌発生の素因に関わる遺伝子としては、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子 (gBRCA 遺伝子) 変異が HRR 関連遺伝子の中で最も機能的に重要であると考えられており、BRCA の機能喪失を生じる gBRCA 遺伝子変異を有する患者では、膵癌の発生リスク増加が報告されている。 2017 年度の厚生労働省の患者調査によれば、「膵の悪性新生物<腫瘍>」の総患者数は約 51,000 人と報告されている。そのうち、gBRCA 遺伝子変異陽性の膵癌の推定患者数は、約 1,020～3,060 人 (陽性率約 2～6%) と極めて稀な疾患である。
医療上の必要性、開 発状況等について	1. 医療上の必要性 膵癌は重篤で生命を脅かす疾患であり、治療選択肢は限られているにも関わらず、白金製剤を含む併用化学療法では治療に関連する副作用により、投与量の変更又は治療の中止を余儀なくされるため、本来治療ガイドラインに従って治療継続されるべき病勢進行までの治療継続が可能な場合が少ない。さらに、有用な二次治療は少なく、一次治療と同様に有効性は十分とは言えず、治療に関連する副作用も伴う。化学療法に不耐で、病勢進行まで治療を続けられない患者又は化学療法を一定の実施期間で中止した患者に対し、化学療法の代わりとなる確立した治療法がない現在の治療選択肢を考慮すると、一次治療で得られる抗腫瘍効果及び PFS 延長いといった有効性を一次治療後も維持延長することが可能で、投与方法が簡便で、かつ維持療法としての長期使用に適した忍容性の良好な薬剤が求められている。 FOLFIRINOX に代表される白金製剤を含む化学療法は、特に gBRCA 遺伝子変異陽性膵癌において良好な治療効果をもたらす。一方で、末梢神経障害等の発現により、たとえ白金製剤を含む化学療法による治療効果が得られている患者であっても、散発性膵癌と同様に投与継続は困難であり、減量や中止を余儀なくされる。従って、白金製剤を含む化学療法により得られる疾患特異的な臨

	床的ベネフィットを考慮すると、特に gBRCA 遺伝子変異陽性膵癌では、長期投与に適した良好な安全性プロファイルを有し、白金製剤を含む化学療法により得たベネフィットを損なうことなく更なる効果をもたらす新規薬剤が必要である。 2. <u>これまでの臨床試験成績及び開発状況</u> 第 III 相試験である POLO 試験の結果から、gBRCA 遺伝子変異陽性の転移性膵癌患者において、統計的に有意かつ臨床的に意義のある病勢進行又は死亡リスクの低下（47%のリスク低下）、及びプラセボと比較し PFS 中央値の 3.6 カ月の延長（PFS 中央値：オラパリブ群 7.4 カ月、プラセボ群 3.8 カ月）が示されたことから、オラパリブの良好なベネフィット・リスクが支持された。 当該試験結果を基に、本邦において BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法を予定効能・効果としたオラパリブ錠の承認申請を予定している。
--	--

※2020年2月改訂(第9版)
※2018年9月改訂

日本標準商品分類番号
871179

精神神経用剤

劇薬
向精神薬
処方箋医薬品[※]

モディオダール[®]錠100mg

(モダフィニル錠)

MODIODAL[®] Tablets 100mg

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

承認番号	21900AMZ00005000
薬価収載	2007年3月
販売開始	2007年3月
効能追加	2020年2月
再審査結果	2019年9月
国際誕生	1994年9月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

※【警告】

本剤の投与は、本剤の適正使用推進策について十分に理解し、あらかじめ登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局のもとで行うとともに、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 重篤な不整脈のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

モディオダール錠100mg			
成分・含量	1錠中モダフィニル100mg		
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ポビドン、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		
性状	白色のカプセル形の素錠(割線付き)		
外形	表	裏	側面
			
大きさ	長径：12.6mm	短径：5.5mm	厚さ：3.7mm
質量	0.25g		
識別コード	NF152		

【効能・効果】

下記疾患に伴う日中の過度の眠気

・ナルコレプシー

※・特発性過眠症

・持続陽圧呼吸(CPAP)療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群

※＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 全効能共通

本剤の投与は、睡眠障害に関する十分な知識と治療経験を有し、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤による治療方法に精通した医師が行うこと。

2. ナルコレプシー患者に投与する場合

(1) 本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類(ICSD-1、ICSD-2又はICSD-3)の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、ナルコレプシーと診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査(終夜PSG)及び反復睡眠潜時検査(MSLT)等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。

(2) 本剤はカタプレキシー等の日中の過度の眠気以外のナルコレプシー症状に対する効果は認められていない。

3. 特発性過眠症患者に投与する場合

本剤の適用にあたっては、米国睡眠医学会が編纂した睡眠障害国際分類(ICSD-1、ICSD-2又はICSD-3)の診断基準を参考に他の睡眠障害と鑑別した上で、特発性過眠症と診断された患者を対象とすること。また、終夜睡眠ポリグラフ検査(終夜PSG)及び反復睡眠潜時検査(MSLT)等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。

4. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者に投与する場合

(1) 本剤の投与は、睡眠時無呼吸症候群の診断・治療に精通した医師と睡眠障害の診断・治療に精通した医師との連携のもとで行うこと。

(2) 本剤の適用にあたっては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断され、CPAP療法等の気道閉塞に対する治療が3ヵ月以上適切に行われているにもかかわらず、日中の過度の眠気が残存する患者に対し、眠気の原因となる他の疾患との鑑別診断を行った上で投与すること。なお、日中の過度の眠気については、反復睡眠潜時検査(MSLT)等の客観的検査で確認した上で本剤の投与を判断すること。

(3) 本剤は日中の過度の眠気以外の閉塞性睡眠時無呼吸症候

群の症状及び気道閉塞に対する効果は認められていない。

【用法・用量】

通常、成人にはモダフィニルとして1日1回200mgを朝に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は300mgまでとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

覚醒効果があるので、不眠に注意し、夕刻以後の服用は原則として避けさせること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心障害又はその既往歴のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) うつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のある患者[症状を悪化させるおそれがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。]
- (4) てんかん又はその既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させるおそれがある。]
- (5) 重篤な肝機能障害のある患者[高い血中濃度が持続し副作用が発現するおそれがあるので、低用量から投与を開始する等慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。]
- (6) 重篤な腎機能障害のある患者[排泄が遅延するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
- (7) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

※2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気程度によっては本剤の服用によっても覚醒レベルが正常に復さない可能性があるため、日中の眠気等の臨床症状について観察を十分にに行い、必要に応じて自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。
- (2) 速用により薬物依存が生じるおそれがあるので、観察を十分にを行い、用量及び使用期間に注意し、特に薬物依存、アルコール依存等の既往歴のある患者には慎重に投与すること(動物実験(サル)より、精神依存の形成が示唆された)。
- (3) うつ病、躁病、その他の精神系疾患又はその既往のない患者においても、幻覚、妄想、自殺念慮等の精神症状が報告されている。これらの症状があらわれた場合は本剤の投与中止を考慮すること。
- (4) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者に本剤を投与する場合には、以下の点に注意すること。
 - 1) 本剤の効果は睡眠に代わるものではなく、適切な睡眠を確保する必要があることを患者に説明すること。
 - 2) 本剤投与にあたっては、CPAP療法等の気道閉塞に対する治療を継続し、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与継続の要否について定期的に検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。
 - 3) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者は高血圧、心血管疾患を合併していることが多く、本剤投与前及び投与中は、心電図検査を実施するなど、合併症の状態を定期的に確認すること。

3. 相互作用

本剤は、一部薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、本剤はCYP2C9、CYP2C19を阻害し、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4を誘導すると考えられている。

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬 エチニルエストロジオール シクロスポリン トリアゾラム	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)	本剤がこれらの主代謝酵素であるCYP3A4を誘導するためと考えられる。
昇圧剤	昇圧剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の交感神経刺激作用によるものと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤	MAO阻害剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の交感神経刺激作用によるものと考えられる。
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強するおそれがある。	本剤がワルファリンの主代謝酵素であるCYP2C9を阻害するためと考えられる。
フェノバルビタール	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	フェノバルビタールがCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝が促進するためと考えられる。
CYP2C19により代謝される薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP2C19を阻害するためと考えられる。

4. 副作用

※国内成績：承認時までに国内において実施されたナルコレプシー患者、特発性過眠症患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験で、365例中222例(60.8%)に588件の副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、頭痛84例(23.0%)、口渇42例(11.5%)、不眠30例(8.2%)、動悸23例(6.3%)、体重減少21例(5.8%)であった。

※外国成績：外国で実施されたナルコレプシー患者又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験(最大投与量モダフィニル 400mg/日)で983例中738例(75.1%)に2588件の副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、頭痛317例(32.2%)、悪心114例(11.6%)、不安87例(8.9%)、不眠78例(7.9%)、めまい78例(7.9%)、口渇70例(7.1%)、下痢62例(6.3%)、神経過敏58例(5.9%)、食欲不振49例(5.0%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(頻度不明)：これらがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 薬剤性過敏症症候群¹⁾(頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、痒疹感、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ²⁾	—	発疹、痒疹	血管浮腫
肝 臓	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、LDHの上昇	—
精神神経系	頭痛、不眠	めまい、傾眠、いらいら感、カタプレキシーの増悪、しびれ、神経過敏、振戦、ジスキネジー、不安、うつ状態、躁状態	錯感覚、幻覚、妄想、攻撃性、興奮、思考異常
循環器	動悸	血圧上昇、頻脈、胸痛	—
消化器	口渇	食欲不振、胃部不快感、悪心・嘔吐、下痢、便秘、胃炎、腹痛、口内炎、食欲亢進、舌炎、鼓腸	消化不良
※その他	体重減少	鼻咽頭炎、肩こり、発汗、発熱、倦怠感、トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、白血球数減少、熱感、耳鳴、体重増加、背部痛、鼻炎、咳嗽、尿異常	血管拡張(潮紅)、末梢性浮腫

注) 発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

クリアランスの低下及びC_{max}、AUCが増加するので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ウサギの生殖発生毒性試験の高用量群(180mg/kg/日)において胎児に眼瞼開裂、前・後肢の内側転回、指の癒合が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において、モダフィニルが乳汁中に移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状：過量投与により、不眠症、中枢神経系症状(落ち着きのなさ、失見当識、錯乱、激越、不安、興奮、幻覚)、消化器系症状(悪心、下痢)、心血管系症状(頻脈、徐脈、高血圧、胸痛)が起こることがある。

外国の市販後において過量服用による死亡例が報告されている。

処置：本剤に対する特異的な解毒剤は知られていない。過量投与した場合は、催吐、胃内洗浄等の初期治療を行い、精神運動症状の観察、心血管系のモニタリングを行いながら、必要に応じて対症療法を行う。腹膜透析又は血液透析で除去されるかどうかは不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

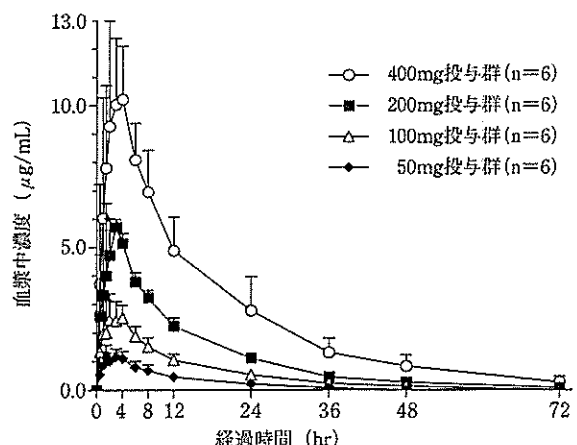
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

健康成人男子24例にモダフィニル50mg、100mg、200mg及び400mgを空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後1.9～3.0時間にピークに達し、以後9.9～14.8時間の半減期で消失した。また、未変化体のAUC_{0-∞}及びC_{max}に用量直線性が認められた。



未変化体(ラセミ体)の平均血漿中濃度
(平均値±標準偏差)

単回投与時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ (n=6)

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
50	1.49±0.28	2.2±1.4	9.92±3.24	16.95±5.28
100	3.20±0.56	1.9±1.4	11.77±2.22	40.34±9.58
200	6.19±0.87	2.5±0.8	13.39±3.12	83.75±11.59
400	10.53±2.30	3.0±0.9	14.78±2.76	191.39±61.93

平均値±標準偏差

〔注〕本剤の承認された1日最大投与量は300mgである。〕

(2) 反復投与³⁾

健康成人男子18例にモダフィニル100mg、200mg及び300mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与4日目に定常状態に達した。また、未変化体のAUC₀₋₂₄及びC_{max}に用量直線性が認められた。

反復投与時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ(n=6)

投与量 (mg)	投与日	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC0-24 (μg・hr/mL)
100	1日目	2.30±0.17	1.9±0.7	—	23.70±2.84
	7日目	3.06±0.11	2.0±0.9	12.08±3.05	34.45±3.84
200	1日目	5.12±0.33	2.5±0.8	—	52.32±4.81
	7日目	6.40±0.42	2.6±0.9	12.83±1.58	74.79±6.50
300	1日目	7.15±0.61	3.0±0.9	—	81.62±10.98
	7日目	10.30±1.45	2.3±1.0	13.51±1.85	113.99±19.89

—: 算出せず、平均値±標準偏差

(3) 食事の影響¹⁾

健康成人男子12例に、モダフィニル200mgをクロスオーバー法で食後又は空腹時に単回経口投与した場合、血漿中未変化体の薬物動態パラメータに差が認められなかったことから、本剤の吸収に対する食事の影響はないものと考えられた。

食後又は空腹時に単回経口投与した時の未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ(n=12)

食事条件	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC0-∞ (μg・hr/mL)
空腹時	5.16±1.42	2.4±0.9	14.27±3.07	69.78±20.05
食後	5.10±0.82	2.9±1.1	14.86±2.43	75.00±17.16

平均値±標準偏差

2. 分布(たん白結合率)²⁾

ヒト血漿たん白結合率は約60%であり、主にアルブミンと結合する。モダフィニル200mg/日投与により定常状態に達した後の血清を用いたex vivo試験において、モダフィニルはワルファリン、ジアゼパム及びプロプラノロールのたん白結合に影響を及ぼさなかった。

3. 代謝・排泄³⁾

モダフィニルは加水分解による脱アミド化、S酸化、水酸化及びグルクロン酸抱合を通して代謝される。未変化体として排泄される量は投与量の10%未満である。

健康成人男子6例(外国人)に、¹⁴C-モダフィニル200mgを単回経口投与したとき、投与量の約80%が投与11日までの尿中に排泄された。糞中では1%であった。血漿及び尿中の主たる代謝物はモダフィニルアシッドであった。

4. 高齢者における薬物動態⁷⁾

健康高齢男子6例に、モダフィニル200mgを単回経口投与したとき、非高齢男子に比し、クリアランスの低下及びCmax、AUC0-∞の増加が認められたが、他の薬物動態パラメータに差は認められなかった。

(外国人でのデータ)

単回投与時の血漿中未変化体(ラセミ体)の薬物動態パラメータ

	平均年齢	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC0-∞ (μg・hr/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
非高齢男子	29	12	4.21 ±0.44	2.0 ±1.0	12.7 ±3.2	57.0±7.6	59.5 ±9.3	64.1 ±11.9
高齢男子	68	6	4.90 ±0.84*	1.7 ±0.8	14.6 ±3.8	69.7±11.1*	49.0 ±8.7*	60.0 ±8.8

平均値±標準偏差

t-test、非高齢男子との比較、*: p<0.05

5. 腎機能障害患者における薬物動態⁸⁾

腎機能障害患者10例(平均クレアチニンクリアランス: 16.6mL/min)にモダフィニル200mgを単回経口投与したとき、健康成人男子に比し、血漿中未変化体の薬物動態パラメータに変化はなかったが、不活性化代謝物であるモダフィニルアシッドのCmax、AUC0-∞の増加が認められた。

(外国人でのデータ)

6. 肝機能障害患者における薬物動態⁹⁾

肝機能障害患者9例にモダフィニル200mgを8日間経口投与したとき、健康成人男子に比し、未変化体のCmax、AUC0-∞が有意に増加した。主たる代謝物であるモダフィニルアシッドは、健康成人男子に比し、投与1日目にCmax、AUC0-12の有意な低下、Tmaxの有意な延長が認められたが、投与8日目では差は認められなかった。

(外国人でのデータ)

7. 薬物相互作用

・メチルフェニデート塩酸塩:

健康成人男子を対象としたモダフィニル(200mg)とメチルフェニデート塩酸塩(40mg)の単回経口投与による併用試験の結果、モダフィニルのTmaxが約1時間延長した以外、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかった¹⁰⁾。

(外国人でのデータ)

・クロミプラミン:

健康成人男子を対象にモダフィニル(200mg/日)を3日間投与し、その1日目にクロミプラミン(50mg)を単回併用したところ、両剤の薬物動態に有意な変化は認められなかったが、CYP2D6が欠損したナルコレプシー患者1例でクロミプラミン及び代謝物デスマチルクロミプラミン血中濃度の上昇が認められたとの報告がある。これは、クロミプラミンの主たる代謝経路はCYP2D6で、副次的な代謝経路はCYP2C19によるN-脱メチル化であり、CYP2D6の欠損者では

CYP2C19によるクロミプラミンの代謝の寄与が大きくなる。モダフィニルの併用投与によりCYP2C19が阻害され、その結果として血漿中クロミプラミン及びその活性代謝物が上昇したと考えられる^{11,12)}。

(外国人でのデータ)

・エチニルエストラジオール・ノルゲステメート合剤及びトリアゾラム:
エチニルエストラジオール・ノルゲステメート合剤及びトリアゾラムを服用中の女性被験者を対象にモダフィニル200mg/日を7日間、その後400mg/日を21日間経口投与した結果、エチニルエストラジオールのCmaxが平均11%、AUC0-24が18%減少した。また、トリアゾラムのCmax、AUC0-∞はそれぞれ42%、59%低下し、トリアゾラムのT1/2は約1時間短くなった¹³⁾。

(外国人でのデータ)

・シクロスポリン:

臓器移植を受け、シクロスポリン服用中の41歳の女性にモダフィニル200mg/日を1ヵ月間経口投与した結果、CYP3A4の基質であるシクロスポリン血中濃度が50%低下した¹⁴⁾。

(外国人でのデータ)

8. 薬物代謝酵素¹⁵⁾

・ヒト肝実質初代培養細胞を用いたin vitro試験でモダフィニルはCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4を濃度依存的に誘導することが認められた。
・ヒト肝実質細胞を用いたin vitro試験でモダフィニルはCYP2C9活性を濃度依存的に阻害することが認められた。
・ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験でモダフィニル及び代謝物であるスルホン体は可逆的にCYP2C19を阻害することが認められた。

【臨床成績】

※1. ナルコレプシー

国内でナルコレプシー患者95例を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、有効性の主要評価項目である覚醒維持検査(MWT)による平均睡眠潜時の投与前からの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な延長が認められ、副次的な評価項目である日中の過度の眠気(EDS)の回数、総時間及びエプワース眠気尺度(ESS)の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な改善が認められた¹⁶⁾。

MWT平均睡眠潜時の変化

投与群	MWT 平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの 対比較 ^{d)} ※ [95%信頼区間] p値
	ベース ライン	最終評価時		
プラセボ群 (例数)	4.66±3.76 (n=50)	4.00±4.01 (n=48)	-0.72±0.53 (n=48)	3.22 [1.67, 4.77] <0.001
モダフィニル群 (例数)	4.45±3.25 (n=45)	6.84±5.44 (n=41)	2.50±0.57 (n=41)	

a) 平均値±標準偏差(分)

b) 最小二乗平均値±標準偏差(分)

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、国内でナルコレプシー患者63例を対象に実施した長期投与試験の結果、モダフィニルは日中の過度の眠気(EDS)の回数、総時間及びエプワース眠気尺度(ESS)の合計スコアを投与前に比し有意に改善し、その効果は52週間にわたり維持された¹⁷⁾。

※2. 特発性過眠症

特発性過眠症患者71例を対象に国内プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果、主要評価項目である覚醒維持検査(MWT)平均睡眠潜時の投与前からの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な延長が認められ、副次的な評価項目である日本語版エプワース眠気尺度(JESS)の合計スコアはプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意な減少が認められ、また、全般改善度(CGI-C)の有効例(軽度改善以上)の割合はプラセボ群と比較してモダフィニル群で有意に高かった¹⁸⁾。

MWT平均睡眠潜時の変化

投与群	MWT 平均睡眠潜時 ^{a)}		ベースライン からの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの 対比較 ^{d)} ※ [95%信頼区間] p値
	ベース ライン	最終評価時		
プラセボ群 (例数)	7.91±5.29 (n=37)	6.46±5.35 (n=37)	-1.42±0.60 (n=37)	5.02 [3.26, 6.77] <0.001
モダフィニル群 (例数)	8.05±5.11 (n=34)	11.32±4.71 (n=33)	3.60±0.64 (n=33)	

a) 平均値±標準偏差(分)

b) 最小二乗平均値±標準偏差(分)

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、特発性過眠症患者57例を対象に実施した国内長期投与試験の結果、日本語版エプワース眠気尺度(JESS)の合計スコアは投与後1週より減少し、以降ほぼ一定に推移した。また、全般改善度(CGI-C)の有効率(軽度改善以上)は52週において100.0%(47/47例)であった¹⁹⁾。

3. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群

CPAP療法を3ヵ月以上実施しているにもかかわらず眠気が残存する(エプワース眠気尺度(ESS)合計スコア11点以上)閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象に国内プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果、主要評価項目であるエプワース眠気尺度(ESS)の合計スコアの投与前からの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較してモダフィニル群で統計学的に有意な減少が認められた²⁰⁾。

ESS合計スコアの変化

投与前	ESS合計スコア ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	プラセボとの対比較 ^{c)} [95%信頼区間] p値
	ベースライン	最終評価時		
プラセボ群 (例数)	14.60±3.12 (n=62)	12.08±3.93 (n=62)	-2.44±0.51 (n=62)	-4.17 [-5.66, -2.69] <0.001
モダフィニル群 (例数)	14.27±2.67 (n=52)	7.75±4.52 (n=52)	-6.61±0.55 (n=52)	

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 投与前を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

また、CPAP療法を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象に実施した国内長期投与試験の結果、エプワース眠気尺度(ESS)の合計スコアの推移は下表のとおりであった²¹⁾。

ESS合計スコアの推移

評価時期	例数	ESS合計スコア	変化量
ベースライン	114	14.71±2.75	—
1週	114	8.94±4.67	-5.77±5.12
4週	112	8.84±4.23	-5.88±4.71
12週	106	8.03±4.27	-6.77±4.51
24週	103	7.11±4.07	-7.67±4.38
52週	97	6.66±3.86	-7.96±4.21
最終評価時	114	7.15±4.06	-7.56±4.45

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

1. 作用機序

モダフィニルの詳細な作用機序は不明だが、以下の知見が得られている。

- (1) ラット、ネコ及びモルモットにおいて、視床下部及びその近傍における神経細胞の活性化²²⁾、GABAの遊離抑制作用²³⁻²⁵⁾及びヒスタミン遊離作用^{26,27)}が認められた。
- (2) *In vitro*試験においてドパミン受容体に親和性を示さず²⁸⁾、ドパミントランスポーターに対する親和性($K_i=2.05 \mu M$)²⁹⁾も弱かった。しかしながら、ラットにおいて側坐核からのドパミン遊離作用²⁹⁾が認められており、GABA神経系を介した間接的な作用であることが示唆された。

2. 覚醒促進作用

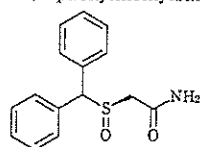
- (1) 過眠症モデルであるナルコレプシー犬にモダフィニル5mg/kg、10mg/kgを静脈投与したとき、用量の増加に伴い覚醒時間が延長した³⁰⁾。
- (2) 雄ラットにモダフィニル30mg/kg、100mg/kg、300mg/kgを腹腔内投与したとき、用量の増加に伴って覚醒時間が延長した。また、作用消失時に代償性のノンレム睡眠は認められなかった³¹⁾。
- (3) 睡眠時呼吸障害モデル犬にモダフィニル10mg/kgを静脈内投与したとき、総睡眠時間は短縮し、覚醒時間が延長した。また、睡眠潜時が有意に延長した³²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：モダフィニル (Modafinil)

化学名：(R,S)-2-(Diphenylmethylsulfinyl) acetamide

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₅H₁₅NO₂S

分子量：273.35

性状：白色の結晶性の粉末で、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はアセトンに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：約158℃(分解)

分配係数：15.43 (pH1.2、1-オクタノール/水系)

15.16 (pH6.8、1-オクタノール/水系)

※【承認条件】

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

3. 本剤が、睡眠障害の診断、治療に精通した医師・医療機関のもとでのみ処方されるとともに、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。なお、令和2年8月31日までは従前の例によることができる。

【包装】

100錠、500錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 厚生労働省：重症副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) アルフレッサ ファーマ(株)：国内第Ⅰ相単回投与時の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 3) アルフレッサ ファーマ(株)：国内第Ⅰ相反復投与時の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 4) アルフレッサ ファーマ(株)：国内第Ⅰ相食事による影響の検討に関する資料(社内資料)
- 5) Cephalon, Inc.：反復経口投与時の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 6) Cephalon, Inc.：ヒトにおける代謝及び排泄の検討に関する資料(社内資料)
- 7) Wong, YN. et al. : J Clin Pharmacol, 39, 281 (1999)
- 8) Cephalon, Inc.：腎機能障害患者における薬物動態に関する資料(社内資料)
- 9) Moachon, G. et al. : Can J Physiol Pharmacol, 72, Abst P12.2.36 (1994)
- 10) Wong, YN. et al. : J Clin Pharmacol, 38, 276 (1998)
- 11) Cephalon, Inc.：クロミプラミン併用時の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 12) Groezinger, M. et al. : Clin Neuropharmacol, 21, 127 (1998)
- 13) Robertson, Jr, P. et al. : Clin Pharmacol Ther, 71, 46 (2002)
- 14) Le Cacheux, P. et al. : Presse Med, 26, 466 (1997)
- 15) Robertson, P. et al. : Drug Metab Dispos, 28, 664 (2000)
- 16) 井上雄一 他：睡眠医療, 1, 85 (2007)
- 17) 井上雄一 他：臨床精神薬理, 14, 479 (2011)
- ※18) アルフレッサ ファーマ(株)：特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相D.B.試験に関する資料(社内資料)
- ※19) アルフレッサ ファーマ(株)：特発性過眠症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験に関する資料(社内資料)
- ※20) Inoue, Y. et al. : J Clin Sleep Med, 9, 751 (2013)
- 21) アルフレッサ ファーマ(株)：閉塞性睡眠時無呼吸症候群を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験に関する資料(社内資料)
- 22) Lin, JS. et al. : Proc Natl Acad Sci USA, 93, 14128 (1996)
- 23) Tanganelli, S. et al. : Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 345, 461 (1992)
- 24) Ferraro, L. et al. : Neurosci Lett, 220, 5 (1996)
- 25) Ferraro, L. et al. : Eur J Pharmacol, 306, 33 (1996)
- 26) Ishizuka, T. et al. : Neurosci Lett, 339, 143 (2003)
- 27) Ishizuka, T. et al. : Eur J Pharmacol, 578, 209 (2008)
- 28) Cephalon, Inc.：神経伝達物質受容体等に対する親和性の検討に関する資料(社内資料)
- 29) Cephalon, Inc.：トランスポーターに対する親和性の検討に関する資料(社内資料)
- 30) Shelton, J. et al. : Sleep, 18, 817 (1995)
- 31) Edgar, DM. et al. : J Pharmacol Exp Ther, 283, 757 (1997)
- 32) Panckeri, KA. et al. : Sleep, 19, 626 (1996)

※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は厚生労働省告示第42号(平成30年3月5日付)に基づき、投薬は1回30日分を限度とされています。

alfresa

製造販売元 アルフレッサファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

提携 Cephalon

登録商標

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

87 2492

貯 法：室温保存
有効期間：24 ヶ月

低血糖時救急治療剤
グルカゴン点鼻粉末

劇薬
処方箋医薬品^㉑

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

Baqsimi[®] Nasal Powder 3mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号

販売開始

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 褐色細胞腫の患者〔カテコールアミンの遊離を刺激して、急激な血圧の上昇を招くおそれがある。〕
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	バクスミー点鼻粉末剤 3mg
有効成分	1 点鼻容器中グルカゴン 3mg
添加剤	β-シクロデキストリン、ドデシルホスホコリン

3.2 製剤の性状

販売名	バクスミー点鼻粉末剤 3mg
性状	内容物は白色の粉末である。

4. 効能又は効果

低血糖時の救急処置

5. 効能又は効果に関連する注意

グルカゴンの血糖上昇作用は、主として肝グリコーゲンの分解によるので、飢餓状態、副腎機能低下症、頻発する低血糖、一部糖原病、肝硬変等の場合、血糖上昇効果はほとんど期待できない。また、アルコール性低血糖の場合には、血糖上昇効果はみられない。〔18.1 参照〕

6. 用法及び用量

通常、グルカゴンとして 1 回 3mg を鼻腔内に投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 患者及びその看護者（家族等）が対処できるように、投与方法及び保管方法について十分指導すること。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させること。〔14.1.1、14.1.2 参照〕
- 8.2 低血糖を生じた患者に本剤を投与しても、意識レベルの低下等の低血糖症状が改善しない場合は、直ちに、ブドウ糖等を静脈内投与するなど適切な処置を行うこと。本剤の繰り返し投与によるグルコース濃度上昇作用の増大は認められていない¹⁾ため、本剤又は他のグルカゴン製剤の追加投与は行わないこと。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい。〔16.8.1、17.1.1 参照〕
- 8.3 本剤投与で意識レベルが一時回復しても、低血糖の再発や遅延により、めまい、ふらつき、意識障害を起こすことがあるので、高所作業、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。

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 インスリンノーマの患者

本剤投与後に低血糖症状が認められた場合はブドウ糖の経口投与又は静脈内投与を行うこと。本剤の投与により、一旦、血糖値が上昇した後、直接又は間接的（血糖上昇に対する反応性）に過度なインスリン分泌を促し低血糖を起こすおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。グルカゴンはヒト胎盤を通過しないことが報告されている²⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。グルカゴンがヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。グルカゴンはペプチドであり、未変化体のまま消化管から吸収されることはない。したがって、授乳により乳児がグルカゴンを経口摂取したとしても影響が生じる可能性は低いと考えられる。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験及び 4 歳未満の小児等を対象とした国内外臨床試験は実施していない。〔17.1.2 参照〕

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 ビソプロロールフマル酸塩 カルベジロール アテノロール等 〔13.2 参照〕	脈拍数の一時的な増加及び血圧の一時的な上昇が起こることがある。	β遮断剤の薬理作用が、グルカゴンのカテコールアミン分泌刺激に伴う臨床症状発現に影響する可能性がある。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの抗凝血作用が増強することがある。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
眼		流涙増加、眼そう痒症	眼充血	
消化器	悪心、嘔吐			
臨床検査		収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇	心拍数増加	
精神神経系	頭痛			
呼吸器		上気道刺激症状（鼻部不快感、鼻閉、鼻痛、鼻漏等）		
皮膚			そう痒症	
その他				味覚異常

13. 過量投与

13.1 症状

過量に投与された場合は、悪心、嘔吐、消化管運動抑制、血圧上昇、脈拍数増加及び血清カリウム低下が起こる可能性がある。

13.2 処置

急激な血圧上昇が認められた場合は、適切な血圧降下処置を行うこと。ただし、β遮断剤の投与は避けること。〔10.2 参照〕

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者又は看護者（家族等）に添付の取扱説明書にしたがって、使用方法を指導すること。〔8.1 参照〕

14.1.2 本剤は防湿のため黄色の容器に包装されているので、投与直前に包装用フィルムを開封すること。〔8.1 参照〕

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は鼻腔粘膜への噴霧のみに使用すること。

14.2.2 本剤は1回使用の製剤であり、使用後は容器と噴霧器を廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

1型糖尿病及び2型糖尿病患者にクロスオーバー法により本剤3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与で単回投与したときのグルカゴン（ベースライン値で補正した値）の薬物動態は以下のとおりであった。〔17.1.1 参照〕

表1 本剤又はグルカゴン注射剤投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	AUC(0- t_{last}) (pg·hr/mL)	T_{max} (min)	CL/F (L/hr)	V/F (L)	$t_{1/2}$ (min)
本剤3mg (71例)	9520 (103)	4830 (89)	30 (10, 40)	563 (46)	371 ^{注3)} (92)	27 ^{注3)} (8, 85)
グルカゴン 注射剤1mg (68例)	3290 (37)	3240 (32)	10 (5, 40)	303 (31)	235 (43)	32 (14, 54)

幾何平均値（変動係数%）

注1）中央値（範囲）

注2）幾何平均値（範囲）

注3）61例

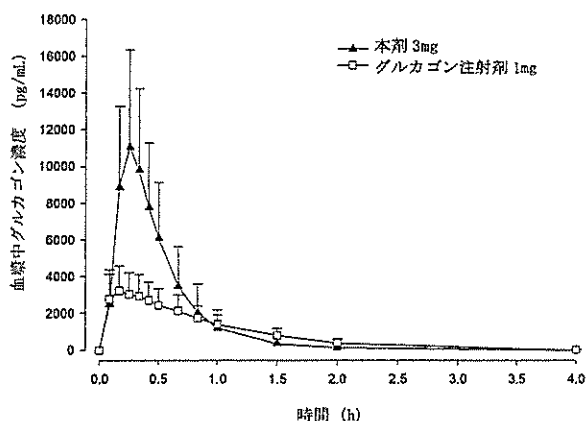


図1 本剤又はグルカゴン注射剤投与後のグルカゴンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.4 代謝

グルカゴンは肝臓、腎臓及び血漿で分解されることが知られている。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

4歳以上17歳未満の小児1型糖尿病患者に本剤を経鼻投与又はグルカゴン注射剤を筋肉内投与したときのグルカゴン（ベースライン値で補正した値）の薬物動態は以下のとおりであった³⁾（外国人データ）。〔17.1.2 参照〕

表2 小児患者における本剤経鼻投与又はグルカゴン注射剤筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	AUC(0- t_{last}) (pg·hr/mL)	T_{max} (min)	$t_{1/2}$ (min)
4歳以上 8歳未満	本剤3mg (12例) 6290 (62)	2470 (58)	17 (10, 60)	31 (15, 79)
	グルカゴン 注射剤1mg ^{注7)} (6例) 6290 (33)	4080 (51)	17 (5, 30)	20 (14, 23)
8歳以上 12歳未満	本剤3mg (12例) 5660 (37)	2940 (35)	15 (10, 30)	21 (13, 35)
	グルカゴン 注射剤1mg (6例) 4740 (65)	3640 (57)	17 (5, 30)	33 (20, 57)
12歳以上 17歳未満	本剤3mg (12例) 3100 (74)	2000 (66)	20 (15, 30)	24 (13, 42)
	グルカゴン 注射剤1mg (12例) 4280 (88)	3110 (92)	17 (5, 30)	38 (14, 58)

注4）平均値（変動係数%）

注5）中央値（範囲）

注6）グルカゴン濃度の実測値で算出した。

注7）体重25kg以上の場合1mg、体重25kg未満の場合は0.5mg

16.6.2 感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する患者

感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有する被験者を対象にオキシメタゾン点鼻液併用、非併用時又は感冒から回復後に本剤3mgを経鼻投与したときのグルカゴン（ベースライン値で補正した値）の薬物動態は表3のとおりであった。また、血漿中グルコース濃度上昇に影響を及ぼさなかった⁴⁾（外国人データ）。

表3 感冒症状を有する被験者又は回復後に本剤経鼻投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	AUC(0- t_{last}) (pg·hr/mL)	T_{max} (min)
感冒症状 (18例)	1150 (87)	1040 (98)	18 (5, 90)
感冒症状+点鼻液併用 (18例)	812 (74)	868 (72)	18 (10, 60)
感冒症状から回復後 (17例)	746 (74)	632 (63)	18 (15, 40)

平均値（変動係数%）

注8）中央値（範囲）

16.8 その他

16.8.1 血糖上昇作用

1型糖尿病及び2型糖尿病患者72例にクロスオーバー法により本剤3mgを経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mgを筋肉内投与した。本剤投与後10分までに血糖値（中央値）は約70mg/dLに達し、最大血糖値（平均値）は140mg/dLを超える値まで上昇した。〔8.2、17.1.1 参照〕

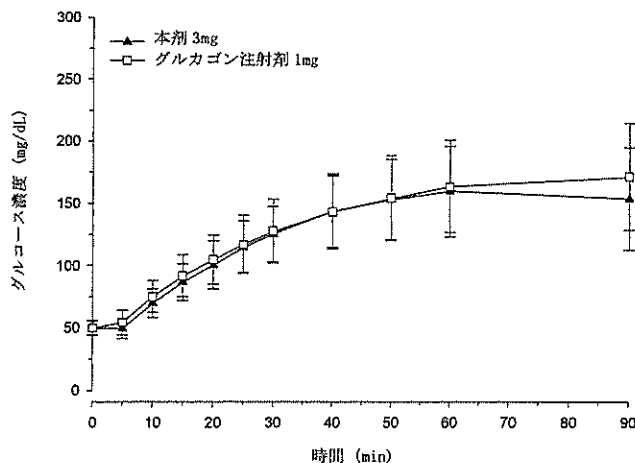


図2 本剤又はグルカゴン注射剤投与後の血糖値の推移（平均値±標準偏差）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相2剤2期クロスオーバー試験

成人1型糖尿病及び2型糖尿病患者72例（1型33例、2型39例）を対象として、インスリン誘導低血糖からの治療成功割合に関して、本剤3mg経鼻投与とグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与を比較した。試験薬の投与は、空腹時にインスリン誘導低血糖の状態で行った。インスリンを投与し、血漿中グルコース濃度が60mg/dL未満に低下した後、本剤3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋

肉内投与を受けた。治療成功は、血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、グルカゴン投与後 30 分以内に血漿中グルコース濃度が 70mg/dL (3.9mmol/L) 以上に上昇した場合、又は最低値から 20mg/dL 以上上昇した場合と定義した。

有効性解析対象 (68 例) における本剤 3mg 経鼻投与及びグルカゴン注射剤 1mg 筋肉内投与での治療成功割合はいずれも 100%であった。投与群間の差は 0% (95%信頼区間: -1.5%, 1.5%) であり、本剤 3mg 経鼻投与のグルカゴン注射剤 1mg 筋肉内投与に対する非劣性が検証された。なお、本剤 3mg 経鼻投与及びグルカゴン注射剤 1mg 筋肉内投与の治療成功を達成するまでの時間の平均値は、それぞれ 12.0 分及び 11.0 分であった⁵⁾。

副作用発現頻度は、本剤 3mg 経鼻投与 (71 例) では 16.9% (12 例) であった。主な副作用は鼻痛 8.5% (6 例)、悪心 5.6% (4 例)、血圧上昇 5.6% (4 例)、嘔吐 2.8% (2 例) 及び耳痛 2.8% (2 例) であった。[8.2、16.1、16.8.1 参照]

17.1.2 外国第 III 相部分的クロスオーバー試験

小児 1 型糖尿病患者 (4 歳以上 17 歳未満) 48 例を対象として、本剤 2 用量 (2mg^{注 1)}又は 3mg) 経鼻投与時とグルカゴン注射剤 1mg^{注 2)} 筋肉内投与時の薬物動態、薬力学特性及びグルコース濃度上昇作用を評価した。治療薬は、空腹時にインスリンを投与した後、血漿中グルコース濃度が 80mg/dL 未満に低下した 5 分後に単回投与した。その結果は、表 1 のとおりであった⁶⁾。

表 1) グルカゴン投与から治療反応を達成するまでの時間 (平均値: 分)

血漿中グルコース濃度の最低値からの上昇	4 歳以上 8 歳未満		8 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 17 歳未満	
	本剤 (12 例)	グルカゴン注射剤 (6 例)	本剤 (12 例)	グルカゴン注射剤 (6 例)	本剤 (12 例)	グルカゴン注射剤 (12 例)
20mg/dL 以上上昇	10.8	10.0	11.3	12.5	14.2	12.5
25mg/dL 以上上昇	11.7	10.0	12.9	15.0	15.8	14.2

副作用発現頻度は、本剤 3mg 経鼻投与 (36 例) では 50.0% (18 例) であった。主な副作用は嘔吐 30.6% (11 例)、頭痛 22.2% (8 例)、悪心 16.7% (6 例) 及び鼻部不快感 8.3% (3 例) であった。[9.7、16.6.1 参照]

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、グルカゴンとして 1 回 3 mg を鼻腔内に投与する。」である。

注 2) 体重 25kg 以上の場合 1mg、体重 25kg 未満の場合は 0.5mg

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グルカゴンは肝臓のグルカゴン受容体に結合して活性化し、肝臓に蓄積されたグリコーゲンをグルコースに分解して血液中に放出させることにより血糖値を上昇させる。[5. 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: グルカゴン (Glucagon) [JAN]

分子式: $C_{153}H_{223}N_{13}O_{49}S$

分子量: 平均分子量 3482.80g/mol

性状: 白色の粉末である。
0.1mol/L 塩酸にやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール及び水に極めて溶けにくい。

化学構造式: グルカゴンはアミノ酸 29 個からなる一本鎖のポリペプチドで、ヒトグルカゴンと同一の構造である。
His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gin-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 点鼻容器 (乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 社内資料: 成人 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 I 相試験
- Moore WM, et al.: Clin. Sci. Mol. Med. 1974; 46(1): 125-129
- 社内資料: 小児 1 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験
- Guzman CB, et al.: Diabetes Obes. Metab. 2018; 20(3): 646-653
- 社内資料: 成人 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験
- Sherr JL, et al.: Diabetes Care. 2016; 39(4): 555-562

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1)} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2)}

^{※1)} 通話料は別添です。携帯電話、内線からご利用いただけます

^{※2)} 夜間急病及び当科休日は除きます

www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

Ⓢ: 登録商標

医薬品インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」、同注カート HU「サノフィ」及び同注 100 単位/mL HU「サノフィ」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

1. 概要

医薬品インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」、同注カート HU「サノフィ」及び同注 100 単位/mL HU「サノフィ」は、ヒューマログ注カート、同注ミリオペン及び同注 100 単位/mL を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品である。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、既に劇薬に指定されている先行バイオ医薬品と同等／同質であることから原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断され、令和 2 年 1 月 27 日の医薬品第一部会の審議において、本品目の劇薬の指定が可とされた。

2. 承認申請された医薬品

- 【販 売 名】 ① インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」
② インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」
③ インスリン リスプロ BS 注 100 単位/mL HU「サノフィ」
- 【一 般 名】 インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[インスリン リスプロ後続 1]
- 【申 請 者 名】 サノフィ株式会社
- 【剤形・含量】 インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[インスリン リスプロ後続 1] を、
① ② 1 カートリッジ（3mL）中又は 1 キット（3mL）中に 300 単位を含有する注射剤
③ 1 バイアル（10mL）中に 1,000 単位を含有する注射剤
- 【効能・効果】 インスリン療法が適応となる糖尿病

3. 指定の内容

医薬品インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」、同注カート HU「サノフィ」及び同注 100 単位/mL HU「サノフィ」について、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも指定せず、原体及び製剤を劇薬に指定する。

201x年x月改訂（第1版）

貯 法：2～8℃で保存すること

有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号

873999

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）製剤

ステララ®皮下注 45mg シリンジ

Stelara® Subcutaneous Injection

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00422000
販売開始	2011年3月

1. 警告

- 1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与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。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.6参照]
- 1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適応を十分勘案すること。[5.1、5.2、5.3参照]
- 1.5 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
[1.3、8.2、11.1.3参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ステララ皮下注 45mg シリンジ
有効成分	(1シリンジ0.5mL中) ウステキヌマブ（遺伝子組換え）45mg 含有
添加剤	精製白糖 38mg、L-ヒスチジン 0.5mg、ポリソルベート 80 0.02mg

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関する注意

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。[1.4参照]

・紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

〈クローン病〉

5.2 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。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 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。[1.4参照]

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

7. 用法及び用量に関する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

7.2 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から28週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

7.3 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。）

7.4 本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感

染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1.1.2、2.1.9.1.1、11.1.2 参照]

- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1.1.3、2.2.9.1.2、11.1.3 参照]

- 8.3 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1.9.1.3、15.1.6 参照]

- 8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

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、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1.1.2、8.1、11.1.2 参照]

- 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1.1.3、8.2、11.1.3 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1.1.3、8.2、11.1.3 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 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者
悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1.8.3 参照]

9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者

アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

- 9.1.5 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者
アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告

されている。

9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症（1～5%未満）

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1.1.2、2.1.8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 結核（頻度不明）

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1.1.3、2.2.8.2、9.1.2 参照]

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	上気道感染	外陰腔真菌感染、副鼻腔炎、带状疱疹、歯肉炎	
精神障害			うつ病	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉頭疼痛	鼻閉	好酸球性肺炎
胃腸障害		悪心、嘔吐	下痢	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症	ざ瘡、蕁麻疹	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋痛、背部痛	
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応、疲労	無力症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

- 14.2.2 投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対

象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれを対象とした本剤の国際共同臨床試験（ウステキヌマブ静注用製剤を単回投与後に本剤を反復投与）は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、本剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ点滴静注製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

15.1.3 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

15.1.4 尋常性乾癬に対し免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.5 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症候群（RPLS）の症例が報告されている。

15.1.6 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.11/100人年（1例/929人年）、プラセボ投与群が0.23/100人年（1例/434人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.43/100人年（4例/929人年）、プラセボ投与群が0.46/100人年（2例/433人年）であった。また、対照及び非対照期間において、6709名（11561人年）に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年（62例/11561人年）で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.93 [95%信頼区間：0.71、1.20] 年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年（56例/11545人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている¹⁾。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている²⁾。

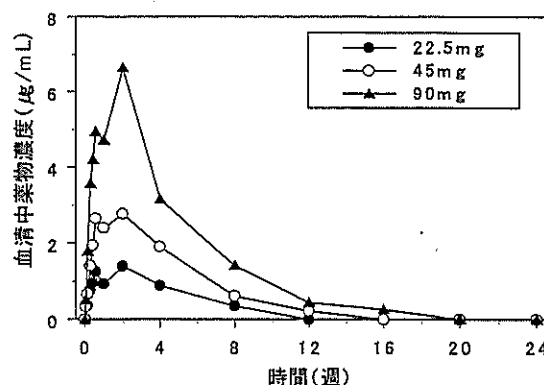
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）

16.1.1 単回投与

乾癬患者に本剤22.5mg[※]、45mg及び90mgを単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与6.99～10.49日後に最高濃度に達した後、約3週の消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、22.5～90mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。³⁾



乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの
血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値、各6例）

薬物動態パラメータ

用量	22.5mg [※]	45mg	90mg
C_{max} (µg/mL)	1.44 (1.21～1.70)	2.77 (2.63～3.38)	9.58 (7.23～10.20)
T_{max} (day)	6.99 (4.76～12.24)	10.48 (4.73～14.00)	10.49 (6.98～13.99)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·day/mL)	61.3 (49.2～75.8)	109.4 (96.9～171.9)	242.7 (195.7～272.3)

中央値（四分位範囲）、各6例

※本剤の承認用量は1回45/90mgである。

16.1.2 反復投与

乾癬患者に0.4週及びその後12週毎に52週目まで本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与開始28週目までに定常状態に達した。本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.25～0.31及び0.55～0.76 µg/mLであり、用量にほぼ比例して上昇した。⁴⁾

16.1.3 体重の影響

乾癬患者において、体重100kg超の患者に本剤90mgを投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重100kg以下の患者に本剤45mgを投与したときと同程度であった。（外国人データ）⁵⁾

（クローン病）

16.1.4 反復投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人のクローン病患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ1.02～2.14 µg/mL (n=7～9) 及び1.98～2.26 µg/mL (n=74～115) であった。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.37～0.70 µg/mL (n=6～7) 及び0.62～0.76 µg/mL (n=75～103) であった。⁶⁾

（潰瘍性大腸炎）

16.1.5 反復投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ2.46～2.96 µg/mL (n=17～18) 及び2.69～3.12 µg/mL (n=131～148) であった。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.86～1.03 µg/mL (n=17～19) 及び0.93～1.23 µg/mL (n=122～141) であった。⁷⁾

16.2 吸収

乾癬患者に本剤を単回静脈内投与 (0.09、0.27、0.9、4.5 mg/kg) 又は単回皮下投与 (0.27、0.675、1.35、2.7 mg/kg) したときの血清中ウステキヌマブ濃度を用いて算出した、ウステキヌマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 57.2%と推定された。(外国人データ)

16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒト IgG1 由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン⁶⁾と同様に代謝されると推察される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

17.1.1 国内臨床試験 (第Ⅱ/Ⅲ相試験)

中等症から重症の局面型皮膚疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (局面型皮膚疹の病変が体表面積 (BSA) の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上) 患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ 45mg 及び 90mg を 0、4 週に投与し、以降 12 週毎にウステキヌマブを 52 週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12 週後の PASI^{注1)} スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合 (以下、PASI75) を下表に示す。12 週後の本剤投与群における PASI75 は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後 64 週目まではほぼ一定の値で推移した。⁴⁾

注1) Psoriasis Area and Severity Index

投与量	プラセボ	45mg	90mg
12 週後	6.5%	59.4% ^{a)}	67.7% ^{a)}
PASI75	(2/31 例)	(38/64 例)	(42/62 例)

a) : p<0.0001、対プラセボ群、Fisher の正確検定

本剤 45mg 群の副作用発現頻度は、87.5% (56 例/64 例) であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎 27 例 (42.2%)、関節痛 6 例 (9.4%)、頭痛 5 例 (7.8%)、下痢 4 例 (6.3%)、そう痒症 2 例 (3.1%) であった。

本剤 90mg 群の副作用発現頻度は、87.1% (54 例/62 例) であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎 26 例 (41.9%)、さ瘡 3 例 (4.8%)、上気道感染 2 例 (3.2%)、蕁麻疹 2 例 (3.2%)、背部痛 2 例 (3.2%) であった。

(クローン病)

17.1.2 国際共同臨床試験 (第Ⅲ相試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者 (日本人症例 20 例を含む) を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤 90mg (8 週間隔又は 12 週間隔) を皮下投与した維持試験を実施した。本剤の導入試験で 8 週目に clinical response^{注1)} が得られた被験者における本試験 44 週目の clinical remission rate^{注2)} を下表に示す。44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は、プラセボ群の 35.9%に対して、本剤 90mg の 8 週間隔投与群で 53.5%、本剤 90mg の 12 週間隔投与群で 48.8%であった。⁶⁾

注1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少 (ベースラインの CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイント以下の被験者については、CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合、clinical response が得られたとみなした)

注2) CDAI スコア<150 ポイント

投与量	プラセボ	90 mg 8 週間隔投与	90 mg 12 週間隔投与
Clinical remission rate	35.9% (47/131 例)	53.5% ^{a)} (68/127 例)	48.8% ^{b)} (63/129 例)

a) : p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

b) : p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

本剤 90mg 8 週間隔投与群の副作用発現頻度は、29.8% (39 例/131 例) であった。主要な副作用は、上気道感染 6 例 (4.6%)、頭痛 5 例 (3.8%)、鼻咽頭炎 4 例 (3.1%)、外陰腫真菌感染 3

例 (2.3%)、悪心 3 例 (2.3%) であった。

本剤 90mg 12 週間隔投与群の副作用発現頻度は、25.8% (34 例/132 例) であった。主な副作用は、頭痛 4 例 (3.0%)、疲労 3 例 (2.3%)、悪心 3 例 (2.3%)、上気道感染 2 例 (1.5%)、鼻咽頭炎 2 例 (1.5%)、発疹 2 例 (1.5%) であった。

(潰瘍性大腸炎)

17.1.3 国際共同臨床試験 (第Ⅲ相試験)

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者 (日本人症例 92 例を含む) を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤 90 mg (8 週間隔又は 12 週間隔) を皮下投与した維持試験を実施した。44 週目に clinical remission^{注1)} が得られた被験者の割合は、プラセボ群の 24.0%に対して、本剤 90 mg の 8 週間隔投与群で 43.8%、本剤 90 mg の 12 週間隔投与群で 38.4%であった。⁷⁾

注1) Mayo スコアが 2 以下、かついずれのサブスコアも 1 を超えていない場合

投与量	プラセボ	90 mg 8 週間隔投与	90 mg 12 週間隔投与
Clinical remission	24.0% (42/175 例)	43.8% ^{a)} (77/176 例)	38.4% ^{b)} (66/172 例)

a) : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

b) : p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

本剤 90mg 8 週間隔投与群の副作用発現頻度は、26.1% (46 例/176 例) であった。主要な副作用は、上気道感染 5 例 (2.8%)、発疹 5 例 (2.8%)、さ瘡 3 例 (1.7%)、頭痛 3 例 (1.7%)、注射部位反応 3 例 (1.7%) であった。

本剤 90mg 12 週間隔投与群の副作用発現頻度は、17.4% (30 例/172 例) であった。主な副作用は、疲労 3 例 (1.7%)、関節痛 3 例 (1.7%)、頭痛 3 例 (1.7%)、上気道感染 2 例 (1.2%)、発疹 2 例 (1.2%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro 試験において、本剤はヒトインターロイキン (IL) -12 及び IL-23 を構成する p40 たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し⁹⁾、IL-12 及び IL-23 受容体複合体への結合を阻害した¹⁰⁾。

18.2 薬理作用

In vitro 試験において、IL-12 及び IL-23 によって活性化されるヘルパー T 細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IFN- γ 、IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキヌマブ (遺伝子組換え)

[Ustekinumab (Genetical Recombination)]

分子式：H 鎖 $C_{2207}H_{3410}N_{582}O_{671}S_{17}$

L 鎖 $C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$

分子量：148,079~149,690

本質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12 及びインターロイキン-23 の p40 サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。

ウステキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量：148,079~149,690) である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

20.3 凍結しないこと。

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。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

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、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

22. 包装

0.5mL [1 シリンジ]

23. 主要文献

- 1) Langowski JL, et al.: Nature. 2006; 442: 461-465
- 2) Maeda A, et al.: Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験成績 (JNS009-JPN-01) (2011年1月21日承認、CTD2.5.3.2)
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 (JNS009-JPN-02) (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.7)
- 5) 社内資料：外国第Ⅲ相臨床試験成績 (PHOENIX 1) (2011年1月21日承認、CTD2.5.3.3)
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績 (CRD3003) (2017年3月30日承認、CTD2.7.6.4)
- 7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績 (UC03001 寛解維持試験) (2020年3月承認、CTD2.7.6.2)
- 8) Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 9) Luo J, et al.: J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
- 10) 社内資料：ウスデキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用機序 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1)
- 11) 社内資料：ウスデキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用の機能的効果 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

〈乾癬・クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ〉

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

〈クローン病に関するお問い合わせ〉

田辺三菱製薬株式会社くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

フリーダイヤル 0120-753-280

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日及び会社休日を除く)

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 販売元

田辺三菱製薬株式会社

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

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 



販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3-2-10

201x年x月改訂(第1版)

貯 法: 2~8℃で保存すること

有効期間: 36ヵ月

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

日本標準商品分類番号

873999

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

ステララ®点滴静注 130mg

Stelara® Intravenous Infusion

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22900AMX00514000
販売開始	2017年5月

1. 警告

- 1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与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。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.5参照]
- 1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。[5.1、5.2参照]
- 1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもち医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
[1.3、8.2、11.1.3参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ステララ点滴静注 130mg
有効成分	(1バイアル26mL中) ウステキヌマブ(遺伝子組換え) 130mg 含有
添加剤	精製白糖 2210mg、L-ヒスチジン 20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 27mg、ポリソルベート 80 10.4mg、L-メチオニン 10.4mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.52mg

本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

○中等症から重症の活動期クローン病の導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

5. 効能又は効果に関連する注意

(クローン病)

- 5.1 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。[1.4参照]

(潰瘍性大腸炎)

- 5.2 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。[1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重	投与量
55kg以下	260mg
55kgを超える85kg以下	390mg
85kgを超える	520mg

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 維持療法については、本剤初回投与の8週間後、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。
- 7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.5参照]
- 8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.6 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction(発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等)が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等)を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3 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 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者

悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3 参照]

9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者

アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカンクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症（1%未満）

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 結核（頻度不明）

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を

中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	上気道感染、外陰陰真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	歯肉炎
精神障害			うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咽喉頭疼痛、鼻閉	好酸球性肺炎
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、蕁麻疹、ざ瘡	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛	
全身障害及び投与局所状態	疲労	無力症、注射部位反応	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。

14.1.2 日局生理食塩水の250mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。

14.1.3 必要なバイアルごとに本剤26mLを250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は250mLとする。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。

14.2.3 調製後は8時間以内に投与完了すること。

14.2.4 本剤は無菌・バイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター（ポアサイズ0.2μm）を用いて投与すること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウスステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウスステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれ国際共同臨床試験（本剤単回投与後にウスステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与）は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウスステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウスステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウスステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウスステキヌマブ皮下投与用製剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウスステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウスステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウスステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウスステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウスステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

15.1.3 尋常性乾癬を対象としたウスステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウスステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が

低い傾向がみられた。

- 15.1.4 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症候群 (RPLS) の症例が報告されている。
- 15.1.5 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験 (第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験) において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が 0.11/100 人年 (1 例/929 人年)、プラセボ投与群が 0.23/100 人年 (1 例/434 人年) であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が 0.43/100 人年 (4 例/929 人年)、プラセボ投与群が 0.46/100 人年 (2 例/433 人年) であった。また、対照及び非対照期間において、6709 名 (11561 人年) にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は 1.0 年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では 3.3 年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では 1.0 年、クローン病を対象とした臨床試験では 0.6 年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では 1.0 年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100 人年 (62 例/11561 人年) で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった (標準化発生比: 0.93 [95% 信頼区間: 0.71、1.20] 年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は 0.49/100 人年 (56 例/11545 人年) であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は 3:1 であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 げっ歯類の IL-12 及び IL-23 に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40 の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている¹⁾。また、IL-12 及び IL-23 の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている²⁾。

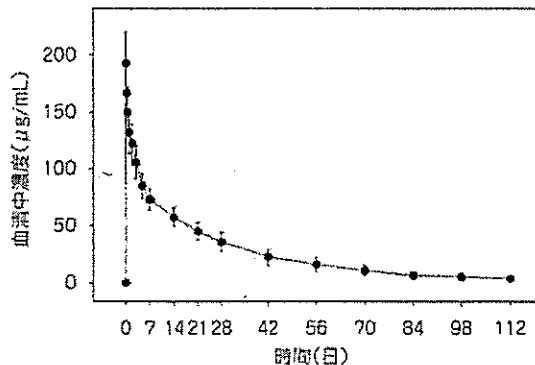
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈効能共通〉

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 6mg/kg[※]を単回静脈内投与したときの血中濃度推移と薬物動態パラメータは以下であった。³⁾ (外国人データ)



外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移 (平均値±標準偏差、69 例)
薬物動態パラメータ (外国人データ)

AUC _∞ (μg · day/mL)	3132.4 ^{②)} (690.2)
t _{1/2} (day)	24.7 ^{②)} (6.2)

平均値 (標準偏差)、69 例 (②) 68 例)

※本剤の体重別用量群 (承認用量): 体重 55kg 以下=本剤 260mg、体重 55kg 超 85kg 以下=本剤 390mg、体重 85kg 超=本剤 520mg

〈クローン病〉

16.1.2 単回投与 (国際共同臨床試験)

日本人及び外国人のクローン病患者に、用法・用量に従って

本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与 1 時間後に 113 (23.7) μg/mL (n=28) 及び 126 (34.1) μg/mL (n=412)、8 週後に 4.04 (2.92) μg/mL (n=15) 及び 7.09 (4.57) μg/mL (n=292) を示した。⁴⁾ [平均値 (標準偏差)]

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.3 単回投与 (国際共同臨床試験)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与 1 時間後に 129 (27.4) μg/mL (n=39) 及び 126 (33.3) μg/mL (n=273)、8 週後に 7.40 (4.04) μg/mL (n=36) 及び 9.14 (5.50) μg/mL (n=224) を示した。[平均値 (標準偏差)]⁵⁾

