

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品カナゲル錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第一4月
- 2 医薬品ピプリブ点滴静注用400単位の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第一5月
- 3 医薬品ニシスタゴンカプセル50mg及び同カプセル150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第一5月
- 4 医薬品クレナフィン爪外用液10%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二4月
- 5 医薬品デルティバ錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二4月
- 6 医薬品アノーロエリプタ7吸入用及び同エリプタ30吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二4月
- 7 医薬品ザイティガ錠250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二4月
- 8 医薬品ジェブタナ点滴静注60mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二4月
- 9 医薬品メナクラ筋注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二5月
- 10 医薬品ジャカビ錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二5月
- 11 医薬品アレセンサカプセル20mg、同カプセル40mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二5月
- 12 医薬品バイクロット配合静注用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二5月
- 13 医薬品ラパリムス錠1mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二5月

- 14 希少疾病用医薬品の指定について(EPI-743、catridecacog、カナキヌマブ(遺伝子組換え)、MC710、ポマリドミド、エリブリンメシル酸塩、ibrutinib、icatibant、トシリズマブ(遺伝子組換え)) 第一・第二
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 4・5月
- 15 医薬品イーケプラ点滴静注500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について 第一4月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 16 医薬品フェントステープ1 mg、同テープ2 mg、同テープ4 mg、同テープ6 mg及び同テープ8 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について 第一5月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 17 医薬品ドボベツ軟膏の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について 第一5月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 18 医薬品イムノマックス-γ注50及び同注100の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について 第二4月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 19 医薬品ランマーク皮下注120mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について 第二4月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 20 医薬品アネメロ点滴静注液500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について 第二5月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 21 医薬品ネクサバル錠200mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について 第二5月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 22 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 第二5月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 23 医薬品スクエアキッズ皮下注シリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について 第二6月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 24 医薬品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及び同静注用3000の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について 第二6月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 25-1 医薬品ダクルインザ錠60mg及びスンペプラカプセル100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について 第二6月
25-2 担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 26 医薬品献血グロベニン-1静注用2500 mg、同静注用500 mg及び同静注用5000 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について 第二6月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 27 医薬品オブジーボ点滴静注20mg及び同点滴静注100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について 第二6月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 28 生物学的製剤基準の一部改正について 第二5・6月
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740)
- 29 要指導医薬品の指定について 一般4月
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線2737)

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	カナグル錠 100 mg
2	一般名	カナグリフロジン水和物
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	カナグル錠 100 mg [1 錠中カナグリフロジン水和物として 102 mg (カナグリフロジンとして 100 mg) を含有]
5	用法・用量	通常, 成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する.
6	効能・効果	2 型糖尿病
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付. 本剤は SGLT2 阻害剤である.

添付文書（案）

201●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

873969

SGLT2 阻害剤 —2 型糖尿病治療剤—

処方せん医薬品^注

カナグル[®]錠 100mg

CANAGLU[®] tablets 100mg

（カナグリフロジン水和物錠）

貯 法：室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期間内に使用すること

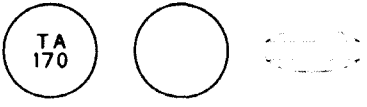
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月
国際誕生	

【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
- 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

【組成・性状】

販売名	カナグル錠 100mg		
有効成分・含量 (1錠中)	カナグリフロジン水和物 102 mg (カナグリフロジンとして 100 mg)		
添加物	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄		
性状・剤形	うすい黄色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	7.6	3.4	144.3

【効能・効果】

2 型糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（10）」、「薬物動態」の項参照）
- 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（10）」、「薬物動態」、「臨床成績」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1

日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 心不全（NYHA 心機能分類 IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕
- 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）〕
- 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取者
- 中等度腎機能障害患者（「重要な基本的注意（2）」及び（10）」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起こしやす患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照）
- 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。（「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）

- (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 高度肝機能障害を有する患者について、使用経験がなく安全性は確立していない。
- (9) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。
- (10) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45 mL/min/1.73 m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」、「その他の副作用」の項参照）
- (11) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。（「その他の副作用」の項参照）
- (12) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。
- (13) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (14) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (15) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、主として UGT1A9 及び UGT2B4 により代謝され、未変化体の尿中排泄率は1%未満であった。本剤は P-糖蛋白質、多剤耐性関連蛋白質 2 及び乳がん耐性蛋白質の基質であり、P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質 2 に対して弱い阻害作用を有する。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレ ア剤 速効型インスリ ン分泌促進薬 α-グルコシダー ゼ阻害薬 ピグアナイド系 薬剤 チアゾリジン系 薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作 動薬 インスリン製剤 等	低血糖症状が起こるおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	更に血糖が低下する可能性があるため、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖が上昇する可能性があるため、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
ジゴキシシン	本剤 300 mg との併用によりジゴキシシンの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 36% 及び 20% 上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の P-糖蛋白質阻害作用による。
リファンピシン、 フェニトイン、フ ェノバルビタール、 リトナビル等	リファンピシンとの併用により本剤の C _{max} 及び AUC がそれぞれ 28% 及び 51% 低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の代謝酵素である UGT1A9 及び UGT2B4 がこれらの薬剤が誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	左記薬剤と本剤の併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

国内第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相試験において、1629 例中 474 例（29.1%）953 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、無症候性低血糖、低血糖症、頻尿、血中ケトン体増加、便秘等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖**：他の糖尿病用薬との併用で低血糖があらわれることがある。また、海外の臨床試験において、インスリン製剤との併用で低血糖が報

告されている。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあることから、これらの薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照）

2) **腎盂腎炎 (0.1%)**：腎盂腎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(3)」の項参照）

(2) その他の副作用

以下の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%以上	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神・神経系			浮動性めまい、体位性めまい、頭痛	失神
消化器		便秘、口渇	歯周炎、腹部膨満、上腹部痛、下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心	
循環器			頻脈、心室性期外収縮、起立性低血圧	低血圧
血液			白血球増加症、赤血球増加症	
泌尿器		膀胱炎、頻尿	尿路感染、緊張性膀胱、夜間頻尿、多尿	
皮膚			接触性皮膚炎、湿疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、中毒性皮膚疹	
眼			結膜炎	
耳			回転性めまい、突発難聴	
生殖器		外陰部腫瘍、カンジダ症	性器カンジダ症、陰感染、外陰部炎、亀頭炎、亀頭包皮大症、良性前立腺肥大症、陰部そう痒症、外陰腫そう痒症	
代謝異常		ケトーシス、無症候性低血糖		
臨床検査		血中ケトン体増加	血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、ヘマトクリット増加、尿中血陽性、赤血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿量増加	
全身症状			脱水、無力症、胸部不快感、空腹、倦怠感	
筋骨格系			背部痛	
その他			体重減少	

注) 海外のみで報告された副作用は頻度不明とした

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意(2)」の項参照）
- 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。（動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

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

雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験（10, 30及び100 mg/kg/日）において、10 mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、100 mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤10 mg/kg/日（雄）又は100 mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回100 mg）の約6倍又は約84倍であった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100 mgを食事10分前に単回経口投与したとき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る¹⁾。

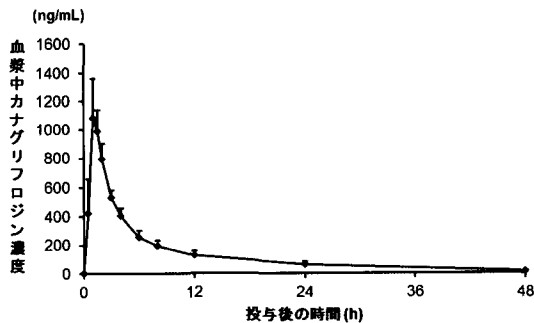


図 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを 100 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差, n=12)

表 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1126 (228)	6561 (1305)	1.0 (1.0-1.5)	10.2 (1.9)

n=12, 平均値 (標準偏差), t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

(2) 反復投与

2 型糖尿病患者に, カナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり, 反復投与開始後 4 日目までに定常状態に達するものと考えられた¹⁾.

表 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンを 100 mg を 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1136 (330)	6635 (1367)	1.0 (1.0-1.5)	11.8 (3.2)

n=12, 平均値 (標準偏差), t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

(3) 食事の影響

健康成人に, カナグリフロジンとして 200 mg を空腹時又は食事 10 分後 (食後投与) に単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (食後/空腹時) とその 90% 信頼区間は, 0.843[0.790, 0.900] 及び 0.977[0.945, 1.011] であった. 空腹時と比較して, カナグリフロジンの t_{max} の中央値は食後投与で約 1.0 時間延長した²⁾.

(本剤の承認用法・用量は 100 mg/日である.)

表 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
空腹時	2026 (458)	15316 (3135)	2.0 (1.0-5.0)
食後	1740 (435)	15140 (3572)	3.0 (1.5-5.0)

n=22-24, 平均値 (標準偏差), t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

2. 吸収 (外国人のデータ)

健康成人 (9 例) に, カナグリフロジンとして 300 mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 65% であった³⁾.

(本剤の承認用法・用量は 100 mg/日である.)

3. 蛋白結合率

カナグリフロジンのヒト血漿蛋白結合率は約 98% であった (*in vitro*, 限外濾過法)⁴⁾.

4. 代謝

- 健康成人 (外国人, 6 例) に, [¹⁴C] 標識カナグリフロジン 192 mg を単回経口投与したとき, 投与後 24 時間までの血漿中総放射能に占める未変化体及び代謝物の割合は, カナグリフロジン (45.4~98.7%), グルクロン酸抱合代謝物 M5 (1.9~29.6%) 及び M7 (16.0~28.8%) 及び酸化代謝物 M9 (2.47~3.70%) であった⁵⁾.
- ヒトにおけるカナグリフロジンのグルクロン酸抱合代謝には, 主に UGT1A9 及び UGT2B4 が, 酸化代謝には主に CYP3A4, 次いで CYP2D6 が関与した. CYP2B6, 2C8, 2C9 及び 3A4 に対して弱い阻害作用を示したが (IC₅₀ 値: 16, 75, 80 及び 27 μmol/L), CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6 及び 2E1 に対して阻害作用を示さなかった. また, いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず, CYP1A2, 2B6, 3A4, 2C9 及び 2C19 を誘導しなかった. UGT1A1 及び 1A6 に対して弱い阻害作用を示したが (IC₅₀ 値: 91 及び 50 μmol/L), UGT1A4, 1A9 及び 2B7 に対して阻害作用を示さなかった (*in vitro*)⁶⁾.

5. 排泄

- 健康成人 (外国人, 6 例) に, [¹⁴C] 標識カナグリフロジン 192 mg を単回経口投与したとき, 投与後 168 時間までに, 投与された放射能の 32.5% が尿中に, 60.4% が糞中に排泄された. 投与後 48 時間までの尿中にカナグリフロジンは認められず, M5 (13.3%) 及び M7 (17.2%) が認められた. また, 糞中には, カナグリフロジン (41.5%), M7 (3.2%) 及び M9 (7.0%) が認められた⁵⁾.
- カナグリフロジンは P-糖蛋白質, 多剤耐性関連蛋白質 2 及び乳がん耐性蛋白質の基質であり, P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質 2 に対して弱い阻害作用 (IC₅₀ 値: 19.3 μmol/L 及び 21.5 μmol/L) を示した (*in vitro*)⁷⁾.

6. 腎機能障害者

- 腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者
中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者に, カナグリフロジンとして 100 mg を単回経口投与したとき, カナグリフロジンの AUC_{0-∞} は腎機能正常 2 型糖尿病患者と比較して約 26% 上昇した. また, 腎機能正常 2 型糖尿病患者及び中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量 (平均値 [95% 信頼区間]) は 86.592 [75.612, 97.572] 及び 61.017 [49.362, 72.671] g であった⁸⁾.

表 腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
正常腎機能患者	12	1214 (338)	6929 (1734)
中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者 (eGFR 30~49 mL/min/1.73 m ²)	12	1197 (311)	8766 (2551)
正常腎機能患者との幾何平均値の比 (%) (90% 信頼区間)		98 (82, 117)	126 (106, 149)

平均値 (標準偏差)

- 腎機能障害者 (外国人のデータ)

腎機能障害者に, カナグリフロジンとして 200 mg を単回経口投与したとき, 軽度腎機能障害者, 中等

度腎機能障害者及び高度腎機能障害者のカナグリフロジンの C_{max} は正常腎機能者と比較して、それぞれ約 27%、約 9%及び約 10%低下した。また、 $AUC_{0-\infty}$ は正常腎機能者と比較して、それぞれ約 15%、約 29%及び約 53%高かった。末期腎不全患者の $AUC_{0-\infty}$ は透析前及び透析後共に正常腎機能者と同程度であり、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。

また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、53.04、38.32、17.11 及び 4.27 g であった⁸⁾。

（本剤の承認用法・用量は 100 mg/日である。）

表 腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
正常腎機能者	3	1880 (475)	14862 (5380)
軽度腎機能障害者 (eGFR 60~89 mL/min/1.73 m ²)	10	1469 (669)	17172 (6075)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間)		73 (50, 108)	115 (84, 159)
中等度腎機能障害者 (eGFR 30~59 mL/min/1.73 m ²)	9	1717 (427)	18715 (4504)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間)		91 (61, 134)	129 (93, 178)
高度腎機能障害者 (eGFR 15~29 mL/min/1.73 m ²)	10	1746 (665)	22304 (5566)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間)		90 (61, 133)	153 (111, 211)
末期腎不全患者 (透析後)	8	1287 (277)	13587 (3216)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間)		69 (52, 90)	94 (67, 131)
末期腎不全患者 (透析前)	8	1433 (509)	14205 (3648)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間)		75 (52, 107)	97 (67, 141)

平均値 (標準偏差)

7. 肝機能障害者 (外国人のデータ)

肝機能障害者に、カナグリフロジンとして 300 mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 5~6) 及び中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 7~9) のカナグリフロジンの C_{max} は正常肝機能者と比較して、それぞれ約 7%の上昇と約 4%の低下が認められた。また、 $AUC_{0-\infty}$ は正常肝機能者と比較して、それぞれ約 10%及び約 11%高かった⁹⁾。なお、高度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超) での臨床試験は行われていない。

（本剤の承認用法・用量は 100 mg/日である。）

表 肝機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
正常肝機能者	8 ^{a)}	2844 (794)	24632 (7132)
軽度肝機能障害者	8	3038 (670)	27162 (8609)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間)		107 (84, 137)	110 (86, 140)
中等度肝機能障害者	8	2810 (1037)	26866 (5788)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間)		96 (75, 122)	111 (87, 141)

平均値 (標準偏差) a) $AUC_{0-\infty}$ は n=7

8. 高齢者における薬物動態

2 型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者 (65 歳以上, 71~73 例) と非高齢者 (65 歳未満, 217~225 例) において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与 12 週後の $AUC_{0-2.17h}$ を比較した。その結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約 10~30%高い値を示した¹⁰⁾。

（本剤の承認用法・用量は 100 mg/日である。）

9. 薬物相互作用¹¹⁾

(1) リファンピシン (外国人のデータ)

健康成人 (14 例) を対象にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与及びカナグリフロジンとして 300 mg を単回併用投与 (リファンピシン投与 7 日目) したとき、カナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、カナグリフロジンを単回経口投与したときに対して、それぞれ 71.75[61.13, 84.21]及び 48.76[43.69, 54.43]であった。

（本剤の承認用法・用量は 100 mg/日である。）

(2) ジゴキシシン (外国人のデータ)

健康成人 (16 例) を対象にジゴキシシン 0.25 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 (初日はジゴキシシン 0.5 mg 投与) 及びカナグリフロジンとして 300 mg を反復併用投与したとき、ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、ジゴキシシンを単回経口投与したときに対して、それぞれ 135.82[120.85, 152.64] 及び 119.51[112.02, 127.51]であった。

（本剤の承認用法・用量は 100 mg/日である。）

(3) その他の薬剤 (外国人のデータ)

テネリグリブチン^{*}、グリベンクラミド (グリブリド)、メトホルミン、シクロスポリン、プロベネシド、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)、ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、アセトアミノフェン及びワルファリンとの薬物相互作用を検討したが、いずれも併用投与による明らかな影響は認められなかった。

* テネリグリブチンは日本人のデータ

表 カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	カナグリフロジンの 薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間) 併用/単独	
			C_{max}	AUC_{0-24h}
テネリグリブチン	40 mg (QD)	200 mg (QD)	98.2 (88.0, 109.5)	98.2 ^{a)} (95.5, 101.1)
経口避妊薬	(QD) ^{b)}	200 mg (QD)	91.57 (84.63, 99.08)	91.39 (88.42, 94.45)
ヒドロクロロチアジド	25 mg (QD)	300 mg (QD)	114.86 (105.95, 124.51)	112.24 (107.55, 117.13)
メトホルミン	2000 mg (QD)	300 mg (QD)	105.17 (95.78, 115.78)	109.76 (104.96, 114.78)
シクロスポリン	400 mg (QD)	300 mg (QD)	100.81 (91.31, 111.30)	122.98 (118.66, 127.46)
プロベネシド	500 mg (QD)	300 mg (QD)	113.37 (100.37, 128.06)	120.74 (116.37, 125.27)

a) AUC_{0-24h} , b) エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg

表 併用薬の薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響

併用薬	併用薬用量	本剤用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用/単独	
			C _{max}	AUC _{0-∞}
テネリグリブチン	40 mg (QD)	200 mg (QD)	97.6 (90.3, 105.6)	98.3 ^{d)} (94.0, 102.8)
エチルエストラジオール	0.030 mg	200 mg (QD)	122.21 (110.34, 135.36)	106.61 (98.56, 115.32)
レボノルゲストレル	0.150 mg	200 mg (QD)	122.32 (110.70, 135.16)	106.33 (100.02, 113.03)
シンバスタチン	40 mg (QD)	300 mg (QD)	シンバスタチン 109.09 (90.68, 131.25)	シンバスタチン 112.11 (94.32, 133.25)
			シンバスタチン アシド体 126.10 (109.90, 144.67)	シンバスタチン アシド体 118.26 (103.25, 135.45)
アセトアミノフェン	1000 mg	300 mg (BID)	100.32 (92.35, 108.98)	110.87 (96.22, 127.74)
グリブライド	1.25 mg (QD)	200 mg (QD)	グリブライド 92.89 (85.03, 101.48)	グリブライド 102.25 (97.87, 106.81)
			3-cis-ヒドロキシグリブライド 98.97 (90.76, 107.92)	3-cis-ヒドロキシグリブライド 101.04 (95.77, 106.59)
フルファリン	30 mg (QD)	300 mg (QD)	S-フルファリン 100.98 (90.32, 112.89)	S-フルファリン 106.14 (100.43, 112.18)
			R-フルファリン 102.96 (93.74, 113.09)	R-フルファリン 100.62 (95.98, 105.50)
ヒドロクロチアジド	25 mg (QD)	300 mg (QD)	93.93 (86.97, 101.46)	99.46 ^{d)} (94.85, 104.30)
メトホルミン	1000 mg (QD)	100 mg (QD)	85.6 (72.9, 100.7)	96.5 (81.9, 113.7)
	2000 mg (QD)	300 mg (QD)	105.80 (93.17, 120.15)	119.95 (107.68, 133.62)

c) AUC_{0-72h} d) AUC_{0-24h}

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験 (検証的試験)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(271例)を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを1日1回24週間投与した。カナグリフロジン100mg群では、プラセボに比べHbA1c値(NGSP値)が有意に低下し、血糖コントロールが改善した。また、24週時における投与前からの体重変化率(調整済み平均値±標準誤差)は、プラセボ群及びカナグリフロジン100mg群で、それぞれ-0.76±0.35%及び-3.76±0.35%であり、プラセボに比べ体重が減少した。低血糖の副作用発現率は、プラセボ群で1.1%(1例/93例)、カナグリフロジン100mg群で1.1%(1例/90例)であった¹²⁾。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

		プラセボ n=93	カナグリフロジン 100 mg n=90
HbA1c (%)	投与前	8.04±0.70	7.98±0.73
	投与前からの 変化量	0.29±0.07	-0.74±0.07
	プラセボとの 差	—	-1.03±0.10 [#] [-1.23, -0.83]
空腹時血糖 (mg/dL)	投与前からの 変化量	3.7±2.7	-31.6±2.8
	プラセボとの 差	—	-35.3±3.9 [#] [-43.0, -27.6]
糖負荷後 2時間血糖 (mg/dL)	投与前からの 変化量	-0.5±5.8	-84.9±5.4
	プラセボとの 差	—	-84.4±8.0 [#] [-100.1, -68.7]

投与前:平均値±標準偏差, 投与前からの変化量及びプラセボとの差:調整済み平均値±標準誤差 *p<0.001, []は両側95%信頼区間
HbA1c: NGSP値

(2) 長期投与試験

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(379例)を対象に、カナグリフロジンを1日1回52週間投与した。カナグリフロジン100mg群では、52週に渡って安定した血糖コントロールが得られた。また、投与前からの体重変化率(平均値±標準偏差)は、カナグリフロジン100mg群で-4.42±3.06%であり、52週間の持続した体重減少作用が認められた。低血糖の副作用発現率は3.9%(5例/127例)であった。また、軽度(eGFR:60 mL/min/1.73 m²以上90 mL/min/1.73 m²未満)及び中等度(eGFR:45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満)の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者においても、HbA1c値(NGSP値)の低下が認められた¹³⁾。

表 長期投与試験(52週時)の結果

		カナグリフロジン 100 mg n=127
HbA1c (%)	投与前	7.84±0.71
	投与前からの 変化量	-0.80±0.70 [-0.92, -0.67]
空腹時血糖 (mg/dL)	投与前からの 変化量	-24.2±27.8 [-29.1, -19.3]

平均値±標準偏差, []は両側95%信頼区間, HbA1c: NGSP値

表 腎機能障害患者での長期投与(52週時)の結果

		カナグリフロジン 100mg	
		軽度 腎機能障害患者 n=77	中等度 腎機能障害患者 n=8
HbA1c (%)	投与前	7.73±0.73	7.96±0.37
	投与前からの 変化量	-0.68±0.74 [-0.85, -0.51]	-0.74±0.26 [-0.95, -0.52]

平均値±標準偏差, []は両側95%信頼区間

HbA1c: NGSP値

2. 併用療法

長期投与試験

食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(918例)を対象に、カナグリフロジンを1日1回52週間投与した。カナグリフロジン100mg群では、52週に渡って安定した血糖コントロールが得られた。また、投与前からの体重変化率(平均値±標準偏差)は、スルホニルウレア剤との併用では-2.94±3.24%、速効型インスリン分泌促進薬との併用では-3.97±4.05%、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用では-4.03±2.58%、ビッグアナイド系薬剤との併用では

-4.42±3.93%，チアゾリジン系薬剤との併用では-3.37±2.90%，DPP-4阻害薬との併用では-4.00±3.63%であり，他の経口血糖降下薬併用時でも52週間の持続した体重減少作用が認められた¹³⁾。低血糖の副作用発現率は，スルホニルウレア剤併用時16.1%（20例/124例），速効型インスリン分泌促進薬併用時4.6%（3例/65例），α-グルコシダーゼ阻害薬併用時0.0%（0例/62例），ビッグアナイド系薬剤併用時5.6%（4例/72例），チアゾリジン系薬剤併用時4.8%（3例/63例），DPP-4阻害薬併用時2.8%（2例/71例）であった。また，軽度（eGFR：60 mL/min/1.73 m²以上90 mL/min/1.73 m²未満）及び中等度（eGFR：45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満）の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者においても，HbA1c値（NGSP値）の低下が認められた¹³⁾。

表 長期投与試験（52週時）の結果

併用薬	カナグリフロジン 100 mg		
スルホニルウレア剤 n=124	HbA1c (%)	投与前	8.18±0.99
		投与前からの変化量	-0.96±0.69 [-1.08, -0.84]
	空腹時血糖 (mg/dL)*	投与前からの変化量	-29.3±39.7 [-36.4, -22.2]
速効型インスリン分泌促進薬 n=65	HbA1c (%)	投与前	8.25±0.91
		投与前からの変化量	-1.06±1.01 [-1.31, -0.81]
	空腹時血糖 (mg/dL)	投与前からの変化量	-32.1±47.2 [-43.7, -20.4]
α-グルコシダーゼ阻害薬 n=62	HbA1c (%)	投与前	8.02±0.84
		投与前からの変化量	-0.91±0.81 [-1.11, -0.70]
	空腹時血糖 (mg/dL)	投与前からの変化量	-26.8±25.8 [-33.4, -20.2]
ビッグアナイド系薬剤 n=72	HbA1c (%)	投与前	7.87±0.75
		投与前からの変化量	-0.87±0.63 [-1.02, -0.73]
	空腹時血糖 (mg/dL)	投与前からの変化量	-28.5±28.9 [-35.3, -21.7]
チアゾリジン系薬剤 n=63	HbA1c (%)	投与前	8.10±1.04
		投与前からの変化量	-1.04±0.88 [-1.26, -0.82]
	空腹時血糖 (mg/dL)	投与前からの変化量	-34.5±35.5 [-43.4, -25.5]
DPP-4阻害薬 n=71	HbA1c (%)	投与前	8.19±0.85
		投与前からの変化量	-1.04±0.76 [-1.22, -0.86]
	空腹時血糖 (mg/dL)	投与前からの変化量	-37.5±29.7 [-44.5, -30.4]

平均値±標準偏差，[]は両側95%信頼区間，* n=123
HbA1c：NGSP値

表 腎機能障害患者での長期投与（52週時）の結果

HbA1c (%)	カナグリフロジン 100 mg		
	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	
併用療法	n	279	20
	投与前	8.01±0.87	7.87±0.91
	投与前からの変化量	-0.93±0.67 [-1.01, -0.85]	-0.76±0.89 [-1.17, -0.34]
併用薬別			
スルホニルウレア剤	n	98	3
	投与前	8.19±1.01	8.17±1.32
	投与前からの変化量	-0.98±0.65 [-1.11, -0.85]	-1.00±0.92 [-3.28, 1.28]
速効型インスリン分泌促進薬	n	26	5
	投与前	8.11±0.78	7.92±1.20
	投与前からの変化量	-1.02±0.64 [-1.28, -0.76]	-1.00±1.37 [-2.71, 0.71]
α-グルコシダーゼ阻害薬	n	36	4
	投与前	7.94±0.76	7.55±0.64
	投与前からの変化量	-0.91±0.82 [-1.19, -0.64]	-0.25±0.82 [-1.55, 1.05]
ビッグアナイド系薬剤	n	40	2
	投与前	7.61±0.59	8.65±1.34
	投与前からの変化量	-0.78±0.61 [-0.97, -0.58]	-0.65±0.64 [-6.37, 5.07]
チアゾリジン系薬剤	n	39	3
	投与前	7.93±0.85	7.27±0.32
	投与前からの変化量	-0.94±0.71 [-1.17, -0.71]	-0.70±0.30 [-1.45, 0.05]
DPP-4阻害薬	n	40	3
	投与前	8.09±0.81	7.97±0.32
	投与前からの変化量	-0.92±0.60 [-1.11, -0.73]	-0.90±0.87 [-3.05, 1.25]

平均値±標準偏差，[]は両側95%信頼区間
HbA1c：NGSP値

3. 腎機能障害を伴う2型糖尿病患者での効果 二重盲検比較試験（外国人のデータ）

食事療法及び運動療法もしくは食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分，かつ，中等度（eGFR：30 mL/min/1.73 m²以上50 mL/min/1.73 m²未満）の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者（269例）を対象に，カナグリフロジン又はプラセボを1日1回26週間投与した。カナグリフロジン100 mg群では，プラセボに比べHbA1c値（NGSP値）が有意に低下し，血糖コントロールが改善した¹⁴⁾。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験（26週時）の結果

HbA1c (%)	プラセボ n=87	カナグリフロジン 100mg n=88
投与前	8.02±0.917	7.89±0.898
投与前からの変化量	-0.03±0.090	-0.33±0.090
プラセボとの差 p値 [95%信頼区間]	-	-0.30±0.117 p=0.012 [-0.529, -0.066]

投与前：平均値±標準偏差，投与前からの変化量及びプラセボとの差：調整済み平均値±標準誤差，HbA1c：NGSP値

【薬効薬理】

1. 作用機序

ナトリウム-グルコース共輸送体2（SGLT2）は腎臓で近位尿細管に局限して分布しており，糸球体ろ過されたグルコースの大部分を血液中に再吸収させる役割を担っている¹⁵⁾。カナグリフロジンは，SGLT2を選択的に阻害し，腎臓でのグルコースの再吸収を抑制することで，血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄し血糖低下作用を発揮する。

2. 薬理作用

(1) SGLT2 阻害作用

カナグリフロジンはヒト SGLT2 を選択的に阻害する (IC₅₀ 値: 4.2 nmol/L) (*in vitro*)¹⁶⁾.

