

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品エポジン注シリンジ24000及び同注36000の製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二六月
- 2 医薬品プロイメンド点滴静注用150mg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、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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一七月
- 3 医薬品イムセラカプセル0.5mg及びジレニアカプセル0.5mg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、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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一八月
- 4 医薬品フェノデックス筋注250mg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、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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二八月
- 5 医薬品テラピック錠250mg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、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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二八月
- 6 医薬品イラリス皮下注用150mg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、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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二八月
- 7 希少疾病用医薬品の指定について(カフェインクエン酸塩、ruxolitinib、オファツムマブ(遺伝子組換え)、テトラベナジン、リオシグアト、ヘミン、及びBIBF 1120)
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一・第二7・8月
- 8 医薬品テリボン皮下注用56.5 μ 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、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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一七月
- 9 医薬品インフルエンザHAワクチン“化血研”TF、インフルエンザHAワクチン“化血研”及びインフル“化血研”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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二七月
- 10 医薬品「ビケンHA」、フルービックHA及びフルービックHA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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二七月
- 11 医薬品インフルエンザHAワクチン「生研」及びFlu-シリンジ「生研」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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二七月

- 12 医薬品インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」、インフルエンザHAワクチン「S北研」及びインフルエンザHAワクチン「北里第一三共」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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二七月
- 13 医薬品献血ヴェノグロブリンH5%静注0.5g/10mL、同H5%静注1g/20mL、同H5%静注2.5g/50mL及び同H5%静注5g/100mL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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一八月
- 14 医薬品ペガシス皮下注90 μ g及び同皮下注180 μ g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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一八月
- 15 医薬品タコシール組織接着用シートの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二八月
- 16 医薬品ムコスタ点眼液UD2%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、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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二八月
- 17 医薬品イトリゾール内用液1%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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二八月
- 18 医薬品アバスチン点滴静注用100mg/4mL及び同点滴静注用400mg/16mL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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二八月
- 19 医薬品パブロンアレスト点鼻、パブロン点鼻クイックの製造販売承認の可否について
担当: 審査管理課 薬局方係長 岡澤(内線2741) 一般8月
- 20 医薬品ナロンホワイト、ナロンメディカルの製造販売承認の可否について
担当: 審査管理課 薬局方係長 岡澤(内線2741) 一般8月
- 21 医薬品アレギサル鼻炎、アレギサルOTC、アレスケープの製造販売承認の可否について
担当: 審査管理課 薬局方係長 岡澤(内線2741) 一般8月

薬事・食品衛生審議会薬事分科会におけるエポジン注の審議結果について

○ 品目の概要

【販売名】 エポジン注シリンジ 24000、同 36000（中外製薬株式会社）

【一般名】 エポエチン ベータ（遺伝子組換え）

【申請年月日】 平成21年11月19日

【申請効能】 治癒切除不能な固形がん患者におけるがん化学療法に伴う貧血

○ 審議の経過概要

- ・ 承認することは適切でないとされた。

(報道発表用)

1	販 売 名	プロイメンド点滴静注用 150mg
2	一 般 名	ホスアプレピタントメグルミン
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中，ホスアプレピタントメグルミン 245.3mg (ホスアプレピタントとして 150mg) 注：本品は注射液吸引時の損失を考慮して，過量充填されているので，実充填量はホスアプレピタントメグルミン 257.6mg (ホスアプレピタントとして 157.5mg) である。
5	用 法 ・ 用 量	他の制吐剤との併用において，通常，成人にはホスアプレピタントとして 150mg を抗悪性腫瘍剤投与 1 日目に 1 回，点滴静注する。
6	効 能 ・ 効 果	抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心，嘔吐) (遅発期を含む)
7	備 考	取扱い区分：医療用医薬品 (1) ・添付文書 (案) は，別紙として添付。 本剤は選択的 NK ₁ 受容体拮抗型制吐剤である。

20〇〇年〇月初版作成

選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤

日本標準商品分類番号 872391

プロイメンド[®]点滴静注用 150mg《PROEMEND[®]》

注射用ホスアプレピタントメグルミン

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年8月

貯 法：冷所(2~8℃)保存

使用期限：外箱に表示 (2年)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分又はアプレピタントに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ピモジド投与中の患者(「相互作用」の項参照)

- (2) 本剤は、投与速度の増加及び投与濃度の上昇により、注射部位障害が発現しやすくなるため、本剤1バイアル(ホスアプレピタントとして150mg)を5mLの生理食塩液で溶解し、最終容量が100~250mLとなるように生理食塩液で希釈し、抗悪性腫瘍剤の投与1時間前に30分間かけて点滴静注すること。(「適用上の注意」の項参照)

【組成・性状】

販売名	プロイメンド点滴静注用 150mg	
成分・含量 ^{注1)} (1バイアル中)	ホスアプレピタントメグルミン 245.3mg (ホスアプレピタントとして150mg)	
添加物 ^{注2)} (1バイアル中)	エデト酸ナトリウム水和物	19.7mg
	ポリソルベート80	78.8mg
	無水乳糖	393.8mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
剤形	注射剤 (バイアル)	
pH	7.0~9.0 (本品1バイアルを生理食塩液150mLに溶かした液)	
浸透圧比	約1.2 (本品1バイアルを注射用水5mLに溶かした液)	
性状	白色~灰白色の塊又は粉末、凍結乾燥品	

注1)：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量はホスアプレピタントメグルミン 257.6mg (ホスアプレピタントとして157.5mg)である。

注2)：過量充填した実充填量を示している。

【効能・効果】

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)(遅発期を含む)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。(「臨床成績」の項参照)

【用法・用量】

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはホスアプレピタントとして150mgを抗悪性腫瘍剤投与1日目に1回、点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。(「臨床成績」の項参照)なお、併用するコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤又は活性本体アプレピタントとコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。(「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」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)

重度の肝障害患者〔本剤の活性本体アプレピタントは主として肝で代謝されるため、血中濃度が過度に上昇するおそれがある。また、重度肝機能不全(Child-Pughスコア>9)患者での使用経験はない。(「薬物動態」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4に対する用量依存的阻害作用を有し、抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。(「相互作用」の項参照)
- (2) 長期ワルファリン療法を施行している患者には、がん化学療法各コースにおける本剤処方開始から2週間、特に7日目から10日目には、患者の血液凝固状態に関して綿密なモニタリングを行うこと。(「相互作用」の項参照)
- (3) 潮紅、紅斑、呼吸困難等のアナフィラキシー反応を起こすことがあるため、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。(「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であり、軽度から中程度のCYP3A4阻害(用量依存的)及び誘導作用を有し、CYP2C9の誘導作用も有する。(「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
ピモジド オーラップ錠 1mg、3mg、 細粒1%	左記薬剤の血中濃度上昇により、QT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、左記薬剤の血中濃度上昇を来すことがあり、重篤又は生命を脅かす事象の原因となるおそれがある。

(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
CYP3A4を阻害する薬剤 (イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル等)	本剤と強力なCYP3A4阻害剤(例:ケトコナゾール)との併用は慎重に行うこと。「薬物動態」の項参照	本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であるため、CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによってアプレピタントの血中濃度が上昇する可能性がある。
ジルチアゼム	本剤とジルチアゼムとの併用投与によって、両薬剤への曝露が増大する可能性がある。「薬物動態」の項参照	本剤の活性本体アプレピタント及びジルチアゼムの代謝が競合的に阻害される。
CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等)	本剤の作用が减弱するおそれがある。「薬物動態」の項参照	本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であるため、これらの薬剤によりアプレピタントの代謝が促進される場合がある。
CYP3A4で代謝される薬剤 (デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、ミダゾラム等)	これらの薬剤の効果が増強されるおそれがある。なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。「薬物動態」の項参照	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある。なお、その影響は静注剤よりも経口剤の方が大きい。
CYP2C9で代謝される薬剤 (ワルファリン、トルブタミド、フェニトイン等)	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。「薬物動態」の項参照	本剤の活性本体アプレピタントのCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される場合がある。
ホルモン避妊法 (エチニルエストラジオール等)	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。本剤の投与期間中及び最終投与から1ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。「薬物動態」の項参照	機序は解明されていないが、本剤の活性本体アプレピタントとの併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている。

4. 副作用

国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、174例中46例(26.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは便秘16例(9.2%)、ALT(GPT)上昇12例(6.9%)、しゃっくり10例(5.7%)、注入部位疼痛・滴下投与部位痛9例(5.2%)、AST(GOT)上昇8例(4.6%)、 γ -GTP上昇6例(3.4%)、尿蛋白5例(2.9%)及び注入部位紅斑4例(2.3%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群、頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎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) 穿孔性十二指腸潰瘍

穿孔性十二指腸潰瘍 (頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応 (頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発疹、潮紅、血管浮腫、紅斑、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。(「禁忌」の項参照)

(2) その他の副作用

	5~10%未満	5%未満	頻度不明*
皮膚		発疹	痒痒、紅斑、皮膚病変、光線過敏症、ざ瘡、多汗症、脂性肌、蕁麻疹
精神神経系		頭痛	めまい、眠気、不眠症、不安、多幸症、異常な夢、認知障害、失見当識
循環器		潮紅	徐脈、動悸、頻脈、不整脈、ほてり、血圧上昇
消化器	便秘	下痢、腹痛、腹部不快感、口内炎	悪心、嘔吐、鼓腸、消化不良、おくび、胃炎、腸炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、食欲不振
呼吸器	しゃっくり	咳嗽	咽頭炎、後鼻漏、くしゃみ、咽喉刺激感
肝臓	ALT(GPT)の上昇	AST(GOT)、アルカリホスファターゼ、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	
腎臓		蛋白尿、尿糖	BUN 上昇、クレアチニン上昇、頻尿、多尿、排尿困難、血尿
血液			貧血、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少
筋骨格系			筋痙攣、筋痛、四肢痛
注射部	疼痛	痒痒感、紅斑、硬結、腫脹	血栓性静脈炎
その他		倦怠感、浮腫、味覚異常、低ナトリウム血症	胸部不快感、疲労、無力症、嗜眠、発熱、耳鳴、疼痛、粘膜の炎症、体重増加、体重減少、多飲症、高血糖、口渇、脱水、アルブミン減少、低カリウム血症、低クロール血症、結膜炎、ブドウ球菌感染症、カンジダ症

※：頻度不明はアプレピタントでの報告又は本剤の海外での報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため慎重に投与すること。なお、健康な高齢者は本剤の活性本体アプレピタントの血漿中濃度(AUC、Cmax)が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告(「薬物動態」の項参照)がある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、本剤の活性本体アプレピタントはラット、ウサギにおいて胎盤を通して報告されている。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットにおいて本剤の活性本体アプレピタントは乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：
本剤は静脈内投与にのみ使用し、筋肉内投与又は皮下投与しないこと。
- (2) 調製時：
1) 本剤1バイアル(ホスアプレピタントとして150mg)を5mLの生理食塩液で溶解すること。溶解時は、泡立つため2~3回静かに転倒混和すること。
2) 本剤は非臨床試験 (*in vitro*) において1.5mg/mLを越える濃度で溶血が報告されているので、最終容量が100~250mLとなるよう生理食塩液で調製すること。調製した輸液は2~3回静かに転倒混和すること。
3) 乳酸リンゲル液等、2価陽イオン (Ca²⁺、Mg²⁺等) を含む溶液との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。

9. その他の注意

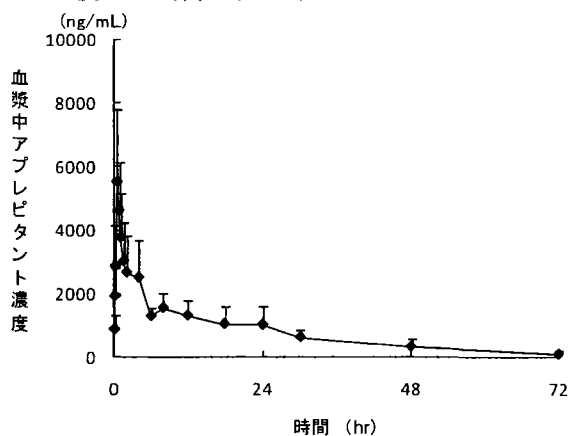
本剤の活性本体アプレピタントを用いたラットの2年間投与ががん原性試験において、雌雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺癌の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雌ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。
また、マウスの2年間投与ががん原性試験において、雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雄マウスの1,000mg/kg/日群以上及び雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

(薬物動態)

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人男女15例に本剤150mgを30分間かけて静脈内投与した時、ホスアプレピタントは活性本体であるアプレピタントに速やかに代謝され、アプレピタントのC_{max}、AUC_{0-∞}及び消失半減期 (T_{1/2}) はそれぞれ5440ng/mL、59600ng・hr/mL及び14時間であった。¹⁾



ホスアプレピタント		アプレピタント		
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
3260 ± 520	0.036 ± 0.006	5440 ± 2200	59600 ± 22900	14 ± 6

平均値 ± 標準偏差

(2) 高齢者 (参考：外国人でのデータ)

健康な高齢者 (65歳以上) 16例にアプレピタントを1日目に125mg、2~5日目に80mg経口投与した時、AUCは非高齢者に比べて1日目に1.21倍、5日目に1.36倍に上昇した。

(3) 腎障害患者 (参考：外国人でのデータ)

健康成人16例及び腎障害患者16例 (重度腎障害者8例、血液透析を必要とする末期腎疾患患者8例) にアプレピタント240mgを経口投与した時、健康成人に比べて重度腎障害者及び末期腎疾患患者のAUCは、それぞれ0.79倍及び0.58倍に低下したが、血漿蛋白非結合型未変化体のAUCは腎障害患者と健康成人で同程度であった。また、血液透析はアプレピタントのAUCに影響を及ぼさなかった。²⁾

(4) 肝障害患者 (参考：外国人でのデータ)

健康成人20例及び肝障害患者20例 (軽度肝障害者10例、中等度肝障害者10例) にアプレピタントを1日目に125mg、2~3日目に80mg経口投与した時、健康成人に比べて軽度肝障害者及び中等度肝障害者のAUCは、1日目に0.89倍及び1.10倍、3日目に0.64倍及び1.18倍であった。

2. 分布

(1) 蛋白結合率

ホスアプレピタントの血漿蛋白結合率は、99.6~99.8%であった (*in vitro*、平衡透析法)。また、アプレピタントの血漿蛋白結合率は、99.6~99.7%であった (*in vitro*、限外ろ過法)。

(2) P-糖蛋白質質

アプレピタントはP-糖蛋白質の基質である。また、アプレピタントは10µmol/Lの濃度において、P-糖蛋白質の基質であるピンプラスチンの輸送を36%阻害した (*in vitro*)。

3. 代謝 (参考：外国人でのデータ)

ホスアプレピタントは、体内で速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。

健康成人男性に [¹⁴C]ホスアプレピタント100mgを15分間かけて静脈内投与した時、投与72時間までの血漿中放射能の約19%がアプレピタントであり、ヒト血漿中には12種類の代謝物が同定されている。なお、アプレピタントはモルホリン環及びその側鎖の酸化によって大部分が代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、アプレピタントは主としてCYP3A4によって代謝され、一部はCYP1A2及びCYP2C19によっても代謝されるが、CYP2D6、CYP2C9、又はCYP2E1の代謝を受けない。³⁾

また、アプレピタントはCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用を有する。

4. 排泄 (参考：外国人でのデータ)

健康成人男性に [¹⁴C]ホスアプレピタント100mgを15分間かけて静脈内投与した時、投与後28日間で投与量の57.0%及び45.0%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

5. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ケトコナゾール400mgを1日1回10日間反復投与し、投与5日目にアプレピタント125mgを経口投与した時、アプレピタントのAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ4.78倍及び1.52倍に上昇した。

(2) リファンピシン (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、リファンピシン600mgを1日1回14日間反復投与し、投与9日目にアプレピタント375mgを経口投与した時、アプレピタントのAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ0.09倍及び0.38倍に低下した。

(3) ミダゾラム (参考：外国人でのデータ)

健康成人10例に対して、本剤150mgを1日目に静脈内投与し、ミダゾラム2mgを1日目及び4日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは本剤非併用時に比べて1日目に1.77倍に上昇し、4日目に1.02倍であった。⁴⁾

健康成人男性8例に対して、アプレピタントを1日目に125mg、2~5日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgをアプレピタント投与前、1日目及び5日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは1日目に2.27倍、5日目に3.30倍に上昇した。⁵⁾

また、健康成人 12 例に対して、アプレピタント 125mg を経口投与し、ミダゾラム 2mg を静脈内投与した時、ミダゾラムの AUC は単独投与時に比べて 1.47 倍に上昇した。⁶⁾ 健康成人 12 例に対して、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~3 日目に 80mg 経口投与し、ミダゾラム 2mg をアプレピタント投与前、4 日目、8 日目及び 15 日目に静脈内投与した時、ミダゾラムの AUC は 4 日目に 1.25 倍、8 日目に 0.81 倍、15 日目に 0.96 倍であった。⁷⁾

(4) ジルチアゼム (参考：外国人でのデータ)

軽度から中等度の高血圧症患者 9 例に対して、ジルチアゼム 120mg を反復投与時に、ホスアプレピタント 100mg を静脈内投与した時、アプレピタントの AUC は単独投与時に比べて 1.45 倍に、ジルチアゼムの AUC はジルチアゼム単独投与時に比べて 1.40 倍に上昇した。同様に、アプレピタントの錠剤 300mg (アプレピタントカプセル 230mg と同程度の AUC が得られる) を経口投与した時、アプレピタントの AUC は単独投与時に比べて 2.00 倍に、ジルチアゼムの AUC はジルチアゼム単独投与時に比べて 1.66 倍に上昇した。

(5) デキサメタゾン

・参考：外国人でのデータ

健康成人 11 例に対して、本剤 150mg を 1 日目に静脈内投与し、デキサメタゾン 8mg を 1~3 日目に経口投与した時、デキサメタゾンの AUC は本剤非併用時に比べて 1 日目に 2.01 倍、2 日目に 1.86 倍に上昇し、3 日目に 1.18 倍であった。⁴⁾

健康成人 12 例に対して、オンダンセトロンに加え、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~5 日目に 80mg 経口投与し、デキサメタゾンを 1 日目に 20mg、2~5 日目に 8mg 経口投与した時、デキサメタゾンの AUC はアプレピタント非併用時に比べて 1 日目に 2.17 倍、5 日目に 2.20 倍に上昇した。⁵⁾

・母集団薬物動態(PPK)解析

日本人の悪性腫瘍患者 440 例から得られた一人あたり約 2 点の血漿中濃度データ (計 847 点) を対象とした母集団薬物動態解析の結果、抗悪性腫瘍剤及びグラニセトロンに加え、アプレピタント 125mg を経口投与し、デキサメタゾンリン酸エステル 6mg を静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、アプレピタント非併用時に比べて 0.53 倍に低下した。⁹⁾

(6) メチルプレドニゾロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人 10 例に対して、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~3 日目に 80mg 経口投与し、メチルプレドニゾロンを 1 日目に 125mg 静脈内投与、2~3 日目に 40mg 経口投与した時、メチルプレドニゾロンの AUC は単独投与時に比べて静脈内投与で 1.34 倍、経口投与で 2.46 倍に上昇した。⁸⁾

(7) オンダンセトロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人 15 例に対して、デキサメタゾンの投与に加え、アプレピタントを 1 日目に 375mg、2~5 日目に 250mg 経口投与し、オンダンセトロン 32mg を 1 日目に静脈内投与した時、オンダンセトロンの AUC はアプレピタント非併用時に比べて 1.15 倍であった。¹⁰⁾

(8) グラニセトロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人 17 例に対して、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~3 日目に 80mg 経口投与し、グラニセトロン 2mg を 1 日目に経口投与した時、グラニセトロンの AUC は単独投与時に比べて 1.10 倍であった。¹⁰⁾

(9) ワルファリン (参考：外国人でのデータ)

健康成人 11 例に対して、ワルファリンを反復投与時に、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~3 日目に 80mg 経口投与した時、8 日目に、S(-)-ワルファリンの血漿中濃度のトラフ値は 0.66 倍に低下し、INR は 0.86 倍に低下した。¹¹⁾

(10) トルブタミド (参考：外国人でのデータ)

健康成人 12 例に対して、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~3 日目に 80mg 経口投与し、トルブタミド 500mg をアプレピタント投与前、4 日目、8 日目及び 15 日目に経口投与した時、トルブタミドの AUC は 4 日目に 0.77 倍、8 日目に 0.72 倍、15 日目に 0.85 倍に低下した。⁷⁾

(11) パロキセチン (参考：外国人でのデータ)

健康成人 18 例に対して、アプレピタントの錠剤 100mg (アプレピタントカプセル 85mg と同程度の AUC が得られる) を 1 日 1 回 4 日間、5 日目から錠剤 200mg (アプレピタントカプセル 170mg と同程度の AUC が得られる) を 1 日 1 回 10 日間とパロキセチン (20mg を 1 日 1 回 14 日間) を併用投与した時、アプレピタントの AUC は単独投与時に比べて 0.73 倍に、パロキセチンの AUC はパロキセチン単独投与時に比べて 0.74 倍に低下した。

(12) ジゴキシシン (参考：外国人でのデータ)

健康成人 11 例に対して、ジゴキシシン 0.25mg を 1 日 1 回 13 日間反復投与時に、アプレピタントを 7 日目に 125mg、8~11 日目に 80mg 経口投与した時、ジゴキシシンの AUC 及び Cmax は単独投与時に比べて、7 日目に 0.99 倍及び 1.04 倍、11 日目に 0.93 倍及び 1.02 倍であり、尿中排泄量は併用投与時と単独投与時と同様であった。¹²⁾

(13) エチニルエストラジオール・ノルエチステロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人女性 19 例に対して、経口避妊剤 (エチニルエストラジオール・ノルエチステロン) を 21 日間反復投与時に、8 日目からのデキサメタゾン及びオンダンセトロンに加え、アプレピタントを 8 日目に 125mg、9~10 日目に 80mg 経口投与した時、経口避妊剤単独投与時に比べて、10 日目にエチニルエストラジオールの AUC は 0.81 倍に低下し、ノルエチステロンの AUC は 1.05 倍であった。また、併用投与時には 9 日目から 21 日目にかけて、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中濃度のトラフ値が、最大でそれぞれ 0.36 倍及び 0.40 倍に低下した。

(14) ドセタキセル (参考：外国人でのデータ)

悪性腫瘍患者 10 例に対して、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~3 日目に 80mg 経口投与し、ドセタキセル 60~100mg/m² を 1 日目に静脈内投与した時、ドセタキセルの AUC 及び Cmax は単独投与時に比べて、それぞれ 0.96 倍及び 0.95 倍であった。¹³⁾

(15) ビノレルビン (参考：外国人でのデータ)

悪性腫瘍患者 12 例に対して、デキサメタゾン及びオンダンセトロンに加え、アプレピタントを 1 日目に 125mg、2~3 日目に 80mg 経口投与し、ビノレルビン 25~30mg/m² を 1 日目、8 日目及び 15 日目に静脈内投与した時、ビノレルビンの AUC 及び投与終了時の血漿中濃度はビノレルビン単独投与時に比べて、1 日目に 1.01 倍及び 1.16 倍、8 日目に 1.00 倍及び 1.18 倍であった。¹⁴⁾

〔臨床成績〕

1. 国内臨床試験

国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。¹⁵⁾

抗悪性腫瘍剤投与からの時間	主要評価項目	副次評価項目	
	全期間 (0~120 時間)	急性期 (0~24 時間)	遅発期 (24<~120 時間)
本剤群 ^{注2)}	64.2%* (111/173 例)	93.6%* (162/173 例)	64.7%* (112/173 例)
標準治療群 ^{注3)}	47.3% (79/167 例)	80.8% (135/167 例)	48.8% (81/166 例)

*: p<0.05

注 1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注 2)：本剤を 1 日目に 150mg/日投与した。また、グラニセトロンは 1 日目 40µg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは 1 日目 10 mg/日(iv)、2 日目 4 mg/日(iv)、3 日目 8 mg/日(iv)を併用投与した。

注 3)：グラニセトロンは 1 日目 40µg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは 1 日目 20mg/日(iv)、2~3 日目 8 mg/日(iv)を併用投与した。

2. 海外臨床試験

海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与の各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。¹⁶⁾

抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与からの時間	主要評価項目		副次評価項目	
	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24~120時間)	遅発期 (24~120時間)
本剤群 ^{注2)}	71.9% (795/1106例)	89.0% (963/1082例)	74.3% (822/1106例)	
アプレピタント 群 ^{注3)}	72.3% (820/1134例)	88.0% (974/1107例)	74.2% (841/1133例)	

注1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2)：本剤を1日目に150mg/日(iv)を投与した。
また、オndanセトロンは1日目32mg/日(iv)、デキサメタゾン1日目12mg/日(po)、2日目8mg/日(po)、3~4日目16mg/日(po)を併用投与した。

注3)：アプレピタントを1日目125mg/日(po)、2~3日目80mg/日(po)を投与した。
また、オndanセトロンは1日目32mg/日(iv)、デキサメタゾンは1日目12mg/日(po)、2~4日目8mg/日(po)を併用投与した。

【薬効薬理】

作用機序・薬理作用

ホスアプレピタントは、静脈内投与後速やかに活性本体であるアプレピタントに代謝される。¹⁾ アプレピタントは選択的ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤である。

1. ホスアプレピタントの薬理作用

ニューロキニン1 (NK₁) 受容体に対する結合阻害活性 (*in vitro*)

ホスアプレピタントはチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒト NK₁ 受容体に対する ¹²⁵I-サブスタンス P の結合を阻害し、その IC₅₀ 値は 2.1nmol/L であった。¹⁷⁾

2. 活性本体であるアプレピタントの薬理作用

(1) ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗作用 (*in vitro*)

1) NK₁ 受容体に対する親和性

アプレピタントはチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒト NK₁ 受容体に対する ¹²⁵I-サブスタンス P の結合を阻害し、その IC₅₀ 値は 0.1nmol/L、K_d 値は 86pmol/L (Hill 係数=1.1) であった。¹⁸⁾

2) 各種 NK 受容体作動薬誘発反応に対する作用

アプレピタントはサブスタンス P-O-メチルエステル (NK₁ 受容体作動薬) 誘発回腸縦走筋収縮に対し拮抗作用を示し、その K_a 値は 0.09±0.02nmol/L (n=3) であった。一方、(Nle¹⁰)-ニューロキニン A [4-10] (NK₂ 受容体作動薬) 誘発による気管収縮、及びセンクタイド (NK₃ 受容体作動薬) 誘発による上頸神経節脱分極反応に対し、1μmol/L の濃度において作用を示さなかった。¹⁸⁾

(2) シスプラチン誘発嘔吐抑制作用

1) シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの嘔吐反応を誘発 4 時間後まで観察した。シスプラチン投与 3 分前に静脈内投与あるいは 1 時間前に経口投与することにより、アプレピタントは嘔吐反応を用量依存的に抑制し、静脈内投与では 1mg/kg 以上の用量で、また経口投与では 3mg/kg の用量で嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。¹⁹⁾

2) シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応 (誘発 24 時間まで) 並びに遅発性嘔吐反応 (誘発 24 時間以後 72 時間まで) を観察した。シスプラチン投与 2 時間前に経口投与することにより、アプレピタントは初回嘔吐反応発現までの時間を延長するとともに嘔吐回数を抑制し、16mg/kg の用量で急性及び遅発性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。¹⁹⁾

