

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ、同水懸筋注50mgシリンジ、同水懸筋注75mgシリンジ、同水懸筋注100mgシリンジ及び同水懸筋注150mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一七月
- 2 医薬品ダツスキャン静注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一八月
- 3 医薬品オプリーン錠120mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一八月
- 4 医薬品ビンダケルカプセル20 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一八月
- 5 医薬品ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤4gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二七月
- 6 医薬品レルベア100エリプタ14吸入用、同100エリプタ30吸入用、同200エリプタ14吸入用及び同200エリプタ30吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二八月
- 7 医薬品ガサイラ点滴静注用100mg及び同点滴静注用160mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二八月
- 8 医薬品ハイゼントラ20%皮下注1g/5mL、同20%皮下注2g/10mL及び同20%皮下注4g/20mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二八月
- 9 医薬品ソプリアードカプセル100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二八月
- 10 希少疾病用医薬品の指定について(リツキシマブ(遺伝子組換え)、Lomitapide mesylate、BYM338、タラポルフィンナトリウム、ソラフェニブトシル酸塩、dolutegravir sodium、mepolizumab、アレクチニブ塩酸塩、trametinib、dabrafenib)
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一・第二
7・8月
- 11 医薬品タブコム配合点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一七月

- 12 医薬品ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL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 坂西(内線2740) 第一七月
- 13 医薬品ネस्प注射液5 μ gプラシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について並びにネस्प注射液10 μ gプラシリンジ、同注射液15 μ gプラシリンジ、同注射液20 μ gプラシリンジ、同注射液30 μ gプラシリンジ、同注射液40 μ gプラシリンジ、同注射液60 μ gプラシリンジ、同注射液120 μ gプラシリンジ及び同注射液180 μ gプラシリンジの製造販売承認事項一部変更承認及び再審査期間の指定の可否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一八月
- 14 医薬品ソリス点滴静注300mg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 坂西(内線2740) 第一八月
- 15 医薬品アブストラル舌下錠100 μ g、同舌下錠200 μ 及び同舌下錠400 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及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一八月
- 16 医薬品サムスカ錠7.5mg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 坂西(内線2740) 第一八月
- 17 放射性医薬品基準の一部改正について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一八月
- 18 医薬品アゾルガ配合懸濁性点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第一八月
- 19 医薬品フルティフォーム50エアゾール56吸入用、同125エアゾール56吸入用、同50エアゾール120吸入用及び同125エアゾール120吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二七月
- 20 医薬品ゾレア皮下注用150 mg及び同皮下注用75 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二七月
- 21 医薬品アレジオン点眼液0.05%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二七月
- 22 医薬品シナジス筋注用50mg及び同筋注用100mg並びにシナジス筋注射液50mg及び同筋注射液100mg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 坂西(内線2740) 第二七月
- 23 医薬品ウルティプロ吸入用カプセルの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二八月
- 24 医薬品注射用レザフィリン100mg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 坂西(内線2740) 第二八月
- 25 生物学的製剤基準の一部改正について
担当:審査管理課 審査調整官 坂西(内線2740) 第二八月

(新聞発表用)

1	販売名	ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ ゼプリオン水懸筋注50mgシリンジ ゼプリオン水懸筋注75mgシリンジ ゼプリオン水懸筋注100mgシリンジ ゼプリオン水懸筋注150mgシリンジ
2	一般名	パリペリドンパルミチン酸エステル
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	ゼプリオン水懸筋注 25mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 39 mg (パリペリドンとして 25 mg) 含有] ゼプリオン水懸筋注 50mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 78 mg (パリペリドンとして 50 mg) 含有] ゼプリオン水懸筋注 75mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 117 mg (パリペリドンとして 75 mg) 含有] ゼプリオン水懸筋注 100mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg (パリペリドンとして 100 mg) 含有] ゼプリオン水懸筋注 150mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 234 mg (パリペリドンとして 150 mg) 含有]
5	用法・用量	通常、成人にはパリペリドンとして初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75 mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25 mgから150 mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50 mgを超えないこと。
6	効能・効果	統合失調症
7	備考	添付文書(案)は別紙のとおり。 本剤は、ドパミン D ₂ 受容体拮抗作用及びセロトニン 5-HT _{2A} 受容体拮抗作用を有する持効性注射剤である。

貯法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示

日本標準商品分類番号
 871179

持効性抗精神病剤

劇薬
 処方せん医薬品*

ゼプリオン®水懸筋注 25mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 50mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 75mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 100mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 150mg シリンジ(案)

XEPLION® Aqueous Suspension for IM Injection
 パリペリドンバルミチン酸エステル持効性懸濁注射液
 *注意一医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	150 mg
薬価収載					
販売開始					
国際誕生	2009年7月				

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強されることがある。]
- 3) アドレナリン、クロザピンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 5) 中等度から重度の腎機能障害患者 (クレアチニン・クリアランス 50 mL/分未満) [本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある (「薬物動態」の項参照)。]

【組成・性状】

本剤は持効性の筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤であり、それぞれ下記に示す成分・分量を含有する。

販売名	ゼプリオン® 水懸筋注 25 mg シリンジ	ゼプリオン® 水懸筋注 50 mg シリンジ	ゼプリオン® 水懸筋注 75 mg シリンジ	ゼプリオン® 水懸筋注 100 mg シリンジ	ゼプリオン® 水懸筋注 150 mg シリンジ
成分・含量 (1 シリンジ中)	39 mg (25 mg)	78 mg (50 mg)	117 mg (75 mg)	156 mg (100 mg)	234 mg (150 mg)
薬液量 (mL)	0.25	0.5	0.75	1	1.5
添加物 (1 シリンジ中) (mg)					
ポリソルベート 20	3	6	9	12	18
マクロゴール 4000NF	7.5	15	22.5	30	45
クエン酸水和物	1.25	2.5	3.75	5	7.5
無水リン酸一水素ナトリウム	1.25	2.5	3.75	5	7.5
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.625	1.25	1.875	2.5	3.75
水酸化ナトリウム	0.71	1.42	2.13	2.84	4.26
色・性状	白色の懸濁液				
pH	6.5~7.5				
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)				

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはパリペリドンとして初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 1) 本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。
 - 2) 本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。[適切な血中濃度が得られないおそれがある。]
- | | |
|----------|------------------------------------------|
| 三角筋内へ投与時 | 体重 90 kg 未満の場合: 23 G、針の長さ 1 インチ (25 mm) |
| 三角筋内へ投与時 | 体重 90 kg 以上の場合: 22 G、針の長さ 1½ インチ (38 mm) |
| 臀部筋内へ投与時 | 22 G、針の長さ 1½ インチ (38 mm) |
- 3) 軽度腎機能障害患者 (クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満) には、パリペリドンとして初回 100 mg、1 週後に 2 回目 75 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、

- パリペリドンとして 50 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 100 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 25 mg を超えないこと。[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある (「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。]
- 4) 本剤の活性本体はパリペリドン (リスペリドンの活性代謝物) であるため、本剤とパリペリドン又はリスペリドンを含有する製剤との併用については、避けることが望ましい。症状の急激な悪化等によりパリペリドン又はリスペリドン経口製剤を併用する場合は、漫然と併用しないこと。
 - 5) 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること (「薬物動態」の項参照)。
 - 6) 本剤を用法・用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合には、再開にあたり、本剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること (「薬物動態」の項参照)。
 - 7) 本剤は持効性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること (「薬物動態」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心・血管系疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者 [一過性の血圧降下があらわれることがある。]
- 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 [本剤の投与により QT が延長する可能性がある。]
- 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者 [悪性症候群 (Syndrome malin) が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。]
- 4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣閾値を低下させるおそれがある。]
- 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 6) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 7) 軽度の腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]
- 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 [血糖値が上昇することがある (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 9) 高齢者 [「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
- 10) 小児 [「小児等への投与」の項参照]
- 11) 薬物過敏症の患者
- 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者 [悪性症候群が起こりやすい。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照〕
- 2) 過去に経口パリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること。
- 3) 増量が必要な場合には、本剤が持効性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。
- 4) 投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。
- 5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 6) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 7) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 8) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 9) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記7)及び8)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 10) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
カルバマゼピン ¹⁾	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。

4. 副作用

承認時までの国内探索的試験、国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験における安全性評価対象例492例（日本人410例を含む）中353例（71.7%）に副作用が認められた。その主なものは、

高プロラクチン血症136例（27.6%）、注射部位疼痛72例（14.6%）、注射部位硬結52例（10.6%）、不眠症32例（6.5%）、精神症状31例（6.3%）、アカシジア27例（5.5%）であった。

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）^{注1)}：無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- (2) 遅発性ジスキネジア（頻度不明）^{注1)}：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- (3) 麻痺性イレウス（頻度不明）^{注1)}：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるため注意すること。
- (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）^{注1)}：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。
- (5) 肝機能障害（1.8%）、黄疸（頻度不明）^{注1)}：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP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、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。
- (6) 横紋筋融解症（頻度不明）^{注1)}：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) 不整脈：不整脈（0.2%）、心房細動（0.2%）、心室性期外収縮（0.6%）等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) 脳血管障害（頻度不明）^{注1)}：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) 高血糖（0.4%）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注1)}：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕
- (10) 低血糖（頻度不明）^{注1)}：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (11) 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）^{注1)}：無顆粒球症、白血球減少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。
- (12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）^{注1)}：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (13) 持続勃起症（頻度不明）^{注1)}：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液及びリンパ系障害		白血球数増加	好酸球数増加、ヘモグロビン減少	貧血、ヘマトクリット減少、脾腫、血小板数増加、好塩基球数増加、血中鉄減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加
免疫系障害			過敏症	アナフィラキシー反応 ^{注2)} 、季節性アレルギー
内分泌障害	高プロラクチン血症			
代謝及び栄養障害		食欲減退、トリグリセリド増加	多飲症、高脂血症、糖尿病、食欲亢進、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加	低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加
精神障害	不眠症、精神症状	不安、統合失調症の悪化	攻撃性、幻聴、妄想、自殺念慮、激越、自殺既遂、抑うつ気分、幻覚、初期不眠症、被害妄想、落ち着きのなさ、身体妄想	悪夢、睡眠障害、リビドー減退、セルブクア障害、自傷行動、自殺企図
神経系障害	アカシジア	錐体外路障害、振戦、頭痛、ジストニー	痙攣、パーキンソンニズム、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、感覚鈍麻、鎮静、運動緩慢、構語障害、構音障害、頭部動揺	失神、パーキンソン歩行、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、筋緊張亢進、大発作痙攣、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害（舌の麻痺等）
眼障害			眼球回転運動、霧視	結膜炎、注視麻痺、眼部不快感、眼精疲労
耳及び迷路障害			回転性めまい	耳痛、耳鳴、耳管障害
心臓障害			徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長	洞性徐脈、頻脈、洞性不整脈、房室ブロック、心電図異常、左脚ブロック、心電図QT補正間隔延長、心拍数増加
血管障害			起立性低血圧、高血圧	低血圧、虚血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			酸欠、咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、流涎過多	嘔吐、嚥下障害、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛	鼓腸、舌腫脹、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齧歯、口内炎、舌痛
肝胆道系障害		ALT(GPT)増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、ALP増加、AST(GOT)増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、湿疹、ざ瘡、紅色汗疹	皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、頸部痛、筋骨格硬直	関節痛、筋痙攣、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛、筋拘縮、斜頸
腎及び尿路障害		尿潜血	排尿困難、神経因性膀胱、頻尿、尿失禁、尿閉、蛋白尿	
生殖系及び乳房障害			不規則月経、無月経、乳汁漏出症、月経困難症、射精障害、性機能不全、勃起不全	女性化乳房、乳房分泌、乳房痛、前立腺炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛、注射部位硬結	注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感	注射部位そう痒感、倦怠感、疲労、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫	口渇、無力症、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、易刺激性、不快感、末梢性浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
臨床検査		体重増加、体重減少	CK(CPK)増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加	血中尿酸増加、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、尿中ウロビリリン陽性
傷害、中毒及び処置合併症				転倒

注1) 本剤の国内臨床試験では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにバリペリドン徐放錠で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。

注2) 海外市販後において、過去に経口バリペリドン又は経ロリスペリドンで忍容性が確認された患者に本剤を投与した後に、アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下している可能性があることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている²⁾。]

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

徴候、症状：

過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。また、経口バリペリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。

処置：

特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。処置に際しては、本剤が持続性製剤であることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。

9. 適用上の注意

投与時

- 1) 本剤の使用にあたっては、取扱方法を熟読すること。
- 2) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。投与直前に十分振盪し、確実に懸濁させること。
- 3) 三角筋又は臀部筋内のみで投与すること。他の筋肉内、静脈内、皮下に投与しないこと。
- 4) 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。
- 5) 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与すること。
- 6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。
- 7) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

10. その他の注意

- 1) 他の抗精神病薬による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関するとの報告がある。
- 3) α₁アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。
- 4) 動物試験（イヌ）で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。
- 5) 本剤を10、30及び60 mg/kg/月で1ヵ月に1回、ラットに24ヵ

月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では 10 mg/kg/月以上で、雄では 30 mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスベリドンの主活性代謝物であり、リスベリドンを 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日 でマウスに 18 ヶ月間、ラットに 25 ヶ月間経口投与したがん原性試験において、0.63 mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、2.5 mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている^{3), 4)}。

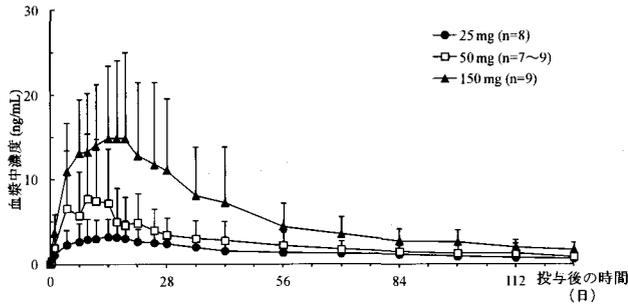
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、活性本体のパリペリドンに加水分解された後、パリペリドンとして全身循環に移行し、組織へ分布する。なお、統合失調症患者に本剤を単回及び反復筋肉内投与したときのパリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度はほとんどの採血時点で定量下限未満であった。

1) 単回投与⁵⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして 25、50 及び 150 mg 腎部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与 11~18 日後に C_{max} に達した後、緩やかに低下し、最終測定時の投与後 126 日においても定量可能であった。



統合失調症患者の腎部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移 (平均値±S.D.)

統合失調症患者の腎部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ (平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (day)
25 mg (n=8)	3.68±2.26	16.0 (4.0-25.0)	5713±2829	47.2±46.8
50 mg (n=8)	7.94±6.64	11.0 (4.0-42.2)	9198±4764	44.7±21.6
150 mg (n=9)	17.2±9.95	18.0 (4.0-28.0)	20861±9960	49.7±22.6

a) : 中央値 (範囲)

(外国人における成績)⁶⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして 25~150 mg 三角筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} は、腎部筋内投与時と比し、平均で 28% 高値であった。AUC_∞ は用量に比例して増加したが、75 mg 以上で C_{max} の増加は用量比より低かった。t_{1/2} は 25~49 日の範囲であった。

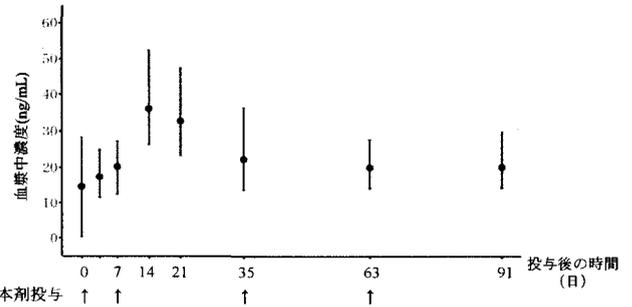
統合失調症患者の三角筋又は腎部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ (平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (day)
三角筋内投与				
25 mg (n=22)	5.88±2.31	13.0 (4.0-35.0)	6074±1942 ^{b)}	25.5±10.2 ^{b)}
50 mg (n=23)	10.4±6.23	13.0 (4.0-48.0)	11800±4579 ^{c)}	33.3±16.6 ^{c)}
100 mg (n=22)	13.4±7.82	12.5 (4.0-56.0)	20069±7778 ^{d)}	45.7±16.1 ^{d)}
150 mg (n=21)	29.2±11.8	14.0 (4.1-48.0)	36883±11095 ^{e)}	38.0±10.6 ^{e)}
腎部筋内投与				
25 mg (n=21)	4.89±2.10	16.0 (4.0-55.2)	5308±1850 ^{e)}	27.1±15.1 ^{e)}
50 mg (n=24)	7.82±3.28	13.4 (6.0-41.0)	10556±2039 ^{e)}	34.1±14.3 ^{e)}
100 mg (n=25)	12.6±7.04	14.1 (6.0-62.0)	19674±8478 ^{e)}	40.6±10.4 ^{e)}
150 mg (n=24)	17.9±9.52	17.0 (4.0-75.9)	30415±9287 ^{d)}	47.5±19.8 ^{d)}

a) : 中央値 (範囲), b) : n=20, c) : n=18, d) : n=16, e) : n=19

2) 反復投与

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 75 mg を 2 回三角筋又は腎部筋内に投与したとき、2 回目以降のトラフ値及び最終投与後 4 週で血漿中パリペリドン濃度は同程度であった⁷⁾。



統合失調症患者に初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 75 mg を 2 回三角筋又は腎部筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度 (中央値±四分位範囲)

注) 本剤投与間隔における血漿中パリペリドン濃度を頻回測定しなかったことから、時点表記のみとした。

3) 腎機能障害による影響 (外国人における成績)

1795 例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、CL/F の共変量としてクレアチンクリアランス (CL_{cr}) が同定された。軽度腎機能障害患者 (CL_{cr} : 50 mL/分以上 80 mL/分未満) では正常腎機能患者 (CL_{cr} : 80 mL/分以上) と比較して CL/F が 16% 低下し、AUC_∞ が 19% 増加すると推定されたことから、軽度腎機能障害患者では用量調節の必要性が示唆された。[「慎重投与」の項参照]

(外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績)⁸⁾

種々の程度の腎機能障害患者にパリペリドン徐放錠 3 mg を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較して CL/F に軽度障害で 32%、中等度障害で 64%、重度障害で 71% の低下が認められた。

4) 肝機能障害による影響⁹⁾ (外国人における経口パリペリドン製剤の成績)

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7~9) にパリペリドン 1mg (液剤) を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_∞ はそれぞれ 35% 及び 27% 低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

5) 高齢者における薬物動態¹⁰⁾ (外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績)

健康成人及び健康高齢者を対象に、パリペリドン徐放錠 3mg を単回経口投与及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者では C_{max} 及び AUC がそれぞれ 9~20% 及び 24~34% 増加した。

2. 分布¹¹⁾

ヒト血漿蛋白結合率 : パリペリドン 73.2% (in vitro、平衡透析法、50~250 ng/mL)

3. 代謝

パリペリドンパルミチン酸エステル : 主にセリンエステラーゼにより、パリペリドンに加水分解される¹²⁾。
パリペリドン : ヒト肝試料を用いた in vitro 試験成績より、肝での代謝は低いと推定された¹³⁾。
代謝酵素 (チトクローム P450) の分子種 : CYP3A4 及び CYP2D6 でわずかに代謝される¹⁴⁾。

4. 排泄 (外国人における経口パリペリドン製剤での成績)¹⁵⁾

健康成人に ¹⁴C-パリペリドン 1 mg 経口液剤を単回投与したとき、投与後 7 日までに投与放射能の約 80% が尿中に、約 11% が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約 59% であった。

5. 相互作用 (外国人におけるパリペリドン徐放錠での成績)

<カルバマゼピン>¹⁾
統合失調症又は双極 I 型障害患者 64 例に CYP3A4 及び p-糖たん白誘導作用を有するカルバマゼピン (400mg/日反復投与) とパリペリ

ドン徐放錠 (6mg/日反復投与) を 21 日間併用したとき、パリペリドンの $C_{max,ss}$ 及び AUC_t はそれぞれ 37.5%及び 36.6%減少した。
 <パロキセチン>¹⁶⁾

健康成人男性 60 例に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン (20mg/日反復投与) とパリペリドン徐放錠 (3mg 単回投与) を併用したとき、パリペリドンの AUC_{∞} は 16.48%増加した。
 <トリメトプリム>¹⁷⁾

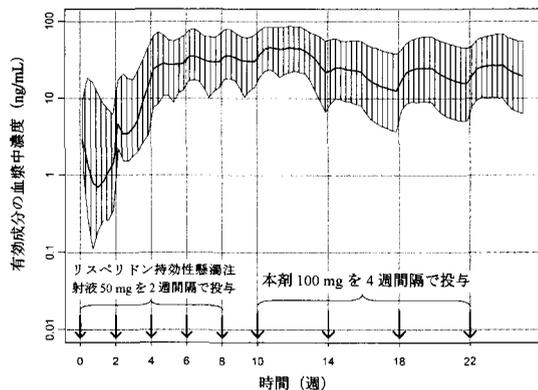
健康成人男性 30 例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム (400mg/日反復投与) とパリペリドン徐放錠 (6mg 単回投与) を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

6. 母集団薬物動態解析結果に基づくリスペリドン持続性懸濁注射液投与時との曝露量の比較

1795 例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたモデルを用いて、リスペリドン持続性懸濁注射液を使用している患者に本剤を投与したときの血漿中有効成分濃度^{注)} 推移について検討した。

リスペリドン持続性懸濁注射液 25 又は 50 mg を反復投与している統合失調症患者に、最終投与の 2 週間後から、本剤をパリペリドンとして 50 又は 100 mg、4 週間隔で反復投与したとき、血漿中有効成分濃度^{注)} は同程度に維持されると推定された。

なお、リスペリドン持続性懸濁注射液から本剤に切り替えた場合の有効性及び安全性は確認されていない。



リスペリドン持続性懸濁注射液 50 mg を反復投与している統合失調症患者に、最終投与の 2 週間後から、本剤をパリペリドンとして 100 mg、4 週間隔で反復投与したときの血漿中有効成分濃度^{注)} 推移の推定値
 (線：中央値、網掛け：90%予測区間)

注) 血漿中有効成分濃度は、リスペリドン持続性懸濁注射液投与時はリスペリドン及びパリペリドンの血漿中濃度の合算、本剤投与時は血漿中パリペリドン濃度である。

7. 母集団薬物動態解析結果に基づく、投与間隔が空いた場合の投与再開に関する探索的検討

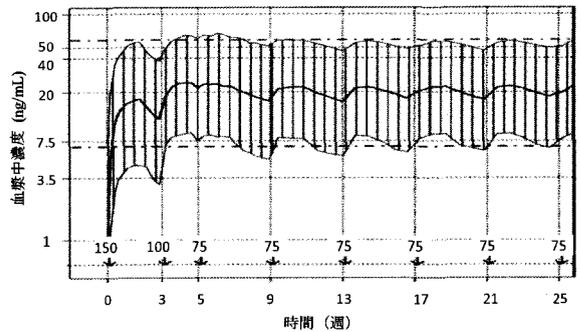
1795 例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルを用いて、本剤の投与間隔が空いた場合の投与再開について探索的な検討を行った。

なお、以下に記載された投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

(1) 初回投与後、2 回目投与までの投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション

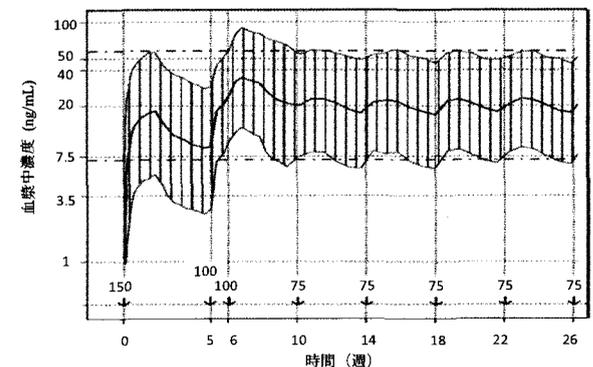
本剤をパリペリドンとして初回 150 mg 投与後、その 1 週後に 2 回目 100 mg の投与ができず、投与間隔が空いた後に投与したときの血漿中パリペリドン濃度をシミュレーションした。

①初回投与後、4 週未満 (本シミュレーションでは 3 週) に 2 回目パリペリドンとして 100 mg を投与し、5 週に 3 回目 75 mg を投与したとき、2 回目の投与時期に関係なく、4 回目投与までに 75 mg 反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



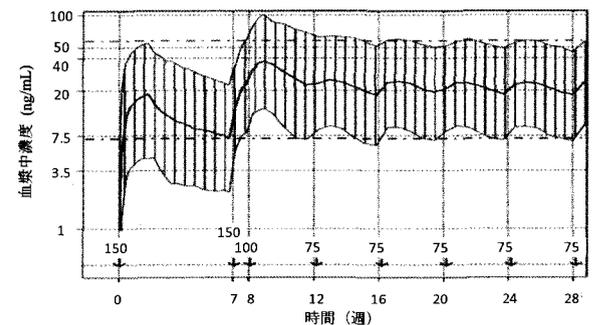
本剤をパリペリドンとして 150 mg を初回/Day 1 に三角筋内投与し、初回投与後 3 週に 2 回目 100 mg、5 週に 3 回目 75 mg を投与し、その後 4 週間隔で 75 mg を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度
 (線：中央値、網掛け：90%予測区間、破線：75 mg を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の 90%予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の 90%予測区間の下限)

②初回投与後、4~7 週 (本シミュレーションでは 5 週) に 2 回目パリペリドンとして 100 mg を、その 1 週後に 3 回目 100 mg を投与したとき、4 回目投与までに 75 mg 反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



本剤をパリペリドンとして 150 mg を初回/Day 1 に三角筋内投与し、初回投与後 5 週に 2 回目 100 mg、その 1 週後に 100 mg を投与し、その後 4 週間隔で 75 mg を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度
 (線：中央値、網掛け：90%予測区間、破線：75 mg を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の 90%予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の 90%予測区間の下限)

③本剤をパリペリドンとして初回 150 mg 投与後、7 週時の推定血漿中パリペリドン濃度の中央値は 7.5 ng/mL 未満であった。また、初回投与後、7 週を超えて (本シミュレーションでは 7 週) 2 回目パリペリドンとして 150 mg を投与し、その 1 週後に 3 回目 100 mg を投与したとき、4 回目投与までに 75 mg 反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。

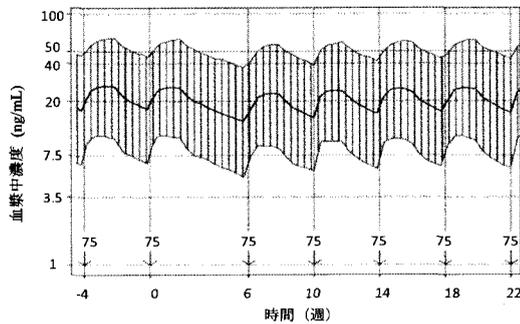


本剤をパリペリドンとして 150 mg を初回/Day 1 に三角筋内投与し、初回投与後 7 週に 2 回目 150 mg、その 1 週後に 100 mg を投与し、その後 4 週間隔で 75 mg を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度
 (線：中央値、網掛け：90%予測区間、破線：75 mg を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の 90%予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の 90%予測区間の下限)

(2) 定常状態到達後に投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション

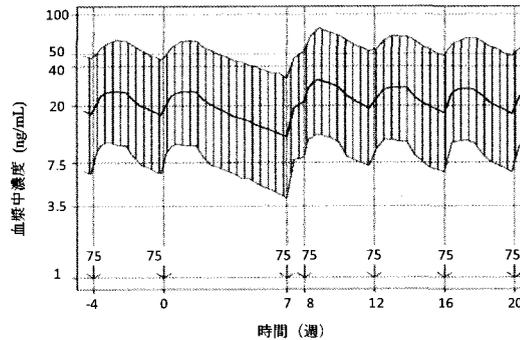
本剤を反復投与し血漿中パリペリドン濃度が定常状態に達しているときに、投与間隔が空いた後に投与した場合の血漿中パリペリドン濃度をシミュレーションした。

①定常状態到達後に投与間隔が4週を超えて6週以下空いた後(本シミュレーションでは6週)に、4週間隔で投与したとき、血漿中パリエペリドン濃度は、数週の間、若干低値に推移した後、定常状態と同程度に到達すると推定された。

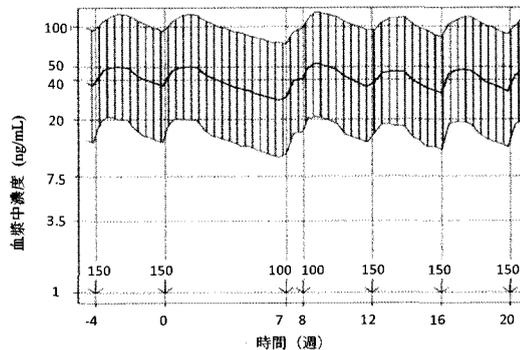


本剤をパリエペリドンとして75 mg 反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が6週空いた場合に、同用量75 mgを投与し、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリエペリドン濃度(線:中央値、網掛け:90%予測区間)

②定常状態到達後に投与間隔が6週を超えて6ヵ月以下空いた後(本シミュレーションでは7週)に同用量(ただし、150 mgの場合は100 mg)を1週間隔で2回投与したとき、4週後の次回投与までに定常状態と同程度の血漿中パリエペリドン濃度が得られると推定された。



本剤をパリエペリドンとして75 mg 反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が7週空いた場合に、同用量75 mgを投与し、その1週後(8週)に同用量75 mgを投与、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリエペリドン濃度(線:中央値、網掛け:90%予測区間)



本剤をパリエペリドンとして150 mg 反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が7週空いた場合に、パリエペリドンとして100 mgを筋肉内投与し、その1週間後(8週)に100 mgを筋肉内投与、以降4週間隔で150 mgを反復筋肉内投与したときの推定血漿中パリエペリドン濃度(線:中央値、網掛け:90%予測区間)

【臨床成績】

1. 国際共同臨床試験¹⁸⁾

急性期症状を有する統合失調症患者(PANSS 総スコアが60以上120以下)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤をパリエペリドンとして初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内に投与し、その後5週後及び9週後にパリエペリドンとして75 mgを三角筋又は臀部筋内に投与し、13週後までのPANSS 総スコアについて評価したとき、最終評価時(LOCF)におけるPANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤群-3.1±20.32、プラセボ群6.9±19.13で、群間差は-9.7であり、統計学

