

(新聞発表用)

1	販売名	イーケプラ点滴静注 500 mg
2	一般名	レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]
3	申請者名	ユーシービージャパン株式会社
4	成分・含量	1 パイアル (5 mL) 中にレベチラセタム 500 mg 含有
5	用法・用量	<p>レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて静脈内投与する。</p> <p>レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： <b>成人</b>：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。 <b>小児</b>：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 <b>成人</b>：成人では1日最高投与量は3000 mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行う。 <b>小児</b>：4歳以上の小児では1日最高投与量は60 mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。</p>
6	効能・効果	<p>一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法</p> <p>他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法</p>
7	備考	<p>レベチラセタム(本薬)は、ピロリドン誘導体の抗てんかん薬であり、本薬経口剤(イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%)は既に承認されている。今回の承認申請は、一時的に経口投与ができない場合の代替製剤として本薬注射剤を追加するための新投与経路医薬品に係るものである。</p> <p>「添付文書(案)」を別紙として添付する。</p>

抗てんかん剤

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

# イーケブラ点滴静注500mg

レベチラセタム点滴静注 500mg  
E Kepra® for I.V. infusion 500mg

貯 法：室温保存  
使用期限：包装に表示

承認番号	XXXXXXXXXX
薬価収載	20xx年xx月
販売開始	20xx年xx月
国際誕生	1999年11月

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	イーケブラ点滴静注500mg
成分・分量 <sup>注</sup>	1バイアル (5mL) 中レベチラセタム500mg
添加物	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、塩化ナトリウム、注射用水
性状	無色澄明な注射液
pH	5.0~6.0
浸透圧比	約 3 (生理食塩液に対する比)

注) 本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

**【効能・効果】**

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法

**【用法・用量】**

レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：  
通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：  
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。

小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

**《用法・用量に関連する使用上の注意》**

1. 本剤は、希釈してから投与すること。
2. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
3. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであること

から、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。 (「薬物動態」の項参照)

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50<80	≥30<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000~3000mg	1000~2000mg	500~1500mg	500~1000mg	500~1000mg	
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

4. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。
5. 静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。
6. 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること [国内外の臨床試験において、5日間以上の静脈内投与の使用経験はない]。

**【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) 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)
- (2) 重度肝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)
- (3) 高齢者 (「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照)

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、レベチラセタムの投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- (4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

**3. 副作用**

**【注射剤における試験成績】**

成人：既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人 (16歳以上) てんかん患者16例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口投与から15分間静脈内投与 (4日間) に切り替えたとき、3例 (18.8%) に副作用が認められた。その内訳は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各1例 (6.3%) であった。

**【経口剤における試験成績】**

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例(90.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎(53.0%)、傾眠(35.5%)、頭痛(19.9%)、浮動性めまい(17.5%)、下痢(13.8%)、便秘(10.9%)等であった。また、主な臨床検査値異常(副作用)は、γ-GTP増加(6.8%)、体重減少(5.7%)、好中球数減少(5.5%)であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験(長期投与を含む)における安全性解析対象例73例のうち、43例(58.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠(42.5%)であった。また、臨床検査値異常(副作用)は、好中球数減少(1.4%)、白血球数増加(1.4%)であった。

**(1) 重大な副作用**

- 1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明\*)  
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 薬剤性過敏症候群<sup>1)</sup>(頻度不明\*)  
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) 重篤な血液障害(頻度不明\*)  
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝不全、肝炎(頻度不明\*)  
肝不全、肝炎等の重篤な肝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し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肺炎(頻度不明\*)  
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、酵素値の上昇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。
- 6) 攻撃性、自殺企図(1%未満)  
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

\* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

**(2) その他の副作用**

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

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病的性障害	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、易刺激性、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧		
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齧歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加、注射部位炎症 <sup>2)</sup> 、注射部位疼痛 <sup>2)</sup> 、注射部位腫脹 <sup>2)</sup>	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷(皮膚裂傷等)

\* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

注) 国内臨床試験(経口剤から注射剤への切り替え試験)で認められた副作用

**4. 高齢者への投与**

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

**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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト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、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4歳未満での使用経験がなく、4～16歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。

## 7. 過量投与

### (1) 症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

### (2) 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

## 8. 適用上の注意

(1) 本剤は静脈内のみ投与すること。

(2) 調製方法

1) 本剤の1回投与量（500～1500mg）を100mLの生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈量の減量を考慮すること。

2) 希釈後は、速やかに使用すること。

3) 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

## 9. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。また、外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血中濃度

#### (1) 成人

##### 1) 単回投与及び反復投与<sup>2)</sup>

健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間にて単回静脈内投与及び1日2回4.5日間反復静脈内投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ	単回投与 (N=16)	反復投与 (N=16)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	108.7 [17.5]	109.0 [17.3]
t <sub>max</sub> (h)	0.25(0.25-0.25)	0.25(0.25-0.25)
AUC <sub>0-12h</sub> (µg·h/mL)	—	390.8 [10.0]
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	437.3 [11.7]	—
t <sub>1/2</sub> (h)	7.21 [11.9]	—
CL (L/h) <sup>a)</sup>	3.43 [11.7]	3.84 [10.0]

幾何平均値 [CV(%)]、t<sub>max</sub>では中央値（最小値-最大値）

a) 反復投与ではCL<sub>ss</sub>

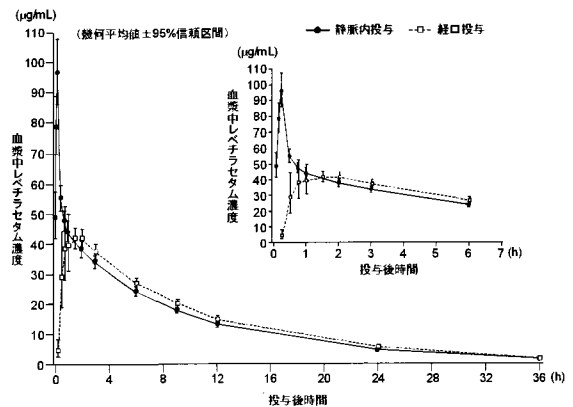
C<sub>max</sub>: 最高血中濃度 t<sub>max</sub>: 最高血中濃度到達時間

AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

CL: 全身クリアランス

## 2) 静脈内投与と経口投与の比較<sup>3)</sup>

健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの血漿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。経口投与時と比較して、静脈内投与時のC<sub>max</sub>は約1.6倍高く、AUC及びt<sub>1/2</sub>は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった。



薬物動態パラメータ	静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均値 <sup>b)</sup> (90%信頼区間)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64(1.47-1.83)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97(0.95-0.99)
t <sub>max</sub> (h)	0.25(0.17-0.27)	0.75(0.50-3.00)	—
t <sub>1/2</sub> (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	—

幾何平均値 [CV(%)]、t<sub>max</sub>では中央値（最小値-最大値）

a) 静脈内投与/経口投与

## (2) 小児

### 1) 外国人小児てんかん患者<sup>4)</sup>

外国人小児てんかん患者（計49例：生後1ヵ月～4歳未満17例、4～16歳未満32例）から収集した血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、レベチラセタム15分間静脈内投与後の薬物動態を検討した。本剤投与時の血漿中レベチラセタム濃度は、レベチラセタム経口投与時と同程度であった。また、本剤の母集団薬物動態解析の結果、全身クリアランスに対して体重及び腎機能成熟度、分布容積に対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。

### 2) 母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）<sup>5)</sup>

日本人小児（4～16歳）及び成人（16～55歳）のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。日本人小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10～30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500～1500mg1日2回投与した際と同様と予測された。

## 2. 分布<sup>2,6)</sup>

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したときの分布容積の平均値は35.8L(0.54L/kg)であり<sup>2)</sup>、体内総水分量に近い値であった。in vitro及びex vivo試験<sup>6)</sup>の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

## 3. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057（カルボキシル体）である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

in vitro試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP(3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1及びUGT1A6)及びエポキシシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。



4. 排泄<sup>2,6,7)</sup>

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したときの全身クリアランスの平均値は0.87mL/min/kgであった<sup>2)</sup>。

健康成人(各投与量6例)にレベチラセタム250~5000mg<sup>2)</sup>を空腹時に単回経口投与したとき<sup>7)</sup>、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。健康成人男性(外国人)4例に<sup>14</sup>C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき<sup>8)</sup>、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿管分泌が関与している。

注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

5. 腎機能障害患者(経口剤における試験成績)<sup>8)</sup>

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者( $CL_{CR} > 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )と比較して、軽度低下者( $CL_{CR}: 50 \sim < 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )では40%、中等度低下者( $CL_{CR}: 30 \sim < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )で52%、重度低下者( $CL_{CR}: < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常(N=6)	軽度(N=6)	中等度(N=6)	重度(N=6)
$CL_{CR}$ (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	≥80	50<80	30<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
$C_{max}$ (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
$t_{max}$ (h)	0.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
$AUC_{0-4}$ (μg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
$t_{1/2}$ (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
$CL_R$ (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
$C_{max}$ (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
$t_{max}$ (h)	5.0 (2.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	24.0 (12.0-24.0)
$AUC_{0-4}$ (μg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
$t_{1/2}$ (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
$CL_R$ (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、 $t_{max}$ は中央値(最小値-最大値)

CL/F: 見かけの全身クリアランス  $CL_R$ : 腎クリアランス

6. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者(経口剤における試験成績)<sup>8)</sup>

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム500mgを透析開始44時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、81%及び87%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
$C_{max}$ (μg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
$t_{max}$ (h)	0.7(0.4-1.0)	44.0(44.0-44.0)
$t_{1/2}$ (h)	34.7(29.2-38.6)	-
$AUC_{0-4}$ (μg·h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	10.9(9.4-13.1)	-
ダイアライザーの除去効率(%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期(h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD

$t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値(最小値-最大値)

7. 肝機能障害患者(経口剤における試験成績、外国人データ)<sup>9)</sup>

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人(N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh分類A(N=5)	Child-Pugh分類B(N=6)	Child-Pugh分類C(N=5)
$CL_{CR}$ (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>a)</sup>	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
$C_{max}$ (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
$t_{max}$ (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$ (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

8. 高齢者(経口剤における試験成績、外国人データ)<sup>10)</sup>

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30~71mL/minの被験者16例(年齢61~88歳)を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10~11時間となった。

9. 薬物相互作用

(1) フェニトイン(経口剤における試験成績、外国人データ)<sup>11)</sup>

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) バルプロ酸ナトリウム(経口剤における試験成績、外国人データ)<sup>12)</sup>

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤)(経口剤における試験成績、外国人データ)<sup>13)</sup>

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回)及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) ジゴキシン(経口剤における試験成績、外国人データ)<sup>14)</sup>

健康成人11例を対象に、ジゴキシン(1回0.25mgを1日1回)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン(経口剤における試験成績、外国人データ)<sup>15)</sup>

プロトロンビン時間の国際標準比(INR)を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン(2.5~7.5mg/日)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファ

リン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド（経口剤における試験成績、外国人データ）<sup>16)</sup>

健康成人23例を対象に、プロベネシド（1回500mgを1日4回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

〔臨床成績〕

1. 経口剤から注射剤への切り替え試験<sup>17)</sup>

部分発作を有する16歳以上のてんかん患者16例を対象に、レベチラセタム1000~3000mg/日を経口投与から15日間静脈内投与（4日間、1日2回）に切り替えたとき、経口投与時及び静脈投与時における1日あたりの部分発作回数の中央値（第1四分位点-第3四分位点）は、0.59（0.04-1.12）回及び0.38（0.00-1.00）回であった。

2. 経口剤における臨床試験成績

(1) プラセボ対照試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

1) 試験1<sup>18)</sup>

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群（1000及び3000mg/日）並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた（それぞれ $p < 0.001$ 並びに $p = 0.006$ 、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。なお、各群における50%レスポンス率（週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群13.8%（9/65例）、1000mg/日群31.3%（20/64例）、3000mg/日群28.6%（18/63例）であった。

	例数 <sup>a)</sup>	週あたりの部分発作回数 <sup>b)</sup>		減少率 <sup>c)</sup> [95%信頼区間] (p値)	プラセボ群に対する減少率 <sup>d)</sup> [95%信頼区間] (p値)
		観察期間	評価期間		
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11	18.8 [6.0, 29.9] ( $p = 0.006$ )
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] ( $p < 0.001$ )
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	23.0 [10.7, 33.6]

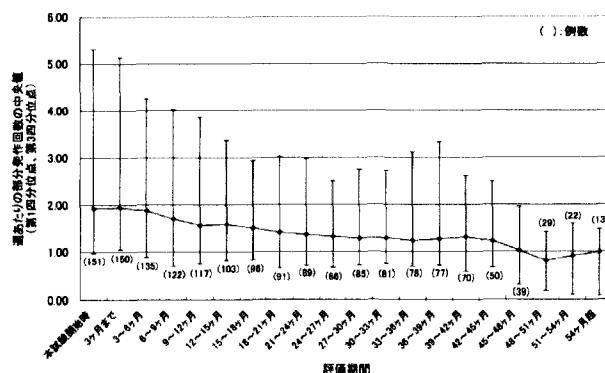
- a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数
- b) 中央値
- c) 対数化調整平均値に基づく減少率
- d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

2) 試験2<sup>19)</sup>

本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.067$ 、Kruskal-Wallis検定）。なお、各群における50%レスポンス率は、プラセボ群11.6%（8/69例）、500mg/日群19.1%（13/68例）、1000mg/日群17.6%（12/68例）、2000mg/日群16.2%（11/68例）、3000mg/日群33.3%（22/66例）であった。

(2) 長期継続投与試験（成人）<sup>20)</sup>

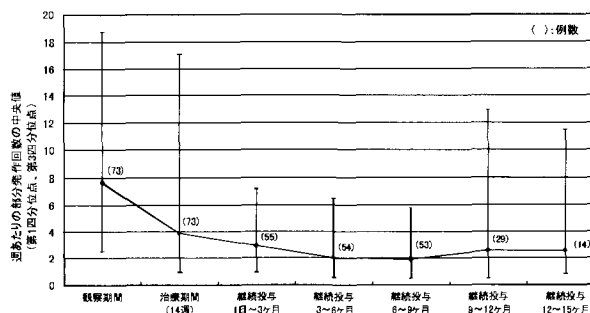
試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000~3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33~36ヶ月で1例、36~48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例）。

(3) 小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）<sup>21)</sup>

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4~16歳の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を1日2回に分けて14週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、43.21%（26.19%, 52.14%）であり、発作頻度の減少が認められた。また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20~60mg/kg/日（体重50kg以上は1000~3000mg/日）を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用<sup>22-24)</sup>

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった<sup>22)</sup>が、角膜電気刺激キンドリングマウス<sup>22)</sup>、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス<sup>22)</sup>、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット<sup>22)</sup>、ストラスプール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）<sup>23)</sup>、聴原性発作マウス<sup>24)</sup>などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

2. 抗てんかん原性作用<sup>25)</sup>

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 中枢神経に対するその他の作用<sup>22, 26, 27)</sup>

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず<sup>26)</sup>、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった<sup>22)</sup>。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した<sup>27)</sup>。

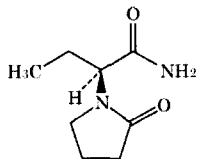
4. 作用機序<sup>28-34)</sup>

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが<sup>28)</sup>、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合<sup>28, 29)</sup>、N型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害<sup>30)</sup>、細胞内Ca<sup>2+</sup>の遊離抑制<sup>31)</sup>、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制<sup>32)</sup>、神経細胞間の過剰な同期化

の抑制<sup>33)</sup>などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる<sup>34)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]  
化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide  
構造式：



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：170.21

融点：115～119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：-0.60 (pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

#### 【包装】

イーケプラ点滴静注500mg：6バイアル

#### 【主要文献及び文献請求先】

##### 主要文献

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム注射剤の単回及び反復投与時の薬物動態
- 3) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較
- 4) 社内資料：外国人小児てんかん患者におけるレベチラセタムの母集団薬物動態解析
- 5) Toublanc, N., et al. : *Drug Metab. Pharmacokinet.* 29, 61 (2014)
- 6) Strolin Benedetti, M., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 59, 621 (2003)
- 7) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 8) 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
- 9) Brockmöller, J., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 529 (2005)
- 10) 社内資料：高齢者（外国人）におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
- 11) Browne, T. R., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 40, 590 (2000)
- 12) Coupez, R., et al. : *Epilepsia* 44, 171 (2003)
- 13) Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsia* 43, 697 (2002)
- 14) Levy, R. H., et al. : *Epilepsy Res.* 46, 93 (2001)
- 15) Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsy Res.* 47, 55 (2001)
- 16) 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
- 17) 井上有史 他：臨床精神薬理 17, 413 (2014)
- 18) 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験1）
- 19) 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験2）
- 20) 八木和一 他：てんかん研究 29, 441 (2012)
- 21) 社内資料：日本における小児第Ⅲ相試験
- 22) Klitgaard, H., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 353, 191 (1998)
- 23) Gower, A. J., et al. : *Epilepsy Res.* 22, 207 (1995)
- 24) Gower, A. J., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 222, 193 (1992)
- 25) Löscher, W., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284, 474 (1998)
- 26) Lamberty, Y., et al. : *Epilepsy Behav.* 1, 333 (2000)
- 27) Hanon, E., et al. : *Seizure* 10, 287 (2001)
- 28) Noyer, M., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 286, 137 (1995)
- 29) Lynch, B. A., et al. : *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 9861 (2004)
- 30) Lukyanetz, E. A., et al. : *Epilepsia* 43, 9 (2002)
- 31) Pisani, A., et al. : *Epilepsia* 45, 719 (2004)
- 32) Rigo, J. M., et al. : *Br. J. Pharmacol.* 136, 659 (2002)
- 33) Margineanu, D. G., et al. : *Pharmacol. Res.* 42, 281 (2000)
- 34) Kaminski, R. M., et al. : *Neuropharmacology* 54, 715 (2008)

#### 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。

大塚製薬株式会社  
信頼性保証本部 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー  
電話 0120-189-840  
FAX 03-6717-1414

製造販売元

 ユーシービー・ジャパン株式会社  
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売  
大塚製薬株式会社  
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

(新聞発表用)

1	販 売 名	フェントステープ 1mg、フェントステープ 2mg、 フェントステープ 4mg、フェントステープ 6mg、 フェントステープ 8mg
2	一 般 名	フェンタニルクエン酸塩
3	申 請 者 名	久光製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	フェントステープ 1mg：1 枚中フェンタニルクエン酸塩 1mg 含有 フェントステープ 2mg：1 枚中フェンタニルクエン酸塩 2mg 含有 フェントステープ 4mg：1 枚中フェンタニルクエン酸塩 4mg 含有 フェントステープ 6mg：1 枚中フェンタニルクエン酸塩 6mg 含有 フェントステープ 8mg：1 枚中フェンタニルクエン酸塩 8mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 (変更なし)
6	効 能 ・ 効 果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） <u>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</u> <u>中等度から高度の慢性疼痛</u> (下線部は今回追加、二重取消線は今回削除)
7	備 考	添付文書（案）は別紙として添付

添付文書 (案)

※※2010年〇月改訂(第7版)  
 ※2013年6月改訂

日本標準商品分類番号
878219

- ◆貯法：室温保存
- ◆使用期限：3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

	フェントステープ1mg	フェントステープ2mg	フェントステープ4mg	フェントステープ6mg	フェントステープ8mg
承認番号	22200AMX00301000	22200AMX00302000	22200AMX00303000	22200AMX00304000	22200AMX00305000
薬価収載	2010年6月				
販売開始	2010年6月				
※※ 効能追加	2010年〇月				

劇薬  
 麻薬  
 処方せん医薬品<sup>※</sup>

※※経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

**フェントス<sup>®</sup> テープ 1mg**  
**フェントス<sup>®</sup> テープ 2mg**  
**フェントス<sup>®</sup> テープ 4mg**  
**フェントス<sup>®</sup> テープ 6mg**  
**フェントス<sup>®</sup> テープ 8mg**

Fentos<sup>®</sup> Tape  
 フェンタニルクエン酸塩  
 経皮吸収型製剤

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

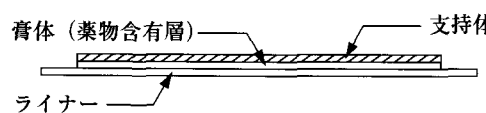
【警告】

本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[[重要な基本的注意]の項参照]

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

販売名	フェントステープ1mg	フェントステープ2mg	フェントステープ4mg	フェントステープ6mg	フェントステープ8mg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩				
有効成分含量(1枚中)	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg
フェンタニルとしての含量(1枚中)	0.64mg	1.27mg	2.55mg	3.82mg	5.09mg
添加物	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。				
外観性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。				
外形	断面図 				
大きさ	2.24cm ×2.24cm	3.17cm ×3.17cm	4.48cm ×4.48cm	5.48cm ×5.48cm	6.33cm ×6.33cm
面積	5cm <sup>2</sup>	10cm <sup>2</sup>	20cm <sup>2</sup>	30cm <sup>2</sup>	40cm <sup>2</sup>
識別コード	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

※※【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。)

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種痛
- 中等度から高度の慢性疼痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- ※※ 1.本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする痛性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
- ※※ 2.慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の使用の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日(約24時間)毎に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択する。その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- ※※ 1.初回貼付用量  
 初回貼付用量として、フェントステープ8mgは推奨されない(初回貼付用量として6mgを超える使用経験は少ない)。初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量60mg/日(坐剤の場合30mg/日、注射の場合20mg/日)、経口オキシコドン量40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)4.2mg(25μg/hr;フェンタニル0.6mg/日)、経口コデイン量180mg/日以上に対して本剤2mgへ切り替えるものとして設定している。  
 なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表

(オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量)

※※ [癌性疼痛における切り替え]

フェントステープ1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均 吸収量(フェンタニルとして) <sup>注)</sup>	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日

↑ ↑ ↑ ↑

本剤 使用前の 鎮痛剤	モルヒネ	経口剤(mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209
		坐剤(mg/日)	≤10	20~40	50~70	80~100
		注射剤/静脈内投与(mg/日)	≤9	10~29	30~49	50~69
	オキシコドン経口剤(mg/日)	≤19	20~59	60~99	100~139	
	フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤:貼付用量mg)	2.1	4.2	8.4	12.6	

※※ [慢性疼痛における切り替え]

フェントステープ1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均 吸収量(フェンタニルとして) <sup>注)</sup>	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日

↑ ↑ ↑ ↑

本剤 使用前の 鎮痛剤	モルヒネ経口剤(mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209
	フェンタニル経皮吸収型 製剤(3日貼付型製剤: 貼付用量mg)	2.1	4.2	8.4	12.6
	コデイン経口剤(mg/日)	≤179	180~	—	—

注)フェントステープ8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

2.初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の[使用方法例]を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。【薬物動態】の項参照)

[使用方法例]

使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用方法例
1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2~3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4~6回	本剤の貼付開始と同時に及び4~6時間後に1回量を投与する。
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。

\*経皮吸収型製剤を除く

患者により上記表の[使用方法例]では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与(レ

スキュー)により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

3.用量調整と維持

1)疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与(レスキュー)により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

2)増量

本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]

鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与(レスキュー)された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、本剤を1mg(0.3mg/日)又は2mg(0.6mg/日)ずつ増量する。ただし、1mgから増量する場合は2mgに増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mg(7.2mg/日)を超える場合は、他の方法を考慮すること。

3)減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4)使用の継続

慢性疼痛患者において、本剤貼付開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、使用の継続の必要性について検討すること。

4.使用の中止

- 1)本剤の使用を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2)本剤の使用を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上(16.75~45.07時間)かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)

- 1)慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 2)喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある。]
- 3)徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある。]
- 4)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。]
- 5)頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]

- 6) 40℃以上の発熱が認められる患者〔本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。〕
- 7) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- 8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

## 2.重要な基本的注意

- ※※ 1) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフファン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。  
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 8) 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。
- 9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。
- 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。
- 11) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に使用すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 12) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- ※※ 13) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

## 3.相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
※ セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクロヌス等)があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	フェンタニルのAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

## 4.副作用

### ※※ ○各種痛における鎮痛

癌性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、413例中236例(57.1%)に副作用がみられた。主な副作用は傾眠(12.6%)、悪心(11.6%)、嘔吐(10.4%)、便秘(9.9%)等であった(承認時)。

### ※※ ○慢性疼痛における鎮痛

慢性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、368例中244例(66.3%)に副作用がみられた。主な副作用は傾眠(23.9%)、悪心(21.7%)、便秘(18.2%)、嘔吐(12.0%)等であった(承認時)。

### 1) 重大な副作用

#### (1) 呼吸抑制(0.5%<sup>注1)</sup>)

呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフファン等)が有効である。

(2)意識障害(0.2%<sup>注1)</sup>)

意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3)依存性(頻度不明<sup>注2)</sup>)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。

※(4)ショック、アナフィラキシー(頻度不明<sup>注3)</sup>)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(5)痙攣(頻度不明<sup>注2)</sup>)

間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

※注1)本剤の癌性疼痛の患者を対象とした臨床試験での発現率。

※注2)本剤の製造販売後に報告された副作用。

注3)類薬の添付文書において使用上の注意に記載されている副作用。

2)その他の副作用

※※①癌性疼痛患者における副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、不眠、譫妄	幻覚、気分変動	健忘	
循環器					血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈
皮膚	貼付部位の掻痒感	掻痒、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑、貼付部位の皮膚炎	
呼吸器		咽頭痛、呼吸困難			
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢	食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、腹痛、胃炎、味覚異常		
肝臓		ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇			
腎臓		尿蛋白	BUN上昇	排尿困難	
血液		好中球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少	血小板数増加、好酸球増加		
その他		倦怠感、発熱、発汗、血中カリウム減少	しゃっくり	口渇	

※※②慢性疼痛患者における副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%	1%未満
精神神経系		傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安、易刺激性、振戦	不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢
皮膚	貼付部位の掻痒感		掻痒、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、蕁麻疹、貼付部位の湿疹
呼吸器				呼吸困難、過換気、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘		腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎
肝臓			ALP上昇	γ-GTP増加
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇	排尿困難
血液			リンパ球減少、白血球数増加、白血球数減少、好酸球増加、好中球増加、単球増加	血小板数増加
その他	薬剤離脱症候群		倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎	血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙攣、耳鳴、挫傷

5.高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]<sup>1)</sup>

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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。動物実験(ラット)で胎児死亡が報告されている<sup>2)</sup>。]

2)授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]<sup>3)</sup>

7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8.過量投与

1)症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

2)処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

(1)換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさませしておく。

(2)麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリング



を行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

- (3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

## 9. 適用上の注意

### 1) 交付時

- (1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- (2) 包装袋を開封せず交付すること。
- (3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等(下記の「2) 貼付部位」、「3) 貼付時」、「4) 貼付期間中」、「5) 保管方法」の項参照)を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。
- (4) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- (5) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

### 2) 貼付部位

- (1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

### 3) 貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。
- (3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。
- (4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (5) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

### 4) 貼付期間中

- (1) 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。[海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者(特に小児)が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。]
- (2) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合は

ばんそう膏等で縁を押さえること。完全に剥離した場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があるため注意すること。

- (3) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。

### 5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。

## 【薬物動態】

### 1. 血清中濃度

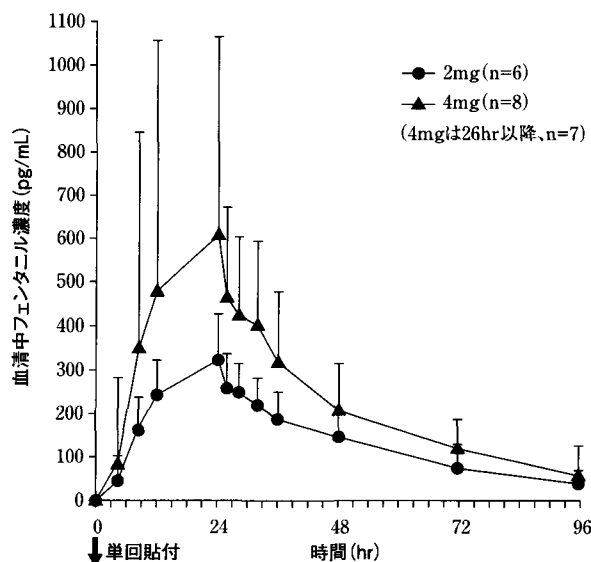
#### 1) 癌性疼痛患者における単回貼付時の薬物動態<sup>4)</sup>

本剤(2及び4mg)を24時間単回貼付したときのAUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。t<sub>max</sub>及び製剤剥離後のt<sub>1/2</sub>は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (pg·hr/mL)	本剤剥離後の t <sub>1/2</sub> (hr)
2mg (n=6)	20.1 ± 6.1	349 ± 96	15614 ± 5959	4763 ± 1100	27.09 ± 14.14
4mg (n=7)	20.6 ± 5.9	724 ± 553	31126 ± 15917	9316 ± 9856*	37.76 ± 46.60

\*n=8

平均値±標準偏差



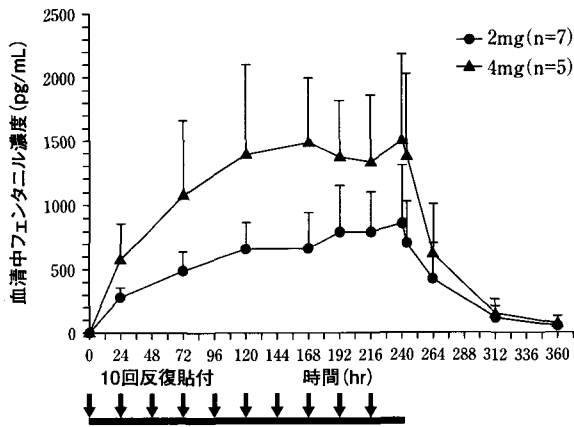
血清中フェンタニル濃度(平均値+標準偏差)推移

#### 2) 癌性疼痛患者における反復貼付時の薬物動態<sup>5)</sup>

本剤(2及び4mg)を10回反復貼付(1回24時間)したとき、AUC<sub>216-240</sub>の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。製剤剥離後のt<sub>1/2</sub>は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	AUC <sub>216-240</sub> (pg·hr/mL)	本剤剥離後の t <sub>1/2</sub> (hr)
2mg(n=7)	19961 ± 9222	31.31 ± 9.78
4mg(n=5)	34102 ± 14409	25.73 ± 7.00

平均値±標準偏差

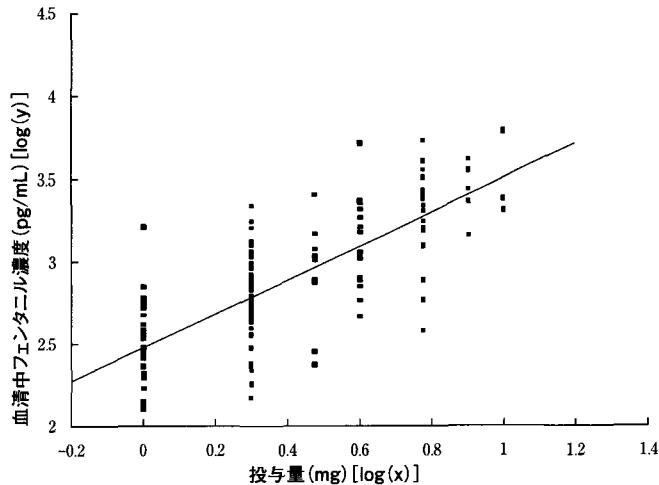


血清中フェンタニル濃度(平均値+標準偏差)推移

### 3) 用量と血清中濃度との関係<sup>6,7)</sup>

※※ [痛性疼痛患者]

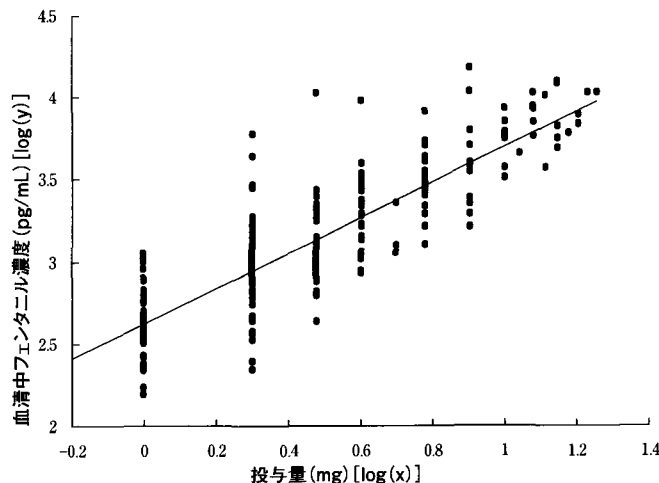
本剤を3日間以上同一用量(1~10mg)で貼付した痛性疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された(パワーモデル:  $\log(y) = 2.46 + 1.03 \cdot \log(x)$ )。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

※※ [慢性疼痛患者]

慢性疼痛患者において、定常状態の血清中フェンタニル濃度は貼付用量(1~18mg)に比例して増加することが示唆された(パワーモデル:  $\log(y) = 2.62 + 1.08 \cdot \log(x)$ )。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

## 2. 分布

### 1) 組織への分布(参考:ラット)<sup>8)</sup>

[<sup>14</sup>C]フェンタニルケエン酸塩を含むテープ剤をラット背部皮膚に単回経皮投与したとき、放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、小腸、大腸、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃、腎臓、顎下腺で高濃度であった。

### 2) 胎児移行性(参考:ラット)<sup>9)</sup>

妊娠ラットに[<sup>3</sup>H]フェンタニルを単回皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は、母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2.0倍高く推移したことが報告されている。

### 3) 乳汁移行性(外国人)<sup>3)</sup>

分娩時にフェンタニルケエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている。

### 4) 血漿蛋白結合率<sup>8)</sup>

ヒト血漿蛋白結合率は89.1%(*in vitro*、超遠心法、5ng/mL)であった。

## 3. 代謝(参考:ラット<sup>8)</sup>、*in vitro*<sup>10)</sup>)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物はピペリジン環の酸化のN-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

## 4. 排泄<sup>5)</sup>

痛性疼痛患者に本剤(2及び4mg)を10回反復貼付(1回24時間)したとき、貼付開始後216~240時間(10回目貼付時)の尿中にはフェンタニルが24.88及び60.61 $\mu$ g、ノルフェンタニルは292.36及び550.78 $\mu$ g排泄された(排泄量(平均値)はいずれもフェンタニルケエン酸塩の換算量として算出)。

## [臨床成績]

### 本剤の臨床成績

※※ 1. 痛性疼痛患者を対象とした臨床試験

#### 1) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験<sup>11)</sup>

一定量のモルヒネ製剤(経口モルヒネ換算量として89mg/日以下)又はオキシコドン経口剤(59mg/日以下)が投与され、24時間のVAS値が35mm未満に疼痛がコントロールされている日本人痛性疼痛患者65例を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤へ切り替えて7日間同一用量を貼付したときの最終評価時(7回目剥離時又は中止時)の本剤貼付開始前からのVAS値の変化量とその95%信頼区間は0.6mm[-3.4,4.6]であり、95%信頼区間の上限及び下限の絶対値は予め設定された同等性の基準値(15mm以下)の範囲内であった。

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時のVAS値変化量

前治療オピオイド鎮痛剤	全体	モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
		1mg	2mg	1mg	2mg
本剤貼付用量	1又は2mg	1mg	2mg	1mg	2mg
評価例数	65	13	16	17	19
本剤貼付開始前VAS値(mm)	13.1 ± 9.9	16.5 ± 11.6	11.9 ± 10.7	11.5 ± 8.8	13.3 ± 9.0
最終評価時のVAS値(mm)	13.8 ± 16.4	19.2 ± 17.5	18.6 ± 25.3	7.5 ± 7.7	11.6 ± 9.3
最終評価時のVAS値変化量(mm)	0.6 ± 16.1	2.7 ± 14.9	6.7 ± 27.4	-4.1 ± 6.6	-1.7 ± 7.3