(2) 腎糖再吸収阻害作用

2 型糖尿病モデルである Zucker Diabetic Fatty (ZDF) ラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、腎糖再吸収阻害率[※]の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加を示した¹⁶⁾. 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンとして 100 mg を単回経口投与したとき、腎糖再吸収阻害率の上昇¹⁾及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた¹⁾.

※ 腎糖再吸収量 (糸球体グルコースろ過量と尿中グルコース排泄量の差) の媒体投与群に対する阻害率

(3) 糖代謝改善作用

ZDF ラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、血糖低下作用を示した¹⁶⁾.

同モデルにおいて、カナグリフロジンは 4 週間反復経口投与により、HbA1c 低下作用を示した. 反復投与後の経口糖負荷試験では、血糖値上昇の抑制が認められた¹⁶⁾.

2 型糖尿病患者にカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したとき、HbA1c の低下及び食後高血糖の改善がみられた¹²⁾.

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: カナグリフロジン水和物
(Canagliflozin Hydrate)

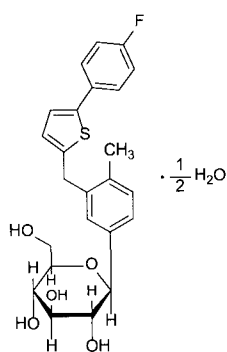
化学名:

(1S)-1,5-Anhydro-1-C-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl] methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate

分子式: C₂₄H₂₅FO₅S · 1/2H₂O

分子量: 453.52

構造式:



性状:

白色～微黄白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド及びエタノールに溶解やすく、アセトニトリルにやや溶解やすく、水にほとんど溶けない。

融点: 101.7°C

【包装】

カナグル錠 100 mg : 100 錠 (10 錠×10)
140 錠 (14 錠×10)
500 錠 (10 錠×50)
500 錠 (バラ)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 田辺三菱製薬 (株) : 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 2) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした食事の影響試験 (社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬 (株) : 絶対バイオアベイラビリティ検討試験 (社内資料)
- 4) 田辺三菱製薬 (株) : 蛋白結合に関する検討 (社内資料)
- 5) 田辺三菱製薬 (株) : マスバランス試験 (社内資料)
- 6) 田辺三菱製薬 (株) : 代謝に関する検討 (社内資料)
- 7) 田辺三菱製薬 (株) : トランスポーターに関する検討 (社内資料)
- 8) 田辺三菱製薬 (株) : 腎機能障害者における薬物動態試験 (社内資料)
- 9) 田辺三菱製薬 (株) : 肝機能障害者における薬物動態試験 (社内資料)
- 10) 田辺三菱製薬 (株) : 第 II 相用量設定試験 (社内資料)
- 11) 田辺三菱製薬 (株) : 薬物相互作用試験 (社内資料)
- 12) 田辺三菱製薬 (株) : 2 型糖尿病患者を対象とした検証的試験 (社内資料)
- 13) 田辺三菱製薬 (株) : 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (社内資料)
- 14) Yale, JF. et al. : Diabetes obes metab. 2013; 15:463-73
- 15) Mather, A., Pollock, C. : Kidney int. 2011; 79 (suppl.120) : S1-S6
- 16) 田辺三菱製薬 (株) : *in vitro* 及び *in vivo* 薬理作用 (社内資料)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜 2-6-18

(新聞発表用)

1	販 売 名	ビプリブ点滴静注用 400 単位
2	一 般 名	ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	シャイアー・ジャパン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) 440 単位含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1kg あたり 60 単位を隔週点滴静脈内投与する。
6	効 能 ・ 効 果	ゴーシェ病の諸症状 (貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状) の改善
7	備 考	<ul style="list-style-type: none">・ 本剤は、酵素製剤のゴーシェ病治療剤である。・ 添付文書 (案) を別紙として添付する。

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^(注)ゴーシェ病治療用酵素製剤
ヒプリブ点滴静注用400単位
VPRIVTM

ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) 点滴静注用製剤

承認番号	2XX00AMX00000000
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	
国際誕生	2010年2月

貯法: 遮光して2~8℃で保存

使用期間: 36ヵ月

^(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること**【禁忌】**

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)

【組成・性状】**1. 組成(1バイアル中)**

1バイアル中の含量を示す。注射用水4.3 mLに溶解するとき、1バイアルあたり4.0 mL(400単位)を採取できる。

成分		含量
有効成分	ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) ^{注1}	440単位 ^{注2}
賦形剤	精製白糖	220 mg
緩衝剤	クエン酸ナトリウム水和物	56.94 mg
	クエン酸水和物	5.54 mg
安定剤	ポリソルベート20	0.48 mg

注1: ヒト培養細胞により産生。

注2: ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) 1単位は、合成基質p-ニトロフェニルβ-D-グルコピラノシドを37℃で1分間に1 μmol加水分解する単位。

2. 性状

本剤は白色~灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末で、1バイアルを注射用水4.3 mLで溶解したときのpHは5.7~6.3である。

【効能又は効果】

ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善

■効能又は効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤はゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。
- (2) ゴーシェ病の神経症状に対する本剤の効果は期待できない。
- (3) ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型患者における諸症状(特に骨症状)に対する本剤の効果は必ずしも十分な有効性が示されていない。

【用法及び用量】

通常、ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1回体重1 kgあたり60単位を隔週点滴静脈内投与する。

■用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) 投与速度: 投与速度が速いと infusion-related reaction が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、60分以上かけて投与すること。(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 溶解・希釈方法: 1バイアルにつき日局注射用水4.3 mLで本剤を溶解し、1バイアルあたり4.0 mL(400単位)を採取できる。患者の体重あたりで計算した必要量の溶液を取り、100 mLの日局生理食塩液に希釈し点滴液

とする。(「適用上の注意」の項参照)

- (3) イミグルセラゼ (遺伝子組換え) から本剤に切替える場合は、目安としてイミグルセラゼ (遺伝子組換え) と同一用量で本剤の投与を開始する。
- (4) 患者の状態に応じて本剤の用量を調整することができる。なお、体重1 kgあたり60単位を超える用量は臨床試験では検討されていない。(「臨床成績」の項参照)

【使用上の注意】**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 本剤の成分又は他の酵素補充療法に対し過敏症の既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、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。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。
- (2) 本剤の投与により infusion-related reaction (頭痛、浮動性めまい、低血圧、高血圧、悪心、疲労、無力症、発熱等) が発現する可能性がある。Infusion-related reaction があらわれた場合には、重症度に応じて投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の投与) や緊急措置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (3) 臨床試験において本剤のIgG抗体の産生(1%)が報告されているため、定期的にベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。
- (4) 貧血の十分な改善効果を得るために、鉄が不足している場合は鉄剤の補給を行うこと。
- (5) 治療にあたっては、本剤のゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する効果については、必ずしも十分な検証がなされていないことを患者に十分に説明し、インフォームド・コンセントを得ること。

3. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与した6例中3例(50.0%)に副作用が認められた。副作用の内訳は、悪心/嘔吐、湿疹、網膜剥離/増殖性網膜症(各1例(16.7%))であった。Infusion-related reactionは1例(16.7%)に認められた。

海外臨床試験において、本剤を投与した94例中44例(46.8%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛10例(10.6%)、浮動性めまい7例(7.4%)、関節痛6例(6.4%)、悪心6例(6.4%)、背部痛5例(5.3%)等であった。Infusion-related reactionは37例(39.4%)に認められた。(承認時)

(1) 重大な副作用

Infusion-related reaction (本剤投与中又は投与開始 24 時間以内に発現する本剤投与と関連する反応) (頻度不明)：重篤な infusion-related reaction として、アナフィラキシーをおこすことがあるので、投与中及び投与後も観察を十分に行い、重篤な infusion-related reaction 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) その他の副作用^{注1}

種類/頻度	5%以上	1%以上 5%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛、浮動性めまい		
胃腸障害	悪心	腹痛/上腹部痛	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、背部痛	骨痛	
臨床検査		活性化部分トロンボプラスチン時間延長	中和抗体陽性 ^{注2}
全身障害		疲労、無力症、体温上昇	
血管障害		潮紅、高血圧、低血圧	
心臓障害		頻脈	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎	

注1：発現頻度は国内外臨床試験の結果をあわせて算出した。

注2：臨床試験時の有害事象のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、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のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全性は確立していない]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行は不明である]

6. 小児等への投与

4歳未満の小児に対する投与経験はない。

7. 適用上の注意

- (1) 注射用水での溶解時
 - 1) 投与に必要なバイアル数を冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。
 - 2) 溶解するときは静かに混和し、振盪は避けること。
 - 3) 溶解したとき、目視で無色澄明又はわずかに白濁した液であることを確認し、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。
- (2) 生理食塩液での希釈時
 - 1) 注射用シリンジで生理食塩液(100 mL)バッグ内の空気を抜く。
 - 2) 別の注射用シリンジを用いて、一回の投与に必要な容量をバイアルから採取する。
 - 3) 採取した本剤を直接生理食塩液バッグに加え希釈する。
 - 4) 希釈するときは静かに混和し、振盪は避けること。
 - 5) わずかに浮遊物(白くふぞろいな形)を認めることがあるが、投与可能である。
- (3) 投与时
 - 1) 孔径 0.2 μm フィルターを使用して投与すること。
 - 2) 他剤との混注は避けること。

- (4) 凍結、振盪は避けること。本剤は保存剤を含まないため、溶解・希釈後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合は、溶解後又は希釈後 2~8°C で保存し、かつ溶解後 24 時間以内に投与を終了すること。

【薬物動態】

■吸収¹⁾

イミグルセラゼの治療を受けていた日本人ゴーシェ病患者 6 例 (I 型：成人 2 例及び小児 2 例及び III 型：小児 2 例、11~39 歳) を対象に、本剤 48.8~60 単位/kg を 60 分かけて点滴静脈内投与したとき、血清中ベラグルセラゼ アルファ濃度は点滴終了時又は終了前までに到達し、消失は一相性を示した。初回、隔週投与 25 週及び 51 週時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

週	例数	T _{max}	C _{max}	AUC _{0-∞}	T _{1/2}	CL	V _{ss}
		分	μg/mL	分・μg/mL	分	mL/分/kg	mL/kg
1	6	47 ± 10	7.4 ± 3.3	440 ± 236	10.6 ± 3.2	4.0 ± 1.4	54 ± 17
		(40 - 60)	(4.4 - 13.3)	(259 - 880)	(7.3 - 14.8)	(1.8 - 5.8)	(34 - 73)
25	6	48 ± 17	7.4 ± 4.1	448 ± 249	10.1 ± 2.3	4.0 ± 1.5	63 ± 9
		(20 - 65)	(3.5 - 14.8)	(212 - 896)	(7.8 - 14.0)	(1.7 - 6.1)	(47 - 71)
51	6	48 ± 12	8.0 ± 4.3	489 ± 288	9.6 ± 2.0	3.9 ± 1.7	51 ± 9
		(40 - 65)	(3.7 - 16.0)	(206 - 1,012)	(7.3 - 12.4)	(1.6 - 6.1)	(38 - 61)

平均値±標準偏差 (最小-最大)

■分布²⁾

(参考) ラットにベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) の ¹²⁵I 標識体 1.1 mg/kg を単回静脈内投与したところ、投与 20 分後に肝臓で最も高い放射能濃度が認められ、投与放射能のうち約 70% が肝臓で認められた。次いで投与放射能の 3.0% が腎臓、1.5% が脾臓、0.5% が骨・骨髄に認められた。

■排泄^{2,3)}

(参考) ラットにベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) の ¹²⁵I 標識体 1.1 及び 11.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、肝臓及び脾臓における組織内放射能濃度は二相性を示し、初期相の消失半減期 (T_{1/2α}) は両組織ともに 1 時間、終末相の消失半減期 (T_{1/2β}) はそれぞれ 17 及び 13 時間であった。また、投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は 90.79~96.52% であった。

【臨床成績】

(1) 国内臨床試験¹⁾

日本人ゴーシェ病患者 6 例 (I 型：成人 2 例及び小児 2 例及び III 型：小児 2 例、11~39 歳) に本剤を 51 週間 (12 カ月間) 隔週点滴静脈内投与した非盲検試験が実施された。全例がイミグルセラゼの治療を受けており、投与前のイミグルセラゼと同一用量 (最大 60 単位/kg) の本剤に切り替えた。ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について効果の維持が認められた。投与 51 週におけるベースラインからの変化量の中央値 (最小値、最大値) は、ヘモグロビン濃度 -0.05 (-0.7, 1.0) g/dL、血小板数 -6.2 (-12, 64) × 10³ /μL、体重補正した肝容積 0.01 (-0.1, 0.3) %、体重補正した脾容積 0.01 (0.0, 0.1) % であった。治験期間中に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体が認められた被験者はいなかった。

(2) 酵素補充療法の治療歴のない患者での海外臨床試験

1) 用量反応試験⁴⁾

酵素補充療法の治療歴のない4歳以上のI型ゴーシェ病患者25例に本剤60単位/kg及び45単位/kgを51週間(12ヵ月間)隔週点滴静脈内投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。投与53週時におけるベースラインからの変化について、60単位/kg群で45単位/kg群より体重補正した肝容積及び脾容積の低下が大きかった。

評価項目		本剤 45単位/kg群 (n=13)	本剤 60単位/kg群 (n=12)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン	10.7±0.4	10.7±0.4
	投与53週時	13.2±0.4	13.1±0.5
	変化量	2.4±0.4	2.4±0.3
	変化率	23.8±4.6	23.3±3.4
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	84.4±19.0	108.0±31.0
	投与53週時	125.3±23.4	158.8±30.0
	変化量	40.9±13.6	50.9±12.2
	変化率	66.4±23.8	65.9±16.9
体重補正した肝容積 (%)	ベースライン	4.0±0.4	3.9±0.4
	投与53週時	3.7±0.4	3.1±0.2
	変化量	-0.30±0.29	-0.84±0.33
	変化率	-6.2±5.4	-17.0±4.5
体重補正した脾容積 (%)	ベースライン	4.1±1.0	3.4±0.7
	投与53週時	2.2±0.5	1.5±0.3
	変化量	-1.9±0.6	-1.9±0.5
	変化率	-39.9±5.5	-50.4±5.3

調整済み平均値±標準誤差

酵素補充療法の治療歴のない患者における推奨用量は60単位/kgである。

2) イミグルセラゼとの非劣性試験⁵⁾

酵素補充療法の治療歴のない3歳以上のI型ゴーシェ病患者34例に本剤60単位/kg(17例)又はイミグルセラゼ60単位/kg(17例)を39週間(9ヵ月間)隔週点滴静脈内投与した無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。ヘモグロビン濃度変化量について、本剤のイミグルセラゼに対する非劣性が示された(非劣性マージン:-1g/dL)。ベースラインから投与41週時までのヘモグロビン濃度変化量の群間差(本剤-イミグルセラゼ)は0.135g/dLであった。

評価項目		本剤群 (n=17)	イミグルセラゼ群 (n=17)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	ベースライン	11.5±0.3	10.5±0.3
	投与41週時	13.1±0.4	11.9±0.3
	変化量	1.6±0.2	1.5±0.3
	変化率	14.3±2.0	15.3±3.2
血小板数 (10 ³ /μL)	ベースライン	161.1±22.1	181.2±24.6
	投与41週時	271.5±32.4	325.6±31.6
	変化量	110.4±17.2	144.4±22.8
	変化率	77.2±10.5	110.7±23.1
体重補正した肝容積 (%)	ベースライン	4.4±0.6	4.2±0.3
	投与41週時	3.1±0.3	3.1±0.2
	変化量	-1.3±0.3	-1.1±0.2
	変化率	-25.4±3.4	-23.5±3.4
体重補正した脾容積 (%)	ベースライン	2.5±0.6	4.2±1.5
	投与41週時	1.2±0.2	1.8±0.6
	変化量	-1.3±0.4	-2.5±1.0
	変化率	-49.8±3.3	-46.4±7.1

調整済み平均値±標準誤差、体重補正した脾容積については本剤群、イミグルセラゼ群ともにn=7

(3) イミグルセラゼから本剤に切り替えた患者での海外臨床試験⁶⁾

イミグルセラゼ15~60単位/kgを長期投与されていた9歳以上の患者40例に本剤をイミグルセラゼと同一用量(最大60単位/kg)で51週間(12ヵ月間)隔週点滴静脈内投与した非盲検試験が実施された。ヘモグロビン濃度、血小板数、肝容積及び脾容積について効果の維持が認められた。投与53週(肝脾容積については51週)におけるベースラインからの変化量の中央値(最小値, 最大値)は、ヘモグロビン濃度では0.03(-1.2, 1.1)g/dL、血小板数9.5(-206.0, 111.8)×10³/μL、体重補正した肝容積は0.0(-0.5, 0.6)%, 体重補正した脾容積-0.10(-0.8, 0.2)%であった。

(4) 海外長期継続試験

1) 海外継続試験-1^{7,8)}

酵素補充療法を受けていない18歳以上のI型ゴーシェ病患者に本剤を60単位/kgで39週間隔週点滴静脈内投与した後、ゴーシェ病の1年後の治療基準を参考に10例で30~60単位/kgで最長84ヵ月間(7年間、前試験の投与期間も含む)隔週点滴静脈内投与した非盲検試験が実施された。二重エネルギーX線吸収測定法(DEXA法)で評価した骨密度(BMD)のZスコア(平均値とその95%信頼区間)について、腰椎BMDのZスコアはベースライン(前試験の本剤投与開始時)で-1.6(-2.2, -1.0)、大腿骨頸部BMDのZスコアはベースラインで-1.5(-2.1, -0.8)であった。ベースラインからの変化量について、腰椎のZスコアは投与24ヵ月に0.4(0.1, 0.7)、大腿骨頸部BMDのZスコアは投与33ヵ月に0.4(0.2, 0.6)と上昇が認められ、投与81ヵ月におけるベースラインからの変化量は、腰椎のZスコアでは0.7(0.4, 1.0)、大腿骨頸部BMDのZスコアでは0.5(0.2, 0.7)と、改善が認められた。

2) 海外継続試験-2⁹⁾

(2)の1)及び2)並びに(3)の海外臨床試験に参加した93例の成人及び小児患者に継続試験が行われた。用法・用量は、(2)の1)及び(2)の2)の臨床試験の完了例には60単位/kg、(3)の臨床試験の完了例には前試験と同一用量を隔週点滴静脈内投与とされた。全例に本剤が2年以上隔週点滴静脈内投与とされた。18歳以上の患者で検討された骨密度について、酵素補充療法の治療歴のない患者31例における腰椎BMDのZスコアはベースライン(前試験の本剤投与開始時)で-1.8(-2.2, -1.4)であり、投与24ヵ月後での変化量は0.6(0.4, 0.8)と上昇した。酵素補充療法の治療歴がなく前試験でイミグルセラゼを9ヵ月投与後に本剤を投与した患者11例における腰椎BMDのZスコアはベースライン(前試験のイミグルセラゼ投与開始時)で-0.7(-2.0, 0.7)であり、投与24ヵ月後での変化量は0.5(0.2, 0.8)と上昇した。イミグルセラゼの長期治療歴があり前試験で本剤投与に切り替えた患者29例における腰椎BMDのZスコアはベースライン(前試験の本剤投与開始時)で-0.2(-0.7, 0.2)であり、投与24ヵ月後での変化量は0.08(-0.1, 0.2)と維持された。大腿骨頸部のBMDに有意な変化はなかった。

【薬効薬理】

ゴーシェ病はライソゾーム酵素であるβ-グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である。グルコセレブロシダーゼの活性が低下することにより、グルコセレブロシドが主にマクロファージのライソゾームに蓄積し、肝及び脾の腫大、貧血及び血小板減少症、骨痛や骨の異常及び変形をもたらす。

ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)は、ヒトグルコセレブロシダーゼと同じアミノ酸配列に主要糖鎖として高マンノース型糖鎖を付加した糖タンパク質である。糖鎖を高マンノース型糖鎖とすることで標的であるマクロファージのマンノース受容体を介して細胞内に取り込まれやすく

し、ライソゾームに蓄積したグルコセレブロシドをグルコースとセラミドに分解する。

ゴーシェ病モデル動物 (9V/null マウス) にベラグルセララーゼ アルファ (遺伝子組換え) 及びイミグルセララーゼ (遺伝子組換え) (いずれも 5、15 又は 60 単位/kg) を反復投与した結果、いずれの酵素も肝でのグルコセレブロシド量及び脂質蓄積細胞数が減少した。なお、脾及び肺ではグルコセレブロシド量の変化は認められなかった¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

■ 一般的名称:

ベラグルセララーゼ アルファ (遺伝子組換え)

Velaglucerase Alfa (Genetical Recombination)

■ 化学名: ベラグルセララーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトグルコセレブロシダーゼであり、ヒト繊維肉腫細胞 HT1080 から産生される。ベラグルセララーゼ アルファは 497 個のアミノ酸からなる糖タンパク質 (分子量: 約 63,000) 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、再審査期間中の全投与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】

ビプリブ点滴静注用 400 単位: 1 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料 (国内第Ⅲ相臨床試験)
- 2) 社内資料 (ラット組織分布試験、2002)
- 3) 社内資料 (ラット組織分布試験、2001)
- 4) Gonzalez, D. E. et al. Am J Hematol. 2013; 88: 166-71
- 5) Ben Turkia, H. et al. Am J Hematol. 2013; 88: 179-84
- 6) Zimran, A. et al. Am J Hematol. 2013; 88: 172-8
- 7) Zimran, A. et al. Blood. 2010; 115: 4651-6
- 8) Elstein, D. et al. Blood Cells Mol Dis. 2011; 47: 56-61
- 9) 社内資料 (海外第Ⅲ相継続試験)
- 10) 社内資料 (ゴーシェ病モデルマウス薬理試験、2009)

【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。

シャイアー・ジャパン株式会社
カスタマー サポート センター
〒169-0074

東京都新宿区北新宿二丁目 21 番 1 号 新宿フロントタワー
TEL: 0120-XXX
FAX: 03-XXX-XXX

【製造販売元】

シャイアー・ジャパン株式会社
東京都新宿区北新宿二丁目 21 番 1 号 新宿フロントタワー

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	ニシスタゴンカプセル 50mg、同カプセル 150mg
2	一般名	システアミン酒石酸塩
3	申請者名	マイラン製薬株式会社
4	成分・含量	1カプセル中にシステアミン酒石酸塩をシステアミンとして50 mg 又は150 mg含有するカプセル剤
5	用法・用量	通常、12歳未満の患者又は体重 50 kg 未満の患者には、システアミンとして 1日 1.3g/m ² (体表面積)、体重 50kg を超える 12歳以上の患者には、システアミンとして 1日 2 g を 4回に分割し経口投与する。 投与は少量より開始し、4~6 週間以上かけて上記用量まで漸増する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日 1.95 g/m ² (体表面積) を上限とする。
6	効能・効果	腎性シスチン症
7	備考	本剤は、腎性シスチン症治療剤である。 添付文書(案)は別紙として添付