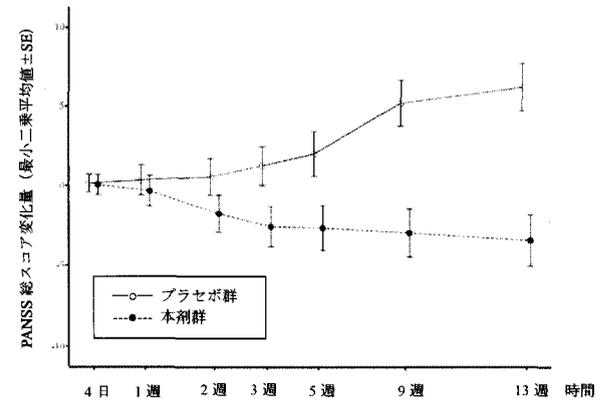
的な有意差が認められた(p<0.0001、共分散分析)。

最終評価時のPANSS 総スコアのベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

投与群	例数	PANSS 総スコア		変化量		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ¹⁹⁾ 最小二乗平均値の群間差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ群	164	83.5±15.18	90.3±22.35	6.9±19.13	—	—
本剤群	159	85.7±14.57	82.4±23.52	-3.1±20.32	-9.7 [-14.0, -5.4]	<0.0001

平均値±標準偏差

a) 投与群及び実施国を因子、ベースラインのPANSS 総スコアを共変量とした共分散分析



PANSS 総スコアの平均変化量の経時推移 [FAS-LOCF]

2. 国内長期投与試験¹⁹⁾

急性期症状を有する統合失調症患者(PANSS 総スコアが60以上120以下)を対象とした長期投与試験において、本剤をパリエペリドンとして初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内に投与し、その後は4週に1回、パリエペリドンとして25、50、75、100又は150 mgを可変用量で三角筋又は臀部筋内に投与したとき、各評価時(OC)におけるPANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、投与5週-2.0±10.52、25週-7.1±12.41、投与49週-10.7±12.37であり、改善効果が持続した。

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量(FAS, OC)

評価時期	例数	PANSS 総スコア	変化量
ベースライン	198	81.1±13.89	—
5週	196	79.1±15.51	-2.0±10.52
13週	157	76.4±15.72	-5.5±11.95
25週	139	74.8±15.52	-7.1±12.41
37週	126	74.3±15.51	-8.2±13.19
49週	120	72.4±15.54	-10.7±12.37

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

パリエペリドンパルミチン酸エステルは、活性本体のパリエペリドンに加水分解されて薬効を示す。

1. パリエペリドンの薬理作用

1) 抗ドパミン作用^{20)、21)}

ドパミンD₂受容体拮抗作用を有し、ラットでアボルヒネ又はアノフェタミンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。

2) 抗セロトニン作用^{20)、22)、23)}

セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又はメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー惹起作用^{21)、24)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同等であった。また、ラットの中脳辺縁系(側坐核)でのドパミンD₂受容体に対する占有率は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での占有率より高い。しかしハロペリドールでは側坐核と線条体で同程度であった。なお、セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序

主としてドパミンD₂受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

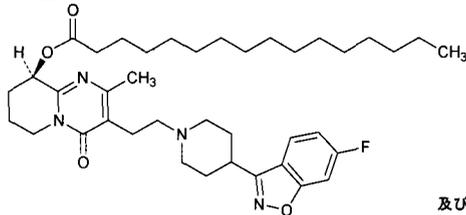
一般名：パリエリドンパルミチン酸エステル (JAN)、Paliperidone Palmitate (JAN)

化学名：(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate

分子式：C₃₉H₅₇FN₄O₄

分子量：664.89

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色の粉末

溶解性：ジクロロメタン 330 mg/mL

(20°C) 酢酸エチル 2.8 mg/mL

メタノール 0.35 mg/mL

水 < 0.01 mg/mL

分配係数：logP>5 (疎水性フラグメント定数より算出)

【包装】

ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ : 25 mg×1 シリンジ
 ゼプリオン水懸筋注 50 mg シリンジ : 50 mg×1 シリンジ
 ゼプリオン水懸筋注 75 mg シリンジ : 75 mg×1 シリンジ
 ゼプリオン水懸筋注 100 mg シリンジ : 100 mg×1 シリンジ
 ゼプリオン水懸筋注 150 mg シリンジ : 150 mg×1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Allan, G., et al.: パリエリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討 (社内資料)
- 2) Hill, R. C., et al.: J. Clin. Psychopharmacol., 20, 285, 2000
- 3) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験 (社内資料)
- 4) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験 (社内資料)
- 5) パリエリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討 (社内資料)
- 6) パリエリドンパルミチン酸エステルの外国人における薬物動態の検討 (社内資料)
- 7) パリエリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討 (社内資料)
- 8) Boom, S., et al.: 腎機能障害被験者におけるパリエリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- 9) Boom, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 47, 606, 2009
- 10) Boom, S., et al.: 高齢者におけるパリエリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- 11) Mannens, G., et al.: パリエリドンの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 12) Mamidi, R.N.V.S., et al.: パリエリドンパルミチン酸エステルの代謝の検討 (社内資料)
- 13) Mannens, G., et al.: パリエリドンの代謝の検討 (社内資料)
- 14) Bohets, H., et al.: パリエリドンの代謝酵素の検討 (社内資料)
- 15) Kramer, M., et al.: パリエリドンの代謝及び排泄の検討 (社内資料)
- 16) van de Vliet, I., et al.: パリエリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討 (社内資料)
- 17) Boom, S., et al.: パリエリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討 (社内資料)
- 18) パリエリドンパルミチン酸エステルの国際共同試験成績 (社内資料)
- 19) パリエリドンパルミチン酸エステルの国内長期投与試験成績 (社内資料)
- 20) Schotte, A., et al.: パリエリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用 (社内資料)
- 21) Megens, A. A. H. P., et al.: パリエリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用 (社内資料)
- 22) Megens, A. A. H. P., et al.: パリエリドンの抗セロトニン作用 (社内資料)
- 23) Megens, A. A. H. P., et al.: Drug development research, 33, 399, 1994
- 24) Leysen, J. E., et al.: J. Clin. Psychiatry, 55(suppl. 5), 5, 1994

〈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。
 ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

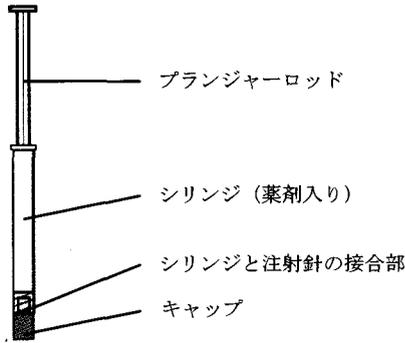
ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

janssen

【取扱い方法】

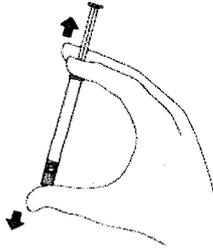
プレフィルドシリンジ



※本剤は1回使い切りである。

操作方法

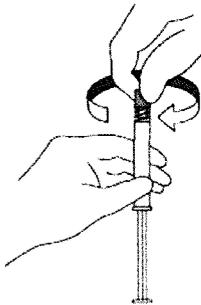
- シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを10秒以上十分振盪する。なお、振盪後5分以上経過した場合は、再度振盪する。



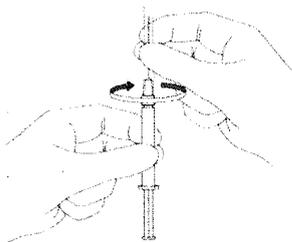
- 下記の表に従い、適切な注射針を選択する。

三角筋内 へ投与時	体重 90 kg 未満の場合：23 G、針の長さ 1 インチ (25 mm)
三角筋内 へ投与時	体重 90 kg 以上の場合：22 G、針の長さ 1½ インチ (38 mm)
臀部筋内 へ投与時	22 G、針の長さ 1½ インチ (38 mm)

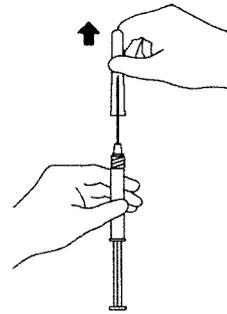
- シリンジを上向きに持ち、キャップを時計回りに回して取り外す。



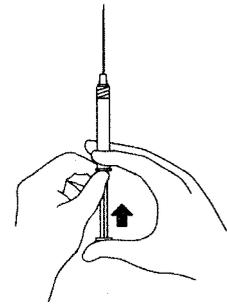
- シリンジの接合部に注射針を時計回りに回して取り付ける。



- 注射針のカバーを回さずまっすぐ取り外す。回すとシリンジと注射針の接合部がゆるむおそれがある。



- シリンジ内に気泡がある場合、注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドを押し、慎重にゆっくりとシリンジから空気を抜く。



- 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与する。静脈内又は皮下に投与しないこと。

- 注射完了後、注射針及びシリンジを安全に適切な方法で廃棄する。

(新聞発表用)

1	販売名	ダットスキャン静注
2	一般名	イオフルパン (¹²³ I)
3	申請者名	日本メジフィジックス株式会社
4	成分・含量	1バイアル中にイオフルパン (¹²³ I) を 167MBq (検定日時において) 含む注射剤
5	用法・用量	通常, 成人には本剤 1 バイアル (111~185MBq) を静脈内投与し, 投与後 3~6 時間に頭部のシンチグラムを得る.
6	効能・効果	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ ・パーキンソン症候群 ・レビー小体型認知症
7	備考	本剤はヨウ素-123 をイオフルパンの形で含む診断用放射性医薬品であり, パーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断の際に, 本剤を用いる単一光子放射断層撮影 (SPECT) 検査により, 線条体におけるドパミントランスポーターの発現分布に関する画像情報を提供する.

(報道発表用)

1	販 売 名	オブリーン錠 120 mg
2	一 般 名	セチリスタット (Cetilistat)
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	オブリーン錠 120 mg (1 錠中、セチリスタットとして 120 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはセチリスタットとして 1 回 120 mg を 1 日 3 回毎食直後に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	肥満症 (ただし、2 型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行っても BMI が 25 kg/m ² 以上の場合に限る)
7	備 考	取扱い区分：医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 ・本剤は、消化管で作用を示す末梢性のリパーゼ阻害剤であり、今回、肥満症に関する効能効果について申請したものである。 ・添付文書 (案) を別紙として添付。

添付文書(案)

肥満症治療剤

日本標準商品分類番号 873999

処方せん医薬品^{※1)}

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に
 使用すること。(使用期限内であっても
 開封後はなるべく速やかに使用すること。)

オブリーン錠 120mg

承認番号	薬価収載	販売開始

[タケダ]

OBLEAN[®] Tablets 120mg.

セチリスタット錠

【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
- 慢性吸収不良症候群及び胆汁うっ滞の患者 [脂肪便や栄養不良が増悪するおそれがある。]

【組成・性状】

	オブリーン錠 120mg		
1錠中の有効成分	セチリスタットとして 120mg		
剤形	微帯赤黄色の素錠		
識別コード	⊙393		
形状	上面	下面	側面
			
長径 (mm)	14.1		
短径 (mm)	8.1		
厚さ (mm)	約 4.5		

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄

【効能・効果】

肥満症(ただし、2型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行ってもBMIが25kg/m²以上の場合に限る)

<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、学会のガイドライン等最新の情報を参考に、肥満症治療の基本である食事療法及び運動療法をあらかじめ行っても効果が不十分で、薬物療法の適応とされた肥満症患者を対象とすること。
- 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等の二次性肥満における本剤の有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはセチリスタットとして1回120mgを1日3回毎食直後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続し、体重等を定期的に測定するとともに、血糖、脂質についても経過観察を行うこと。本剤を投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、肥満症の改善がみられ、食事療法・

運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

- 脂質吸収抑制による下痢、脂肪便等が高頻度に発現すること、及び食事における脂質の量が多いほど発現する可能性が高いことについて患者に十分に説明し、日常生活に支障をきたす場合には、医師に相談するよう指導すること。

2. 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・機序等
シクロスポリン	他のリパーゼ阻害剤 ^{※2)} との併用により、シクロスポリンの血中濃度が低下することが報告されている。
レボチロキシシン	レボチロキシシンが投与されている甲状腺機能低下症患者に他のリパーゼ阻害剤 ^{※2)} を投与したところ、レボチロキシシンの効果が減弱した例が報告されている。
ワルファリン	ワルファリンが投与されている患者に他のリパーゼ阻害剤 ^{※2)} を投与したところ、プロトロンビン時間が延長(INR上昇)した例が報告されている。

注2)オルリスタット：国内未承認

3. 副作用

承認時までの臨床試験では861例中の519例(60.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

(1) 重大な副作用(類薬)

重篤な肝機能障害があらわれることが他のリパーゼ阻害剤(オルリスタット：国内未承認)で報告されているので、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

以下の副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{※4)}
消化器	下痢・脂肪便 (55.9%)	悪心、腹部膨満	
肝臓		AST(GOT)、 ALT(GPT)、 γ-GTPの上昇	
過敏症		発疹、痒痒	
その他		尿路結石、AL-P 上昇 ^{※3)} 、カロ チン減少	ビタミンA、ビタミンD、 ビタミンEの減少、高シュウ酸尿症、 シュウ酸腎結石、胆石症

注3) 「その他の注意」の項参照

注4) 他のリパーゼ阻害剤(オルリスタット：国内未承認)で報告されている。

注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に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

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には原則として投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験(ウサギ 経口 200mg/kg/日以上)で、母動物に死亡、流産、摂餌量の低値が認められ、動物試験(ラット 経口 2,000mg/kg/日以上)で出生児の出生率低値が認められている。また、動物試験(ラット)で本剤の代謝物が胎児へ移行することが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物試験(ラット 経口)で、出生児の体重増加抑制(200mg/kg/日以上)、生存率の低値(600mg/kg/日以上)が認められている。また、動物試験(ラット)で、本剤の代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 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)。

7. 適用上の注意

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

8. その他の注意

- (1) ラット 24 ヶ月間がん原性試験において、雌雄ともに高用量 (2,000mg/kg/日) 群で背景値を超える腸間膜リンパ節における血管腫 (良性腫瘍) の発現頻度の増加傾向がみられ、雄では有意な増加が認められた。
- (2) 関連する組織学的障害がなく、由来臓器・組織は不明であるが、動物試験 (ラット及びイヌ) で AL-P の著しい高値が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人
健康成人 8 例にセチリスタットとして 120mg を 1 日 3 回毎食直後に 15 日間反復投与した時、血漿中及び尿中にセチリスタット未変化体は検出^{*}されない。¹⁾
- (2) 加齢の影響
健康な高齢者(65 歳以上、8 例)及び非高齢者(20 歳以上 35 歳以下、8 例)にセチリスタットとして 120mg を 1 日 3 回毎食直後に 15 日間反復投与した時、高齢者及び非高齢者の血漿中及び尿中にセチリスタット未変化体は検出^{*}されない。²⁾
※定量下限(血漿中濃度 0.5ng/mL、尿中濃度 5ng/mL)

2. 代謝³⁾

- (1) セチリスタットは消化管管腔内で加水分解を受け、その多くは非活性代謝物 ATL-1143 となり吸収され、その後体内でアルキル側鎖が β 酸化を受け ATL-1277 に代謝されるが、これら ATL-1143 及び ATL-1277 はリパーゼ阻害作用を示さない。なお、イヌにおいて血漿中に微量のセチリスタット未変化体が検出されている。

- (2) セチリスタット及び代謝物 ATL-1143、ATL-1277 は CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 をほとんど阻害せず、CYP3A を誘導しなかった。(in vitro)

3. 排泄(外国人データ)

外国人成人に¹⁴Cセチリスタットを食直前に単回投与した時、投与 168 時間後までに尿中に 6.3%、糞便中に 85.1% のセチリスタット由来成分が排泄された。⁴⁾

4. 薬物間相互作用

- (1) セチリスタットとピオグリタゾン、カンデサルタン、アトルバスタチン、グリメピリド又はアムロジピンとの薬物相互作用を検討した結果、以下のパラメータで併用投与による影響が認められたものの、臨床的に意義のある変化ではなかった。⁵⁾

・ピオグリタゾン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側 90%信頼区間)はピオグリタゾン未変化体の C_{max} で 1.028(0.794,1.331)、代謝物 M-II の AUC₀₋₂₄ で 1.072(0.850,1.351)、C_{max} で 1.126(0.919,1.379)であった。

・アトルバスタチン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側 90%信頼区間)はアトルバスタチン代謝物 M-I の AUC₀₋₂₄ で 1.143(0.980,1.335)、C_{max} で 0.981(0.790,1.218)、代謝物 M-II の C_{max} で 0.888(0.749,1.053)であった。

・グリメピリド

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側 90%信頼区間)はグリメピリド未変化体の C_{max} で 0.865(0.790,0.948)であった。

- (2) セチリスタットとメトホルミン又は経口避妊薬(レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含む)との薬物相互作用を検討した結果(外国人データ)、以下のパラメータで併用投与による影響が認められたものの、臨床的に意義のある変化ではなかった。^{6,7)}

・メトホルミン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側 90%信頼区間)はセチリスタット代謝物 ATL-1143 の AUC₀₋₆ で 1.847(1.384,2.465)、C_{max} で 1.792(1.311,2.449)、ATL-1277 の AUC₀₋₆ で 1.403(1.241,1.580)、C_{max} で 1.409(1.246,1.593)であり、併用投与で高かった。

・経口避妊薬

併用投与と単独投与の調整済み平均値の差(両側 90%信頼区間)は、血清中レボノルゲストレルで 1,029.76(61.94,1997.59)pmol/L、血清中エチニルエストラジオールで 17.87(4.40,31.34)pg/mL であり、併用投与で高かった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

食事療法、運動療法を実施しても体重減少がみられない 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者(BMI 25kg/m²以上かつ内臓脂肪面積 100cm²以上)に、セチリスタットとして 120mg(141 例)又はプラセボ(65 例)を 1 日 3 回毎食直後に 52 週投与した結果(LOCF 法)は次表のとおりであった。⁸⁾

		セチリスタット 投与群	プラセボ 投与群
体重 (主要評価 項目)	対照観察期終了時(kg)	84.56±16.48	85.43±14.61
	治療期終了(52週)時(kg)	82.24±16.43	84.41±14.15
	変化率(%)	-2.78±3.80	-1.10±2.99
	群間差 [95%信頼区間] (%)	-1.67 [-2.73, -0.62]	
内臓脂肪 面積	治療期開始4週前(cm ²)	179.75±59.03	181.34±63.77
	治療期終了(52週)時(cm ²)	156.61±59.84	171.81±64.53
	変化量(cm ²)	-22.12±28.43	-9.05±22.34
	群間差 [95%信頼区間] (%)	-13.07 [-21.22, -4.93]	
HbA1c (JDS 値)	対照観察期終了時(%)	7.93±1.13	7.91±1.15
	治療期終了(52週)時(%)	7.41±1.14	7.77±1.19
	変化量(%)	-0.53±0.93	-0.14±1.02
	群間差 [95%信頼区間] (%)	-0.39 [-0.67, -0.10]	
LDL-C (直接法)	対照観察期終了時(mg/dL)	135.7±31.7	131.0±36.1
	治療期終了(52週)時(mg/dL)	125.3±32.5	132.0±37.0
	変化率(%)	-6.51±19.67	3.40±25.49
	群間差 [95%信頼区間] (%)	-9.91 [-16.33, -3.50]	

平均値±標準偏差

2. 食事の影響試験

健康成人(16例)にセチリスタットとして240mgを1日3回、食直前又は食直後に15日間反復投与した時、総脂肪量の累積糞便中排泄量^{*}は食直前投与と比較して食直後投与で約1.7倍の増加を認めた。¹⁾

※ヒトにおいて、セチリスタット未変化体は血漿中に検出されないことから、糞便中の脂肪排泄量を指標に薬力学的作用を用いて検討した。

(本剤の国内承認用量は1回120mgである)

【薬効薬理】

1. 作用機序

消化管内のリパーゼを阻害することにより、脂質の分解を阻害して腸管からの脂質の吸収を抑制する。

2. 膵リパーゼ阻害作用

ヒト膵リパーゼ及びラット膵リパーゼを阻害する。本作用はエマルジョン状態でブタ膵リパーゼを阻害する。その作用はエマルジョン形成前にセチリスタットをリパーゼの基質となるオリーブ油に溶解した状態の方が強い作用を認めた。⁹⁾

3. 脂肪吸収抑制作用

ラットへの脂肪の経口投与による血漿トリグリセリドのAUCの上昇を抑制した。また、マウスへの脂肪の経口投与による血漿トリグリセリドの上昇を抑制した。¹⁰⁾

4. 肥満軽減作用

高脂肪食肥満F344ラットへの高脂肪食混餌投与により、用量に依存した体重低下作用、脂肪重量低下作用を認めた。¹¹⁾

5. コレステロール低下作用

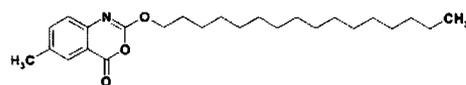
高脂肪食肥満マウスにセチリスタットを2週間、高脂肪食に混餌投与した時、抗肥満作用(体重低下)を示すとともに総コレステロール及びLDL-コレステロール濃度の低下作用を認めた。¹²⁾

6. 抗糖尿病作用

肥満・糖尿病KKAyマウスにセチリスタットを2週間、高脂肪食に混餌投与した時、抗肥満作用(体重低下)を示すとともにグリコヘモグロビン、血漿グルコース濃度及び総コレステロール濃度の低下作用を認めた。¹³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：セチリスタット

(Cetilistat) [JAN]

化学名：2-Hexadecyloxy-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one

分子式：C₂₅H₃₉NO₃

分子量：401.58

融点：74.7°C

性状：セチリスタットは白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

【包装】

100錠(10錠×10)

500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) セチリスタットの薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2) セチリスタットの薬物動態試験成績②(社内資料)
- 3) セチリスタットのCYPに及ぼす影響(社内資料)
- 4) セチリスタットの薬物動態試験成績③(社内資料)
- 5) セチリスタットとピオグリタゾン、カンデサルタン、アトルバスタチン、グリメビリド及びアムロジピンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 6) セチリスタットとメトホルミンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 7) セチリスタットと経口避妊薬(レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含む)との薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 8) セチリスタットの臨床試験成績(社内資料)
- 9) セチリスタットの膵リパーゼ阻害作用の検討(社内資料)
- 10) セチリスタットの脂肪吸収抑制作用の検討(社内資料)
- 11) セチリスタットの肥満軽減作用の検討(社内資料)
- 12) セチリスタットのコレステロール低下作用の検討(社内資料)
- 13) セチリスタットの抗糖尿病作用の検討(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪府中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	ビンダケルカプセル 20mg
2	一般名	タファミジスメグルミン
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1カプセル中にタファミジスメグルミン 20mg を含有する軟カプセル剤
5	用法・用量	通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回 20mg を1日1回経口投与する。
6	効能・効果	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付 本剤は、トランスサイレチン4量体の解離を抑制することでアミロイド形成を阻害し、末梢神経障害の進行を抑制する。

TTR 型アミロイドーシス治療薬

処方せん医薬品^(注)

日本標準商品分類番号
87129

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2011年11月

貯 法：室温、遮光
使用期限：最終年月を外箱等に記載
（取扱い上の注意参照）

ビンダケル[®]カプセル 20mg

VYNDAQEL[®] Capsules 20mg

タファミジスメグルミンカプセル

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中：

販売名	ビンダケルカプセル 20 mg
成分	タファミジスメグルミン 20 mg (タファミジスとして 12.2 mg)
添加物	マクロゴール 400、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80 (カプセル本体) ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド

2. 性状

外形 (mm)	識別コード	色調等
 長径：約 21.5 mm 短径：約 8 mm	FX 6A	カプセル：白色～淡黄色の軟カプセル 内容物：白色～淡紅色の懸濁液

【効能・効果】

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 重症度の高い患者（歩行に介助が必要な患者等）における有効性及び安全性は確立していない。〔臨床試験での使用経験が少ない〕
- トランスサイレチンの V30M 変異型以外の変異を有する患者における有効性及び安全性は確立していない。〔臨床試験での使用経験が少ない〕
- 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。〔臨床試験での使用経験がない〕

【用法・用量】

通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

【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）

重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がない。〕（「薬物動態」の項参照）

2. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象例 10 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は 1 例（10.0%）、歯肉腫脹であった。

外国臨床試験における安全性評価対象例 127 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は 67 例（52.8%）であった。主な副作用は下痢、頭痛、尿路感染各 10 例（7.9%）、嘔吐 8 例（6.3%）、四肢痛 7 例（5.5%）であった。（承認時）

(1) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感覚器		回転性めまい、眼乾燥	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症
肝臓			肝酵素上昇、肝腫大
筋・骨格系	四肢痛	関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折、背部痛	筋攣縮、筋痙縮、頸部痛、腱痛
血液			赤血球増加症、貧血
呼吸器		口腔咽頭痛、鼻咽頭炎	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎
循環器		起立性低血圧、左胸ブロック、低血圧、房室ブロック	高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、頻脈、不整脈
消化器	下痢、嘔吐	悪心、消化不良、上腹部痛、早期満腹、腹痛、便秘	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、鼓腸、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、食欲減退、肛門出血
精神・神経系	頭痛	うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯覚、失神、神経痛	異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、傾眠、不眠症、浮動性めまい、平衡障害
泌尿器・生殖器	尿路感染	勃起不全	外陰部腔カンジダ症、血尿、尿閉、陰感染
皮膚		脱毛症、発疹、皮膚病変	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、蕁麻疹
その他		インフルエンザ、発熱、無力症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、体重減少、末梢性浮腫

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。〔使用経験が少ない。〕（「薬物動態」の項参照）

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦^{1,2)}

妊娠中の投与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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 ヶ月間は、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。〔妊娠ウサギを用いた実験において、臨床曝露量の 2.9 倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに臨床投与量の 12 倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた。〕

(2) 授乳婦³⁾

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

添付文書（案）

5. 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]

6. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

服用時：

本剤は嚙まずに服用させること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与⁴⁾

日本人及び外国人健康成人に、タファミジスメグルミン 20 及び 40 mg²⁾ を空腹時に単回投与した後の平均薬物動態パラメータを表 1 に、血漿中濃度推移を図 1 に示す。タファミジスは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は投与量によらず、投与後 0.5~4 時間であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) の平均値は 40 mg までの投与量でほぼ用量に比例して増加した。

注：本剤の承認用法用量は 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与である。

表 1. タファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人(n=6)				
20	1.23 (0.19)	60.5 (9.8)	2.5 (2~4)	40.7 (8.7)
40	2.59 (0.61)	115.3 (30.7)	3.0 (0.5~4)	40.0 (10.2)
外国人(n=3)				
20	1.06 (0.08)	53.7 (7.4)	3.0 (0.5~4)	40.6 (12.0)
40	2.19 (0.39)	95.2 (18.5)	3.0 (1~4)	51.0 (13.8)

平均値 (標準偏差)、t_{max} は中央値(範囲)

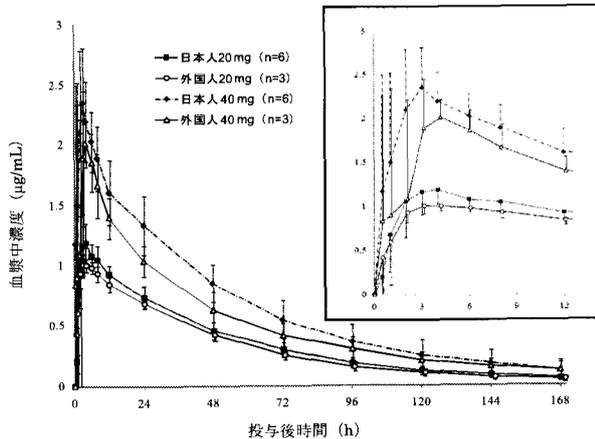


図 1. タファミジスメグルミンを単回投与後の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差、右図は投与後 12 時間までの拡大図)

(2) 反復投与⁵⁾

日本人患者に、タファミジスメグルミン 20 mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与すると、2 週目までに定常状態に達した。主に日本人被験者で実施した母集団薬物動態解析の結果から、定常状態時の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、それぞれ 2.61 µg/mL 及び 53.3 µg·h/mL であった。

2. 食事の影響(外国人データ)⁶⁾

健康成人にタファミジスメグルミン 20 mg を空腹時又は食後に単回投与したところ、食事により C_{max} は約 23%低下したが、AUC_{0-∞}には影響を及ぼさなかった。

3. 分布⁷⁾

In vitro 試験の結果、タファミジスの血漿蛋白結合率は約 99.5%であった。

4. 代謝・排泄^{8,9)}

(1) In vitro 試験において、タファミジスメグルミンはチトクローム P450 代謝酵素である CYP1A2、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を顕著に阻害しなかった。

In vitro 試験において、タファミジスメグルミンの CYP1A2 活性に対する誘導作用はわずかであったが、CYP3A4 活性に対しては誘導作用が示唆された。健康成人にタファミジスメグルミンを投与したとき、CYP3A4 の誘導作用は認められなかった [「相互作用」の項参照]。

(2) 外国人健康成人に ¹⁴C-タファミジスメグルミン 20 mg を単回経口投与した時、血中には主に未変化体が存在した。また、血漿、尿及び糞中には未変化体とタファミジスのグルクロン酸抱合体が存在した。¹⁴C-タファミジスメグルミンを投与後、最大 23 日目までの試料を用いた結果、タファミジスは主に糞を介して排泄され、平均総回収率は総投与量の 58.5%であった。一方、尿の平均総回収率は 22.4%であった。

5. 相互作用

ミダゾラム(外国人データ)¹⁰⁾

健康成人にタファミジスメグルミン 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時の前日及び最終日にミダゾラム 7.5 mg を投与し、ミダゾラムとその活性代謝物の濃度を測定したとき、タファミジスメグルミンの併用により、ミダゾラムの C_{max} は約 11%減少したが、AUC_{0-∞}およびクリアランスは変化しなかった。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者(外国人データ)¹¹⁾

母集団薬物動態解析の結果によると、60 歳を超える患者は 60 歳以下の患者と比較して、定常状態でのクリアランスの推定値が平均 19%低く、C_{max} の推定値は 21%高かった。

(2) 肝機能障害患者(外国人データ)¹²⁾

健康被験者または軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミンを単回投与した後の平均薬物動態パラメータを表 2 に示す。軽度 (Child-Pugh スコア 5~6) の肝機能障害を有する被験者と健康被験者で PK を比較した結果、C_{max} および AUC_{0-∞} は健康被験者に比べてそれぞれ平均 6%および 17%低値を示した。中等度 (Child-Pugh スコア 7~9) の肝機能障害を有する被験者と健康被験者で PK を比較した結果、C_{max} は平均 3%の変化で類似していたが AUC_{0-∞} は健康被験者に比べて平均 41%低値を示した。