平均値±標準偏差

## 2) フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)からの切り替え貼付試験<sup>12)</sup>

6日間以上一定量のフェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)が投与されている日本人癌性疼痛患者75例を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験において、最終評価時(9回目剥離時又は中止時)の有効率及び本剤貼付開始前(フェンタニル経皮吸収型製剤投与期)からの最終評価時のVAS値変化量は下表のとおりであった。

フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)から切り替えた時の有効率

	全体	a群	b群
評価例数	56	43	13
最終評価時の有効率(有効例数)	83.9% (47)	86.0% (37)	76.9% (10)
本剤貼付開始前(3日間)の平均VAS値(mm)	21.7 ± 19.5	13.8 ± 11.5	49.3 ± 16.6
最終評価時のVAS値(mm)	21.0 ± 20.5	15.0 ± 16.3	40.8 ± 21.3
最終評価時のVAS値変化量(mm)	-0.7 ± 15.1	1.7 ± 13.5	-8.5 ± 17.9

平均値±標準偏差

a群:前観察期のVAS値が35mm未満(疼痛管理良好)

b群:前観察期のVAS値が35mm以上(疼痛管理不良)

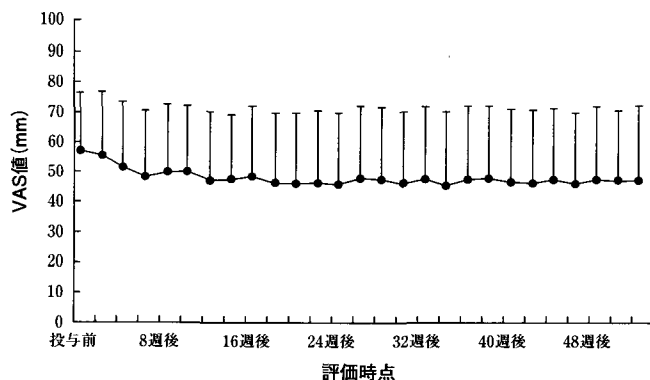
## ※※ 2.慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

### 1) 第Ⅲ相臨床試験<sup>13)</sup>

オピオイド鎮痛剤[モルヒネ経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)]が投与されている日本人慢性疼痛患者286例を対象としたモルヒネ経口剤対照のランダム化二重盲検試験において、「VAS値変化量が+15mm以下」かつ「レスキュー投与回数が1日2回以下であり、投与回数の差が1日あたり1回以下」である患者を疼痛コントロールが達成された患者と定義し評価した結果、本剤の投与開始4週後の疼痛コントロール達成率は86.4%(185/214例)であった。また、モルヒネ経口剤の投与開始4週後の疼痛コントロール達成率は90.1%(64/71例)であった。

### 2) 長期投与試験<sup>7)</sup>

オピオイド鎮痛剤[モルヒネ経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)又はコデイン経口剤]が投与されている日本人慢性疼痛患者154例を対象とした非盲検非対照試験において、最長52週間(第Ⅰ期:1~4週、第Ⅱ期:5~52週)投与したときの本剤貼付前後のVAS値平均値は、前観察期終了前3日間が56.7mm、4週後前3日間が51.2mm、52週後が46.9mmであった。



VAS値(平均値 + 標準偏差)推移

## 【薬効薬理】

### 1.鎮痛作用<sup>14,15)</sup>

(1) 本剤の主薬であるフェンタニルエン酸塩は、ペペリジン系の合成オピオイドであり、フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネに比べて約100倍強力である。

(2) 体性感覚野の誘発電位を指標としたウサギ歯髄刺激試験において、本剤(2mg)は1日1回、3日間の貼付で2~72時間まで持続的な鎮痛効果を示した。

### 2.作用機序<sup>16,17)</sup>

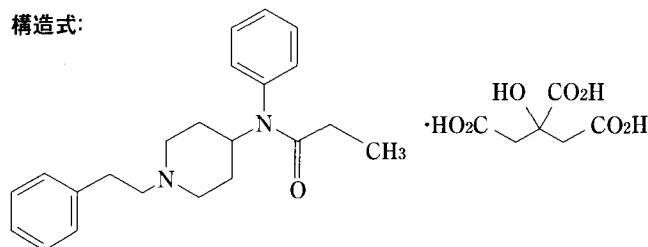
フェンタニルはμオピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示すことから、μオピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:フェンタニルエン酸塩(JAN)、fentanyl citrate(JAN、INN)

化学名:*N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocitrate

構造式:



分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量:528.59

性状:白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

## ※※【承認条件】

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 【包装】

フェントステープ1mg:7枚(1枚×7)

フェントステープ2mg:7枚(1枚×7)

フェントステープ4mg:7枚(1枚×7)

フェントステープ6mg:7枚(1枚×7)

フェントステープ8mg:7枚(1枚×7)

## 【主要文献】

- 1) Bentley, J. B., et al. : Anesth. Analg., 61, 968-971, 1982
- 2) 久光製薬社内資料(ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験)
- 3) Leuschen, M. P. : Clin. Pharmacy, 9, 336-337, 1990
- 4) 久光製薬社内資料(単回貼付試験)
- 5) 久光製薬社内資料(反復貼付試験)
- 6) 久光製薬社内資料(モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験)
- ※※ 7) 久光製薬社内資料(慢性疼痛に対する長期投与試験)
- 8) 久光製薬社内資料(ラットにおける薬物動態試験)
- 9) 大塚宏之 他 : 薬理と治療, 29, 865-876, 2001
- 10) Feerman, D. E. : Drug Metab. Dispos., 24, 932-939, 1996

11) 久光製薬社内資料(モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験)

12) 久光製薬社内資料(フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験)

※※13) 久光製薬社内資料(慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験)

14) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版(廣川書店), 669-728, 2007

15) 久光製薬社内資料(ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用)

16) Maguire, P., et al. : Eur. J. Pharmacol., 213, 219-225, 1992

17) Raynor, K., et al. : Mol. Pharmacol., 45, 330-334, 1994

### 【文献請求先】

主要文献欄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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内2-4-1

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

受付時間 9:00~17:50(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口


〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

 **久光製薬株式会社**

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408

発売元

**協和発酵キリン株式会社**

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

(新聞発表用)

1	販売名	ドボベツト軟膏
2	一般名	カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤
3	申請者名	レオファーマ株式会社
4	成分・含量	1g 中カルシポトリオール水和物 52.2 $\mu$ g (カルシポトリオールとして 50.0 $\mu$ g)、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.643mg
5	用法・用量	通常、1日1回、患部に適量塗布する。
6	効能・効果	尋常性乾癬
7	備考	取り扱い区分: 1-(2) 新医療用配合剤 ● 添付文書(案)は別紙として添付 本剤は、活性型ビタミンD <sub>3</sub> 誘導体及び副腎皮質ホルモンを含有する配合剤であり、今回尋常性乾癬に関する効能・効果について申請したものである。

劇薬、  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

尋常性乾癬治療剤

# ドボベット<sup>®</sup>軟膏

カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤  
Devobet<sup>®</sup>Ointment

日本標準商品分類番号  
872699

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2001年3月

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示(製造後2年)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

## 【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

1. 本剤の成分に対して過敏症のある患者
2. 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患(疥癬、けじらみ等)[これらの疾患が増悪するおそれがある。]
3. 潰瘍(ペーチェット病は除く)、第2度深在性以上の熱傷・凍傷[皮膚の再生が抑制され、治癒が遅延するおそれがある。]

## 【組成・性状】

成分	有効成分 (1g中)	カルシポトリオール水和物 52.2μg (カルシポトリオールとして 50.0μg)、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.643mg
	添加物	トコフェロール、流動パラフィン、白色ワセリン、ポリオキシプロピレン-11ステアリルエーテル
外観・性状		帯黄白色～黄色の軟膏

## 【効能・効果】

尋常性乾癬

## 【用法・用量】

通常、1日1回、患部に適量塗布する。

&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

1週間に90gを超える使用は行わないこと。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)

- (1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者[本剤の使用によりさらに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。]
- (2) 腎機能が低下している患者[血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はカルシポトリオール水和物とベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合剤であり、カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステル双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること。
- (2) 本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>を含有しており、血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性があるため、本剤の使用に際しては血清カルシウム及び腎機能(クレアチニン、BUN等)の検査を定期的(開始2～4週後に1回、その後は適宜)に行うこと。なおこれらの値に異常が認められた場合には正常域に戻るまで使用を中止すること。
- (3) 本剤の4週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない[「臨床成績」の項参照]。本剤による治療にあたっては経過を十分に観察することとし、漫然と使用を継続しないこと。
- (4) 本剤の過量投与により、または、皮疹が広範囲にある患者及び皮膚バリア機能が低下し本剤の経皮吸収

が増加する可能性がある患者では、高カルシウム血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、直ちに使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査による観察を行うこと<sup>1-3)</sup>。[高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照]

- (5) 皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすいので、特に頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、症状の程度を十分考慮すること。
- (6) 本剤は副腎皮質ホルモンを含有しており、同一病変に対する他の副腎皮質ホルモン剤との併用は避けること。大量または長期にわたる広範囲の使用[特に密封療法(ODT)]により、副腎皮質ホルモン剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがあるので、特別な場合を除き長期大量使用やODTを極力避けること。
- (7) 本剤はカルシポトリオールを含有しており、ODTにおける安全性は確立していない。(皮膚刺激があらわれやすい。また、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなるおそれがある。)

### 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
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール、カルシトリオール、 タカルシトール、マキサカルシトール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
シクロスポリン		本剤による血清カルシウム値の上昇が、シクロスポリンによる腎機能の低下によりあらわれやすくなる。

### 4. 副作用

承認時までの国内臨床試験において、239例中9例(3.8%)に9件の副作用が認められた。

副作用の内訳は、毛包炎2件、膿疱性発疹、乾癬の悪化、色素脱失、肝機能異常、単純ヘルペス、末梢性浮腫及び挫傷が各1件であった。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 高カルシウム血症(カルシポトリオール製剤における報告につき頻度不明)：高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状(倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等)があらわれることがある。異常が認められた場合には、使用を中止し、血清カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。
- 2) 急性腎不全(カルシポトリオール製剤における報告につき頻度不明)：血清カルシウムの上昇を伴った急性腎不全があらわれることがある。血清クレアチニン上昇、BUN上昇等の異常が認められた場合には使用を中止し、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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	1%未満	頻度不明*
過敏症 <sup>注1)</sup>			紅斑・発赤
皮膚 <sup>注2)</sup>		乾癬の悪化	痒痒、発疹、灼熱感、疼痛、刺激感、皮膚炎、魚鱗癬様皮膚変化、皮膚乾燥、皮膚びらん、接触性皮膚炎、落屑、皮疹、腫脹

種類	頻度	頻度不明*
皮膚の感染症 <sup>注3</sup>	1%未満	頻度不明*
その他の皮膚症状 <sup>注4</sup>	膿疱性発疹、色素脱失	細菌感染症(伝染性膿痂疹、せつ等)、真菌症(カンジダ症、白癬等)、ウイルス感染症
肝臓	肝機能異常	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、LDH上昇、ALP上昇、総ビリルビン上昇
腎臓		BUN上昇、血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇
血液		白血球減少、白血球増多、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、単球増多、好中球減少
感染症	単純ヘルペス	
下垂体・副腎皮質系		下垂体・副腎皮質系機能の抑制 <sup>注5</sup>
その他	末梢性浮腫、挫傷	尿中カルシウム上昇、血清カルシウム上昇、血清リン上昇、尿中リン低下、血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 上昇、血清リン低下、血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 低下、乾癬のリバウンド

\*本剤の海外臨床試験、またはカルシポトリオール製剤、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤単剤で認められている副作用のため、頻度不明。

注1:このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。

注2:このような症状が強くあらわれた場合には使用を中止すること。

注3:このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。〔ODTの場合に起こりやすい。〕

注4:長期連用により、このような症状があらわれた場合にはその使用を差し控え、副腎皮質ホルモンを含有しない薬剤に切り替えること。

注5:ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤において大量または長期にわたる広範囲の使用、ODTにより発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性があるため、投与を中止する際は患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

## 5. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、使用が過度にならないように注意すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 妊婦等:妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。カルシポトリオールは動物試験(ラット)で胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている<sup>4)</sup>。また、ベタメタゾンは動物試験(マウス、ラット、ウサギ)で催奇形作用<sup>5,6)</sup>が報告されている。〕

(2) 授乳婦:授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔カルシポトリオールは動物試験(ラット)で乳汁へ移行することが認められている<sup>4)</sup>。〕

## 7. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。(使用経験はない。)

## 8. 過量投与

徴候、症状:高カルシウム血症の主な症状は、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。〔重要な基本的注意〕の(2)、(4)項参照]

処置:直ちに使用を中止すること。

血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の(2)、(4)項参照]

## 9. 適用上の注意

### (1) 使用部位:

1) 顔面の皮疹及び粘膜には使用しないこと。

2) 眼科用として使用しないこと。

3) 患部以外には使用しないこと。

(2) 使用時:本剤に触れた手で、顔面、傷口等に触れないように注意すること。

(3) 使用後:本剤使用後、顔面等への付着を避けるため、よく手を洗うこと。また、使用直後のシャワーや入浴は避けること。

(4) 薬剤交付時:誤用(内服等)防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保存させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診する等、適切な処置をとるよう指導すること。〔過量投与〕の項参照]

## 10. その他の注意

(1) 雌雄アルビノ無毛マウスを用いて40週間にわたり光線(キセノンランプ)照射しカルシポトリオール液剤を塗布した実験で、雄において皮膚腫瘍誘発に必要な光線照射時間の有意な短縮が認められたとの報告がある。しかし、同液剤をマウスに単独で塗布した実験では皮膚腫瘍誘発は認められていない。

(2) 本剤による治療中あるいは治療中止後、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬等がみられたとの報告がある。

## 【薬物動態】

13例の日本人重度尋常性乾癬患者に本剤を1日1回、4週間塗布した試験で、血漿中カルシポトリオール濃度及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル濃度は、ほとんどの被験者が定量下限値(それぞれ50.0pg/mL及び30.0pg/mL)未満であった。血漿中カルシポトリオール濃度が定量された被験者2例での $C_{max}$ は56.1及び159pg/mL、 $AUC_{last}$ は28.1及び311h $\cdot$ pg/mLであった。血漿中ベタメタゾンジプロピオン酸エステル濃度が定量された被験者1例での $C_{max}$ は39.6pg/mL、 $AUC_{last}$ は41.24h $\cdot$ pg/mLであった<sup>7)</sup>。カルシポトリオールの主要代謝物の血漿中濃度は、各測定時で1~3例で定量された。各血漿中濃度が定量された被験者における $C_{max}$ は26.4~151pg/mLであり、 $AUC_{last}$ は27.9~736h $\cdot$ pg/mLであった。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの主要代謝物の血漿中濃度は、各測定時で5~11例で定量された。各血漿中濃度が定量された被験者における $C_{max}$ は30.3~910pg/mLであり、 $AUC_{last}$ は15.91~4732h $\cdot$ pg/mLであった<sup>7)</sup>。

## 【臨床成績】

日本人尋常性乾癬患者を対象に、カルシポトリオール製剤(1日2回塗布)及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤(1日1回塗布)を対照薬として実施した二重盲検比較試験において、ベースラインから塗布終了時(4週時)のPASI(Psoriasis Area and Severity Index)変法の平均変化率は下表のとおりであり、本剤の1日1回塗布は、対照薬と比較して優れた効果を示した<sup>8)</sup>。

	カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤群 (226例)	カルシポトリオール製剤群 (227例)	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤群 (223例)
ベースラインから塗布終了時(4週時)のPASI変法の平均変化率(±SD)	-64.3%(24.7)	-50.5%(32.1)	-53.6%(26.4)

(カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤群 vs カルシポトリオール製剤群、カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤群 vs ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤群、いずれも $p < 0.0001$ )

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

カルシポトリオールは活性型ビタミンD受容体に結合し、細胞増殖抑制作用、細胞周期調節作用、細胞分化誘導作用、炎症性サイトカイン調節作用及び抗菌ペプチド調節作用を示すことが報告されている<sup>9-13)</sup>。

また、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは標的細胞の糖質コルチコイド受容体に結合して、活性化することにより他のステロイド剤と同様に、炎症促進性サイトカインの産生、並びに接着分子ICAM-1及び酵素ホスホリパーゼA2、シクロオキシゲナーゼ2、誘導型NO合成酵素を含む炎症性メディエーターの発現を抑制し、炎症性メディエーターの産生を低下させると考えられる<sup>14-17)</sup>。

### 2. 併用作用

カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルの両剤併用により、ヒト1型ヘルパーT細胞(Th1)及びIL-17産生性ヘルパーT細胞(Th17)の分化及び活性化を有意に抑制した。また、そのTh1/Th17細胞の分化及び活性化に対する抑制作用はカルシポトリオールまたはベタメタゾンジプロピオン酸エステル単独投与と比較して有意に強かった<sup>18)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

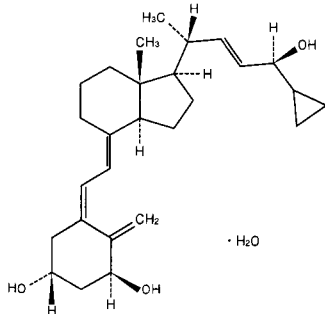
### カルシポトリオール水和物

一般名：カルシポトリオール水和物 (JAN)

Calcipotriol Hydrate

化学名：(5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-triol monohydrate

構造式：



分子式：C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量：430.62

性状：白色の結晶性の粉末

メタノール、エタノール(95)または2-プロパノールに溶けやすく、プロピレングリコールにやや溶けやすく、酢酸エチル、ジクロロメタンまたはクロロホルムにやや溶けにくく、流動パラフィン及び水(0.1%リン酸水素ナトリウム溶液)にほとんど溶けない。

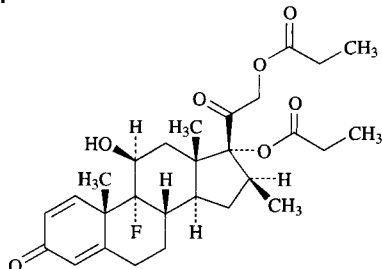
### ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

一般名：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (JAN) [日局]

Betamethasone Dipropionate

化学名：9-Fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate

構造式：



分子式：C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>7</sub>O<sub>7</sub>

分子量：504.59

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

アセトン、1,4-ジオキサンまたはクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水またはヘキサンにほとんど溶けない。

光によって徐々に変化する。

## 【包装】

15g×1、15g×10、30g×1

## 【主要文献】

〈文献請求No.〉

- 1) Dwyer, C. et al.: Lancet 338(8769),764, 024-868 1991
- 2) Cunliffe, W. J. et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 26(5),736,1992 024-869
- 3) Russell, S. et al.: Br. J. Dermatol. 130(6),795,1994 024-870
- 4) 富田正俊ほか：薬物動態 11(1),57,1996 024-871
- 5) 長谷川靖彦ほか：応用薬理 8(6),705,1974 024-872
- 6) 長谷川靖彦ほか：基礎と臨床 11(6),1672,1977 024-873
- 7) レオファーマ社内資料：薬物動態試験
- 8) レオファーマ社内資料：二重盲検比較試験
- 9) Binderup L. et al.: Biochem Pharmacol. 37(5),889,1988 024-874
- 10) Kragballe K. et al.: Arch Dermatol Res. 282(3),164,1990 024-875
- 11) Kobayashi T. et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 5(2),132,1995 024-876
- 12) Peric M et al.: PLoS One 4, e6340,2009 024-877
- 13) Hegyi Z et al.: J Invest Dermatol 132, 1416,2012 024-878
- 14) Ahluwalia A.: Mediators Inflamm. 7(3), 183,1998 024-879
- 15) Umland SP. et al.: J Allergy Clin Immunol. 100(4),511,1997 024-880
- 16) Lange K. et al.: Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 13(2),93,2000 024-881
- 17) de Jong EC. et al.: J Leukoc Biol. 66(2), 201,1999 024-882
- 18) レオファーマ社内資料：薬効薬理試験

## 【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は下記にご請求ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03(3282)0069

FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

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

製造販売元

**レオファーマ株式会社**

東京都千代田区岩本町3-11-6



(新聞発表用)

1	販売名	イムノマックス- $\gamma$ 注50、イムノマックス- $\gamma$ 注100
2	一般名	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	イムノマックス- $\gamma$ 注50 [1瓶中にインターフェロン ガンマ-1a(遺伝子組換え)を50万国内標準単位含有] イムノマックス- $\gamma$ 注100 [1瓶中にインターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)を100万国内標準単位含有]
5	用法・用量	<p>(1) 腎癌 生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、I法又はII法により点滴静注する。 I法：連日投与 通常、成人には1日1回200万～300万国内標準単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を連日投与する。 II法：間欠投与 通常、成人には1日1回1000万国内標準単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を5日間連日投与し、9日間休薬する。これを2回繰り返す。 その後、1日1回1000万国内標準単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を隔日3回投与し、9日間休薬する。これを2回以上繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減 通常、1日1回25万国内標準単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を週1～3回皮下注射する。 なお、安全性からみて上記投与量の継続が困難と判断されたときは適宜減量又は中止する。 1回25万国内標準単位/m<sup>2</sup> (体表面積) を超える高用量の投与は望ましくない。 上記の投与量を超える用量を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>(3) 菌状息肉症、セザリー症候群 <u>通常、成人には1日1回200万国内標準単位を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、週5回点滴静注する。</u> <u>効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位を上限として増量できる。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>(1) 腎癌 (2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減 (3) <u>菌状息肉症、セザリー症候群</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は、インターフェロン製剤であり、今回、菌状息肉症、セザリー症候群に対する効能・効果及び用法・用量の追加について申請したものである。

	<ul style="list-style-type: none"><li>・添付文書（案）は別紙として添付</li><li>・原薬及び製剤はいずれも劇薬に指定</li><li>・希少疾病用医薬品（平成24年5月11日付 薬食審査発0511第3号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）</li></ul>
--	---

※20●●年●月改訂（第16版、医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）  
 ※2013年4月改訂

日本標準商品分類番号  
876399

貯 法：遮光・凍結を避け10℃以下で保存  
 使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

	50	100
承認番号	21100AMZ00571	20100EZZ00142
薬価収載	2001年7月	2001年7月
販売開始	2000年1月	1990年2月
再審査結果	2013年4月	2013年4月
効能追加	20●●年●月	20●●年●月

遺伝子組換え型インターフェロン-γ製剤  
 劇薬，処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

# イムノマックス-γ注50 イムノマックス-γ注100

注射用インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）  
**Imunomax<sup>®</sup>-γ**

シオノギ製薬

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

販売名	イムノマックス-γ注50	イムノマックス-γ注100
成分・含量 (1瓶中)	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) 50万国内標準単位 (JRU)	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) 100万国内標準単位 (JRU)
添加物	L-システイン塩酸塩水和物 0.22mg マルトース水和物 26.3mg マクロゴール4000 1.0mg リン酸二水素ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物	L-システイン塩酸塩水和物 0.44mg マルトース水和物 52.6mg マクロゴール4000 2.0mg リン酸二水素ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物

#### 2. 性状

販売名	イムノマックス-γ注50	イムノマックス-γ注100
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤)	白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤)
pH	6.2~7.2 1瓶/0.5mL水溶液	6.2~7.2 1瓶/mL水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約1 1瓶/0.5mL水溶液	約1 1瓶/mL水溶液
添付溶解液 (1管中)	日局注射用水0.5mL	日局注射用水1mL

### 【効能・効果】\*\*

1. 腎癌
2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減
3. 菌状息肉症，セザリ-症候群

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞\*\*

菌状息肉症及びセザリ-症候群の内臓病変を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

### 【用法・用量】\*\*

#### 1. 腎癌

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，1法又は2法により点滴静注する。

##### 1法：連日投与

通常，成人には1日1回200万~300万国内標準単位/m<sup>2</sup>（体表面積）を連日投与する。

##### 2法：間欠投与

通常，成人には1日1回1000万国内標準単位/m<sup>2</sup>（体表面積）を5日間連日投与し，9日間休薬する。これを2回繰り返す。その後，1日1回1000万国内標準単位/m<sup>2</sup>（体表面積）を隔日3回投与し，9日間休薬する。これを2回以上繰り返す。なお，年齢，症状により適宜増減する。

#### 2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減

通常，1日1回25万国内標準単位/m<sup>2</sup>（体表面積）を週1~3回皮下注射する。

なお，安全性からみて上記投与量の継続が困難と判断されたときは適宜減量又は中止する。

1回25万国内標準単位/m<sup>2</sup>（体表面積）を超える高用量の投与は望ましくない。

上記の投与量を超える用量を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。

#### 3. 菌状息肉症，セザリ-症候群

通常，成人には1日1回200万国内標準単位を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，週5回点滴静注する。

効果が不十分な場合には，1日1回400万国内標準単位を上限として増量できる。

なお，患者の状態により適宜減量する。

#### 参考：注射液の調製方法

1瓶あたり，添付の日局注射用水（イムノマックス-γ注50：0.5mL，イムノマックス-γ注100：1mL）をゆっくり加え，激しい振盪を避けて溶解する。（「適用上の注意」の項参照）

### 【使用上の注意】\*\*，\*

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間欠投与又は一時中止し，再投与する場合
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3) アレルギー素因のある患者
- (4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化することがある。〕
- (5) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者〔症状が悪化することがある。〕
- (6) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがある。〕
- (7) 精神神経障害又はその既往歴のある患者〔症状が悪化することがある。〕
- (8) 自己免疫疾患又はその素因のある患者〔症状が悪化又は顕性化することがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により，間質性肺炎，重篤なうつ状態，自己免疫現象があらわれることがあるので，患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。〔副作用（1）重大な副作用〕の項参照〕

なお，類薬（インターフェロン-α製剤）で，間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため，注意すること。

- (2) 本剤を長期投与する場合には，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，投与を行うこと。

なお，効果が認められない場合には投与を中止すること。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

慢性肉芽腫症の場合は、本剤を長期投与（1年以上）したときの安全性（成長や発育に対する影響）は確立していないので、長期投与になる場合には十分な観察を行うこと。

- (3) **過敏症等の反応を予測するため**、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による**ブリック試験**を行うことが望ましい。
- (4) 本剤の投与において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが**高熱**を呈する場合もあるので、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。
- (5) **骨髄機能抑制、肝機能障害、腎機能障害等**があらわれることがあるので、**定期的に臨床検査**を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等適切な処置を行うこと。

### 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
合成抗菌剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤	骨髄抑制作用を増強するおそれがある。	機序は不明 共に骨髄抑制作用を有する。

### 4. 副作用

#### 腎癌

承認時における安全性評価対象例 174 例中（イムノマックスγ 注 300 投与例を含む）、副作用は 165 例（94.8%）に認められた。主なものは、発熱、悪寒・戦慄、全身倦怠感等のインフルエンザ様症状が 162 例（93.1%）、次いで食欲不振、悪心等の消化器系症状が 93 例（53.4%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は 174 例中 105 例（60.3%）に認められた。主なものは、白血球減少 62 例（35.6%）、AST（GOT）上昇 35 例（20.1%）、ALT（GPT）上昇 33 例（19.0%）等であった<sup>1)~7)</sup>。

再審査終了時における安全性評価対象例 319 例中（イムノマックスγ 注 300 投与例を含む）、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 237 例（74.3%）に認められた。主なものは、発熱、悪寒・戦慄、全身倦怠感等のインフルエンザ様症状が 208 例（65.2%）、食欲不振、悪心等の消化器系症状が 64 例（20.1%）、白血球減少 60 例（18.8%）、AST（GOT）上昇 34 例（10.7%）、ALT（GPT）上昇 33 例（10.3%）等であった。

#### 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減

承認時における安全性評価対象例 46 例中、副作用は 24 例（52%）に認められた。主なものは、発熱 20 例（43%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は 46 例中 1 例（2%）に白血球減少が認められた<sup>8)</sup>。

再審査終了時における安全性評価対象例 41 例中、副作用は 15 例（37%）に認められた。主なものは、発熱 9 例（22%）等であった。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

#### 菌状息肉症、セザリイ症候群

承認時における安全性評価対象例 16 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 16 例（100%）に認められた。主なものは、インフルエンザ様症状が 16 例（100%）、次いで食欲不振が 3 例（19%）、白血球減少が 3 例（19%）であった。

（副作用の発現頻度は承認時並びに腎癌及び慢性肉芽腫症の再審査終了時の成績に基づく。）

### (1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺炎（0.1～1%未満）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態に十分注意し、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 2) **ショック（頻度不明）**：ショック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。

- 3) **重篤なうつ状態（0.1～1%未満）**：重篤なうつ状態があらわれることがあるので、患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、投与にあたってはこれら精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。  
なお、類薬（インターフェロン-α、β 製剤）で、自殺企図、躁状態、攻撃的行動の症例が報告されている。
- 4) **急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全を起こすことがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **心不全（0.1～1%未満）**：心不全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) **白血球減少、血小板減少（5%以上）、汎血球減少（頻度不明）**：これらの副作用があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行い、治療の継続が困難と認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **自己免疫現象（頻度不明）**：自己免疫現象によると思われる症状・徴候（肝炎、潰瘍性大腸炎の悪化等）があらわれることがあるので、自己免疫性疾患の患者又はその素因のある患者には慎重に投与すること。
- 8) **糖尿病（0.1～1%未満）**：糖尿病が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		顔面潮紅、そう痒感、蕁麻疹等	
発熱及びインフルエンザ様症状 <sup>注2)</sup>	発熱、悪寒・戦慄、全身倦怠感	頭痛、関節痛、筋肉痛等	
血液	貧血		
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	総蛋白減少、LDH 上昇、ALP 上昇等	ビリルビン上昇、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、尿量減少等	尿沈渣異常
電解質		血清ナトリウム減少、血清カリウム変動、血清カルシウム変動	血清クロール減少
精神神経系		見当識障害、眼気、めまい、ふらつき、振戦等	
循環器		血圧変動、動悸等	心電図異常、頻脈
呼吸器		呼吸困難等	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、口内炎等	
眼 <sup>注3)</sup>			眼底出血等の網膜の微小循環障害
注射部位		腫脹	疼痛
その他		発汗、浮腫	胸部圧迫感

注 1：症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 2：症状があらわれた場合には必要に応じて解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

注 3：類薬（インターフェロン-α、β 製剤）で報告がある。

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に留意すること。

### 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。]

- (2) やむを得ず授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳婦に対する使用経験はなく、十分な安全性は確立していない。]

## 7. 小児等への投与

- (1) 腎癌の場合  
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されていない。[使用経験が少ない。]
- (2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の場合  
低出生体重児、新生児、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。]
- (3) 菌状肉肉症、セザリ-症候群の場合  
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されていない。[使用経験がない。]

## 8. 適用上の注意

### 調製方法

イムノマックス-γ 注 50

- (1) 腎癌、菌状肉肉症及びセザリ-症候群の場合  
1 瓶あたり、添付の日局注射用水 0.5mL をゆっくり加え、激しい振盪を避けて溶解する。更に、1 日投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等 200~500mL に加えて点滴静注する。
- (2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の場合  
1 瓶あたり、添付の日局注射用水 0.5mL をゆっくり加え、激しい振盪を避けて溶解し、皮下注射する。
- (3) 用時調製し、溶解後速やかに使用すること。残薬は廃棄すること。

イムノマックス-γ 注 100

- (1) 腎癌、菌状肉肉症及びセザリ-症候群の場合  
1 瓶あたり、添付の日局注射用水 1mL をゆっくり加え、激しい振盪を避けて溶解する。更に、1 日投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等 200~500mL に加えて点滴静注する。
- (2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の場合  
1 瓶あたり、添付の日局注射用水 1mL をゆっくり加え、激しい振盪を避けて溶解し、皮下注射する。
- (3) 用時調製し、溶解後速やかに使用すること。残薬は廃棄すること。

## 【薬物動態】

### 1. 吸収

- (1) 点滴静注<sup>※</sup>
- 1) 血清中濃度  
成人悪性腫瘍患者 10 例に 200 万国内標準単位 (JRU) /m<sup>2</sup> (1 時間点滴静注) を投与したときの血清中濃度は、投与終了時が最も高く、その後の消失は 2 相性を示した<sup>4)</sup>。
- 2) 薬物動態パラメータ<sup>9)</sup>

表 1 薬物動態パラメータ (成人悪性腫瘍患者, 1 時間点滴静注)

投与量 (JRU/m <sup>2</sup> )	n	Cmax (JRU/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (JRU · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (α) (hr)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
150 万	5	98.5 ± 45.3	449 ± 357	0.4 ± 0.2	4.7 ± 2.6

(測定法: bioassay) (mean ± S. D.)

### (2) 皮下注射

健康成人男性 18 例に 50 万国内標準単位 (JRU) (承認外用量) を単回皮下注射したときの血清中濃度は、投与から 6~12 時間後にピークに達し、その後の消失は 1 相性を示した。薬物動態パラメータを表 2 に示す<sup>10)</sup>。

表 2 薬物動態パラメータ (健康成人, 皮下注射)

投与量 (JRU)	n	Cmax (JRU/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>注1)</sup> (JRU · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> <sup>注1)</sup> (hr)
50 万	18	0.441 ± 0.252	8.3 ± 1.4	9.695 ± 4.913	12.82 ± 6.45

注 1: n=16

(測定法: ELISA) (mean ± S. D.)