3) シスプラチン誘発嘔吐反応に対するデキサメタゾン及びオndanセトロン (5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤) との併用効果
アプレピタント 0.1mg/kg 静脈内投与と、デキサメタゾン 20mg/kg 静脈内投与あるいはオndanセトロン 0.1mg/kg 静脈内投与との併用により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング及び嘔吐回数は減少し、それぞれの単独投与よりも低値を示した。¹⁹⁾

(3) アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

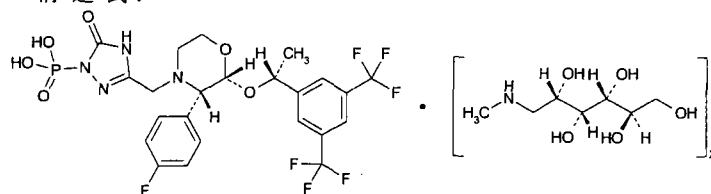
フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中枢性嘔吐反応を、アプレピタントは 3mg/kg 単回経口投与で抑制した。²⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホスアプレピタントメグルミン (Fosaprepitant Meglumine)

化学名：Bis[1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol]{3-[[{(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonate

構造式：



分子式：C₂₃H₂₂F₇N₄O₆P·2C₇H₁₇NO₅

分子量：1004.83

性状：本品は白色～灰白色の粉末であり、メタノール、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

【包装】

プロイメンド点滴静注用 150mg：5 パイアル

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：海外第 I 相試験(社内資料)
- 2) Bergman A.J.et al. : Clin.Pharmacokinet., 44 : 637, 2005
- 3) Sanchez R.I.et al. : Drug Metab.Dispos., 32 : 1287, 2004
- 4) 小野薬品工業：ミダゾラム及びデキサメタゾン薬物相互作用試験(社内資料)
- 5) Majumdar A.K.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 74 : 150, 2003
- 6) Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., 47 : 744, 2007
- 7) Shadle C.R.et al. : J.Clin.Pharmacol., 44 : 215, 2004
- 8) McCrea J.B.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 74 : 17, 2003
- 9) 中出 進ほか：Cancer Chemother.Pharmacol., 63 : 75, 2008
- 10) Blum R.A.et al. : Clin.Ther., 25 : 1407, 2003
- 11) Depré M.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., 61 : 341, 2005
- 12) Feuring M.et al. : J.Clin.Pharmacol., 43 : 912, 2003
- 13) Nygren P.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., 55 : 609, 2005
- 14) Loos W.J.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., 59 : 407, 2007
- 15) 小野薬品工業：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(社内資料)
- 16) Grunberg S.et al. : J.Clin.Oncol., 29 : 1495, 2011
- 17) 小野薬品工業：ホスアプレピタント NK₁ 受容体拮抗作用(社内資料)
- 18) 小野薬品工業：アプレピタント NK₁ 受容体拮抗作用(社内資料)
- 19) Tattersall F.D.et al. : Neuropharmacology, 39 : 652, 2000
- 20) 小野薬品工業：アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用(社内資料)

【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。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 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

【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

(新聞発表用)

1	販売名	①イムセラカプセル 0.5mg ②ジレニアカプセル 0.5mg
2	一般名	フィンゴリモド塩酸塩
3	申請者名	①田辺三菱製薬株式会社 ②ノバルティス ファーマ株式会社
4	成分・分量	1カプセル中フィンゴリモド塩酸塩 0.56 mg (フィンゴリモドとして 0.5 mg) を含有する
5	用法・用量	通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回 0.5 mg を経口投与する。
6	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
7	備考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 ・「添付文書（案）」を別紙として添付 本剤は、スフィンゴシン 1-リン酸受容体に対して機能的アンタゴニストとして作用する多発性硬化症治療薬である。

別紙 添付文書 (案)

劇薬
処方せん医薬品^(注)多発性硬化症治療剤
イムセラ[®]カプセル0.5mg
IMUSERA[®] Capsules 0.5mg
(フィンゴリモド塩酸塩カプセル)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2010年8月

【警告】

- (1) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、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、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。
- (2) 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barrウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔重要な基本的注意〕、〔重大な副作用〕の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な感染症のある患者〔重要な基本的注意〕の項参照)
- (3) クラスⅠa(キニジン、プロカインアミド等)又はクラスⅢ(アミオダロン、ソタロール等)抗不整脈剤を投与中の患者〔相互作用〕の項参照)
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔重要な基本的注意〕、〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

【組成・性状】

有効成分 (1カプセル中)	フィンゴリモド塩酸塩0.56mg (フィンゴリモドとして0.5mg)		
添加物	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄含有		
性状	外観	キャップが明るい黄色不透明、ボディが白色不透明の3号硬カプセル	
	内容物	白色の粉末	
外形			
規格(約)	長径(mm) 15.9	短径(mm) 5.8	重量(g) 0.096
識別コード	FTY0.5mg		

【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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

【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) 感染症のある患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が増悪するおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (2) 水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者〔重要な基本的注意〕の項参照)
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (4) 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者〔投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (5) 心拍数の低い患者、β遮断剤を投与中の患者又は失神の既往歴のある患者〔投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (6) 低カリウム血症又は先天性QT延長症候群のある患者〔QT間隔の延長を起こすおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
- (7) 高血圧の患者〔症状が増悪するおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (8) 黄斑浮腫のある患者、糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者〔黄斑浮腫が増悪又は発現するおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- (9) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある。また、症状が増悪するおそれがある。〔重要な基本的注意〕、〔薬物動態〕の項参照〕
- (10) 重度の呼吸器疾患を有する患者〔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)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与開始時には一過性の心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
- 1) 徐脈性不整脈に関連した徴候又は症状を確認するため、初回投与後少なくとも6時間はバイタルサインの観察を行い、必要に応じて心電図の測定を実施すること。また、投与後に徐脈性不整脈に関連する臨床症状(浮動性めまい、疲労、動悸等)があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行い、それらの症状が消失するまで患者を観察すること。〔重大な副作用〕の項参照)
- 2) 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。
- 3) 2週間を超える休業後に投与を再開する場合は、心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。
- (2) 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下

の点に注意すること。

- 1) 本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が $600/\text{mm}^3$ 以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。〔「重大な副作用」,「薬効薬理」の項参照〕
- 2) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること。〔「相互作用」,「重大な副作用」の項参照〕
- 3) 患者に対し、感染症状(発熱、けん怠感等)があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。また、治療中に感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行うこと。重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3~4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者では黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。回復後の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (4) 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。また、本剤投与中に肝機能障害を疑う臨床症状があらわれた場合にも肝機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。〔「その他の副作用」の項参照〕
- (5) 本剤投与により血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定を行うなど患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤は消失半減期が長く(6~9日間)、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。〔「相互作用」,「薬物動態」,「薬効薬理」の項参照〕
- (7) 妊娠可能な婦人に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。〔「禁忌」,「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は主にCYP4Fサブファミリーで代謝され、特にCYP4F2の寄与が大きいと考えられている。〔「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
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラスIa抗不整脈剤 キニジン(硫酸キニジン) プロカインアミド(アミサリン)等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン(アンカロン) ソタロール(ソタコール)等	併用によりTorsade de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

(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
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により、感染等のリスクが増大することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。
β遮断剤 アテノロール等	本剤の投与開始時に併用すると徐脈が増強されることがある。	共に徐脈を引き起こすおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された161例中140例(87.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能検査値異常50例(31.1%)、鼻咽頭炎45例(28.0%)、徐脈18例(11.2%)、白血球減少16例(9.9%)であった。外国で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された2,344例中1,514例(64.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はリンパ球減少375例(16.0%)、ALT(GPT)増加180例(7.7%)、頭痛170例(7.3%)、鼻咽頭炎170例(7.3%)であった。(本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。〔「用法・用量」の項参照〕 (承認時までの集計))

(1) 重大な副作用^(注1)

- 1) 感染症(45.3%)：細菌、真菌、ウイルス等による感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。播種性帯状疱

疹^{注2)}、ヘルペス脳炎^{注2)}の死亡例が報告されている。
〔重要な基本的注意〕の項参照)

- 2) 徐脈性不整脈(徐脈：11.2%，房室ブロック(第Ⅰ度から第Ⅱ度：5.0%，第Ⅲ度^{注2)}：0.04%)等)：一過性の心拍数低下，房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ，浮動性めまい，疲労，動悸等の症状を伴うこともあるため，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。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 3) 黄斑浮腫^{注2)}(0.6%)：黄斑浮腫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眼科学的検査を実施し，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 4) 悪性リンパ腫(頻度不明)：悪性リンパ腫が認められたとの報告があるので，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。
- 5) 可逆性後白質脳症症候群^{注2)}(頻度不明)：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，頭痛，意識障害，痙攣，視力障害等の症状があらわれた場合は，MRI等による画像診断を行うとともに，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 虚血性及び出血性脳卒中^{注2)}(頻度不明)：虚血性及び出血性脳卒中があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，頭痛，嘔気，麻痺症状，言語障害等の症状があらわれた場合は，MRI等による画像診断を行うとともに，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 末梢動脈閉塞性疾患^{注2)}(0.04%)：末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，四肢の疼痛，しびれ等の症状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。

(2) その他の副作用^{注1)}

種類	頻度	5%以上	1%～5%未満	1%未満
血液・リンパ		リンパ球減少，白血球減少		
精神系				うつ病
神経系		頭痛	浮動性めまい，傾眠	片頭痛，錯感覚
眼				霧視 ^{注2)} ，眼痛 ^{注2)}
呼吸器			上気道の炎症，呼吸困難 ^{注2)} ，咳嗽 ^{注2)} ，一酸化炭素拡散能減少 ^{注2)}	努力呼吸量減少 ^{注2)}
消化器	下痢		悪心，胃炎，腹痛，アフタ性口内炎，便秘，菌周炎，胃腸炎	
肝胆道系	肝機能検査値異常		γ-GTP増加，AST(GOT)増加，ALT(GPT)増加，ビリルビン増加	
皮膚			発疹，脱毛症 ^{注2)} ，湿疹	そう痒症 ^{注2)}
筋骨格系				背部痛 ^{注2)}
全身症状			けん怠感，疲労，発熱	無力症 ^{注2)}
その他			高コレステロール血症，血中トリグリセリド増加，高血圧	体重減少 ^{注2)}

注1) 承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載した。国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は，承認用法・用量(1日1回0.5mg)を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載した。なお，承認時ま

での国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は，頻度不明とした。

注2) 承認時までに外国臨床試験で発現した副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では，心機能，肝機能及び免疫機能等が低下していることが多いため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないこと。〔本剤投与中に妊娠した患者において，奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において，胚・胎児死亡率の増加(ラット及びウサギ)，内臓異常(ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等)及び骨格変異(ウサギ)を含む発生毒性が認められている。〕

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

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，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

本剤40mgを単回投与した場合，気管支収縮に関連すると考えられる胸部絞扼感，胸部不快感が報告された。過量投与の場合には，症状に応じた対症療法を行うこと。本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

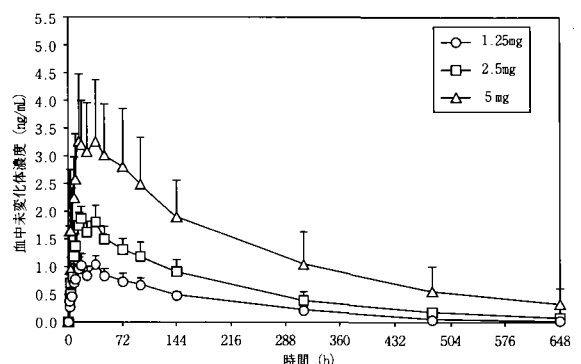
ラットを用いた26週間反復投与毒性試験で0.3mg/kg/日以上，サルを用いた52週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また，イヌを用いた26週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上用量で心臓の血管病変(動脈壁肥厚及び線維化)が認められた。これらの所見に関して，臨床用量での安全域は確保されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人(19例)にフィンゴリモド1.25，2.5，5mgを単回経口投与したとき，投与16時間後(中央値)に最高血中薬物濃度(Cmax)に到達し，消失半減期は5.8～7.6日間であった¹⁾。



フィンゴリモド1.25，2.5，5mgを単回経口投与したときの未変化体の血中濃度推移(平均値±標準偏差)

フィンゴリモド1.25, 2.5, 5mgを単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1.25mg (n=6)	2.5mg (n=7)	5mg (n=6)
tmax(h)	16(16~36)*	16(16~36)*	16(12~36)*
Cmax(ng/mL)	1.1±0.2	1.9±0.3	3.5±1.2
AUClast(ng·h/mL)	168±27	353±87	823±292
t _{1/2} (days)	5.9±2.4	5.8±1.5	7.6±3.4

平均値±標準偏差, *中央値(最小値~最大値)

(2) 反復投与

健康成人(6例)にフィンゴリモド5mgを1日1回7日間反復経口投与したときの、未変化体及び活性本体であるリン酸化体の投与1日目及び7日目のPKパラメータは下表のとおりであった。未変化体の消失半減期は7.9日間であり、単回投与と同様であった¹⁾。

フィンゴリモド5mgを7日間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の薬物動態パラメータ

	投与1日目			投与7日目			
	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	t _{1/2} (days)
未変化体	14(6~16)*	3.1±0.8	54±12	12(6~16)*	18.2±4.8	382±106	7.9±2.0
リン酸化体	14(6~16)*	3.7±1.1	52±14	9(6~16)*	11.3±3.5	236±76	6.0±2.4

平均値±標準偏差, *中央値(最小値~最大値)

多発性硬化症患者(108例)にフィンゴリモド0.5又は1.25mgを1日1回6ヵ月間反復経口投与したとき、薬物濃度はいずれも投与2ヵ月後までに定常状態に到達し、定常状態における未変化体及び活性本体であるリン酸化体の血中濃度は下表のとおりであった²⁾。

フィンゴリモド0.5又は1.25mgを6ヵ月間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の血中濃度

評価時期	未変化体		リン酸化体	
	0.5mg群	1.25mg群	0.5mg群	1.25mg群
15日後	2.64±1.01(54)	6.76±2.59(54)	1.37±0.61(54)	3.60±1.54(54)
1ヵ月後	3.15±1.30(54)	8.01±2.55(51)	1.69±0.87(54)	4.32±1.52(51)
2ヵ月後	2.96±1.23(52)	8.77±3.08(50)	1.57±0.81(51)	4.88±1.93(50)
3ヵ月後	3.19±1.31(51)	8.61±3.02(49)	1.70±0.86(50)	4.80±1.92(49)
6ヵ月後	3.50±1.44(47)	8.92±3.55(48)	1.82±0.81(47)	4.84±2.09(48)

ng/mL(例数)

(3) 食事の影響

健康成人男子(29例)にフィンゴリモド1.25mgを空腹時又は高脂肪食摂取後30分に単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUC並びにリン酸化体のAUCに食事の影響は認められなかったが、リン酸化体のCmaxは食事により34%低下した。また、未変化体及びリン酸化体ともに食事により吸収が遅延した³⁾。

(外国人のデータ)

2. 吸収

健康成人男子(40例)にフィンゴリモド1.25mgを単回経口投与したとき、投与後12~16時間で最高血中濃度に到達し、そのバイオアベイラビリティは93%であった^{3,4)}。

(外国人のデータ)

3. 分布

フィンゴリモドの血球への移行性は高く、血球移行率は約86%であった。リン酸化体の血球移行率は18%以下であった。フィンゴリモド及びリン酸化体の蛋白結合率は99.7%以上であった。(in vitro)⁵⁾

4. 代謝

フィンゴリモドの主要代謝経路は、薬理学的に活性を有するフィンゴリモドリン酸化体(S)-エナンチオ

マーへの可逆的なリン酸化、主にCYP4F2を介する酸化的代謝及びその後の脂肪酸β酸化様の分解、及び非極性セラミド類似体の生成であった。

5. 排泄

健康成人男子(4例)に¹⁴C標識したフィンゴリモド4.47mgを単回経口投与したとき、投与量の約81%が不活性化代謝物として尿中に排泄され、未変化体及びリン酸化体は尿中には排泄されなかった。糞中には投与放射量の約11%が排泄され、未変化体及びリン酸化体はそれぞれ投与量の2.4%及び1.7%であった。単回投与後34日間の回収率は投与量の89%であった⁶⁾。

(外国人のデータ)

6. 腎機能障害患者における薬物動態

重度(Ccr 30mL/min未満)の腎機能障害者(9例)にフィンゴリモド1.25mgを投与したとき、健康被験者に比べて、未変化体のCmax及びAUCがそれぞれ32%及び43%増加し、リン酸化体のCmax及びAUCがそれぞれ25%及び14%増加した。未変化体及びリン酸化体とも、消失半減期に変化はみられなかった。

なお、不活性化代謝物M2(カルボン酸代謝物)のCmaxは3倍以上、不活性化代謝物M3(カルボン酸代謝物)のCmax及びAUCはそれぞれ8倍及び14倍に増加した⁷⁾。

(外国人のデータ)

7. 肝機能障害患者における薬物動態

軽度(Child-Pugh分類クラスA)、中等度(Child-Pugh分類クラスB)及び重度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害者(22例)にフィンゴリモド(1又は5mg)を単回投与したとき、健康被験者に比べて、未変化体のCmaxに変化はみられなかったが、AUCがそれぞれ12%, 44%及び103%増加した。軽度の肝機能障害者では消失半減期に変化はみられなかったが、中等度及び重度の肝機能障害者では消失半減期がそれぞれ49%及び50%延長した。リン酸化体は重度の肝機能障害者においてのみ測定し、健康被験者に比べてCmax及びAUCが各々22%及び29%減少した^{8,9)}。

(外国人のデータ)

8. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール(経口剤は国内未発売): 健康成人(22例)にケトコナゾール200mgを1日2回9日間反復経口投与し、4日目にフィンゴリモド5mgを単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ約1.2倍及び約1.7倍に増加した。リン酸化体のCmaxはケトコナゾールの影響を受けなかったが、AUCは約1.7倍に増加した。ケトコナゾールの血漿中トラフ濃度に影響は認められなかった¹⁰⁾。

(外国人のデータ)

(2) シクロスポリン: 乾癬患者(12例)にシクロスポリン200mgを1日2回8日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド1mgを単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、シクロスポリンのCmax及びAUCに影響は認められなかった¹¹⁾。

(外国人のデータ)

(3) 経口避妊薬: 健康成人女性(31例)に経口避妊薬(エチニルエストラジオール30µg及びレボノルゲストレル150µgの配合剤)を1日1回28日間反復経口投与し、15日目から28日目までフィンゴリモド0.5mgを反復経口投与したとき、エチニルエストラジオールのCmax及びAUCに影響は認められなかった。レボノルゲストレルのCmax及びAUCは、フィンゴリモドの併用によりそれぞれ1.1倍及び1.2倍増加した。また、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった¹²⁾。

(外国人のデータ)

(4) アトロピン：健康成人(22例)にアトロピン0.25mg(初回に0.25mgを静脈内投与し、心拍数110~120bpm又は総投与量2mgに達するまで0.25mgを追加投与)とフィンゴリモド5mgを併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった¹³⁾。(外国人のデータ)

(5) イソプロテレノール：健康成人(14例)にイソプロテレノール(1µg/mLのイソプロテレノール溶液を心拍数110±10bpm又は最大注入速度5µg/minに達するまで静脈内投与[最大投与量100µg])とフィンゴリモド5mgを併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった¹⁴⁾。(外国人のデータ)

(6) アテノロール：健康成人(12例)にアテノロール50mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mgを単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のAUC及びCmaxに影響は認められなかった。また、アテノロールのCmax及びAUCに影響は認められなかった¹⁵⁾。(外国人のデータ)

(7) ジルチアゼム：健康成人(13例)にジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mgを単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、ジルチアゼムのCmax及びAUCに影響は認められなかった¹⁵⁾。(外国人のデータ)

9. QT間隔に対する作用

健康成人(113例)にフィンゴリモド1.25mg及び2.5mgを1日1回7日間用量漸増法で反復投与したとき、QTcFは延長し、90%信頼区間の上限は14msec以下であった¹⁶⁾。

(外国人のデータ)

フィンゴリモド1.25, 2.5mgを反復投与又はモキシフロキサシン400mgを単回投与したときのQTcF延長期間

薬剤	QTcF延長時間(msec)*1 (プラセボとの差[90%又は96%信頼区間*2])
フィンゴリモド 1.25mg	10.64[7.46, 13.83]
フィンゴリモド 2.5mg	10.65[7.41, 13.88]
モキシフロキサシン塩酸塩 400mg	10.61[5.94, 15.28]

*1 12誘導心電図は投与7日目の投与後(プラセボ群及び本剤投与群は0, 1.5, 3, 6, 8及び12時間、モキシフロキサシン投与群は1.5, 3及び6時間)に測定した。

*2 フィンゴリモドは90%信頼区間、モキシフロキサシンは96%信頼区間を示す。

本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。(「用法・用量」の項参照)

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁷⁾

(1) 第Ⅱ相試験

再発性多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤0.5mg, 1.25mg又はプラセボを1日1回6ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。(p=0.004, 投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル)

投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合(mFAS)

	プラセボ群	0.5mg群
Gd造影病巣の認められなかった患者の割合(ベースライン) ^{a)}	57.9% (33/57例)	57.9% (33/57例)
投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合	40.4% (21/52例)	70.0% (35/50例)
オッズ比[95%信頼区間] ^{b)}		3.628 [1.504, 8.753]
p値 ^{b)}		0.004

a) ランダム化された患者

b) 投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル

(2) 長期投与試験

第Ⅱ相試験を完了した症例を対象に実施した継続長期投与試験において、Gd造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであった。

Gd造影病巣が認められなかった患者の割合

	投与3及び6ヵ月後の両時点	投与9及び12ヵ月後の両時点
プラセボ-0.5mg群	26.1% (6/23例)	69.6% (16/23例)
0.5mg-0.5mg群	77.8% (35/45例)	84.4% (38/45例)

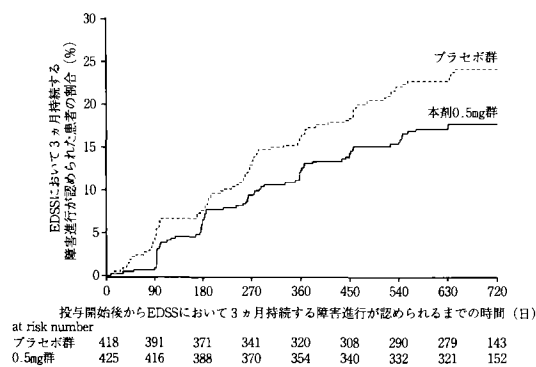
2. 外国臨床試験¹⁸⁾

外国人再発寛解型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤0.5mg, 1.25mg又はプラセボを1日1回24ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における24ヵ月間の投与期間中における年間再発率の推定値は、下表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。(p<0.001, 投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model) また、本剤0.5mg群におけるEDSS評価に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、下図のとおりであり、プラセボ群と比較して延長し、統計学的な有意差が認められた。(p=0.026, ログランク検定)

24ヵ月間の投与期間中における年間再発率(ITT)

	プラセボ群(418例)	0.5mg群(425例)
推定値[95%信頼区間]	0.40 [0.34, 0.47]	0.18 [0.15, 0.22]
年間再発率の比		0.46
p値		<0.001

投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model



3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間(ITT)

【薬効薬理】

1. 作用機序

フィンゴリモドは、生体内で活性代謝物のリン酸化体に代謝される¹⁹⁾。リン酸化体は、スフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体1(S1P₁受容体)と結合し、その内在化と分解を誘導することで、S1P₁受容体の機能的アンタゴニストとして作用するため、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制する。ミエリン抗原特異的なTh17細胞を含む自己反応性T細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制されるため、中枢神経系組織への浸潤が抑制される^{20,21)}。

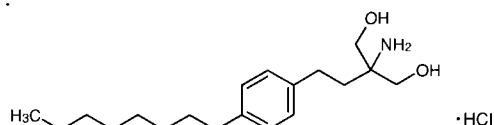
一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリーT細胞は、二次リンパ組織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリーT細胞に対しほとんど影響しない²²⁾。

2. 実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)

多発性硬化症の動物モデルであるマウスの再発寛解型EAEにおいて、フィンゴリモドを治療的に経口投与したとき、神経症状の再発抑制作用を示した²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：フィンゴリモド塩酸塩(Fingolimod Hydrochloride)

化学名：2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol monohydrochloride

分子式：C₁₉H₃₃NO₂·HCl

分子量：343.93

性状：白色の粉末である。水、メタノール又はエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

分配係数：D22.26 (1-オクタノール/水)

【承認条件】

製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

イムセラカプセル0.5mg：14カプセル(14カプセル×1)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 田辺三菱製薬(株)：日本人及び白人健康被験者の薬物動態(A2304)に関する資料(社内資料)
- 2) 田辺三菱製薬(株)：日本人MS患者での薬物動態(D1201)に関する資料(社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬(株)：食事の影響(D2107)に関する資料(社内資料)
- 4) 田辺三菱製薬(株)：経口バイオアベイラビリティ(A0108)に関する資料(社内資料)
- 5) 田辺三菱製薬(株)：In vitro血球移行率及び蛋白結合率に関する資料(社内資料)
- 6) 田辺三菱製薬(株)：ヒトADME試験(A2217)に関する資料(社内資料)
- 7) 田辺三菱製薬(株)：重度腎機能障害(D2108)に関する資料(社内資料)

- 8) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 45 : 446-452
- 9) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 : 149-156
- 10) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2009 ; 49 : 212-218
- 11) Kovarik, J.M. et al. : Ann. Pharmacother. 2004 ; 38 : 1153-1158
- 12) 田辺三菱製薬(株)：経口避妊薬との薬物相互作用(D2114)に関する資料(社内資料)
- 13) Kovarik, J.M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 66(2) : 199-206
- 14) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 48 : 303-310
- 15) Kovarik, J.M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 64 : 457-463
- 16) 田辺三菱製薬(株)：QT間隔(D2101)に関する資料(社内資料)
- 17) 田辺三菱製薬(株)：国内第Ⅱ相臨床試験(D1201)に関する資料(社内資料)
- 18) Kappos, L. et al. : New Engl. J. Med. 2010 ; 362(5) : 387-401
- 19) Brinkmann, V. et al. : Am. J. Transplant. 2004 ; 4 : 1019-1025
- 20) 千葉健治 他：日本臨床免疫学会誌 2009 ; 32(2) : 92-101
- 21) Brinkmann, V. : Br. J. Pharmacol. 2009 ; 158 : 1173-1182
- 22) Kursar, M. : Eur. J. Immunol. 2008 ; 38 : 127-138
- 23) Chiba, K. et al. : Int. Immunopharmacol. 2011 ; 11(3) : 366-372

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。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

電話 0120-753-280



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18

貯法:

室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に
使用すること

多発性硬化症治療剤

製薬、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)**ジレニア®** カプセル0.5mg**GILENYA® Capsules 0.5mg**

フィンゴリモド塩酸塩カプセル

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2010年8月


NOVARTIS

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、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、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用する。
2. 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barrウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること(「2. 重要な基本的注意」, 「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症のある患者(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
3. クラスIa(キニジン、プロカインアミド等)又はクラスIII(アミオダロン、ソタロール等)抗不整脈剤を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「2. 重要な基本的注意」, 「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