16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒト IgG1 由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン⁶⁾と同様に代謝されると推察される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (CRD3001 試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者 (日本人症例 56 例を含む) を対象とし、プラセボ、本剤 130mg 又は体重別用量 (6mg/kg)^{a)}を 0 週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。6 週目に clinical response^{①)}が得られた被験者の割合は、プラセボ群の 21.5% に対して、本剤 130mg 群で 34.3%、本剤体重別用量 (6mg/kg)^{a)}群で 33.3% であった。⁷⁾

注 1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少 (ベースラインの CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイント以下の被験者については、CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合、clinical response が得られたとみなした)

投与量	プラセボ	130mg ^{b)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{a)}
Clinical response rate (6 週目)	21.5% (53/247 例)	34.3% ^{c)} (84/245 例)	33.3% ^{c)} (83/249 例)

a): 本剤の体重別用量群 (承認用量): 体重 55kg 以下=本剤 260mg、体重 55kg 超 85kg 以下=本剤 390mg、体重 85kg 超=本剤 520mg

b): 国内未承認用量

c): p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

本剤 130mg 群の副作用発現頻度は、26.0% (64 例/246 例) であった。主要な副作用は、頭痛 7 例 (2.8%)、関節痛 5 例 (2.0%)、鼻咽炎 4 例 (1.6%)、発疹 4 例 (1.6%)、上気道感染 3 例 (1.2%)、そう痒症 3 例 (1.2%)、筋痛 3 例 (1.2%) であった。

本剤体重別用量 (6mg/kg) 群の副作用発現頻度は、28.1% (70 例/249 例) であった。主要な副作用は、頭痛 9 例 (3.6%)、嘔吐 6 例 (2.4%)、悪心 5 例 (2.0%)、疲労 5 例 (2.0%)、上気道感染 4 例 (1.2%) であった。

17.1.2 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (CRD3002 試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者 (日本人症例 26 例を含む) を対象とし、プラセボ、本剤 130mg 又は体重別用量 (6mg/kg)^{a)}を 0 週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。既存治療 (コルチコステロイド又は免疫調節剤) で効果不十分であり、かつ抗 TNF 薬による治療歴がないか又は抗 TNF 薬治療歴を有するものの効果不十分又は忍容性がないことが示されていない患者を対象とした。6 週目に clinical response^{①)}が得られた被験者の割合は、プラセボ群の 28.7% に対して、本剤 130mg 群で 51.7%、本剤体重別用量 (6mg/kg)^{a)}群で 55.5% であった。⁸⁾

注 1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少 (ベースラインの CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイン

ト以下の被験者については、CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合、clinical response が得られたとみなした)

投与量	プラセボ	130mg ^{b)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{a)}
Clinical response rate (6 週目)	28.7% (60/209 例)	51.7% ^{c)} (108/209 例)	55.5% ^{c)} (116/209 例)

a): 本剤の体重別用量群(承認用量): 体重 55kg 以下=本剤 260mg、体重 55kg 超 85kg 以下=本剤 390mg、体重 85kg 超=本剤 520mg

b): 国内未承認用量

c): $p < 0.001$ 、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

本剤 130mg 群の副作用発現頻度は、13.2% (28 例/212 例) であった。主要な副作用は、頭痛 7 例 (3.3%)、悪心 3 例 (1.4%)、無力症 3 例 (1.4%)、上気道感染 2 例 (0.9%) であった。

本剤体重別用量 (6mg/kg) 群の副作用発現頻度は、12.1% (25 例/207 例) であった。主要な副作用は、頭痛 6 例 (2.9%)、上気道感染 3 例 (1.4%)、悪心 3 例 (1.4%)、鼻咽頭炎 2 例 (1.0%)、嘔吐 2 例 (1.0%)、疲労 2 例 (1.0%) であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.3 第三相国際共同臨床試験 (UC03001 試験)

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者 (日本人症例 107 例を含む) を対象とし、プラセボ、本剤 130mg 又は体重別用量 (6mg/kg) ^{b)} を 0 週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。生物学的製剤 (抗 TNF 薬又はベドリズマブ) 又は既存治療 (コルチコステロイド又は免疫調節薬) で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。8 週目に clinical remission ^{注1)} が得られた被験者の割合は、プラセボ群の 5.3% に対して、本剤 130mg 群で 15.6%、本剤体重別用量 (6mg/kg) ^{b)} 群で 15.5% であった。 ⁵⁾

注1) Mayo スコアが 2 以下、かついずれのサブスコアも 1 を超えていない場合

投与量	プラセボ	130mg ^{c)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{b)}
Clinical remission (8 週目)	5.3% (17/319 例)	15.6% ^{a)} (50/320 例)	15.5% ^{a)} (50/322 例)

a): $p < 0.001$ 、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

b): 本剤の体重別用量群(承認用量): 体重 55kg 以下=本剤 260mg、体重 55kg 超 85kg 以下=本剤 390mg、体重 85kg 超=本剤 520mg

c): 国内未承認用量

本剤 130mg 群の副作用発現頻度は、11.2% (36 例/321 例) であった。主要な副作用は、頭痛 7 例 (2.2%)、そう痒症 5 例 (1.6%)、疲労 3 例 (0.9%)、悪心 3 例 (0.9%)、浮動性めまい 2 例 (0.6%)、無力症 2 例 (0.6%) であった。

本剤体重別用量 (6mg/kg) 群の副作用発現頻度は、14.1% (45 例/320 例) であった。主要な副作用は、上気道感染 5 例 (1.6%)、疲労 4 例 (1.3%)、そう痒症 3 例 (0.9%)、頭痛 3 例 (0.9%)、発疹 3 例 (0.9%)、さ瘡 3 例 (0.9%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro 試験において、本剤はヒトインターロイキン (IL) -12 及び IL-23 を構成する p40 たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し ⁹⁾、IL-12 及び IL-23 受容体複合体への結合を阻害した ¹⁰⁾。

18.2 薬理作用

In vitro 試験において、IL-12 及び IL-23 によって活性化されるヘルパー T 細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IFN- γ 、IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した ¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ウステキヌマブ (遺伝子組換え)

[Ustekinumab (Genetical Recombination)]

分子式: H 鎖 $C_{2207}H_{3416}N_{582}O_{871}S_{17}$

L 鎖 $C_{1034}H_{1596}N_{274}O_{337}S_6$

分子量: 148,079~149,690

本質: ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12 及びインターロイキン-23 の p40 サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。

ウステキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 148,079~149,690) である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

20.3 凍結しないこと。

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

26mL [1 バイアル]

23. 主要文献

- 1) Langowski JL, et al.: Nature. 2006; 442: 461-456
- 2) Maeda A, et al.: Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
- 3) 社内資料: 健康成人におけるウステキヌマブ製剤の薬物動態比較試験 (2017 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.1.2)
- 4) 社内資料: クロウン病に対する国際共同臨床試験の薬物濃度データの併合結果 (2017 年 3 月 30 日承認)
- 5) 社内資料: 国際共同第三相臨床試験成績 (UC03001 寛解導入試験) (2020 年 3 月承認、CTD2.7.6.1)
- 6) Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 7) 社内資料: 国際共同第三相臨床試験成績 (CRD3001) (2017 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.6.2)
- 8) 社内資料: 国際共同第三相臨床試験成績 (CRD3002) (2017 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.6.3)
- 9) Luo J, et al.: J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
- 10) 社内資料: ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用機序 (2017 年 3 月 30 日承認、CTD2.6.2.1)
- 11) 社内資料: ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用の機能的効果 (2017 年 3 月 30 日承認、CTD2.6.2.1)

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

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

フリーダイヤル 0120-753-280

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び会社休日を除く)

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 販売元

田辺三菱製薬株式会社

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

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 



販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

20XX年X月作成（第1版）

抗糖尿病剤

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）注射液

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 2492

ルムジェブ®注カート ルムジェブ®注ミリオペン® ルムジェブ®注ミリオペン®HD

製薬

処方箋医薬品[Ⓐ]

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

LYUMJEV Injection

	カート	ミリオペン	ミリオペンHD
承認番号			
販売開始			

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1 参照]
- 2.2 インスリンリスプロ又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルムジェブ注 カート	ルムジェブ注 ミリオペン	ルムジェブ注 ミリオペンHD
有効成分	1カートリッジ又は1キット中インスリン リスプロ（遺伝子組換え）300単位		
添加剤	濃グリセリン 塩化マグネシウム m-クレゾール クエン酸ナトリウム水和物 トレブrosチニルナトリウム 酸化亜鉛（亜鉛含量として） pH調節剤	36.3mg 3.05mg 9.45mg 13.23mg 3.18μg 118μg 適量	

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルムジェブ 注カート	ルムジェブ注 ミリオペン	ルムジェブ注 ミリオペンHD
形態	カートリ ッジ	コンビネーション製品 （カートリッジ製剤をあらかじめ インスリンペン型注入器に装填 した使い捨て型キット）	
注入器の最 小設定単位		1単位	0.5単位
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）		
pH	7.0～7.8		
浸透圧比 （生理食塩液に対す る比）	約0.8		

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人では1回2～20単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、ヒューマログ注と比べて作用発現が速いため、食事開始時（食事開始前の2分以内）に投与すること。また、食事開始後の投与の場合は、食事開始から20分以内に投与すること。

なお、食事開始後の投与については、血糖コントロールや低血糖の発現に関する臨床試験成績を踏まえたうえで、患者の状況に応じて判断すること。[16.1.1、16.8.1、17.1.1、17.1.2 参照]

7.2 他の追加インスリン製剤から本剤へ切り替える場合、前治療で使用していた製剤と同じ単位数を目安として投与を開始し、本剤への切替え時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

〈製剤共通〉

・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

〈カート〉

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

〈ミリオペン/ミリオペンHD〉

・本剤の使用にあたっては、必ず添付されている取扱説明書を読むよう指導すること。

8.2 低血糖に関する注意について、その対処方法も含めて患者及びその家族に十分徹底させること。本剤は、作用発現が速いため、ヒューマログ注と比べて低血糖が速く起こる可能性がある。[9.1.2、11.1.1、16.1.1、16.8.1 参照]

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・下痢、嘔吐等の胃腸障害

・飢餓状態、不規則な食事摂取

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 自律神経障害の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。〔11.1.1 参照〕

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。〔11.1.1 参照〕

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

本剤では、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい。〔11.1.1 参照〕

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖原分解薬 ピグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔11.1.1 参照〕	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩 酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β遮断剤 プロプラノロール塩 酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序は不明である。

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖 (頻度不明)

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

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

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

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2、17.1.1、17.1.2 参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫 (いずれも頻度不明)

アナフィラキシーショック (呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

副作用分類	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒症
注射部位	注射部位反応 (発疹、発赤、炎症、疼痛、出血、そう痒感) ¹⁾ 、リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	
その他		浮腫

注) 通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ミリオペン/ミリオペンHD〉

14.1.1 設定できる単位が、ミリオペンは1単位刻み、ミリオペンHDは0.5単位刻みと異なるため、両薬剤の取り違えに注意すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

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

14.2.2 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等を行う。同じ部位に注射を行う場合は、前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

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

14.2.4 1本を複数の患者に使用しないこと。

〈カート〉

14.2.5 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。

〈ミリオペン/ミリオペンHD〉

14.2.6 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBDマイクロファイナプラス及びナノパズニードルで行っている。

14.2.7 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある²⁾。

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

15.1.3 本剤の臨床試験において、一部の被験者で抗インスリンリスプロ抗体が認められたが、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 血清中インスリンリスプロ濃度

1型糖尿病患者31例にグルコースクランプ施行下、クロスオーバーデザインで本剤又はヒューマログ15単位を単回皮下投与したときの血清中インスリンリスプロ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。ヒューマログと比べて本剤投与後ではインスリンリスプロは速やかに吸収された (Early 50% T_{max})。投与後初期における曝露量 ($AUC_{0-15min}$, $AUC_{0-30min}$) は、ヒューマログと比べて本剤投与後で増加したが、総曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) は本剤とヒューマログと同様であった。本剤及びヒューマログの半減期の幾何平均値 (変動係数%) は、35分 (31%) 及び49分 (33%) であった。

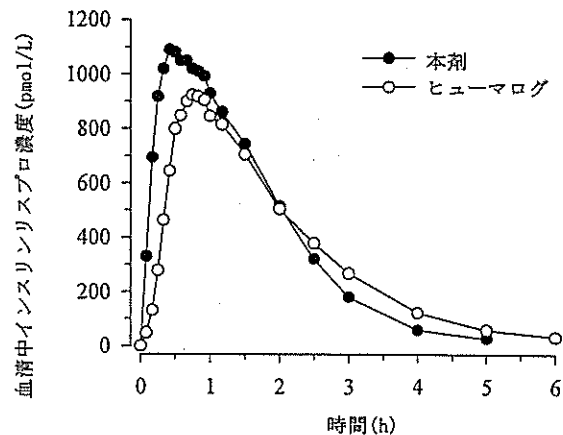


図1) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ15単位単回皮下投与後の血清中インスリンリスプロ濃度推移 (平均値)

表1) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ15単位単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

	本剤	ヒューマログ	
N	31	30	
	最小二乗平均値		差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]
T_{max} (min)	47	59	-11.9 [-23.0, -0.84]
Early 50% T_{max} (min)	10.2	23.3 ± 0.1	-13.0 [-15.6, -10.5]
Duration (min)	373	461	-88.2 [-116, -60.0]
	最小二乗幾何平均値		比 (本剤/ヒューマログ) [95%信頼区間]
C_{max} (pmol/L)	1091	930	1.17 [1.00, 1.37]
$AUC_{0-15min}$ (pmol·h/L)	102	21.2	4.80 [3.58, 6.43]
$AUC_{0-30min}$ (pmol·h/L)	319	132	2.43 [1.92, 3.07]
$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	1921	1990	0.966 [0.802, 1.16]

略語: Early 50% T_{max} : C_{max} の50%に達する時間、Duration: インスリンリスプロの曝露持続時間 (治験薬投与から消失相においてインスリンリスプロ濃度が定値下値まで低下するまでの時間)

注1) N=29

1型糖尿病患者33例に本剤又はヒューマログを被験者毎に事前に規定した投与量 (平均用量12単位) で食事開始時に単回皮下投与したとき、血清中インスリンリスプロ濃度が最初に検出可能となるまでの時間 (onset of appearance, 平均値) は本剤0.93分、ヒューマログ4.4分であった³⁾ (外国人データ)。

2 型糖尿病患者でも同様に、ヒューマログと比べて本剤投与後では速やかなインスリンリスプロの吸収及び消失が認められた (外国人データ)。[7.1, 8.2 参照]

16.2 吸収

健康被験者 27 例にグルコースクランプ施行下で本剤 15 単位を腹部、上腕部もしくは大腿部に単回皮下投与又は本剤 15 単位を静脈内投与¹⁾した²⁾。皮下投与について、それぞれの投与部位での C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、上腕部/腹部で 1.04 [0.922, 1.18] 及び 1.03 [0.992, 1.07]、大腿部/腹部で 0.832 [0.737, 0.940] 及び 1.00 [0.962, 1.04] であった。絶対的バイオアベイラビリティは、腹部、上腕部及び大腿部でそれぞれ 65%、65%及び 64% であった。

静脈内投与²⁾時のクリアランス及び半減期の幾何平均値はそれぞれ 32L/h 及び 44分であった (外国人データ)。

注2) 本剤の承認された用法は皮下投与である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

高齢1型糖尿病患者 37 例 (65歳以上) 及び非高齢1型糖尿病患者 40 例 (18歳以上 45歳以下) にグルコースクランプ施行下で本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与した³⁾。本剤投与時の非高齢患者に対する高齢患者の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 (高齢患者/非高齢患者) とその 95%信頼区間は、1.08 [0.894, 1.29] 及び 1.17 [1.04, 1.32] であった。高齢患者における本剤又はヒューマログ投与時の投与から血清中インスリンリスプロ濃度が最初に検出可能となるまでの時間 (onset of appearance, 平均値) は 1.3 及び 6.7 分、投与後初期の曝露量 ($AUC_{0-15min}$, 幾何平均値) は 37.8 及び 5.41 pmol·h/L であった (外国人データ)。

16.8 その他

16.8.1 グルコースクランプにおけるグルコース注入率

1型糖尿病患者 31 例にグルコースクランプ施行下で本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移及び薬力学作用パラメータは以下のとおりであった²⁾。ヒューマログと比べて本剤投与後ではグルコース低下作用が速やかに発現し (T_{onset} 及び Early 50% tR_{max})、作用持続時間が短縮したが、総グルコース注入量 (G_{tot}) は本剤とヒューマログで同様であった。

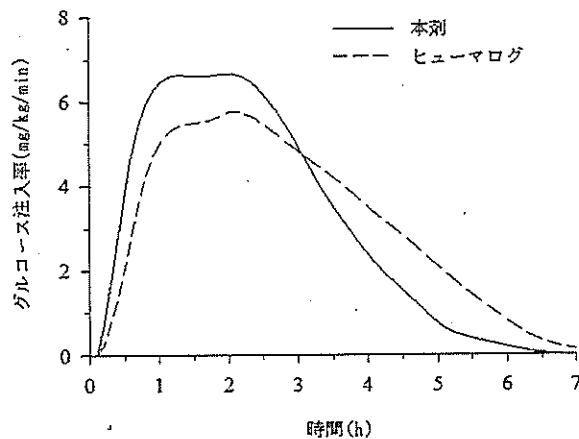


図2) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後のグルコース注入率 (平均値)

表2) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後の薬力学作用パラメータ

	本剤	ヒューマログ	
N	31	30	
	最小二乗平均値		差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]
tR_{max} (min)	102.86	122.59	-19.73 [-33.94, -5.52]
T_{onset} (min)	16.83	23.20	-6.37 [-9.71, -3.03]
Early 50% tR_{max} (min)	29.85	40.45	-10.60 [-13.98, -7.21]
Duration of action (min)	302.77	371.21	-68.44 [-97.88, -39.01]
	最小二乗幾何平均値		比 (本剤/ヒューマログ) [95%信頼区間]
R_{max} (mg/kg/min)	6.85	5.97	1.15 [1.02, 1.29]
$G_{tot(0-24h)}$ (mg/kg)	42.77 ^{注3)}	19.76 ^{注3)}	2.16 [1.68, 2.86]
$G_{tot(0-1h)}$ (mg/kg)	191.84	122.12	1.57 [1.34, 1.83]
G_{tot} (mg/kg)	1186.84	1275.54	0.93 [0.79, 1.09]

略語: tR_{max} : 最大グルコース注入率到達時間、 T_{onset} : 血糖値がベースラインから

5mg/dL 低下したときの時間、Early 50% tR_{max} : tR_{max} の 50%に達する時間、Duration of action: インスリンの作用持続時間、 R_{max} : 最大グルコース注入率、 G_{tot} : 総グルコース注入量
注3) 最小二乗平均値

2 型糖尿病患者でも同様に、ヒューマログと比べて本剤投与時ではグルコース低下作用が速やかに発現し、総グルコース注入量は本剤とヒューマログで同様であった (外国人データ)。[7.1, 8.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 1型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験

頻回注射法による Basal-Bolus 療法を実施中の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者 1222 例 (本剤食直前群 451 例 (うち日本人 62 例)、本剤食事開始後群 329 例 (うち日本人 46 例)、ヒューマログ食直前群 442 例 (うち日本人 59 例)) を対象に、52 週間 (投与期 26 週+維持期 26 週) 試験を実施した⁴⁾。なお、投与期の前に基礎インスリンの投与量を調節する 8 週間の導入期及び投与期又は維持期の後に 4 週間の後観察期を設定した。盲検下で本剤もしくはヒューマログを 1 日 3 回食直前 (食事開始の 0~2 分前) 又は非盲検下で本剤を 1 日 3 回食後 (食事開始後 20 分) に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン グラルギン (100 単位/mL) を 1 日 1 回もしくは 2 回⁵⁾ 又はインスリン デグルデク (100 単位/mL) を 1 日 1 回皮下投与した。ただし、本剤食事開始後群に割り付けられた被験者のうち、日本人以外の被験者は、投与期 (26 週間) までとされた。主要評価項目であるベースラインから 26 週時の HbA1c 変化量について、本剤食直前群及び本剤食事開始後群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された (非劣性マージン: 0.4%)。また、ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤食直前群 0.13±0.04%、ヒューマログ食直前群 0.20±0.04% であった。

表1) 投与26週時における基礎インスリン併用試験結果 (1型糖尿病患者)

	本剤 食直前	本剤 食事開始後	ヒューマログ 食直前
無作為割付された被験者数	451	329	442
HbA1c (%)			
ベースライン	7.34±0.65	7.36±0.64	7.33±0.67
26 週時	7.22±0.73	7.45±0.84	7.30±0.79
変化量 ^{注1)}	-0.13±0.03	0.08±0.04	-0.05±0.03
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注1)}	-0.08 [-0.16, 0.00]	0.13 [0.04, 0.22]	-
食後 1 時間血糖値の上昇幅 (食事負荷試験) (mg/dL)			
ベースライン	77.3±59.90	76.3±54.72	71.5±63.21
26 週時	48.3±58.03	88.5±60.07	73.7±58.11
変化量 ^{注2)}	-28.6±3.33	12.5±3.74	-0.7±3.34
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注2)}	-27.9 [-35.3, -20.6]	13.2 [5.0, 21.4]	-
食後 2 時間血糖値の上昇幅 (食事負荷試験) (mg/dL)			
ベースライン	112.7±86.80	108.0±85.84	101.6±88.14
26 週時	77.1±78.15	98.2±81.76	103.2±86.82
変化量 ^{注2)}	-34.7±4.50	-10.2±5.04	-3.5±4.51
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注2)}	-31.2 [-41.1, -21.2]	-6.7 [-17.6, 4.3]	-

平均値±標準誤差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値 [95%信頼区間]

注1) 繰返し測定値に関する混合効果モデル (治療中止前に収集した観測値に基づく)

注2) 共分散分析 (治療投与中止前に収集した観測値に基づく)

無作為割付時から投与 26 週時までの副作用発現割合は、本剤食直前群 8.0% (36/451 例)、本剤食事開始後群 5.8% (19/329 例)、ヒューマログ食直前群 6.1% (27/442 例) であった。主な副作用は、注射部位反応が本剤食直前群 1.6% (7/451 例)、本剤食事開始後群 1.2% (4/329 例)、ヒューマログ食直前群 0% (0/442 例)、次いで注射部位疼痛が本剤食直前群 1.1% (5/451 例)、本剤食事開始後群 0.9% (3/329 例)、ヒューマログ食直前群 0% (0/442 例) であった。投与 52 週時まで (後観察期を含む) の副作用発現割合は、本剤食直前群 9.5% (43/451 例)、ヒューマログ食直前群 8.6% (38/442 例) であった。主な副作用は、注射部位反応が本剤食直前群 1.6% (7/451 例)、ヒューマログ食直前群 0% (0/442 例)、体重増加が本剤食直前群 0.9% (4/451 例)、ヒューマログ食直前群 0.7% (3/442 例)、注射部位疼痛が本剤食直前群 1.1% (5/451 例)、ヒューマログ食直前群 0% (0/442 例) であった。

無作為割付時から投与 26 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖 (血糖値 70mg/dL 以下) の発現割合及び発現率は、本剤食直前群 99.6% (449/451 例) 及び 91.9 件/人・年、本剤食事開始後群 98.8% (325/329 例) 及び 99.9 件/人・年、ヒューマログ食直前群 99.6% (440/442 例) 及び 99.4 件/人・年であった。

無作為割付時から投与 52 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖 (血糖値 70mg/dL 以下) の発現割合及び発現率は、本剤食直前群 99.6% (449/451 例) 及び 78.2 件/人・年、ヒューマログ食直前群 99.6% (440/442 例) 及び 84.9 件/人・年であった。[7.1, 11.1.1 参照]

17.1.2 2型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験

頻回注射法による Basal-Bolus 療法を実施中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者 673 例 (本剤食直前群 336 例 (うち日本人 47 例)、ヒューマログ食直前群 337 例 (うち日本人 46 例)) を対象に、26 週間試験を実施した⁷⁾。なお、投与期の前に基礎インスリンの投与量を調節する 8 週間の導入期及び投与期の後に 4 週間の後観察期を設定した。盲検下で本剤もしくはヒューマログを 1 日 3 回食前 (食事開始の 0~2 分前) に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン グラルギン (100 単位/mL) を 1 日 1 回もしくは 2 回⁸⁾又はインスリン デルグルデク (100 単位/mL 又は 200 単位/mL⁹⁾) を 1 日 1 回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから 26 週時の HbA1c 変化量について、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された (非劣性マージン: 0.4%)。

注 3) インスリン デルグルデク 200 単位/mL は、日本未発売である。

表 2) 投与 26 週時における基礎インスリン併用試験結果 (2 型糖尿病患者)

	本剤 食直前	ヒューマログ 食直前
無作為割付された被験者数	336	337
HbA1c (%)		
ベースライン	7.28±0.68	7.31±0.73
26 週時	6.89±0.88	6.91±0.80
変化量 ^{注 4)}	-0.38±0.04	-0.43±0.04
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注 5)}	0.06 [-0.05, 0.16]	
食後 1 時間血糖値の上昇幅 (食事負荷試験) (mg/dL)		
ベースライン	76.6±46.04	77.1±42.82
26 週時	58.8±48.59	70.7±43.68
変化量 ^{注 5)}	-13.8±3.60	-2.0±3.60
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注 5)}	-11.8 [-18.1, -5.5]	
食後 2 時間血糖値の上昇幅 (食事負荷試験) (mg/dL)		
ベースライン	99.3±64.21	99.6±56.30
26 週時	77.3±62.49	94.9±58.19
変化量 ^{注 5)}	-19.0±4.50	-1.6±4.50
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注 5)}	-17.4 [-25.3, -9.5]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準偏差、変化量の差は最小二乗平均値 [95%信頼区間]

注 4) 繰返し測定値に関する混合効果モデル (治療中止前に収集した観測値に基づく)

注 5) 共分散分析 (治療投与中止前に収集した観測値に基づく)

無作為割付時から後観察期間までの副作用発現割合は、本剤食直前群 4.5% (15/336 例) 及びヒューマログ食直前群 3.3% (11/337 例) であった。主な副作用は注射部位疼痛が本剤食直前群 1.2% (4/336 例) 及びヒューマログ食直前群 0% (0/337 例) であった。

無作為割付時から投与 26 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖 (血糖値 70mg/dL 以下) の発現割合及び発現率は、本剤食直前群で 95.2% (320/336 例) 及び 36.1 件/人・年、ヒューマログ食直前群 94.1% (317/337 例) 及び 33.0 件/人・年であった。[7.1, 11.1.1 参照]

注 6) インスリン グラルギンの承認された用法は、通常、1 日 1 回皮下投与で、注射時刻は毎日一定とする、である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の主要な作用はグルコース代謝の調節である。本剤の有効成分であるインスリン リスプロは、インスリンと同様にインスリン受容体に結合することにより、その特異的作用を示す。受容体に結合したインスリンは、骨格筋や脂肪組織による末梢グルコースの取込みを刺激するとともに、肝臓でのグルコース産生を阻害することにより、血糖値を低下させる。インスリンは脂肪分解や蛋白分解を阻害するとともに蛋白合成を促進する。

本剤は、クエン酸により局所での血管透過性を亢進させ、トレプロステニルにより局所の血管を拡張させることにより、インスリン リスプロの吸収を速めた製剤である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

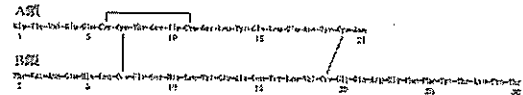
一般的名称: インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [Insulin Lispro (Genetical Recombination)] (JAN)

分子式: $C_{257}H_{433}N_{65}O_{77}S_6$

分子量: 5807.57

性状: 白色の粉末である。希水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、0.05mol/L 炭酸塩緩衝液及び 0.01mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、水及びエタノール (99.5) にほとんど溶けない。吸湿性である。

化学構造式:



等電点: 約 5.6

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 凍結を避け、遮光して 2~8℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後はキャップをつけて 30℃以下で保存し、28 日以内に使用すること。

〈カート〉

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

〈ミリオペン/ミリオペン HD〉

20.4 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

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

〈ルムジェブ注カート〉

3mL [2 カートリッジ]

〈ルムジェブ注ミリオペン〉

3mL [2 キット]

〈ルムジェブ注ミリオペン HD〉

3mL [2 キット]

23. 主要文献

- 1) Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-1198
- 2) 社内資料: 日本人 1 型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験
- 3) 社内資料: 外国人 1 型糖尿病患者における食事負荷試験
- 4) 社内資料: 外国人健康被験者における相対的及び絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験
- 5) 社内資料: 外国人高齢及び非高齢 1 型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験
- 6) 社内資料: 1 型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験
- 7) 社内資料: 2 型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1)} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日~全曜日 8:45~17:30^{※2)}

※1 通話料は無料です。携帯電話、PHS からもご利用いただけます

※2 夜間急ぎの問い合わせは

www.lillymedic.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

20XX年X月作成（第1版）

抗糖尿病剤

日本標準商品分類番号

87 2492

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）注射液

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：24ヵ月

ルムジェブ® 注 100 単位/mL

LYUMJEV Injection

劇薬

処方箋医薬品^㉔

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号

販売開始

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1 参照]

2.2 インスリンリスプロ又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルムジェブ注 100 単位/mL	
有効成分	1 バイアル中インスリン リスプロ（遺伝子組換え）1000 単位	
添加剤	濃グリセリン	121mg
	塩化マグネシウム	10.2mg
	m-クレゾール	31.5mg
	クエン酸ナトリウム水和物	44.1mg
	トレプロスチニルナトリウム	10.6 µg
	酸化亜鉛（亜鉛含量として）	392 µg
	pH 調節剤	適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルムジェブ注 100 単位/mL
性状・剤形	無色透明の液（注射剤）
pH	7.0～7.8
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 0.8

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、ヒューマログ注と比べて作用発現が速いため、食事開始時（食事開始前の 2 分以内）に投与すること。また、食事開始後の投与の場合は、食事開始から 20 分以内に投与すること。なお、食事開始後の投与については、血糖コントロールや低血糖の発現に関する臨床試験成績を踏まえたうえで、患者の状況に応じて判断すること。 [16.1.1、16.1.2、16.8.1、17.1.1、17.1.2 参照]

7.2 他の追加インスリン製剤から本剤へ切り替える場合、前治療で使用していた製剤と同じ単位数を目安として投与を開始し、本剤への切替え時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

8.2 低血糖に関する注意について、その対処方法も含めて患者及びその家族に十分徹底させること。本剤は、作用発現が速いため、ヒューマログ注と比べて低血糖が速く起こる可能性がある。 [9.1.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2、16.8.1 参照]

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・下痢、嘔吐等の胃腸障害

・飢餓状態、不規則な食事摂取

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 自律神経障害の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。 [11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。 [11.1.1 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

本剤では、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい。[11.1.1 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

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

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

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

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。〔2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2、17.1.1-17.1.3参照〕

11.1.2 アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫（いずれも頻度不明）

アナフィラキシーショック（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

副作用分類	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒症
注射部位	注射部位反応（発疹、発赤、炎症、疼痛、出血、そう痒感） ¹⁾ 、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
その他		浮腫

注）通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、他の溶液やインスリン製剤と混合しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。同じ部位に注射を行う場合は、前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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

14.2.3 持続皮下注入ポンプを使用する際は、インスリン注入に適した持続皮下注入ポンプを使用すること。また持続皮下注入ポンプの取扱説明書に従って使用すること。〔20.4参照〕

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

15.1.3 本剤の臨床試験において、一部の被験者で抗インスリンリスプロ抗体が認められたが、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 血中インスリンリスプロ濃度

1型糖尿病患者31例にグルコースクランプ施行下、クロスオーバーデザインで本剤又はヒューマログ15単位を単回皮下投与したときの血中インスリンリスプロ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。ヒューマログと比べて本剤投与後ではインスリンリスプロは速やかに吸収された（Early 50% T_{max} ）。投与後初期における曝露量（ $AUC_{0-15min}$ 、 $AUC_{0-30min}$ ）は、ヒューマログと比べて本剤投与後で増加したが、総曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）は本剤とヒューマログで同様であった。本剤及びヒューマログの半減期の幾何平均値（変動係数）は、35分（31%）及び49分（33%）であった。

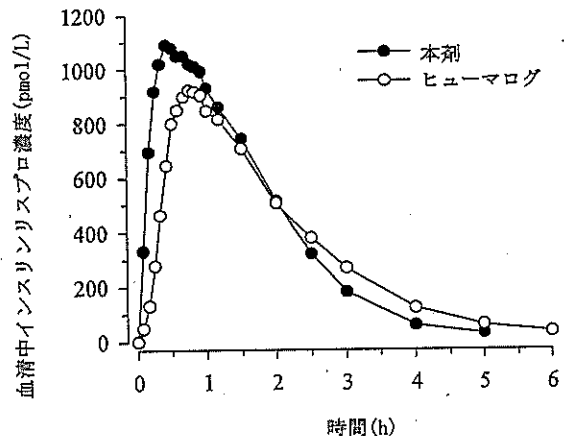


図1) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ15単位単回皮下投与後の血中インスリンリスプロ濃度推移(平均値)

表1) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ15単位単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

	本剤	ヒューマログ	
N	31	30	
	最小二乗平均値		差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]
T_{max} (min)	47	59	-11.9 [-23.0, -0.84]
Early 50% T_{max} (min)	10.2	23.3	-13.0 [-15.6, -10.5]
Duration (min)	373	461	-88.2 [-116, -60.0]
	最小二乗幾何平均値		比(本剤/ヒューマログ) [95%信頼区間]
C_{max} (pmol/L)	1091	930	1.17 [1.00, 1.37]
$AUC_{0-15min}$ (pmol·h/L)	102	21.2	4.80 [3.58, 6.43]
$AUC_{0-30min}$ (pmol·h/L)	319	132	2.43 [1.92, 3.07]
$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	1921	1990	0.966 [0.802, 1.16]

略語: Early 50% T_{max} : C_{max} の50%に達する時間、Duration: インスリンリスプロの曝露持続時間(治験薬投与から消失相においてインスリンリスプロ濃度が定下限値まで低下するまでの時間)

注1) N=29

1 型糖尿病患者 33 例に本剤又はヒューマログを被験者毎に事前に規定した投与量（平均用量 12 単位）で食事開始時に単回皮下投与したとき、血中インスリンリスプロ濃度が最初に検出可能となるまでの時間（onset of appearance、平均値）は本剤 0.93 分、ヒューマログ 4.4 分であった³⁾（外国人データ）。
2 型糖尿病患者でも同様に、ヒューマログと比べて本剤投与後では速やかなインスリンリスプロの吸収及び消失が認められた（外国人データ）。〔7.1、8.2 参照〕

16.1.2 持続皮下インスリン注入法

1 型糖尿病患者 24 例に本剤又はヒューマログ（平均用量 11 単位）を皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。なお、薬物動態評価期間の間は単一の基礎レートとした。ヒューマログと比べて本剤投与後ではインスリンリスプロは速やかに吸収され（Early 50% T_{max} ）、本剤投与後初期における曝露量（ $AUC_{0-30min}$ ）は、ヒューマログと比べて本剤投与後で増加した（外国人データ）。〔7.1、8.2 参照〕

表2) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ（平均用量 11 単位）を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	本剤	ヒューマログ	
N	24	24	
	最小二乗平均値		差(本剤-ヒューマログ) [90%信頼区間]
T_{max} (min)	55	61	-6.24 [-18.6, 6.12]
Early 50% T_{max} (min)	15.6	24.1	-8.58 [-11.1, -6.06]
	最小二乗幾何平均値		比(本剤/ヒューマログ) [90%信頼区間]
C_{max} (pmol/L)	451	457	0.985 [0.778, 1.25]
$AUC_{0-15min}$ (pmol·h/L)	31.1	19.7	1.58 [1.25, 1.98]
$AUC_{0-30min}$ (pmol·h/L)	104	71.8	1.46 [1.14, 1.86]
$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	1194	1202	0.993 [0.799, 1.23]

16.2 吸収

健康被験者 27 例にグルコースクランプ施行下で本剤 15 単位を腹部、上腕部もしくは大腿部に単回皮下投与又は本剤 15 単位を静脈内投与²⁾した³⁾。皮下投与について、それぞれの投与部位での C_{max} 及び AUC_{0-6h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、上腕部/腹部で 1.04[0.922, 1.18]及び 1.03[0.992, 1.07]、大腿部/腹部で 0.832[0.737, 0.940]及び 1.00[0.962, 1.04]であった。絶対的バイオアベイラビリティは、腹部、上腕部及び大腿部でそれぞれ 65%、65%及び 64%であった。

静脈内投与²⁾時のクリアランス及び半減期の幾何平均値はそれぞれ 32L/h 及び 44 分であった (外国人データ)。

注 2) 本剤の承認された用法は皮下及び持続皮下注入ポンプによる投与である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

高齢 1 型糖尿病患者 37 例 (65 歳以上) 及び非高齢 1 型糖尿病患者 40 例 (18 歳以上 45 歳以下) にグルコースクランプ施行下で本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与した³⁾。本剤投与時の非高齢患者に対する高齢患者の C_{max} 及び AUC_{0-6h} の幾何平均値の比 (高齢患者/非高齢患者) とその 95%信頼区間は、1.08[0.894, 1.29]及び 1.17[1.04, 1.32]であった。高齢患者における本剤又はヒューマログ投与時の投与から血清中インスリンリスプロ濃度が最初に検出可能となるまでの時間 (onset of appearance、平均値) は 1.3 及び 6.7 分、投与後初期の曝露量 ($AUC_{0-15min}$ 、幾何平均値) は 37.8 及び 5.41pmol・h/L であった (外国人データ)。

16.8 その他

16.8.1 グルコースクランプにおけるグルコース注入率

1 型糖尿病患者 31 例にグルコースクランプ施行下で本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移及び薬力学作用パラメータは以下のとおりであった³⁾。ヒューマログと比べて本剤投与後はグルコース低下作用が速やかに発現し (T_{onset} 及び Early 50% tR_{max})、作用持続時間が短縮したが、総グルコース注入量 (G_{tot}) は本剤とヒューマログで同様であった。

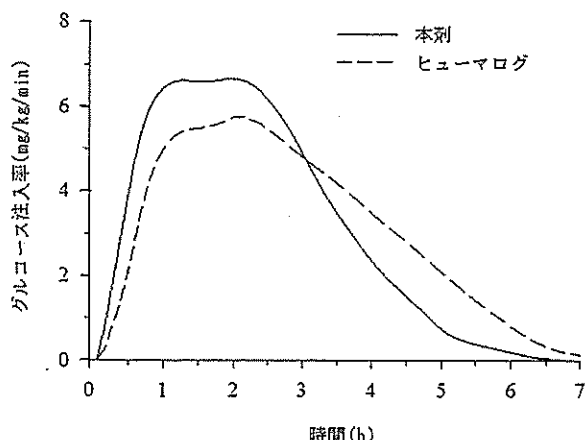


図 2) 1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後のグルコース注入率 (平均値)

表 3) 1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後の薬力学作用パラメータ

	本剤	ヒューマログ	
N	31	30	
	最小二乗平均値		差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]
tR_{max} (min)	102.86	122.59	-19.73 [-33.94, -5.52]
T_{onset} (min)	16.83	23.20	-6.37 [-9.71, -3.03]
Early 50% tR_{max} (min)	29.85	40.45	-10.60 [-13.98, -7.21]
Duration of action (min)	302.77	371.21	-68.44 [-97.88, -39.01]
	最小二乗幾何平均値		比 (本剤/ヒューマログ) [95%信頼区間]
R_{max} (mg/kg/min)	6.85	5.97	1.15 [1.02, 1.29]
$G_{tot(0-30min)}$ (mg/kg)	42.77 ^{注3)}	19.76 ^{注3)}	2.16 [1.68, 2.86]
$G_{tot(0-1h)}$ (mg/kg)	191.84	122.12	1.57 [1.34, 1.83]
G_{tot} (mg/kg)	1185.84	1275.54	0.93 [0.79, 1.09]

略語: tR_{max} : 最大グルコース注入率到達時間、 T_{onset} : 血糖値がベースラインから 5mg/dL 低下したときの時間、Early 50% tR_{max} : tR_{max} の 50%に達する時間、Duration of action: インスリンの作用持続時間、 R_{max} : 最大グルコース注入率、 G_{tot} : 総グルコース注入量

注3) 最小二乗平均値

2 型糖尿病患者でも同様に、ヒューマログと比べて本剤投与時ではグルコース低下作用が速やかに発現し、総グルコース注入量は本剤とヒューマログで同様であった (外国人データ)。[7.1, 8.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 1 型糖尿病患者を対象にした国際共同 III 相試験

頻回注射法による Basal-Bolus 療法を実施中の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者 1222 例 (本剤食直前群 451 例 (うち日本人 62 例)、本剤食事開始後群 329 例 (うち日本人 46 例)、ヒューマログ食直前群 442 例 (うち日本人 59 例)) を対象に、52 週間 (投与期 26 週+維持期 26 週) 試験を実施した⁷⁾。なお、投与期の前に基礎インスリンの投与量を調節する 8 週間の導入期及び投与期又は維持期の後に 4 週間の後観察期を設定した。盲検下で本剤もしくはヒューマログを 1 日 3 回食直前 (食事開始の 0~2 分前) 又は非盲検下で本剤を 1 日 3 回食後 (食事開始後 20 分) に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン グラレギン (100 単位/mL) を 1 日 1 回もしくは 2 回⁸⁾ 又はインスリン デグレン (100 単位/mL) を 1 日 1 回皮下投与した。ただし、本剤食事開始後群に割り付けられた被験者のうち、日本人以外の被験者は、投与期 (26 週間) までとされた。主要評価項目であるベースラインから 26 週時の HbA_{1c} 変化量について、本剤食直前群及び本剤食事開始後群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された (非劣性マージン: 0.4%)。また、ベースラインから投与 52 週までの HbA_{1c} 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤食直前群 0.13±0.04%、ヒューマログ食直前群 0.20±0.04%であった。

表 1) 投与 26 週時における基礎インスリン併用試験結果 (1 型糖尿病患者)

	本剤 食直前	本剤 食事開始後	ヒューマログ 食直前
無作為割付された被験者数	451	329	442
HbA _{1c} (%)			
ベースライン	7.34±0.65	7.36±0.64	7.33±0.67
26 週時	7.22±0.73	7.45±0.84	7.30±0.79
変化量 ^{注1)}	-0.13±0.03	0.08±0.04	-0.05±0.03
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注2)}	-0.08 [-0.16, 0.00]	0.13 [0.04, 0.22]	-
食後 1 時間血糖値の上昇幅 (食事負荷試験) (mg/dL)			
ベースライン	77.3±59.90	76.3±54.72	71.5±63.21
26 週時	48.3±58.03	88.5±60.07	73.7±58.11
変化量 ^{注1)}	-28.6±3.33	12.5±3.74	-0.7±3.34
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注2)}	-27.9 [-35.3, -20.6]	13.2 [5.0, 21.4]	-
食後 2 時間血糖値の上昇幅 (食事負荷試験) (mg/dL)			
ベースライン	112.7±86.80	108.0±85.84	101.6±88.14
26 週時	77.1±78.15	98.2±81.76	103.2±86.82
変化量 ^{注1)}	-34.7±4.50	-10.2±5.04	-3.5±4.51
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注2)}	-31.2 [-41.1, -21.2]	-6.7 [-17.6, 4.3]	-

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値 [95%信頼区間]

注 1) 繰返し測定値に関する混合効果モデル (治療期中止前に収集した観測値に基づく)

注 2) 共分散分析 (治療期中止前に収集した観測値に基づく)

無作為割付時から投与 26 週時までの副作用発現割合は、本剤食直前群 8.0% (36/451 例)、本剤食事開始後群 5.8% (19/329 例)、ヒューマログ食直前群 6.1% (27/442 例) であった。主な副作用は、注射部位反応が本剤食直前群 1.6% (7/451 例)、本剤食事開始後群 1.2% (4/329 例)、ヒューマログ食直前群 0% (0/442 例)、次いで注射部位疼痛が本剤食直前群 1.1% (5/451 例)、本剤食事開始後群 0.9% (3/329 例)、ヒューマログ食直前群 0% (0/442 例) であった。投与 52 週時まで (後観察期を含む) の副作用発現割合は、本剤食直前群 9.5% (43/451 例)、ヒューマログ食直前群 8.6% (38/442 例) であった。主な副作用は、注射部位反応が本剤食直前群 1.6% (7/451 例)、ヒューマログ食直前群 0% (0/442 例)、体重増加が本剤食直前群 0.9% (4/451 例)、ヒューマログ食直前群 0.7% (3/442 例)、注射部位疼痛が本剤食直前群 1.1% (5/451 例)、ヒューマログ食直前群 0% (0/442 例) であった。無作為割付時から投与 26 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖 (血糖値 70mg/dL 以下) の発現割合及び発現率は、本剤食直前群 99.6% (449/451 例) 及び 91.9 件/人・年、本剤食事開始後群 98.8% (325/329 例) 及び 99.9 件/人・年、ヒューマログ食直前群 99.6% (440/442 例) 及び 99.4 件/人・年であった。無作為割付時から投与 52 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖 (血糖値 70mg/dL 以下) の発現割合及び発現率は、本剤食直前群 99.6% (449/451 例) 及び 78.2 件/人・年、ヒューマログ食直前群 99.6% (440/442 例) 及び 84.9 件/人・年であった。[7.1, 11.1.1 参照]

17.1.2 2 型糖尿病患者を対象にした国際共同 III 相試験

頻回注射法による Basal-Bolus 療法を実施中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者 673 例 (本剤食直前群 336 例 (うち日本人 47 例)、ヒューマログ食直前群 337 例 (うち日本人 46 例)) を対象に、26 週間試験を実施した⁹⁾。なお、投与期の前に基礎インスリンの投与量を調節する 8 週間の導入期及び投与期の後に 4 週間の後観察期を設定した。盲検下で本剤もしくはヒューマログを 1 日 3 回食前 (食事開始の 0~2 分前) に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血

糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン・グルグルン（100単位/mL）を1日1回もしくは2回^{注3）}又はインスリン・デグデル（100単位/mL又は200単位/mL^{注3）}を1日1回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから26週時のHbA1c変化量について、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された（非劣性マージン:0.4%）。

注3）インスリン・デグデル 200単位/mLは、日本未発売である。

表2）投与26週時における基礎インスリン併用試験結果（2型糖尿病患者）

	本剤 食直前	ヒューマログ 食直前
無作為割付された被験者数	336	337
HbA1c (%)		
ベースライン	7.28±0.68	7.31±0.73
26週時	6.89±0.88	6.91±0.80
変化量 ^{注4)}	-0.38±0.04	-0.43±0.04
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注4)}	0.06 [-0.05, 0.16]	
食後1時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	76.6±46.04	77.1±42.82
26週時	58.8±48.59	70.7±43.68
変化量 ^{注5)}	-13.8±3.60	-2.0±3.60
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注5)}	-11.8 [-18.1, -5.5]	
食後2時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	99.3±64.21	99.6±56.30
26週時	77.3±62.49	94.9±58.19
変化量 ^{注5)}	-19.0±4.50	-1.6±4.50
変化量の差 (本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] ^{注5)}	-17.4 [-25.3, -9.5]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準偏差、変化量の差は最小二乗平均値[95%信頼区間]

注4）繰返し測定値に関する混合効果モデル（治験薬中止前に収集した観測値に基づく）

注5）共分散分析（治験薬投与中止前に収集した観測値に基づく）

無作為割付時から後観察期間までの副作用発現割合は、本剤食直前群 4.5% (15/336例) 及びヒューマログ食直前群 3.3% (11/337例) であった。主な副作用は注射部位疼痛が本剤食直前群 1.2% (4/336例) 及びヒューマログ食直前群 0% (0/337例) であった。

無作為割付時から投与26週時までのすべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70mg/dL 以下）の発現割合及び発現率は、本剤食直前群で 95.2% (320/336例) 及び 36.1件/人・年、ヒューマログ食直前群 94.1% (317/337例) 及び 33.0件/人・年であった。[7.1, 11.1.1 参照]

17.1.3 持続皮下インスリン注入療法による外国第 III 相試験

持続皮下インスリン注入療法（CSII 療法）を実施中の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者 49 例を対象に、6 週間のクロスオーバー試験を実施した^{注1)}。なお、クロスオーバー期の前にヒューマログによる CSII 療法に切り替える 2 週間の導入期を設定した。盲検下で本剤又はヒューマログを通常 1.5 単位/分で食前（食事開始の 0～2 分前）にインスリンポンプを使用して皮下投与とされ、基礎レート及び追加インスリンの投与量は目標血糖値に達するように調節した。主要評価項目である投与 6 週間のクロスオーバー期における注入セットの不具合の発現率は、本剤投与時で 0.03 件/30 日（4.1%、2/49 例 2 件）、ヒューマログ投与時で 0.05 件/30 日（6.3%、3/48 例 3 件）であり、いずれも注入セットの不具合の理由は「インスリンポンプの注入遮断アラーム」であった。注入セットの早期交換は、本剤投与時に 1.13 件/30 日（65.3%、32/49 例 77 件）、ヒューマログ投与時に 0.78 件/30 日（52.1%、25/48 例 52 件）であった。副作用の発現割合は、本剤投与時 26.5% (13/49 例)、ヒューマログ投与時 12.5% (6/48 例) であった。主な副作用は、注入部位反応が本剤投与時 12.2% (6/49 例) 及びヒューマログ投与時 6.3% (3/48 例)、注入部位疼痛が本剤投与時 10.2% (5/49 例) 及びヒューマログ投与時 4.2% (2/48 例) であった。投与 4～6 週時におけるすべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70mg/dL 以下）の発現割合及び発現率は、本剤投与時 83.0% (39/47 例) 及び 76.3 件/人・年、ヒューマログ投与時 68.1% (32/47 例) 及び 56.2 件/人・年であった。ベースライン及び投与 4～6 週時の食後 1 時間の間質液グルコース値上昇幅（平均値±標準偏差）は、本剤投与時で 13.87±23.38mg/dL 及び 15.31±20.56mg/dL、ヒューマログ投与時で 13.87±23.38mg/dL 及び 21.26±17.34mg/dL であり、投与 4～6 週時の 24 時間の間質液グルコース値が 71～140mg/dL の範囲であった時間（平均値±標準偏差）は、本剤投与時で 635.87±179.98min、ヒューマログ投与時で 599.65±219.78min であった。[11.1.1 参照]

注6）インスリン・グルグルンの承認された用法は、通常、1日1回皮下投与で、注射時刻は毎日一定とする、である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の主要な作用はグルコース代謝の調節である。本剤の有効成分であるインスリン・リスプロは、インスリンと同様にインスリン受容体に結合することにより、その特異的作用を示す。受容体に結合したインスリンは、骨格筋や脂肪組織による末梢グルコースの取込みを刺激するとともに、肝臓でのグルコース産生を阻害することにより、血糖値を低下させる。インスリンは脂肪分解や蛋白分解を阻害するとともに蛋白合成を促進する。

本剤は、クエン酸により局所での血管透過性を亢進させ、トレプロスチニルにより局所の血管を拡張させることにより、インスリン・リスプロの吸収を速めた製剤である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

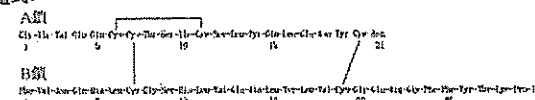
一般的名称:インスリン・リスプロ（遺伝子組換え）[Insulin Lispro (Genetical Recombination)] [JAN]

分子式: $C_{251}H_{435}N_{95}O_{77}S_6$

分子量: 5807.57

性状: 白色の粉末である。希水酸化ナトリウム試液に溶解やすく、0.05mol/L 炭酸塩緩衝液及び 0.01mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、水及びエタノール (99.5) にほとんど溶けない。吸湿性である。

化学構造式:



等電点: 約 5.6

20. 取扱い上の注意

- 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。
- 使用開始後は、冷蔵保存できない場合には、遮光して 30℃以下で保存すること。
- 使用開始後は、28 日以内に使用すること。
- ポリエチレン製又はポリオレフィン製のチューブとポリプロピレン製のリザーバーを用いた持続皮下注入ポンプ内において本剤は 9 日間安定であった。[14.2.3 参照]

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

10mL [1 バイアル]

23. 主要文献

- Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-1198
- 社内資料: 日本人 1 型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験
- 社内資料: 外国人 1 型糖尿病患者における食事負荷試験
- 社内資料: 外国人 1 型糖尿病患者に持続皮下インスリン注入法で投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した試験
- 社内資料: 外国人健康被験者における相対的及び絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験
- 社内資料: 外国人高齢及び非高齢 1 型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験
- 社内資料: 1 型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験
- 社内資料: 2 型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験
- 社内資料: 1 型糖尿病患者を対象にした持続皮下インスリン注入療法による外国第 III 相試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

Lilly Answers リリー・アンサーズ

日本イーライリリー薬業情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1)} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2)}

^{※1)} 遠隔診療は無料です。診療時間、お電話からご利用いただけます。
^{※2)} 夜間休日及び夜間休日受付はできません。
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

Ⓡ: 登録商標

添付文書（案）

2020年3月作成（第1版）

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

持効型溶解インスリンアナログ製剤/GLP-1受容体作動薬
インスリン グラルギン（遺伝子組換え）/リキシセナチド配合製剤
劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

ソリクア 配合注ソロスター[®]
SOLIQUEA® Injection SoloStar[®]

日本標準商品分類番号

承認番号

販売開始

SOLIQUEA
SANOFI

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又は他のインスリン グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1 参照]
- 2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [インスリンのみを含有する製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]
- 2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリンのみを含有する製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

3. 組成・性状

3.1 組成

成 分		1キット (3 mL) 中の分量
有効成分	日局インスリン グラルギン (遺伝子組換え)	300単位
	リキシセナチド	300µg
添加剤	グリセリン	60mg
	L-メチオニン	9.0mg
	m-クレゾール	8.1mg
	塩化亜鉛（亜鉛含量として）	0.09mg
	pH調節剤2成分	適量

日局インスリン グラルギンは大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）
pH	4.0～5.0
浸透圧比	0.8～1.0（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人には、5～20ドーズ（インスリン グラルギン/リキシセナチドとして5～20単位/5～20µg）を1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回5～10ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1日20ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン グラルギン1単位及びリキシセナチド1µgが含まれる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与は朝食前1時間以内に行い、食後の投与は行わないこと。
- 7.2 本剤はインスリン グラルギンとリキシセナチドを配合した製剤であるため、患者の状態に応じて用量を増減するなど、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は1ドーズ刻みで調節可能である。
- 7.3 インスリン製剤以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分

な場合、5ドーズを目安として投与を開始すること。

- 7.3.1 GLP-1受容体作動薬による治療で効果不十分な場合、前治療で使用していたGLP-1受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週1回投与などの持続性GLP-1受容体作動薬から本剤に変更する場合、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。
- 7.4 基礎インスリン製剤による治療で効果不十分な場合、前治療で使用していた基礎インスリン製剤の種類に応じ、以下を参考に本剤の投与を開始すること。なお、いずれの場合も本剤の初期用量として10ドーズを超えないこと。[17.1.3 参照]
- 7.4.1 インスリン グラルギン100単位/mL製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療のインスリン グラルギン100単位/mL製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
- 7.4.2 インスリン グラルギン300単位/mL製剤又は1日2回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の1日投与量よりも低用量を目安として投与を開始する。
- 7.4.3 インスリン グラルギン以外の1日1回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は前治療の基礎インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
- 7.4.4 本剤の投与にあたっては、前治療で使用していた基礎インスリン製剤の投与を中止し、本剤と併用しないこと。
- 7.5 本剤の1日用量として20ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切替えを検討すること。
8. 重要な基本的注意
- 8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切替えを行うこと。
- 8.2 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。特に、高用量の基礎インスリン製剤を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。[8.11 参照]
- 8.3 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - ・本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。
 - ・すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 8.4 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.5 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- 8.6 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

- 8.7 急性肺炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.8 胃腸障害が発現した場合、急性肺炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.9 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2.1 参照]
- 8.10 本剤の有効成分の一つであるリキシセナチドとDPP-4阻害薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。本剤とDPP-4阻害薬との併用患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 8.11 GLP-1受容体作動薬又は基礎インスリンとして1日15単位以上による治療で効果不十分な場合に本剤へ切り替えた際の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。[8.2、17.1 参照]
- 8.12 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者
使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.2 肺炎の既往歴のある患者
[8.7、8.8、11.1.2 参照]
- 9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態
- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取
- [8.4、11.1.1 参照]
- 9.1.4 自律神経障害のある患者
低血糖の自覚症状が明確でないことがある。
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30mL/min未満）又は末期腎不全の患者
低血糖を起こすおそれがある。
重度の腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。末期腎不全の患者は臨床試験では除外されている。[11.1.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
低血糖を起こすおそれがある。
重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[11.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。リキシセナチドのヒトにおける潜在的なリスクは不明である。リキシセナチドにおける動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラットではヒトにリキシセナチドを1回20μg、1日1回投与時の血漿中曝露量（AUC）の少なくとも約4.6倍で胎児の成長遅延、骨格異常及び骨化遅延、ウサギでは約32倍で骨化遅延が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、微量のリキシセナチドが乳汁中へ移行することが認められてい

る。授乳を継続する場合、授乳期にはインスリンの需要量に変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。

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慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。[11.1.1、16.6.2 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 SGLT2阻害剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照] また、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クロラムフェニコール		機序不明
サルファ剤		脾臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遅延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルビン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。 カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド 酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
たん白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ベンタミジンセチオン酸塩		脾臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール セリプロロール塩酸塩 等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬 等	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。 血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の1時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。 [16.7 参照]	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用による。
クマリン系化合物 ワルファリンカリウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 [11.1.1 参照]	機序不明
	プロトンポンプ時間国際標準比(INR)の延長がリキシセナチドの類薬（エキセナチド）で報告されている。 本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時にINR値を測定するなど、観察を十分に行うこと。 [16.7 参照]	リキシセナチドの胃内容排出遅延作用による。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖

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

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

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

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので持続的に観察すること。

臨床試験で報告された重篤な低血糖の発現割合は、0.1%（1/676例）であった。[2.2、8.4、8.6、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

11.1.2 急性肺炎（頻度不明）

GLP-1受容体作動薬の使用は、急性肺炎のリスクの増加に関連している。急性肺炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な腹痛等）が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。また急性肺炎と診断された場合には、本剤の再投与は行わないこと。[8.7、8.8、9.1.2 参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心	腹部不快感、下痢、嘔吐、消化不良、便秘、胃腸炎、食欲不振	腹部膨満、腹痛	
皮膚			多汗症	蕁麻疹
精神神経系		めまい、振戦	傾眠	頭痛
注射部位		注射部位反応（内出血、紅斑、浮腫、そう痒等）		リポデリストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）
感染				上咽頭炎、上気道感染
その他		疲労	倦怠感、空腹感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

14.1.2 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.1.3 本剤と他の製剤を混合しないこと。

14.1.4 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、又は変色や粒子を認める場合には使用しないこと。

14.1.5 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 1本を複数の患者に使用しないこと。

14.2.2 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3 cm離して注射すること。

14.2.3 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 インスリンとピオグリタゾンを用いた場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

15.1.3 ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがある。また、本剤の投与により、インスリン グラルギン又はリキシセナチドに対する抗体が産生される可能性がある。まれに、これらの抗体による血糖値の変動があらわれ、用量調節が必要となることがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 リキシセナチドにおいて、ラット及びマウスにおける2年間のがん原性試験にて、ヒトでの治療用量に比べ高用量の投与により非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。

本剤の国内第3相試験で評価した甲状腺C細胞増殖との関連が疑われる有害事象について、本剤群、リキシセナチド群及びインスリン グラルギン群のいずれの投与群においても全般的に臨床的に意味のある変動はみられず、投与群間における明らかな違いは認められなかった。

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.9 参照]

15.2.2 リキシセナチドにおいて、ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イヌを用いた反復投与毒性試験において、ヒトに本剤1回20 μ g、1日1回投与したときの血漿中曝露量（AUC）の117倍で精巣及び精巣上体への影響（精細管の拡張、精子低形成、無精子症及び上皮変性等）がみられた。健康成人男性に投与した試験では精子形成に影響は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