## 2. 分布

(参考)

ラットに <sup>125</sup>I-標識インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) を静脈内投与したときの 5 分後の組織内濃度は、肝臓で最も高く、副腎、肺、骨髄、甲状腺、血清の順で、脳においては非常に低かった<sup>11)</sup>。

## 3. 代謝

(参考)

ラットに静脈内投与したインターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) は血清及び主要臓器から時間の経過につれて消失するが、尿中及び胆汁中に全く排泄されないことから、インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) は代謝されることによって消失していくものと思われる。

なお、代謝物について各種の検討を行ったが、代謝物を分離精製することができず、インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) の血中代謝物を明らかにできなかった<sup>11)</sup>。

## 4. 排泄<sup>※</sup>

成人悪性腫瘍患者 3 例に 200 万国内標準単位 (JRU) /m<sup>2</sup> (1 時間点滴静注) を投与し、尿中濃度を bioassay 又は RIA で測定した。その結果、投与後 24 時間までの尿中濃度はいずれの測定法でも測定限界以下であった<sup>12)</sup>。

※: 人血清アルブミン含有製剤 (旧製剤) で得られたデータ

## 【臨床成績】 \*\*

### 1. 腎癌

承認時における有効性評価対象例 46 例 (イムノマックス-γ 注 300 投与例を含む) 中 8 例に CR (著効) 又は PR (有効) が得られ、奏効率は 17.4% (8 例/46 例) であった<sup>1),2)</sup>。なお、「原発巣なし」の症例での奏効率は 14.7% (5 例/34 例)、「原発巣あり」の症例での奏効率は 25.0% (3 例/12 例) であった。また、「原発巣なし」の症例における主な標的病変別奏効率は肺 7.7% (2 例/26 例) であり、骨 5 例に奏効例は認められなかった。「原発巣あり」の症例における主な標的病変別の奏効例数は、原発巣では 8 例中 2 例、肺では 8 例中 1 例であった。

市販後の使用成績調査における有効性評価対象例 158 例 (イムノマックス-γ 注 300 投与例を含む) の奏効率は 7.0% (11 例/158 例) であった。なお、「原発巣なし」の症例での奏効率は 8.9% (11 例/124 例) であったが、「原発巣あり」の症例 34 例では奏効例は認められなかった。また、「原発巣なし」の症例における主な標的病変別奏効率はリンパ節 26.7% (4 例/15 例)、骨 11.1% (2 例/18 例)、肺 10.4% (8 例/77 例) であった。

### 2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減

有効性評価対象例 31 例における投与前 12 カ月間と投与中 12 カ月間の重症感染症罹患回数、入院日数、注射用抗生剤・抗真菌剤投与日数の比較は、表 3 のとおりであった<sup>8)</sup>。

表 3 臨床成績 (慢性肉芽腫症に伴う重症感染症)

	投与前 12 カ月間	投与中 12 カ月間
有効性評価対象例数	31 例	31 例
重症感染症罹患回数 (延べ)	29 回	11 回
入院日数 (延べ)	1855 日	553 日
注射用抗生剤・抗真菌剤投与日数 (延べ)	1282 日	383 日

### 3. 菌状肉肉症、セザリ-症候群

菌状肉肉症及びセザリ-症候群 (病期 I A~IV A) を対象とした国内第 II 相試験において、本剤 [投与開始 4 週間は 1 日 1 回 200 万国内標準単位を週 5 回、第 5 週目から第 12 週目までは週 2 回、第 13 週目以後は週 1 回点滴静注] を投与したときの奏効率は表 4 のとおりであった<sup>13)</sup>。

表4 臨床成績 (菌状肉肉症及びセザリ症候群)

疾患名	皮膚病変の総合評価 <sup>注1</sup>		mSWATによる評価 <sup>注2</sup>	
	奏効例数/評価対象例数	奏効率 <sup>注3</sup> (%) (95%信頼区間)	奏効例数/評価対象例数	奏効率 <sup>注3</sup> (%) (95%信頼区間)
菌状肉肉症	11/15	73.3 (44.9, 92.2)	9/15	60.0 (32.3, 83.7)
セザリ症候群	1/1	—	0/1	—
合計	12/16	75.0 (47.6, 92.7)	9/16	56.3 (29.9, 80.2)

注1: 皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準に基づいた皮膚病変の評価<sup>14)</sup>

注2: Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT) に基づいた皮膚病変の評価<sup>15)</sup>

注3: 完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) の占める割合。ただし、本国内第II相試験では、PRのみであった。

### 【薬効薬理】

#### 薬理作用

- 抗腫瘍効果 (*in vitro*)  
ヒト腎癌由来細胞 (Caki-1, A-498) に対して、インターフェロン アルファ、ベータよりも強い細胞増殖抑制作用を示した<sup>16)</sup>。
- 抗腫瘍効果 (*in vivo*)  
ヌードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞 (A-498) に対して、有意な細胞増殖抑制作用を示した<sup>17)</sup>。
- BRM 作用  
腫瘍細胞に直接作用し細胞増殖を抑制する作用と共にヒト末梢血リンパ球に作用して NK 細胞活性の増強作用、抗体依存性細胞障害活性の増強作用、マクロファージの活性化等の免疫反応を介した間接的な腫瘍細胞傷害作用が報告されている<sup>18), 19)</sup>。
- 活性酸素産生能  
ヒトマクロファージの活性酸素産生能の増加が認められた<sup>20)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) (JAN)  
Interferon Gamma-1a (Genetical Recombination)

略号: IFN- $\gamma$ -1a

分子式: C<sub>761</sub>H<sub>1206</sub>N<sub>214</sub>O<sub>225</sub>S<sub>6</sub>

分子量: 17145.41

化学構造式: アミノ酸 146 個からなるポリペプチドである。

Cys-Tyr-Cys-Gln-Asp-Pro-Tyr-Val-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-<sub>10</sub>  
Leu-Lys-Lys-Tyr-Phe-Asn-Ala-Gly-His-Ser-Asp-Val-Ala-<sub>20</sub>  
Asp-Asn-Gly-Thr-Ile-Phe-Ile-Gly-Ile-Leu-Lys-Asn-Trp-<sub>30</sub>  
Lys-Glu-Glu-Ser-Asp-Arg-Lys-Ile-Met-Gln-Ser-Gln-Ile-<sub>40</sub>  
Val-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Leu-Phe-Lys-Asn-Phe-Lys-Asp-<sub>60</sub>  
Asp-Gln-Ser-Ile-Gln-Lys-Ser-Val-Glu-Thr-Ile-Lys-Glu-<sub>70</sub>  
Asp-Met-Asn-Val-Lys-Phe-Phe-Asn-Ser-Asn-Lys-Lys-Lys-<sub>80</sub>  
Arg-Asp-Asp-Phe-Glu-Lys-Leu-Thr-Asn-Tyr-Ser-Val-Thr-<sub>100</sub>  
Asp-Ile-Asn-Val-Gln-Arg-Lys-Ala-Ile-Ile-Glu-Ile-Ile-<sub>110</sub>  
Gln-Val-Met-Ala-Glu-Leu-Ser-Pro-Ala-Ala-Lys-Thr-Gly-<sub>120</sub>  
Lys-Arg-Lys-Arg-Ser-Gln-Met-Leu-Phe-Arg-Gly-Arg-Arg-<sub>140</sub>  
Ala-Ser-Gln  
<sub>146</sub>

性状: 原液は無色の液で、澄明か又はわずかに濁りを認める。

### 【包装】

イムノマックス- $\gamma$  注 50 : 1 瓶

イムノマックス- $\gamma$  注 100 : 1 瓶

溶解液として、日局注射用水 (イムノマックス- $\gamma$  注 50 : 0.5mL, イムノマックス- $\gamma$  注 100 : 1mL) を添付している。

### 【主要文献】\*\*

[文献請求番号]

- 町田豊平ほか: 癌と化学療法, 1987, 14(2), 440 [198700814]
- 高久史磨ほか: 癌と化学療法, 1987, 14(3), 645 [198700894]
- 東海林文夫ほか: Biotherapy, 1989, 3(4), 806 [198901100]
- 小川一誠ほか: 癌と化学療法, 1987, 14(2), 446 [198702229]
- 安達興一ほか: 癌と化学療法, 1985, 12(6), 1331 [198503663]
- 池田重雄ほか: 西日本皮膚科, 1986, 48(6), 1130 [198603145]
- 神保孝一ほか: 癌と化学療法, 1987, 14(1), 152 [198700817]
- 崎山幸雄ほか: 日本小児科学会雑誌, 1994, 98(5), 1048 [199401421]
- 尾熊隆嘉ほか: 化学療法の領域, 1990, 6(2), 316 [199001389]
- 社内資料 (生物学的同等性) [201100387]
- 山田秀雄ほか: 基礎と臨床, 1987, 21(10), 4267 [198701299]
- 佐々木繁ほか: 社内資料 (体液内濃度, 1986) [198603142]
- 社内資料 (...) […]
- 石原和之ほか: 日本癌治療学会誌, 1990, 25(11), 2609 […]
- Elise, A. O. et al.: J. Clin. Oncol., 2011, 29(18), 2598 […]
- 和田透ほか: 社内資料 (ヒト癌由来細胞に対する細胞増殖抑制作用, 1988) [198801585]
- 笠井久司ほか: 社内資料 (*in vivo* における抗腫瘍活性, 1988) [198801586]
- 佐藤孝三郎ほか: 基礎と臨床, 1986, 20(8), 4021 [198603161]
- 松本光史ほか: 基礎と臨床, 1986, 20(8), 4035 [198603214]
- 布井博幸: 社内資料 (スーパーオキシド産生に対する影響, 1993) [199302757]

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045

大阪市中央区道修町3丁目1番8号

®: 登録商標

IMXM 20 DA

(新聞発表用)

1	販 売 名	ランマーク皮下注 120mg
2	一 般 名	デノスマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中にデノスマブ (遺伝子組換え) を 120mg 含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<u>1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変</u> 通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 120 mg を 4 週間に 1 回、皮下投与する。 <u>2. 骨巨細胞腫</u> <u>通常、デノスマブ (遺伝子組換え) として 120 mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間に 1 回、皮下投与する。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	<u>1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変</u> <u>2. 骨巨細胞腫</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は、ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体である。 添付文書 (案) を別紙として添付

貯法	遮光、凍結を避け2～8℃で保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品\*

# ランマーク®皮下注120mg\*\*

## RANMARK® SUBCUTANEOUS INJECTION

デノスマブ(遺伝子組換え)注

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22400AMX00035
薬価収載	2012年4月
販売開始	2012年4月
効能追加	2014年5月
国際誕生	2010年5月

### 【 警 告 】

1. 本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
2. 重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。
3. 本剤投与後に低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
- \*\*4. 骨巨細胞腫に対する本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、骨巨細胞腫の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症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】

#### 1. 組 成

1 バイアル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ランマーク皮下注120mg	デノスマブ(遺伝子組換え) <sup>注1)</sup> 120mg/1.7mL	D-ソルビトール 78.2mg、水酢酸、pH調節剤

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

#### 2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比(生理食塩液対比)	外 観
ランマーク皮下注120mg	5.0～5.5	1.0～1.2	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液 <sup>注2)</sup>

注)蛋白質性の粒子を含むことがある。

### 【効 能 ・ 効 果】

1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変
- \*\* 2. 骨巨細胞腫

#### \*\*<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 骨巨細胞腫の場合、骨端線閉鎖を伴わない骨格が未成熟な患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない(「臨床成績」の項参照)。
2. 骨巨細胞腫の場合、患者の年齢、体重等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### 【用 法 ・ 用 量】

1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを4週間に1回、皮下投与する。
- \*\* 2. 骨巨細胞腫通常、デノスマブ(遺伝子組換え)として120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤によるグレード3又は4の副作用が発現した場合、グレード1以下に回復するまで休薬を考慮すること(グレードはCTCAEに準じる)。
- \*\* 2. 本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして500mg(骨巨細胞腫の場合は600mg)及び天然型ビタミンDとして400IUの投与を行うこと(「臨床成績」の項参照)。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミンDについては活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。

### 【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) 低カルシウム血症の患者又は低カルシウム血症を起こすおそれのある患者[低カルシウム血症が発現又は増悪するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (2) 重度の腎機能障害のある患者[低カルシウム血症を起こすおそれがある。本剤の第Ⅲ相臨床試験では、クレアチニンクリアランス値が30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外されており、本剤の使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。]
- \*\* (3) 肺転移を有する骨巨細胞腫患者[気胸が発現するおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

- \* (1) 本剤はプラリアと同一成分(デノスマブ)を含むため、本剤投与中の患者にはプラリアの投与を避けること。
- (2) 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変に対する本剤の投与は、がん治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。
- (3) 多発性骨髄腫による骨病変において、本剤投与による全生存期間への影響は他剤と同程度ではない可能性が示唆されていることから、多発性骨髄腫による骨病変については、本剤以外の他の治療法の実施を十分検討した上で、本剤の使用を慎重に判断すること(「その他の注意」の項参照)。
- (4) 低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前に、血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、低カルシウム血症を是正した後に、本剤の投与を開始すること。
- (5) 治療開始後数日から、低カルシウム血症があらわれることがある。本剤投与後は、患者の状態に注意し、頻回に血清カルシウム、リン等の血清電解質濃度を測定すること。



\* (6) 顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により顎骨壊死の発現率の増加が認められている。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること(「重大な副作用」の項参照)。

\* (7) 本剤又はビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、本剤の投与開始後にこのような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。

### 3. 副作用

(多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変)

第Ⅲ相臨床試験[骨転移を有する進行乳癌患者対象試験(日本が参加した国際共同試験)、骨転移を有するホルモン不応性(去勢抵抗性)前立腺癌患者対象試験(外国臨床試験)及び多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者対象試験(外国臨床試験)]において、総症例2,841例中827例(29.1%)に副作用が認められた。主なものは、低カルシウム血症165例(5.8%)、疲労78例(2.7%)、悪心75例(2.6%)、関節痛74例(2.6%)、顎骨壊死52例(1.8%)、無力症48例(1.7%)及び下痢45例(1.6%)等であった。骨転移を有する進行乳癌患者対象試験のデノスマブ群において、国内症例は69例であった。 [承認時]

#### \*\*\*(骨巨細胞腫)

国内外において実施された第Ⅱ相臨床試験において、総症例321例中161例(50.2%)に副作用が認められた。主なものは、頭痛31例(9.7%)、疲労30例(9.3%)、悪心23例(7.2%)、低リン酸血症14例(4.4%)及び低カルシウム血症12例(3.7%)等であった。 [承認時]

#### (1) 重大な副作用

\*\*1) 低カルシウム血症(5.6%)：QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等の症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。観察を十分に行い、低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。

2) 顎骨壊死・顎骨髄炎(1.8%)：顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

\*3) アナフィラキシー(頻度不明<sup>注1)</sup>)：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

\*4) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折(頻度不明<sup>注1)</sup>)：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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(「重要な基本的注意」の項参照)。

5) 重篤な皮膚感染症(0.1%)：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状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

下記の副作用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、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
** 皮膚		発疹、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症、多汗症、湿疹
** 代謝	低リン酸血症	高カルシウム血症、低マグネシウム血症
精神神経系	頭痛	めまい、不眠症、錯感覚、味覚異常、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー、錯乱
循環器		高血圧、動悸、心不全、不整脈
** 呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、気胸
** 消化器	悪心、下痢、食欲減退、嘔吐、便秘、歯の障害(歯痛、歯膿瘍等)	腹痛、歯肉障害(歯肉痛、歯肉炎等)、消化不良、口内乾燥、鼓腸、口内炎
** 筋骨格系	関節痛、筋肉痛、骨痛、背部痛、顎痛、四肢痛	筋骨格痛、筋痙攣、頸部痛、脊椎痛
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇
腎臓	血中クレアチニン増加	腎機能障害
** その他	疲労、無力症、発熱、注射部位反応(疼痛、そう痒感、血腫等)	インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢性浮腫、体重減少、胸痛、ほてり、悪寒、上気道感染、倦怠感、尿路感染、視力障害、粘膜の炎症、体重増加、骨髄炎、流涙増加、白内障、薬物過敏症

注)海外において認められている副作用のため頻度不明。

#### 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、患者の状態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投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験では、サルに妊娠20日から分娩時まで本剤(50mg/kg/4週)を皮下投与した結果、死産の増加、出生児の分娩後死亡の増加、骨・歯の異常、末梢リンパ節の欠損が認められた。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に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(13歳未満の小児での使用経験がない)。[本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL<sup>注)</sup>を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。]

注)RANKL：receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand

#### 7. 過量投与

臨床試験では、本剤180mg(4週間に1回投与)までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。
- (2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。
- (3) 前処置：患者への投与前に冷蔵保存(2～8℃)下から室温に戻した後、使用すること。
- (4) 投与时：
  - 1) 投与の際には、27ゲージの注射針の使用が推奨される。
  - 2) 注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

9. その他の注意

- (1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者を対象としたゾレドロン酸水和物(以下、ゾレドロン酸)との二重盲検比較試験において、探索的評価項目とされた全生存期間について追加解析として部分集団解析を実施した結果、多発性骨髄腫患者集団において、ゾレドロン酸群(n=93)に対するデノスマブ群(n=87)のハザード比は2.26 [95%信頼区間1.13～4.50]であった<sup>1)</sup>。
- (2) 臨床試験において、3,508例中15例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。

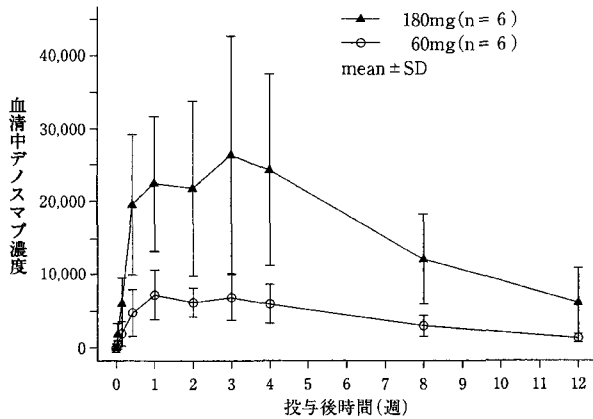
【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

- 1) 日本人乳癌骨転移患者に本剤60mg及び180mgを単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示す。血清中デノスマブのC<sub>max</sub>及びAUCは、60～180mgの用量範囲でほぼ用量に比例して増加した<sup>2)</sup>。

単回皮下投与時の血清中濃度推移 (ng/mL)



血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (日)	AUC <sub>0-t</sub> (μg・日/mL)	t <sub>1/2, β</sub> (日)
60	6	7,730 ± 3,130	8 (7～28)	351 ± 144	24.7 ± 2.44 <sup>b)</sup>
180	6	31,100 ± 14,900	10 (4～28)	1,320 ± 640	29.1 ± 7.15 <sup>b)</sup>

a) 中央値(最小値～最大値) mean ± SD  
b) n = 5

- 2) 健康な日本人閉経後女性に本剤0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kgを単回皮下投与したとき、デノスマブは0.03～3.0mg/kgの用量範囲で非線形の薬物動態を示したが、1.0及び3.0mg/kgではC<sub>max</sub>及びAUCはほぼ用量に比例して増加した<sup>3)</sup>。

\*血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

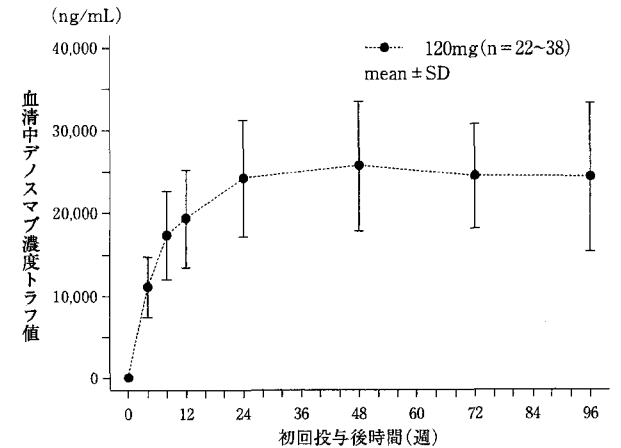
投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (日)	AUC <sub>0-t</sub> (μg・日/mL)
0.03	6	99.6 ± 25.8	7.00 (7～10)	2.06 ± 0.53
0.1	6	492 ± 166	12.0 (7～21)	15.2 ± 6.7
0.3	6	1,910 ± 658	14.0 (7～21)	84.3 ± 20.1
1.0	6	8,690 ± 2,170	14.0 (10～21)	481 ± 131
3.0	6	27,400 ± 7,880	14.0 (14～42)	1,790 ± 650

a) 中央値(最小値～最大値) mean ± SD  
注) 本剤の承認された用量は、120mgである。

(2) 反復投与

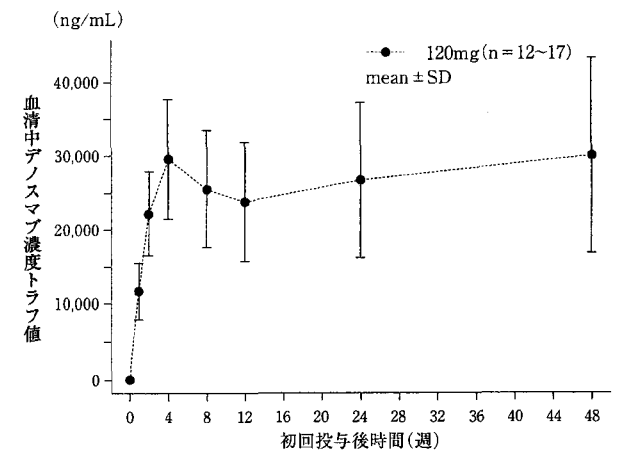
- 1) 日本人乳癌骨転移患者に本剤120mgを4週間に1回皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度トラフ値は投与6ヵ月後までに定常状態に達し(6ヵ月時点の平均値：約24,200ng/mL)、定常状態において約2倍の累積を示した<sup>4)</sup>。

4週間に1回皮下投与時の血清中濃度トラフ値の推移



- \*\*2) 日本人骨巨細胞腫患者に本剤120mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度トラフ値は投与1ヵ月後までに定常状態に達した(1ヵ月時点の平均値：約29,600ng/mL、6ヵ月時点の平均値：約26,700ng/mL)<sup>5)</sup>。

第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回皮下投与時の血清中濃度トラフ値の推移



2. 吸収<sup>6)</sup>

健康な成人、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及びがん患者に本剤を皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約62%であった(母集団薬物動態解析による推定値)。(日本人及び外国人データ)

3. 分布、代謝、排泄<sup>7,8)</sup>

参考(動物実験)

サルに<sup>125</sup>I 標識した本剤1mg/kgを単回皮下投与したとき、組織中の放射活性は、投与部位と腋窩リンパ節を除き、血清中より低かった。血清に次いで鼠径リンパ節、脾臓、卵巣及び肺に高い放射活性が認められた。分布に関する明らかな性差は認められなかった。投与された放射能は投与後56日までに77.9%が尿中に排泄された。

本剤はヒトIgG2サブクラスに属するモノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に生体内での異化により消失すると推察される。

#### 4. 腎機能障害患者<sup>9,10)</sup>

(1) 腎機能正常者12例及び腎機能障害患者43例(軽度腎疾患13例、中等度腎疾患13例、重度腎疾患9例、透析の必要な末期腎不全患者8例)に本剤60mgを単回皮下投与したとき、血清中デノスマブのC<sub>max</sub>及びAUCに、腎機能障害の程度による明らかな差異は認められなかった(「臨床成績」の項参照)。

(外国人データ)

注)本剤の承認された用量は、120mgである。

\*\* (2) 重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者それぞれ16例に本剤120mgを第1日、第29日に皮下投与したとき、両群間で血清中デノスマブのC<sub>max</sub>及びAUCに、明らかな差異は認められなかった(「臨床成績」の項参照)。(外国人データ)

### 【臨床成績】

#### 1. 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験成績

骨転移を有する進行乳癌患者対象試験(日本が参加した国際共同試験)<sup>11)</sup>、骨転移を有するホルモン不応性(去勢抵抗性)前立腺癌患者対象試験(外国臨床試験)<sup>12)</sup>及び多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行固形癌(乳癌及び前立腺癌を除く)患者対象試験(外国臨床試験)<sup>13)</sup>において、主要評価項目であるSRE(骨関連事象:病的骨折、骨への放射線治療、骨に対する外科的処置又は脊髓圧迫)の初回発現までの期間についてゾレドロン酸に対する本剤の非劣性の検証を主目的として検討した結果は次のとおりであり、いずれの試験においても非劣性が検証された。このうち、骨転移を有する進行乳癌患者対象試験の国内症例は136例(デノスマブ群69例、ゾレドロン酸群67例)であった。

多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における本剤の有効性

	初回SREの発現		初回SRE発現までの期間		
	n/N (%)	中央値(日)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	
	デノスマブ群 ゾレドロン酸群	デノスマブ群 ゾレドロン酸群		非劣性 検定	優越性 検定 <sup>a)</sup>
骨転移を有する乳癌患者試験	315/1026(30.7) 372/1020(36.5)	NE 806	0.82 (0.71, 0.95)	<0.0001	0.0101
骨転移を有する前立腺癌患者試験	341/950(35.9) 386/951(40.6)	629 521	0.82 (0.71, 0.95)	0.0002	0.0085
多発性骨髄腫又は骨転移を有する固形癌 <sup>b)</sup> 患者試験	278/886(31.4) 323/890(36.3)	625 496	0.84 (0.71, 0.98)	0.0007	0.0619

a) 非劣性検証後に階層手順で実施した副次目的の優越性検定、「初回SRE発現までの期間」と「初回及び初回以降のSRE発現までの期間」の優越性検定における多重性調整済み

b) 乳癌及び前立腺癌を除く

n: 発現例数, N: 解析対象例数, NE: 推定できず

#### \*\* 2. 骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験成績<sup>13)</sup>

骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(外国2試験、国内1試験)において認められた客観的奏効率(完全奏効又は部分奏効が認められた被験者の割合)は次のとおりであった。なお、骨格が成熟した12歳以上かつ体重45kg以上の未成年の患者[放射線撮影で1つ以上の成熟した(閉鎖した骨端成長板を持つ)長骨が確認されている]が含まれていた。

骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験における本剤の有効性

	客観的奏効率 <sup>a)</sup> (完全奏効又は部分奏効が認められた被験者の割合)	
	n/N	% (95%信頼区間)
2つの外国臨床試験 <sup>b)</sup> 合計		
あらゆる評価基準による最良効果	136/190	71.6 (64.6, 77.9)
modified RECIST基準	47/187	25.1 (19.1, 32.0)
modified EORTC基準	25/26	96.2 (80.4, 99.9)
density/size基準	134/176	76.1 (69.1, 82.2)
国内臨床試験 <sup>c)</sup>		
あらゆる評価基準による最良効果	15/17	88.2 (63.6, 98.5)
modified RECIST基準	6/17	35.3 (14.2, 61.7)
modified EORTC基準	14/17	82.4 (56.6, 96.2)
density/size基準	12/17	70.6 (44.0, 89.7)

a) 客観的奏効率は以下の基準を用いて評価した。

- ・ modified RECIST基準: CT/MRIをもとに腫瘍組織量を評価
- ・ modified EORTC基準: FDG-PETを用いた代謝活性を評価
- ・ density/size基準: CT/MRIをもとに腫瘍サイズとHounsfield単位による密度を評価

b) 切除不能又は再発骨巨細胞腫患者対象試験及び切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験

c) 切除不能又は重度の後遺症が残る手術が予定されている骨巨細胞腫患者対象試験

n: 客観的奏効が認められた例数, N: 解析対象例数

#### 3. 低カルシウム血症の発現状況

##### (1) 多発性骨髄腫又は骨転移を有する進行癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験

低カルシウム血症の有害事象の発現例数(発現率)は、デノスマブ群273/2,841例(9.6%)、ゾレドロン酸群141/2,836例(5.0%)であり、このうち重篤な低カルシウム血症はデノスマブ群41/2,841例(1.4%)、ゾレドロン酸群17/2,836例(0.6%)に認められた。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDの補充が強く推奨された。

##### \*\* (2) 骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験<sup>13)</sup>

低カルシウム血症の有害事象の発現例数(発現率)は2つの外国臨床試験の合計では15/304例(4.9%)、国内臨床試験では1/17例(5.9%)であり、重篤な低カルシウム血症は認められなかった。なお、全ての患者に対して、治験期間中に高カルシウム血症が認められない限り、2つの外国臨床試験では毎日少なくとも500mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDの補充が強く推奨され、国内臨床試験では毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUの天然型ビタミンDが補充された。

##### (3) 腎機能の程度が異なる被験者を対象とした臨床試験<sup>10,14)</sup>

1) 腎機能正常者12例及び腎機能障害患者43例(軽度腎疾患13例、中等度腎疾患13例、重度腎疾患9例、透析の必要な末期腎不全患者8例)に本剤60mgを単回皮下投与した試験において、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者の低カルシウム血症の有害事象としての発現例数(発現率)は、5/17例(29.4%)であり、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者5/38例(13.2%)と比較して、発現率が高かった(「薬物動態」の項参照)。(外国人データ)

注)本剤の承認された用量は、120mgである。

\*\* 2) クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者それぞれ16例に本剤120mgを第1日、第29日に皮下投与した試験において、低カルシウム血症の有害事象としての発現例数(発現率)は、重度腎疾患患者で3/16例(18.8%)、透析の必要な末期腎不全患者で10/16例(62.5%)であった。また、血清補正カルシウム値7.0mg/dL未満[1.75mmol/L未満]又は症候性の低カルシウム血症の発現例数(発現率)は、重度腎疾患患者で1/16例(6.3%)、透析の必要な末期腎不全患者で2/16例(12.5%)であった(「薬物動態」の項参照)。(外国人データ)

### 【薬効薬理】

デノスマブは特異的かつ高い親和性でヒトRANKLに結合するヒト型IgG2モノクローナル抗体である。

#### 1. 骨吸収抑制<sup>15)</sup>

カニクイザルにデノスマブを単回皮下投与すると、骨吸収マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドが低下した。また、月1回の反復皮下投与により、投与期間中、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドの低下が持続した。

#### 2. 骨病変の進展抑制

デノスマブはマウスのRANKLに結合しないため、マウス骨転移モデルではマウスのRANKLに結合して阻害するOPG-Fc<sup>16)</sup>をデノスマブの代替<sup>16,17)</sup>として使用した。乳癌<sup>18,19,20)</sup>(溶骨性又は溶骨性と造骨性の混合型)、前立腺癌<sup>21)</sup>及び非小細胞肺癌<sup>22)</sup>(いずれも溶骨性)のマウス骨転移モデルにOPG-Fcを投与したところ、がんによる骨病変の進展が抑制された。

注)OPG-Fc: 免疫グロブリン結晶化フラグメントに結合させたオステオプロテグリン

#### \*\* 3. 作用機序

RANKLは膜結合型あるいは可溶性として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体であるRANK<sup>23)</sup>を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須の蛋白質である<sup>23)</sup>。

多発性骨髄腫及び骨転移を有する固形癌の骨病変においては、RANKLによって活性化された破骨細胞が骨破壊の主要な因子である<sup>24)</sup>。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制し<sup>16,17,25)</sup>、がんによる骨病変の進展を抑制すると考えられる。

骨巨細胞腫においては、腫瘍中の間質細胞にRANKLが、破骨細胞様巨細胞にRANKが発現している<sup>26)</sup>。デノスマブはRANKLに結合し、破骨細胞様巨細胞による骨破壊を抑制し、骨巨細胞腫の進行を抑制すると考えられる<sup>27)</sup>。

注)RANK : receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B

#### 【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。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-189-132

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : デノスマブ(遺伝子組換え)

Denosumab(Genetical Recombination)

本質 : 遺伝子組換え抗NF- $\kappa$ B活性化受容体リガンド(抗RANKL)ヒトIgG2モノクローナル抗体であり、その軽鎖及び重鎖をコードするcDNAを導入したCHO細胞により産生される。448個のアミノ酸残基からなる重鎖( $\gamma$ 2鎖)2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖( $\kappa$ 鎖)2分子で構成される糖蛋白質である。

分子量 : 約150,000

#### \*\*【承認条件】

##### 骨巨細胞腫

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

#### 【包装】

ランマーク皮下注120mg (1.7mL) 1バイアル

#### 【主要文献】

- 1) Henry DH, et al. : J Clin Oncol. 2011;29(9):1125-1132
- 2) Yonemori K, et al. : Cancer Sci. 2008;99(6):1237-1242
- 3) Kumagai Y, et al. : Bone. 2011;49(5):1101-1107
- 4) 社内資料 : 骨転移を有する乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における日本人被験者の薬物動態
- \*\* 5) 社内資料 : 骨巨細胞腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における薬物動態
- 6) 社内資料 : 健康被験者、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及びがん患者におけるデノスマブの母集団薬物動態解析
- 7) 社内資料 : <sup>125</sup>I 標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおける吸収、分布及び排泄
- 8) 社内資料 : <sup>125</sup>I 標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおけるQWBA試験
- 9) Block GA, et al. : J Bone Miner Res. 2012;27(7):1471-1479
- \*\* 10) 社内資料 : 重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験結果
- 11) Stopeck AT, et al. : J Clin Oncol. 2010;28(35):5132-5139
- 12) Fizazi K, et al. : Lancet. 2011;377(9768):813-822
- \*\* 13) 社内資料 : 骨巨細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験における客観的奏効率
- \* 14) 社内資料 : 腎機能の程度が異なる被験者を対象とした薬物動態試験における低カルシウム血症の発現状況
- 15) 社内資料 : カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験
- 16) 社内資料 : デノスマブのRANKLに対する結合試験
- 17) Kostenuik PJ, et al. : J Bone Miner Res. 2009;24(2):182-195
- 18) 社内資料 : 乳癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 19) Morony S, et al. : Cancer Res. 2001;61(11):4432-4436
- 20) Canon JR, et al. : Clin Exp Metastasis. 2008;25(2):119-129
- 21) 社内資料 : 前立腺癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 22) 社内資料 : 肺癌のマウス骨転移モデルにおけるOPG-Fcの効果
- 23) Lacey DL, et al. : Cell. 1998;93(2):165-176
- 24) Roodman GD, et al. : Cancer Treat Rev. 2008;34(1):92-101
- 25) 社内資料 : デノスマブの骨吸収抑制作用
- \*\* 26) Roux S, et al. : Am J Clin Pathol. 2002;117(2):210-216
- \*\* 27) Branstetter DG, et al. : Clin Cancer Res. 2012;18(16):4415-4424

製造販売元

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1

提携

**AMGEN®**



Dalichi-Sanryo

1	販売名	アネメトロ点滴静注液 500mg
2	一般名	メトロニダゾール
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1バイアル(100.0mL)中にメトロニダゾール 500mg を含有する注射剤
5	用法・用量	通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 500mg を1日3回、20分以上かけて点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1回 500mg を1日4回投与できる。
6	効能・効果	<p>1.嫌気性菌感染症 &lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・敗血症</li><li>・深在性皮膚感染症</li><li>・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</li><li>・骨髄炎</li><li>・肺炎、肺膿瘍、膿胸</li><li>・骨盤内炎症性疾患</li><li>・腹膜炎、腹腔内膿瘍</li><li>・胆嚢炎、肝膿瘍</li><li>・化膿性髄膜炎</li><li>・脳膿瘍</li></ul> <p>2.感染性腸炎 &lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル</p> <p>&lt;適応症&gt; 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)</p> <p>3.アメーバ赤痢</p>
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付

# アナメトロ<sup>®</sup>点滴静注液500mg

ANAEMETRO<sup>®</sup> Intravenous infusion 500mg

メトロニダゾール注射液

貯法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1961年2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. 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳膿瘍の患者を除く）  
〔中枢神経系症状があらわれることがある。〕
3. 妊娠3ヵ月以内の婦人（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く）〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

## 2. 感染性腸炎

＜適応菌種＞

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

＜適応症＞

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

## 3. アメーバ赤痢

## 【組成・性状】

### 1. 組成

1バイアル中

成分	販売名	容量
		アナメトロ点滴静注液 500mg
有効成分	日局メトロニダゾール 500 mg	
添加物	無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、塩化ナトリウム、注射用水	

### 2. 性状

本剤は無色～微黄色澄明の注射液で、その溶液の pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	4.5～6.0
浸透圧比	約 1.0 （生理食塩液対比）

## 【効能・効果】

### 1. 嫌気性菌感染症

＜適応菌種＞

本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属

＜適応症＞

- ・敗血症
- ・深在性皮膚感染症
- ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- ・骨髄炎
- ・肺炎、肺膿瘍、膿胸
- ・骨盤内炎症性疾患
- ・腹膜炎、腹腔内膿瘍
- ・胆嚢炎、肝膿瘍
- ・化膿性髄膜炎
- ・脳膿瘍

## 【用法・用量】

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500mgを1日3回、20分以上かけて点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1回500mgを1日4回投与できる。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 本剤は嫌気性菌に対して抗菌活性を有する。したがって、好気性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は、適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
3. クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎においては、他の抗菌薬の併用により、治癒の遷延につながる場合があることから、併用の必要性について十分検討すること。
4. 本剤は血液透析により除去されるため、血液透析を受けている患者に投与する場合は、透析後に投与すること。（「薬物動態」の項参照）

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 血液疾患のある患者〔白血球減少、好中球減少があらわれることがある。〕
- (2) 脳膿瘍のある患者〔中枢神経症状があらわれることがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- (4) 本剤には、生理食塩液が含まれるため、次の患者には慎重に投与すること。
  - 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血流量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
  - 2) 腎機能障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 中枢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、構語障害、小脳失調等の症状の発現に十分注意すること。
- (2) 中枢神経障害、末梢神経障害等の副作用があらわれることがあるので、特に10日を超えて本剤を投与する場合は、副作用の発現に十分注意すること。
- (3) 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
  - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。  
なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
  - 2) 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。
  - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、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。