品名		ジレニアカプセル0.5mg	
成分・含量		1カプセル中フィンゴリモド塩酸塩0.56mg(フィンゴリモドとして0.5mg)	
添加物		D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色3:酸化鉄含有	
性状	外観	キャップが明るい黄色不透明、ボディが白色不透明の3号硬カプセル	
	内容物	白色の粉末	
外形			
識別コード		FTY 0.5mg	
大きさ(約)		長径:15.9mm 短径:5.8mm 質量:0.096g	

【効能又は効果】

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

【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) 感染症のある患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が増悪するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
 - (2) 水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
 - (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
 - (4) 第II度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者〔投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
 - (5) 心拍数の低い患者、β遮断剤を投与中の患者又は失神の既往歴のある患者〔投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
 - (6) 低カリウム血症又は先天性QT延長症候群のある患者〔QT間隔の延長を起こすおそれがある。〕(【薬物動態】の項参照)
 - (7) 高血圧の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
 - (8) 黄斑浮腫のある患者、糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者〔黄斑浮腫が増悪又は発現するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
 - (9) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある。また、症状が増悪するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」, 【薬物動態】の項参照)
 - (10) 重度の呼吸器疾患を有する患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
 - (11) 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) 本剤の投与開始時には一過性の心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
 - 1) 徐脈性不整脈に関連した徴候又は症状を確認するため、初回投与後少なくとも6時間はバイタルサインの観察を行い、必要に応じて心電図の測定を実施すること。また、投与後に徐脈性不整脈に関連する臨床症状(浮動性めまい、疲労、動悸等)があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行い、それらの症状が消失するまで患者を観察すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
 - 2) 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。

3) 2週間を超える休業後に投与を再開する場合は、心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。

(2) 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。

1) 本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が200/mm³を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して200/mm³未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が600/mm³以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」、【薬効薬理】の項参照)

2) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること。(「3. 相互作用」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

3) 患者に対し、感染症状(発熱、けん怠感等)があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。また、治療中に感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与を中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行うこと。重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(3) 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3～4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。

糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者では黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。回復後の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(4) 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。また、本剤投与中に肝機能障害を疑う臨床症状があらわれた場合にも肝機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。(「4. 副作用(2)その他の副作用」の項参照)

(5) 本剤投与により血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定を行うなど患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(6) 本剤は消失半減期が長く(6～9日間)、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。(「3. 相互作用」、【薬物動態】、【薬効薬理】の項参照)

(7) 妊娠可能な婦人に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。(【禁忌】、「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 相互作用

本剤は主にCYP4Fサブファミリーで代謝され、特にCYP4F2の寄与が大きいと考えられている。(【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
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラスIa抗不整脈剤 キニジン (硫酸キニジン) プロカイナムイド (アミサリン)等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン (アンカロン) ソタロール (ソタコール)等	併用によりTorsade de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

(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
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により、感染等のリスクが増大することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。
β遮断剤 アテノロール等	本剤の投与開始時に併用すると徐脈が増強されることがある。	共に徐脈を引き起こすおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された161例中140例(87.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能検査値異常50例(31.1%)、鼻咽頭炎15例(28.0%)、徐脈18例(11.2%)、白血球減少16例(9.9%)であった。

外国で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された2344例中1514例(64.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はリンパ球減少375例(16.0%)、ALT(GPT)増加180例(7.7%)、頭痛170例(7.3%)、鼻咽頭炎170例(7.3%)であった。

(本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。【用法及び用量】の項参照) (承認時までの集計)

(1) 重大な副作用¹⁾

1) 感染症(45.3%)：細菌、真菌、ウイルス等による感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休業又は中止し、適切な処置を行うこと。播種性帯状疱疹²⁾、ヘルペス脳炎³⁾の死亡例が報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

2) 徐脈性不整脈(徐脈：11.2%、房室ブロック(第I度から第II度：5.0%、第III度⁴⁾：0.04%)等)：一過性の心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともあるため、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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

- 3) 黄斑浮腫^{注2)} (0.6%)：黄斑浮腫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眼科学的検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- 4) 悪性リンパ腫 (頻度不明)：悪性リンパ腫が認められたとの報告があるので、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。
- 5) 可逆性後白質脳症症候群^{注2)} (頻度不明)：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 虚血性及び出血性脳卒中^{注2)} (頻度不明)：虚血性及び出血性脳卒中があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、頭痛、嘔気、麻痺症状、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 末梢動脈閉塞性疾患^{注2)} (0.04%)：末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、四肢の疼痛、しびれ等の症状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。

(2) その他の副作用^{注1)}

	5%以上	1%～5%未満	5%未満
血液・リンパ	リンパ球減少、白血球減少	-	-
精神系	-	-	うつ病
神経系	頭痛	浮動性めまい、傾眠	片頭痛、錯感覚
眼	-	-	霧視 ^{注2)} 、眼痛 ^{注2)}
呼吸器	-	上気道の炎症、呼吸困難 ^{注2)} 、咳嗽 ^{注2)} 、一酸化炭素拡散能減少 ^{注2)}	努力呼吸量減少 ^{注2)}
消化器	下痢	悪心、胃炎、腹痛、アフタ性口内炎、便秘、歯周炎、胃腸炎	-
肝胆道系	肝機能検査値異常	γ-GTP増加、AST (GOT)増加、ALT (GPT)増加、ビリルビン増加	-
皮膚	-	発疹、脱毛症 ^{注2)} 、湿疹	そう痒症 ^{注2)}
筋骨格系	-	-	背部痛 ^{注2)}
全身症状	-	けん怠感、疲労、発熱	無力症 ^{注2)}
その他	-	高コレステロール血症、血中トリグリセリド増加、高血圧	体重減少 ^{注2)}

注1) 承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載した。国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、承認用法・用量 (1日1回0.5mg) を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載した。なお、承認時までの国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、頻度不明とした。

注2) 承認時までに外国臨床試験で発現した副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では、心機能、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔本剤投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加 (ラット及びウサギ)、内臓異常 (ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等) 及び骨格変異 (ウサギ) を含む発生毒性が認められている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、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

本剤40mgを単回投与した場合、気管支収縮に関連すると考えられる胸部絞扼感、胸部不快感が報告された。過量投与の場合には、症状に応じた対症療法を行うこと。本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

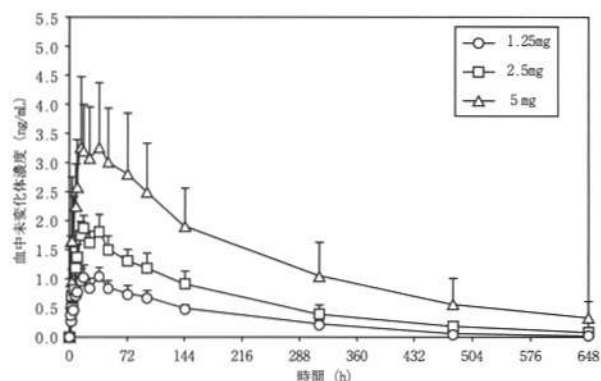
ラットを用いた26週間反復投与毒性試験で0.3mg/kg/日以上、サルを用いた52週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イヌを用いた26週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上用量で心臓の血管病変 (動脈壁肥厚及び線維化) が認められた。これらの所見に関して、臨床用量での安全域は確保されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人 (19例) にフィンゴリモド1.25、2.5、5mgを単回経口投与したとき、投与16時間後 (中央値) に最高血中薬物濃度 (Cmax) に到達し、消失半減期は5.8～7.6日間であった。¹⁾



フィンゴリモド1.25、2.5、5mgを単回経口投与したときの未変化体の血中濃度推移 (平均値±標準偏差)

フィンゴリモド1.25、2.5、5mgを単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1.25mg N=6	2.5mg N=7	5mg N=6
Tmax (h)	16(16~36)*	16(16~36)*	16(12~36)*
Cmax (ng/mL)	1.1±0.2	1.9±0.3	3.5±1.2
AUClast (ng·h/mL)	168±27	353±87	823±292
T1/2 (days)	5.9±2.4	5.8±1.5	7.6±3.4

平均値±標準偏差、*中央値 (最小値～最大値)

(2) 反復投与

健康成人 (6例) にフィンゴリモド5mgを1日1回7日間反復経口投与したときの、未変化体及び活性本体であるリン酸化体の投与1日目及び7日目のPKパラメータは下表のとおりであった。未変化体の消失半減期は7.9日間であり、単回投与と同様であった。¹⁾

フィンゴリモド5mgを7日間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の薬物動態パラメータ

	投与1日目			投与7日目			
	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (days)
未変化体	14 (6~16)*	3.1±0.8	54±12	12 (6~16)*	18.2±4.8	382±106	7.9±2.0
リン酸化体	14 (6~16)*	3.7±1.1	52±14	9 (6~16)*	11.3±3.5	236±76	6.0±2.4

平均値±標準偏差、*中央値 (最小値～最大値)

多発性硬化症患者（108例）にフィンゴリモド0.5又は1.25mgを1日1回6ヵ月間反復経口投与したとき、薬物濃度はいずれも投与2ヵ月後までに定常状態に到達し、定常状態における未変化体及び活性本体であるリン酸化体の血中濃度は下表のとおりであった。²⁾

フィンゴリモド0.5又は1.25mgを6ヵ月間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の血中濃度

評価時期	未変化体		リン酸化体	
	0.5mg群	1.25mg群	0.5mg群	1.25mg群
15日後	2.64±1.01 (54)	6.76±2.59 (54)	1.37±0.61 (54)	3.60±1.54 (54)
1ヵ月後	3.15±1.30 (54)	8.01±2.55 (51)	1.69±0.87 (54)	4.32±1.52 (51)
2ヵ月後	2.96±1.23 (52)	8.77±3.08 (50)	1.57±0.81 (51)	4.88±1.93 (50)
3ヵ月後	3.19±1.31 (51)	8.61±3.02 (49)	1.70±0.86 (50)	4.80±1.92 (49)
6ヵ月後	3.50±1.44 (47)	8.92±3.55 (48)	1.82±0.81 (47)	4.84±2.09 (48)

ng/mL (例数)

(3) 食事の影響

健康成人男子（29例）にフィンゴリモド1.25mgを空腹時又は高脂肪食摂取後30分に単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUC並びにリン酸化体のAUCに食事の影響は認められなかったが、リン酸化体のCmaxは食事により34%低下した。また、未変化体及びリン酸化体ともに食事により吸収が遅延した。³⁾

(外国人のデータ)

2. 吸収

健康成人男子（40例）にフィンゴリモド1.25mgを単回経口投与したとき、投与後12～16時間で最高血中濃度に到達し、そのバイオアベイラビリティは93%であった。^{3,4)}

(外国人のデータ)

3. 分布

フィンゴリモドの血球への移行性は高く、血球移行率は約86%であった。リン酸化体の血球移行率は18%以下であった。フィンゴリモド及びリン酸化体の蛋白結合率は99.7%以上であった。(in vitro)⁵⁾

4. 代謝

フィンゴリモドの主要代謝経路は、薬理学的に活性を有するフィンゴリモドリン酸化体(S)-エナンチオマーへの可逆的なリン酸化、主にCYP4F2を介する酸化的代謝及びその後の脂肪酸β酸化様の分解、及び非極性セラミド類似体の生成であった。

5. 排泄

健康成人男子（4例）に¹⁴C標識したフィンゴリモド4.47mgを単回経口投与したとき、投与量の約81%が不活性代謝物として尿中に排泄され、未変化体及びリン酸化体は尿中には排泄されなかった。糞中には投与放射エネルギーの約11%が排泄され、未変化体及びリン酸化体はそれぞれ投与量の2.4%及び1.7%であった。単回投与後34日間の回収率は投与量の89%であった。⁶⁾

(外国人のデータ)

6. 腎機能障害患者における薬物動態

重度(Cr30mL/min未満)の腎機能障害者（9例）にフィンゴリモド1.25mgを単回投与したとき、健康被験者に比べて、未変化体のCmax及びAUCがそれぞれ32%及び43%増加し、リン酸化体のCmax及びAUCがそれぞれ25%及び14%増加した。未変化体及びリン酸化体とも、消失半減期に変化はみられなかった。なお、不活性代謝物M2(カルボン酸代謝物)のCmaxは3倍以上、不活性代謝物M3(カルボン酸代謝物)のCmax及びAUCはそれぞれ8倍及び14倍に増加した。⁷⁾

(外国人のデータ)

7. 肝機能障害患者における薬物動態

軽度(Child-Pugh分類クラスA)、中等度(Child-Pugh分類クラスB)及び重度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害者（22例）にフィンゴリモド（1又は5mg）を単回投与したとき、健康被験者に比べて、未変化体のCmaxに変化はみられなかったが、AUCがそれぞれ12%、44%及び103%増加した。軽度の肝機能障害者では消失半減期に変化はみられなかったが、中等度及び重度の肝機能障害者では消失半減期がそれぞれ49%及び50%延長した。リン酸化体は重度の肝機能障害者においてのみ測定し、健康被験者に比べてCmax及びAUCがそれぞれ22%及び29%減少した。^{8,9)}

(外国人のデータ)

8. 薬物相互作用

- 1) ケトコナゾール(経口剤は国内未発売)：健康成人(22例)にケトコナゾール200mgを1日2回9日間反復経口投与し、4日目にフィンゴリモド5mgを単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ約1.2倍及び約1.7倍に増加した。リン酸化体のCmaxはケトコナゾールの影響を受けなかったが、AUCは約1.7倍に増加した。ケトコナゾールの血漿中トラフ濃度に影響は認められなかった。¹⁰⁾ (外国人のデータ)
- 2) シクロスポリン：乾癬患者(12例)にシクロスポリン200mgを1日2回8日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド1mgを単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、シクロスポリンのCmax及びAUCに影響は認められなかった。¹¹⁾ (外国人のデータ)
- 3) 経口避妊薬：健康成人女性(31例)に経口避妊薬(エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgの配合剤)を1日1回28日間反復経口投与し、15日目から28日目までフィンゴリモド0.5mgを反復経口投与したとき、エチニルエストラジオールのCmax及びAUCに影響は認められなかった。レボノルゲストレルのCmax及びAUCは、フィンゴリモドの併用によりそれぞれ1.1倍及び1.2倍増加した。また、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。¹²⁾ (外国人のデータ)
- 4) アトロピン：健康成人(22例)にアトロピン0.25mg(初回に0.25mgを静脈内投与し、心拍数110～120bpm又は総投与量2mgに達するまで0.25mgを追加投与)とフィンゴリモド5mgを併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。¹³⁾ (外国人のデータ)
- 5) イソプロテレノール：健康成人(14例)にイソプロテレノール(1μg/mLのイソプロテレノール溶液を心拍数110±10bpm又は最大注入速度5μg/minに達するまで静脈内投与[最大投与量100μg])とフィンゴリモド5mgを併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。¹⁴⁾ (外国人のデータ)
- 6) アテノロール：健康成人(12例)にアテノロール50mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mgを単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、アテノロールのCmax及びAUCに影響は認められなかった。¹⁵⁾ (外国人のデータ)
- 7) ジルチアゼム：健康成人(13例)にジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mgを単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、ジルチアゼムのCmax及びAUCに影響は認められなかった。¹⁵⁾ (外国人のデータ)

9. QT間隔に対する作用

健康成人(113例)にフィンゴリモド1.25mg及び2.5mgを1日1回7日間用量漸増法で反復投与したとき、QTcFは延長し、90%信頼区間の上限は14msec以下であった。¹⁶⁾ (外国人のデータ)

フィンゴリモド1.25、2.5mgを反復投与又はモキシフロキサシン400mgを単回投与したときのQTcF延長時間

薬剤	QTcF延長時間(msec) ^{a)} (プラセボとの差[90% 又は96%信頼区間 ^{b)}])
フィンゴリモド1.25mg	10.64[7.46,13.83]
フィンゴリモド2.5mg	10.65[7.41,13.88]
モキシフロキサシン塩酸塩400mg	10.61[5.94,15.28]

- 12誘導心電図は投与7日目の投与後(プラセボ群及びフィンゴリモド投与群は0、1.5、3、6、8及び12時間、モキシフロキサシン投与群は1.5、3及び6時間)に測定した。
- フィンゴリモドは90%信頼区間、モキシフロキサシンは96%信頼区間を示す。

本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。(【用法及び用量】の項参照)

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁷⁾

(1) 第Ⅱ相試験

再発性多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤0.5mg、1.25mg又はプラセボを1日1回6ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。(p=0.004、投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル)。

投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合 (mFAS)

	プラセボ群	0.5mg群
Gd造影病巣の認められなかった患者の割合(ベースライン) ^{a)}	57.9% (33/57例)	57.9% (33/57例)
投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合	40.4% (21/52例)	70.0% (35/50例)
オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}		3.628 [1.504,8.753]
p値 ^{c)}		0.004

a) ランダム化された患者

b) 投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル

(2) 長期投与試験

第Ⅱ相試験を完了した症例を対象に実施した継続長期投与試験において、Gd造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであった。

Gd造影病巣が認められなかった患者の割合

	投与3及び6ヵ月後の両時点	投与9及び12ヵ月後の両時点
プラセボ-0.5mg群	26.1% (6/23例)	69.6% (16/23例)
0.5mg-0.5mg群	77.8% (35/45例)	84.4% (38/45例)

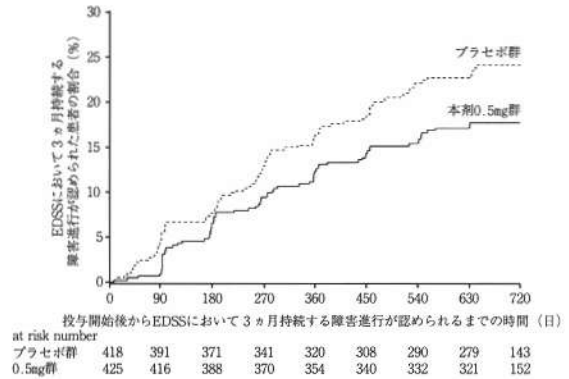
2. 外国臨床試験¹⁸⁾

外国人再発寛解型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤0.5mg、1.25mg又はプラセボを1日1回24ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における24ヵ月間の投与期間中における年間再発率の推定値は、下表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた (p<0.001、投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model)。また、本剤0.5mg群におけるEDSS評価に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、下図のとおりであり、プラセボ群と比較して延長し、統計学的な有意差が認められた (p=0.026、ログランク検定)。

24ヵ月間の投与期間中における年間再発率 (ITT)

	プラセボ群(418例)	0.5mg群(425例)
推定値 [95%信頼区間]	0.40[0.34,0.47]	0.18[0.15,0.22]
年間再発率の比		0.46
p値		<0.001

投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model



3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間 (ITT)

【薬効薬理】

1. 作用機序

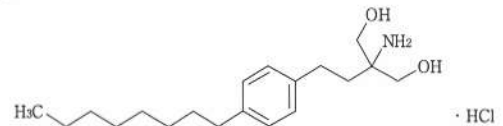
フィンゴリモドは生体内で活性代謝物であるリン酸化体に代謝される。¹⁹⁾ リン酸化体は、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体1 (S1P₁受容体) と結合し、その内在化と分解を誘導することで、S1P₁受容体の機能的アンタゴニストとして作用するため、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制する。ミエリン抗原特異的なTh17細胞を含む自己反応性T細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制されるため、中枢神経系組織への浸潤が抑制される。^{20,21)} 一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリーT細胞は、二次リンパ組織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリーT細胞に対しほとんど影響しない。²²⁾

2. 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)

多発性硬化症の動物モデルであるマウスの再発寛解型EAEにおいて、フィンゴリモドを治療的に経口投与したとき、神経症状の再発抑制作用を示した。²³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：フィンゴリモド塩酸塩
(Fingolimod Hydrochloride)

化学名：2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol monohydrochloride

分子式：C₁₉H₃₃NO₂ · HCl

分子量：343.93

性状：白色の粉末である。水、メタノール又はエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

分配係数：D22.26 (1-オクタノール/水)

【承認条件】

製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ジレニアカプセル0.5mg 14カプセル (PTP)
56カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人及び白人健康被験者の薬物動態(A2304) [GILU00001]
- 2) 社内資料：日本人MS患者での薬物動態(D1201) [GILU00002]
- 3) 社内資料：食事の影響(D2107) [GILU00003]
- 4) 社内資料：経口バイオアベイラビリティ(A0108) [GILU00005]
- 5) 社内資料：*In vitro*血球移行率及び蛋白結合率 [GILU00006]
- 6) 社内資料：ヒトADME試験(A2217) [GILU00007]
- 7) 社内資料：重度腎機能障害(D2108) [GILU00008]
- 8) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 45, 446, 2005 [GILM00330]
- 9) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 46, 149, 2006 [GILM00430]
- 10) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 49, 212, 2009 [GILM00726]
- 11) Kovarik, J.M. et al. : Ann. Pharmacother. 38, 1153, 2004 [GILM00066]
- 12) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用(D2114) [GILU00009]
- 13) Kovarik, J.M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 66, 199, 2008 [GILM00665]
- 14) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48, 303, 2008 [GILM00628]
- 15) Kovarik, J.M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 64, 457, 2008 [GILM00634]
- 16) 社内資料：QT間隔(D2101) [GILU00009]
- 17) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験(D1201) [GILU00010]
- 18) Kappos, L. et al. : New Engl. J. Med. 362(5), 387, 2010. [GILM00815]
- 19) Brinkmann, V. et al. : Am. J. Transplant. 4, 1019, 2004 [GILM00037]
- 20) 千葉健治：日本臨床免疫学会誌 32, 92, 2009 [GILJ00022]
- 21) Brinkmann, V. : Br. J. Pharmacol. 158, 1173, 2009 [GILM00793]
- 22) Kursar, M. : Eur. J. Immunol. 38, 127, 2008 [GILM00625]
- 23) Chiba, K. et al. : Int. Immunopharmacol. 11(3), 366, 2011 [GILM01021]

【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
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30



(01)

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、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7414938-D00000

(新聞発表用)

1	販 売 名	フェソロデックス筋注 250 mg
2	一 般 名	フルベストラント
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 筒 5mL 中フルベストラント 250 mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には本剤 2 筒（フルベストラントとして 500 mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。
6	効 能 ・ 効 果	閉経後乳癌
7	備 考	本剤は、ステロイド性の抗エストロゲン剤である。

2011年9月作成(分科会用)

日本標準商品分類番号
874291

劇薬、処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せんにより使用すること

抗エストロゲン剤/閉経後乳癌治療剤
フェノロデックス[®]筋注250mg

フルベストラント注射剤
FASLODEX[®] Intramuscular Injection 250mg

承認番号	00000AMX00000
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002年4月

貯 法：遮光して、凍結を避けて2～8℃
(冷蔵庫内)で保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用
すること
注 意：「取扱い上の注意」の項参照

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験(ラット及びウサギ)で生殖毒性が認められている。〕(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 授乳婦〔動物実験(ラット)において乳汁移行が認められている。また、動物実験(ラット)で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。〕(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1mL当たりの成分含量

販売名	フェノロデックス筋注250mg
成分・含量(1mL中)	フルベストラント 50mg
添加物	エタノール100mg、ベンジルアルコール100mg、安息香酸ベンジル150mg、ヒマシ油 適量

1筒当たりの有効成分含量

販売名	フェノロデックス筋注250mg
1筒5mL中	フルベストラント 250mg

2. 性状

販売名	フェノロデックス筋注250mg
剤形	注射剤
色・性状	無色～黄色澄明の粘性の液
容器	ガラス製シリンジ

【効能・効果】

閉経後乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
- 本剤の内分泌療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には本剤2筒(フルベストラントとして500mg含有)を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1回の投与で本剤2筒を一侧の臀部に投与しないこと。また、硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。(「副作用」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)

- 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。なお、Child-Pugh分類クラスC患者における使用経験はない。〕(「薬物動態」の項参照)
- 重度の腎機能障害のある患者〔本剤の重度の腎機能障害患者における安全性は確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の特性ならびに使用経験がないことを考慮して閉経前患者への使用は避けること。
- 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

3. 副作用

国内で実施された臨床試験(500mg投与群)において、56例中38例(67.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛16例(28.6%)、注射部位硬結13例(23.2%)、ほてり8例(14.3%)、注射部位そう痒感6例(10.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 肝機能障害(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、ビリルビンの上昇等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。
- 血栓塞栓症(頻度不明):肺塞栓症、血栓性静脈炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
注射部位	注射部位反応(硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等)		
消化器		悪心、おくび、便秘	嘔吐、下痢、食欲不振、消化不良、鼓腸放屁、腹部膨満、嚥下障害、流涎過多、腹痛
精神神経系		頭痛、めまい、感覚異常、不眠症、適応障害	気分変動
血管障害	ほてり		血腫
循環器			高血圧、狭心症
筋骨格系		背部痛、筋肉痛、筋骨格硬直、筋力低下	骨痛、骨粗鬆症、骨折、関節痛、筋骨格痛、重感
皮膚		発疹、そう痒症	多汗症、脱毛症、爪痛
過敏症		過敏反応(蕁麻疹等)	
全身		無力症	発熱
呼吸器			咳嗽、鼻出血、間質性肺疾患、呼吸困難
代謝異常		高トリグリセリド血症、高コレステロール血症	高血糖
生殖器		卵巣腫大	陰出血、乳房痛、外陰腔そう痒症、乳房不快感
血液		貧血	血小板数減少
その他		白内障、耳不快感	尿路感染、浮腫、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ、腋窩痛、非心臓性胸痛、眼乾燥、感染症、胆石症

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、妊婦、授乳婦に対する投与は想定していないが、妊婦、授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。

- 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。〔動物実験(ラット及びウサギ)において、胎児における着床後死亡率の高値、胎児体重の低値及び骨格異常、母動物において妊娠維持及び分娩への障害等の生殖毒性が認められている。〕
- 授乳婦には投与しないこと。授乳中の婦人には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)において乳汁移行が認められている(母体の乳汁中薬物濃度が血漿中濃度よりも高く検出されている)。また、動物実験(ラット)で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。〕

6. 適用上の注意

(1) 投与経路:

筋肉内注射にのみ使用すること。

(2) 投与时:

- 1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。
- 注射は、1-2分かけて緩徐に行うことが望ましい。

7. その他の注意

ラットの2年間筋肉内投与がん原性試験で、卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発生増加が10mg/body/回(15日ごと)群において認められた。マウスの2年間経口投与がん原性試験では、卵巣の性索間質腫瘍(良性及び悪性)の発生増加が150及び500mg/kg/日投与群において認められた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 閉経後健康女性における血漿中濃度

閉経後健康女性に本剤を25~250mgの用量で単回筋肉内投与したところ、投与後2~9日にC_{max}が認められ、その後は二相性の消失を示して、半減期は35~38日であった。また、血漿中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。

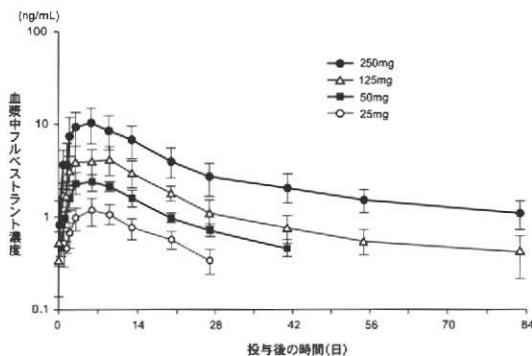


図1 血漿中フルベストラント濃度推移 (算術平均値±標準偏差、n=5)