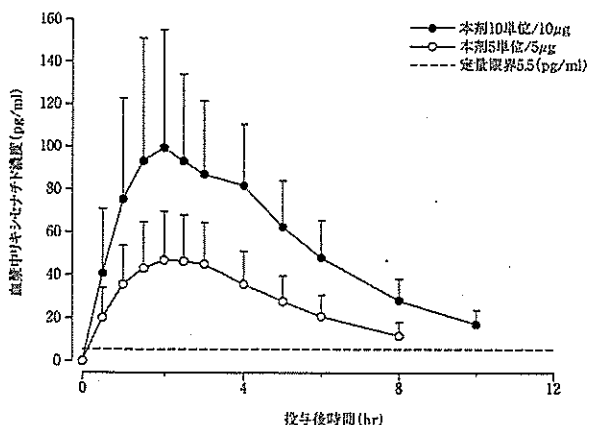
16.1.1 単回投与

(1) 日本人2型糖尿病患者20例に本剤2用量（5単位/5 μ g及び10単位/10 μ g）²¹⁾を単回皮下投与したときのリキシセナチドの薬物動態パラメータは次表のとおりであった²⁾。

投与量	N	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ^b (pg·hr/mL)	CL/F ^b (L/hr)
5単位/ 5 μ g	20	51.6± 22.1	2.50 (1.00, 5.00)	2.50± 0.843	286±101	19.9± 7.99
10単位/ 10 μ g	20	110± 54.9	2.00 (1.00, 5.00)	2.73± 0.747	630±225	18.2± 7.76

平均値±標準偏差、CL/F：見かけの全身クリアランス

a：中央値（最小値、最大値）、b：N=17



単回皮下投与後の血漿中リキシセナチド濃度推移 (平均値±標準偏差)

(2) 外国人1型糖尿病患者21例にインスリン グラルギン0.4単位/kg・リキシセナチド0.264μg/kgの配合比で¹¹⁾ 単回皮下投与したときのインスリン グラルギンの薬物動態パラメータは次表のとおりであった³⁾。

投与量	N	C _{max} (μU/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} ^b (μU・h/mL)
0.4単位/kg・ 0.264μg/kg	20	13.8±6.99	10.00 (0.25, 16.00)	221±87.3

平均値±標準偏差

a: 中央値 (最小値, 最大値), b: N=19

注1) 本剤の承認用量は、開始用量5～10ドーズ (5～10単位/5～10μg)、最大用量20ドーズ (20単位/20μg) である。

16.2 吸収

16.2.1 投与部位による比較

(1) インスリン グラルギン

健康成人男子12例に、¹²⁵I-インスリン グラルギン0.2単位/kgを上腕部、大腿部及び腹部に単回皮下投与したとき、血清中インスリン濃度、血清中外因性インスリン濃度並びに血糖値の推移に差はみられなかった。また、血清中インスリン濃度及び外因性インスリン濃度のAUC及びC_{max}、血糖値のAUC及び最大降下度に投与部位間で有意な差は認められなかった。これらのことから本剤の薬理作用に投与部位による差はないと考えられた³⁾ (外国人データ)。

(2) リキシセナチド

過体重及び肥満被験者43例の異なる部位 (腹部、上腕部、大腿部) にリキシセナチド10μgを単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ (AUC_{0-24h}比 [90%信頼区間]) は、上腕部で1.06 [0.93, 1.21] 及び大腿部で1.00 [0.88, 1.14] であった³⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

リキシセナチドのヒト血漿たん白質への結合は、約500～50,000pg/mLの濃度において、55%であった (*in vitro*)。

16.4 代謝

リキシセナチドは、CYP分子種 (CYP1A、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A) に対する誘導作用を示さなかった。また、CYP分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A) に対する阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。リキシセナチドのヒト血漿中における代謝は非常に緩徐 (半減期約35時間) であった (*in vitro*)。

16.5 排泄

ペプチドであるリキシセナチドは、標準的なたん白分解過程によって小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、ペプチド (平均分子量50kDa未満) は腎ろ過後の尿細管再吸収と代謝により消失すると考えられる。

リキシセナチドは、ヒトトランスポーター (hOCT2、hOATP1B1) に対する阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

リキシセナチド5μg¹²⁾を腎機能正常被験者 (クレアチニンクリアランス (CL_{CR}): >80mL/min)、軽度腎機能障害患者 (CL_{CR}: 50mL/min以上80mL/min以下)、中等度腎機能障害患者 (CL_{CR}: 30mL/min以上50mL/min未満) 及び重度腎機能障害患者 (CL_{CR}: 30mL/min未満) 各8例に単回皮下投与したとき、リキシセナチドのC_{max}は腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ約1.0、1.0及び1.3倍であり、AUC_{0-24h}は1.1、1.2及び1.5倍であった。また、腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者のt_{1/2}はそれぞれ2.62、2.41、2.62及び2.87時間であった³⁾ (外国人データ)。

注2) リキシセナチド単剤の開始用量は1日1回10μg、最大量は1日1回20μgである。

16.6.2 高齢者

リキシセナチド20μgを高齢健康被験者 (65～79歳、CL_{CR}: 50.5～91.8mL/min) 及び若年健康被験者 (24～44歳、CL_{CR}: 82.4～163.9mL/min) 各18例に単回皮下投与したとき、C_{max}は同様であったものの、高齢健康被験者群ではAUC_{0-24h}が約1.3倍増加し、t_{1/2}は約1.6倍延長した⁷⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

健康被験者15例にリキシセナチド10μg投与の1時間後又は4時間後にアセトアミノフェン1,000mgを単回投与したとき、リキシセナチド非投与時と比較して、アセトアミノフェンのt_{max} (中央値) はそれぞれ4.50時間及び2.00時間に延長し、C_{max}はそれぞれ71%及び69%に低下したが、AUC_{0-24h}に対する影響は認められなかった。リキシセナチド投与の1時間前にアセトアミノフェンを投与したとき、アセトアミノフェンの薬物動態に変化はみられなかった³⁾ (外国人データ)。

また、リキシセナチド10μgと経口避妊薬、リキシセナチド20μgとワルファリン、ラミブリン、アトルバスタチン又はジゴキシンを併用した相互作用試験の結果を下表に示す。リキシセナチド投与後に下表の経口薬を投与したとき、各経口薬のC_{max}は低下しt_{max}は遅延した。一方、リキシセナチド投与の1時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態に変化は見られなかった。なお、リキシセナチドとワルファリンを併用した相互作用試験において、INRの延長は認められなかった⁹⁻¹³⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

リキシセナチド10μgと経口避妊薬、リキシセナチド20μgとワルファリン、ラミブリン、アトルバスタチン又はジゴキシンを併用した相互作用試験の結果

経口薬	投与時期 (分)	N	C _{max} 比 [90%信頼区間]	AUC比 [90%信頼区間]	t _{max} 差 (範囲)
アセトアミノフェン (1,000mg)	-60	15	0.97 [0.78, 1.19]	0.97 [0.93, 1.02]	0 (-1.50, 1.75)
	+60	15	0.71 [0.57, 0.87]	0.95 [0.90, 0.99]	2.00 (-2.00, 4.50)
アセトアミノフェン (1,000mg)*	+240	15	0.69 [0.56, 0.85]	0.96 [0.91, 1.01]	1.75 (0, 3.25)
経口避妊薬					
エチニルエストラジオール (0.03mg)	-60	25	0.93 [0.84, 1.02]	1.01 [0.90, 1.14]	0 (-1.50, 1.03)
	+60	25	0.48 [0.43, 0.53]	0.96 [0.85, 1.09]	2.00 (-0.07, 10.00)
レボノルゲストレル (0.15mg)	-60	25	1.01 [0.89, 1.16]	1.01 [0.85, 1.20]	0 (-1.03, 1.03)
	+60	25	0.54 [0.48, 0.62]	1.00 [0.84, 1.19]	3.00 (-0.50, 7.03)
ワルファリン (25mg)	+30				
S-ワルファリン		16	0.81 [0.68, 0.96]	1.01 [0.85, 1.21]	7.00 (-0.02, 11.00)
ラミブリン (5mg)	+30				

経口薬	投与 時期 (分)	N	C _{max} 比 [90%信頼区間]	AUC比 [90%信頼区間]	t _{max} 差 (範囲)
ラミプリル		26	0.37 [0.29, 0.46]	1.21 [1.06, 1.39]	2.27 (0.10, 5.75)
ラミプリレート		26	1.02 [0.92, 1.14]	1.11 [1.06, 1.16]	2.99 (-1.34, 5.00)
アトルバスタチン (40mg)	+60	36	0.69 [0.55, 0.86]	1.08 [0.99, 1.18]	3.25 (-0.97, 9.00)
	約12時 間後	36	1.66 [1.36, 2.03]	1.27 [1.18, 1.36]	-0.36 (-2.98, 2.52)
ジゴキシシン (0.25mg)	+30	24	0.74 [0.64, 0.86]	0.94 [0.87, 1.01]	1.24 (-4.98, 3.52)

投与時期：リキシセナチド投与前後の経口薬の投与時期、AUC：AUC_{0-24h}又はAUC_{0-12h}、比：リキシセナチド併用投与時/リキシセナチド単投与時、差：リキシセナチド併用投与時（中央値）-リキシセナチド単投与時（中央値）
a：アセトアミノフェン単回投与（プラセボ投与の1時間前）との比較

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療例を対象とした国内第3相試験（GLP-1受容体作動薬との比較）

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分なインスリン未治療の2型糖尿病患者321例を対象に、本剤（161例）又はリキシセナチド（160例）を1日1回朝食前に投与した。本剤の開始用量は、5ドーズとした。本剤の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づき、週1回調節した。用量の調節幅は、+2から-3ドーズ以上とした。本剤の最高用量は、20ドーズとした。リキシセナチドは10μgから開始し、1週間の間隔で5μgずつ漸増し、20μgまで増量した。治験薬投与期間中、基礎治療薬として、経口血糖降下薬（メトホルミン、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、SGLT2阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、又はチアゾリジン系薬剤）1剤又は2剤を併用できることとした。投与26週時（LOCF）の本剤の1日投与量（平均値±標準偏差）は、16.69±4.19ドーズであった。主要評価項目である投与開始時から投与26週時（LOCF）までのHbA1cの変化量において本剤群はリキシセナチド群と比較して統計的に有意に低下した（p<0.0001）。

	本剤群 (n=161)		リキシセナチド群 (n=160)		群間差 ^b [95%信頼区間]
	開始時 ^a	終了時 ^a	開始時 ^a	終了時 ^a	
	変化量 ^b		変化量 ^b		
HbA1c (%)	8.39 (0.64)	6.73 (0.75)	8.38 (0.63)	7.79 (1.00)	-1.07 (0.092) [-1.251;-0.889]
	-1.58 (0.072)		-0.51 (0.073)		
FPG (mg/dL)	177.12 (29.01)	131.44 (30.86)	173.74 (30.73)	170.83 (37.84)	-41.23 (3.422) [-47.963;-34.501]
	-42.89 (2.575)		-1.65 (2.638)		

a：平均値（標準偏差）、b：調整平均（標準誤差）

52週時までの血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖の発現は次表のとおりであった。重症低血糖は、両群ともに認められなかった。

	本剤群 (n=161)	リキシセナチド群 (n=160)
発現例数 (割合)	29 (18.0%)	7 (4.4%)
発現件数 (人・年)	0.80	0.10

副作用発現割合（52週間）は、本剤群31.7%（51/161例）、リキシセナチド群48.1%（77/160例）であり、主な副作用は、悪心〔本剤群12.4%（20/161例）、リキシセナチド群26.9%（43/160例）〕であった¹⁴⁾。[8.11 参照]

17.1.2 経口血糖降下薬で治療中のインスリン未治療例を対象とした国内第3相試験（基礎インスリン製剤との比較）

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分なインスリン未治療の2型糖尿病患者521例を対象に、

本剤（260例）を1日1回朝食前、又はインスリン グラルギン（261例）を1日1回朝食前又は就寝前に投与した。本剤及びインスリン グラルギンの開始用量は、5ドーズ及び5単位とした。本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づき、週1回調節した。用量の調節幅は、+2から-3ドーズ以上及び+2から-3単位以上とした。本剤及びインスリン グラルギンの最高用量は、20ドーズ及び20単位とした。治験薬投与期間中、基礎治療薬として、経口血糖降下薬（メトホルミン、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、SGLT2阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、又はチアゾリジン系薬剤）1剤又は2剤を併用できることとした。主要評価項目である投与開始時から投与26週時（LOCF）までのHbA1cの変化量において、本剤群はインスリン グラルギン群と比較して統計的に有意に低下した（p<0.0001）。

	本剤群 (n=260)		インスリン グラ ルギン群 (n=260)		群間差 ^b [95%信頼区間]
	開始時 ^a	終了時 ^a	開始時 ^a	終了時 ^a	
	変化量 ^b		変化量 ^b		
HbA1c (%)	8.08 (0.51)	6.66 (0.68)	8.01 (0.44)	7.26 (0.77)	-0.63 (0.060) [-0.749:-0.514]
	-1.40 (0.042)		-0.76 (0.043)		
FPG (mg/dL)	156.93 (24.90)	125.79 (25.37)	158.34 (23.61)	133.35 (30.50)	-7.09 (2.376) [-11.756:-2.422]
	-31.84 (1.693)		-24.75 (1.687)		
インスリン 投与量 ^c (単位/日)	5.00 (0.00)	15.10 (5.01)	5.00 (0.00)	17.30 (4.21)	-2.20 (0.407) [-3.004:-1.406]
	10.11 (0.289)		12.31 (0.290)		

a：平均値（標準偏差）、b：調整平均（標準誤差）

c：本剤は、持効型溶解インスリンアナログ（インスリン グラルギン）とGLP-1受容体作動薬（リキシセナチド）を1単位：1μgの比率で含有する。

26週時までの血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖は次表のとおりであった。重症低血糖は、両群ともに認められなかった。

	本剤群 (n=260)	インスリン グラルギン群 (n=261)
発現例数 (割合)	37 (14.2%)	32 (12.3%)
発現件数 (人・年)	0.73	0.54

副作用発現割合（26週間）は、本剤群26.5%（69/260例）、インスリン グラルギン群6.1%（16/261例）であり、主な副作用は、悪心〔本剤群7.7%（20/260例）、インスリン グラルギン群0.8%（2/261例）〕であった¹⁵⁾。[8.11 参照]

17.1.3 インスリン既治療例を対象とした国内第3相試験（基礎インスリン製剤との比較）

基礎インスリン製剤及び経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者512例を対象に、本剤（255例）を1日1回朝食前、又はインスリン グラルギン（257例）を1日1回朝食前又は就寝前に投与した。導入期に基礎インスリンとしてインスリン グラルギンを12週間投与した後、本剤又はインスリン グラルギンが投与された。無作為割付け前直近の3日間に算出したインスリン グラルギンの平均投与量が5単位/日以上15単位/日未満の患者が割付けられた。本剤の開始用量は、無作為割付け前日のインスリン グラルギンの1日投与量が10単位以下の場合には同じ用量のインスリン グラルギンが含まれる投与量（5ドーズ以上10ドーズ以下）、10単位超の場合には10ドーズ、インスリン グラルギンの開始用量は、無作為割付け前日のインスリン グラルギンと同単位とした。本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づき、週1回調節した。用量の調節幅は、+2から-3ドーズ以上及び+2から-3単位以上とした。本剤及びインスリン グラルギンの最高用量は、20ドーズ及び20単位とした。治験薬投与期間中、基礎治療薬として、メトホルミンを併用した。本剤の投与開始時

の1日投与量(平均値±標準偏差)は、9.08±1.69ドーズであった。主要評価項目である投与開始時から投与26週時(LOCF)までのHbA1c変化量において、本剤群はインスリン グラルギン群と比較して統計的に有意に低下した(p<0.0001)。

	本剤群 (n=255)		インスリン グラ ルギン群 (n=257)		群間差 ^b [95%信頼区間]
	開始時 ^a	終了時 ^a	開始時 ^a	終了時 ^a	
	変化量 ^b		変化量 ^b		
HbA1c (%)	8.25 (0.51)	7.05 (0.77)	8.27 (0.49)	7.81 (0.81)	-0.74 (0.063) [-0.865;-0.617]
	-1.27 (0.059)		-0.53 (0.058)		
FPG (mg/dL)	139.67 (27.36)	129.73 (32.46)	142.75 (29.72)	131.36 (34.32)	-0.76 (2.833) [-6.325;4.808]
	-14.54 (2.541)		-13.79 (2.519)		
インスリン 投与量 ^{c,d} (単位/日)	11.84 (2.88)	16.78 (4.07)	11.54 (3.01)	17.03 (4.18)	-0.49 (0.304) [-1.084;0.111]
	5.26 (0.273)		5.75 (0.273)		

a: 平均値(標準偏差)、b: 調整平均(標準誤差)

c: 本剤は、持効型溶解インスリンアナログ(インスリン グラルギン)とGLP-1受容体作動薬(リキシセナチド)を1単位: 1μgの比率で含有する。

d: 開始時のインスリン投与量は無作為割付け前直近3日間のインスリン グラルギン平均投与量を示している。

26週時までの血糖値70mg/dL以下の症候性低血糖は次表のとおりであった。重症低血糖は、インスリン グラルギン群の1例に認められ、本剤群では認められなかった。

	本剤群 (n=255)	インスリン グラルギン群 (n=257)
発現例数(割合)	48 (18.8%)	43 (16.7%)
発現件数(人・年)	1.64	0.95

副作用発現割合(26週間)は、本剤群29.0%(74/255例)、インスリン グラルギン群2.3%(6/257例)であり、主な副作用は、悪心[本剤群16.9%(43/255例)、インスリン グラルギン群0%(0/257例)]であった¹⁶⁾。[7.4、8.11 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、持効型溶解インスリンアナログ製剤のインスリン グラルギンとGLP-1受容体作動薬のリキシセナチドを含有する配合剤である。

インスリン グラルギンは中性のpH領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログであり、約pH4の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると直ちに生理的pHにより微細な沈殿物を形成する。皮下に滞留したこの沈殿物からインスリン グラルギンが緩徐に溶解し、皮下から血中に移行することから、24時間にわたりほぼ一定の濃度で明らかなピークを示さない血中濃度推移を示す。

インスリン及びインスリン グラルギンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、たんぱく分解を阻害し、たんぱく合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

リキシセナチドは44個のアミノ酸で構成されるペプチドであり、トカゲ(*Heloderma Suspectum*)由来のエキセンディン-4(Exendin-4)と類似した合成GLP-1受容体作動薬である。N末端を変換することにより、DPP-4による分解に抵抗性を示すことに加え、C末端を伸張することによりGLP-1よりも安定性が増していると考えられる。リキシセナチドは、GLP-1受容体に結合することにより細胞内cAMPを上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を刺激する¹⁷⁻¹⁹⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 血糖降下作用

インスリン グラルギンとリキシセナチドとの併用投与により、2型糖尿病マウスの血糖値の低下及び糖負荷後の血糖値上昇の抑制が認められ、正常血糖マウスを用いた経口糖負荷試験において血糖値上昇が抑制された²⁰⁾。

18.2.2 グルコース応答性インスリン分泌作用

リキシセナチドでの灌流ラット脾標本を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、リキシセナチドは低グルコース濃度下では作用を示さず、高グルコース濃度下ではインスリン分泌を対照と比較して有意に増加させた¹⁸⁾。

18.2.3 グルカゴン分泌抑制作用

2型糖尿病患者にリキシセナチドを1日1回、計28日間(第1～14日目: 10μg、第15～28日目: 20μg)皮下投与した場合に、第28日目における食事負荷時のグルカゴン血漿中濃度AUC_{0:30+30h}^{注)}は、投与開始前に比べ低下した²¹⁾(外国人データ)。

注) AUC_{0:30+30h}: 標準朝食摂取開始時(本剤投与後30分: 0:30h)から朝食摂取後4時間(本剤投与後4時間30分: 4:30h)まで測定したグルカゴン血漿中濃度AUC

18.2.4 胃内容排出遅延作用

リキシセナチドでのマウスを用いた*in vivo*試験において、リキシセナチドは用量依存的に胃内容排出を抑制した²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

インスリン グラルギン(遺伝子組換え)

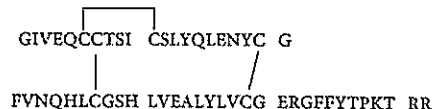
一般的名称: インスリン グラルギン(遺伝子組換え)

Insulin Glargine (Genetical Recombination)

分子式: C₂₀₇H₄₀₄N₇₂O₇₈S₆

分子量: 6062.89

化学構造式:



性状: 本品は白色の粉末である。

本品は水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくい。

本品は吸湿性である。

本品は光により徐々に分解する。

等電点: 約pH6.7

リキシセナチド

一般的名称: リキシセナチド

Lixisenatide

分子式: C₂₁₅H₃₁₇N₆₁O₆₅S

分子量: 4858.49

化学構造式: His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH₂

性状: 白色の粉末である。

水に溶けやすい。

吸湿性である。

20. 取扱い上の注意

20.1 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、キャップ等により遮光して保存すること。

20.2 使用開始後31日以内に使用すること。使用時の安定性試験(25℃±2)に基づく。

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

3 mL×2本

23. 主要文献

- 1) Herings R.M.C., et al.: Lancet. 1995; 345 (8959): 1195-1198
- 2) 社内資料: 日本人健康被験者対象臨床薬理試験 (20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 社内資料: 外国人1型糖尿病患者対象生物薬理学試験 (20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料: インスリン グラルギン健康成人における投与部位による比較
- 5) 社内資料: リキシセナチド 過体重及び肥満被験者 投与部位の検討 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 6) 社内資料: リキシセナチド 腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 7) 社内資料: リキシセナチド 高齢健康被験者 単回皮下投与試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 8) 社内資料: リキシセナチドとアセトアミノフェンとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 9) 社内資料: リキシセナチドと経口避妊薬との相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 10) 社内資料: リキシセナチドとワルファリンとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 11) 社内資料: リキシセナチドとラミブビルとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 12) 社内資料: リキシセナチドとアトルバスタチンとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 13) 社内資料: リキシセナチドとジゴキシンとの相互作用試験 (2013年6月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 14) 社内資料: インスリン未治療例を対象とした国内第3相試験 (GLP-1受容体作動薬との比較) (20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2)
- 15) 社内資料: インスリン未治療例を対象とした国内第3相試験 (基礎インスリン製剤との比較) (20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) 社内資料: インスリン既治療例を対象とした国内第3相試験 (基礎インスリン製剤との比較) (20●年●月●日承認、CTD2.7.6.2)
- 17) 社内資料: リキシセナチド 薬理試験 GLP-1受容体結合試験 (*in vitro*) (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 18) 社内資料: リキシセナチド 薬理試験 グルコース依存性インスリン分泌促進作用 (*in vitro*) (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) Drucker DJ.: Cell Metab., 3(3), 2006, 153-165
- 20) 社内資料: 薬理試験 血糖降下作用 (マウス及びイス) (20●年●月●日承認、CTD2.6.2.2)
- 21) Kapitza, C., et al.: Diabetes. Obes. Metab., 2013, 15(7), 642-649
- 22) 社内資料: リキシセナチド 薬理試験 胃内容物排出遅延作用 (マウス) (2013年6月28日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

※20●●●●年●月改訂（第4版、医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）
 ※2020年2月改訂

貯 法：気密容器・室温保存
 使用期限：外箱等に表示

持続性疼痛治療剤**
 劇薬、麻薬、処方箋医薬品※1)

オキシコンチン®TR錠5mg **
オキシコンチン®TR錠10mg
オキシコンチン®TR錠20mg
オキシコンチン®TR錠40mg **

オキシドン塩酸塩水和物徐放錠
 OXYCONTIN®

日本標準商品分類番号
 878119

	5mg	10mg
承認番号	22900AMX00751	22900AMX00752
薬価収載	2017年12月	2017年12月
販売開始	2017年12月	2017年12月
効能追加	20●●●●年●月	20●●●●年●月
国際誕生	1995年12月	1995年12月

	20mg	40mg
承認番号	22900AMX00753	22900AMX00754
薬価収載	2017年12月	2017年12月
販売開始	2017年12月	2017年12月
効能追加	20●●●●年●月	20●●●●年●月
国際誕生	1995年12月	1995年12月

 シオノギ製薬

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】*

1. 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
2. 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕
3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕
4. 痙攣状態（てんかん重症症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕
5. 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕
6. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕
9. ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	オキシコンチンTR錠5mg	オキシコンチンTR錠10mg	オキシコンチンTR錠20mg	オキシコンチンTR錠40mg
有効成分（1錠中）	オキシドン塩酸塩水和物5.77mg（無水物として5mgに相当）	オキシドン塩酸塩水和物11.54mg（無水物として10mgに相当）	オキシドン塩酸塩水和物23.07mg（無水物として20mgに相当）	オキシドン塩酸塩水和物46.14mg（無水物として40mgに相当）

販売名	オキシコンチンTR錠5mg	オキシコンチンTR錠10mg	オキシコンチンTR錠20mg	オキシコンチンTR錠40mg
添加物	ポリエチレンオキシド4000K、無水クエン酸、トコフェロール酢酸エステル、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロー、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール4000、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	ポリエチレンオキシド4000K、無水クエン酸、トコフェロール酢酸エステル、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロー、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール4000	ポリエチレンオキシド4000K、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロー、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール4000、三酸化鉄	ポリエチレンオキシド4000K、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロー、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール4000、黄色三酸化鉄

2. 性状

販売名	オキシコンチンTR錠5mg	オキシコンチンTR錠10mg	オキシコンチンTR錠20mg	オキシコンチンTR錠40mg
性状・剤形	うすいだいだいの円形のフィルムコーティング錠	白色の円形のフィルムコーティング錠	淡赤色の円形のフィルムコーティング錠	微黄白色～淡黄色の円形のフィルムコーティング錠
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約7.1mm 厚さ 約4.8mm	直径 約7.1mm 厚さ 約4.7mm	直径 約7.1mm 厚さ 約4.5mm	直径 約7.1mm 厚さ 約4.3mm
重量	約0.156g	約0.156g	約0.156g	約0.156g
識別コード	⑨20:5	⑨21:10	⑨22:20	⑨23:40

【効能・効果】**

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
- 非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

<効能・効果に関連する使用上の注意> **

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

慢性疼痛に用いる場合

慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】**

○ 癌性疼痛に用いる場合

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～80mgを2回に分割経口投与する。

なお、症状に応じて適宜増減する。

○ 慢性疼痛に用いる場合

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～60mgを2回に分割経口投与する。

なお、症状に応じて適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意> **

1. 初回投与

本剤の投与開始前のオピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して、1日投与量を決め、2分割して12時間ごとに投与すること。

(1) 癌性疼痛に用いる場合

1) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として10～20mgを1日投与量とすることが望ましい。

2) モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい。

(2) 慢性疼痛に用いる場合

1) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、オキシコドン塩酸塩として10mgを初回1日投与量とすることが望ましい。

2) オピオイド鎮痛薬を使用している患者には、下記換算表を目安に適切な初回1日投与量を設定すること。なお、初回1日投与量として60mgを超える使用経験はない。

換算表「慢性疼痛における切替え」

オキシコドン TR 錠 1日投与量	10mg	20mg	40mg	60mg
	↑	↑	↑	↑
経口モルヒネ製剤 (mg/日)	<30	30～59	60～89	≥90
経口コデイン製剤 (mg/日)	<200	200～399	400～599	≥600
フェンタニル貼付剤（定常状態における推定平均吸収速度：μg/hr） 〔定常状態における推定平均吸収量：mg/日〕	12.5 [0.3]	25, 37.5 [0.6]	50, 62.5 [1.2]	≥75 [≥1.8]
ブプレノルフィン貼付剤 (mg/日)	5	10, 20	-	-
経口トラマドール製剤 (mg/日)	<150	≥150	-	-
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠 [※] (錠/日)	<4	≥4	-	-

※：1錠中トラマドール塩酸塩37.5mg及びアセトアミノフェン325mgを含む

(3) 癌性疼痛、慢性疼痛に用いる場合共通

経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかるこ

とから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

2. 疼痛増強時

癌性疼痛において、本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにオキシコドン塩酸塩等の即放性製剤の追加投与（レスキュー薬の投与）を行い鎮痛を図ること。

慢性疼痛においては、突発性の疼痛に対してオピオイド鎮痛薬の追加投与（レスキュー薬の投与）は行わないこと。

3. 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5mgから10mgへの増量の場合を除き増量の目安は、使用量の25～50%増とする。ただし、慢性疼痛において1日投与量として60mgを超える用量への増量を行う場合には、その必要性について特に慎重に検討すること。

4. 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

5. 投与の継続

慢性疼痛において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認した上で、投与の継続の必要性について検討し、漫然と投与を継続しないこと。

6. 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

7. 食事の影響により本剤のC_{max}及びAUCが上昇することから、食後に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。また、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】** *

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕
- (2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕
- (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある。〕
- (7) 甲状腺機能低下症（粘液性水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕

- (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- (9) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- (10) 薬物、アルコール等による精神障害のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- (11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
- (14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕
- (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕
- (16) 胆嚢障害、胆石症又は肺炎の患者〔オキシ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕
- (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないよう患者に指導すること。
- (2) 本剤は乱用防止を目的とした製剤であり、水を含むとゲル化するため、舂めたり、ぬらしたりせず、口に入れた後は速やかに十分な水でそのまま飲み込むよう患者に指導すること。嚥下が困難な患者及び消化管狭窄を伴う疾患を有する患者では、嚥下障害及び消化管閉塞のリスクが高まるため、本剤以外の鎮痛薬を使用することを考慮し、やむを得ず本剤を使用する際には、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。
- (3) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕
- (4) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (5) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (7) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (8) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

- (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリシクロ	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。〔「禁忌」の項参照〕	μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

- (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。
ブプレノルフィン、 ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ポリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。なお、これらの薬剤の中止後に、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

<急性疼痛>

オキシコンチン錠の承認時における安全性評価対象例 302 例中、副作用は 231 例（76.5%）に認められた。主なものは眠気 160 例（53.0%）、便秘 116 例（38.4%）、嘔気 116 例（38.4%）、嘔吐 56 例（18.5%）、食欲不振 12 例（4.0%）、眩暈 10 例（3.3%）、そう痒感 10 例（3.3%）等であった。オキシコンチン錠の再審査終了時における安全性評価対象例 1189 例中、副作用は 446 例（37.51%）に認められた。主なものは、便秘 256 例（21.53%）、悪心 158 例（13.29%）、傾眠 71 例（5.97%）、嘔吐 63 例（5.30%）であった。

<慢性疼痛>

本剤の承認時における安全性評価対象例 399 例中、副作用は 339 例（85.0%）に認められた。主なものは便秘 181 例（45.4%）、悪心 161 例（40.4%）、傾眠 129 例（32.3%）、嘔吐 60 例（15.0%）、浮動性めまい 31 例（7.8%）、倦怠感 22 例（5.5%）、そう痒感 21 例（5.3%）、食欲減退 20 例（5.0%）等であった。

（副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。）

- (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 依存性（頻度不明*）：連用により薬物依存を生じることが

あるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。

- 3) 呼吸抑制 (0.1~1%未満)：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。

- 4) 錯乱（頻度不明^{*}）、譫妄（0.1~1%未満）：錯乱、譫妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 5) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（頻度不明^{*}）：無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。

- 6) 麻痺性イレウス（0.1~1%未満）、中毒性巨大結腸（頻度不明^{*}）：麻痺性イレウスがあらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 7) 肝機能障害（0.1~1%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 [*]
過敏症 ^①		発疹	蕁麻疹
循環器		低血圧	不整脈、血圧変動、起立性低血圧、失神
精神神経系	眠気、傾眠	眩暈、発汗、幻覚、意識障害、しびれ、筋れん、縮、頭痛、頭重感、焦燥、不安、悪夢、悪夢、視調節障害、不眠、抑うつ、感情不安定、振戦、筋緊張亢進、健忘、構語障害	興奮、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、多幸感、思考異常
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、胃不快感、口渇、腹痛、鼓腸、味覚異常	おくび、嚥下障害
その他		そう痒感、発熱、脱力感、倦怠感、胸部圧迫感、血管拡張（顔面潮紅、熱感）、排尿障害、尿閉、脱水、呼吸困難、悪寒、勃起障害、浮腫	頭蓋内圧の亢進、無月経、性欲減退、皮膚乾燥

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※：自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。なお、薬物動態において高齢者と非高齢者成人には差がなかった。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

と。〔オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験（マウス）で催奇形作用が報告されている。〕

- (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。

- (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

- (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。

処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。

- (2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

- (3) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

患者等に対する指導

- (1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。

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

- (3) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性 24 例を対象に、オキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

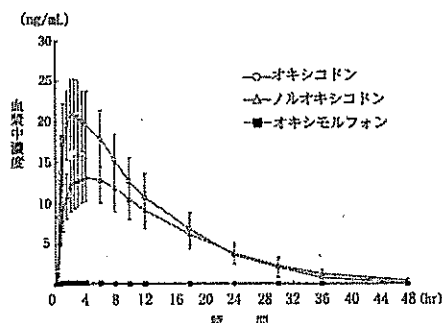


図1 経口投与時の血漿中オキシコドン、ノルオキシコドン並びにオキシモルフォンの濃度推移

表1 薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
オキシコドン	24	23.3 ± 3.1	2.5 ± 1.4	303.5 ± 61.8	5.7 ± 1.1
ノルオキシコドン		14.3 ± 2.8	3.8 ± 1.8	246.7 ± 55.8	7.0 ± 1.3
オキシモルフォン		0.3 ± 0.1	2.0 ± 1.1	4.2 ± 2.0	16.8 ± 8.9

(測定法: LC/MS/MS) (mean ± S. D.)

1) オキシコドン及びその代謝物の血漿中濃度は C_{max}, AUC 共にオキシコドン>ノルオキシコドン>オキシモルフォンの順であり、オキシモルフォンは他に比べてかなり低かった。(図1)

2) ノルオキシコドンの活性は弱く、また、活性の強いオキシモルフォンは微量にしか生成しないため、投与時の薬力学的評価項目(瞳孔径、呼吸数、鎮静作用等)はオキシコドンの血漿中濃度と相関した。また、オキシコドンの C_{max} 並びに AUC はほぼ投与量に比例して上昇した。

(2) 生物学的同等性

1) 健康成人においてオキシコンチン錠 10mg 又はオキシコンチン TR 錠 10mg それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較した。C_{max} 及び AUC の対数の平均値の差について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、オキシコンチン TR 錠はオキシコンチン錠と生物学的同等性の判定基準を満たした²⁾。

表2 10mg 錠 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤・用量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-18hr} (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
オキシコンチン錠 10mg	29	10.6 ± 3.76	1.97 ± 1.39	86.67 ± 25.70	4.86 ± 1.26
オキシコンチン TR 錠 10mg	28	9.81 ± 2.74	3.43 ± 1.43	88.73 ± 26.03	4.87 ± 0.748

(測定法: LC/MS/MS) (mean ± S. D.)

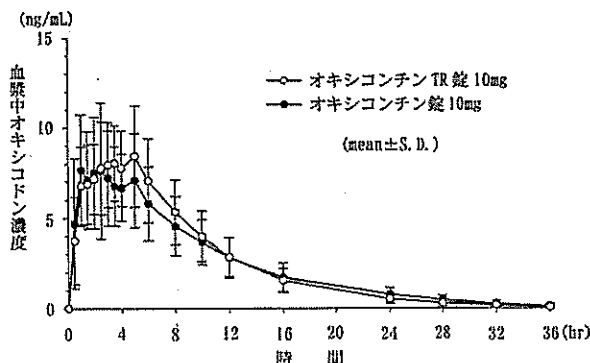


図2 10mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

2) 健康成人においてオキシコンチン錠 40mg 又はオキシコンチン TR 錠 40mg それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時及び食後(高脂肪食)に単回経口投与し、薬物動態を比較した。空腹時投与では、C_{max} 及び AUC の対数の平均値の差について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、オキシコンチン TR 錠はオキシコンチン錠と生物学的同等性の判定基準を満たした³⁾。食後(高脂肪食)投与において C_{max} の対数の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)~log(1.25)の範囲に含まれず、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった³⁾。

表3 40mg 錠 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤・用量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-18hr} (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
オキシコンチン錠 40mg	28	35.3 ± 7.57	2.48 ± 1.15	435.5 ± 89.34	5.52 ± 2.26
オキシコンチン TR 錠 40mg	28	40.2 ± 10.8	3.46 ± 1.06	403.5 ± 102.1	4.15 ± 0.422

(測定法: LC/MS/MS) (mean ± S. D.)

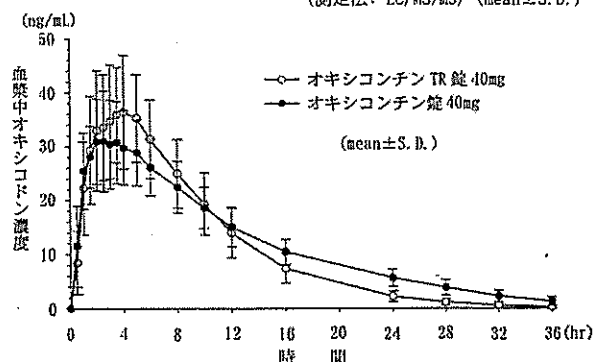


図3 40mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

表4 40mg 錠 食後(高脂肪食)単回経口投与時の薬物動態パラメータ

製剤・用量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-18hr} (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
オキシコンチン錠 40mg	31	45.8 ± 7.12	4.11 ± 1.64	512.5 ± 118.0	4.91 ± 1.05
オキシコンチン TR 錠 40mg	31	62.9 ± 10.7	4.60 ± 1.38	518.5 ± 130.9	4.24 ± 0.447

(測定法: LC/MS/MS) (mean ± S. D.)

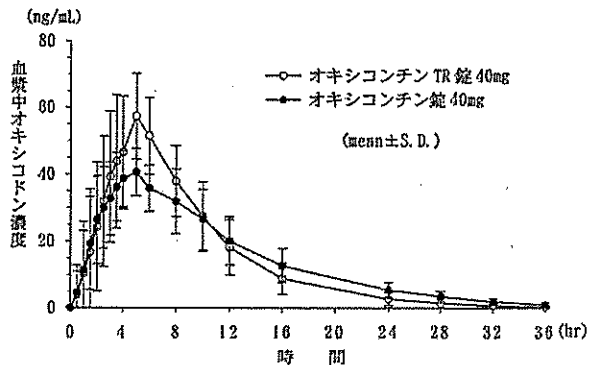


図4 40mg錠食後(高脂肪食)経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

(3) 食事の影響

- 健康成人16例においてオキシコドンTR錠10mgを高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比較してオキシコドンのC_{max}が73%、AUCが38%増加した²⁾。
- 健康成人においてオキシコドンTR錠40mgを高脂肪食摂取後(34例)に投与したとき、空腹時(28例)に比較してオキシコドンのC_{max}が60%、AUCが28%増加した³⁾。

(4) バイオアベイラビリティ

オキシコドン塩酸塩の健康成人9例でのバイオアベイラビリティは約60%であった⁴⁾。また、癌患者12例でのバイオアベイラビリティは平均87%であった⁵⁾。(外国人によるデータ)

(5) 男女差

健康成人男女各14例にオキシコドン塩酸塩徐放錠20mgを空腹時単回経口投与したとき、女性では、C_{max}並びにAUCが、いずれも男性より約1.4倍高かった⁶⁾。(外国人によるデータ)

(6) 高齢者

健康高齢者(65~79歳)、健康非高齢者(21~45歳)各14例にオキシコドン塩酸塩徐放錠20mgを空腹時単回経口投与したとき、薬物動態に関しては高齢者と非高齢者との間に差は認められなかった⁶⁾。(外国人によるデータ)

(7) 肝障害者

肝障害者12例にオキシコドン塩酸塩徐放錠20mgを空腹時単回経口投与したとき、AUC並びにC_{max}はそれぞれ健康成人の約2倍及び約1.5倍と有意に高く、薬力学的評価項目を増強させる傾向がみられた⁷⁾。(外国人によるデータ)

(8) 腎障害者

腎障害者12例(クレアチニンクリアランス:60mL/min未満)にオキシコドン塩酸塩徐放錠20mgを空腹時単回経口投与したとき、AUC並びにC_{max}はそれぞれ健康成人の約1.6倍及び1.4倍であった。腎障害者の鎮静作用は健康成人に比べて増加傾向を示した⁸⁾。(外国人によるデータ)

2. 分布

(1) 体組織への移行(参考)

[³H]-オキシコドン塩酸塩水和物をラットに投与したとき、速やかに全身に分布し、ほとんどの組織で投与約1時間後に最高濃度を示し、その後速やかに低下した。作用部位である脳内における消失は、他の組織に比べて緩やかであった。なお、投与72時間後すべての組織において残留することはなかった⁹⁾。

(2) 母乳中への移行

オキシコドン塩酸塩とアセトアミノフェンの合剤を授乳婦に経口投与したとき、母乳への移行が認められ、そのときの投与0.25~12時間後におけるオキシコドン塩酸塩濃度の乳汁/血漿中濃度の平均比率は3.4であった¹⁰⁾。(外国人によるデータ)

3. 代謝

- ヒトにおけるオキシコドンの主代謝経路は、N-脱メチル化反応によるノルオキシコドンへの代謝であり、O-脱メチル化反応によるオキシモルフォンへの代謝及びグルクロン酸抱合代謝を受けることが知られている。ノルオキシコドンのAUCはオキシコドンの約80%程度である。薬理活性を示すオキシモルフォンのAUCはオキシコドンの約1.4%である^{11,12)}。

- オキシコドンの代謝についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ノルオキシコドンへの代謝についてはCYP3A4が、オキシモルフォンへの代謝についてはCYP2D6が主に関与していることが確認された¹¹⁾。

4. 排泄

健康成人にオキシコドン塩酸塩0.28mg/kgを経口投与したとき、投与後24時間までの尿中に投与量の5.5±2.5%(mean±S.D.)が未変化体として、また、2.3±5.5%がオキシコドンの抱合体として排泄された。また、尿中にはノルオキシコドンとオキシモルフォン抱合体も排泄された⁴⁾。(外国人によるデータ)

5. 薬物相互作用

- ポリコナゾール(100~200mg/日、経口投与)とオキシコドン塩酸塩(24~48mg/日、持続皮下投与)を4日間併用した症例(1例)の定常状態時におけるオキシコドンの血漿中濃度は、測定した全症例の平均の3.57倍であった¹³⁾。(国内におけるオキシコドン注射剤の臨床試験成績)
また、ポリコナゾール[400mg/日(2日目のみ600mg/日)]の経口投与中にオキシコドン塩酸塩(10mg)を単回経口投与した場合、オキシコドンのC_{max}が1.72倍、AUCが3.61倍上昇したとの報告がある¹³⁾。(外国人によるデータ)
- リトナビル(600mg/日)の経口投与中にオキシコドン塩酸塩(10mg)を単回経口投与した場合、オキシコドンのC_{max}が1.74倍、AUCが2.95倍上昇したとの報告がある¹⁴⁾。(外国人によるデータ)
- クラリスロマイシン(1000mg/日:承認外用量)の経口投与中にオキシコドン塩酸塩(10mg)を単回経口投与した場合、若年者群(19~25歳)のオキシコドンのC_{max}が1.45倍、AUCが2.02倍上昇し、また、高齢者群(70~77歳)のオキシコドンのC_{max}が1.68倍、AUCが2.31倍上昇したとの報告がある¹⁵⁾。(外国人によるデータ)
- リファンピシン(600mg/日)の経口投与中にオキシコドン塩酸塩を単回静脈内投与(0.1mg/kg)した場合でAUCが1/2.2に、単回経口投与(15mg)した場合でAUCが1/7.1に減少したとの報告がある¹⁶⁾。(外国人によるデータ)

【臨床成績】**

1. 癌性疼痛を対象とした臨床試験(オキシコドン錠)¹⁷⁾

- 疼痛コントロール達成状況から有効性を評価した。

表5 臨床成績

対象の前治療薬剤	疼痛コントロール達成例数 /評価対象例数	疼痛コントロール 率 (%)
オピオイド鎮痛剤非 使用例	18/20	90.0
オピオイド 鎮痛剤	27/30	90.0
使用例 非使用例	5/5	—

疼痛コントロール率 (%) = 疼痛コントロール達成例数/評価対象例数
×100

(2) 全般改善度から有効性を評価した。

表 6 臨床成績

対象の前治療薬剤	改善例数/改善度評価対象例数	改善率 (%)
モルヒネ硫酸塩水和物徐 放錠使用例	66/80	82.5
オピオイド鎮痛剤非使用 例	37/41	90.2

改善率 (%) = (著明改善+改善)/全般改善度評価対象例数×100

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠使用例に対しては、2/3 量のオキシコドン錠に切替えた。

2. 慢性疼痛を対象とした臨床試験 (オキシコドン錠)

(1) ランダム化治療中止試験¹⁸⁾

非オピオイド鎮痛剤又は他のオピオイド鎮痛剤による治療にもかかわらず、中等度から高度の疼痛を有する慢性腰痛患者を対象として、オキシコドン錠による疼痛コントロール達成 (2~4 週) 後に、オキシコドン錠又はプラセボを二重盲検下で 5 週間投与した。その結果、オキシコドン錠はプラセボと比較して、主要評価項目である鎮痛効果不十分^{※1}と判定されるまでの期間是有意に長かった。

($p=0.0095$)

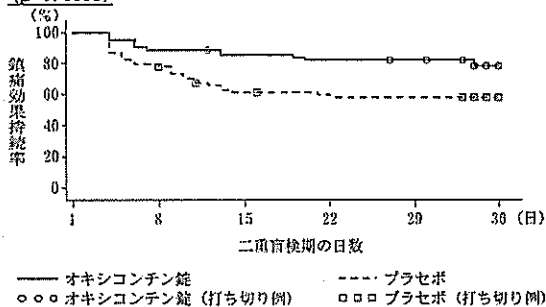


図 5 Kaplan-Meier 法による鎮痛効果不十分^{※1}と判定されるまでの期間

(2) 非盲検試験¹⁹⁾

慢性疼痛患者を対象として、オキシコドン錠を最大 55 週間投与した。

オキシコドン錠による疼痛コントロール達成 (2~4 週) 後、5 週間経過時の疼痛コントロール維持率^{※2}は表 7 のとおりであり、いずれの疼痛でも鎮痛効果が認められた。

表 7 疼痛コントロール維持率^{※2}

対象疾患	n	例数	維持率 (%) [95%信頼区間]
変形性関節症	42	32	76.2 [60.5; 87.9]
糖尿病性神経障害性疼痛	8	7	87.5 [47.3, 99.7]
帯状疱疹後神経痛	25	20	80.0 [59.3, 93.2]
その他	20	16	80.0 [56.3, 94.3]
合計	95	75	78.9 [69.4, 86.6]

3. 慢性疼痛を対象とした臨床試験 (本剤)

切替え試験²⁰⁾

慢性疼痛患者を対象として、オキシコドン錠による疼痛コントロール達成 (2~4 週) 後に、本剤に切替えて 2 週間投与した。その結果、本試験での疼痛コントロール維持率^{※2}は表 8 のとおりであった。

表 8 本剤に切替え後 2 週間の疼痛コントロール維持率^{※2}

例数	維持率 (%) [95%信頼区間]
61	80.3 [68.2, 89.4]

※1: 鎮痛効果不十分

以下のいずれかに該当した場合に、鎮痛効果不十分とした。

- ・ 治療薬の増量又は鎮痛療法の変更・追加
- ・ BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) スコアが登録時と比較してスコア減少が 30%未満である日が連続 3 日間、又はスコアが 4 以上

※2: 疼痛コントロール維持率

鎮痛効果不十分と判定されなかった患者の割合

【薬効薬理】

1. 薬理作用

鎮痛作用

鎮痛作用についてモルヒネ硫酸塩を対照薬として検討した。マウスの Hot plate 法, Tail pressure 法, 酢酸ライジング法及びラットの Tail flick 法 (いずれも経口投与) を用いて検討した結果、オキシコドン塩酸塩はモルヒネ硫酸塩より ED₅₀ 値で 3~6 倍、効力比で 3~5 倍強い鎮痛作用を示した²¹⁾。

表 9 鎮痛作用

試験法	動物種	ED ₅₀ (95%信頼区間) mg/kg	
		オキシコドン塩酸塩	モルヒネ硫酸塩
Hot plate 法	マウス	3.2 (0.9-5.3)	15.6 (8.6-21.9)
Tail pressure 法	マウス	3.5 (2.7-4.5)	8.9 (4.8-12.7)
酢酸ライジング法	マウス	2.3 (1.6-4.0)	7.0 (4.6-15.6)
Tail flick 法	ラット	3.8 (1.8-5.5)	21.6 (19.2-24.2)

2. 作用機序

モルヒネと同様に μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: オキシコドン塩酸塩水和物 (JAN) [日局]

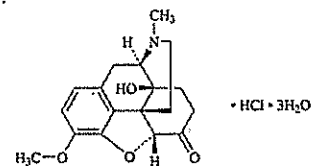
Oxycodone Hydrochloride Hydrate

化学名: (5R)-4,5-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride trihydrate

分子式: C₁₈H₂₁NO₄ · HCl · 3H₂O

分子量: 405.87

化学構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末である。

水、メタノール又は酢酸 (100) に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、無水酢酸に溶けにくく、

ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
光によって変化する。

【包装】

オキシコンチン TR 錠 5mg : PTP20 錠 (10 錠×2),
PTP100 錠 (10 錠×10)
オキシコンチン TR 錠 10mg : PTP20 錠 (10 錠×2),
PTP100 錠 (10 錠×10)
オキシコンチン TR 錠 20mg : PTP20 錠 (10 錠×2),
PTP100 錠 (10 錠×10)
オキシコンチン TR 錠 40mg : PTP20 錠 (10 錠×2),
PTP100 錠 (10 錠×10)

【主要文献】**

【文献請求番号】

- 1) 社内資料 (単回投与試験) [200200864]
- 2) 社内資料 (10mg 錠の生物学的同等性試験) [201700246]
- 3) 社内資料 (40mg 錠の生物学的同等性試験) [201700319]
- 4) Pöyhiä, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1992, 33(6), 617 [200200714]
- 5) Leow, K. P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1992, 52(5), 487 [200200096]
- 6) 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200200893]
- 7) 社内資料 (肝機能障害者における薬物動態) [200200891]
- 8) 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) [200200892]
- 9) 社内資料 (ラットにおける組織分布) [200200801]
- 10) Marx, C. M. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm., 1986, 20, 474 [200200817]
- 11) 社内資料 (肝代謝酵素) [200200896]
- 12) 社内資料 (国内第 3 相試験, 有効性及び安全性の概要 (注射剤)) [201101502]
- 13) Hagelberg, N. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2009, 65(3), 263 [201000805]
- 14) Nieminen, T. H. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2010, 66(10), 977 [201400539]
- 15) Liukas, A. et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 2011, 31(3), 302 [201300014]
- 16) Nieminen, T. H. et al. : Anesthesiology, 2009, 110(6), 1371 [201400540]
- 17) 社内資料 (第 3 相試験, MS コンチン錠との交叉比較試験) [200200866] ほか
- 18) 社内資料 (慢性腰痛を対象とした国内第 3 相プラセボ対照試験) [201900400]
- 19) 社内資料 (慢性疼痛を対象とした国内第 3 相試験) [201900402]
- 20) 社内資料 (慢性疼痛を対象とした国内第 3 相切替え試験) [201900269]
- 21) 社内資料 (マウス, ラットにおける鎮痛作用) [200200799]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は厚生労働省告示第 75 号 (平成 24 年 3 月 5 日付) に基づき、投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

製造販売元
シオノギファーマ株式会社
大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

販売元
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

提携



ムンディファーマ B.V.

OTR 6

® : オキシコンチン及び OXYCONTIN はムンディファーマの登録商標です。

オキシコンチン TR 錠 5mg, 同 10mg,
同 20mg, 同 40mg

第 1 部

(8) 添付文書 (案) の設定根拠

シオノギファーマ株式会社

目次

1.8	添付文書(案)の設定根拠.....	3
1.8.1	効能・効果(案)およびその設定根拠.....	3
1.8.1.1	効能・効果(案).....	3
1.8.1.2	設定根拠.....	3
1.8.2	効能・効果に関連する使用上の注意(案)および設定根拠.....	6
1.8.2.1	効能・効果に関連する使用上の注意(案).....	6
1.8.2.2	設定根拠.....	6
1.8.3	用法・用量(案)および設定根拠.....	6
1.8.3.1	用法・用量(案).....	6
1.8.3.2	設定根拠.....	6
1.8.4	用法・用量に関連する使用上の注意(案)および設定根拠.....	8
1.8.5	使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	12
1.8.6	参考文献.....	27

表

表 1.8.3-1	国内評価試験で規定された用法・用量の概略.....	8
表 1.8.3-2	国内評価試験における1日投与量.....	8
表 1.8.4-1	オピオイド鎮痛薬からオキシコドンへの換算用量の設定根拠.....	9
表 1.8.4-2	国内評価試験で用いたオピオイド鎮痛薬からオキシコドンへの換算表.....	10
表 1.8.5-1	使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	13
表 1.8.5-2	慢性疼痛患者を対象とした国内評価試験でみられた副作用の発現割合 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験, V9831 試験).....	23

1.8 添付文書(案)の設定根拠

オキシコンチン TR 錠(以下、本剤)は、乱用防止機能を施したオキシコドン塩酸塩水和物を有効成分とする徐放性製剤である。

本剤は「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に対して製造販売承認されており、今回の承認申請における申請区分は「新効能医薬品」および「新用量医薬品」である。本剤の添付文書(案)は、本剤の添付文書(第3版, 2020年2月改訂)をもとに作成した。

1.8.1 効能・効果(案)およびその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果(案)

今回申請する効能・効果(案)では、本剤で承認されている「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に「非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を追加した。

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
- 非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

下線部：本剤の添付文書(第3版, 2020年2月改訂)からの変更箇所

1.8.1.2 設定根拠

侵害受容性疼痛に対しては、慢性腰痛患者を対象とした V9431 試験、変形性関節症患者を含む慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験で評価した。神経障害性疼痛に対しては、糖尿病性神経障害性疼痛患者および帯状疱疹後神経痛患者を含む慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験で評価した。長期投与時の安全性および有効性は、慢性腰痛患者を対象とした V9432 試験および慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験で評価した。また、これらの試験はオキシコンチン®錠(以下、オキシコドン CR)を用いた試験であったため、オキシコドン CR と本剤が慢性疼痛において治療学的に大きく変わらないことを国内切替え試験(V9831)で評価した。

各試験における対象患者の痛みの強度は、V9431 試験、V9432 試験、V9433 試験、および V9831 試験のすべてで、非オピオイド鎮痛薬又はオピオイド鎮痛薬で治療中にもかかわらず 11 段階数値評価尺度(Numeric Rating Scale : NRS)である BPI 疼痛重症度(平均の痛み)が 4 以上(ただし、V9433 試験では、強オピオイド鎮痛薬が投与されていた患者では疼痛の程度は問わない)とした。これは中等度以上の疼痛に相当するとされていることから [1~3]、すべての試験で中等度から高度の疼痛を対象とした。

慢性腰痛に関しては、慢性腰痛患者を対象とした V9431 試験において、主要評価項目の二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間は、オキシコドン CR 群はプラセボ群と比較して有意に長かった ($p=0.0095$)。また、累積残存割合(鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合) [95%信頼区間] は、オキシコドン CR 群で 78.3% [65.5%, 86.8%]、プラセボ群で 58.2% [45.4%, 68.9%] であり、オキシコドン CR 群で高かった。副次評価項目の二重盲検期の

鎮痛効果不十分率ならびに鎮痛効果不十分および有害事象による中止率でも、オキシコドン CR 群はプラセボ群と比較して有意に低かった ($p=0.0136$ および $p=0.0190$)。さらに、用量調節期に組入れられた患者では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み, 最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み) の投与開始前から用量調節期終了時までの変化量は $-2.2 \sim -0.9$ であり、すべての項目で投与開始前と比較して用量調節期終了時のスコアは改善していた。これらの結果から、オキシコドン CR は慢性腰痛に対して鎮痛効果を示すと考える。

変形性関節症に関しては、慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験において、主要評価項目の維持期に鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合である疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は、変形性関節症で 76.2% (32/42 例) [60.5%, 87.9%], 慢性疼痛全般で 78.9% (75/95 例) [69.4%, 86.6%] であった。副次評価項目の BPI 疼痛重症度の全 4 項目 (平均の痛み, 最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み) では、投与開始時から維持期終了時までの変化量は、変形性関節症で $-3.5 \sim -1.3$, 慢性疼痛全般で $-2.9 \sim -1.4$ であり、変形性関節症と慢性疼痛全般は同程度の鎮痛効果が認められた。これらの結果から、オキシコドン CR は変形性関節症に対して鎮痛効果を示すと考える。

糖尿病性神経障害性疼痛に関しては、慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験において、維持期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は、糖尿病性神経障害性疼痛で 87.5% (7/8 例) [47.3%, 99.7%], BPI 疼痛重症度の全 4 項目の投与開始時からの維持期終了時までの変化量は、糖尿病性神経障害性疼痛で $-3.9 \sim -1.6$ であり、糖尿病性神経障害性疼痛と慢性疼痛全般は同程度の鎮痛効果が認められた。これらのことから、オキシコドン CR は糖尿病性神経障害性疼痛に対して鎮痛効果を示すと考える。

帯状疱疹後神経痛に関しては、慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験で、維持期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は、帯状疱疹後神経痛で 80.0% (20/25 例) [59.3%, 93.2%], BPI 疼痛重症度の全 4 項目の投与開始時からの維持期終了時までの変化量は、帯状疱疹後神経痛で $-2.0 \sim -1.4$ であり、帯状疱疹後神経痛と慢性疼痛全般は同程度の鎮痛効果が認められた。これらのことから、オキシコドン CR は帯状疱疹後神経痛に対して鎮痛効果を示すと考える。

慢性疼痛全般を対象とした V9433 試験では、上述のとおり、主要評価項目である維持期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 78.9% (75/95 例) [69.4%, 86.6%] と良好な鎮痛効果を示した。また、変形性関節症 (76.2%), 糖尿病性神経障害性疼痛 (87.5%), および帯状疱疹後神経痛 (80.0%) の間で大きな差はなく、さらに、これらは慢性腰痛患者を対象とした検証試験である V9431 試験のオキシコドン CR 群の二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合 (78.3%) とも大きな違いはなかったことから、疾患の間で鎮痛効果に差はないと考える。

V9432 試験では、V9431 試験から継続投与を希望した慢性腰痛患者を対象に 52 週間オキシコドン CR を投与した結果、最終評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、平均の痛み 2.4 ± 1.7 , 最大の痛み 3.6 ± 2.1 , 最小の痛み 1.5 ± 1.6 , 現在の痛み 2.2 ± 1.8 であり、先行試験である V9431 試験の用量調節期終了時 (疼痛コントロール達成時) の平均の痛み 2.6 ± 0.9 , 最大の痛み 4.1 ± 1.6 , 最小の痛み 1.5 ± 1.0 , 現在の痛み 2.5 ± 1.2 と比較して同程度であり、長期にわたり鎮痛効果は持続した。V9433 試験では、慢性疼痛全般患者を対象に 52 週間オキシコドン

CR を投与した結果、長期投与期の最終評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、平均の痛み 2.6 ± 1.8 、最大の痛み 3.7 ± 2.4 、最小の痛み 1.7 ± 1.5 、現在の痛み 2.4 ± 1.9 であり、用量調節期終了時 (疼痛コントロール達成時) の平均の痛み 3.0 ± 0.9 、最大の痛み 4.4 ± 1.7 、最小の痛み 2.0 ± 1.0 、現在の痛み 2.9 ± 1.4 と比較して同程度であり、長期にわたり鎮痛効果は持続した。BPI 疼痛重症度の疾患別では、変形性関節症および帯状疱疹後神経痛の全 4 項目、糖尿病性神経障害性疼痛の 3 項目、その他慢性疼痛の 2 項目において、用量調節期終了時 (疼痛コントロール達成時) と比較して長期投与期の最終評価時点のスコアは維持または改善した。用量調節期終了時と比較して長期投与期の最終評価時点のスコアが上回った糖尿病性神経障害性疼痛の 1 項目、およびその他慢性疼痛の 2 項目については、その変化量の大きさは $0.1 \sim 0.2$ と小さく、全般的に長期投与でも良好な鎮痛効果が認められた。

V9831 試験では、切替え治療期における疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 80.3% [68.2%, 89.4%] であった。オキシコドン CR が投与された V9431 と V9433 の 2 試験併合での二重盲検期または維持期移行後 2 週間の時点での疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 86.6% [80.3%, 91.5%] であり、これらの維持率は同程度であった。以上の結果から、慢性疼痛に対するオキシコドン TR の有効性はオキシコドン CR と同程度であり、このことは、既にオキシコドン CR の有効性が確認された V9431 試験および V9433 試験の結果をオキシコドン TR に外挿できることを示している。

以上のとおり、侵害受容性疼痛に分類される慢性腰痛および変形性関節症、ならびに、神経障害性疼痛に分類される糖尿病性神経障害性疼痛および帯状疱疹後神経痛の中等度から高度の疼痛に対して、鎮痛効果が認められ、さらに疾患によってその効果に違いは認められず、長期投与しても有効性が持続することが確認された。これらのことから、慢性疼痛に対するオキシコドン塩酸塩水和物の鎮痛効果が認められたと判断した。

癌性疼痛に対しては、WHO の 3 段階除痛ラダーを基本に鎮痛薬を選択する。第 1 段階の非オピオイド鎮痛薬 $\pm$ 鎮痛補助剤が有効でない場合に、第 2 段階として軽度から中等度の強さの痛みに用いるオピオイド鎮痛薬を追加する。オキシコドンは通常の用量では強オピオイドに分類されるが、低用量で用いる場合には弱オピオイドとして扱われ、この第 2 段階で低用量のオキシコドン塩酸塩が使用されることがある [4, 5]。また第 2 段階のオピオイド鎮痛薬が有効ではない場合に、第 3 段階の中等度から高度の強さの痛みに用いるオピオイド鎮痛薬としてもオキシコドン塩酸塩が使用される。

本邦の非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドラインでは、鎮痛薬の選択について明確な指針がないことから、上記の WHO の 3 段階除痛ラダーに準じることが妥当と考える。すなわち、鎮痛薬未使用の患者に本剤を投与することは適切ではなく、非オピオイド鎮痛薬または他のオピオイド鎮痛薬により疼痛コントロールが達成できなかった患者に対してのみ本剤が投与されるべきであると考えた。

以上のことから、効能・効果 (案) は妥当であると考ええる。

1.8.2 効能・効果に関連する使用上の注意 (案) および設定根拠

1.8.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意 (案)

効能・効果に関連する使用上の注意 (案) は、本剤の使用上の注意に慢性疼痛に関連する使用上の注意を追加した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>慢性疼痛に用いる場合

慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

下線部：本剤の添付文書 (第3版, 2020年2月改訂) からの変更箇所

1.8.2.2 設定根拠

慢性疼痛に対して本剤を含めたオピオイド鎮痛薬を使用する際には、適応となる患者を適切に選択する必要がある [6], 包括的な診断および適正使用を推進するために設定した。また、オピオイド鎮痛薬で慢性疼痛に効能・効果を有するフェンタニルやトラマドールなどの添付文書の記載に準じている。

1.8.3 用法・用量 (案) および設定根拠

1.8.3.1 用法・用量 (案)

今回申請する用法・用量 (案) は、以下に示すとおりとした。

○ 癌性疼痛に用いる場合

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日 10～80mg を2回に分割経口投与する。

なお、症状に応じて適宜増減する。

○ 慢性疼痛に用いる場合

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日 10～60mg を2回に分割経口投与する。

なお、症状に応じて適宜増減する。

下線部：本剤の添付文書 (第3版, 2020年2月改訂) からの変更箇所

1.8.3.2 設定根拠

国内評価試験の治験実施計画書で規定された用法・用量の概略を表 1.8.3-1 に示した。

国内評価試験では、すべての試験で初回投与量は 10 mg/日以上とし、最大投与量は V9431 試験のみ 80 mg/日と設定し、その他の試験では設定しなかった。

オピオイド鎮痛薬の臨床使用においては標準投与量がなく [7], 個々の患者の疼痛コントロールの状態や副作用の発現状況などに応じて治療用量を決定する。国内評価試験においても、患者の状況に応じて治験責任 (分担) 医師が用量を調節した。

V9431 試験では用量調節期終了時の 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 20 mg/日 [10, 80], V9432 試験の長期投与期の平均 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 19.78 mg/日 [8.9, 76.0] であり, V9431 試験の患者が継続試験である V9432 試験に移行しているため, 両試験の 1 日投与量に大きな違いは認められなかった. 一方, V9433 試験では, 用量調節期終了時の 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 40 mg/日 [10, 120], 長期投与期の平均 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 32.41 mg/日 [1.7, 140.0] であり, 個々の患者により治療用量が異なることが示唆された (表 1.8.3-2 参照).