表 2. 健康被験者または軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
健康被験者または軽度の肝機能障害を有する被験者を対象 (n=9) ^a				
健康被験者	1.21 (0.32)	66.6 (20.8)	2.0 (0.5~8.0)	53.9 (20.6)
軽度の肝機能障害を有する被験者	1.11 (0.20)	54.5 (12.7)	3.0 (0.5~4.0)	56.4 (18.0)
健康被験者または中等度の肝機能障害を有する被験者を対象 (n=9)				
健康被験者	1.28 (0.32)	65.5 (14.5)	2.0 (0.5~8.0)	54.0 (12.0)
中等度の肝機能障害を有する被験者	1.38 (0.56)	42.8 (12.9)	1.0 (0.5~4.0)	45.1 (11.9)

平均値 (標準偏差)、t_{max} は中央値 (範囲)、a: 健康被験者には、中等度で実施した健康被験者の 2 例の結果を含む

【臨床成績】

1. 国内臨床試験 (中間報告)¹³⁾

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者 10 例 (V30M 変異を有する患者 9 例、S77Y 変異を有する患者 1 例) に、本剤 20 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したとき、主要評価項目である本剤投与 8 週時及び 26 週時のトランスサイレチン (TTR) 安定化率 (%)¹⁾ は、10 例全例で 32%以上²⁾ であった。

注 1: TTR 安定化率 (%) = [(本剤投与後の平均 FOI-ベースラインの平均 FOI)/ベースラインの平均 FOI] × 100

FOI=尿素添加後の TTR 4 量体濃度/尿素添加前の TTR 4 量体濃度

注 2: TTR 安定化率が 32%以上を TTR が安定化したと定義

2. 外国臨床試験^{14,15)}

V30M 変異を有するトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者 128 例を対象とし、Neuropathy Impairment Score-Lower Limb (NIS-LL) 反応率¹⁾ 及び Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy 質問票により評価する Total Quality of Life (TQOL) スコアの変化量を主要評価項目として、二重盲検比較試験を実施した。本剤 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 ヶ月間経口投与したとき、NIS-LL 反応率¹⁾ は本剤群で 45.3% (29/64 例)、プラセボ群で 29.5% (18/61 例) であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤群で反応率が高かった (p = 0.0682、カイ二乗検定)。また、TQOL スコアの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は本剤群で 2.0 ± 2.3、プラセボ群で 7.2 ± 2.4 であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤群で QOL 低下が抑制される傾向が認められた (p = 0.1157、共分散分析)。

添付文書（案）

V30M 変異を有する患者におけるタファミジスメグルミンの有効性（18 ヶ月時）

	タファミジス群 (n=64)	プラセボ群 (n=61)	p値
NIS-LL 反応率	45.3 %	29.5 %	0.0682 (カイ二乗検定)
TQOL スコアの変化量 (平均値 ± 標準誤差)	2.0 ± 2.3	7.2 ± 2.4	0.1157 (共分散分析)

V30M 以外の変異を有する患者 21 例 8 変異を対象として本剤 20 mg を 1 日 1 回経口投与した非盲検試験において主要評価項目である TTR の安定化率 (%)^{注2)} は、6 週時には 19 例中 18 例 (94.7%)、6 ヶ月時には 18 例全例、12 ヶ月時には 17 例全例で 32%以上^{注3)} であり、本剤の継続投与による治療効果の持続がみられた。

注 1 : NIS-LL スコアのベースラインからの増加が 2 未満

注 2 : TTR 安定化率 (%) = [(本剤投与後の平均 FOI - ベースラインの平均 FOI) / ベースラインの平均 FOI] × 100

FOI = 尿素添加後の TTR 4 量体濃度 / 尿素添加前の TTR 4 量体濃度

注 3 : TTR 安定化率が 32% 以上を TTR が安定化したと定義

【薬効薬理】

作用機序¹⁶⁾

タファミジスは TTR の天然構造である 4 量体の 2 つのサイロキシン結合部位のうち 1 つに結合することで 4 量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制する。

- (1) *In vitro* 試験において、TTR との結合に関する解離定数は 2~3 nmol/L (K_{d1}) 及び 154~278 nmol/L (K_{d2}) であった。
- (2) *In vitro* 試験において、野生型、V30M 及び V122I 変異型 TTR (3.6 μ mol/L) の酸性条件下における線維形成を抑制し、それぞれに対する EC₅₀ 値は、2.7、3.2 及び 4.1 μ mol/L であった。
- (3) *In vitro* 試験において、野生型、V30M、V122I 変異型 TTR を有するヒト血漿に本薬 3.6 又は 7.2 μ mol/L を添加することにより、尿素による 4 量体の解離を濃度依存的に抑制した。
- (4) V30M 以外の変異を有する被験者から採取した血漿に本薬 7.2 μ mol/L を添加したところ、25 種の変異型で尿素による解離が抑制された。

【有効成分に関する理化学的知見】

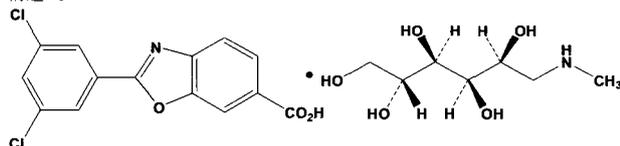
一般名：タファミジスメグルミン (Tafamidis Meglumine)

化学名：2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid
mono(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol)

分子式：C₁₄H₇Cl₂NO₃ · C₇H₁₇NO₅

分子量：503.33

構造式：



性状：本品は、白色～淡紅色の粉末である。本品は、水及びメタノールに溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

高温を避けて保存すること。

【包装】

ビンダケルカプセル 20 mg : 14 カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：SY100040
- 2) 社内資料：SY100068
- 3) 社内資料：420613
- 4) 社内資料：B3461009
- 5) 社内資料：B3461010
- 6) 社内資料：Fx1A-108C
- 7) 社内資料：SY100065
- 8) 社内資料：10400, 11820, 400639, 400485, PF 06291826_07Feb11_102042, 400476, 400689
- 9) 社内資料：Fx1A-107
- 10) 社内資料：Fx1A-109
- 11) 社内資料：Fx-PopPK-001
- 12) 社内資料：Fx1A-105
- 13) 社内資料：B3461010
- 14) Coelho, T., et al.: Neurology.79: 785, 2012
- 15) 社内資料：Fx-005, Fx-006, Fx1A-201
- 16) 社内資料：Fx-550-006, Fx-550-005, Fx-550-001, Fx-550-004

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

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

(新聞発表用)

1	販売名	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g
2	一般名	タルク
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中、粒子径を調整した滅菌調整タルク 4 g を含有する。
5	用法・用量	通常、成人には、本剤 (4 g/バイアル) を日局生理食塩液 50 mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。
6	効能・効果	悪性胸水の再貯留抑制
7	備考	本剤は、滅菌調整タルクを有効成分とし、悪性胸水の再貯留抑制を目的とした胸膜腔内注入用懸濁剤である。

悪性胸水治療剤

処方せん医薬品^{注1)}ユニタルク[®]胸膜腔内注入用懸濁剤 4gUnitalc[®] Intrapleural 4g
(タルク胸膜腔内注入用)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤の投与により急性呼吸窮迫症候群があらわれ、死亡に至った例も報告されている。急速に進行する呼吸困難等の臨床症状に注意するとともに、胸部X線検査の実施等、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。〔慎重投与〕、〔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)】

本剤又はタルクに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g
成分・含量	1バイアル中、粒子径を調整した滅菌調整タルク 4g
添加物	なし
性状	白色～灰白色の微細な結晶性の粉末

【効能・効果】

悪性胸水の再貯留抑制

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は悪性胸水の再貯留抑制のために使用し、腹水の減少を目的として本剤を使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人には、本剤 (4g/バイアル) を日局生理食塩液 50mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 両側悪性胸水に対して、両側肺の胸膜腔内に本剤を同時投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。また、片側胸膜腔内に本剤を投与した後、本剤を対側胸膜腔内に投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 同側肺の胸膜腔内に本剤を追加投与 (ドレーナージチューブ抜管前) 又は再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤と他の胸膜癒着剤との併用投与に関する有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
肺機能障害のある患者又は心機能障害のある患者〔呼吸不全等が発現するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
胸膜生検と同時又は直後に本剤を胸膜腔内に注入する

ことは避けること。〔呼吸不全等が発現するおそれがある。〕

3. 副作用

悪性胸水が貯留した患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において安全性を評価した 30 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現症例は 27 例 (90.0%) で、主な副作用は、CRP 増加 24 例 (80.0%)、発熱 16 例 (53.3%)、ALT (GPT) 増加 5 例 (16.7%)、AST (GOT) 増加 4 例 (13.3%)、LDH 増加 4 例 (13.3%)、Al-P 増加 4 例 (13.3%)、便秘 4 例 (13.3%)、倦怠感 4 例 (13.3%)、頭痛 3 例 (10.0%)、アルブミン減少 3 例 (10.0%)、カリウム増加 3 例 (10.0%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

分類	頻度	10%以上	3～10%未満	頻度不明 ^{注1)}
感染症			肺炎、皮膚感染	創傷感染、敗血症
新生物			癌疼痛	
代謝・栄養			食欲減退	
精神・神経	頭痛			錯乱状態
心・血管			潮紅、低血圧	うっ血性心不全、徐脈性不整脈
呼吸器			呼吸困難、口腔咽頭痛	呼吸不全、呼吸抑制、肺水腫、膿胸、肺塞栓症、気胸
消化器	便秘		悪心、嘔吐、下痢、痔核	
皮膚・皮下組織				そう痒症、皮下気腫
筋骨格			背部痛、筋骨格硬直	
全身・投与局所	発熱、倦怠感		胸部不快感、胸痛、熱感、疼痛、体重減少	
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、アルブミン減少、カリウム増加、LDH 増加、CRP 増加、Al-P 増加		カリウム減少、BUN 増加、Ht 減少、Hb 減少、白血球数増加、血小板数増加	

注 1：国内外の公表論文に基づく副作用については頻度不明とした。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

6. 過量投与

- (1) 症状
10gを超えるタルクを投与した場合に、急性呼吸不全（急性呼吸窮迫症候群等）の発現率が高くなることが報告されている¹⁾。
- (2) 処置
過剰に投与された本剤は日局生理食塩液による洗浄によって部分的に除去することが可能である。

7. 適用上の注意

- (1) 投与(注入)経路
本剤は胸膜腔内注入のみに使用し、他のいかなる注射経路（静脈内、筋肉内、皮下、皮内等）にも投与しないこと。また、本剤を懸濁液としないで直接胸膜腔内に噴霧する方法では、使用しないこと。
- (2) 調製方法
本剤の使用にあたっては、「取扱方法」を熟読すること。
- (3) 投与(注入)方法
懸濁液の吸引及び注入には、添付の採液針及びシリンジを用いること。
 - 1) 注入前
 - ・ 十分な胸水のドレナージを行い、十分な肺の再膨張を認めた後に本剤を胸膜腔内に注入すること。
 - ・ 胸水のドレナージには、薬液注入用の側管付き胸部排液用カテーテルを用いること。
 - 2) 注入時
 - ・ 本剤の懸濁液は、注入直前によく振とうし、本剤の粒子を分散させること。
 - ・ 懸濁液を胸膜腔内に緩徐に注入すること。
 - 3) 注入後
 - ・ カテーテルの薬液注入用の側管より、懸濁液注入と同じ注入速度で、日局生理食塩液 50mL を用いてフラッシュし、カテーテルをクランプすること。
 - ・ クランプ後、懸濁液を胸膜腔内に行き渡らせるように、可能な姿勢の範囲で 15 分毎に、クランプを外すまで患者の体位を変換することが望ましい。
 - ・ 注入 2 時間後にクランプを開放し、低圧持続吸引器を用いて陰圧（目安：-10cmH₂O）で胸水を持続吸引し、1 日の排液量が 150mL 以下（目安）になったら抜管すること。
 - ・ バイアルは 1 回限りの使用とし、使用後は廃棄すること。

8. その他の注意

コルチコステロイドを全身投与されている患者では、胸膜癒着が起こりにくいことが報告されている²⁾。

【薬物動態】

ヒトでの本剤の薬物動態は不明である。

〔参考〕ラットに本剤を 400 mg/kg 左側胸膜腔内に投与したとき、投与後 1 及び 7 日にタルク粒子の大部分は胸膜腔内に残留し、胸腔内臓器（投与側及び反対側の肺及び胸壁、心臓並びに横隔膜）への分布が認められた。タルク粒子は脳、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓及び血液中には認められず、また尿及び糞中への排泄は認められなかった³⁾。イヌに本剤を 200 及び 800 mg/kg 左側胸膜腔内に投与したとき、投与後 28 日にタルク粒子の大部分は胸膜腔内に残留し、投与側及び反対側の肺に分布が認められた。投与後 28 日の肝臓、腎臓及び投与後 1 日の血液中にはタルク粒子は認められなかった⁴⁾。

【臨床成績】

国内第Ⅱ相試験

悪性胸水が貯留した患者 30 例を対象として、胸水を排液した後、本剤 4g の懸濁液を胸膜腔内に注入した。本剤注入後 30 日（又は中止時）に 30 例中 25 例（83.3%）で悪性胸水の再貯留の抑制が認められた⁵⁾。

【薬効薬理】

1. 胸膜癒着作用

ラット、ウサギ及びイヌの胸膜腔内にタルクを投与することにより、胸膜癒着作用が認められた^{6~8)}。

2. 作用機序

タルクが胸膜癒着を惹起する作用機序は十分に解明されていないが、タルク投与による胸膜腔内の炎症状態が誘因となり、胸水中に TGF- β 、TNF- α 、IL-1、IL-8 等が分泌され、コラーゲン線維が形成されることにより臓側胸膜と壁側胸膜の癒着が起こると考えられている^{9~11)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タルク、Talc

性状：タルクは粉砕、選別した天然含水ケイ酸マグネシウムである。純粋なタルクは、Mg₃Si₄O₁₀(OH)₂（分子量：379.27）である。タルクは白色～灰白色の微細な結晶性の粉末で、なめらかな触感があり、皮膚につきやすい。水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

【包装】

ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g：1 バイアル

〔添付：採液針^{注2)} 1 個及びシリンジ^{注3)} 1 個〕

注 2：ツートック（医療機器届出番号：27B1X00045000021）

注 3：ニプロシリンジ（医療機器届出番号：

27B1X00045000033）

【主要文献】

- 1) Sahn SA. : J Bronchology 2002; 9: 223-7
- 2) Roberts ME, et al. : Thorax 2010; 65: ii 32-ii 40
- 3) 社内資料：ラットの組織中分布・排液試験
- 4) 社内資料：イヌの組織中分布試験
- 5) 社内資料：悪性胸水に対する臨床試験
- 6) 社内資料：ラットの単回胸膜腔内投与毒性試験
- 7) 社内資料：イヌの単回胸膜腔内投与毒性試験
- 8) Light RW, et al. : Chest 1995; 107: 1702-6
- 9) Genofre EH, et al. : Lung 2005; 183: 197-207
- 10) Marchi E, et al. : Chest 2004; 125: 2268-77
- 11) Acencio MMP, et al. : Lung 2007; 185: 343-8

【文献請求先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10
TEL : 03-5651-1329

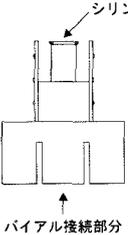
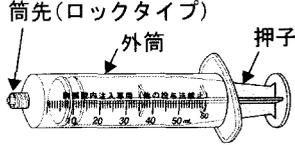
【製造販売業者等の氏名又は名称及び住所】

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

® : ノーベルファーマ株式会社 登録商標

【取扱い方法】

《包装》 本剤には、懸濁液の吸引及び注入のために専用の採液針及び胸膜腔内注入専用（他の投与方法禁止）の表示があるシリンジ（50mL、青色の押子）を添付している。

【本剤】	【採液針】	【シリンジ】
<p>・製品名「ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g」</p> <p>・バイアル充填</p>	 <p>ブリスター包装入り</p> <ul style="list-style-type: none"> ・包装が破損、汚染している場合や、採液針に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。 ・開封後すぐに使用し、使用後は直ちに、安全な方法で廃棄すること。 ・再使用はしないこと。 <p>開封時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・採液針を包装から取り出す時及びその後、採液針のシリンジ接続口及びバイアル接続部分（特に、針）に触れないようにすること。 	 <p>ブリスター包装入り</p> <ul style="list-style-type: none"> ・包装が破損、汚染している場合や、シリンジに破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。 ・開封後すぐに使用し、使用後は直ちに、安全な方法で廃棄すること。 ・再使用はしないこと。 <p>開封時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シリンジの包装に表示されている開口部側より開き、注射筒（外筒・押子）の方を持ち、包装から取り出すこと。

《懸濁液の調製から注入まで》

- ① 本剤に日局生理食塩液 50mL を注入して直ちに振とうして懸濁液を調製する。

注意：

- 以後の操作（「⑤」及び「⑥」）には、注射針を使用しないこと。
- 懸濁後は、直ちに使用すること。

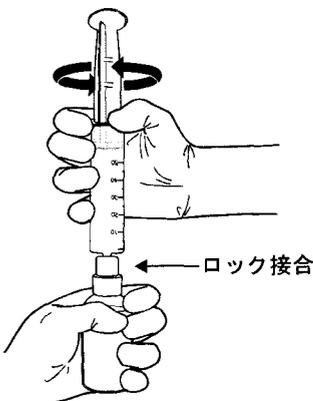
- ② 採液針を本剤の懸濁液が入ったバイアルのゴム栓の中央に、上からまっすぐに押し込み装着する。



注意：

- 採液針のシリンジ接続口及びバイアル接続部分（特に、針）に触れないように取り扱うこと。

- ③ 採液針にシリンジ（50mL、青色の押子）を装着（ロック接合）する。

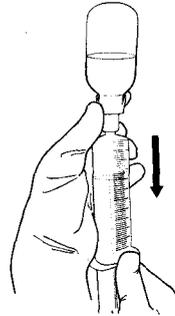


注意：

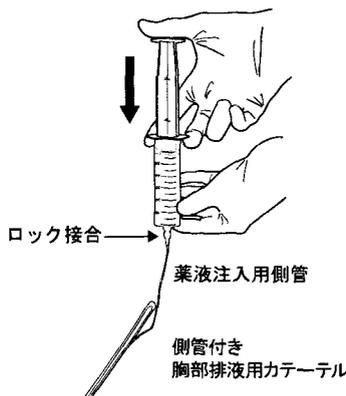
- シリンジの押子を引いた状態で、採液針とロック接合すること。
- ロック接合部に緩みがないことを確認してから次の操作を行うこと。

- ④ バイアルをよく振とうして、本剤の粒子を分散させる。

- ⑤ バイアルを上下逆にして振とうさせ、ポンピングしながら、懸濁液をシリンジに吸引する。



- ⑥ シリンジを、採液針から外し、薬液注入用の側管付き胸部排液用カテーテルの側管に装着（ロック接合）後、懸濁液を、胸膜腔内に緩徐に注入する。



注意：

- 本剤の粒子が沈降している場合、シリンジを振とうして粒子を分散させながら注入すること。
- シリンジを保持しながら、シリンジの押子を下に押すように、本剤の懸濁液を緩徐に注入すること。

- ⑦ その後、同じ側管より、懸濁液注入と同じ注入速度で、日局生理食塩液 50mL を用いてフラッシュし、カテーテルをクランプする。

(新聞発表用)

1	販売名	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用 レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用
2	一般名	ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	1 プリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを 40 μ g (ビランテロールとして 25 μ g) /100 μ g 又は 40 μ g (ビランテロールとして 25 μ g) /200 μ g 含有する定量式吸入用散剤
5	用法・用量	通常、成人にはレルベア100 エリプタ1 吸入(ビランテロールとして25 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g) を1 日1 回吸入投与する。 なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。
6	効能・効果	気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
7	備考	本剤は、長時間作動型吸入 β_2 刺激剤であるビランテロールトリフェニル酢酸塩と吸入ステロイド剤であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルの2つの有効成分を配合した定量式吸入用散剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

喘息治療配合剤

レルベア[®]100 エリプタ[®]14 吸入用 レルベア[®]200 エリプタ[®]14 吸入用

Relvar[®] Ellipta[®]

ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステルドライパウダーインヘラー

規制区分：

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	100	200
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2013年5月	

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者
〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。〕

【組成・性状】

	レルベア 100 エリプタ		レルベア 200 エリプタ	
	14 吸入用		14 吸入用	
	ビランテロールトリフェニル酢酸塩	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	ビランテロールトリフェニル酢酸塩	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
1 プリスター中の量	40µg (ビランテロールとして 25µg)	100µg	40µg (ビランテロールとして 25µg)	200µg
添 加 物	乳糖水和物 ³⁾ 、ステアリン酸マグネシウム			
性 状	本品は定量式吸入用散剤で、プリスターの内容物は白色の粉末である。			

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

【効能・効果】

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合）

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治療が必要であり、併用薬として長時間作動型吸入β₂刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。
- (2) 患者に対し、次の注意を与えること。
本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の他の適切な薬剤を使用すること。

【用法・用量】

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100µg）を 1 日 1 回吸入投与する。
なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤はなるべく同じ時間帯に 1 日 1 回吸入するよう患者を指導すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 結核性疾患又は感染症の患者〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。〕
- (2) 重度の心疾患を有する患者〔上室性頻脈、期外収縮等の不整脈があらわれるおそれがある。〕

- (3) 肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が増加し、全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用するよう患者を指導すること。
- (2) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めよう患者に注意を与えること。
そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法を強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。
- (3) 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないように指導すること。
- (4) 他の吸入薬と同様に、本剤の吸入後にも喘鳴の増加を伴う奇異性気管支痙攣があらわれることがある。気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行うこと。また、患者を評価し、必要に応じて他の治療法を考慮すること。
- (5) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者自身の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。
- (6) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- (7) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤の用量依存的に増加することが報告されている。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。
- (8) 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択するため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。

3. 相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びピランテロールトリフェニル酢酸塩は、主としてCYP3A4で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) エリスロマイシン等	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る可能性がある。なお、本剤とケトコナゾール (経口剤) を併用した臨床薬理試験において、血中のピランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量の増加が認められたとの報告がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 (「薬物動態」の項参照)
β遮断薬	本剤の作用が減弱するおそれがある。	β受容体において本剤と競合する。

4. 副作用

第Ⅲ相国際共同試験3試験において、本剤が投与された総症例1407例 (日本人61例を含む) 中100例 (7.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害19例 (1.4%)、口腔カンジダ症12例 (0.9%) であった。日本人61例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は7例 (11.5%) であった。その主なものは、発声障害3例 (4.9%)、口腔カンジダ症2例 (3.3%) であった。(承認時)

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例153例中40例 (26.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症16例 (10.5%)、発声障害10例 (6.5%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある (頻度不明[※]) ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 [※]
感染症	口腔咽頭カンジダ症	上気道感染、肺炎	気管支炎、インフルエンザ
精神神経系			頭痛
循環器		期外収縮	
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛	鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、咳嗽
消化器			腹痛
筋骨格系			関節痛、背部痛
その他			発熱

注) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ピランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。また、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高用量の吸入投与により、ラットの胎児では母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加、ウサギでは流産が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。[他のβ₂刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にピランテロール又はフル

チカゾンフランカルボン酸エステルを単独で投与したとき、生後10日の出生児血漿中に薬物が検出された (それぞれ1/54 または6/54例)。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候・症状：臨床試験において本剤の過量投与に関する報告はないが、本剤の過量投与によりβ刺激剤の薬理学的作用による症状 (頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等) の増悪や副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。
処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤はない。対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

8. 適用上の注意

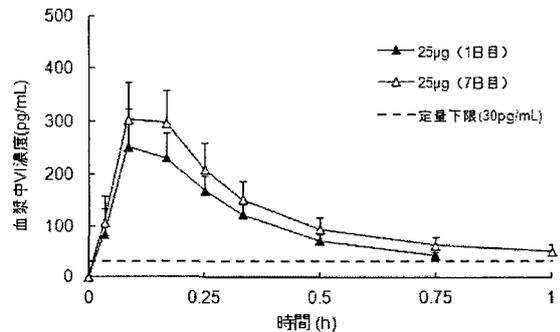
- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること (内服しても効果はみられない)。
- (2) **吸入後**：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること (口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいはなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

【薬物動態】

1. VI又はFF単剤投与時の血中濃度

(1) 健康成人¹⁾

日本人健康成人男性12例にピランテロールトリフェニル酢酸塩 (以下、VI) 25μgを1日1回7日間吸入投与 (1日目及び7日目は空腹時投与) したときの血漿中VIの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中VIの最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は5~10分 (中央値) であった。その後、血漿中VI濃度は速やかに消失し、投与後6時間には全被験者で定量下限 (30pg/mL) 未満となった。



日本人健康成人男性にVI単剤の25μgを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中VI濃度推移 (平均値±標準偏差、n=12)

日本人健康成人男性にVI単剤の25μgを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中VIの薬物動態パラメータ

投与日	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC ₀₋₁ (pg·h/mL) ^{注2)}
投与初日 (1日目)	253.7 (218.6, 294.5)	0.08 (0.08 - 0.17)	104.3 (86.1, 126.3) ^{注3)}
最終投与日 (7日目)	310.4 (276.2, 348.9)	0.13 (0.08 - 0.17)	123.5 (108.7, 140.2)

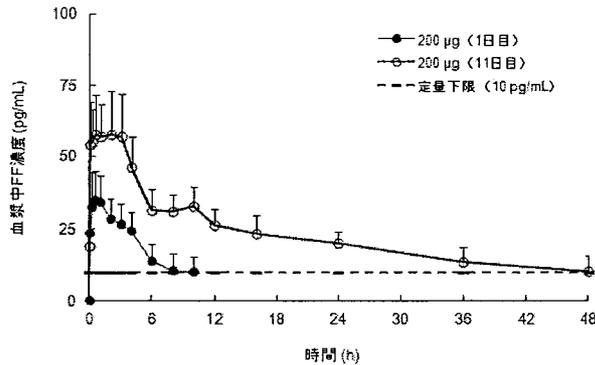
幾何平均値 (95%信頼区間)、n=12

注1) 中央値 (範囲)

注2) AUC₀₋₁：投与0時間から1時間までのAUC

注3) n=6

日本人健康成人男性12例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル (以下、FF) 200μgを単回及び反復吸入投与 (1日目：初回投与、5~11日目：1日1回7日間投与) したときの血漿中FFの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中FF濃度は投与後2時間 (中央値) までに最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した。血漿中FFの曝露量 (AUC及びC_{max}) は200~800μgの投与量増加の割合にほぼ比例して増加した。t_{1/2}は約24~33時間 (幾何平均値) であった。また、血漿中FF濃度は反復投与5日目 (9日目) までに定常状態に達した。



日本人健康成人男性に FF 単剤の 200µg を単回及び 7 日間吸入投与したときの血漿中 FF 濃度推移 (平均値±標準偏差) (1 及び 11 日目、n=12)

日本人健康成人男性に FF 単剤を単回及び 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータ

投与日	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC (pg·h/mL) ^{注2)}
投与初日 (1 日目)	36.50 (30.72, 43.36)	0.50 (0.25 - 1.00)	224.6 (161.6, 312.3)
最終投与日 (11 日目)	62.31 (54.28, 71.52)	2.00 (0.08 - 3.00)	743.8 (659.5, 838.9)

幾何平均値 (95%信頼区間)、n=12

注 1) 中央値 (範囲)

注 2) 1 日目: 投与 0 時間から最終測定時点の AUC (AUC_{0-∞})

11 日目: 投与 0 時間から投与間隔の AUC (AUC_{0-τ})

(2) 気管支喘息患者

日本人及び白人の気管支喘息患者に VI/FF 又は FF 単剤を反復吸入投与したときの曝露量の推定値 (母集団薬物動態解析) は以下のとおりである。

日本人及び白人の気管支喘息患者に VI/FF 又は FF 単剤を反復吸入投与したときの血漿中の VI 及び FF の曝露量 (母集団薬物動態解析による推定値)

投与量 (µg)	VI			FF		
	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)
日本人						
VI/FF 25/100	14	113.3 (38.7, 243.7)	139.1 (117.2, 159.0)	14	18.0 (11.8, 26.1)	348.6 (214.7, 510.8)
VI/FF 25/200	13	144.9 (63.4, 236.1)	146.1 (119.4, 168.0)	13	42.4 (28.2, 59.7)	605.1 (489.2, 871.8)
白人						
VI/FF 25/100	660	42.2 (39.7, 44.9)	165.7 (160.2, 171.4)	492	15.2 (14.9, 15.6) 注1)	232.2 (226.0, 238.5) 注1)
VI/FF 25/200				471	30.0 (29.1, 30.8) 注1)	471.6 (459.0, 484.2) 注1)

幾何平均値 (95%信頼区間)

注 1) VI/FF 又は FF 単剤投与群から算出した

2. VI/FF 投与時の血中濃度

日本人健康成人男性 16 例に VI/FF 50/800µg を単回吸入投与したときの血漿中 VI 及び FF の薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中 VI 及び FF 濃度は、それぞれ投与後 5 分及び 2 時間 (中央値) までに C_{max} に達した。

日本人健康成人男性に VI/FF 50/800µg を単回吸入投与したときの血漿中 VI 及び FF の薬物動態パラメータ

測定薬物	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)
VI	424 (351, 512)	0.08 (0.08 - 0.08)	223 (177, 280)
FF	71.4 (58.0, 88.0)	2.00 (0.08 - 4.00)	1015 (627, 1643)

幾何平均値 (95%信頼区間)、n=16

注 1) 中央値 (範囲)

3. 分布

外国人の健康被験者 16 例に VI 55µg 及び FF 250µg を静脈内投与したときの定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ 165 及び 661L と大きかった。VI 及び FF の血球結合は低かった。また、VI 及び FF の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 93.9 及び 99% 超と高かった。

4. 代謝

In vitro 試験において、ヒトで VI 及び FF は主に CYP3A4 で代謝された。VI は主に O-脱アルキル化された代謝物が生成し、FF は S-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解された代謝物が生成する。

5. 排泄

日本人の健康被験者 16 例に VI/FF 50/800µg を単回吸入投与したときの血漿中 FF のみかけの消失半減期は約 27 時間であった。外国人の健康被験者 16 例に VI/FF 100/800µg を単回吸入投与したときの血漿中 VI のみかけの消失半減期は約 2.5 時間であった。外国人の健康被験者 5 例に ¹⁴C-FF 2mg を単回経口投与した際に放射能は主に代謝物として糞中に排泄され、放射能の尿中排泄率は 1% 未満であった。外国人の健康被験者 6 例に ¹⁴C-VI 200µg を単回経口投与した際に放射能は主に代謝物として尿中に排泄され、放射能の尿糞中排泄率はそれぞれ約 70 及び 30% であった。

6. 薬物相互作用

VI と FF を臨床最大用量で吸入投与した際に臨床的な薬物相互作用は確認されていない。

外国人の健康被験者 18 例に VI/FF 25/200µg と CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg を反復併用投与したときの薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時の VI の AUC_{0-∞} 及び C_{max} はそれぞれ 65 及び 22% 増加し、FF の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ 36 及び 33% 増加した。