表1 フルベストラントの薬物動態パラメータ (算術平均値±標準偏差、n=5)

用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (日)	t _{1/2} ^{b)} (日)	AUC _{0-27d} (μg・h/mL)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)
25	1.26±0.36	6 (2~9)	NC ^{c)}	0.48±0.11	NC ^{c)}
50	2.58±0.42	6 (3~9)	NC ^{c)}	0.97±0.12	NC ^{c)}
125	4.56±1.72	6 (3~9)	35.4±12.5	1.75±0.48	3.00±0.61
250	10.6±4.32	6 (3~6)	38.3±5.12	4.03±1.51	7.85±2.42

a) 中央値(範囲)

b) 投与後27~83日の血漿中濃度推移から算出した半減期

c) NC: 算出できず(定量限界: 0.25ng/mL)

(2) 乳癌患者における血漿中濃度¹⁾

閉経後乳癌患者24例に本剤500mgを反復筋肉内投与(初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回)し、得られた140時点の血漿中フルベストラント濃度を基に一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析を実施して薬物動態パラメータを推定した(表2)。投与1カ月目のC_{max}、C_{min}及びAUC_{0-τ}は投与3カ月目と比べて高いか同程度であり、投与1カ月目で定常状態に達していると考えられた。

表2 閉経後乳癌患者におけるフルベストラントの薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析による推定値、幾何平均値(変動係数%))

試験	評価時期	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (日)	C _{min} ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (μg・h/mL)
第II相試験	1カ月目	24	28.7 (27.0)	3.9(3.6~4.4)	17.8(19.2)	13.0(25.9)
	3カ月目	20	29.4 (23.8)	4.2(3.9~4.5)	11.4(18.2)	13.3(20.6)

a) 中央値(範囲)

b) 投与後28日の血漿中濃度(投与1カ月目は初回投与後28日)

2. 分布

閉経後健康女性6例にフルベストラント10mgを静脈内投与したときの分布容積(V_d)は4.1±1.6L/kgであった(外国人のデータ)。フルベストラント(10μg/mL)の*in vitro*血漿蛋白結合率は98.8%であり、主な結合蛋白はリボ蛋白であった。

3. 代謝及び排泄²⁾

健康成人7例(男性4例、閉経後女性3例)に¹⁴C-フルベストラント18mgを単回筋肉内投与(本剤とは異なる速放性製剤)したところ、投与後21日目までに、放射能の91.1%が糞中に、0.6%が尿中に排泄された。また、糞中代謝物の分析結果から、主な代謝経路はスルホン体への酸化、17-酸化、硫酸抱合化及びグルクロン酸抱合化であると考えられた(外国人のデータ)。

*in vitro*代謝試験において、フルベストラントのスルホン体への代謝に関与する主なP450分子種はCYP3A4であった。

4. 肝機能障害の影響

健康成人、並びにChild-Pugh分類クラスA及びBの肝機能障害患者各7例にフルベストラント100mg(本剤とは異なる速放性製剤)を単回筋肉内投与したとき、Child-Pugh A群及びB群のAUC_{0-τ}は、それぞれ健康成人群の1.2倍及び1.8倍高値であり、肝機能障害の影響によってフルベストラントの全身クリアランス(CL/F)はそれぞれ健康成人群の83%及び60%に低下した。なお、Child-Pugh分類クラスCの肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない(外国人のデータ)。母集団薬物動態モデルによるシミュレーションの結果、肝機能障害のない患者への500mg投与との比較において、Child-Pugh分類クラスBの肝機能障害患者への本剤500mg反復筋肉内投与で6カ月目のC_{max}、C_{min}及びAUC_{0-τ}は1.3~1.7倍に上昇し、1回投与量を250mgに減量した場合は65~85%に低下した。

5. 腎機能障害の影響

閉経後乳癌患者において、フルベストラントの全身クリアランス(CL/F)とクレアチニンクリアランス(CL_{CR})との間に明らかな相関関係は認められず、CL_{CR}が30mL/min以上の範囲ではフルベストラントの体内動態は腎機能障害の影響を受けないと考えられた(外国人のデータ)。

【臨床成績】

1. 国内第II相試験¹⁾

内分泌療法既治療の、エストロゲン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした第II相試験において、主要評価項目である奏効率は、SD投与^{注1)}群11.1%(5/45例)、LD投与^{注2)}群17.6%(9/51例)、HD投与^{注3)}群10.6%(5/47例)であった。

注1)SD投与(本剤250mgを4週ごとに筋肉内投与)

注2)LD投与(本剤500mgを初回、本剤250mgを2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与)

注3)HD投与(承認用法・用量:本剤500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与)

2. 外国第III相試験³⁾

内分泌療法既治療の、エストロゲン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした第III相試験において、主要評価項目であるRECIST基準に基づく増悪又は増悪を伴わない死亡までの期間(Time to progression:TTP)の中央値は、HD投与群6.5カ月、SD投与群5.5カ月であり、SD投与群に対するHD投与群の優越性が検証された(ハザード比0.80(95%信頼区間:0.68~0.94)、p=0.006)。

【薬効薬理】

フルベストラントは、主にエストロゲン受容体(ER)の分解を促進すること⁴⁾により、エストロゲンのERへの結合を阻害するステロイド性抗エストロゲン剤であると考えられる。なお、フルベストラントは、ラットで子宮重量増加作用及び骨密度に対する影響を示さなかった⁵⁾等から、アゴニスト様作用を示さず乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられる。

1. 作用機序

フルベストラントは、ERへのエストラジオールの結合を競合的に阻害した⁷⁾。また、閉経後原発性乳癌患者を対象とした臨床試験で、フルベストラント投与により、乳癌組織中のKi67、ER及びプロゲステロン受容体の発現が低下した⁸⁾。

2. 薬理作用

フルベストラントはエストロゲン又はタモキシフェンによる子宮重量増加作用をマウス、ラット及びサルで抑制した^{5),7),9)}。

3. 抗腫瘍効果

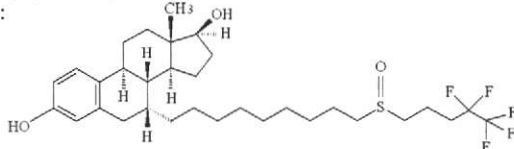
フルベストラントは、エストロゲン感受性ヒト乳癌細胞株(MCF-7)の*in vitro*での増殖、及びヌードマウスに移植したヒト乳癌由来腫瘍(MCF-7及びBr10)の増殖を抑制した¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 :フルベストラント (fulvestrant) (JAN)

化学名 :7 α -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphonyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

構造式 :



分子式 :C₃₂H₄₇F₅O₃S

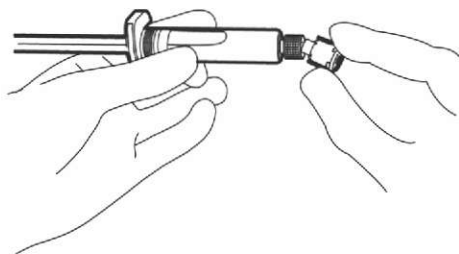
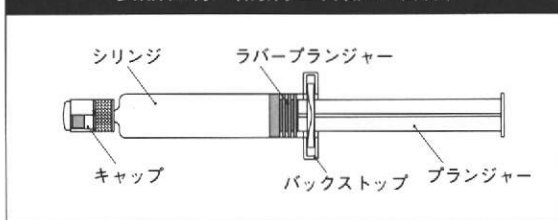
分子量 :606.77

性状 :本品は白色の粉末である。本品はメタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は無菌製剤であるため、使用時まで開封しないこと。
2. シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
3. シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
4. 開封後は直ちに使用し、残液は廃棄すること。また、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
5. 本剤の容器(シリンジ)の使用方法については下記「本剤の使用方法」を参照すること。

製品仕様 (構成と各部の名称)



【本剤の使用方法】

1. ケースからシリンジ本体を取り出す。
注意:本剤は使用時まで開封しないこと。また、プランジャーを持って引き出さないこと。[ラバープランジャーが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]
2. ルアーコネクターについた白色のプラスチック製キャップを折るようにしてゴム製チップキャップとともに外す。[薬液が飛び散るおそれがある。]
注意:キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
3. 注射針に接続し、シリンジ内の空気を除去後、薬液を注入する。
注意:プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]

【包装】

フェノロデックス筋注250mg:5mL×2筒

【主要文献】

- 1) Ohno, S., et al.:Ann. Oncol., 21(12), 2342, 2010
- 2) Robertson, J.F.R., et al.:Br. J. Cancer, 90(Suppl. 1), S7, 2004
- 3) Di Leo, A., et al.:J. Clin. Oncol., 28(30), 4594, 2010
- 4) Pink, J.J., et al.:Cancer Res., 56, 2321, 1996
- 5) Wakeling, A.E., et al.:J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 43(1-3), 173, 1992
- 6) Wakeling, A.E.:Breast Cancer Res. Treat., 25(1), 1, 1993
- 7) Wakeling, A.E., et al.:Cancer Res., 51(15), 3867, 1991
- 8) 社内資料(乳癌組織内バイオマーカーの変化をみた第II相臨床試験, 2008)
- 9) Dukes, M., et al.:J. Endocrinol., 135(2), 239, 1992
- 10) 社内資料(ヒト乳癌細胞株の増殖抑制試験, 1996)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca 

(新聞発表用)

1	販売名	テラビック錠 250 mg
2	一般名	テラプレビル
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	テラビック錠 250 mg (1 錠中テラプレビル 250 mg を含有)
5	用法・用量	通常、成人には、テラプレビルとして 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 12 週間とする。 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用すること。
6	効能・効果	セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2) インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は、HCV NS3-4A セリンプロテアーゼの阻害を作用機序とする抗ウイルス剤であり、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に関する効能効果について申請したものである。

別紙 添付文書 (案)

添付文書（案）

201●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87625

貯法：室温保存。高温及び、特に開封後は湿気並びに曝光を避けて保存のこと
 使用期限：外箱に使用期限を表示
 規制区分：劇薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

	錠 250 mg
承認番号	
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月

抗ウイルス剤

テラビック[®]錠 250 mg

TELAVIC[®] Tablets 250 mg

（テラプレビル錠）

【警告】

- 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・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患者に対してのみ投与すること。
- 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの併用投与により、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから次の事項に注意すること。なお、本剤は皮膚科医と連携して使用すること〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕。
 - ①重篤な皮膚障害は本剤投与期間中に発現するケースが多いので、当該期間中は特に観察を十分に行うこと。
 - ②重篤な皮膚障害、又は以下の症状を伴う発疹が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 発熱、水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、結膜炎等の眼病変、顔面や四肢等の腫脹、リンパ節腫脹、又は全身倦怠感
 - ③投与中止後も症状が増悪又は遷延するおそれがあるので患者の状態を十分観察すること。

4) PDE5 阻害剤のうち次の薬剤

バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合）、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）

5) その他

ピモジド、トリアゾラム、アルフゾシン、プロナンセリン、コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合）、リファンピシン

【組成・性状】

販売名	テラビック錠 250 mg			
有効成分・含量 (1錠中)	テラプレビル 250 mg			
添加物	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ラウリル硫酸ナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム			
性状・剤形	白色・素錠			
外形				
	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	16.3	8.1	約 6.3	約 650

【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
- 本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことがある患者
- コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある〕
- 異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある〕
- 下記の薬剤を使用中の患者〔「相互作用」の項参照〕
 - 1) 抗不整脈薬のうち次の薬剤
 キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩
 - 2) 麦角アルカロイド
 エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩
 - 3) HMG-CoA 還元酵素阻害剤のうち次の薬剤
 ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物

【効能・効果】

セログループ I（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者
- (2) インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。
- 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に用いる場合は、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 5.0 Log IU/mL 以上に相当することを確認すること。
- C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎であることを確認すること。

【用法・用量】

通常、成人には、テラプレビルとして1回750 mgを1日3回食後経口投与し、投与期間は12週間とする。本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤は12週間を超えて投与した際の実効性及び安全性は確立していない（【臨床成績】の項参照）。
3. 本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用する場合には、3剤併用投与で治療を開始し、本剤投与終了後、引き続きペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによる2剤併用を実施する。なお、本剤と併用するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンは24週間を超えて投与した場合の実効性及び安全性は確立していない（【臨床成績】の項参照）。
4. 本剤を空腹時に服用した場合は、十分な血中濃度が得られないため、必ず食後に服用するように患者に指導すること。また、投与間隔等を調節するよう、以下の内容も踏まえて患者に指導すること（【薬物動態】の項参照）。
 - 1) 低脂肪食の食後に本剤を投与した場合、高脂肪食の食後に投与した場合に比べて血漿中濃度が低下するとの報告がある。
 - 2) 臨床試験において本剤の有効性及び安全性は食後にて8時間間隔投与で検討されている。
5. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1回1.5 µg/kgを週1回皮下投与する。
6. リバビリンは、通常、成人には、下記の用法・用量で経口投与する。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kgを超え80 kg以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kgを超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

リバビリンの投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。特に、投与開始前のヘモグロビン濃度が13 g/dL未満の患者には、リバビリンの投与量を200 mg減量し、下記の用法・用量で経口投与する。

患者の体重	投与開始前のヘモグロビン濃度が13 g/dL未満の患者のリバビリンの投与量		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60 kg以下	400 mg	200 mg	200 mg
60 kgを超え80 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg
80 kgを超える	800 mg	400 mg	400 mg

7. 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、ヘモグロビン濃度が12 g/dL以上であることが望ましい。また、投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下記を参考にリバビリンの用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。なお、リバビリンの最低用量は200 mg/日までとする。

ヘモグロビン濃度	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤
12 g/dL未満に減少	200 mg 減量； 1,000 mg/日投与の場合は400 mg 減量	用量変更なし	
10 g/dL未満に減少	200 mg 減量		
8.5 g/dL未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止

上記の基準に加えて、ヘモグロビン濃度が1週間以内に1 g/dL以上減少し、その値が13 g/dL未満の場合は、リバビリンを更に200 mg減量する。

8. 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が4,000/mm³以上又は好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）	本剤
白血球数	1,500/mm ³ 未満に減少	用量変更なし	半量に減量	用量変更なし
好中球数	750/mm ³ 未満に減少			
血小板数	80,000/mm ³ 未満に減少			
白血球数	1,000/mm ³ 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止
好中球数	500/mm ³ 未満に減少			
血小板数	50,000/mm ³ 未満に減少			

9. 投与開始前のヘモグロビン濃度が14 g/dL未満、好中球数が2,000/mm³未満あるいは血小板数が120,000/mm³未満の患者、高齢者及び女性ではペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められるので、投与開始から2週間は原則入院させること。

【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) 本剤の服用により皮膚障害が発現したことがある患者。
 - 2) インターフェロン製剤やリバビリンの使用により、高度の副作用（発疹等）が発現したことがある患者〔本剤を併用投与することにより副作用が増強する可能性がある〕。
 - 3) 投与開始前のヘモグロビン濃度が14 g/dL未満、好中球数が2,000/mm³未満あるいは血小板数が120,000/mm³未満の患者及び女性〔投与中止あるいは減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている〕。
 - 4) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある〕。
 - 5) 心疾患又はその既往歴のある患者〔貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。過量投与によりQT延長が報告されている。【過量投与】の項参照〕。
 - 6) 痛風又はその既往歴のある患者〔血中尿酸値の上昇が報告されている〕。
 - 7) アレルギー素因のある患者。

- 8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]。
- 9) 中等度の肝機能障害患者 [C_{max} 及び AUC が低下することが報告されている。「薬物動態」の項参照]。
- 10) ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) あるいはリバビリンにおいて慎重投与とされている患者。

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- 2) 本剤の使用にあたっては、患者に本剤の有効性及び危険性 (本剤の投与により発現する可能性のある重大な副作用、その他の副作用の発現頻度等) を十分説明し、特にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの併用により高頻度に皮膚症状が発現し、ときに重篤な皮膚障害が発現するため、皮膚や粘膜の症状 (水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変、発疹に関連した著明な全身症状等) に注意し、そのような症状が現れた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。
- 3) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとの併用により、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) 等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから注意すること。重篤な皮膚障害が認められた場合、又はこれらの症状が疑われた場合 (水疱、表皮剥離、粘膜のびらん・潰瘍、眼病変、発疹に関連した著明な全身症状の発現等) は、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与を直ちに中止し、皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと。
- 4) 体表面積の 50% を超える全身性発疹、発疹に関連した全身症状 (発熱、リンパ節腫脹等) 等が認められた場合には、原則として本剤の投与を中止するとともに、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの減量又は投与中止についても慎重に検討すること。特に、重篤な皮膚障害への進行を疑う場合には、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与を直ちに中止し、皮膚科医に受診させるなど適切な処置を行うこと。なお、本剤のみを投与中止した場合には、慎重に経過観察を行うとともに、皮膚科医を受診させるなど適切な処置を行うこと。
- 5) ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始 12 週間は少なくとも毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、生化学検査 (電解質を含む) は投与開始 2 週後及び 4 週後に実施し、その後は 4 週間に 1 度、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること。
- 6) 貧血を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用 (めまい等) の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分に注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には本剤投与を中止するなど、治療継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。

- 8) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について、患者及びその家族に十分説明し、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

3. 相互作用

本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4/5 (CYP3A4/5) 阻害作用を有することから、CYP3A4/5 により代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。また、本剤は CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が低下し、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

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
キニジン硫酸塩水和物 [硫酸キニジン] ペブリジル塩酸塩水和物 [ペプリコール] フレカイニド酢酸塩 [タンボコール] プロパフェノン塩酸塩 [プロノン等] アミオダロン塩酸塩 [アンカロン] ビモジド [オーラップ]	これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈、血液障害、血管攣縮等) が起こるおそれがある。	本剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。
エルゴタミン酒石酸塩 [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [ジヒデルゴット等] エルゴメトリンマレイン酸塩 [エルゴメトリンマレイン酸塩] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [メテルギン等]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、末梢血管攣縮、虚血等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム [ハルシオン等]	トリアゾラムの代謝が抑制され、過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロバスタチン シンバスタチン 〔リポバス等〕 アトルバスタチンカルシウム水和物 ¹⁾ 〔リピトール、カデュエット〕	本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アトルバスタチンカルシウム水和物 20 mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇した。 これらの薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパシー等）が起こるおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
アルフゾシン バルデナフィル塩酸塩水和物 〔レビトラ〕 シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合） 〔レバチオ〕 タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） 〔アドシルカ〕	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧や不整脈を起こすおそれがある。	
プロナンセリン 〔ロナセン〕	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
コルヒチン （肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合） 〔コルヒチン〕	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	
リファンピシン ²⁾ 〔アブテシン、リファジン、リマクタン等〕	リファンピシン 600 mg 1 日 1 回を 7 日間服用後、本剤 750 mg 1 日 1 回を併用したとき、本剤の AUC が 92% 低下した。 本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

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
カルバマゼピン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 カルバマゼピンについては、望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。 本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
フェノバルビタール ナトリウム フェニトイン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 これらの薬剤の血中濃度が変化するおそれがある。 望ましい臨床反応が得られるように血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
デキサメタゾン （全身投与）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	デキサメタゾンの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ（St. John's wort. セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウによる CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ジゴキシシン ³⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 11 日間服用後、ジゴキシシン 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき、ジゴキシシンの AUC が 85% 上昇した。 本剤とジゴキシシンを併用する際は、ジゴキシシンの最低用量から投与開始し、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤の P-糖蛋白質阻害作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール ケトコナゾール ⁴⁾ ボサコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン エチルコハク酸エステル テリスロマイシン トロレアンドマイシン	本剤 750 mg とケトコナゾール 400 mg を単回併用したとき、本剤の AUC が 62% 上昇した。 本剤の血中濃度及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とこれらの薬剤を併用すると、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。これらの薬剤は CYP3A4/5 で代謝されるため、本剤との併用により代謝が阻害される。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ポリコナゾールの血中濃度が上昇又は低下するおそれがある。本剤とポリコナゾールを併用すると、QT 延長を起こすおそれがあるので、注意すること。	ポリコナゾールの CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。ポリコナゾールは CYP3A4/5 で代謝されるため、本剤との併用により代謝が阻害される。
アルプラゾラム ⁵⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、アルプラゾラム 0.5 mg 1 日 1 回を併用したとき、アルプラゾラムの AUC が 35% 上昇した。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ミダゾラム (注射剤) ³⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 9 日間服用後、ミダゾラム 0.5 mg 静脈内投与を併用したとき、ミダゾラムの AUC が 240% 上昇した。 過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので注意すること。	
プレドニゾン (全身投与) メチルプレドニゾン (全身投与)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン ⁶⁾ タクロリムス水和物 ⁶⁾ シロリムス エベロリムス	本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後、シクロスポリンを併用したとき、シクロスポリンの AUC が 4.6 倍に上昇した。 本剤 750 mg 1 日 3 回 8 日間服用後、タクロリムス水和物を併用したとき、タクロリムスの AUC が 70 倍に上昇した。【「薬物動態」の項参照】併用する場合には、血中濃度のモニタリングを行い、必要に応じて減量等の処置を行うこと。 腎障害等の副作用の発現に注意すること。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
リドカイン塩酸塩 (全身投与)	リドカインの血中濃度が上昇するおそれがあるので、血中濃度のモニタリングを行うことが推奨される。	
シルデナフィルクエン酸塩 (勃起不全を適応とする場合) [バイアグラ] タダラフィル (勃起不全を適応とする場合) [シアリス]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤に関連する有害事象を起こすおそれがあるので注意すること。	
アムロジピンベシル酸塩 ¹⁾ ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニソルジピン ベラパミル塩酸塩	本剤 750 mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アムロジピンベシル酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき、アムロジピンの AUC が 179% 上昇した。	
ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	
コルヒチン (肝臓又は腎臓に障害のある患者に対しては併用禁忌)	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT 延長を起すおそれがあるので、注意すること。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ゾルピデム酒石酸塩 ⁵⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回を 10 日間服用後、ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 1 日 1 回を併用したとき、ゾルピデムの AUC が 47% 低下した。	機序不明
メサドン ⁷⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回とメサドン 1 日 30~130 mg を 7 日間服用したとき、R-メサドンの AUC が 29% 低下した。	
エチニルエストラジオール ノルエチステロン ⁸⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回とエチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルエチステロン 0.5 mg 1 日 1 回を 21 日間併用したとき、エチニルエストラジオールの AUC が 28% 低下した。	
エシタロプラム ⁹⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回 14 日間とエシタロプラム 10 mg 1 日 1 回を 7 日間併用したとき、エシタロプラムの AUC が 35% 低下した。	
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、眩暈、低血圧及び失神するおそれがある。	本剤の CYP3A4/5 に対する阻害作用により、トラゾドンの代謝が阻害される。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。INR のモニタリングを行うことが推奨される。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。

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 ¹⁰⁾ ダルナビル/リトナビル ¹¹⁾ ホスアンプレナビル カルシウム水和物/ リトナビル ¹¹⁾ ロピナビル/リトナビル ¹⁰⁾	アタザナビル硫酸塩/リトナビル 300/100 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、アタザナビルの AUC が 17% 上昇し、本剤の AUC が 20% 低下した。ダルナビル/リトナビル 600/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、ダルナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 40%、35% 低下した。ホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビル 700/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、アンプレナビル及び本剤の AUC がそれぞれ 47%、32% 低下した。ロピナビル/リトナビル 400/100 mg 1 日 2 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、本剤の AUC が 54% 低下した。	これらの薬剤の血中濃度上昇又は低下には、本剤の肝薬物代謝酵素への関与が考えられるが機序不明。これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進されるが機序不明。
エファビレンツ ²⁾	エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 20 日間と本剤 750 mg 1 日 3 回 10 日間を併用したとき、本剤の AUC が 26% 低下した。	エファビレンツの CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進する。
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ¹²⁾	本剤 750 mg 1 日 3 回とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回を 7 日間服用したとき、テノホビルの AUC が 30% 上昇した。	機序不明

4. 副作用

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価対象例 267 例全例に 3,903 件の副作用が認められた。主な副作用は「貧血」243 例 (91.0%)、「発熱」218 例 (81.6%)、「白血球数減少」191 例 (71.5%)、「血小板数減少」176 例 (65.9%)、「血中尿酸増加」162 例 (60.7%)、「倦怠感」155 例 (58.1%)、「ヒアルロン酸増加」135 例 (50.6%)、「食欲減退」113 例 (42.3%)、「発疹」103 例 (38.6%)、「頭痛」95 例 (35.6%)、「脱毛症」93 例 (34.8%)、「不眠症」81 例 (30.3%)、「血中クレアチニン増加」80 例 (30.0%) 等であった [承認申請時]。

1) 重大な副作用

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの併用で認められた重大な副作用は以下のとおりである。

- (1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (1%未満)、多形紅斑 (1%未満) : 皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 発熱, 水疱, 表皮剥離, 粘膜のびらん・潰瘍, 眼病変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) 薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) (1%未満) : 初期症状として発疹, 発熱がみられ, 更に肝機能障害, 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, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く, 投与中止後も発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- (3) 貧血 (1%~5%未満), ヘモグロビン減少 (頻度不明) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い, 異常の程度が著しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- (4) 敗血症 (1%未満) : 易感染性となり, 感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので, 患者の全身状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- (5) 血液障害 (汎血球減少 (1%未満), 好中球減少, 血小板減少, 白血球減少 (頻度不明)) : 高度な血球減少が報告されているので, 定期的に臨床検査 (血液検査等) を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。異常の程度が著しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- (6) 肺塞栓症, 血栓塞栓症 (1%未満) : 肺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。
- (7) 失神, せん妄 (1%未満), 意識消失 (頻度不明) : 観察を十分に行い, 異常があらわれた場合には, 本剤による治療継続の可否について検討すること。症状の激しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- (8) 躁状態 (1%未満), 抑うつ (頻度不明) : 観察を十分に行い, 不眠, 不安, 焦燥, 易刺激性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。
- (9) 呼吸困難 (頻度不明) : 観察を十分に行い, 異常の程度が著しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(10) 網膜症 (頻度不明) : 網膜症があらわれることがあるので, 網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し, 定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。また, 視力低下, 視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(11) 自己免疫現象 (頻度不明) : 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [甲状腺機能異常, 甲状腺炎, 溶血性貧血, 関節リウマチ等] 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。

(12) 白内障 (1%未満) : 白内障があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常があらわれた場合には本剤による治療継続の可否について検討すること。症状の程度が著しい場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

(13) 糖尿病 (頻度不明) : 糖尿病が増悪又は発症することがあるので, 定期的に検査 (血糖値, 尿糖等) を行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