V9831 試験では用量調節期終了時の 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 30 mg/日 [0, 120] であり, オキシコドン CR を用いた臨床試験における 1 日投与量と大きな違いはなかった. また, 用量調節期終了時の 1 日投与量にオキシコドン CR を用いた国内評価試験と V9831 試験との間で大きな違いがなかった.

上記, および 1.8.1 項をふまえ, 慢性疼痛に対するオキシコドン CR および本剤の有効性が認められ, それらは治療学的に同等であったと考える.

オキシコドン CR を用いた国内評価試験における因果関係を問わない有害事象の発現割合は, 93.4% (297/318 例) であり, 重篤な有害事象は 7.5% に, 投与中止に至った有害事象は 21.7% に認められた. 発現割合が 10% 以上の事象は, 便秘 (45.9%), 悪心 (44.7%), 傾眠 (35.2%), 鼻咽頭炎 (26.4%), 嘔吐 (17.6%) であり, 鼻咽頭炎を除きこれらの事象は投与初期の発現割合が高かった. 発現した事象の多くが軽度または中等度であった. 有害事象の発現割合は, 性別, 年齢, 平均 1 日投与量, 疾患による明らかな差は認められなかった. 長期投与で発現割合の高かった有害事象は, 短期投与で発現した有害事象と類似しており, 短期投与と比較して長期投与で発現割合が増加した有害事象は鼻咽頭炎であった. また, 重篤な有害事象および中止に至った有害事象で, 長期投与により特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった.

V9831 試験における因果関係を問わない有害事象の発現割合は, 80.2% (65/81 例) であり, 重篤な TEAE は 0%, 治験薬投与中止に至った有害事象は 17.3% に認められた. 発現割合が 10% 以上の事象は, 便秘 (43.2%), 悪心 (35.8%), 傾眠 (25.9%), 嘔吐 (14.8%) であり, 発現の傾向はオキシコドン CR を用いた国内評価試験でみられた傾向と同様であった.

以上のとおり, 臨床試験で設定された用法・用量の範囲では, 慢性疼痛に対する有効性が認められ, 安全性に大きな問題は認められなかった.

しかし, 国内外のガイドライン [8, 9] において, 慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の推奨用量の上限としてモルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日 (本剤 60 mg/日に相当) が推奨されていることから, 慢性疼痛に対する用量の上限を 60 mg/日と設定した.

以上のことから, 用法・用量 (案) は妥当であると考ええる.

表 1.8.3-1 国内評価試験で規定された用法・用量の概略

試験番号	投与間隔	初回用量	最大投与量	用量調節期	二重盲検期/維持期/切替え治療期	長期投与期
V9431	12時間ごとを目安に1日2回経口投与	非オピオイド鎮痛薬からの切替え : 10 mg/日	80 mg/日	用量調節	固定用量	---
V9433		オピオイド鎮痛薬からの切替え : 切替え表から算出した用量	上限なし	用量調節		
V9831				用量調節	固定用量	---
V9432		10 mg/日	上限なし	---	---	用量調節

---: 投与期の設定なし

表 1.8.3-2 国内評価試験における1日投与量

試験番号	投与開始時	中央値 [最小値, 最大値] (mg/日)		
		用量調節期終了時	維持期 ^a	長期投与期 ^a
V9431	10 [10, 40]	20 [10, 80]	---	---
V9433	10 [10, 60]	40 [10, 120]	20.29 [9.8, 123.4]	32.41 [1.7, 140]
V9432	10 ^b	---	---	19.78 [8.9, 76.0]
V9831	10 [10, 60]	30 [0, 120]	---	---

a 期間内における平均1日投与量 (総投与量/総投与日数).

b 初回用量を一律10 mg/日と規定していた.

1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意 (案) および設定根拠

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

1. 初回投与

本剤の投与開始前のオピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して、1日投与量を決め、2分割して12時間ごとに投与すること。

(1) 癌性疼痛に用いる場合

- 1) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として10~20mgを1日投与量とすることが望ましい。
- 2) モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい。

(2) 慢性疼痛に用いる場合

- 1) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、オキシコドン塩酸塩として10mgを初回1日投与量とすることが望ましい。
- 2) オピオイド鎮痛薬を使用している患者には、下記換算表を目安に適切な初回1日投与量を設定すること。なお、初回1日投与量として60mgを超える使用経験はない。

換算表 [慢性疼痛における切替え]

オキシコンチン TR 錠 1日投与量	10mg	20mg	40mg	60mg
	↑	↑	↑	↑
経口モルヒネ製剤 (mg/日)	<30	30~59	60~89	≥90
経口コデイン製剤 (mg/日)	<200	200~399	400~599	≥600
フェンタニル貼付剤 (定常状態におけ	12.5	25, 37.5	50, 62.5	≥75

る推定平均吸収速度：μg/hr) [定常状態における推定平均吸収量： mg/日]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[≥1.8]
ブプレノルフィン貼付剤 (mg/日)	5	10, 20	—	—
経口トラマドール製剤 (mg/日)	<150	≥150	—	—
トラマドール/アセト アミノフェン配合錠※ (錠/日)	<4	≥4	—	—

※：1錠中トラマドール塩酸塩 37.5mg 及びアセトアミノフェン 325mg を含有

(3) 癌性疼痛、慢性疼痛に用いる場合共通

経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

下線部：本剤の添付文書（第3版，2020年2月改訂）からの変更箇所

国内評価試験での初回投与量は、非オピオイド鎮痛薬で治療していた患者では、患者の安全性を考慮し 10 mg/日と規定していたため（表 1.8.3-1 参照）、慢性疼痛に用いる場合は「オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、オキシコドン塩酸塩として 10 mg を初回 1 日投与量とすることが望ましい。」と設定した。

一方、国内評価試験でのオピオイド鎮痛薬からの切替え時には表 1.8.4-1 を設定根拠として、表 1.8.4-2 に示した換算表を用いて初回投与量を決定した。オキシコドンへの換算量として、10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, および 80 mg を設定したが、このうち臨床試験では初回投与量として 80 mg は投与されておらず、その安全性の評価ができなかったこと、慢性疼痛に対する用量の上限を 60 mg/日と設定した（M1.8.3.2 参照）ことから、添付文書（案）では初回投与量の最高用量を 60 mg と設定した。

経皮フェンタニル貼付剤から本剤に変更する場合は、慢性疼痛でも癌性疼痛と同様に注意喚起することが適切と判断し、設定した。

表 1.8.4-1 オピオイド鎮痛薬からオキシコドンへの換算用量の設定根拠

オピオイド鎮痛薬の種類	設定根拠
経口モルヒネ製剤	オキシコドン：経口モルヒネの換算比を 2：3 とした [10, 11].
経口コデイン製剤	オキシコドン：経口コデインの換算比を 1：10 とした [11].
フェンタニル貼付剤	数種類のフェンタニル貼付剤の添付文書の換算比のうち、オキシコドンへの換算用量が最も低いフェントス®テープの換算表 [12] を参考とした。さらに、フェンタニル貼付剤の添付文書には「本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛薬に変更する場合は、（中略）他のオピオイド鎮痛薬の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること」とあることから、参考とした換算表からさらに 50%減を換算比とした。
ブプレノルフィン貼付剤	米国のブプレノルフィン貼付剤の添付文書 [13] によると、経口モルヒネ：ブプレノルフィン貼付剤の換算比は 30～80 mg/日：10 mg/貼付剤（10 μg/hour）であった。この換算比を逆換算（ブプレノルフィン貼付剤→経口モルヒネ）し、モルヒネ換算量が低くなる用量であるブプレノルフィン：

オピオイド鎮痛薬の種類	設定根拠
	経口モルヒネを 10 mg/貼付剤：30 mg/日を、さらに経口モルヒネ：オキシコドン換算比 3：2 を用いて、ブプレノルフィン貼付剤：オキシコドンの換算用量を 10 mg/貼付剤：20 mg/日と設定し、この換算比を採用することとした。ただし、ブプレノルフィンは弱オピオイド鎮痛薬に位置づけられることから、ブプレノルフィン貼付剤の高用量 (20 mg/貼付剤) であってもオキシコドンが弱オピオイドとして位置づけられる最高用量の 20 mg/日に換算することが妥当である判断した。
経口トラマドール製剤	経口トラマドール：経口モルヒネの換算比 5：1、経口モルヒネ：オキシコドンの換算比 3：2、の 2 つの換算比から経口トラマドール：オキシコドンの換算比を 15：2 とした。ただし、トラマドールは弱オピオイド鎮痛薬に位置づけられることから、ブプレノルフィンと同様に、オキシコドンへの換算用量は 20 mg/日を最大換算用量とすることが妥当であると判断した。なお、トラマドールとアセトアミノフェンとの配合剤 (トラマドール塩酸塩 37.5 mg およびアセトアミノフェン 325 mg を含有) の場合は、3 錠/日までではオキシコドン 10 mg/日に相当し、4 錠/日以上は 20 mg/日に相当する。

表 1.8.4-2 国内評価試験で用いたオピオイド鎮痛薬からオキシコドンへの換算表

オキシコドン 1 日用量 (mg/日)	経口モルヒネ製剤 1 日用量 (mg/日)	経口コデイン製剤 1 日用量 (mg/日)	フェンタニル 貼付剤 1 時間放出量 (μ g/hr)	ブプレノルフィン 貼付剤 貼付用量 (mg/貼付)	経口トラマドール 製剤 (mg/日)
10 mg	< 30 mg	< 200 mg	12.5 μ g/hr	5 mg	< 150 mg
20 mg	≥ 30 mg, < 60 mg	≥ 200 mg, < 400 mg	25 μ g/hr, 37.5 μ g/hr	10 mg, 20 mg	≥ 150 mg
40 mg	≥ 60 mg, < 90 mg	≥ 400 mg, < 600 mg	50 μ g/hr, 62.5 μ g/hr	—	—
60 mg	≥ 90 mg, < 120 mg	≥ 600 mg, < 800 mg	75 μ g/hr, 87.5 μ g/hr	—	—
80 mg	120 mg	800 mg	100 μ g/hr	—	—

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

2. 疼痛増強時

癌性疼痛において、本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにオキシコドン塩酸塩等の速放性製剤の追加投与 (レスキュー薬の投与) を行い鎮痛を図ること。

慢性疼痛においては、突発性の疼痛に対してオピオイド鎮痛薬の追加投与 (レスキュー薬の投与) は行わないこと。

下線部：本剤の添付文書 (第 3 版, 2020 年 2 月改訂) からの変更箇所

非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドラインでは、突出痛に対してオピオイド鎮痛薬の速放製剤の投与は推奨されておらず、オピオイド鎮痛薬の徐放性製剤の使用も適切ではないとされている [14]。このことから、慢性疼痛での突発性の疼痛に対しては、オピオイド鎮痛薬の追加投与は行わないこととした。

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

3. 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5mg から 10mg への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25～50% 増とする。ただし、慢性疼痛において 1 日投与量として 60mg を超える用量への増量を行う場合には、その必要性について特に慎重に検討すること。

4. 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

下線部：本剤の添付文書（第 3 版，2020 年 2 月改訂）からの変更箇所

増量幅は癌性疼痛に準じて設定した。また、国内外のガイドライン [8, 9] において、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の推奨用量の上限としてモルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日（本剤 60 mg/日に相当）が推奨されていることから、慢性疼痛に対する用量の上限を 60 mg/日と設定した（M1.8.3.2 参照）。しかし、至適用量は患者ごとに異なるとされており [8]、個々の患者の疼痛コントロールの状態や副作用の発現状況などに応じて治療用量を決定する薬剤である。そのため、上限を超えて増量を行う場合には、慎重に必要性を検討することを注意喚起することが適切と判断し、設定した。このことを踏まえ、慢性疼痛に用いる場合には、増量時にも初回投与と同様に、1 日投与量に関して注意喚起することが適切と判断し、設定した。

減量は、癌性疼痛に準じて設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

5. 投与の継続

慢性疼痛において、本剤投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認した上で、投与の継続の必要性について検討し、漫然と投与を継続しないこと。

下線部：本剤の添付文書（第 3 版，2020 年 2 月改訂）からの変更箇所

非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドラインでは、個々の患者におけるオピオイド治療の必要性、効果と副作用の判定を定期的に行う必要がある、とされている [15]。さらに、慢性疼痛患者に対しては、本剤の投与が長期にわたることがあると考えられるため、本剤を漫然と投与することがないよう、注意喚起が必要と考える。また、他のオピオイド鎮痛薬の添付文書でも設定されていることから、本剤でも同様に設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

6. 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

癌性疼痛に準じて設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

7. 食事の影響により本剤の C_{max} 及び AUC が上昇することから、食後に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。また、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与すること。[「薬物動態」の項参照]

癌性疼痛に準じて設定した。

1.8.5 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し、本剤及びオキシコンチン錠の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した。なお、慢性疼痛の効能追加にあたり、本剤の添付文書 第 3 版 (効能・効果：中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛) の使用上の注意から変更した部分を下線で示した。

表 1.8.5-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 1. 重篤な呼吸抑制のある患者, 重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2. 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し, 気道分泌を妨げる。〕 3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 4. 痙攣状態 (てんかん重積症, 破傷風, ストリキニーネ中毒) にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 5. 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 6. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8. 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌 (O157 等) や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では, 症状の悪化, 治療期間の延長を来すおそれがある。〕 9. ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後 1 週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕	1.~8.: 本剤の添付文書 (第 3 版) に基づき記載した。なお, 慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で禁忌に該当する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕	本剤の添付文書 (第 3 版) に基づき記載した。なお, 慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で原則禁忌に該当する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
<効能・効果に関連する使用上の注意> <u>慢性疼痛に用いる場合</u> <u>慢性疼痛の原因となる器質的病変, 心理的・社会的要因, 依存リスクを含めた包括的な診断を行い, 本剤の投与の適否を慎重に判断すること。</u>	M 1.8.2 参照。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠																																								
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 初回投与 本剤の投与開始前のオピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して、1 日投与量を決め、2 分割して 12 時間ごとに投与すること。 (1) 癌性疼痛に用いる場合 1) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として 10～20mg を 1 日投与量とすることが望ましい。 2) モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ製剤 1 日投与量の 2/3 量を 1 日投与量の目安とすることが望ましい。 (2) 慢性疼痛に用いる場合 1) オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、オキシコドン塩酸塩として 10mg を初回 1 日投与量とすることが望ましい。 2) オピオイド鎮痛薬を使用している患者には、下記換算表を目安に適切な初回 1 日投与量を設定すること。なお、初回 1 日投与量として 60mg を超える使用経験はない。	M 1.8.4 参照.																																								
換算表〔慢性疼痛における切替え〕 <table><tr><th>オキシコンチン TR 錠 1 日投与量</th><th>10mg</th><th>20mg</th><th>40mg</th><th>60mg</th></tr><tr><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td></tr><tr><td>経口モルヒネ製剤 (mg/日)</td><td><30</td><td>30～59</td><td>60～89</td><td>≥90</td></tr><tr><td>経口コデイン製剤 (mg/日)</td><td><200</td><td>200～399</td><td>400～599</td><td>≥600</td></tr><tr><td>フェンタニル貼付剤 (定常状態における推定平均吸収速度：μg/hr) [定常状態における推定平均吸収量：mg/日]</td><td>12.5 [0.3]</td><td>25, 37.5 [0.6]</td><td>50, 62.5 [1.2]</td><td>≥75 [≥1.8]</td></tr><tr><td>ブプレノルフィン貼付剤 (mg/日)</td><td>5</td><td>10, 20</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>経口トラマドール製剤 (mg/日)</td><td><150</td><td>≥150</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>トラマドール/アセトアミノフェン配合錠※ (錠/日)</td><td><4</td><td>≥4</td><td>—</td><td>—</td></tr></table> ※：1 錠中トラマドール塩酸塩 37.5mg 及びアセトアミノフェン 325mg を含有		オキシコンチン TR 錠 1 日投与量	10mg	20mg	40mg	60mg		↑	↑	↑	↑	経口モルヒネ製剤 (mg/日)	<30	30～59	60～89	≥90	経口コデイン製剤 (mg/日)	<200	200～399	400～599	≥600	フェンタニル貼付剤 (定常状態における推定平均吸収速度：μg/hr) [定常状態における推定平均吸収量：mg/日]	12.5 [0.3]	25, 37.5 [0.6]	50, 62.5 [1.2]	≥75 [≥1.8]	ブプレノルフィン貼付剤 (mg/日)	5	10, 20	—	—	経口トラマドール製剤 (mg/日)	<150	≥150	—	—	トラマドール/アセトアミノフェン配合錠※ (錠/日)	<4	≥4	—	—
オキシコンチン TR 錠 1 日投与量	10mg	20mg	40mg	60mg																																					
	↑	↑	↑	↑																																					
経口モルヒネ製剤 (mg/日)	<30	30～59	60～89	≥90																																					
経口コデイン製剤 (mg/日)	<200	200～399	400～599	≥600																																					
フェンタニル貼付剤 (定常状態における推定平均吸収速度：μg/hr) [定常状態における推定平均吸収量：mg/日]	12.5 [0.3]	25, 37.5 [0.6]	50, 62.5 [1.2]	≥75 [≥1.8]																																					
ブプレノルフィン貼付剤 (mg/日)	5	10, 20	—	—																																					
経口トラマドール製剤 (mg/日)	<150	≥150	—	—																																					
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠※ (錠/日)	<4	≥4	—	—																																					

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
(3) <u>癌性疼痛、慢性疼痛に用いる場合共通</u> 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50% に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 2. 疼痛増強時 <u>癌性疼痛において、本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにオキシドン塩酸塩等の速放性製剤の追加投与（レスキュー薬の投与）を行い鎮痛を図ること。</u> <u>慢性疼痛においては、突発性の疼痛に対してオピオイド鎮痛薬の追加投与（レスキュー薬の投与）は行わないこと。</u>	

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
3. 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5mg から 10mg への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25～50%増とする。<u>ただし、慢性疼痛において 1 日投与量として 60mg を超える用量への増量を行う場合には、その必要性について特に慎重に検討すること。</u> 4. 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 5. 投与の継続 <u>慢性疼痛において、本剤投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認した上で、投与の継続の必要性について検討し、漫然と投与を継続しないこと。</u> 6. 投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 7. 食事の影響により本剤の C_{max} 及び AUC が上昇することから、食後に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。また、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与すること。[「薬物動態」の項参照]	
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 (2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕 (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こしたときアシ	(1)～(17)： 本剤の添付文書（第 3 版）に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で慎重投与に該当する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
ドーシスを増悪させるおそれがある。] (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕 (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (9) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 (10) 薬物、アルコール等による精神障害のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕 (11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 (14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 (16) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕 (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕	
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないよう患者に指導すること。 (2) 本剤は乱用防止を目的とした製剤であり、水を含むとゲル化するため、舐めたり、ぬらしたりせず、口に入れた後は速やかに十分な水でそのまま飲み込むよう患者に指導すること。嚥下が困難な患者及び消化管狭窄を伴う疾患を有する患者では、嚥下障害及び消化管閉塞のリスクが高まるため、本剤以外の鎮痛薬を使用することを考慮し、やむを得ず本剤を使用する際には、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。 (3) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕 (4) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注	(1)～(7)： 本剤の添付文書（第3版）に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で各項に関連した新たな安全性上の懸念は認められなかった。 (8)： 慢性疼痛のガイドラインに記載があり、疼痛治療にあたっての基本的事項として記載した。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠																		
意すること。 (5) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (7) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[「適用上の注意」の項参照] (8) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。																			
3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。[「薬物動態」の項参照] (1) 併用禁忌 (併用しないこと) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ</td><td>本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。[「禁忌」の項参照]</td><td>μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。</td></tr></table> (2) 併用注意 (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール</td><td>臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。</td><td>機序は不明</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。</td><td>相加的に抗コリン作用を増強させる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。[「禁忌」の項参照]	μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明	抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。	本剤の添付文書 (第 3 版) に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で相互作用に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。[「禁忌」の項参照]	μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。																	
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明																	
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。																	

使用上の注意 (案) の記載内容			設定根拠
ブプレノルフィン、 ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、 ペンタゾシン等は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。	
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ポリコナゾール、 イトラコナゾール、フルコナゾール、 リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。	
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、 カルバマゼピン、 フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。なお、これらの薬剤の中止後に、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。	
4. 副作用 <癌性疼痛> オキシコンチン錠の承認時における安全性評価対象例 302 例中、副作用は 231 例 (76.5%) に認められた。主なものは眠気 160 例 (53.0%)、便秘 116 例 (38.4%)、嘔気 116 例 (38.4%)、嘔吐 56 例 (18.5%)、食欲不振 12 例 (4.0%)、眩暈 10 例 (3.3%)、そう痒感 10 例 (3.3%) 等であった。 オキシコンチン錠の再審査終了時における安全性評価対象例 1189 例中、副作用は 446 例 (37.51%) に認められた。主なものは、便秘 256 例 (21.53%)、悪心 158 例 (13.29%)、傾眠 71 例 (5.97%)、嘔吐 63 例 (5.30%) であった。 <慢性疼痛> <u>本剤の承認時における安全性評価対象例 399 例中、副作用は 339 例 (85.0%) に認められた。主なものは便秘 181 例 (45.4%)、悪心 161 例 (40.4%)、傾眠 129 例 (32.3%)、嘔吐 60 例 (15.0%)、浮動性めまい 31 例 (7.8%)、倦怠感 22 例 (5.5%)、そう痒症 21 例 (5.3%)、食欲減退 20 例 (5.0%) 等であった。</u> (副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)			オキシコンチン錠及び本剤の国内臨床試験、製造販売後調査で認められた副作用の概要について記載した (表 1.8.5-2 参照) 。
(1) 重大な副作用			

使用上の注意(案)の記載内容				設定根拠
1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明※): ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 依存性(頻度不明※): 連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 3) 呼吸抑制(0.1~1%未満): 呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が拮抗する。 4) 錯乱(頻度不明※)、譫妄(0.1~1%未満): 錯乱、譫妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫(頻度不明※): 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6) 麻痺性イレウス(0.1~1%未満)、中毒性巨大結腸(頻度不明※): 麻痺性イレウスがあらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害(0.1~1%未満): AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				1), 3)~7): 本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で副作用に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
(2) その他の副作用				オキシコンチン錠及び本剤の国内臨床試験、製造販売後調査で認められた副作用に基づき報告件数、因
種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明※	
過敏症 ^{※1}		発疹	蕁麻疹	
循環器		低血圧	不整脈、血圧変動、起立性低血圧、失神	

使用上の注意 (案) の記載内容				設定根拠
精神神経系	眠気、傾眠	眩暈、発汗、幻覚、意識障害、しびれ、筋れん縮、頭痛、頭重感、焦燥、不安、異夢、悪夢、視調節障害、不眠、抑うつ、感情不安定、振戦、筋緊張亢進、健忘、構語障害	興奮、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、多幸感、思考異常	果関係等を評価し、記載した。
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、胃不快感、口渴、腹痛、鼓腸、味覚異常	おくび、嚥下障害	
その他		そう痒感、発熱、脱力感、倦怠感、胸部圧迫感、血管拡張(顔面潮紅、熱感)、排尿障害、尿閉、脱水、呼吸困難、悪寒、勃起障害、浮腫	頭蓋内圧の亢進、無月経、性欲減退、皮膚乾燥	
注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※：自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明				
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。なお、薬物動態において高齢者と非高齢者成人には差がなかった。[「薬物動態」の項参照]				本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で高齢者に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験(マウス)で催奇形作用が報告されている。] (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]				(1)～(4)： 本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で妊婦、産婦、授乳婦に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
7. 小児等への投与 新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。				新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないため、本剤の添付文書(第3版)に基づき記載し

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
	た。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験においても小児等への使用経験はなかった。
8. 過量投与 徴候、症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮腫、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 (2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	(1)～(3)： 本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で過量投与に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
9. 適用上の注意 患者等に対する指導 (1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (2) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。) (3) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。	(1)～(3)： 本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で当該項目に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 1.8.5-2 慢性疼痛患者を対象とした国内評価試験でみられた副作用の発現割合 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験, V9831 試験)

基本語 (PT)	V9431 試験			長期併合 ^a N=205 n (%)	3 試験併合 ^b N=318 n (%)	V9831 試験 N=81 n (%)	4 試験併合 ^c N=399 n (%)
	オキシドン CR N=62 n (%)	プラセボ N=68 n (%)	用量調節期 N=188 n (%)				
発現例数	31 (50.0)	21 (30.9)	145 (77.1)	162 (79.0)	278 (87.4)	61 (75.3)	339 (85.0)
便秘	3 (4.8)	0	70 (37.2)	77 (37.6)	146 (45.9)	35 (43.2)	181 (45.4)
悪心	2 (3.2)	3 (4.4)	75 (39.9)	64 (31.2)	132 (41.5)	29 (35.8)	161 (40.4)
傾眠	8 (12.9)	0	53 (28.2)	58 (28.3)	109 (34.3)	20 (24.7)	129 (32.3)
嘔吐	3 (4.8)	1 (1.5)	27 (14.4)	21 (10.2)	48 (15.1)	12 (14.8)	60 (15.0)
浮動性めまい	2 (3.2)	2 (2.9)	12 (6.4)	14 (6.8)	27 (8.5)	4 (4.9)	31 (7.8)
倦怠感	4 (6.5)	2 (2.9)	8 (4.3)	8 (3.9)	20 (6.3)	2 (2.5)	22 (5.5)
そう痒症	0	0	8 (4.3)	9 (4.4)	17 (5.3)	4 (4.9)	21 (5.3)
食欲減退	3 (4.8)	0	7 (3.7)	8 (3.9)	18 (5.7)	2 (2.5)	20 (5.0)
頭痛	0	1 (1.5)	5 (2.7)	7 (3.4)	12 (3.8)	2 (2.5)	14 (3.5)
不眠症	2 (3.2)	2 (2.9)	1 (0.5)	8 (3.9)	11 (3.5)	1 (1.2)	12 (3.0)
薬剤離脱症候群	2 (3.2)	2 (2.9)	1 (0.5)	8 (3.9)	11 (3.5)	0	11 (2.8)
口渇	0	0	5 (2.7)	3 (1.5)	8 (2.5)	3 (3.7)	11 (2.8)
回転性めまい	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (0.5)	7 (3.4)	9 (2.8)	0	9 (2.3)
腹部不快感	0	1 (1.5)	4 (2.1)	2 (1.0)	6 (1.9)	2 (2.5)	8 (2.0)
下痢	2 (3.2)	2 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.5)	7 (2.2)	1 (1.2)	8 (2.0)
異常感	0	0	5 (2.7)	3 (1.5)	8 (2.5)	0	8 (2.0)
排尿困難	0	0	6 (3.2)	0	6 (1.9)	1 (1.2)	7 (1.8)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.5)	5 (2.4)	6 (1.9)	1 (1.2)	7 (1.8)
多汗症	0	0	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.6)	1 (1.2)	6 (1.5)
腹部膨満	2 (3.2)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	5 (1.6)	0	5 (1.3)
不安	1 (1.6)	1 (1.5)	0	4 (2.0)	5 (1.6)	0	5 (1.3)
湿疹	0	0	2 (1.1)	2 (1.0)	4 (1.3)	1 (1.2)	5 (1.3)
易刺激性	0	0	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.6)	0	5 (1.3)
浮腫	0	0	3 (1.6)	2 (1.0)	5 (1.6)	0	5 (1.3)
上腹部痛	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	2 (2.5)	4 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0	3 (1.6)	2 (1.0)	4 (1.3)	0	4 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0	2 (1.1)	2 (1.0)	4 (1.3)	0	4 (1.0)
腹痛	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	1 (1.2)	3 (0.8)
血圧上昇	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
悪寒	0	0	0	3 (1.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
高血圧	1 (1.6)	1 (1.5)	0	1 (0.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)

基本語 (PT)	V9431 試験			長期併合 ^a N=205 n (%)	3 試験併合 ^b N=318 n (%)	V9831 試験 N=81 n (%)	4 試験併合 ^c N=399 n (%)
	オキシコドン CR	プラセボ	用量調節期				
	N=62 n (%)	N=68 n (%)	N=188 n (%)				
筋痙縮	1 (1.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
発疹	0	0	0	3 (1.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
振戦	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
健忘	0	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)
無力症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
慢性胃炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
薬疹	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
消化不良	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
呼吸困難	0	1 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
転倒	0	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)
胃腸障害	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
頭部不快感	1 (1.6)	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)
肝機能異常	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (0.5)
精神的機能障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)
上咽頭炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
鼻漏	1 (1.6)	1 (1.5)	0	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
尿閉	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
体重減少	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
耳不快感	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
ほてり	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
自律神経ニューロパシー	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
脱毛症	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
関節痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
自律神経失調	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血圧低下	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
白内障	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胸痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感音性難聴	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
うつ病	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
糖尿病	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
				1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

オキシコンチン TR 錠

基本語 (PT)	V9431 試験			長期併合 ^a N=205 n (%)	3 試験併合 ^b N=318 n (%)	V9831 試験 N=81 n (%)	4 試験併合 ^c N=399 n (%)
	オキシコドン CR	プラセボ	用量調節期				
	N=62 n (%)	N=68 n (%)	N=188 n (%)				
失見当識	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
体位性めまい	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
構語障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
味覚異常	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鼻出血	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
眼痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
恐怖	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
酩酊感	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
歩行障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃腸炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
緑内障	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肝臓血管腫	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
尿中血陽性	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
咯血	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
痔核	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
幻覚	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
幻聴	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
腸管穿孔	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
月経障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
尿意切迫	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
中期不眠症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
筋力低下	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鼻閉	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
神経因性膀胱	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
食道痙攣	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
四肢痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

基本語 (PT)	V9431 試験			長期併合 ^a N=205 n (%)	3 試験併合 ^b N=318 n (%)	V9831 試験 N=81 n (%)	4 試験併合 ^c N=399 n (%)
	オキシコドン CR	プラセボ	用量調節期				
	N=62 n (%)	N=68 n (%)	N=188 n (%)				
丘疹	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
発熱	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
呼吸数減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鎮静	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
口内炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
頻脈	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
耳鳴	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
白血球数減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (1.2)	1 (0.3)
離脱症候群	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
末梢腫脹	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
罪責感	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
平衡障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感情不安定	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
突発性難聴	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
勃起不全	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
膀胱機能障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
身体症状症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
喘息	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
冷感	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
潮紅	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
皮下出血	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0

a V9432 試験および V9433 試験で新規発現した有害事象。

b 3 試験 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験) でオキシコドン CR 投与中に発現した有害事象。

c 4 試験 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験, V9831 試験) でオキシコドン CR またはオキシコドン TR 投与中に発現した有害事象。

[出典: J_SAR_OTR_CTD_TAB2_02_2_ADD]

1.8.6 参考文献

1. Zelman DC et al. Identification of cut-points for mild, moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy: Pain 2005; 115: 29-36.
2. EMEA. Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. 24 January 2007.
3. Palos GR, Mendoza TR, Mobley GM, Cantor SB, Cleeland CS. Asking the community about cutpoints used to describe mild, moderate, and severe pain. J Pain. 2006 Jan;7(1):49-56.
4. 国立がんセンター中東病院薬剤部編. オピオイドによるがん疼痛緩和. エルゼビア・ジャパン 2006. p.68-71.
5. Fallon M et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Jul; 29 (Suppl 4): iv166-91.
6. 日本ペインクリニック学会, 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン改訂第2版, 東京: 真興交易, 2017. p.31-4.
7. 世界保健機関編. がんの痛みからの解放 -WHO 方式癌疼痛治療法, 第2版, 東京: 金原出版, 1996.
8. 日本ペインクリニック学会. 作成ワーキンググループ編. 非がん慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン 改訂第2版. 真興交易(株)医書出版部; 2017.
9. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. JAMA. 2016; 315 (15):1624-1645.
10. オキシコンチン TR 錠添付文書 第2版.
11. 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 金原出版株式会社 2014. p.50-1.
12. フェントステープ添付文書 第11版.
13. Butrans prescribing information, 2018.
14. 日本ペインクリニック学会. 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン第2版, 東京: 真興交易, 2017. p.44-5.
15. 日本ペインクリニック学会. 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン第2版, 東京: 真興交易, 2017. p.64-5.

日本標準商品分類番号	871319
承認番号	
販売開始	

貯 法：室温保存
有効期間：1年

α_2 作動薬／炭酸脱水酵素阻害薬配合剤
緑内障・高眼圧症治療剤
ブリモニジン酒石酸塩・プリンゾラミド配合懸濁性点眼液
処方箋医薬品⁽¹⁾

アイラミド[®]配合懸濁性点眼液

AILAMIDE[®] COMBINATION OPHTHALMIC SUSPENSION

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児
[9.7.2参照]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者[9.2.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイラミド配合懸濁性点眼液
有効成分	1mL中 ブリモニジン酒石酸塩1mg プリンゾラミド10mg
添加剤	チロキサール、濃グリセリン、ホウ酸、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	アイラミド配合懸濁性点眼液
性状	振り混ぜるとき、白色～微黄白色の無菌水性懸濁点眼液
pH	6.3～6.8
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9～1.2

4. 効能又は効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：
緑内障、高眼圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

単剤での治療を優先すること。

6. 用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 全身的に吸収される可能性があり、 α_2 -作動剤又はスルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。
- 8.2 眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。

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 脳血管障害、起立性低血圧のある患者

血圧低下により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 心血管系疾患のある患者

血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 角膜障害(角膜内皮細胞の減少等)のある患者

角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。

9.1.4 急性閉塞隅角緑内障の患者

薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。プリンゾラミド及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがある。[2.3参照]

9.3 肝機能障害患者

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。プリンゾラミドでは、動物実験(ラット：経口投与)で胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ブリモニジン酒石酸塩は、動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中に移行することが報告されている¹⁾。また、プリンゾラミドは、動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。外国での市販後において、ブリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。[2.2参照]

9.7.3 外国での臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合、2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている²⁾。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	降圧作用を増強する可能性がある。	相加的に降圧作用が増強されることが考えられる。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 オピオイド系鎮痛剤 鎮静剤 麻酔剤 等 アルコール	鎮静作用を増強する可能性がある。	相加的に鎮静作用が増強されることが考えられる。
モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧変動に影響する可能性がある。	ノルアドレナリンの代謝及び再取り込みに影響すると考えられる。
炭酸脱水酵素阻害剤(全身投与): アセタゾラミド等	相加的な作用を示す可能性がある。	相加的に作用が増強される可能性がある。
アスピリン(大量投与)	ブリンゾラミドとアスピリンの双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液のpHを低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症				接触皮膚炎、丘疹、発疹、紅斑、蕁麻疹
眼	霧視 眼刺激、点状角膜炎	アレ르기性結膜炎 ^{注)} 、眼の異常感、眼の異物感、眼乾燥、眼脂、眼瞼炎、結膜炎、結膜充血、結膜浮腫、硝子体浮遊物	アレ르기性結膜炎 ^{注)} 、眼の異常感、眼の異物感、眼乾燥、眼脂、眼瞼炎、結膜炎、結膜充血、結膜浮腫、硝子体浮遊物	眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、眼瞼障害、アレ르기性眼瞼炎 ^{注)} 、眼瞼辺縁痂皮、マイボーム腺梗塞、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、角結膜炎、乾性角結膜炎、角膜炎、角膜上皮障害(角膜びらん等)、角膜浮腫、角膜混濁、麦粒腫、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、眼そう痒症、不快感、眼痛、灼熱感、羞明、眼精疲労、流涙増加、視覚障害、視野欠損、視力低下、複視、縮瞳、べとつき感
循環器				低血圧、高血圧、動悸、頻脈、徐脈
呼吸器				鼻刺激感、鼻乾燥、鼻炎、鼻出血、副鼻腔炎、咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
精神神経系				浮動性めまい、回転性めまい、耳鳴、頭痛、失神、うつ病、傾眠、不眠症
消化器		味覚異常		口内乾燥、口渇、悪心、胃腸障害、下痢、消化不良、嘔気
感染症				インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染
その他			視野検査異常	脱毛、皮膚炎、胸痛、腎疼痛、疣贅、貧血、無力症、疲労、気分不良、緊張亢進、感覚鈍麻、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、高コレステロール血症、赤血球数の減少

注) プリモニジン酒石酸塩の長期投与において、アレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも10分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人(各6例)に本剤、0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又は1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液をそれぞれ両眼に1滴ずつ単回点眼した。本剤を点眼したときの血漿中プリモニジン濃度は点眼後0.5時間(中央値)で最高濃度 17.0 ± 8.7 pg/mL(平均値 $\pm$ 標準偏差)を示し、消失半減期は平均2.0時間であった。最高濃度は0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液と比較してやや低値であった。また、本剤を点眼したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、緩やかに上昇し、点眼後24時間から96時間(最終採血時点)までほぼ同程度で推移した。最高濃度は 0.0219 ± 0.0134 μ g/mL(平均値 $\pm$ 標準偏差)であり、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液を点眼したときと同程度であった³⁾。

16.3 分布

有色ウサギの片眼に本剤を30 μ L単回点眼したときの房水中プリモニジン及びブリンゾラミド濃度は、各単剤(0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液又は1%ブリンゾラミド懸濁性点眼液)を同様に点眼したときと同程度であった⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験(0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液対照試験)

観察期として0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を4週間投与した後(治療期開始日)の眼圧値が18.0mmHg以上の原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象に、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を対照とした無作為化単遮蔽(評価者遮蔽)並行群間比較試験において、本剤又は対照薬を両眼に1回1滴、1日2回4週間点眼した。その結果、主要評価項目である治療期4週における眼圧変化値(2時間値)は表1のとおりであり、本剤群の対照薬群に対する優越性が示された⁵⁾。

表1 治療期4週における眼圧変化値(2時間値)(FAS)

薬剤 (例数)	眼圧 変化値 (mmHg)	群間差の点推定値 (mmHg) [95%両側信頼区間]	検定結果
本剤群(173)	-2.9±2.0	-0.6 [-1.0, -0.1]	P=0.0109
0.1%ブリモニジン 酒石酸塩点眼液群(177)	-2.4±2.0		

眼圧変化値：平均値±標準偏差

t検定 有意水準：両側5%

本剤群の副作用は178例中23例(12.9%)に認められ、主な副作用は、霧視12例(6.7%)、眼刺激5例(2.8%)、味覚障害4例(2.2%)、結膜充血2例(1.1%)、眼の異常感2例(1.1%)、結膜炎2例(1.1%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験(1%プリンゾラミド懸濁性点眼液対照試験)

観察期として1%プリンゾラミド懸濁性点眼液を4週間投与した後(治療期開始日)の眼圧値が18.0mmHg以上の原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者を対象に、1%プリンゾラミド懸濁性点眼液を対照とした無作為化単遮蔽(評価者遮蔽)並行群間比較試験において、本剤又は対照薬を両眼に1回1滴、1日2回4週間点眼した。その結果、主要評価項目である治療期4週における眼圧変化値(2時間値)は表2のとおりであり、本剤群の対照薬群に対する優越性が示された⁶⁾。

表2 治療期4週における眼圧変化値(2時間値)(FAS)

薬剤 (例数)	眼圧 変化値 (mmHg)	群間差の点推定値 (mmHg) [95%両側信頼区間]	検定結果
本剤群(181)	-3.7±2.1	-2.0 [-2.4, -1.5]	P<0.0001
1%プリンゾラミド 懸濁性点眼液群(176)	-1.7±1.9		

眼圧変化値：平均値±標準偏差

t検定 有意水準：両側5%

本剤群の副作用は182例中16例(8.8%)に認められ、主な副作用は、霧視6例(3.3%)、点状角膜炎5例(2.7%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ブリモニジン酒石酸塩

ブリモニジンは、アドレナリン α_2 -受容体に作用し、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進により眼圧を下降させると考えられている⁷⁾。

ウサギの片眼に0.3%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼した試験(フルオロフォトメトリー法)では、点眼1時間後に点眼前に比べて最大43.9%の有意な房水産生の抑制が認められた⁸⁾。

高眼圧症患者の片眼に0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を

点眼した試験(フルオロフォトメトリー法)において、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進が認められた⁹⁾(外国人データ)。

18.1.2 プリンゾラミド

プリンゾラミドは毛様体突起部のⅡ型炭酸脱水酵素を特異的に阻害して HCO_3^- の生成を抑制し、それに伴い Na^+ 及び水の後房への輸送を抑えることで、房水産生を抑制して眼圧下降作用を示すと考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。有色ウサギ及びカニクイザルを用いたレーザー誘発高眼圧モデルにおいて、1%プリンゾラミド懸濁性点眼液の点眼投与によって房水産生が抑制されたことが示されている。一方で、プリンゾラミドは房水流出には影響を及ぼさなかったことから、プリンゾラミドの眼圧下降作用は房水産生の抑制によるものと考えられている¹²⁾。また、健康成人の片眼に1%プリンゾラミド懸濁液を点眼した試験(フルオロフォトメトリー法)において、房水産生の抑制が認められている¹³⁾。

18.2 眼圧下降作用

18.2.1 ブリモニジン酒石酸塩

ウサギに0.00015～0.15%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼投与した結果、濃度依存的な眼圧下降作用が認められた¹⁴⁾。

18.2.2 プリンゾラミド

カニクイザルを用いたレーザー誘発高眼圧モデルにおいて、1%プリンゾラミド懸濁性点眼液の点眼投与によって有意な眼圧下降作用が認められている¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

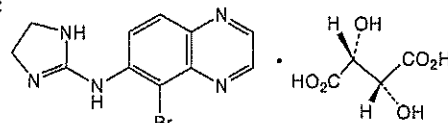
19.1 ブリモニジン酒石酸塩

一般名：ブリモニジン酒石酸塩

(Brimonidine Tartrate) [JAN]

化学名：5-Bromo-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-6-amine mono-(2R,3R)-tartrate

構造式：



分子式： $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

分子量：442.22

性状：ブリモニジン酒石酸塩は白色～微黄色の粉末である。水にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けにくく、アセトン、塩化メチレン又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

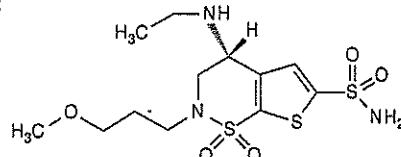
19.2 プリンゾラミド

一般名：プリンゾラミド

(Brinzolamide) [JAN]

化学名：(R)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-methoxypropyl)-2H-thieno[3,2-e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide

構造式：



分子式： $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$

分子量：383.51

性状：プリンゾラミドは白色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)又はイソプロパノールに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

21. 承認条件

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×5、5mL×10

23. 主要文献

- 1) 社内資料：プリモニジン酒石酸塩の排泄(承認年月日：2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.4.6)
- 2) 社内資料：0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液の海外第Ⅲ相試験(承認年月日：2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.7.6.27)
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.1)
- 4) 社内資料：ウサギに0.1%プリモニジン酒石酸塩/1%プリンゾラミド配合懸濁性点眼液及び各単剤を単回点眼投与後の眼組織移行の比較(承認年月日：○年○月○日、CTD2.6.4.3)
- 5) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験(0.1%プリモニジン酒石酸塩点眼液対照試験)(承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.2)
- 6) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験(1%プリンゾラミド懸濁性点眼液対照試験)(承認年月日：○年○月○日、CTD2.7.6.3)
- 7) Burke J. et al. : Surv Ophthalmol, 1996 ; 41 (S-1) : S9-S18
- 8) 社内資料：プリモニジン酒石酸塩溶液のウサギ房水産生に及ぼす影響(承認年月日：2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.2.2)
- 9) Toris CB, et al. : Arch Ophthalmol, 1995 ; 113 : 1514-1517
- 10) 中嶋正之：あたらしい眼科, 1993 ; 10 : 959-964
- 11) Iester M : Clin Ophthalmol, 2008 ; 2 : 517-523
- 12) Toris CB, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 2003 ; 19 : 397-404
- 13) Ingram CJ, et al. : Am J Ophthalmol, 1999 ; 128 : 292-296
- 14) 社内資料：プリモニジン酒石酸塩溶液の正常眼圧ウサギにおける用量反応性(承認年月日：2012年1月18日、アイファガン点眼液0.1% CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室
〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号
TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577
受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く)

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

千寿製薬株式会社
大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.3 提携

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

貯法: 凍結を避け、2
~8℃で保存
有効期間: 24 カ月

アイリーア[®]硝子体内注射液

40mg/mL

EYLEA solution for IVT inj. 40mg/mL

(案)

承認番号	販売開始
22400AMX01389000	2012 年 11 月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

DX

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

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
2. 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者 [眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]
2. 3 眼内に重度の炎症のある患者 [炎症が悪化するおそれがある。]
2. 4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9. 5 参照]

3. 組成・性状

3. 1 組成

販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
有効成分	1 回の投与量 (0. 05mL) 中 アフリベルセプト (遺伝子組換え) [※] 2mg
	1 バイアル (0. 278mL) 中 アフリベルセプト (遺伝子組換え) [※] 11. 12mg
添加剤	1 バイアル中 リン酸二水素ナトリウム: 0. 307mg リン酸一水素ナトリウム: 0. 149mg 塩化ナトリウム: 0. 65mg 精製白糖: 13. 9mg ポリソルベート 20: 0. 083mg

※: チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3. 2 製剤の性状

販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5. 9～6. 5
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5. 1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

5. 2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

〈血管新生緑内障〉

5. 3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2mg (0. 05mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 3 回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2mg (0. 05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2mg (0. 05mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

〈血管新生緑内障〉

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回、2mg (0. 05mL) を硝子体内投与する。なお、必要場合は再投与できるが、1 カ月以上の間隔をあけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7. 1 両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

7. 2 視力等の測定は 1 カ月に 1 回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。

7. 3 投与開始後、視力が安定するまでは、1 カ月に 1 回投与することが望ましい。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

7. 4 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

7. 5 疾患の活動性を示唆する所見 (視力、形態学的所見等) が認められた場合には投与することが望ましい。

〈血管新生緑内障〉

7. 6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期

的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。

7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- 8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2 参照]
 - ・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）
 - ・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
 - ・添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
 - ・過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
 - ・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉
- 8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

〈血管新生緑内障〉
- 8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

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 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4、11.1.1 参照]

9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

[11.1.2、15.1.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後3ヵ月以上）、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。[9.5、16.1.2 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投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。[2.4、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（4.3%）、硝子体はく離（1.2%）、外傷性白内障（0.7%）、網膜出血（0.6%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜はく離（0.06%）、網膜裂孔（0.09%）、網膜色素上皮はく離（0.03%）があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1 参照]

11.1.2 脳卒中（0.2%）

[9.1.2、15.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	5% 以上	1～5% 未満	1%未満
眼 ^注 （前眼部）	結膜出血 （23.2%）	眼充血、点状角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血
眼 ^注 （後眼部）		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼 ^注 （注射部位）		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位

	5% 以上	1～5% 未満	1%未満
		血	乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫
眼 ^(注) (その他)	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、眼部不快感	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注) [8.3 参照]

13. 過量投与

13.1 症状

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがある。

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.230 ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.31 バイアルは1回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血拴塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析（2年間）] における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%（1824 例中 60 例）であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験（76 週間と 100 週間）の併合解析] における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6%（317 例中 2 例）であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験（52 週間）] における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6%（158 例中 1 例）であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験（48 週間）] における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.9%（116 例中 1 例）であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [3 試験（1 年間）の併合解析] における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 2.9%（730 例中 21 例）であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験（13 週間と 5 週間）] における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 1.5%（66 例中 1 例）であった。 [9.1.2、11.1.2 参照]

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

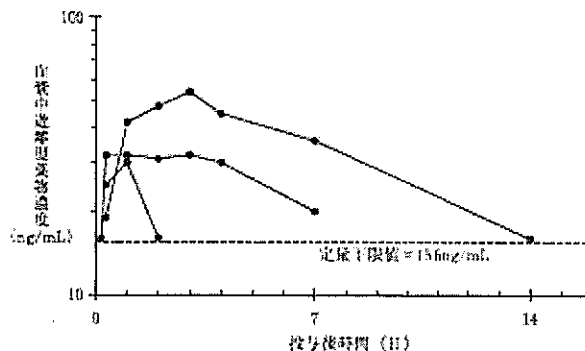
サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で 2mg を硝子体内反復投与したときの定常状態における Cmax 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回硝子体内投与

外国人滲出型加齢黄斑変性患者（6 例）に本剤 2mg を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後 1～3 日目に最高血漿中濃度（Cmax）に達し、Cmax の平均値は約 20ng/mL（0～54ng/mL）であった¹⁾。血漿中遊離型アフリベルセプトは、6 例中 3 例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与 2 週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。投与後の被験者ごとの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移及び薬物動態パラメータの要約を以下に示す。



パラメータ	N/N>LL0Q※1	平均 ± 標準偏差 (範囲)
Cmax (ng/mL)	6/3	19.3 ± 22.8※2 (0-54.0)
tmax (day)	3	1.43 ± 1.46 (0.253-3.07)
AUC(0-t _{last}) (ng・ day/mL)	6/3	119 ± 190※2 (0-474)
MRT(0-t _{last}) (day)	6/3	1.66 ± 2.37※2 (0-5.75)

※1：被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値
(15.6ng/mL)を上回った被験者数

※2：血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の被験者を0
として算出した平均±標準偏差

16.1.2 反復硝子体内投与

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21 ± 6.24ng/mL (範囲：0-19.6ng/mL、N/N>LL0Q※1=26/3)及び5.20 ± 9.32ng/mL (範囲：0-35.0ng/mL、N/N>LL0Q※1=143/36)であった²⁾。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった²⁾。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL (N/N>LL0Q※1=164/2)、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値(15.6ng/mL)未満となったのは投与8週間後であった。[9.4参照]

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、病的近視における脈絡膜新生血管患者及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、また、国内第Ⅲ相試験において、血管新生緑内障を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した。

※1：被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値
(15.6ng/mL)を上回った被験者数

16.2 吸収

アフリベルセプトは硝子体内投与された後、全身循環血中に移行する。また、全身循環血中では、不活性で安定な VEGF 複合体としてほとんどが存在する。なお、内因性 VEGF と結合するのは、遊離型アフリベルセプトのみである。

16.3 分布

有色ウサギにアフリベルセプト1mg(0.5mg/眼)を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491µg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8µg/g及び36.2µg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115～132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1000分の1であった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW2 試験)

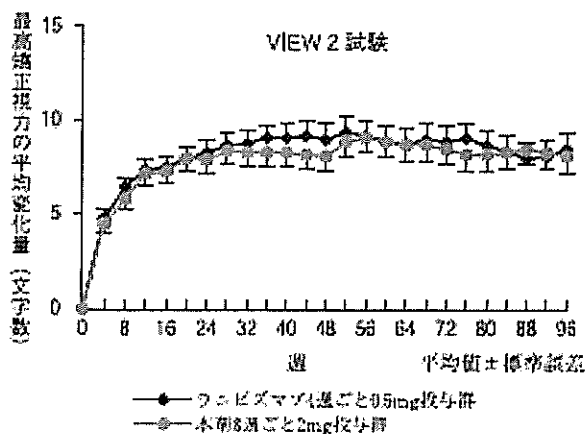
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごとと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごとと2mg投与、4週ごとと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごとと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目である ETDRS 視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごとと2mg投与群では95.6%[日本人100%]、ラニビズマブ4週ごとと0.5mg投与群では94.4%[日本人96.0%]であった(下表参照)。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごとと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1%[-4.8~2.6%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごとと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{4)~6)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

		本剤8週 ごとと2mg 投与群	本剤4週 ごとと2mg 投与群	本剤4週 ごと 0.5mg 投与群	ラニビズ マブ 0.5mg 投与群
52週目 (1年) に視力が 維持され ていた患 者の割合 (%) (PPS)	全集団	95.6 (258 /270)	95.6 (262 /274)	96.3 (258 /268)	94.4 (254 /269)
	日本人 集団	100 (24 /24)	100 (24 /24)	100 (23 /23)	96.0 (24 /25)
52週目 (1年) での最高 矯正視力 スコアの 平均変化 量±標準 偏差 (FAS、 LOCF)	全集団	8.9 ± 14.4 (306)	7.6 ± 12.6 (309)	9.7 ± 14.1 (296)	9.4 ± 13.5 (291)
	日本人 集団	10.0 ± 11.1 (25)	8.5 ± 8.4 (26)	15.9 ± 10.6 (25)	9.4 ± 13.0 (25)
96週目 (2年) での最高 矯正視力 スコアの 平均変化 量±標準 偏差 (FAS、 LOCF)	全集団	8.1 ± 15.6 (306)	6.0 ± 14.9 (309)	8.1 ± 15.8 (296)	8.5 ± 15.0 (291)
	日本人 集団	10.5 ± 13.2 (25)	5.3 ± 15.9 (26)	16.0 ± 11.3 (25)	7.3 ± 18.2 (25)
1年目の 投与回数 ±標準偏 差 (FAS)	全集団	7.5 ± 1.2	12.2 ± 2.2	12.3 ± 2.1	12.4 ± 1.8
	日本人 集団	7.7 ± 1.2	12.5 ± 1.3	12.4 ± 2.1	12.8 ± 0.8
2年目の 投与回数 ±標準偏 差 (2年目 に入った 患者)	全集団	4.0 ± 1.8	3.9 ± 1.9	4.5 ± 2.3	4.7 ± 2.3
	日本人 集団	3.4 ± 0.7	3.1 ± 0.7	3.8 ± 1.7	4.5 ± 2.4

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (VIEW1 試験)

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

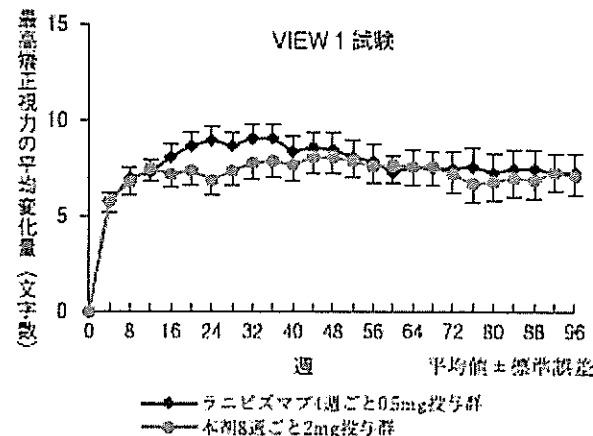
主要評価項目である ETDRS 視力表により1年目に視力が維持[※]されていた患者の割合 (PPS 解析) は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7% [-4.5~3.1%] であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{4), 7), 8)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニビズマブ0.5mg投与群
52週目（1年）に視力が維持されていた患者の割合 (%) (PPS)	全集団	95.1 (252 / 265)	95.1 (271 / 285)	95.9 (259 / 270)	94.4 (254 / 269)
52週目（1年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS、LOCF)	全集団	7.9±15.00 (301)	10.9±13.77 (304)	6.9±13.41 (301)	8.1±15.25 (304)
96週目（2年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS、LOCF)	全集団	7.1±16.8 (301)	9.3±15.9 (304)	5.1±14.6 (301)	7.3±17.1 (304)

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニビズマブ0.5mg投与群
1年目の投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	7.6±1	12.5±1	12.1±2	12.1±2
2年目の投与回数±標準偏差 (2年目に入った患者)	全集団	4.2±1.73	4.0±1.77	4.5±2.18	4.5±2.17

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.3 国内外で実施された第Ⅲ相試験 2 試験の安全性併合解析 (2年間)

本剤に割り付けられた1824例（8週ごと2mg投与：610例、4週ごと2mg投与：613例、4週ごと0.5mg投与：601例）中896例（49.1%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血480例（26.3%）、眼痛158例（8.7%）、眼圧上昇89例（4.9%）であった。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (GALILEO 試験)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与^{※1}を行い、一方、対照群は48週目まで4週ごとにSham注射^{※2}し、その後はPRN投与^{※3}を行った。

※1：24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は8週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3：52週目においては、治験担当医師が投与すべきでないと判断する場合を除いて、本剤2mgの投与を行った。その後、60週目と68週目は再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

〈再投与基準〉

悪化した場合

・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下

- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50 μ mを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250 μ m以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