7. 特別な母集団

(1) 腎機能低下者 (外国人)

重度の腎機能低下者 (CL_{cr}: 30mL/分未満) 9 例に VI/FF 25/200µg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中の VI の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 8 及び 56% 増加し、FF の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 4 及び 9% 低下した。

(2) 肝機能低下者 (外国人)

軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア: A 又は B) 各 9 例に VI/FF 25/200µg、重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア: C) 8 例に VI/FF 12.5/100µg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの FF の AUC₀₋₂₄ は健康被験者に比べて最大約 3 倍に増加した。投与量で補正した FF の曝露量は中等度及び重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア: B 又は C) で同程度であった。軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア: A 又は B) に VI/FF 25/200µg、重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア: C) に VI/FF 12.5/100µg を 7 日間投与したときの VI の C_{max} 及び AUC は健康被験者と同様であった。

【臨床成績】

1. 国際共同第 III 相臨床試験 (日本人を含む)

(1) 低~中用量 ICS 又は低用量の ICS/LABA で治療中の成人気管支喘息患者 609 例 (日本人患者 50 例を含む) を対象に実施した 12 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験 (試験 1) において、レルベア 100 エリブタを 1 日 1 回吸入投与した結果、及び高用量 ICS 又は中用量の ICS/LABA で治療中の成人気管支喘息患者 586 例 (日本人患者 36 例を含む) を対象に実施した 24 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験 (試験 2) において、レルベア 200 エリブタを 1 日 1 回吸入投与した時の結果は下表の通りであった。

試験 1

		VI/FF 25/100 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
トラフ FEV ₁ (L)	ベース ライン	2.344 ± 0.642 (201)	2.290 ± 0.617 (205)	2.334 ± 0.626 (203)
	投与 12 週後	2.698 ± 0.804 (200)	2.611 ± 0.762 (203)	2.576 ± 0.844 (193)
	変化量	0.354 ± 0.484 (200)	0.321 ± 0.452 (203)	0.222 ± 0.468 (193)
	プラセボ群 との差 [95%信頼 区間] 注1) p 値 注1)	0.172 [0.087, 0.258] p<0.001	0.136 [0.051, 0.222] p=0.002	
	FF 100 µg 群との差 [95%信頼 区間] 注1) p 値 注1)	0.036 [-0.048, 0.120] p=0.405		

平均値 ± 標準偏差 (例数)

注 1) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

試験 2

		VI/FF 25/200 µg 群	FF 200 µg 群	フルチカゾン プロピオン酸 エステル (FP) 500 µg 1 日 2 回投与群
トラフ FEV ₁ (L)	ベース ライン	2.129 ± 0.654 (191)	2.190 ± 0.676 (193)	2.138 ± 0.673 (194)
	投与 24 週後	2.538 ± 0.856 (193)	2.426 ± 0.855 (187)	2.310 ± 0.769 (191)
	変化量	0.388 ± 0.474 (187)	0.218 ± 0.495 (186)	0.173 ± 0.390 (186)
	FP 500 µg 1 日 2 回 投与群と の差 [95%信頼 区間] 注1) p 値 注1)	0.210 [0.127, 0.294] p<0.001	0.018 [-0.066, 0.102]	
	FF 200 µg 群との差 [95%信頼 区間] 注1) p 値 注1)	0.193 [0.108, 0.277] p<0.001		

平均値 ± 標準偏差 (例数)

注 1) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

(2) 低用量～高用量 ICS 又は低用量～中用量 ICS/LABA で治療中の成人気管支喘息患者 2019 例 (日本人患者 62 例を含む) を対象に実施した最大 76 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、レルベア 100 エリプタ 1 日 1 回吸入投与した時の重度の喘息増悪発現のリスクは、下表の通りであった。

	VI/FF 25/100 µg 群	FF 100 µg 群
増悪割合 (例数)	15% (154/1009)	18% (186/1010)
ハザード比 [95%信頼区間] 注1) p 値 注1)	0.795 [0.642, 0.985] p=0.036	

注 1) 投与群、ベースラインの FEV₁ トラフ値、性別、年齢及び地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

また、投与 36 週後におけるトラフ FEV₁ 値の測定結果は下表の通りであった。

	VI/FF 25/100 µg 群	FF 100 µg 群
ベースライン	2.216 ± 0.643 (1009)	2.193 ± 0.640 (1010)
投与 36 週後	2.566 ± 0.826 (926)	2.452 ± 0.852 (902)
変化量	0.352 ± 0.488 (926)	0.261 ± 0.499 (902)
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] 注1) p 値 注1)	0.083 [0.044, 0.123] p<0.001	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

注 1) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

2. 国内臨床試験

日本人の成人気管支喘息患者 243 例を対象に実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、レルベア 100 エリプタ及びレルベア 200 エリプタを 1 日 1 回投与したところ、PEF は投与 12 週目に改善が認められ、治療期間を通じて維持された。

3. 海外臨床試験

成人気管支喘息患者 806 例を対象に実施した 24 週間の二重盲検比較試験において、レルベア 100 エリプタ 1 日 1 回投与とサルメテロールキシナ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル (以下、SALM/FP) 50/250µg 1 日 2 回投与を比較した結果、肺機能及び症状に関する評価項目に投与群間の有意差はなかった [FEV₁ 加重平均値 (0~24 時間) の投与前からの変化量の調整済治療群間差: -0.037L (95%信頼区間 -0.088, 0.015L, p=0.162)]。

【薬効薬理】

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (以下、FF) は合成コルチコステロイドの一種であり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護及び好酸球浸潤の抑制などの作用を介して、ラットの卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデルなど複数のアレルギー疾患モデルにおける症状を抑制する²⁾。ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (以下、VI) は新規の長時間作用型吸入 β₂ 刺激剤であり、アデニル酸スクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシンリン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。VI はモルモットへの単回投与によりヒスタミン誘発気管支収縮を持続的に抑制した。ヒト末梢血単核球を用いた *in vitro* 併用試験において VI は FF の TNF-α 誘発 IL-8 放出抑制作用を増強した。

【有効成分に関する理化学的知見】

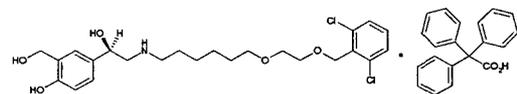
一般名: ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (Vilanterol Trifenatate)

化学名: 4-{{(1R)-2-[[6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl]amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

分子式: C₂₄H₃₃Cl₂NO₅ · C₂₀H₁₆O₂

分子量: 774.77

構造式:



性状: 白色の粉末である。

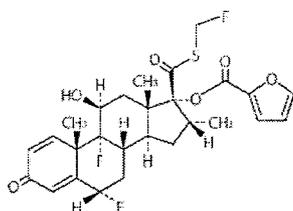
一般名: フルチカゾンフランカルボン酸エステル (Fluticasone Furoate)

化学名: 6α,9-Difluoro-17β-[(fluoromethylsulfonyl)carbonyl]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17α-yl furan-2-carboxylate

分子式: C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量: 538.58

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

- (1) 患者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

【包装】

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用×1
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用×1

【主要文献】

- 1) Nakahara N, et al.: Int J Clin Pharmacology and Therapeutics, 51(8) 660-671(2013)
- 2) McCormack PL, et al.: Drugs, 67, 1905-1915 (2007)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047 (24 時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®：登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	カドサイラ点滴静注用100 mg カドサイラ点滴静注用160 mg
2	一般名	トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)
3	申請者名	中外製薬株式会社
4	成分・含量	カドサイラ点滴静注用100 mg : 1バイアル中 トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) 106 mg 含有 カドサイラ点滴静注用160 mg : 1バイアル中 トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) 171 mg 含有
5	用法・用量	通常, 成人にはトラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) として1回3.6 mg/kg (体重) を3週間間隔で点滴静注する。
6	効能・効果	HER2陽性の手術不能又は再発乳癌
7	備考	<ul style="list-style-type: none">・本剤は抗HER2抗体チューブリン重合阻害剤複合体である。・添付文書 (案) を別紙として添付。

日本標準商品分類番号
876399

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^{注2)}
貯法：2～8℃保存
使用期限：[100mg] 2年6カ月、
[160mg] 3年（外箱に
表示の使用期限内に使用
すること）

抗HER2^{注1)}抗体チューブリン重合阻害剤複合体
カドサイラ[®]点滴静注用100mg
カドサイラ[®]点滴静注用160mg
KADCYLA[®]
トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)注

	点滴静注用 100mg	点滴静注用 160mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		
国際誕生	2013年2月	2013年2月



【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 肺炎、間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至る例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと（「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. 本剤の成分又はトラスツズマブ(遺伝子組換え)に対し過敏症(過敏症と鑑別困難で死亡につながるおそれのある重篤な Infusion reactionを含む)の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名		カドサイラ 点滴静注用 100mg	カドサイラ 点滴静注用 160mg
成分・含有量 (1バイアル中) ^{注3)}	有効成分	トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え) ^{注4)} 106 mg	トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え) ^{注4)} 171 mg
	添加物	精製白糖 318 mg、 コハク酸 6.3 mg、 水酸化ナトリウム 2.4 mg、ポリソルベート 20 1.1 mg	精製白糖 514 mg、 コハク酸 10.1 mg、 水酸化ナトリウム 3.9 mg、ポリソルベート 20 1.7 mg
性状		白色の塊	
剤形		注射剤(バイアル)	
溶解液		日局注射用水 5mL	日局注射用水 8mL
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		約 0.7	
注射用水(点滴静注用 100mg: 5.0mL、点滴静注用 160mg: 8.0mL)に溶解後の性状は下記のとおり			
pH		4.7～5.3	
浸透圧		157～261 mOsm/kg	
溶状		澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	

注3) 本剤は注射用水(点滴静注用 100mg: 5.0mL、点滴静注用 160mg: 8.0mL)を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ エムタンシン濃度が20mg/mLとなるように過量充填されている。

注4) 本剤を構成するトラスツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタの胃組織由来成分(ペプトン)を使用している。

【効能・効果】

○HER2陽性の手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. HER2陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立し

ていない。

3. 本剤は、トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人にはトラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)として1回3.6mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 初回投与時は90分かけて投与すること。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
3. 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6 mg/kg
1段階減量	3.0 mg/kg
2段階減量	2.4 mg/kg
3段階減量	投与中止

(1)左室駆出率(LVEF)低下による休薬及び中止基準

有害事象	処置
40%≤LVEF<45%	ベースラインからの絶対値の変化<10% ベースラインからの絶対値の変化≥10% 休薬: 3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<40%	休薬: 3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<40%が認められた場合は中止すること。
症候性うっ血性心不全	中止

(2)AST(GOT)、ALT(GPT)増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2 (>3～5×ULN)	減量せず継続 ※AST(GOT)又はALT(GPT)>3×ULNかつ総ビリルビン>2×ULNの場合は中止すること。
Grade 3 (>5～20×ULN)	休薬: Grade2以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20×ULN)	中止

(3)高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2 (>1.5～3×ULN)	休薬: Grade1以下に回復後、減量 ※AST(GOT)又はALT(GPT)

注1) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: c-erbB-2)
注2) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

	せず再開可能	>3×ULNかつ総ビリルビン >2×ULNの場合は中止すること。
Grade 3 (>3~10×ULN)	休業：Grade1以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4 (>10×ULN)	中止	

(4)血小板減少症による休業及び減量基準

Grade	処置
Grade 3 (<50,000~ 25,000/mm ³)	休業：Grade1以下(75,000/mm ³ 以上)に回復後、減量せず再開可能
Grade 4 (<25,000/mm ³)	休業：Grade1以下(75,000/mm ³ 以上)に回復後、1段階減量して再開可能

(5)末梢神経障害による休業基準

Grade	処置
Grade 3, 4	休業：Grade2以下に回復後、減量せず再開可能

GradeはNCI CTCAE (v.4)による。

ULN：正常値上限

4.本剤の投与時には、添付の日局注射用水(点滴静注用100mg：5mL、点滴静注用160mg：8mL)により溶解してトラスズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度にした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。

【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)安静時呼吸困難等の症候性の肺疾患のある患者[肺炎炎があらわれることがある(「重大な副作用」の項参照)。]
- (2)左室駆出率(LVEF)が低下している患者[LVEF低下を悪化させるおそれがある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- (3)次に掲げる心機能の低下するおそれのある患者[心不全等の心障害があらわれるおそれがある。]
 - 1)アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
 - 2)胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
 - 3)うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
 - 4)冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
 - 5)高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
- (4)肝機能障害のある患者[安全性は確立していない。]
- (5)血小板数減少のある患者又は抗凝固剤治療を受けている患者[出血のおそれがある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]

2.重要な基本的注意

- (1)左室駆出率(LVEF)低下、うっ血性心不全等の心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休業、投与再開又は中止を判断すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (2)Infusion reaction(症状：呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、紅潮、悪寒、発熱等)が、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。これらの症状は、主に本剤の初期の投与時にあらわれやすい。本剤投与中及び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投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (3)AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン等の増加があらわれることがある。重度な肝機能障害、肝不全が認められ、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投

与中は定期的に肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン等)を行い、異常が認められた場合には、休業、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。

- (4)血小板数減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血小板数を測定し、出血に関する症状の有無を確認する等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、休業、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
- (5)本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスズマブとの取り違えに注意すること(「用法・用量」、「過量投与」の項参照)。

3.相互作用

ヒト肝ミクロソーム等を用いた *in vitro* 試験において、本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1は、主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆されているため、CYP3Aを強く阻害する薬剤と併用する際には注意すること。

4.副作用

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国内第II相試験(JO22997試験)のうち本剤が投与された73例において、副作用が67例(91.8%)に認められた。主な副作用は、倦怠感32例(43.8%)、鼻出血30例(41.1%)、悪心29例(39.7%)、発熱23例(31.5%)、食欲減退21例(28.8%)、血小板数減少20例(27.4%)、AST(GOT)増加15例(20.5%)等であった。

(申請時)

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第III相試験(TDM4370g試験)のうち本剤が投与された490例において、副作用が427例(87.1%)に認められた。主な副作用は、倦怠感201例(41.0%)、悪心165例(33.7%)、血小板数減少145例(29.6%)、AST(GOT)増加100例(20.4%)、ALT(GPT)増加79例(16.1%)等であった。(申請時)

(1)重大な副作用^{注5)}

- 1) **間質性肺疾患**(1.1%)：呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群等の症状を伴う肺炎炎又は間質性肺炎があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **心障害**(1.6%)：左室駆出率(LVEF)低下、うっ血性心不全等の心障害があらわれることがあり、重度の心障害に至った例も報告されている。異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) **過敏症**(1.4%)：アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **Infusion reaction**(1.2%)：呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、紅潮、悪寒、発熱等を含む Infusion reaction 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、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 5) **肝機能障害**(28.2%)、**肝不全**(頻度不明^{注6)})：AST(GOT)増加(20.4%)、ALT(GPT)増加(15.5%)、血中ビリルビン増加(3.6%)等の肝機能障害があらわれることがある。肝機能検査値異常を伴う重度の肝機能障害、肝不全が認められ、死亡に至った例も報告されているので、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、門脈圧亢進症の症状等について観察を十分にを行い、発現が疑われる場合には肝生検等の実施を考慮し、

結節性再生性過形成が診断された場合には、投与を中止すること。

- 6) **血小板減少症** (29.3%) : 血小板減少症があらわれることがあり、頭蓋内出血等の重度の出血 (0.4%) により死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) **末梢神経障害** (16.9%) : しびれ等の末梢神経障害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、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。

注5) 海外第Ⅲ相臨床試験 (TDM4370g 試験) 及び国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22997 試験) でみられた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外でみられた事象については頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{注5)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬、減量等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%~5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛 (14.0%)、味覚異常	めまい、不眠症、嗜眠	平衡障害、片頭痛、嗅覚錯誤、うつ病
消化器	悪心 (34.5%)、便秘 (14.2%)、下痢 (13.9%)、嘔吐 (13.5%)、口内乾燥 (11.9%)、腹痛	口内炎、消化不良、歯肉出血、腹部不快感、腹部膨満、消化管出血	鼓腸、胃食道逆流性疾患、口腔内痛、口唇乾燥、歯周病、痔核
循環器		高血圧、動悸、ほてり	
呼吸器	鼻出血 (17.4%)	呼吸困難、咳嗽、鼻漏	口腔咽頭痛、鼻乾燥
皮膚	発疹	そう痒症、爪の異常、皮膚乾燥、皮下出血、脱毛症、紅斑	皮膚炎、多汗症、蕁麻疹
筋・骨格	筋骨格痛 (11.9%)、関節痛	筋痙縮	筋骨格硬直
耳		回転性めまい	
眼		視力障害 (霧視、視力低下)、流涙増加、結膜炎、眼乾燥	眼充血、結膜出血、眼刺激、眼そう痒症
代謝	食欲減退 (16.9%)、血中カリウム減少		高血糖、血中尿酸増加、脱水
生殖器			陰出血
血液	貧血、好中球数減少	白血球数減少	リンパ球数減少
その他	倦怠感 (41.4%)、発熱 (13.0%)、疼痛 (背部痛、四肢痛等)、悪寒、粘膜の炎症	浮腫 (全身性浮腫)、鼻咽頭炎、体重減少、胸痛、インフルエンザ様疾患、尿路感染、上気道感染	カンジダ症、挫傷、熱感、粘膜乾燥、胸部不快感、口渇、インフルエンザ、胃腸炎、肺炎、体重増加

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、心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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。妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[本剤を構成するトラスツズマブを投与した妊

婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。本剤を構成する DM1 の類薬であるメイタンシンを用いた動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。]

- (2) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。[本剤を構成するトラスツズマブを用いた動物実験において、乳汁への移行が報告されている。]

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

海外臨床試験の本剤過量投与例において、死亡例が報告されている。過量投与にみられる主な症状は、血小板減少症であった。なお、本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 2) 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。
- 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 0.2又は0.22µm インラインフィルター (ポリエーテルスルホン製) を通して投与すること。
- 2) 他剤との混注をしないこと。
- 3) ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- 4) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。
- 5) 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫れ等の事象をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

【薬物動態】

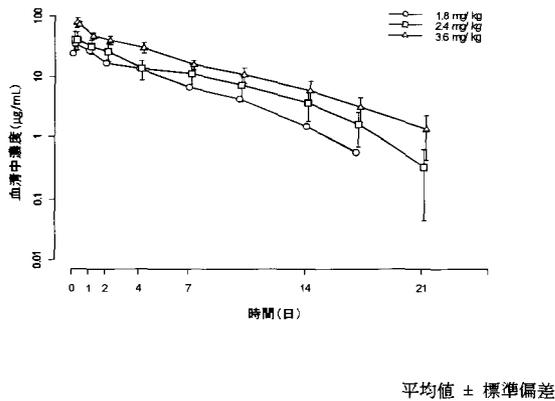
1. 血中濃度

(1) 単回投与時 (日本人における成績)¹⁾

日本人の HER2陽性進行・再発乳癌患者10例に本剤1.8、2.4又は3.6mg/kg^{注7)}を90分 (±10分) 間点滴静注したときのトラスツズマブ エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{inf}はいずれも投与量の増加に応じて増加した。CL及びV_{ss}は投与群間で同様の値の範囲内にあった。t_{1/2}は投与群間で大きく異ならなかった。以上のことから、血清中トラスツズマブ エムタンシンの薬物動態は検討した範囲内で線形性を示した。

注7) 承認された用法・用量は3.6mg/kg (体重) を3週間間隔投与である。

単回投与時のトラスツズマブ エムタンシン濃度推移



単回投与時のトラスツズマブ エムタンシンの薬物動態パラメータ

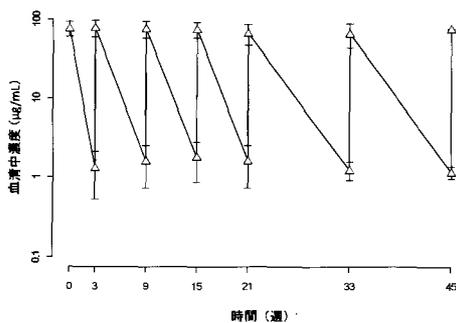
投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1.8 (n=1)	35.3	141	2.39	12.9	57.1
2.4 (n=4)	43.4 ± 15.2	204 ± 70.5	2.88 ± 0.317	13.4 ± 6.34	67.6 ± 20.3
3.6 (n=5)	82.0 ± 10.0	346 ± 41.1	3.74 ± 1.15	10.6 ± 1.26	59.1 ± 6.62

平均値 ± 標準偏差

(2)反復投与時 (日本人における成績)²⁾

日本人の HER2陽性進行・再発乳癌患者32例に本剤3.6mg/kgを3週間間隔で90分間 (±10分、忍容性が確認された場合、2回目以降30分間 (±10分) に短縮可能) 点滴静注したときのトラスツズマブ エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。血清中トラスツズマブ エムタンシンの蓄積はほとんど認められなかった。

反復投与時の血清中トラスツズマブ エムタンシンのトラフ濃度及びピーク濃度



平均値 ± 標準偏差 (n=2~28)

2.分布^{2.3.4)}

日本人の HER2陽性進行・再発乳癌患者に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときの V_{ss}の平均値は54.9mL/kg (30例)であり、ほぼ血漿容量に相当した。

本剤を構成する DM1をヒト血漿に20ng/mLの濃度で添加した際の血漿蛋白結合率は93.2%であった。

In vitro 試験から、DM1はP-糖蛋白質 (P-gp) の基質であることが示唆された。

3.代謝^{2.5)}

トラスツズマブ エムタンシンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。血漿中代謝物として、DM1

及び MCC-DM1^{注8)} がトラスツズマブ エムタンシンと比較して低い濃度で検出された。日本人の HER2陽性進行・再発乳癌患者に本剤3.6mg/kgを点滴静注した時のサイクル1における血漿中 DM1及び血漿中 MCC-DM1はともに投与後30分にピーク値を示し、その値は各々3.79 ± 0.950ng/mL (28例)、8.65 ± 3.03ng/mL (28例)であった。Lys-MCC-DM1^{注9)} はほとんど検出されなかった。ヒト肝ミクロソーム等を用いた in vitro 試験で、DM1は主として CYP3A4及び一部 CYP3A5で代謝されることが示唆された。

注8) MCC-DM1: DM1と MCC リンカーが結合した状態で遊離した代謝物

注9) Lys-MCC-DM1: リシン残基とともに MCC-DM1が遊離した代謝物

4.排泄

(参考) 動物実験の結果⁶⁾

DM1を³H標識したトラスツズマブ エムタンシンをラットに単回静脈内投与したとき、DM1、Lys-MCC-DM1及び MCC-DM1を含む異化代謝物は主に糞中に排泄され (50%)、尿中への排泄は少なかった (8.2%)。

【臨床成績】

<日本人における成績>

HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした第II相臨床試験 (J022997試験)²⁾

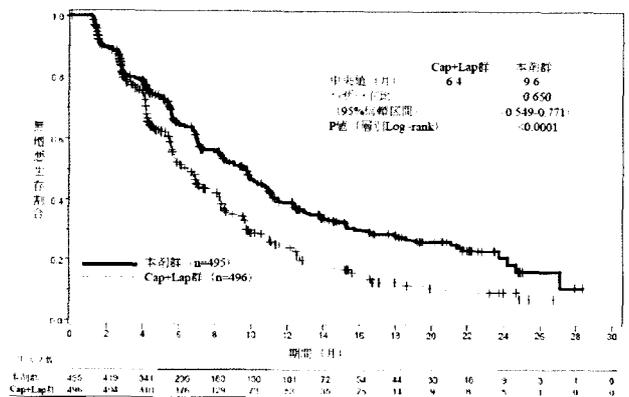
トラスツズマブ及び化学療法既治療の HER2 陽性の進行・再発乳癌を対象として、本剤3.6 mg/kgを3週間間隔で73例に投与した。奏効率は38.4%であった。

<外国人における成績>

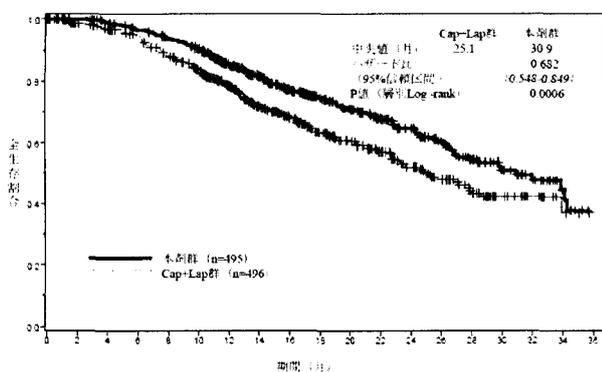
HER2 陽性進行・再発乳癌患者を対象とした第III相ランダム化比較試験 (TDM4370g 試験 [EMILIA 試験])⁷⁾

タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療の HER2 陽性進行・再発乳癌を対象に、カペシタビン+ラパチニブ (Cap+Lap) の併用療法を対照群として、本剤3.6 mg/kgを3週間間隔で490例に投与した (有効性評価例は495例)。主要評価項目である独立判定委員会評価による無増悪生存期間の最終解析及び全生存期間の中間解析 (目標イベント数である632イベントのうち、331イベントが発生した時点) について、Cap+Lap 群に対する本剤群の有意な延長が認められた。

TDM4370g 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



TDM4370g 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



Cap-Lap	465	481	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	34	24	13	5
Control	426	471	453	435	423	398	297	245	204	159	133	112	86	63	45	27	17	7	4

【薬効薬理】

本剤は、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブとチューブリン重合阻害作用を有する DM1 を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。

1. 抗腫瘍効果^{8, 9, 10)}

本剤は、*in vitro* において、トラスツズマブに感受性の HER2 陽性のヒト乳癌由来細胞株 (SK-BR-3, BT-474) に対し、トラスツズマブよりも強い増殖抑制作用を示した。また、トラスツズマブに非感受性の HER2 陽性のヒト乳癌由来細胞株 (KPL-4, HCC1954, BT-474EEI) に対して増殖抑制作用を示した。さらに、HER2 陽性のヒト乳癌由来細胞株 (BT-474EEI, KPL-4) を同所移植したマウスにおいて、増殖抑制作用を示した。

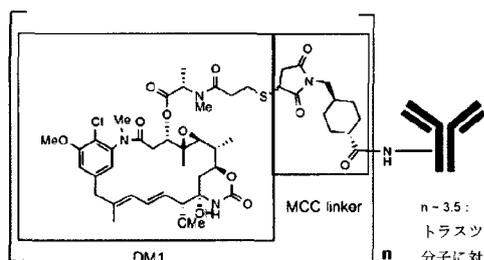
2. 作用機序^{8, 9, 10, 11, 12, 13)}

本剤は、トラスツズマブと同様に、HER2 及び Fcγ 受容体との結合活性を示し、HER2 細胞外ドメインの遊離 (シェディング) 抑制、PI3K/AKT 経路のシグナル伝達阻害及び抗体依存性細胞傷害活性を示す。また、本剤は、HER2 に結合して細胞内に取り込まれた後、DM1 含有代謝物を遊離し、G2/M 期での細胞周期停止及びアポトーシスを誘導する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)
(Trastuzumab Emtansine (Genetical Recombination))
(JAN)

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖タンパク質であるトラスツズマブ (遺伝子組換え) の、平均3.5個の主にリシン残基のεアミノ基に、エムタンシン (4-((3-((3-((1S)-2-(((1S,2R,3S,5S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12,20-ジメトキシ-2,5,9,16-テトラメチル-8,23-ジオキソ-4,24-ジオキサ-9,22-ジアザテトラシクロ [19.3.1.1^{10,11,0}3,5]ヘキサコサ-10,12,14(26),16,18-ペンタエン-6-イル)オキシ)-1-メチル-2-オキソエチル)メチルアミノ)-3-オキソプロピル)スルファニル]-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)メチル)シクロヘキシルカルボニル基) が結合した抗体薬物複合体



n = 3.5 :
トラスツズマブ 1
分子に対して平均
約3.5分子のDM1
が結合している。

分子式：エムタンシン：C₄₇H₆₂ClN₁₀O₁₃S

トラスツズマブ (遺伝子組換え)：

軽鎖 (C₁₀₃₂H₁₅₉₉N₂₇₇O₃₃₅S₆)

重鎖 (C₂₁₉₈H₃₃₉₁N₅₈₅O₆₇₂S₁₆)

分子量：

エムタンシン：958.53

トラスツズマブ (遺伝子組換え)：約148,000

トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)：約151,000

【包装】

カドサイラ点滴静注用100mg：1バイアル

日局注射用水1アンブル (5mL) 添付

カドサイラ点滴静注用160mg：1バイアル

日局注射用水1アンブル (8mL) 添付

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第 I 相試験 (JO22591試験)
- 2) 社内資料：国内第 II 相試験 (JO22997試験)
- 3) 社内資料：DM1の血漿蛋白結合試験 (*in vitro* 試験)
- 4) 社内資料：薬物トランスポーター (*in vitro* 試験)
- 5) 社内資料：DM1の代謝酵素に関する試験 (*in vitro* 試験)
- 6) 社内資料：動物実験：排泄
- 7) Verma S, et al. : N Engl J Med. 367 : 1783, 2012
- 8) 社内資料：腫瘍増殖抑制活性及び作用機序 (*in vitro* 試験)
- 9) Lewis Phillips GD, et al. : Cancer Res 68 : 9280, 2008
- 10) Junttila TT, et al. : Breast Cancer Res Treat 128 : 347, 2011
- 11) 社内資料：HER2結合活性 (*in vitro* 試験)
- 12) 社内資料：Fcγ 受容体、C1q 結合性及び抗体依存性細胞傷害活性 (*in vitro* 試験)
- 13) Erickson HK, et al. : Mol Cancer Ther 11 : 1133, 2012

【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。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

後 F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、同 2g/10mL、同 4g/20mL
2	一 般 名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)
3	申 請 者 名	C S L ベーリング株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL (1 バイアル中に人免疫グロブリン G として 1,000mg) ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL (1 バイアル中に人免疫グロブリン G として 2,000mg) ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL (1 バイアル中に人免疫グロブリン G として 4,000mg)
5	用 法 ・ 用 量	通常、人免疫グロブリン G として 50~200mg (0.25~1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。 なお、患者の状態に応じて、1 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。
6	効 能 ・ 効 果	無又は低ガンマグロブリン血症
7	備 考	本剤は有効成分である人免疫グロブリン G を含有する皮下注射用製剤であり、今回、無又は低ガンマグロブリン血症に関する効能効果について申請したものである。 「添付文書 (案)」を、別紙として添付

特定生物由来製品
処方せん医薬品^(注)

血漿分画製剤(皮下注用免疫グロブリン製剤)

ハイゼントラ[®] 20% 皮下注 1g/5mL

ハイゼントラ[®] 20% 皮下注 2g/10mL

ハイゼントラ[®] 20% 皮下注 4g/20mL

生物学的製剤基準

pH 4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)