様式 3 別紙
添付文書(案)

劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の
処方箋により使
用すること

腎性シスチン症治療剤

ニスタゴンカプセル50mg

ニスタゴンカプセル150mg

Nicystagon Capsules

(システアミン酒石酸塩カプセル)

貯法：遮光、気密容器、室温保存

使用期限：2年

(外箱等に表示の使用期限内

に使用すること)

注 意：「取扱上の注意」の項参照

承認番号	50mg	
	150mg	
薬価収載		
販売開始		

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

システアミン又はベニシラミンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

組成

販売名	ニスタゴンカプセル 50mg	ニスタゴンカプセル 150mg
成分・含量 (1カプセル中)	システアミン酒石酸塩(システアミンとして)	
	147.24mg (50mg)	441.72mg (150mg)
添加物	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、 クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ 酸、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸 ナトリウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン	

製剤の性状

白色の硬カプセル剤で、内容物は白色～灰白色の粉末である。

	外形	号数	短径 (mm)	長径 (mm)	質量 (mg)
50mg		3号	5.5	15.6	233
150mg		0号	7.3	21.3	646

【効能・効果】

腎性シスチン症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は角膜へのシスチンの蓄積による症状の改善は期待できない。

【用法・用量】

通常、12歳未満の患者又は体重50kg未満の患者には、システアミンとして1日1.3g/m²(体表面積)、体重50kgを超える12歳以上の患者には、システアミンとして1日2gを4回に分割し経口投与する。

投与は少量より開始し、4～6週間以上かけて上記用量まで漸増する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1.95g/m²(体表面積)を上限とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 開始用量は推奨維持投与量の1/4～1/6量を目安とし、患者の状態、腎機能検査値(血中クレアチニン、クレアチニンクリアランス等)、白血球中シスチン濃度等を参考に用量を漸増して、維持用量を設定する。
2. 維持用量設定後も、定期的に患者の状態、腎機能検査値(血中クレアチニン、クレアチニンクリアランス等)、白血球中シスチン濃度等を確認し、用量の調節を行うこと。
3. 他のシステアミン製剤(システアミン塩酸塩、システアミン)において1日1.95g/m²(体表面積)を超える高用量で治療された小児に、エーラース・ダンロス症候群様の症状が認められたとの報告があるので、高用量投与時には注意すること。¹⁾(「3.(1)重大な副作用」の項参照)
4. 白血球中シスチン濃度を測定する際には、以下の点に留意すること。
 - 1) 本剤投与5～6時間後をめどに測定すること。
 - 2) 高脂肪食摂取後又は高蛋白食摂取後に投与した場合、絶食時投与よりもCmax及びAUCが低下したとの報告があるため、食事の影響を考慮すること。²⁾(【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) 消化性潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者〔消化性潰瘍を悪化又は再発するおそれがある。〕
 - (2) 肝障害又はその既往歴のある患者〔使用経験が少ない。〕
 - (3) 透析中の患者(「2.重要な基本的注意」、「10.その他の注意」の項参照)
 - (4) 過敏症の既往歴のある患者
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤を透析中の患者に投与した場合、曝露量が減少するおそれがある。³⁾ また、透析中の患者では副作用の発現が増加する傾向があるので、定期的に患者の状態を観察しながら用量を調節すること。(「10.その他の注意」の項参照)
 - (2) 誤嚥による窒息の危険性があるため、誤嚥を起こすおそれのある患者(嚥下困難がある患者、高齢者、小児等)に投与する際には十分注意すること。
 - (3) 本剤の投与により、眠気があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
 - (4) 投与開始に先立ち、主な副作用及びその初期症状について患者に説明し、特に、良性頭蓋内圧亢進(偽性脳腫瘍)又は視神経乳頭浮腫、エーラース・ダンロス症候群様の症状、痙攣、脳症等の中樞神経系症状、消化性潰瘍、消化管出血の初期症状が認められた場合には速やかに主治医に相談するよう指導すること。
 - (5) 本剤の動物実験(ラット)において、人の臨床用量を下回る用量で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明すること。⁴⁾(「5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 副作用

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CYST1102試験）において、安全性評価対象例6例中4例（66.7%）22件に副作用が認められた。認められた副作用は嘔吐、 γ -GTP上昇（各2例[33.3%]）、頭痛、口腔咽頭痛、腹部不快感、悪心、発熱、口腔カンジダ症、ALP増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、食欲減退、不眠、慢性腎不全（各1例[16.7%]）であった。⁵⁾

(1) 重大な副作用

- 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明^{注1)}）：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。
- 2) 良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫（いずれも頻度不明^{注1)}）：良性頭蓋内圧亢進、視神経乳頭浮腫があらわれることがあるので、十分に観察し、頭痛、悪心・嘔吐、一過性視力障害や複視等の症状が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、無症状のことがあるので定期的な眼科の診察を行うなど注意すること。
- 3) エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos症候群）様の症状（頻度不明^{注1)}）：エーラース・ダンロス症候群様の症状（皮膚血管障害、関節痛、皮膚の過伸展、骨病変）があらわれることがあるので、定期的な皮膚の診察や必要に応じて骨病変を評価するためのX線検査を行うなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、皮膚や骨に異常が認められた場合には速やかに受診するよう患者に指導すること。
- 4) 痙攣、脳症（いずれも頻度不明^{注1)}）：痙攣、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減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 消化性潰瘍、消化管出血（いずれも頻度不明^{注1)}）：消化性潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性腎炎（頻度不明^{注1)}）：腎不全を伴う尿細管間質性腎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必要に応じ減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注1) 海外添付文書に記載されたもの又は海外市販後において報告されたものであるため頻度不明。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類	頻度 ^{注2)}	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満
肝 臓			γ -GTP増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、ALP増加等の肝機能検査値異常	
血 液				白血球減少症
消 化 器		嘔吐、悪心、下痢	腹痛、呼気臭、消化不良、胃腸炎	
筋 骨 格 系				関節過伸展、下肢痛、X脚、骨減少症、圧迫骨折、側弯症
精神・神経系			頭痛	傾眠
代 謝		食欲不振		

種類	頻度 ^{注2)}	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満
皮 膚			皮膚臭異常、発疹	毛髪変色、皮膚線条、皮膚脆弱性（肘にモルスクム様偽腫瘍）
そ の 他		嗜眠、発熱		

注2) 外国からの報告

4. 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。
- (2) 誤嚥の危険性のある高齢者に投与する際には十分注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（動物実験（ラット）において、ヒトの臨床用量を下回る用量で催奇形性（口蓋裂、脊柱後弯、心室中隔欠損、小頭症、外脳症）を含む胎児毒性が認められている。また、動物試験（ラット）において、2.25g/m²の用量（推奨維持用量の1.7倍）で受胎能の低下が報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）^{4), 6)}
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与による乳児に対する安全性は確立していない。動物実験（ラット）でシステアミンを投与された母動物に哺育された児動物に離乳時生存率の低下が報告されている。〕⁶⁾

6. 小児等への投与

誤嚥の危険性がある小児に投与する際には十分注意すること。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ケトン体検査では、偽陽性を呈する可能性がある。

8. 過量投与

症状：本剤の過量投与では、進行性の嗜眠があらわれるおそれがある。

処置：呼吸器系及び循環器系に対して、適切な処置を行う。特定の解毒剤は知られていないが、システアミンは血漿タンパク質との結合が弱いので血液透析を考慮すること。

9. 適用上の注意

酸性の飲料水（オレンジジュース等）は、カプセルの内容物との混合性が悪い場合や、凝固することがあるので避けること。

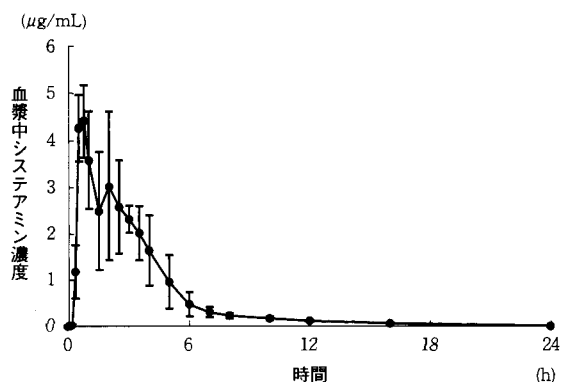
10. その他の注意

- (1) 血液透析中患者において、血漿中システアミンのAUCが21～66%低下したとの報告がある（外国人によるデータ）。³⁾ 透析を受けている患者については、本剤投与の可否を慎重に検討するとともに、投与する場合には透析中であることを留意し、適切な用量を設定すること。
- (2) ラットを用いた反復投与生殖発生毒性試験では、システアミンは1日75mg/kg（体重）の経口投与（1日0.45g/m²（体表面積）：体表面積当たりのヒトでの推奨用量の0.4倍）で受胎能及び繁殖成績に影響を及ぼさなかった。⁷⁾
- (3) 動物実験（ラット）で生後1～6日にシステアミン200mg/kg/日を皮下投与された動物に白内障が認められた。⁸⁾

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人男性6例を対象とした第Ⅰ相臨床試験において、ニスタゴンカプセル150mgを7カプセル（システアミンとして1.050mg）^{注3)} 絶食時に単回経口投与した場合の血漿中システアミン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。⁹⁾



Cmax (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
4.83 ± 0.57	14.08 ± 1.59	0.92 ± 0.56	4.90 ± 0.65

注3) 1.050mg単回経口投与は承認外用量である。(mean ± sd, n=6)

国内腎性シスチン症患者(1例)に本剤1,200~1,800mg/日、分4を投与したとき、投与12週目(本剤1,600mg/日、分4)の血漿中システアミン濃度のCmax、Tmax、T_{1/2}、AUC_{0-6h}、CL/F及びV_{ss}は、3.71μg/mL、1.00h、1.64h、8.03μg·h/mL、830.3mL/min及び100.9Lであり、投与20週目(本剤1,800mg/日、分4)では3.44μg/mL、1.50h、1.55h、10.68μg·h/mL、702.1mL/min及び106.6Lであった。血漿中システアミン濃度推移及び白血球中シスチン濃度推移は以下のとおりであった。⁵⁾

測定時期		血漿中システアミン濃度 (μg/mL)	白血球中シスチン濃度 (nmol/1/2cystine/mg protein)
投与12週時 (本剤1,600mg/日、分4)	投与前	1.16	13.9
	投与0.5時間後	1.10	-
	投与1時間後	3.71	2.07
	投与1.5時間後	2.84	-
	投与2時間後	2.05	3.10
	投与3時間後	0.89	1.44
	投与6時間後	0.40	9.40
	投与20週時 (本剤1,800mg/日、分4)	投与前	0.89
投与0.5時間後		0.66	-
投与1時間後		1.11	1.27
投与1.5時間後		3.44	-
投与2時間後		2.98	1.01
投与6時間後		0.54	1.45

2. 食事の影響 (外国人によるデータ)

健康成人(8例)に本剤500mgを絶食下、高脂肪食摂取後又は高蛋白質摂取後に経口投与したときの血漿中システアミンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。²⁾

本剤500mgを絶食下及び食後投与したときの薬物動態パラメータ

投与条件	Cmax (μg/mL)	AUC _∞ (μg·h/mL)
絶食時投与	26.3 ± 3.5	3,618 ± 372
高脂肪食摂取後	22.4 ± 5.6	2,799 ± 405
高蛋白質摂取後	17.2 ± 2.6	2,457 ± 353

(mean ± sd, n=8)

3. 分布 (外国人によるデータ)

健康成人男性 (*in vitro*) における本薬 (2.5μg/mL) の血漿蛋白結合率 (平衡透析法、平均値 ± 標準偏差) は54.1 ± 1.5%であった。小児腎性シスチン症患者 (*in vivo*) における本薬の血漿蛋白結合率 (平衡透析法、平均値 ± 標準偏差) は、本剤投与1.5及び6時間後において53.1 ± 3.6及び51.1 ± 4.5%であった。本薬の主な結合蛋白はアルブミンであった。¹⁰⁾

【臨床成績】

国内腎性シスチン症患者6例を対象に、本剤を32週間経口投与した時の白血球中シスチン濃度の推移は以下のとおりであった。⁵⁾

性別	男性	男性	男性	女性	女性	男性	
年齢(歳)	34	33	26	15	13	16	
体重(kg)	45.3	42.1	33.0	31.0	16.7	40.7	
体表面積(m ²)	1.37	1.32	1.14	1.03	0.72	1.32	
腎移植の有無	有	有	有	有	無 (透析併用)	無	
用法・用量 (mg/日、分4)	800~ 1,800	800~ 1,800	1,200~ 1,800	200~ 1,400	200~ 800	1,200~ 2,400	
治験薬投与開始前 (-1週)	8.61	22.4	8.54	3.03	算出不能	4.93	
治験薬投与開始後	2週	3.25	24.6	2.15	算出不能	算出不能	1.07
	4週	3.61	5.18	31.8	17.1	27.4	1.62
	6週	2.54	5.89	1.37	9.66	9.37	0.439
	8週	5.88	4.22	7.38	6.52	6.63	0.379
	10週	8.46	-	5.54	10.3	6.21	0.808
	12週	6.76	-	13.9	7.10	12.6	0.652
	18週	-	10.8	-	-	-	-
	20週	4.28	-	1.30	1.08	0.757	0.952
24週	-	4.76	-	-	-	-	
28週	7.37	13.2	1.82	7.74	23.9	0.490	

単位: nmol/1/2cystine/mg protein、-: 欠測

いずれも治験薬以外のシステアミンによる治療を受けていた患者であった。また、クレアチンクリアランスについては、以下のとおりであった。⁵⁾

性別	男性	男性	男性	女性	女性	男性	
年齢(歳)	34	33	26	15	13	16	
治験薬投与開始前 (-2週)	50.144	19.675	44.658	86.314	4.400	16.454	
治験薬投与開始後	4週	48.342	17.192	40.696	81.566	4.247	15.079
	8週	49.561	17.303	41.999	78.704	3.667	17.434
	12週	51.128	-	41.646	77.668	3.844	17.790
	20週	51.255	17.360	40.111	70.740	3.908	15.931
	24週	-	15.639	-	-	-	-
	28週	56.903	13.241	46.327	77.668	4.998	16.978

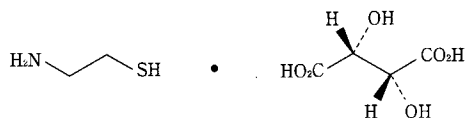
単位: mL/min、-: 欠測

【薬効薬理】

腎性シスチン症では、シスチン輸送を担うシスチノシン遺伝子の変異により、ライソゾーム内にシスチンが蓄積することにより、各種臓器障害が生じる。¹¹⁾システアミンは、ライソゾームに蓄積するシスチンと反応し、システイン-システアミン混合ジスルフィド及びシステインを生成し(ジスルフィド交換反応)、細胞内のシスチン濃度を低下させる。^{12), 13)}

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：システアミン酒石酸塩(Cysteamine Bitartrate)
化学名：2-Aminoethanethiol mono-(2*R*, 3*R*)-tartrate
分子式：C₂H₇NS · C₄H₆O₆
分子量：227.24
構造式：



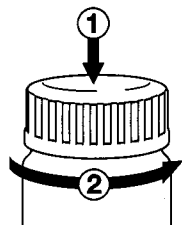
性状：本品は白色の粉末である。
本品は水に溶けやすい。

融点：118～121℃

【取扱い上の注意】

開封時の注意

- (1)本剤の容器のふたはチャイルドロックを施しているため、次の手順で開封すること。
- ①ふたを強く押す。
 - ②押しながらふたをねじる。



- (2)本剤は吸湿性であるため、開封後は湿気を避けて保存すること。

【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、再審査期間中の全投与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】

ニシスタゴンカプセル50mg
バラ 100カプセル
ニシスタゴンカプセル150mg
バラ 100カプセル

【主要文献】

- 1) Martine TP, et al. : J Pediatr. 2011 ; 159(6) : 1004-1011
- 2) Ranjan D, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2012 ; 1 : 170-174
- 3) Martine B, et al. : Pediatr Nephrol. 2011 ; 26(4) : 639-640
- 4) Beckman DA, et al. : Teratology. 1998 ; 58(3-4) : 96-102
- 5) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(CYST1102試験)に関する資料
- 6) Woodard Research Corporation : Report to Walter Reed Army Institute of Research. 1966
- 7) Assadi FK, et al. : Teratology. 1998 ; 58 : 88-95
- 8) Truong T, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987 ; 28(10) : 1710-1713
- 9) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験(CYST1101試験)に関する資料
- 10) 社内資料：血漿蛋白結合率に関する資料
- 11) Gahl WA, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 347(2) : 111-121
- 12) Gahl WA, et al. : Biochem J. 1985 ; 228(3) : 545-550
- 13) Thoene JG, et al. : J Clin Invest. 1976 ; 58(1) : 180-189

【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下さい。
マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル：0120-066-720 FAX：0120-996-185
(9：00～17：00/土日祝日を除く)

製造販売元
マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	クレナフィン爪外用液 10%
2	一般名	エフィナコナゾール
3	申請者名	科研製薬株式会社
4	成分・含量	1g 中にエフィナコナゾール 100mg を含有する外用液剤
5	用法・用量	1 日 1 回罹患爪全体に塗布する。
6	効能・効果	<適応菌種>皮膚糸状菌 (トリコフィトン属) <適応症>爪白癬
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付 本剤は、トリアゾール系の外用爪白癬治療剤である。

爪白癬治療剤

クレナフィン®爪外用液10%

GLENAFIN®

エフィナコナゾール外用液

規制区分
処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋に より使用すること)

貯法
室温保存、遮光した気密容器 火気を避けて保存すること
使用期限
外箱及びラベルに表示
注意
「取扱い上の注意」の項参照

	クレナフィン爪外用液10%
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2013年10月

【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】

有効成分	1g中にエフィナコナゾール100mgを含有する。
添加物	デカメチルシクロペンタシロキサン、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸アルキル(C12-C15)、ジブチルヒドロキシトルエン、無水クエン酸、エドト酸ナトリウム水和物、エタノール
性状	無色～微黄色澄明の液である。

【効能・効果】

〈適応菌種〉

皮膚糸状菌(トリコフィトン属)

〈適応症〉

爪白癬

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。
- 重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない(「臨床成績」の項参照)。

【用法・用量】

1日1回罹患爪全体に塗布する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと(48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確立していない)。

【使用上の注意】

1. 副作用

第Ⅲ相試験(国際共同及び海外試験)における安全性評価対象例1227例(日本人患者184例を含む)中、副作用(臨床検査値異常を含む)の発現症例は78例(6.4%)であった。その主なものは、適用部位にみられ、皮膚炎26例(2.1%)、水疱18例(1.5%)、紅斑9例(0.7%)、そう痒、異常感覚、腫脹、疼痛、皮膚剥脱各7例(0.6%)、爪甲脱落4例(0.3%)等であった。なお、日本人患者(184例)での副作用発現症例は17例(9.2%)であり、その大部分は適用部位の皮膚炎15例(8.2%)であった。(承認時)

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じた適切な処置を行うこと。

頻度 分類	1%以上	0.10~1%未満
適用部位 (投与部位)	皮膚炎、水疱	紅斑、腫脹、疼痛、 そう痒、皮膚剥脱、 異常感覚、爪甲脱落、 変色、湿疹
その他		鼻咽頭炎、頭痛

2. 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。]
- 授乳中の婦人には、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。
[動物実験(ラット皮下投与)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。]

3. 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)。

4. 適用上の注意

患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。

- 本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間(爪が生えかわるまでの期間)が必要になること。
- 爪白癬の原因菌は爪甲及びその下の皮膚に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。
- 適用部位周辺に傷口がある場合には注意して使用すること。
- 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。
- 必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。
- 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。
- 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。
- 保存及び使用の際には火気を避けること(「取扱い上の注意」の項参照)。

【薬物動態】

吸収

日本人健康成人の背部皮膚表面にエフィナコナゾール56.9mgを単回投与(48時間貼付)したとき、最高血漿中濃度は0.684±0.204ng/mL、最高血漿中濃度到達時間は22.4±4.9時間、消失半減期は算出できなかった²⁾。

また、日本人爪真菌症患者を対象として、趾爪10個全てに本剤を1日1回就寝前に28日間塗布したところ、爪中濃度は5,961±3,895µg/gであった。28日間連日投与後の血漿中濃度は1.350±1.226ng/mLであった³⁾。

【臨床成績】

1. 臨床試験⁴⁻⁶⁾

爪真菌症患者(感染面積が20~50%)を対象に、基剤対照の無作為化二重盲検並行群間比較試験として、国際共同第Ⅲ相試験(870例、日本人患者243例を含む)及び海外第Ⅲ相試験(781例)を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。完全治癒率は、以下のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

52週目の完全治癒率

国際共同第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差[95%信頼区間]
全体	17.8% (117/656例)	3.3% (7/214例)	14.6[10.8,18.3] % *
日本	28.8% (53/184例)	11.9% (7/59例)	16.9[6.4,27.5] %
海外第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差[95%信頼区間]
	15.2% (88/580例)	5.5% (11/201例)	9.7[5.4,14.0] % *

完全治癒率：感染面積0%かつ真菌学的治癒(KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性)の割合

*: $p < 0.001$, 解析センターを層とするCochran-Mantel-Haenszel検定

2. 皮膚刺激性

日本人健康成人を対象としたパッチテストで塗布局所の皮膚刺激性を検討した結果、軽度な皮膚刺激性がみられた²⁾。

また、外国人健康成人を対象として接触感作性を検討した結果、接触感作の誘導はみられなかった⁷⁾。

【薬効薬理】⁸⁾

1. 抗真菌作用

(1) 抗真菌活性(*in vitro*)

エフィナコナゾールは *Trichophyton rubrum* や *Trichophyton mentagrophytes* に対して抗真菌活性を示した。

菌種	株数	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) (最小~最大)
<i>T. rubrum</i>	130	0.002/0.008 (0.001~0.015)
<i>T. mentagrophytes</i>	129	0.004/0.015 (0.001~0.03)

また、上記以外の *Trichophyton* 属の皮膚糸状菌に対しても抗真菌活性を示した(MIC: 0.0039~0.063 $\mu\text{g/mL}$)。

(2) 実験的爪白癬に対する作用

T. mentagrophytes によるモルモット爪白癬モデルに、エフィナコナゾール10%液剤を1日1回4週間反復爪塗布したところ、感染無処置対照群に比べて有意な爪中菌数の減少を示した。

2. 爪における抗真菌活性

(1) 爪中及び爪甲下での抗真菌活性

ヒト爪を用いた *in vitro* 試験において、爪中や爪甲下で増殖する *T. rubrum* に対して、爪上面への塗布により有意な菌数の減少を示した。

(2) ケラチン親和性(*in vitro*)

爪の主成分であるケラチンに対するエフィナコナゾールの親和性を検討した結果、吸着率は添加量に対し85.7%、遊離率は吸着量に対し46.0%であった。

一方、同様の方法で検討したアモロルフィン塩酸塩、シクロピロクス オラミン、テルピナフィン塩酸塩及びイトラコナゾールの吸着率は98.1~99.5%、遊離率は1.7~6.9%であった。

3. 薬剤耐性(*in vitro*)

エフィナコナゾール存在下で12代継代培養した *T. rubrum* は感受性を示した。

4. 作用機序

エフィナコナゾールは、真菌細胞膜のエルゴステロール生合成経路上におけるラノステロールの14位メチル基の脱メチル化反応を阻害し、抗真菌作用を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エフィナコナゾール(Efinaconazole)

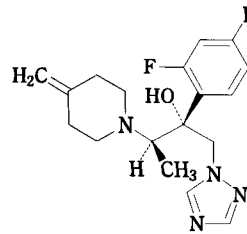
化学名：(2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-methylenepiperidin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：C₁₈H₂₂F₂N₄O

分子量：348.39

融点：86~89℃

構造式：



性状：本品は白色~微黄色の結晶、結晶性の粉末又は塊である。アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(95)、無水酢酸又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

- (1) 開封後はしっかりとキャップをしめ保存すること。
 - (2) 開封後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。
 - (3) 本剤は可燃性であるため、保存及び使用の際には火気を避けること。
- (第1石油類 危険等級Ⅱ 水溶性 火気厳禁)

【包装】

3.56g(4mL)×10

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) エフィナコナゾールの薬物動態試験(社内資料)
- 2) 日本人健康成人における第Ⅰ相臨床試験(KP-103-02)(社内資料)
- 3) 日本人爪真菌症患者における第Ⅰ相臨床試験(KP-103-03)(社内資料)
- 4) 国際共同第Ⅲ相臨床試験(DPSI-IDP-108-P3-01)(社内資料)
- 5) 海外第Ⅲ相臨床試験(DPSI-IDP-108-P3-02)(社内資料)
- 6) 臨床的有効性(社内資料)
- 7) 外国人健康成人における第Ⅰ相臨床試験(DPSI-IDP-108-P1-04)(社内資料)
- 8) エフィナコナゾールの薬理試験(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は下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874



製造販売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8

LCLN-01D

(報道発表用)