副作用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。

種類	頻度	5%以上	5%未満
皮膚		発疹 (38.6%), 脱毛症 (34.8%), 薬疹, そう痒症, 紅斑	湿疹, 皮膚乾燥, 多形紅斑, 中毒性皮膚疹, 蕁麻疹, 皮脂欠乏性湿疹, 皮膚剥脱, 丘疹, 乾皮症, ざ瘡, 剥脱性皮膚炎, 斑状丘疹状皮膚疹, 脂漏性皮膚炎, 頭部批癬疹, アトピー性皮膚炎, 接触皮膚炎, 発汗障害, 紅色汗疹, 爪変色, 皮脂欠乏症, 血管浮腫, 過角化, 皮膚不快感, ざ瘡様皮膚炎, 結節性紅斑, 感染性表皮嚢腫, 毛包炎, 膿痂疹, 皮下組織膿瘍, 感染性嚢腫, せつ, 帯状疱疹, 皮膚乳頭腫
血液		貧血 (91.0%), 白血球数減少 (71.5%), 血小板数減少 (65.9%), 好中球数減少	溶血性貧血, 好中球減少症, 血小板減少症, 好酸球数減少, ヘモグロビン減少, 赤血球数減少, ヘマトクリット減少, 網状赤血球数減少, 網状赤血球数増加, リンパ球数減少, 好塩基球数減少, 単球数増加, リンパ球数増加, 白血球数増加, 白血球分画異常, APTT 短縮, リンパ節症
全身症状		発熱 (81.6%), 倦怠感 (58.1%), インフルエンザ様症状	胸部不快感, 末梢性浮腫, 異常感, 易刺激性, 顔面浮腫, 悪寒, 疲労, 無力症, 胸痛, 乾燥症, 注射直後反応, 冷感, 腫瘍, 浮腫
精神・神経系		頭痛 (35.6%), 不眠症 (30.3%), 味覚異常, 浮動性めまい, 感覚鈍麻	不安, 不安障害, 落ち着きのなさ, 感情不安定, 感情障害, 精神障害, うつ病, 抑うつ症状, 気力低下, 失神, 意識消失, 不快気分, 体位性めまい, 傾眠, 味覚減退, 錯感覚, 頸腕症候群, 振戦, 知覚過敏, 片頭痛, 嗅覚錯誤, 構語障害, 末梢性ニューロパシー, 注意力障害, 単神経炎, アカシジア

頻度 種類	5%以上	5%未満
消化器	食欲減退 (42.3%)、嘔吐、下痢、悪心、腹部不快感、口内炎、便秘、上腹部痛、口渇	口腔ヘルペス、唾液腺炎、アフタ性口内炎、口唇炎、口唇腫脹、舌炎、舌障害、舌苔、舌痛、歯肉炎、歯肉痛、歯肉出血、歯周炎、歯髄炎、齦炎、歯痛、口の錯感覚、口内乾燥、逆流性食道炎、心窩部不快感、胃炎、腹痛、消化不良、おくび、胃腸炎、胃腸障害、腹部膨満、硬便、血便排泄、過敏性腸症候群、痔核、直腸しぶり、肛門びらん、肛門そう痒症、肛門周囲痛
肝臓	血中ビリルビン増加、IV型コラーゲン上昇、LDH上昇	肝障害、肝酵素上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、間接ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇、脂肪肝
腎臓および尿路	血中クレアチニン増加(30.0%)、蛋白尿	腎機能障害、腎機能検査異常、BUN 低下、BUN 上昇、腎盂腎炎、腎結石症、膀胱機能障害、膀胱炎、夜間頻尿、頻尿、尿路感染、尿中血陽性、尿中白血球陽性
循環器		頻脈、動悸、洞性頻脈、徐脈、ほてり、コントロール不良の血圧、起立性低血圧、血圧低下、高血圧、血圧上昇
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格硬直、筋骨格痛、側腹部痛、筋力低下、四肢痛、関節リウマチ、尾骨痛、頸痛、頸関節症候群、筋骨格系胸痛、筋痙攣、四肢不快感
呼吸器	咳嗽	鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻漏、鼻出血、鼻痛、扁桃炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、痰貯留、上気道の炎症、気管支炎、労作性呼吸困難、呼吸困難、喘息
内分泌		甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、TSH 低下、TSH 上昇、甲状腺機能検査異常、FT ₃ 低下、血中黄体形成ホルモン増加
眼		霰粒腫、麦粒腫、眼瞼炎、マイボーム腺機能不全、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、角膜障害、結膜炎、結膜出血、アレルギー性結膜炎、点状角膜炎、硝子体浮遊物、網膜滲出物、網膜炎、網膜出血、一過性黒内障、眼の異常感、眼乾燥、霧視、羞明、眼痛、眼精疲労、視力障害、複視
耳		中耳炎、外耳炎、耳下腺炎、回転性めまい、耳不快感、耳鳴、耳痛、耳そう痒症、耳管狭窄
代謝	血中尿酸増加(60.7%)、高尿酸血症、脂質異常症、高コレステロール血症、血中トリグリセリド増加	痛風、糖尿病、低血糖症、脂質増加、高トリグリセリド血症、HDL コレステロール低下、LDL コレステロール上昇、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、尿中ブドウ糖陽性
その他	ヒアルロン酸増加(50.6%)、注射部位紅斑、注射部位反応、血中リン減少、血中カリウム減少	足白癬、爪真菌症、癬風、インフルエンザ、細菌性膣炎、膣感染、膣炎、電解質失調、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、不正子宮出血、月経障害、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位乾燥、体重減少、総蛋白減少、血中電解質減少、血中ナトリウム減少、血中カルシウム減少、血中クロール減少、血中アルブミン減少、血中コリンエステラーゼ増加、血中アミラーゼ増加、酵素増加、CRP 上昇

5. 高齢者への投与

国内臨床試験において、高齢者に本剤とペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンを併用投与した経験はない。一般に高齢者では生理機能が低下していること、また、海外臨床試験において、65歳以下の患者と比較し、高齢者において、貧血、浮動性めまい、味覚異常、頻尿、気管支炎等の発現率が高かったことから、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと [本剤はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用する。リバビリンの動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている]。
- 2) 授乳中の婦人には、使用を避けること。やむを得ず使用する場合は、授乳を避けさせること [動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている]。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、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

海外臨床試験において本剤 1,875mg を 1日3回投与したときに QT 延長が報告されているので、過去に QT 延長の既往のある患者又は QT 延長が知られている薬剤を使用する必要がある患者などに使用する場合は、心電図異常や電解質異常 (低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症など) の発現に注意すること。特に、先天性 QT 延長症候群の患者や、家族に先天性 QT 延長症候群や突然死が認められている患者への本剤の使用は可能な限り避けることが望ましい。

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]。

10. その他の注意

ビーグル犬の反復経口投与毒性試験において、血管炎 (特発性多発性動脈炎) が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

〈日本人における成績〉

1. 血漿中濃度

1) 単回投与（空腹時）

健康成人男性に、本剤を空腹時に 750 mg 単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後 4 時間（中央値）に C_{max} に達し、その後 $t_{1/2}$ 7.41 時間（平均値）で消失した。また、 C_{max} 及び AUC は 250~1,250 mg の用量範囲で用量比例的に上昇した。¹³⁾

表 健康成人男性に本剤 750 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{0-4} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	CL/F (mL/h)
750	0.310 (0.164)	4.00 [2.00-6.00]	2.80 (1.78)	3.38 (2.10)	7.41 (2.62)	12.70 (4.85)	312527 (192614)

n=6, 平均値（標準偏差）, ^{a)}: 中央値 [最小値-最大値]

2) 食事及び食後の服薬時間の影響

開発段階の試験製剤を用いた健康成人男性を対象とした成績において、食後に 750 mg を単回経口投与した場合、空腹時投与に比較して、 C_{max} 、 AUC_{0-4} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 7.57 倍 (4.90-11.69 倍)、5.26 倍 (3.68-7.52 倍) 及び 4.51 倍 (3.04-6.69 倍) に上昇した（括弧内は 90%信頼区間）。¹³⁾ また、食後 30 分又は食後 2 時間に 750 mg を単回経口投与した場合、両服薬時間の薬物動態に明らかな差はなかった。¹⁴⁾

3) 反復投与（食後）（ペグインターフェロン アルファ-2b, リバビリン併用）

C 型慢性肝炎患者に、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとともに本剤 750 mg を 1 日 3 回 8 時間ごと（食後）に 85 日間、反復経口投与した場合、定常状態（14 日目、85 日目）では、投与初日に比べ C_{max} は 2.39~2.44 倍、 AUC_{0-8h} は 3.46~3.61 倍に上昇した。¹⁵⁾

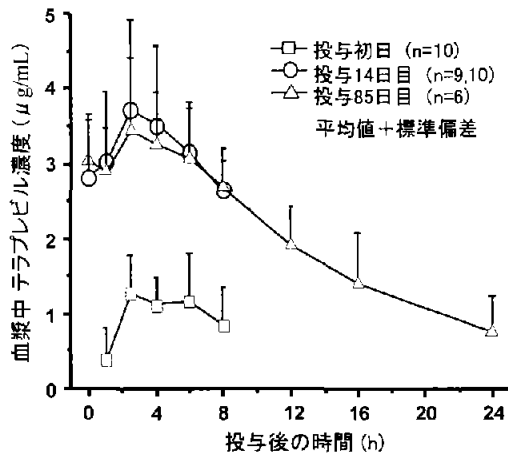


図 C 型慢性肝炎患者にペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンとともに本剤 750 mg を 1 日 3 回 8 時間ごとに反復経口投与したときの投与初日、投与 14 日目及び投与 85 日目における血漿中濃度推移

表 C 型慢性肝炎患者にペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンとともに本剤を 750 mg の用量で 8 時間ごとに 1 日 3 回反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{0-8h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{0-8h}^{b)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
初日	10	1.62 (0.43)	2.51 [2.25-6.00]	7.53 (1.93)	0.846 (0.500)	4.87 (2.12) ^{c,d)}
14 日目	10	3.96 (1.10)	2.50 [2.42-5.75]	26.00 (6.77) ^{e)}	2.639 (0.556) ^{e)}	9.99 (4.37) ^{d,f)}
85 日目	6	3.67 (0.87)	3.24 [2.35-7.75]	25.00 (5.23)	2.679 (0.355)	9.06 (3.98) ^{g)}

平均値（標準偏差）, ^{a)}: 中央値 [最小値-最大値], ^{b)}: 1 回目投与後 8 時間 (C_{8h}), ^{c)}: 投与後 8 時間までの測定値から算出, ^{d)}: n=7, ^{e)}: n=9, ^{f)}: n=8, ^{g)}: 投与後 24 時間までの測定値から算出

〈外国人における成績（参考）〉

1. 血漿中濃度

1) 経口吸収における食事成分の影響

健康成人に、本剤を食後に投与すると、バイオアベイラビリティが増大し、薬物動態の変動が小さくなる。本剤 750 mg を空腹時に単回投与すると、標準食（533 kcal, 脂肪 21 g）とともに投与したときに比べ、 C_{max} は 83%, $AUC_{0-\infty}$ は 73% 低下した。本剤 750 mg を高カロリー高脂肪食（928 kcal, 脂肪 56 g）とともに単回投与したとき、標準食に比べ、 C_{max} に変化はみられなかったが、 $AUC_{0-\infty}$ は 20% 上昇した。また、本剤 750 mg を低カロリー高蛋白食（260 kcal, 脂肪 9 g）あるいは低カロリー低脂肪食（249 kcal, 脂肪 3.6 g）とともに単回投与したとき、標準食に比べ、 C_{max} は 25%, 38%, $AUC_{0-\infty}$ は 26%, 39% それぞれ低下した。¹⁶⁾

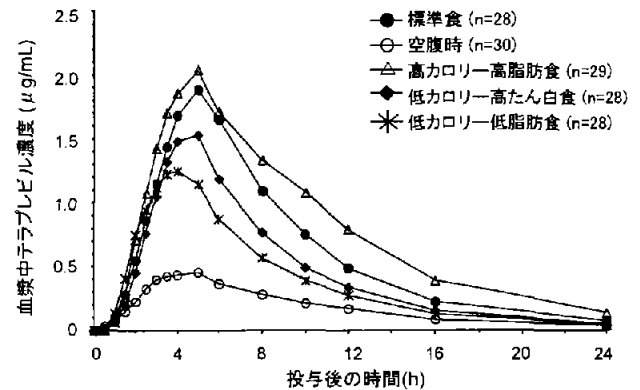


図 空腹時及び成分が異なる食事摂取後に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

2) 投与間隔を変えた場合の血漿中濃度シミュレーション

健康成人を対象とした薬物動態試験成績をもとに、本剤 750 mg の投与を 8 時間間隔から ±1 時間変化させた場合（例えば 7 時、14 時、22 時に服薬）の定常状態における血漿中濃度をシミュレーションすると、8 時間間隔投与時に比べ、 C_{min} は 6.8% 低下し、 C_{max} は 3.2% 上昇した。

2. 分布

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験で、 $[^{14}\text{C}]$ 標識テラプレビルの血漿蛋白結合率が限外ろ過法により検討され、蛋白結合率は $0.1\sim 20\ \mu\text{mol/L}$ で $59\%\sim 76\%$ であった ($n=3$)。 $[^{14}\text{C}]$ 標識テラプレビル $750\ \text{mg}$ を単回経口投与したときの血球移行率は 11% であった。 ¹⁸⁾

3. 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 S9 画分を用いた *in vitro* 試験で、本剤は酸化及び加水分解反応によって代謝物が生じると推定された。また、本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された。 ¹⁹⁾
健康成人男性に $[^{14}\text{C}]$ 標識テラプレビル $750\ \text{mg}$ を単回経口投与したとき、 $[^{14}\text{C}]$ 標識テラプレビルの大部分が酸化、還元及び加水分解され、複数の代謝物が生成された。 ¹⁸⁾

4. 排泄

健康成人男性に $[^{14}\text{C}]$ 標識テラプレビル $750\ \text{mg}$ を単回経口投与したとき、投与された総放射能の 82% は糞中へ、 8% は呼気中へ、 1% は尿中へ排泄された。なお、糞中には、投与された総放射能の 32% が未変化体として排泄された。 ¹⁸⁾

5. 肝機能障害患者

開発段階の試験製剤を用いた肝機能障害患者と健康成人に対する薬物動態試験において、軽度肝機能障害 (Child-Pugh A) 患者では、投与後の薬物動態パラメータには健康成人と大きな差は認められなかった。 ²⁰⁾ 中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) 患者では、投与後の曝露量は、単回投与あるいは反復投与後いずれにおいても低下していた。健康成人に比較し、単回投与では、 C_{max} は 41% 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は 37% 低下し、反復投与では、 C_{max} は 49% 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は 46% 低下した。なお、重度の肝機能障害患者における臨床試験は行われていない。 ²¹⁾

6. 腎機能障害患者

高度の腎機能障害患者 ($\text{CL}_{\text{cr}}: 30\ \text{mL/min}$ 未満) と健康成人に対する薬物動態試験において、高度腎機能障害患者では、本剤単回投与後の曝露量は、健康成人に比較し、 C_{max} は 10% 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 21% 上昇した。 ²²⁾

7. 薬物相互作用

本剤は主として CYP3A4 により代謝される。また、本剤は CYP3A4/5 を競合的かつ時間依存的に阻害することから、CYP3A4/5 で代謝される薬物を本剤と併用投与、又は本剤の投与終了後一定期間内に投与した場合、薬物の血中濃度を上昇させる可能性が考えられる。CYP3A4 活性を誘導する薬剤は本剤のクリアランスを上昇させ、血漿中濃度を低下させる可能性がある。また、本剤と CYP3A4 を阻害する他剤との併用投与により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

本剤と併用の可能性のある他剤又は薬物動態学的相互作用の指標として一般に使用されている薬物との薬物相互作用試験を実施した。定常状態における併用投与が C_{max} 、 AUC 及び C_{min} に及ぼす影響を以下の表に示す。 ^{1-12, 23)}

表 テラプレビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	n 併用/ 単独	テラプレビルの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アタザナビル硫酸塩/リトナビル	300 mg / 100 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	14/17	0.79 (0.74, 0.84)	0.80 (0.76, 0.85)	0.85 (0.75, 0.98)
ダルナビル/リトナビル	600 mg / 100 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	11 ^a /16	0.64 (0.61, 0.67)	0.65 (0.61, 0.69)	0.68 (0.63, 0.74)
エファビレンツ	600 mg (QD)	750 mg ^b (TID, q8h)	21/25 ^c	0.91 (0.81, 1.02)	0.74 (0.65, 0.84)	0.53 (0.44, 0.65)
エンメプラゾール	40 mg (QD)	750 mg (単回投与)	24/23	0.95 (0.86, 1.06)	0.98 (0.91, 1.05)	NA
エスシタロプラム	10 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	13/14	1.00 (0.95, 1.05)	0.93 (0.89, 0.97)	0.91 (0.86, 0.97)
ホスアンブレナビルカルシウム水和物/リトナビル	700 mg / 100 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	18/20	0.67 (0.63, 0.71)	0.68 (0.63, 0.72)	0.70 (0.64, 0.77)
経口避妊薬	メチネロン 0.5 mg, エチネストラジオール 0.035 mg (QD)	750 mg ^b (TID, q8h)	24/23	1.00 (0.93, 1.07)	0.99 (0.93, 1.05)	1.00 (0.93, 1.08)
ロビナビル/リトナビル	400 mg / 100 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	12/14	0.47 (0.41, 0.52)	0.46 (0.41, 0.52)	0.48 (0.40, 0.56)
リファンピシン	600 mg (QD)	750 mg ^b 単回投与	16/16	0.14 (0.11, 0.18)	0.08 (0.07, 0.11)	NA
デノホビルジンプロキシシルフマル酸塩	300 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	16/16	1.01 (0.96, 1.05)	1.00 (0.94, 1.07)	1.03 (0.95, 1.14)

NA: データが得られていない

QD: 1日1回投与 BID: 1日2回投与 TID: 1日3回投与
q8h: 8時間間隔投与 q12h: 12時間間隔投与

a: C_{max} は $n=14$ 。 b: 開発段階の試験製剤を使用。 c: AUC は $n=24$ 。

表 併用薬の薬物動態に及ぼすテラプレビルの影響

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	n 併用/ 単独	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C_{max}	AUC	C_{min}
アルプラゾラム	0.5 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	17/20	0.97 (0.92, 1.03)	1.35 (1.23, 1.49)	NA
アムロジピンベシル硫酸塩 ^a	5 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	19/21	1.27 (1.21, 1.33)	2.79 (2.58, 3.01)	NA
アタザナビル硫酸塩 ^b	300 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	11/7	0.85 (0.73, 0.98)	1.17 (0.97, 1.43)	1.85 (1.40, 2.44)
アトルバスタチンカルシウム水和物 ^c	20 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	19/21	10.60 (8.74, 12.85)	7.88 (6.84, 9.07)	NA
ダルナビル ^b	600 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	11 ^a /16	0.60 (0.56, 0.64)	0.60 (0.57, 0.63)	0.58 (0.52, 0.63)
ジゴキシニン ^d	0.5 mg (単回投与)	750 mg ^e (TID, q8h)	20/23	1.50 (1.36, 1.65)	1.85 (1.70, 2.00)	NA
エファビレンツ	600 mg (QD)	750 mg ^f (TID, q8h)	21/21	0.84 (0.76, 0.93)	0.93 (0.87, 0.98)	0.98 (0.94, 1.02)
エチニルエストラジオール ^g	0.035 mg (QD)	750 mg ^f (TID, q8h)	24/24	0.74 (0.68, 0.80)	0.72 (0.69, 0.75)	0.67 (0.63, 0.71)
エスシタロプラム	10 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	13/14	0.70 (0.65, 0.76)	0.65 (0.60, 0.70)	0.58 (0.52, 0.64)
ホスアンブレナビルカルシウム水和物 ^b	700 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	18/20	0.65 (0.59, 0.70)	0.53 (0.49, 0.58)	0.44 (0.40, 0.50)

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	n 併用/ 単独	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ロピナビル ^b	400 mg (BID)	750 mg (TID, q8h)	12/19	0.96 (0.87, 1.05)	1.06 (0.96, 1.17)	1.14 (0.96, 1.36)
メサドン (R-メサドン)	30-130 mg/ 日	750 mg (TID, q8h)	15/17	0.71 (0.66, 0.76)	0.71 (0.66, 0.76)	0.69 (0.64, 0.75)
メサドン (S-メサドン)	30-130 mg/ 日	750 mg (TID, q8h)	15/17	0.65 (0.60, 0.71)	0.64 (0.58, 0.70)	0.60 (0.54, 0.67)
ミダゾラム	0.5 mg (単回投与) 静脈内投与	750 mg ^f (TID, q8h)	22/24	1.02 (0.80, 1.31)	3.40 (3.04, 3.79)	NA
ミダゾラム ^b	2 mg (単回投与) 経口投与	750 mg ^f (TID, q8h)	21/23	2.86 (2.52, 3.25)	8.96 (7.75, 10.35)	NA
ノルエチ ステロン ⁱ	0.5 mg (QD)	750 mg ^f (TID, q8h)	24/24	0.85 (0.81, 0.89)	0.89 (0.86, 0.93)	0.94 (0.87, 1.01)
テノビル ジソプロ キシル フマル酸 塩	300 mg (QD)	750 mg (TID, q8h)	16/16	1.30 (1.16, 1.45)	1.30 (1.22, 1.39)	1.41 (1.29, 1.54)
シクロス ポリン	単独投与 時: 100 mg, 併用投与 時: 10 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	9/10 ^a	1.32 ^f (1.08, 1.60)	4.64 ^f (3.90, 5.51)	NA
タクロリ ムス水和 物	単独投与 時: 2 mg, 併用投与 時: 0.5 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	9/10	9.35 ^f (6.73, 13.0)	70.3 ^f (52.9, 93.4)	NA
ゾルピデ ム酒石酸 塩	5 mg (単回投与)	750 mg (TID, q8h)	19/20	0.58 (0.52, 0.66)	0.53 (0.45, 0.64)	NA

NA: データが得られていない

QD:1日1回投与 BID:1日2回投与 TID:1日3回投与
q8h:8時間間隔投与

a: アトルバスタチンカルシウム水和物 20 mg を併用投与。
b: リトナビル 100mg を併用投与。c: アムロジピンベシル酸塩 5 mg
を併用投与。d: C_{max} は n=14。e: ミダゾラム 2 mg を併用投与。
f: 開発段階の試験製剤を使用。g: ノルエチステロン 0.5 mg を併用
投与。h: ジゴキシン 0.5 mg を併用投与。i: エチニルエストラジ
オール 0.035 mg を併用投与。j: AUC は n=8。k: AUC は n=9。l: 投
与 1 mg あたりの換算値より算出。

8. 心電図に対する影響

健康成人に本剤 1,875 mg を 1日3回8時間ごと(食後)に5日間、反復経口投与したときのQTcF 間隔変化の最大平均値(及び90%信頼区間上限値)は、投与終了5時間後で8.0(10.90) msecであった。QTcF 間隔が480 msec又はベースラインからの変化量が60 msecを超えた例は認めなかった。²⁴⁾

【臨床成績】

〈日本人における成績〉

1. 過去にインターフェロン治療を受けたことのない患者
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(TaqMan HCV test: 5.0 Log IU/mL以上)のC型慢性肝炎患者のうち、初回治療の患者を対象として、本剤(12週間投与)とペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリン(24週間投与)の3剤併用投与群とペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリン(48週間投与)の2剤併用投与群とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率は、2剤併用群が49.2%(31/63)であったのに対し、本剤を投与した3剤併用群では73.0%(92/126)であった。²⁵⁾

2. 過去のインターフェロン等の治療後に再燃した患者

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(TaqMan HCV test: 5.0 Log IU/mL以上)のC型慢性肝炎患者のうち、過去のインターフェロン治療後に再燃した患者を対象として、本剤(12週間投与)とペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリン(24週間投与)の3剤併用投与による臨床試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率は、88.1%(96/109)であった。²⁶⁾

3. 過去のインターフェロン等の治療が無効だった患者

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(TaqMan HCV test: 5.0 Log IU/mL以上)のC型慢性肝炎患者のうち、過去のインターフェロン治療が無効であった患者を対象として、本剤(12週間投与)とペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリン(24週間投与)の3剤併用投与による臨床試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率は、34.4%(11/32)であった。²⁷⁾

表 国内第III相臨床試験成績

前治療成績	投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率
初回 ²⁵⁾	73.0% (92/126)
再燃 ²⁶⁾	88.1% (96/109)
無効 ²⁷⁾	34.4% (11/32)

〈外国人における成績(参考)〉

海外で実施された臨床試験における、本剤(12週間投与)とペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)及びリバビリン(24週間投与又は48週間投与)の3剤併用投与による投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率は以下に示すとおりであった。²⁸⁻³³⁾

表 海外第II相臨床試験成績

試験	前治療成績	投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率		
		T12/PR24	T12/PR48	
I ²⁸⁾ a	初回	60.8% (48/79)	67.1% (53/79)	
II ²⁹⁾ a	初回	69.1% (56/81)		
III ³⁰⁾	Breakthrough	57.1% (4/7)		
	再燃	69.0% (29/42)		
	無効	39.4% (26/66)		
IV ³¹⁾ b	Breakthrough	85.7% (6/7)	0.0% (0/1)	
	再燃	96.0% (24/25)	100.0% (3/3)	
	無効	Null Response	16.7% (4/24)	55.6% (15/27)
		Partial Response	60.0% (15/25)	0.0% (0/3)

T:テラプレビル PR:ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)とリバビリン

a:開発段階の試験製剤を使用。b:投与開始4週後、12週後にHCV RNA が検出された患者に対し、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)及びリバビリンを48週まで投与

表 海外第III相臨床試験成績

試験	前治療成績	投与終了後24週目のHCV RNA 陰性化率	
		T12/PR24	T12/PR48
V ³²⁾	初回	74.7% (271/363) ^a	
VI ³³⁾	再燃		83.4% (121/145)
	無効	Null Response	29.2% (21/72)
		Partial Response	59.2% (29/49)

T:テラプレビル PR:ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)とリバビリン a: T12/PR24 と T12/PR48 を合わせた値

【薬効薬理】

1. 作用機序

テラプレビルは HCV NS3-4A セリンプロテアーゼの基質ペプチドから創製された、直鎖状の α -ケトアミド構造を有する阻害剤である。HCV NS3-4A プロテアーゼは HCV NS ポリ蛋白質から HCV 遺伝子複製複合体へのプロセッシングを担っており、HCV 複製に必須である。テラプレビルは、酵素学的には、可逆的で、かつ共有結合性の、強固で遅い結合様式を有する阻害剤である。阻害作用は HCV NS3-4A セリンプロテアーゼに選択的であり、生体側の血液凝固・線溶系セリンプロテアーゼに影響を与える懸念はないと考えられた。³⁴⁾

2. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

テラプレビルの HCV ジェノタイプ 1a NS3-4A セリンプロテアーゼに対する見かけの酵素阻害定数は 44 nmol/L であり、定常状態における阻害定数は 7 nmol/L であった。³⁴⁾ HCV ジェノタイプ 1b レプリコン RNA 複製に対するテラプレビルの阻害活性を測定したところ、50%阻害濃度及び 90%阻害濃度はそれぞれ 0.29 及び 0.75 μ mol/L であり、50%細胞障害濃度及び 90%細胞障害濃度はそれぞれ 27 及び 57 μ mol/L であった。テラプレビルは細胞内における HCV レプリコン RNA 複製を阻害した。また、インターフェロンアルファとの併用効果は相加的であった。

3. 抗ウイルス作用 (*in vivo*)