貯法：凍結を避けて2℃～25℃にて避光保存
有効期間：製造日から30箇月
最終有効年月日は外箱に表示
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

Nizentra[®] 20% S.C. Injection 1g/5mL

Nizentra[®] 20% S.C. Injection 2g/10mL

Nizentra[®] 20% S.C. Injection 4g/20mL

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。〔使用上の注意〕の項参照)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
2. 高プロリン血症 1 型又は 2 型の患者 [本剤に含有されるプロリンが通常の代謝経路では代謝されないため、血中プロリン濃度が高値になり、症状があらわれることがある。]

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する液剤である。

成分		1 バイアル中の分量			備考
		5 mL	10 mL	20 mL	
有効成分	人免疫グロブリン G	1,000 mg	2,000 mg	4,000 mg	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ、 オーストリア、 ポーランド 採血の区分 ^(注) ：献血 及び 採血国：米国、スイス 採血の区分 ^(注) ：非献血
添加物	L-プロリン	144 mg	288 mg	576 mg	
	ポリソルベート 80	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 性状

本剤は、淡黄色又は淡褐色の澄明な液剤である。

pH : 4.6~5.2

浸透圧比 : 1.3 (生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

無又は低ガンマグロブリン血症

【用法及び用量】

通常、人免疫グロブリン G として 50~200 mg (0.25~1 mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。なお、患者の状

態に応じて、1 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
2. 静注用免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の 1 週あたりの投与量は、静注用免疫グロブリン製剤を 3 週間間隔で投与していた場合はその 1/3 量、また、4 週間間隔で投与していた場合はその 1/4 量から開始し、初回投与は静注用免疫グロブリン製剤の最終投与 1 週間後に投与すること。以降の本剤の投与量は、感染頻度や重症度など本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に調節すること。
3. 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度など本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。また、1 週あたりの投与量を数日に分割して投与するなど、投与間隔の調節も考慮すること。
4. 部位あたりの投与量は、初回投与では 15 mL 以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大 25 mL まで増量することができる。投与速度は、初回投与では部位あたり 25 mL/時間以下とし、患者の状態に応じて最大 35 mL/時間まで徐々に増加することができる。ただし、全ての投与部位をあわせて 50mL/時間を超えないこと。
5. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔重要な基本的注意〕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）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) IgA 欠損症の患者 [抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。]
- (3) 血栓塞栓症の危険性の高い患者 [人免疫グロブリン製剤を使用した患者で血栓塞栓症の報告がある。]
- (4) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
- (5) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]

2. 重要な基本的注意

〔患者への説明〕

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程であるデプスフィルトレーション、pH 4 処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロップを有するウイルス及びエンベロップを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

- (2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (3) 在宅自己注射に関連する基本的注意
在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 3) 製剤及び医療機器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの製剤及び医療機器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

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
非経口用生ワクチン（麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

原発性免疫不全症候群の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、25 例中 21 例 (84.0%) に 175 件の副作用が認められた。主な副作用は、注射部位の局所反応 20 例 (80.0%) で、本剤投与 584 回中 160 件 (27.4%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用（いずれも頻度不明）

1) アナフィラキシー反応

ショック、アナフィラキシー等のアナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、びまん性紅斑を伴う全身潮紅、胸部不快感、頻脈、低血圧、喘鳴、喘息、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 無菌性髄膜炎候群

無菌性髄膜炎（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心、嘔吐等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 血栓塞栓症

脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔慎重投与 (3) 及び高齢者への投与 (2) 参照〕

(2) 重大な副作用 (類薬)

1) 肝機能障害、黄疸

静注用免疫グロブリン製剤で、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれる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。

2) 急性腎不全

静注用免疫グロブリン製剤で、急性腎不全があらわれるとの報告があるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値 (BUN、血清クレアチニン等) の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 血小板減少

静注用免疫グロブリン製剤で、血小板減少を起こすとの報告があるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

4) 肺水腫

静注用免疫グロブリン製剤で、肺水腫があらわれるとの報告があるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 [§]
胃腸障害		腹部硬直	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態	局所反応*	倦怠感、発熱、圧痛	悪寒、温感・内出血・発疹等の局所反応
皮膚および皮下組織障害		発疹、皮膚不快感	
血管障害		潮紅	低血圧
免疫系障害			過敏症
筋骨格系および結合組織障害			関節痛、背部痛

報告頻度は国内臨床試験 (原発性免疫不全症患者 25 例) に基づく (頻度不明[§]以外)

§ : 外国で自発報告されている副作用のため頻度不明

※ : 注射部位の疼痛、そう痒症、紅斑、腫脹、硬結、刺激感、不快感、出血、炎症を含む

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中の各種抗体が一時的に上昇するため、血清学的検査で偽陽性を示すことがある。また、本剤に含まれる赤血球型抗原に対する抗体 (抗 A、抗 B 及び抗 D 抗体) により、赤血球型同種抗体の血清学的検査 (クームス試験) に干渉することがある。

9. 適用上の注意

(1) 調製時 :

- 1) 他の製剤との混注は避けること。
- 2) 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと (本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していないため)。

(2) 投与時 :

- 1) 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。
- 2) 本剤は腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等に皮下投与すること。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも 5 cm 離すこと。なお、同時に最大 4 箇所からの投与が可能である。
- 3) 通常、投与速度の調節可能な注射器具 (シリンジポンプ等) を用いて投与すること。

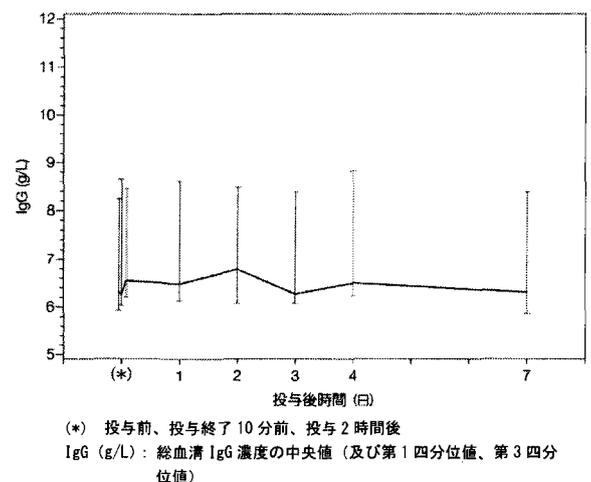
(3) 在宅治療時 :

患者が家庭で本剤を保管する場合は、最終有効年月日まで凍結を避けて冷蔵庫内で保存すること。本剤は光を避けて保管すること (外箱に保存する等)。本剤は使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

【薬物動態】¹⁾

本剤を毎週反復皮下投与し、定常状態に達した後 (投与開始 16 週、20 週又は 24 週)、血清 IgG 濃度は、投与から次の投与までの 1 週間、安定した値を示した。最高血中濃度の平均値は 7.63 g/L で、最高血中濃度到達時間の中央値は 2.56 日であった。

定常状態における 1 投与間隔の血清 IgG 濃度の中央値



【臨床成績】¹⁾

国内臨床試験

定期的に静注用免疫グロブリン製剤 (IVIG) の治療を

受けていた原発性免疫不全症候群の患者計 25 例（3 歳以上 12 歳未満：7 例、12 歳以上 16 歳以下：4 例、17 歳以上 58 歳以下：14 例）が本剤で 24 週間治療された。本剤は週 1 回で合計 584 回投与され、平均週間投与量は 75 mg/kg 体重であった。

治療期間を通して、IgG トラフ値（平均 IgG 濃度 7.21-9.24 g/L）は維持された。試験中に行われた IVIG による治療と比較して、IgG トラフ値は本剤に切り換えた後にわずかに上昇し、IgG 値の幾何平均値の比は 1.09 を示した。重篤な細菌感染は認められず、非重篤な感染症の発現割合は 2.98 回/人/年であった。感染症発現回数、入院日数、学校又は仕事を休んだ日数、抗生物質使用の年間割合は、IVIG 及び本剤と同様であった。

【薬効薬理】^{2),3)}

IgG 機能は、Fab 機能と Fc 機能が知られ、IgG 分子の Fab 部分は抗体の特異性（Fab 機能）を決定する。多価 IgG 製品が治療効果を有するためには生理学的に意味のある抗体特異性のスペクトルを持つことが必要であるが、本剤は、5 つの異なる特異性を持つ抗体（抗 HBs、抗ポリオウイルス 1 型、抗ジフテリア毒素、抗パルボウイルス B19、抗ストレプトリジン 0）の存在が確認されている。

IgG 分子の Fc 部分はエフェクター機能（Fc 機能）の媒介となるが、本剤の Fc エフェクター機能は他の市販されている人免疫グロブリン製剤と同等であることが確認された。従って、本剤は、広範な各種の細菌及びウイルス因子に対して広いスペクトルのオプソニン作用及び中和作用を示し、適切な Fc エフェクター機能を有することが示唆された。

【有効成分に関する理化学的知見】

本剤は、L-プロリンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリンで、淡黄色又は淡褐色の澄明な液剤である。本剤は、50 µg/mL 以下の IgA を含む。

IgG サブクラスの近似分布は以下の通りである。

- IgG1 62-74%
- IgG2 22-34%
- IgG3 2-5%
- IgG4 1-3%

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

【包装】

- ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL 1 パイアル
- ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL 1 パイアル
- ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL 1 パイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) 社内資料
- 3) Maeder, W., et al.: Biologicals, 39(1), 43, 2011

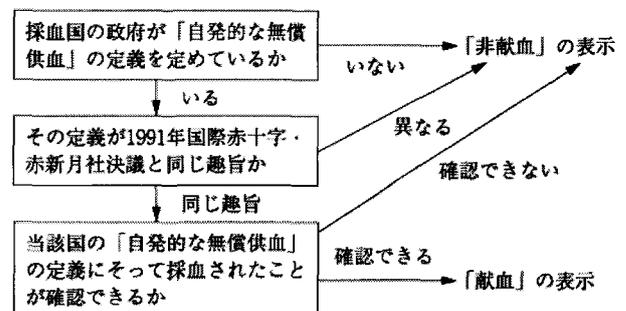
【文献請求先】

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。

CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口
〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目 7 番 12 号
電話番号 0120-534-587 FAX 番号 (03)3534-5861

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



(新聞発表用)

1	販売名	ソブリアードカプセル100mg
2	一般名	シメプレビルナトリウム
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	1 カプセル中シメプレビルナトリウム 102.93 mg (シメプレビルとして 100 mg)
5	用法・用量	通常、成人にはシメプレビルとして 100mg を 1 日 1 回経口投与し、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-2a (遺伝子組換え) 又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) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者
7	備考	本剤は、HCV の複製に必須である NS3/4A セリンプロテアーゼを阻害することで抗ウイルス作用を示す薬剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

抗ウイルス剤

劇薬
処方せん医薬品*

ソブリアード®カプセル 100mg

SOVRIAD® capsules 100mg

シメプレビルナトリウムカプセル

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
薬価収載	XXXX 年 X 月
販売開始	XXXX 年 X 月
国際誕生	XXXX 年 X 月

【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。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2) エファピレンツ、リファンピシン、リファブチンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	ソブリアードカプセル 100mg		
成分・含量	1 カプセル中シメプレビルナトリウム 102.93 mg (シメプレビルとして 100 mg)		
添加物	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸		
色・剤形	橙色のキャップ・白色のボディの 1号硬カプセル		
外形			
大きさ	直径 (mm)	長さ (mm)	重量 (g)
	6.91	19.4	0.24
識別記号	TMC435 100		

【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) インターフェロンを含む治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】

1. 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び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。
2. 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。
3. インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

【用法・用量】

通常、成人にはシメプレビルとして100mgを1日1回経口投与し、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-2a (遺伝子組換え) 又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) 本剤を単独投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又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が、最初の12週間は3剤併用投与し、続く12週間はペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、及びリバビリンによる2剤併用投与を実施すること。なお、患者の治療歴や背景因子、及び初

期の治療効果に応じて、この2剤併用投与を更に24週間投与することを考慮する。ただし、本剤と併用する場合、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、及びリバビリンの総投与期間は48週を超えないこと。

- 3) 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるため、治療中止を考慮すること。
- 4) 副作用や治療効果不十分等により本剤を中止した場合には、本剤の投与を再開しないこと。
- 5) ペグインターフェロン アルファ-2 a (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの投与量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) 血中総ビリルビンが高値の患者 [血中総ビリルビン値が高い患者における使用経験がない。また、本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されている (「重要な基本的注意」の項参照)。]
 - 2) 中等度以上の肝機能障害患者 [C_{max} 及び AUC が上昇することが報告されている (「薬物動態」の項参照)。]
2. 重要な基本的注意
 - 1) 本剤の投与は、ペグインターフェロン アルファ-2 a (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組換え)、及びリバビリンと併用投与するため、各製品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) 光線過敏症があらわれることがあるため、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2a、2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンの併用中は、過剰な太陽光線への曝露を避け、光曝露に対する防護策を講じるよう患者に対し指導すること。 [「その他の注意」の項参照]
 - 3) 本剤投与時に血中ビリルビン値の上昇が報告されているので、本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値、患者の状態を十分に観察し、肝機能の悪化が認められた場合には適切な処置を行うこと。
3. 相互作用

シメプレビルは主に CYP3A により代謝される。シメプレビルはトランスポーター [P 糖蛋白 (P-gp)、OATP1B1] の基質であり、また、CYP3A、P-gp 及び OATP1B1 を阻害する。 [「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
エファピレンツ ¹⁾ ストックリン リファンピシン ²⁾ リファジン等 リファブチン ミコブティン	本剤の血漿中濃度が著しく低下し、本剤の効果が減弱する。	これらの薬剤の強い CYP3A (4) 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
強力な CYP3A 阻害剤 リトナビル ³⁾ ダルナビル/リトナビル ⁴⁾ クラリスロマイシン イトラコナゾール ポリコナゾール コビスタットを含む薬剤等	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とこれら薬剤を併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 200mg 1日1回とリトナビル 100mg 1日2回を併用したとき、本剤の AUC が 7.2 倍に上昇した。 本剤 50mg 1日1回とダルナビル/リトナビル 800mg/100mg 1日1回を併用したとき、本剤 150mg 1日1回単独投与したときと比べて、本剤の AUC が 2.6 倍に上昇した。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ミルクシスル(マリアアザミ)含有食品	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
他の HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル ホスアンブレナビル ロビナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル	本剤の血漿中濃度に影響を及ぼすおそれがある。本剤の血漿中濃度が低下し本剤の効果が減弱する、もしくは本剤の血漿中濃度が上昇し副作用が発現するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用又は誘導作用により、本剤の代謝が阻害又は促進される。
他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン ネビラピン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A(4)誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	
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	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	
デキサメタゾン(全身性)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤と併用する場合は十分注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン ⁴⁾	本剤及びエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とエリスロマイシンを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤 150mg 1日1回とエリスロマイシン 500mg 1日3回を併用したとき、本剤の AUC が 7.5 倍に上昇し、エリスロマイシンの AUC は 1.9 倍に上昇した。	本剤及びエリスロマイシンの CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、本剤及びエリスロマイシンの代謝及び排出が阻害される。
シクロスポリン ⁵⁾	シクロスポリンの血漿中濃度が上昇する。シクロスポリンの用量調節は必要としないが、シクロスポリンの血漿中濃度をモニタリングすること。	本剤の CYP3A(4)阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
シルデナフィル タダラフィル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤は低用量から投与を開始し、必要に応じて増量することを考慮すること。	
トリアゾラム	トリアゾラムの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤とトリアゾラムを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	
アミオダロン ジソピラミド フレカイニド リドカイン (全身性) メキシレテン プロパフェノン キニジン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、血漿中濃度をモニタリングすること。	
シンバスタチン ⁶⁾ アトルバスタチン ⁶⁾	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用い、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の OATP1B1 阻害作用及び/又は CYP3A4 阻害作用により、これらの薬剤の排出及び/又は代謝が阻害される。
ロスバスタチン ⁷⁾ プラバスタチン ビタバスタチン	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、これらの薬剤の用量を漸増し、効果を発現する最小の用量を用いること。	本剤の OATP1B1 阻害作用により、これらの薬剤の排出が阻害される。
アムロジピン ベプリジル ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン ニソルジピン ペラパミル	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の CYP3A4 阻害作用及び/又は P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の代謝及び/又は排出が阻害される。
ジゴキシン ⁷⁾	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する。ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングし、効果が発現する用量まで漸増すること。	本剤の P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの排出が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス ⁵⁾	タクロリムスの血中濃度が低下する。タクロリムスの用量調節は必要としないが、タクロリムスの血中濃度をモニタリングすること。	機序不明

4. 副作用

C型慢性肝炎患者を対象に本剤とペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用した国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験 (全投与期間) における安全性評価対象症例 436 例中 426 例 (97.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。本剤の副作用は、発疹 203 例 (46.6%)、そう痒症 105 例 (24.1%)、血中ビリルビン増加 97 例 (22.2%)、便秘 29 例 (6.7%)、光線過敏性反応 8 例 (1.8%) であった。(承認時)

1) 重大な副作用

本剤とペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又は 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) 貧血 (0.2%)*: 貧血があらわれることがあるので、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の中止を考慮し、適切な処置を行うこと。
- (2) 多形紅斑 (0.2%)*: 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、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。

*: 頻度は 3 剤併用した国内臨床試験における重篤症例を示す

2) その他の副作用

本剤をペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用した際の本剤の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満
胃腸障害		便秘	
肝胆道系障害	血中ビリルビン増加		
皮膚および皮下組織障害	発疹、そう痒症		光線過敏性反応
臨床検査		高ビリルビン血症	Al-P 増加

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しており、また合併症や併用薬使用の頻度が増えることから慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2a 又は 2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンと併用するため、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。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。]

本剤においてウサギ胚・胎児発生に関する試験は実施していない。ラット胚・胎児発生に関する試験において、最大投与量 (臨床曝露量より低い) では、催奇形性は認められなかった⁸⁾。マウス胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性及び胎児体重低値を伴わない用量 (曝露量としては臨床曝露量とほぼ同等) から、胎児の骨格変異及び骨化遅延の発生頻度増加が認められた⁹⁾。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、臨床曝露量より低い曝露量 (母動物) で、母動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた¹⁰⁾。

2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットで乳児への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状:

過量投与に関するデータは限られている。健康成人に 1 日 1 回 400mg を 5 日間反復投与した場合、また外国人の健康成人に 600mg 単回投与及び 1 日 1 回 400mg を 5 日間反復投与した場合又は C 型慢性肝炎患者に 1 日 1 回 200mg を 4 週間投与した場合に、臨床的徴候及び症状は観察されなかった。

処置:

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察や消化管除染など一般的な支持療法を行う。本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析でシメプレビルが除去される可能性は低い。

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

本剤は *in vitro* 試験で光毒性を示したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態¹¹⁾

健康成人 (23 例) に本剤 100 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、血漿中シメプレビルはいずれも投与後 6.0 時間 (中央値) に C_{max} [1.02~1.08 µg/mL (平均値)] に達し、約 8 時間 (平均値) の $t_{1/2}$ で消失した。本剤を単回経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態に食事の影響は認められなかった。

図 1 健康成人に本剤 100 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中シメプレビル濃度-時間推移 (平均値±標準偏差、23 例)

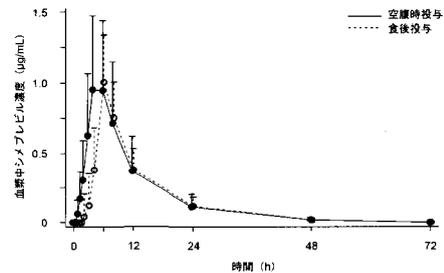


表 1 健康成人に本剤 100 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	23 例		最小二乗平均 ^{b)} (90%信頼区間)
	空腹時投与	食後投与	
C_{max} (µg/mL)	1.08 (0.52)	1.02 (0.33)	1.02 (0.87 - 1.19)
t_{max} (h)	6.0 [4.0 - 8.0]	6.0 [4.0 - 8.0]	
AUC _∞ (µg·h/mL)	11.9 (7.15)	10.6 (4.31)	0.97 (0.84 - 1.12)
$t_{1/2}$ (h)	8.56 (1.38)	8.38 (1.35)	

t_{max} : 中央値 [範囲]

^{a)} 空腹時投与/食後投与

2) C 型慢性肝炎患者における薬物動態^{12), 13), 14), 15)}

C 型慢性肝炎患者に、ペグインターフェロン アルファ-2a 又は 2b 及びリバビリンと併用して本剤 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビル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) を表 2 に示す。C 型慢性肝炎患者の血漿中シメプレビルの曝露量は健康成人に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量 (C_{0h} : 0.308 µg/mL, C_{max} : 1.66 µg/mL, AUC_{24h}: 17.3 µg·h/mL) と比較して高かった。

表 2 C 型慢性肝炎患者にペグインターフェロン アルファ-2a 又は 2b 及びリバビリンと本剤 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ推定値 [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	初回治療患者	前治療 再燃患者	前治療 無効患者
ペグインターフェロン アルファ-2a	123 例	49 例	53 例
C_{0h} (µg/mL)	1.58 (1.72)	2.67 (2.45)	2.26 (1.99)
C_{max} (µg/mL)	3.15 (1.76)	4.26 (2.48)	3.86 (2.01)
AUC _{24h} (µg·h/mL)	55.8 (42.8)	82.8 (59.9)	73.1 (48.8)

ベグインターフェロン アルファ-2b	24例	29例	26例
C _{0h} (µg/mL)	1.03 (0.78)	2.75 (2.59)	1.75 (2.14)
C _{max} (µg/mL)	2.59 (0.82)	4.34 (2.61)	3.33 (2.17)
AUC _{24h} (µg·h/mL)	42.4 (20.1)	84.9 (63.1)	60.2 (52.4)

3) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人成績)¹⁶⁾
 中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア B, 8例) 及び高度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア C, 8例) に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中シメプレビルの平均 C_{max} 及び AUC_{24h} は、肝機能正常被験者 (8例) と比較して中等度肝機能障害患者でそれぞれ 1.71 倍及び 2.44 倍、高度肝機能障害患者でそれぞれ 3.13 倍及び 5.22 倍高かった。

表 3 肝機能正常被験者並びに中等度及び高度肝機能障害患者に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者	中等度肝機能障害患者	高度肝機能障害患者
t _{max} (h)	6.0 [4.0-9.0]	6.0 [6.0-9.0]	6.0 [3.0-12.0]
C _{max} (µg/mL)	2.10 (0.96)	3.78 (1.98)	7.18 (4.27)
AUC _{24h} (µg·h/mL)	23.7 (10.9)	65.1 (38.1)	138 (89.9)

t_{max}: 中央値 [範囲]

4) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人成績)¹⁷⁾
 高度腎機能障害患者 (eGFR ≤ 29 mL/min/1.73 m², 8例) に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中シメプレビルの平均 C_{max} 及び AUC_{24h} は、腎機能正常被験者 (eGFR ≥ 80 mL/min/1.73 m², 8例) と比較してそれぞれ 1.34 倍及び 1.62 倍高かった。

表 4 腎機能正常被験者及び高度腎機能障害患者に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	腎機能正常被験者	高度腎機能障害患者
t _{max} (h)	6.0 [4.0-9.0]	6.0 [4.0-9.0]
C _{max} (µg/mL)	3.38 (2.64)	4.67 (3.82)
AUC _{24h} (µg·h/mL)	44.4 (39.9)	76.7 (71.7)

t_{max}: 中央値 [範囲]

5) 日本人と外国人の比較^{18), 19), 20)}
 日本人 C 型慢性肝炎患者 (12例) に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの平均 C_{max} 及び AUC_{24h} は、外国人 C 型慢性肝炎患者 (22~26例) に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときと同程度であった。

表 5 日本人及び外国人 C 型慢性肝炎患者に本剤をそれぞれ 100 mg 及び 150 mg 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中シメプレビルの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

薬物動態パラメータ	日本人		外国人
	初回治療患者	初回治療患者	既治療患者
C _{max} (µg/mL)	4.07 (3.45)	4.39 (4.43)	3.95 (2.89)
AUC _{24h} (µg·h/mL)	60.2 (65.4)	70.1 (93.4) ^{a)}	59.8 (55.7)

a) 22例

2. 血漿蛋白結合^{21), 22), 23)}
 シメプレビルの血漿蛋白結合率は 99.9% より大きく、主にアルブミンに結合した (平衡透析法)。また、アルブミンより結合率は低いが α₁ 酸性糖蛋白にも結合した。腎機能障害患者及び肝機能障害患者から得た血漿を用いたシメプレビルの血漿蛋白結合率は、健康成人から得た血漿を用いたときと同様であった。

3. 代謝 (in vitro 及び外国人成績)^{24), 25)}
 ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系を用いた in vitro 試験で、シメプレビルは主に CYP3A により代謝され、CYP2C8 及び CYP2C19 も代謝に関与することが示唆された。健康成人 (6例) に ¹⁴C 標識シメプレビル 200 mg を単回経口投与したとき、大部分 (AUC_{last} の未変化体/総放射能比: 83%) が未変化体として血漿中に存在し、代謝物がわずかに検出された。

シメプレビルの主要な代謝経路は大環状の酸化、芳香族の酸化及び大環状と芳香族両方の酸化並びに O-脱メチル化であった。

4. 排泄 (外国人成績)²⁵⁾
 健康成人 (6例) に ¹⁴C 標識シメプレビル 200 mg を単回経口投与したとき、総放射能の 91% (平均値) が糞中から回収され、尿中回収率は 1% 未満であった。糞中に回収されたシメプレビルの未変化体は、投与量の 31% (平均値) であった。

5. 相互作用 (in vitro 及び外国人成績)

1) In vitro 試験成績^{26), 27), 28), 29), 30), 31), 32)}

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験で、シメプレビルは CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった。また肝ミクロソームを用いた in vitro 試験で、シメプレビルは CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2D6 を中等度 (IC₅₀: >32 µg/mL)、CYP2C19 及び CYP3A を軽度 (IC₅₀: >64 µg/mL) 阻害した。ヒト肝細胞又はヒト薬物トランスポーター発現系を用いた in vitro 試験で、シメプレビルは P-gp、MRP2、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質であることが示された。また、シメプレビルは肝取り込みトランスポーターの OATP1B1 及び NTCP 並びに薬物排出トランスポーターの P-gp、MRP2 及び BSEP を阻害した。

2) 臨床成績

日本人又は外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした試験において、シメプレビルとベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリビリンとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。外国人を対象とした薬物相互作用試験の結果を表 6 及び表 7 に示す。

表 6 併用薬の薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ロスバスタテン ⁷⁾	10 mg 単回投与	150 mg q.d.	17例	3.17 (2.57-3.91)	2.81 (2.34-3.37)	NA
アトルバスタテン ⁸⁾	40 mg 単回投与	150 mg q.d.	18例	1.70 (1.42-2.04)	2.12 (1.72-2.62)	NA
エリスロマイシン ⁴⁾	500 mg t.i.d.	150 mg q.d.	24例	1.59 (1.23-2.05)	1.90 (1.53-2.36)	3.08 (2.54-3.73)
シンバスタテン ⁶⁾	40 mg 単回投与	150 mg q.d.	18例	1.46 (1.17-1.82)	1.51 (1.32-1.73)	NA
ミダゾラム ³³⁾	0.075 mg/kg 単回経口投与	150 mg q.d.	16例	1.31 (1.19-1.45)	1.45 (1.35-1.57)	NA
ジゴキシン ⁷⁾	0.25 mg 単回投与	150 mg q.d.	16例	1.31 (1.14-1.51)	1.39 (1.16-1.67)	NA
カフェイン ³³⁾	150 mg 単回投与	150 mg q.d.	16例	1.12 (1.06-1.19)	1.26 (1.21-1.32)	NA
オメプラゾール ³³⁾	40 mg 単回投与	150 mg q.d.	16例	1.14 (0.93-1.39)	1.21 (1.00-1.46)	NA
シクロスポリン ⁵⁾	100 mg 単回投与	150 mg q.d.	14例	1.16 (1.07-1.26)	1.19 (1.13-1.26)	NA
テノホビルジシプロキシルフマル酸塩 ³⁴⁾	300 mg q.d.	150 mg q.d.	24例	1.19 (1.10-1.30)	1.18 (1.13-1.24)	1.24 (1.15-1.33)
エチニルエストラジオール/ノルエチステロン ³⁵⁾	35 µg/1.0 mg q.d.	150 mg q.d.	18例	1.18 (1.09-1.27)	1.12 (1.05-1.20)	1.00 (0.89-1.13)
リルビリン ³⁴⁾	25 mg q.d.	150 mg q.d.	24例	1.04 (0.95-1.13)	1.12 (1.05-1.19)	1.25 (1.16-1.35)
デキストロメトर्फロアン ³³⁾	30 mg 単回投与	150 mg q.d.	16例	1.21 (0.93-1.57)	1.08 (0.87-1.35)	NA
ラルテグラビル ¹⁾	400 mg b.i.d.	150 mg q.d.	24例	1.03 (0.78-1.36)	1.08 (0.85-1.38)	1.14 (0.97-1.36)
ワルファリン ³³⁾	10 mg 単回投与	150 mg q.d.	16例	1.00 (0.94-1.06)	1.04 (1.00-1.07)	NA
エシタロプラム ³⁶⁾	10 mg q.d.	150 mg q.d.	20例	1.03 (0.99-1.07)	1.00 (0.97-1.03)	1.00 (0.95-1.05)

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
リファンビシン ²⁾	600 mg q.d.	200 mg q.d.	21 例	0.92 (0.80-1.07)	1.00 (0.93-1.08)	NA
R(-)メサドン						
メサドン ³⁷⁾	30-150 mg q.d.	150 mg q.d.	12 例	1.03 (0.97-1.09)	0.99 (0.91-1.09)	1.02 (0.93-1.12)
				S(+)-メサドン		
S(+)-メサドン						
エファアレ ンツ ¹⁾	600 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	1.09 (1.02-1.16)	1.03 (0.91-1.16)	1.02 (0.89-1.12)
				0.97 (0.89-1.06)	0.90 (0.85-0.95)	0.87 (0.81-0.93)
タクロリム ス ³⁾	2 mg 単回投与	150 mg q.d.	14 例	0.76 (0.65-0.90)	0.83 (0.59-1.16)	NA