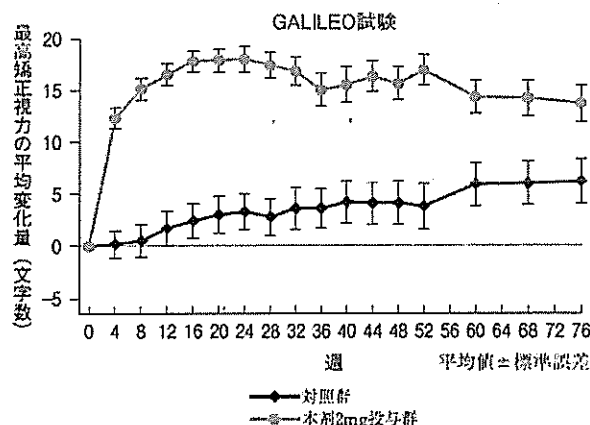
- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%（95%信頼区間：24.4～52.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された〔 $p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定〕。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%（95%信頼区間：3.93～80.04%）であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%（95%信頼区間：13.0～42.7%）であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%（95%信頼区間：-1.57～77.36%）であった（下表参照）⁹⁾。

		対照群	本剤2mg投与群
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 [※] （%）（FAS）	全集団	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団	4.1±2.1	6.0±0.0
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 [※] （%）（LOCF、FAS）	全集団	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団	3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	10.5±4.2	11.8±2.8
	日本人集団	7.6±5.8	12.2±1.9
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 [※] （%）（FAS）	全集団	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団	4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



本剤2mgを投与された146例（本剤群104例、対照群42例）中53例（36.3%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血20例（13.7%）、眼圧上昇15例（10.3%）、眼痛14例（9.6%）、眼刺激8例（5.5%）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与[※]を行い、一方、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与[※]を行った。

※：24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は12週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与した。また、52週目以降は、本剤2mgを投与しなかった場合は、Sham注射は実施しなかった

<再投与基準>

悪化した場合

- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下
- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50 μ mを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250 μ m以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%（95%信頼区間：33.0～56.6%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された（ $p<0.0001$ 、CMH検定）。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%（95%信頼区間：11.8～40.1%）であった（下表参照）¹⁰⁾。

		対照群 ^{※1}	本剤2mg投与群 ^{※2}
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 [※] （%）（LOCF ^{※3} 、FAS）	全集団	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)

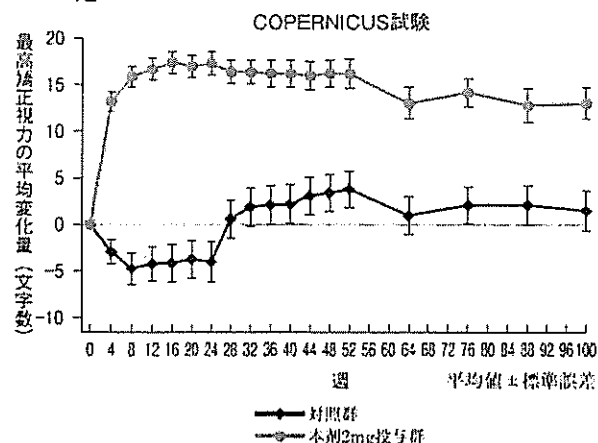
		対照群※1	本剤2mg 投与群※2
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF※3、FAS)	全集団	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.6±3.85	12.2±2.07
100週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF※3、FAS)	全集団	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与

※2：24週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与

※3：24週目までに早期中止し、かつ本剤2mg投与又はSham注射の回数が5回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した



本剤2mgを投与された171例（本剤群114例、対照群57例）中64例（37.4%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血29例（17.0%）、眼痛17例（9.9%）であった。

17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT 試験）
網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による第Ⅲ相無作為化二重遮蔽比較対照試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、対照群は黄斑レーザー光凝固術（レーザー治療）を最初に1回施行後、12、16、20週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療（ただし、最後のレーザー治療から12週以上経過すること）を施行した。24週目以降、本剤2mg投与群は48週目まで8週ごとに計4回投与し、

36週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療を施行した。一方、対照群はレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を開始し、4週ごとに1回、連続3回投与後、8週ごとに48週目まで投与した。

＜レスキュー治療基準＞

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも50μmを超えて増加する
- ・OCTにより新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくはOCTで中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる
- ・網膜静脈分枝閉塞症が原因で、最高矯正視力スコアがそれまでの最高文字数から5文字以上低下し、かつOCTで中心サブフィールドの平均網膜厚が既測定値の最良値よりも増加する

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群26.7%に対し、本剤2mg投与群で52.7%、群間差は26.6%（95%信頼区間：13.0～40.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された〔 $p=0.0003$ 、CMH検定〕。日本人集団においても、対照群11.1%に対し、本剤2mg投与群で36.4%、群間差は25.3%（95%信頼区間：-19.10～62.49%）であった。また24週目以降、対照群では大半の患者（全集団で67例、うち日本人集団7例）がレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を受けたが、52週目でも対照群41.1%に対し、本剤2mg投与群で57.1%、群間差は16.2%（95%信頼区間：2.0～30.5%）であり、日本人集団においても、対照群33.3%に対し、本剤2mg投与群で45.5%、群間差は12.1%（95%信頼区間：-32.39～53.56%）であった（下表参照）¹¹⁾。

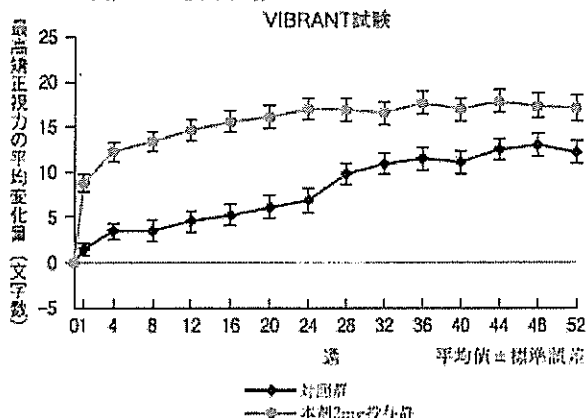
		対照群※1	本剤2mg 投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF、FAS)	全集団	26.7 (24/90)	52.7 (48/91)
	日本人集団	11.1 (1/9)	36.4 (4/11)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.9±12.91 (90)	17.0±11.88 (91)
	日本人集団	2.4±9.7 (9)	12.5±8.0 (11)
20週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	—	5.7±0.75
	日本人集団	—	5.7±0.6
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF、FAS)	全集団	41.1 (37/90)	57.1 (52/91)
	日本人集団	33.3 (3/9)	45.5 (5/11)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	12.2±11.94 (90)	17.1±13.07 (91)
	日本人集団	9.1±9.1 (9)	14.9±6.6 (11)
48週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	4.4±1.02※3	9.0±1.76
	日本人集団	4.9±0.4※3	9.4±1.8

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、24週目以降は48週目まで8週ごとに計4回投与

※3: 24週目以降にレスキュー治療基準に従って、本剤投与を受けた患者（全集団: 67例、日本人集団: 7例）での投与回数



本剤2mgを投与された158例（本剤群91例、対照群67例）中43例（27.2%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血26例（16.5%）であった。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

17.1.7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）
病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、44週目までPRN投与^{※1}、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射^{※2}し、24週目に本剤を単回投与後、44週目までPRN投与^{※1}を行った。

※1: 4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※2: 硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

〈再投与基準〉

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

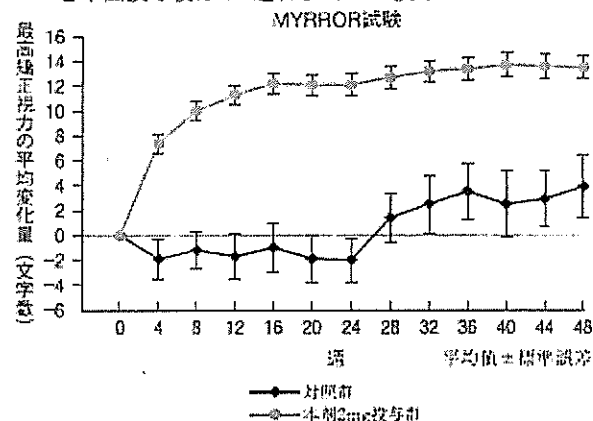
- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚が前回の検査よりも50μm超増加
- ・新規又は遷延性の網膜のう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

主要評価項目であるETDRS視力表による24週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（FAS解析）は、本剤2mg投与群12.1文字の視力改善に対し、対照群は2.0文字の減少、群間差は14.1文字（95%信頼区間: 10.8~17.4文字）であり、本剤2mg投与のSham注射に対する優越性が示された（ $p<0.0001$ 、共分散分析）。日本人集団においても、本剤2mg投与群10.9文字の視力改善に対し、対照群は3.7文字の減少、群間差は14.8文字（95%信頼区間: 10.8~18.8文字）であった。また48週目でも、本剤2mg投与群では13.5文字の視力改善に対し、対照群は3.9文字の改善であり、日本人集団においても、本剤2mg投与群では12.6文字の視力改善に対し、対照群は2.3文字の改善であった（下表参照）¹²⁾。

		対照群 [※]	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差（LOCF、FAS）	全集団	-2.0±9.7 (31)	12.1±8.3 (90)
	日本人集団	-3.7±10.1 (23)	10.9±8.0 (67)
24週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（FAS）	全集団	9.7 (3/31)	38.9 (35/90)
	日本人集団	8.7 (2/23)	35.8 (24/67)
20週目までの平均投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	0 (31)	2.9±1.6 (90)
	日本人集団	0 (23)	3.2±1.7 (67)
48週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差（LOCF、FAS）	全集団	3.9±14.3 (31)	13.5±8.8 (90)
	日本人集団	2.3±15.3 (23)	12.6±8.8 (67)
48週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（FAS）	全集団	29.0 (9/31)	50.0 (45/90)
	日本人集団	21.7 (5/23)	47.8 (32/67)
44週目までの平均投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	3.0±2.2 (31)	4.2±3.1 (90)
	日本人集団	3.3±2.5 (23)	4.7±3.3 (67)

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※: 20週目まで4週ごとにSham注射し、24週目に本剤を単回投与後は44週目までPRN投与



本剤2mgを投与された116例（本剤群91例、対照群25例）中25例（21.6%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血10例（8.6%）、点状角膜炎7例（6.0%）、眼痛6例（5.2%）であった。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIVID-DME試験）

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごと2mg投与群、8週ごと2mg投与群（ただし、最初の5回は4週ごとに投与）及び対照群（黄斑レーザー光凝固術を実施）の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤2mg投与（4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与）を行った。

主要評価項目であるETDRS視力表による52週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（FAS解

析)は、本剤4週ごとと2mg投与群では10.5文字、本剤8週ごとと2mg投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は1.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごとと2mg投与群では9.3文字(97.5%信頼区間:6.5~12.0文字)、本剤8週ごとと2mg投与群では9.1文字(97.5%信頼区間:6.3~11.8文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごとと2mg投与群: $p<0.0001$ 、本剤8週ごとと2mg投与群: $p<0.0001$ 、共分散分析)。日本人集団においても、本剤4週ごとと2mg投与群では9.8文字、本剤8週ごとと2mg投与群では9.5文字の視力改善に対し、対照群は1.1文字の視力改善であった。対照群との群間差は、本剤4週ごとと2mg投与群では9.0文字(97.5%信頼区間:3.9~14.0文字)、本剤8週ごとと2mg投与群では8.4文字(97.5%信頼区間:3.0~13.8文字)であった¹³⁾。

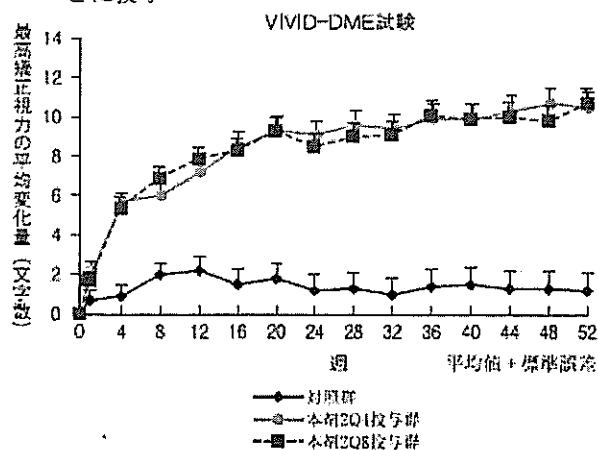
		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4投与群 ^{※2}	本剤 2Q8投与群 ^{※3}
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(FAS、LOCF)	全集団	1.2±10.6 (132)	10.5±9.6 (136)	10.7±9.3 (135)
	日本人集団	1.1±9.4 (25)	9.8±6.1 (26)	9.5±7.3 (25)
52週目に15文字以上の視力改善がみられた被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	9.1 (12/132)	32.4 (44/136)	33.3 (45/135)
	日本人集団	8.0 (2/25)	23.1 (6/26)	24.0 (6/25)
52週目までの投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	—	12.2±2.6	8.7±1.2
	日本人集団	—	12.0±2.8	8.9±0.3

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 本剤2mgを4週ごとに投与

※3: 本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



17.1.9 海外第Ⅲ相試験 (VISTA-DME 試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごとと2mg投与群、8週ごとと2mg投与群(ただし、最初の5回は4週ごとに投与)及び対照群(黄斑レーザー光凝固術を実施)の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従

い本剤2mg投与(4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与)を行った。

主要評価項目であるETDRS視力表による52週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤4週ごとと2mg投与群では12.5文字、本剤8週ごとと2mg投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は0.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごとと2mg投与群では12.19文字(97.5%信頼区間:9.35~15.04文字)、本剤8週ごとと2mg投与群では10.45文字(97.5%信頼区間:7.73~13.17文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごとと2mg投与群: $p<0.0001$ 、本剤8週ごとと2mg投与群: $p<0.0001$ 、共分散分析)¹⁴⁾。

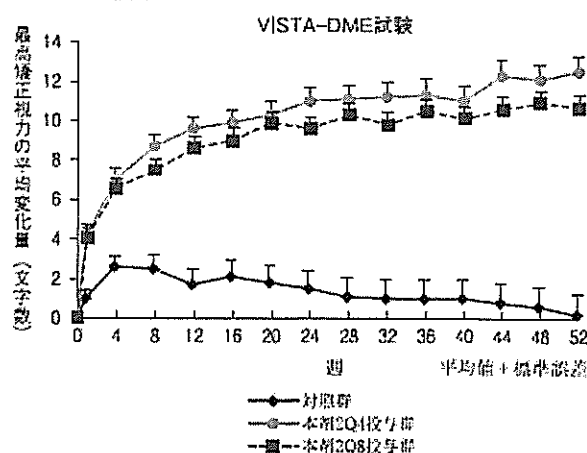
		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4投与群 ^{※2}	本剤 2Q8投与群 ^{※3}
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(FAS、LOCF)	全集団	0.2±12.53 (154)	12.5±9.54 (154)	10.7±8.21 (151)
	日本人集団	7.8 (12/154)	41.6 (64/154)	31.1 (47/151)
52週目に15文字以上の視力改善がみられた被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	—	11.9±2.44	8.5±1.20
	日本人集団	—	11.9±2.44	8.5±1.20

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 本剤2mgを4週ごとに投与

※3: 本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



17.1.10 国内外で実施された第Ⅲ相試験3試験の安全性併合解析(1年間)

本剤2mgを投与された730例(本剤群650例、対照群80例)中276例(37.8%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、

結膜出血 178 例 (24.4%)、眼痛 51 例 (7.0%)、硝子体浮遊物 33 例 (4.5%) であった。

<血管新生緑内障>

17.1.11 国内第Ⅲ相試験 (VEGA 試験)

眼圧が 25mmHg 超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、1 週目に再投与基準を満たした場合は Sham 注射^{※1}し、5 週目と 9 週目に PRN 投与^{※2}を行った。対照群は Sham 注射^{※1}後、1 週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、5 週目と 9 週目に PRN 投与^{※2}を行った。

※1：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※2：4 週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤 2mg を投与

<再投与基準>

以下のすべてを満たした場合

- ・眼圧が 21mmHg 超の場合
- ・虹彩新生血管の退縮が不十分の場合
- ・本剤の投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

主要評価項目である 1 週目における眼圧のベースラインからの変化量 (FAS 解析) は、本剤群で -8.5mmHg、対照群で -4.9mmHg であり、共分散分析による調整済みの群間差は -4.9mmHg と対照群と比較して本剤群で効果が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった (95%信頼区間: -10.2~0.3mmHg)¹⁵⁾。また、1 週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、対照群に比べ本剤群が高かった (下表参照)。

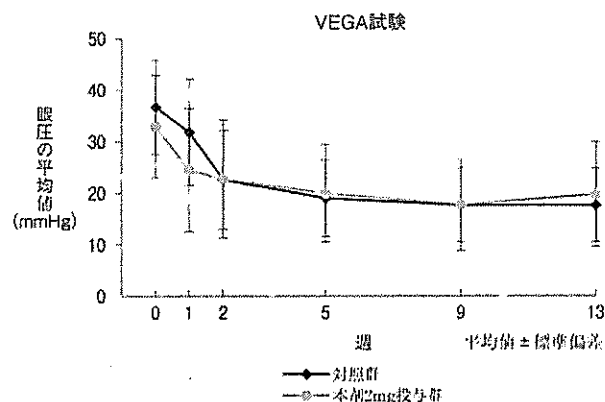
	対照群 ^{※1}	本剤 2mg 投与群
1 週目での眼圧の平均変化量±標準偏差 (mmHg) (FAS、LOCF)	-4.9±10.8 (27)	-8.5±8.7 (27)
1 週目に虹彩新生血管が改善 ^{※2} した被験者の割合 (%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1 週目に隅角新生血管が改善 ^{※3} した被験者の割合 (%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：Sham 注射を実施後、1 週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、その後は PRN 投与

※2：虹彩新生血管スコア表による 5 段階評価で 1 段階以上改善

※3：隅角新生血管スコア表による 5 段階評価で 1 段階以上改善



本剤 2mg を投与された 50 例 (本剤群 27 例、対照群 23 例) 中 12 例 (24.0%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、結膜出血 3 例 (6.0%)、注射部位疼痛 3 例 (6.0%) であった。

17.1.12 国内第Ⅲ相試験 (VENERA 試験)

眼圧が 25mmHg 超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤 2mg の単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。

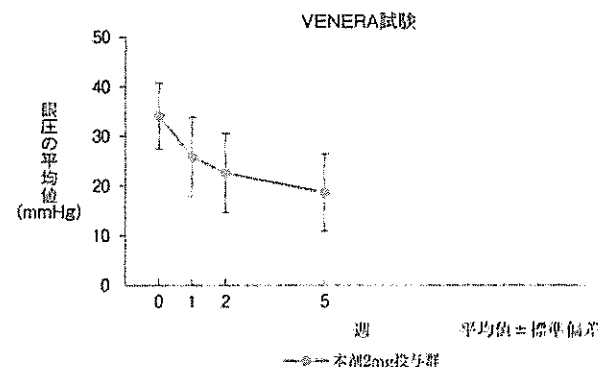
主要評価項目である 1 週目における眼圧のベースラインからの変化量 (PPS 解析) は、-8.3mmHg (95%信頼区間: -12.2~-4.4mmHg) であった¹⁶⁾。また、1 週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ 81.3%及び 50.0%であった。

	本剤 2mg 投与群
1 週目での眼圧の平均変化量±標準偏差 (mmHg) (PPS、LOCF)	-8.3±7.3 (16)
1 週目に虹彩新生血管が改善 ^{※1} した被験者の割合 (%) (PPS、LOCF)	81.3 (13/16)
1 週目に隅角新生血管が改善 ^{※2} した被験者の割合 (%) (PPS、LOCF)	50.0 (8/16)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：虹彩新生血管スコア表による 5 段階評価で 1 段階以上改善

※2：隅角新生血管スコア表による 5 段階評価で 1 段階以上改善



本剤 2mg を投与された 16 例中 3 例 (18.8%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、眼痛 2 例 (12.5%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アフリベルセプト (遺伝子組換え) は、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに結合した組換え融合糖タンパク質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子 (PlGF)^{17), 18)} に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告¹⁹⁾ されている VEGF-B にも結合する。

18.2 VEGF ファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数 (K_D) は、それぞれ 0.5pM、0.36pM、1.9pM 及び 39pM であった (in vitro)²⁰⁾。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した^{21) -23)}。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管 (CNV) の形成が抑制され、また既に形成された CNV 病変の血管漏出が改善した²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト (遺伝子組換え)

[(Aflibercept (Genetical Recombination))]

分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂

(タンパク質部分、2 量体)

分子量：約 115,000

本質：ヒト VEGF 受容体 1 の第 2Ig ドメイン、ヒト VEGF 受容体 2 の第 3Ig ドメイン、及びヒト IgG1 の Fc ドメインからなる 432 アミノ酸残基のサブユニット 2 分子から構成される遺伝子組換え融合糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 バイアル (専用フィルター付き採液針 1 本添付)

23. 主要文献

- 社内資料：薬物動態 (単回硝子体内投与、外国人) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 7. 6. 1)
- 社内資料：薬物動態 (第 III 相国際共同試験) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 4. 5)
- 社内資料：薬物動態 (ウサギ単回硝子体内投与) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 2)
- 社内資料：第 III 相試験 (視力に関する評価、併合解析) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 7. 3. 3. 2. 1)
- 社内資料：日本人を含む第 III 相国際共同試験 (VIEW2 試験、1 年目) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 7. 6. 12)
- 社内資料：日本人を含む第 III 相国際共同試験 (VIEW2 試験、2 年目) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 7. 6. 19)
- 社内資料：海外第 III 相試験 (VIEW1 試験、1 年目) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 7. 6. 11)
- 社内資料：海外第 III 相試験 (VIEW1 試験、2 年目) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 7. 6. 18)
- 社内資料：日本人を含む第 III 相国際共同試験 (GALILEO 試験) (2013 年 11 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 2)

- 社内資料：海外第 III 相試験 (COPERNICUS 試験) (2013 年 11 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 1)
- 社内資料：日本人を含む第 III 相国際共同試験 (VIBRANT 試験)
- 社内資料：日本人を含む第 III 相国際共同試験 (MYRROR 試験) (2014 年 9 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 1)
- 社内資料：日本人を含む第 III 相国際共同試験 (VIVID-DME 試験) (2014 年 11 月 18 日承認、CTD2. 7. 6. 5)
- 社内資料：海外第 III 相試験 (VISTA-DME 試験) (2014 年 11 月 18 日承認、CTD2. 7. 6. 4)
- 社内資料：国内第 III 相試験 (VEGA 試験)
- 社内資料：国内第 III 相試験 (VENERA 試験)
- Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295: 428-434
- Cao Y: Sci Signal. 2009; 2: rel
- Zhong X, et al.: Mol Vis. 2011; 17: 492-507
- 社内資料：In vitro における作用 (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1)
- Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2666-2673
- Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 6009-6017
- Nork TM, et al.: Arch Ophthalmol. 2011; 129: 1042-1052

24. 文献請求先及び問い合わせ先

24.1 文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651 (個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

24.2 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社
電話 0120-106-398

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
TEL0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

26.2 発売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町 4-20

貯法: 凍結を避け、2
~8℃で保存

有効期間: 24ヵ月

アイリーア®硝子体内注射用

キット 40mg/mL

EYLEA kit for IVT inj. 40mg/mL

(案)

承認番号	販売開始
22400AMX01390000	—

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

DX

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

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者 [眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- 2.3 眼内に重度の炎症のある患者 [炎症が悪化するおそれがある。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
有効成分	1回の投与量 (0.05mL) 中 アフリベルセプト (遺伝子組換え) ※ 2mg
	1シリンジ (0.165mL) 中 アフリベルセプト (遺伝子組換え) ※ 6.6mg
添加剤	1シリンジ中 リン酸二水素ナトリウム: 0.182mg リン酸一水素ナトリウム: 0.089mg 塩化ナトリウム: 0.386mg 精製白糖: 8.25mg ポリソルベート 20: 0.05mg

※: チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

- 5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

〈血管新生緑内障〉

- 5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2mg (0.05mL) を1ヵ月ごとに1回、連続3回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として1回あたり 2mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2mg (0.05mL) を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

〈血管新生緑内障〉

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として1回、2mg (0.05mL) を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

- 7.2 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の可否について慎重に判断すること。

- 7.3 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

- 7.5 疾患の活動性を示唆する所見 (視力、形態学的所見等) が認められた場合には投与することが望ましい。

〈血管新生緑内障〉

- 7.6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期

的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。

- 7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- 8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2 参照]
- ・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）
 - ・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
 - ・過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
 - ・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意すること。
- ＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管＞
- 8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

＜血管新生緑内障＞

- 8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

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 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4、11.1.1 参照]

9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

[11.1.2、15.1.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後3ヵ月以上）、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。[9.5、16.1.2 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投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨

格奇形）の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。[2.4、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（4.3%）、硝子体はく離（1.2%）、外傷性白内障（0.7%）、網膜出血（0.6%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜はく離（0.06%）、網膜裂孔（0.09%）、網膜色素上皮はく離（0.03%）があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1 参照]

11.1.2 脳卒中（0.2%）

[9.1.2、15.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	5% 以上	1～5% 未満	1%未満
眼注 ^注 （前眼部）	結膜出血 (23.2%)	眼充血、 点状角膜 炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後う部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血
眼注 ^注 （後眼部）		硝子体浮 遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼注 ^注 （注射部位）		注射部位 疼痛、注 射部位出 血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫
眼注 ^注 （その他）	眼痛	眼の異物 感、眼刺 激、流涙	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼

	5% 以上	1~5% 未満	1%未満
		増加、霧視、眼部不快感	縁痴皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注) [8.3 参照]

13. 過量投与

13.1 症状

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがある。

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.230 ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.31 シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血拴塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2 試験の併合解析(2年間)]における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%(1824 例中60 例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2 試験(76 週間と100 週間)の併合解析]における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(317 例中2 例)であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[1 試験(52 週間)]における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(158 例中1 例)であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験

[1 試験(48 週間)]における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.9%(116 例中1 例)であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[3 試験(1 年間)の併合解析]における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で2.9%(730 例中21 例)であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験[2 試験(13 週間と5 週間)]における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で1.5%(66 例中1 例)であった。[9.1.2、11.1.2 参照]

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

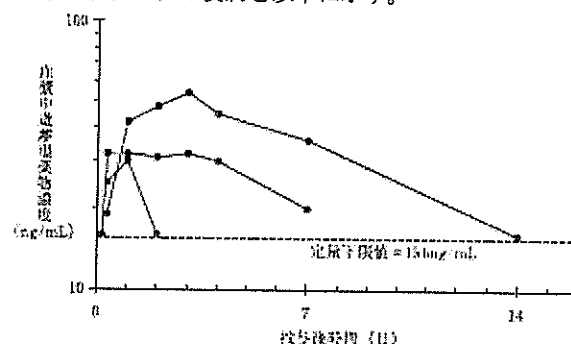
サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるCmax及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回硝子体内投与

外国人滲出型加齢黄斑変性患者(6例)に本剤2mgを硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後1~3日目に最高血漿中濃度(Cmax)に達し、Cmaxの平均値は約20ng/mL(0~54ng/mL)であった。血漿中遊離型アフリベルセプトは、6例中3例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与2週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。投与後の被験者ごとの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移及び薬物動態パラメータの要約を以下に示す。



パラメータ	N/ N>LLOQ ^{※1}	平均±標準偏差(範囲)
Cmax (ng/mL)	6/3	19.3±22.8 ^{※2} (0-54.0)
tmax (day)	3	1.43±1.46 (0.253-3.07)
AUC(0-t _{last}) (ng·day/mL)	6/3	119±190 ^{※2} (0-474)
MRT(0-t _{last}) (day)	6/3	1.66±2.37 ^{※2} (0-5.75)

※1: 被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値(15.6ng/mL)を上回った被験者数

※2：血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の被験者を0として算出した平均±標準偏差

16.1.2 反復硝子体内投与

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL（範囲：0-19.6ng/mL、N/N>LLOQ^{※1}=26/3）及び5.20±9.32ng/mL（範囲：0-35.0ng/mL、N/N>LLOQ^{※1}=143/36）であった²⁾。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった²⁾。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL（N/N>LLOQ^{※1}=164/2）、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値（15.6ng/mL）未満となったのは投与8週間後であった。〔9.4参照〕

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、病的近視における脈絡膜新生血管患者及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、また、国内第Ⅲ相試験において、血管新生緑内障を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した。

※1：被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った被験者数

16.2 吸収

アフリベルセプトは硝子体内投与された後、全身循環血中に移行する。また、全身循環血中では、不活性で安定な VEGF 複合体としてほとんどが存在する。なお、内因性 VEGF と結合するのは、遊離型アフリベルセプトのみである。

16.3 分布

有色ウサギにアフリベルセプト1mg（0.5mg/眼）を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491µg/mL、網膜及び脈絡膜における最高濃度は、それぞれ20.8µg/g及び36.2µg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115～132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1000分の1であった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験）

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

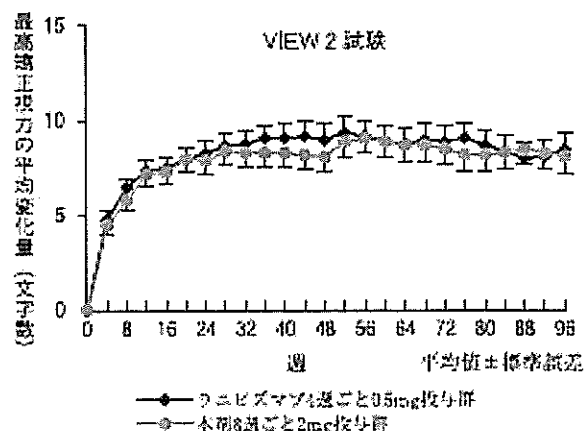
主要評価項目である ETDRS 視力表により1年目に視力が維持[※]されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%〔日本人100%〕、ランビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%〔日本人96.0%〕であった（下表参照）。ランビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1%〔-4.8～2.6%〕であり、信頼区間の上限値が非

劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のランビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{4)～6)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ランビズマブ0.5mg投与群
52週目（1年）に視力が維持されていた患者の割合（PPS）	全集団	95.6 (258/270)	95.6 (262/274)	96.3 (258/268)	94.4 (254/269)
	日本人集団	100 (24/24)	100 (24/24)	100 (23/23)	96.0 (24/25)
52週目（1年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	8.9±14.4 (306)	7.6±12.6 (309)	9.7±14.1 (296)	9.4±13.5 (291)
	日本人集団	10.0±11.1 (25)	8.5±8.4 (26)	15.9±10.6 (25)	9.4±13.0 (25)
96週目（2年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	8.1±15.6 (306)	6.0±14.9 (309)	8.1±15.8 (296)	8.5±15.0 (291)
	日本人集団	10.5±13.2 (25)	5.3±15.9 (26)	16.0±11.3 (25)	7.3±18.2 (25)
1年目の投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	7.5±1.2	12.2±2.2	12.3±2.1	12.4±1.8
	日本人集団	7.7±1.2	12.5±1.3	12.4±2.1	12.8±0.8
2年目の投与回数±標準偏差（2年目に入った患者）	全集団	4.0±1.8	3.9±1.9	4.5±2.3	4.7±2.3
	日本人集団	3.4±0.7	3.1±0.7	3.8±1.7	4.5±2.4

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.2 海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）

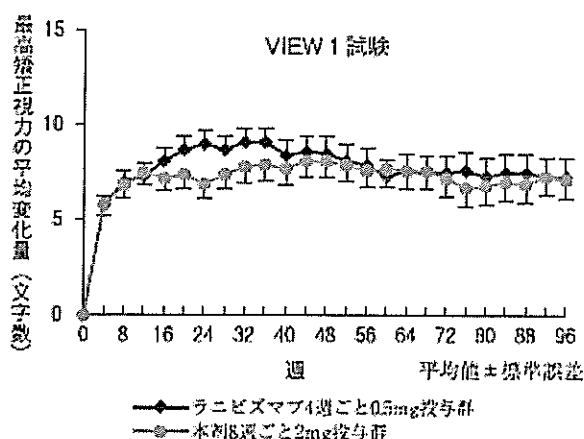
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持^{※1}されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7% [-4.5~3.1%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{4)・7)・8)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニビズマブ0.5mg投与群
52週目（1年）に視力が維持されていた患者の割合（%）（PPS）	全集団	95.1 (252/265)	95.1 (271/285)	95.9 (259/270)	94.4 (254/269)
52週目（1年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.9±15.00 (301)	10.9±13.77 (304)	6.9±13.41 (301)	8.1±15.25 (304)
96週目（2年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.1±16.8 (301)	9.3±15.9 (304)	5.1±14.6 (301)	7.3±17.1 (304)
1年目の投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	7.6±1	12.5±1	12.1±2	12.1±2
2年目の投与回数±標準偏差（2年目に入った患者）	全集団	4.2±1.73	4.0±1.77	4.5±2.18	4.5±2.17

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.3 国内外で実施された第Ⅲ相試験2試験の安全性併合解析（2年間）

本剤に割り付けられた1824例（8週ごと2mg投与：610例、4週ごと2mg投与：613例、4週ごと0.5mg投与：601例）中896例（49.1%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血480例（26.3%）、眼痛158例（8.7%）、眼圧上昇89例（4.9%）であった。

＜網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫＞

17.1.4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与^{※1}を行い、一方、対照群は48週目まで4週ごとにSham注射^{※2}し、その後はPRN投与^{※3}を行った。

※1：24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は8週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3：52週目においては、治験担当医師が投与すべきでないと判断する場合を除いて、本剤2mgの投与を行った。その後、60週目と68週目は再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

＜再投与基準＞

悪化した場合

- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下
- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50μmを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250μm以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない

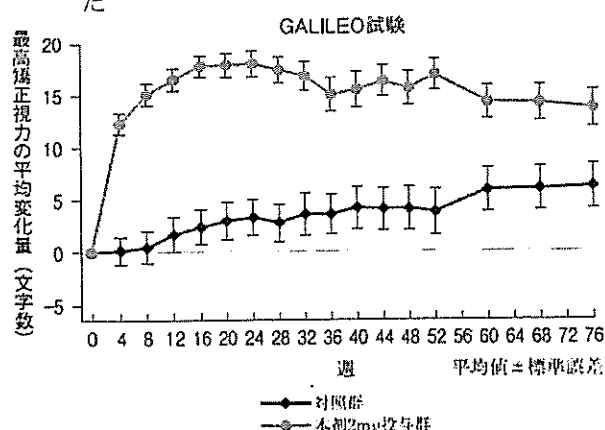
主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%（95%信頼区間：24.4~52.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された [p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定]。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%（95%信頼区間：3.93~80.04%）であった。また52週目でも、対照

群 32.4%に対し、本剤 2mg 投与群で 60.2%、群間差は 27.9% (95%信頼区間: 13.0~42.7%) であり、日本人集団においても、対照群 25.0%に対し、本剤 2mg 投与群で 69.2%、群間差は 44.2% (95%信頼区間: -1.57~77.36%) であった (下表参照) ⁹⁾。

		対照群	本剤 2mg 投与群
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団	4.1±2.1	6.0±0.0
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF、FAS)	全集団	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団	3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.5±4.2	11.8±2.8
	日本人集団	7.6±5.8	12.2±1.9
76 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団	4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※: 24 週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



本剤 2mg を投与された 146 例 (本剤群 104 例、対照群 42 例) 中 53 例 (36.3%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、結膜出血 20 例 (13.7%)、眼圧上昇 15 例 (10.3%)、眼痛 14 例 (9.6%)、眼刺激 8 例 (5.5%) であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験 (COPERNICUS 試験)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤 2mg

投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与※を行い、一方、対照群は 20 週目までは 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与※を行った。

※: 24 から 48 週目までは 4 週ごとに、52 週目以降は 12 週ごとに再投与基準に従って本剤 2mg を投与した。また、52 週目以降は、本剤 2mg を投与しなかった場合は、Sham 注射は実施しなかった

<再投与基準>

悪化した場合

- ・OCT (光干渉断層撮影) による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上の低下
- ・OCT による中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも 50µm を超える増加
- ・OCT により検出される網膜の新規又は遷延性のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が 250µm 以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

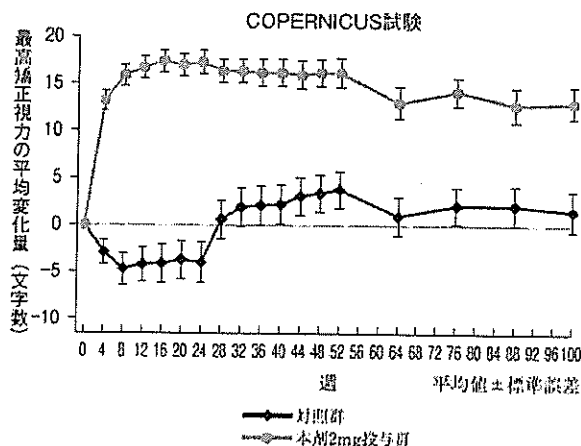
- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から 5 文字以上改善

主要評価項目である ETDRS 視力表により 24 週目に最高矯正視力で 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS 解析) は、対照群 12.3%に対し、本剤 2mg 投与群で 56.1%、群間差は 44.8% (95%信頼区間: 33.0~56.6%) であり、本剤群が有意に優れていることが示された ($p < 0.0001$, CMH 検定)。また 52 週目でも、対照群 30.1%に対し、本剤 2mg 投与群で 55.3%、群間差は 25.9% (95%信頼区間: 11.8~40.1%) であった (下表参照) ¹⁰⁾。

		対照群 ^{※1}	本剤 2mg 投与群 ^{※2}
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF ^{※3} 、FAS)	全集団	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
24 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF ^{※3} 、FAS)	全集団	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.6±3.85	12.2±2.07
100 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF ^{※3} 、FAS)	全集団	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

- ※1: 20 週目まで 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与
 ※2: 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与
 ※3: 24 週目までに早期中止し、かつ本剤 2mg 投与又は Sham 注射の回数が 5 回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF 法によって補完した



本剤 2mg を投与された 171 例（本剤群 114 例、対照群 57 例）中 64 例（37.4%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血 29 例（17.0%）、眼痛 17 例（9.9%）であった。

17.1.6 日本人を含むⅢ相国際共同試験（VIBRANT 試験）
 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群によるⅢ相無作為化二重遮蔽比較対照試験を実施した。本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、対照群は黄斑レーザー光凝固術（レーザー治療）を最初に 1 回施行後、12、16、20 週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療（ただし、最後のレーザー治療から 12 週以上経過すること）を施行した。24 週目以降、本剤 2mg 投与群は 48 週目まで 8 週ごとに計 4 回投与し、36 週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療を施行した。一方、対照群はレスキュー治療基準に従って本剤 2mg 投与を開始し、4 週ごとに 1 回、連続 3 回投与後、8 週ごとに 48 週目まで投与した。

＜レスキュー治療基準＞

以下の基準のうち 1 項目以上を満たした場合

- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも 50 μ m を超えて増加する
- ・OCT により新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくは OCT で中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる
- ・網膜静脈分枝閉塞症が原因で、最高矯正視力スコアがそれまでの最高文字数から 5 文字以上低下し、かつ OCT で中心サブフィールドの平均網膜厚が既測定値の最良値よりも増加する

主要評価項目である ETDRS 視力表により 24 週目に最高矯正視力で 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS 解析）は、対照群 26.7%に対し、本剤 2mg 投与群で 52.7%、群間差は 26.6%（95%信頼区間：13.0～40.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された [$p=0.0003$, CMH 検定]。日本人集団においても、対照群 11.1%に対し、本剤 2mg 投与群で 36.4%、群間差は 25.3%（95%信頼区間：-19.10～62.49%）であった。また 24 週目以降、対照群では大半の患者（全集団で 67 例、うち日本人集団 7 例）がレスキュー治療基準に従って本剤 2mg 投与を受けたが、52 週目でも対照群

41.1%に対し、本剤 2mg 投与群で 57.1%、群間差は 16.2%（95%信頼区間：2.0～30.5%）であり、日本人集団においても、対照群 33.3%に対し、本剤 2mg 投与群で 45.5%、群間差は 12.1%（95%信頼区間：-32.39～53.56%）であった（下表参照）¹¹⁾。

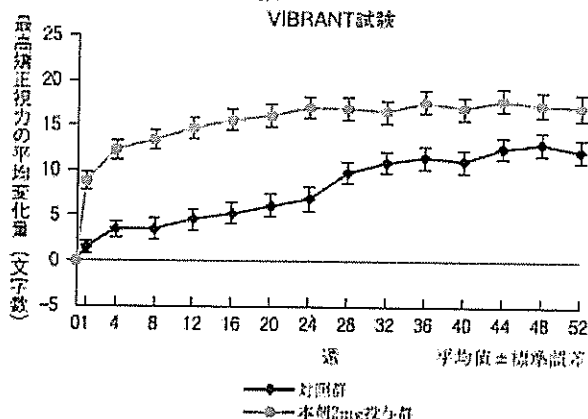
		対照群 ^{※1}	本剤 2mg 投与群 ^{※2}
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF, FAS)	全集団	26.7 (24/90)	52.7 (48/91)
	日本人集団	11.1 (1/9)	36.4 (4/11)
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団	6.9±12.91 (90)	17.0±11.88 (91)
	日本人集団	2.4±9.7 (9)	12.5±8.0 (11)
20 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	—	5.7±0.75
	日本人集団	—	5.7±0.6
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF, FAS)	全集団	41.1 (37/90)	57.1 (52/91)
	日本人集団	33.3 (3/9)	45.5 (5/11)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団	12.2±11.94 (90)	17.1±13.07 (91)
	日本人集団	9.1±9.1 (9)	14.9±6.6 (11)
48 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	4.4±1.02 ^{※3}	9.0±1.76
	日本人集団	4.9±0.4 ^{※3}	9.4±1.8

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、24 週目以降は 48 週目まで 8 週ごとに計 4 回投与

※3: 24 週目以降にレスキュー治療基準に従って、本剤投与を受けた患者（全集団：67 例、日本人集団：7 例）での投与回数



本剤 2mg を投与された 158 例（本剤群 91 例、対照群 67 例）中 43 例（27.2%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血 26 例（16.5%）であった。

＜病的近視における脈絡膜新生血管＞

17.1.7 日本人を含むⅢ相国際共同試験（MYRROR 試験）
 病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、44 週目まで PRN 投与^{※1}、対照群は 20 週目までは 4 週ご

とに Sham 注射^{※2}し、24 週目に本剤を単回投与後、44 週目まで PRN 投与^{※1}を行った。

※1：4 週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤 2mg を投与又は Sham 注射を行った

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

<再投与基準>

以下の基準のうち 1 項目以上を満たした場合

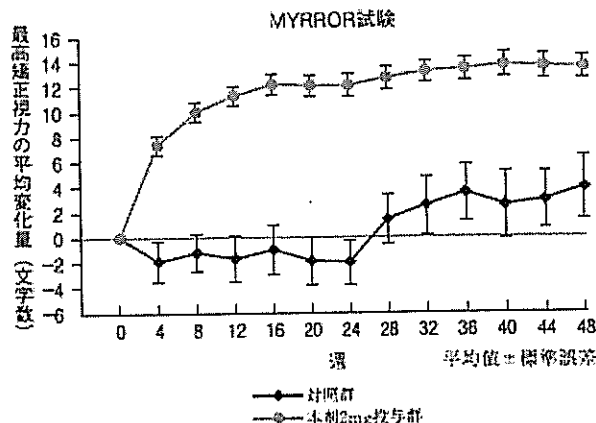
- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から 5 文字以上の低下
- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚が前回の検査よりも 50 μ m 超増加
- ・新規又は遷延性の網膜のう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

主要評価項目である ETDRS 視力表による 24 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（FAS 解析）は、本剤 2mg 投与群 12.1 文字の視力改善に対し、対照群は 2.0 文字の減少、群間差は 14.1 文字（95%信頼区間：10.8～17.4 文字）であり、本剤 2mg 投与の Sham 注射に対する優越性が示された（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。日本人集団においても、本剤 2mg 投与群 10.9 文字の視力改善に対し、対照群は 3.7 文字の減少、群間差は 14.8 文字（95%信頼区間：10.8～18.8 文字）であった。また 48 週目でも、本剤 2mg 投与群では 13.5 文字の視力改善に対し、対照群は 3.9 文字の改善であり、日本人集団においても、本剤 2mg 投与群では 12.6 文字の視力改善に対し、対照群は 2.3 文字の改善であった（下表参照¹²⁾。

		対照群 ^{※1}	本剤 2mg 投与群
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差（LOCF、FAS）	全集団	-2.0±9.7 (31)	12.1±8.3 (90)
	日本人集団	-3.7±10.1 (23)	10.9±8.0 (67)
24 週目での 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（FAS）	全集団	9.7 (3/31)	38.9 (35/90)
	日本人集団	8.7 (2/23)	35.8 (24/67)
20 週目までの平均投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	0 (31)	2.9±1.6 (90)
	日本人集団	0 (23)	3.2±1.7 (67)
48 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差（LOCF、FAS）	全集団	3.9±14.3 (31)	13.5±8.8 (90)
	日本人集団	2.3±15.3 (23)	12.6±8.8 (67)
48 週目での 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（FAS）	全集団	29.0 (9/31)	50.0 (45/90)
	日本人集団	21.7 (5/23)	47.8 (32/67)
44 週目までの平均投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	3.0±2.2 (31)	4.2±3.1 (90)
	日本人集団	3.3±2.5 (23)	4.7±3.3 (67)

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：20 週目まで 4 週ごとに Sham 注射し、24 週目に本剤を単回投与後は 44 週目まで PRN 投与



本剤 2mg を投与された 116 例（本剤群 91 例、対照群 25 例）中 25 例（21.6%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血 10 例（8.6%）、点状角膜炎 7 例（6.0%）、眼痛 6 例（5.2%）であった。

<糖尿病黄斑浮腫>

17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIVID-DME 試験）

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤 4 週ごと 2mg 投与群、8 週ごと 2mg 投与群（ただし、最初の 5 回は 4 週ごとに投与）及び対照群（黄斑レーザー光凝固術を実施）の 3 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24 週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤 2mg 投与（4 週ごとに 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与）を行った。

主要評価項目である ETDRS 視力表による 52 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（FAS 解析）は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 10.5 文字、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 10.7 文字の視力改善に対し、対照群は 1.2 文字の視力改善であった（下表参照）。対照群との群間差は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 9.3 文字（97.5%信頼区間：6.5～12.0 文字）、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 9.1 文字（97.5%信頼区間：6.3～11.8 文字）であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された（本剤 4 週ごと 2mg 投与群： $p < 0.0001$ 、本剤 8 週ごと 2mg 投与群： $p < 0.0001$ 、共分散分析）。日本人集団においても、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 9.8 文字、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 9.5 文字の視力改善に対し、対照群は 1.1 文字の視力改善であった。対照群との群間差は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 8.7 文字（97.5%信頼区間：3.9～14.0 文字）、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 8.4 文字（97.5%信頼区間：3.0～13.8 文字）であった¹³⁾。

		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4 投与群 ^{※2}	本剤 2Q8 投与群 ^{※3}
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	1.2±10.6 (132)	10.5±9.6 (136)	10.7±9.3 (135)
	日本人集団	1.1±9.4 (25)	9.8±6.1 (26)	9.5±7.3 (25)
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた被験者の割合（%）（FAS、LOCF）	全集団	9.1 (12/132)	32.4 (44/136)	33.3 (45/135)
	日本人集団	8.0 (2/25)	23.1 (6/26)	24.0 (6/25)

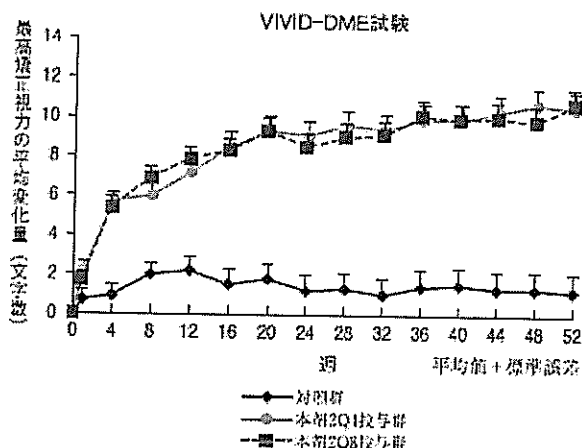
		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4 投与群 ^{※2}	本剤 2Q8 投与群 ^{※3}
52 週目までの 投与回数 ±標準偏差 (FAS)	全集団	—	12.2±2.6	8.7±1.2
	日本人 集団	—	12.0±2.8	8.9±0.3

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 本剤 2mg を 4 週ごとに投与

※3: 本剤 2mg を 4 週ごとに 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与



17.1.9 海外第Ⅲ相試験 (VISTA-DME 試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤 4 週ごと 2mg 投与群、8 週ごと 2mg 投与群 (ただし、最初の 5 回は 4 週ごとに投与) 及び対照群 (黄斑レーザー光凝固術を実施) の 3 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24 週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤 2mg 投与 (4 週ごとに 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与) を行った。

主要評価項目である ETDRS 視力表による 52 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量 (FAS 解析) は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 12.5 文字、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 10.7 文字の視力改善に対し、対照群は 0.2 文字の視力改善であった (下表参照)。対照群との群間差は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 12.19 文字 (97.5%信頼区間: 9.35~15.04 文字)、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 10.45 文字 (97.5%信頼区間: 7.73~13.17 文字) であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された (本剤 4 週ごと 2mg 投与群: $p < 0.0001$ 、本剤 8 週ごと 2mg 投与群: $p < 0.0001$ 、共分散分析)¹⁴⁾。

		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4 投与群 ^{※2}	本剤 2Q8 投与群 ^{※3}
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ± 標準偏差 (FAS、LOCF)	全集団	0.2±12.53 (154)	12.5±9.54 (154)	10.7±8.21 (151)
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた被験者の割合 (%)	全集団	7.8 (12/154)	41.6 (64/154)	31.1 (47/151)

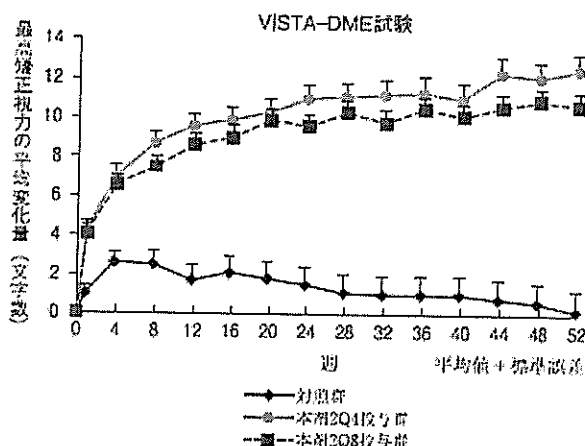
		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4 投与群 ^{※2}	本剤 2Q8 投与群 ^{※3}
(FAS、LOCF)				
52 週目までの 投与回数 ±標準偏差 (FAS)	全集団	—	11.9±2.44	8.5±1.20

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 本剤 2mg を 4 週ごとに投与

※3: 本剤 2mg を 4 週ごとに 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与



17.1.10 国内外で実施された第Ⅲ相試験 3 試験の安全性併合解析 (1 年間)

本剤 2mg を投与された 730 例 (本剤群 650 例、対照群 80 例) 中 276 例 (37.8%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、結膜出血 178 例 (24.4%)、眼痛 51 例 (7.0%)、硝子体浮遊物 33 例 (4.5%) であった。

<血管新生緑内障>

17.1.11 国内第Ⅲ相試験 (VEGA 試験)

眼圧が 25mmHg 超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、1 週目に再投与基準を満たした場合は Sham 注射^{※1}し、5 週目と 9 週目に PRN 投与^{※2}を行った。対照群は Sham 注射^{※1}後、1 週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、5 週目と 9 週目に PRN 投与^{※2}を行った。

※1: 硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※2: 4 週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤 2mg を投与

<再投与基準>

以下のすべてを満たした場合

- ・眼圧が 21mmHg 超の場合
- ・虹彩新生血管の退縮が不十分の場合
- ・本剤の投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

主要評価項目である 1 週目における眼圧のベースラインからの変化量 (FAS 解析) は、本剤群で -8.5mmHg、対照群で -4.9mmHg であり、共分散分析による調整済みの群間差は -4.9mmHg と対照群と比較して本剤群で効果

が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった(95%信頼区間: -10.2~0.3mmHg)¹⁶⁾。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、対照群に比べ本剤群が高かった(下表参照)。

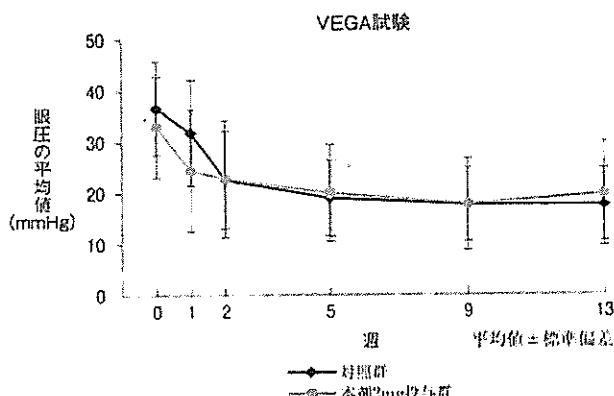
	対照群※1	本剤 2mg 投与群
1週目での眼圧の 平均変化量±標準偏差 (mmHg) (FAS, LOCF)	-4.9± 10.8 (27)	-8.5± 8.7 (27)
1週目に虹彩新生血管が改善※2 した被験者の割合(%) (FAS, LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1週目に隅角新生血管が改善※3 した被験者の割合(%) (FAS, LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: Sham注射を実施後、1週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、その後はPRN投与

※2: 虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※3: 隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



本剤 2mg を投与された 50 例 (本剤群 27 例、対照群 23 例) 中 12 例 (24.0%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、結膜出血 3 例 (6.0%)、注射部位疼痛 3 例 (6.0%) であった。

17. 1. 12 国内第Ⅲ相試験 (VENERA 試験)

眼圧が 25mmHg 超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤 2mg の単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。

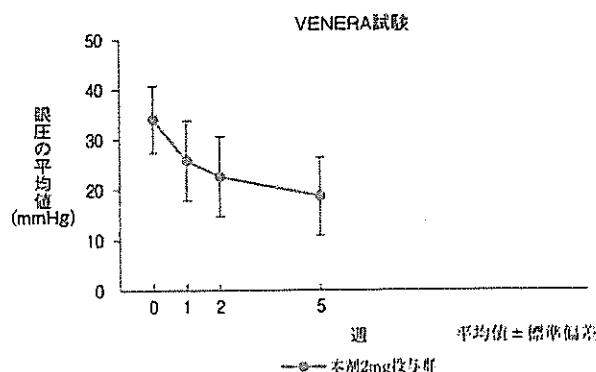
主要評価項目である 1 週目における眼圧のベースラインからの変化量 (PPS 解析) は、-8.3mmHg (95%信頼区間: -12.2~-4.4mmHg) であった¹⁶⁾。また、1 週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ 81.3%及び 50.0%であった。

	本剤 2mg 投与群
1週目での眼圧の 平均変化量±標準偏差 (mmHg) (PPS, LOCF)	-8.3±7.3 (16)
1週目に虹彩新生血管が改善※1した 被験者の割合(%) (PPS, LOCF)	81.3 (13/16)
1週目に隅角新生血管が改善※2した 被験者の割合(%) (PPS, LOCF)	50.0 (8/16)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※2: 隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



本剤 2mg を投与された 16 例中 3 例 (18.8%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、眼痛 2 例 (12.5%) であった。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

アフリベルセプト (遺伝子組換え) は、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに結合した組換え融合糖タンパク質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子 (PlGF)^{17), 18)} に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告¹⁹⁾ されている VEGF-B にも結合する。

18. 2 VEGF ファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数 (K_d) は、それぞれ 0.5pM、0.36pM、1.9pM 及び 39pM であった (*in vitro*)²⁰⁾。

18. 3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルでの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した^{21)~23)}。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管 (CNV) の形成が抑制され、また既に形成された CNV 病変の血管漏出が改善した²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: アフリベルセプト (遺伝子組換え)
[Aflibercept (Genetical Recombination)]

分子式: C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂

(タンパク質部分、2 量体)

分子量: 約 115,000

本質: ヒト VEGF 受容体 1 の第 2Ig ドメイン、ヒト VEGF 受容体 2 の第 3Ig ドメイン、及びヒト IgG1 の Fc ドメインからなる 432 アミノ酸残基のサブユニット 2 分子から構成される遺伝子組換え融合糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 キット

23. 主要文献

- 1) 社内資料：薬物動態（単回硝子体内投与、外国人）
（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
- 2) 社内資料：薬物動態（第Ⅲ相国際共同試験）（2012年9月28日承認、CTD2.7.2.2.4.5）
- 3) 社内資料：薬物動態（ウサギ単回硝子体内投与）
（2012年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 4) 社内資料：第Ⅲ相試験（視力に関する評価、併合解析）（2012年9月28日承認、CTD2.7.3.3.2.1）
- 5) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験、1年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.12）
- 6) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験、2年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.19）
- 7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験、1年目）
（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.11）
- 8) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験、2年目）
（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.18）
- 9) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）
（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.1）
- 11) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）
- 12) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）（2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1）
- 13) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIVID-DME試験）（2014年11月18日承認、CTD2.7.6.5）
- 14) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（VISTA-DME試験）
（2014年11月18日承認、CTD2.7.6.4）
- 15) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（VEGA試験）
- 16) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（VENERA試験）
- 17) Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295: 428-434
- 18) Cao Y: Sci Signal. 2009; 2: rel
- 19) Zhong X, et al.: Mol Vis. 2011; 17: 492-507
- 20) 社内資料：In vitroにおける作用（2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 21) Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2666-2673
- 22) Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 6009-6017
- 23) Nork TM, et al.: Arch Ophthalmol. 2011; 129: 1042-1052

24. 文献請求先及び問い合わせ先

24.1 文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651（個別郵便番号）大阪市東淀川区下新庄3-9-19

24.2 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社
電話 0120-106-398

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
TEL0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

26.2 発売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

20XX年X月作成（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：30ヵ月

アスピリン/ボノブラザンフマル酸塩配合剤
アスピリン/ボノブラザンフマル酸塩配合錠

キャブピリン®配合錠

CABPIRIN® Combination Tablets

日本標準商品分類番号

873399

承認番号

販売開始

20xx年x月

規制区分：処方箋医薬品^(注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピリン塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 消化性潰瘍のある患者 [アスピリンのプロスタグランジン生合成抑制作用により胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。] [11.1.7 参照]
- 2.4 出血傾向のある患者 [9.1.2、11.1.4 参照]
- 2.5 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [9.1.3、11.1.5 参照]
- 2.6 出産予定日12週以内の妊婦 [9.5.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キャブピリン®配合錠
有効成分	1錠中 アスピリンとして100mg及び ボノブラザンとして10mg（ボノブラザンフマル酸塩13.36mg）
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、ポリソルベート80、モノステアリン酸グリセリン、無水クエン酸、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、クエン酸トリエチル、フマル酸

3.2 製剤の性状

販売名		キャブピリン®配合錠
色調・剤形		白色のフィルムコーティング錠
識別コード		Ⓐ 375
形状	上面	Ⓐ 375
	下面	
	側面	
直径（mm）		約8.0
厚さ（mm）		約3.9
質量（mg）		約207

4. 効能又は効果

下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）

- ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）
- ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン/ボノブラザンとして100mg/10mg）を経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の長期投与にあたっては、定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分行うこと。

8.2 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。 [10.2、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 血液の異常又はその既往歴のある患者
アスピリンは血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。 [11.1.1 参照]

9.1.2 出血傾向の素因のある患者

アスピリンにより血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。 [2.4、11.1.4 参照]

9.1.3 気管支喘息のある患者

気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。 [2.5、11.1.5 参照]

9.1.4 アルコールを常飲している患者

アスピリンはアルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。 [10.2、11.1.4 参照]

9.1.5 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前1週間以内の患者

アスピリンは手術、心臓カテーテル検査又は抜歯時の失血量を増加させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害又はその既往歴のある患者

アスピリンは腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。また、腎機能障害患者では、ボノブラザンの排泄が遅延することにより血中濃度

が上昇することがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者

アスピリンは肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。また、肝機能障害患者では、ボノブラザンの代謝、排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。[11.1.6、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 出産予定日 12 週以内の妊婦

投与しないこと。アスピリンでは、妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。[2.6 参照]

9.5.2 妊婦（出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。アスピリンでは、動物試験（ラット）で催奇形作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。ボノブラザンでは、動物試験（ラット）において、ボノブラザンの最大臨床用量（40mg/日）における曝露量（AUC）の約 28 倍を超える曝露量で、胎児体重及び胎盤重量の低値、外表異常（肛門狭窄及び尾の異常）、並びに内臓異常（膜性部心室中隔欠損及び鎖骨下動脈起始異常）が認められている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。アスピリンでは、母乳中へ移行することが報告されている。ボノブラザンでは、動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下している。