HCV ジェノタイプ 1b 感染ヒト肝キメラマウスにおいて、テラプレビルの 1 日 2 回強制経口投与 (100, 300 mg/kg, 5 日間) により、投与開始 1 日目からプラセボ比較で有意な血清中 HCV RNA 量の減少を認め、その低下作用は 1~4 日目で 100 mg/kg より 300 mg/kg の方が有意に強かった。³⁵⁾

4. 薬剤耐性

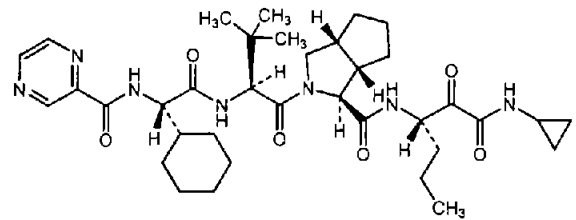
HCV ジェノタイプ 1 型を対象としたテラプレビルの臨床試験において、HCV NS3 プロテアーゼ領域のアミノ酸置換によるテラプレビル耐性 HCV の出現が観察されている。テラプレビルに対する耐性獲得に必要なアミノ酸置換部位として、NS3 プロテアーゼ領域の 36 番目のバリン (V36)、54 番目のスレオニン (T54)、155 番目のアルギニン (R155)、及び 156 番目のアラニン (A156) が同定されている。HCV ジェノタイプ 1b では A156 がスレオニン、バリン、フェニルアラニン、又はチロシンに変異すると、酵素系におけるテラプレビルの 50%阻害濃度は 100 倍以上となり、V36 がアラニンに、T54 がアラニンに、又は A156 がセリンに変異すると、テラプレビルの 50%阻害濃度は 7.83~34.2 倍となった。

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：テラプレビル

Telaprevir

○化学名：(1*S*,3*aR*,6*aS*)-2-((2*S*)-2-((2*S*)-2-Cyclohexyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]acetylamino)-3,3-dimethylbutanoyl)-*N*-[(3*S*)-1-cyclopropylamino-1,2-dioxohexan-3-yl]octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-1-carboxamide



C₃₆H₅₃N₇O₆:679.85

○性状：白色から微黄白色の粉末で、ジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトンに溶けにくく、1%ラウリル硫酸ナトリウム液、ポリエチレングリコール 400 又はプロピレングリコールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

○融点：約 246°C (分解)

○分配係数 (Log P) : 4.00 (pH 7, 1-オクタノール/水系)

【包装】

テラプレビル錠 250 mg 126 錠：(9 錠×7) × 2 袋

【主要文献】

- 社内資料：テラプレビルとアムロジピンベシル酸塩及びアトルバスタチンカルシウム水和物との相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルとリファンピシン及びエファピレンツとの相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルとミダゾラム及びジゴキシンとの相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルとケトコナゾール及びリトナビルとの相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルとゾルピデム酒石酸塩及びアルプラゾラムとの相互作用の検討
- Garg V et al : Hepatology.2011;54:20-27
- 社内資料：テラプレビルとメサドンとの相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルと経口避妊薬との相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルとエスシタロプラムとの相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルとロピナビル/リトナビル及びアタザナビル硫酸塩/リトナビルとの相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルとダルナビル/リトナビル及びホスアンプレナビルカルシウム水和物/リトナビルとの相互作用の検討
- 社内資料：テラプレビルとテノホビルジソプロキシマル酸塩との相互作用の検討
- 社内資料：健康成人におけるテラプレビルの第 I 相臨床試験
- 社内資料：健康成人におけるテラプレビルの薬物動態に対する食後服薬時間の影響試験
- 社内資料：C 型慢性肝炎患者におけるテラプレビル、ペグインターフェロン アルファ-2b, リバビリン併用時の薬物動態試験
- 社内資料：健康成人におけるテラプレビルの薬物動態への食事の影響試験

- 17) 社内資料：マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿におけるテラプレビルの *in vitro* 蛋白結合試験
- 18) 社内資料：健康成人におけるテラプレビルのマスバランス試験
- 19) 社内資料：肝マイクロソーム及び S9 画分を用いたテラプレビルの *in vitro* 代謝試験
- 20) 社内資料：軽度肝機能障害患者におけるテラプレビルの薬物動態試験
- 21) 社内資料：中等度肝機能障害患者におけるテラプレビルの薬物動態試験
- 22) 社内資料：高度腎機能障害患者におけるテラプレビルの薬物動態試験
- 23) 社内資料：テラプレビルとエソメプラゾールとの相互作用の検討
- 24) 社内資料：QTc 間隔への影響試験
- 25) 社内資料：初回治療例を対象とした検証的試験
- 26) 社内資料：前治療後再燃例を対象とした臨床試験
- 27) 社内資料：前治療無効例を対象とした臨床試験
- 28) McHutchison JG et al : N Engl J Med. 2009;360:1827-1838
- 29) Hézode C et al : N Engl J Med. 2009; 360:1839-1850
- 30) McHutchison JG et al : N Engl J Med. 2010;362:1292-1303
- 31) 社内資料：前治療後再燃例，前治療無効例を対象とした海外第 II 相臨床試験
- 32) Jacobson IM et al : N Engl J Med. 2011;364:2405-2416
- 33) Zeuzem S et al : N Engl J Med. 2011;364:2417-2428
- 34) Perni RB, et al : Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:899-909.
- 35) Kamiya N, et al. J Gen Virol. 2010;91:1668-1677.

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社

(以下，記載省略)

(新聞発表用)

1	販 売 名	イラリス皮下注用 150mg
2	一 般 名	カナキヌマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 180 mg を含有する凍結乾燥注射剤
5	用法・用量	通常、体重40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として1 回2 mg/kg を、体重40 kg を超える患者には1 回150 mg を8 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果 (皮疹及び炎症症状の寛解) がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重40 kg 以下の患者では8mg/kg、体重40 kg を超える患者では600 mg とする。 最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4 週間まで短縮できる。 なお、症状に応じて1 回投与量の増減を検討すること。
6	効能・効果	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患
7	備 考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 ・「添付文書 (案)」を別紙として添付 本剤は、ヒト IL-1 β に親和性を有し、IL-1 β に結合してその受容体との結合を阻害することにより、IL-1 β の生物活性を中和する作用を有する。

[2011年9月作成 (新様式第1版)]

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------

貯法:

遮光し、凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

ヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体
 生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

イラリス®皮下注用 150 mg

Ilaris® for s.c. injection 150mg
 カナキヌマブ (遺伝子組換え) 凍結乾燥注射剤

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2009年6月



【警告】

1. 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用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注意を与えること。
2. 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。
3. 本剤及びクリオピリン関連周期性症候群について十分な知識をもつ医師が使用すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な感染症の患者 [感染症が悪化するおそれがある。]
2. 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

イラリス皮下注用150mgは、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、日局注射用水1.0 mLで用時溶解して用いる。

有効成分・含量 (1バイアル中)	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 180.0 mg ^(注1) 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 1.0mL で溶解したとき、容量 1.2mL、濃度 150mg/mL となる。	
添加物 (1バイアル中)	精製白糖	110.8 mg
	L-ヒスチジン	3.361mg
	L-ヒスチジン塩酸塩 ポリソルベート80	2.008 mg 0.720 mg
性状	白色の塊又は粉末で、溶解後は無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液	
pH	6.2～6.8 (溶解後)	
浸透圧	390～490mOsm/kg (溶解後)	

本剤の有効成分であるカナキヌマブ (遺伝子組換え) は、マウスハイブリドーマ細胞 Sp2/0-Ag14 から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時の培地成分として、ヒト血清アルブミン (採血国:

®登録商標

オランダ、採血方法: 献血) 及びヒト血清トランスフェリン (採血国: 米国、採血方法: 非献血) 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150mg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。

【効能又は効果】

以下のクリオピリン関連周期性症候群

- ・家族性寒冷自己炎症症候群
- ・マックル・ウェルズ症候群
- ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患

【用法及び用量】

通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として1回 2 mg/kg を、体重 40kg を超える患者には1回 150mg を8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果 (皮疹及び炎症症状の寛解) がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重 40kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40kg を超える患者では 600mg とする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

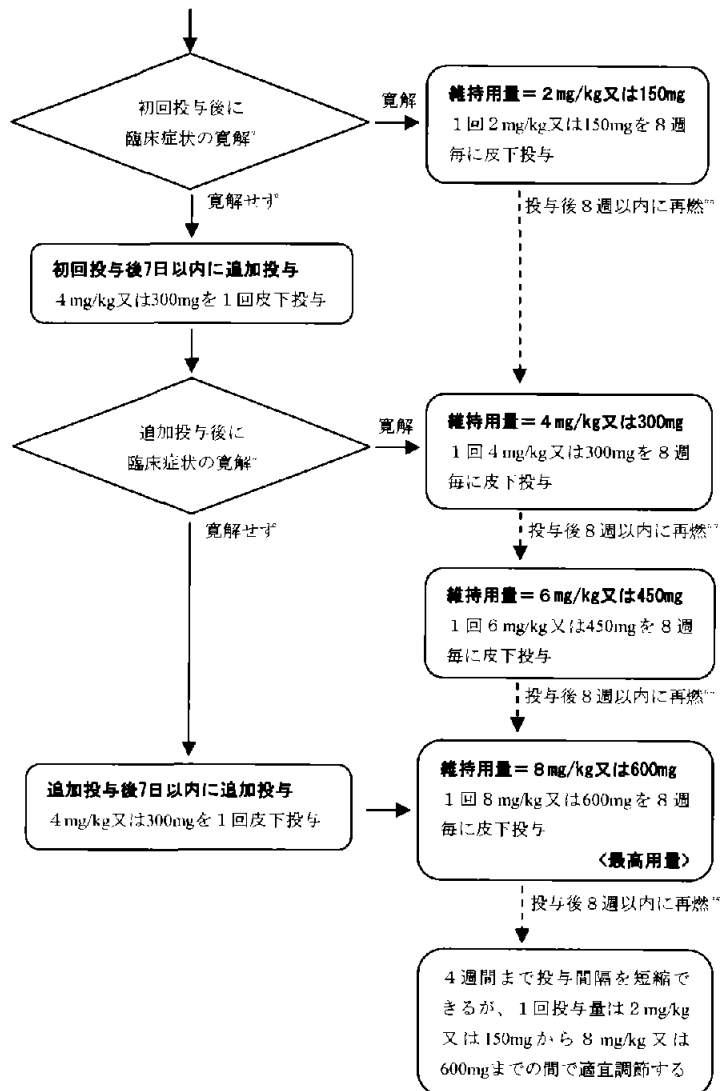
- (1) 本剤1バイアルを日局注射用水 1.0 mL に溶解した場合、溶液 1.0 mL がカナキヌマブ (遺伝子組換え) の投与量 150 mg に相当する。(「8. 適用上の注意」の項参照)
- (2) 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。投与は1回 2 mg/kg 又は 150mg の低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、投与量の増量を行うこと。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法

初回投与

2 mg/kg 又は 150mg を 1 回皮下投与





※：国内臨床試験における寛解の基準（以下の1～3をすべて満たす場合）

臨床的寛解

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価¹⁾²⁾が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価³⁾⁴⁾が軽微以下

血清学的寛解

3. CRPが10 mg/L（-1 mg/dL）未満又はSAAが10 mg/L（-10 µg/mL）未満

※※：国内臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）

臨床的再燃

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価¹⁾²⁾が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価¹⁾²⁾が軽微かつ皮膚疾患の評価³⁾⁴⁾が軽度以上

血清学的再燃

2. CRPが30 mg/L（-3 mg/dL）超又はSAAが30 mg/L（-30 µg/mL）超

注2）評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (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〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- (3) 再発性感染症の既往歴のある患者〔感染症が再発するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 国内及び海外臨床試験において、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロンγ応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
 - 1) 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
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロンγ応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 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、患者に対し、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説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。
- (4) 国内及び海外臨床試験において、アナフィラキシー様症状又はアナフィラキシーショックは報告されていないが、本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、重篤な過敏症反応のリスクを除外することはできない。本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗IL-1製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- (6) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (7) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時において、培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス（HCV）

に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-2及びHIV-1）混入の可能性は極めて低い。また、ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

3. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

代謝酵素チトクローム P450（CYP450）の発現は、IL-1β等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤のIL-1β阻害作用により、CYP450の発現が増加する可能性がある。CYP450により代謝され、治療域が狭い薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

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TNF製剤	重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがある。また、他の抗IL-1製剤と抗TNF製剤との併用により、重篤な感染症の発現頻度増加が認められているため、本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

4. 副作用

クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308試験）において、19例中12例（63.2%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例（15.8%）、口内炎2例（10.5%）等であった。

クリオピリン関連周期性症候群患者の海外臨床試験（A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合解析）において、169例中68例（40.2%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛7例（4.1%）、体重増加7例（4.1%）、回転性めまい6例（3.6%）、気管支炎5例（3.0%）等であった。

（承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」については、クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験及び海外臨床試験で認められた副作用を、各々の発現頻度に基づき記載した。国内臨床試験及び海

外臨床試験いずれにおいても認められた副作用については、発現頻度の高い試験の結果に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

重篤な感染症^{注3)}（10.5%）：敗血症等の重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
感染症	鼻咽頭炎 ^{注3)} 、上気道感染 ^{注3)}	尿路感染、気管支炎、ウイルス感染
神経系	—	回転性めまい、頭痛
過敏症	—	過敏症反応
皮膚	注射部位反応 ^{注3)}	—
消化器	口内炎 ^{注3)}	下痢
肝臓	—	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇
その他	—	体重増加

注3) 国内臨床試験においても認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マーマセツト）で胎児への移行が認められている。〕
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（マウス）でマウス抗マウスIL-1β抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(2) 調製前の準備

巻末の投与容量一覧表を参考に、必要数のバイアル、日局注射用水注入用注射筒（1 mL）、投与用注射筒（必要容量を正確に採取できる注射筒）及び注射針（21ゲージ及び27ゲージ）を用意すること。

(3) 調製方法

- 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。
- バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
- 21ゲージの注射針を装着した1 mLの注射筒を用いて、本剤1バイアルに日局注射用水1.0 mLをゆっくりと注入して溶解する（容量は1.2 mLとなる）。

- 4) 約 45° の角度でバイアルを約 1 分間ゆっくりと回転させた後、5 分間静置する。
- 5) バイアルをゆっくりと 10 回上下反転させる。可能であれば、指でゴム栓に触れないようにする。このときバイアルを振らないこと。
- 6) 室温で約 15 分間静置する。
- 7) バイアルの側面を軽く叩き、ゴム栓に付着している液体を下に移動させる。この溶液には肉眼で確認できる粒子はほとんど含まれておらず、澄明又は混濁している。
- 8) 溶解後 60 分以内に使用しない場合は、冷蔵庫内 (2 ~ 8 °C) で保管し、24 時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与時

- 1) 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 2) **本剤 1 バイアルを日局注射用水 1.0mL に溶解した場合、溶液 1.0mL がカナキマブ (遺伝子組換え) の投与量 150mg に相当する。**投与量に応じて必要な容量を、21 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取する。このとき、必要容量を正確に採取できる注射筒を用いること。
- 3) 採取後、27 ゲージの注射針を用いて皮下投与する。
- 4) 癒痕組織への投与を避けること。
- 5) 1 回につき 1.0mL を超えて投与する場合には、1 箇所あたり 1.0mL を超えないように部位を分けて投与すること。

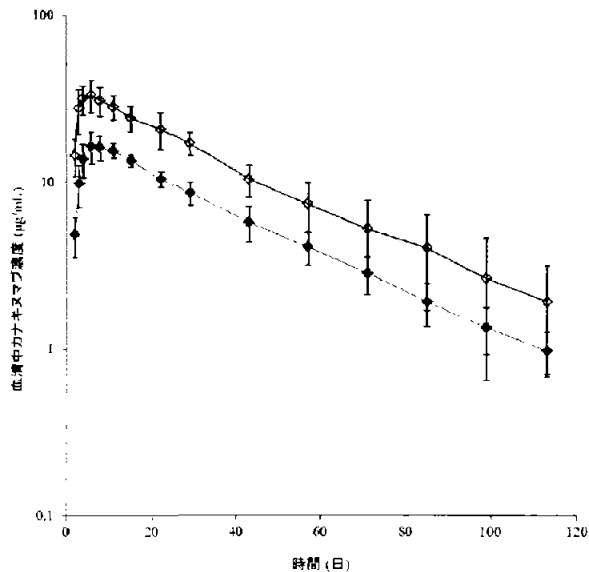
9. その他の注意

- (1) 国内及び海外臨床試験において、白血球、好中球及び血小板の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。
- (2) 海外臨床試験において、トランスアミナーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

【薬物動態】

1. 日本人における成績

日本人健康成人男子にカナキマブ (遺伝子組換え) 150mg又は300mgを皮下投与したとき、血清中カナキマブ濃度は投与後 5 日目に最高となり、消失半減期は約 26 日であった。¹⁾



◆ : 150mg、◇ : 300mg (平均値±標準偏差)

日本人健康成人男子にカナキマブ (遺伝子組換え) 150mg 又は 300mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (n=6)

日本人健康成人男子にカナキマブ (遺伝子組換え) 150mg 又は 300mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ (n=6)

	150mg	300mg
Cmax (µg/mL)	16.9 ± 2.62	34.1 ± 6.09
Tmax (day)	5 [5~10]	5 [2~5]
AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	663 ± 79.6	1,300 ± 275
T _{1/2} (day)	26.3 ± 2.02	26.9 ± 8.23
CL/F (L/day)	0.229 ± 0.0319	0.238 ± 0.0421
Vz/F (L)	8.70 ± 1.34	8.92 ± 1.64

平均値±標準偏差、Tmaxに関しては中央値 [最小~最大]

日本人健康成人男子にカナキマブ (遺伝子組換え) を静脈内投与したときのクリアランス (CL) は 0.160 ~ 0.174L/day、定常状態における分布容積 (Vss) は 5.44 ~ 5.77L であった。カナキマブ (遺伝子組換え) 150mg ~ 300mg の皮下投与時又は 0.30 ~ 10.0mg/kg の静脈内投与時、AUC 及び Cmax は用量に比例して増加した。¹⁾ (本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

母集団薬物動態-薬力学解析よりベイズ推定した D2308 試験の日本人クリオピリン関連周期性症候群患者 (平均体重 : 28.8kg) の CL 及び Vss の平均値±標準偏差は 0.0925 ± 0.049L/day 及び 2.48 ± 1.20L であった。

2. 外国人における成績

外国人成人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキマブ (遺伝子組換え) 150mg を皮下投与したとき、血清中カナキマブ濃度は投与後約 7 日目に最高となり、消失半減期は約 26 日であった。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 67% であった。4 ~ 17 歳の外国人小児クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキマブ (遺伝子組換え) 2 mg/kg 又は 150mg を皮下投与したとき、血清中カナキマブ濃度は投与後 2 ~ 7 日目に最

高となり、薬物動態パラメータの値は成人で認められている値と同程度であった。²⁾

母集団薬物動態-薬力学解析の結果、カナキヌマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験（D2308 試験）

クリオピリン関連周期性症候群（マックル・ウェルズ症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患）患者 19 例（2～15 歳の小児患者 11 例を含む）を対象に体重 40kg 以下の患者には本剤 1 回 2 mg/kg、体重 40kg を超える患者には本剤 1 回 150mg を皮下投与し、完全寛解[#]が得られない場合又は投与後 8 週以内に再燃^{##}がみられた場合は本剤 1 回 2 mg/kg 又は 150mg ずつ増量して投与した。ただし、1 回最高用量は本剤 8 mg/kg 又は 600mg とした。その結果、投与 24 週以内及び投与 48 週以内に完全寛解した患者の割合はそれぞれ 94.7%（18/19 例）及び 100%（19/19 例）、完全寛解した患者のうち投与 24 週後及び投与 48 週後の時点で再燃がみられなかった患者の割合はそれぞれ 77.8%（14/18 例）及び 84.2%（16/19 例）であった。また、初回投与後 14 日以内に炎症マーカーである CRP 及び血清アミロイド A 蛋白（SAA）の低下がみられた。³⁾

#、##：＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照

2. 海外臨床試験

(1) クリオピリン関連周期性症候群（A2102 試験）

NALP3（NLRP3）変異を有するクリオピリン関連周期性症候群患者 34 例（4～17 歳の小児 7 例を含む）を対象に、初回投与時及び再燃時に成人には本剤 1 回 150mg、小児には本剤 1 回 2 mg/kg を皮下投与した。その結果、成人では初回投与後 2～9 日以内に 96.6%（28/29 例）、小児では初回投与後 2～8 日以内に 5 例全例で完全寛解した。また、初回投与後 1 週間以内に CRP 及び SAA の低下がみられた。²⁾

(2) クリオピリン関連周期性症候群（D2306 試験）

本剤による治療未経験のクリオピリン関連周期性症候群患者 109 例（うち 3～17 歳の小児 38 例）及び A2102 及び D2304 試験からの移行例 57 例（うち 3～17 歳の小児 9 例）、計 166 例を対象に実施した。治療未経験例には初回用量として体重 40kg 以下の患者には本剤 1 回 2 mg/kg、体重 40kg を超える患者には本剤 1 回 150mg を 8 週毎に皮下投与し、再燃がみられた場合には 1 回最高用量として本剤 8 mg/kg 又は 600mg まで漸増し、6 ヶ月～最長 2 年間投与した。その結果、試験全体では投与終了時まで再燃が一度もみられなかった患者の割合は 76.5%（127/166 例）であった。また、治療未経験例では 78.0%（85/109 例）の患者が初回投与後 21 日以内に完全寛解した。⁴⁾

(3) マックル・ウェルズ症候群（D2304 試験）

マックル・ウェルズ症候群患者 35 例を対象とし、全例に初回用量として体重 15～40kg の患者には本剤 1 回 2 mg/kg、体重 40kg を超える患者には本剤 1 回 150mg を皮下投与した。この初回投与で完全寛解し

た患者に対して、8 週後以降は体重 15～40kg の患者には本剤 1 回 2 mg/kg 又はプラセボ、体重 40kg を超える患者には本剤 1 回 150mg 又はプラセボを 8 週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大 24 週間）、再燃後又は 24 週経過後は全例に体重 15～40kg の患者には本剤 1 回 2 mg/kg、体重 40kg を超える患者には本剤 1 回 150mg を 8 週毎に投与した。その結果、初回投与後 8 週以内に 97.1%（34/35 例）の患者が完全寛解した。二重盲検期の 24 週以内に本剤投与群全例（15 例）で再燃がみられなかったのに対し、プラセボ投与群では 81.3%（13/16 例）で再燃がみられた。24 週後以降も投与を継続した 31 例中、再燃がみられたのは 1 例であった。また、初回投与後 8 日以内に CRP 及び SAA の低下がみられた。⁵⁾

【薬効薬理】

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒト IL-1β 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。ヒト IL-1β に結合し、IL-1β が受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和する。

1. IL-1β 阻害作用

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒト IL-1β に結合（解離定数：約 40pM）し、ヒト IL-1β とヒト IL-1 受容体との結合を阻害した。^{6,7)}

2. *in vitro* における薬理活性

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒト IL-1β によるヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 産生及びヒト黒色腫細胞における IL-8 のプロモーター活性を抑制した。^{8,9)}

3. *in vivo* における薬理活性

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒト IL-1β 誘発マウス関節炎の腫脹を単回腹腔内投与で抑制した。¹⁰⁾また、ヒト IL-1β で誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を単回腹腔内投与で抑制した。¹¹⁾更に、ヒト IL-1β により誘発されるラットの発熱を単回静脈内投与で抑制した。¹²⁾

4. その他の作用

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、*in vitro* でヒト混合リンパ球反応における T 細胞増殖を阻害しなかった。¹³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カナキヌマブ（遺伝子組換え）

Canakinumab (Genetical Recombination)

分子量：約 148,000

本質：ヒト IL-1β に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、マウスハイブリドーマ細胞 Sp2/0-Ag14 により産生される 448 個のアミノ酸残基からなる重鎖（C₂₁₉₆H₃₃₈₇N₅₈₇O₆₆₉S₁₆；分子量：49,227.96）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（C₁₀₃₀H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₆S₅；分子量：23,353.65）2 分子で構成される糖蛋白質

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感

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十分に検討すること。

【包装】

イラリス皮下注用 150mg 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人健康成人男子を対象とした単回投与試験 (A1101)
- 2) 社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第 I/IIa 相試験 (A2102)
- 3) Imagawa, T. et al. : Clin. Exp. Rheumatol. (投稿中)
- 4) Kummerle-Deschner, J. B. et al. : Ann. Rheum. Dis. 2011 August (Epub ahead of print)
- 5) Lachmann, H. J. et al. : New Engl. J. Med. 360(23), 2416, 2009
- 6) 社内資料：ヒト IL-1 β に対する結合親和性
- 7) 社内資料：IL-1 β の受容体との結合に対する阻害作用
- 8) 社内資料：IL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 産生に対する抑制作用
- 9) 社内資料：ヒト黒色腫細胞における IL-8 のプロモーター活性に対する抑制作用
- 10) 社内資料：ヒト IL-1 β によるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用
- 11) 社内資料：ヒト IL-1 β によるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用
- 12) 社内資料：ヒト IL-1 β によるラット発熱に対する抑制作用
- 13) 社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用

【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
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

<参考>

イラリス®皮下注用 150 mg 投与容量一覧表

体重40kg以下の患者に対する投与容量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル=1回 2 mg/kg (体重 40kg 以下の患者)
1回 150mg (体重 40kg を超える患者)

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与容量	投与濃度※
8 kg	16mg	0.11mL	150mg/mL
10kg	20mg	0.13mL	
12kg	24mg	0.16mL	
14kg	28mg	0.19mL	
16kg	32mg	0.21mL	
18kg	36mg	0.24mL	
20kg	40mg	0.27mL	
22kg	44mg	0.29mL	
24kg	48mg	0.32mL	
26kg	52mg	0.35mL	
28kg	56mg	0.37mL	
30kg	60mg	0.40mL	
32kg	64mg	0.43mL	
34kg	68mg	0.45mL	
36kg	72mg	0.48mL	
38kg	76mg	0.51mL	
40kg	80mg	0.53mL	
> 40kg	150mg	1.0mL	

用量レベル=1回 6 mg/kg (体重 40kg 以下の患者)
1回 450mg (体重 40kg を超える患者)

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与容量	投与濃度※
8 kg	48mg	0.32mL	150mg/mL
10kg	60mg	0.40mL	
12kg	72mg	0.48mL	
14kg	84mg	0.56mL	
16kg	96mg	0.64mL	
18kg	108mg	0.72mL	
20kg	120mg	0.80mL	
22kg	132mg	0.88mL	
24kg	144mg	0.96mL	
26kg	156mg	1.04mL	
28kg	168mg	1.12mL	
30kg	180mg	1.20mL	
32kg	192mg	1.28mL	
34kg	204mg	1.36mL	
36kg	216mg	1.44mL	
38kg	228mg	1.52mL	
40kg	240mg	1.60mL	
> 40kg	450mg	3.0mL	

用量レベル=1回 4 mg/kg (体重 40kg 以下の患者)
1回 300mg (体重 40kg を超える患者)

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与容量	投与濃度※
8 kg	32mg	0.21mL	150mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
> 40kg	300mg	2.0mL	

<最高用量>

用量レベル=1回 8 mg/kg (体重 40kg 以下の患者)
1回 600mg (体重 40kg を超える患者)