1	販売名	デルティバ錠 50 mg
2	一般名	デラマニド
3	申請者名	大塚製薬株式会社
4	成分・分量	1錠中にデラマニド 50 mg を含有する錠剤
5	用法・用量	通常、成人にはデラマニドとして1回 100mg を1日2回朝、夕に食後経口投与する。
6	効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 多剤耐性肺結核
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付。 本剤は、ミコール酸生合成阻害剤であり、多剤耐性肺結核に関する効能・効果について申請したものである。 [承認条件] 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、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。

添付文書(案)

日本標準商品分類番号

87 6222

結核化学療法剤

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

デルティバ®錠50mg

デラマニド錠

DELTYBA® tablets 50mg

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯 法：室温保存

(吸湿性を有するためPTP包装のまま保存すること。)

使用期限：製造後4年(外箱に表示)

【警告】

1. 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。〔本剤の投与は、製造販売業者が行うRAP (Responsible Access Program) に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。〕
2. 本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

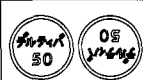
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
デルティバ錠 50mg	1錠中デラマニド 50mg	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、軽質無水ケイ酸、ポビドン、トコフェロール、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
デルティバ錠 50mg	帯褐色のフィルムコーティング錠		11.7	5.3	約536

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性的結核菌

<適応症>

多剤耐性肺結核

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがあるので、QT延長のある患者、あるいはQT延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。(「1. 慎重投与」の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはデラマニドとして1回100mgを1日2回朝、夕に食後経口投与する。

【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、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性(耐

性)を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬3剤以上に本剤を上乗せして併用すること。

- (2) 臨床試験において継続して6箇月を超える使用経験はないため、本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。
- (3) 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してC_{max}及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。(「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) QT延長のある患者(先天性QT延長症候群等) [QT延長が悪化するおそれがある。] (「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長」の項参照)
- (2) QT延長を起こしやすい下記の患者 [QT延長があらわれるおそれがある。] (「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長」の項参照)
 - 1) 著明な徐脈のある患者
 - 2) 電解質異常のある患者(低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症)
 - 3) 心疾患のある患者
- (3) QT延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者 [QT延長があらわれるおそれがある。] (「2. 重要な基本的注意」の項、「3. 相互作用」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長」の項参照)
- (4) 肝機能障害のある患者 [未変化体及び代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現するおそれがある。]
- (5) 低アルブミン血症の患者 [QT延長があらわれるおそれがある。] (「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長」の項参照)
- (6) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図、電解質及び血清アルブミンの検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長」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
QT延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物等 クラスIA抗不整脈薬 キニジン、プロカイナムド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン等	QT延長を起こすおそれがある。	併用により相加的なQT延長を起こすおそれがある。
低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤 アミノグリコシド系抗菌薬 エンビオマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩等 利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 アムホテリシンB等	低カリウム血症を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はQT延長の原因となる電解質異常を起こすおそれがある。

4. 副作用

多剤耐性肺結核患者を対象とした国際共同試験において安全性解析対象症例395例中(日本人10例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が208例(日本人2例を含む)(52.7%)に認められている。主な副作用は、不眠症48例(12.2%)、頭痛41例(10.4%)、QT延長28例(7.1%)、傾眠25例(6.3%)等であった。

(1) 重大な副作用

QT延長(5%以上)：QT延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。「1. 慎重投与」の項及び「2. 重要な基本的注意」の項参照

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神神経系	めまい、頭痛、傾眠、不眠症	錯感覚、不安、振戦	感覚鈍麻、嗜眠、睡眠障害、末梢性ニューロパシー、平衡障害、不快感、リビドー亢進、激越、うつ病、精神障害、精神病性障害
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	胃炎、腹部不快感、食欲不振、消化不良、下痢	食欲亢進、味覚異常
循環器		動悸	房室ブロック、期外収縮、高血圧、低血圧
血液		貧血、赤血球増加、白血球減少、好酸球増加	
肝臓		肝機能異常	高ビリルビン血症
皮膚		発疹、掻痒症、ざ瘡、多汗症	皮膚炎、蕁麻疹、脱毛症
その他		ほてり、耳鳴、無力症、関節痛、筋痛、高尿酸血症、低カリウム血症、コルチゾール上昇	呼吸困難、耳痛、眼痛、霧視、屈折障害、倦怠感、胸部不快感、胸痛、側腹部痛、四肢痛、口腔咽頭痛、咯血、コルチゾール低下

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ウサギ)でデラマニドの投与により早期吸収胚の増加が報告されている¹⁾。動物実験(ラット)で主代謝物の投与により、外形異常、内臓及び骨格変異の出現率の増加が報告されている²⁾。また、動物実験(ラット)で胎盤通過が報告されている³⁾。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている³⁾。]

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。(18歳未満の患者に対する使用経験はない。)

8. 過量投与

徴候、症状：

QT延長を起こすおそれがある。

処置：

過量に服用した場合は、胃洗浄等を行うとともに、心電図検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には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

(1) マウス及びラットを用いたがん原性試験(2年間強制経口投与)においてがん原性は認められなかったが、当該試験においてヒトの主代謝物の1つの曝露量(AUC)は臨床曝露量を下回っており、そのがん原性リスクは明らかにされていない。

(2) マウスのがん原性試験において、ビタミンKの低下によると思われる出血が投与24週間以降の雄マウスにおいて認められた¹⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人における薬物動態

健康成人に本剤100mg又は200mgを食後に単回及び1日1回10日間反復経口投与した時の未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

健康成人に本剤100mg又は200mgを1日1回食後反復経口投与した時の未変化体の血漿中濃度は10日以内に定常状態に達し、約2倍の累積がみられた³⁾。

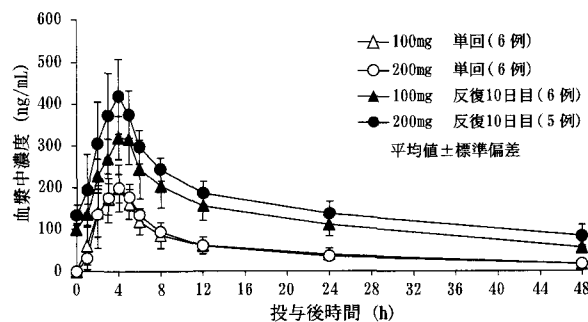


図1 健康成人における本剤100mg又は200mgを食後に単回及び1日1回10日間反復投与時の血漿中濃度推移

表1 健康成人に本剤100mg又は200mgを食後に単回及び1日1回10日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ^a (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
単回投与				
100mg	4.0(4.0-5.0)	201.1(17.5)	3190.8(23.2)	25.6(35.2)
200mg	4.5(2.0-5.0)	212.4(26.9)	3275.7(17.5)	29.4(18.8)
反復投与				
100mg	4.5(4.0-5.0)	327.7(16.5)	4207.5(20.9)	26.4(32.3)
200mg	4.0(3.0-5.0)	422.0(20.1)	5230.0(16.2)	33.0(10.4)

平均値(CV%), t_{max}のみ中央値(範囲)、6例
ただし、反復投与時の200mgのみ5例

*: 単回投与時はAUC_{0-∞}、反復投与時はAUC_{24h}

注) 本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

(2) 患者における薬物動態 (外国人データを含む)

多剤耐性肺結核患者に標準治療と併用して本剤1回100mgを1日2回56日間食後投与した時の未変化体の血漿中濃度は14日以内で定常状態に達した。また、QTc延長作用に主に関与している代謝物(DM-6705)の血漿中濃度は投与開始後6週間で定常状態に達した。未変化体及び代謝物(DM-6705)の薬物動態パラメータを表2に示す⁴⁾。

表2 多剤耐性肺結核患者に本剤1回100mgを1日2回56日間食後投与時の薬物動態パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体 (144例, t _{1/2} :66例)	3.02 (0.00-9.97)	414 (39.9)	7925 (37.5)	37.8 (34.3)
代謝物(DM-6705) (145例, t _{1/2} :66例)	9.97 (0.00-24.0)	151 (44.6)	3125 (44.7)	231 (36.7)

平均値(CV%), t_{max}のみ中央値(範囲)、t_{max}及びC_{max}は朝投与時の値

(3) 食事の影響

健康成人に本剤200mgを単回経口投与した時、食後投与時に比べ空腹時ではC_{max}及びAUCはそれぞれ0.53倍及び0.56倍であった。健康成人に本剤400mgを単回経口投与した時、標準食(555kcal、脂肪16g)投与時に比べ、高脂肪食(913kcal、脂肪54g)ではC_{max}及びAUCはそれぞれ2.21倍及び2.06倍であった⁵⁾。

注) 本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

2. 蛋白結合率

デラマニド及びDM-6705のヒト血清蛋白結合率は、99.5%以上であった(*in vitro*、平衡透析法)⁶⁾。

3. 代謝

デラマニドは、主として血漿中でアルブミンにより代謝される。また、ヒトチトクロームP450(CYP)分子種のうち、CYP3A4によりわずかに代謝される。

DM-6705は、CYP3A4、CYP1A1、CYP2D6及びCYP2E1により代謝される⁷⁾。

4. 排泄 (外国人による成績)

健康成人に、¹⁴C-デラマニド100mgを食後に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の89%及び3%が排泄された。未変化体の糞中からの回収率は投与量の53~75%であったが、尿中からは回収されなかった⁸⁾。

5. 相互作用

(1) *In vitro*試験成績

デラマニドは、各CYP分子種活性に対する阻害作用及び誘導作用はない⁹⁾。また、MDR1、BCRP、OCT1、OATP1B1及びOATP1B3の各トランスポーターの基質ではなく、MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3及びBSEPの各トランスポーターも阻害しない¹⁰⁾。

(2) 臨床成績 (外国人における成績)

健康成人において、本剤は併用した抗結核薬のリファンピシン[R]/イソニアジド[H]/ピラジナミド[Z]のC_{max}及びAUCに影響を及ぼさなかったが、エタンブトール[E]のC_{max}及びAUCは本剤の併用によってそれぞれ27%及び23%増加した。本剤のC_{max}及びAUCは[R]/[H]/[Z]/[E]との併用投与により45%減少した¹¹⁾。

健康成人において、本剤は併用した抗HIV薬のテノホビル、ロピナビル/リトナビル及びエファビレンツのC_{max}及びAUCに影響を及ぼさなかった。本剤のC_{max}及びAUCは、テノホビル

及びエファビレンツの併用により変化しなかったが、ロピナビル/リトナビルの併用でそれぞれ18%及び22%増加した^{12,13)}。

6. QT間隔に対する影響

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(国際共同試験)において、多剤耐性肺結核患者(481例、日本人12例を含む)を対象に、本剤100mg 1日2回又は200mg 1日2回を標準治療に上乗せして56日間投与した結果、QTcF間隔の平均変化量は投与期間とともに増加し、用量依存的なQT延長が認められた(表3)⁴⁾。なお、本剤100mg 1日2回群は56日目の投与後4時間において最大16.8msecを示し、その時のプラセボ群の変化量は5.0msecであった。また、本剤200mg 1日2回群は56日目の投与後10時間において最大20.8msecを示し、その時のプラセボ群の変化量は5.2msecであった。その後の6箇月継続投与試験では、QTcF間隔の平均変化量は6週目以降安定し、6箇月の投薬期間中はそのまま変化量が増大することなく推移した(表4)¹⁴⁾。また、本剤を56日間投与した結果、QTcF間隔の変化がいくつかの時点で60msec以上延長した患者は、本剤100mg 1日2回群で7.5%(12/161例)、本剤200mg 1日2回群で10.6%(17/160例)であった⁴⁾。このうち1例はQTcF間隔が500msecを超えていた。その後の6箇月継続投与試験では、本剤100mg 1日2回群で3.6%(5/137例)、本剤200mg 1日2回群で3.9%(3/76例)であった¹⁴⁾。

表3 プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(国際共同試験)における本剤投与期間中のQTcFの平均変化量(投与後3時間)

投与日	QTcFの変化量(msec)		
	本剤100mg 1日2回+OBR(161例)	本剤200mg 1日2回+OBR(160例)	プラセボ+OBR(160例)
1日目	-0.1(11.7)	-1.2(10.5)	-3.2(10.4)
14日目	6.7(13.2)	6.8(13.1)	-1.2(14.6)
28日目	6.1(17.7)	11.4(15.1)	0.1(15.1)
56日目	12.8(16.6)	14.7(16.0)	-0.4(14.5)

平均値(標準偏差)

OBR: 最適な標準治療法

QTcF: Fridericiaの式を用いた個々の補正QT間隔

QTcFのベースラインからの変化量

表4 6箇月継続投与試験における本剤投与期間中のQTcFの平均変化量

週目	本剤100mg 1日2回+OBR		本剤200mg 1日2回+OBR	
	例数	QTcFの変化量(msec)	例数	QTcFの変化量(msec)
2	115	10.4(194.2)	68	11.2(192.2)
6	110	13.5(140.8)	65	9.60(195.2)
10	74	16.5(133.8)	39	10.4(249.0)
14	104	13.7(141.7)	60	10.0(217.5)
18	86	13.0(167.9)	43	12.3(188.5)
22	94	14.4(147.0)	49	9.73(223.7)
26	98	14.6(140.7)	55	13.7(154.3)

平均値(CV%)

OBR: 最適な標準治療法

QTcF: Fridericiaの式を用いた個々の補正QT間隔

QTcFのベースラインからの変化量

注) 本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

【臨床成績】

1. 喀痰中結核菌陰性化率¹⁵⁾

多剤耐性肺結核患者(481例、日本人12例を含む)を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(国際共同試験)を実施し、本剤100mg 1日2回又は200mg 1日2回を標準治療に上乗せして56日間投与時の有効性及び安全性を検討した。本剤100mg群及びプラセボ群の喀痰中菌陰性化率は、それぞれ45.4%(64/141例)及び29.6%(37/125例)であり、対比較において、統計学的に有意な差が認められた(p=0.0083、空洞形成の有無を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定)。

2. 最終治療転帰¹⁶⁾

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(国際共同試験)に組み入れられた多剤耐性肺結核患者(その後の6箇月継続投与試験に参加した患者を含む)の2年後の最終治療転帰について、治癒又は治療完了した患者の割合は、本剤100mg 1日2回又は200mg 1日2回を6箇月以上標準治療に上乗せした患者集団で74.5%(143/192例)、標準治療への乗せが2箇月以下だった患者集団では55.0%(126/229例)であった。

*：プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で56日（2箇月）、継続投与試験で6箇月

注）本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 抗菌作用^{17~21)}

多剤耐性結核菌、超多剤耐性結核菌を含む結核菌群に抗菌活性を示し、細胞内結核菌及び嫌気条件下の休眠型結核菌に対しても抗菌活性を示した。

(2) 治療効果¹⁷⁾

マウス慢性結核症モデルにおいて、経口投与による肺内生菌数の用量相関的な減少が認められ、治療効果を示した。また、免疫応答及び免疫不全マウス結核症モデルにおいても、同程度の治療効果を示した。

(3) 既存抗結核薬との併用効果^{22, 23)}

マウス及びモルモット慢性結核症モデルにおいて、既存の抗結核薬との併用投与による治療期間の短縮が認められた。また、モルモット慢性結核症モデルにおいて、嫌気環境の結核菌に対して治療効果を示した。

2. 作用機序¹⁷⁾

結核菌特有のミコール酸の生合成を阻害する。

3. 耐性^{17, 24, 25)}

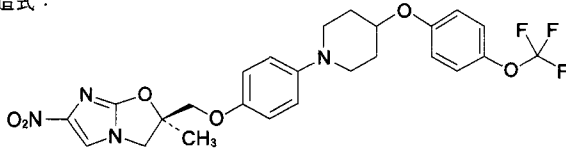
結核菌が有する補酵素F420関連遺伝子の変異により耐性が獲得される。*In vitro*試験において、デラマニドの自然耐性菌出現頻度はリファンピシンよりも高く、イソニアジドと同等であった。しかし、他の抗結核薬との交叉耐性は認められていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デラマニド [Delamanid (JAN)]

化学名：(2*R*)-2-Methyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]piperidin-1-yl}phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]oxazole

構造式：



分子式：C₂₅H₂₅F₃N₄O₆

分子量：534.48

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。*N, N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約195℃(分解)

【承認条件】

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、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】

デルティバ錠50mg：[PTP]60錠（10錠×6）

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料(デラマニドの毒性試験)
- 2) 社内資料(ラット胎盤通過性及び乳汁移行)
- 3) 社内資料(反復投与試験)
- 4) 社内資料(多剤耐性肺結核患者を対象としたプラセボとの二重盲検試験)
- 5) 社内資料(単回投与試験)
- 6) 社内資料(ヒト血清蛋白結合)
- 7) 社内資料(ヒト推定代謝経路)
- 8) 社内資料(¹⁴C-デラマニド単回投与試験)
- 9) 社内資料(ヒトCYP阻害及び誘導)
- 10) 社内資料(ヒトトランスポーター基質性及び阻害)

- 11) 社内資料(エタンブトール及びRifater®併用時の相互作用)
- 12) 社内資料(抗HIV薬併用時の相互作用)
- 13) 社内資料(エファビレンツ併用時の相互作用)
- 14) 社内資料(多剤耐性肺結核患者を対象とした長期投与試験)
- 15) Gler, M. T. et al. : N. Engl. J. Med., 366(23), 2151-2160, 2012
- 16) Skripconoka, V. et al. : Eur. Respir. J., 41(6), 1393-1400, 2013
- 17) Matsumoto, M. et al. : PLoS. Medicine, 3(11), 2131-2144, 2006
- 18) 社内資料(臨床試験で分離した結核菌(多剤耐性、超多剤耐性)に対するデラマニドの感受性)
- 19) 社内資料(日本で分離された結核菌(多剤耐性、超多剤耐性)に対するデラマニドの感受性1)
- 20) 社内資料(日本で分離された結核菌(多剤耐性、超多剤耐性)に対するデラマニドの感受性2)
- 21) 社内資料(休眠化したウシ型結核菌BCG株に対する殺菌活性)
- 22) 社内資料(マウス慢性結核症モデルでの多剤耐性結核症に対するデラマニドを含む併用療法の解析)
- 23) 社内資料(モルモット慢性結核症モデルでのデラマニドを含む最適化併用療法の治療効果)
- 24) 社内資料(デラマニドの耐性に関わる遺伝子解析)
- 25) 社内資料(デラマニドの自然耐性菌出現頻度)

文献請求先

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。

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

(新聞発表用)

1	販売名	アノーロエリプタ 7 吸入用、アノーロエリプタ 30 吸入用
2	一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	1 ブリスター中にウメクリジニウム臭化物を 74.2 μ g (ウメクリジニウムとして 62.5 μ g) 及びビランテロールトリフェニル酢酸塩を 40 μ g (ビランテロールとして 25 μ g) 含有する定量式吸入粉末剤
5	用法・用量	通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 62.5 μ g 及びビランテロールとして 25 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。
6	効能・効果	慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
7	備考	本剤は、長時間作用性吸入抗コリン剤であるウメクリジニウム臭化物と長時間作用性吸入 β_2 刺激剤であるビランテロールトリフェニル酢酸塩の 2 つの有効成分を配合した定量式吸入粉末剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

年 月作成 (第1版)

COPD 治療配合剤

アノーロ[®]エリプタ[®]7 吸入用Anoro[®] Ellipta[®]

ウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩ドライパウダーインヘラー

規制区分:

貯 法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

注 意: 「取り扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2013年12月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 前立腺肥大等による排尿障害がある患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	アノーロエリプタ	
	7 吸入用	
	ウメクリジニウム臭化物	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
1 プリスター中の量	74.2µg (ウメクリジニウムとして62.5µg)	40µg (ビランテロールとして25µg)
添加物	乳糖水和物 ^(注) 、ステアリン酸マグネシウム	
性状	本品は定量式吸入粉末剤で、プリスターの内容物は白色の粉末である。	

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

【効能・効果】

慢性閉塞性肺炎患 (慢性気管支炎・肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺炎患の症状の長期管理に用いること。
- (2) 本剤は慢性閉塞性肺炎患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法・用量】

通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 62.5µg 及びビランテロールとして 25µg) を 1 日 1 回吸入投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、本剤を 1 日 1 回なるべく同じ時間帯に吸入するよう (1 日 1 回を超えて投与しないよう) 注意を与えること。 (「重要な基本的注意」、「過量投与」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) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 心疾患を有する患者 [抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。 β_2 刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT 延長が発現するおそれがある。]
- (3) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]

- (4) 糖尿病の患者 [高用量の β_2 刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]
- (5) 前立腺肥大のある患者 [排尿障害が発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺炎患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- (2) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺炎患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (3) 本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるため、気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。 (「過量投与」の項参照)

3. 相互作用

ビランテロールトリフェニル酢酸塩は、主として CYP3A4 で代謝される。また、ウメクリジニウム臭化物は、主として CYP2D6 で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル ケトコナゾール (経口剤: 国内未発売) エリスロマイシン等	ケトコナゾール (経口剤) を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロールの曝露量の増加が認められたとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。 (「薬物動態」の項参照)
β 遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β 受容体においてビランテロールと競合する。
QT 間隔延長を起すことが知られている薬剤 抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。 (「薬物動態」の項参照)

4. 副作用

第Ⅲ相国際共同臨床試験 2 試験において、本剤又はウメクリジニウム (UMEC) / ビランテロール (VI) 125/25µg が投与された 816 例 (日本人 39 例を含む) 中 61 例 (7.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 7 例 (0.9%)、口内乾燥 7 例 (0.9%)、咳嗽 6 例 (0.7%)、味覚異常 5 例 (0.6%) であった。

国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25 μ g*が投与された130例中8例(6.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、高血圧2例(1.5%)であった。(承認時)
*)本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1日1回である。

(1) 重大な副作用

心房細動(頻度不明)：心房細動が発現することがあるので、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」の項参照)

(2) その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明 ^(*)
感染症		咽頭炎
循環器	頻脈	
呼吸器	咳嗽	
消化器	口内乾燥	便秘

注) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 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、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

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。
[ピランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開閉、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。]
- 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。
[ラットの授乳期にピランテロールを経口投与又はウメクリジニウムを皮下投与したとき、生後10日の出生児血漿中にピランテロール又はウメクリジニウムが検出された(それぞれ1/54及び2/54例)。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状(口内乾燥、視調節障害及び頻脈等)の発現や β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状(頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等)が発現するおそれがある。また、外国人健康成人にUMEC/VI 500/100 μ gを1日1回10日間吸入投与したときQT間隔延長が認められた。(「薬物動態」の項参照)
処置：対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

9. 適用上の注意

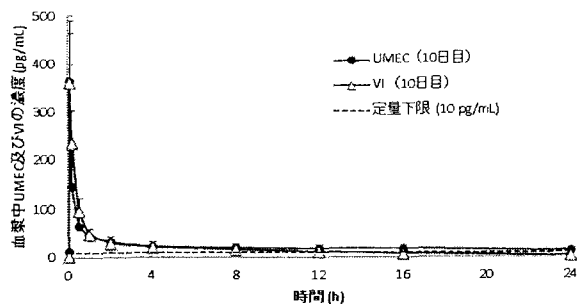
本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

外国人健康成人75例(白人、アフリカ系、アジア系及び混血、データ数:n=74)にUMEC/VI 125/25 μ gを1日1回10日間吸入投与したとき、投与10日目の血漿中UMEC及びVIの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



外国人健康成人にUMEC/VI 125/25 μ gを1日1回10日間吸入投与したときの血漿中UMEC及びVIの濃度推移(平均値±標準偏差、n=74)

外国人健康成人にUMEC/VI 125/25 μ gを1日1回10日間吸入投与したときの血漿中VI及びUMECの薬物動態パラメータ

測定薬物	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC _{0-t} (pg·h/mL)
UMEC	334 [294, 379]	0.10 (0.08 - 0.15)	495 [431, 569]
VI	340 [307, 376]	0.10 (0.08 - 0.15)	429 [379, 486]

幾何平均値[95%信頼区間]、各n=74

注1) 中央値(範囲)

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者

日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤(62.5/25 μ g)を吸入投与したときの定常状態における曝露量について、母集団薬物動態解析を用いて算出された曝露量は以下のとおりであった。

慢性閉塞性肺疾患患者での血漿中のUMEC及びVIの定常状態における曝露量(母集団薬物動態解析による予測値)

患者	例数	UMEC		VI	
		C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)
日本人	20	79.4 [64.8, 99.7]	365.3 [299.2, 450.4]	126.8 [103.1, 160.6]	677.3 [568.7, 806.2]
外国人	390	68.0 [64.5, 71.6]	305.4 [291.3, 320.6]	127.9 [121.8, 134.6]	609.2 [584.9, 633.9]

幾何平均値[95%信頼区間]

2. 絶対的バイオアベイラビリティ

- 外国人の健康被験者9例にUMEC 1000 μ gを吸入したときのUMECの絶対的バイオアベイラビリティは12.8%であった。
- 外国人の健康被験者16例にVI 100 μ gをフルチカゾンフランカルボン酸エステル(以下、FF) 800 μ gと併用で吸入投与したときのVIの絶対的バイオアベイラビリティは27.3%であった。

3. 分布

外国人の健康被験者6又は16例にそれぞれUMEC 65 μ g又はVI 55 μ gを静脈内投与したときの定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ86及び165Lであった。UMEC及びVIの血球結合は低かった。UMEC及びVIの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ88.9及び93.9%であった。

4. 代謝

*In vitro*試験において、UMEC及びVIはそれぞれ主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝された。UMECの主な代謝経路は酸化(他に、水酸化及びO-脱アルキル化)であり、さらに抱合体(グルクロン酸抱合等)を生成し、VIからは主にO-脱アルキル化された代謝物が生成する。