10. 相互作用

ボノブラザンは主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、一部 CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 で代謝される。また、ボノブラザンの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制する可能性がある。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 （レイアタツ） [2.2 参照]	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ボノブラザンの胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下する可能性がある。
リルピビルン塩酸塩 （エジュラント）	リルピビルン塩酸塩の作用を減弱するお	ボノブラザンの胃酸分泌抑制作用により

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
[2.2 参照]	それがある。	リルピビルン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビルンの血中濃度が低下する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 クラリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	ボノブラザンの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシンとの併用によりボノブラザンの血中濃度が上昇したとの報告がある。
ジゴキシン メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ボノブラザンの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ ネルフィナビルメシル酸塩	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	ボノブラザンの胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム [8.2、11.1.4 参照]	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリンは血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。
血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイドナトリウム 第 Xa 因子阻害剤 リバーロキサパン等 抗トロンビン剤 ダビガトランエ テキシラートメ タンスルホン酸塩等 トロンボモデュリン アルファ等 [8.2、11.1.4 参照]	左記薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	アスピリンは血小板凝集抑制作用を有するため、左記薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 チクロピジン塩酸		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
塩 シロスタゾール クロピドグレル硫酸塩 トロンボキサン合成酵素阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジンE1製剤、E1及びI2誘導体製剤 ベラプロストナトリウム等 サルボグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル等 [8.2、11.1.4参照]			副腎皮質ホルモン剤 ベタメタゾン プレドニゾン メチルプレドニゾン等	アスピリン（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられている。	機序は不明。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等 [8.2、11.1.4参照]			リチウム製剤	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	アスピリン（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられている。
糖尿病用剤 ヒトインスリン トルブタミド等	糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは大量で血糖降下作用を有する。	チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド	左記薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等）が増強されることがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、アスピリンはメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。	β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 ピンドロール等 ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等	左記薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられている。
バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。	ニトログリセリン製剤	ニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	アスピリンはプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられている。
フェニトイン	総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。	尿酸排泄促進剤 プロベネシド ベンズブロマロン	左記薬剤の作用を減弱させることがある。	アスピリン（高用量投与時）は左記薬剤の尿酸排泄に拮抗する。
			非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム等 [8.2、11.1.4参照]	アスピリンとの併用により出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序は不明。
			イブプロフェン	アスピリンの血小板	血小板のシクロオキシ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナプロキセン ピロキシカム	凝集抑制作用を減弱 するとの報告があ る。	シグナーゼ-1 (COX-1) とアスピリ ンの結合を阻害する ためと考えられてい る。
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	アセタゾラミドの副 作用を増強し、嗜眠、 錯乱等の中枢神経系 症状、代謝性アシド ーシス等を起こすこ とが報告されてい る。	アスピリンは血漿蛋 白に結合したアセタ ゾラミドと置換し、 遊離させる。
ドネペジル塩酸塩 [11.1.7 参照]	アスピリンとの併用 により消化性潰瘍を 起こすことがある。	コリン系が賦活され 胃酸分泌が促進され る。
タクロリムス水和物 シクロスポリン	腎障害が発現するこ とがある。	アスピリンとの併用 により、腎障害の副 作用を相互に増強す ると考えられてい る。
ザフィルルカスト	アスピリンとの併用 によりザフィルルカ ストの血漿中濃度が 上昇することがあ る。	機序は不明。
プロスタグランジン D ₂ 、トロンボキサン A ₂ 受容体拮抗剤 ラマトロバン セラトロダスト	ヒト血漿蛋白結合に 対する相互作用の検 討 (<i>in vitro</i>) にお いて、アスピリンに より左記薬剤の非結 合型分率が上昇する ことがある。	左記薬剤がアスピリ ンと血漿蛋白結合部 位で置換し、遊離型 血中濃度が上昇する と考えられている。
選択的セロトニン再 取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミンマ レイン酸塩 塩酸セルトラリン 等 [8.2、11.1.4 参照]	皮膚の異常出血（斑 状出血、紫斑等）、 出血症状（胃腸出血 等）が報告されてい る。	SSRI の投与により血 小板凝集が阻害さ れ、アスピリンとの 併用により出血傾向 が増強すると考えら れている。
アルコール [9.1.4、11.1.4 参 照]	消化管出血が増強さ れるおそれがある。	アルコールによる胃 粘膜障害とアスピリ ンのプロスタグラン ジン合成阻害作用に より、相加的に消化 管出血が増強すると 考えられている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、再生不良

性貧血（頻度不明） [9.1.1 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎（頻度不明）

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショックやアナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.4 脳出血等の頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等（頻度不明）

脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。

[2.4、8.2、9.1.2、9.1.4、10.2 参照]

11.1.5 喘息発作（頻度不明）

[2.5、9.1.3 参照]

11.1.6 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。 [9.3.1 参照]

11.1.7 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍（頻度不明）

下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍及び消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。 [2.3、10.2 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、悪心、腹痛、食道炎、胃部不快感	胃腸障害、嘔吐、胸やけ、口唇腫脹、吐血、食欲不振
過敏症		発疹、蕁麻疹
皮膚	そう痒	発汗
血液	貧血、好酸球增多	血小板機能低下（出血時間延長）
精神神経系		めまい、興奮、頭痛
肝臓		AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP の上昇
腎臓		腎障害
循環器	血圧低下	血管炎、心窩部痛
呼吸器		気管支炎、鼻炎
感覚器		角膜炎、結膜炎、耳鳴、難聴
その他	浮腫	過呼吸、代謝性アシドーシス、倦怠感、低血糖

13. 過量投与

13.1 症状

アスピリンでは、耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。

13.2 処置

催吐、胃洗浄、活性炭投与（ただし、催吐及び胃洗浄後）、輸液注入によるアシドーシス是正、アルカリ尿促進（ただし、腎機能が正常の場合）、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 本剤の内核錠は腸溶性であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ボノブラザンの長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

15.1.2 ボノブラザンの投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

15.1.3 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

15.1.4 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

15.1.5 ノンステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ボノブラザンでは、マウス及びラット2年間経口投与がん原性試験において、ボノブラザンの臨床用量（20mg/日）における曝露量（AUC）と等倍程度の曝露量で胃の神経内分泌腫瘍が、約300倍で胃の腺腫（マウス）が、また、約13倍以上（マウス）及び約58倍以上（ラット）で肝臓腫瘍が認められている。

15.2.2 *in vitro*の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブジン）のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

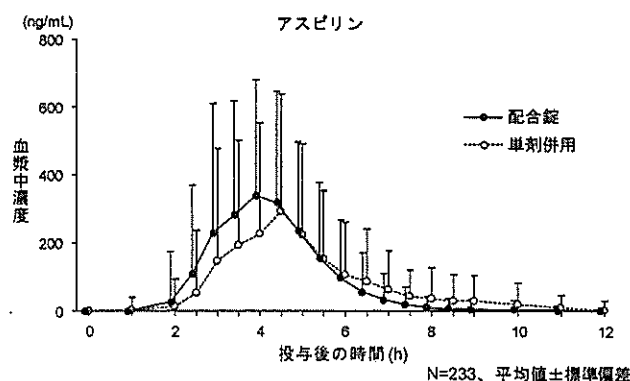
(1) アスピリン

健康成人男性233例にアスピリン/ボノブラザンとして100mg/10mg（配合錠投与）又はアスピリン腸溶錠として100mg及びボノブラザン錠10mg（併用投与）をクロスオーバー法により朝食絶食下に1日1回投与した時のアスピリンの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は次のとおりである¹⁾。

朝食絶食下投与時のアスピリンの薬物動態学的パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-12)}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
配合錠	786.1±349.18	4.000(2.00-11.0)	975.7±327.58	0.4151±0.12045
単剤併用	677.8±404.26	4.500(1.00-12.0)	899.8±323.46	0.4894±0.98199

n=233、平均値±標準偏差、ただし、 T_{max} は中央値（最小値-最大値）



朝食絶食下投与時のアスピリンの血漿中濃度

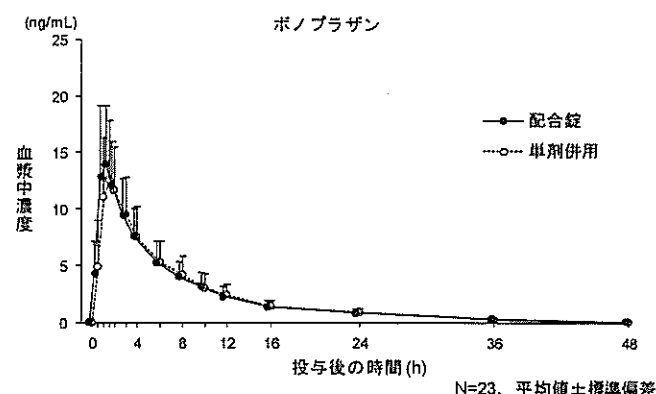
(2) ボノブラザン

健康成人男性23例にアスピリン/ボノブラザンとして100mg/10mg（配合錠投与）又はアスピリン腸溶錠100mg及びボノブラザン錠10mg（併用投与）をクロスオーバー法により朝食絶食下に1日1回投与した時のボノブラザンの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は次のとおりである¹⁾。

朝食絶食下投与時のボノブラザンの薬物動態学的パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-12)}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
配合錠	14.77±5.0945	1.500(1.00-3.00)	97.36±32.128	8.172±0.81625
単剤併用	14.09±5.0778	1.500(1.00-3.00)	96.41±31.431	8.047±1.1520

n=23、平均値±標準偏差、ただし、 T_{max} は中央値（最小値-最大値）



朝食絶食下投与時のボノブラザンの血漿中濃度

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性12例にアスピリン/ボノブラザン配合錠として100mg/10mgを朝食開始30分後に投与した時、朝食絶食下投与と比較してアスピリンの C_{max} は1.5倍に増加、AUCは1.2倍に増加、ボノブラザンの C_{max} は1.4倍に増加、AUCは1.2倍に増加した¹⁾。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

アスピリンの代謝物であるサリチル酸の蛋白結合率は血中濃度依存的に変化し、低濃度(<100μg/mL)では約90%であるが、高濃度(>400μg/mL)では約75%である²⁾。また、 $[^{14}C]$ ボノブラザンを0.1~10μg/mLの範囲でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は、85.2~88.0%である(*in vitro*)³⁾。

16.4 代謝

16.4.1 アスピリンは主に消化管や肝臓で加水分解によりサリチル酸

に代謝され、サリチル酸はグルクロン酸抱合やグリシン抱合を受けて代謝される。

16.4.2 ボノブラザンは主として CYP3A4 で代謝され、一部 CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 で代謝される。また、硫酸転移酵素 SUL2A1 でも代謝される (*in vitro*)^{4,5)}。

16.4.3 ボノブラザンは、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的な阻害作用を示す (*in vitro*)。また、ボノブラザンは、濃度依存的な CYP1A2 誘導作用をわずかに示すが、CYP2B6 及び CYP3A4/5 誘導作用はほとんど示さない (*in vitro*)^{6,7)}。

16.5 排泄

健康成人男性 12 例にアスピリン/ボノブラザン配合錠として 100mg/10mg を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後投与した時、24 時間後の尿中排泄率はアスピリン及びサリチル酸として 77.53~80.89% であった。また、ボノブラザンは、投与後 48 時間後までに代謝物を含め尿中排泄率は 7.683~8.903% であった¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ボノブラザンでは、腎機能正常者 (eGFR: 90mL/min/1.73m² 以上)、軽度 (eGFR: 60~89mL/min/1.73m²)、中等度 (eGFR: 30~59mL/min/1.73m²) 及び高度腎機能障害 (eGFR: 15~29mL/min/1.73m²) のある患者、並びに末期腎不全 (ESRD) (eGFR: 15mL/min/1.73m² 未満) 患者を対象にボノブラザンとして 20mg を投与した時の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した外国で実施した臨床試験において、ボノブラザンの AUC_(0-inf) 及び C_{max} は、軽度、中等度及び高度腎機能障害のある患者では腎機能正常者と比較してそれぞれ 1.3~2.4 倍及び 1.2~1.8 倍高く、腎機能の低下に伴い増加し、また、ESRD 患者における AUC_(0-inf) 及び C_{max} は、腎機能正常者と比較してそれぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍高い⁹⁾。

[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

ボノブラザンでは、肝機能正常者、並びに軽度 (Child-Pugh 分類スコア A)、中等度 (Child-Pugh 分類スコア B) 及び高度肝機能障害 (Child-Pugh 分類スコア C) のある患者を対象にボノブラザンとして 20mg を投与した時の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した外国で実施した臨床試験において、ボノブラザンの AUC_(0-inf) 及び C_{max} は、軽度、中等度及び高度肝機能障害のある患者では肝機能正常者と比較してそれぞれ 1.2~2.6 倍及び 1.2~1.8 倍高い⁹⁾。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ボノブラザン、クラリスロマイシン併用時の薬物動態

外国健康成人男性を対象に 1 日目及び 8 日目にボノブラザンとして 40mg¹²⁾ を朝食 30 分後に単回投与し、3~9 日目にクラリスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 2 回、朝夕食 30 分前に反復投与した試験の結果、ボノブラザンの AUC_(0-inf) 及び C_{max} は、単独投与時と比較してクラリスロマイシンとの併用投与時に 1.6 倍及び 1.4 倍増加する¹⁰⁾。

[10.2 参照]

16.7.2 ボノブラザン、低用量アスピリン併用時の薬物動態

健康成人男性を対象にボノブラザン 40mg¹²⁾、アスピリン 100mg を併用投与した試験の結果、ボノブラザンの薬物動態に及ぼす低用量アスピリンの影響、及び低用量アスピリンの薬物動態に及ぼすボノブラザンの影響について、いずれも明らかな影響は見られなかった¹¹⁾。

注) 本剤は、アスピリン/ボノブラザンとして 100mg/10mg の配合剤である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の

再発抑制

(1) 国内第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

低用量アスピリン (1 日 81~324mg) の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象に、ボノブラザン 10mg 又はランソプラゾール 15mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した時の投与 24 週後の潰瘍再発率は下表のとおりであり、ランソプラゾール群に対するボノブラザン群の非劣性が認められた¹²⁾。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (二重盲検)

ボノブラザン 10mg	ランソプラゾール 15mg
0.5% (1/197 例)	2.8% (6/213 例)
-2.3% [-4.743%, 0.124%] ¹³⁾ p<0.0001 ¹²⁾	

() は再発例数/評価例数

注 1) 投与群間差、[] は両側 95% 信頼区間

注 2) 許容限界値を 8.7% とした、Farrington and Manning による非劣性検定

副作用発現頻度は、ボノブラザン群では 10.4% (21/202 例) であった。

主な副作用は、便秘 (2 例)、下痢 (1 例) 及び血中鉄減少 (4 例) であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (単盲検長期投与試験)

上記 (1) 試験を終了した患者を対象に、さらに最短 28 週、最長 80 週間ボノブラザン 10mg 又はランソプラゾール 15mg を 1 日 1 回継続投与した時の潰瘍再発率は下表のとおりであった¹³⁾。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (単盲検)

ボノブラザン 10mg	ランソプラゾール 15mg
0.5% (1/197 例)	3.3% (7/213 例)
-2.8% [-5.371%, -0.187%] ¹⁴⁾	

() は再発例数/評価例数

注) 投与群間差、[] は両側 95% 信頼区間

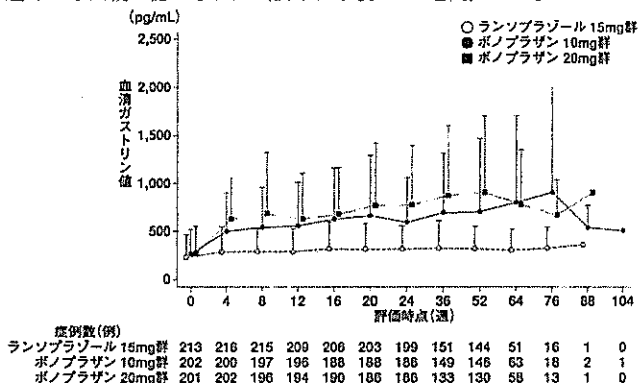
副作用発現頻度は、ボノブラザン群では 16.3% (33/202 例) であった。

主な副作用は、便秘 (2 例)、下痢 (2 例)、血中鉄減少 (4 例) 及び高血圧 (1 例) であった。

17.3 その他

17.3.1 血清ガストリンに及ぼす影響

ボノブラザンを 1 日 1 回 10mg 又は 20mg¹²⁾ を経口投与した場合、血清ガストリン値はランソプラゾール群に比べてボノブラザン群で持続的に高値を示した。低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の長期投与試験における血清ガストリン値の推移図は以下のとおりであった。なお、投与終了後に血清ガストリン値の回復を確認した胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象とした臨床試験では、速やかな回復が認められた (投与終了後 2~8 週間)^{13~16)}。



低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

の長期投与試験における血清ガストリン値の推移

17.3.2 内分泌細胞密度に及ぼす影響

逆流性食道炎の維持療法としてボノプラザンを1日1回10mg又は20mg^(注)を52週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に明らかな増加傾向は認められなかった¹⁷⁾。

(注)本剤は、アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mgの配合剤である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 アスピリン

アスピリンは低用量で血小板シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 活性を阻害することから、トロンボキサン A_2 の生成を抑制し、血小板凝集能抑制作用を示す。このアスピリンの血小板 COX-1 に対する作用は不可逆的で血小板の寿命である7~10日間持続することから、アスピリンを反復投与すると血小板機能は累積的に抑えられ、血栓・塞栓形成の抑制作用を示す¹⁸⁾。

18.1.2 ボノプラザン

ボノプラザンは酸による活性化を必要とせず、可逆的でカリウムイオンに競合的な様式で H^+ 、 $K^+-ATPase$ を阻害する。ボノプラザンは塩基性が強く胃壁細胞の酸生成部位に長時間残存して胃酸生成を抑制する。消化管上部の粘膜損傷形成に対して、ボノプラザンは強い抑制作用を示す¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アスピリン

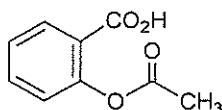
一般名：アスピリン (Aspirin) [JAN]

化学名：2-Acetoxybenzoic acid

分子式： $C_9H_8O_4$

分子量：180.16

化学構造式：



性状：アスピリンは白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

融点：約136℃

19.2 ボノプラザン

一般名：ボノプラザンフマル酸塩 (Vonoprazan Fumarate) [JAN]

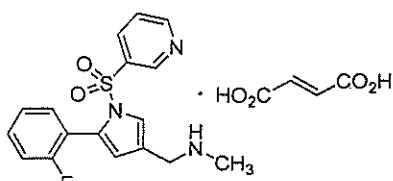
化学名：

1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate

分子式： $C_{17}H_{16}FN_3O_5S \cdot C_4H_4O_4$

分子量：461.46

化学構造式：



性状：ボノプラザンフマル酸塩は白色〜ほとんど白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、 N,N -ジメ

チルアセトアミドにやや溶けにくく、メタノール及び水に溶けにくく、2-プロパノール及びアセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：194.8℃

20. 取扱い上の注意

20.1 開封後はなるべく速やかに使用すること。

22. 包装

PTP 100錠 (10錠×10、乾燥剤入り)、瓶 500錠 (バラ、乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 1) アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩配合錠の薬物動態試験成績 (20XX年X月X日承認：CTD 2.7.6.1)
- 2) Federal Register Vol. 63, No. 205, 56802-56819.
- 3) ボノプラザンの薬物動態試験成績③ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.4)
- 4) ボノプラザンの薬物動態試験成績④ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.5)
- 5) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑤ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.5)
- 6) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑥ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.5)
- 7) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑦ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.5)
- 8) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑧ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.10)
- 9) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑩ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.9)
- 10) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑪ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.13)
- 11) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑫ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.11)
- 12) ボノプラザンの臨床試験成績⑬ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.20)
- 13) ボノプラザンの臨床試験成績⑦ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.23)
- 14) ボノプラザンの臨床試験成績① (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.17)
- 15) ボノプラザンの臨床試験成績② (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.18)
- 16) ボノプラザンの臨床試験成績⑨ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.24)
- 17) ボノプラザンの臨床試験成績④ (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.22)
- 18) 監訳 高折修二 (他)グッドマン・ギルマン薬理書 (第11版), 廣川書店, 2007;1889-1890.
- 19) ボノプラザンの薬理試験成績 (タケキャブ錠 2014年12月26日承認：CTD 2.6.2.6)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 提携

大塚製薬株式会社

〒101-8535 東京都千代田区神田司町2-9

抗造血器悪性腫瘍剤
レナリドミド水和物カプセル

レブラミド® カプセル2.5mg

レブラミド® カプセル5mg

Revlimid® Capsules

毒薬
処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
承認番号	22700AMX01030000	22200AMX00381000
販売開始	2015年12月	2010年7月

1. 警告

1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて胎奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5 参照]

1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守することⁱⁱ⁾。[2.2、9.5 参照]

1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5 参照]

1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わないこと。[9.4.2、16.3 参照]

1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。

1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.5 参照]

2.2 適正管理手順を遵守できない患者 [1.2、9.5 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
有効成分 (1カプセル中)	レナリドミド2.5mg (レナリドミド水和物として2.587mg)	レナリドミド5mg (レナリドミド水和物として5.174mg)
添加剤	カプセル 内容物	無水乳糖、結晶セルロース、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
	カプセル 本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
色	ボディ：白色～灰黄白色（不透明） キャップ：青緑色（不透明）	白色～灰黄白色（不透明）
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形		
大きさ	長径	14.3mm
	短径	5.32mm
	カプセル 号数	4

*4. 効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
- 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

（多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群）

5.1 「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。

（5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群）

5.2 国際予後判定システム(International prognostic scoring system: IPSS) によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

（再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫）

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

*6. 用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。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

〈効能共通〉

7.1 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[9.2、16.6.1 参照]

7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。[16.2.1 参照]

7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。

7.5 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.6 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

未治療の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/ μ L未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。

本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を5mgずつ増量（2.5mg投与の場合は5mgへ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度30,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 ・その後1,000/ μ L以上に回復（ただし、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/ μ L以上に回復（ただし、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

7.7 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル ^注 下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/ μ L以上に回復した場合。 ・7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/ μ Lから50,000/ μ Lであった場合。
好中球減少	500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル ^注 下げた用量で再開。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

7.8 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.9 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が50,000/ μ L以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・10,000/ μ L未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から1用量レベル ^注 下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
好中球減少	500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が1,000/ μ L以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症（好中球数500/ μ L未満かつ体温38.5℃以上の発熱（適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5日以上持続））の場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル ¹⁾ 下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

注) 再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回25mgを速日経口投与する。
用量レベル1	1日1回20mgを速日経口投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを速日経口投与する。
用量レベル3	1日1回10mgを速日経口投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

*7.10 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与すること。

*7.11 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	50,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度50,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/ μ L未満が7日以上持続又は発熱性好中球減少症（1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）又は500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度以下の事象が発現 1,000/ μ L未満が7日以上持続 又は発熱性好中球減少症（1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）又は500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3 参照]

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髓抑制が発現することがあるため、定期的に血液

学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。[7.6、7.7、7.9、7.11、9.1.2、11.1.3 参照]

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.5、11.1.4 参照]

8.4 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8 参照]

8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.17 参照]

*8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。[1.6、11.1.1 参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。[7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、11.1.3 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

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

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査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。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。[7.1、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5 参照]

9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わないこと。[1.4、16.3 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニタイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18 参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

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慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*ジギタリス製剤（ジゴキシン等） [16.7.1 参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	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 深部静脈血栓症（6.2%）、肺塞栓症（3.0%）
[1.6、9.1.1 参照]

*11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

*11.1.3 骨髄抑制

汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。[7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、9.1.2 参照]

*11.1.4 感染症（22.0%）

肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、9.1.5 参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.1%）

*11.1.7 過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。

*11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5 参照]

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

*11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈

心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。

*11.1.11 末梢神経障害

錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。

*11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）

[8.6 参照]

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

*11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

*11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）

AST、ALT、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

*11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.18 催奇形性（頻度不明）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
*胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、哽声
筋骨格	筋痙攣	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頸部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
*精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
*皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹
眼		霧視、白内障	
*その他	疲労（21.1%）、腫瘍フレア（10.9%） ⁽¹⁾ 、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	寒寒、CRP増加、ALP増加、挫傷、LDH増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリンDダイマー増加、アミラーゼ増加

注）再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験並びに再発又は難治性の増殖性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した²⁾。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した²⁾。

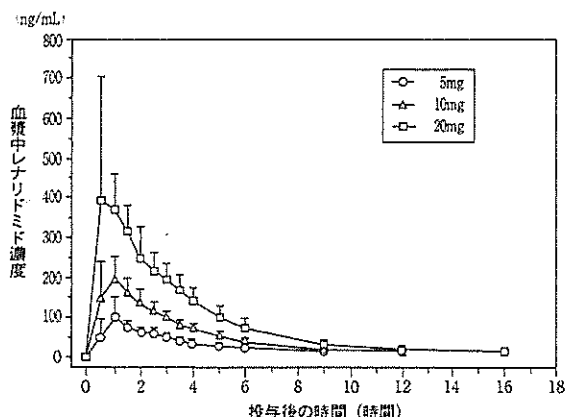
未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心臓動脈、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている³⁾。

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3用量（5mg^{ib}、10mg、20mg^{ib}）を単回経口投与したときの血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、 $t_{1/2}$ は約2～3時間であった^{4)・5)}。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

用量	5mg ^{ib} (7例)	10mg (7例)	20mg ^{ib} (7例)
C_{max} (ng/mL)	113±35	227±46	521±195
AUC_{∞} (ng·h/mL)	345±59	727±115	1462±174
t_{max} (h)	1.0 (0.50, 2.5)	1.0 (0.50, 1.0)	0.50 (0.50, 1.5)
$t_{1/2}$ (h)	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小、最大）

16.1.2 反復投与

〈多発性骨髄腫〉

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤10mg^{ib}及び25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、 $t_{1/2}$ は約2～3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった^{4)・6)}。

薬物動態パラメータ

用量	10mg ^{ib} (3例)		25mg (6例)	
投与方法	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
C_{max} (ng/mL)	330±116	316±69	642±163	721±109
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max} (h)	0.93 (0.50, 1.0)	0.5 (0.45, 1.0)	1.0 (0.43, 2.0)	0.97 (0.45, 1.5)
$t_{1/2}$ (h)	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小、最大）

〈5番染色体長腕部q31q33欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5番染色体長腕部q31q33欠失を有し低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う骨髄異形成症候群患者に本剤10mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ3.3時間及び3.7時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった⁴⁾。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与 (6例)	反復投与 (5例)
C_{max} (ng/mL)	145±56.0	155±46.6
AUC_{∞} (ng·h/mL)	925±344*	936±355
t_{max} (h)	2.52 (1.00, 5.95)	2.93 (1.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	3.33±0.81*	3.70±1.20

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小、最大）

a: 5例

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、 $t_{1/2}$ は約3.5時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった^{4)・7)}。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与 (6例)	反復投与 (5例)
C_{max} (ng/mL)	503±80.8	498±91.3
AUC_{∞} (ng·h/mL)	2755±1078	2868±1033
t_{max} (h)	1.06 (0.92, 2.00)	1.03 (1.00, 2.17)
$t_{1/2}$ (h)	3.51±1.04	3.71±0.95

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小、最大）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与したときのAUC、 C_{max} は空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20%、約50%低下し、 t_{max} は約1.6時間延長した^{8)・9)}（外国人データ）。〔7.2 参照〕

16.3 分布

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人データ）。また、健康成人（24例）に本剤25mgを反復経口投与したとき、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった^{10)・11)}（外国人データ）。〔1.4、8.1、9.4.2 参照〕

16.4 代謝

*In vitro*試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった¹²⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に¹⁴Cレナリドミドを単回経口投与したとき、投与量の約82%の放射能が未変化体として尿中に排泄された¹²⁾（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

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは増加した（中等症～重症（透析必要）腎障害で約3～5倍）。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CL_R）は減少した^{13), 14)}（外国人データ）。[7.1, 9.2 参照]

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能	正常 (7例)	軽症 (5例)	中等症 (6例)	重症 (透析不要) (6例)	重症 (透析必要) (6例)
C _{max} (ng/mL)	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC _∞ (ng·h/mL)	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
t _{max} (h)	1.0 (0.50, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (0.50, 1.5)	1.5 (0.50, 2.0)	1.3 (1.0, 2.0)
t _{1/2} (h)	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max}は中央値（最小、最大）

腎機能別クレアチニンクリアランス（CL_{Cr}）実測値

正常：83～145mL/min、軽症：57～74mL/min、中等症：33～46mL/min、重症：17～29mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すCL_{Cr}値を参考値として本剤投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

用法・用量	腎機能（CL _{Cr} ）		
	中等症 30≤CL _{Cr} <60mL/min	重症 (透析不要) CL _{Cr} <30mL/min	重症 (透析必要) CL _{Cr} <30mL/min
多発性骨髄腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）
5番染色体長腕部欠失に伴う骨髄異形成症候群	本剤5mgを1日1回投与	本剤25mgを1日1回投与 ^a	本剤25mgを1日1回投与 ^b （透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、投与開始56日経過後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁性リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤5mgを1日1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）

用法・用量はシミュレーションに基づき算出

a：本剤5mgを2日に1回投与とすることもできる。

b：本剤5mgを週3回投与とすることもできる。

16.7 薬物相互作用

*16.7.1 ギゴキシシン

健康成人（19例）に本剤（10mg^注）1日1回を反復経口投与後にギゴキシシン0.5mgを単回経口投与したとき、本剤投与下でのギゴキシシンのC_{max}及びAUC_∞は本剤非投与下と比較して約14.0%増加した¹⁵⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 その他の薬剤

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（6例）に本剤25mgをデキサメタゾン40mgと反復併用投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった^{6), 16)}。

健康成人（14例）にP-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物（600mg 1日2回）を反復経口投与後に本剤25mgを単回経口投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった¹⁷⁾（外国人データ）。

健康成人（11例）にP-糖蛋白阻害剤／基質であるテムシロリムス25mgと本剤25mgを単回併用投与したとき、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった¹⁷⁾（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量（1日量）は1日1回25mg（多発性骨髄腫）、1日1回10mg（5番染色体長腕部欠失に伴う骨髄異形成症候群）、1日1回25mg（再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫）、1日1回20mg（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁性リンパ腫）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

（多発性骨髄腫）

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-025試験）を実施し、本剤25mg^{注1)}＋デキサメタゾン40mg^{注2)}併用療法（Ld療法）の有効性を検討した。その結果、奏効率は83.3% [95%信頼区間：68.4, 98.2]（最良部分寛解3/24例、部分寛解17/24例）であった¹⁸⁾。

安全性評価症例26例中25例（96.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹12例（46.2%）、好中球減少症7例（26.9%）、便秘6例（23.1%）、血小板減少症6例（23.1%）、貧血5例（19.2%）、白血球減少症5例（19.2%）、皮膚乾燥3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、斑状丘疹状皮疹3例（11.5%）、口内炎3例（11.5%）、味覚異常3例（11.5%）、倦怠感3例（11.5%）であった¹⁸⁾。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日に経口投与する。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（MM-020試験）を実施し、本剤25mg^{注1)}＋デキサメタゾン40mg^{注2)}併用療法（Ld療法）を病勢進行まで投与したLd群、Ld療法を18サイクル（72週、1サイクル：28日）投与したLd18群及びメルファラン0.25mg/kg、プレドニゾン2mg/kg、サリドマイド200mgの併用療法を12サイクル（72週、1サイクル：42日）投与したMPT群の3群による有効性を検討した。その結果、Ld群ではMPT群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が認められた。なお、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析結果では、有意な延長は認められていない¹⁹⁾。

有効性成績の要約（2013年5月24日データカットオフ）

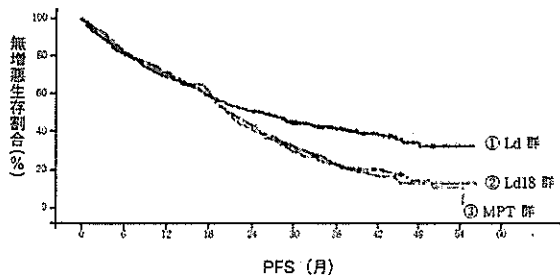
	Ld群 (535例)	Ld18群 (541例)	MPT群 (547例)
PFS			
イベント発生者数(%)	278 (52.0)	348 (64.3)	334 (61.1)
中央値 ^a (ヵ月)	25.5	20.7	21.2
[95%信頼区間] ^b	[20.7, 29.4]	[19.4, 22.0]	[19.3, 23.2]
ハザード比 ^c		0.72	
[95%信頼区間]		[0.61, 0.85]	
p値 (Log-rank検定)		0.00006	
OS			
死亡患者数 (%)	173 (32.3)	192 (35.5)	209 (38.2)
中央値 ^a (ヵ月)	55.1	53.6	48.2
[95%信頼区間] ^b	[55.1, NE]	[47.0, NE]	[44.3, NE]
ハザード比 ^c		0.78	
[95%信頼区間]		[0.64, 0.96]	
p値 (Log-rank検定)		0.01685	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値

b：中央値の95%信頼区間

c：MPT群のハザードに対するLd群のハザードの比

NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数	①	②	③
①	535	400	319
②	541	391	265
③	547	380	304

PFSのKaplan-Meier曲線

Ld群の安全性評価症例において、532例中482例 (90.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少症169例 (31.8%)、貧血125例 (23.5%)、便秘119例 (22.4%)、下痢112例 (21.1%)、疲労107例 (20.1%)、血小板減少症86例 (16.2%)、末梢性感覚ニューロパチー 85例 (16.0%)、発疹73例 (13.7%)、無力症60例 (11.3%)、筋痙攣57例 (10.7%)、白血球減少症56例 (10.5%)、錯覚56例 (10.5%) であった。

Ld18群の安全性評価症例において、540例中481例 (89.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少症165例 (30.6%)、便秘127例 (23.5%)、疲労126例 (23.3%)、貧血118例 (21.9%)、下痢84例 (15.6%)、発疹81例 (15.0%)、末梢性感覚ニューロパチー 76例 (14.1%)、血小板減少症75例 (13.9%) であった¹⁹⁾。

注1) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2) デキサメタゾン単剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg (75歳を超える患者には20mg) を1、8、15、22日目に経口投与する。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (MM-009試験) を実施し、本剤25mg^{注1)} + デキサメタゾン40mg^{注2)} 併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg^{注2)} 単独療法と比較した。その結果、本剤 + デキサメタゾン群では、無増悪期間 (TTP)、OSのいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に延長効果が認められた^{20)、21)}。

有効性成績の要約

(二重盲検期間: 2005年6月7日データカットオフ)

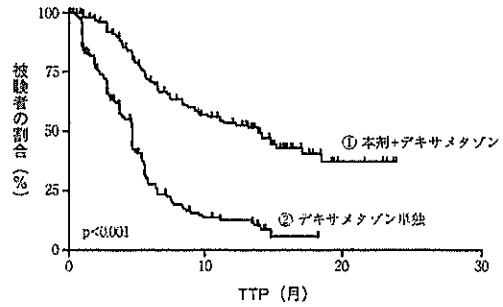
	本剤+デキサメタゾン群 (177例)	デキサメタゾン単独群 (176例)
TTP		
イベント発生者数 (%)	73 (41.2)	120 (68.2)
中央値 ^{a)} (週)	60.1	20.1
[95%信頼区間] ^{b)}	[41.1, 80.0]	[16.1, 21.1]
ハザード比 ^{c)}	0.285	
[95%信頼区間]	[0.210, 0.386]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.001	
OS		
死亡患者数 (%)	37 (20.9)	60 (34.1)
中央値 ^{a)} (週)	NE	103.7
[95%信頼区間] ^{b)}	[NE]	[82.6, NE]
ハザード比 ^{c)}	0.499	
[95%信頼区間]	[0.330, 0.752]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.001	

a: 中央値はKaplan-Meier法による推定値

b: 中央値の95%信頼区間

c: デキサメタゾン単独群のハザードに対する本剤+デキサメタゾン群のハザードの比

NE: Not Estimable (推定不可)



リスク数	①	②
①	177	67
②	176	15

TTPのKaplan-Meier曲線

本剤 + デキサメタゾン群の安全性評価症例において、177例中164例 (92.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少症72例 (40.7%)、疲労57例 (32.2%)、便秘38例 (21.5%)、筋痙攣34例 (19.2%)、不眠症34例 (19.2%)、血小板減少症33例 (18.6%)、貧血32例 (18.1%)、下痢28例 (15.8%)、悪心23例 (13.0%)、発疹23例 (13.0%)、浮動性めまい22例 (12.4%)、味覚異常22例 (12.4%)、末梢性浮腫22例 (12.4%)、霧視22例 (12.4%)、頭痛20例 (11.3%)、深部静脈血栓症19例 (10.7%)、振戦18例 (10.2%) であった^{20)、21)}。

注1) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注2) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mgを1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、1日1回40mgを各サイクルの1～4日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象²²⁾とした第Ⅲ相試験 (MDS-004試験) を実施し、赤血球輸血依存からの離脱²³⁾を評価した。その結果、プラセボ群の51例中3例 (5.9%)、5mg^{注1)}群の46例中19例 (41.3%)、10mg群の41例中23例 (56.1%) が赤血球輸血依存からの離脱に成功した。5mg^{注1)}群、10mg群で赤血球輸血依存から離脱した患者の割合はプラセボ群での割合と比べて有意に高かった²²⁾。

赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合

割付け群 (有効性評価症例)	プラセボ群 (51例)	5mg ^{注1)} 群 (46例)	10mg群 (41例)
赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者数 (%)	3例 (5.9%)	19例 (41.3%)	23例 (56.1%)

10mg群の安全性評価症例69例中66例 (95.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例 (75.4%)、血小板減少症33例 (47.8%)、そう痒症18例 (26.1%)、下痢13例 (18.8%)、便秘9例 (13.0%)、疲労7例 (10.1%) であった²²⁾。

注1) MDS-004試験対象患者の詳細

- ・ 5番染色体長腕部q31欠失の細胞遺伝学的異常を有する (他の付加的細胞遺伝学的異常の有無は問わない)
- ・ IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク
- ・ 赤血球輸血依存性貧血を伴う (過去112日間 (16週間) で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満)
- ・ 骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施
- ・ 白血球数12,000/ μ L以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外

注2) 連続182日 (26週) 以上赤血球輸血を必要とせず、最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて1g/dL以上増加

注3) 本剤の承認用法・用量は「1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

化学療法歴を有する再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象²³⁾とした第Ⅱ相試験（ATLL-002試験）を実施し、本剤25mgを連日経口投与したときの有効性を検討した。その結果、奏効率は42.3% [95%信頼区間：23.4%, 63.1%]（完全奏効4/26例、不確定完全奏効1/26例、部分奏効6/26例）であった。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、急性型15例、リンパ腫型7例、予後不良因子を有する慢性型4例であり、病型別の奏効率は、急性型33.3%（5/15例）、リンパ腫型57.1%（4/7例）、予後不良因子を有する慢性型50.0%（2/4例）であった^{23), 24)}。

有効性成績の要約（2014年11月20日データカットオフ）

有効性解析対象症例		26例
患者数 (%)	完全奏効	4例 (15.4%)
	不確定完全奏効	1例 (3.8%)
	部分奏効	6例 (23.1%)
	病勢安定	8例 (30.8%)
	病勢進行	7例 (26.9%)
部分奏効以上の効果を示した患者数 (奏効率)		11例 (42.3%)
[奏効率の95%信頼区間]		[23.4%, 63.1%]

安全性評価症例26例中26例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症20例（76.9%）、好中球減少症19例（73.1%）、リンパ球減少症18例（69.2%）、貧血14例（53.8%）、白血球減少症13例（50.0%）、C-反応性蛋白増加10例（38.5%）、低アルブミン血症9例（34.6%）であった^{23), 24)}。

注) ATLL-002試験対象患者の詳細

- 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型
- 1種類以上の化学療法歴を有し、かつ直近の治療で病勢安定以上の効果を示した患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

* 17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 [Grade 1、2、3a] 及び辺縁帯リンパ腫患者358例（日本人36例を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（NHL-007試験）を実施し、本剤20mg²⁵⁾ + リツキシマブ²⁶⁾ 併用療法の有効性をリツキシマブ単独療法と比較した。その結果、本剤 + リツキシマブ群は、リツキシマブ単独群に比べて主要評価項目であるPFS²⁷⁾の有意な延長が認められた。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、濾胞性リンパ腫295例、辺縁帯リンパ腫63例であり、濾胞性リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤 + リツキシマブ群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独群で13.9ヵ月（ハザード比 [95%信頼区間]：0.40 [0.29, 0.56]）、辺縁帯リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤 + リツキシマブ群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独群で25.2ヵ月であった（ハザード比 [95%信頼区間]：1.00 [0.47, 2.13]）²⁵⁾。

有効性成績の要約（2018年6月22日データカットオフ）

	本剤 + リツキシマブ群 (178例)	リツキシマブ単独群 (180例)
PFS ²⁷⁾		
イベント発生者数 (%)	68 (38.2)	115 (63.9)
中央値* (ヵ月) [95%信頼区間] ^{b)}	39.4 [22.9, NE]	14.1 [11.4, 16.7]
ハザード比* [95%信頼区間]	0.46 [0.34, 0.62]	
p値 (層別Log-rank検定) ^{d)}	<0.0001	

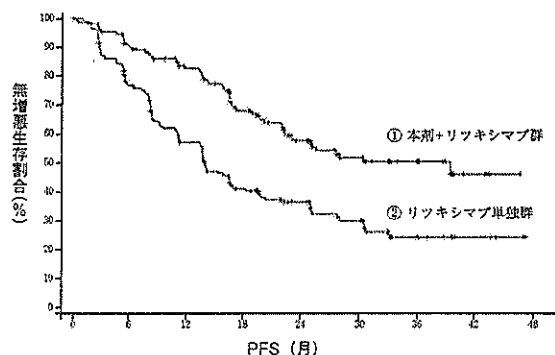
a：中央値はKaplan-Meier法による推定値

b：中央値の95%信頼区間

c：層別因子（リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間 [≤2年、>2年]、原疾患 [濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫]）で調整したCox比例ハザードモデルに基づくリツキシマブ単独群のハザードに対する本剤 + リツキシマブ群のハザードの比

d：上記の3つの層別因子で調整したCox比例ハザードモデルに基づくp値有意水準片側2.5%

NE：Not Estimable（推定不可）



PFSのKaplan-Meier曲線

本剤 + リツキシマブ群の安全性評価症例において、176例中159例（90.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症98例（55.7%）、白血球減少症34例（19.3%）、下痢34例（19.3%）、便秘28例（15.9%）、疲労26例（14.8%）、血小板減少症24例（13.6%）、貧血22例（12.5%）、腫瘍フレア19例（10.8%）であった²⁵⁾。

注1) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。これを最大12サイクル繰り返す。

注2) リツキシマブの用法・用量は28日を1サイクルとし、375mg/m²をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与する。

注3) 国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC）2007に基づく独立審査委員会判定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を有すると考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない^{26), 27)}。

18.2 In vitro試験

18.2.1 種々のヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した^{26), 27)}。

18.2.2 ヒト末梢血単核球におけるTNF- α 、IL-1 β 、IL-6及びIL-12等の炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカインIL-10の産生を促進した。また、ヒトT細胞におけるIL-2産生及びIFN- γ 産生を促進した²⁶⁾。

18.2.3 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した²⁶⁾。

18.2.4 5番染色体長腕部を欠失している造血器腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、CD34陽性造血幹細胞の分化誘導時に胎児ヘモグロビンの発現を促進した²⁶⁾。

18.2.5 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）に対して増殖抑制作用を示した^{26), 28)}。

* 18.2.6 ヒト濾胞性リンパ腫由来細胞株（DOHH-2及びRL）及びヒト脾辺縁帯リンパ腫由来細胞株（SLVL）に対して増殖抑制作用を示した。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用により、レナリドミド単独と比較して、濾胞性リンパ腫（FL）患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強した²⁹⁾。

18.3 In vivo試験

18.3.1 ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（NCI-H929）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した²⁵⁾。

18.3.2 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した^{26), 28)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

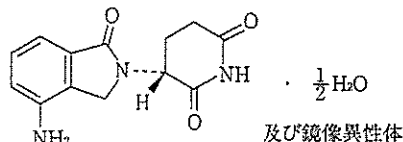
一般名称：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate (JAN)、
lenalidomide (INN)

化学名：(3*RS*)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-
isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate

分子式： $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

分子量：268.27

化学構造式：



性状：黄白色～淡黄色の粉末である。水、エタノール (95)
又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニ
トリル又はメタノールに溶けにくい。

融点：265～270℃

分配係数： $P=0.46$ (1-オクタノール/水)

20. 取扱い上の注意

20.1.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること。

20.1.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レブラミド・
ボマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本
手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受
けなければならないこと。

21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、
十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切
と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家
族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による
同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置
を講じること。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫、5番染色体長腕部欠失を伴う
骨髄異形成症候群〉

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

22. 包装

〈レブラミドカプセル2.5mg〉

10カプセル [10カプセル (PTP) × 1]

〈レブラミドカプセル5mg〉

10カプセル [10カプセル (PTP) × 1]、

40カプセル [10カプセル (PTP) × 4]

*23. 主要文献

- 1) セルジーン株式会社：RevMate® (レブラミド・ボマリスト
適正管理手順)
- 2) 社内資料：レナリドミドの外国臨床試験 (悪性腫瘍の発現状
況)
- 3) Chanan-Khan A, et al. : Leukemia. 2017; 31 : 1240-1243.
- 4) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討 (健康成人・患者)
- 5) CC-5013-PK-005試験 (承認年月日：2010年6月25日、
CTD2.7.6.6)
- 6) CC-5013-MM-017試験 (承認年月日：2010年6月25日、
CTD2.7.6.11)
- 7) CC-5013-ATLL-001試験 (承認年月日：2017年3月2日、
CTD2.7.6.1)
- 8) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討 (食事の影響)
- 9) CC-5013-PK-009試験 (承認年月日：2010年6月25日、

CTD2.7.6.1)

- 10) Chen N, et al. : J Clin Pharmacol. 2010; 50 : 767-774.
- 11) CC-5013-PK-008試験 (承認年月日：2010年6月25日、
CTD2.7.6.8)
- 12) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討 (代謝、排泄)
- 13) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討 (腎機能別)
- 14) CC-5013-PK-001試験 (承認年月日：2010年6月25日、
CTD2.7.6.12)
- 15) CC-5013-PK-004試験 (承認年月日：2010年6月25日、
CTD2.7.6.14)
- 16) Iida S, et al. : Int J Hematol. 2010; 92 : 118-126.
- 17) 社内資料：レナリドミドとP糖タンパク阻害薬との相互作用
の検討
- 18) 社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験 (未治療の多
発性骨髄腫)
- 19) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験 (未治療の多
発性骨髄腫)
- 20) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験 (再発又は難
治性の多発性骨髄腫)
- 21) CC-5013-MM-009試験 (承認年月日：2010年6月25日、
CTD2.7.6.15)
- 22) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験 (骨髄異形成
症候群)
- 23) 社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験 (成人T細胞
白血病リンパ腫)
- 24) CC-5013-ATLL-002試験 (承認年月日：2017年3月2日、
CTD2.7.6.3)
- 25) CC-5013-NHL-007試験 (承認年月：2020年2月、CTD2.7.6.1)
- 26) 社内資料：レナリドミドの薬理作用の検討
- 27) Gandhi AK, et al. : Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10 :
155-167.
- 28) 薬理試験の概要文 (承認年月日：2017年3月2日、CTD2.6.2)
- 29) 薬理試験の概要文 (承認年月：2020年2月、CTD2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

TEL 0120-786702

FAX 0120-786703

受付時間 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

セルジーン株式会社ホームページ <https://www.celgene.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



セルジーン株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤／ALK^{注1)}阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

アレセンサ[®]カプセル150mg
ALECENSA[®] Capsules

注1) ALK：Anaplastic Lymphoma Kinase(未分化リンパ腫キナーゼ)

注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

874291

承認番号 22700AMX00997
販売開始 2015年12月



ロシュグループ

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレセンサカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 アレクチニブ塩酸塩161.33mg (アレクチニブとして150mg)
添加剤	内容物：乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

3.2 製剤の性状

販売名	アレセンサカプセル150mg
剤形	硬カプセル
色調	白色～黄みの白色
外形	
号数	1号
質量	400mg
識別コード	ALE/150mg

*4. 効能又は効果

- ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

(ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

- *5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いて測定すること。
- 5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫)
- *5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

*6. 用法及び用量

(ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。

(再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫)

通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3、11.1.2 参照]
- 8.3 好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査(白血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[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 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]
本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。[2.2、9.4 参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。

*9.7 小児等

(ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫)

低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は、チトクロームP450(主にCYP3A4)によって代謝される。また、*in vitro*試験においてP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の阻害が認められた。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

*11.1.1 間質性肺疾患(5.3%)

[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、9.3 参照]

*11.1.3 好中球減少(11.1%)、白血球減少(8.2%)

[8.3 参照]

11.1.4 消化管穿孔(頻度不明)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症(頻度不明)

肺塞栓症等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～ 15%未満	5%未満	頻度不明
* 精神神経系	味覚異常 (23.4%)	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	
* 消化器	便秘(29.8%)	口内炎、悪心、下痢	胃腸炎、嘔吐、歯周病、腹痛	
循環器			徐脈、心電図T波逆転	
* 呼吸器		上気道感染	気管支炎、咳嗽、肺炎、肺感染、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少	血小板数減少
* 皮膚	発疹(24.6%)		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、爪開炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、湿疹、光線過敏症	
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙攣	

	15%以上	5%以上～ 15%未満	5%未満	頻度不明
肝臓	血中ビリルビン増加、AST増加	ALT増加、血中ALP増加	硬化性胆管炎、LDH増加	
腎臓	血中クレアチニン増加		腎機能障害	
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症	
* その他	血中CK増加	倦怠感、浮腫	発熱、血中トリグリセリド増加、高尿酸血症、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、細菌性前立腺炎、腫瘍出血、高リン酸塩血症	

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

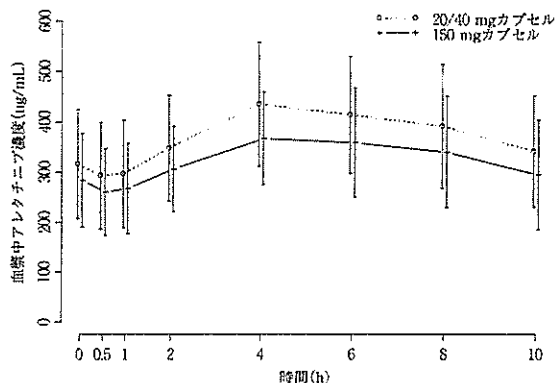
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった¹⁾。ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯への影響(白色化及び短縮)並びに大腿骨及び胸骨への影響(活性化破骨細胞の増加及び骨量の減少)が認められたが、臨床推奨用量での曝露量の1.9倍相当では認められなかった²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

150mgカプセル又は20/40mgカプセル^{注1)}を用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者34例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に1日2回10日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータ、20/40mgカプセル^{注1)}に対する150mgカプセルのC_{max}、AUC_{last}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間を以下に示した³⁾。



150mgカプセル又は20/40mgカプセルを300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブの
薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
150mgカプセル	34	4.54 ±1.87	390±103	3230±914	13.4 ±8.15 ^{a)}
20/40mgカプセル	34	4.20 ±1.77	460±122	3710±1040	12.6 ±4.94 ^{b)}

^{a)}N=21, ^{b)}N=23

20/40mgカプセルに対する150mgカプセルのAUC_{last}及びC_{max}の幾何
平均値の比及びその90%信頼区間

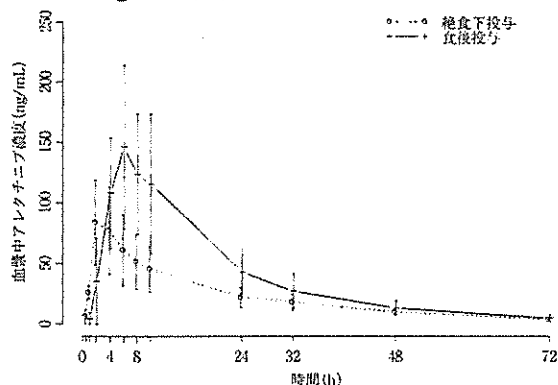
薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	幾何平均値の比の90% 信頼区間
AUC _{last}	0.868	0.801-0.941
C _{max}	0.846	0.784-0.913

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

(1) 150mgカプセルを用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者31例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)又は食後に1日2回10日間反復経口投与したとき、T_{max}は食事の影響を受けなかったが、AUC、C_{max}は空腹時投与に比べて食後投与でおよそ1.2倍に増加した³⁾。

(2) 20/40mgカプセル⁽¹⁾を用いて、ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に300mgを絶食下(投与前10時間、投与後2時間絶食)又は食後に単回経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、20/40mgカプセル⁽¹⁾を用いて20~300mg⁽²⁾を単回、1日2回21日間反復投与時の食事条件別の薬物動態パラメータを以下に示した。単回投与時は、食後投与でAUCとC_{max}はともに、絶食下投与のおよそ1.8倍に増加し、T_{max}の平均値も食後投与で5.89時間に延長した。なお、反復投与開始から8日目までに血漿中アレクチニブ濃度は定常状態に達することが示され、反復投与時のアレクチニブの体内動態では1回20mg1日2回投与から1回300mg1日2回投与の範囲で線形性が認められた^{4, 5)}。



300mg単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移
(平均値±標準偏差)

単回経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	絶食下	1	5.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下	1	3.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下	1	3.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下	3	2.62 ±1.18	60.3 ±42.2	1030±717	22.3 ±6.88
240mg	絶食下	3	2.69 ±1.21	58.6 ±15.6	920±341	17.7 ±5.14
	食直後	3	4.63 ±1.08	118 ±52.2	2200±804	17.1 ±2.06

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
300mg	絶食下	6	2.38 ±0.799	84.1 ±35.8	1540±560	19.3 ±1.95
	食直後	6	5.89 ±2.07	162 ±63.6	2700±1030	16.4 ±4.14

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

1回投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	空腹時	1	4.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時	1	3.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時	1	2.00	150	1310	14.1
160mg	空腹時	3	4.61 ±1.15	300 ±104	2310±598	15.1 ±2.04 ^{a)}
240mg	空腹時	3	3.33 ±1.15	385 ±100	2970±937	20.9 ±15.8
	食直後	3	5.24 ±1.13	380 ±82.8	3300±838	18.5 ^{b)}
300mg	空腹時	6	3.99 ±2.17	575 ±322	4970±3260	12.4 ±3.17 ^{c)}
	食直後	6	5.32 ±1.58	528 ±138	4220±1190	16.5 ±3.83 ^{d)}

^{a)}N=2, ^{b)}N=1, ^{c)}N=5, ^{d)}N=3

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人6例を対象にアレクチニブ600mg⁽²⁾を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約37%であった⁶⁾(外国人データ)。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合し、 α_1 -酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった⁷⁾。また、ヒトにおける血球移行率は約80%であった⁸⁾。

白色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを1mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、ハーダー腺、副腎、肺、褐色脂肪組織及び肝臓に高い分布を示し、大脳、小脳、脊髄への分布も確認された。有色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを10mg/kgの用量で単回経口投与したときメラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚に高い放射能が検出された⁹⁾。

16.4 代謝

*In vitro*代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主にCYP3A4により代謝されて主要代謝物(M-4、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物)を生成することが示された¹⁰⁾。また、M-4は、アレクチニブと同程度のALKチロシンキナーゼ阻害活性が示された¹¹⁾。20/40mgカプセル⁽¹⁾を用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に1回300mgを空腹時又は食直後に1日2回21日間反復経口投与したときのM-4のAUC₀₋₁₀(平均値±標準偏差)は、それぞれ1980±596ng·h/mL及び2030±563ng·h/mLであった。未変化体に対するM-4のAUC₀₋₁₀の比率(平均値±標準偏差)は空腹時及び食直後投与時でそれぞれ47.2±15.8%及び49.8±13.1%であった⁴⁾。

16.5 排泄

健康成人6例を対象に¹⁴C-標識アレクチニブ600mg⁽²⁾を単回経口投与したとき、投与から168時間までに投与放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄された。また、糞中及び尿中に排泄されたアレクチニブの未変化体は、それぞれ投与量の84.0%及び0.1%未満であった⁶⁾(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

中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者各8例を対象に、アレクチニブ300mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害がアレクチニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹²⁾(外国人データ)。^[9.3 参照]

健康成人に対する中等度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	1.60	1.05-2.43
	代謝物 (M-4)	0.806	0.502-1.30
	未変化体 + M-4 ^(注3)	1.36	0.947-1.96
C _{max}	未変化体	1.28	0.865-1.88
	代謝物 (M-4)	0.646	0.362-1.15
	未変化体 + M-4 ^(注3)	1.16	0.786-1.72

健康成人に対する重度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	2.20	1.31-3.69
	代謝物 (M-4)	0.656	0.269-1.60
	未変化体 + M-4 ^(注3)	1.76	0.984-3.15
C _{max}	未変化体	1.00	0.551-1.83
	代謝物 (M-4)	0.608	0.266-1.39
	未変化体 + M-4 ^(注3)	0.981	0.517-1.86

*16.6.2 小児等

再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫小児患者(6歳以上15歳未満)4例を対象に、アレクチニブ1回300mg(体重35kg以上)あるいは150mg(体重35kg未満)を1日2回21日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した⁽³⁾。

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与群	1回投与量	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng・h/mL)
体重35kg未満	150mg	2	3.96 ± 0.0589	507 ± 234	3500 ± 1680
体重35kg以上	300mg	2	4.93 ± 1.47	713 ± 317	5820 ± 2260

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A誘導剤

健康成人24例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用がアレクチニブ600mg^(注2)単回投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す⁽¹⁴⁾(外国人データ)。
[10.2 参照]

CYP3A誘導剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	24	0.268	0.238-0.301
	代謝物 (M-4)		1.79	1.58-2.02
	未変化体 + M-4 ^(注3)		0.816	0.740-0.901

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
C _{max}	未変化体	24	0.486	0.435-0.543
	M-4		2.20	1.90-2.55
	未変化体 + M-4 ^(注3)		0.961	0.877-1.05

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例を対象にCYP3A阻害剤であるボサコナゾール(国内未承認)の併用がアレクチニブ300mg単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す⁽¹⁴⁾(外国人データ)。
[10.2 参照]

CYP3A阻害剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	16	1.75	1.57-1.95
	代謝物 (M-4)		0.751	0.644-0.877
	未変化体 + M-4 ^(注3)		1.36	1.24-1.49
C _{max}	未変化体	16	1.18	1.02-1.37
	M-4		0.287	0.231-0.355
	未変化体 + M-4 ^(注3)		0.933	0.808-1.08

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者10例を対象に、アレクチニブ600mg^(注2)を1日2回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラム(未変化体)のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.919[0.648,1.31]及び0.971[0.717,1.32]であった⁽¹⁴⁾(外国人データ)。

健康成人24例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールの併用がアレクチニブ600mg^(注2)単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した。その結果、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時における本剤(未変化体)のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.16[1.03,1.32]及び1.22[1.09,1.36]であった⁽¹⁵⁾(外国人データ)。

注1)アレセンサカプセル20/40mgは販売中止。

注2)承認された用法・用量は1回300mg(ただし、体重35kg未満の未分化大細胞リンパ腫は1回150mg)を1日2回経口投与である。

注3)モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(ALK融合遺伝子陽性の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌)

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(AF-001JP試験)

1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^(注1)の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分(46例)で本剤を1回300mg1日2回空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に連日経口投与された患者における奏効率は93.5%(95%信頼区間: 82.1~98.6%)であった⁽¹⁶⁾。

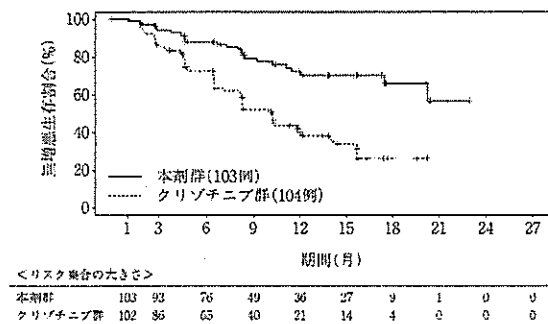
副作用発現頻度は、96.6%(56/58例)であった。主な副作用は、血中ビリルビン増加36.2%(21/58例)、味覚異常34.5%(20/58例)、AST増加32.8%(19/58例)、血中クレアチニン増加31.0%(18/58例)、便秘、発疹各29.3%(17/58例)であった。