表 7 シメ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	例数	シメプレビルの薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時 (90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
エリスロマイシン ⁴⁾	500 mg t.i.d.	150 mg q.d.	24 例	4.53 (3.91-5.25)	7.47 (6.41-8.70)	12.7 (10.2-15.9)
リトナビル ³⁾	100 mg b.i.d.	200 mg q.d.	12 例	4.70 (3.84-5.76)	7.18 (5.63-9.15)	14.4 (10.3-20.0)
ダルナビル / リトナビル ⁴⁾	800 mg/ 100 mg q.d.	50 mg q.d.	25 例	1.79 ^{a)} (1.55-2.06)	2.59 ^{a)} (2.15-3.11)	4.58 ^{a)} (3.54-5.92)
リビビリ ン ³⁴⁾	25 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	1.10 (0.97-1.26)	1.06 (0.94-1.19)	0.96 (0.83-1.11)
ラルテグラ ビル ¹⁾	400 mg b.i.d.	150 mg q.d.	24 例	0.93 (0.85-1.02)	0.89 (0.81-0.98)	0.86 (0.75-0.98)
テノホビル ジプロキ シルマル 酸塩 ³⁴⁾	300 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	0.85 (0.73-0.99)	0.86 (0.76-0.98)	0.93 (0.78-1.11)
エスタロ プラム ³⁶⁾	10 mg q.d.	150 mg q.d.	20 例	0.80 (0.71-0.89)	0.75 (0.68-0.83)	0.68 (0.59-0.79)
リファンビ シン ²⁾	600 mg q.d.	200 mg q.d.	21 例	1.31 (1.03-1.66)	0.52 (0.41-0.67)	0.08 (0.06-0.11)
エファアレ ンツ ¹⁾	600 mg q.d.	150 mg q.d.	24 例	0.49 (0.44-0.54)	0.29 (0.26-0.33)	0.09 (0.08-0.12)

q.d.: 1日1回, b.i.d.: 1日2回, t.i.d.: 1日3回
a) 本剤 150 mg 単独投与したときのシメプレビルの薬物動態パラメータと比較

6. QT/QTc 間隔に対する影響 (外国人成績)³⁸⁾

外国人健康成人 (60 例) に本剤 150 mg 及び 350 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、いずれの用量でも QTc 間隔 (Fridericia 法) に対し有意な影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

1. ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリビピリンとの 3 剤併用^{12), 13), 14)}

ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量 (コバス TaqMan HCV「オート」: 5.0 Log IU/mL 以上) の C 型慢性肝炎患者を対象として、本剤 (12 週間投与) とペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリビピリン (24 週間投与) の 3 剤併用による臨床試験を実施した。過去にインターフェロン療法を受けたことのない (初回治療) 患者における投与終了後 12 週 of HCV RNA 陰性化率は、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリビピリン (48 週間投与) の 2 剤併用群が 61.7% (37/60 例)、本剤を投与した 3 剤併用群では 88.6% (109/123 例) であり、統計学的に有意であった (年齢及び IL28B 遺伝子多型を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定, $p < 0.0001$)。また、投与終了後 24 週 of HCV RNA 陰性化率は、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリビピリン (48 週間投与) の 2 剤併用群が 56.7% (34/60 例)、本剤を投与した 3 剤併用群では 88.6% (109/123 例) であった。過去のインターフェロン療法等の後に再燃した (前治療再燃) 患者における投与終了後 12 週及び 24 週 of HCV RNA 陰性化率はそれぞれ 95.9% (47/49 例) 及び 89.8% (44/49 例)、過去のインターフェロン療法等が無効だった (前治療無効) 患者における投与終了後 12 週及び 24 週 of HCV RNA 陰性化率はそれぞれ 52.8% (28/53 例) 及び 50.9% (27/53 例) であった。

表 8 国内第 III 相臨床試験成績 (ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリビピリンとの 3 剤併用)

前治療歴	HCV RNA 陰性化率	
	投与終了後 12 週	投与終了後 24 週
初回治療 ¹⁾	88.6% (109/123 例)	88.6% (109/123 例)
前治療再燃	95.9% (47/49 例)	89.8% (44/49 例)
前治療無効 ¹⁾	52.8% (28/53 例)	50.9% (27/53 例)

*1 1 例 (初回治療) 及び 2 例 (前治療無効) は、投与継続基準 (「4 週 of 血漿中 HCV RNA 量が 1.2 Log IU/mL 未満又は陰性化、及び 12 週 of 血漿中 HCV RNA が陰性化」に該当しなかった場合、48 週まで投与する) に従って、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 及びリビピリンの投与期間を 48 週間とした

2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリビピリンとの 3 剤併用¹⁵⁾

ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量 (コバス TaqMan HCV「オート」: 5.0 Log IU/mL 以上) の C 型慢性肝炎患者を対象として、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) 及びリビピリン (初回治療及び前治療再燃患者では 24 週間投与、前治療無効患者では 48 週間投与) の 3 剤併用による臨床試験を実施した。投与終了後 12 週及び 24 週 of HCV RNA 陰性化率は、初回治療患者でいずれも 91.7% (22/24 例)、前治療再燃患者でそれぞれ 100.0% (29/29 例) 及び 96.6% (28/29 例)、前治療無効患者でそれぞれ 38.5% (10/26 例) 及び 38.5% (10/26 例) であった。

表 9 国内第 III 相臨床試験成績 (ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリビピリンとの 3 剤併用)

前治療歴	HCV RNA 陰性化率	
	投与終了後 12 週	投与終了後 24 週
初回治療 ¹⁾	91.7% (22/24 例)	91.7% (22/24 例)
前治療再燃 ¹⁾	100.0% (29/29 例)	96.6% (28/29 例)
前治療無効	38.5% (10/26 例)	38.5% (10/26 例)

*1 投与継続基準に従ってペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリビピリンの投与期間を 48 週間とした患者はいなかった

【薬効薬理】

1. 作用機序³⁹⁾

シメプレビルは、HCV の複製に必須である NS3/4A プロテアーゼを阻害する。HCV genotype 1a 及び 1b の NS3/4A プロテアーゼ活性に対するシメプレビルの酵素阻害定数 (K_i) は、それぞれ 0.5 及び 1.4 nmol/L であった。

2. In vitro 抗 HCV 活性^{40), 41), 42)}

レポーター遺伝子を組み込んだ HCV genotype 1b レプリコン細胞の RNA 複製に対するシメプレビルの 50% 及び 90% 有効濃度 (EC₅₀ 及び EC₉₀) は、それぞれ 9.4 及び 19 nmol/L であった。HCV genotype 1a 及び 1b 臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値 fold change (FC: 臨床分離株に対するシメプレビルの EC₅₀ / 野生株に対するシメプレビルの EC₅₀) は、それぞれ 1.4 及び 0.4 であった。Q80K の遺伝子多型を持つ genotype 1a 及び 1b 臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値 FC は、それぞれ 11 (33 株) 及び 8.4 (2 株) であった。HCV genotype 2, 3 及び 4 臨床分離株のレプリコン細胞に対するシメプレビルの中央値 FC は、それぞれ 25 (4 株)、1014 (2 株) 及び 0.3 (8 株) であった。50% ヒト血清添加時のシメプレビルの EC₅₀ は、2.4 倍であった。シメプレビルとインターフェロン、リビピリン、NS5A 阻害薬又は NS5B 阻害薬との併用により、相加又は相乗的な抗ウイルス活性が認められた。

3. 薬剤耐性^{41), 43), 44)}

HCV genotype 1a 及び 1b レプリコン細胞を用いたシメプレビルの *in vitro* 耐性発現試験において、シメプレビルによって選択された 96% のアミノ酸配列は、NS3 プロテアーゼ領域の 43, 80, 155, 156 及び 168 位に 1 箇所以上の変異が認められた。このうち D168 の変異が最も高頻度に見られた (78%)。部位特異的変異 (SDM: site directed mutant) 及び臨床分離株のレプリコン細胞を用いたシメプレビルの抗ウイルス活性を換算したところ、43, 80, 122, 155, 156 及び 168 位のアミノ酸変異によってシメプレビルに対する感受性低下がみられた。D168A/V 及び R155K の変異は、シメプレビルに対して高度耐性 (FC ≥ 50)、Q80K/R, S122R 及び D168E の変異は軽度耐性 (FC > 2 ~ < 50) であり、Q80G/L 及び S122G/N/T のアミノ酸変異は感受性に影響を及ぼさなかった (FC ≤ 2)。シメプレビルの抗ウイルス活性に大きな影響を及ぼさない 80, 122, 155 及び 168 位アミノ酸の単独変異も、多重変異によってシメプレビルに対して高度耐性 (FC ≥ 50) がみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シメプレビルナトリウム (JAN)

化学名：

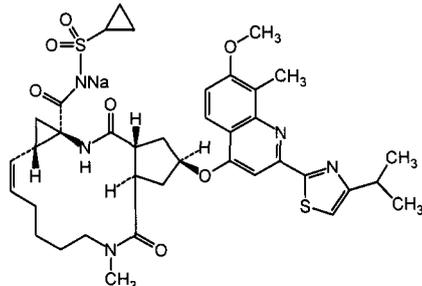
Monosodium (cyclopropylsulfonyl)[(2R,3aR,10Z,11aS,12aR,14aR)-2-((7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl)oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-1,2,3,3a,4,5,6,7,8,9,11a,12,12a,13,14,14a-hexadecahydrocyclopenta[c]cyclopropa

[g][1,6]diazacyclotetradecine-12a-carbonyl]azanide

分子式：C₃₈H₄₆N₅NaO₇S₂

分子量：771.92

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：N,N-ジメチルホルムアミド及びアセトンに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数：D>1.07×10⁴ (1-オクタノール/pH2.0 クエン酸緩衝液)

D>1.07×10⁴ (1-オクタノール/pH4.0 クエン酸塩緩衝液)

D>1.07×10⁴ (1-オクタノール/pH7.0 リン酸緩衝液)

【取り扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

14 カプセル (7 カプセル × 2)

【主要文献及び文献請求先】

【主要文献】

- 1) エファピレンツ又はラルテグラビルとシメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C123)
- 2) リファンピシシとシメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C105)
- 3) リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C104)
- 4) エリスロマイシン又はダルナビル/リトナビルとシメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C115)
- 5) シクロスポリン及びタクロリムスの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討 (社内資料 C120)
- 6) アトルバスタチン又はシンバスタチンの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討 (社内資料 HPC1006)
- 7) ジゴキシン又はロスバスタチンとシメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C108)
- 8) シメプレビルの生殖発生毒性試験 (社内資料 NC188)
- 9) シメプレビルの生殖発生毒性試験 (社内資料 NC189)
- 10) シメプレビルの生殖発生毒性試験 (社内資料 NC224)
- 11) シメプレビルの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討 (社内資料 HPC1007)
- 12) 国内第 III 相臨床試験成績 (社内資料 HPC3003)
- 13) 国内第 III 相臨床試験成績 (社内資料 HPC3004)
- 14) 国内第 III 相臨床試験成績 (社内資料 HPC3008)
- 15) 国内第 III 相臨床試験成績 (社内資料 HPC3010)
- 16) シメプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 C113)
- 17) シメプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 C126)
- 18) 国内第 II 相臨床試験成績 (社内資料 C215)
- 19) 海外後期第 II 相臨床試験成績 (社内資料 C205)
- 20) 海外後期第 II 相臨床試験成績 (社内資料 C206)
- 21) シメプレビルのたん白結合に関する検討 (社内資料 NC202)
- 22) 腎機能障害患者の血漿を用いたシメプレビルのたん白結合に関する検討 (社内資料 FK10224)
- 23) 肝機能障害患者の血漿を用いたシメプレビルのたん白結合に関する検討 (社内資料 1986_0045257)
- 24) シメプレビルの *in vitro* 代謝酵素に関する検討 (社内資料 NC116)
- 25) シメプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 C103)
- 26) シメプレビルの *in vitro* 酵素誘導に関する検討 (社内資料 NC121)

27) シメプレビルの *in vitro* 酵素阻害に関する検討 (社内資料 NC117)

28) シメプレビルのトランスポーターに関する検討 (社内資料 1986_0029247)

29) シメプレビルのトランスポーターに関する検討 (社内資料 NC275)

30) シメプレビルのトランスポーターに関する検討 (社内資料 NC239)

31) シメプレビルのトランスポーターに関する検討 (社内資料 NC242)

32) シメプレビルの細胞膜透過性に関する検討 (社内資料 NC113)

33) シメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C107)

34) リルピリン又はテノホビルとシメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C114)

35) エチニルエストラジオール/ノルエチステロンとシメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C124)

36) エシタロプラムとシメプレビルの相互作用の検討 (社内資料 C112)

37) メサドンの薬物動態に及ぼすシメプレビルの影響の検討 (社内資料 C110)

38) シメプレビルの QT 間隔に対する作用の検討 (社内資料 C117)

39) HCV NS3/4A プロテアーゼに対するシメプレビルの酵素阻害作用 (社内資料 BiochemActivity-AVMR)

40) HCV レプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用 (社内資料 Replicon-AVMR)

41) HCV 臨床分離株レプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用 (社内資料 ClinicalIsolates-AVMR)

42) シメプレビルと他の抗 HCV 薬との併用作用 (社内資料 Combination-AVMR)

43) シメプレビルに対する *in vitro* 耐性発現試験 (社内資料 IVS-AVMR)

44) 部位特異的変異レプリコン細胞に対するシメプレビルの抗ウイルス作用 (社内資料 SDM-AVMR)

【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。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル 0120-23-6299
FAX 03-4411-5031
受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

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

AN

Janssen

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(平成25年9月26日薬事分科会)

厚生労働省医薬食品局審査管理課

希少疾病用医薬品指定品目

	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	タラポルフィン ナトリウム	悪性脳腫瘍	Meiji Seika フ アルマ株式会社	H25. 8. 12
2	Lomitapide mesylate	家族性高コレステロール血症ホモ接 合体 (HoFH) 患者に対する治療	Aegerion Pharmaceutic al s, Inc.	H25. 9. 3
3	リツキシマブ (遺伝子組換 え)	慢性特発性血小板減少性紫斑病	全薬工業株式会 社	H25. 9. 3
4	BYM338	封入体筋炎	ノバルティス ファーマ株式会 社	H25. 9. 3
5	mepolizumab	チャージ・ストラウス症候群	グラクソ・スミ スクライン株式 会社	H25. 9. 13
6	dolutegravir sodium	HIV 感染症	ヴィーブヘルス ケア株式会社	H25. 9. 13
7	ソラフェニブト シル酸塩	甲状腺癌	バイエル薬品株 式会社	H25. 9. 13
8	アレクチニブ塩 酸塩	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進 行・再発の非小細胞肺癌	中外製薬株式会 社	H25. 9. 13
9	trametinib	BRAF ^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色 腫	グラクソ・スミ スクライン株式 会社	H25. 9. 13
10	dabrafenib	BRAF ^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色 腫	グラクソ・スミ スクライン株式 会社	H25. 9. 13

(参考)

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1 制度の主旨

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

2 制度の概要

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

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

[指定基準]

- ① 本邦における対象患者数が5万人未満であること。
- ② 医療上、特にその必要性が高いこと。
- ③ 開発の可能性が高いこと。

(1) 助成金の交付

希少疾病用医薬品等の開発に係る経費の負担を軽減するため、独立行政法人医薬基盤研究所を通じて助成金の交付を行う。（平成23年度：6億4千7百万円の助成金を交付）

(2) 税制措置

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

(3) 指導・助言

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

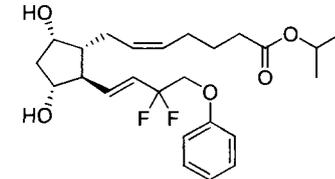
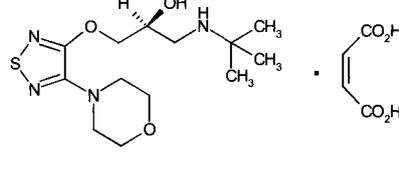
(4) 優先的な治験相談及び審査

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

(5) 再審査期間の延長

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

(新聞発表用)

1	販売名	タプコム配合点眼液	
	一般名	タフルプロスト/チモロールマレイン酸塩	
2	本質・構造式	1) タフルプロスト  分子式: $C_{25}H_{34}F_2O_5$ 分子量: 452.53	2) チモロールマレイン酸塩  分子式: $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ 分子量: 432.49
3	申請者名	参天製薬株式会社	
4	成分・含量	1 mL 中にタフルプロスト 15 μ g、チモロールマレイン酸塩 6.83 mg (チモロールとして 5 mg) を含有する。	
5	用法・用量	1回1滴、1日1回点眼する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと。	
6	効能・効果	緑内障、高眼圧症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 原則として、単剤での治療を優先すること。	
7	備考	・ 添付文書(案)を別紙として添付 ・ 本剤は、異なる作用機序の眼圧下降剤であるタフルプロスト 0.0015%とチモロール 0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩の配合点眼液であり、緑内障・高眼圧症の効能効果について申請したものである。	

201〇年〇月作成 (新様式第1版)

緑内障・高眼圧症治療剤

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)

タプコム配合点眼液

TAPCOM combination ophthalmic solution

タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	年 月

貯 法: 気密容器、遮光、室温保存

使用期限: 外箱及びラベルに記載

Santen

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- 1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 [β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。]
- 2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック (Ⅱ、Ⅲ度)、心原性ショックのある患者 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。]
- 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〕

販 売 名	タプコム配合点眼液	
有 効 成 分	タフルプロスト	チモロールマレイン酸塩
含量(1 mL 中)	15 μg	6.83 mg (チモロールとして5 mg)
添 加 物	ポリソルベート 80、濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、pH調整剤	
pH	6.7 ~ 7.2	
浸 透 圧 比	1.0 ~ 1.1	
性 状	無色澄明、無菌水性点眼剤	

〔効能・効果〕

緑内障、高眼圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

原則として、単剤での治療を優先すること。

〔用法・用量〕

1回1滴、1日1回点眼する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと。

〔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) 肺高血圧による右心不全のある患者 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 2) うっ血性心不全のある患者 [β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- 4) コントロール不十分な糖尿病のある患者 [低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]
- 5) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者 [類薬で嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。]
- 6) 眼内炎 (虹彩炎、ぶどう膜炎) のある患者 [類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。]
- 7) 妊婦、産婦、授乳婦等 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は1 mL中にタフルプロスト15 μg及びチモロールマレイン酸塩6.83 mg (チモロールとして5 mg) を含む配合点眼液であり、タフルプロストとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 2) 全身的に吸収される可能性があり、β遮断薬全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。
- 3) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着 (メラニンの増加) による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者 (日本人に多い) においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が

眼瞼皮膚等については、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。

- 4) 本剤投与中に角膜上皮障害 (点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん) があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
- 5) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- 6) 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- 7) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

本剤はチモロールマレイン酸塩を配合するため以下の薬剤との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
アドレナリン ジビペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯 竭剤: レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β遮断作用を相対的に増強する可能性がある。
β遮断剤 (全身投与): アテネロール プロプラノロール塩 酸塩 メトプロロール酒石 酸塩	眼圧下降あるいはβ遮断薬の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤: ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤: ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害 (徐脈、房室ブロック等) があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用 (心刺激伝導抑制作用) を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を 有する薬剤: キノジン硫酸塩水和 物 選択的セロトニン再 取り込み阻害薬	β遮断作用 (例えば心拍数減少、徐脈) の増強の報告がある。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素である P450 (CYP2D6) を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。

4. 副作用

国内臨床試験の総症例 379 例中、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められたのは 94 例 (24.8%) であった。主な副作用は、睫毛の異常 35 件 (9.2%)、結膜充血 32 件 (8.4%)、点状角膜炎などの角膜上皮障害 21 件 (5.5%)、眼瞼色素沈着 9 件 (2.4%)、眼刺激 8 件 (2.1%) 等であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 虹彩色素沈着 (頻度不明) ^{注1)}: 虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。
- (2) 眼類天疱瘡 (頻度不明) ^{注1)}: 眼類天疱瘡があらわれることがあるため、結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等の症状が

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。

- (3) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全 (いずれも頻度不明) ^{注1)}: 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるため、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。
- (4) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害 (いずれも頻度不明) ^{注1)}: 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害があらわれることがあるため、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。
- (5) 全身性エリテマトーデス (頻度不明) ^{注1)}: 全身性エリテマトーデスがあらわれることがあるため、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。

注: タフルプロストもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用

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。

頻度 種類	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	1~5% 未満	0.1~ 1%未満
眼	角膜知覚低下、複視、結膜浮腫、眼の異常感 (違和感、ねばつき感、乾燥感等)、視力低下等の視力障害、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注2)} 、眼瞼下垂、眼脂、羞明、眼重感、流涙、霧視	睫毛の異常 (睫毛が長く、太く、多くなる等)、結膜充血、点状角膜炎等の角膜上皮障害	眼瞼色素沈着、眼刺激、そう痒感、眼瞼炎 (眼瞼発赤・浮腫等)、乾性角結膜炎	眼瞼部多毛、結膜下出血、結膜炎、異物感、眼瞼溝深化、虹彩炎
循環器	失神、浮腫、レイノ一現象、四肢冷感、動悸、徐脈等の不整脈、低血圧	—	—	—
精神 神経系	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、めまい、不眠	—	—	頭痛
消化器	下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛	—	—	—
過敏症	眼瞼皮膚炎、紅斑	—	—	発疹
その他	脱力感、耳鳴、不快、胸部圧迫感、倦怠感、咳、筋肉痛、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、好酸球増加、尿酸上昇	—	—	尿糖陽性、白血球数減少

注1: タフルプロストもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用

注2: 無水晶体眼または眼底に病変のある患者等に長期連用した場合 (定期的に視力測定、眼底検査を行うなど、観察を十分に行うこと)

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

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、タフルプロストの動物実験において、妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 µg/kg/日（臨床用量*の2000倍）では催奇形性及び着床後胚死亡率の増加がみられ、10 µg/kg/日（臨床用量*の約670倍）では胎児の発育に対する影響（胎児体重の低値及び胸骨未骨化）が認められた。妊娠ウサギにタフルプロストを静脈内投与した場合、0.1 µg/kg/日（臨床用量*の約6.7倍）では流産、着床後胚死亡率の増加、黄体数・着床数の減少等が観察され、0.03 µg/kg/日（臨床用量*の2倍）では催奇形性が認められた。妊娠・授乳ラットにタフルプロストを静脈内投与した場合、1 µg/kg/日（臨床用量*の約67倍）では母動物の哺育不良及び出生児の4日生存率の低値が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、タフルプロストの臨床用量*点眼投与時の推定血漿中濃度（30 pg/mL未満）の約3.3倍、タンパク結合率にて換算した推定血漿中非結合型薬物濃度（0.24 pg/mL未満）の約420倍で、子宮収縮への作用が認められている。〕

*タフルプロスト点眼液 0.0015%を 60 kgの患者の両眼に1回1滴（30 µL）を点眼投与したときの投与量（0.015 µg/kg/日）

- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット：点眼投与）でタフルプロストは乳汁中へ移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩はヒト母乳中へ移行することがある。〕

（参考）

チモロールマレイン酸塩の動物実験において、器官形成期のラットに 500 mg/kg/day を経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに 1000 mg/kg/day、ウサギに 200 mg/kg/day を経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
- 投与時：

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

 - 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 - 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開眼させ結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後開眼する。
 - 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るか、洗顔すること。
 - 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分以上の間隔をあけて点眼すること。
 - ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼 15 分以上経過後に再装着すること。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人 32 例に、本剤（1 日 1 回）、0.0015%タフルプロスト点眼液（1 日 1 回）、0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回）及び 0.0015%タフルプロスト点眼液（1 日 1 回）と 0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回）の併用をそれぞれ 1 回 1 滴で両眼に 7 日間反復点眼し、タフルプロストの活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体及びチモロールの血漿中濃度を測定した。

本剤を反復点眼したときの血漿中タフルプロストカルボン酸体の C_{max} は、点眼 1 日目及び 7 日目ともタフルプロスト単剤点眼及びタフルプロスト/チモロール併用点眼と同程度であった。また、本剤の点眼 1 日目及び 7 日目の血漿中チモロールについては、 C_{max} 及び AUC_{inf} ともにチモロール単剤点眼及びタフルプロスト/チモロール併用点眼と同程度であった。

本剤を 1 日 1 回 7 日間反復点眼時の薬物動態パラメータ

	タフルプロスト カルボン酸体	チモロール	
	C_{max} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
点眼 1 日目	0.02480±0.00537	1.409±0.344	6.766±1.888
点眼 7 日目	0.02223±0.01267	1.293±0.551	6.449±2.774

(平均値±標準偏差)

2. 動物における眼組織移行¹⁾

(参考：ラット)

本剤をラットに単回点眼したときのタフルプロストカルボン酸体及びチモロールの房水中濃度は、0.5%チモロール点眼液と 0.0015%タフルプロスト点眼液を 5 分間隔で併用（それぞれ単回点眼）したときと同様に推移した。

〔臨床成績〕

- 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 487 例を対象とした無作為化盲検比較試験（対照薬：0.0015%タフルプロスト点眼液 1 日 1 回[以下、タフルプロスト群]あるいは 0.0015%タフルプロスト点眼液 1 日 1 回/0.5%チモロール点眼液 1 日 2 回の併用[以下、併用群]）において、導入期に 0.0015%タフルプロスト点眼液を 4 週間 1 日 1 回点眼後、治療期（二重盲検期）に本剤（1 日 1 回）あるいは各対照薬を 4 週間点眼したとき、本剤のタフルプロスト群に対する優越性（ $p < 0.001$ ）が示された（ベースラインを共変量とした共分散分析）。また併用群に劣らない眼圧下降作用が示された（表 1、図 1）。²⁾

表 1 治療期終了時（4 週又は中止時）における平均日中眼圧値の比較（mmHg）

	本剤群 (n=161)	タフル プロスト 群(n=163)	併用群 (n=163)
ベースライン (治療期開始 時)の 平均日中眼圧 値	19.6±2.0	19.2±2.1	19.3±2.2
治療期終了時 (4 週後又は中 止時)の平均日 中眼圧値	17.0±2.4	18.3±2.8	17.1±2.5
眼圧変化量	-2.6±1.8	-0.9±1.7	-2.2±1.8
本剤群との差 [95%信頼区間]	—	-1.7 [-2.1~-1.3]	-0.3 [-0.7~0.1]

(平均値±標準偏差)

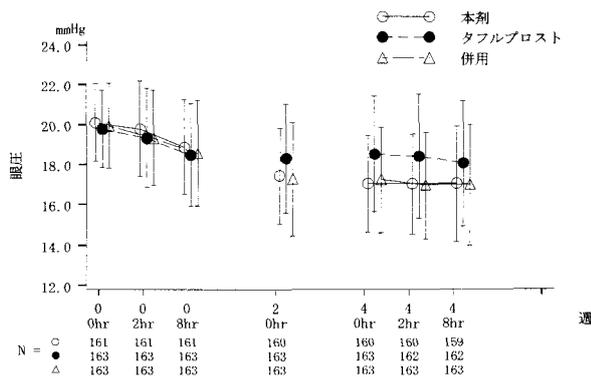


図1 眼圧の推移 (平均値±標準偏差)

2. 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 166 例を対象とした無作為化盲検比較試験 (対照薬: 0.5%チモロール点眼液 1日2回 [以下、チモロール群]) において、導入期に0.5%チモロール点眼液を4週間1日2回点眼後、治療期 (二重盲検期) に本剤 (1日1回) あるいは対照薬を4週間点眼したとき、本剤のチモロール群に対する優越性 ($p < 0.001$) が示された (ベースラインを共変量とした共分散分析) (表2、図2)。³⁾

表2 治療期終了時 (4週又は中止時) における平均日中眼圧値の比較 (mmHg)

	本剤群 (n=82)	チモロール群 (n=84)
ベースライン (治療期開始時) の平均日中眼圧値	20.8±2.1	20.7±2.1
治療期終了時 (4週後又は中止時) の平均日中眼圧値	17.5±2.7	19.0±3.3
眼圧変化量	-3.2±2.1	-1.7±2.1
本剤群との差 [95%信頼区間]	—	-1.5 [-2.2~-0.9]

(平均値±標準偏差)

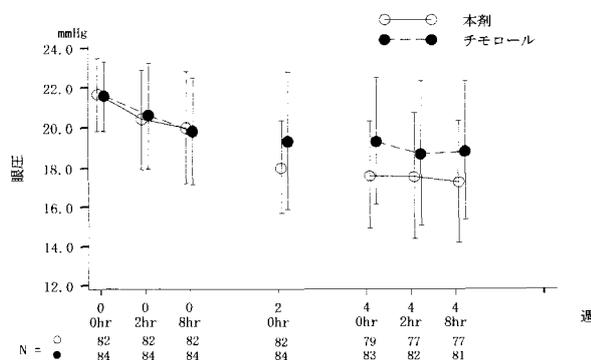


図2 眼圧の推移 (平均値±標準偏差)

3. 正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 136 例を対象とした長期点眼試験において、導入期に

0.0015%タフルプロスト点眼液 1日1回、0.5%チモロール点眼液 1日2回、あるいは0.0015%タフルプロスト点眼液 1日1回/0.5%チモロール点眼液 1日2回の併用の3群をそれぞれ4週間点眼後、治療期に本剤を52週間1日1回点眼した。0.0015%タフルプロスト点眼液 1日1回及び0.5%チモロール点眼液 1日2回からの本剤への切り替えでは、治療期のすべての測定時点において、治療期開始時 (0週) と比較して有意な眼圧下降を示した ($P < 0.001$)。0.0015%タフルプロスト点眼液 1日1回/0.5%チモロール点眼液 1日2回の併用から本剤への切り替えでは、治療期開始時 (0週) と比較して眼圧値に有意な変動はなく、52週まで安定した眼圧推移を示した (図3)。⁴⁾

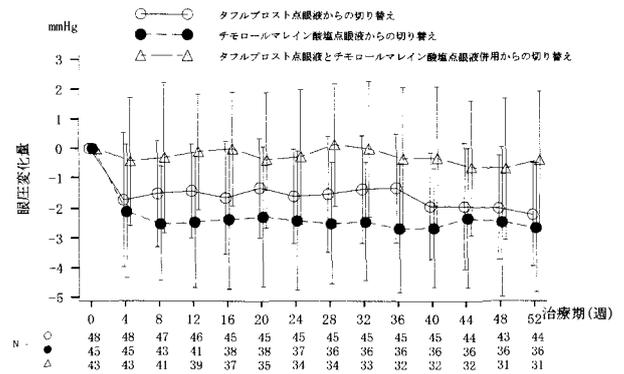


図3 治療期開始時 (0週) からの眼圧変化量 (平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用

本剤をサルに単回点眼したとき、有意な眼圧下降作用が認められ、この作用は配合成分の各単剤 (0.0015%タフルプロスト点眼液及び0.5%チモロール点眼液) の眼圧下降作用よりも有意に強い作用であった。⁵⁾

2. 作用機序

本剤の配合成分であるタフルプロストの活性代謝物 (タフルプロストカルボン酸体) は、プロスタノイド FP 受容体作動薬である。一方の配合成分であるチモロールマレイン酸塩は、非選択的 β -受容体遮断薬である。両剤は異なる作用機序により眼圧下降作用を示す。