## 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
アルコール	腹部の痙痛、嘔気、嘔吐、頭痛、潮紅があらわれることがある <sup>1)</sup> 。	機序不明
リトナビル含有製剤 (内用液)	ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。	リトナビル含有製剤 (内用液) はエタノールを含有するので本剤によりジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。
ジスルフィラム	精神症状 (錯乱等) があらわれることがある <sup>2)</sup> 。	機序不明
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある <sup>3-5)</sup> 。	本剤はワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
ブスルファン	ブスルファンの作用が増強されることがある <sup>6,7)</sup> 。	本剤はブスルファンの血中濃度を上昇させることがある。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある <sup>8)</sup> 。	機序不明
5-フルオロウラシル	5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある <sup>9)</sup> 。	本剤は5-フルオロウラシルの血中濃度を上昇させることがある。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が増強される可能性がある <sup>10)</sup> 。	本剤はシクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。
フェノバルビタール	本剤の作用が减弱する可能性がある <sup>11,12)</sup> 。	フェノバルビタールは本剤の代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させることがある。

## 4. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象例38例中、副作用の発現症例は、14例 (36.8%) であった。その主なものは、下痢 (23.7%)、悪心 (5.3%) 等であった。

### (1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **中枢神経障害**: 脳症、痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調等の中枢神経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し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]
- 2) **末梢神経障害**: 末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、四肢のしびれ、異常感等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 3) **無菌性髄膜炎**: 頸部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)**: 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **急性膵炎**: 急性膵炎があらわれることがあるので、腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇等の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) **白血球減少、好中球減少**: 白血球減少、好中球減少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。[「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

### (2) その他の副作用

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

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>13)</sup>
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐	舌苔、胃不快感、腹痛、口内炎、舌炎、口内乾燥、胃腸の炎症
一般・全身障害及び投与部位の状態			無力症、発熱
感染症及び寄生虫症			カンジダ属の出現、膿疱
肝胆道系障害		AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加	総ビリルビン上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、黄疸
眼障害			複視、近視
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛
血液及びリンパ系障害			血小板減少症、血液障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	
心臓障害		心房細動、洞性頻脈	
神経系障害		味覚異常	頭痛、傾眠、浮動性めまい、運動失調、痙攣
腎及び尿路障害			着色尿
精神障害			幻覚

代謝及び栄養障害			食欲減退
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、皮膚乾燥	発疹、蕁麻疹、血管浮腫
免疫系障害			ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応

注：自発報告又は外国での報告のため頻度不明。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 胎児に対する安全性は確立していないので、有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き、特に妊娠3ヵ月以内は投与しないこと。〔胎盤閉鎖を通過して胎児へ移行することが報告されている。〕（「薬物動態」の項参照）
- (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。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕（「薬物動態」の項参照）

#### 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されていない。〔使用経験がない。〕

#### 8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は点滴静注用のみとして使用すること。
- (2) 投与前：本剤は調製不要の使い切り製剤であるため、残液は使用しないこと。
- (3) 配合変化：配合変化を起こす可能性があるため他の薬剤との混注を避けること。〔配合変化試験は実施していない。〕

#### 9. その他の注意<sup>13, 15)</sup>

マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が、またラットでは乳腺腫瘍の発生が報告されているが、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度<sup>16)</sup>

##### (1) 単回投与

日本人健康成人6例にメトロニダゾール500 mgを20分かけて単回点滴静注したときのメトロニダゾール及び活性代謝物であるヒドロキシメトロニダゾールの

[1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole] の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

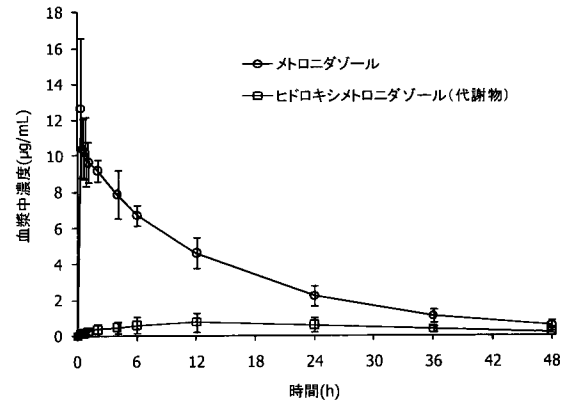


図 日本人健康成人にメトロニダゾール500 mgを単回点滴静注したときの血漿中濃度推移（6例、平均値±標準偏差）

表 日本人健康成人にメトロニダゾール500 mgを単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ [6例、幾何平均値（変動係数%）]

	メトロニダゾール	ヒドロキシメトロニダゾール
$C_{max}$ (µg/mL)	13.1 (23)	0.678 (67)
$T_{max}$ (h)	0.32 (0.32-1.00)	12.0 (12.0-12.0)
$AUC_{inf}$ (µg·h/mL)	161 (19)	27.4 (52)
$t_{1/2}$ (h)	12.4 (22)	18.8 (29)
CL (L/h)	3.10 (19)	N/A

$T_{max}$ は中央値（範囲）、 $t_{1/2}$ は算術平均値（変動係数%）  
N/A：算出していない

##### (2) 反復投与

日本人健康成人6例にメトロニダゾール500 mgを20分かけて1日4回5日間反復点滴静注したとき、血漿中メトロニダゾール濃度は投与開始後約3日で定常状態に達し、反復投与開始3～5日目のトラフ濃度は28.0～30.4 µg/mLであった。メトロニダゾールに対するヒドロキシメトロニダゾールの比は $C_{max}$ が0.13、 $AUC_{0-6}$ が0.15であった。

表 日本人健康成人にメトロニダゾール500 mgを反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ [6例、幾何平均値（変動係数%）]

	メトロニダゾール	ヒドロキシメトロニダゾール
$C_{max}$ (µg/mL)	44.5 (13)	5.24 (32)
$T_{max}$ (h)	0.41 (0.32-1.00)	1.50 (0.00-6.00)
$AUC_{0-6}$ (µg·h/mL)	206 (15)	28.3 (35)
$t_{1/2}$ (h)	13.4 (17)	21.9 (18)
CL (L/h)	2.44 (16)	N/A

$T_{max}$ は中央値（範囲）、 $t_{1/2}$ は算術平均値（変動係数%）  
N/A：算出していない

#### 2. 蛋白結合（外国人データ）<sup>17, 18)</sup>

メトロニダゾールの血漿蛋白結合率は15%以下である。



### 3. 分布 (外国人データ) <sup>19-27)</sup>

メトロニダゾール投与後、唾液、歯肉溝滲出液、腹腔液中及び母乳中に血中と同程度のメトロニダゾール濃度が認められている。またメトロニダゾールは脳膿瘍中、脳脊髄液中及び精漿中に移行するほか、胎盤を通過し、臍帯動脈血から胎児に移行する。

表 組織中又は体液中メトロニダゾール濃度

組織/体液	投与量	採取時間 (投与後時間)	組織内濃度又は 体液中濃度(µg/g 又は µg/mL)	血液中濃度 (µg/mL)
唾液	500 mg PO BID/TID	2時間	15.15	14.33
歯肉溝滲出液	500 mg PO BID/TID	2時間	12.86	14.33
腹腔液	500 mg IV SD	58分	7.2	10.7
腹壁	1000 mg IV SD	38分	2.6	25.1
腹膜脂肪	1000 mg IV SD	38分	2.7	25.1
結腸壁	1000 mg IV SD	156分	8.9	19.1
胎盤	500 mg IV SD	40分	3.5 <sup>注2)</sup>	13.5
胎児 <sup>注1)</sup>	500 mg IV SD	40分	9.0 <sup>注2)</sup>	13.5 <sup>注4)</sup>
臍帯動脈血	500 mg IV SD	20分	11.74 <sup>注3)</sup>	13.92
母乳	400 mg PO TID	2時間	15.52	17.46
		8時間	9.07	9.87
新生児 <sup>注1)</sup>	400 mg PO TID	4~8時間	1.62	9.87 <sup>注4)</sup>
精漿	250 mg PO BID	2~3時間	7.0	8.7
脳脊髄液	500 mg PO BID	2~8時間	11.0~13.9	8.3~15.4
脳膿瘍	400 mg PO TID	不明	34.4~35.0	11.5~35.1
	600 mg IV TID	不明	45.0	12.5

注1) 母体に投与したときの値、注2) µg/mg、注3) 帝王切開時の濃度、注4) 母体の血液中濃度  
PO: 経口投与、IV: 静脈内投与、SD: 単回投与、BID: 1日2回投与、TID: 1日3回投与

### 4. 代謝 (外国人データ) <sup>28, 29)</sup>

主として肝臓で酸化及びグルクロン酸抱合を受け代謝され、代謝物としてヒドロキシメトロニダゾール、酸代謝物(1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole)、未変化体とヒドロキシメトロニダゾールのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が認められている。主代謝物であるヒドロキシメトロニダゾールへの代謝にはCYP2A6が関与している。

### 5. 排泄 (外国人データ) <sup>28)</sup>

健康成人に<sup>14</sup>C-メトロニダゾールを単回静脈内投与したとき、投与量の約60%が尿中に、6%が糞中に排泄された。

### 6. 肝機能障害患者 (外国人データ) <sup>30)</sup>

健康成人7例及び肝機能障害患者35例を対象に、メトロニダゾール500 mgを20分かけて単回点滴静注したとき、肝機能障害の重症度に従い、メトロニダゾールのCLは減少し、 $t_{1/2}$ は延長した。また肝機能障害患者のAUC<sub>0-24</sub>は健康成人と比較して有意に増加した。

表 肝機能障害患者にメトロニダゾール500 mgを単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	健康成人	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
例数	7	14	9	12
$t_{1/2}$ (h)	7.4±2.2	10.7±2.3	13.5±5.1	21.5±12.7
CL (mL/min/kg)	1.53±0.37	0.85±0.26	0.79±0.36	0.56±0.28
AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	81.4 ±27.0	124.9 ±42.3	124.4 ±25.8	174.1 ±52.0

### 7. 腎機能障害患者 (外国人データ) <sup>31-33)</sup>

(1) 腎機能障害患者 (血液透析患者を除く)  
腎機能障害患者を対象にメトロニダゾールを点滴静注したとき、メトロニダゾールの血漿中濃度推移は健康成人と大きく異ならず、メトロニダゾールのAUCに対する腎機能低下の明らかな影響は認められなかった。血中の酸代謝物は健康成人では認められなかったが、腎機能障害患者では認められた。ヒドロキシメトロニダゾール及び酸代謝物のAUCは腎機能低下に従って増加する傾向が認められた。

### (2) 血液透析患者

血液透析を受けている腎機能障害患者4例を対象に、メトロニダゾール500 mgを30分かけて単回点滴静注したとき、投与量の約45%が透析によって除去された。

### 【臨床成績】 <sup>34)</sup>

腹腔内感染症<sup>注1)</sup>ならびに骨盤内炎症性疾患<sup>注2)</sup>及びその関連疾患患者30例を対象とし、1回500 mgを1日3回点滴静注した。なお、重症又は難治性感染症に対しては、1日4回までの投与を可とした。好気性菌との混合感染を考慮し、セフトリアキソンナトリウムを併用した。結果は以下のとおりである。

#### 全対象疾患

全対象疾患の臨床効果 (有効率) は、96.7% (29/30) であった。主な原因嫌気性菌であるバクテロイデス属に対する有効率及び細菌学的効果 (菌消失率) は、共に100% (11/11) であった。

#### 腹腔内感染症<sup>注1)</sup>

腹腔内感染症に対する臨床効果 (有効率) は、100% (20/20) であった。

#### 骨盤内炎症性疾患<sup>注2)</sup>

骨盤内炎症性疾患に対する臨床効果 (有効率) は、90.0% (9/10) であった。

注1) 詳細診断名: 腹膜炎及び腹腔内膿瘍

注2) 詳細診断名: ダグラス窩膿瘍、骨盤腹膜炎、卵管卵巣膿瘍、付属器膿瘍、卵巣膿瘍、子宮付属器炎、子宮内膜炎、子宮内感染

### 【薬効薬理】

#### 1. 薬理作用 <sup>35, 36)</sup>

各種嫌気性菌及びアメーバに対し、それぞれ抗菌作用及び抗アメーバ作用を示す。

#### 2. 作用機序 <sup>35-37)</sup>

##### 抗菌及び抗アメーバ作用

メトロニダゾールは、菌体又はアメーバ内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物 (R-NO) に変化する。このR-NOが嫌気性菌に対する抗菌作用及び抗アメーバ作用を示す。また、反応途中で生成したヒドロキシラジカルがDNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招く。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メトロニダゾール

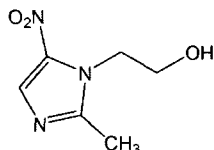
略号：MNZ

化学名：2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

分子量：171.15

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。  
酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）  
又はアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにく  
い。  
希塩酸に溶ける。  
光によって黄褐色になる。

融点：159～163℃

## 【包装】

アネメトロ点滴静注液500mg：5バイアル

## 【主要文献】

- 1) Alexander I. : Br J Clin Pract, 1985, 39(7), 292
- 2) Rothstein E, et al. : N Engl J Med, 1969, 280(18), 1006
- 3) O'Reilly RA. : N Engl J Med, 1976, 295(7), 354
- 4) Kazmier FJ. : Mayo Clin Proc, 1976, 51(12), 782
- 5) Howard-Thompson A, et al. : Am J Geriatr Pharmacother, 2008, 6(1), 33
- 6) Nilsson C, et al. : Bone Marrow Transplant, 2003, 31(6), 429
- 7) Gulbis AM, et al. : Ann Pharmacother, 2011, 45(7-8), e39
- 8) Teicher MH, et al. : JAMA, 1987, 257(24), 3365
- 9) Bardakji Z, et al. : Cancer Chemother Pharmacol, 1986, 18(2), 140
- 10) Zylber-Katz E, et al. : Drug Intell Clin Pharm, 1988, 22(6), 504
- 11) Mead PB, et al. : N Engl J Med, 1982, 306(24), 1490
- 12) Gupte S. : N Engl J Med, 1983, 308(9), 529
- 13) Rustia M, et al. : J. Natl. Cancer Inst, 1972, 48(3), 721
- 14) Roe FJC. : Surgery, 1983, 93(1), 158
- 15) Rustia M, et al. : J. Natl. Cancer Inst, 1979, 63(3), 863
- 16) 社内資料：日本人健康成人における単回及び反復投与試験
- 17) Ralph ED, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 1974, 6(6), 691
- 18) Schwartz DE, et al. : Chemotherapy, 1976, 22(1), 19
- 19) Pähkla ER, et al. : J Clin Periodontol, 2005, 32(2), 163
- 20) Berger SA, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 1990, 34(2), 376
- 21) Martin C, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(12), 2602
- 22) Karhunen M : Br J Clin Pharmacol, 1984, 18(2), 254
- 23) Visser AA, et al. : J Antimicrob Chemother, 1984, 13(3), 279
- 24) Passmore CM, et al. : Br J Clin Pharmacol, 1988, 26(1), 45
- 25) Eliasson R, et al. : Int J Androl, 1980, 3(3), 236
- 26) O'Grady LR, et al. : Am J Dis Child, 1976, 130(8), 871
- 27) Ingham HR, et al. : Br Med J, 1977, 2(6093), 991
- 28) 社内資料：外国人健康男性におけるマスバランス試験

- 29) Pearce RE, et al. : Drug Metab Dispos, 2013, 41(9), 1686
- 30) Muscará MN, et al. : Br J Clin Pharmacol, 1995, 40(5), 477
- 31) Houghton GW, et al. : Br J Clin Pharmacol, 1985, 19(2), 203
- 32) Bergan T, et al. : Chemotherapy, 1986, 32(4), 305
- 33) Somogyi A, et al. : Eur J Clin Pharmacol, 1983, 25(5), 683
- 34) 社内資料：日本人腹腔内感染症に対する注射剤のセフトリアキソンとの併用で検討した非対照試験
- 35) Tran CM, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(5), 2398
- 36) Upcroft JA, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(6), 1810
- 37) 山本 達男ほか：日本臨牀, 2005, 63(S-11), 376

## 【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。

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

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	ネクサバール錠 200mg
2	一般名	ソラフェニブトシル酸塩
3	申請者名	バイエル薬品株式会社
4	成分・含量	1錠中、ソラフェニブ 200mg (ソラフェニブトシル酸塩として 274.0mg) を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはソラフェニブとして1回 400mg を1日2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 (変更なし)
6	効能・効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、 <u>根治切除不能な分化型甲状腺癌</u> (下線部は今回追加)
7	備考	<p>取扱い区分：新効能医薬品</p> <p>「添付文書（案）」は別紙として添付</p> <p>本剤は、キナーゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、今回甲状腺癌に関する効能効果について申請したものである。</p> <p>承認条件&lt;根治切除不能な分化型甲状腺癌&gt;：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>原体及び製剤は、いずれも劇薬に指定されている。</p> <p>本剤は処方せん医薬品である。</p> <p>本剤は、希少疾病用医薬品に指定されている。(指定日：平成 25 年 9 月 13 日、指定を受けた効能効果：甲状腺癌)</p>

貯法：気密容器・室温保存  
（取扱い上の注意の項参照）  
使用期限：外箱に表示

劇薬  
処方せん医薬品<sup>注</sup>

# ネクサバル錠 200mg

（ソラフェニブトシル酸塩錠）

承認番号	22000AMX00014
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年4月
効能追加	
国際誕生	2005年12月



Nexavar® 200mg

（案）

DO

## ■ 警告

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

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

## ■ 組成・性状

販売名	ネクサバル錠 200mg
成分・含量	1錠中、ソラフェニブ 200mg（ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg）含有
添加物	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 4000、酸化チタン、三二酸化鉄
色・剤形	赤色のフィルムコーティング錠
外形 （識別コード）	
直径（mm）	10
厚さ（mm）	4.5
重さ（mg）	349.85

## ■ 効能・効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な分化型甲状腺癌

### 効能・効果に関連する使用上の注意

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して
  - サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕
  - 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 切除不能な肝細胞癌に対して
  - 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
  - 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
  - 肝細胞癌患者に本剤を使用する場合には、肝機能障害の程度、局所療法の適応の有無、全身化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容に準じて、適応患者の選択を行うこと。
- 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して
  - 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
  - 放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

## ■ 用法・用量

通常、成人にはソラフェニブとして1回 400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕
- 肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- 副作用により本剤を減量、休薬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。

### 1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌に対して

#### 減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回 400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回 400mgを1日1回経口投与
2段階減量	1回 400mgを隔日経口投与

### 皮膚毒性

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード1:手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード2:手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg1日1回又は400mg隔日1回）
	4回目	本剤の投与を中止する。
	グレード3:手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる程度の不快な症状	1回目又は2回目
	3回目	本剤の投与を中止する。

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	投与継続	1段階下げる <sup>b</sup>
グレード 4	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 <sup>a</sup>	1段階下げる <sup>b</sup>

- a. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
- b. 2 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

非血液学的毒性<sup>a</sup>

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
グレード 4	投与中止	投与中止

- a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
- b. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
- c. 2 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

2) 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与
1 段階減量	1 回 400mg と 1 回 200mg とを交互に 12 時間間隔で経口投与
2 段階減量	1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与
3 段階減量	1 回 200mg を 1 日 1 回経口投与

皮膚毒性

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 <sup>a</sup>
グレード 1: 手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード 2: 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1 回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び 1 段階減量を考慮する。7 日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7 日以内に改善が見られない場合又は	グレード 0~1 に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。
	2 回目	グレード 0~1 に軽快するまで休薬する。
	3 回目	グレード 0~1 に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を 2 段階下げる。 <sup>b</sup>
	4 回目	本剤の投与を中止する。

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 <sup>a</sup>
グレード 3: 手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1 回目	グレード 0~1 に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。
	2 回目	グレード 0~1 に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を 2 段階下げる。
	3 回目	本剤の投与を中止する。

- a. グレード 2 又は 3 の副作用により減量し、減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。
- b. 3 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	投与継続	1段階下げる <sup>b</sup>
グレード 4	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 <sup>a</sup>	2段階下げる <sup>b</sup>

- a. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
- b. 3 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

非血液学的毒性<sup>a</sup>

グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~1	回数問わず	投与継続	変更なし
グレード 2	回数問わず	投与継続	1 段階下げる <sup>c, d</sup>
グレード 3	1 回目	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 <sup>b</sup> 7 日以内に改善が見られない場合は下記参照。	1 段階下げる <sup>c, d</sup>
	7 日以内に改善が見られない場合 あるいは 2 回目又は 3 回目	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 <sup>b</sup>	2 段階下げる <sup>c, d</sup>
	4 回目	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 <sup>b</sup>	3 段階下げる <sup>c, d</sup>
グレード 4	回数問わず	投与中止	投与中止

- a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
- b. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
- c. 3 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。
- d. グレード 2 又は 3 の副作用により減量し、減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は 1 段階増量することができる。

■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) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [使用経験がない.]
- (2) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある.]
- (3) 血栓塞栓症の既往のある患者 [心筋虚血、心筋梗塞などがあられるおそれがある.]

(4) 脳転移のある患者 [脳出血があらわれるおそれがある.]

(5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

## 2. 重要な基本的注意

(1) 手足症候群, 剥脱性皮膚炎, 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 多形紅斑, ケラトアカン トーマ, 皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので, 必要に応じて皮膚科を受診するよう, 患者に指導すること. [「重大な副作用」の項参照]

(2) AST (GOT), ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸, 肝不全があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること.

なお, 主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので, これらの患者に投与する際は, 血中アンモニア値等の検査を行うとともに, 意識障害等の臨床症状を十分に観察すること. [「重大な副作用」の項参照]

(3) 急性肺障害, 間質性肺炎があらわれることがあるので, 本剤の投与にあたっては, 呼吸困難, 発熱, 咳嗽等の臨床症状を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 速やかに胸部 X 線検査等を実施すること. 急性肺障害, 間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと.

また, 呼吸困難, 発熱, 咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること. [「重大な副作用」の項参照]

(4) 血圧の上昇が認められることがあるので, 本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい. 高血圧があらわれた場合には, 降圧剤の投与など適切な処置を行うこと. 重症, 持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には, 投与の中止を考慮すること. [「重大な副作用」の項参照]

(5) 白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血があらわれることがあるので, 定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察し, 感染症, 出血傾向等の発現に留意すること. [「重大な副作用」の項参照]

(6) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い, 腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと. [「重大な副作用」の項参照]

(7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため, 手術時は投与を中断することが望ましい. 手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること.

(8) 甲状腺癌患者に投与する際は, 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること.

(9) 甲状腺癌患者に投与する際は, 定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること.

## 3. 相互作用

*In vitro* 試験において, 本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) による酸化の代謝とグルクロン酸転移酵素 (UGT1A9) によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので, 本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には, 注意して投与すること. また, *in vitro* 試験で, 本剤の UGT1A1, UGT1A9, CYP2B6, CYP2C9 及び CYP2C8 に対する阻害活性が示されており, これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある.

## 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
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 26~42% 及び 67~120% 増加するとの報告がある <sup>1)</sup> .	本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することにより, SN-38 の代謝を阻害し, 血中濃度を上昇させる可能性がある.
ドキシソルピシン	ドキシソルピシンの AUC が 21% 増加したとの報告がある <sup>2)</sup> .	機序不明
CYP3A4 誘導薬 (リファンピシン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, デキサメタゾン等) 及びセイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	リファンピシンとの併用により本剤の AUC が 37% 減少したとの報告がある <sup>3)</sup> . CYP3A4 誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある.	<i>In vitro</i> 試験において, 本剤は CYP3A4 によって代謝されることが示唆されている.
ワルファリン	ワルファリンを併用した症例において, 出血又はプロトロンビン時間の延長 (INR 値の上昇) の報告がある <sup>4)</sup> . 本剤とワルファリンを併用する場合には, 定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニタリングを行うこと.	機序不明
ドセタキセル	ドセタキセルの AUC が 36~80% 増加したとの報告がある <sup>5)</sup> .	機序不明
パクリタキセル/カルボプラチン	パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤の AUC が 47% 増加し, パクリタキセル及びその活性代謝物である 6-OH パクリタキセルの AUC がそれぞれ 29% 及び 50% 増加したとの報告がある.	機序不明
カペシタビン	カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルの AUC がそれぞれ 50% 及び 52% 増加したとの報告がある.	機序不明
フラジオマイシン (経口剤: 国内未発売)	フラジオマイシンとの併用により本剤の AUC が 54% 低下したとの報告がある <sup>6)</sup> .	フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により, 本剤の腸肝

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	循環が抑制される。

#### 4. 副作用

腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験<sup>1)</sup>、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験<sup>2)</sup>、及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>において、352例（日本人157例を含む）中341例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群237例（67.3%）、脱毛192例（54.5%）、下痢185例（52.6%）、発疹・皮膚落屑158例（44.9%）、疼痛（口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む）120例（34.1%）、高血圧117例（33.2%）、疲労112例（31.8%）、体重減少93例（26.4%）、リパーゼ上昇86例（24.4%）、食欲不振81例（23.0%）、口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）77例（21.9%）、アミラーゼ上昇64例（18.2%）、痒疹62例（17.6%）、悪心45例（12.8%）、嘔声36例（10.2%）、皮膚乾燥36例（10.2%）等であった。（甲状腺癌効能追加承認時）

##### (1) 重大な副作用

- 1) **手足症候群**（10%以上）、**剥脱性皮膚炎**（1～10%未満）：手足症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。
- 2) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 3) **ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌**（1～10%未満）：ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌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。
- 4) **出血（消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫、腫瘍出血）**（10%以上）：消化管出血、気道出血、脳出血、腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **劇症肝炎**（頻度不明）、**肝機能障害・黄疸**（1～10%未満）、**肝不全**（頻度不明）、**肝性脳症**（頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。なお、肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので、これらの患者に投与する際は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。
- 6) **急性肺障害、間質性肺炎**（頻度不明）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) **高血圧クリーゼ**（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **可逆性後白質脳症**（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症が

あらわれることがあるので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

- 9) **心筋虚血・心筋梗塞**（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が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。
- 10) **うっ血性心不全**（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が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。
- 11) **消化管穿孔**（0.1～1%未満）、**消化管潰瘍**（頻度不明）：消化管穿孔、消化管潰瘍があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので、消化管穿孔、消化管潰瘍が疑われた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 12) **出血性腸炎、虚血性腸炎**（頻度不明）：出血性腸炎、虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢・血便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。
- 13) **白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血**（頻度不明）：白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧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本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **肺炎**（0.1～1%未満）：肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛等の肺炎を示唆する症状が認められた場合や酸素濃度が持続する場合には、本剤を休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) **腎不全**（頻度不明）：腎不全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。
- 16) **ネフローゼ症候群、蛋白尿**（頻度不明）：ネフローゼ症候群、蛋白尿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。
- 17) **低ナトリウム血症**（頻度不明）：意識障害、全身倦怠感、嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 18) **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（呼吸困難、血管浮腫、発疹、血圧低下等）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19) **横紋筋融解症**（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 20) **低カルシウム血症**（1～10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて、減量、休薬又は投与中止を考慮すること。

##### (2) その他の副作用

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

	10%以上	1~10%未 満	0.1~1%未 満	頻度不明
過敏症		過敏性反応 (皮膚反応 及び蕁麻疹 を含む)		
血液			プロトロン ビン時間延 長, INR 上 昇	
皮膚	脱毛, 発 疹・皮膚落 屑, 痒痒, 皮膚乾燥, 紅斑	潮紅, 痙 攣, 過角化	湿疹	白血球破 砕性血管 炎
精神 神経系		末梢感覚神 経障害, 浮 動性めま い, うつ, 耳鳴		
筋・ 骨格系	関節痛	筋痛, 筋 痙攣		
呼吸器	嗝声	鼻漏		
循環器	高血圧			QT 延長
消化器	下痢, リ パーゼ上 昇, 口内炎 (口内乾燥 及び舌痛を 含む), 食欲 不振, アミ ラーゼ上 昇, 悪心, 便秘, 嘔吐	消化不良, 嚥下障害, 胃食道逆流 性疾患	胃炎	
肝臓		ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上 昇, ALP 上 昇, ビリル ビン上昇	胆嚢炎, 胆 管炎	LDH 上昇
その他	疼痛 (口内 疼痛, 腹痛, 骨痛, 頭痛 及びがん疼 痛を含む), 疲労, 体重 減少, 感染, 発熱, 低リ ン酸血症	浮腫, 味覚 異常, 粘膜 の炎症, 低 カリウム血 症, インフ ルエンザ様 症状, 無力 症, 甲状腺 機能低下, 勃起不全, 毛包炎	脱水, 甲状 腺機能亢 進, 高カリ ウム血症, 女性化乳房	放射線照 射リコー ル反応

## 5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない

こと。また妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(ラット, ウサギ)でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている<sup>10, 11)</sup>。]

(2) 授乳中の女性への投与は避けること。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, 経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている<sup>12)</sup>。]

## 8. 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は、800mg1日2回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

## 9. 適用上の注意

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

## 10. その他の注意

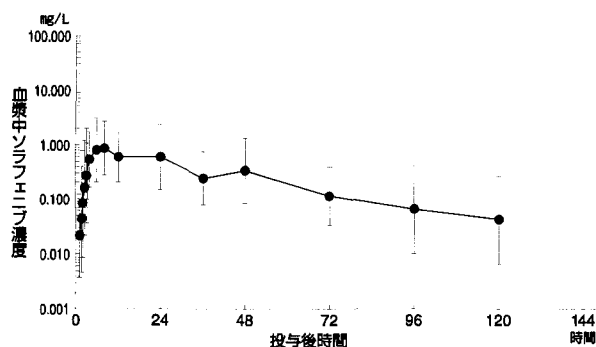
反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている<sup>13~15)</sup>。

## ■ 薬物動態

### 1. 血中濃度<sup>16)</sup>

#### (1) 日本人固形癌患者に本剤 400mg を単回投与した際の血漿中濃度

日本人固形癌患者 6 例に本剤 400mg を単回経口投与した際の血漿中濃度は、投与 8 時間後に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 1.21mg/L に達した。消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) は 25.5 時間であり、血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) は 35.4mg・h/L であった。



日本人固形癌患者に本剤 400mg を単回経口投与した際の血漿中濃度推移 (n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

日本人固形癌患者に本剤 400mg を単回投与した際の薬物動態学的パラメータ [n=6, 幾何平均値 (幾何標準偏差)]

投与量	AUC <sub>0-∞</sub> (mg・h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> ※ (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/f (L/h)
400mg	35.4 (3.50)	1.21 (3.57)	8 [3~24]	25.5 (1.47)	11.3 (3.50)

※: 中央値 [範囲]

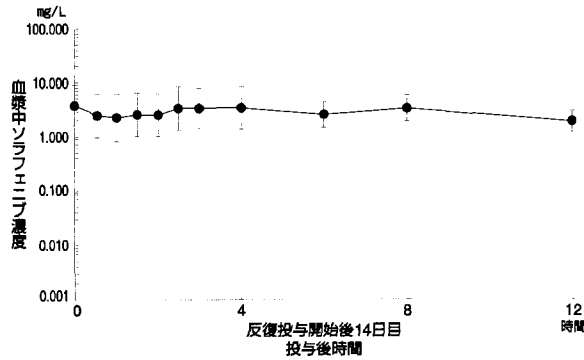
t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間 CL/f: 全身クリアランス

#### (2) 日本人固形癌患者に本剤 400mg を 1 日 2 回反復投与した際の血漿中濃度

日本人固形癌患者 6 例に本剤 400mg を 1 日 2 回反復投与した際、投与開始後 10 日後には定常状態に達した。定常状態



における血漿中濃度推移は平坦であり、一定の濃度を維持していた。反復投与開始から14日後の $C_{max}$ 及びAUCは、それぞれ、4.9mg/L及び36.7mg・h/Lであった。



日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度推移 (n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の薬物動態学的パラメータ [n=6, 幾何平均値 (幾何標準偏差)]

投与量	AUC <sub>0-12</sub> (mg・h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)
400mg	36.7 (1.92)	4.9 (1.96)

## 2. 食事の影響 (外国人における成績) <sup>17)</sup>

健康成人15例に、高脂肪食(約900~1000kcal, 脂肪含量50~60%)摂取直後、中脂肪食(約700kcal, 脂肪含量30%)摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際のAUCは、空腹時と比較し14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下した。

## 3. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態(外国人における成績) <sup>18)</sup>

軽度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス(Ccr)50~80mL/min)、中等度の腎機能障害 (Ccr30~<50mL/min) 及び、重度の腎機能障害 (Ccr<30mL/min) を有する被験者に、本剤400mgを経口投与した場合、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は見られなかった。なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていない。

## 4. 肝機能障害を伴う固形癌患者における薬物動態<sup>9)</sup>

日本人固形癌患者において、軽度の肝機能障害 (Child-Pugh分類A) 患者6例及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) 患者6例に本剤400mgを1日2回経口投与した場合、本剤のAUCは、それぞれ、33.47mg・h/L及び29.45mg・h/Lであり、肝機能障害のない固形癌患者と比較し、それぞれ9%及び20%減少した。なお、重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) 患者での検討は行っていない。

## 5. 代謝 <sup>16, 19, 20)</sup>

マスバランス試験の結果、8種の代謝物が同定され、うち5種が血漿中に検出された。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与した際、定常状態における未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74~90%であった。血漿中主代謝物(ピリジン基のN-酸化体)の定常状態におけるAUCは総AUCの約6~12%であった。

## 6. 排泄 (外国人における成績) <sup>20)</sup>

健康成人4例に<sup>14</sup>C標識ソラフェニブ100mgを溶液にて単回経口投与した場合、投与14日目までに糞中に77%、尿中に19%が回収され合計96%が排泄された。糞中には未変化体として50.7%が、カルボン酸体として19.1%が排泄された。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が14.8%、ピリジン基のN-酸化体のグルクロン酸抱合体が2.7%排泄された。

## 7. 薬物間相互作用 (in vitro試験及び外国人における成績)

本剤はCYP3A4及びUGT1A9により代謝されるが、健康成人16例に、ケトコナゾール(400mg)を1日1回7日間反復投与中に、本剤50mgを単回経口投与した際のAUCに変化は認められ

なかった<sup>21)</sup>。

本剤はCYP2C19, 2D6及び3A4をKi値17, 22及び29μMで阻害したが<sup>22, 23)</sup>、それぞれのプローブ基質であるミダゾラム、デキストロメトルフアン及びオメプラゾールを本剤400mg1日2回28日間反復投与時に併用しても、これら薬物の曝露量に変化は認められなかった<sup>24)</sup>。

本剤はCYP2C9をKi値7~8μMで阻害したが<sup>22, 23)</sup>、CYP2C9の基質であるワルファリンを併用投与した患者のPT-INRの最大変化率は、プラセボ群を超えるものではなかった<sup>4)</sup>。

本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5~6μM及び1~2μMで阻害した<sup>22, 23, 25, 26)</sup>。

本剤の血中薬物動態に対する腸肝循環の寄与を評価するため、健康成人にフラジオマイシンを5日間反復経口投与して腸内細菌叢を死滅させたのち、本剤を経口投与したところ、本剤のAUCが54%減少した<sup>6)</sup>。フラジオマイシン以外の抗生物質との相互作用については検討していない。

## 8. 蛋白結合率

本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白結合率は99.5%であった。主にアルブミンと結合し、その他にα-グロブリン、β-グロブリン及び低比重リポ蛋白(LDL)にも結合した<sup>27, 28)</sup>。