5. 排泄

外国人の健康被験者 6 例に ¹⁴C-UMEC 65 μ g を単回静脈内投与した際に放射能は主に代謝物として尿糞中に排泄され、放射能の尿糞中排泄率はそれぞれ約 22 及び 58%であった。

6. 薬物相互作用

- UMEC 125 μ g と VI 25 μ g を併用吸入投与した際の薬物動態に薬物相互作用は認められていない。
- 外国人の健康被験者 18 例に VI 25 μ g (FF 200 μ g と同時に吸入投与) と CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg (経口) を反復併用投与したときの薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時の VI の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値はそれぞれ 22 及び 65%増加した¹⁾。
- 外国人の健康被験者 16 例に UMEC/VI 500/25 μ g と CYP3A4 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有するベラパミル 240mg (経口) を反復併用投与したときの血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、UMEC の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値はそれぞれ 11%低下及び 37%増加し、VI の C_{max} 及び AUC_{0.2} の平均値はそれぞれ 5 及び 14%増加した²⁾。

7. 特別な集団

- 腎機能低下者 (外国人のデータ)

重度の腎機能低下者 9 例に UMEC/VI 125/25 μ g を単回吸入投与したときの UMEC の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は健康被験者と比べてそれぞれ 2%低下及び 10%増加し、VI の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値はそれぞれ 3 及び 21%増加した。

- 肝機能低下者 (外国人のデータ)

中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア B) 9 例に UMEC/VI 125/25 μ g を単回吸入投与したときの UMEC の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は健康被験者と比べてそれぞれ 15 及び 6%低下し、VI の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値はそれぞれ 22 及び 26%低下した。重度の肝機能低下者に UMEC/VI を投与する試験は実施されていない。

- 心電図に対する影響 (外国人のデータ)

健康被験者 103 例に UMEC/VI 125/25 μ g、500/100 μ g、UMEC 500 μ g を 1 日 1 回 10 日間反復吸入投与したときの QTcF 間隔の最小二乗平均値のプラセボとの差 (及び 90%信頼区間上限値) の最大値は、それぞれ UMEC/VI 125/25 μ g 投与後 10 分で 4.3 (6.4) msec、UMEC/VI 500/100 μ g 投与後 30 分で 8.2 (10.2) msec、UMEC 500 μ g 投与後 30 分で -0.8 (1.1) msec であった。(本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1 日 1 回である。)

【臨床成績】

- 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本人を含む)

- 慢性閉塞性肺疾患患者 1532 例 (日本人患者 68 例を含む) を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を 1 日 1 回 24 週間投与した時のトラフ FEV₁ 値(L)は右表のとおりであった³⁾。

	本剤 62.5/25 μ g 群	UMEC 62.5 μ g 群	VI 25 μ g 群	プラセボ群	
全体集団					
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.282 ± 0.556 (413)	1.199 ± 0.488 (417)	1.247 ± 0.485 (421)	1.200 ± 0.469 (280)
	投与 24 週後	1.461 ± 0.557 (330)	1.357 ± 0.516 (322)	1.358 ± 0.492 (317)	1.226 ± 0.475 (201)
	変化量	0.164 ± 0.246 (330)	0.123 ± 0.225 (322)	0.083 ± 0.234 (317)	0.004 ± 0.230 (201)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.167 [0.128, 0.207] p<0.001	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	0.072 [0.032, 0.112] p<0.001	/
	本剤 62.5/25 μ g との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	/	0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001	/
日本人部分集団					
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	0.890 ± 0.328 (20)	1.118 ± 0.349 (18)	1.094 ± 0.450 (18)	1.204 ± 0.508 (12)
	投与 24 週後	1.079 ± 0.342 (19)	1.329 ± 0.453 (13)	1.184 ± 0.509 (18)	1.286 ± 0.564 (8)
	変化量	0.201 ± 0.153 (19)	0.205 ± 0.144 (13)	0.091 ± 0.170 (18)	-0.006 ± 0.140 (8)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.201[0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]	/
	本剤 62.5/25 μ g との差 [95%信頼区間] ^{a)}	/	-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]	/

平均値±標準偏差 (例数)

a)ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b)ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域 (日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

2. 国内臨床試験

日本人の慢性閉塞性肺疾患患者 130 例を対象に実施した 52 週間の国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25 μ g* を 1 日 1 回投与したところ、治療期間を通し FEV₁ の改善が維持された。

*) 本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1 日 1 回である。

【薬効薬理】

UMEC は長時間作用性の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体サブタイプ (M1~M5 受容体) に対して高い親和性を示す。UMEC は気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。in vitro で UMEC の M3 受容体に対する作用は緩徐な回復性を示し、UMEC のモルモットへの単回気管内投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮に対して長時間持続性の抑制作用を示した。

VI は長時間作用性 β_2 刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシンリン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。VI はモルモットへの単回投与によりヒスタミン誘発気管支収縮を持続的に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

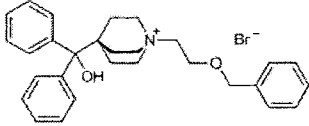
一般名：ウメクリジニウム臭化物 (Umeclidinium Bromide)

化学名：1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

分子式： $C_{29}H_{34}BrNO_2$

分子量：508.49

構造式：



性状：白色の粉末である。

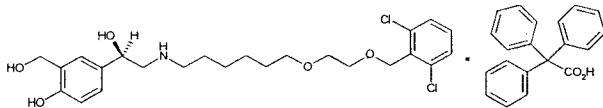
一般名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (Vilanterol Trifenatate)

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

分子式： $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$

分子量：774.77

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

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

【包装】

アノーロエリプタ7吸入用×1

【主要文献】

- 1) Kempsford R, et al.: Br J Clin Pharmacol, 75(6): 1478-1487 (2013)
- 2) Mehta R, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 8: 159-167 (2013)
- 3) Donohue JF, et al.: Respir Med, 107 (10): 1538-1546 (2013)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-1 5

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

® : 登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ザイティガ錠250mg
2	一 般 名	アビラテロン酢酸エステル
3	申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中アビラテロン酢酸エステル 250mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する
6	効 能 ・ 効 果	去勢抵抗性前立腺癌
7	備 考	添付文書（案）を別紙として添付。 本剤は、アンドロゲン合成酵素である CYP17 活性の阻害剤である。

前立腺癌治療剤(CYP17阻害剤)

処方せん医薬品*

ザイティガ[®]錠250mg

ZYTIGA tablets
 アピラテロン酢酸エステル錠



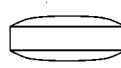
*注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2011年 4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) 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC) [「薬物動態」の項参照]

【組成・性状】

販売名	ザイティガ錠250mg			
成分・含量 (1錠中)	アピラテロン酢酸エステル250mg含有			
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸			
色・剤形	白色の素錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	15.88	9.52	6.2	0.715
識別記号	AA250			

【効能・効果】

去勢抵抗性前立腺癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

「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】

プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアピラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は食事の影響によりC_{max}及びAUCが上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。 [「薬物動態」の項参照]
- (2) プレドニゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- (3) 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT(GPT)、AST(GOT)値 >施設正常値上限の5倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の3倍	検査値が投与前値若しくはALT(GPT)、AST(GOT)値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は750mgに減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくはALT(GPT)、AST(GOT)値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は500mgに減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。
ALT(GPT)、AST(GOT)値 >施設正常値上限の20倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の10倍	投与を中止する。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者[本剤の17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase(CYP17)阻害作用に伴う鉍質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 2) 中等度の肝機能障害患者(Child-PughスコアB)[血漿中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。
必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。 [「重大な副作用」の項参照]
- 3) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

3. 相互作用

アピラテロンはCYP3A4の基質である。また、*in vitro*試験において、アピラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し、アピラテロンはCYP2C8、CYP2D6及びOATP1B1を阻害することが示されている。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 デキストロメト ルファン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール 等	CYP2D6により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビター ル等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

承認時までの国内第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象症例95例中46例(48.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、AST(GOT)増加13例(13.7%)、ALT(GPT)増加12例(12.6%)、低カリウム血症8例(8.4%)、高脂血症7例(7.4%)、高血圧4例(4.2%)であった。

海外第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象症例1,333例中991例(74.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、疲労328例(24.6%)、ほてり202例(15.2%)、低カリウム血症188例(14.1%)、悪心179例(13.4%)、末梢性浮腫160例(12.0%)、高血圧125例(9.4%)、便秘108例(8.1%)、下痢101例(7.6%)、嘔吐92例(6.9%)、浮動性めまい81例(6.1%)、AST(GOT)増加69例(5.2%)、ALT(GPT)増加68例(5.1%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

(1) **心障害(頻度不明)^{*)}**：心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) **肝機能障害**：AST(GOT)増加(13.7%)、ALT(GPT)増加(12.6%)、ビリルビン上昇(2.1%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝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減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{*)}
感染症		尿路感染	
血液		リンパ球減少症	
内分泌			副腎不全
代謝・栄養	高脂血症	高アミラーゼ血症、脱水、糖尿病、低アルブミン血症	
電解質	低カリウム血症	高カリウム血症、高マグネシウム血症	
精神神経系		味覚異常、頭痛	
眼		眼精疲労、羞明	
循環器		高血圧、徐脈、右脚ブロック、心室性頻脈	狭心症、不整脈、心房細動、頻脈
呼吸器		胸膜炎	アレルギー性胞隔炎
消化器		便秘、胃潰瘍、膵炎	消化不良
肝臓		AI-P増加、LDH増加	
筋骨格			骨折、骨粗鬆症

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{*)}
腎臓・泌尿器			血尿
生殖器		精巣上体炎	
全身		顔面浮腫、疲労、倦怠感、浮腫	末梢性浮腫
その他		ほてり、体重増加、膵管内乳頭粘液性腫瘍、血中尿酸減少、高比重リポ蛋白増加	

注)頻度は国内第Ⅱ相臨床試験の集計結果による。国内第Ⅱ相臨床試験で認められておらず、海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 過量投与

過量投与により、低カリウム血症及びそれに伴う無力症、悪心、嘔吐等の症状が発現することがある。本剤の特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

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

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度^{1),2)}

健康成人に本剤250mg、500mg及び1,000mg^{*)}を絶食下で単回経口投与したとき、アピラテロンの血漿中濃度は投与後1.5~2.0時間(中央値)に最高濃度に達し、14.2~16.6時間(平均値)の消失半減期で消失した(図1)。血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_∞は、用量比を若干下回る増加を示した。

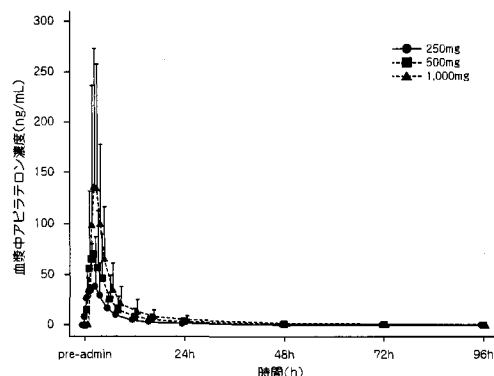


図1 健康成人に本剤250mg~1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アピラテロン濃度-時間推移(平均値+標準偏差、n=30)

健康成人に本剤250mg~1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	250mg	500mg	1,000mg
n	30	30	30
C _{max} (ng/mL)	53.2(48.6)	90.5(75.0)	172.1(150.4)
AUC _∞ (ng·h/mL)	294(290)	494(434)	822(616)
t _{max} (h)	2.0[1.0-4.0]	2.0[1.0-4.0]	1.5[1.0-4.0]
t _{1/2} (h)	14.2(5.1)	15.1(6.1)	16.6(6.9)

t_{max}：中央値[範囲]

前立腺癌患者に、本剤250mg、500mg及び1,000mg²⁾を食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に反復経口投与したとき、血漿中アピラテロン濃度は用量によらず、投与後7日目までに定常状態に達した。反復経口投与による累積率は用量によらず1.3~1.7であった。また、プレドニゾン併用投与時の血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_{24h}は、用量によらず、本剤単剤投与時と大きく異ならなかった。

前立腺癌患者に本剤250mg~1,000mgを反復単回経口投与したときの血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ〔平均値(標準偏差)〕

投与量(mg)	250	500	1,000	1,000	
投与時期	食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後		食事の1時間以上後	食事の2時間以上後	
n	9	6	6	6	
C _{max} (ng/mL)	1日目 (本剤単剤)	121.3 (37.9)	385.7 (181.5)	185.7 (104.4)	788.8 (343.2)
	7日目 (本剤単剤)	183.6 (69.8)	625.5 (253.2)	205.4 (97.2)	949.5 (338.1)
	15日目 (プレドニゾン併用)	168.8 (83.0)	542.2 (231.4)	166.4 (70.9)	999.7 (386.2)
t _{max} (h)	1日目 (本剤単剤)	3.00 [1.97-5.92]	2.95 [2.00-3.95]	2.00 [0.57-2.95]	2.50 [0.98-3.97]
	7日目 (本剤単剤)	2.97 [1.77-3.05]	1.99 [1.98-5.98]	2.00 [1.03-4.05]	2.46 [1.96-3.25]
	15日目 (プレドニゾン併用)	2.08 [0.97-10.30]	2.46 [1.97-3.22]	1.98 [0.95-2.95]	2.97 [1.95-4.02]
AUC _{24h} (ng·h/mL)	1日目 (本剤単剤)	516.0 (114.4)	1,698.0 (830.1)	869.7 (523.9)	2,724.7 (1,109.8)
	7日目 (本剤単剤)	708.8 (164.7)	2,348.8 (774.8)	1,137.6 (524.4)	3,924.6 (1,137.2)
	15日目 (プレドニゾン併用)	673.2 (131.7)	2,235.8 (1,100.2)	964.8 (375.1)	3,955.7 (1,260.0)

t_{max}: 中央値〔範囲〕

食事の影響^{3),4)}

外国人健康成人に本剤1,000mg²⁾を食後(低脂肪食又は高脂肪食)に単回経口投与したとき、絶食時投与と比較して、血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_∞は、それぞれ7倍及び5倍(低脂肪食)、17倍及び10倍(高脂肪食)増加した。

日本人及び外国人健康成人に本剤1,000mgを、食事1時間前(投与方法B:投与4時間後に食事摂取)及び食事の2時間後(投与方法C:投与2時間後に食事摂取、投与方法D:投与4時間後に食事摂取)に単回経口投与したとき、空腹時投与(投与方法A)と比較して、血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_∞は、それぞれ2及び1.6倍、12及び7.5倍、10及び7倍増加した。

2. 分布^{5),6)}

アピラテロンの血漿蛋白結合率は99.8%であった(*in vitro*、平衡透析法)。みかけの分布容積は4.150Lであった。

3. 代謝(外国人成績)⁷⁾

健康成人に¹⁴C-アピラテロン酢酸エステルを単回経口投与²⁾したとき、アピラテロン酢酸エステルは速やかにアピラテロンに加水分解された。アピラテロンは主として肝臓で代謝され、血漿中総放射能の92%はアピラテロンの代謝物であった。血漿中の主要な代謝物は、アピラテロン硫酸抱合体及びN-オキシドアピラテロン硫酸抱合体であり、それぞれ血漿中総放射能の43%を占めた。

4. 排泄(外国人成績)⁷⁾

健康成人に¹⁴C-アピラテロン酢酸エステルを単回経口投与²⁾したとき、投与後264時間までに投与した放射能の88%が糞中に、5%が尿中に排泄された。糞中には、主にアピラテロン酢酸エステル及びアピラテロンとして排泄され、それぞれ投与量の55%及び22%を占めた。

5. 肝機能障害患者(外国人成績)^{8),9)}

軽度(Child-PughスコアA)及び中等度(Child-PughスコアB)の肝機能障害患者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アピラテロンのAUCは、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ11%及び260%増加した。

肝機能正常被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者に本剤1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ〔平均値(標準偏差)〕

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
n	8	8	8
t _{max} (h)	1.75[1.0-3.0]	2.0[0.5-3.0]	1.5[1.0-2.0]
C _{max} (ng/mL)	85.7(46.6)	71.9(40.2)	297(258)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	321(166)	355(191)	1,530(1,350)

t_{max}: 中央値〔範囲〕

重度(Child-PughスコアC)の肝機能障害患者に、アピラテロン酢酸エステル懸濁液125mg(錠剤62.5mgに相当)²⁾を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者[懸濁液2,000mg(錠剤1,000mgに相当)]²⁾と比較して、用量で規格化した血漿中アピラテロンのAUC_∞は597%増加した。

6. 腎機能障害患者(外国人成績)¹⁰⁾

血液透析を受けている末期腎疾患を有する被験者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は腎機能正常被験者と比較して増加しなかった。

7. 薬物相互作用(*in vitro*及び外国人成績)

*In vitro*において、アピラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し¹¹⁾、アピラテロン及びその主要代謝物は肝取り込みトランスポーターであるOATP1B1を阻害した¹²⁾。

<テオフィリン>¹³⁾

転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者に本剤1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP1A2の基質であるテオフィリンを併用投与したとき、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{last}はテオフィリン単剤投与時と同様であった。

<デキストロメトルファン>¹³⁾

mCRPC患者に本剤1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP2D6の基質であるデキストロメトルファンを併用投与したとき、デキストロメトルファン単剤投与時と比較して、デキストロメトルファンのAUC_{last}は200%増加した。また、デキストロメトルファンの活性代謝物であるデキストルフানেরAUCは33%増加した。

<リファンピシン>¹⁴⁾

健康成人にCYP3A4の誘導作用を有するリファンピシンを6日間反復投与後、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、アピラテロンのAUC_∞は55%減少した。

<ケトコナゾール>¹⁵⁾

健康成人にCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾールを本剤1,000mgと併用投与したとき、アピラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は本剤単剤投与時と同様であった。

<ピオグリタゾン>¹⁶⁾

健康成人にCYP2C8の基質であるピオグリタゾンに本剤1,000mgと併用投与したとき、ピオグリタゾンのAUCは46%増加し、その活性代謝物であるM-III、M-IVのAUCはそれぞれ10%減少した。

注)承認用法・用量はプレドニゾンとの併用において、本剤1,000mgを空腹時に1日1回経口投与

【臨床成績】

1. 海外臨床試験(第Ⅲ相試験: COU-AA-302試験)¹⁷⁾

無症候性又は軽度の症状¹⁾を伴う化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者²⁾を対象に、プレドニゾン³⁾5mgの1日2回経口投与との併用下で、ブラセボを対照として、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した(有効性解析対象例は1,088例)。主要評価項目は、画像判定(中央判定)による無増悪生存期間(radiographic progression free survival, rPFS)及び全生存期間(OS)と設定された。rPFSの中央値は、本剤群では推定不能、ブラセボ群では8.3カ月であり、本剤群のブラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.425、95%信頼区間: 0.347-0.522、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、OSに関する中間解析(目標イベント数である773イベントの43%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群では推定不能、ブラセボ群では27.2カ月であった(ハザード比0.752、95%信頼区間: 0.606-0.934、p値=0.0097、層別ログランク検定)。

注1) Brief Pain Inventory-Short Form(BPI-SF)の項目3のスコアが0~1(無症候性)又は2~3(軽度の症状)

注2) 肝臓等の実質臓器への転移を有する患者は除外された。

注3) 国内未承認

2. 海外臨床試験(第Ⅲ相試験: COU-AA-301試験)¹⁸⁾

2レジメン以内で、かつ少なくとも一つはドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン³⁾5mgの1日2回経口投与との併用下で、ブラセボを対照として、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した(有効性解析対象例は1,195例)。主要評価項目であるOSの中間解析(目標イベント数である797イベントの69%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群では14.8カ月、ブラセボ群では10.9カ月であり、本剤群のブラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.646、95%信頼区間: 0.543-0.768、p値<0.0001、層別ログランク検定)。

注) 国内未承認

3. 国内臨床試験(第Ⅱ相試験: JPN-201試験)¹⁹⁾

化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した。治療開始12週時点までのPSA奏効率(PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定においてもPSA値の50%以上低下が確認された患者の割合)(12週時のPSA奏効率)は60.4%(29/48例、90%信頼区間: 47.5%-72.3%)であった。

4. 国内臨床試験(第Ⅱ相試験: JPN-202試験)²⁰⁾

ドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した。12週時のPSA奏効率は28.3% (13/46例、90%信頼区間: 17.6%-41.1%)であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効率(20%)を下回った。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{21),22),23),24),25)}

アピラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアピラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である17 α -hydroxylase/C17 α -lyase(CYP17)活性を阻害する。

*In vitro*において、アピラテロンはヒト副腎皮質由来腫瘍細胞株(NCI-H295R)におけるテストステロンの合成を阻害した。マウス及びラットにおいてアピラテロン酢酸エステル(反復腹腔内又は経口投与)は血漿中テストステロン濃度を低下させた。

2. 抗腫瘍効果²⁶⁾

ヒト去勢抵抗性前立腺癌患者由来の腫瘍組織片(LuCaP23CR及びLuCaP35CR)を移植した去勢マウスにおいて、アピラテロン酢酸エステルの反復腹腔内投与は腫瘍内のテストステロン及びシヒドロテストステロン含量を低下させ、腫瘍の増殖を抑制し、無増悪生存期間を延長した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アピラテロン酢酸エステル(JAN)

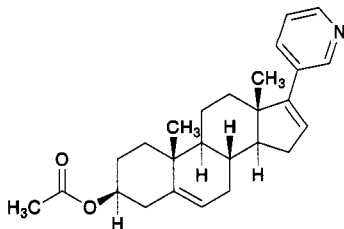
Abiraterone Acetate(JAN)

化学名: 17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3 β -yl acetate

分子式: C₂₆H₃₃N₂O₂

分子量: 391.55

化学構造式:



性状: 白色の粉末

溶解性(20°C): ジクロロメタン >300mg/mL
酢酸エチル 98mg/mL
エタノール 52mg/mL
水 <0.01mg/mL

融点: 147~148°C

分配係数: Log P=5.12(1-オクタノール/水)

【包装】

100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 健康成人におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 2) 患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 3) アピラテロンの薬物動態に対する食事の影響の検討(社内資料)
- 4) アピラテロンの薬物動態に対する食事のタイミングの影響の検討(社内資料)
- 5) アピラテロンの血漿蛋白結合の検討(社内資料)
- 6) アピラテロンの母集団薬物動態解析による検討(社内資料)
- 7) アピラテロンのマスバランスの検討(社内資料)
- 8) 軽度及び中等度肝機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 9) 重度肝機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 10) 腎機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 11) アピラテロンの排出トランスポーターを介した相互作用の検討(社内資料)
- 12) アピラテロンのOATP1B1阻害に関する検討(社内資料)
- 13) テオフィリン又はデキストロメトルフアンとアピラテロンの相互作用の検討(社内資料)
- 14) リファンピシンとアピラテロンの相互作用の検討(社内資料)
- 15) ケトコナゾールとアピラテロンの相互作用の検討(社内資料)
- 16) ビオグリタゾンとアピラテロンの相互作用の検討(社内資料)
- 17) Ryan C.J., et al.: N Engl J Med, **368**(2), 138, 2013
- 18) de Bono J.S., et al.: N Engl J Med, **364**(21), 1995, 2011
- 19) 化学療法未治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料)
- 20) ドセタキセルを含む化学療法既治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料)
- 21) Potter G.A., et al.: J Med Chem., **38**, 2463, 1995
- 22) Haider S., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **84**, 555, 2003
- 23) 細胞内ステロイド合成阻害作用(社内資料)
- 24) Barrie S.E., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **50**, 267, 1994
- 25) Duc I., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **84**, 537, 2003
- 26) Mostaghei E.A., et al.: Clin Cancer Res., **17**, 5913, 2011

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

プロモーション提携

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大淀中1丁目1番88号

AN/PI570-I

Janssen

(新聞発表用)

1	販 売 名	ジェブタナ点滴静注 60mg
2	一 般 名	カバジタキセル アセトン付加物
3	申 請 者 名	サノフィ株式会社
4	成分・分量	ジェブタナ点滴静注 60mg (1 バイアル中カバジタキセルとして 60mg 含有)
5	用法・用量	プレドニゾロンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして 25mg/m ² (体表面積) を1時間かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
6	効能・効果	前立腺癌
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、タキサン系抗悪性腫瘍剤である。

貯法：冷蔵庫内に保存せず、15～30℃で保存すること

使用期限：外箱に記載

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤

ジェブタナ[®]点滴静注60mgJEVTANA[®]

カバジタキセル アセトン付加物製剤

日本標準商品分類番号

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生 2010年6月

SANOFI 

【警告】

好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血等の重篤な骨髄抑制があらわれ、その結果重症感染症等により死亡に至る例が報告されている。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、下記の患者には投与しない等、適応患者の選択を慎重に行うこと。

- ・重篤な骨髄抑制のある患者
- ・感染症を合併している患者
- ・発熱を有し、感染症の疑われる患者
- ・肝機能障害を有する患者

治療の開始に先立ち、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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕
2. 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
3. 発熱を有し、感染症の疑われる患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
4. 肝機能障害を有する患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合、好中球減少症、敗血症等による死亡例を含む重篤な副作用の発現や副作用の増悪が認められている。【臨床成績】の項参照〕
5. 本剤又はポリソルベート80含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者〔本剤はポリソルベート80を含有する。〕