1) タフルプロスト

タフルプロストの活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体は、プロスタノイド FP 受容体に対して高い親和性 ($K_i = 0.40 \text{ nM}$) を示した。サルを用いて、0.005% タフルプロスト点眼液を1日1回3~5日間反復点眼したときの房水動態をフルオロフォトメトリー法、Two-level constant pressure perfusion法及び¹²⁵I-¹³¹I標識アルブミン灌流法により検討したところ、房水産生量に変化は認められず、ぶどう膜強膜流出量を有意に増大させた。⁶⁾

2) チモロールマレイン酸塩

眼圧下降の正確な作用機序の詳細は明らかではないが、サル⁷⁾、健康成人⁸⁾でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験⁹⁾、¹⁰⁾において、

チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

3. 眼血流に対する作用

- 1) ウサギに0.0015%タフルプロスト点眼液を1日1回28日間反復点眼し、レーザースペックル法で測定したところ、視神経乳頭部組織血流量の有意な増加が認められた。¹¹⁾
- 2) 健康成人に0.0015%タフルプロスト点眼液を単回点眼したとき、傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度及び傍視神経乳頭網膜の組織血流量の有意な増加が認められた。¹²⁾

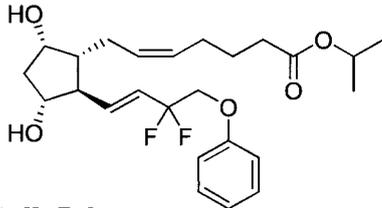
[有効成分に関する理化学的知見]

1) タフルプロスト

一般名：タフルプロスト (Tafluprost)

化学名：1-Methylethyl (5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-phenoxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate

構造式：



分子式：C₂₅H₃₄F₂O₅

分子量：452.53

性状：無色～淡黄色の粘性液体である。

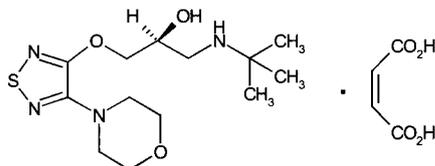
エタノール、ジエチルエーテル又はアセトニトリルに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

2) チモロールマレイン酸塩

一般名：チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

化学名：(2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

構造式：



分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

融点：約197℃ (分解)

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすい。0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

[包装]

プラスチック点眼容器：2.5 mL×5本
2.5 mL×10本

[主要文献及び文献請求先]

<主要文献>

- 1) Comparison of ocular penetration and systemic exposure following ocular instillation of DE-111 ophthalmic solution with tafluprost and timolol given concurrently and singly to rats, 参天製薬(株)社内資料
- 2) DE-111点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたタフルプロスト点眼液及びタフルプロスト点眼液/チモロール点眼液併用との二重盲検比較試験－第三相、検証的試験－, 参天製薬(株)社内資料
- 3) DE-111点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたチモロール点眼液との二重盲検比較試験－第三相、検証的試験－, 参天製薬(株)社内資料
- 4) DE-111点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期投与試験－第三相－, 参天製薬(株)社内資料
- 5) Effects of the topical administration of DE-111 ophthalmic solutions on intraocular pressure in ocular normotensive monkeys, 参天製薬(株)社内資料
- 6) Takagi Y. et al. : Exp. Eye Res. 78, 767 (2004)
- 7) Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24 (9) : 1269 (1983)
- 8) 新家 真 他 : 日本眼科学会雑誌, 84 (10) : 1436 (1980)
- 9) 藤永 豊 他 : 眼科臨床医報, 74 (4) : 409 (1980)
- 10) 玉田康房 他 : 日本眼科紀要, 31 (10) : 1667 (1980)
- 11) Akaishi T. et al. : J.Ocul.Pharmacol.Ther.26, 181 (2010)
- 12) 0.0015% DE-085 (タフルプロスト) 点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験－眼血流動態を指標とした検討－, 参天製薬(株)社内資料

<文献請求先・製品に関するお問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室

〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

TEL 0120-921-839 06-6321-7056

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	ルセンチス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL
2	一般名	ラニビズマブ (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 (0.23 mL) 中ラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.3 mg 含有
5	用法・用量	<p>効能・効果① ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。</p> <p>効能・効果②、③ <u>ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 0.5 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。</u> (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>①中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 ②網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 ③病的近視における脈絡膜新生血管 (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：新効能医薬品、新用量医薬品 ・添付文書を別紙として添付 本剤は、VEGF 阻害剤であり、今回網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫及び病的近視における脈絡膜新生血管に関する効能効果について申請したものである。</p>



貯法:

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存する
こと

****眼科用VEGF^{注1)}阻害剤**
(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片)

使用期限:

包装に表示の使用期
限内に使用すること

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)

**

承認番号	22100AMX00399000
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年3月
国際誕生	2006年6月
効能追加	2013年8月

ルセンティス[®]硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL
LUCENTIS[®] solution for intravitreal injection 2.3mg/0.23mL

ラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

NOVARTIS

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

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

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

****【効能又は効果】**

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

****【用法及び用量】**

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

ラニズマブ(遺伝子組換え)として0.5mg(0.05mL)を1ヵ月毎に連続3ヵ月間(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

ラニズマブ(遺伝子組換え)として1回あたり0.5mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

****【用法及び用量に関連する使用上の注意】**

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合

維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の場合

- (1) 1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- (2) 投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。

病的近視における脈絡膜新生血管の場合

- (1) 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- (2) 疾患の活動性を示唆する所見(脈絡膜新生血管、視力低下等)が認められた場合に投与することが望ましい。

全効能共通

- (1) 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- (2) 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- * (2) 脳卒中(脳梗塞、脳出血等)又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者〔脳卒中があらわれることがある。〕(「3. 副作用(1)重大な副作用」、「9. その他の注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。(「3. 副作用」の項参照)
- (3) 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「3. 副作用」の項参照)
 - 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
 - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
 - 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 5) 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- * (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。

(5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

***(6) 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。

***(7) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

**3. 副作用

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

国内臨床試験では総症例88例中21例 (23.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇8例 (9.1%)、視力低下3例 (3.4%)、眼痛3例 (3.4%)、網膜出血2例 (2.3%)、一過性視力低下2例 (2.3%) であった。

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

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された31例中11例 (35.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血6例 (19.4%)、点状角膜炎4例 (12.9%) であった。

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、264例中118例 (44.7%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血78例 (29.5%)、眼痛39例 (14.8%)、眼圧上昇15例 (5.7%)、飛蚊症13例 (4.9%)、眼刺激11例 (4.2%)、眼充血11例 (4.2%) であった。

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、261例中96例 (36.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血63例 (24.1%)、眼痛30例 (11.5%)、眼圧上昇18例 (6.9%)、飛蚊症12例 (4.6%)、眼刺激11例 (4.2%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

病的近視における脈絡膜新生血管

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

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

***(1) 重大な副作用 (頻度不明⁽²⁾)

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

*2) 脳卒中: 脳卒中 (脳梗塞、脳出血等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「9. その他の注意」の項参照)

注3) 国内外臨床試験における日本人患者では報告されていない又は非重篤な副作用として報告されたため、頻度不明とした。

***(2) その他の副作用^(注4)

	頻度不明 ^(注5)	5%以上	1%~5%未満	1%未満	
感染症	鼻咽頭炎、インフルエンザ	-	-	-	
血液	貧血	-	-	-	
精神神経系	-	-	頭痛	不安	
眼障害	炎症	-	眼炎症 (虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症 ^(注6))	-	
	視力・視覚障害	-	-	霧視、視力低下 ^(注6) 、視覚障害	
	眼瞼	-	-	眼瞼浮腫	眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激
	結膜	-	結膜出血 ^(注6)	-	結膜炎、アレルギー性結膜炎、結膜充血 ^(注6)
	注射部	-	-	注射部位出血	注射部位疼痛、注射部位刺激感
	網膜	網膜変性	-	-	網膜障害
	硝子体	-	-	-	硝子体障害、硝子体浮遊物 ^(注6)
角膜	-	点状角膜炎 ^(注6)	角膜擦傷	角膜炎、角膜沈着物、角膜線条、角膜浮腫 ^(注6)	
その他	-	眼圧上昇 ^(注6) 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼充血	眼痛 ^(注6) 、眼そう痒症、眼脂、眼部不快感	眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩癒着、後囊部混濁 ^(注6)	
呼吸器	-	-	-	咳嗽	
消化器	-	-	-	悪心	
過敏症	そう痒症	-	-	発疹 ^(注6) 、蕁麻疹、紅斑	
筋骨格系	関節痛	-	-	-	

注4) 国内外臨床試験における日本人患者の成績及び外国臨床試験成績に基づき発現頻度を算出した。この内、日本人患者で認められた副作用については、日本人患者における発現頻度に基づき記載した。

注5) 国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を頻度不明とした。

注6) 日本人患者で認められた副作用。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。
- 2) 注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。

(3) 投与时

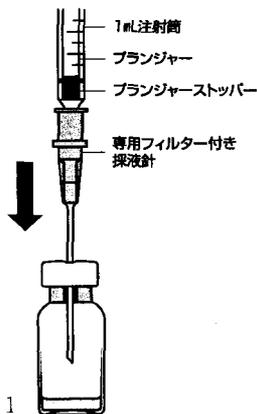
30ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

- *1) 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、1バイアルは1回のみ使用とし、再使用しないこと。
- 2) 硝子体内注射液の調製法

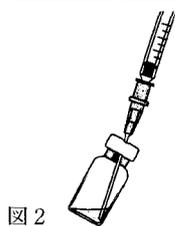
- ① 添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1 mL注射筒に取り付ける。

- ・採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。
- ・採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。
- ・採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。

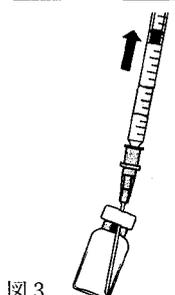


- ② バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。（図1）

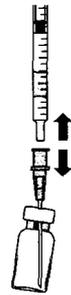
- ③ バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。（図2）



- ④ 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。（図3）



- ⑤ 採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。（図4）



- ⑥ バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。
 - ・硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
 - ・1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

図4

- ⑦ 30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。（図5）

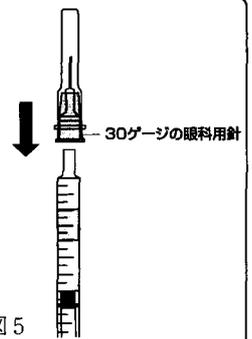


図5

- ⑧ 注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図6）



図6

- ⑨ 注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が0.05 mLになるように、プランジャーを押す。（図7）

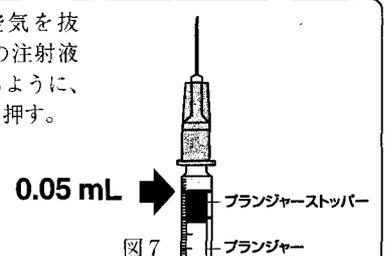


図7

9. その他の注意

- ** (1) 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群^(注7)における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群^(注7)の1.1%（5例/441例）に比べ、本剤0.5mg群では1.8%（8例/440例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

注7) シヤム注射^(注)群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

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

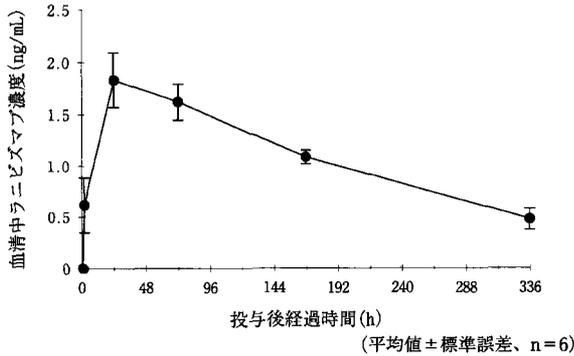
- (2) 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。
- (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に

比べて優れているとの結果は得られていない。

**(4) 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

【薬物動態】

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



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

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

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

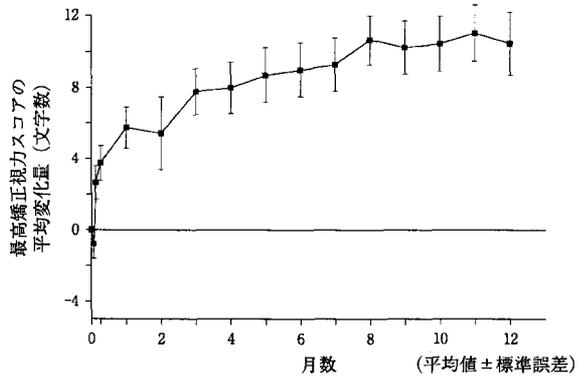
3. 腎機能障害を有する患者を対象にした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度 (CrCL50~80mL/min) : 93例、中等度 (CrCL30~50mL/min) : 40例、重度 (CrCL<30mL/min) : 3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。⁴⁾

【臨床成績】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

1. 国内臨床試験¹⁾

病変サブタイプpredominantly classic型、minimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、非遮蔽、無対照の第I/II相試験を実施した。41例の患者に本剤0.5mgを月1回、11ヵ月間（計12回）硝子体内に注射した結果、投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアでベースラインから9.0±9.62文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間6.0~12.0文字）の増加が認められた。また、ベースラインから投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、15文字未満だった患者の割合は100%（41例/41例）であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後でも維持されており、ベースラインから10.5±11.14文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間6.9~14.0文字）の増加であった。

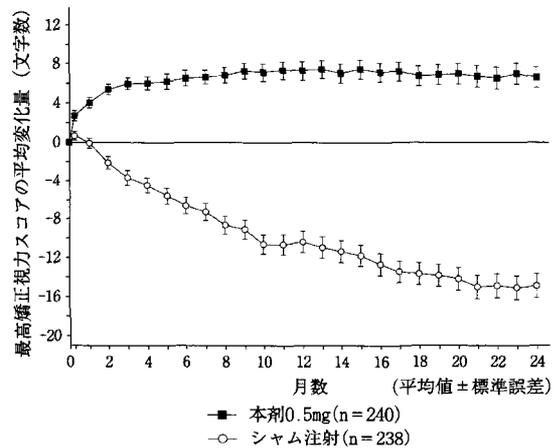


国内第I/II相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 [last observation carried forward (LOCF)法で補完]

2. 外国臨床試験

(1) シャム注射⁵⁸⁾を対照とした第III相比較試験 (FVF2598g試験)⁴⁻⁶⁾

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



シャム注射⁵⁸⁾を対照とした外国第III相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補完)

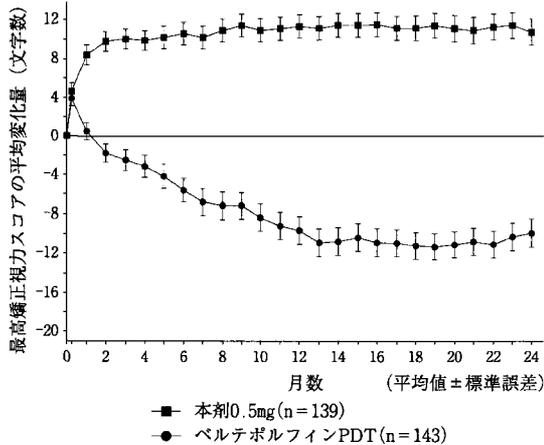
注8) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

(2) ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第III相比較試験 (FVF2587g試験)⁷⁻¹⁰⁾

病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-12.3~-6.8文字）



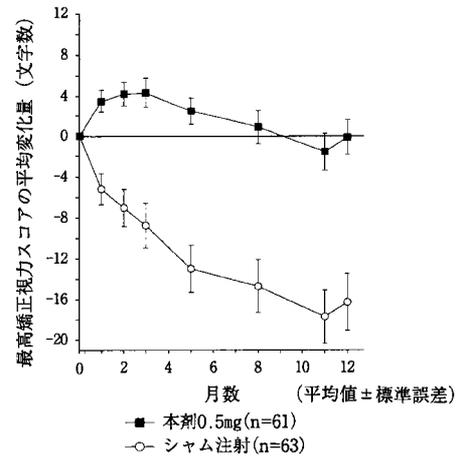
及び9.8±17.6文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-12.7~-6.9文字）減少したのに対して、本剤0.5mgの投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから11.3±14.6文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間8.9~13.8文字）及び10.7±16.5文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間7.9~13.5文字）増加し、ベルテポルフィンPDT群に比べて有意に改善した（ $p < 0.0001$ 、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、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



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

(3) シヤム注射^{注8)}を対照とした第Ⅲb比較試験（FVF 3192g試験）^{11,12)}

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



シヤム注射^{注8)}を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補完）

注8) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

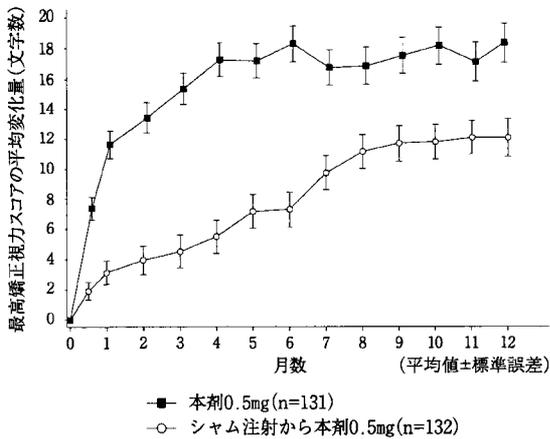
** 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

1. 外国臨床試験

(1) シヤム注射^{注8)}を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4165g試験）¹³⁻¹⁵⁾

網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者397名を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシヤム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注9)}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.4±2.4回（平均値±標準偏差、最少1回~最多12回）であった。シヤム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシヤム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注9)}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シヤム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.1±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回~最多6回）であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シヤム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから7.3±13.0文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.1~9.5文字）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では18.3±13.2文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間16.0~20.6文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった（ $p < 0.0001$ 、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で12.1±14.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間9.6~14.6文字）、本剤0.5mg群で18.3±14.6文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間15.8~20.9文字）の増加であった。

注9) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 ・ 中心領域網膜厚の平均値が250µm以上

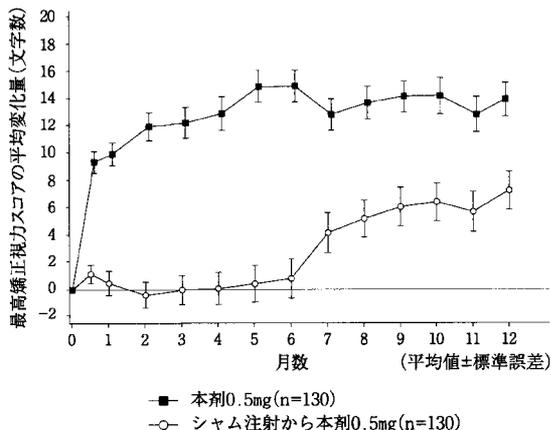


シャム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補完)

(2) シャム注射^{注9)}を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験)¹⁶⁻¹⁸⁾

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者392名を対象に、シャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注9)}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は 8.9 ± 2.7 回 (平均値±標準偏差、最少1回～最多12回)であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注9)}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は 4.4 ± 1.7 回 (平均値±標準偏差、最少1回～最多6回)であった。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから 0.8 ± 16.2 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-2.0~3.6文字)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では 14.9 ± 13.2 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間12.6~17.2文字)の増加であり、本剤0.5mg群はシャム注射群と比べて有意な増加であった ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシャム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で 7.3 ± 15.9 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間4.5~10.0文字)、本剤0.5mg群で 13.9 ± 14.2 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間11.5~16.4文字)の増加であった。

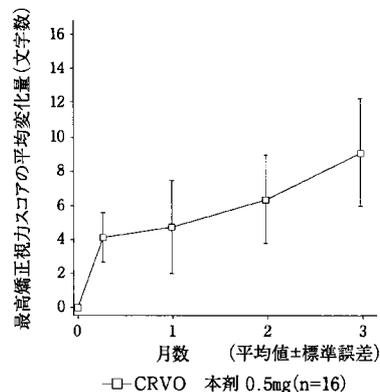
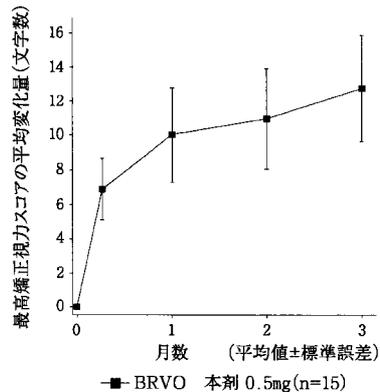
注9) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が $20/40$ (近似スネレン等価視力) 以下
 ・ 中心領域網膜厚の平均値が $250\mu\text{m}$ 以上



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

2. 国内臨床試験 (E2301試験)¹⁹⁾

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



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

**病的近視における脈絡膜新生血管

ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験)²⁰⁾

病的近視におけるCNVを有する患者 (最大の解析対象集団: 276名) を対象に、ベルテポルフィンPDT (本適応は国内未承認) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準^{注10)}」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群 (本剤I群)、及び「疾患の活動性の基準^{注11)}」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群 (本剤II群) をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤I群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は「視力安定化の基準^{注10)}」に基づいて硝子体内注射した。本剤I群における12ヵ月間の注射回数は 4.6 ± 2.6 回 (平均値±標準偏差、最少1回～最多11回)であった。本剤II群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始1ヵ月後以降は「疾患の活動性の基準^{注11)}」に基づいて硝子体内注射した。本剤II群における12ヵ月間

の注射回数は 3.5 ± 2.9 回(平均値 \pm 標準偏差、最少1回~最多12回)であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポルフィンPDT(本剤0.5mg投与)群における12ヵ月間の本剤注射回数は 3.2 ± 2.5 回(平均値 \pm 標準偏差、最少1回~最多9回)であった。投与開始1~3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で 2.2 ± 9.5 文字(平均値 \pm 標準偏差)の増加であったのに対して、本剤I群では 10.5 ± 8.2 文字(平均値 \pm 標準偏差)、本剤II群では 10.6 ± 7.3 文字(平均値 \pm 標準偏差)の増加であり、ベルテポルフィンPDT群に比べて本剤I群及び本剤II群で有意に増加した($p < 0.00001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で 9.3 ± 11.3 文字(平均値 \pm 標準偏差)、本剤I群で 13.8 ± 11.4 文字(平均値 \pm 標準偏差)、本剤II群で 14.4 ± 10.2 文字(平均値 \pm 標準偏差)の増加であった。

注10) 視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月1回の注射を再開し、「視力安定化の基準」を再度満たすまで月1回の注射を継続した。

<視力安定化の基準>

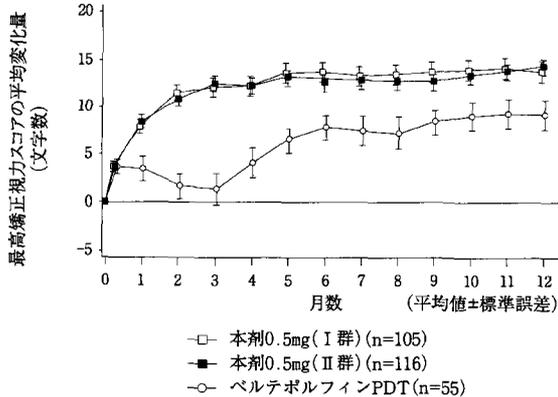
連続する過去2回の月1回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。

注11) 「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致しなくなるまで治療を継続した。

<疾患の活動性の基準>

OCT(光干渉断層撮影法)又はFA(フルオレセイン蛍光眼底造影法)による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。

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



ベルテポルフィンPDTを対照とした第Ⅲ相比較試験(F2301試験)における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移(modified LOCF法で補完)

なお、ベルテポルフィンPDT群では、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラニズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、CNVの形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしているVEGFを阻害する。

ラニズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFの2種のアイソフォーム(VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅)及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF₁₆₅に結合親和性を示した(in vitro)²¹⁾また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞(ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC))の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した(in vitro)^{21,22)}更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した(in vivo)²¹⁾ラニズマブ(遺伝子組換え)は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった(in vitro)²³⁾

2. カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用(in vivo)

レーザー誘発CNVモデルに対するラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニズマブ(遺伝子組換え)によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された。²⁴⁾更に、光線力学的療法(PDT)と2.0mgのラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与(初回0.5mg)の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール(1週間毎に交互に治療及び2週間毎に同一日に治療)による効果の違いは認められなかった。²⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラニズマブ(遺伝子組換え)

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式: C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₄₇O₆₈₁S₁₂

分子量: 約48,000

本質: ヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体のFab断片で、445個のアミノ酸残基からなるたんぱく質

【包装】

ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL 1バイアル
(専用フィルター付き採液針 1本添付)

【主要文献】

- 社内資料: 国内臨床試験 [LUCU00001]
- 社内資料: 母集団薬物動態解析(1): 脈絡膜新生血管を伴う日本人加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00002]
- ** 社内資料: 母集団薬物動態解析(2): 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00014]
- 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 12ヵ月) [LUCU00003]
- 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 24ヵ月) [LUCU00004]
- Rosenfeld, P.J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006 [LUCM00025]
- 社内資料: 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 12ヵ月) [LUCU00005]

- 8) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 24ヵ月)
[LUCU00006]
- 9) Brown, D.M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006
[LUCM00026]
- 10) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology 116(1), 57, 2009
[LUCM00205]
- 11) 社内資料：外国第Ⅲb相比較試験 (FVF3192g) [LUCU00007]
- 12) Regillo, C.D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145(2), 239, 2008
[LUCM00109]
- **13) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g) [LUCU00015]
- **14) Campochiaro, P.A. et al. : Ophthalmology 117(6), 1102, 2010
[LUCM00447]
- **15) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology 118(8), 1594, 2011
[LUCM00817]
- **16) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g) [LUCU00016]
- **17) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology 117(6), 1124, 2010
[LUCM00446]
- **18) Campochiaro, P.A. et al. : Ophthalmology 118(10), 2041, 2011
[LUCM00887]
- **19) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301) [LUCU00017]
- **20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301) [LUCU00018]
- 21) Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 85(4), 425, 2007 [LUCM00083]
- 22) 社内資料：ヒトVEGFで誘発されるHUVVECの組織因子発現に
対する作用 [LUCU00008]
- 23) 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性
[LUCU00009]
- 24) Krzystolik, M.G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002
[LUCF00003]
- 25) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005
[LUCM00477]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(07)

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

7415820 D00000

(新聞発表用)

1	販 売 名	ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ ネスプ注射液 10 μ g プラシリンジ ネスプ注射液 15 μ g プラシリンジ ネスプ注射液 20 μ g プラシリンジ ネスプ注射液 30 μ g プラシリンジ ネスプ注射液 40 μ g プラシリンジ ネスプ注射液 60 μ g プラシリンジ ネスプ注射液 120 μ g プラシリンジ ネスプ注射液 180 μ g プラシリンジ																		
2	一 般 名	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)																		
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社																		
4	成 分 ・ 分 量	1 シリンジ (0.5mL) 中に、それぞれ下記の成分を含有する。 <table border="1" data-bbox="480 965 1077 1312"> <tr> <td>ネスプ注射液 5μg プラシリンジ</td> <td>5 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスプ注射液 10μg プラシリンジ</td> <td>10 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスプ注射液 15μg プラシリンジ</td> <td>15 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスプ注射液 20μg プラシリンジ</td> <td>20 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスプ注射液 30μg プラシリンジ</td> <td>30 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスプ注射液 40μg プラシリンジ</td> <td>40 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスプ注射液 60μg プラシリンジ</td> <td>60 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスプ注射液 120μg プラシリンジ</td> <td>120 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスプ注射液 180μg プラシリンジ</td> <td>180 μg</td> </tr> </table>	ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ	5 μ g	ネスプ注射液 10 μ g プラシリンジ	10 μ g	ネスプ注射液 15 μ g プラシリンジ	15 μ g	ネスプ注射液 20 μ g プラシリンジ	20 μ g	ネスプ注射液 30 μ g プラシリンジ	30 μ g	ネスプ注射液 40 μ g プラシリンジ	40 μ g	ネスプ注射液 60 μ g プラシリンジ	60 μ g	ネスプ注射液 120 μ g プラシリンジ	120 μ g	ネスプ注射液 180 μ g プラシリンジ	180 μ g
ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ	5 μ g																			
ネスプ注射液 10 μ g プラシリンジ	10 μ g																			
ネスプ注射液 15 μ g プラシリンジ	15 μ g																			
ネスプ注射液 20 μ g プラシリンジ	20 μ g																			
ネスプ注射液 30 μ g プラシリンジ	30 μ g																			
ネスプ注射液 40 μ g プラシリンジ	40 μ g																			
ネスプ注射液 60 μ g プラシリンジ	60 μ g																			
ネスプ注射液 120 μ g プラシリンジ	120 μ g																			
ネスプ注射液 180 μ g プラシリンジ	180 μ g																			
5	用 法 ・ 用 量	<血液透析患者> ・初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 20 μ g を静脈内投与する。 小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 0.33 μ g/kg (最高 20 μ g) を静脈内投与する。 ・エリスロポエチン (エポエチン_アルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 15~60 μ g を静脈内投与する。 ・維持用量 成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 15~60 μ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30~120 μ g を静脈内投与することができる。 小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 5~60 μ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与																		

		<p><u>量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10~120μg を静脈内投与することができる。</u></p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180μg とする。</p> <p><腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者></p> <p>・初回用量 <u>成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30μg を皮下又は静脈内投与する。</u> <u>小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 0.5μg/kg（最高 30μg）を皮下又は静脈内投与する。</u></p> <p>・エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量 <u>成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30~120μg を皮下又は静脈内投与する。</u> <u>小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 10~60μg を皮下又は静脈内投与する。</u></p> <p>・維持用量 <u>成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30~120μg を皮下又は静脈内投与する。2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、4 週に 1 回投与に変更し、4 週に 1 回 60~180μg を皮下又は静脈内投与することができる。</u> <u>小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 5~120μg を皮下又は静脈内投与する。2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、4 週に 1 回投与に変更し、4 週に 1 回 10~180μg を皮下又は静脈内投与することができる。</u></p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180μg とする。</p> <p>（下線部は今回追加・変更）</p>
6	効能・効果	腎性貧血
7	備考	<p>添付文書（案）を別紙として添付</p> <p>本剤は、ヒトエリスロポエチンの 165 個のアミノ酸残基のうち、5 個のアミノ酸残基を変更することにより、新たに 2 箇所の N-結合型糖鎖付加部位を導入した遺伝子組換え糖タンパク質製剤であり、エリスロポエチン受容体を介した造血作用を持続的に発揮する。今回、既承認「ネスブ注射液 10μg プラシリンジ」他と同一処方の製剤*について、小児における腎性貧血に対する用法・用量の追加を目的として申請したものである。</p> <p>*：「ネスブ注射液 5μg プラシリンジ」は追加剤型</p>

添付文書 (案)