注1)免疫組織化学染色(IHC)法及び蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法を用いて検査された。IHC法としてヒストファインALK iAEP[®]キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認されたVysis[®] ALK Break Apart FISHプローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(JO28926試験)

化学療法未治療又は1レジメンの化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^{注2)}進行・再発非小細胞肺癌患者207例を対象に、クリゾチニブ1回250mgを1日2回連日経口投与する群と、本剤1回300mgを1日2回連日経口投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化試験を実施した。主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間は以下のとおりであった^{注3)}。

注2)ヒストファインALK iAEP[®]キット(IHC法)及びVysis[®] ALK Break Apart FISHプローブキット(FISH法)を用いて、又はRT-PCR法を用いて検査された。ヒストファインALK iAEP[®]キット及びVysis[®] ALK Break Apart FISHプローブキットはコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。



独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

無増悪生存期間中央値(月) [95%信頼区間]		ハザード比
本剤群	クリゾチニブ群	
推定不能 [20.3-推定不能] (N=103)	10.2 [8.2-12.0] (N=104)	0.34 [99.6826%信頼区 間: 0.17-0.71] ^{注3)} p<0.0001 ^{注4)}

注3)非劣性マージン: 1.2

注4)層別Log-rank検定、非劣性検証後に階層手順で実施した優越性検定

副作用発現頻度は、88.3%(91/103例)であった。主な副作用は、便秘31.1%(32/103例)、味覚異常18.4%(19/103例)、血中CK増加16.5%(17/103例)、血中ビリルビン増加、発疹各10.7%(11/103例)、AST増加、筋肉痛各9.7%(10/103例)であった。

〈再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

*17.1.3 国内第Ⅱ相試験(ALC-ALCL試験)

6歳以上の再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性^{注5)}の未分化大細胞リンパ腫患者10例を対象に、本剤を体重35kg以上の患者には1回300mg、体重35kg未満の患者には1回150mgをそれぞれ1日2回連日経口投与した。主要評価項目である中央判定委員会による奏効率は80.0%(両側90%信頼区間: 56.2~95.9%)^{注6)}であった^{注8)}。なお、事前に設定された閾値は50%であった。

副作用発現頻度は、100.0%(10/10例)であった。主な副作用は、斑状丘疹状皮疹40.0%(4/10例)、上気道感染、気管支炎、血中Al-P増加各30.0%(3/10例)であった。

注5)IHC法により、ALK融合遺伝子陽性であることが組織学的に確定診断されている未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした。

注6)逆正弦変換に基づく方法で算出した信頼区間。一方、二項分布に基づく正確な方法(Clopper-Pearson法)で算出した90%信頼区間は49.3%~96.3%であった。

18. 薬効薬理

*18.1 作用機序

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び未分化大細胞リンパ腫では、ALKチロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。アレクチニブは、ALKチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、ALK融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する^{注9)}。

18.2 抗腫瘍効果

アレクチニブ及び主要代謝物(M-4)は、ALK融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の細胞増殖を抑制した^{注1)}。また、アレクチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した^{注9)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: アレクチニブ塩酸塩

(Alectinib Hydrochloride) (JAN)

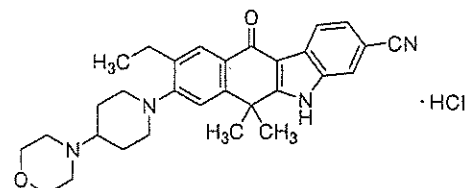
化学名: 9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride

分子式: C₂₅H₃₁N₄O₂ · HCl

分子量: 519.08

性状: 白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。

構造式:



融点: 約302℃(分解)

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

28カプセル(PTP14カプセル×2)

*23. 主要文献

- 1) 遺伝毒性試験(2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4)
- 2) 反復投与毒性試験(2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3)
- 3) Hida T, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 1642-6.
- 4) AF-001JP試験の薬物動態の成績(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 5) 食事の影響(2014年7月4日承認、CTD 2.7.1.2.1)
- 6) Marcos PN, et al. Xenobiotica. 2017; 47: 217-29.
- 7) In vitro血漿蛋白結合(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 8) In vitro血球移行(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 9) 組織分布(2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 10) ヒト推定代謝経路(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)

- 11) ヒト主要代謝物のALKに対する阻害活性(2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 12) Morcos PN, et al. J Clin Pharmacol. 2018 ; 58 : 1618-28.
- 13) ALC-ALCL試験の薬物動態の成績(2020年2月21日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 14) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 ; 6 : 280-91.
- 15) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 ; 6 : 388-97.
- 16) Seto T, et al. Lancet Oncol. 2013 ; 14 : 590-8.
- 17) Hida T, et al. Lancet. 2017 ; 390 : 29-39.
- 18) ALC-ALCL試験の有効性の成績(2020年2月21日承認、CTD 2.5.4.3)
- 19) Sakamoto H, et al. Cancer Cell. 2011 ; 19 : 679-90.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

※2020年2月改訂(第3版、効能変更)
※2019年9月改訂

貯 法: 室温保存
有効期間: 24箇月

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
エヌトレクチニブカプセル
劇薬、処方箋医薬品[※]

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

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	200mg
承認番号	30100AMX00015	30100AMX00016
販売開始	2019年9月	2019年9月



注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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

3.2 製剤の性状

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

※4. 効能又は効果

○NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

○ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

5.1 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、NTRK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

5.4 本剤を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「9.7 小児等」及び「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

※5.5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

※5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、ROS1融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

※6. 用法及び用量

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m² (体表面積) を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量 (300mg/m² 1日1回経口投与)

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

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

※7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

・成人患者の場合 減量・中止する場合の投与量

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

・小児患者の場合 減量・中止する場合の投与量 (NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の場合)

体表面積 (m ²)	減量レベル	投与量
0.43~0.50	通常投与量	100mg/日
	一次減量	100mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週3日投与
	中止	100mg/日を週3日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
0.51~0.80	通常投与量	200mg/日
	一次減量	200mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週5日投与
	中止	100mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。

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

週5日投与及び週3日投与の投与間隔は以下を参考とすること。

週5日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与

週3日投与：月曜、木曜、土曜に投与

・副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

副作用	Grade ^{注)}	処置
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4の場合	成人患者の場合 小児患者の場合 Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能 (心電図、心エコー等)、CK等の検査を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

* 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた試験において、外表及び骨格異常等が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

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

* 9.7 小児等

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、シンバスタチン、リパロキサパン等 [16.7.3参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

** 11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓障害 (3.0%)

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

11.1.2 QT間隔延長 (1.2%)

11.1.3 認知障害、運動失調 (27.4%)

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

11.1.4 間質性肺疾患 (1.2%)

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
** 精神神経系	味覚異常 (42.3%)、めまい (32.1%)、錯感覚	末梢性ニューロパチー、感覚鈍麻、知覚過敏	頭痛、不眠症、失神	
** 消化器	便秘 (33.3%)、下痢 (27.4%)	悪心、嘔吐、嚥下障害、口内乾燥	胃食道逆流性疾患、食欲減退、腹痛、放屁、口内炎、消化不良、食欲亢進、腹部膨満	
** 泌尿器	血中クレアチニン増加		尿失禁、尿路感染	
** 肝臓		AST増加、ALT増加	Al-P増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
** 血液		貧血、好中球減少、白血球減少	リンパ球減少、血小板減少	
** 循環器		低血圧		
** 皮膚		発疹、皮膚乾燥	そう痒症、皮膚疼痛、光線過敏性反応	
** 筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋力低下	筋痙攣、筋骨格痛	骨折
** 呼吸器			呼吸困難、胸水、咳嗽	肺感染
** 眼		霧視	羞明	
** 代謝		高尿酸血症	高ナトリウム血症	
内分泌系			甲状腺機能低下症	

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
** その他	疲労 (27.4%)、浮腫 (26.2%)、体重増加 (25.0%)		腫脹、発熱、倦怠感、脱水、体重減少、疼痛	

注) 発現頻度は国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2試験) のNTRK融合遺伝子陽性の固形癌患者及びROS1融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者の結果より算出した。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

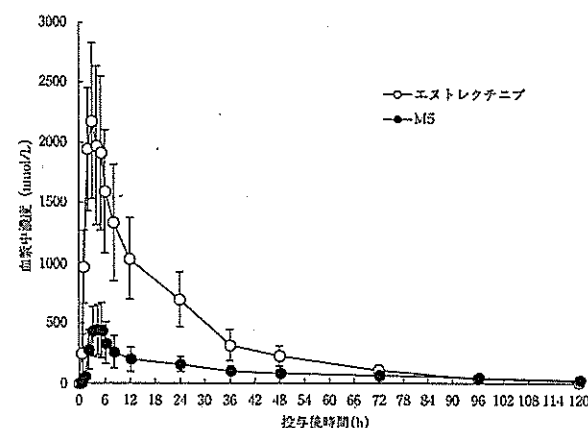
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す³⁾。

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



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

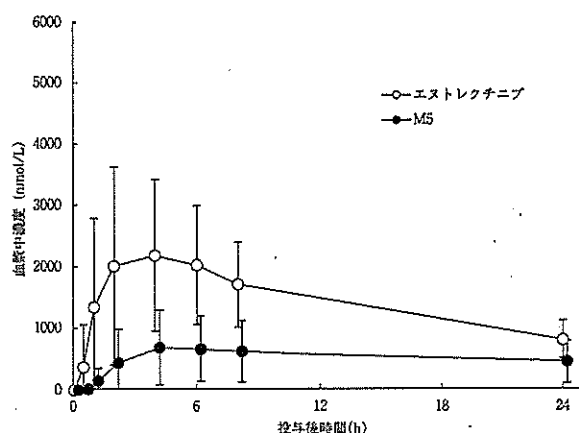
	T _{max} (h)	C _{max} (nmol/L)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (nmol/L・h)
エヌトレクチニブ (n=12)	3.00 (2.00 - 5.00)	2170 (39.6)	18.3 (19.6)	40800 (47.2)
M5 (n=12)	3.50 (3.00 - 5.00)	430 (48.4)	40.6 (20.5)	12600 (47.0)

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

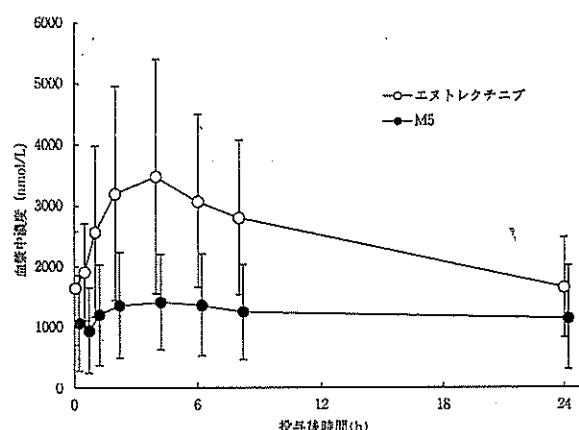
16.1.2 反復投与

NTRK1/2/3、ROS1又はALK融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第Ⅰ相試験 (STARTRK-1) において、癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す⁴⁾ (外国人データ)。投与1日目及び14日目のC_{max}及びAUC₀₋₂₄から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値 (%幾何変動係数) はそれぞれ1.35 (47.0%) 及び1.55 (49.1%)、M5の蓄積率はそれぞれ2.08 (81.7%) 及び2.84 (93.1%) であり、中程度～高度のばらつきを示した。

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



投与14日目 (n=15)



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

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

注2) n=16

注3) n=9

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

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

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

16.4 代謝

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

健康成人男性6例に¹⁴C-エヌトレクチニブ600mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中に主にエヌトレクチニブの未変化体、N-グルクロン酸抱合体及びM5が検出された(血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ68.6、18.6及び11.5%)⁷⁾(外国人データ)。

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

国際共同第Ⅱ相試験(STARTRK-2試験)、海外第Ⅰ相試験(STARTRK-1試験)及び海外第Ⅰ/Ⅱb相試験(STARTRK-NG試験)に組み入れられた4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤300mg/m²を1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC(エヌトレクチニブ及びM5の和)の比は、0.8~1.2の範囲内であった。また、上記の母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤を体表面積の区分ごとの用量で1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC(エヌトレクチニブ及びM5の和)の比は、体表面積が0.43~0.50m²の範囲では0.65~0.74であった一方、体表面積が0.51~1.50m²の範囲では0.85~1.28であった¹⁰⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性9例に、本剤100mg^{注4)}をCYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.73 [1.37, 2.18]及び6.04 [4.54, 8.04]であった¹¹⁾(外国人データ)。[10.2参照]

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

16.7.2 リファンピシン

健康成人男性10例に、本剤600mgをCYP3A4誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.444 [0.353, 0.559]及び0.233 [0.184, 0.295]であった¹¹⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ミダゾラム

固形癌患者10例に、本剤600mgを1日1回反復投与時にCYP3A4の基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したとき、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.786 [0.659, 0.937]及び1.50 [1.29, 1.73]であった¹²⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 その他

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

健康成人男性19例に、本剤600mgをプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと単回併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)

与時) [90%CI] は、それぞれ0.765 [0.676, 0.866] 及び0.745 [0.647, 0.859] であった¹⁴⁾ (外国人データ)。エヌトレクチニブはP-gpの基質であり、BCRP、OATP1B1及びMATE1を阻害した。また、M5はP-gp及びBCRPの基質であり、MATE1を阻害した¹⁵⁾ (*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

* 17.1.1 国際共同第II相試験 (STARTRK-2試験)

18歳以上のNTRK、ROS1又はALK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第II相試験において、NTRK融合遺伝子陽性^{注1)}の進行・再発の固形癌患者51例 (うち日本人1例) に本剤1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は56.9% (95%信頼区間: 42.3~70.7%) であった¹⁶⁾。

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

©Foundation Medicine, Inc. (米国) 登録商標

NTRK融合遺伝子陽性患者の奏効率 (癌種別)

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

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

また、同試験において、ROS1阻害剤による前治療歴のないROS1融合遺伝子陽性^{注2)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者33例に本剤1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は75.8% (95%信頼区間: 57.7~88.9%) であった¹⁷⁾。

注2) ROS1融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認された FoundationOne®CDx がンゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

©Foundation Medicine, Inc. (米国) 登録商標

副作用発現頻度は92.4% (97/105例) であった。主な副作用は味覚異常39.0% (41/105例)、便秘36.2% (38/105例)、浮

動性めまい32.4% (34/105例)、下痢27.6% (29/105例)、体重増加26.7% (28/105例)、疲労21.0% (22/105例) であった。

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

17.1.2 海外第I/Ib相試験 (STARTRK-NG試験)

22歳未満のNTRK、ROS1又はALK融合遺伝子陽性等の進行・再発の小児固形癌患者を対象とした海外第I/Ib相試験において、NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者5例に本剤 (製造販売用製剤とは異なる製剤) が投与された¹⁸⁾。

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

注3) 本剤との生物学的同等性が示されていない製剤が用いられた。本剤の承認された用法及び用量 (小児) は、エヌトレクチニブとして1日1回300mg/m²であり、4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定された。

注4) 類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫以外はRECIST ver.1.1、類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫はRANO規準に基づき、治験責任医師により判定した。

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

* 18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エヌトレクチニブは、トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK)、ROS1等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。エヌトレクチニブは、TRK融合タンパク、ROS1融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

18.2 抗腫瘍作用

エヌトレクチニブは、*in vitro*において、TRK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-3細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来KM12細胞株、ROS1融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-28細胞株等の複数のヒト悪性腫瘍由来細胞株の増殖を抑制した²¹⁾。また、エヌトレクチニブは、*in vivo*において、TRK融合タンパクを発現するCUTO-3及びKM12細胞株、頭頸部癌患者由来CTG-0798腫瘍組織片、肉腫患者由来G002腫瘍組織片、ROS1融合タンパクを発現する非小細胞肺癌患者由来CTG-0848、LU-01-0414腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウス又は重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²²⁾⁻²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エヌトレクチニブ (Entrectinib) (JAN)

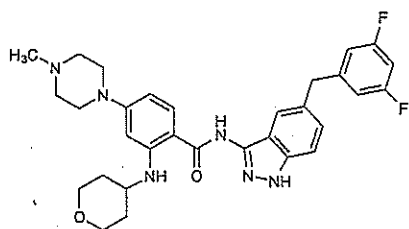
化学名: *N*-[5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl]-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

分子式: C₃₁H₃₄F₂N₆O₂

分子量: 560.64

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

構造式：



融点：198～201℃

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿しやすいので、開栓後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

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

22. 包装

- 〈ロズリートレクカプセル100mg〉
30カプセル（バラ、乾燥剤入り）
- 〈ロズリートレクカプセル200mg〉
90カプセル（バラ、乾燥剤入り）

**23. 主要文献

- 1) 幼若ラットを用いた13週間試験（4週間回復性試験）（2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.7.3）
- 2) 遺伝毒性試験（2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.4）
- 3) 社内資料：日本人（健康成人）における薬物動態
- 4) STARTRK-1試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.1.1）
- 5) RXDX-101-15試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.1.2.2.5）
- 6) *In vitro* 蛋白結合（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 7) RXDX-101-05試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3）
- 8) 代謝（動物種間の比較）（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.5）
- 9) キナーゼ阻害活性（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- 10) 社内資料：小児の用法用量
- 11) RXDX-101-12試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2）
- 12) RXDX-101-14試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.4）
- 13) RXDX-101-13試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.3）
- 14) RXDX-101-09試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
- 15) トランスポーターを介した*in vitro* 輸送（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.7.5）
- 16) *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん（2019年6月18日承認、CTD 2.7.3.1.2.7.3.2.2.7.3.3）
- 17) *ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（2020年2月承認、CTD 2.7.3.8）
- 18) Ardini E, et al. Mol Cancer Ther. 2016;15:628-39.
- 19) Menichincheri M, et al. J Med Chem. 2016;59:3392-408.
- 20) Smith KM, et al. Mol Cancer Ther. 2018;17:455-63.
- 21) *In vitro* でのヒト腫瘍細胞株における細胞増殖抑制活性（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
- 22) *TRK* 融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.1）
- 23) *ROS1* 融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.2）
- 24) Cook PJ, et al. Nat Commun. 2017;8:15987.
- 25) 頭蓋内移植モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2020年9月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

〈Roche〉 ロシュグループ

® F. Hoffmann-L. Roche (スイス) 登録商標

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

抗悪性腫瘍剤/ALK^{注1)}阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

アレセンサ[®]カプセル 150mg ALECENSA[®] capsules

注1) ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase(未分化リンパ腫キナーゼ)

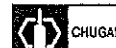
注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

874291

承認番号 22700AMX00997

販売開始 2015年12月



ロシュグループ

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレセンサカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 アレクチニブ塩酸塩161.33mg (アレクチニブとして150mg)
添加剤	内容物: 乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル: ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

3.2 製剤の性状

販売名	アレセンサカプセル150mg
剤形	硬カプセル
色調	白色～黄みの白色
外形	
号数	1号
質量	400mg
識別コード	ALE/150mg

*4. 効能又は効果

- ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- *5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いて測定すること。
 - 5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 〈再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
 - *5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

*6. 用法及び用量

- 〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。
- 〈再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLCO)等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3、11.1.2 参照]
- 8.3 好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[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 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]
本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。[2.2、9.4 参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。

*9.7 小児等

- 〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 〈再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は、チトクロームP450(主にCYP3A4)によって代謝される。また、*in vitro*試験においてP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の阻害が認められた。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

*11.1.1 間質性肺疾患(5.3%)

[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、9.3 参照]

*11.1.3 好中球減少(11.1%)、白血球減少(8.2%)

[8.3 参照]

11.1.4 消化管穿孔(頻度不明)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症(頻度不明)

肺塞栓症等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
*精神神経系	味覚異常(23.4%)	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	
*消化器	便秘(29.8%)	口内炎、悪心、下痢	胃腸炎、嘔吐、歯周病、腹痛	
循環器			徐脈、心電図T波逆転	
*呼吸器		上気道感染	気管支炎、咳嗽、肺炎、肺感染、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少	血小板数減少
*皮膚	発疹(24.6%)		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、湿疹、光線過敏症	
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙攣	

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
肝臓	血中ビリルビン増加、AST増加	ALT増加、血中Al-P増加	硬化性胆管炎、LDH増加	
腎臓	血中クレアチニン増加		腎機能障害	
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症	
*その他	血中CK増加	倦怠感、浮腫	発熱、血中トリグリセリド増加、高尿酸血症、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、細菌性前立腺炎、腫瘍出血、高リン酸塩血症	

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

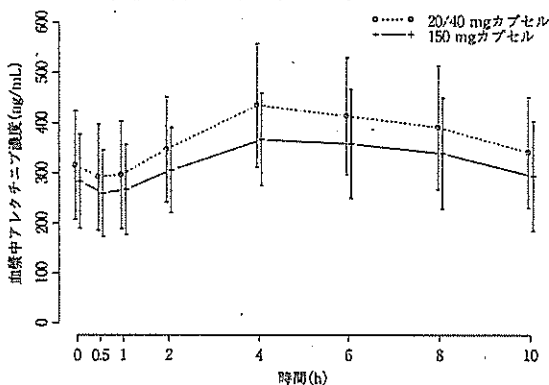
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった¹⁾。ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯への影響(白色化及び短縮)並びに大腿骨及び胸骨への影響(活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少)が認められたが、臨床推奨用量での曝露量の1.9倍相当では認められなかった²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

150mgカプセル又は20/40mgカプセル^{注1)}を用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者34例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に1日2回10日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータ、20/40mgカプセル^{注1)}に対する150mgカプセルのC_{max}、AUC_{last}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間を以下に示した³⁾。



150mgカプセル又は20/40mgカプセルを300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブの
薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
150mgカプセル	34	4.54 ±1.87	390±103	3230±914	13.4 ±8.15 ^{a)}
20/40mgカプセル	34	4.20 ±1.77	460±122	3710±1040	12.6 ±4.94 ^{b)}

^{a)}N=21, ^{b)}N=23

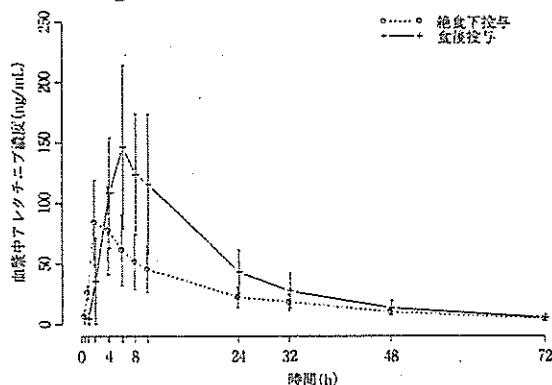
20/40mgカプセルに対する150mgカプセルのAUC_{last}及びC_{max}の幾何
平均値の比及びその90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	幾何平均値の比の90% 信頼区間
AUC _{last}	0.868	0.801-0.941
C _{max}	0.846	0.784-0.913

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

- (1) 150mgカプセルを用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者31例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)又は食後に1日2回10日間反復経口投与したとき、T_{max}は食事の影響を受けなかったが、AUC、C_{max}は空腹時投与に比べて食後投与でおよそ1.2倍に増加した³⁾。
- (2) 20/40mgカプセル¹⁾を用いて、ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に300mgを絶食下(投与前10時間、投与後2時間絶食)又は食後に単回経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、20/40mgカプセル¹⁾を用いて20~300mg¹²⁾を単回、1日2回21日間反復投与時の食事条件別の薬物動態パラメータを以下に示した。単回投与時は、食後投与でAUCとC_{max}はともに、絶食下投与のおよそ1.8倍に増加し、T_{max}の平均値も食後投与で5.89時間に延長した。なお、反復投与開始から8日目までに血漿中アレクチニブ濃度は定常状態に達することが示され、反復投与時のアレクチニブの体内動態では1回20mg1日2回投与から1回300mg1日2回投与の範囲で線形性が認められた^{4, 5)}。



300mg単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移
(平均値±標準偏差)

単回経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	絶食下	1	5.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下	1	3.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下	1	3.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下	3	2.62 ±1.18	60.3 ±42.2	1030±717	22.3 ±6.88
240mg	絶食下	3	2.69 ±1.21	58.6 ±15.6	920±341	17.7 ±5.14
	食直後	3	4.63 ±1.08	118 ±52.2	2200±804	17.1 ±2.06

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
300mg	絶食下	6	2.38 ±0.799	84.1 ±35.8	1540±560	19.3 ±1.95
	食直後	6	5.89 ±2.07	162 ±63.6	2700±1030	16.4 ±4.14

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

1回投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	空腹時	1	4.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時	1	3.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時	1	2.00	150	1310	14.1
160mg	空腹時	3	4.61 ±1.15	300 ±104	2310±598	15.1 ±2.04 ^{a)}
240mg	空腹時	3	3.33 ±1.15	385 ±100	2970±937	20.9 ±15.8
	食直後	3	5.24 ±1.13	380 ±82.8	3300±838	18.5 ^{b)}
300mg	空腹時	6	3.99 ±2.17	575 ±322	4970±3260	12.4 ±3.17 ^{c)}
	食直後	6	5.32 ±1.58	528 ±138	4220±1190	16.5 ±3.83 ^{d)}

^{a)}N=2, ^{b)}N=1, ^{c)}N=5, ^{d)}N=3

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人6例を対象にアレクチニブ600mg¹²⁾を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約37%であった⁶⁾(外国人データ)。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合し、 α_1 -酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった⁷⁾。また、ヒトにおける血球移行率は約80%であった⁸⁾。

白色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを1mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、ハーダー腺、副腎、肺、褐色脂肪組織及び肝臓に高い分布を示し、大脳、小脳、脊髄への分布も確認された。有色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを10mg/kgの用量で単回経口投与したときメラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚に高い放射能が検出された⁹⁾。

16.4 代謝

*In vitro*代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主にCYP3A4により代謝されて主要代謝物(M-4、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物)を生成することが示された¹⁰⁾。また、M-4は、アレクチニブと同程度のALKチロシンキナーゼ阻害活性が示された¹¹⁾。20/40mgカプセル¹⁾を用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に1回300mgを空腹時又は食直後に1日2回21日間反復経口投与したときのM-4のAUC₀₋₁₀(平均値±標準偏差)は、それぞれ1980±596ng·h/mL及び2030±563ng·h/mLであった。未変化体に対するM-4のAUC₀₋₁₀の比率(平均値±標準偏差)は空腹時及び食直後投与時でそれぞれ47.2±15.8%及び49.8±13.1%であった⁴⁾。

16.5 排泄

健康成人6例を対象に¹⁴C-標識アレクチニブ600mg¹²⁾を単回経口投与したとき、投与から168時間までに投与放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄された。また、糞中及び尿中に排泄されたアレクチニブの未変化体は、それぞれ投与量の84.0%及び0.1%未満であった⁶⁾(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

中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者各8例を対象に、アレクチニブ300mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害がアレクチニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹²⁾(外国人データ)。^[9.3 参照]

健康成人に対する中等度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	1.60	1.05-2.43
	代謝物 (M-4)	0.806	0.502-1.30
	未変化体 + M-4 ^(注3)	1.36	0.947-1.96
C _{max}	未変化体	1.28	0.865-1.88
	代謝物 (M-4)	0.646	0.362-1.15
	未変化体 + M-4 ^(注3)	1.16	0.786-1.72

健康成人に対する重度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	2.20	1.31-3.69
	代謝物 (M-4)	0.656	0.269-1.60
	未変化体 + M-4 ^(注3)	1.76	0.984-3.15
C _{max}	未変化体	1.00	0.551-1.83
	代謝物 (M-4)	0.608	0.266-1.39
	未変化体 + M-4 ^(注3)	0.981	0.517-1.86

*16.6.2 小児等

再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫小児患者(6歳以上15歳未満)4例を対象に、アレクチニブ1回300mg(体重35kg以上)あるいは150mg(体重35kg未満)を1日2回21日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した⁽¹³⁾。

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与群	1回投与量	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng・h/mL)
体重35kg未満	150mg	2	3.96±0.0589	507±234	3500±1680
体重35kg以上	300mg	2	4.93±1.47	713±317	5820±2260

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A誘導剤

健康成人24例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用がアレクチニブ600mg^(注2)単回投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す⁽¹⁴⁾(外国人データ)。
[10.2 参照]

CYP3A誘導剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	24	0.268	0.238-0.301
	代謝物 (M-4)		1.79	1.58-2.02
	未変化体 + M-4 ^(注3)		0.816	0.740-0.901

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
C _{max}	未変化体	24	0.486	0.435-0.543
	M-4		2.20	1.90-2.55
	未変化体 + M-4 ^(注3)		0.961	0.877-1.05

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例を対象にCYP3A阻害剤であるボサコナゾール(国内未承認)の併用がアレクチニブ300mg単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す⁽¹⁴⁾(外国人データ)。
[10.2 参照]

CYP3A阻害剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	16	1.75	1.57-1.95
	代謝物 (M-4)		0.751	0.644-0.877
	未変化体 + M-4 ^(注3)		1.36	1.24-1.49
C _{max}	未変化体	16	1.18	1.02-1.37
	M-4		0.287	0.231-0.355
	未変化体 + M-4 ^(注3)		0.933	0.808-1.08

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者10例を対象に、アレクチニブ600mg^(注2)を1日2回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラム(未変化体)のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.919[0.648,1.31]及び0.971[0.717,1.32]であった⁽¹⁴⁾(外国人データ)。

健康成人24例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールの併用がアレクチニブ600mg^(注2)単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した。その結果、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時における本剤(未変化体)のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.16[1.03,1.32]及び1.22[1.09,1.36]であった⁽¹⁴⁾(外国人データ)。

注1)アレセンサカプセル20/40mgは販売中止。

注2)承認された用法・用量は1回300mg(ただし、体重35kg未満の未分化大細胞リンパ腫は1回150mg)を1日2回経口投与である。

注3)モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(AF-001JP試験)

1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^(注1)の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分(46例)で本剤を1回300mg1日2回空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に連日経口投与された患者における奏効率は93.5%(95%信頼区間:82.1~98.6%)であった⁽¹⁶⁾。

副作用発現頻度は、96.6%(56/58例)であった。主な副作用は、血中ビリルビン増加36.2%(21/58例)、味覚異常34.5%(20/58例)、AST増加32.8%(19/58例)、血中クレアチニン増加31.0%(18/58例)、便秘、発疹各29.3%(17/58例)であった。

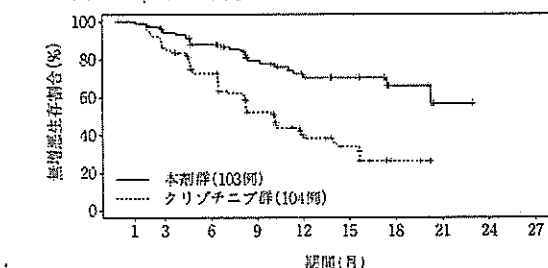
注1)免疫組織化学染色(IHC)法及び蛍光 $in situ$ ハイブリダイゼーション(FISH)法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法を用いて検査された。

IHC法としてヒストファインALK iAEP[®]キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認されたVysis[®] ALK Break Apart FISHプローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(JO28928試験)

化学療法未治療又は1レジメンの化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^{注2)}進行・再発非小細胞肺癌患者207例を対象に、クリゾチニブ1回250mgを1日2回連日経口投与する群と、本剤1回300mgを1日2回連日経口投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化試験を実施した。主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間は以下のとおりであった¹⁷⁾。

注2)ヒストファインALK iAEP[®]キット(IHC法)及びVysis[®] ALK Break Apart FISHプローブキット(FISH法)を用いて、又はRT-PCR法を用いて検査された。ヒストファインALK iAEP[®]キット及びVysis[®] ALK Break Apart FISHプローブキットはコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。



<リスク集束の大きさ>

本剤群	103	93	76	49	36	27	9	1	0	0
クリゾチニブ群	102	86	65	40	21	14	4	0	0	0

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

無増悪生存期間		
無増悪生存期間中央値(月) [95%信頼区間]		ハザード比
本剤群	クリゾチニブ群	
推定不能 [20.3-推定不能] (N=103)	10.2 [8.2-12.0] (N=104)	0.34 [99.6826%信頼区 間: 0.17-0.71] ^{注3)} p<0.0001 ^{注4)}

注3)非劣性マージン: 1.2

注4)層別Log-rank検定、非劣性検証後に階層手順で実施した優越性検定

副作用発現頻度は、88.3%(91/103例)であった。主な副作用は、便秘31.1%(32/103例)、味覚異常18.4%(19/103例)、血中CK増加16.5%(17/103例)、血中ビリルビン増加、発疹各10.7%(11/103例)、AST増加、筋肉痛各9.7%(10/103例)であった。

<再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫>

*17.1.3 国内第Ⅱ相試験(ALC-ALCL試験)

6歳以上の再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性^{注5)}の未分化大細胞リンパ腫患者10例を対象に、本剤を体重35kg以上の患者には1回300mg、体重35kg未満の患者には1回150mgをそれぞれ1日2回連日経口投与した。主要評価項目である中央判定委員会による奏効率は80.0%(両側90%信頼区間: 56.2~95.9%)^{注6)}であった¹⁸⁾。なお、事前に設定された閾値は50%であった。

副作用発現頻度は、100.0%(10/10例)であった。主な副作用は、斑状丘疹状皮疹40.0%(4/10例)、上気道感染、気管支炎、血中Al-P増加各30.0%(3/10例)であった。

注5)IHC法により、ALK融合遺伝子陽性であることが組織学的に確定診断されている未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした。

注6)逆正弦変換に基づく方法で算出した信頼区間。一方、二項分布に基づく正確な方法(Clopper-Pearson法)で算出した90%信頼区間は49.3%~96.3%であった。

18. 薬効薬理

*18.1 作用機序

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び未分化大細胞リンパ腫では、ALKチロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。アレクチニブは、ALKチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、ALK融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する¹⁹⁾。

18.2 抗腫瘍効果

アレクチニブ及び主要代謝物(M-4)は、ALK融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の細胞増殖を抑制した¹¹⁾。また、アレクチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: アレクチニブ塩酸塩

(Alectinib Hydrochloride) (JAN)

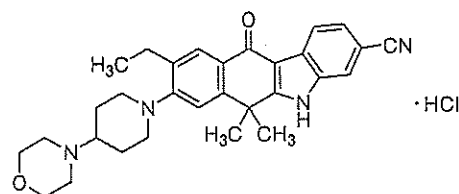
化学名: 9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzof[b]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride

分子式: C₃₀H₃₄N₄O₂ · HCl

分子量: 519.08

性状: 白色〜黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。

構造式:



融点: 約302℃(分解)

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

28カプセル(PTP14カプセル×2)

*23. 主要文献

- 1) 遺伝毒性試験(2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4)
- 2) 反復投与毒性試験(2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3)
- 3) Hida T, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 1642-6.
- 4) AF-001JP試験の薬物動態の成績(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1)
- 5) 食事の影響(2014年7月4日承認、CTD 2.7.1.2.1)
- 6) Marcos PN, et al. Xenobiotica. 2017; 47: 217-29.
- 7) *In vitro*血漿蛋白結合(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 8) *In vitro*血球移行(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 9) 組織分布(2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 10) ヒト推定代謝経路(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)

- 11) ヒト主要代謝物のALKに対する阻害活性(2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 12) Morcos PN, et al. J Clin Pharmacol. 2018 ; 58 : 1618-28.
- 13) ALC-ALCL試験の薬物動態の成績(2020年2月21日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 14) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 ; 6 : 280-91.
- 15) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 ; 6 : 388-97.
- 16) Seto T, et al. Lancet Oncol. 2013 ; 14 : 590-8.
- 17) Hida T, et al. Lancet. 2017 ; 390 : 29-39.
- 18) ALC-ALCL試験の有効性の成績(2020年2月21日承認、CTD 2.5.4.3)
- 19) Sakamoto H, et al. Cancer Cell. 2011 ; 19 : 679-90.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



CHUGAI

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® 登録商標

血漿分画製剤（液状静注用免疫グロブリン製剤）

生物学的製剤基準

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

特定生物由来製品
処方箋医薬品^(注)

プリヴィジェン®10%点滴静注 5g/50mL
プリヴィジェン®10%点滴静注 10g/100mL
プリヴィジェン®10%点滴静注 20g/200mL

貯 法：凍結を避けて 2～25℃
で保存

有効期間：製造日から 36 箇月

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

Privigen® 10% I.V. Drip Infusion 5g/50mL
 Privigen® 10% I.V. Drip Infusion 10g/100mL
 Privigen® 10% I.V. Drip Infusion 20g/200mL

承認番号	5g/50mL	23100AMX00287
	10g/100mL	23100AMX00288
販売開始	20g/200mL	23100AMX00289
	2019 年 8 月	

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分にショックの既往歴のある患者

抑制）

「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		プリヴィジェン 10%点滴静注			備考
		5g/50mL	10g/100mL	20g/200mL	
有効成分	人免疫グロブリン G	5g	10g	20g	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ、オーストリア、ポーランド 採血の区分 ^{注)} ：献血及び 採血国：米國、スイス 採血の区分 ^{注)} ：非献血
添加剤	L-プロリン pH 調節剤	1.44g	2.88g	5.76g	

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照。

3.2 製剤の性状

販売名	プリヴィジェン 10%点滴静注		
	5g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
性状	本剤は、無色澄明～淡黄色の僅かに白濁した液剤である。		
pH	4.60～5.00		
浸透圧比	0.8～1.5（生理食塩液に対する比）		

4. 効能又は効果

○無又は低ガンマグロブリン血症

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行

6. 用法及び用量

＜無又は低ガンマグロブリン血症＞

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg（2～6mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善＞

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（4mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）＞

通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg（10mL）/kg 体重を 1 日」又は「500mg（5mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[9.7.1、14.2.2 参照]

＜無又は低ガンマグロブリン血症＞

7.2 血清 IgG トラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善＞

7.3 本剤投与 4 週後に筋力低下の改善が認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与後 4 週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原

料等としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得よう努めること。

- 8.2 本剤の原料等となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程であるデプスフィルトレーション、pH4 処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5 参照]

- 8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎＞

- 8.4 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 8.5 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
- 8.6 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
- 8.7 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
- 9.1.2 IgA 欠損症の患者
抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。
- 9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者
大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。
[9.1.4、9.8、11.1.4 参照]
- 9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者
適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが

望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、9.8、11.1.4 参照]

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.7 心機能の低下している患者

大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。

9.1.8 高プロリン血症 1 型又は 2 型の患者

添加剤として L-プロリンを含有するため、症状を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.2.2 急性腎障害の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[11.1.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

9.7 小児等

＜無又は低ガンマグロブリン血症＞

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.1、14.2.2 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、3 歳未満の幼児は臨床試験では除外されている。

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎＞

9.7.3 18 歳未満の患者は臨床試験では除外されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、9.1.4、11.1.4 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン（麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 ヶ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 ヶ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望まし	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	い。 なお、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する大量療法（200mg/kg 体重以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）延期すること。	

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

びまん性紅斑を伴う全身潮紅、胸部不快感、頻脈、低血圧、喘鳴、喘息、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 溶血性貧血（0.3%）

本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有するため、血液型が O 型以外の患者への大量投与により、溶血性貧血があらわれる可能性がある。

11.1.3 無菌性髄膜炎候群（頻度不明）

大量投与により無菌性髄膜炎の症状があらわれることがある。

11.1.4 血栓塞栓症（0.3%）

大量投与例で血液粘度の上昇等により、心筋梗塞、脳血管障害（脳卒中を含む）、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。

[9.1.3、9.1.4、9.8 参照]

11.1.5 急性腎障害（0.3%）

投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.2 参照]

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血小板減少（頻度不明）

11.1.8 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害	溶血、白血球減少症	貧血	赤血球大小不同症、小赤血球症、血小板増加症、好中球数減少
免疫系障害	過敏症		
神経系障害	頭痛（18.4%）、浮動性めまい、片頭痛、振戦、	傾眠、緊張性頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛	頭部不快感

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}
	回転性めまい		
心臓障害	動悸		頻脈
血管障害	高血圧、低血圧、ほてり	末梢血管障害、血管炎、潮紅	充血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、胸痛	胸部不快感、呼吸時疼痛	
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、下痢		
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、じん麻疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒症	皮膚剥脱、紅斑	皮膚障害
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙攣	筋肉痛、筋骨格硬直、筋骨格痛	
腎及び尿路障害			蛋白尿、血中クレアチニン増加
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、悪寒、発熱、疼痛、インフルエンザ様疾患、無力症、背部痛、注射部位疼痛、関節痛、上咽頭炎	筋力低下、四肢痛、頸部痛、顔面痛、咽喉絞扼感、 <u>注入部位不快感</u>	咽喉頭疼痛、口腔咽頭水疱形成
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加、クームス試験陽性	ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少

注）頻度不明は市販後の報告及び承認された効能以外の臨床試験に基づく

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中の各種抗体が一時的に上昇するため、血清学的検査で偽陽性を示すことがある。また、本剤に含まれる赤血球型抗原に対する抗体（抗 A、抗 B 及び抗 D 抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 室温程度に戻した後投与すること。
- 14.1.2 他の製剤との混注は避けること。
- 14.1.3 本剤の希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖注射液を用い、無菌的に希釈調製を行うこと。なお、希釈後は速やかに使用すること。
- 14.1.4 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。
- 14.1.5 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 投与速度

〈効能共通〉

- (1) ショック等の副作用は初日の投与開始 30 分以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
[7.1、9.7.1 参照]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

- (2) 初回の投与開始から約 30 分は 0.6mL/kg 体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を 7.2mL/kg 体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

- (3) 初回の投与開始から約 30 分は 0.3mL/kg 体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を 4.8mL/kg 体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。

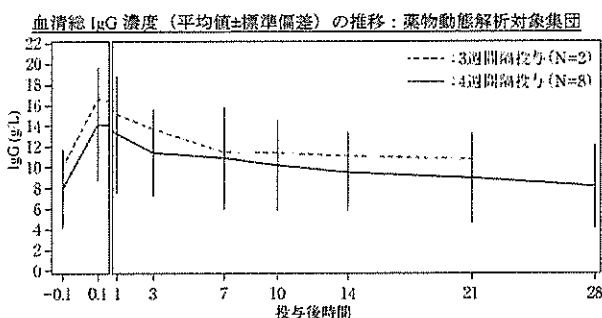
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

国内臨床試験¹⁾において、小児及び成人の原発性免疫不全症候群患者 10 例を対象に本剤を 3 週間隔又は 4 週間隔で 4 ヶ月間静脈内投与した。本剤の最終投与前の血清 IgG トラフ値の平均値±標準偏差は、3 週間隔投与（2 例）で 10.0g/L、4 週間隔投与（8 例）で 8.0±3.8g/L であった。

また、3 週間隔投与及び 4 週間隔投与における血清総 IgG 濃度推移は以下のとおりであった。



〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

国際共同第Ⅲ相試験（多施設共同二重盲検試験）²⁾において、Day 1 に導入用量（2g/kg 体重）を 2～5 日間に分割して投与し、その後 3 週ごとに 1g/kg 体重の維持用量を投与したところ、Day 1（ベースライン）から Day 5 までに血清 IgG トラフ値の平均値±標準偏差は 12.7±3.2g/L（日本人患者：15.4±3.1g/L）から 33.2±6.9g/L（日本人患者：34.3±4.2g/L）まで上昇した。Week 7 で、3 週ごとに維持用量（1g/kg 体重）を 1 日又は 2 日かけて投与する維持療法の 2 回目の投与前に血清 IgG トラフ値の平均値±標準偏差は 17.7±4.0g/L（日本人患者：18.6±2.6g/L）となり、その後 Week 7 から Week 13（日本人患者：Week 10）まで安定的に推移した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 海外第Ⅲ相多施設共同試験

小児及び成人の原発性免疫不全症候群患者 80 例を対象に本剤 0.2～0.8g/kg 体重を 3 週間隔又は 4 週間隔で 12 ヶ月間静脈内投与した³⁾。患者あたりの急性重篤細菌感染症の年間発現回数（主要評価項目）は、0.08 回/人・年、その片側 97.5%信頼区間の上限値は 0.182 回/人・年であり、この上限値は事前に設定した基準値 1.0 回/人・年を下回った。また、急性重篤細菌感染症を発症した患者は 80 例中 6 例（7.5%）であった。急性重篤細菌感染症の内訳は肺炎が 3 例（3.8%）、化膿性関節炎、骨髓炎、内臓膿瘍が各 1 例（1.3%）であった。

急性重篤細菌感染症	発現例数 (%)	年間発現回数 (回/人・年)
全体	6 (7.5)	0.08
肺炎	3 (3.8)	0.04
化膿性関節炎	1 (1.3)	0.01
骨髓炎	1 (1.3)	0.01
内臓膿瘍	1 (1.3)	0.01

また、本剤投与後の血清 IgG トラフ値の平均値±標準偏差は、3 週間隔投与で 9.8±3.2g/L、4 週間隔投与で 9.3±2.6g/L であった。

副作用は 80 例中 33 例（41.3%）に認められ、主な副作用は、頭痛 24 例（30.0%）、悪心 10 例（12.5%）、悪寒、疲労各 9 例（11.3%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相多施設共同試験

小児及び成人の原発性免疫不全症候群患者 11 例を対象に本剤 0.2～0.6g/kg 体重を 3 週間隔又は 4 週間隔で 4 ヶ月間静脈内投与した結果、本剤投与後の血清 IgG トラフ値の平均値±標準偏差は、3 週間隔投与で 10.0g/L、4 週間隔投与で 8.0±3.8g/L であった³⁾。副作用は、11 例中 1 例（9.1%）に注入部位不快感が認められた。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験における無作為化前期間の急性期治療

静注用免疫グロブリン製剤（IVIG）休業期間

（IVIG を投与しない最長 12 週の期間）後、IVIG 休業期間中に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の臨床症状が悪化した成人患者 207 例（日本人患者 15 例を含む）に急性期治療として本剤 2g/kg 体重を連続する 2～5 日間に分割して静脈内投与し（無作為化前期間の急性期治療）、本剤 1g/kg 体重を 1 日又は 0.5g/kg 体重を 2 日連日で 3 週ごとに Week 4 から Week 10 又は Week 13 まで静脈内投与した（無作為化前期間の維持療法）⁴⁾。その後、無作為化の後に、異なる 2 用量の免疫グロブリン（0.2g/kg 体重又は 0.4g/kg 体重）又はプラセボを皮下投与した（無作為化後期間）。

急性期治療後の来院別のレスポンス（調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の改善と定義）の割合は以下のとおりであった。

レスポンス率 (%)	日本人 (N=15)	全体 (N=207)
Week 4	5 (33.3)	103 (49.8)

また、IVIG 休業期間の INCAT スコアの悪化及び本剤再安定化期間の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合、日本人患者のレスポンス率は 83.3%（5/6 例）であった。

副作用は 207 例（日本人 15 例を含む）中 42 例（20.3%、日本人 6 例を含む）に認められ、主な副

作用は、頭痛 19 例 (9.2%)、悪心 6 例 (2.9%)、溶血 4 例 (1.9%)、発熱 3 例 (1.4%) であった。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉

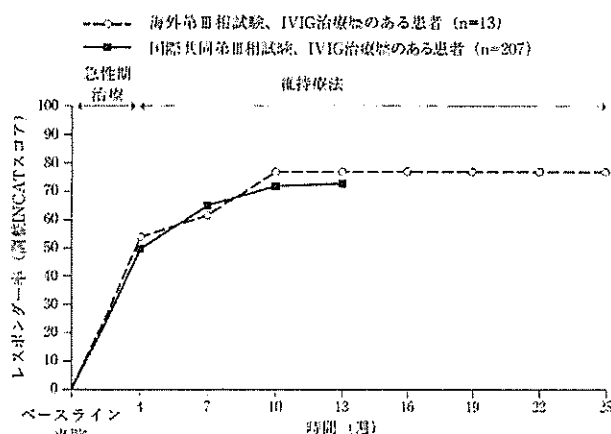
17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験における無作為化前期間の維持療法

維持療法後の来院別のレスポンド率（調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の改善と定義）の割合は以下のとおりであった⁴⁾。

レスポンド率 (%)	日本人 (N=15)	全体 (N=207)
Week7	NA	135 (65.2)
Week10	6 (40.0)	149 (72.0)
Week13	6 (40.0)	151 (72.9)

また、IVIG 休薬期間の INCAT スコアの悪化及び本剤再安定化期間の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合、維持療法期間の日本人患者のレスポンド率は 100.0% (6/6 例) であった。

IVIG 治療歴のある患者の来院別のレスポンド率（調整 INCAT スコア）
（海外第Ⅲ相試験：最大の解析対象集団、国際共同第Ⅲ相試験：無作為化前安全性解析対象集団）



副作用は 201 例（日本人 14 例を含む）中 28 例（13.9%、日本人 2 例を含む）に認められ、主な副作用は、頭痛 7 例 (3.5%)、溶血 3 例 (1.5%)、悪心 2 例 (1.0%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は完全には解明されていない。

18.2 抗体活性

本剤に含有されている IgG は適切な Fc エフェクター機能及び Fab 機能を保持しており、本剤は広範囲の細菌、細菌毒素及びウイルス等に対して広いスペクトルの抗体を有している^{5, 6)}。

18.3 脱髄性疾患モデルに対する作用

本剤はラット実験的アレルギー性脳脊髄炎モデルに対して症状の発現及び進行を抑制した⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：pH4 処理酸性人免疫グロブリン

本質：本剤は、L-プロリンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリンである。

本剤は、25 µg/mL 以下の IgA を含む。

IgG サブクラスの分布は以下の通りである。

IgG1 69%

IgG2 26%

IgG3 3%

IgG4 2%

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

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

ビリヴィジェン 10%点滴静注 5g/50mL 1 バイアル

ビリヴィジェン 10%点滴静注 10g/100mL 1 バイアル

ビリヴィジェン 10%点滴静注 20g/200mL 1 バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：臨床薬理試験（2020 年 mm 月 dd 日承認、CTD2.7.2.2）
- 社内資料：臨床薬理試験（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
- 社内資料：臨床概要（2020 年 mm 月 dd 日承認、CTD2.7.3.2 及び 2.7.4.2）
- 社内資料：臨床概要（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.2 及び 2.7.4.3）
- Cramer, M., et al.; Vox Sanguinis 96, 219, 2009
- 社内資料：非臨床試験の概括評価（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.4.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

CSL ベーリング株式会社

くすり相談窓口

〒107-0061 東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号

電話：0120-534-587

26. 製造販売業者等

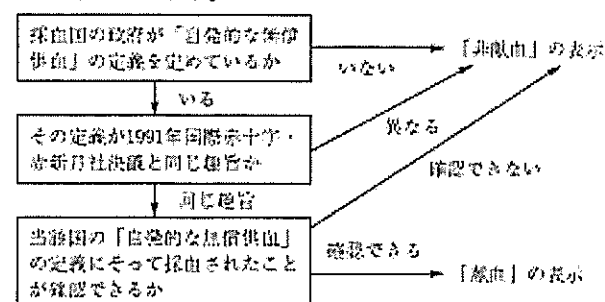
26.1 製造販売（輸入）

CSL ベーリング株式会社

東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号

〔献血又は非献血の区別の考え方〕

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



2020年3月作成（第1版）

劇薬
処方箋医薬品^注

抗悪性腫瘍剤
イリノテカン塩酸塩水和物 リボソーム製剤
オニバイド®点滴静注 43mg
Onivyde® I.V. Infusion

貯 法：2～8℃で保存（凍結を避けること）
有効期間：36ヵ月
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
87424
承認番号
薬価収載
販売開始
国際誕生
2015年10月

1. 警告

- 1.1 従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として本剤を投与しないこと [8.1 参照]。
- 1.2 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.3 投与に際しては、骨髄抑制、重度の下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること [8.2、11.1.1、11.1.2 参照]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。
- 2.3 感染症を合併している患者
感染症が増悪し、致命的となることがある。
- 2.4 重度の下痢のある患者
下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。
- 2.5 腸管痙攣、腸閉塞のある患者
腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。
- 2.6 間質性肺疾患又は肺線維症の患者
症状が増悪し、致命的となることがある。
- 2.7 多量の腹水、胸水のある患者
重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。
- 2.8 黄疸のある患者
重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。
- 2.9 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成分	含量
有効成分 (1 バイアル中)	イリノテカン塩酸塩水和物 50mg (イリノテカンとして 43mg)

添加剤 (1 バイアル中)	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン	68.1mg
	コレステロール	22.2mg
	4-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000)-1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩	1.2mg
	4-(2-ヒドロキシエチル)-L-ピペラジニウム硫酸塩	40.5mg
	Sucrose octasulfate	9mg
	等張化剤	
	pH 調節剤	

3.2 製剤の性状

本剤は白色～微黄色の不透明で等張なりボソーム懸濁液である。pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.8～7.6
浸透圧比	約 1（生理食塩水に対する比）

4. 効能・効果

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な肺癌

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1*[※]遺伝子多型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注）イリノテカンの活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素。

- 5.2 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

- 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回 70mg/m²（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 *UGT1A1**6若しくは*UGT1A1**28のホモ接合体を有する患者、又は*UGT1A1**6及び*UGT1A1**28のヘテロ接合体を有する患者では、イリノテカンとして1回 50mg/m²を開始用量とする。なお、忍容性が認められる場合には、イリノテカンとして1回 70mg/m²に増量することができる [9.1.2 参照]。

- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤及びフルオロウラシルの減量等を考慮すること [8.2、11.1.1、11.1.2 参照]。

投与可能条件

投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する。

種類	程度 ^{注1)}
好中球数	1,500/mm ³ 以上
発熱性好中球減少症	好中球数 1,500/mm ³ 以上かつ感染症から回復していること
血小板数	100,000/mm ³ 以上
下痢	Grade 1 又はベースライン
その他の副作用 ^{注2)}	Grade 1 又はベースライン

注1) Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

注2) 無力症及び Grade 3 の食欲減退を除く。

投与再開時の減量基準

前回の投与後に以下のいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当することにより、以下の減量方法に従って減量する（「減量時の投与量」を参考にすること）。

副作用	程度 ^{注1)}	減量方法 ^{注2)}
好中球減少	Grade 3 以上又は発熱性好中球減少症	本剤及びフルオロウラシルを1段階減量する
白血球減少	Grade 3 以上	
血小板減少		
下痢		
悪心／嘔吐	Grade 3 以上 ^{注3)}	本剤を1段階減量する
その他 ^{注4)}	Grade 3 以上	本剤及びフルオロウラシルを1段階減量する

注1) Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

注2) レボホリナートは減量しないことが望ましい。

注3) 適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合。

注4) 無力症及び食欲減退を除く。

減量時の投与量

	本剤 (イリノテカンとして)	フルオロウラシル
開始用量	70mg/m ²	50mg/m ²
1段階減量	50mg/m ²	43mg/m ²
2段階減量	43mg/m ²	35mg/m ²
3段階減量	中止	中止

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と異なる。本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。 [1.1 参照]。
- 8.2 骨髄機能抑制、重度の下痢等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延するこ

とがあるので、投与は慎重に行うこと [1.3、7.3、11.1.1、11.1.2 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（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと [11.1.9 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 グルクロン酸抱合異常の患者

Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。

9.1.2 UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有する患者、又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者

本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）による SN-38 の代謝が減少することにより、重篤な副作用（特に好中球減少）が発現する可能性が高いため、十分注意すること [7.2、17.1.3 参照]。

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の重度の腎機能障害患者は臨床試験では除外されている。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。血清総ビリルビン値が基準範囲上限値を超える患者、AST 値及び ALT 値が基準範囲上限値の 2.5 倍を超える（肝転移がある場合は基準範囲上限値の 5 倍を超える）患者は臨床試験では除外されている。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること [15.2.1 参照]。

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

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること [15.2.2 参照]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形性作用が報告されている [9.4 参照]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験（ラット）で乳汁移行が報告されている。

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

イリノテカンは、主にカルボキシエステルアゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4 により一部無毒化される。イリノテカンの活性代謝物（SN-38）は、主に肝の UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる [16.4 参照]。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれ	UGT1A1阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩と

(レイアタツ) [2.9 参照]	れがある。	の併用により、イリノテカンの代謝が遅延することが考えられる。
------------------	-------	--------------------------------

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A阻害剤 イトラコゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	CYP3Aを阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピリン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	CYP3Aを誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の血中濃度が低下する可能性がある。
ソラフェニブトシル酸塩 レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	UGT1A1阻害作用のある左記薬剤等との併用により、イリノテカン及びSN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、SN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

好中球減少（44.8%）、白血球減少（35.0%）、貧血（17.8%）、血小板減少（9.2%）、発熱性好中球減少症（2.5%）、無顆粒球症（0.6%）、汎血球減少症（0.6%）等があらわれることがある。[1.3、7.3、8.2 参照]。

11.1.2 下痢（49.7%）

重度の下痢の持続により、脱水、電解質異常及びショック（循環不全）等をきたすことがあり、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与等の適切な処置を行うこと。なお、本剤による重度の下痢として以下の2つの機序が考えられている [1.3、7.3、8.2 参照]。

・早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

・遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物（SN-38）による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

11.1.3 感染症（10.4%）

敗血症（1.8%）、肺炎（0.6%）等の感染症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害（11.0%）、黄疸（頻度不明）

11.1.5 Infusion reaction（4.9%）

アナフィラキシー、発疹、蕁麻疹、過敏症等を含む infusion reaction があらわれることがある。

11.1.6 血栓塞栓症（1.2%）

11.1.7 腸炎（1.2%）、腸閉塞（0.6%）、消化管出血（頻度不明）

11.1.8 播種性血管内凝固（頻度不明）

11.1.9 間質性肺疾患（頻度不明）[8.3 参照]

11.1.10 急性腎障害（1.8%）

11.1.11 心筋梗塞・狭心症（頻度不明）

11.1.12 心室性期外収縮（頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類	副作用発現頻度		
	50%以上	5～50%未満	5%未満
心臓障害			頻脈、心電図QT延長
耳および迷路障害			回転性めまい
眼障害			眼脂、眼刺激
胃腸障害	悪心	嘔吐、口内炎、便秘、腹痛	口内乾燥、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、脾炎、腹部不快感、消化不良、白色便、痔核、脂肪便、地図状舌
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症、発熱	悪寒、末梢性浮腫、易刺激性
代謝および栄養障害		食欲減退、低カリウム血症	脱水、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低クロール血症、低リン酸血症、高ナトリウム血症、低タンパク血症
筋骨格系および結合組織障害			筋肉痛、関節痛、筋痙攣、筋力低下、筋骨格硬直
神経系障害		味覚異常	浮動性めまい、末梢性ニューロパシー、頭痛、灼熱感、異常感覚、傾眠
精神障害			不安、うつ病、不眠症
腎および尿路障害			頻尿
呼吸器、胸郭および縦隔障害			しゃっくり、呼吸困難、発声障害、鼻出血

皮膚および皮下組織障害		脱毛症	皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、爪の異常、多汗症、紅斑、光線過敏性反応
血管障害			ほてり、静脈炎、高血圧、低血圧
その他		体重減少	C-反応性蛋白増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、取り扱い際には手袋、ゴーグル及び防護服を着用することが望ましい。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹸及び流水でよく洗い流すこと。薬液が粘膜に付着した場合は、流水でよく洗い流すこと。
- 14.1.2 無菌的にバイアルから本剤の必要量を採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。
- 14.1.3 本剤は、混和後速やかに投与すること。やむをえず保存する場合は、遮光した上で、室温で保存する場合には6時間以内、2～8℃（凍結させないこと）で保存する場合には24時間以内に投与すること。また、未使用残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

静脈内投与に際し、投与部位の炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。薬液が血管外に漏れた場合は、生理食塩液や滅菌水で洗い流し、患部を氷で冷やすこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 イヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器官の萎縮が認められている [9.4.1参照]。
- 15.2.2 イリノテカン塩酸塩水和物は、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髓細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている [9.4.3参照]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

ゲムシタビン治療後に増悪した日本人肺癌患者を対象にレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用下で、本剤 70mg/m² を点滴静注したときのイリノテカン（リボソーム型及び従来の型）及び SN-38 の血漿中濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 及び表 2 に示す¹⁾。