【組成・性状】

ジェブタナ点滴静注60mg

販売名	ジェブタナ点滴静注60mg	
	成分	1バイアル中の分量 ^①
有効成分	カバジタキセル アセトン付加物 ^② (カバジタキセルとして)	64.14mg/1.5mL (60mg/1.5mL)
添加物	ポリソルベート80	1.56g
性状	黄色～帯褐色澄明の粘稠性の液	
pH ^③	3.0～4.0	
浸透圧比 ^④	約1(生理食塩液に対する比)	

※1：ジェブタナ点滴静注60mgバイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、実充填量は1.83mL(カバジタキセルとして73.2mg)である。

※2：製剤中に残留するアセトンの量は0.1w/v%未満である。

※3：本品の10%水溶液について測定したとき

※4：添付溶解液で溶解後、本剤濃度が0.10又は0.25mg/mLとなるよう5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈したとき

添付溶解液

成分	1バイアル中の分量 ^⑤
日局エタノール	573.3mg/4.5mL
性状	無色澄明の液

※5：添付溶解液バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、実充填量は5.67mLである。(7頁「調製方法」参照)

【効能又は効果】

前立腺癌

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1)本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。
- (2)本剤の化学療法未治療の前立腺癌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適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

プレドニゾロンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして25mg/m²(体表面積)を1時間かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1)プレドニゾロンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。
- (2)本剤の投与時には、添付溶解液全量に溶解して10mg/mLの濃度とした後、最終濃度が0.10～0.26mg/mLとなるよう必要量を注射筒で抜き取り、直ちに生理食塩液又は5%ブドウ糖液と混和し、1時間以上かけて点滴静注すること〔「8.適用上の注意」の項及び7頁「調製方法」参照〕。
- (3)本剤投与時にあらわれることがある過敏反応を軽減させるために、本剤投与の30分前までに、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤等の前投与を行うこと。
- (4)他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(5)減量・休薬・中止基準

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量又は休薬すること。減量後もこれらの副作用があらわれる場合は投与中止を考慮すること。

本剤の減量・休薬・中止基準

副作用 (GradeはNCI-CTCAEによる)	処置
適切な治療にも関わらず持続するGrade 3以上の好中球減少症(1週間以上) 〔「2.重要な基本的注意」の項(1)参照〕	好中球数が1,500/mm ³ を超えるまで休薬し、その後、用量を20mg/m ² に減量して投与を再開する。
発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染	症状が回復又は改善し、好中球数が1,500/mm ³ を超えるまで休薬し、その後、用量を20mg/m ² に減量して投与を再開する。
Grade 3以上の下痢、又は水分・電解質補給等の適切な治療にも関わらず持続する下痢	症状が回復又は改善するまで休薬し、その後、用量を20mg/m ² に減量して投与を再開する。
Grade 3以上の末梢性ニューロパチー	投与を中止する。
Grade 2の末梢性ニューロパチー	用量を20mg/m ² に減量する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。〕
- (2)間質性肺疾患又はその既往歴のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3)浮腫のある患者〔浮腫を増悪させるおそれがある。〕
- (4)腎障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- (5)アルコールに過敏な患者〔本剤の添付溶解液はエタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがある。〕
- (6)高齢者〔「5.高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)重篤な骨髄抑制が高頻度にあられるので、下記の点に留意すること(特に、体表面積の小さい患者及び高齢者では、好中球減少症、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制の発現頻度が高かったとの報告がある)。
 - 1)投与後は頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
 - 2)特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認すること。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (2)本剤投与により、全身の発疹や紅斑、血圧低下、気管支痙攣等を含む重篤な過敏反応があらわれることがあるので、本剤投与前には前投薬を行うこと〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕。特に本剤の初回及び2回目の投与中は患者の状態を注意

深く観察すること。過敏反応は本剤投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍、心電図等)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏反応があらわれた場合は、直ちに本剤投与を中止し適切な処置を行うこと。本剤投与により重篤な過敏反応を起こした患者には再投与しないこと。

- (3)動物実験(マウス、ラット、イヌ)において精果毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は主にCYP3Aで代謝される。*in vitro*試験で、本剤はP-糖蛋白の基質であること、また、OATP1B1を阻害することが示されている。【薬物動態】の項参照

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 ケトコナゾール(注射剤、経口剤は国内未承認) イトラコナゾール クラリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル ボリコナゾール 等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。併用が必要な場合は副作用の発現に十分注意し、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。【薬物動態】の項参照	これら薬剤の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。【薬物動態】の項参照	これら薬剤の強いCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

4. 副作用

国内第I相臨床試験で本剤25mg/m²を投与された44例中、44例(100%)に副作用が認められた。主な副作用(全Grade)は好中球減少症44例(100%)、発熱性好中球減少症24例(54.5%)、疲労24例(54.5%)、悪心21例(47.7%)、下痢20例(45.5%)、食欲減退16例(36.4%)、貧血13例(29.5%)、味覚異常12例(27.3%)等であった。このうちGrade 3以上の主な副作用は、好中球減少症44例(100%)、発熱性好中球減少症24例(54.5%)、貧血11例(25.0%)等であった。

海外第III相臨床試験における本剤投与群の安全性評価対象371例中、313例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用(全Grade)は、下痢135例(36.4%)、疲労110例(29.6%)、悪心106例(28.6%)、好中球減少症81例(21.8%)、嘔吐57例(15.4%)、無力症57例(15.4%)、食欲減退46例(12.4%)、味覚異常38例(10.2%)等であった。このうちGrade 3以上の主な副作用は好中球減少症79例(21.3%)、発熱性好中球減少症28例(7.5%)、下痢19例(5.1%)、白血球減少症14例(3.8%)、疲労14例(3.8%)等であった。(承認時)

〔(1)重大な副作用〕及び〔(3)その他の副作用〕の発現頻

度は国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における副作用（全Grade）の集計に基づく。なお、これら国内外試験で共に認められておらず、海外市販後でのみ認められている場合は頻度不明とした。

(1)重大な副作用

- 1) 骨髄抑制…好中球減少症（30.1%）、発熱性好中球減少症（12.5%）、貧血（10.6%）、白血球減少症（7.0%）、リンパ球減少症（0.2%）、血小板減少症（5.5%）等の骨髄抑制があらわれ、その結果、好中球減少性敗血症（0.7%）、敗血症性ショック（0.7%）等を併発する例も報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
- 2) 腎不全（1.0%）…腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 3) 消化管出血（1.0%）、消化管穿孔（頻度不明）、イレウス（0.2%）、重篤な腸炎（0.5%^{注）}…消化管出血、消化管穿孔、イレウス、重篤な腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 4) 重篤な下痢（5.1%^{注）}…重篤な下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
- 5) 感染症（16.1%）…敗血症、肺炎等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 6) 不整脈（1.0%）…不整脈があらわれることがあるので、本剤投与中は十二誘導心電図検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 7) 心不全（頻度不明）…心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する等、適切な処置を行うこと。
- 8) アナフィラキシーショック（頻度不明）…アナフィラキシーショック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等、適切な処置を行うこと。
- 9) 末梢神経障害（13.3%）…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、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
- 10) 肝不全（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）…肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 11) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）…播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、

血漿フィブリンゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

- 12) 急性膵炎（頻度不明）…急性膵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等、適切な処置を行うこと。
- 13) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）…皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson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する等、適切な処置を行うこと。
- 14) 心タンポナーデ（頻度不明）、浮腫（3.9%）、体液貯留（頻度不明）…心タンポナーデ、浮腫、体液貯留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等、適切な処置を行うこと。
- 15) 心筋梗塞（頻度不明）、静脈血栓塞栓症（1.2%）…心筋梗塞、静脈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、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 16) 間質性肺疾患…間質性肺疾患（肺臓炎（頻度不明）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

注）臨床試験で認められたGrade 3以上の副作用から頻度を算出した。

(2)重大な副作用（類薬）

ドセタキセルを投与された患者で、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、Radiation Recall現象が報告されている。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等、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	1～5%未満	1%未満
免疫系			過敏症	
代謝・栄養系		食欲減退	脱水	
精神系			不眠症	
神経系		味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、頭痛、嗜眠、感覚鈍麻	
眼			流涙増加	
血管			低血圧、潮紅、起立性低血圧	高血圧、ほてり
呼吸器			呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛
消化器	悪心	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、上腹部痛、口内炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、腹部膨満、歯周病	痔核、口腔内痛
皮膚		脱毛症	皮膚乾燥、爪の障害、発疹、紅斑	
筋骨格系			筋痙縮、四肢痛、筋力低下、関節痛、筋肉痛	筋骨格痛、背部痛

	20%以上	5~20%未満	1~5%未満	1%未満
腎臓・泌尿器			血尿、排尿困難	尿失禁、出血性膀胱炎、水腎症、尿閉
全身	疲労	無力症	粘膜の炎症、発熱、倦怠感、インフルエンザ様疾患	疼痛
臨床検査			体重減少、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ヘモグロビン減少、トランスアミナーゼ上昇、体重増加、 γ -GTP上昇、血中ビリルビン増加

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、副作用の発現に注意すること。海外第Ⅲ相臨床試験において、65歳以上の患者では、それ以外の患者に比べ疲労、好中球減少症、無力症、発熱、浮動性めまい、尿路感染、脱水等の副作用が、またGrade 3以上では好中球減少症及び発熱性好中球減少症等の副作用が多く認められた。国内第Ⅰ相臨床試験において、65歳以上の患者では、それ以外の患者に比べ末梢性浮腫、嘔吐、腹部膨満等の副作用が、またGrade 3以上では悪心、発熱性好中球減少、血小板減少症、食欲減退等の副作用が多く認められた。

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

本剤を体外に除去する方法は知られていない。過量投与により、骨髄抑制及び胃腸障害等の副作用が増強したことが報告されている。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 調製時には手袋を着用することが望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。
- 本剤は投与前に2段階の希釈を行う必要がある。必ず7頁に示す「調製方法」に従い調製を行うこと。ジェブタナ点滴静注60mg及び添付溶解液バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている【組成・性状】の項参照。本剤全量に対し添付溶解液全量を使用して溶解することで、カバジタキセル濃度10mg/mLのプレミックス液（希釈の1段階目）を調製することができる。
- 輸液と混和した後は速やかに使用すること。やむをえず保存する場合は、室温で8時間、冷蔵保存で48時間（いずれも点滴に要する1時間を含む）以内に使用すること。
- 他剤との混注を行わないこと。

(2) 投与時

- 0.2又は0.22 μ mのインラインフィルターを通して投与すること。
- 輸液に混和後の投与液は、過飽和の状態である。結晶が析出している場合は使用しないこと。
- 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射

部位に硬結・壊死を起こすおそれがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

(3) その他

ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。

9. その他の注意

- ラットにおける10サイクル反復投与毒性試験において、カバジタキセル10~20mg/kg投与群（AUCに基づく臨床曝露量の約6倍）で、軽微から軽度の水晶体囊下の水晶体線維膨化及び変性が認められた。この変化は8週間の休業後においても完全には回復しなかった。なお、5mg/kgの用量（AUCに基づく臨床曝露量の約2.5~3倍）では水晶体の病理組織学的所見はみられなかった¹⁾。
- カバジタキセルのヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験で、倍数体細胞数の増加がみられたが染色体の構造異常はみられなかった。また、*in vivo*ラット骨髄小核試験で0.5mg/kg以上の用量で有小核細胞の増加がみられた²⁾。
- マウスにカバジタキセルを単回静脈内投与した試験において、脳のニューロン壊死あるいは空胞化、並びに頸髄の軸索腫脹及び変性が認められた。マウスに1分間又は1時間かけて単回静脈内投与したときの中樞神経毒性に関する最小の無影響量は10mg/kg（動物の曝露量はAUCの比較で臨床曝露量の約7倍）であった³⁾。

【薬物動態】

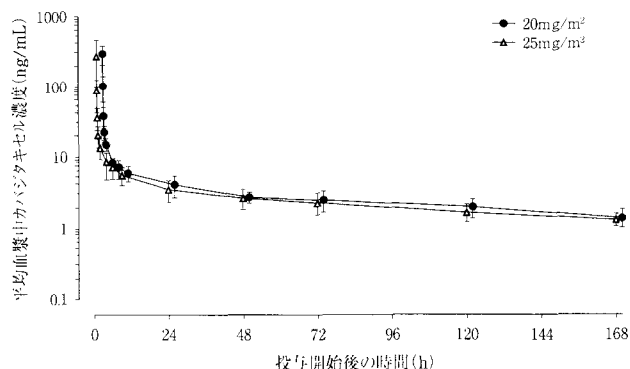
1. 血漿中濃度

日本人患者にカバジタキセルを1時間で点滴静脈内投与したとき、カバジタキセルの血漿中濃度プロファイルは三相性を示し、3-コンパートメントモデルにより薬物動態解析を行った¹⁾。

カバジタキセルを1時間で点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ、平均値（CV%）

用量 (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{1/2α} ^a (分)	t _{1/2β} ^a (時間)	t _{1/2γ} ^a (時間)	CL (L/h/m ²)
20	274(23%)	1040(26%)	2.8(32%)	1.46(29%)	116(25%)	20.2(31%)
25	238(61%)	926(23%)	3.4(39%)	1.70(39%)	113(25%)	28.5(25%)

a: t_{1/2 α} 、t_{1/2 β} 、t_{1/2 γ} はそれぞれ初期相、中間相及び終末相の半減期



日本人にカバジタキセル20及び25mg/m²を1時間点滴静脈内投与したときの血漿中カバジタキセル濃度（平均±SD）

外国人患者にカバジタキセル10~30mg/m²を投与したとき、曝露量はほぼ用量に比例して増加した⁵⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は25mg/m²である。【用法及び用量】の項参照

2. 分布

日本人にカバジタキセル20及び25mg/m²を1時間で点滴静脈内投与したときの定常状態におけるV_dは2220及び3410L/m²であった⁴⁾。In vitroにおけるヒト血漿中の蛋白結合率は89～92%であり、50000ng/mLまで飽和しなかった。カバジタキセルは主にヒト血清アルブミン(82.0%)及びリポ蛋白(HDL:87.9%、LDL:69.8%、VLDL:55.8%)と結合した⁶⁾。In vitroのヒト血液の血液/血漿濃度比は0.90～0.99であった⁷⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は25mg/m²である。【用法及び用量】の項参照]

3. 代謝

カバジタキセルは肝臓で広範に代謝され、主にCYP3Aが寄与した(80～90%)。ヒト血漿中には大部分がカバジタキセルとして存在した。ヒト血漿中ではカバジタキセル以外に7種の代謝物(3種の活性代謝物含む)が検出されたが、最も多い代謝物でも未変化体の5%程度であった。ヒトの尿中及び糞中には約20種の代謝物が排泄された⁸⁾。

4. 排泄

外国人に¹⁴C-カバジタキセル25mg/m²を1時間で点滴静脈内投与したとき、投与量の約80%が2週間以内に排泄された。カバジタキセルは主に代謝物として糞中に排泄された(投与量の76%)。一方、尿中排泄は3.7%以下であり、2.3%が未変化体であった⁹⁾。

5. 薬物間相互作用

カバジタキセルは主にCYP3Aで代謝される。外国人に、強力なCYP3A阻害剤であるケトコナゾール^{*}(400mg 1日1回)を反復併用投与したとき、カバジタキセルのクリアランスが20%低下した。この低下はAUCの25%の増加に相当する。なお、中等度のCYP3A阻害剤であるアプレピタントと併用したとき、カバジタキセルのクリアランス及び曝露量に影響は認められなかった。強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシン(600mg 1日1回)を反復併用投与したとき、カバジタキセルのクリアランスが21%増加した。この増加はAUCの17%の減少に相当する¹⁰⁾。

CYP3Aの基質であるミダゾラムと本剤(25mg/m²を1時間で単回点滴静脈内投与)を併用した臨床試験において、本剤はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹¹⁾。カバジタキセルはin vitroにおいてP-糖蛋白の基質であり、また、OATPIB1の阻害作用を示した¹²⁾。

※:注射剤、経口剤は国内未承認

6. 腎障害患者

カバジタキセルの腎臓からの排泄は少ない(投与量の2.3%)。腎障害患者における試験は行われていないが、母集団薬物動態解析(170例)において、軽度の腎障害患者(CLcr:50～80mL/min、59例)から中等度の腎障害患者(CLcr:30～50mL/min、14例)では腎機能正常患者と比べ薬物動態に大きな影響はみられなかった¹³⁾。

【臨床成績】

1. 国内第I相臨床試験¹⁴⁾

ドセタキセルによる化学療法歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン10mg/日(5mgを2回又は10mgを1回)経口投与との併用で、本剤25mg/m²

が投与された。腫瘍縮小効果奏効率は16.7%(2/12例)、PSA奏効率(PSA値がベースラインから50%以上低下した患者の割合)は29.3%(12/41例)であった。

2. 海外第III相臨床試験¹⁵⁾

ドセタキセルによる化学療法歴を有する去勢抵抗性前立腺癌^{※1)}におけるプレドニゾン^{※2)}又はプレドニゾン10mg/日(投与回数の規定なし)との併用で、本剤25mg/m²が投与された。本試験の投与期間は最大10サイクルとされた。主要評価項目である全生存期間の最終解析の結果、中央値は、本剤群で15.1ヵ月、対照群(ミトキサントロン^{※3)}投与群)で12.7ヵ月であり、本剤群のOSは対照群と比較して有意に延長した(ハザード比0.70、95%信頼区間:0.59-0.83、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、総ビリルビンが各施設基準値上限以上の患者、及びALT/ASTが各施設基準値上限の1.5倍以上の患者は除外規定とされた。

※1:外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行(下記の測定可能又は測定不能病変)があった患者

・測定可能病変を有する患者

RECISTに基づき、臓器内又は軟部組織の転移病変(新しい病変を含む)が1個以上認められたことによって病勢の増悪が確認されている患者

・測定不能病変を有する患者

PSA値の上昇が確認されている患者又は新病変が出現している患者(PSA値の上昇は、参照値(測定1)から少なくとも2回連続して上昇が認められた場合と規定する。なお、PSAの測定間隔は1週間以上であること。)

※2:国内未承認

※3:前立腺癌の適応は国内未承認

【薬効薬理】

1. 作用機序

カバジタキセルはチューブリンの重合を促進し、微小管を安定化することにより細胞分裂を阻害する¹⁶⁾。

2. 抗腫瘍効果

カバジタキセルはヒト前立腺癌由来癌DU145細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用又は腫瘍の退縮が認められた¹⁷⁾。また、カバジタキセルは、ドセタキセルに耐性を示すヒト腫瘍由来細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用が認められた¹⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:カバジタキセル アセトン付加物

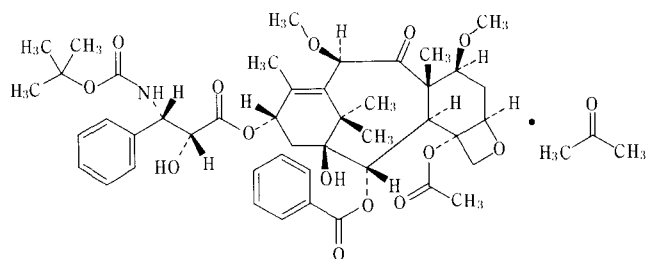
(Cabazitaxel Acetonate)

化学名:(1S, 2S, 3R, 4S, 5R, 7S, 8S, 10R, 13S)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1-hydroxy-7, 10-dimethoxy-9-oxotax-11-ene-13-yl(2R, 3S)-3-(1, 1-dimethylethyl)oxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate monoacetate

分子式:C₄₅H₅₇NO₁₄·C₃H₆O

分子量:894.01

構造式:



性状：本品は白色の粉末である。

アセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、無水エタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

1.5mL×1バイアル（溶解液添付）

【主要文献】

- 1) 社内資料：ラットを用いた反復投与毒性試験
- 2) 社内資料：遺伝毒性試験
- 3) 社内資料：マウスを用いた神経毒性試験
- 4) 社内資料：日本人前立腺癌患者における薬物動態
- 5) 社内資料：薬物動態（用量比例性）
- 6) 社内資料：薬物動態（分布）
- 7) 社内資料：薬物動態（血液/血漿分配）
- 8) 社内資料：薬物動態（代謝）
- 9) 社内資料：薬物動態（排泄）
- 10) 社内資料：薬物相互作用（CYP3A阻害剤及び誘導剤の影響）
- 11) 社内資料：薬物相互作用（ミダゾラムの影響）
- 12) 社内資料：OATPIB1の基質に対するカバジタキセルの影響
- 13) 社内資料：母集団薬物動態解析（腎障害患者）
- 14) 社内資料：国内第I相臨床試験
- 15) de Bono J.S., et al.; Lancet, **376**, 1147, 2010
- 16) 社内資料：カバジタキセル作用機序に関する検討
- 17) 社内資料：ヒト前立腺癌由来細胞株移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果
- 18) 社内資料：ドセタキセル耐性腫瘍細胞株移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

ジェブタナ[®]点滴静注60mg 調製方法

調製時の注意事項

本剤は投与前に必ず2段階の希釈を行う必要がある。以下に示す調製の全過程を予め確認したうえで、調製操作を始めること。

注意：ジェブタナ点滴静注60mg/1.5mLバイアル(充填量：1.83mL中にカバジタキセル73.2mgを含む)及び添付溶解液バイアル(充填量：5.67mL)は、いずれも調製時の損失を補うため、過量充填されている。

本剤全量に対し添付溶解液全量を使用して溶解したときカバジタキセル濃度10mg/mLのプレミックス液が調製される。

以下の2段階の調製は、無菌的に行うこと。

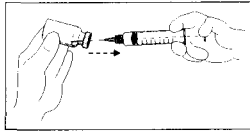
ステップ1：プレミックス液(ジェブタナ点滴静注60mgと添付溶解液の混合液)の調製

1-1 バイアルの内容確認

ジェブタナ点滴静注60mgバイアル及び添付溶解液が澄明であることを目視にて確認する。

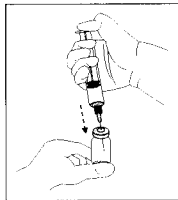
1-2 添付溶解液の抜き取り

注射針を装着したシリンジを用いて、斜めにした添付溶解液バイアルから、無菌的に全量を抜き取る。



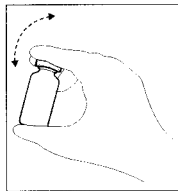
1-3 添付溶解液の注入

抜き取った全量をジェブタナ点滴静注60mgバイアルに注入する。この際、泡立ちの発生を最小限にするため、注射針をバイアル内壁に付け、ゆっくりと注入する。
溶解後の液はカバジタキセル濃度10mg/mLとなる。



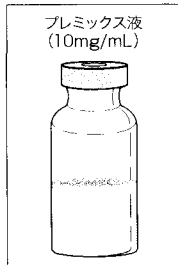
1-4 混和

シリンジと注射針を取り去り、澄明で均一になるまで、穏やかに転倒混和する(約45秒間)。



1-5 プレミックス液の完成

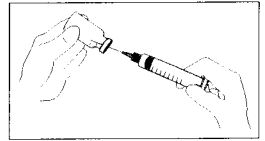
バイアルを約5分間放置し、溶液が澄明で均一になったことを確認する。(通常、5分間の放置後も泡は残っている。) 調製後のプレミックス液はカバジタキセル濃度10mg/mL(表示量である6mL採取可能な量)となる。
「ステップ2」の手順に従い、速やかに(1時間以内に)次の希釈を行うこと。



ステップ2：点滴用溶液の調製

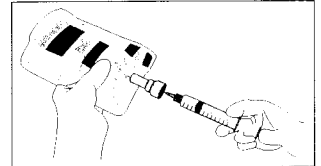
2-1 必要量の抜き取り

注射針を装着した目盛り付きシリンジで、プレミックス液(カバジタキセル濃度10mg/mL)の必要量を無菌的に抜き取る。
例として、カバジタキセル45mgの投与には、プレミックス液4.5mLが必要となる。
投与量により複数バイアル分のプレミックス液が必要となる場合もある。



2-2 点滴用容器への注入

抜き取ったプレミックス液を、ポリ塩化ビニルを含まない容器に入った輸液(生理食塩液又は5%ブドウ糖液)に混和する。
点滴用溶液の最終濃度は0.10~0.26mg/mLとなるよう調製すること。



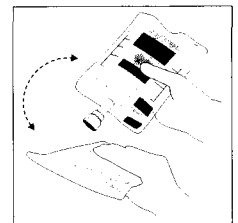
<参考> 調製例

カバジタキセル投与量	輸液バッグの容量
<25mg	100mL
25~65mg	250mL
>65mg	500mL

ステップ1で調製したプレミックス液はバイアル壁に泡が残っていることがあるので、抜き取る際は注射針で中央から抜くのが望ましい。

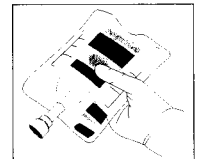
2-3 混和

シリンジを外し、輸液バッグ又はボトルを転倒混和する。



2-4 点滴用溶液の確認

他の注射剤と同様、使用前に点滴用溶液を目視で確認し、沈殿物が認められた場合は使用しないこと。



その他の注意事項

ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。

[ポリ塩化ビニル製の輸液バッグでは、カバジタキセル含量の低下及び可塑剤DEHPの溶出が認められた。また、ポリウレタン製の輸液セットではカバジタキセルの吸着が認められた。]

(新聞発表用)