持続型赤血球造血刺激因子製剤

貯法
凍結を避け、遮光下 2-8℃に保存

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

日本標準商品分類番号 873999

使用期限
包装に表示の期限内に使用すること

注意事項
取扱上の注意事項参照

ネスブ®注射液 5 μ g プラシリンジ
ネスブ®注射液 10 μ g プラシリンジ
ネスブ®注射液 15 μ g プラシリンジ
ネスブ®注射液 20 μ g プラシリンジ
ネスブ®注射液 30 μ g プラシリンジ
ネスブ®注射液 40 μ g プラシリンジ
ネスブ®注射液 60 μ g プラシリンジ
ネスブ®注射液 120 μ g プラシリンジ
ネスブ®注射液 180 μ g プラシリンジ

	5 μ g	10 μ g	15 μ g	20 μ g
承認番号				
薬価収載				
販売開始				
国際誕生	2001年5月			
	30 μ g	40 μ g	60 μ g	120 μ g
承認番号				
薬価収載				
販売開始				
国際誕生	2001年5月			
	180 μ g			
承認番号				
薬価収載				
販売開始				
国際誕生	2001年			
	5月			

NESP® INJECTION PLASTIC SYRINGE
 ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 製剤

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

【組成・性状】

1シリンジ (0.5mL) 中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量		pH	浸透圧比	性状
	有効成分	添加物			
ネスブ注射液 5 μ g プラシリンジ	5 μ g		6.0~ 6.4	約1 (生理食 塩液対 比)	本品は無色 澄明の液で ある。
ネスブ注射液 10 μ g プラシリンジ	10 μ g				
ネスブ注射液 15 μ g プラシリンジ	15 μ g				
ネスブ注射液 20 μ g プラシリンジ	20 μ g				
ネスブ注射液 30 μ g プラシリンジ	30 μ g	ポリソルベート 80			
ネスブ注射液 40 μ g プラシリンジ	40 μ g	L-メチオニン			
ネスブ注射液 60 μ g プラシリンジ	60 μ g	リン酸二水素ナトリウム			
ネスブ注射液 120 μ g プラシリンジ	120 μ g	等張化剤			
ネスブ注射液 180 μ g プラシリンジ	180 μ g	pH 調節剤			

本剤の有効成分ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

【効能又は効果】

腎性貧血

【用法及び用量】

<血液透析患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週1回 20 μ g を静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週1回 0.33 μ g/kg (最高 20 μ g) を静脈内投与する。

・エリスロポエチン [エポエチン アルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 等] 製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週1回 15~60 μ g を静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回 15～60μg を静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回 30～120μg を静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回 5～60μg を静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回 10～120μg を静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 180μg とする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 30μg を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 0.5μg/kg（最高 30μg）を皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン〔エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等〕製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 30～120μg を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 10～60μg を皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 30～120μg を皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回 60～180μg を皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 5～120μg を皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回 10～180μg を皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 180μg とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1. 小児の初回用量¹⁾

<血液透析患者>

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回 5～20μg を静脈内投与する。

体重	本剤投与量
30kg 未満	5μg
30kg 以上 40kg 未満	10μg
40kg 以上 60kg 未満	15μg
60kg 以上	20μg

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 5～30μg を皮下又は静脈内投与する。

体重	本剤投与量
20kg 未満	5μg
20kg 以上 30kg 未満	10μg
30kg 以上 40kg 未満	15μg
40kg 以上 60kg 未満	20μg
60kg 以上	30μg

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回 3μg/kg を超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して1回 3μg/kg を超える使用経験はない）。

(1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

切替え前1週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週1回から投与を開始する。

(2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

切替え前2週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2週に1回から投与を開始する。

切替え前1週間あるいは2週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計（小児は切替え前2週間）	本剤投与量	
	成人	小児
3,000IU 未満	15μg	10μg
3,000IU		15μg
4,500IU	20μg	20μg
6,000IU	30μg	30μg
9,000IU	40μg	40μg
12,000IU	60μg	60μg

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続し

て目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。また、小児に対して1回3 μ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して1回3 μ g/kgを超える使用経験はない）。

成人（皮下投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	15 μ g
2	30 μ g
3	60 μ g
4	90 μ g
5	120 μ g
6	180 μ g

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	5 μ g
2	10 μ g
3	15 μ g
4	20 μ g
5	30 μ g
6	40 μ g
7	50 μ g
8	60 μ g
9	80 μ g
10	100 μ g
11	120 μ g
12	140 μ g
13	160 μ g
14	180 μ g

4. 投与間隔変更時

- (1) 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。
- (2) 1回あたり180 μ gを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者〔エリスロポエチン製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと〕
- (2) 高血圧症の患者〔本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと〕
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL（ヘマトクリット値で33%）未満を目安とする。
- (2) 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。
- (3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休業後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
- (4) 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。
 - 1) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある²⁾。
 - 2) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある³⁾。
 - 3) 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある⁴⁾。
- (5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休業等の適切な処置をとること。
- (6) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。
- (7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の使用に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を

中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。

- (8) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- (9) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
- (10) 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- (11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
- 1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
 - 2) 慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

3. 副作用

(成人)

国内臨床試験において、1,462 例中 471 例 (32.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は血圧上昇 248 例 (17.0%)、シャント血栓・閉塞 44 例 (3.0%)、頭痛 28 例 (1.9%)、倦怠感 20 例 (1.4%) であった。

[ネスブ注射液承認時]

(小児)

国内臨床試験において、31 例に副作用 (臨床検査値異常を含む) は認められなかった。

[小児用法追加承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) **脳梗塞 (0.9%)** 脳梗塞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) **脳出血 (0.1%)** 脳出血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。
- 3) **肝機能障害、黄疸 (0.1%)** ALT (GPT)、 γ -GTP 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、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。
- 4) **高血圧性脳症 (頻度不明)** 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 5) **ショック、アナフィラキシー (頻度不明)** ショック、アナフィラキシー (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等) 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。
- 6) **赤芽球癆 (頻度不明)** 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **心筋梗塞、肺梗塞 (頻度不明)** 心筋梗塞、肺梗塞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

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用頻度 (%)		
	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満又は頻度不明
循環器	血圧上昇	不整脈	透析時低血圧、動悸、狭心症・心筋虚血、閉塞性動脈硬化症
皮膚		掻痒症、発疹	
肝臓		肝機能異常、ALP 上昇	γ -GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、胆嚢ポリープ
代謝			貯蔵鉄減少、血清カリウム上昇、血中リン上昇、尿酸上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症
血液	好酸球増多		血小板減少、白血球増多、リンパ球減少、白血球減少
腎臓・泌尿器		腎機能の低下 (BUN、クレアチニンの上昇等)	血尿
消化器			嘔気・嘔吐、腹痛、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、感音性難聴
眼			硝子体出血、結膜炎
その他	シャント血栓・閉塞、LDH 上昇		透析回路内残血、胸部不快感、シャント部疼痛、止血不良、糖尿病性壊疽、発熱、筋骨格痛、熱感・ほてり感*

*頻度不明

4. 高齢者への投与

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること [一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験 (ラット及びウサギ) で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている]。
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている]。

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

- (1) 投与時: 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1)がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{5),6)}。
 - (2)放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{6),7)}。
 - (3)プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注)}に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁸⁾。
 - (4)がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁹⁾。
- 注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

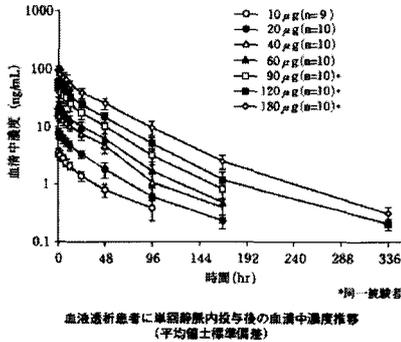
【薬物動態】

1. 成人

(1) 単回投与

1) 静脈内投与^{10),11)}

血液透析患者に本剤 10~180 μ g を単回静脈内投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは投与量にほぼ比例して増加した。



単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

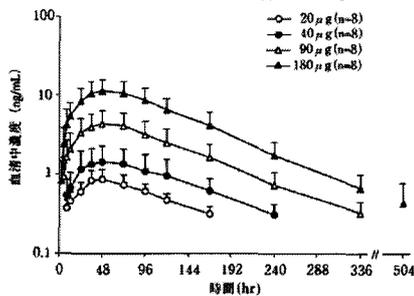
投与量 (μg)	被験者数	t1/2 (hr)	AUC (ng · hr/mL)	CL (mL/hr)	Vss (mL)
10	9	38.59 ± 18.48	125.2 ± 39.3	87.49 ± 28.32	3970 ± 826
20	10	34.54 ± 6.42	268.2 ± 56.8	77.21 ± 14.15	3330 ± 593
40	10	32.11 ± 5.44	602.8 ± 159	70.13 ± 16.50	2851 ± 476
60	10	32.58 ± 5.33	817.6 ± 133.3	75.17 ± 12.28	3184 ± 592
90	10*	45.37 ± 13.23	1465.9 ± 335.4	64.07 ± 13.22	2947 ± 623
120	10*	48.67 ± 10.02	2075.2 ± 419.9	59.85 ± 11.33	2962 ± 560
180	10*	47.02 ± 6.31	3540.9 ± 694.2	52.69 ± 10.83	2785 ± 545

*同一被験者

平均値 ± 標準偏差

2) 皮下投与¹²⁾

保存期慢性腎臓病患者に本剤 20~180 μ g を単回皮下投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは投与量にほぼ比例して増加した。



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与後の血清中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	被験者数	t1/2 (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng · hr/mL)
20	8	95.61 ± 31.13	0.882 ± 0.276	45.0 ± 5.5	137.7 ± 41.3
40	8	98.28 ± 26.86	1.521 ± 0.866	52.5 ± 16.9	247.2 ± 104.9
90	8	77.09 ± 34.30	4.356 ± 1.964	46.5 ± 4.2	651.6 ± 262.6
180	8	82.82 ± 16.27	11.641 ± 4.657	52.5 ± 18.1	1675.4 ± 668.0

平均値 ± 標準偏差

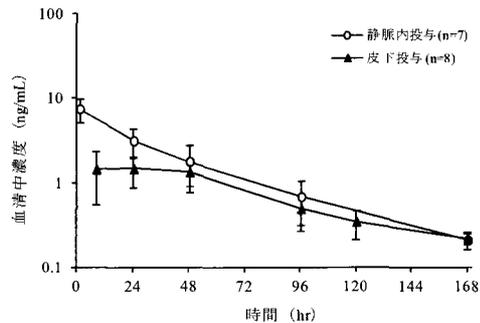
(2) 反復投与^{11),13)}

血液透析患者に本剤 10~60 μ g を 28 週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時と比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤 10~180 μ g を反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤 15~180 μ g を反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

2. 小児

(1) 単回投与¹⁴⁾

血液透析及び腹膜透析患児に体重別に本剤 5~20 μ g を単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患児に体重別に本剤 5~20 μ g を単回皮下投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



慢性腎臓病患児に単回静脈内又は皮下投与後の血清中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	t1/2 (hr)	AUC (ng · hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
7	26.25 ± 9.14	263.7 ± 118.2	1.77 ± 0.74	50.7 ± 9.3

平均値 ± 標準偏差

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	t1/2 (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng · hr/mL)
8	46.73 ± 19.74	1.704 ± 0.755	24.47 ± 19.72	141.1 ± 33.4

平均値 ± 標準偏差

(2) 反復投与¹⁾

慢性腎臓病患児に本剤 5~180 μ g を 24 週間反復静脈内又は皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験（血液透析患者）¹⁵⁾

血液透析患者 121 例（本剤 61 例、エポエチン アルファ 60 例）を対象に、本剤又はエポエチン アルファを 28 週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週 1 回投与はエポエチン アルファの週 2 回～3 回投与と同等の効果を有することが示された。

2. 長期投与試験（血液透析患者）¹⁶⁾

血液透析患者 513 例を対象として、本剤を週 1 回～2 週に 1 回 10～120 μ g の用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は 11.0g/dL 前後を推移した。

3. 同等性試験（保存期慢性腎臓病患者）¹⁷⁾

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者 100 例（本剤及びエポエチン アルファ各 50 例）を対象に、本剤又はエポエチン アルファを 26～28 週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与はエポエチン アルファの週 1 回又は 2 週に 1 回皮下投与と同等の効果を有することが示された。

4. 長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者）¹⁸⁾

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者 161 例を対象に、本剤を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 46～48 週間皮下投与した。投与量は、60、90、120 又は 180 μ g で適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した。

5. 一般臨床試験（腹膜透析患者）¹⁹⁾

腹膜透析患者 146 例を対象に、本剤を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 26～28 週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120 又は 180 μ g で適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した。

6. 一般臨床試験（小児慢性腎臓病患者）¹⁾

小児慢性腎臓病患者 31 例を対象に、本剤を 5～180 μ g の範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回、24 週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週 1 回又は 2 週に 1 回、24 週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した。

【薬効薬理】

本剤は赤芽球系前駆細胞に直接作用し、造血効果を発揮する^{20)、21)}。

1. 造血作用

本剤を正常マウス及びラットに静脈内投与した場合、エポエチン アルファと比較してより持続的な赤血球造血作用（ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加）が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、本剤は、エポエチン アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した。

2. 作用機序

本剤は、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髄造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞（CFU-E）及び前期赤芽球系前駆細胞（BFU-E）由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させた（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

本質：ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの 5 箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させた cDNA をチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた 165 個のアミノ酸残基（C₆₀₀H₁₃₀₀N₂₅₀O₂₄₄S₅；分子量：18,176.59）からなる糖タンパク質（分子量：約 36,000）

【取扱い上の注意】

1. ブランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。
2. できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3. シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【包装】

ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ 10 シリンジ
ネスプ注射液 10 μ g プラシリンジ 10 シリンジ
ネスプ注射液 15 μ g プラシリンジ 10 シリンジ
ネスプ注射液 20 μ g プラシリンジ 10 シリンジ
ネスプ注射液 30 μ g プラシリンジ 1 シリンジ、10 シリンジ
ネスプ注射液 40 μ g プラシリンジ 1 シリンジ、10 シリンジ
ネスプ注射液 60 μ g プラシリンジ 1 シリンジ
ネスプ注射液 120 μ g プラシリンジ 1 シリンジ
ネスプ注射液 180 μ g プラシリンジ 1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 社内資料：小児慢性腎臓病患者を対象とした本剤長期投与の効果
- 2) Besarab A. et al. :N. Engl. J. Med. 339, 584 (1998)
- 3) Singh A.K. et al. :N. Engl. J. Med. 355, 2085 (2006)
- 4) Pfeffer M. A. et al. :N. Engl. J. Med. 361, 2019 (2009)
- 5) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol. 23, 5960 (2005)
- 6) Henke M. et al. :Lancet 362, 1255 (2003)
- 7) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol. 27, 15s (2009)
- 8) Luksenburg H. et al. FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)
- 9) Smith R.E. Jr. et al. :J. Clin. Oncol. 26, 1040 (2008)
- 10) 菅 朗ほか：腎と透析 63, 625 (2007)
- 11) Uematsu T. et al. : Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 38, 331 (2007)
- 12) 飯野 靖彦ほか：腎と透析 68, 111 (2010)
- 13) 社内資料：本剤反復投与による薬物動態の検討
- 14) 社内資料：小児慢性腎臓病患者を対象とした本剤の単回投与による薬物動態の検討
- 15) 保利 敬ほか：腎と透析 62, 679 (2007)
- 16) Akizawa T. et al. : Ther. Apher. Dial. 11, 220 (2007)
- 17) 林 晃正ほか：腎と透析 68, 931 (2010)
- 18) Akizawa T. et al. : Ther. Apher. Dial. 15, 431 (2011)
- 19) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果（第Ⅲ相）
- 20) 永野伸郎ほか：腎と透析 60, 1039 (2006)
- 21) 社内資料：腎性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチン アルファ単回皮下投与時の貧血改善効果

〈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。
協和発酵キリン株式会社 くすり相談室
〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	ソリリス点滴静注 300mg																								
2	一般名	エクリズマブ (遺伝子組換え)																								
3	申請者名	アレクシオン ファーマ合同会社																								
4	成分・含量	1 バイアル (30mL) 中にエクリズマブ (遺伝子組換え) を 300mg 含有する注射剤																								
5	用法・用量	<p>発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) から 1 回 900mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</p> <p>非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 通常、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、下記の用法・用量で点滴静注する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢又は 体重</th> <th>導入期</th> <th>維持期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18 歳以上</td> <td>1 回 900mg を週 1 回 で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td colspan="3">18 歳未満</td> </tr> <tr> <td>40kg 以上</td> <td>1 回 900mg を週 1 回 で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>30kg 以上 40kg 未満</td> <td>1 回 600mg を週 1 回 で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 900mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上 30kg 未満</td> <td>1 回 600mg を週 1 回 で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 600mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上 20kg 未満</td> <td>1 回 600mg を週 1 回 で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>5kg 以上 10kg 未満</td> <td>1 回 300mg を週 1 回 で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 3 週に 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>	年齢又は 体重	導入期	維持期	18 歳以上	1 回 900mg を週 1 回 で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回	18 歳未満			40kg 以上	1 回 900mg を週 1 回 で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回	30kg 以上 40kg 未満	1 回 600mg を週 1 回 で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900mg を 2 週に 1 回	20kg 以上 30kg 未満	1 回 600mg を週 1 回 で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600mg を 2 週に 1 回	10kg 以上 20kg 未満	1 回 600mg を週 1 回 で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 2 週に 1 回	5kg 以上 10kg 未満	1 回 300mg を週 1 回 で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 3 週に 1 回
年齢又は 体重	導入期	維持期																								
18 歳以上	1 回 900mg を週 1 回 で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回																								
18 歳未満																										
40kg 以上	1 回 900mg を週 1 回 で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回																								
30kg 以上 40kg 未満	1 回 600mg を週 1 回 で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900mg を 2 週に 1 回																								
20kg 以上 30kg 未満	1 回 600mg を週 1 回 で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600mg を 2 週に 1 回																								
10kg 以上 20kg 未満	1 回 600mg を週 1 回 で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 2 週に 1 回																								
5kg 以上 10kg 未満	1 回 300mg を週 1 回 で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 3 週に 1 回																								

6	効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 <u>非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制</u> (下線部は今回追加)
7	備考	本剤は平成 22 年 4 月 16 日に「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として医薬品製造販売承認を取得した。今回は新効能及び新用量の「医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請」である。

*2013年XX月改訂(3版)

2010年5月改訂(第2版)

貯法: 遮光し、凍結を避け、2~8℃で保存すること。

使用期限: 製造後2年6ヵ月(外箱に表示の期限内に使用すること)

注) 注意 — 医師の処方せんにより使用すること

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品[※]

ソリリス[®]点滴静注 300mg

Eculizumab(Genetical Recombination)

エクリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

本剤は、マスターセルバンクとワーキングセルバンクの調製及び保存時、並びに細胞培養時の培地成分として米国産ウシ由来成分(血清アルブミン)を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

【警告】

1. 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、海外では死亡例も認められている。本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。なお、髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。また、髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。(「重大な副作用」の項参照)
2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、あるいは非典型溶血性尿毒症症候群に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 髄膜炎菌感染症に罹患している患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
2. 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バイアル(ストッパー付) 30mL 中	
有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え) 300mg
添加物	塩化ナトリウム 263.1 mg リン酸二水素ナトリウム 13.8 mg リン酸一水素ナトリウム 53.4 mg ポリソルベート80 6.6 mg
性状	無色澄明な液
pH	pH 6.8~7.2
浸透圧比 (生理食塩液対比)	約1(日局生理食塩液により希釈後(5mg/mL))

マスターセルバンクとワーキングセルバンクの保存時の培地成分としてニュージーランド産ウシ胎仔血清、並びにマスターセルバンクとワーキングセルバンクの調製及び保存時、並びに細胞培養時の培地成分として米国産ウシ由来成分(血清アルブミン)及びオーストラリア又はニュージーランド産ヒツジ由来コレステロールを用いて製造されたものである。

【効能・効果】

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

共通

1. 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする荚膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること(「臨床成績」の項参照)。また、特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

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

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

1. 本剤の適用にあたっては、日本小児科学会及び日本腎臓学会の診断基準等に基づいて非典型溶血性尿毒症症候群と診断された患者を対象とすること。

【用法・用量】

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

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

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制
通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で
点滴静注する。

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

共通

1. 本剤を投与する際には、日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を用いて5mg/mLに希釈すること。（「適用上の注意」の項参照）
2. 本剤は独立した点滴ラインより、希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
2. 本剤投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制

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

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

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

【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) 髄膜炎菌感染症の既往のある患者 [本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]
- 2) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は補体C5の開

裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられる。特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の製造工程において使用されている米国産のウシ血清アルブミンは、健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会の評価に適合することが証明されている。また、ウシ血清アルブミンを使用することによる伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的なリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。現在までに本剤の投与により、伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はないが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、治療上の必要性を十分に検討した上で、その旨をその他の安全性に関する対策とともに患者へ十分説明すること。
- (2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症においては、本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内容血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、血管内容血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (3) 非典型溶血性尿毒症症候群においては、本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、本剤を中止した場合に重度の血栓性微血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低12週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3. 副作用

発作性夜間ヘモグロビン尿症

国内臨床試験の29例中27例（93.1%）に副作用が認められ、主なものは頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）及び悪心（20.7%）等であった。（承認時）

海外臨床試験の195例中193例（99.0%）に有害事象が認められ、主なものは頭痛（51.3%）、鼻咽頭炎（42.1%）、上気道感染（30.8%）、悪心（25.1%）、下痢（22.1%）及び背部痛（20.0%）等であった。（承認時）

非典型溶血性尿毒症症候群

国内臨床試験及びレトロスペクティブ調査の3例中2例に副作用が認められた。2例のうち1例に医療機器関連感染及び鼻咽頭炎が複数回認められ、別の1例には悪心、嘔吐、体温上昇、高アルブミン血症、口腔咽頭不快感、脱毛症、多毛症が認められた。（効能追加時）

海外臨床試験の37例中16例（43.2%）に副作用が認められ、主なものは白血球減少症（10.8%）、頭痛（8.1%）等であった。また、海外レトロスペクティブ調査の30例中22例に有害事象が認められ、主なものは発熱（30%）、嘔吐（23%）、咳嗽（23%）、上気道感染（20%）等であった。（効能追加時）

(1) 重大な副作用

- 1) 髄膜炎菌感染症：髄膜炎菌感染症を誘発することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。海外において、死亡に至った重篤な髄膜炎菌感染症が

認められている。

2) infusion reaction : ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれることがある。発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

国内臨床試験（発作性夜間ヘモグロビン尿症）

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
血液	-	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症
耳	-	耳鳴、	-
眼	-	結膜出血	白内障、強膜出血
胃腸	悪心、嘔吐	-	腸炎
全身障害及び投与局所	発熱	胸部不快感、疲労	腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫
肝胆道	-	-	高ビリルビン血症
感染症	鼻咽頭炎	-	単純ヘルペス、麦粒腫、インフルエンザ、口腔ヘルペス、咽頭炎
臨床検査	-	ALP上昇、ビリルビン上昇	C-反応性蛋白増加、肝酵素増加、白血球数増加、尿中白血球陽性
代謝	-	-	食欲不振、糖尿病
筋骨格	-	-	関節痛、筋肉痛、四肢痛
神経系	頭痛	-	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻
生殖系	-	-	陰囊障害
呼吸器	-	上気道炎	咳嗽、鼻閉、鼻漏
皮膚	湿疹	-	皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑

海外臨床試験（発作性夜間ヘモグロビン尿症）

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
感染症	尿路感染、鼻咽頭炎、上気道感染、ウイルス感染	口腔ヘルペス、インフルエンザ、気道感染、副鼻腔炎、鼻炎、気管支炎	胃腸炎、蜂巣炎、咽頭炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、限局性感染、下気道感染、耳部感染、消化管感染、歯感染、感染、扁桃炎
精神系	不眠症	-	うつ病、不安、憂鬱感
神経系	めまい、頭痛	-	嗜眠、片頭痛、知覚障害、失神
呼吸器	咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻出血、呼吸困難、鼻閉	鼻漏、湿性咳嗽、咽喉乾燥、洞鬱血

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
胃腸	下痢、悪心、嘔吐、腹痛、便秘	上腹部痛、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
皮膚	-	発疹、そう痒	皮膚乾燥、紅斑、脱毛症
筋骨格	背部痛、関節痛、四肢痛、筋痛	筋痙縮、筋骨格痛、関節腫脹、頸痛	側腹部痛、筋骨格系胸痛
全身障害及び投与局所	発熱、インフルエンザ様疾患	疲労、胸痛、末梢性浮腫	倦怠感、疼痛、悪寒、冷感、腫脹
傷害	挫傷	-	擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
血液	-	-	貧血、好中球減少症
心臓	-	-	動悸
耳	-	-	耳痛
眼	-	-	眼痛、結膜炎
免疫系	-	-	季節性アレルギー
代謝	-	-	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
腎	-	-	排尿困難、腎疝痛
生殖系	-	-	陰道出血
血管	-	血腫	高血圧

国内、海外臨床試験及びレトロスペクティブ調査（非典型溶血性尿毒症症候群）

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
血液	白血球減少症	リンパ球減少症、貧血	凝固因子異常
耳	:-	回轉性めまい	:-
胃腸	:-	悪心、嘔吐	下痢
全身障害及び投与部位	:-	発熱	無力症、溢出
感染症	:-	:-	鼻咽頭炎、腹膜炎、医療機器関連感染、帯状疱疹、膿痂疹、BKウイルス感染、真菌感染、気道感染、尿路感染、敗血症、
臨床検査	:-	:-	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	:-	:-	高アルブミン血症
神経系	:-	頭痛	振戦

	10%以上	5%~10%未満	5%未満
腎	∴	∴	血尿
呼吸器	∴	∴	口腔咽頭不快感、 咳嗽、鼻漏
皮膚	∴	脱毛症	多毛症、皮膚炎、 紅斑、そう痒症
血管	∴	進行性高血圧	高血圧、静脈硬化 症

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、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

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

発作性夜間へモグロビン尿症患者において、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。

非典型溶血性尿毒症症候群患者において、低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。）

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

(2) 投与時

- 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。
- 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
- 希釈した液を18歳以上では25~45分、18歳未満では1~4時間かけて点滴静注すること。

- 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

8. その他の注意

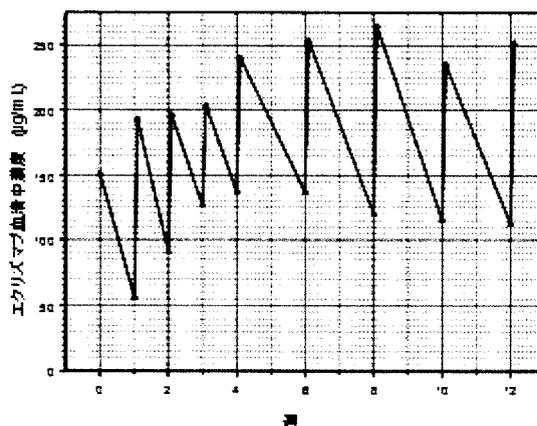
- 臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。
- マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、網膜形成異常が認められた¹⁾。

【薬物動態】

発作性夜間へモグロビン尿症患者

1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study²⁾)

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



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移

血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

2. 海外臨床試験

C04-001 (TRIUMPH study³⁾)

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

C04-002 (SHEPHERD study⁴⁾)

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

非典型溶血性尿毒症症候群

1. 国内臨床試験 C11-005J

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

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

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

2. 海外臨床試験

C08-002A/B

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

C08-003A/B

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

【臨床成績】

発作性夜間へモグロビン尿症

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

1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study²⁾)

過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン (PNHタイプIII) の存在比が10%以上の発作性夜間へモグロビン尿症患者29例を対象とし、本剤を投与した。ベースラインのLDH (中央値 [最小値、最大値]) は1,814.0 U/L [627.8 U/L, 3,642.5 U/L]、投与12週目のLDHは244.0 U/L [187.0 U/L, 2,715.0 U/L] であり、LDHの低下が認められた (p<0.0001、Wilcoxonの符号付順位検定)。

2. 海外臨床試験 C04-001 (TRIUMPH study³⁾)

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン (PNHタイプIII) の存在比が10%以上の発作性夜間へモグロビン尿症患者87例を対象とし、本剤又はプラセボを投与した。Hb安定化[※]はプラセボ群で0.0% (0/44例) 及び本剤群で48.8% (21/43例) の患者で達成された (p<0.001、Fisherの正確検定)。また、濃厚赤血球輸血単位数 (中央値 [最小値、最大値]) は、プラセボ群で10単位 [2単位、21単位]、本剤群で0単位 [0単位、16単位] であった (p<0.001、Wilcoxonの順位検定)。

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

非典型溶血性尿毒症症候群

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

1. 国内臨床試験 C11-005J

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

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

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

2. 海外臨床試験

C08-002A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群患者17例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時10.9±3.2×10⁴/μLから投与26週時21.0±6.8×10⁴/μLに増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は7.3×10⁴/μL [4.0×10⁴/μL, 10.5×10⁴/μL] であった。

C08-003A/B

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

3. 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r

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

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

※2 2回以上の連続した測定で血小板数が15.0×10⁴/μL以上が4週間以上持続した場合と定義

【薬効薬理】

1. 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した⁵⁾。
2. 本剤のヒトC5に対する解離定数 (平均値±標準偏差) は46±1.6 pmol/L (25°C)、120±5.5 pmol/L (37°C) であった⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エクリズマブ (遺伝子組換え)

Eculizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質: エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5α鎖抗体の相補性決定部及びヒトF

レームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG 由来定常部からなる。L 鎖の定常部は鎖に由来する。また、H 鎖定常部のCH1 部、ヒンジ部及びCH2 部の一部はIgG2(γ2 鎖)からなり、CH2 部の残り及びCH3 部はIgG4(γ4 鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫(NSO)細胞により産生される。エクリズマブは、448 個のアミノ酸残基からなるH 鎖2分子及び214 個のアミノ酸残基からなるL 鎖2 分子で構成される糖タンパク質(分子量：約145,235)である。

【承認条件】

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料に関しても下記にご請求下さい。

アレクシオン ファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39

恵比寿プライムスクエアタワー

TEL : 0120-577657

(輸入品)

【製造販売元】

アレクシオン ファーマ合同会社

〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39

恵比寿プライムスクエアタワー

TEL : 03-6418-0770

【包装】

ソリリス点滴静注 300mg 1バイアル 30mL

【主要文献】

- 1) 社内資料 : Benjamin RF. et al, マウスにおける胚-胎児発生に関する試験(2002 年)
- 2) Kanakura Y. et. al, Int J Hematol, 2011 ; 93:36-46
- 3) Hillmen P. et al, New England Journal of Medicine , 2006; 355:1233-1243
- 4) Brodsky RA et al. Blood 2008; 111(4):1840-1847.
- 5) 社内資料 : Terrie LU. et al, 溶血性試験(2005 年)
- 6) 社内資料 : Rekha P. et al, ヒト補体 C5 に対する親和性試験(2005 年)