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与容量	投与濃度※
8 kg	64mg	0.43mL	150mg/mL
10kg	80mg	0.53mL	
12kg	96mg	0.64mL	
14kg	112mg	0.75mL	
16kg	128mg	0.85mL	
18kg	144mg	0.96mL	
20kg	160mg	1.07mL	
22kg	176mg	1.17mL	
24kg	192mg	1.28mL	
26kg	208mg	1.39mL	
28kg	224mg	1.49mL	
30kg	240mg	1.60mL	
32kg	256mg	1.71mL	
34kg	272mg	1.81mL	
36kg	288mg	1.92mL	
38kg	304mg	2.03mL	
40kg	320mg	2.13mL	
> 40kg	600mg	4.0mL	

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mg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。本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLで溶解したとき、容量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	カフェインクエン酸塩	<p>早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)</p> <p>※在胎期間37週以前に出生した児が発症する症状であり、低酸素症や徐脈により脳や諸臓器が障害された結果、発達予後に重大な影響を及ぼす。治療が遅れた場合は死に至る場合もある。</p> <p>本剤の投与対象患者は最大でも26000人程度と推定される。</p> <p>薬物療法として海外ではカフェインクエン酸塩が第一選択薬とされている一方、本邦ではアミノフィリン及びテオフィリンが第一選択薬とされている。しかしながら、アミノフィリン及びテオフィリンは血中濃度安全域が狭く、個体内変動も大きいことから、薬物血中モニタリング(TDM)が必須とされている。一方カフェインクエン酸塩は個体内変動が少なく安定していること、血中濃度安全域が広いこと等から、新生児に使用する上ではメリットが大きい薬剤と考えられる。</p> <p>2011年5月現在、海外では米国、EUを含む37カ国以上で承認されている。国内では年内に第Ⅲ相臨床試験開始予定。</p>	ノーベルファーマ株式会社
2	ruxolitinib	<p>骨髄線維症</p> <p>※骨髄線維症は、骨髄の広範な線維化とそれに伴う髄外造血を特徴とする造血器腫瘍であり、血液異常、肝脾腫等があらわれる根治困難な予後不良の疾患である。厚生労働省科学研究費補助金による1999年から2004年にかけてのアンケート調査の結果などから有病者数は約1,500人と推定される。</p> <p>国内で「骨髄線維症」を効能・効果として承認されている薬剤は、貧血に対する対症療法として使用されるテストステロンエナント酸エステル製剤のみであり、治癒が期待できる治療法は、同種造血幹細胞移植のみと治療の選択肢は限られている。本剤については、海外臨床試験で、脾腫の縮小(投与開始後4週時点での脾臓径が50%以上縮小した患者割合37.7%(52/138例))の効果が示唆されており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本邦を含むアジア地域での国際共同第Ⅱ相試験が、2011年第3四半期から開始される予定であり、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	ノバルティス ファーマ株式会社

3	オファツムマブ(遺伝子組換え)	<p>慢性リンパ性白血病</p> <p>※慢性リンパ性白血病(以下、CLL)は、成熟した小型リンパ球が末梢血、骨髄、リンパ節などで蓄積する悪性腫瘍であり、溶血性貧血、低ガンマグロブリン血症などを合併する重篤な疾患である。平成20年人口動態統計・患者調査より、本邦における患者数は患者数は約2,000人と推計されている。</p> <p>本邦では、フルダラビンやシクロホスファミド等がCLLに対する適応症を取得しているものの、延命効果が検証された治療薬はない。本剤については、海外臨床試験で、フルダラビンに抵抗性かつAlemtuzumab 不適応のCLL患者において、奏効率51%、奏効期間中央値5.6ヵ月という成績が得られており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は、欧米で既に承認されている。国内においては、再発又は難治性のCLL患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験が実施されるとともに、未治療のCLL患者を対象とした第Ⅰ相試験が計画中であり、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社</p>
4	テトラベナジン	<p>ハンチントン病に伴う舞踏運動</p> <p>※一般的に30～50歳に発症し、多くの症例で運動障害とともに、舞踏運動を中心とする不随意運動及び精神症状が認められる。症状が進行すると、歩行不能、嚥下困難及び認知症の重篤化が生じ、さらに進行すると、人格障害や認知障害が認められるようになる。ハンチントン病の予後は極めて不良であり、病後の平均生存期間は15～20年と報告されている。</p> <p>本剤の国内投与対象患者は800人程度と推定される。</p> <p>テトラベナジンが正式に承認されている国(米国及び欧州等)では本剤が第一選択薬となっている。国内では、ハンチントン病を適応とする治療薬はなく、抗精神病薬、抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン系薬剤等が対症療法として適応外で使用されている。</p> <p>テトラベナジンは、中枢神経系に特異的なモノアミン溜濁薬であり、米国及び欧州等では既に承認されている。本邦においては、2011年2月から、ハンチントン病患者を対象とする第Ⅲ相試験及び長期投与試験を実施中である。</p>	<p>アルフレッサ ファーマ株式会社</p>

5	リオシグアト	<p>慢性血栓塞栓性肺高血圧症</p> <p>※慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は、慢性的に肺動脈に存在する器質化した血栓により肺動脈内腔が狭窄・閉塞した結果、肺血管抵抗が増加し、息切れ等の臨床症状が現れる疾患である。本邦における平均肺動脈圧が50 mmHgを超えるCTEPH患者の推定平均生存年数は診断後6.8年との報告があり、特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されている。</p> <p>平成21年度末時点におけるCTEPHの特定疾患医療受給者証所持者数は1,105人（男性288人、女性817人）であった。</p> <p>CTEPHの治療では、手術や適応外の薬物療法が行われているが、有用性についての評価は定まっていない。なお、当該適応を有する薬剤は国内外に存在しない。本剤は新規の作用機序を持ち、新たな治療の提供を可能にするものとして期待される。</p> <p>海外の後期第Ⅱ相試験において、有効性の指標（6分間歩行距離）は有意に改善し、その他の有効性に関する指標（平均肺動脈圧及び肺血管抵抗）も本剤投与前より改善していた。主な有害事象は消化不良、頭痛、過度降圧、末梢浮腫及び頻脈であった。</p> <p>2011年6月現在、本剤が承認された国又は地域はなく、日本を含めた国際共同試験（第Ⅲ相試験）が実施中である。</p>	バイエル薬品株式会社
6	ヘミン	<p>急性ポルフィリン症の発作</p> <p>※急性ポルフィリン症は、酵素の遺伝子異常によるヘム合成経路中間生成物の体内への蓄積を病因とする先天性の代謝異常症である。臨床症状として、腹部症状、中枢神経系症状、末梢神経症状等が認められ、適切な治療を施さずにおくと死亡にいたる可能性もある重大な疾患である。</p> <p>1920～2002年の間に報告された国内における急性ポルフィリン症患者数は患者数は330人とされている。</p> <p>国内では適応外でブドウ糖の大量投与が行われているが、重度の発作に対してはほとんど有効性が示されていない。また、麻薬性鎮痛剤等の投与も行われているが、疼痛緩和を目的とした対症療法である。ヘム製剤については、海外の臨床試験において、重度の発作が投与後数日以内に消失しており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は、海外29カ国で承認されており、国内第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験を実施している。</p>	シミック株式会社

7	BIBF 1120	<p>特発性肺線維症</p> <p>※原因は明らかではないが、様々な刺激により線維化病変が形成され、肺の硬化により機能障害が引き起こされることが明らかとなっている。予後は極めて悪く、5年生存率は50%以下である。</p> <p>本剤の国内投与対象患者は15000人程度と推定される。</p> <p>一般的にはステロイドと免疫抑制薬の併用療法が行われているが、十分な臨床的エビデンスは得られておらず、近年発行された国際ガイドラインでは、使用すべきでないとされている。また、2008年に抗線維化薬であるピルフェニドンが上市されたが、同国際ガイドラインでは、光線過敏症や食欲不振等の副作用の発現から、対象となる患者が限られている。従って、現時点での特発性肺線維症に対する有効な治療法は限られている。</p> <p>本剤は分子チロシンキナーゼ阻害薬であり、細胞増殖因子の抑制に選択的に作用し、線維化を抑制すると考えられている。海外において、特発性肺線維症患者を対象とした本剤の第Ⅱ相試験が実施され、努力肺活量の減少を抑制することが示唆されている。本邦では日本人特発性肺線維症患者を対象とした安全性及び薬物動態検討試験が終了し、現在は本剤の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相国際共同試験が実施中である。</p>	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
---	-----------	---	---------------------

(報道発表用)

1	販売名	テリボン皮下注用 56.5 µg
2	一般名	テリパラチド酢酸塩
3	申請者名	旭化成ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中、テリパラチド酢酸塩を 67.9 µg (テリパラチドとして 63.3 µg ^{注)}) 含有。 注) 本剤 1 バイアルに日局生理食塩液 1 mL を加え溶解した薬液をシリンジで投与する場合、投与される薬液はテリパラチド 56.5 µg を含む。
5	用法・用量	通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 µg を 1 週間に 1 回皮下注射する。なお、本剤の投与は 72 週間までとすること。
6	効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
7	備考	本剤は、副甲状腺ホルモン製剤であり、1 週間に 1 回の投与で骨形成促進作用を示し、骨折抑制効果を発揮する。 添付文書 (案) を別紙として添付する。

処方せん医薬品
注意—医師等の処方せん
により使用すること

骨粗鬆症治療剤

テリボン®皮下注用56.5 μ gTeribone® Inj. 56.5 μ g

(注射用テリバラチド酢酸塩)

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

貯法：遮光・室温保存
使用期限：外箱等に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者
〔「10. その他の注意」の項参照〕
 - 骨ペーজেット病
 - 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
 - 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者〔「7. 小児等への投与」の項参照〕
 - 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症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〕〕
- 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕
- 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等）〔症状を悪化させるおそれがある〕
- 本剤の成分又は他のテリバラチド製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	テリボン皮下注用56.5 μ g
成分・含量 (1バイアル中)	テリバラチド酢酸塩67.9 μ g (テリバラチドとして63.3 μ g ⁽¹⁾)
添加物 (1バイアル中)	精製白糖11.2mg、 塩化ナトリウム0.56mg
剤形	注射剤
pH	5.0～7.0 ⁽²⁾
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1
性状	白色の固体又は粉末

注1) 本剤1バイアルに日局生理食塩液1 mLを加え溶解した薬液をシリンジで投与する場合、投与される薬液はテリバラチドとして56.5 μ gを含む。

注2) 本剤1バイアルに日局生理食塩液1 mLを加え溶解した場合

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頭部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
- 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には、テリバラチドとして56.5 μ gを1週間に1回皮下注射する。

なお、本剤の投与は72週間までとすること。

【注射液の調製法】

- バイアルを日局生理食塩液1 mLに用時溶解して用いる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性及び有効性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。〔「10. その他の注意」及び「臨床成績」の項参照〕
- 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が72週間を超えないこと。また、72週間の投与終了後、再度72週間の投与を繰り返さないこと。
- 他のテリバラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、他のテリバラチド製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。〔「10. その他の注意」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）

- 低血圧の患者〔一過性の血圧低下があらわれることがある。〕
- 腎障害のある患者〔臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリバラチドの消失に遅延が認められている。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- 重篤な心疾患のある患者〔使用経験がない。〕
- 重篤な肝機能障害を有する患者〔使用経験がない。〕
- 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 一過性の血圧低下（投与直後から数時間後にかけて）があらわれることがあるので、投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になるように患者に指導すること。
- 一過性の血圧低下に基づくめまい、立ちくらみ等があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

(3)本剤の薬理作用により、投与約4から6時間後を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。本剤投与中に血清カルシウム値上昇が疑われる症状（便秘、悪心、嘔吐、腹痛、食欲減退等）が本剤投与翌日以降も継続して認められた場合には、血清カルシウム値の測定を行い、持続性高カルシウム血症と判断された場合には、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリス剤の作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意をすること。〔13.相互作用〕の項参照]

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

(5)腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。

(6)閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

第Ⅲ相骨折試験における安全性評価対象290例中127例（43.8%）に副作用が認められた。その主なものは、悪心54例（18.6%）、嘔吐25例（8.6%）、頭痛22例（7.6%）、倦怠感18例（6.2%）、腹部不快感12例（4.1%）、めまい12例（4.1%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（0.3%） ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、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)その他の副作用

分類	頻度	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器 ^{注2)}	悪心、嘔吐	腹部不快感、食欲減退、胃炎、消化不良、腹痛、下痢、逆流性食道炎、口渇、便秘、胃潰瘍、腹部膨満、流涎過多、裂孔ヘルニア	おくび、口腔内不快感	

分類	頻度	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	頭痛		めまい、不眠症、意識消失、傾眠、感覚鈍麻（四肢、顔、口のしびれ感等）、振戦、頭部不快感	記憶障害、耳鳴、灼熱感
腎臓			BUN上昇、腎機能障害、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加	慢性腎炎
循環器			血圧上昇、動悸、血圧低下、上室性頻脈、心室性期外収縮	狭心痛、徐脈、心電図異常、潮紅
過敏症 ^{注3)}			発疹、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎	そう痒症
肝臓			ALP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	肝機能障害
血液			好酸球増加、好中球減少、貧血、リンパ球増加	血小板減少、好塩基球増加、好酸球減少、好中球増加、赤血球減少、単球減少、白血球減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少
呼吸器			息詰まり感、咳嗽、喘息、鼻漏、副鼻腔炎	
筋骨格			筋骨格硬直、肩の石灰化腱炎、背部痛	関節痛、筋緊張、筋力低下、四肢痛
投与部位			注射部位出血	注射部位紅斑、注射部位疼痛
その他	倦怠感		異常感（全身違和感、気分不良等）、発熱、胸部不快感、悪寒、胸痛、多汗症、浮腫、CK(CPK)上昇、熱感、血中リン減少、甲状腺腫、自己免疫性甲状腺炎、脱力感、リンパ節炎	あくび、アルブミン・グロブリン比減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カルシウム増加、血中クロール減少、甲中クロール増加、血中コレステロール増加、血中ナトリウム減少、血中ブドウ糖増加、結膜充血、胆石症、皮下結節、皮下出血、尿中ウロビリリン陽性、尿中ビリルビン増加

注1) 第Ⅲ相骨折試験以外の試験でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。

注2) このような副作用が認められた場合には、必要に応じ、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

注3) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。妊娠す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。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うように指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギを用いた静脈内投与による器管形成期投与試験において、胎児毒性（胎児死亡）が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発現のリスクが高いと考えられている。]

8. 過量投与

徴候・症状：血圧低下、脈拍数増加、血清カルシウム値上昇が発現する可能性がある。

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

9. 適用上の注意

溶解後は速やかに使用すること。

10. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性¹⁾、健康高齢女性²⁾あるいは骨粗鬆症患者³⁾に本剤56.5 μ gを単回皮下投与したとき、血漿中テリパラチド酢酸塩濃度は速やかにピークに達し、また消失も速やかであった（表参照）。

表 本剤を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{inf} (ng·min/mL)
健康成人男性 (n=9)	405.4 \pm 124.5	40 \pm 13	66.9 \pm 18.4	50.8 \pm 10.3
健康高齢女性 (n=6)	339.56 \pm 68.44	51.6 \pm 7.7	88.85 \pm 72.91	43.50 \pm 5.97
骨粗鬆症患者 (n=28)	495.92 \pm 143.22	36.4 \pm 12.5	60.66 \pm 23.29	57.49 \pm 15.11

(Mean \pm SD)

(2) 反復投与

骨粗鬆症患者に本剤56.5 μ gを1週間に1回、24週間反復皮下投与したとき、反復投与によってC_{max}及びAUC_{inf}は僅かに増加したものの、本剤の薬物動態は単回投与後と比較して大きな変化は認められなかった（図参照）³⁾。

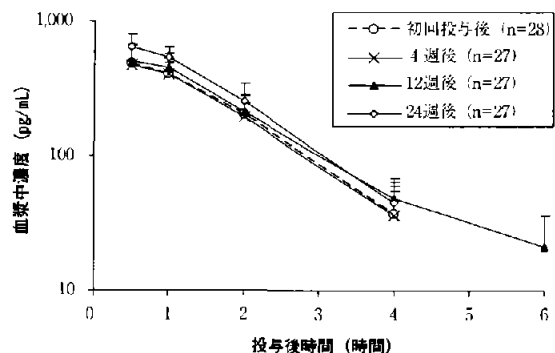


図 骨粗鬆症患者の反復投与時の血漿中テリパラチド酢酸塩濃度の推移

2. 生物学的利用率

30代健康成人男性5例に本剤14.1 μ g¹⁾を静脈内投与したときのAUC_{inf}¹⁾及び20代健康成人男性9例に本剤14.1 μ g²⁾を皮下投与したときのAUC_{inf}²⁾の比から求めた絶対的生物学的利用率はほぼ100%であった。

3. 分布

(1) 分布容積

30代健康成人男性5例に本剤14.1 μ gを静脈内投与¹⁾したときの分布容積は307 \pm 78mL/kg、60代健康成人男性5例に本剤14.1 μ gを静脈内投与²⁾したときの分布容積は426 \pm 190mL/kgであった¹⁾。

<参考>

ラットでの検討より、皮下投与されたテリパラチド酢酸塩（¹²⁵I 標識体）は肝臓及び腎臓に分布することが示唆された¹⁾。

(2) 血球移行性 (in vitro)

健康成人5例の血液サンプルを用いて、テリパラチド酢酸塩の血球への移行性を評価した結果、血球移行性は37.0%であった¹⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、テリパラチドとして56.5 μ gを1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は72週間までとすること。」である。

4. 代謝・排泄

健康高齢女性16例に本剤56.5 μ gを単回皮下投与したとき、24時間までに排泄された尿中にテリパラチド酢酸塩は検出されなかった²⁾。

<参考>

ラット組織を用いた検討より、肝臓あるいは腎臓に分布したテリパラチド酢酸塩（¹²⁵I 標識体）は速やかに低分子の分解物へと代謝されることが示唆された¹⁾。

5. 特殊な集団における薬物動態

(1) 腎機能障害者

腎機能障害者に本剤56.5 μ gを単回皮下投与したときC_{max}及びAUC_{inf}は腎機能の影響を大きく受けず、t_{1/2}は高度腎障害者で延長したが（表参照）、1週間に1回の投与間隔を考慮すれば血漿からの消失は十分に速やかであると考えられた（図参照）⁷⁾。したがって、腎機能の程度によって用法・用量を変更する必要はないと考えられた。なお、腎透析患者を対象とした試験は実施されていない。

表 本剤を腎機能障害者に皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{inf} (ng・min/mL)
正常～軽度 (n=8) (eGFR: 62.3-88.5)	361.73±103.41	50.6±26.5	90.64±29.54	56.54±9.59
中等度 (n=5) (eGFR: 35.0-58.5)	499.14±259.48	48.0±19.6	71.76±10.58	56.36±13.31
高度 (n=5) (eGFR: 16.7-28.5)	424.68±268.40	54.0±25.1	297.99±240.38	63.36±22.99

eGFRの単位: mL/min/1.73m²

(Mean±SD)

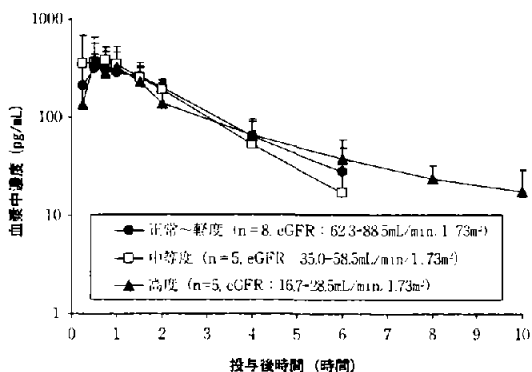


図 腎機能障害者の血漿中テリパラチド酢酸塩濃度の経時推移

(2)肝機能障害者

肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。

<参考>

肝機能障害モデルラットに本薬5.6μg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、正常ラットの値とほぼ同様であった⁸。

6. 薬物相互作用 (in vitro)

ヒト肝細胞を用いて検討した結果、テリパラチド酢酸塩はCYP1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4を阻害せず⁹、CYP1A2及び3A4を誘導しなかった¹⁰。

【臨床成績】

骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症を対象に実施した第Ⅲ相試験(二重盲検試験)のKaplan-Meier推定法に基づく新規椎体骨折発生率は下表のとおりであり、本剤は新規椎体骨折の発生を有意に抑制した¹¹。72週後の相対リスク減少率は78.6%であり、新規椎体骨折発生率の群間差は11.4%であった。

表 Kaplan-Meier推定法に基づく新規椎体骨折発生率

観察週	本剤 (n=261)	プラセボ (n=281)	logrank検定
24週後	2.6%	5.3%	p<0.0001
48週後	3.1%	10.4%	
72週後	3.1%	14.5%	

また、72週後の腰椎骨密度の平均変化率は、本剤群(107例) 6.7%、プラセボ群(130例) 0.3%であり、本剤群はプラセボ群に対して有意な骨密度増加効果を示した(t検定、p<0.0001)¹¹。

【薬効薬理】

1.作用機序

本薬はヒト副甲状腺ホルモンのN端側の1-34ペプチド断片である。本薬は前駆細胞の分化促進作用¹²等により骨芽細胞の数を増加させ、骨形成を促進する¹³。

2.薬理作用

(1)骨強度、骨密度及び骨構造に及ぼす影響

卵巣摘除サルに本薬1.1又は5.6μg/kgを週1回18ヵ月間反復投与した結果、対照と比較して腰椎及び大腿骨近位部の骨密度が増加した¹⁴。卵巣摘除ラットに本薬5.6又は28.2μg/kgを週3回12ヵ月間反復投与した結果、対照と比較して腰椎及び大腿骨近位部の骨密度が増加した¹⁵。また、卵巣摘除ラットでは、本薬5.6又は28.2μg/kgの投与により、腰椎及び大腿骨頸部の海綿骨の骨梁幅及び骨梁数が増加し、骨梁の連結性が改善すると共に、大腿骨骨幹部の皮質骨幅が増加し、腰椎及び大腿骨の骨強度が増加した¹⁵。

(2)骨代謝に及ぼす影響

卵巣摘除ラットに本薬28.2μg/kgを週3回4週間反復投与した結果、腰椎において骨芽細胞面及び骨量が増加したが、破骨細胞面及び骨吸収面に変化は認められなかった¹⁴。また、卵巣摘除ラットに卵巣摘除直後又は12ヵ月後から本薬5.6μg/kgを週3回4ヵ月間反復投与した結果、骨形成マーカーである血清オステオカルシンが持続的に増加したが、骨吸収マーカーである尿中CTXは増加しなかった^{16,17}。

【有効成分に関する理化学的見聞】

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

分子式: C₁₈₁H₂₈₁N₁₃O₃₅S₂・5C₁₁H₁₇COOH

分子量: 4417.97

構造式: H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH・5C₁₁H₁₇COOH

融点: 210℃ (分解)

性状: 本品は白色の粉末で、においはないか又は、わずかに酢酸臭があり、味はない。

本品は水又は酢酸(100)に極めて溶けやすい。本品の水溶液(1→1000)のpHは4.0~6.0である。

本品は吸湿性である。

【包装】

テリボン皮下注用56.5μg: 1バイアル



【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人男性での単回投与試験
- 2) 社内資料：健康高齢女性での臨床薬理試験(QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討)
- 3) 社内資料：骨粗鬆症患者での臨床薬理試験(24週間反復投与時の薬物動態の検討)
- 4) 社内資料：健康成人男性での単回静脈内投与試験
- 5) 社内資料：薬物動態試験<分布(ラット)>
- 6) 社内資料：薬物動態試験<血球移行性(in vitro)>
- 7) 社内資料：腎機能障害者での臨床薬理試験
- 8) 社内資料：薬物動態試験<肝機能障害モデルラットでの薬物動態試験>
- 9) 社内資料：薬物動態試験<酵素阻害(in vitro)>
- 10) 社内資料：薬物動態試験<酵素誘導(in vitro)>
- 11) 社内資料：骨折リスクの高い原発性骨粗鬆症に対するMN-10-Tの第Ⅲ相骨折試験
- 12) Isogai Y. et al. : J Bone Miner Res., 11, 1384(1996)
- 13) 社内資料：卵巣摘除ラットにおける骨形成促進作用
- 14) 社内資料：卵巣摘除カニクイザルを用いた18ヵ月間反復投与試験
- 15) 社内資料：卵巣摘除ラットを用いた12ヵ月間反復投与試験
- 16) 社内資料：卵巣摘除ラットにおける予防効果
- 17) 社内資料：卵巣摘除ラットにおける治療効果

【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。

旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部くすり相談窓口
〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
☎0120-114-936 (9:00～17:45/土日祝、休業日を除く)

(新聞発表用)

1	販売名	インフルエンザ HA ワクチン “化血研” TF インフルエンザ HA ワクチン “化血研” インフル “化血研” シリンジ
2	一般名	インフルエンザ HA ワクチン
3	申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	1 バイアルあたりインフルエンザウイルス (A 型・B 型) HA 画分を生物学的製剤基準に合致する量を含有する水性注射剤である。ただし、インフルエンザウイルス (A 型・B 型) HA 画分は、必要により A 型又は B 型単型の場合もある。
5	用法・用量	<u>6ヶ月以上3歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mLを皮下におよそ2~4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。</u> (下線部は今回変更)
6	効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。
7	備考	本剤は、インフルエンザウイルス (A 型・B 型) HA 画分を有効成分とするワクチンである。 取扱い区分：新用量医薬品 添付文書 (案) を別紙として添付

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
注意：医師等の処方せんにより使用する

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン“化血研”TF
Influenza HA Vaccine “KAKETSUKEN” TF

日本標準商品分類番号
876313

承認番号	21900AMX00942
薬価収載	適用外
販売開始	2007年11月

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

- 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
- (1) 明らかな発熱を呈している者
 - (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
 - (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
 - (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン（以下、HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

2. 組成

本剤は、1 mL中に次の成分を含有する。

成分		分量
※ 有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09株	各株のHA含量（相当値）は1株当たり30µg以上
	A/ビクトリア/210/2009 (H1N2)株	
	B/ブリスベン/60/2008株	
添加物	ホルマリン（ホルムアルデヒドとして）	0.01w/v%以下
	フェノキシエタノール	0.0045 mL
	塩化ナトリウム	8.1 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	2.5 mg
	リン酸二水素カリウム	0.4 mg

3. 製剤の性状

本剤は、インフルエンザウイルスのHAを含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

※※ 6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

- 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 - (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
 - (3) 過去にけいれんの既往のある者
 - (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 - ※(5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
 - (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- ※(1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
 - (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

※※ 6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例（36.8%）、3歳以上13歳未満では28例中18例（64.3%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例（18.4%）、注射部位腫脹5例（13.2%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例（39.3%）、注射部位疼痛9例（32.1%）、注射部位腫脹5例（17.9%）、注射部位熱感5例（17.9%）であった。²⁾

(1)重大な副反応

1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

3) ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

4) けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

6) 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

※7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

※※8) 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

※9) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

※10) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

※※11) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群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。

(2)その他の副反応

1) 過敏症（頻度不明）：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。

※※2) 全身症状（頻度不明）：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

3) 局所症状（頻度不明）：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

※4) 神経系障害（頻度不明）：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

※5) 眼障害（頻度不明）：ぶどう膜炎があらわれることがある。

※※小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
〈6ヶ月以上3歳未満：0.25mL〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