1	販売名	メナクトラ筋注
2	一般名	4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)
3	申請者名	サノフィ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル (0.5 mL) 中 髄膜炎菌 (血清型 A) 多糖体ジフテリアトキソイド結合体 : 4 μg^* 髄膜炎菌 (血清型 C) 多糖体ジフテリアトキソイド結合体 : 4 μg^* 髄膜炎菌 (血清型 Y) 多糖体ジフテリアトキソイド結合体 : 4 μg^* 髄膜炎菌 (血清型 W-135) 多糖体ジフテリアトキソイド結合体 : 4 μg^* *多糖体としての量。ジフテリアトキソイドタンパク質量は、全血清型の結合体の合計でおよそ 48 μg であるが、用いる原薬の多糖体/タンパク質比によって変動する。
5	用法・用量	1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。
6	効能・効果	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
7	備考	本剤は、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を予防するワクチンである。 添付文書 (案) を別紙として添付。

Menactra® intramuscular injection

細菌ワクチン類
生物学的製剤基準

4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

メナクトラ®筋注

日本標準製品分類番号	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際医生	

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

貯法：凍結を避け、2～8℃でしゃ光保存
有効期間：製造日から2年（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

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはいない。
(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) 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、髄膜炎菌血清型 A、C、Y 及び W-135 の培養液から分離精製した多糖体をジフテリアトキソイドタンパク質とそれぞれ共有結合させた原液に、無菌のリン酸緩衝生理食塩液を加えて製剤化したものである。なお、本剤は製造工程でウシ乳由来成分（酸加水分解カゼイン）を使用している。

2. 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

成分		1バイアル (0.5mL)中の分量
有効成分	髄膜炎菌（血清型 A） 多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4µg*
	髄膜炎菌（血清型 C） 多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4µg*
	髄膜炎菌（血清型 Y） 多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4µg*
	髄膜炎菌（血清型 W-135） 多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4µg*
	塩化ナトリウム	4.35mg
添加物	無水リン酸一水素ナトリウム	0.348mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.352mg

*多糖体としての量。ジフテリアトキソイドタンパク質量は、全血清型の結合体の合計で約 48µg であるが、用いる原薬の多糖体/タンパク質量によって変動する。

3. 性状

本剤は、澄明又はわずかに混濁した液剤である。
pH：6.3～7.3
浸透圧比（0.9%生理食塩液に対する比）：約 1

【効能・効果】

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

効能・効果に関連する接種上の注意

- 本剤では、血清型 A、C、Y 及び W-135 以外に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない（血清型 B に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない）。
- 既に発症している髄膜炎菌感染症を治療することはできない。
- 本剤に含まれるジフテリアトキソイドを、予防接種法に基づくジフテリアの予防接種に転用することはできない。

【用法・用量】

1回、0.5mLを筋肉内接種する。

用法・用量に関連する接種上の注意

- 2歳未満の小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（「6歳小児等への接種」の項参照）。
- 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

- 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副作用、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。
- 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
 - 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

- 過去にけいれんの既往のある者
- 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
- 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 血小板減少症あるいは出血障害を有する者
- 過去にギラン・バレー症候群と診断された者

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。
- 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、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神が現れることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

3. 副反応

(1) 重大な副反応

- ショック、アナフィラキシー（頻度不明^(注1)）…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、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。
- 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明^(注1)）…急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。
- ギラン・バレー症候群（頻度不明^(注1)）…ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 横断性脊髄炎（頻度不明^(注1)）…横断性脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- けいれん（頻度不明^(注1)）…けいれんがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 ^(注2)	10～20%未満 ^(注2)	0.5～10%未満 ^(注2)	頻度不明 ^(注1)
過敏症				蕁麻疹、発疹、そう痒症
局所症状（注射部位）	疼痛		紅斑（発赤）、腫脹、注射部位熱感	硬結
精神神経系			感覚鈍麻	傾眠、易刺激性、めまい、異常号泣、錯感覚、血管迷走神経性失神、顔面神経麻痺
外皮系			湿疹	
消化器系			下痢	嘔吐、食欲不振
呼吸器系				喘鳴、呼吸困難、上気道腫脹
筋骨格系	筋肉痛		筋力低下、関節痛	
循環器系				低血圧
その他		倦怠感、頭痛	発熱	疲労、悪寒

注1) 海外で報告が認められている。
注2) 承認時の国内臨床試験⁽¹⁾の成績（200例における発現頻度）に基づく。

4. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない（56歳以上の者への使用経験が少ない）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、及び授乳中の婦人には、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。〔妊娠中及び授乳中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。〕

6. 小児等への接種

小児等に対する有効性及び安全性は確立していない（国内において低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する使用経験はなく、2歳以上の幼児、小児への使用経験は少ない）。

7. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
- 2) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
- 3) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること。
- 4) 使用前にバイアル内を目視により確認し、変色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、左右どちらかの腕の三角筋とし、アルコールで消毒する。
- 2) 筋肉内注射にあつた場合は、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
 - ① 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ② 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ③ 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 2～55歳対象試験¹⁾

2～55歳までの日本人被験者を対象に本剤0.5mLを単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）は成人、思春期末成年、小児被験者ともにいずれの血清型に対しても高かった。

成人における本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛30.9%、紅斑（発赤）2.6%、腫脹1.0%、特定全身反応の発現率は筋肉痛24.7%、倦怠感15.5%、頭痛11.3%、発熱1.5%であった。思春期末成年における特定注射部位反応は、紅斑（発赤）は2名中2名に、腫脹は2名中2名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。小児における特定注射部位反応は、紅斑（発赤）は4名中3名に、疼痛は4名中3名に、腫脹は4名中3名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。

免疫原性結果

	抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）（%）		
	成人（18-55歳） N=194	思春期末成年 （11-17歳） N=2	小児（2-10歳） N=4
血清型 A	91.2	100.0	100.0
血清型 C	80.2	100.0	100.0
血清型 Y	93.8	100.0	100.0
血清型 W-135	89.1	100.0	100.0

(2) 20歳以上発作性夜間ヘモグロビン尿症患者対象試験

エクリズマブ投与を予定している発作性夜間ヘモグロビン尿症日本人患者（20～55歳：11名、56歳以上：10名）を対象に本剤0.5mLを単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）は20～55歳、56歳以上それぞれ血清型Aに対しては100%、100%、血清型Cに対しては90.9%、60.0%、血清型Yに対しては72.7%、80.0%、血清型W-135に対しては72.7%、80.0%であった。

20～55歳における本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は疼痛18.2%、特定全身反応の発現率は、筋肉痛9.1%、倦怠感18.2%、頭痛18.2%であった。56歳以上における特定注射部位反応は見られず、特定全身反応の発現率は、倦怠感10.0%、頭痛20.0%であった。

2. 海外臨床試験

(1) 米国小児対象試験²⁾

2～10歳の米国小児被験者696名を対象に本剤0.5mLを単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）はいずれの血清型に対しても高かった。

免疫原性結果

	抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）（%）	
	N=638	
血清型 A	96.9	
血清型 C	81.4	
血清型 Y	92.8	
血清型 W-135	90.9	

本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は疼痛48.1%、紅斑（発赤）29.5%、腫脹20.5%、硬結22.1%、特定全身反応の発現率は発熱11.4%、易刺激性35.2%、傾眠26.0%、食欲不振22.7%、下痢15.9%、嘔吐5.9%、蕁麻疹1.2%であった。

(2) 米国思春期末成年試験³⁾

11～18歳の米国思春期末成年被験者440名を対象に本剤0.5mLを単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）はいずれの血清型に対しても高かった。

免疫原性結果

	抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）（%）	
	N=425	
血清型 A	99.8	
血清型 C	98.8	
血清型 Y	99.5	
血清型 W-135	98.6	

本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は疼痛68.9%、紅斑（発赤）12.1%、腫脹14.4%、硬結20.3%、特定全身反応の発現率は頭痛44.9%、発熱3.4%、疲労28.2%、食欲不振12.3%、下痢10.9%、嘔吐2.3%、発疹1.6%であった。

【薬効薬理】

抗髄膜炎菌荚膜多糖体抗体は侵襲性髄膜炎菌疾患からの防御に関与する⁴⁾⁵⁾。本剤は血清型A、C、Y及びW-135の荚膜多糖体に対する特異的殺菌抗体産生を誘導する。

【取扱上の注意】

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。

【包装】

0.5mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内臨床試験（日本人を対象とした免疫原性及び安全性の検討）
- 2) 社内資料：国外臨床試験603-02（2～10歳米国小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討）
- 3) 社内資料：国外臨床試験MTA02（11～18歳米国思春期末成年を対象とした免疫原性及び安全性の検討）
- 4) Mäkelä PH, et al. Evolution of conjugate vaccines. Expert Rev Vaccines 2002;1(3):399-410
- 5) Goldschneider I, et al. Human immunity to the meningococcus. I. The Role of Humoral Antibodies. J Exp Med 1969;129:1307-1326

【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。
サノフィ株式会社
サノフィバスターツールセンター
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-870-891

メナクトラ®筋注の使用方法

【本剤は筋肉内注射用です】

この操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意してください。

1

冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

- ・品質変化の懸念があるため誤って凍結させた製剤は使用しないこと。
- ・ワクチン名、製造番号、有効年月日を確認すること。
- ・有効年月日が過ぎたものは使用しないこと。

2

バイアル及び注射針を準備します。
バイアルのキャップカバーをバイアルからはずし、
バイアルの栓及びその周囲をアルコール等で消毒した後、
注射針をバイアルの栓の中央付近に垂直に刺します。
本剤0.5mL全量を注射筒に抜き取ります。

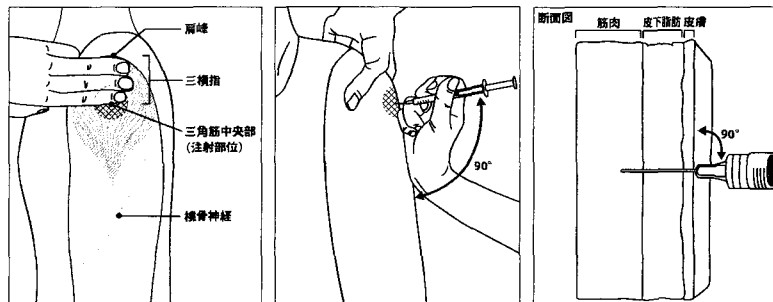
- ・注射針は添付されていない。
- ・使用する注射針は接種部位である三角筋に達し、その下の神経や血管あるいは骨には達しない長さのものを選択すること。
- ・注射針の選択にあたっては被接種者の年齢や体型を考慮すること。
- ・バイアル内に変色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。
- ・針先が本剤中にあることを確認しながら、なるべく気泡が入らないように抜き取ること。
- ・本剤を他の製剤やワクチンと混合しないこと。

3

本剤全量を筋肉内注射します。

- ・注射筒内の気泡を除去する際には、本剤を減じないように注意すること。
- ・左右どちらかの腕の三角筋部を完全に露出させ、肩峰先端から三横指下の三角筋中央部皮膚面に垂直に針を刺し、筋肉内注射する。
- ・本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛やしびれの訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ・本剤を他のワクチンと同時接種する際は、接種部位の局所反応が出た場合に重ならないように、少なくとも2.5cm以上あける。*

*日本小児科学会の予防接種の同時接種に対する考え方



4

使用した注射器、注射針、
バイアル瓶は医療廃棄物として廃棄してください。

(報道発表用)

1	販売名	ジャカビ錠 5 mg
2	一般名	ルキシリチニブリン酸塩
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成分・含量	1錠中ルキシリチニブリン酸塩 6.6mg (ルキシリチニブとして 5mg)
5	用法・用量	通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。 用量は、ルキシリチニブとして1回 5mg~25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。
6	効能・効果	骨髄線維症
7	備考	「添付文書(案)」を別紙として添付。 本剤は、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤であり、骨髄線維症に関する効能・効果について申請したものである。

日本標準商品分類番号

874291

貯法：
室温保存

**抗悪性腫瘍剤
ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤**

劇薬、処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

**ジャカビ®錠 5mg
Jakavi® Tablets 5mg
ルキソリチニブリン酸塩錠**

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2011年11月

 **NOVARTIS**




【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

【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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

品名	ジャカビ錠 5mg
成分・含量	1錠中ルキソリチニブリン酸塩 6.6mg (ルキソリチニブとして 5mg)
添加物	乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色の素錠
外形	  
識別コード	NVR LS
大きさ (約)	直径：7.5mm、厚さ：3.6mm、質量：0.16g

**【効能又は効果】
骨髄線維症**

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、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。
- (2) 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

【用法及び用量】

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき下表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数 ^{注)}	開始用量
20万/mm ³ 超	1回20mg 1日2回
10万/mm ³ 以上20万/mm ³ 以下	1回15mg 1日2回

注) 血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、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、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mgを1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。

- (3) 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mgを1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	1回あたりの用量 (1日2回)				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm ³ 以上 12.5万/mm ³ 未満	20mg	変更なし			
7.5万/mm ³ 以上 10万/mm ³ 未満	10mg	10mg	10mg	変更なし	
5万/mm ³ 以上 7.5万/mm ³ 未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし
5万/mm ³ 未満	休薬				

- (4) 本剤の投与中に好中球数が500/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mgを1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- (5) 十分な効果が認められず、血小板数及び好中球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。
- (6) 肝機能障害患者又は腎機能障害患者では、未変化体又は活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

【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) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/min未満）のある患者及び透析中の末期腎障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (2) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (3) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (5) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与により、血小板減少症、貧血、好中球減少症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中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHbc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。また、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (3) 本剤投与により、帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤は主として代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝される。また、*in vitro*の検討から、本剤は腸のCYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆されている。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の	これらの薬剤の強力なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	
CYP3A4及びCYP2C9を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	2つの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アザナビル ジルチアゼム シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイウオトギリソウ（St.John'sWort（セント・ジョーンズ・ワート））含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

4. 副作用

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤投与301例中、副作用は239例（79.4%）にみられた。主な副作用は、血小板減少症（血小板数減少を含む）136例（45.2%）、貧血87例（28.9%）、下痢30例（10.0%）、疲労26例（8.6%）、体重増加24例（8.0%）等であった。

（申請時までの集計）

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本剤投与120例中（日本人30例を含む）、副作用は111例（92.5%）にみられた。主な副作用は、貧血70例（58.3%）、血小板減少症（血小板数減少を含む）66例（55.0%）、ALT（GPT）増加15例（12.5%）、下痢13例（10.8%）、AST（GOT）増加13例（10.8%）等であった。

（申請時までの集計）

副作用の頻度については、承認効能・効果に係る臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **骨髄抑制**：血小板減少症（48.0%）、貧血（41.6%）、好中球減少症（5.2%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施する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休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。
- 2) **感染症**（10.9%）：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（2.4%）、尿路感染（2.1%）、結核（0.2%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。
- 3) **進行性多巣性白質脳症**（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄

液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) **出血**：脳出血等の頭蓋内出血（0.2%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.0%）、処置後出血（頻度不明）、鼻出血（2.1%）、血尿（0.7%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は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し、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。
- 5) **間質性肺疾患**（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。
- 6) **肝機能障害**：AST（GOT）（3.6%）、ALT（GPT）（4.8%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 7) **心不全**（0.7%）：心不全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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	-	白血球数減少	-
代謝及び栄養障害	体重増加	食欲減退、体液貯留、低カルシウム血症	高コレステロール血症
精神障害	-	不眠症	-
神経系障害	-	頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、錯覚	-
心臓障害	-	動悸	-
血管障害	-	高血圧	-
呼吸器系障害	-	鼻咽頭炎、ラ音、肺炎、呼吸困難、咳嗽	-
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸、口内乾燥、消化不良、口腔内潰瘍形成、上腹部痛	-
肝胆道系障害	-	γ-GTP増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	-
皮膚及び皮下組織障害	-	寝汗、発疹、挫傷	-
筋骨格系障害	-	筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、関節痛、骨痛、背部痛	-
腎及び尿路障害	-	血中尿素増加	-
全身障害	疲労、末梢性浮腫	無力症、発熱	-
臨床検査	-	APTT 延長	-

5. 高齢者への投与

臨床試験において、高齢者（65歳超）では、65歳以下の患者と比較して、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。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（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与により、白血球減少症、貧血、血小板減少症などの骨髄抑制の発現が増加するおそれがある。

処置：特異的な解毒剤はない。症状に応じた適切な処置を行うこと。なお、血液透析による本剤の除去は有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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

- (1) イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。
- (2) イヌを用いた26及び52週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、JAK阻害作用を有する類薬において、因果関係は明らかでないものの、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍が発現したことが報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

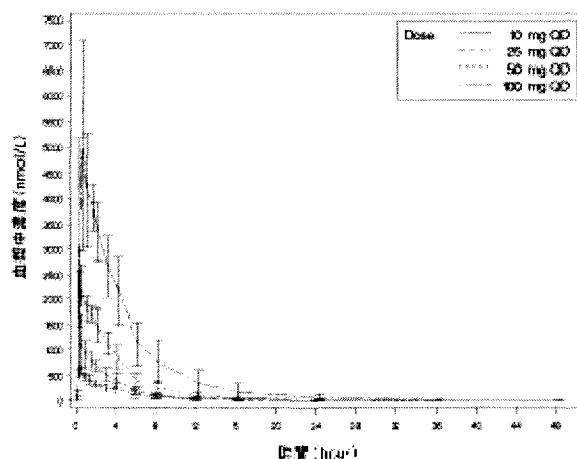
(1) 単回投与

健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後0.5時間（Tmax中央値）でCmaxに達し、その後、2.5～3.4時間の半減期で消失した。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例した。¹⁾（本剤の用法及び用量は、【用法及び用量】の項参照）

<健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100 mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ>

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax ^{①)} (h)	T1/2 (h)	AUCinf (h·nmol/L)	CL/F (L/h)
10 mg (n=8)	621 ± 107 (613)	0.5 (0.25 - 1.5)	3.18 ± 1.31 (2.98)	2,290 ± 914 (2,160)	15.9 ± 4.89 (15.1)
25 mg (n=8)	1,450 ± 718 (1,320)	0.5 (0.25 - 1.5)	2.51 ± 0.638 (2.44)	4,020 ± 1,220 (3,830)	22.6 ± 9.09 (21.3)
50 mg (n=8)	2,380 ± 495 (2,330)	0.5 (0.25 - 1.5)	2.86 ± 0.542 (2.81)	8,650 ± 2,230 (8,430)	19.8 ± 4.20 (19.4)
100 mg (n=8)	5,430 ± 1,260 (5,300)	0.5 (0.25 - 1.5)	3.40 ± 0.907 (3.28)	22,600 ± 7,780 (21,500)	15.9 ± 4.94 (15.2)

平均値 ± 標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）



＜健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100 mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）＞

(2) 反復投与

健康被験者にルキソリチニブ10及び25mgを7日間1日2回反復経口投与したときAUCの累積比はそれぞれ1.12及び1.03で大きな累積は認められなかった。¹⁾

＜健康被験者にルキソリチニブ10及び25 mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

投与量	反復投与	Cmax (nmol/L)	Tmax ^{注)} (h)	AUC0-12h (h·nmol/L)	AUC0-12h比(7日目/初日)
10 mg (n=8)	1日目	577 ± 70.8 (573)	0.375 (0.25 - 1.0)	1,920 ± 678 (1,830)	-
	7日目	587 ± 187 (562)	0.5 (0.25 - 1.0)	2,180 ± 949 (2,040)	1.12 ± 0.117 (1.11)
25 mg (n=8)	1日目	1,200 ± 357 (1,160)	0.5 (0.25 - 1.5)	3,600 ± 838 (3,500)	-
	7日目	1,290 ± 271 (1,260)	0.5 (0.25 - 0.5)	3,720 ± 864 (3,620)	1.03 ± 0.0568 (1.03)

平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)、注) 中央値 (最小値-最大値)

(3) 食事の影響

健康被験者 (16例) に食後にルキソリチニブ 20mgを単回経口投与したとき、空腹時と比べてTmaxは0.5時間から1.75時間に延長し、Cmaxは42%低下した。AUCは6.4%低下したが比 (食後/空腹) の90%信頼区間は0.80~1.25の範囲内であった。²⁾

2. 分布

ヒト血漿中及び血清中での非結合型分率は、3.2~4.8%であった (*in vitro*)。³⁾

3. 代謝

ルキソリチニブは主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる (*in vitro*)。⁴⁾

4. 排泄

健康被験者 (6例) に¹⁴C標識したルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき放射能の総回収率は96%で、尿及び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された。⁵⁾

(外国人のデータ)

5. 肝機能障害患者

健康被験者、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 A)、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 B) 及び重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 C) にルキソリチニブ 25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった (各群8例)。Cmaxは肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者 (2.8時間) に比べて肝機能障害患者 (各患者群で4.1~5.0時間) で延長した。⁶⁾

(外国人のデータ)

6. 腎機能障害患者

健康被験者 (Clcr 80 mL/min超)、軽度腎機能障害患者 (Clcr 50~80 mL/min)、中等度腎機能障害患者 (Clcr 30~49 mL/min)、重度腎機能障害患者 (Clcr 30 mL/min未満) 及び透析を受けている末期腎機能障害患者にルキソリチニブ25 mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった (各群8例)。8種類の活性代謝物のAUC (合計) は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した。⁷⁾

(外国人のデータ)

7. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤) : 健康被験者 (16例) にケトコナゾール (200 mg、1日2回4日間) 反復投与時、ルキソリチニブ 10 mgを併用したときルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長した。⁸⁾

(外国人のデータ)

(2) エリスロマイシン (CYP3A4阻害剤) : 健康被験者 (14例) にエリスロマイシン (500 mg、1日2回4日間) 反復投与時、ルキソリチニブ 10 mgを併用したとき、ルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった。

(外国人のデータ)

(3) リファンピシン (CYP3A4誘導作用を有する薬剤) : 健康被験者 (12例) にリファンピシン (600 mg、1日1回11日間) 反復投与時、ルキソリチニブ 50 mgを併用投与したとき、Cmax及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮した。8種類の活性代謝物のAUC (合計) に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加した。⁹⁾

(外国人のデータ)

(4) ルキソリチニブの経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、腸のCYP3A4、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) を阻害する可能性が示唆された (*in vitro*)。⁸⁾

【臨床成績】

1. 国際共同第Ⅱ相試験 (非盲検非対照試験)

骨髄線維症患者*を対象に、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースライン

の血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg 1日2回、20万/mm³超の場合20 mg 1日2回とした。
 合計120例（日本人患者30例を含む）に本剤が投与された。骨髄線維症患者における合併症の主要な要因⁹⁾である脾腫に関して、主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は31.7%であった。¹⁰⁾

2. 海外第Ⅲ相試験（二重盲検無作為化比較試験）

骨髄線維症患者*を対象に、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15 mg 1日2回、20万/mm³超の場合20 mg 1日2回とした。
 合計309例がルキシソリチニブ群（155例）又はプラセボ群（154例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキシソリチニブ群で41.9%、プラセボ群で0.7%であり、プラセボ群と比較してルキシソリチニブ群で有意に高かった（Fisherの正確検定 $p < 0.0001$ ）。¹¹⁾

3. 海外第Ⅲ相試験（非盲検無作為化比較試験）

骨髄線維症患者*を対象に、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15 mg 1日2回、20万/mm³超の場合20 mg 1日2回とした。
 合計219例がルキシソリチニブ群（146例）又はBest Available Therapy群（73例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキシソリチニブ群で28.5%、Best Available Therapy群で0%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシソリチニブ群で有意に高かった（ $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定）。¹²⁾

*：試験対象患者

- ・原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO分類¹³⁾）及びIWG-MRT規準¹⁴⁾に基づき診断）
- ・IWG-MRTリスク分類¹⁵⁾の高リスク又は中間-2リスクの患者
- ・造血幹細胞移植が不適応の患者
- ・季肋下に5 cm以上の脾腫を有する患者

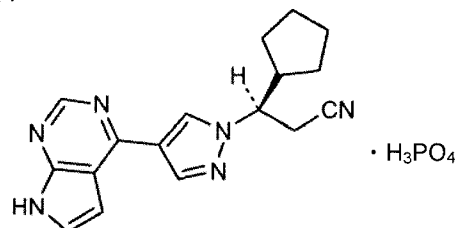
【薬効薬理】

作用機序

骨髄線維症の患者では多くの場合、*JAK2*遺伝子の変異等による*JAK2*キナーゼの恒常的な活性化が認められている。ルキシソリチニブは、*in vitro*で野生型及び変異型（V617F）の*JAK2*活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した。^{16,17)} また、骨髄線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているインターロイキン-6の細胞内シグナル伝達に関わる*JAK1*の活性を阻害した。¹⁶⁾ 変異型*JAK2*（V617F）を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、ルキシソリチニブは脾臓重量を減少させ、炎症性サイトカインであるインターロイキン-6及び*TNF-α*の血中濃度の上昇を抑制した。^{18,19)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



- 一般名：ルキシソリチニブリン酸塩（Ruxolitinib Phosphate）
 化学名：(3*R*)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl] propanenitrile monophosphate
 分子式：C₁₇H₁₈N₆・H₃PO₄
 分子量：404.36
 性状：白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。
 融点：ルキシソリチニブリン酸塩の融点は194～198°Cである。
 分配係数：-0.057（1-オクタノール/pH1.0 緩衝液）、2.562（1-オクタノール/pH4.3 緩衝液）、2.814（1-オクタノール/pH7.4 緩衝液）

【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】

ジャカビ錠5mg 20錠（PTP）
 120錠（PTP）

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1101試験）[JAKU00015]
- 2) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1102試験）[JAKU00014]
- 3) 社内資料：蛋白結合率 [JAKU00024]
- 4) 社内資料：CYP代謝酵素の同定 [JAKU00029]
- 5) Shilling, A.D. et al. : Drug Metab. Dispos. 38(11), 2023, 2010 [JAKF00014]
- 6) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験（137試験）[JAKU00022]
- 7) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験（142試験）[JAKU00021]
- 8) 社内資料：膜通過性、薬物トランスポーター阻害及び腸でのCYP3A4, Pgp, BCRP阻害 [JAKU00031]
- 9) Mesa, R.A. : Blood 113(22), 5394, 2009 [JAKS00013]
- 10) 社内資料：骨髄線維症患者を対象としたアジア国際共同第Ⅱ相臨床試験（2202試験）[JAKU00012]
- 11) 社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（351試験）[JAKU00010]