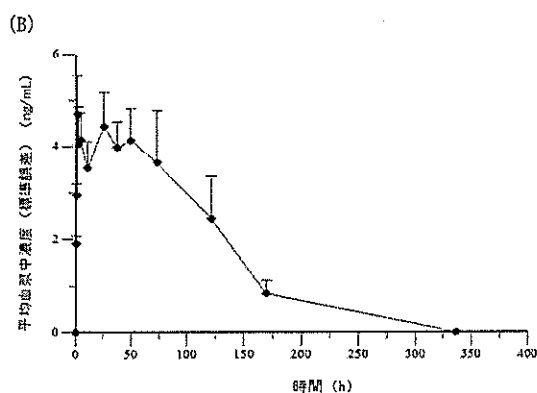
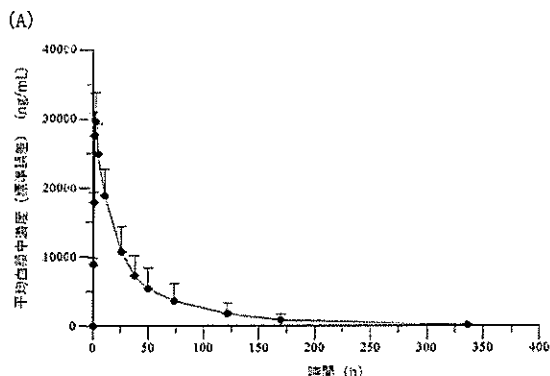


図 1 ゲムシタビン治療後に増悪した日本人肺癌患者を対象にレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用下で、本剤 70mg/m² を点滴静注したときのイリノテカン (A) 及び SN-38 (B) の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 1 ゲムシタビン治療後に増悪した日本人肺癌患者に本剤 70mg/m² を投与したときのイリノテカンの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

投与量 (mg/m ²)	C _{max} [μg/mL]	AUC _{0-∞} [μg·h/mL]	t _{1/2} [h]	CL [L/h]	V _d [L]
70 (n=6)	30.1 (9.5)	986 (1030)	23.8 (16.8)	0.36 (0.54)	5.0 (2.8)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期、CL: クリアランス、V_d: 分布容積

表 2 ゲムシタビン治療後に増悪した日本人肺癌患者に本剤 70mg/m² を投与したときの SN-38 の薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

投与量 (mg/m ²)	C _{max} [ng/mL]	AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]
70 (n=6)	5.9 (2.2)	466 (203)	79.1 (65.0)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}: 無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期

16.3 分布

固形癌患者に本剤を静脈内投与したとき、投与 169.5 時間後までの血漿中イリノテカンに対するリボソーム型イリノテカンの割合は 86% 以上であり、経時的な変化は認められなかった (外国人データ)²⁾。本剤の血漿タンパク結合率は 0.44% 未満であった (*in vitro*)⁵⁾。

16.4 代謝

本剤の代謝に関する試験は実施していない。イリノテカンはカルボキシルエステラーゼによって活性代謝物である SN-38 に、その後 UGT1A1 によって SN-38 からグルクロン酸抱合体である SN-38G に代謝される⁶⁾。また、イリノテカンは CYP3A4 によって酸化代謝物に代謝されたあと、さらにカルボキシルエステラーゼによって SN-38 に代謝される⁶⁾ [10. 参照]。

16.5 排泄

本剤の排泄に関する試験は実施していない。固形癌患者 8 例に [¹⁴C]-標識イリノテカン塩酸塩水和物 125mg/m² を単回静脈内投与したとき、投与 168 及び 192 時間後までに投与放射能の約 32 及び 64% がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。尿中に排泄された未変化体及び SN-38 は投与量の約 22 及び 0.43%、糞中に排泄された未変化体及び SN-38 は投与量の約 32 及び 8.2% であった (外国人データ)⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

ゲムシタピンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する肺癌患者^{注1)}を対象として、本剤（イリノテカンとして70mg/m²）^{注2)}とフルオロウラシル及びレボホリナートの併用投与（本剤+5-FU/LV）と5-FU/LVの有効性及び安全性を比較する第Ⅱ相臨床試験を実施した^{注3)}。主要評価項目とされた独立中央判定委員会の評価による無増悪生存期間（PFS）の結果（2017年5月4日データカットオフ）は表3及び図2のとおりであった。

注1) 組織学的又は細胞学的に腺外分泌腺癌と確認された、Karnofsky Performance Status 70以上の患者が対象とされた。

注2) UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有する患者、又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者ではイリノテカンとして50mg/m²で開始された。

注3) 本剤+5-FU/LV群では、1サイクルを2週間として、第1日目に①本剤（イリノテカンとして70mg/m²）を90分かけて静脈内投与、②レボホリナート200mg/m²を2時間かけて静脈内投与、③フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて静脈内投与した。5-FU/LV群では、1サイクルを2週間として、第1日目に①レボホリナート200mg/m²を2時間かけて静脈内投与、②フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて静脈内投与した。

表3 独立中央判定委員会の評価によるPFS

	本剤+ 5-FU/LV (40例)	5-FU/LV (39例)
中央値（月） (95%信頼区間)	1.7 (1.48, 3.61)	1.6 (1.41, 1.64)
ハザード比 ^a (95%信頼区間)	0.79 (0.47, 1.32)	
p値 ^b	0.376	

a 投与群を独立変数とした非層別Cox比例ハザードモデル

b 非層別両側ログランク検定

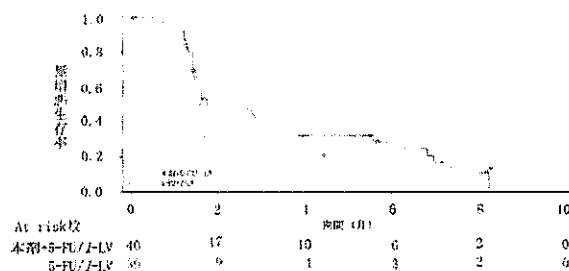


図2 独立中央判定委員会の評価による PFS

副作用発現頻度（本剤+5-FU/LV群）は、100%（46/46例）であった。主な副作用は悪心78.3%（36/46例）、好中球数減少63.0%（29/46例）、食欲減退及び白血球数減少が各60.9%（28/46例）並びに下痢56.5%（26/46例）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

ゲムシタピンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する肺癌患者^{注1)}を対象として、本剤（イリノテカンとして70mg/m²）^{注4)}と5-FU及びレボホリナートの併用投与（本剤+5-FU/LV）、本剤（イリノテカンとして

100mg/m²）^{注5)}単独投与と5-FU/LVの有効性及び安全性を比較する3群比較、第Ⅲ相臨床試験を実施した^{注6)}。主要評価項目とされた全生存期間（OS）の結果（2014年2月14日データカットオフ）は表4及び図3のとおりであり、5-FU/LV群に対して本剤+5-FU/LV群は統計学的に有意なOSの延長を示した。一方、5-FU/LV群に対する本剤単独群の統計学的に有意なOSの延長は認められなかった。

注4) UGT1A1*28ホモ接合体を有する患者ではイリノテカンとして50mg/m²で開始された。

注5) UGT1A1*28ホモ接合体を有する患者ではイリノテカンとして70mg/m²で開始された。

注6) 本剤+5-FU/LV群では、1サイクルを2週間として、第1日目に①本剤（イリノテカンとして70 mg/m²）を90分かけて静脈内投与、②レボホリナート400mg/m²（レボホリナート200 mg/m²に相当）を30分かけて静脈内投与、③フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて静脈内投与した。本剤単独群では、1サイクルを3週間として、第1日目に本剤（イリノテカンとして100mg/m²）を90分かけて静脈内投与した。5-FU/LV群では、1サイクルを6週間として、第1、8、15及び22日目に①レボホリナート200mg/m²を30分かけて静脈内投与、②フルオロウラシル2,000mg/m²を24時間かけて静脈内投与した。

表4 OS（本剤+5-FU/LV群及び5-FU/LV群、本剤単独群及び5-FU/LV群）

	本剤+5- FU/LV (117例)	5-FU/LV (119例)	本剤単独 (151例)	5-FU/LV (149例)
中央値（月） (95%信頼区間)	6.1 (4.76, 8.87)	4.2 (3.29, 5.32)	4.9 (4.23, 5.62)	4.2 (3.58, 4.86)
ハザード比 ^a (95%信頼区間)	0.67 (0.49, 0.92)	0.99 (0.77, 1.28)		
p値 ^b	0.0122	0.9416		

a 投与群を独立変数とした非層別Cox比例ハザードモデル

b 非層別両側ログランク検定

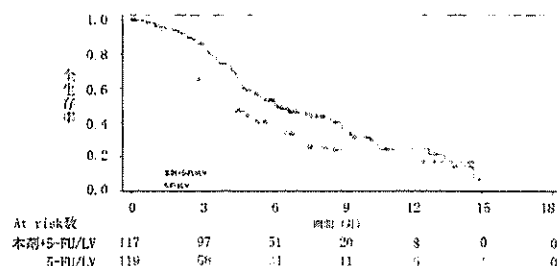


図3 OS（本剤+5-FU/LV群及び5-FU/LV群）

副作用発現頻度（本剤+5-FU/LV群）は91.5%（107/117例）であった。内訳として主な副作用（20%以上）は下痢47.0%（55/117例）、悪心45.3%（53/117例）、嘔吐42.7%（50/117例）、疲労30.8%（36/117例）、食欲減退27.4%（32/117例）及び好中球減少症21.4%（25/117例）であった。

17.1.3 本剤の臨床試験における UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率

国内第Ⅱ相試験（331501試験）及び海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-1試験）において、UGT1A1遺伝子多型検査が実施された。本剤+5-FU/LV（又はLV）群におけるGrade3以上の好中球減少及び下痢の発現率は表5のとおりであった [9.1.2参照]。

表5 UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

	UGT1A1*6又は*28遺伝子多型の種類	Grade3以上の好中球減少	Grade3以上の下痢
331501試験	UGT1A1*6又はUGT1A1*28の遺伝子多型を有しない患者	3/43例 (7.0%)	8/43例 (18.6%)
	UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者	1/3例 (33.3%)	0/3例 (0%)
NAPOLI-1試験	UGT1A1*28のホモ接合体を有しない患者	15/110例 (13.6%)	14/110例 (12.7%)
	UGT1A1*28のホモ接合体を有する患者	2/7例 (28.6%)	1/7例 (14.3%)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序⁽¹⁰⁾

イリノテカン[®]はI型トポイソメラーゼを阻害し、DNA合成を阻害することにより細胞増殖抑制作用を発現すると考えられる。本剤は、イリノテカン[®]を封入したリポソーム製剤である。本剤が食食作用等によりマクロファージに取り込まれると、イリノテカン[®]が細胞外に放出される。放出されたイリノテカン[®]は腫瘍組織において活性化代謝物であるSN-38に変換され、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

18.2 抗腫瘍作用^(11, 12, 13)

本剤は、ヒト膵癌由来細胞株(PANC-1, MIA PaCa-2, BxPC-3等)を皮下移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス及びヒト膵癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植した重症免疫不全マウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イリノテカン塩酸塩水和物

(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)

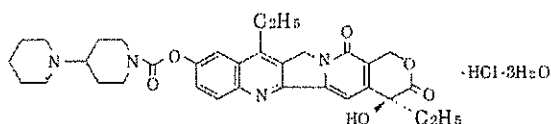
化学名：

(4S)-4, 11-Diethyl-4-hydroxy-3, 14-dioxo-3, 4, 12, 14-tetrahydro-1H-pyrano[3', 4': 6, 7]indolizino[1, 2-b]quinolin-9-yl[1, 4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

分子式：C₃₃H₃₈N₄O₆·HCl·3H₂O

分子量：677.18

構造式：



性状：微黄色～淡黄色の結晶性の粉末である。

溶解性：メタノール又は水にやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、ジクロロメタン又はアセトンに極めて溶けにくく、酢酸エチル、トルエン、ヘプタン又はヘキ

サンにほとんど溶けない。

融点：250～263℃

20. 取扱上の注意

凍結しないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

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

10mL 1バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験 (331501試験)
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (PEP0201試験)
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (PEP0203試験)
- 社内資料：母集団薬物動態解析報告書 (2018)
- 社内資料：Human plasma protein binding to nanoliposomal irinotecan
- Mathijssen RHJ, et al. Clin cancer Res. 2001;7(8):2182-94
- Slattey JG, et al. Drug Metab. Dispos. 2000;28(4):423-33
- 社内資料：母集団薬物動態解析報告書 (2015)
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (NAPOLI-1試験)
- Kawato Y, et al. Cancer Res. 1991;51(16):4187-91
- 社内資料：Antitumor activity against ectopic patient-derived pancreatic cancer xenograft models in CB.17 SCID mice
- 社内資料：Antitumor activity against ectopic cell line-derived pancreatic cancer xenograft models in NOD-SCID mice
- Kalra AV, et al. Cancer Res. 2014;74(23):7003-13

24. 文献請求先及び問い合わせ先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本セルヴィエ株式会社

お問い合わせ窓口

〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

TEL 0120-841-002 FAX 03-5842-7116

26. 製造販売業者等

製造販売元

日本セルヴィエ株式会社

東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

販路提携

株式会社ヤマト本社

東京都中央区海岸1-10-10

貯 法: 凍結を避け、2～8℃にて保存
有効期間: 24箇月

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体
デュピルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品: 注意—医師等の処方箋により使用すること

デュピクセント® 皮下注300mgシリンジ

DUPIXENT® S.C. Injection

DUPIXENT®

SANOFI REGENERON

***1. 警告**

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成 分		1シリンジ(2 mL) 中の分量
有効成分	デュピルマブ(遺伝子組換え) ^[注1]	300mg
添 加 剤	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	6.2mg ^[注2]
	L-アルギニン塩酸塩	8.7mg ^[注2]
	酢酸ナトリウム水和物、水酢酸	1.5mg ^[注3]
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート80	4 mg

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量をL-ヒスチジンとしての量として示す。

注3) L-アルギニン塩酸塩の分量をL-アルギニンとしての量として示す。

注4) 酢酸ナトリウム水和物と水酢酸の合計量を酢酸イオンとしての量として示す。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)
pH	5.6～6.2
浸透圧比	約1.0(生理食塩液に対する比)

***4. 効能又は効果**

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
- 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

(アトピー性皮膚炎)

- 5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。
[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。
(気管支喘息)
- 5.4 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

- 5.5 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、IgE等)の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3 参照]
- 5.6 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)

- *5.7 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

***6. 用法及び用量**

(アトピー性皮膚炎)

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

(気管支喘息)

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

(アトピー性皮膚炎)

- 7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- *8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- 8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。
[11.1.1 参照]
- 8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 8.4 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓

合併症及びニューロパシー等に注意すること。

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]

8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.7 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後、本剤投与による危険性に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、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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息〉

8.9 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

* 〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれる可能性がある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、細菌性結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に45分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

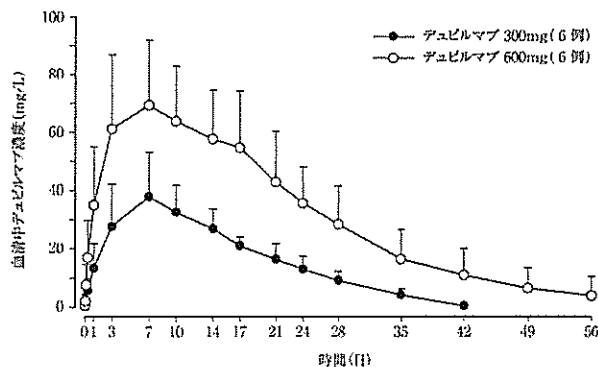
デュビルマブ300mg隔週投与の52週間投与後のアトピー性皮膚炎患者、気管支喘息患者又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の約5%が抗薬物抗体（ADA）陽性反応を示し、約2%が持続するADA陽性反応を示し、約2%が中和抗体陽性であった。プラセボ群では約4%がADA陽性反応を示し、約2%が持続するADA陽性反応を示し、約1%が中和抗体陽性であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度0.6%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュビルマブの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血中濃度推移

本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ⁽¹⁾ (day)	AUC _{0-∞} ⁽²⁾ (mg·day/L)	t _{1/2} ⁽²⁾ (day)
300 (6例)	38.3±15.3	7.01 (6.99-10.00)	700±234	5.13±1.42
600 (6例)	70.1±24.1	7.00 (3.00-7.02)	1780±699	8.77±5.18

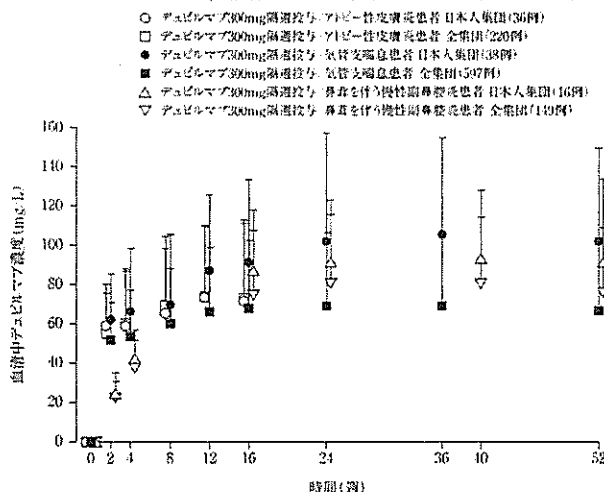
(平均値±標準偏差)

注1) 中央値 (最小値-最大値)

注2) 血中濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

* 16.1.2 反復投与

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤 (初回600mg、以降300mg隔週投与) を16週間反復皮下投与したとき、並びに気管支喘息患者では本剤 (初回600mg、以降300mg隔週投与) を、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では本剤 (300mg隔週投与) を52週間反復皮下投与したときの日本人部分集団と全患者集団でデュピルマブの曝露量は以下に示すとおりであった^{2,5,6)}。



16週間又は52週間反復皮下投与したときの血中濃度推移

16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6Lであった。母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10～12週間と推定された。

* 16.2 吸収

母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(アトピー性皮膚炎)

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症^(注1)のアトピー性皮膚炎 (AD) 患者740例 (日本人患者117例を含む) を対象に、ステロイド外用薬に上乗せして本剤300mgを2週に1回 (Q2W) 又は毎週1回 (QW)、若しくはプラセボを52週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った^(注2)。ベースラインの医師による全般評価 (IGA) スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアは32.5±12.9であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≤1達成率^(注3)及びEASI-75達成率^(注4)において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な (P<0.0001) 改善効果を示した³⁾。

注1) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注2) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注3) IGAスコアが0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) かつベースラインから2点以上減少 (改善) を達成した患者の割合

注4) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績

	全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^(注5,6)
16週	IGA≤1達成率	38.7 (41/106)	12.1 (39/315)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001
	EASI-75達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001
	そう痒NRS≥4 点改善達成率 ^(注7)	58.8 (60/102)	19.7 (59/299)	39.1 [28.5, 49.7]
	そう痒NRS≥4 点改善達成率 ^(注7)	58.8 (60/102)	19.7 (59/299)	39.1 [28.5, 49.7]
52週	IGA≤1達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5 [12.8, 32.3]
	EASI-75達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4 [30.1, 50.7]
	そう痒NRS≥4 点改善達成率 ^(注7)	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 [24.2, 45.1]
	そう痒NRS≥4 点改善達成率 ^(注7)	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 [24.2, 45.1]
	日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
16週	IGA≤1達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0 [-13.2, 41.7]
	EASI-75達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3 [12.5, 65.0]
	そう痒NRS≥4 点改善達成率 ^(注7)	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 [-7.82, 48.5]
	そう痒NRS≥4 点改善達成率 ^(注7)	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 [-7.82, 48.5]
52週	IGA≤1達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1 [-7.78, 46.5]
	EASI-75達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9 [-2.15, 52.3]
	そう痒NRS≥4 点改善達成率 ^(注7)	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 [-12.5, 44.0]
	そう痒NRS≥4 点改善達成率 ^(注7)	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 [-12.5, 44.0]

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示

% (例数)

中止例又は救済治療例はNon-responderとした

注5) 地域及びベースライン時の重症度 (IGAスコア3又は4) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定 (主要有効性評価項目についてのみ表中に表示)

注6) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注7) そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合 (スコアの最大は10)

本剤Q2W投与群での副作用は33.6% (37/110例) に、プラセボ

群の副作用は28.6% (90/315例) に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%であった。
[5.1 参照]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等^{注8} からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症^{注9} のAD患者671例（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した^{注10}。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≤1達成率^{注11} 及びEASI-75達成率^{注12} において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した¹。

注8) ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注9) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注10) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注11) IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注12) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^{注21}
IGA≤1 達成率	37.9 (85/224)	10.3 (23/224)	27.7 [20.2, 35.2] <0.0001
EASI-75達成率	51.3 (115/224)	14.7 (33/224)	36.6 [28.6, 44.6] <0.0001
そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{注15}	40.8 (87/213)	12.3 (26/212)	28.6 [20.7, 36.5]
日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
IGA≤1 達成率	19.4 (7/36)	2.9 (1/35)	16.6 [-6.36, 38.8]
EASI-75達成率	25.0 (9/36)	0.0 (0/35)	25.0 [2.16, 46.5]
そう痒NRS≥4点改善達成率 ^{注15}	25.0 (8/32)	0.0 (0/34)	25.0 [1.35, 47.6]

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）

中止例又は救済治療例はNon-responderとした

注13) 地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）

注14) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注15) そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W投与群での副作用は28.8%（66/229例）に、プラセボ群に18.0%（40/222例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%であった。
[5.1 参照]

〈気管支喘息〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で

治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1902例^{注16}（日本人患者114例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg^{注17}又は300mg^{注17}、もしくはそれぞれに対応するプラセボを52週間Q2W投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による3日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発症率^{注18} 及び12週時点のFEV₁の変化量^{注19} で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した⁵。

注16) ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外した

注17) 投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与

注18) 52週間の治療薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発症率

注19) 投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量

投与52週後までの年間重度喘息増悪発症率（ITT集団）

全体集団	300mg群 (633例)	プラセボ群 (321例)
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発症件数（回）	343	342
年間増悪発症率 （回/人・年）	0.560	1.092
年間増悪発症率 ^{注20} （回/人・年） [95%信頼区間]	0.524 [0.450, 0.611]	0.970 [0.810, 1.160]
プラセボ群との比 ^{注21} [95%信頼区間] p値 ^{注21}	0.540 [0.430, 0.689] <0.0001	
日本人部分集団	300mg群 (41例)	プラセボ群 (17例)
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発症件数（回）	17	21
年間増悪発症率 （回/人・年）	0.423	1.238
年間増悪発症率 ^{注20} （回/人・年） [95%信頼区間]	0.309 [0.139, 0.687]	1.232 [0.502, 3.025]
プラセボ群との比 ^{注21} [95%信頼区間]	0.251 [0.072, 0.874]	

注20) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発症回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV₁(L) の変化量（ITT集団）

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60 (633)	1.75±0.57 (321)
投与12週後	2.09±0.70 (610)	1.93±0.68 (313)
ベースラインからの 変化量	0.31±0.43 (610)	0.18±0.39 (313)
プラセボ群との差 ^{注21} [95%信頼区間] p値 ^{注21}	0.13 [0.08, 0.18] <0.0001	
日本人部分集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.75±0.64 (41)	1.76±0.43 (17)
投与12週後	2.02±0.63 (41)	1.88±0.55 (17)
ベースラインからの 変化量	0.28±0.43 (41)	0.12±0.32 (17)
プラセボ群との差 ^{注21} [95%信頼区間]	0.17 [-0.04, 0.37]	

平均値±標準偏差（例数）

注21) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

バイオマーカーの区分別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率 (ITT集団)

バイオマーカー	区分 (ベースライン時)	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との 比 ^(注2) [95%信頼区間]
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/ μ L未満	0.805 (181)	0.779 (83)	1.149 [0.747, 1.767]
	150/ μ L以上 300/ μ L未満	0.475 (175)	0.845 (95)	0.557 [0.350, 0.888]
	300/ μ L以上 500/ μ L未満	0.496 (136)	1.393 (68)	0.366 [0.225, 0.596]
	500/ μ L以上	0.413 (141)	1.486 (74)	0.287 [0.184, 0.449]
FeNO	25ppb未満	0.639 (317)	0.863 (144)	0.792 [0.572, 1.098]
	25ppb以上 50ppb未満	0.489 (186)	1.183 (97)	0.442 [0.282, 0.693]
	50ppb以上	0.485 (124)	1.444 (75)	0.305 [0.188, 0.494]
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681 (149)	0.792 (83)	0.817 [0.511, 1.307]
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535 (156)	1.344 (74)	0.420 [0.275, 0.641]
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616 (164)	1.008 (84)	0.685 [0.424, 1.106]
	449IU/mL以上	0.402 (157)	1.291 (77)	0.375 [0.232, 0.606]

回/人・年 (例数)

注22) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV₁ (L)の変化量 (ITT集団)

バイオマーカー	区分 (ベースライン時)	ベースラインからの変化量		プラセボ群との 差 ^(注3) [95%信頼区間]
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/ μ L未満	0.19 $\pm$ 0.37 (176)	0.11 $\pm$ 0.41 (83)	0.09 [-0.01, 0.18]
	150/ μ L以上 300/ μ L未満	0.22 $\pm$ 0.45 (168)	0.22 $\pm$ 0.36 (90)	-0.00 [-0.10, 0.10]
	300/ μ L以上 500/ μ L未満	0.36 $\pm$ 0.39 (131)	0.17 $\pm$ 0.39 (66)	0.18 [0.07, 0.30]
	500/ μ L以上	0.50 $\pm$ 0.45 (135)	0.22 $\pm$ 0.41 (73)	0.30 [0.19, 0.42]
FeNO	25ppb未満	0.20 $\pm$ 0.37 (309)	0.17 $\pm$ 0.36 (141)	0.03 [-0.04, 0.10]
	25ppb以上 50ppb未満	0.32 $\pm$ 0.40 (182)	0.18 $\pm$ 0.37 (94)	0.12 [0.03, 0.21]
	50ppb以上	0.59 $\pm$ 0.51 (113)	0.20 $\pm$ 0.48 (73)	0.39 [0.26, 0.52]
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21 $\pm$ 0.36 (143)	0.19 $\pm$ 0.39 (78)	0.05 [-0.04, 0.14]
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28 $\pm$ 0.38 (151)	0.23 $\pm$ 0.40 (73)	0.05 [-0.05, 0.15]
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34 $\pm$ 0.47 (156)	0.08 $\pm$ 0.31 (83)	0.26 [0.15, 0.36]
	449IU/mL以上	0.39 $\pm$ 0.49 (154)	0.24 $\pm$ 0.46 (76)	0.13 [0.01, 0.25]

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

注23) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV₁値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg投与群での副作用は22.6% (143/632例) に、プラセボ群では14.0% (45/321例) に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。[5.5 参照]

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

* 17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬 (推奨されない場合を除く) によっても効果不十分^(注21)な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例 (日本人患者49例を含む) を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間2週に1回 (Q2W) (Q2W群) 又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで4週に1回 (Q4W) 投与 (Q2W-Q4W群)、若しくはプラセボを52週間投与した。3つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay (LMK) スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群 (Q2W群及びQ2W-Q4W群) はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した (全て $p < 0.0001$)^(注24)。

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差 (ITT集団)

評価項目		本剤併合群 ^(注2) (293例)	プラセボ群 (153例)
鼻茸スコア ^(注25)	投与前 ^(注26)	6.18	5.96
	変化量 ^(注27)	-1.71	0.10
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^(注28)	-1.80 [-2.10, -1.51]	
鼻閉重症度 ^(注25)	投与前 ^(注26)	2.46	2.38
	変化量 ^(注27)	-1.25	-0.38
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^(注28)	-0.87 [-1.03, -0.71]	
LMKスコア ^(注25)	投与前 ^(注26)	18.12	17.65
	変化量 ^(注27)	-3.21	-0.09
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^(注28)	-5.13 [-5.80, -4.46]	
UPSIT ^(注25)	投与前 ^(注26)	13.53	13.78
	変化量 ^(注27)	9.71	-0.81
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^(注28)	10.52 [8.98, 12.07]	

評価項目		本剤 Q2W群 (150例)	本剤 Q2W-Q4W群 (145例)	プラセボ群 (153例)
鼻茸スコア ^(注25)	投与前 ^(注26)	6.07	6.29	5.96
	変化量 ^(注27)	-2.21	-2.06	0.15
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^(注28)	-2.40 [-2.77, -2.02]	-2.21 [-2.59, -1.83]	
鼻閉重症度 ^(注25)	投与前 ^(注26)	2.48	2.44	2.38
	変化量 ^(注27)	-1.35	-1.48	-0.37
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^(注28)	-0.98 [-1.17, -0.79]	-1.10 [-1.29, -0.91]	
LMKスコア ^(注25)	投与前 ^(注26)	18.42	17.81	17.65
	変化量 ^(注27)	-6.83	-5.60	0.11
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^(注28)	-6.94 [-7.87, -6.01]	-5.71 [-6.64, -4.77]	
UPSIT ^(注25)	投与前 ^(注26)	13.46	13.60	13.78
	変化量 ^(注27)	9.53	9.99	-0.77
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^(注28)	10.30 [8.50, 12.10]	10.76 [8.95, 12.57]	

注24) 両側鼻茸スコアが5以上 (各鼻孔スコアは2以上)、鼻閉重症度スコアが2以上で週平均が1を超える、嗅覚障害や鼻漏 (前鼻漏/後鼻漏) といったその他の症状を有する患者

注25) 鼻茸スコア (0-8点); 鼻閉重症度 (0-3点); LMK (sinus opacification on the Lund-Mackay total CT) スコア (0-24点); UPSIT (University of Pennsylvania smell identification test) (0-40点)
鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。

注26) 平均値

注27) 調整平均

注28) WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。

注29) Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

本剤Q2W投与群での副作用は24.2% (36/149例)、Q2W-Q4W群では27.7% (41/148例)、プラセボ群では22.0% (33/150例)に認められ、本剤Q2W投与群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4%であった。

18. 薬効薬理

* 18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体 α サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである⁷⁾。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4R α に結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した⁷⁾。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4R α の外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリゲンアレルギー誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルギー特異的IgG1濃度を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：デュピルマブ（遺伝子組換え）

Dupilumab (Genetical Recombination)

本質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約152,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

* 21.2 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

22. 包装

2 mL × 1 本

* 23. 主要文献

1) 社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）

2) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）

3) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）

4) Simpson, E.L., et al : N. Engl. J. Med. 2016 ; 375(24), 2335-2348

5) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）

6) Bachert, C., et al : Lancet 2019 ; 394(10209), 1638-1650

7) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 提携先

リジェネロン社

[年 月作成]

承認番号: XXXXXX

ウイルスベクター製品
オナセムノゲン アベパルボベク
再生医療等製品

ウイルスベクター製品
オナセムノゲン アベパルボベク
ゾルゲンスマ® 点滴静注

再使用禁止

NOVARTIS

【警告】

1. 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、本品が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成分

本品は、1バイアル（5.5 mL又は8.3 mL）中に下記成分を含有する。

成分		含量	
		1 バイアル 5.5 mL中 ^(注1)	1 バイアル 8.3 mL中 ^(注1)
主成分	アデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス	1.1×10^{14} vg (vg: ベクターゲノム)	1.7×10^{14} vg (vg: ベクターゲノム)
副成分	トロメタモール	13.3 mg	20.1 mg
	塩化マグネシウム	1.1 mg	1.7 mg
	塩化ナトリウム	64.4 mg	97.1 mg
	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	0.28 mg	0.42 mg
	塩酸	適量	適量

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293細胞、ウシ胎仔血清、ヒト血漿由来トランスフェリン（採血国：米国及びカナダ、採血方法：献血及び非献血）、ブタ膵臓由来トリプシン、ウシ乳由来カザミノ酸、ウシ血清を使用している。

注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから5.5 mL又は8.3 mLを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

2. 性状

性状	解凍後は無色～微白色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	7.7～8.3
浸透圧	390～430 mOsm/kg（解凍後）

【効能、効果又は性能】

脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- (1) *SMN2*遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 2歳未満の患者に投与すること。
- (3) 疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- (4) 承認された体外診断薬を用いた検査により抗AAV9抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重 2.6 kg 以上の患者（2 歳未満）には、 1.1×10^{14} ベクターゲノム(vg)/kg を 60 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。

本品の投与用量は下表に従い体重に基づき算出する。

患者の体重 (kg)	投与用量 (mL) ^(注)
2.6～3.0	16.5
3.1～3.5	19.3
3.6～4.0	22.0
4.1～4.5	24.8
4.6～5.0	27.5
5.1～5.5	30.3
5.6～6.0	33.0
6.1～6.5	35.8
6.6～7.0	38.5
7.1～7.5	41.3

7.6－8.0	44.0
8.1－8.5	46.8
8.6－9.0	49.5
9.1－9.5	52.3
9.6－10.0	55.0
10.1－10.5	57.8
10.6－11.0	60.5
11.1－11.5	63.3
11.6－12.0	66.0
12.1－12.5	68.8
12.6－13.0	71.5
13.1－13.5	74.3

注) 投与量は体重幅の上限値に基づき算出した。

2歳未満で13.6 kg以上の患者には、体重に基づき投与量を算出すること。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞

- (1) 本品の調製、静脈内投与に際しては以下の点に注意すること。（【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照）
 - 1) 本品は無菌的に調製すること。
 - 2) 凍結された本品は2～8℃で約16時間、又は室温にて約5.5時間で解凍する。解凍した本品は再凍結しないこと。
 - 3) 解凍後の本品は2～8℃で保存すること。
 - 4) 解凍後の本品は振とうしないこと。
 - 5) 投与前に、本品の適切な投与量をバイアルから投与用注射筒に採取すること。
 - 6) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
 - 7) 投与用注射筒に本品の適切な投与量をバイアルから採取後、8時間以内に本品を投与すること。採取後8時間以上経過した場合は、本品を投与せず廃棄すること。
 - 8) 本品投与前に、点滴チューブを生理食塩液でプライミングすること。
 - 9) 本品投与終了後、生理食塩液で点滴チューブをフラッシュすること。
 - 10) 使用後の本品、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。
- (2) 本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

表 プレドニゾロンの投与方法^{注1)}

本品の投与24時間前にプレドニゾロンを1 mg/kg/日で投与し、その後、本品の投与後30日間はプレドニゾロンを1 mg/kg/日で継続する。
 30日間継続した時点で、AST及びALTが基準値上限の2倍以下である場合には、その後4週間以上かけてプレドニゾロンを漸減し（最初の2週間は0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。
 30日間継続した時点で、AST及びALTが基準値上限の2倍を超えていた場合には、AST及びALTが基準値上限の2倍以下、その他の肝機能検査値が正常範囲内に回復するまで、プレドニゾロンを1 mg/kg/日で継続し、その後4週間以上かけてプレドニゾロンを漸減

し（最初の2週間は0.5 mg/kg/日、次の2週間は0.25 mg/kg/日）、プレドニゾロンを中止する。

なお、原則としてプレドニゾロンは経口投与する。

注1) プレドニゾロンが不耐容等で投与できない場合には、その他の副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で同等量投与すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) 肝機能障害患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。
- (2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- (3) 本品の投与前に肝機能検査（臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン及びプロトロンビン時間）を行うこと。本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は肝機能検査を実施し、＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の表に従いプレドニゾロンの投与を行うこと。また、急性のウイルス性肝炎等の肝機能障害のある患者では症状が悪化するおそれがある。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (4) 本品の投与後に心筋トロポニンIの軽度上昇が一過性にあらわれることがあるため、本品の投与前及び本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は月に1回）は心筋トロポニンIを測定すること。心筋トロポニンIの異常が認められた場合には、回復するまで測定すること。
- (5) 本品の投与初期に血小板数が減少するおそれがあるため、本品の投与前及び投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は血小板数を測定すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (6) 予防接種スケジュールは、プレドニゾロンの投与状況に応じて適切に調整すること。プレドニゾロン投与中に、やむを得ず予防接種を受ける場合は、プレドニゾロン投与量を考慮して、予防接種の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種を受けさせること。なお、各ワクチン製剤の添付文書を必ず確認すること。

3. 不具合・副作用

脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験において、本品が投与された82例（日本人2例を含む）中35例（42.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、AST

増加9例（11.0%）、ALT増加、トランスアミナーゼ上昇及び嘔吐が各6例（7.3%）であった。（2019年3月8日カットオフ）

(1) 重大な副作用

- 1) **肝機能障害、肝不全**（19.5%、頻度不明）：AST、ALTの増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。本品の投与前に肝機能異常が認められていた患者において、本品投与後に黄疸と共にASTは施設基準値上限（ULN）の約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値は約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した症例が報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **血小板減少症**（6.1%）：本品の投与後初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至るおそれがある。本品の投与後に血小板数の異常が認められた場合には、正常範囲に回復するまで血小板数を測定し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	1%-10%未満
胃腸障害	嘔吐

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) プレドニゾロン投与が神経系の発達に影響する可能性があるため、早産児患者である場合には、正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することが望ましい。

5. その他の注意

- (1) 本品の成分に含まれるアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスについては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：18-36V-0003）が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- (2) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、1例が脊髄性筋萎縮症に起因する気道感染により低酸素/虚血性脳障害を来し、死亡に至っている。患者はAST/ALT増加、血小板減少症、呼吸障害、分泌物増加、凝固検査異常及び高ナトリウム血症を発現した。死亡に至った事象と本品の因果関係は否定されている。
- (3) カニクイザルを用いた単回腹腔内投与毒性試験において、 3×10^{13} vg/animal投与群で脊髄の後根神経節における神経細胞の壊死及び消失を伴う炎症性変化が認められている。本所見の臨床的意義は不明である。
- (4) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験において、臨床用量の約1.4倍以上の用量で心筋の炎症、変性及び壊死等の心毒性が認められている。

- (5) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験では投与後12週までに生殖器官における本品ゲノムDNAの残存量に減少傾向が認められておらず、臨床薬理試験においても投与12ヵ月後まで本品ゲノムDNAの血液中からの消失が認められていないことから、本品が生殖器官に長期間残存して生殖細胞に影響を及ぼす可能性は否定できない。（「【体内動態】1. 血中濃度」の項参照）
- (6) 本品の安全性及び有効性に対する影響は明らかではないが、本品の投与後に抗AAV9抗体価の増加が認められている。
- (7) 本品投与後、患者の排泄物等に一時的に本品ベクターが含まれる。患者の家族又は介護者に、本品投与4週間後までは、排泄物等を適切に処理するために手指衛生の実施を指導すること。

【臨床成績】

1. I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CL-101試験）¹⁾

SMN1遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2遺伝子のコピー数が2で、生後6ヵ月までに臨床所見が発現し、本品の投与日に6ヵ月齢（試験開始時の最初の9例では9ヵ月齢）以下であり、抗AAV9抗体を有しない^{注1}、I型脊髄性筋萎縮症患者15例を対象に、非盲検非対照第Ⅰ相試験を実施した。

本試験の用法及び用量は、本品 3.7×10^{13} vg/kg又は 1.1×10^{14} vg/kgの単回静脈内投与であった。

主要な有効性評価項目である「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」について、すべての患者が13.6ヵ月齢に達した時点及び本品投与後24ヵ月のフォローアップを完了した時点（月齢中央値（範囲）28.1（25.3～32.4））のいずれの時点においても、全例が永続的な呼吸補助を必要とせず生存していた。なお、比較対照として設定したPediatric Neuromuscular Clinical Research（PNCR）データセットから抽出したI型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過データ²⁾では、13.6ヵ月齢時点及び20ヵ月齢時点の「永続的な呼吸補助が不要又は死亡しなかった患者の割合」は、それぞれ25%及び8%であった。

本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者はほとんどが主要な運動マイルストーンを達成し、投与後24ヵ月時点で、12例中11例（92%）が5秒以上、10例（83%）が10秒以上、9例（75%）が30秒以上、支持なしで座位が可能であり、2例（17%）は支持なしで歩行が可能であった。また、運動評価尺度CHOP-INTEND（Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders）^{注2}の平均スコアについて、I型脊髄性筋萎縮症患者ではCHOP-INTENDで40点を超えることはない^{注3}と報告されているが、本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者では、最終評価時点^{注3}で11例（92%）で40点以上に到達した。

注1：Nationwide Children's Hospital（NCH）が開発した方法により検査された。また第Ⅲ相臨床試験では、NCHが開発した方法をCellular Technology Limited（CTL）社が改良した検査を使用している。本邦では、米国での市販後用に開発され、CTL社の検査と同等のAthena Diagnostics Inc.社の検査をキット化したMEBCDX AAV9 テストがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注2：16のテスト項目（上肢下肢の自発運動、頭部コントロール等）により運動機能を評価するためのスケールで

あり、合計スコアの範囲は0～64点で、点数が高いほど運動能力が高いことを示す。

注3：24ヵ月の観察期間を終え、試験終了時点までにCL-101試験として収集されたデータ（規定外来院を含む）のうち、すべてのスコアが評価された最終時点の合計を記載している。

2. CL-101試験の長期観察試験（LT-001試験）³⁾

CL-101試験に組み入れられた患者のうち、本品の投与後2年以上経過した患者を対象に、長期的（本品の投与後15年まで）安全性及び有効性を検討する試験を実施している。

本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者で改善が認められた運動マイルストーンについては、本品の投与後3年及び最新のデータカットオフ日（2019年5月31日）時点でも維持されていることを確認している。

3. 遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験（CL-304試験）⁴⁾

SMN1遺伝子の両アレル変異（欠失又は点突然変異）を有し、SMN2遺伝子のコピー数が2、3又は4で、臨床所見が発現しておらず、抗AAV9抗体を有しない^{注1}、本品の投与時に6週齢以下で遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施している。本試験の用法及び用量は、本品 1.1×10^{14} vg/kgの単回静脈内投与である。

2019年3月8日のデータカットオフ日までに登録された17例（SMN2遺伝子のコピー数2が8例、コピー数3が9例）で得られた結果（観察期間の範囲：コピー数2では1～8.7ヵ月、コピー数3では12日～4.7ヵ月）は、以下のとおりであった。

- 全例が永続的な呼吸補助を必要とすることなく生存していた。
 - 運動マイルストーンについて、コピー数2の4/8例で30秒以上支持なしで座位が可能となった。コピー数3では、4/9例で顎定が可能となった。
- また、3例の日本人患者（1及び3例目はSMN2遺伝子のコピー数が3、2例目はコピー数が2）において有効性の結果（1及び2例目は生後9ヵ月まで、3例目は本品の投与後55日までの結果）が得られており、3例ともに運動マイルストーンの達成（1例目では10秒以上支持なしで座位が可能等）が得られている。

【原理・メカニズム】

1. 作用機序

静脈内に投与された本品は、患者の運動ニューロン又は筋細胞等に感染し、ヒトSMNタンパク質を効率的に発現することで、脊髄性筋萎縮症に対する作用を示すと考えられている。^{5,6)}なお、本品に搭載された遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなくエピソームとして核内に存在し、ヒトSMNタンパク質は長期間安定して発現する。

2. 薬理作用

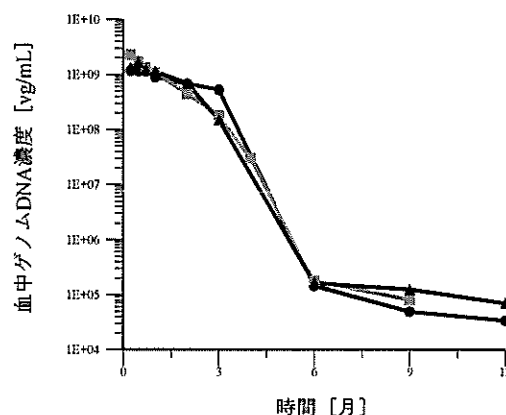
SMNΔ7マウス^{注1)}において、生後早期に本品を単回静脈内投与することで、SMNタンパク質の持続的発現、体重増加、運動機能の改善、生存期間の延長等が、用量及び投与開始時期に依存して認められた。⁶⁾

注1) マウスSMN遺伝子を欠失させ、ヒトSMN2遺伝子及びヒトSMN2Δ7遺伝子（エクソン7を欠失させたヒトSMN2遺伝子）をマウスゲノム内に組み込んだ疾患モデルマウス

【体内動態】

1. 血中濃度⁷⁾

脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの血液中の本品ゲノムDNA濃度は、投与後7日までに、体重及び血液容量に基づく投与直後の血液中濃度の推定値（ 1.4×10^{12} vg/mL）と比較し約0.07～0.15%まで急速に減衰した。投与後6ヵ月には、 1.0×10^5 vg/mL付近まで減衰した（定量下限値： 2.0×10^4 vg/mL）。



脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの血液中の本品ゲノムDNA濃度推移（3名の患者での個別推移）

2. 排出⁷⁾

脊髄性筋萎縮症患者に本品 1.1×10^{14} vg/kgを単回静脈内投与したときの糞便、尿及び唾液中の本品ゲノムDNA濃度は、投与後30日までに定量下限値（糞便： 1.1×10^7 vg/g、尿及び唾液： 1.1×10^6 vg/mL）付近まで減衰し、投与後60日には検出限界値（糞便： 1.1×10^6 vg/g、尿及び唾液： 1.1×10^5 vg/mL）付近まで減衰した。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

-60℃以下

<有効期間>

12ヵ月

本品は、凍結した状態で医療機関に納入される。本品の受領後速やかに、2～8℃で保存し、14日間保存できる。

（＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項参照）

【承認条件及び期限】

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

ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

2. 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。
3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験（CL-101試験）[XXXXXXXX]
- 2) Finkel RS. et al. : Neurology. 83(9), 810-7, 2014. [XXXXXXXX]
- 3) 社内資料：CL-101試験の長期観察試験（LT-001試験）[XXXXXXXX]
- 4) 社内資料：遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験（CL-304試験）[XXXXXXXX]
- 5) Foust KD. et al. : Nat Biotechnol. 27(1), 59, 2009. [XXXXXXXX]
- 6) Foust KD. et al. : Nat Biotechnol. 28(3), 271, 2010. [XXXXXXXX]
- 7) 社内資料：体内からのベクター排出試験 [XXXXXXXX]

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒106-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(XX)

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

電話番号：0120-003-293

9. 法第65条の3第1項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

ア. 添付文書案

XXXX年XX月(第1版)

承認番号: [承認番号]

ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品

ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート

(指定)再生医療等製品 **ネピック®**

再使用禁止

本品は、製造工程中にマウスの胚由来の細胞、ウシ血清、ブタ膵臓由来トリプシンを使用している。マウスの胚由来の細胞を用いて作製されたセルバンクに対する感染症関連の検査、ウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンの製造工程における一定の不活化処理などにより、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、製品中に残留するこれらの動物由来原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

【警告】

- 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、角膜上皮幹細胞疾患に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疾患の治療に係る体制が整った医療機関において本品が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- 無菌試験の結果が不適合であったとの連絡を受けた場合は、移植部位及び患者の健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。[最終製品の無菌試験の結果は移植後に得られる。]

【禁忌・禁止】

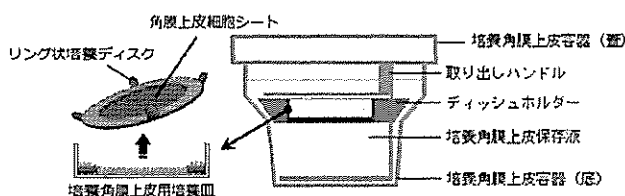
- 再使用禁止
- 本品中の角膜上皮細胞シートは自家移植用であり、原材料となる角膜輪部組織を採取した患者本人以外には適用しないこと。[免疫反応により、角膜上皮細胞シートは生着しない。また、その患者自身の持つ感染症が他人に伝播する恐れがある。]
- 本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

【形状・構造、成分、分量又は本質】

1. 本品

本品は、角膜上皮細胞シートを含む1.1 培養角膜上皮パッケージを主構成体、1.2 組織運搬セット及び1.3 前処理液ボトルを副構成体とする。主構成体は、患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製した培養角膜上皮パッケージである。また、副構成体は、医療機関において採取した角膜輪部組織を運搬するための組織運搬用チューブ及び保管用血液を運搬するための血液保管用チューブからなる組織運搬セットと、角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトルである。

1.1 培養角膜上皮パッケージ



培養角膜上皮パッケージは、1 製品中に下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	角膜上皮細胞シート	1枚
副成分	DMEM	98 (v/v)%
	L-グルタミン	0.004 mol/L

角膜上皮細胞シートは、患者から採取した角膜輪部組織より分離した角膜上皮細胞をシート状に培養したものである。角膜上皮細胞シートが培養角膜上皮保存液を充てんした培養角膜上皮容器に封入された状態を培養角膜上皮パッケージとする。

<角膜上皮細胞シートの寸法>

有効径
18 mm

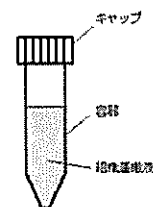
<動物由来の成分>

角膜上皮細胞シートの製造工程で使用する患者由来の自己細胞以外の動物由来の成分は、以下のとおりである。

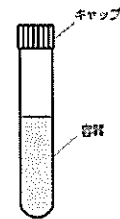
動物由来の成分	動物種・使用部位
マウス線維芽細胞	マウス胎児由来細胞株
ウシ胎児血清	ウシ・血液
仔ウシ血清又はウシ血清	
トリプシン	ブタ・膵臓
ラクトース(トリプシンの製造工程で使用)	ウシ・乳

1.2 組織運搬セット

組織運搬用チューブ



血液保管用チューブ

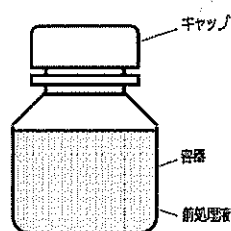


組織運搬用チューブ2本と血液保管用チューブ1本からなる。組織運搬用チューブは、1 製品中に下記成分を含有する組織運搬液(40 mL)が充てんされている。

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

成分	含量
DMEM	57 (v/v)%
ハム F-12 培地	29 (v/v)%
ウシ胎児血清	10 (v/v)%
L-グルタミン	0.004 mol/L
上皮増殖因子	0.4 µg
ヒドロコルチゾン	16 µg
トリヨードサイロニン	2×10^{-9} mol/L
コレラトキシン	1×10^{-10} mol/L
インスリン	200 µg
アムホテリシン B	10 µg
ベンジルペニシリンカリウム	2000 U
アデニン	0.0002 mol/L
ストレプトマイシン硫酸塩	2 mg

1.3 前処理液ボトル



前処理液ボトルは、1 製品中に下記成分を含有する前処理液（30 mL）が充てんされている。

成分	含量
生理食塩液	100 (v/v)%
塩化カルシウム水和物	0.0018 mol/L

【効能、効果又は性能】

角膜上皮幹細胞症。ただし、以下の患者を除く。

- ・ スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
- ・ 眼類天疱瘡の患者
- ・ 移植片対宿主病の患者
- ・ 無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者
- ・ 再発翼状片の患者
- ・ 特発性の角膜上皮幹細胞症患者

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

- ・ 本品は以下の対象に使用すること。
「患眼の角膜輪部の結膜化が角膜輪部全体の50%以上に及んでいる状態であり、かつ患眼の角膜中心を含む直径5 mm 以内の領域まで結膜化が伸展している場合」又は「患眼に対して結膜瘢痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行ったものの効果不十分であり、患眼の角膜中心を含む直径5 mm 以内の領域まで結膜化が伸展した場合」
- ・ 本品は角膜上皮幹細胞症の原因を治療するものではないことから、角膜上皮幹細胞症の原因となる疾患の管理又は原因の除去を行った上で本品を使用すること。
- ・ 両眼性の角膜上皮幹細胞症患者から角膜輪部組織を採取した経験は極めて限られており、組織採取により採取眼に結膜化伸展等を誘発するリスクがあることから、両眼性の角膜上皮幹細胞症患者への本品の適用に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の採取眼の状態等の背景について【臨床成績】の項の内容を

熟知した上で、適応患者の選択を慎重に行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

＜角膜上皮細胞シート製造時に行う事項＞

1. 患者の採取眼（本品の移植予定の眼の対側眼）から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を 2x3 mm 程度採取する。採取した角膜輪部組織は組織運搬用チューブに入れて、製造業者に輸送する。
2. 通常の手技に従って、血液を採取する。採取した血液は、血液保管用チューブに入れて製造業者に輸送する。この血液は、保管サンプルとして用いられる。

＜角膜上皮細胞シート移植時に行う事項＞

前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角膜上皮培養皿からリング状培養ディスクごと剥離する。眼表面に存在する結膜瘢痕組織を可能な限り除去した後、角膜輪部領域を含む患者の眼表面に角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角膜上皮細胞シートの周縁部を縫合する。移植後に治療用コンタクトレンズを装着し、必要に応じて眼板縫合術等を実施する。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

＜角膜上皮細胞シート製造時の注意事項＞

1. 製造販売業者が指定した所定の様式を用いて、組織採取日、移植予定日等の移植計画を策定すること。
2. 組織採取前に、組織運搬用チューブ及び血液保管用チューブが患者専用の容器であることをラベルの表示にて確認すること。
3. 角膜輪部組織の採取及び組織運搬液への浸漬は、清潔な環境下で行うこと。
4. 採取する角膜輪部組織は、基底層を含む健全な組織とすること。
5. 【臨床成績】の項を参考に、角膜輪部組織の採取部位を決定すること。
6. 培養角膜上皮パッケージが出荷されない可能性及び移植された角膜上皮細胞シートが生着しない可能性もあるため、他の治療法への変更についてあらかじめ考慮しておくこと。

＜角膜上皮細胞シート移植時の注意事項＞

1. 培養角膜上皮パッケージの納入時に輸送容器が封印されていることを確認すること。封印が解けている場合には開封せず、製造販売業者に連絡すること。
2. 取り違えを防止するため、移植に用いる角膜上皮細胞シートが患者専用であることを培養角膜上皮パッケージのラベルの表示にて確認すること。
3. 培養角膜上皮パッケージは、使用直前まで輸送容器に入れた状態、または 20～28℃の貯蔵条件で保管すること。
4. 角膜上皮細胞シートは、乾燥を防ぐため、移植直前まで培養角膜上皮培養皿内で前処理液に浸漬しておくこと。
5. 眼球癒着を認める場合は、適切な処置を実施した上で移植すること。
6. 角膜上皮細胞シートをのせる前に、眼表面の水分を除去しておくこと。
7. 角膜上皮細胞シートは、裏表を間違えないよう、天地を維持したまま眼表面にのせること。
8. 角膜上皮細胞シートを眼表面にのせた後は、乾燥を防ぐため、眼内灌流液等を角膜上皮細胞シート上にゆっくりと滴下すること。
9. 角膜上皮細胞シートは、リング状培養ディスクの内径に沿ってメス等によって離脱させること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

アレルギー素因のある患者〔本品の製造工程で、動物由来の成分（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ脾臓由来トリプシン）、ペニシリン、カナマイシン、ストレプトマイシン及びアムホテリシン B が用いられている。〕

2. 重要な基本的注意

本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項、及び本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、動物由来の成分を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。

- ・マウス由来細胞は、製造工程において無菌試験、マイコプラズマ否定試験、各種ウイルス試験が陰性であることを確認している。
- ・ウシ血清は、製造工程においてγ線照射（25～50 kGy）が行われている。
- ・ブタ脾臓由来トリプシンは、製造工程においてγ線照射（25 kGy）が行われている。

3. 不具合・副作用¹⁾

角膜上皮幹細胞疲弊症を対象とした臨床試験における本品が移植された 10 例のうち、採取眼において組織採取に起因する副作用が 6 例（60.0%）で認められ、眼痛 3 例（30.0%）及び目の異物感 3 例（30.0%）であった。また、本品移植後の移植眼において副作用が 9 例（90.0%）に認められ、主な副作用は角膜上皮欠損 7 例（70.0%）、点状角膜炎 6 例（60.0%）であった。

(1) その他の不具合・副作用

	50%以上	50%未満
組織採取後の採取眼		眼痛、目の異物感
本品移植後の移植眼	角膜上皮欠損、点状角膜炎	角膜血管新生、眼窩蜂巣炎、結膜炎、結膜びらん、眼乾燥、眼痛、視力低下、目の異物感、眼圧上昇、処置による疼痛

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
- (2) 授乳中の患者に使用する場合は、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。
- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

【臨床成績】¹⁾

角膜表面全体が結膜組織で被覆されている角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度 Stage III、または角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部に 50%以上 100%未満の結膜化が生じている重症度 Stage II B の患者を対象に、角膜上皮細胞シート移植後の有効性及び安全性の確認を目的に多施設共同非盲検非対象試験を実施した。有効性については、角膜上皮細胞シートが移植された 10 例のうち、6 例で角膜上皮細胞シート移植 52 週目の重症度が Stage I Aへ改善し、主要評価項目である角膜上皮再建成功率（移植 52 週目に角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類において Stage I A～I C と判定された患者の割合）は 60%（両側 95%信頼区間 26.2～87.8）であった。

症例毎の背景情報は下表のとおりである。

症例	年齢	原因傷病名	スクリーニング日 重症度分類*	移植 52 週目 重症度分類*
1	20 歳	化学傷	Stage II B	Stage I A
2	79 歳	原因不明	Stage III	Stage II B
3	23 歳	長期 HCL** 装用	Stage II B	Stage I A
4	52 歳	春季カタル及び その治療	Stage II B	Stage I A
5	83 歳	眼類天疱瘡	Stage III	Stage II B
6	38 歳	化学傷	Stage III	Stage II B
7	37 歳	化学傷	Stage II B	Stage II A
8	67 歳	化学傷	Stage III	Stage I A
9	42 歳	化学傷	Stage III	Stage I A
10	70 歳	化学傷	Stage III	Stage I A

*角膜上皮幹細胞疲弊症重症度分類

Stage I :角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在せず、かつ輪部が次の状態。

- A : 結膜化 < 50%
- B : 50% ≤ 結膜化 < 100%
- C : 100% 結膜化

Stage II :角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部が次の状態。

- A : 結膜化 < 50%
- B : 50% ≤ 結膜化 < 100%

Stage III :角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。

**ハードコンタクトレンズ

また、すべての症例において角膜上皮細胞シートの移植眼の反対の眼より角膜輪部組織を採取した。症例毎の採取眼に関する情報は下表のとおりである。

症例	角膜輪部への結膜侵入	角膜輪部組織採取部位
1	なし	12 時方向
2	あり**a)	12 時方向
3	なし	12 時方向
4	あり**b)	7 時方向**c)
5	なし	1 時方向**d)
6	なし	1 時方向**e)
7	なし	12 時方向
8	なし	12 時方向
9	なし	12 時方向
10	なし	12 時方向

*採取眼の角膜輪部への結膜侵入の詳細

- 3 時～4 時方向に翼状片の侵入があるものの、組織採取部位を含めたその他の部位には結膜侵入はない。
 - 12 時～1 時方向で角膜輪部への結膜侵入がわずかに見られるが、組織採取部位を含めたその他の部位には結膜侵入はない。
- **角膜輪部組織の採取部位が 12 時方向でなかった理由
- 12 時方向に輪部疲弊が含まれていたため。
 - 将来、緑内障手術を実施する可能性があるため。
 - 12 時方向からの採取を目指したが、結果的に 1 時方向となった。

【原理・メカニズム】²⁾³⁾

角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面に存在する結膜瘻痕組織を除去後、角膜上皮細胞シートを移植することにより、移植された角膜上皮細胞が生着・上皮化し、角膜上皮が再建される。

【貯蔵方法及び有効期間等】

1. 培養角膜上皮パッケージ

〈貯蔵方法〉

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は 20～28℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避け

て保管すること。

〈有効期間〉

培養角膜上皮容器への封入完了より 60 時間。

2. 組織運搬用チューブ

〈貯蔵方法〉

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は 2～20℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。

〈有効期間〉

組織運搬セットの出荷より 168 時間。

3. 前処理液ボトル

〈貯蔵方法〉

室温にて保存すること。

〈有効期間〉

前処理液の充填より 1 年以内。

【取扱い上の注意】

〈記録の保存〉

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、医療機関等において、販売名、製造番号又は製造記号、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を使用日から少なくとも 30 年間保存すること。

【承認条件及び期限】

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に係る体制が整った医療機関において「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
3. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来 3T3-J2 細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を 30 年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 臨床試験成績（社内資料）
- 2) Pellegrini G, Traverso CE, Franzì AT *et al.* : *Lancet* 349 : 990-993 (1997)
- 3) Rama P, Matuska S, Paganoni G *et al.* : *N Engl J Med* 363:147-155 (2010)

2. 文献請求先

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目 209 番地の 1
電話番号：0533-66-2129（営業部）
FAX：0533-66-2018

また、本品に関する最新情報は、J-TEC のホームページ (<http://www.jp-te.co.jp/>) に掲載されている。

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目 209 番地の 1
電話番号：0533-66-2020（代表）
FAX：0533-66-2019
<http://www.jp-te.co.jp/>