## 9. QT間隔に対する影響 (外国人における成績)

固形癌患者31例に本剤400mgを1日2回28日間経口投与し、QT間隔延長の評価を行った。本剤の最高血中濃度到達時における、QTcF間隔のベースラインからの変化の平均値(±標準偏差)は、9.0(±18.0)msecであった。陽性対照として使用したモキシフロキサシン(400mg)の投与2時間後における、QTcF間隔のベースラインからの変化の平均値(±標準偏差)は、4.9(±13.7)msecであった。なお、QTcFが500msecを超えた例はなかった。

## ■ 臨床成績

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

### 1. 国内データ

第Ⅱ相臨床試験<sup>21)</sup>はサイトカイン製剤(インターフェロンα, インターフェロンγ, インターロイキン2)及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象とし、RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目として実施した。本試験における有効性評価対象例129例のうち、組織型分類では淡明細胞癌が112例(86.8%)であり、Motzerリスク分類では低リスク患者が52例(40.3%)、中等度リスク患者が77例(59.7%)であった。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定された(奏効率:12.4% [95%信頼区間:7.3~19.4%])。

### 2. 外国データ

全身投与による治療1レジメン(インターフェロンα, インターロイキン2等)の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、全生存期間(OS)を主要評価項目、無増悪生存期間(PFS)、奏効率等を副次的評価項目とする第Ⅲ相臨床試験<sup>29)</sup>が実施された。有効性評価対象となったのは、769例(ソラフェニブ群384例、プラセボ群385例)であり、組織型分類では、ソラフェニブ群377例(98.2%)、プラセボ群380例(98.7%)が淡明細胞癌であった。Motzerリスク分類では、ソラフェニブ群の200例(52.1%)、プラセボ群の194例(50.4%)が低リスク患者であり、他は中等度リスク患者であった。有効性評価対象例において、PFSの中央値はプラセボ群で84日、ソラフェニブ群で168日であった。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定により行い、その結果、ソラフェニブのPFSに対する効果は有意であった(p<0.000001)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.51(95%信頼区間:0.43~0.60)であった。また、OSについて、イベント(死亡)数が220にて中間解析を行った結果、層別Log-rank検定のp値は0.015であり、中間解析の有意水準と

して設定された0.0005には至らなかったものの、ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.71（95%信頼区間：0.54～0.94）であり、ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して39%の延長を示した。

<切除不能な肝細胞癌>

## 1. 外国データ

全身化学療法歴のない切除又は局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線治療等）が適用されない、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、OS等を主要評価項目、TTP（time to progression）等を副次評価項目とする第Ⅲ相臨床試験<sup>30</sup>が実施された。有効性評価対象となったのは、602例（ソラフェニブ群299例、プラセボ群303例）であった。OSの中央値はプラセボ群241日、ソラフェニブ群324日であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なOSの延長が認められた（ $p=0.000583$ ）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.6931（95%信頼区間：0.5549～0.8658）であった。

<根治切除不能な分化型甲状腺癌>

## 1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験データ

本試験への組入れ前14ヵ月以内に病勢進行が確認された局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌、Hürthle細胞癌、及び低分化癌）、未分化癌又は髄様癌の所見が認められない甲状腺癌の特殊型の患者で、かつ放射性ヨウ素治療抵抗性（標的病変にヨウ素の取り込みが認められない、放射性ヨウ素治療後も標的病変における病勢進行が認められる、又は累積線量で22.2Gy（600mCi）以上の放射性ヨウ素治療を受けている）の患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、PFSを主要評価項目、OS、TTP等を副次評価項目とする第Ⅲ相臨床試験<sup>9</sup>を実施した。なお、適切な局所治療がなされていない気管、気管支、又は食道への出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤を認める患者は除外された。有効性評価対象となったのは、417例（ソラフェニブ群207例、プラセボ群210例）であり、日本人患者22例（ソラフェニブ群12例、プラセボ群10例）が含まれた。PFSの中央値はプラセボ群で175日、ソラフェニブ群で329日であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なPFSの延長が認められた（ $p<0.0001$ ）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.587（95%信頼区間：0.454～0.758）であった。

## ■ 薬効薬理

### 1. 抗腫瘍効果<sup>31～33</sup>

本剤は腎細胞癌細胞株（RENCA, 786-0）及び肝細胞癌細胞株（PLC/PRF/5）を移植したマウスにおいて腫瘍の増殖を抑制した。さらに、*k-ras*又は*b-raf*の変異を有するヒト由来腫瘍の他、EGFR等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の担癌マウスにおいても、腫瘍増殖を抑制した。

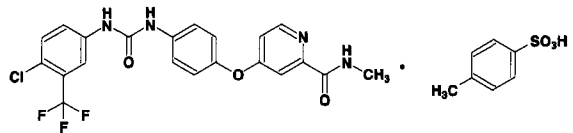
### 2. 作用機序<sup>31～33</sup>

*In vitro*試験において、本剤は腫瘍進行に関与するC-Raf、正常型及び変異型B-Rafキナーゼ活性、並びにFLT-3、c-KITなどの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに、本剤は腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子（VEGF）受容体、血小板由来成長因子（PDGF）受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害した。

*In vivo*試験では、本剤は腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスにおいて、腫瘍組織中の血管新生を抑制した。また、肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスでは、腫瘍細胞のERKリン酸化を抑制し、アポトーシスを誘導した。

## ■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ソラフェニブトシル酸塩（Sorafenib Tosilate）JAN（Sorafenib）INN

化学名：4-{4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido]phenoxy}-*N*<sup>2</sup>-methylpyridine-2-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>・C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：637.03

融点：223～231℃

性状：本品は白色～わずかに黄褐色を帯びた白色の粉末である。

本品はジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数：本品はオクタノール/水及びオクタノール/リン酸塩緩衝液にほとんど溶けないため、分配係数を測定することはできなかった。

## ■ 取扱い上の注意

アルミ袋の開封後は吸湿により製剤の溶出性が低下することがあるので、湿気を避けて保存すること。

## ■ 承認条件

<切除不能な肝細胞癌>

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

<根治切除不能な分化型甲状腺癌>

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

## ■ 包装

錠剤 PTP包装 56錠（28錠×2）

## ■ 主要文献

- 1) Mross, K. et al. : *Eur. J. Cancer*, **43**, 55 (2007)
- 2) Christensen, O. et al. : バイエル薬品社内資料 [ドキシソルピシンとの相互作用] (2007)
- 3) Lettieri, J. et al. : バイエル薬品社内資料 [リファンピシンとの相互作用] (2006)
- 4) Anderson, S. et al. : バイエル薬品社内資料 [フルファリンとの相互作用] (2007)
- 5) Christensen, O. et al. : バイエル薬品社内資料 [ドセタキセルとの相互作用] (2005)
- 6) Lettieri, J. et al. : バイエル薬品社内資料 [フラジオマイシン（ネオマイシン）との相互作用] (2008)
- 7) 中島圭子他：バイエル薬品社内資料 [腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験] (2007)
- 8) Furuse, J. et al. : *Cancer Sci.*, **99** (1), 159 (2008)
- 9) Molnar I. et al. : バイエル薬品社内資料 [甲状腺癌患者を

対象とした第Ⅲ相臨床試験】(2013)

- 10) Klaus, A. M. et al. : バイエル薬品社内資料 [ラットにおける生殖発生毒性試験] (2004)
- 11) Langewische, F. W. et al. : バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける生殖発生毒性試験] (2004)
- 12) Ruf, J. et al. : バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験] (2000)
- 13) Renhof, M. et al. : バイエル薬品社内資料 [ラットにおける反復投与毒性試験] (2000)
- 14) Wahle, B. S. : バイエル薬品社内資料 [ラットにおける反復投与毒性試験] (2003)
- 15) Wetzig, H. et al. : バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験] (2004)
- 16) 中島圭子他 : バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (2006)
- 17) Smith, W. B. : バイエル薬品社内資料 [食事の影響 (外国人)] (2003)
- 18) Mazzu, A. et al. : バイエル薬品社内資料 [腎機能障害のある被験者における薬物動態 (外国人)] (2006)
- 19) 中島圭子他 : バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (2006)
- 20) Christensen, O. et al. : バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (外国人)] (2005)
- 21) Lathia, C. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 57 (5), 685 (2006)
- 22) Stresser, D. M. : バイエル薬品社内資料 [薬物間相互作用 (*in vitro*)] (2000)
- 23) Radtke, M. : バイエル薬品社内資料 [薬物間相互作用 (*in vitro*)] (2004)
- 24) Lathia, C. et al. : バイエル薬品社内資料 [薬物間相互作用 (外国人)] (2005)
- 25) Radtke, M. : バイエル薬品社内資料 [薬物間相互作用 (*in vitro*)] (2000)
- 26) Radtke, M. : バイエル薬品社内資料 [薬物間相互作用 (*in vitro*)] (2005)
- 27) Kohlsdorfer, C. et al. : バイエル薬品社内資料 [蛋白結合] (2004)
- 28) Kohlsdorfer, C. : バイエル薬品社内資料 [蛋白結合] (2004)
- 29) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)
- 30) Llovet, J. M. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 359, 378 (2008)
- 31) Wilhelm, S. et al. : *Cancer Research*, 64, 7099 (2004)
- 32) Chang, Y. S. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 59 (5), 561 (2007)
- 33) Liu, L. et al. : *Cancer Research*, 66, 11851 (2006)

■ 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。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

製造販売元 バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

医薬品インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」及び同 BS 点滴静注用 100mg 「CTH」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

## 1. 概要

医薬品インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」及び同 BS 点滴静注用 100mg 「CTH」は、レミケード®点滴静注用 100 を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品であり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、製品による感染症の発生リスクから生物由来製品に該当し、既に劇薬に指定されている先行バイオ医薬品と同等／同質であることから原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断され、平成 26 年 5 月 26 日の医薬品第二部会の審議において、本品目の生物由来製品及び劇薬の指定が可とされた。

## 2. 承認申請された医薬品

【販売名】 ①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」

【一般名】 インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 1]

【申請者名】 ①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.

【剤形・含量】 1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 1]を 100mg 含有する用時溶解注射剤

### 【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

## 3. 指定の内容

医薬品インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」及び同 BS 点滴静注用 100mg 「CTH」について、生物由来製品に指定し、原体及び製剤を劇薬に指定する。

(新聞発表用)

1	販売名	スクエアキッズ皮下注シリンジ
2	一般名	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン
3	申請者名	北里第一三共ワクチン株式会社
4	成分・含量	本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。 百日せき菌の防御抗原 4単位以上 ジフテリアトキソイド 15Lf以下（14 国際単位以上） 破傷風トキソイド 2.5Lf以下（9国際単位以上） 不活化ポリオウイルス1型 40DU※ 不活化ポリオウイルス2型 8DU※ 不活化ポリオウイルス3型 32DU※ ※DU:D 抗原単位
5	用法・用量	○初回免疫 小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。 ○追加免疫 小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。
6	効能・効果	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防
7	備考	・取扱区分：新医療用配合剤 ・本剤は、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルスを混合したワクチンである。 ・添付文書（案）を別紙として添付

ワクチン・トキソイド混合製剤

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品\*

生物学的製剤基準

日本標準商品分類番号	
876361	
承認番号	●●●●●●●●
薬価収載	適用外
販売開始	●●年●月
国際誕生	●●年●月

# 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(ソークワクチン)混合ワクチン

## スウエアキッズ<sup>®</sup>皮下注シリンジ

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存【取扱上の注意】参照  
有効期間：製造日から30箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分（米国産、カナダ産及びオーストラリア産のウシ血清）を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

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

### 3. 性状

本剤は、不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。  
pH：6.3～6.8、浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.2

#### 【効能・効果】

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

#### 【用法・用量】

- 初回免疫  
小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。
- 追加免疫  
小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔において、0.5mLを1回皮下に注射する。

#### 【製法の概要及び組成・性状】

##### 1. 製法の概要

本剤は、百日せき菌I相菌（東浜株）の培養液を硫酸分画法、蔗糖密度勾配遠心分画法などの物理化学的方法で感染防御抗原画分を抽出、分離、精製したのち、残存する毒性をホルマリンで減毒した防御抗原を含む液と、ジフテリア菌（Park-Williams No.8株）及び破傷風菌（Harvard株）の産出する毒素をそれぞれ精製濃縮し、ホルマリンでトキソイド化したジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの各原液に、アルミニウム塩を加えて不溶性としたものを混合し、これに3種類の血清型のポリオウイルス（1型：Mahoney株、2型：MEF-1株及び3型：Saukett株）を型別にVero細胞（サル腎細胞由来）で培養増殖させ、得られたウイルス浮遊液を濃縮、精製した後に不活化し、各型の不活化単価ワクチン原液をM-199ハンクス培地と混合し、希釈した3価の不活化ポリオワクチンを加えた製剤である。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（カザミノ酸、ペプトン、スキムミルク）、ウシの血液成分（血清）、ウマの血液由来成分（血清、脱繊維素血液）、ヒツジの血液由来成分（血清）、ヒツジの毛由来成分（コレステロール）及びブタの脾臓由来成分（トリプシン、パンクレアチン）を使用している。

#### 用法・用量に関連する接種上の注意

1. 接種対象者・接種時期  
本剤の接種は生後3か月から90か月までの間にある者に行うが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンと同様に、初回免疫については、標準として生後3か月から12か月までの者に、3～8週間の間隔で、追加免疫については、標準として初回免疫終了後12か月から18か月を経過した者に接種する。  
なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。  
ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

##### 2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量	
有効成分	百日せき菌の防御抗原	4単位以上
	ジフテリアトキソイド	15Lf以下(14国際単位以上)
	破傷風トキソイド	25Lf以下(9国際単位以上)
	不活化ポリオウイルス1型	40DU※
	不活化ポリオウイルス2型	8DU※
不活化剤	不活化ポリオウイルス3型	32DU※
	ホルムアルデヒド	0.05mg以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	0.28mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.32mg
等張化剤	塩化ナトリウム	3.40mg
アジュバント	水酸化ナトリウム	0.21mg
	リン酸三ナトリウム	0.81mg
	塩化アルミニウム	0.90mg

※ DU:D抗原単位

#### 【接種上の注意】

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

## 2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 本剤に含まれる不活化ポリオワクチン（IPV バルク）は、シード調製時、セルバンク調製時及び細胞培養工程の培地成分として、米国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシに由来し、本剤に含まれる IPV バルクの製造工程で希釈、除去工程（精製及びろ過）を実施している。理論的なリスク評価により、本剤に含まれる IPV バルクは一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤に含まれる IPV バルクを使用した製剤の接種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。以上から、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、そのリスクに関して被接種者又はその保護者へ説明するよう考慮すること。
- 本剤に含まれる IPV バルクは、細胞培養工程の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。

## 3. 副反応

生後3か月以上68か月以下の小児を対象とした承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験において、248例中238例（96.0%）に副反応が認められた。

主な副反応は、以下のとおりである。

- 局所反応（注射部位）：248例中230例（92.7%）  
 紅斑 228例（91.9%）、硬結 180例（72.6%）、腫脹 149例（60.1%）、疼痛 55例（22.2%）
- 全身反応：248例中175例（70.6%）  
 易刺激性（不機嫌）73例（29.4%）、発熱 65例（26.2%）、傾眠 46例（18.5%）、鼻漏 39例（15.7%）、下痢 38例（15.3%）、泣き 38例（15.3%）<sup>1)</sup>

### (1) 重大な副反応

- ショック、アナフィラキシー（頻度不明）<sup>※1)</sup>：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 血小板減少性紫斑病（頻度不明）<sup>※2)</sup>：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 脳症（頻度不明）<sup>※2)</sup>：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- けいれん（頻度不明）<sup>※1) ※3)</sup>：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度 <sup>※4)</sup>		
	5%以上	1～5%未満	1%未満
局所反応 <sup>※5)</sup> (注射部位)	紅斑、硬結、 腫脹、疼痛	出血	熱感
精神神経系	易刺激性 (不機嫌)、 傾眠、泣き	—	—
呼吸器	鼻漏、咳嗽	—	発声障害
消化器	下痢、嘔吐	便秘	—
皮膚	発疹	そう痒症、 蕁麻疹、湿疹	接触性皮膚炎
その他	発熱、食欲減退	—	鼻咽頭炎、 気管支炎、 咽頭炎、眼脂

- ※1) 類薬の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン及び不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）において発現が認められた事象
- ※2) 類薬の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおいて発現が認められた事象
- ※3) 類薬の不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）の承認時の国内臨床試験成績（74例）における発現頻度は1.4%
- ※4) 承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（248例）における発現頻度
- ※5) 本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、硬結が1か月くらい残存することがある。  
 なお、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

## 4. 接種時の注意

### (1) 接種用器具

【スクエアキッズ皮下注シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。

- 注射針は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いる。
- 注射針及びシリンジは、被接種者ごとに取り換えなければならない（開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと）。

### (2) 接種時

- 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、本剤を他の容器に移し使用してはならない。
- 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

### (3) 接種部位

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

## 5. その他の注意

類薬（不活化ポリオワクチン（ソークワクチン））において、因果関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の海外報告がある。

なお、本剤の国内臨床試験における報告はない。

### 【臨床成績】

生後3か月以上68か月以下の小児248例を対象として、本剤0.5mLを計4回（初回免疫として3～8週間隔で3回、追加免疫として、初回免疫終了後6か月～18か月後に1回）皮下接種した。本剤の初回免疫（3回皮下接種）後の抗体保有率は、百日せき毒素（PT）では98.7%であり、線維状赤血球凝集素（FHA）、ジフテリア、破傷風、及びポリオウイルスの1～3型では、いずれも100%であった。

なお、追加免疫（4回皮下接種）後の抗体保有率は、PTでは99.6%であり、FHA、ジフテリア、破傷風、及びポリオウイルスの1～3型では、いずれも100%であった。<sup>1)</sup>（抗体保有の cut off 値とした発症防御抗体レベルは【薬効・薬理】の項参照）

有効性（免疫原性）

（初回免疫（3回皮下接種）後）

評価例数	抗体保有率 (%)	GMT*
	235 例	
百日せき (PT)	98.7	67.2 EU/mL
百日せき (FHA)	100	164 EU/mL
ジフテリア	100	5.21 IU/mL
破傷風	100	2.12 IU/mL
ポリオ1型	100	1019(1/dil)
ポリオ2型	100	1954(1/dil)
ポリオ3型	100	1048(1/dil)

※幾何平均抗体価

（追加免疫（4回皮下接種）後）

評価例数	抗体保有率 (%)	GMT*
	241 例	
百日せき (PT)	99.6	61.5 EU/mL
百日せき (FHA)	100	256 EU/mL
ジフテリア	100	23.8 IU/mL
破傷風	100	6.10 IU/mL
ポリオ1型	100	2672(1/dil)
ポリオ2型	100	4582(1/dil)
ポリオ3型	100	3442(1/dil)

※幾何平均抗体価

【薬効・薬理】

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎を予防するためには、生体内にあらかじめ各々の感染防御抗原に対する血中抗体が一定（感染防御レベル）以上産生されている必要がある。

百日せきは罹患小児の回復期血清で、抗PT抗体及び抗FHA抗体をELISA法により測定した結果から、両抗体共少なくとも10EU（ELISA単位）/mL以上が血中に存在すればよいと考えられている。<sup>2)</sup>

ジフテリアに対する感染防御は、0.01IU（国際単位）/mLの抗毒素（抗体）が、また、破傷風に対する感染防御は、0.01IU/mLの抗毒素（抗体）が存在すればよいと考えられている。<sup>3,4,5)</sup>

急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体価1:8以上が必要と考えられている。<sup>6)</sup>

本剤に含まれるIPVを幼児に初回及び追加接種した時、安定的で高い免疫原性を示し、その抗体持続期間は長期にわたることが報告されている。<sup>6)</sup> また、本剤に含まれるIPVを幼児に接種した時、鼻咽頭部で中和抗体及びIgAが獲得され、ポリオウイルスの主感染様式である経口感染が防御されることが報告されている。

【取り扱い上の注意】

1. 接種前

- 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- プリスターから取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
- シリンジなどに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。  
特に本剤は沈降しやすいので、よく振り混ぜ速やかに使用すること。
- シリンジのトップキャップをはずした後に、シリンジ先端部に触れないこと。

(3) 一度トップキャップをはずしたものは、速やかに使用すること。

(4) 注射針を接続する際は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

【包装】

シリンジ 0.5mL 1本

【主要文献】

- 社内資料：国内臨床試験
- 加藤達夫. 小児科診療；53（10）：2275-8（1990）
- 佐藤博子 他. 国立予防衛生研究所学友会編. ワクチンハンドブック：71-80（1994）
- Wharton M, Vitek CR. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines Fifth edition, Saunders 140-156（2008）.
- 佐藤博子 他. 国立予防衛生研究所学友会編. ワクチンハンドブック：81-90（1994）
- Plotkin S, Vidor E. Polio Vaccine - Inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines Fifth edition, WB Saunders Company, Orlando: 605-630（2007）.

【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。

ジャパンワクチン株式会社 お客様相談室

〒102-0081 東京都千代田区四番町6

TEL：0120-289-373

製造販売元

**北里第一三共ワクチン株式会社**

埼玉県北本市荒井六丁目111番地

販売元

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携



Daiichi-Sankyo



**ジャパンワクチン株式会社**

東京都千代田区四番町6

販売提携

**サノフィ株式会社**

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**SANOFI PASTEUR**

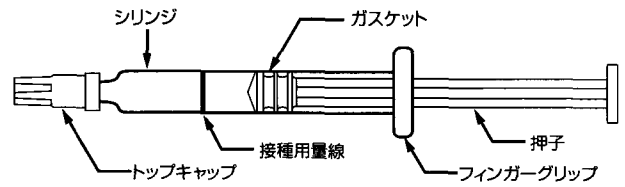


裏面へ続く  
(H2●●●)



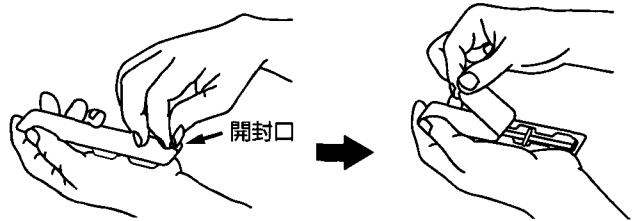
# 【スクエアキッズ皮下注シリンジの使用法】

## 構成と各部名称



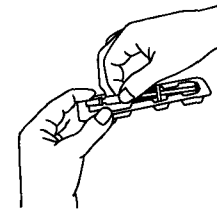
- ①準備  
接種に使用する注射針を用意する。

- ②ブリスターを開封する  
ブリスターの開封口よりフィルムを  
ゆっくりと引きはがし、開封する。

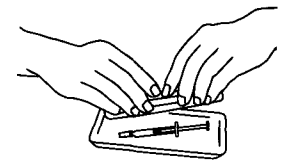


- ③シリンジをブリスターより取り出す  
シリンジ部分をつまんで取り出すか、  
清潔なトレー上に静かに落とす。  
(押子を持って無理に引き出さないこと)

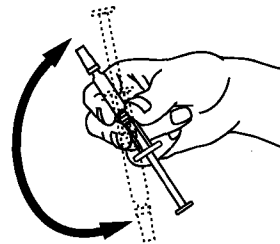
●つまんで引き出す方法



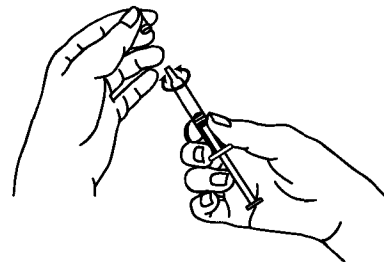
●トレーに落とす方法



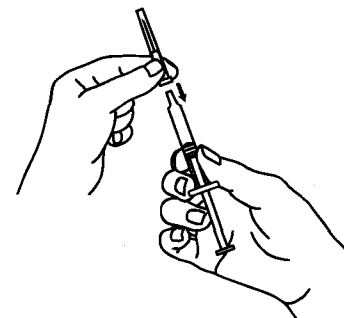
- ④接種液を均等に混和する  
気層を全体に移動させ、その後、接種液が泡立たな  
いようにシリンジを上下に反転し均等にする。  
(気層を上下させ、転倒混和する。特に本剤は沈降  
しやすいので、攪拌後は速やかに使用すること)



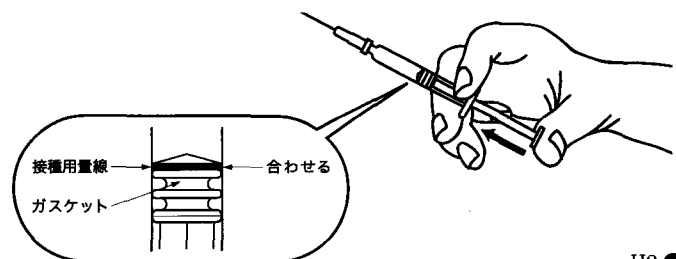
- ⑤トップキャップをはずす  
気層を上部に集めてからシリンジとトップキャップ  
を指でつまみ、トップキャップをゆっくり回転させ  
ながらシリンジからはずす。  
(トップキャップをはずす際、接種液が漏れないよう  
に注意する)



- ⑥注射針を取り付ける  
使用する注射針を速やかに、しっかりと取り付ける。  
(シリンジ先端に触れないように注意する)



- ⑦気泡抜き、接種量合わせ  
気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリ  
ンジ内部の気泡を抜く。その後、ガasketの先端  
を接種用量線に合わせて使用する。  
(特に本剤は、沈降しやすいことから、調製後、速  
やかに使用すること)



様式 3

(報道発表用)

1	販売名	オルプロリクス静注用 250、 同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
2	一般名	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
3	申請者名	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にエフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) 250 国際単位、 同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を 含有
5	用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて 適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与、 又は 100 国際単位を 10 日に 1 回投与から開始する。以降の投与量及び投与 間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1 回の投与量は体重 1kg 当 たり 100 国際単位を超えないこと。
6	効能・効果	血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
7	備考	・「添付文書 (案)」は、別紙として添付 本剤は、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤で あり、今回「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」に関す る効能効果について申請したものである。

貯法	凍結を避け、2～8℃で遮光して保存
使用期限	直接容器及び外箱に表示

遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤  
生物由来製品、処方せん医薬品<sup>注</sup>

日本標準商品分類番号 876349

**オルプロリクス® 静注用 250**  
**オルプロリクス® 静注用 500**  
**オルプロリクス® 静注用 1000**  
**オルプロリクス® 静注用 2000**  
**オルプロリクス® 静注用 3000**

ALPROLIX® Intravenous 250, 500, 1000, 2000, 3000  
エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）

	承認番号	薬価収載	発売開始
250			
500			
1000			
2000			
3000			

国際誕生 2014年3月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること。

**【組成・性状】**

本剤は薬剤バイアル及び溶解液（0.325%塩化ナトリウム溶液ブレイドシリンジ）からなる。

製品名	オルプロリクス®静注用				
	250	500	1000	2000	3000
有効成分（1バイアル中）					
エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組 換え）	250 国際 単位	500 国際 単位	1000 国際 単位	2000 国際 単位	3000 国際 単位
添加物（1バイアル中）					
L-ヒスチジン	19.4 mg	19.4 mg	19.4 mg	19.4 mg	27.2 mg
マンニトール	119 mg	119 mg	119 mg	119 mg	167 mg
精製白糖	59.5 mg	59.5 mg	59.5 mg	59.5 mg	83.3 mg
ポリソルベート 20	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.7 mg
色・性状	本剤は白色～灰白色の粉末又は塊である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～わずかに乳白色澄明の液となる。				
pH	6.7～7.5（添付溶解液で溶解時）				
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	0.9～1（添付溶解液で溶解時）				
添付溶解液 （1シリンジ5mL中）	塩化ナトリウム 16.3 mg				

本剤は製造工程（培養工程）において、ヒト胎児腎臓細胞株を使用している。

**【効能又は効果】**

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

**【用法及び用量】**

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。

通常、1回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与、又は 100 国際単位を 10 日に 1 回投与から開始する。以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1 回の投与量は体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

1. 体重 1kg 当たり 1 国際単位の本剤を投与することにより、循環血液中の血液凝固第 IX 因子レベルが 1%（1 国際単位/dL）上昇することが見込まれる。  
個々の患者における薬物動態（消失半減期、上昇値等）及び本剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

$$\text{必要量 (国際単位)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{血液凝固第 IX 因子の目標上昇値 (\%又は国際単位/dL)}}{\text{血液凝固第 IX 因子の上昇値の逆数 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)]}}$$

2. 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第 IX 因子活性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。また、国内外の最新のガイドラインも参照すること。[「重要な基本的注意（5）臨床検査」及び「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照]

**急性出血時における投与量及び投与間隔の目安<sup>1), 2), 3)</sup>**

**【「薬物動態」の項参照】**

出血の程度	必要な血液凝固第 IX 因子レベル (% 又は国際単位/dL)	投与量 (国際単位/kg) 及び投与頻度 (時間)
軽度及び中等度 例：関節出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血（腸腰筋除く）、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血	30～60	30～60 国際単位/kg 出血所見が認められる場合、48 時間毎に追加投与すること。
重度 例：生命を脅かす出血	80～100	100 国際単位/kg 追加投与に関しては、周術期における投与量及び投与方法の目安を参照すること。

**周術期における投与量及び投与間隔の目安<sup>1), 2), 3)</sup>**

**【「薬物動態」の項参照】**

手術の種類	必要な初回血液凝固第 IX 因子レベル (% 又は国際単位/dL)	投与量 (国際単位/kg) 及び投与頻度 (時間)
小手術 （合併症のない抜歯を含む）	50～80	50～80 国際単位/kg 通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24～48 時間後に追加投与を行う。
大手術 （腹腔内手術、人工関節置換術を含む）	初回：60～100  1～3 日目： 維持レベル 40～60  4～6 日目： 維持レベル 30～50  7～14 日目： 維持レベル 20～40	100 国際単位/kg（初回投与）  最初の 3 日間は、初回投与 6～10 時間後、及び 24 時間毎に 80 国際単位/kg の追加投与を考慮すること。  本剤は長期半減期を有することから、3 日目以降は、投与量を減量し、投与間隔を 48 時間毎に延期すること。

**【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) 本剤の成分又は他の血液凝固第 IX 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
  - (2) 肝疾患の患者、術後の患者、新生児、血栓塞栓性事象のリスク

クのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群(DIC)のある患者[血栓塞栓性合併症のリスクがあるので、これらの患者への投与に際しては、本剤の治療上の有益性と合併症のリスクを勘案すること。]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、十分に観察を行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4) 血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生した患者では、血液凝固第 IX 因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。アレルギー反応の既往がある患者には、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの有無を確認すること。また、急性過敏症反応の兆候及び症状を慎重に観察し、本剤投与初期には特に注意すること。
- (5) 十分な血液凝固第 IX 因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第 IX 因子レベルをモニタリングすること。
- (6) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

## 3. 副作用

治療歴のある先天性血友病 B 患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験において、安全性評価対象例 119 例(日本人 6 例を含む)中 10 例(8.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 2 例(1.7%)及び口の錯感覚 2 例(1.7%)等であった。(承認時)

### (1) 重大な副作用(類薬)

#### 1) ショック、アナフィラキシー

他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈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。[「重要な基本的注意」の項参照]

#### 2) 血栓塞栓症

他の凝固因子製剤において血栓関連事象が報告されている。血栓関連事象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) その他の副作用

器官別大分類	頻度	
	1%~2%未満	1%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、 味覚異常
胃腸障害	口の錯感覚	呼気臭
一般・全身障害および 投与部位の状態		疲労、注入部位疼痛
心臓障害		動悸

腎および尿路障害		閉塞性尿路疾患
血管障害		低血圧

## 4. 高齢者への投与

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

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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まわ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、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤はFc領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。]
- (2) 授乳中の婦人には、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。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]

## 6. 小児等への投与

12歳未満の患者においては、通常よりも高い投与量及び頻回な投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調節について適宜検討すること。[「薬物動態」の項参照]

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後の血液凝固第 IX 因子活性の測定において、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)試薬の種類が、測定結果に影響を与える可能性がある。カオリンを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法では、測定結果がみかけ上、低値を示すことがあるので注意すること。

## 8. 適用上の注意

### (1) 調製時:

- 1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 2) 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。
- 3) 他の製剤と混合しないこと。
- 4) 溶解した液は、わずかな乳白色又は無色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。
- 5) 溶解した液を注射器に移す場合、フィルター付バイアルアダプターを用いること。
- 6) 溶解した液は、室温(30℃まで)で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。
- 7) 未使用の場合、室温(30℃まで)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6か月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。

### (2) 投与时:

- 1) 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。
- 2) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

### (3) 在宅自己注射:

- 1) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 2) 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。
- 3) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

## 9. その他の注意

他の血液凝固第 IX 因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた持続注入により血栓症が報告されている<sup>4)</sup>。

【薬物動態】<sup>5)</sup>

1. 成人（日本人及び外国人）

12歳以上の血友病B患者（内因性血液凝固第IX因子活性が2%以下）を対象に、本剤（50国際単位/kg）及びノナコグ アルファ（50国際単位/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の消失相半減期は、対照薬であるノナコグ アルファと比較して2.43倍であった。

薬物動態パラメータ 平均値 (95% CI)	本剤	ノナコグアル ファ	ノナコグアルファ に対する本剤の比
	N=22	N=22	N=22
C <sub>max</sub> (国際単位/dL)	40.81 (33.60, 49.58)	43.08 (36.69, 50.59)	0.95 (0.81, 1.11)
AUC/投与量 [(国際単位×時間/dL) /(国際単位/kg)]	31.32 (27.88, 35.18)	15.77 (14.02, 17.74)	1.99 (1.82, 2.17)
t <sub>1/2α</sub> (時間)	5.03 (3.20, 7.89)	2.41 (1.62, 3.59)	2.09 (1.18, 3.68)
t <sub>1/2β</sub> (時間)	82.12 (71.39, 94.46)	33.77 (29.13, 39.15)	2.43 (2.02, 2.92)
CL (mL/時間/kg)	3.19 (2.84, 3.59)	6.34 (5.64, 7.13)	0.50 (0.46, 0.55)
MRT (時間)	98.60 (88.16, 110.29)	41.19 (35.98, 47.15)	2.39 (2.12, 2.71)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	314.8 (277.8, 356.8)	261.1 (222.9, 305.9)	1.21 (1.06, 1.38)
上昇値 [(国際単位 /dL)/(国際単位/kg)]	0.92 (0.77, 1.10)	0.95 (0.81, 1.10)	0.97 (0.84, 1.12)
Time 1% (日)	11.22 (10.20, 12.35)	5.09 (4.58, 5.65)	2.21 (2.04, 2.39)

測定方法：シリカを含むaPTT試験を用いた凝固一段法による中央測定  
CI (信頼区間)、C<sub>max</sub> (最高血中濃度)、AUC (血漿中血液凝固第IX因子濃度-時間推移曲線下面積)、t<sub>1/2α</sub> (分布相半減期)、t<sub>1/2β</sub> (消失相半減期)、CL (クリアランス)、MRT (平均滞留時間)、V<sub>ss</sub> (定常状態分布容積)、Time 1% (FIX活性がベースラインの1%以上を維持した期間)

また、日本人及び外国人に本剤（50国際単位/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値 (95% CI)	日本人	外国人
	N=6	N=20
AUC/投与量 [(国際単位×時間/dL) /(国際単位/kg)]	30.14 (23.55, 38.57)	32.25 (28.92, 35.98)
t <sub>1/2</sub> (時間)	79.37 (59.39, 106.08)	77.98 (69.68, 87.26)
CL (mL/時間/kg)	3.32 (2.59, 4.25)	3.10 (2.78, 3.46)
MRT (時間)	83.46 (67.20, 103.66)	96.78 (86.48, 108.31)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	276.9 (221.6, 346.1)	300.1 (270.7, 332.6)
上昇値 [(国際単位 /dL)/(国際単位/kg)]	0.92 (0.75, 1.13)	0.94 (0.77, 1.14)