〈3歳以上13歳未満：0.5mL〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感	
精神神経系		頭痛
その他		発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態十分に観察すること。

※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある³⁾²⁾

※※7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1)接種用器具

1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ品を用いる。

2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種時

1) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。

2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

※ 20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン（A/カリフォルニア/7/2009（H1N1））0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった（〔参考〕他社製剤による成績）²⁾

中和法およびHI法による抗体陽転率*

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

*陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者（対照群）1,044人であった²⁾

※※ 2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

〈6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：38例〉

	測定時期	III 抗体 ^{注1)}			中和抗体陽転率 ^{注2)}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	23.7% (9例)	2.3	23.7% (9例)	36.8% (14例)
	2回目接種後	60.5% (23例)	6.7	60.5% (23例)	81.6% (31例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	34.2% (13例)	4.3	34.2% (13例)	47.4% (18例)
	2回目接種後	78.9% (30例)	11.1	78.9% (30例)	86.8% (33例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	10.5% (4例)	1.5	10.5% (4例)	18.4% (7例)
	2回目接種後	31.6% (12例)	3.2	31.6% (12例)	47.4% (18例)

〈3歳以上13歳未満：0.5mL：28例〉

	測定時期	HI 抗体 ^{注1)}			中和抗体陽転率 ^{注2)}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	75.0% (21例)	9.1	85.7% (24例)	85.7% (24例)
	2回目接種後	78.6% (22例)	8.4	89.3% (25例)	96.4% (27例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	60.7% (17例)	5.8	71.4% (20例)	75.0% (21例)
	2回目接種後	78.6% (22例)	7.1	89.3% (25例)	82.1% (23例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	25.0% (7例)	3.2	39.3% (11例)	39.3% (11例)
	2回目接種後	39.3% (11例)	4.2	53.6% (15例)	39.3% (11例)

注1) HI抗体については、EMAのガイダンス⁷⁾を参照

注2) 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）⁷⁾において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（23例）のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率17.4%（4例）、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%（4例））。

【薬効薬理】⁸⁾

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヶ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

3. 接種時

(1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。

(2) 一度針をさしたものは、貯法（遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存）に従って保存し、当日中に使用する。

【包装】

※瓶入 1mL：2本

【主要文献】

- 1) Versluis, D.J. et al.: Antiviral Res. suppl. 1 289, 1985 [R02043]
- ※2) 化血研社内資料：臨床試験（小児対象試験）、2011
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977 [R05081]
- ※4) 山口晃史ほか：感染症学雑誌 84 (4) 449, 2010 [R05290]
- ※5) 庵原俊昭ほか：新型インフルエンザA（H1N1）に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書（社内資料）[DIR100082]
- 6) 神谷 齊ほか：厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）、総合研究報告書（平成9年～11年度）、インフルエンザワクチンの効果に関する研究 [VIN00059]
- ※7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18, 1997 (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘国昭：ワクチンハンドブック（国立予防衛生研究所学友会編）p.130, 1994 [R02585]

【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。

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

☎ 0120-189-371

一般財団法人
※製造販売 **化学及血清療法研究所**
熊本市大窪一丁目6番1号

販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

(300270)1107-6
VIF31606Z01

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより
使用すること

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準

インフルエンザ HA ワクチン

インフルエンザ HA ワクチン “化血研”
Influenza HA Vaccine “KAKETSUKEN”

貯 法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	16100EZZ01167
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

用法・用量に関連する接種上の注意

- (1) 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
- (2) 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン（以下、HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

2. 組成

本剤は、1 mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分 (製造株)	各株のHA含量 (相当値)は 1株当たり 30 µg以上
添加物	0.01w/v以下
ホルマリン(ホルムアルデヒドとして)	0.005 mg
チメロサル	8.1 mg
塩化ナトリウム	2.5 mg
リン酸水素ナトリウム水和物	0.4 mg
リン酸二水素カリウム	

3. 製剤の性状

本剤は、インフルエンザウイルスのHAを含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3) 過去にけいれんの既往のある者
(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
(6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。
(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
(3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
(4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例(36.8%)、3歳以上13歳未満では28例中18例(64.3%)であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例(18.4%)、注射部位腫脹5例(13.2%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例(39.3%)、注射部位疼痛9例(32.1%)、注射部位腫脹5例(17.9%)、注射部位熱感5例(17.9%)であった。²⁾

(1) 重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状** (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)** (0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **ギラン・バレー症候群** (頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) **けいれん** (頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸** (頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) **喘息発作** (頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) **血小板減少性紫斑病、血小板減少** (頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) **血管炎 (アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)** (頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) **間質性肺炎** (頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) **脳炎・脳症、脊髄炎** (頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群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。

(2) その他の副反応

- 1) **過敏症** (頻度不明)：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) **全身症状** (頻度不明)：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- 3) **局所症状** (頻度不明)：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、し

びれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。

4) **神経系障害** (頻度不明)：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

5) **眼障害** (頻度不明)：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)
<6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL>

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

<3歳以上13歳未満：0.5 mL>

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感	
精神神経系		頭痛
その他		発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防疫種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある。³⁾⁴⁾

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 接種時の注意

(1) 接種用器具

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポザブル品を用いる。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種時

- 1) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザIIAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5 mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びIII抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった([参考]他社製剤による成績)。⁵⁾

中和法およびHI法による抗体陽転率*

採血時期	中和法	HI法
1回目接種 21±7日後	87%(87例)	73%(73例)
2回目接種 21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

*陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者(対照群)1,044人であった。⁹⁾

2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25 mL/回、3歳以上13歳未満には0.5 mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

<6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL：38例>

	測定時期	HI抗体*			中和抗体陽転率**
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	23.7% (9例)	2.3	23.7% (9例)	36.8% (14例)
	2回目接種後	60.5% (23例)	6.7	60.5% (23例)	81.6% (31例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	34.2% (13例)	4.3	34.2% (13例)	47.4% (18例)
	2回目接種後	78.9% (30例)	11.1	78.9% (30例)	86.8% (33例)
B/ブリスベン /60/2008 株	1回目接種後	10.5% (4例)	1.5	10.5% (4例)	18.4% (7例)
	2回目接種後	31.6% (12例)	3.2	31.6% (12例)	47.4% (18例)

<3歳以上13歳未満：0.5 mL：28例>

	測定時期	HI抗体*			中和抗体陽転率**
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	75.0% (21例)	9.1	85.7% (24例)	85.7% (24例)
	2回目接種後	78.6% (22例)	8.4	89.3% (25例)	96.4% (27例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	60.7% (17例)	5.8	71.4% (20例)	75.0% (21例)
	2回目接種後	78.6% (22例)	7.1	89.3% (25例)	82.1% (23例)
B/ブリスベン /60/2008 株	1回目接種後	25.0% (7例)	3.2	39.3% (11例)	39.3% (11例)
	2回目接種後	39.3% (11例)	4.2	53.6% (15例)	39.3% (11例)

* HI抗体については、EMAのガイダンス³⁾を参照

** 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス(CPMP/BWP/214/96)³⁾において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3

項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25 mLのうち、6ヶ月以上1歳未満(23例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった(抗体陽転率17.4%(4例)、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%(4例))。

【薬効薬理】⁹⁾

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヶ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時
誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
2. 接種前
使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。
3. 接種時
(1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
(2)一度針をさしたものは、貯法(遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存)に従って保存し、当日中に使用する。

【包装】

瓶入1 mL：1本

【主要文献】

- 1) Versluis, D.J. et al.: Antiviral Res. suppl. 1 289, 1985
- 2) 化血研社内資料：臨床試験(小児対象試験), 2011
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口晃史ほか：感染症学雑誌 84(4)449, 2010
- 5) 庵原俊昭ほか：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)
- 6) 神谷 齊ほか：厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業), 総合研究報告書(平成9年～11年度), インフルエンザワクチンの効果に関する研究
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18, 1997 (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 板路銘国昭：ワクチンハンドブック(国立予防衛生研究所学友会編) p. 130, 1994

【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。

一般財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大塚一丁目6番1号
TEL 096(345)6500

一般財団法人
化学及血清療法研究所
製造販売
熊本市大塚一丁目6番1号

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
（任意・医師等の処方せんによ
り使用すること）

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準

インフルエンザ HA ワクチン

インフル“化血研”シリンジ
Influ“KAKETSUKEN” Syringe

貯 法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱以上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	21700AMZ00719
薬価収載	適用外
販売開始	2005年11月

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明かな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明かな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアググチニン（以下、HA）両分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

2. 組成

本剤は、0.5 mL（1シリンジ）中に次の成分を含有する。

	成 分	分 量
有効成分 (製造株)	A/○○○○○○○○○○○○○○○(H1N1)株	各株のHA含量 (相当値)は 1株当たり 15 µg 以上
	A/○○○○○○○○○○○○○○○(H3N2)株	
	B/○○○○○○○○○○○○○○○株	
添加物	ホルマリン(ホルムアルデヒドとして)	0.01w/v%以下
	チメロサル	0.0015 mg
	塩化ナトリウム	4.05 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.25 mg
	リン酸二水素カリウム	0.2 mg

3. 製剤の性状

本剤は、インフルエンザウイルスのHAを含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25 mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5 mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5 mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法・用量に関する接種上の注意

(1) 本剤の使用

本剤は0.25 mL接種対象者には使用しないこと。

(2) 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

(3) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

- 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 - (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
 - (3) 過去にけいれんの既往のある者
 - (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 - (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
 - (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」その他**予防接種実施要領**に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併

用に注意すること。

4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児66例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では38例中14例(36.8%)、3歳以上13歳未満では28例中18例(64.3%)であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑7例(18.4%)、注射部位腫脹5例(13.2%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑11例(39.3%)、注射部位疼痛9例(32.1%)、注射部位腫脹5例(17.9%)、注射部位熱感5例(17.9%)であった。²⁾

(1) 重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状** (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎(ADEM)** (0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **ギラン・バレー症候群** (頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) **けいれん** (頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸** (頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) **喘息発作** (頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) **血小板減少性紫斑病、血小板減少** (頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) **血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)** (頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) **間質性肺炎** (頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) **脳炎・脳症、脊髄炎** (頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)** (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群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。

(2) その他の副反応

- 1) **過敏症** (頻度不明)：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) **全身症状** (頻度不明)：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。

3) **局所症状** (頻度不明)：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。

4) **神経系障害** (頻度不明)：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

5) **眼障害** (頻度不明)：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)
<6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL>

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

<3歳以上13歳未満：0.5 mL>

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感	
精神神経系		頭痛
その他		発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。³⁾⁴⁾

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 接種時の注意

(1) 接種用器具

1) 【インフル“化血研”シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。

3歳以上の者に接種する場合

シリンジを手に取り、針のキャップを取り外した後、通常の注射の際の薬液入りシリンジから気泡を抜く操作と同じ要領で、シリンジの押し側のゴム栓の薬液面が0.5の青いラインに達するまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の気泡と共に充填されている薬液の過量を排出する。

2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない(開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと)。

(2) 接種時

3歳以上の者に接種する場合

シリンジ内の気泡と共に充填されている薬液の過量を排出し、シリンジの押し側のゴム栓の薬液面が0.5の日盛に一致することを確認したのち、接種を行う。注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。この時、薬液が規定量接種されるよう、押しを最後まで押し込む。

(3) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザ HA ワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5 mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった〔参考〕他社製剤による成績⁵⁾。

中和法およびHI法による抗体陽転率*

採血時期	中和法	HI法
1回目接種 21±7日後	87%(87例)	73%(73例)
2回目接種 21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

*陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザ HA ワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザ HA ワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者(対照群)1,044人であった。⁶⁾

2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25 mL/回、3歳以上13歳未満には0.5 mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

<6ヶ月以上3歳未満：0.25 mL：38例>

	測定時期	HI抗体 ^{**}			中和抗体陽転率 ^{***}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	23.7% (9例)	2.3	23.7% (9例)	36.8% (14例)
	2回目接種後	60.5% (23例)	6.7	60.5% (23例)	81.6% (31例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	34.2% (13例)	4.3	34.2% (13例)	47.4% (18例)
	2回目接種後	78.9% (30例)	11.1	78.9% (30例)	86.8% (33例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	10.5% (4例)	1.5	10.5% (4例)	18.4% (7例)
	2回目接種後	31.6% (12例)	3.2	31.6% (12例)	47.4% (18例)

<3歳以上13歳未満：0.5 mL：28例>

	測定時期	HI抗体 ^{**}			中和抗体陽転率 ^{***}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	75.0% (21例)	9.1	85.7% (24例)	85.7% (24例)
	2回目接種後	78.6% (22例)	8.4	89.3% (25例)	96.4% (27例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	60.7% (17例)	5.8	71.4% (20例)	75.0% (21例)
	2回目接種後	78.6% (22例)	7.1	89.3% (25例)	82.1% (23例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	25.0% (7例)	3.2	39.3% (11例)	39.3% (11例)
	2回目接種後	39.3% (11例)	4.2	53.6% (15例)	39.3% (11例)

* HI抗体については、EMAのガイダンス⁷⁾を参照

** 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ

接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス(CPMP/BWP/214/96)⁷⁾において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25 mLのうち、6ヶ月以上1歳未満(23例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった(抗体陽転率17.4%(4例)、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%(4例))。

【薬効薬理】⁸⁾

インフルエンザ HA ワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3ヶ月で有効抗体水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

- (1) プリスター包装は開封口から静かに開けること。
- (2) プリスター包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
- (3) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。
- (4) シリンジに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- (5) 注射針のキャップが外れているときには使用しないこと。

3. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

4. 使用后

注射針等は誤刺や感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

【包装】

0.5 mL：1本

【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res. suppl. 1 289, 1985
- 2) 化血研社内資料：臨床試験(小児対象試験), 2011
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口晃史ほか：感染症学雑誌 84(4)449, 2010
- 5) 庵原俊昭ほか：新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)
- 6) 神谷 齊ほか：厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)、総合研究報告書(平成9年～11年度)、インフルエンザワクチンの効果に関する研究
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products(CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18, 1997 (CPMP/BWP/214/96)

8)根路銘国昭：ワクチンハンドブック（国立予防衛生研究所学
友会編）p. 130, 1994

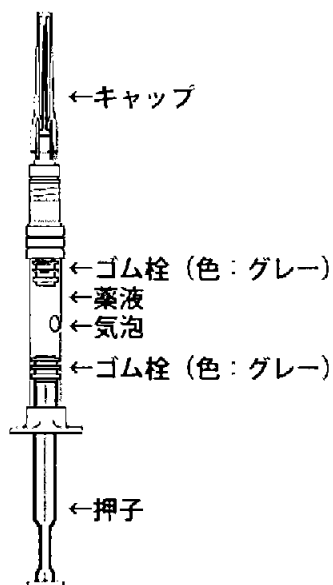
【文献請求先】

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。

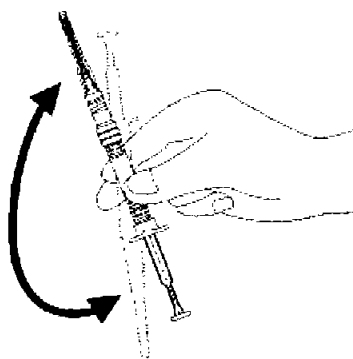
一般財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市人権一丁目6番1号
TEL 096(345)6500

【インフル“化血研” シリンジの使用法】

①このシリンジは2つのゴム栓で薬液が密封されている。また、注射針を包むキャップがロックされている状態で無菌性が保たれている。



②シリンジをゆっくり2～3回反転し、シリンジ内の薬液を泡立たせないように分散させ、必ず均等にする。



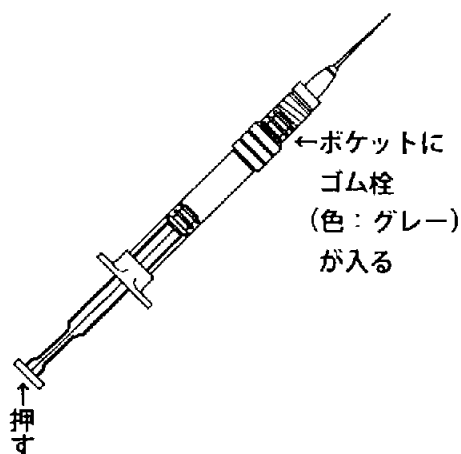
③注射針を上に向けて、シリンジを指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



④注射針がきちんと装着されていることを確認して、キャップを外す。

注射針のキャップを外す時は、真上へまっすぐ引き抜くこと。キャップを時計方向と逆向きに回すと、注射針がはずれることがある。

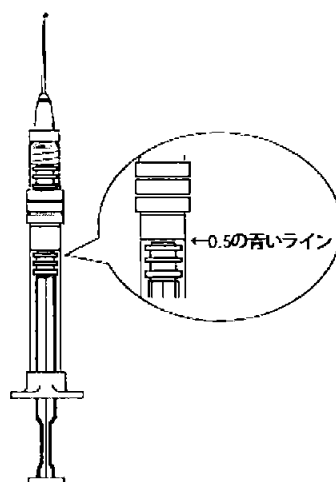
シリンジを傾けて、押子をゆっくりと押すと、針側のゴム栓がポケットに入り、同時にシリンジ内の気泡が抜ける。



⑤ 以下の要領で接種を行う。

3歳以上の者に接種する場合

シリンジ内の気泡が完全に抜け、さらに、押子側のゴム栓の薬液面が0.5の青いラインに達するまでゆっくり押し込む。これを確認したのち、押子を最後まで押し込み、接種を行う。



一般財団法人
化学及血清療法研究所
製造販売
熊本市大窪一丁目6番1号

(新聞発表用)

1	販売名	「ビケンIIA」、フルービックHA、フルービックHAシリンジ
2	一般名	インフルエンザHAワクチン
3	申請者名	一般財団法人阪大微生物病研究会
4	成分・含量	有効成分として、不活化したインフルエンザウイルス（A型・B型）HA画分を含む。1mL中の各株のHA含量（相当値）は、1株当たり30 μ g以上である。
5	用法・用量	<u>6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。</u> (下線部は今回変更)
6	効能・効果	インフルエンザの予防
7	備考	取扱区分：新用量医薬品 添付文書（案）を別紙として添付 本剤は不活化ワクチンであり、今回、13歳未満における用量について変更する一部変更承認申請をしたものである。

**〇〇年〇月改訂(第〇版)
*〇〇年〇月改訂

添付文書案

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	15700EZZ01004000
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

下線部は、本申請に係る変更を示す。

生物由来製品 ウイルスワクチン類
製薬 日本薬局方 生物学的製剤基準
処方せん医薬品^(注)

インフルエンザHAワクチン

販売名:「ビケンHA」

貯法: 遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存【取扱い上の注意】参照

有効期間: 検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、1mL中に次の成分を含有する。

	成分	分量
有効成分 (製造株)	A型株 ○○○○○○○○(H1N1)	各株のHA含量 (相当値)は、 1株当たり30μg 以上
	○○○○○○○○(H3N2)	
	B型株 ○○○○○○○○	
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	3.53mg 0.54mg
等張化剤	塩化ナトリウム	8.50mg
保存剤	チメロサール	0.008mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH: 6.8 ~ 8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 1.0 ± 0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

**【用法及び用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2~4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

*1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対

して、アレルギーを呈するおそれのある者

***2. 重要な基本的注意**

- (1)本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。
- (2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3)本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分にを行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

****4. 副反応**

6ヶ月以上13歳未満の小児68例を対象とした臨床試験において、皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では34例中10例（29.4%）、3歳以上13歳未満では34例中19例（55.9%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑9例（26.5%）、注射部位腫脹6例（17.6%）、注射部位硬結4例（11.8%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例（35.3%）、注射部位疼痛10例（29.4%）、注射部位腫脹8例（23.5%）、注射部位そう痒感7例（20.6%）、注射部位熱感5例（14.7%）、注射部位硬結4例（11.8%）であった²⁾。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT

（GPT）、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 6) 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) アレルギー性紫斑病（頻度不明）：アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）

（6ヶ月以上3歳未満）

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 （注射部位）	紅斑、腫脹、硬結、熱感、 そう痒感	-
呼吸器	-	鼻漏
消化器	-	下痢
皮膚	-	湿疹
その他	-	発熱

（3歳以上13歳未満）

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 （注射部位）	紅斑、疼痛、腫脹、そう 痒感、熱感、硬結	-
呼吸器	鼻漏	咳嗽
その他	-	発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

***6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種**

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある^{3),4)}。

****7. 小児等への接種**

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1)接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。
また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

****【臨床成績】**

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)) 0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった（[参考] 他社製剤による成績⁵⁾）。

中和法およびHI法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果

から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者（対照群）1,044人であった⁶⁾。

2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児68例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

（6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：34例）

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.9	29.4% (10例)	58.8% (20例)
	2回目接種後	58.8% (20例)	5.4	58.8% (20例)	85.3% (29例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	38.2% (13例)	4.4	38.2% (13例)	44.1% (15例)
	2回目接種後	76.5% (26例)	9.0	76.5% (26例)	73.5% (25例)
B/プリズベン/60/2008株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.1	26.5% (9例)	29.4% (10例)
	2回目接種後	44.1% (15例)	3.9	44.1% (15例)	44.1% (15例)

（3歳以上13歳未満：0.5mL：34例）

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	73.5% (25例)	7.7	76.5% (26例)	88.2% (30例)
	2回目接種後	79.4% (27例)	8.0	79.4% (27例)	88.2% (30例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	85.3% (29例)	6.8	97.1% (33例)	82.4% (28例)
	2回目接種後	88.2% (30例)	7.4	97.1% (33例)	88.2% (30例)
B/プリズベン/60/2008株	1回目接種後	44.1% (15例)	3.7	58.8% (20例)	50.0% (17例)
	2回目接種後	55.9% (19例)	4.5	67.6% (23例)	52.9% (18例)

※ HI抗体価については、EMAのガイダンス（CPMP/BWP/214/96）⁷⁾を参照

※※中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回目接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（17例）のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率23.5%（4例）、GMT 変化率2.4、抗体保有率23.5%（4例））。

【薬効薬理】

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1カ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3カ月で有効予防水準が78.8%であるが、5カ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3カ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3カ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1カ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2)使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2)一度針をさしたものは、当日中に使用する。

*【包装】

瓶入 1mL 2本

**【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res., (suppl. 1): 289 (1985)
- 2) (財)阪大微生物病研究会：小児を対象とした臨床成績（社内資料）
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy. 1977
- 4) 山口 晃史 他：感染症学雑誌, 84(4): 449(2010)
- 5) 庵原 俊昭 他：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書（社内資料）
- 6) 神谷 齊 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）、総合研究報告書（平成9～11年度）

- 7) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1997: 1-18. (EMEA/CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘 国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学友会編：130（1994）

*【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。

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	21700AMZ00589000
薬価収載	適用外
販売開始	2005年9月

下線部は、本申請に係る変更を示す。

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^甲

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準

インフルエンザHAワクチン

販売名：フルービックHA[®]

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存【取扱い上の注意】参照

有効期間：検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

	成分	分量
有効成分(製造株)	A型株 ○○○○○○○○(H1N1) ○○○○○○○○(H3N2) B型株 ○○○○○○○○	各株のHA含量(相当値)は、1株当たり15μg以上
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	1.765mg 0.27mg
等張化剤	塩化ナトリウム	4.25mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH: 6.8 ~ 8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 1.0 ± 0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

**【用法及び用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2~4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

*1. 接種要注者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

*2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要

領に準拠して使用すること。

- (2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

**4. 副作用

6ヶ月以上13歳未満の小児68例を対象とした臨床試験において、皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では31例中10例（29.4%）、3歳以上13歳未満では34例中19例（55.9%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑9例（26.5%）、注射部位腫脹6例（17.6%）、注射部位硬結4例（11.8%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例（35.3%）、注射部位疼痛10例（29.4%）、注射部位腫脹8例（23.5%）、注射部位そう痒感7例（20.6%）、注射部位熱感5例（14.7%）、注射部位硬結4例（11.8%）であった²⁾。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）(0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん(頻度不明)：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作(頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれること

があるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

- 8) アレルギー性紫斑病(頻度不明)：アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 9) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
 - 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副反応
- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
 - 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
 - 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
 - 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
 - 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）

（6ヶ月以上3歳未満）

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、 そう痒感	-
呼吸器	-	鼻漏
消化器	-	下痢
皮膚	-	湿疹
その他	-	発熱

（3歳以上13歳未満）

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう 痒感、熱感、硬結	
呼吸器	鼻漏	咳嗽
その他	-	発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

*6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種

すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある^{3),4)}。

****7. 小児等への接種**

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1)接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたアيسポ・ザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。
また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

****【臨床成績】**

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン（A/カリフォルニア/7/2009（H1N1））0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった（〔参考〕他社製剤による成績⁵⁾）。

中和法およびHI法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者（対照群）1,044人であった⁶⁾。

2. 小児に対する臨床成績⁷⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児68例を対象として、

本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

（6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：34例）

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.9	29.4% (10例)	58.8% (20例)
	2回目接種後	58.8% (20例)	5.4	58.8% (20例)	85.3% (29例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	38.2% (13例)	4.4	38.2% (13例)	44.1% (15例)
	2回目接種後	76.5% (26例)	9.0	76.5% (26例)	73.5% (25例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.1	26.5% (9例)	29.4% (10例)
	2回目接種後	44.1% (15例)	3.9	44.1% (15例)	44.1% (15例)

（3歳以上13歳未満：0.5mL：34例）

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	73.5% (25例)	7.7	76.5% (26例)	88.2% (30例)
	2回目接種後	79.4% (27例)	8.0	79.4% (27例)	88.2% (30例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	85.3% (29例)	6.8	97.1% (33例)	82.4% (28例)
	2回目接種後	88.2% (30例)	7.4	97.1% (33例)	88.2% (30例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	44.1% (15例)	3.7	58.8% (20例)	50.0% (17例)
	2回目接種後	55.9% (19例)	4.5	67.6% (23例)	52.9% (18例)

※ HI抗体価については、EMAのガイダンス（CPMP/BWP/214/96）⁷⁾を参照

※※中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回目接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（17例）のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率23.5%（4例）、GMT変化率2.4、抗体保有率23.5%（4例））。

*【薬効薬理】^①

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1カ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。

接種後3カ月で有効予防水準が78.8%であるが、5カ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3カ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3カ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1カ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1)誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2)使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2)本剤は添加物としてチメロサール（保存剤）を含有していないので、1度注射針をさし込むと容器内の無菌性が保持できなくなる。所要量を吸引後、残液がある場合でもすみやかに残液は処分すること。

【包装】

瓶入 0.5mL 2本

**【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al. : Antiviral Res., (suppl. 1) : 289 (1985)
- 2) (財)阪大微生物病研究会：小児を対象とした臨床成績（社内資料）
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口 晃史 他：感染症学雑誌, 84(4) : 449 (2010)
- 5) 庵原 俊昭 他：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書（社内資料）


- 6) 神谷 齊 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）、総合研究報告書（平成9～11年度）
- 7) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1997 : 1-18. (EMA/CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘 国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学友会編：130（1994）


*【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。

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

 製造販売元
一般財団法人 阪大微生物病研究会
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
M-8112A

 販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18