2. 小児（外国人）

18歳未満の血友病B患者（内因性血液凝固第IX因子活性が2%以下）を対象に、本剤（50国際単位/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値 (95% CI)	12歳未満を 対象とした試験		12歳以上を 対象とした試験
	6歳未満 (2-4歳)	6-12歳未満 (6-10歳)	12歳-18歳未満 (12-17歳)
	N=5	N=13	N=11
AUC/投与量 [(国際単位×時間/dL) /(国際単位/kg)]	22.94 (18.71, 28.11)	28.50 (24.43, 33.23)	29.50 (25.13, 34.63)

t <sub>1/2</sub> (時間)	63.61 (42.09, 96.14)	70.43 (61.05, 81.24)	82.22 (72.30, 93.50)
CL (mL/時間/kg)	4.36 (3.56, 5.34)	3.51 (3.01, 4.09)	3.39 (2.89, 3.98)
MRT (時間)	79.00 (60.37, 103.38)	82.51 (72.72, 93.63)	93.46 (81.77, 106.81)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	344.4 (276.4, 429.2)	289.8 (237.5, 353.5)	316.8 (267.4, 375.5)
上昇値 [(国際単位 /dL)/(国際単位/kg)]	0.59 (0.49, 0.71)	0.72 (0.61, 0.84)	0.85 (0.68, 1.06)

【臨床成績】<sup>6)</sup>

12歳から71歳の治療歴のある血友病B患者（内因性血液凝固第IX因子活性が2%以下）123例を対象に、2種類の定期的な投与時の有効性、急性出血時及び周術期の止血効果を検討する国際共同第3相臨床試験が実施された。

1. 定期的な投与（定期補充療法）に関する有効性

定期的に本剤を投与する群として、Arm 1及びArm 2が設定された。Arm 1は50国際単位/kgの週1回投与、Arm 2は100国際単位/kgの10日に1回投与から開始し、以降はトランプ値がベースラインを1~3%上回る、又は臨床所見に応じてより高いトランプ値を維持できるように、Arm 1では投与量が、Arm 2では投与間隔が適宜調節された。

定期的に本剤を投与する群（Arm 1及びArm 2）の年間出血エピソード回数は以下のとおりであり、出血時に本剤を投与する群（Arm 3）と比較して、年間出血エピソード回数が減少した。

	Arm 1 (61例)	Arm 2 (26例)	Arm 3 (27例)
年間出血エピソード回数 <sup>1)</sup> [95%信頼区間]	3.12 [2.46, 3.95]	2.40 [1.67, 3.47]	18.67 [14.01, 24.89]
年間出血エピソード回数の 群間比（減少率） <sup>1)</sup> [95%信頼区間]	0.17 (83%) [0.11, 0.24]	0.13 (87%) [0.08, 0.20]	-

<sup>1)</sup> 投与群を固定効果、評価期間の日数の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

2. 急性出血時の止血効果

636件の出血のうち、97.3%（619/636件）が1回又は2回の投与により止血した。また、止血効果（初回投与に対する評価）は83.7%（513/613件）で著効又は有効であった。

3. 周術期の止血効果

12例の患者において14件の大手術が実施され、すべての大手術において止血効果は著効又は有効であった。

【薬効薬理】<sup>7)</sup>

作用機序：

本剤は、内在性血液凝固第IX因子と類似の構造及び機能的特性を有しており、第IX因子欠乏を一時的に補正し出血傾向を補正する。また、本剤に含まれるヒト免疫グロブリンG1のFc領域は、血液中の免疫グロブリンの再循環に関与するNeonatal Fc受容体と結合し、血液凝固第IX因子活性の長時間の維持に寄与すると考えられる。

主な非臨床成績：

血友病Bマウス（尾出血モデル）において、本剤の定期補充療法及び急性出血の補充療法に関する止血効果が認められている。また、血友病Bマウス及び血友病Bイヌにおいて、本剤の血漿中薬物動態と相関して血漿中第IX因子活性の延長が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： エフトレノコグ アルファ（遺伝子組換え）

Eftrenonacog Alfa (Genetical Recombination) [JAN]

本質： エフトレノコグ アルファは、遺伝子組換えFc-ヒト血液凝固第IX因子（FIX）融合糖タンパク質（分子量：約109,000）であり、642個のアミノ酸残基からなるA鎖、及び227個のアミノ酸残基からなるB鎖で構成される。A鎖の1~415番目はFIX、A鎖の416~642番目及びB鎖はヒトIgG1のFcドメインに相当する。エフトレノコグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞株により産生される。

### 【取扱い上の注意】

#### 記録の保存

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血液凝固第IX因子欠乏患者に投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

### 【包装】

250国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)  
×1シリンジ付き]

500国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)  
×1シリンジ付き]

1000国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)  
×1シリンジ付き]

2000国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)  
×1シリンジ付き]

3000国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)  
×1シリンジ付き]

### 【主要文献】

- 1) Roberts, H., et al.: Hematol. Oncol. Clin. North Am., 7:1269, 1993
- 2) Srivastava A., et al.: Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia [Internet]. 2012.
- 3) Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2008; No. 14.
- 4) Valentino LA, et al.: Venous access in the management of hemophilia. 2011.
- 5) 社内資料（薬物動態データの概要）
- 6) 社内資料（臨床データの概要）
- 7) 社内資料（非臨床データの概要）

### 【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。

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社  
〒105-6226 東京都港区愛宕二丁目5番1号

### 製造販売元

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社  
〒105-6226 東京都港区愛宕二丁目5番1号

(新聞発表用)

1	販売名	ダクルインザ錠 60mg
2	一般名	ダクラタスビル塩酸塩
3	申請者名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
4	成分・含量	1錠中ダクラタスビル塩酸塩 66 mg (ダクラタスビルとして 60 mg) を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはダクラタスビルとして1回 60 mg を1日1回経口投与する。 本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は24週間とする。
6	効能・効果	セログループ1 (ジェノタイプ1) のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者
7	備考	本剤は、HCV NS5A 複製複合体阻害剤である。 添付文書(案)を別紙として添付する。

貯法: 室温保存  
 使用期限: 外箱等に表示

# (案)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

創薬、処方せん医薬品  
 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

## 抗ウイルス剤 / HCV NS5A 複製複合体阻害剤

# ダクルインザ錠 60mg

Daklinza®Tablets  
 (ダクラタスビル塩酸塩錠)

### 【警告】

本剤は、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。

### 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】


- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を使用中の患者: リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、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 (「相互作用」の項参照)
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が報告されている。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

ダクルインザ錠 60mg は 1 錠中ダクラタスビル塩酸塩 66 mg (ダクラタスビルとして 60 mg) を含有する。  
 なお、添加剤として、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、青色 2 号アルミニウムレーキ及び黄色三酸化鉄を含有する。

#### 2. 製剤の性状

製剤	性状	識別コード	外観	垂線	厚さ	重さ
ダクルインザ錠 60mg	淡緑色の五角形のフィルムコーティング錠	BMS 215		9.1 mm	4.6 mm	315 mg

### 【効能又は効果】

セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善

善

- (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者
- (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者

### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。
- (2) ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること。(「その他の注意」、「臨床成績」の項参照)

### 【用法及び用量】

通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。

本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は 24 週間とする。

### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 投与開始時は、本剤及びアスナプレビルを同時に投与し、投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし、副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、本剤及びアスナプレビルを同時に中断すること。投与再開の可否については、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し、投与を再開する場合は、本剤及びアスナプレビルを同時に再開すること。
- (2) 本剤投与中は、血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー (投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log<sub>10</sub> を超えて増加) が発現した場合は、本剤及びアスナプレビルの投与中止を考慮すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、アスナプレビルと併用するため、アスナプレビルの添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。
- (2) 本剤及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験において、肝機能障害が報告されている。投与開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた



場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

(3)本剤は、動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が報告<sup>1)3)</sup>されており、胎児等への影響が疑われるので、妊娠する可能性のある婦人への投与に際しては、次の点に留意すること。

- 1) 本剤の投与に際しては、妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。
- 2) 患者には、本剤が胎児等に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し理解させ、本剤投与中及び投与終了後5週間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）  
なお、本剤と併用するアスナプレビルは、エチニルエストラジオール含有製剤（経口避妊薬）の血中濃度を低下させるおそれがある。
- 3) 本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに投与を中止すること。

## 2. 相互作用

本剤は、CYP3A4及びP糖蛋白（P-gp）の基質である。また、P-gp、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1、1B3及び乳糖耐性蛋白（BCRP）の阻害作用を有する。（「薬物動態」の項参照）

### (1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブチン） フェニトイン（アレピアチン） カルバマゼピン（テグレート） フェノバルビタール（フェノバル） デキサメタゾン全身投与（デカドロン） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力なCYP3A4の誘導作用により、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
アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力なCYP3A4の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル／リトナビル等		
コピシタットを含有する製剤		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン テラプレビル		
エファビレンツ	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	エファビレンツの中等度のCYP3A4の誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） ジゴキシンを併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節すること。	本剤のP-gp阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）	本剤は、OATP1B1及び1B3を介したロスバスタチンの肝臓への取り込みを阻害する。また、本剤のBCRP阻害作用により、ロスバスタチンの肝臓及び腸からの排出を阻害する。
アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇する。	本剤は、OATP1B1及び1B3を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。

## 3. 副作用

本剤及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験において、255例中158例（62.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）増加 45例（17.6%）、AST（GOT）増加 36例（14.1%）、頭痛 33例（12.9%）、発熱 30例（11.8%）等であった。（承認時）

本剤及びアスナプレビルの併用で認められた副作用は、以下のとおりである。

### (1)重大な副作用

**肝機能障害：ALT（GPT）増加 8.2%<sup>注1)</sup>、AST（GOT）増加 5.9%<sup>注1)</sup>、血中ビリルビン増加 0.8%<sup>注2)</sup>**

投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限10倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。

注1) 基準値上限5倍超

注2) 基準値上限2.5倍超

## (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。

種類	頻度	5%以上	5%未満
皮膚			発疹、そう痒症、脱毛症
血液		好酸球増加症 (8.3%)	血小板減少症、貧血
全身症状		発熱 (11.8%)	倦怠感、疲労、悪寒
精神・神経系		頭痛 (12.9%)	不眠症
消化器		下痢 (6.7%)	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐
肝臓		ALT (GPT) 増加 (17.6%)、AST (GOT) 増加 (14.1%)	血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -GTP 増加、血中 ALP 増加
循環器			高血圧
筋・骨格系			関節痛、筋骨格硬直
呼吸器		鼻咽頭炎 (5.1%)	口腔咽頭痛
その他			リパーゼ増加、血中アルブミン減少

発現頻度は、本剤及びアスナプレビルを併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。

## 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投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後5週間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。〔「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照〕〔動物実験(ラット及びウサギ)で、臨床用量におけるヒト曝露量の25倍(ラット)及び72倍(ウサギ)に相当する曝露量で、胚・胎児致死作用及び催奇形性作用が認められている。ヒト曝露量の4.6倍(ラット)及び16倍(ウサギ)に相当する曝露量では、胚・胎児への影響は認められなかった<sup>12)</sup>。また、ヒト曝露量の4.7倍に相当する曝露量で、ラット出生児の生存率の軽微な低下及び体重減少が認められている。ヒト曝露量の2.6倍に相当する曝露量では、出生児への影響は認められなかった<sup>3)</sup>。〕

(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)で、乳汁中に移行することが報告されている<sup>4)</sup>。〕

## 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及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 6. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には、バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため、透析は本剤の血中濃度減少に有効ではない。

## 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

本剤及びアスナプレビルの併用療法において、ジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。

なお、海外で実施された臨床試験において、ジェノタイプ1 (1a及び1b) のC型慢性肝炎患者のうち、過去のペグインターフェロンアルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者 (null responder) を対象として、本剤及びアスナプレビルを24週間併用投与したとき、投与終了24週後のHCV RNA陰性化の割合は36.4% (4/11例) であり、そのうちジェノタイプ1aの患者では22.2% (2/9例) であった<sup>5)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度及び薬物動態パラメータ

#### (1) 単回投与 (日本人のデータ)<sup>6)</sup>

健康成人男性に、空腹時にダクラタスビル1、10、50、100及び200 mg<sup>2)</sup>を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

表：ダクラタスビルを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1 mg (6例)	10 mg (6例)	50 mg (6例)	100 mg (6例)	200 mg (6例)
C <sub>max</sub> (ng/mL)*	18.7 (19)	206.7 (15)	1089.6 (21)	1863.7 (19)	2929.3 (24)
AUC(INF) (ng·h/mL)*	170.6 (18)	1811.0 (20)	10509. 3 (19)	20912. 0 (21)	34030. 8 (25)
CLT/F (mL/min)*	97.7 (19)	92.0 (22)	79.3 (21)	79.7 (20)	98.0 (29)
T <sub>max</sub> (h)**	1.25 (1.0, 1.5)	1.00 (0.5, 2.5)	1.25 (1.0, 4.0)	2.00 (1.0, 3.0)	1.25 (1.0, 2.5)
T-HALF (h)***	10.19 (1.06)	9.09 (0.90)	9.31 (0.79)	8.76 (0.48)	10.07 (3.67)

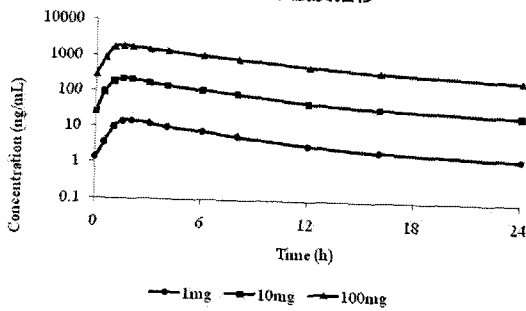
\*：幾何平均値 (変動係数)、\*\*：中央値 (最小値、最大値)、\*\*\*：平均値 (標準偏差)

CLT/F：経口クリアランス

#### (2) 反復投与 (日本人のデータ)<sup>6)</sup>

健康成人男性に、空腹時にダクラタスビル1、10及び100 mg<sup>2)</sup>を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与5日目までに定常状態に達した。AUC (TAU) の累積係数は1.36~1.55であった。

図：ダクラタスビル反復経口投与 14 日目における血漿中濃度推移



表：ダクラタスビルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1 mg (6例)		10 mg (6例)		100 mg (6例)	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
Cmax (ng/mL)*	9.8 (46)	13.2 (49)	166.2 (25)	226.0 (24)	1559.0 (15)	1853.4 (23)
AUC(TAU) (ng·h/mL)*	73.1 (39)	110.9 (34)	1138.6 (33)	1759.9 (29)	1302.6 (17)	17115.4 (30)
Cmin (ng/mL)*	0.8 (46)	1.5 (34)	12.6 (52)	23.7 (45)	167.2 (28)	245.8 (42)
Tmax (h)**	2.00 (1.5, 3.0)	1.75 (1.0, 6.0)	1.50 (1.0, 2.0)	1.25 (1.0, 2.0)	1.50 (1.0, 2.0)	1.50 (1.0, 2.0)

\*：幾何平均値 (変動係数)、\*\*：中央値 (最小値, 最大値)

### (3) 食事の影響 (外国人のデータ) 7)

健康成人を対象にダクラタスビル60 mgを高脂肪食 (951 kcal, 脂肪54.7 g) 摂取後に投与した時、空腹時に投与したときと比べてAUC及びCmaxはそれぞれ23%及び28%減少した。低脂肪食 (277 kcal, 脂肪4.46 g) 摂取後にダクラタスビル60 mgを投与したとき、ダクラタスビルの曝露量は変化しなかった。

## 2. 分布 (外国人のデータ) 8)9)

C型慢性肝炎患者におけるダクラタスビルの血漿蛋白結合率は約99%で、試験した用量範囲 (1~100 mg<sup>20</sup>) で用量に依存しなかった。健康成人にダクラタスビル100 µgを静脈投与したときの定常状態時の分布容積 (V<sub>ss</sub>) は47Lであった。

## 3. 代謝・排泄 (in vitro及び外国人のデータ) 8)9)10)11)

非臨床試験において、ダクラタスビルはCYP3Aの基質であり、主にCYP3A4で代謝されることが示されている。血漿中の代謝物は未変化体の5%未満であった。健康成人に<sup>14</sup>C標識ダクラタスビルを単回経口投与したとき、総放射能の88%が糞便中に回収され (未変化体: 53%)、6.6%が尿中に回収された (主に未変化体)。C型慢性肝炎被験者にダクラタスビルを反復経口投与したとき、消失半減期は13~15時間であった。ダクラタスビル100 µg<sup>20</sup>を静脈投与したときの全身クリアランスは4.24 L/hであった。

## 4. 肝機能障害患者 (外国人のデータ) 12)

HCVに感染していない肝機能が正常な被験者及び肝機

能障害被験者を対象に、ダクラタスビル30 mg<sup>20</sup>を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。軽度 (Child-Pugh分類 A)、中等度 (Child-Pugh分類 B) 及び重度 (Child-Pugh分類 C) の肝機能障害被験者の総ダクラタスビル (蛋白非結合形及び結合形) のAUCは、肝機能が正常な被験者に比べてそれぞれ42.7%、37.6%及び36.2%低く、同様にCmaxはそれぞれ45.5%、45.2%及び54.6%低かった。一方、肝機能障害被験者における蛋白非結合形ダクラタスビルの血漿中濃度は臨床的に重要な変化はなかった。

## 5. 腎機能障害患者 (外国人のデータ) 13)

HCVに感染していない腎機能が正常な被験者及び腎機能障害被験者を対象に、ダクラタスビル60 mgを単回経口投与したときの薬物動態を評価した。クレアチニンクリアランス (CL<sub>cr</sub>) が60、30及び15 mL/minの被験者における総ダクラタスビル (蛋白非結合形及び結合形) のAUCは腎機能が正常な被験者 (CL<sub>cr</sub>が90 mL/min) に比べてそれぞれ26.4%、59.8%及び79.6%高く、同様に蛋白非結合形ダクラタスビルのAUCはそれぞれ18.0%、39.2%及び51.2%高かった (回帰モデルによる推定値)。末期腎不全 (ESRD) で血液透析中の被験者における総ダクラタスビルのAUCは腎機能が正常な被験者に比べて26.9%高く、同様に蛋白非結合形ダクラタスビルのAUCは20.1%高かった。

## 6. C型慢性肝炎患者 (日本人のデータ、アスナブレビルとの併用投与時) 14)

C型慢性肝炎患者にダクラタスビル (60 mgを1日1回) 及びアスナブレビルの軟カプセル (100 mgを1日2回) を24週間併用投与した。ダクラタスビルは投与後速やかに吸収され、投与14日目のTmaxは2.00時間、Cmaxは1114.5 ng/mL、AUCは11848 ng·h/mLであった。

## 7. 相互作用

### (1) in vitro 試験成績

ダクラタスビルは CYP3A4 の基質であることから、CYP3A4 の中程度又は強い誘導剤を併用投与した場合、ダクラタスビルの血中濃度及び治療効果が低下する可能性がある。また、CYP3A4 の強い阻害剤 (クラリスロマイシン、エリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル等) を併用投与した場合には、ダクラタスビルの血中濃度が増加する可能性がある。ダクラタスビルは、P-gp の基質である。ダクラタスビルは P-gp、OATP1B1 (IC<sub>50</sub> 値: 2.3 µM)、OATP1B3 (IC<sub>50</sub> 値: 5.7 µM) 及び BCRP (IC<sub>50</sub> 値: 10.9 µM) の阻害作用を有することから、ダクラタスビルを併用投与した場合、P-gp、OATP1B1、OATP1B3 又は BCRP の基質である薬物の曝露量を増加させる可能性がある。ダクラタスビルは CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 又は 2D6 を阻害しなかった (IC<sub>50</sub> 値: > 40 µM)。ダクラタスビルは、OAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害作用を有する (IC<sub>50</sub> 値: 7.3~> 8 µM)。

### (2) 臨床試験成績 (外国人のデータ)

(併用薬がダクラタスビルの薬物動態に及ぼす影響)

併用薬の投与量	ダクラタスビルの投与量 <sup>(a)</sup>	例数	ダクラタスビルの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax
アスナブレビル <sup>15)</sup> 200 mg BID,	30 mg QD	26	1.20 (1.11, 1.30) <sup>a</sup>	1.07 (0.97, 1.18) <sup>a</sup>
アタザナビル <sup>16)</sup> 300 mg QD/リトナビル 100 mg QD	20 mg QD	14	0.70 (0.65, 0.75)	0.45 (0.41, 0.49)
エスシタロプラム <sup>17)</sup> 10 mg QD	60 mg QD	15	1.12 (1.01, 1.26)	1.14 (0.98, 1.32)
エファピレンツ <sup>18)</sup> 600 mg QD	120 mg QD	15	1.37 (1.21, 1.55)	1.67 (1.51, 1.84)
オメプラゾール <sup>19)</sup> 40 mg QD	60 mg 単回投与	12	0.68 (0.60, 0.78) <sup>a</sup>	0.83 (0.76, 0.92) <sup>a</sup>
ケトコナゾール <sup>20)</sup> 400 mg QD	10 mg 単回投与	14	0.84 (0.73, 0.96)	0.64 (0.54, 0.77)
シクロスポリン <sup>21)</sup> 400 mg 単回投与	60 mg QD	14	3.00 (2.62, 3.44)	1.57 (1.31, 1.88)
シメプレビル <sup>22)</sup> 150 mg QD	60 mg QD	14	1.40 (1.29, 1.53)	1.04 (0.94, 1.15)
シメプレビル <sup>22)</sup> 150 mg QD	60 mg QD	17	1.40 (1.29, 1.53)	1.04 (0.94, 1.15)
シメプレビル <sup>22)</sup> 150 mg QD	60 mg QD	17	1.96 (1.84, 2.10)	1.50 (1.39, 1.62)
タクロリムス <sup>21)</sup> 5 mg 単回投与	60 mg QD	14	1.05 (1.03, 1.07)	1.07 (1.02, 1.12)
テラプレビル <sup>23)</sup> 500 mg BID <sup>b</sup>	20 mg QD	15	2.32 (2.06, 2.62)	1.46 (1.28, 1.66)
テラプレビル <sup>23)</sup> 750 mg TID <sup>b</sup>	20 mg QD	15	2.15 (1.87, 2.48)	1.22 (1.04, 1.44)
テノホビルジソプロキシルフマル酸 <sup>24)</sup> 300 mg QD	60 mg QD	20	1.10 (1.01, 1.21)	1.06 (0.98, 1.15)
ファモチジン <sup>25)</sup> 40 mg 単回投与	60 mg 単回投与	18	0.82 (0.70, 0.96)	0.56 (0.46, 0.67)
リファンピシン <sup>26)</sup> 600 mg QD	60 mg 単回投与	14	0.21 (0.19, 0.23)	0.44 (0.40, 0.48)

QD : 1日1回投与、BID : 1日2回投与、TID : 1日3回投与

a : 投与量 60mg に補正

b : 日本人のデータ

〈ダクラタスビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響〉

併用薬の投与量	ダクラタスビルの投与量 <sup>(a)</sup>	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax
アスナブレビル <sup>15)</sup> 200 mg BID	30 mg QD	26	0.87 (0.73, 1.04) <sup>a</sup>	0.58 (0.45, 0.76) <sup>a</sup>
エスシタロプラム <sup>17)</sup> 10 mg QD	60 mg QD	15	1.05 (1.02, 1.08)	1.00 (0.92, 1.08)
経口避妊薬 <sup>27)</sup> エチニルエストラジオール	60 mg QD	20	エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール

併用薬の投与量	ダクラタスビルの投与量 <sup>(a)</sup>	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax
0.035 mg QD ノルゲスチメー ト 0.180/0.215/0. 250 mg QD			1.01 (0.95, 1.07)	1.11 (1.02, 1.20)
ノルエルゲ ストロミン 1.12 (1.06, 1.17)			1.06 (0.99, 1.14)	1.06 (0.99, 1.14)
ノルゲスト レル 1.12 (1.02, 1.23)			1.07 (0.99, 1.16)	1.07 (0.99, 1.16)
経口避妊薬 <sup>28)</sup> エチニルエ ストラジ オール 0.030 mg QD 酢酸ノルエ チステロン 1.5 mg QD	60 mg QD	36	エチニルエ ストラジ オール 0.86 (0.83, 0.89)	エチニルエ ストラジ オール 0.93 (0.86, 0.99)
アスナブレ ビル 100 mg BID		37	ノルエチ ステロン 1.02 (0.94, 1.11)	ノルエチ ステロン 0.93 (0.85, 1.01)
シクロスポ リン <sup>21)</sup> 400 mg 単回 投与	60 mg QD	14	1.03 (0.97, 1.09)	0.96 (0.91, 1.02)
ジゴキシン <sup>29)</sup> 0.125 mg QD	60 mg QD	15	1.27 (1.20, 1.34)	1.65 (1.52, 1.80)
ジゴキシン <sup>30)</sup> 0.25 mg 単回 投与	60 mg QD	16	1.29 (1.20, 1.39)	1.77 (1.50, 2.07)
アスナブレ ビル 100 mg BID				
シメプレ ビル <sup>22)</sup> 150 mg QD	60 mg QD	24	1.44 (1.32, 1.56)	1.39 (1.27, 1.52)
タクロリム ス <sup>21)</sup> 5 mg 単回投 与	60 mg QD	14	1.00 (0.87, 1.15)	1.05 (0.90, 1.23)
テラプレ ビル <sup>23)</sup> 500 mg BID <sup>b</sup>	20 mg QD	15	0.94 (0.84, 1.04)	1.01 (0.89, 1.14)
テラプレ ビル <sup>23)</sup> 750 mg TID <sup>b</sup>	20 mg QD	14	0.99 (0.95, 1.03)	1.02 (0.95, 1.09)
テノホビル ジソプロキ シルフマル 酸 <sup>24)</sup> 300 mg QD	60 mg QD	20	1.10 (1.05, 1.15)	0.95 (0.89, 1.02)
ミダゾラム <sup>31)</sup> 5 mg 単回投 与	60 mg QD	18	0.87 (0.83, 0.92)	0.95 (0.88, 1.04)
メサドン <sup>32)</sup> 40-120 mg	60 mg QD	14	1.11 (0.97, 1.26)	1.09 (1.00, 1.21)
ロスバスタ チン <sup>33)</sup> 10 mg 単回投 与	60 mg QD	22	1.58 (1.44, 1.74)	2.04 (1.83, 2.26)

QD : 1日1回投与、BID : 1日2回投与、TID : 1日3回投与

a : 投与量 600 mg に補正

b : 日本人のデータ

8. 心電図に及ぼす影響 (外国人のデータ)<sup>34)</sup>

健康成人を対象に、ダクラタスビルがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照のTQT試験で検討した。ダクラタスビル60 mg及び180 mg<sup>(b)</sup>の単回投与では、プラセ

ボで調整したQTc (Fridericia補正) に臨床的に重要な影響はなかった。また、ダクラタスビルの血漿中濃度とQTc間隔の変化との間に有意な相関はなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、ダクラタスビルとして1回60 mgを1日1回経口投与である。

### 【臨床成績】

#### 国内第3相臨床試験成績<sup>35)</sup>

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者のうち、インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法に不適格の未治療あるいは不耐容(インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容)患者、及び過去のインターフェロン製剤及びリバビリンとの併用療法で無効となった(前治療無効)患者を対象として、ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルを24週間併用投与する臨床試験を実施した。

投与終了24週後にHCV RNAが定量下限未満であった患者の割合(SVR24達成割合)は、インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者では87.4%(118/135例)、前治療無効患者では80.5%(70/87例)、合計(両患者集団を含む)では84.7%(188/222例)であった。また、代償性肝硬変のない患者では合計84.0%(168/200例)、代償性肝硬変のある患者では合計90.9%(20/22例)であった。

表：SVR24達成割合

	インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者 <sup>a</sup>	前治療無効患者	合計
全患者	87.4% (118/135)	80.5% (70/87)	84.7% (188/222)
null responder	-	81.3% (39/48)	-
partial responder	-	77.8% (28/36)	-
代償性肝硬変			
なし	87.1% (108/124)	78.9% (60/76)	84.0% (168/200)
あり	90.9% (10/11)	90.9% (10/11)	90.9% (20/22)
年齢			
65歳未満	83.6% (61/73)	78.3% (47/60)	81.2% (108/133)
65歳以上	91.9% (57/62)	85.2% (23/27)	89.9% (80/89)
NS5A耐性置換 <sup>b</sup> (投与前)			
Y93Hなし	95.3% (102/107)	85.7% (66/77)	91.3% (168/184)
Y93Hあり	47.6% (10/21)	33.3% (3/9)	43.3% (13/30)
L31M/Vなし	88.1% (111/126)	85.0% (68/80)	86.9% (179/206)
L31M/Vあり	50.0% (1/2)	16.7% (1/6)	25.0% (2/8)

a: 貧血、好中球減少症、血小板減少症、うつ病、その他の合併症又は高齢のため、インターフェロンを含む治療を受けることができない患者/インターフェロン又はリバビリンの副作用のため、12週間未満で治療を中止した患者。

b: 投与前にアミノ酸配列が得られなかった8例(インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者7例、前治療無効患者1例)を除く。ABI 3730XL DNA Analyzer(ダイレクトシークエンス法)を使用。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序<sup>36)37)38)</sup>

ダクラタスビルは、HCV NSSA複製複合体の強力かつ選択的な阻害剤である。HCV NSSAは、HCVの複製及び細胞内シグナル伝達経路の調節に関与する多機能蛋白である。

#### 2. 抗ウイルス活性<sup>38)39)</sup>

ダクラタスビルは、HCVレプリコンアッセイにおいて広範なジェノタイプに対して作用を有する。ジェノタイプ1a及び1bに対して、それぞれEC<sub>50</sub>値が0.003~0.050 nmol/L及び0.001~0.009 nmol/Lの強力な阻害作用を示した。また、ジェノタイプ2aに対して、EC<sub>50</sub>値0.034~19 nmol/Lの阻害作用を示した。

HCVレプリコンアッセイを用いた併用試験において、ダクラタスビルはアスナプレビルやインターフェロンアルファとの併用で相加又は相乗効果を示した。

#### 3. 薬剤耐性<sup>37)38)40)</sup>

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者を対象にダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルを併用投与した臨床試験において、SVR24未達成の患者では、無効時点で、概してダクラタスビルに対する耐性置換(NS5A-Y93及び/又はL31の置換)がアスナプレビルに対する耐性置換(NS3-D168の置換)とともに検出された。

HCVレプリコン細胞をダクラタスビル存在下で培養した結果、ダクラタスビルに対する耐性が生じた。遺伝子型解析の結果、NS5Aの1~100番までのアミノ酸にダクラタスビルに対して耐性表現型を示す複数の置換が認められた。ジェノタイプ1bの場合、高頻度に見られた耐性置換はL31及びY93のアミノ酸残基であり、1カ所のアミノ酸置換の場合、EC<sub>50</sub>値は野生型の30倍未満であり、2カ所のアミノ酸に置換がある場合(例えばL31V-Y93H)、EC<sub>50</sub>値は野生型の1000倍超であった。

#### 4. 交差耐性<sup>39)40)</sup>

ダクラタスビルの耐性置換を有するHCVレプリコンは、アスナプレビル、ペグインターフェロンアルファに対して十分な感受性を有していた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダクラタスビル塩酸塩 (Daclatasvir Hydrochloride)

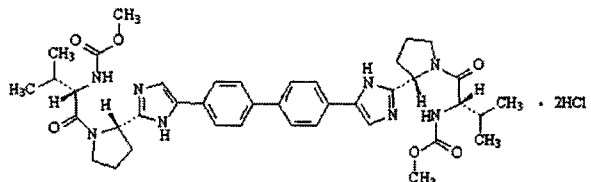
化学名：Dimethyl N,N'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-

diylbis{1H-imidazole-5,2-diyl-[(2S)-pyrrolidine-2,1-diyl]}[(1S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]) dicarbamate dihydrochloride

分子式：C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> · 2HCl

分子量：811.80

構造式：



性状：ダクラタスビル塩酸塩は白色～黄色の粉末である。水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタ

ノール (99.5) にやや溶けにくい。

### 【包装】

ダクラインザ錠60mg：14錠（14錠×1）PTP

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 主要文献

- 1) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 2) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 3) 社内資料：ラットを用いた出生前及び出生後の並びに母体の機能に関する試験
- 4) 社内資料：授乳ラットを用いた組織分布試験
- 5) Lok AS et al. N Engl J Med 2012; 366: 216-24.
- 6) 社内資料：単回及び反復投与試験
- 7) 社内資料：食事の影響を検討した試験
- 8) 社内資料：C型慢性肝炎患者を対象に薬物動態及び抗ウイルス効果を検討した試験
- 9) 社内資料：製剤のバイオアベイラビリティ試験
- 10) 社内資料：薬物動態及び代謝についての非臨床試験
- 11) 社内資料：マスバランス試験
- 12) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験
- 13) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験
- 14) 社内資料：C型慢性肝炎患者を対象としたダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルの併用試験
- 15) 社内資料：ダクラタスビル及びアスナプレビルの併用試験
- 16) 社内資料：アタザナビル及びリトナビルとの薬物相互作用試験
- 17) 社内資料：エシタロプラムとの薬物相互作用試験
- 18) 社内資料：エファビレンツとの薬物相互作用試験
- 19) 社内資料：オメプラゾールとの薬物相互作用試験
- 20) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 21) 社内資料：シクロスポリン及びタクロリムスとの薬物相互作用試験
- 22) 社内資料：シメプレビルとの薬物相互作用試験
- 23) 社内資料：テラプレビルとの薬物相互作用試験
- 24) 社内資料：テノホビルとの薬物相互作用試験
- 25) 社内資料：バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンによる影響を検討した試験
- 26) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験
- 27) 社内資料：ノルゲスチメートを含む経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 28) 社内資料：ノルエチステロンを含む経口避妊薬、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法との薬物相互作用試験
- 29) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
- 30) 社内資料：ジゴキシン、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法との薬物相互作用試験
- 31) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験
- 32) 社内資料：メサドンの薬物相互作用試験
- 33) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験
- 34) 社内資料：QTc 間隔に関する試験
- 35) Kumada H et al. Hepatology 2014; 59(6):2083-2091.
- 36) Macdonald A. J Gen Virol. 2004; 85:2485-2502.
- 37) 社内資料：作用機序に関する試験
- 38) Gao M et al. Nature 2010; 465(7291) : 96-100.

- 39) 社内資料：In vitro における効力試験
- 40) Fridell RA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(9):3641-3650.

#### 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。

ブリistol・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部  
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1  
(TEL) 0120-093-507

◎登録商標



製造販売元



ブリistol・マイヤーズ株式会社  
東京都新宿区西新宿6-5-1

(新聞発表用)

1	販 売 名	スンベプラカプセル 100mg
2	一 般 名	アスナプレビル
3	申 請 者 名	ブリistol・マイヤーズ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 カプセル中アスナプレビル 100 mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアスナプレビルとして1回 100 mg を1日2回経口投与する。 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は24週間とする。
6	効 能 ・ 効 果	セログループ1 (ジェノタイプ1) のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) インターフェロンを含む治療法に不適合の未治療あるいは不耐容の患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者
7	備 考	本剤は、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付する。

2014年X月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号  
87625

貯 法: 遮光・室温保存  
使用期限: 外箱等に表示

(案)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

劇薬、処方せん医薬品  
注意 - 医師等の処方せ  
んにより使用すること

抗ウイルス剤 / HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

**スンベプラ<sup>®</sup>カプセル 100mg**

Sunvepra<sup>®</sup> Capsules  
(アスナプレビルカプセル)

**【警告】**

本剤は、アスナプレビルカプセル 100mg 含有。処方箋・処方せ  
んにより使用すること。本剤は、アスナプレビルカプセル 100mg  
含有。処方箋・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)】**


- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 中等度以上 (Child-Pugh 分類 B 又は C) の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者 [本剤の血中濃度が上昇する。] (「薬物動態」の項参照)
- (3) 次の薬剤を使用中の患者: アゾール系抗真菌剤、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル塩酸塩、コビシスタットを含有する製剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、モダフィニル、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ボセンタン水和物、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、シクロスポリン、フレカイニド、プロパフェノン (「相互作用」の項参照)

**【組成・性状】**

**1. 組成**

スンベプラカプセル 100mg は 1 カプセル中アスナプレビル 100 mg を含有する。  
なお、添加剤として、中鎖脂肪酸トリグリセリド、カプリル酸カプリン酸モノグリセリド、ポリソルベート 80 及びジブチルヒドロキシルエーテル、また、カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン及び酸化チタンを含有する。

**2. 製剤の性状**

製剤	色・剤形	内容物	形状	サイズ	重さ	識別コード*
スンベプラカプセル 100mg	白色～微黄色軟カプセル	澄明な液		長径: 14.9 mm 短径: 9.3 mm	781 mg	BMS 711

**【効能又は効果】**

セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者
- (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者

**<効能又は効果に関連する使用上の注意>**

- (1) 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。
- (2) ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること。(「その他の注意」、「臨床成績」の項参照)。なお、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患者に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、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すること。

**【用法及び用量】**

通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。

本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。

**<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

- (1) 投与開始時は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に投与し、投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし、副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に中断すること。投与再開の可否については、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し、投与を再開する場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に再開すること。
- (2) 本剤投与中は、血中 HCV RNA 量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー (投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log<sub>10</sub> を超えて増加) が発現した場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩の投与中止を考慮



すること。

**【使用上の注意】**

**1. 重要な基本的注意**

- (1)本剤は、ダクラタスビル塩酸塩と併用するため、ダクラタスビル塩酸塩の添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。
- (2)本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、肝機能障害が報告されている。投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻りに検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

**2. 相互作用**

本剤は、CYP3A、P糖蛋白（P-gp）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1及び2B1の基質である。また、CYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1及びP-gpに対する阻害作用及びCYP3A4の誘導作用を有する。（「薬物動態」の項参照）

**(1)併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール (イトリゾール)等	本剤の血中濃度が上昇する。 〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤の強力又は中程度のCYP3Aの阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
クラリスロマイシン (クラリス) エリスロマイシン (エリスロシン)	肝臓に関連した有害事象が出現し、また重症化するおそれがある。	
ジルチアゼム（ヘルベッサ） ベラパミル塩酸塩 (ワソラン)		
コピシスタットを含む製剤（スタリビルド）		
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア)等	本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A、OATP1B1及び2B1の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブチン）	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤の強力な又は中程度のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
抗てんかん剤 フェニトイン(アレピアチン) カルバマゼピン(テグレート) フェノバルビタール(フェノバル)		
デキサメタゾン全身		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与（デカドロン） モダフィニル（モディオダール） 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ(ストックリン) エトラビルン(インテレンス)等		
ボセンタン水和物 (トラクリア)		
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		
シクロスポリン（サンディミュン）	本剤の肝臓への取り込みが減少し、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	シクロスポリンは、OATP1B1を阻害する。
フレカイニド（タンボコール） プロパフェノン（プロノン）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤（治療域が狭いCYP2D6の基質）の代謝が阻害される。

**(2)併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩	デキストロメトर्फアンの血中濃度が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕 本剤とデキストロメトर्फアンを併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じてデキストロメトर्फアンの減量を考慮すること。	本剤のCYP2D6の阻害作用により、デキストロメトर्फアンの代謝が阻害される。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕 ジゴキシンを併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節すること。	本剤のP-gpの阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加及び/又は排泄が阻害される。
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下するので、注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤の弱いCYP3A4の誘導作用により、ミダゾラムの代謝が促進される。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 ロスバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するので、注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤は、OATP1B1及び1B3を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込み

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チンフルバスタチン シンバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン		を阻害する。
エチニルエストラジオール含有製剤 エチニルエストラジオール-ノルゲステメート（国内未承認）等	エチニルエストラジオール及びノルエルゲステメート〔ノルゲステメート（国内未承認）の活性代謝物〕の血中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱いCYP3A4の誘導作用により、エチニルエストラジオールの代謝が促進される。ノルゲステメートとの相互作用の機序は不明である。

### 3. 副作用

本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、255例中158例（62.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）増加 45例（17.6%）、AST（GOT）増加 36例（14.1%）、頭痛 33例（12.9%）、発熱 30例（11.8%）等であった。（承認時）  
本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用で認められた副作用は、以下のとおりである。

#### (1) 重大な副作用

肝機能障害：ALT（GPT）増加 8.2%<sup>注1)</sup>、AST（GOT）増加 5.9%<sup>注1)</sup>、血中ビリルビン増加 0.8%<sup>注2)</sup>  
投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限10倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。

注1) 基準値上限5倍超

注2) 基準値上限2.5倍超

#### (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。

種類	5%以上	5%未満
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症
血液	好酸球増加症（8.3%）	血小板減少症、貧血
全身症状	発熱（11.8%）	倦怠感、疲労、悪寒
精神・神経系	頭痛（12.9%）	不眠症
消化器	下痢（6.7%）	悪心、食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐
肝臓	ALT（GPT）増加（17.6%）、AST（GOT）増加	血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、血中ALP増加

頻度	5%以上	5%未満
種類	(14.1%)	
循環器		高血圧
筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直
呼吸器	鼻咽頭炎（5.1%）	口腔咽頭痛
その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少

発現頻度は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。

### 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ダクラタスビル塩酸塩の動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が認められている。〕  
本剤の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）では、ヒト曝露量の193倍に相当する曝露量でラット出生児の生存率低下、体重及び摂餌量の減少が認められている。ヒト曝露量の76倍に相当する曝露量では、ラット出生児への影響は認められなかった<sup>1)</sup>。  
(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）で、乳汁中に移行することが報告されている<sup>2)</sup>。〕

### 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及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

### 6. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には、バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため、透析は本剤の血中濃度減少に有効ではない。

### 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

本剤及びダクラタスビル塩酸塩の併用療法において、ジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。  
なお、海外で実施された臨床試験において、ジェノタイプ1（1a及び1b）のC型慢性肝炎患者のうち、過去のペグインターフェロンアルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者（null responder）を対象として、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を24週間併用投与したとき、投与終了24週後のHCV RNA陰性化の割合は36.4%（4/11例）であり、そのうちジェノタイプ1aの患者では22.2%（2/9例）であった<sup>3)</sup>。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度及び薬物動態パラメータ

(1) 単回投与 (日本人のデータ) <sup>4)</sup>

健康成人男性に、空腹時にアスナプレビル懸濁液 200、400、600、900及び1200 mg<sup>20)</sup>を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

表：アスナプレビルを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

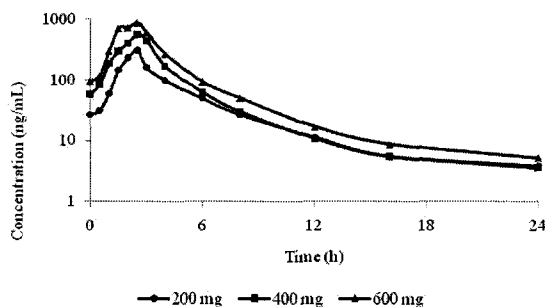
薬物動態パラメータ	200 mg (6例)	400 mg (6例)	600 mg (6例)	900 mg (6例)	1200 mg (6例)
Cmax (ng/mL)*	68.3 (81)	811.5 (47)	448.3 (153)	703.6 (110)	727.7 (147)
AUC(INF) (ng·h/mL)*	570.6 (67)	2492.3 (43)	1870.7 (102)	2793.5 (89)	2726.0 (137)
CLT/F(L/h)*	350.5 (67)	160.5 (78)	320.7 (58)	322.2 (90)	440.2 (147)
Tmax (h)**	4.00 (4.0-6.0)	3.50 (3.0-4.0)	4.00 (2.5-4.0)	4.00 (3.0-6.0)	2.75 (1.5-4.0)
T-HALF (h)***	19.64 (8.01)	15.43 (2.19)	17.13 (3.00)	21.16 (11.57)	15.68 (7.75)

\*: 幾何平均値 (変動係数)、\*\*: 中央値 (最小値, 最大値)、\*\*\*: 平均値 (標準偏差)  
CLT/F: 経口クリアランス

(2) 反復投与 (日本人のデータ) <sup>4)</sup>

健康成人男性に、空腹時にアスナプレビルの硬カプセル 200、400及び600 mg<sup>20)</sup>を1日2回14日間反復経口投与したとき、投与5日目までに定常状態に達した。AUC (TAU) の累積係数は1.79~2.38であった。

図：アスナプレビル反復経口投与14日目における血漿中濃度推移



表：アスナプレビルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	200 mg (6例)		400 mg (6例)		600 mg (6例)	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
Cmax (ng/mL)*	123.0 (34)	310.2 (65)	139.2 (69)	624.9 (63)	277.3 (46)	889.0 (62)
AUC(TAU) (ng·h/mL)*	450.1 (24)	804.1 (34)	569.3 (60)	1357.0 (52)	1028.4 (41)	2229.6 (54)
Cmin (ng/mL)*	12.0 (39)	10.1 (47)	12.0 (46)	9.4 (56)	19.4 (30)	14.9 (49)
Tmax (h)**	2.50 (2.5, 3.0)	2.50 (2.0, 4.0)	2.75 (2.0, 4.0)	2.25 (1.5, 3.0)	3.00 (2.5, 4.0)	2.50 (1.5, 3.0)

\*: 幾何平均値 (変動係数)、\*\*: 中央値 (最小値, 最大値)

(3) 食事の影響 (外国人のデータ) <sup>5)</sup>

健康成人を対象にアスナプレビルの軟カプセル100 mgを高脂肪食 (951 kcal, 脂肪54.7 g) 摂取後に投与

したとき、空腹時に投与した場合に比べて吸収速度が上昇したが、アスナプレビルのバイオアベイラビリティに与える臨床的に重大な影響はなく、AUC及びCmaxはそれぞれ20%及び34%上昇した。アスナプレビルのTmaxは空腹時投与では約2.5時間であったのに対し、食事摂取後投与では約1.5時間であった。

(4) 製剤間のバイオアベイラビリティ (外国人のデータ) <sup>6)</sup>

錠剤 (200 mg食後投与) に対する軟カプセル (200 mg空腹時投与) のバイオアベイラビリティを評価した。AUC及びCmaxの幾何平均値比 (カプセル/錠剤) はそれぞれ2.227及び4.087で、カプセルのバイオアベイラビリティは高かった。

2. 分布 (外国人のデータ) <sup>7)</sup>

C型慢性肝炎患者におけるアスナプレビルの血漿蛋白結合率は99%以上で、試験した用量範囲 (200 mg~600 mg<sup>20)</sup>を1日2回) で用量に依存しなかった。健康成人に<sup>14</sup>C標識アスナプレビル100 µgを静脈投与したときの定常状態分布容積 (Vss) の推定値は194 Lであった。

3. 代謝・排泄 (in vitro及び外国人のデータ) <sup>8)9)</sup>

非臨床試験において、アスナプレビルは主にCYP3Aを介して酸化代謝されること、またOATP1B1及び2B1の基質であることが示された。

健康成人に<sup>14</sup>C標識アスナプレビルを単回経口投与したとき、総放射能の84%が糞便中に回収され (主に代謝物、未変化体: 7.5%)、1%未満が尿中に回収された (主に代謝物)。血漿中に循環している放射能のうち、大部分が未変化体として存在し、代謝物はわずかであった (アスナプレビル反復投与後の未変化体及び代謝物の総曝露量の10%未満)。

4. 肝機能障害患者 (外国人のデータ) <sup>10)</sup>

HCVに感染していない肝機能が正常な被験者及び肝機能障害被験者を対象として、アスナプレビルの硬カプセル 200 mgを1日2回7日間反復投与したときのアスナプレビルの薬物動態を評価した。軽度 (Child-Pugh分類 A) の肝機能障害被験者ではアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響は小さかった。アスナプレビルの定常状態におけるAUC及びCmaxは、肝機能が正常な障害被験者に比べて中等度 (Child-Pugh分類 B) の肝機能障害被験者ではそれぞれ9.8倍及び5.0倍、重度 (Child-Pugh分類 C) の肝機能障害被験者ではそれぞれ32.1倍及び22.9倍に著しく上昇した。

5. 腎機能障害患者 (外国人のデータ) <sup>11)</sup>

HCVに感染していない腎機能が正常な被験者及び末期腎不全 (ESRD) で血液透析中の被験者にアスナプレビルの軟カプセル100 mgを1日2回7日間反復投与した。アスナプレビルのAUCは腎機能が正常な被験者に比べてESRD被験者の方が10.1%低くCmaxは28.6%高かった。

6. C型慢性肝炎患者 (日本人のデータ、ダクラタスビル塩酸塩との併用投与時) <sup>12)</sup>

C型慢性肝炎患者にアスナプレビルの軟カプセル (100 mgを1日2回) 及びダクラタスビル (60 mgを1日1回) を24週間併用投与した。アスナプレビルは投与後速やかに

吸収され、投与14日目のTmaxは1.99時間、Cmaxは647.2 ng/mL、AUCは2155 ng・h/mLであった。

## 7. 相互作用

### (1) *in vitro* 試験成績

アスナプレビルは CYP3A の基質であることから、CYP3A の中程度又は強い誘導剤を併用投与した場合、アスナプレビルの血中濃度が低下し、また、CYP3A の中程度又は強い阻害剤を投与した場合には、アスナプレビルの血中濃度が増加する可能性がある。アスナプレビルは、P-gp の基質である。OATP1B1 及び 2B1 はアスナプレビルの肝臓への取込みに関与することから、OATP の強い阻害剤を併用投与した場合、アスナプレビルの肝臓への取り込みの減少に伴って血中濃度が増加し、また、薬効標的臓器である肝臓における治療効果が低下する可能性がある。アスナプレビルは CYP2D6 の中程度の阻害作用 (IC<sub>50</sub> 値: 5.7 μM)、OATP1B1、1B3 及び 2B1 (IC<sub>50</sub> 値: 0.3 ~ 3.0 μM) 並びに P-gp (IC<sub>50</sub> 値: 50.6 μM) の弱い阻害作用及び CYP3A の弱い誘導作用を有する。アスナプレビルは、CYP1A2、2C9 及び 2C19 を阻害しなかった (IC<sub>50</sub> 値: > 40 μM)。アスナプレビルは、OAT1、OAT3 及び OCT1 の弱い阻害作用を有する (IC<sub>50</sub> 値: 11.8 ~ 77.6 μM)。

### (2) 臨床試験成績 (外国人のデータ)

#### 〈併用薬がアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響〉

併用薬の投与量	アスナプレビルの投与量 <sup>(a)</sup>	例数	アスナプレビルの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax
ダクラタスビル <sup>(13)</sup> 30 mg QD	200 mg BID <sup>a</sup>	26	0.87 (0.73, 1.04) <sup>b</sup>	0.58 (0.45, 0.76) <sup>b</sup>
エシタロプロラム <sup>(14)</sup> 10 mg QD	100 mg BID	16	0.92 (0.76, 1.12)	0.87 (0.65, 1.18)
ケトコナゾール <sup>(15)</sup> 200 mg BID	200 mg BID <sup>c</sup>	19	9.65 (8.64, 10.77)	6.92 (5.92, 8.09)
セルトラリン <sup>(14)</sup> 50 mg QD	100 mg BID	18	0.88 (0.70, 1.11)	0.94 (0.70, 1.28)
リトナビル <sup>(16)</sup> 100 mg 単回投与	10 mg 単回投与 (空腹時) <sup>d</sup>	6	4.81 (4.01, 5.77)	5.22 (2.83, 9.61)
リファンピシン <sup>(17)</sup> 600 mg 単回投与	200 mg 単回投与 (空腹時) <sup>c</sup>	20	14.81 (11.22, 19.53)	21.11 (14.27, 31.24)
リファンピシン <sup>(17)</sup> 600 mg QD	600 mg BID <sup>c</sup>	20	0.79 (0.56, 1.09)	0.95 (0.60, 1.50)

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与

a: 硬カプセル

b: 投与量 600 mg に補正

c: 錠剤

d: 懸濁液

#### 〈アスナプレビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響〉

併用薬の投与量	アスナプレビルの投与量 <sup>(a)</sup>	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	Cmax

			AUC	Cmax
ダクラタスビル <sup>(13)</sup> 30 mg QD	200 mg BID <sup>a</sup>	26	1.20 (1.11, 1.30) <sup>b</sup>	1.07 (0.97, 1.18) <sup>b</sup>
エシタロプロラム <sup>(14)</sup> 10 mg QD	100 mg BID	16	0.95 (0.91, 0.98)	0.97 (0.92, 1.02)
オメプラゾール <sup>(18)</sup> 40 mg 単回投与	200 mg BID <sup>c</sup>	18	0.80 <sup>d</sup> (0.69, 0.94)	0.96 (0.79, 1.16)
カフェイン <sup>(18)</sup> 200 mg 単回投与	200 mg BID <sup>c</sup>	19	0.96 (0.89, 1.04)	0.95 (0.91, 1.00)
経口避妊薬 <sup>(19)</sup> エチニルエストロジオール 0.035 mg QD ノルゲステメート 0.180/0.215/0.250 mg QD	600 mg BID <sup>c</sup>	17	エチニルエストロジオール 0.72 (0.67, 0.78) ノルエルゲストロミン 0.66 (0.62, 0.70)	エチニルエストロジオール 0.75 (0.67, 0.85) ノルエルゲストロミン 0.71 (0.65, 0.77)
経口避妊薬 <sup>(20)</sup> エチニルエストロジオール 0.030 mg QD 酢酸ノルエチステロン 1.5 mg QD	100 mg BID	36	エチニルエストロジオール 0.86 (0.83, 0.89)	エチニルエストロジオール 0.93 (0.86, 0.99)
ダクラタスビル 60 mg QD		37	ノルエチステロン 1.02 (0.94, 1.11)	ノルエチステロン 0.93 (0.85, 1.01)
ジゴキシン <sup>(21)</sup> 0.5 mg 単回投与	200 mg BID <sup>c</sup>	16	1.30 (1.21, 1.40)	1.09 (0.97, 1.22)
ジゴキシン <sup>(22)</sup> 0.25 mg 単回投与	100 mg BID	16	1.29 (1.20, 1.39)	1.77 (1.50, 2.07)
セルトラリン <sup>(14)</sup> 50 mg QD	100 mg BID	18	0.79 (0.67, 0.94)	0.81 (0.67, 0.97)
デキストロメトर्फアン <sup>(18)</sup> 30 mg 単回投与	200 mg BID <sup>c</sup>	17	3.94 <sup>e</sup> (3.09, 5.03)	2.72 (2.10, 3.53)
ミダゾラム <sup>(19)(23)</sup> 5 mg 単回投与	600 mg BID <sup>a</sup> 200 mg BID <sup>c</sup>	18 19	0.56 (0.50, 0.64) 0.71 (0.67, 0.75)	0.66 (0.57, 0.77) 0.79 (0.73, 0.87)
メサドン <sup>(24)</sup> 40-120mg	100 mg BID	15	0.94 (0.84, 1.05)	1.00 (0.89, 1.12)
ロサルタン <sup>(18)</sup> 25mg 単回投与	200 mg BID <sup>c</sup>	18	0.89 (0.81, 0.98)	1.63 (1.35, 1.97)
ロスバスタチン <sup>(25)</sup> 10 mg 単回投与	200 mg BID <sup>c</sup>	20	1.41 (1.26, 1.57)	1.95 (1.47, 2.58)

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与

a: 硬カプセル

b: 投与量 600 mg に補正

c: 錠剤

d: 15例

e: 16例

## 8. 心電図に及ぼす影響 (外国人のデータ)<sup>(26)</sup>

健康成人を対象に、アスナプレビルがQTc間隔に及ぼす

影響をプラセボ及び陽性対照のTQT試験で検討した。アスナプレビル<sup>®</sup>の軟カプセル300 mg<sup>28)</sup>の1日2回投与では、プラセボで調整したQTc (Fridericiaの補正)に統計学的に有意な変化はなかった。また、アスナプレビルの血漿中濃度とQTc変化との間に有意な相関はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、アスナプレビルとして1回100 mgを1日2回経口投与である。

## 【臨床成績】

### 国内第3相臨床試験成績<sup>27)</sup>

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者のうち、インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法に不適格の未治療あるいは不耐容(インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容)患者、及び過去のインターフェロン製剤及びリバビリンとの併用療法で無効となった(前治療無効)患者を対象として、アスナプレビル及びダクラタスビル塩酸塩を24週間併用投与する臨床試験を実施した。

投与終了24週後にHCV RNAが定量下限未満であった患者の割合(SVR24達成割合)は、インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者では87.4%(118/135例)、前治療無効患者では80.5%(70/87例)、合計(両患者集団を含む)では84.7%(188/222例)であった。また、代償性肝硬変のない患者では合計84.0%(168/200例)、代償性肝硬変のある患者では合計90.9%(20/22例)であった。

表：SVR24達成割合

	インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者 <sup>a</sup>	前治療無効患者	合計
全患者	87.4% (118/135)	80.5% (70/87)	84.7% (188/222)
null responder	-	81.3% (39/48)	-
partial responder	-	77.8% (28/36)	-
代償性肝硬変			
なし	87.1% (108/124)	78.9% (60/76)	84.0% (168/200)
あり	90.9% (10/11)	90.9% (10/11)	90.9% (20/22)
年齢			
65歳未満	83.6% (61/73)	78.3% (47/60)	81.2% (108/133)
65歳以上	91.9% (57/62)	85.2% (23/27)	89.9% (80/89)
NS5A耐性置換 <sup>b</sup> (投与前)			
Y93Hなし	95.3% (102/107)	85.7% (66/77)	91.3% (168/184)
Y93Hあり	47.6% (10/21)	33.3% (3/9)	43.3% (13/30)
L31M/Vなし	88.1% (111/126)	85.0% (68/80)	86.9% (179/206)
L31M/Vあり	50.0% (1/2)	16.7% (1/6)	25.0% (2/8)

a: 貧血、好中球減少症、血小板減少症、うつ病、その他の合併症又は高齢のため、インターフェロンを含む治療を受けることができない患者/インターフェロン又はリバビリンの副作用のため、12週間未満で治療を中止した患者。

b: 投与前にアミノ酸配列が得られなかった8例(インターフェロン

を含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者7例、前治療無効患者1例)を除く。ABI 3730XL DNA Analyzer (ダイレクトシーケンス法)を使用。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>28) 29)</sup>

アスナプレビルは、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤である。NS3/4Aプロテアーゼは、ウイルス複製に必要な成熟したウイルス蛋白産生のためのHCVポリ蛋白プロセスに関与する。

### 2. 抗ウイルス活性<sup>28) 29) 30) 31)</sup>

生化学的試験において、アスナプレビルはHCVジェノタイプ1(1a及び1b)のNS3/4Aプロテアーゼに対して強力な阻害作用を示し(IC<sub>50</sub>値: 1a 0.7~1.8 nmol/L, 1b 0.3 nmol/L)、ジェノタイプ2(2a及び2b)に対する阻害作用は弱かった(IC<sub>50</sub>値: 2a 15 nmol/L, 2b 78 nmol/L)。HCVレプリコンアッセイにおいて、アスナプレビルはジェノタイプ1a、1b及び2aのレプリコンに対してそれぞれEC<sub>50</sub>値 4 nmol/L、1.2 nmol/L、及び230 nmol/Lの阻害作用を示した。

また、HCVレプリコンアッセイを用いた併用試験において、アスナプレビルは、ダクラタスビル、インターフェロンアルファ又はリバビリンとの併用で、相加又は相乗効果を示した。

### 3. 薬剤耐性<sup>28)</sup>

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者を対象にアスナプレビル及びダクラタスビル塩酸塩を併用投与した臨床試験において、SVR24未達成の患者では、無効時点で、概してアスナプレビルに対する耐性置換(NS3-D168の置換)がダクラタスビルに対する耐性置換(NS5A-Y93及び又はL31の置換)とともに検出された。HCVレプリコン細胞をアスナプレビル存在下で培養した結果、アスナプレビルに対する耐性が生じた。耐性化したジェノタイプ1bレプリコンのNS3プロテアーゼドメインの遺伝子を解析した結果、活性部位のアミノ酸残基に変異が認められ、NS3プロテアーゼのD168のA、G、H、V又はYへの置換が耐性の原因であることが確認された。これらの置換を有するジェノタイプ1bの組換えレプリコンに対するEC<sub>50</sub>値は野生型の16~280倍であった。

### 4. 交差耐性<sup>28) 32)</sup>

アスナプレビルの耐性置換を有するHCVレプリコンは、NS5A阻害剤のような異なる作用機序を有する直接作用型抗ウイルス剤に対して十分な感受性を有していた。テラプレビル投与によりHCV RNAが陰性化しなかったC型慢性肝炎患者において検出されたV36及びT54のNS3におけるアミノ酸置換は、アスナプレビルの抗HCV活性に軽微な影響しか及ぼさなかったが、R155K、V36M+R155K及びA156T/Vでは、アスナプレビルの抗HCV活性が1/55~1/6に低下した。また、シメプレビルの主要な耐性置換はNS3のF43、Q80、R155、A156及びD168で認められ、これらの置換に対するアスナプレビルのEC<sub>50</sub>値は、シメプレビルのEC<sub>50</sub>値の約1/26~1/2であった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

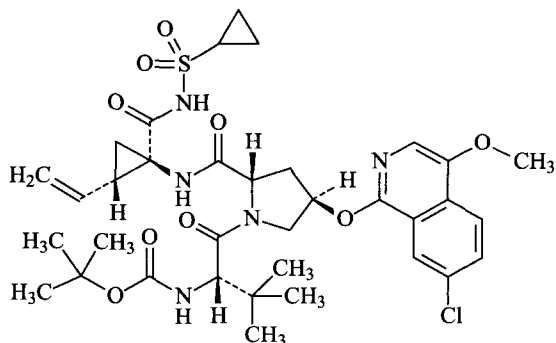
一般名：アスナプレビル (Asunaprevir)

化学名：1,1-Dimethylethyl {(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-  
({7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl}oxy)-2-  
({(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-  
ethenylcyclopropyl}carbamoyl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-  
dimethyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

分子式：C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S

分子量：748.29

構造式：



性状：アスナプレビルは白色～微黄白色の粉末である。  
アセトニトリル又はジメチルスルホキシドに極めて  
溶解やすく、エタノール（99.5）にやや溶けにく  
く、水にほとんど溶けない。

#### 【包装】

スنبペラカプセル100mg：28カプセル（14カプセル×2）  
PTP

#### 【主要文献及び文献請求先】

##### 主要文献

- 1) 社内資料：ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 2) 社内資料：授乳ラットを用いた組織分布試験
- 3) Lok AS et al. N Engl J Med 2012;366:216-24.
- 4) 社内資料：単回及び反復投与試験
- 5) 社内資料：食事の影響を検討した試験
- 6) 社内資料：社内資料：バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験
- 7) 社内資料：C型慢性肝炎患者を対象に薬物動態及び抗ウイルス効果を検討した試験
- 8) 社内資料：薬物動態及び代謝についての非臨床試験
- 9) 社内資料：マスバランス試験
- 10) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験
- 11) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験
- 12) 社内資料：ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第 3 相臨床試験
- 13) 社内資料：アスナプレビル及びダクラタスビル塩酸塩の併用試験
- 14) 社内資料：エシタロプラム及びセルトラリンとの薬物相互作用試験
- 15) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 16) 社内資料：リトナビルとの薬物相互作用試験
- 17) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験
- 18) 社内資料：カクテル基質を用いた薬物相互作用試験
- 19) 社内資料：ノルゲスチメートを含む経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 20) 社内資料：ノルエチステロンを含む経口避妊薬、ダク

ラタスビル及びアスナプレビル併用療法との薬物相互作用試験

- 21) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験
- 22) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法との薬物相互作用試験
- 23) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験
- 24) 社内資料：メサドンの薬物相互作用試験
- 25) 社内資料：ロスバスタチンの薬物相互作用試験
- 26) 社内資料：QTc 間隔に関する試験
- 27) Kumada H et al. Hepatology 2014;59(6):2083-2091.
- 28) 社内資料：作用機序に関する試験
- 29) McPhee F et al. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(10):5387-5396.
- 30) 社内資料：In vitro における効力検討試験
- 31) 社内資料：In vitro におけるリバビリンとの併用試験
- 32) 社内資料：臨床発現耐性に対する in vitro 抗ウイルス活性試験

#### 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。

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部  
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1  
(TEL) 0120-093-507

登録商標

製造販売元



ブリストル・マイヤーズ株式会社  
東京都新宿区西新宿6-5-1

様式3

(新聞発表用)

1	販 売 名	献血グロベニン-I 静注用 500mg、同静注用 2500mg、同静注用 5000mg
2	一 般 名	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
3	申 請 者 名	日本製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 瓶中に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG を 500mg、2,500mg 又は 5,000mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤 500mg あたり、添付の溶解液（日本薬局方注射用水）10mL で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。</p> <p>◇無又は低ガンマグロブリン血症： 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg（4～12mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <p>◇重症感染症における抗生物質との併用： 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg（2～3mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>◇特発性血小板減少性紫斑病： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200～400mg（4～8mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> <p>◇川崎病の急性期： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000mg（40mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。</p> <p>◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> <p>◇天疱瘡： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> <p>◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>◇無又は低ガンマグロブリン血症</p> <p>◇重症感染症における抗生物質との併用</p> <p>◇特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）</p> <p>◇川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）</p> <p>◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善</p> <p>◇天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）</p> <p>◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）</p>
7	備 考	<p>本剤は静注用人免疫グロブリン製剤である。</p> <p>本剤は今回追加の適応につき希少疾病用医薬品の指定を受けている。</p>

\*\* 2014年 7月改訂 (第24版)  
\* 2011年 4月改訂

貯 法: 30℃以下に凍結を避けて保存すること  
有効期間: 検定合格日から2年  
(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

**案**

血漿分画製剤 (静注用免疫グロブリン製剤)

特定生物由来製品 献血グロベニン-I 静注用 500mg  
処方せん医薬品<sup>※1)</sup>

特定生物由来製品 献血グロベニン-I 静注用 2500mg  
処方せん医薬品<sup>※1)</sup>

特定生物由来製品 献血グロベニン-I 静注用 5000mg  
処方せん医薬品<sup>※1)</sup>

生物学的製剤基準 乾燥ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

kenketu glovenin-I for I. V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg

注1) 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  
876343

	献血グロベニン-I 静注用500mg	献血グロベニン-I 静注用2500mg	献血グロベニン-I 静注用5000mg
承認番号	22100AMX01034	22100AMX01036	22100AMX01037
薬価取裁	2009年9月		
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月
効能追加	2014年7月		
再評価結果	2001年8月		
再審査結果	2010年10月		

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・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)】**

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

**【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- (4) 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
- (5) スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日 (プレドニゾン換算) 以上を2日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

**【組成・性状】**

本剤は、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に下記の成分を含有する。

成分	500mg 製剤	2,500mg 製剤	5,000mg 製剤	
有効成分	500mg	2,500mg	5,000mg	
添加物	D-マンニトール	150mg	750mg	1,500mg
	グリシン	45mg	225mg	450mg
	塩化ナトリウム	90mg	450mg	900mg
添付溶解液: 日本薬局方注射用水	10mL	50mL	100mL	

本剤の主成分であるポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にはほとんど沈殿を認めない。
pH	6.4~7.2
浸透圧比	1.3~1.7 (生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】**

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症
- ◇重症感染症における抗生物質との併用
- ◇特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
- ◇川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
- ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多果性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善
- ◇天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)
- \*\*◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症 (ステロイド剤の効果不十分な場合)

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

- (1) 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3) 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日 (プレドニゾン換算) 以上を3~7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

**【用法・用量】**

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg 製剤は10mL、2,500mg 製剤は50mL、5,000mg 製剤は100mL)で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。[溶解方法は末尾を参照してください。]

**◇無又は低ガンマグロブリン血症:**

通常、1回免疫グロブリンGとして200~600mg (4~12mL)/kg 体重を3~4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

**◇重症感染症における抗生物質との併用:**

通常、成人に対しては、1回免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg (50~100mL)を、小児に対しては、1回免疫グロブリンGとして100~150mg (2~3mL)/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

**◇特発性血小板減少性紫斑病:**

通常、1日に免疫グロブリンGとして200~400mg (4~8mL)/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状が改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

**◇川崎病の急性期:**

通常、1日に免疫グロブリンGとして200mg (4mL)/kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg (40mL)/kg 体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

**◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多果性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善:**

通常、1日に免疫グロブリンGとして400mg (8mL)/kg 体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

**◇天疱瘡:**

通常、1日に免疫グロブリンGとして400mg (8mL)/kg 体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

\*\*◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症:

通常、1日に免疫グロブリンGとして400mg (8mL)/kg 体重を5日間連日点滴静注する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- (1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)
- (2) 投与速度<sup>1)</sup>: ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。



- 1) 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。[末尾の「体重別投与速度表」参照]
- 2) 川崎病の患者に対し2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合は、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。
- 3) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1カ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1カ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- 4) 天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- 5) 無又は低ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

### 【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) 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。]
- (2) 腎障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。]
- (3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者[虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者[血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
- (5) 溶血性・失血性貧血の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
- (6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]
- (7) 心機能の低下している患者[大量投与により、心不全を発症または悪化させるおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

##### 【患者への説明】

本剤の投与にあたっては、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、ヒト血液を原料としていること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献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV及びHCV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。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
- 1) 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イツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投

与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(用法・用量に関連する使用上の注意)を参照)

- (3) 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと(本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。
- (7) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
- (8) 本剤による天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

#### 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	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。なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、天疱瘡、ステーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上)延期すること。	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。
麻疹ワクチン おたふくぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等		

#### 4. 副作用

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症<sup>※、2)</sup>：  
39例中7例(17.9%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は8.9%(18回/203回)であった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、嘔気等であった。(承認時)
- ※【通常、成人に対しては、1回免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回免疫グロブリンGとして100~150mg(2~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。】に従って投与された際の副作用発現状況である。
- ◇重症感染症における抗生物質との併用<sup>2,3)</sup>：  
398例中5例(1.3%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は0.5%(5回/958回)であった。また、副作用の種類はアナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹等であった。(承認時)
- ◇特発性血小板減少性紫斑病(ITP)<sup>4)</sup>：  
156例中21例(13.5%)に副作用が認められたが、いずれも一過性で重篤なものは認められなかった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、頭痛、発疹、蕁麻疹等であった。なお、6例が妊娠症例であったが、いずれの症例においても副作用は認められず、それら妊婦から出生した新生児にも異常所見は認められなかった。(効能効果追加時)
- ◇川崎病<sup>5,6)</sup>：  
160例中9例(5.6%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は1.2%(9回/758回)であった。また、副作用の種類は悪寒、チアノーゼ、発熱、熱性痙攣、プレシヨック、意識もろろ、顔色不良、頻脈、呼吸困難であったが、いずれも初回投与時に出現し、一過性であった。(効能効果追加時)

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は6.62% (48例 / 725例)で、そのうちショック0.14% (1例1件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等) 2.07% (15例21件)であり、重篤な副作用の発現率は1.93% (14例30件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は92例/1,000kg (129例202件)で、そのうちショック51例/1,000kg (72例72件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等) 59例/1,000kg (83例85件)であった。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパシーを含む)<sup>7)</sup>: 延べ99例中24例(24.2%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水疱、GOT・GPT上昇等の軽度なものであったが、1例において一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞が認められた。(効能効果追加時)

◇天疱瘡:

41例中13例(31.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、γ-GTP上昇、血小板数減少等であったが、1例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。(効能効果追加時)

\*\*◇スティーブス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症:

7例中6例(85.7%)に副作用が認められ、その種類は貧血、肝機能異常、腎機能障害、C-反応性蛋白増加及び脳性ナトリウム利尿薬プロチド増加であった。(効能効果追加時)

### (1) 重大な副作用

- \*\*1) ショック、アナフィラキシー (0.1～5%未満): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等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) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 無菌性髄膜炎 (頻度不明): 大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等)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。
- 4) 急性腎不全 (頻度不明): 急性腎不全があらわれることがあるので、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。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。
- 5) 血小板減少 (頻度不明): 血小板減少を起こすことがあるので、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。
- 6) 肺水腫 (頻度不明): 肺水腫があらわれることがあるので、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。
- 7) 血栓塞栓症 (頻度不明): 大量投与例で、血液粘度の上昇等により、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。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)および「高齢者への投与」(2)の項参照〕
- 8) 心不全 (頻度不明): 主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

### (2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、蕁麻疹、痒痒感、水疱、汗疱	顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹	
精神神経系 <sup>注2)</sup>	痙攣、振戦	めまい、しびれ感	意識障害
循環器 <sup>注2)</sup>	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
**血液	好酸球増多、好中球減少、白血球減少	溶血性貧血	
**その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛、倦怠感	静脈炎	関節痛、筋肉痛、背部痛、CK(CPK)上昇、はてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

注2)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。

### 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

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

### 9. 適用上の注意

#### (1) 調製時:

- 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。
- 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。

#### (2) 投与時:

不溶物の認められるものは使用しないこと。

### 【薬物動態】

- 健康成人に本剤を投与した場合の血中半減期は平均17.7日であった。<sup>8)</sup>
- 無ガンマグロブリン血症の患者(1歳6カ月～18歳)に本剤を投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった。<sup>2)</sup>

### 【臨床成績】

#### 1. 無又は低ガンマグロブリン血症<sup>9)</sup>:

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350～600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトランスフェリンが500mg/dL以上となった患者の感染発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトランスフェリンが151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある。

#### 2. 重症感染症における抗生物質との併用<sup>10)</sup>:

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682症例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおい

ても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5% (163例/265例)、対照群47.3% (113例/239例)であった。

### 3. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) <sup>4)</sup>:

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であって、本剤を単独投与した症例は109例(急性ITP:42例、慢性ITP:67例)であり、その成績の概要は下記の通りであった。なお、本剤は原則として400mg/kg/日、5日間連日投与された。

- (1) 本剤単独投与による急性ITPに対する有効率は81.0% (34例/42例)、慢性ITPに対する有効率は61.2% (41例/67例)であった。
- (2) 本剤単独投与による血小板数増加効果(投与前と投与後最高血小板数との差)が5万/mm<sup>3</sup>以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例(85.7%)、慢性ITPでは67例中43例(64.2%)であった。
- (3) 本剤投与後4週間に以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上を示した症例は、急性ITPでは31例中27例(87.1%)、慢性ITPでは54例中30例(55.6%)であり、そのうち4週間以上持続した症例は、急性ITPでは31例中20例(64.5%)、慢性ITPでは54例中5例(9.3%)であった。
- (4) 血小板数は、急性及び慢性ITPともに投与開始後5日目に最高値に達した症例が最も多かった。

### 4. 川崎病:

(1) 本剤が200mg/kg/日、5日間連日投与された91症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後7日以内に投与開始された。<sup>5,6)</sup>

- 1) 本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった86例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期14.0% (拡大:11例、瘤:1例)、1カ月後7.0% (拡大:5例、瘤:1例)、2~3カ月後3.5% (拡大:2例、瘤:1例)であり、1年後まで観察のできた66例における冠動脈病変の発生頻度は3.0% (拡大:1例、瘤:1例)であった。
- 2) 本剤投与開始前に冠動脈病変(拡大)が認められた5例の冠動脈病変の推移は、1例が急性期に瘤を形成したが、1年後には拡大へと退縮した。残る4例中3例は急性期から2カ月後にかけて正常化し、1例のみ1年後まで拡大が持続した。

正 常: 2歳未満では冠動脈内径が2mm未満 2歳以上では冠動脈内径が2.5mm未満
拡 大: 冠動脈内径が3.9mm以下
冠動脈瘤: 冠動脈内径が4mm以上

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

(2) 信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例(95.8%)であった。<sup>11)</sup>

### 5. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む) <sup>7)</sup>:

本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0% (13例/20例)であった。

### 6. 天疱瘡:

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日15例中4例及び本剤400mg/kg/日15例中2例であった。

### \*\* 7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症:

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上(プレドニゾン換算)を2日間以上継続したにもかかわらず、効果不十分で追加治療が必要なスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者に対し、本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された7例における治験薬投与開始後7日目の有効率は85.7% (6例/7例)であった。

### 【薬効薬理】

1. 本剤は、各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた。<sup>12)</sup>  
また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。
2. 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した。<sup>13)</sup>
3. 本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した。<sup>13)</sup>
4. 本剤は、マウス好中球に対して貪食能促進作用を示した。<sup>14)</sup>
5. 本剤は、健康人から得た好中球に対して貪食能促進作用を示した。<sup>15)</sup>
6. 本剤は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した。<sup>16)</sup>

### 【取扱い上の注意】

記録の保存: 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品の名称(販売名)、製造番号、投与日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

### 【承認条件】

#### 1. 川崎病

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

#### 2. 天疱瘡

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

### 【包 装】

献血グロブリン-I 静注用500mg	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 溶解液(日本薬局方注射用水)	500mg 含有 1瓶 10mL 1瓶添付
献血グロブリン-I 静注用2500mg	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 溶解液(日本薬局方注射用水)	2,500mg 含有 1瓶 50mL 1瓶添付
献血グロブリン-I 静注用5000mg	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 溶解液(日本薬局方注射用水)	5,000mg 含有 1瓶 100mL 1瓶添付

### 【主要文献】

- 1) USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624, 1998.
- 2) 堀 誠: 診療と新薬, 20: 2653, 1983.
- 3) 真下啓明: 感染症学雑誌, 57: 724, 1983.
- 4) 安永幸二郎, 他: 内科宝函, 31: 415, 1984.
- 5) 岡崎富男, 他: 小児科診療, 51: 1094, 1988.
- 6) 岡崎富男, 他: 小児科診療, 54: 1412, 1991.
- 7) 久堀 保, 他: 脳と神経, 51: 127, 1999.
- 8) 柴田泰生, 他: 診療と新薬, 19: 464, 1982.
- 9) Liese J. G., et al.: Am. J. Dis. Child., 146: 335, 1992.
- 10) 正岡 徹, 他: 日本化学療法学会雑誌, 48: 199, 2000.
- 11) Sato N., et al.: Pediatr. Int., 41: 1, 1999.
- 12) 岡 右之: 基礎と臨床, 17: 2849, 1983.
- 13) 西 武, 他: 医薬品研究, 14: 904, 1983.
- 14) 西 武, 他: 医薬品研究, 14: 913, 1983.
- 15) 西 武, 他: 医薬品研究, 14: 922, 1983.
- 16) 川崎 一, 他: 応用薬理, 31: 1175, 1986.

### \*\*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

#### ◇文献請求・副作用等

日本製薬株式会社 医薬情報グループ  
〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号  
TEL 03-3864-8413 FAX 03-3864-8836  
[受付時間 9:00 ~ 17:30 /土日祝日・弊社休業日を除く]

#### ◇その他のお問い合わせ

日本製薬株式会社 医薬学術グループ  
〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号  
TEL 03-3864-8414 FAX 03-3864-8410  
[受付時間 9:00 ~ 17:30 /土日祝日・弊社休業日を除く]

<参考>体重別投与速度表

初日の投与開始から1時間は0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.03 mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重 (kg)						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から1時間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投与速度*	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162
		滴数/分	6	12	18	24	30	42	54

\*最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分〔小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合〕

下段：滴数/分〔普通点滴セット(20滴/mL)を用いた場合〕

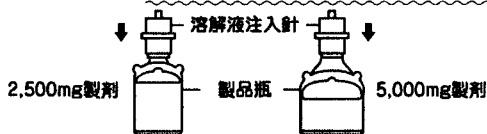
<溶解方法>

献血グロベニン - I 静注用 500mg

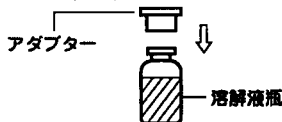
1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
3. 製品瓶に注射針を突き刺して、溶解液の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
4. 製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

献血グロベニン - I 静注用 2500mg 及び 献血グロベニン - I 静注用 5000mg

1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
3. 溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

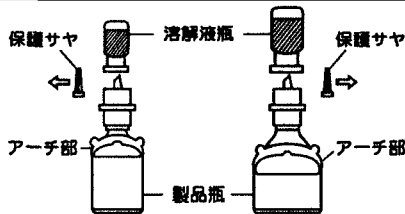


4. 溶解液瓶にアダプターを取り付ける。

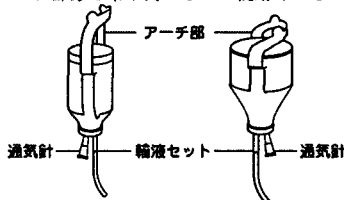


5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



6. 溶解液注入針を溶解液瓶(空瓶)と共に抜去し、製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。
7. ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注 意

1. 輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針(瓶針)及び通気針を溶解液注入針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこることがあるので別の場所に刺すこと。
2. 点滴輸注する場合、吊りさげた後に通気針を刺してご使用ください。
3. 溶解液注入針を刺したままで長時間放置しないこと。
4. 溶解液注入針はディスポーザブルですので、再使用しないこと。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元 **日本製薬株式会社**  
東京都千代田区東神田一丁目9番8号  
販売 **武田薬品工業株式会社**  
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	オブジーボ点滴静注20 mg, オブジーボ点滴静注100 mg
2	一 般 名	ニボルマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	オブジーボ点滴静注 20 mg (1 バイアル 2 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 20 mg 含有) オブジーボ点滴静注 100 mg (1 バイアル 10 mL 中にニボルマブ (遺伝子組換え) を 100 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として, 1回2 mg/kg (体重) を3週間間隔で点滴静注する.
6	効 能 ・ 効 果	根治切除不能な悪性黒色腫
7	備 考	取扱い区分: 1-(1): 新有効成分含有医薬品 添付文書 (案) は, 別紙として添付. 本剤は, ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体である.

—抗悪性腫瘍剤—  
ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号87〇〇〇

生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

**オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注 20mg**  
**オプジーボ<sup>®</sup> 点滴静注 100mg**  
**《OPDIVO<sup>®</sup>》**

	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg
承認番号	〇〇〇〇〇〇〇	〇〇〇〇〇〇〇
薬価収載	20〇年〇月	
販売開始	20〇年〇月	
国際誕生	20〇年〇月	

貯法：遮光、冷所(2~8℃)保存 ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤  
使用期限：外箱に表示：20mg(12ヵ月)、100mg(15ヵ月)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)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本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。(「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	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg	
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) <sup>注1)</sup>		
含量/容量 <sup>注2)</sup> (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg
pH調節剤 2成分	適量	適量	
剤形	注射剤(バイアル)		
pH	5.5~6.5		
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)		
性状	無色~微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子を認めることがある。		

注1)：本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2)：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mLである。

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回2mg/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) 注射液の調製法及び点滴時間(「適用上の注意」の項参照)
  - 1) 本剤の投与時には1回投与量として2mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
  - 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
  - 3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用すること。
- (2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【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) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
  - (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。(「警告」、「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) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。(「重大な副作用」の項参照)

- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
- (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

### 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
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

### 4. 副作用

国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象35例中、30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症11例（31.4%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白斑6例（17.1%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離サイロキシン減少6例（17.1%）、甲状腺機能低下症5例（14.3%）、疲労5例（14.3%）、AST（GOT）増加5例（14.3%）、血中Al-P増加5例（14.3%）、血中CK（CPK）増加5例（14.3%）、血中LDH増加5例（14.3%）、CRP増加5例（14.3%）、リンパ球数減少5例（14.3%）、下痢4例（11.4%）、ALT（GPT）増加4例（11.4%）、γ-GTP増加4例（11.4%）、好酸球数増加4例（11.4%）、サーファクタントプロテイン増加4例（11.4%）及び皮膚色素減少4例（11.4%）であった。（承認時）

#### (1) 重大な副作用

##### 1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患（2.9%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

##### 2) 肝機能障害、肝炎

AST（GOT）増加（14.3%）、ALT（GPT）増加（11.4%）、γ-GTP増加（11.4%）、Al-P増加（14.3%）等を伴う肝機能障害（5.7%）、肝炎（頻度不明\*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

##### 3) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（14.3%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

##### 4) Infusion reaction

発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含むInfusion reaction（頻度不明\*）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、投与を中止するなど、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。

#### (2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症、白血球減少症	好中球減少症	貧血
心臓障害		徐脈	心室性期外収縮
内分泌障害			下垂体炎
眼障害		ブドウ膜炎、視力低下	
胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、悪心、口内炎	腹痛、嘔吐、大腸炎
全身障害	疲労	倦怠感、末梢性浮腫、疼痛、発熱、口渇	
感染症及び寄生虫		蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、歯周炎	
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病	脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙攣、四肢痛	関節痛、関節硬直、関節炎
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー	浮動性めまい
腎及び尿路障害			腎不全、尿管間質性腎炎、蛋白尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		しゃっくり、喉頭痛、口腔咽頭痛	咳嗽、呼吸困難、後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	白斑、そう痒症、皮膚色素減少	脱毛症、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、発疹、斑状丘疹状皮疹、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬	紅斑、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹
臨床検査	血中CK（CPK）増加、血中LDH増加、CRP増加、好酸球数増加、サーファクタントプロテイン増加	血中アルブミン減少、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少、補体成分C3増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘマトクリット減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、単球数増加、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数増加、血中リン増加、補体成分C4増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、補体因子増加、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中CK（CPK）減少	血中尿素増加、総蛋白減少、体重減少、単球数減少、好酸球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加

※：頻度不明は国内第Ⅰ相試験及び海外での報告による。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に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) 本剤の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投与しないことを原則とするが、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にのみ投与すること。また、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。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約23倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は



認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。]

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。]

## 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

### (1) 調製時

- バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 本剤は日局生理食塩液に希釈し、総液量は60mLを目安とする。
- 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- 希釈後の最終濃度 0.35mg/mL 未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
- 他剤との混注はしないこと。

### (2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

### (3) 投与时

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

## 9. その他の注意

- 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- サルに本剤 50mg/kg を週 1 回、4 週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

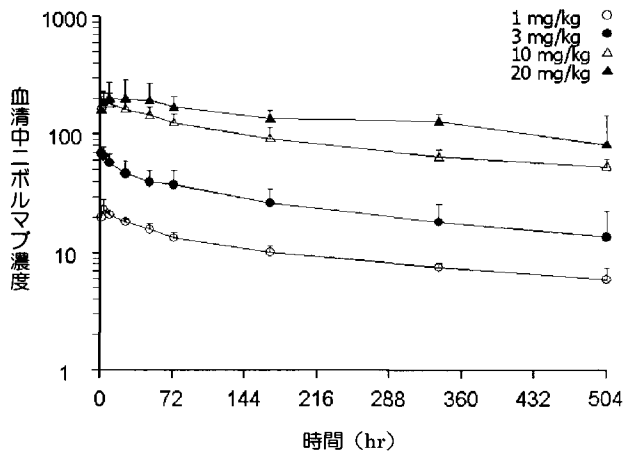
## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤 1~20mg/kg を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス (CL) は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積 (Vss) は体重あたりの血漿量 (約 50mL/kg) に近い値を示した。<sup>1)</sup>

(平均値±標準偏差、1mg/kg : n=3、3mg/kg : n=5、10mg/kg : n=6、20mg/kg : n=3)  
( $\mu\text{g/mL}$ )

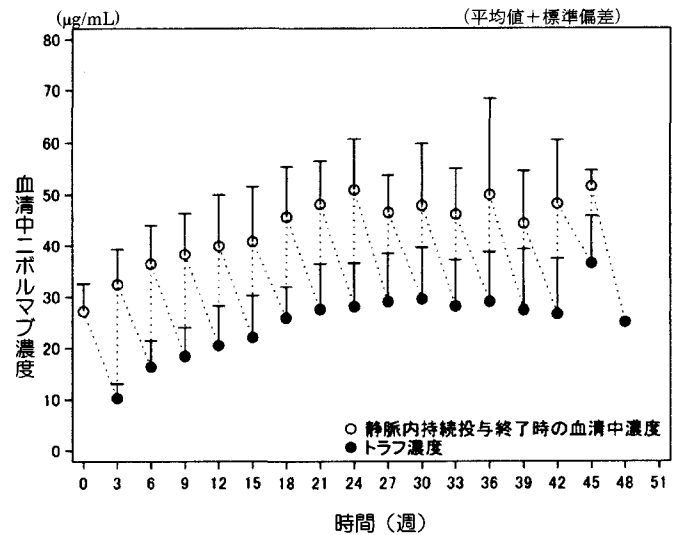


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
T <sub>max</sub> (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC <sub>0-504</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	4950 ±580	12300 ±4500	43900 ±7200	67400 ±15500
T <sub>1/2</sub> (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ±0.020	0.210 ±0.152	0.126 ±0.027	0.206 ±0.143
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均±標準偏差、T<sub>max</sub> : 中央値 (範囲)

#### (2) 反復投与

日本人悪性黒色腫瘍患者に本剤 2mg/kg を 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトランプ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトランプ濃度は投与 18 週以降概ね一定に推移し、投与 18 週目には定常状態に達した。<sup>2)</sup>



## 【臨床成績】

### 悪性黒色腫瘍患者を対象とした国内第 II 相試験 (ONO-4538-02 試験)<sup>2)</sup>

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能な III 期/IV 期又は再発の悪性黒色腫瘍患者 35 例を対象に、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) は 22.9% (90%信頼区間: 13.4~36.2%) であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

## 【薬効薬理】

### 作用機序

ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性を増強し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。<sup>3)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

Nivolumab（Genetical Recombination）

分子量：約 145,000

本質：ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、重鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 440 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

### 【承認条件】

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

### 【包装】

オブジーボ点滴静注 20mg 2mL：1 バイアル

オブジーボ点滴静注 100mg 10mL：1 バイアル

### 【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：国内第 I 相試験成績（社内資料）
- 2) 小野薬品工業：国内第 II 相試験成績（社内資料）
- 3) 小野薬品工業：*in vitro* 抗腫瘍効果（社内資料）

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号  
電話 0120-626-190

【製造販売】



**小野薬品工業株式会社**

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

®: オブジーボ/OPDIVO は Bristol-Myers Squibb の登録商標です。

## 生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

### 1 制度の概要

薬事法（昭和35年法律第145号）第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条第1項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

### 2 改正の概要

今般、「髄膜炎菌（血清型A、C、Y及びW-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」を効能・効果とする「4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）」、「血液凝固第Ⅷ因子又は血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制」を効能・効果とする「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子」及び「百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防」を効能・効果とする「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン」の品質確保の観点から、当該ワクチン製剤及び血液製剤に係る基準を生物学的製剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

### 3 改正の内容

医薬品各条の部に4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子及び沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチンの基準を追加する改正を行うもの。  
具体的な改正の内容は、別紙のとおり。

## 4 髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

## 1 本質及び性状

本剤は、髄膜炎菌莢膜血清型A、C、Y及びW—135からそれぞれ抽出した精製莢膜血清型多糖体をジフテリアトキソイドと共有結合させ、これらを混合した澄明又はわずかに混濁した液剤である。

## 2 製法

## 2. 1 原材料

## 2. 1. 1 製造用株

髄膜炎菌莢膜血清型A、C、Y及びW—135のそれぞれの株並びにジフテリア菌株を用いる。

## 2. 1. 2 培地

髄膜炎菌及びジフテリア菌の培養に用いる培地には、馬肉、人体に由来する材料、ヒト血液型物質を含む可能性のあるものその他人体に高度のアレルギーを起こすおそれのあるものを使用してはならない。

## 2. 2 原液

## 2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体

## 2. 2. 1. 1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの髄膜炎菌の株を適当な培地を使用して培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

## 2. 2. 1. 2 不活化

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、一定時間攪拌することによって行う。

## 2. 2. 1. 3 精製

遠心分離及びろ過により不活化した菌体を除く。限外ろ過その他適当な方法により菌体残渣、核酸及びたん白質を除去し、精製多糖体とする。

## 2. 2. 1. 4 多糖体解重合及び誘導化

適当な解重合剤を用いて精製多糖体を解重合化した後、適当な誘導化剤とアジピン酸ジヒドラジドを加えて、髄膜炎菌由来誘導化多糖体とする。髄膜炎菌由来誘導化多糖体について、3. 1の試験を行う。

## 2. 2. 2 ジフテリアトキソイド

## 2. 2. 2. 1 菌の培養

ジフテリア菌株を適当な培地を用いて培養する。培養終了後、適当な方法によりジフテリア菌の同定を行う。適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

## 2. 2. 2. 2 トキソイド化及び精製

トキソイド化には、ホルマリンを用いる。トキソイド化の後に精製し、精製ジフテリアトキソイドとする。精製ジフテリアトキソイドについて、3. 2の試験を行う。

## 2. 2. 3 髄膜炎菌多糖体—ジフテリアトキソイド結合体

各莢膜血清型の髄膜炎菌由来誘導化多糖体に、精製ジフテリアトキソイドを濃縮して得た液及び1—エチル—3—〔3—(ジメチルアミノ)プロピル〕カルボジイミド(EDAC)を加えて、各莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体—ジフテリアトキソイド結合体とし、これを精製し、原液とする。原液について、3. 3の試験を行う。

## 2. 3 最終バルク

1 mL中に各莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体—ジフテリアトキソイド結合体が、多糖体として8  $\mu$ gずつ含まれるように、各莢膜血清型の原液を0.85%塩化ナトリウム溶液で希釈混合し、さらにリン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液を加えて、最終バルクとする。

## 3 試験

### 3. 1 髄膜炎菌由来誘導化多糖体の試験

検体にクロラミンT溶液及びピリジン・バルビツール酸溶液を加えて呈色反応を行い、シアン化物の量を求めるとき、10  $\mu$ g/mL以下でなければならない。

### 3. 2 精製ジフテリアトキソイドの試験

#### 3. 2. 1 無毒化試験

検体を100Lf/mLに希釈し、体重300~400 gのモルモット4匹以上に、1匹当たり5 mLを皮下に注射して30日間以上観察する。この間、いずれの動物も毒素による中毒死、浮腫、壊死、副腎及び肺の炎症並びに剖検による胸膜滲出液の増加によって確認される中毒症状を示してはならない。

#### 3. 2. 2 純度試験

ネスラー法によりたん白窒素含量を測定し、フロキュレーション試験によりトキソイド含量を測定するとき、たん白窒素1 mgにつきトキソイド1500Lf以上を含まなければならない。

#### 3. 2. 3 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

### 3. 3 原液の試験

各莢膜血清型の原液について、次の試験を行う。

#### 3. 3. 1 総多糖体含量試験

##### 3. 3. 1. 1 莢膜血清型A

適量の原液(莢膜血清型A)及びリン酸標準溶液を無機化处理し、適当な方法で呈色した液につき、波長750nmにおける吸光度を測定し、原液中のリン含量を求める。このリン含量より多糖体含量を計算して求めるとき、100.0~2200.0  $\mu$ g/mLでなければならない。

##### 3. 3. 1. 2 莢膜血清型C、Y及びW—135

適量の原液(莢膜血清型C、Y及びW—135)及びN—アセチルノイラミン酸標準溶液を適当な方法で呈色した液につき、波長580nmにおける吸光度を測定し、原液中のシアル酸含量を求める。このシアル酸含量より多糖体含量を計算して求めるとき、いずれの莢膜血清型も100.0~1150.0  $\mu$ g/mLでなければならない。

### 3. 3. 2 O—アセチル含量試験

適量の原液に水を加えて試料溶液とする。アルカリ条件下において、試料溶液に塩化ヒドロキシルアンモニウム及び塩化鉄を加えて波長540nmにおける吸光度を測定するとき、莢膜血清型A、C、Y及びW—135の原液に含まれるO—アセチル含量は、3. 3. 1で求めた多糖体1mgにつき、それぞれ1.5 $\mu$ mol、1.5 $\mu$ mol、0.3 $\mu$ mol及び0.3 $\mu$ mol以上でなければならない。

### 3. 3. 3 遊離多糖体試験

適量の原液に硫酸アンモニウムを加えて試料溶液とする。試料溶液の適量につき疎水性相互作用クロマトグラフィーで分離し、溶出分画中の遊離多糖体含量を3. 3. 1の試験法により求めるとき、総多糖体に対する遊離多糖体の割合は、15%以下でなければならない。

### 3. 3. 4 多糖体／たん白質比試験

ローリー溶液及び希フォリン—シオカルト溶液を加えて試験を行い、波長750nmにおける吸光度を測定し、各莢膜血清型の原液中のたん白質含量を求める。莢膜血清型A、C、Y及びW—135の原液に含まれるたん白質含量に対する、3. 3. 1で得られた多糖体の含量の比率は、それぞれ0.20~0.60、0.10~0.50、0.20~0.60及び0.20~0.60でなければならない。

### 3. 3. 5 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法により試験を行い、各莢膜血清型の原液に含まれる遊離タンパク質含量を求めるとき、3. 3. 4で求めたたん白質含量に対する割合は、10%以下でなければならない。

### 3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

適量の原液に塩化ナトリウム溶液を加えて試料溶液とする。2—ケトグルタル酸ニトリウム及び $\beta$ —ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド—2'—リン酸四ナトリウム（還元型）を含む溶液を加えて波長340nmにおける吸光度を測定する。これにL—グルタミン酸デヒドロゲナーゼ溶液を加え、波長340nmにおける吸光度を測定する。L—グルタミン酸デヒドロゲナーゼ溶液添加前後の吸光度の変化量より各莢膜血清型の原液に含まれる硫酸アンモニウム量を求めるとき、300 $\mu$ g/mL以下でなければならない。

### 3. 3. 7 分子サイズ試験

適量の原液に移動相を加えて試料溶液とし、サイズ排除クロマトグラフィーにより試験を行うとき、各莢膜血清型の原液のK<sub>d</sub>値は0.8以下でなければならない。

### 3. 3. 8 エンドトキシン試験

日本薬局方一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、3. 3. 1で求めた多糖体1 $\mu$ gにつき0.75EU以下でなければならない。

### 3. 3. 9 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

### 3. 3. 10 血清学的同定試験

各莢膜血清型多糖体及びジフテリアトキソイドに特異性を示す抗体を用いてELISA

A法を行い、検体中の髄膜炎菌（莢膜血清型A、C、Y及びW—135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体を同定する。

### 3. 4 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

#### 3. 4. 1 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、6.3~7.3でなければならない。

#### 3. 4. 2 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、24EU/mL以下でなければならない。

#### 3. 4. 3 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

#### 3. 4. 4 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

#### 3. 4. 5 たん白質含量

ローリー法を準用してたん白質含量を求めるとき、64~200 $\mu$ g/mLでなければならない。

#### 3. 4. 6 多糖体含量試験

トリフルオロ酢酸で加水分解した後、陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて、検体中の各莢膜血清型多糖体含量を求めるとき、いずれも5.4~11.8 $\mu$ g/mLでなければならない。

#### 3. 4. 7 表示確認試験

ELISA法により、各莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体—ジフテリアトキソイド結合体の確認を行う。

### 4 貯法及び有効期間

貯法は、2~8 $^{\circ}$ Cとする。

有効期間は、承認された期間とする。

## 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン

### 1 本質及び性状

本剤は、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド並びに不活化したⅠ型、Ⅱ型及びⅢ型のポリオウイルス（以下この条において「不活化ポリオウイルス」という。）を含む液にアルミニウム塩を加えて、不溶性とした液剤である。振り混ぜるとき均等に白濁する。

### 2 製法

#### 2. 1 原材料

沈降精製百日せきワクチン 2. 1、ジフテリアトキソイド 2. 1、破傷風トキソイド 2. 1 及び不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 2. 1 をそれぞれ準用する。

#### 2. 2 原液

沈降精製百日せきワクチン 2. 2、ジフテリアトキソイド 2. 2、破傷風トキソイド 2. 2 及び不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 2. 2 をそれぞれ準用する。

#### 2. 3 最終バルク

百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及び不活化ポリオウイルスに必要なに応じてアルミニウム塩を加え、緩衝性の生理食塩液等で希釈し、最終バルクを作る。適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。

### 3 試験

#### 3. 1 百日せき菌の防御抗原を含む原液、ジフテリアトキソイド原液及び破傷風トキソイド原液の試験

沈降精製百日せきワクチン 3. 1、ジフテリアトキソイド 3. 1 及び破傷風トキソイド 3. 1 をそれぞれ準用する。

#### 3. 2 不活化ポリオウイルスの試験

##### 3. 2. 1 培養細胞の試験

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 1 を準用する。

##### 3. 2. 2 ウイルス浮遊液の試験

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 2 を準用する。

##### 3. 2. 3 単価バルクの試験

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 3 を準用する。

##### 3. 2. 4 混合バルクの試験

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 4 を準用する。

#### 3. 3 小分製品の試験

##### 3. 3. 1 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

##### 3. 3. 2 アルミニウム含量試験

一般試験法のアルミニウム定量法を準用して試験するとき、1 mL中0.3mg以下でなければ



ばならない。

3. 3. 3 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

3. 3. 4 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 3. 5 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 3. 6 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、4.0EU/mL以下でなければならない。

3. 3. 7 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 9を準用する。

3. 3. 8 ジフテリア毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 9を準用する。

3. 3. 9 破傷風毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10を準用する。

3. 3. 10 力価試験

3. 3. 10. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 1を準用する。

3. 3. 10. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 2を準用する。

3. 3. 10. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 3を準用する。

3. 3. 10. 4 不活化ポリオウイルスのD抗原含量試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料とし、不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）3. 6. 5を準用する。

3. 3. 11 表示確認試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 12及び不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）3. 6. 6を準用する。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

## 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子

### 1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿中の血液凝固第Ⅹ因子及び活性化したヒト血漿中の血液凝固第Ⅶ因子を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色又は淡黄色で澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

### 2 製法

#### 2. 1 原血漿

生物由来原料基準第1通則4並びに第2血液製剤総則2血漿分画製剤総則(6)及び(7)を準用する。

#### 2. 2 原画分

血液凝固第Ⅹ因子を変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、血液凝固第Ⅹ因子を含む画分を集めてこれを血液凝固第Ⅹ因子原画分とする。

血液凝固第Ⅶ因子を変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、血液凝固第Ⅶ因子を含む画分を集める。血液凝固第Ⅶ因子は活性化処理を行い、これを活性化血液凝固第Ⅶ因子原画分とする。

#### 2. 3 最終バルク及び小分

血液凝固第Ⅹ因子原画分と活性化血液凝固第Ⅶ因子原画分に、適当な安定剤、等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り、分注、凍結乾燥する。

### 3 小分製品の試験

#### 3. 1 含湿度試験

一般試験法の含湿度測定法を準用して試験するとき、2.0%以下でなければならない。

#### 3. 2 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、5.4~5.9でなければならない。

#### 3. 3 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

#### 3. 4 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

#### 3. 5 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、1.0EU/mL以下でなければならない。

#### 3. 6 力価試験

##### 3. 6. 1 活性化血液凝固第Ⅶ因子の力価試験

検体及び活性化人血液凝固第Ⅶ因子国際標準品又は参照品をヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量の血液凝固第Ⅶ因子欠乏ヒト血漿を正確に加え、36.5~37.5℃で一定時間正確に加温した後、一定量のトロンボプラスチン液を正確に加え、凝固時間を測定する。検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を

求める。以上は用手法の場合の操作方法であり、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。試験の成績から検体 1 mL 中の活性化血液凝固第 VII 因子活性を求めるとき、20000~40000 国際単位でなければならない。

### 3. 6. 2 血液凝固第 X 因子の力価試験

検体及び人血液凝固第 X 因子国際標準品又は参照品をヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量の血液凝固第 X 因子欠乏ヒト血漿、活性化部分トロンボプラスチン液を順次正確に加え、36.5~37.5°C で一定時間正確に加温した後、一定量の塩化カルシウム液を正確に加え、凝固時間を測定する。検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める。以上は用手法の場合の操作方法であり、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。試験の成績から検体 1 mL 中の血液凝固第 X 因子活性を求めるとき、800~1200 国際単位でなければならない。

### 3. 7 F VII a / F X 含量試験

活性化血液凝固第 VII 因子参照品、血液凝固第 X 因子参照品、アルブミン溶液及びアンチトロンビン III 溶液の混合溶液を希釈し、標準希釈液とする。標準希釈液及び検体をブチル基結合シリカゲルを充填したカラムを用いて液体クロマトグラフ法で試験するとき、標準希釈液及び検体のピーク面積から求める検体の活性化血液凝固第 VII 因子及び血液凝固第 X 因子の含量は、それぞれ 0.5~0.7 mg/mL 及び 5~7 mg/mL でなければならない、かつ、その比は、1 : 8.5~1 : 11.5 でなければならない。

## 4 貯法及び有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

## 5 その他

### 5. 1 表示事項

溶解後 1 mL 中の活性化血液凝固第 VII 因子の含量

溶解後 1 mL 中の血液凝固第 X 因子の含量

### 5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

# 要指導医薬品一覧 (平成26年6月12日時点)

## ○ スイッチ直後等品目 16成分15品目

有効成分	販売名	薬効分類等
メキタジン	ストナリニ・ガード	アレルギー用薬
エピナスチン塩酸塩	アレジオン10	アレルギー用薬
イブプロフェン ブチルスコポラミン臭化物	エルペインコーワ	生理痛用薬
フェキソフェナジン塩酸塩	アレグラFX	アレルギー用薬
アシタザノラスト水和物	アイフリーコーワAL	アレルギー用薬
イブプロフェン	ナロンメディカル	解熱鎮痛薬
セチリジン塩酸塩	コンタック鼻炎Z	アレルギー用薬
	ストナリニZ	
イコサペント酸エチル	エパデールT	中性脂肪異常改善薬
	エパアルテ	
赤ブドウ葉乾燥エキス混合物	アンチスタックス	むくみ等改善薬【ダイレクトOTC】
ペミロラストカリウム (内用)	アレギサール鼻炎	アレルギー用薬
トラニラスト	ロートアルガードプレテクト	アレルギー用薬
ペミロラストカリウム (外用)	ノアールPガード点眼液	アレルギー用薬
エバステン	エバステルAL	アレルギー用薬
ペミロラストカリウム (外用)	今後販売予定	アレルギー用薬
トリメプチンマレイン酸塩		消化器官用薬
ネチコナゾール塩酸塩		膾カンジダ用薬
アルミノプロフェン		解熱鎮痛薬
チェストベリー乾燥エキス		月経前症候群治療薬【ダイレクトOTC】

## ○ 劇薬 5品目

主な有効成分	販売名	薬効分類等
ヨヒンビン塩酸塩	ガラナポーン	勃起障害等改善薬
塩酸ヨヒンビン 硝酸ストリキニーネ	ハンビロン	勃起障害等改善薬
塩酸ヨヒンビン	ストルピンMカプセル	勃起障害等改善薬
ヨヒンビン塩酸塩	マヤ金蛇精(カプセル)	勃起障害等改善薬
ホルマリン	エフゲン	殺菌消毒薬