- 12) 社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（2352試験） [JAKU00011]
- 13) Tefferi, A. and Vardiman, J.M. : Leukemia 22(1), 14, 2008 [JAKS00014]
- 14) Basori, G. et al. : Leukemia 22(2), 437, 2008 [JAKS00015]
- 15) Cervantes, F. et al. : Blood 113(13), 2895, 2009 [JAKS00016]
- 16) 社内資料： *In vitro* 酵素阻害作用 [JAKU00001]
- 17) 社内資料： *In vitro* 腫瘍増殖抑制作用 [JAKU00002]
- 18) 社内資料： *In vivo* 腫瘍増殖抑制作用 [JAKU00006]
- 19) 社内資料： *In vivo* サイトカイン産生抑制作用 [JAKU00004]

(報道発表告用)

1	販 売 名	アレセンサカプセル 20 mg アレセンサカプセル 40 mg
2	一 般 名	アレクチニブ塩酸塩
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アレセンサカプセル 20 mg : 1カプセル中にアレクチニブ塩酸塩21.51 mg (アレクチニブとして20 mg) 含有 アレセンサカプセル 40 mg : 1カプセル中にアレクチニブ塩酸塩43.02 mg (アレクチニブとして40 mg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはアレクチニブとして1回300 mg を1日2回経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
7	備 考	・ 本剤は, ALK チロシンキナーゼ活性を選択的に阻害する抗悪性腫瘍薬 (ALK 阻害剤) である。 ・ 「添付文書 (案)」 を別紙として添付

抗悪性腫瘍剤／ALK^{注1)}阻害剤

規制区分：劇薬
 処方箋医薬品^{注2)}
 貯 法：室温保存
 使用期限：2年6カ月（外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること）

アレセンサ[®] カプセル20 mg
 アレセンサ[®] カプセル40 mg
 ALECENSA[®]
 アレクチニブ塩酸塩カプセル

	カプセル20 mg	カプセル40 mg
承認番号	*****AMX*****	*****AMX*****
薬価収載	****年**月	
販売開始	****年**月	
国際誕生	****年**月	



ロシュグループ

【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、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと（「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）】

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】

販売名		アレセンサ カプセル20 mg	アレセンサ カプセル40 mg
成分 (カプセル中)	有効成分・含有量	アレクチニブ塩酸塩 21.51 mg (アレクチニブとして20 mg)	アレクチニブ塩酸塩 43.02 mg (アレクチニブとして40 mg)
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
色（キャップ・ボディ）		うすい黄色	うすい紫みの赤色～くすんだ紫みの赤色
剤形		硬カプセル（2号）	
外形			
質量		320 mg	
識別コード		C - 42C / 20mg	C - 42C / 40mg

【効能・効果】

○ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、免疫組織化学染色法及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法を測定原理とする承認された体外診断薬を用いて測定すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 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。
3. 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。
4. 【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、成人にはアレクチニブとして1回300 mgを1日2回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

食事の影響を避けるため、本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて空腹時に投与することが望ましい（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
 - (2) 肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。肝機能障害が増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
 - (2) AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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（「重大な副作用」の項参照）。
 - (3) 好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

注1) ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)
 注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

3. 相互作用

本剤は、チトクロームP450 (主にCYP3A4) によって代謝される。
また、*in vitro*試験においてCYP3A4の時間依存的な阻害並びにP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害が認められた。

4. 副作用

国内第I/II相臨床試験の1回300 mg 1日2回投与例における安全性評価対象例58例中56例 (96.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、血中ビリルビン増加21例 (36.2%)、味覚異常、発疹各20例 (34.5%)、AST (GOT) 増加19例 (32.8%)、血中クレアチニン増加18例 (31.0%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患 (1.7%) : 間質性肺疾患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するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害 (頻度不明^{注3)}) : AST (GOT)、ALT (GPT) の増加を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 好中球減少 (25.9%)、白血球減少 (20.7%) : 好中球数減少、白血球数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休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 消化管穿孔 (頻度不明^{注3)}) : 消化管穿孔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、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 血栓塞栓症 (頻度不明^{注3)}) : 肺塞栓症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するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	20%以上又は 頻度不明 ^{注3)}	10%以上～ 20%未満	10%未満
精神神経系	味覚異常 (34.5%)		頭痛、末梢性ニューロパチー、傾眠
消化器	便秘	口内炎、悪心、下痢	歯周病、胃腸炎、腹痛
循環器			徐脈、心電図T波逆転
呼吸器		上気道感染	肺炎、肺感染、咳嗽、気胸
血液			貧血
皮膚	発疹 (34.5%)、 光線過敏症※		爪の障害、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙縮
肝臓	血中ビリルビン増加 (36.2%)、 AST (GOT) 増加 (32.8%)、ALT (GPT) 増加	血中AI-P増加	硬化性胆管炎
腎臓	血中クレアチニン増加 (31.0%)		腎機能障害
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症
その他	血中CK (CPK) 増加	倦怠感	血中トリグリセリド増加、浮腫、発熱、疲労、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、高尿酸血症、細菌性前立腺

	20%以上又は 頻度不明 ^{注3)}	10%以上～ 20%未満	10%未満
			炎、腫瘍出血

注3) 国内第I/II相臨床試験以外で報告された副作用については、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、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婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験 (ラット、ウサギ) において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行については不明である。]

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. その他の注意

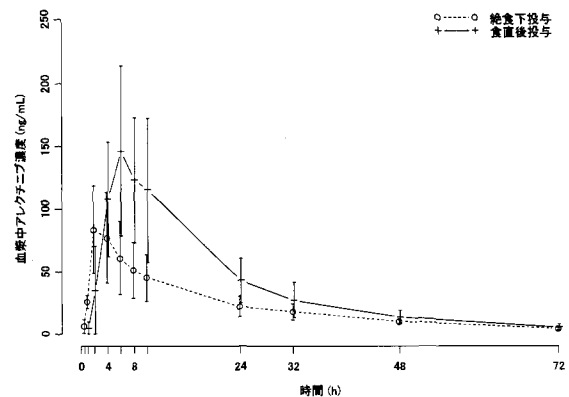
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。)

【薬物動態】

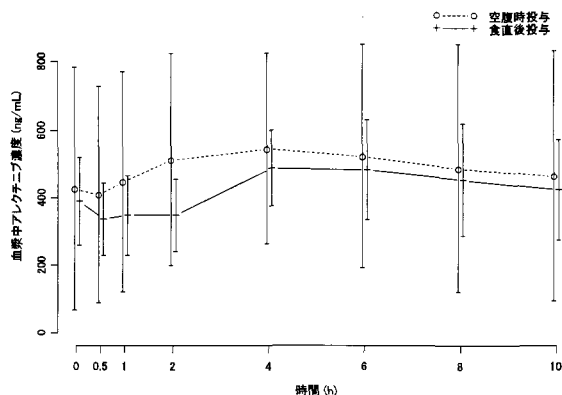
1. 血中濃度²⁾

(1) 単回投与試験及び反復投与試験

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に本剤 300 mg を絶食下 (投与前 10 時間、投与後 2 時間絶食) 又は食直後で単回経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と、本剤 1 回 300 mg を空腹時 (投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食) 又は食直後で 1 日 2 回 21 日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、本剤 20～300 mg 投与時の投与条件、食事条件別の薬物動態パラメータを表に示した。なお、反復投与開始から 8 日目までに血漿中アレクチニブ濃度は定常状態に達することが示され、反復投与時のアレクチニブの体内動態では 1 回 20 mg 1 日 2 回投与から 1 回 300 mg 1 日 2 回投与の範囲で線形性が認められた。



300 mg 単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移 (平均値±標準偏差)



300 mg 1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移 (平均値±標準偏差)

単回経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)
20 mg	絶食下	1	5.97	4.52	143	42.4
40 mg	絶食下	1	3.97	12.3	248	26.6
80 mg	絶食下	1	3.98	41.4	670	16.1
160 mg	絶食下	3	2.62 ±1.18	60.3 ±42.2	1030 ±717	22.3 ±6.88
240 mg	絶食下	3	2.69 ±1.21	58.6 ±15.6	920 ±341	17.7 ±5.14
	食直後	3	4.63 ±1.08	118 ±52.2	2200 ±804	17.1 ±2.06
300 mg	絶食下	6	2.38 ±0.799	84.1 ±35.8	1540 ±560	19.3 ±1.95
	食直後	6	5.89 ±2.07	162 ±63.6	2700 ±1030	16.4 ±4.14

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

1回投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)
20 mg	空腹時	1	4.00	25.5	220	39.1
40 mg	空腹時	1	3.83	63.9	479	9.37
80 mg	空腹時	1	2.00	150	1310	14.1
160 mg	空腹時	3	4.61 ±1.15	300 ±104	2310 ±598	15.1 ±2.04 ^{a)}
240 mg	空腹時	3	3.33 ±1.15	385 ±100	2970 ±937	20.9 ±15.8
	食直後	3	5.24 ±1.13	380 ±82.8	3300 ±838	18.5 ^{b)}
300 mg	空腹時	6	3.99 ±2.17	575 ±322	4970 ±3260	12.4 ±3.17 ^{c)}
	食直後	6	5.32 ±1.58	528 ±138	4220 ±1190	16.5 ±3.83 ^{d)}

^{a)} N=2, ^{b)} N=1, ^{c)} N=5, ^{d)} N=3

※承認された用法・用量は1回300 mgを1日2回経口投与である。

(2) 食事の影響

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に本剤300 mgを食直後に単回経口投与したとき、アレクチニブのAUCとC_{max}はともに絶食下 (投与前10時間、投与後2時間絶食) 投与のおよそ1.8倍に増加し、T_{max}の平均値も絶食下の2.38時間から食直後で5.89時間に延長した。一方で、1回300 mgを1日2回食直後に21日間反復経口投与したとき、アレクチニブのT_{max}の平均値は空腹時 (投与前2時間、投与後1時間絶食) の3.99時間から食直後で5.32時間に延長したが、AUCとC_{max}は空腹時投与と同程度となった。

2. 分布 3,4,5,6)

In vitro試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合し、α₁-酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった。また、ヒトにおける血球移行率は約80%であった。

(参考) 動物実験の結果

白色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを1 mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、ハーダー腺、副腎、肺、褐色脂肪組織及び肝臓に高い分布を示し、大脳、小脳、脊髄への分布も確認された。有色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを10 mg/kgの用量で単回経口投与したときメラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚に高い放射能が検出された。

3. 代謝 7,8,9)

In vitro代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主にCYP3A4により代謝されて主要代謝物を生成することが示された。代謝物としては、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物が認められた。

4. 排泄 10)

(参考) 動物実験の結果

ラットに¹⁴C標識アレクチニブを単回経口投与したとき、放射能の大部分は糞中に排泄され、168時間までの糞中累積排泄率は投与量の95.7%であり、尿中累積排泄率は0.5%であった。

【臨床成績】 11)

1 レジメン以上の化学療法歴を有する ALK 融合遺伝子陽性^{注4)}の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第 I/II 相試験の第 II 相部分 (46 例) で本剤を1回300 mg 1日2回空腹時 (投与前2時間、投与後1時間絶食) に連日経口投与された患者における奏効率は93.5% (95%信頼区間: 82.1~98.6%) であった。

※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

注 4)免疫組織化学染色 (IHC) 法及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法を用いて検査された。

IHC 法としてヒストファイブ ALK iAEP[®]キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH 法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認された Vysis[®] ALK Break Apart FISH プローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

【薬効薬理】 12)

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、ALK チロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。

1. 抗腫瘍効果

アレクチニブは、ALK 融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H2228 細胞株の細胞増殖を抑制した。また、NCI-H2228 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序

アレクチニブは、ALK チロシンキナーゼ活性を阻害することにより、ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する。

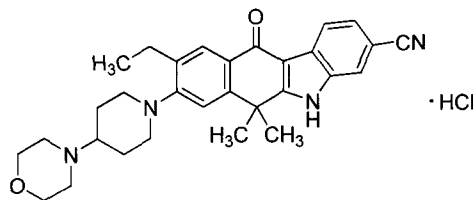
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アレクチニブ塩酸塩

(Alectinib Hydrochloride) (JAN)

化学名：9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-
11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[*b*]carbazole-3-
carbonitrile monohydrochloride

構造式：



分子式：C₃₀H₃₄N₄O₂ · HCl

分子量：519.08

性状：白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2, 2, 2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。

融点：約302 °C (分解)

【包装】

アレセンサカプセル20 mg：14 カプセル (バラ)

アレセンサカプセル40 mg：98 カプセル (バラ)

【主要文献】

- 1) 社内資料：遺伝毒性試験
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書No.1.0 (AF-001JP)
- 3) 社内資料：*In vitro*血漿中蛋白結合・血球移行
- 4) 社内資料：*In vitro*ヒト血漿中結合蛋白
- 5) 社内資料：白色ラット分布
- 6) 社内資料：有色ラット分布
- 7) 社内資料：ヒトCYP発現系ミクロソームにおける代謝関与酵素
- 8) 社内資料：ヒト肝ミクロソームにおける代謝関与酵素
- 9) 社内資料：ヒト肝細胞及びミクロソームにおける代謝関与酵素
- 10) 社内資料：ラット代謝物及び尿・糞中排泄
- 11) 社内資料：国内第I/II相試験 (AF-001JP試験)
- 12) Sakamoto H, et al. : Cancer Cell : 19, 679 (2011)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

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

製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	バイクロット配合静注用
2	一般名	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
3	申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	本剤は、1 バイアル中に活性化人血液凝固第 VII 因子を 1.56 mg、人血液凝固第 X 因子を 15.6 mg 含有する用時溶解して用いる注射剤である。
5	用法・用量	本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5 mL で溶解する。活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり症状に応じて 1 回 60~120 μ g を 2~6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1 kg 当たり 180 μ g を超えないこととする。
6	効能・効果	血液凝固第 VIII 因子又は第 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
7	備考	本剤は、活性化人血液凝固第 VII 因子及び人血液凝固第 X 因子を有効成分とする血漿分画製剤である。 取扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）を別紙として添付

特定生物由来製品
処方箋医薬品

血漿分画製剤

バイロット®配合静注用

Byclot

献血

注意-医師等の処方箋に
より使用すること

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子

貯 法：遮光して10℃以下で凍結を避けて保存
有効期間：製造日から3年
（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材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）

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中の組成は下記のとおりである。

成 分		1バイアル中の 含量 ^(注)
有効成分	活性化人血液凝固第VII因子	1.56 mg
	人血液凝固第X因子	15.6 mg
添加物	人血清アルブミン	52 mg
	人アンチトロンビンIII	2.6国際単位
	クエン酸ナトリウム水和物	7.54 mg
	塩化ナトリウム	15.08 mg
	精製白糖	78 mg
	ポリソルベート80	0.13 mg
	pH調節剤	適量
添付 溶剤	日本薬局方注射用水	2.5 mL

注) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから活性化人血液凝固第VII因子として1.5 mg、人血液凝固第X因子として15 mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。添付の溶剤（日本薬局方注射用水）2.5 mLで溶解したとき、活性化人血液凝固第VII因子は0.6 mg/mL、人血液凝固第X因子は6.0 mg/mLとなる。

本剤の有効成分である活性化人血液凝固第VII因子及び人血液凝固第X因子、添加物の人血清アルブミン及び人アンチトロンビンIIIは、ヒトの血液（採取国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。

本剤は製造工程において、マウスハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナル抗体及びブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は、白色又は淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色で澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：5.4～5.9

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

血液凝固第VIII因子又は第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

【用法・用量】

本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5 mLで溶解する。活性化人血液凝固第VII因子として、体重1 kg当たり症状に応じて1回60～120 µgを2～6分かけて緩徐に静脈内に注射

する。追加投与は、8時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重1 kg当たり180 µgを超えないこととする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 出血頻度の低減を目的とした定期的な投与は避けること。
- 本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5 mLで溶解して、活性化人血液凝固第VII因子として0.6 mg/mLの濃度とした後、必要量を投与すること。
- 初回投与から36時間以内の本剤投与は追加投与として取り扱うこと。
- 追加投与は1回とし、十分な効果が得られない場合には、血液凝固第X因子の蓄積を考慮した上で、他の対処方法も考慮すること。
- 追加投与の後、次に本剤を投与するまでの間隔は、48時間以上あけること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - DIC患者及びDICを起こしやすいとされている患者（大手術後、重症の肝疾患、溶血性貧血等）
播種性血管内凝固症候群（DIC）の悪化又はDIC誘発のおそれがある。
 - 溶血性・失血性貧血等の患者
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。
 - 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。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本剤の使用にあたっては、疾病の治療での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、ヒトの血液を原材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ができないことを患者及び家族に対して説明し、理解を得よう努めること。

- 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、HCV、HAV及びヒトパルボウイルスB19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S/D処理及びウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃、96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、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ロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) ショック、アナフィラキシーを起こす可能性を否定できないので、観察を十分に行うこと。
- (3) マウスたん白質に対して過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。また、同たん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。
- (4) 過凝固症状を起こす可能性を否定できないので、観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。
- (6) 重度の出血に対して使用する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (7) 手術時における本剤の使用経験はないので、使用する場合は、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。
- (8) 在宅自己注射は、軽度又は中等度の出血を対象とする。在宅自己注射は、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際は、使用方法等の患者教育を十分に実施し、在宅にて適切に治療ができることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤により発現する可能性のある副作用等について十分説明すること。自己注射後、異常が認められた場合や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。自己注射の継続が困難な場合は、医療機関において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. 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
抗線溶剤 アプロチニン トラネキサム酸 ε-アミノカプロン酸 等	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	本剤の凝固活性とこれらの薬剤の抗プラスミン作用が微小血栓の寿命を比較的長期化させるため。

4. 副作用

国内で承認時までに実施されたインヒビターを保有する先天性血友病患者を対象とした臨床試験において、総投与例55例のうち、6例（10.9%）に9件の副作用が発生し、5%以上の副作用は、TAT増加（3例）であった。

(1) 重大な副作用（類薬）

以下の1)～3)は、活性化第VII因子を含有する製剤の添付文書に記載されている重大な副作用情報である。

1) 血栓塞栓症（頻度不明）

動脈血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等）、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等）が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

DICがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー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、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満
循環器		血圧上昇
消化器		腹痛
血液	TAT 増加	
その他		発熱、頭痛、血中カリウム減少、口腔ヘルペス

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

本剤は妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠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場合にのみ投与すること（本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある）。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤を過量投与した場合、血栓形成を誘発する可能性を否定できないため、過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 溶解の際は、添付の溶解液注入針を使用すること。
- 2) 他の製剤と混合しないこと。
- 3) 使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時

- 1) 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。
- 2) 溶解時に沈殿が認められるものは使用しないこと。

(3) 在宅自己注射時

- 1) 子ども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) 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

【薬物動態】

非出血時のインヒビターを保有する先天性血友病患者に本剤の120 µg/kg (4名)を静脈内へ単回投与した際の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった¹⁾。AUC₀₋₄及びC_{max}は、本剤の用量に依存して増加し、20~120 µg/kgの用量範囲で線形性を認めた。

測定項目	AUC ₀₋₄ (IU·h/mL)	C _{max} (IU/mL)	半減期 (h)	Vd _{SS} (mL/kg)	生体内回 収率(%)
血液凝固第VII因子活性	296.33 ± 14.24	105.96 ± 10.23	2.79 ± 0.61	50.91 ± 5.51	83.4 ± 7.9
血液凝固第X因子活性	111.26 ± 11.61	4.99 ± 0.46	22.66 ± 1.51	41.46 ± 4.58	120.9 ± 11.4

(平均値 ± SD、n=4)

【臨床成績】

12歳以上65歳以下のインヒビターを保有する先天性血友病の男性患者を対象とした第III相試験において、患者14名の21出血エピソードに、総投与量として180 µg/kgを超えない範囲で本剤の60 µg/kg又は120 µg/kgを1回又は2回投与した場合の有効率(著効 + 有効の割合)は、19/21 (90.5%)であった。また、出血の重症度別の有効率は、軽度の出血が7/7 (100%)、中等度の出血が12/13 (92.3%)、重度の出血が0/1 (0%)であった。

インヒビター患者	出血数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 (%)
合計 (14名)	21	3	16	0	2	19/21 (90.5%)
血友病 A (8名)	11	1	9	0	1	10/11 (90.9%)
血友病 B (6名)	10	2	7	0	1	9/10 (90.0%)

【薬効薬理】

*in vitro*試験において、本剤は、第VIII因子インヒビター血漿及び第IX因子欠乏血漿のAPTT、PTの短縮、凝固加速度の増強及びトロンビン生産能の亢進を示した²⁾。

また、抗第VIII因子抗体の投与により作製した血友病Aインヒビターモデルマウス、抗第IX因子抗体の投与により作製した血友病Bインヒビターモデルマウス又はサル³⁾において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。

【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、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【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、一定期間は、可能な限り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】

バイクロット®配合静注用：1バイアル
日本薬局方注射用水 2.5 mL：1バイアル

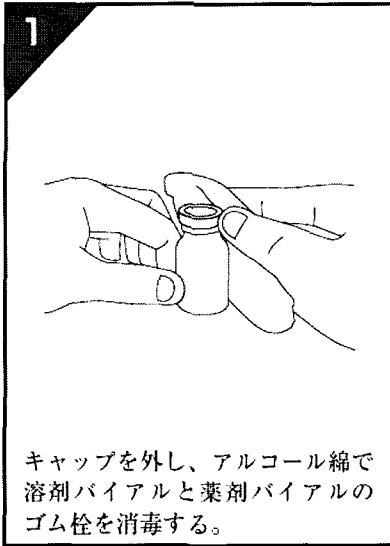
【主要文献】

- 1) Shirahata A et al.: Haemophilia, 18(1) 94, 2012
- 2) Nakatomi Y et al.: Thromb Res, 125(5) 457, 2010
- 3) Tomokiyo K et al.: Vox Sang, 85(4) 290, 2003

【文献請求先】 (文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

一般財団法人 化学及血清療法研究所
分画事業部門 営業部
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目6番1号
TEL 096 (345) 6500

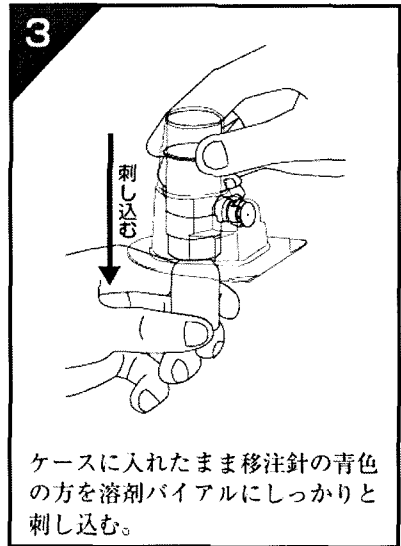
【マイクロット®配合静注用の溶解方法】



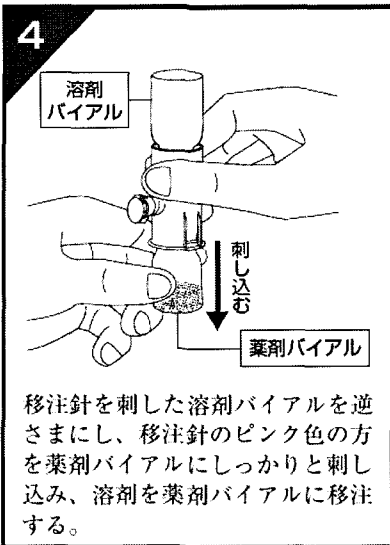
1
キャップを外し、アルコール綿で溶剤バイアルと薬剤バイアルのゴム栓を消毒する。



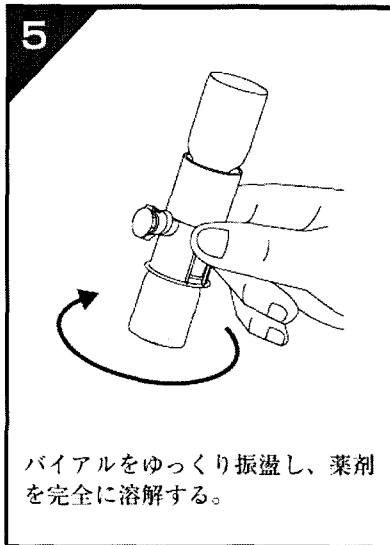
2
移注針を開封する（中身は取り出さない）。



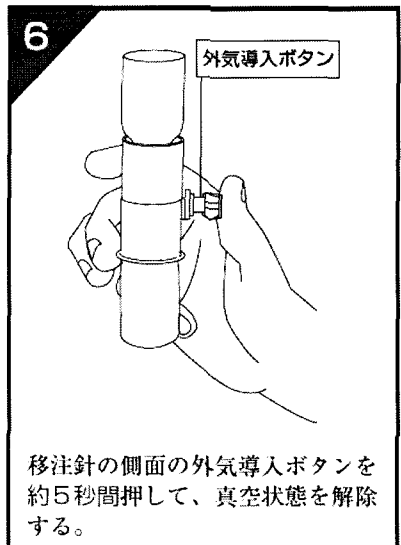
3
ケースに入れたまま移注針の青色の方を溶剤バイアルにしっかりと刺し込む。



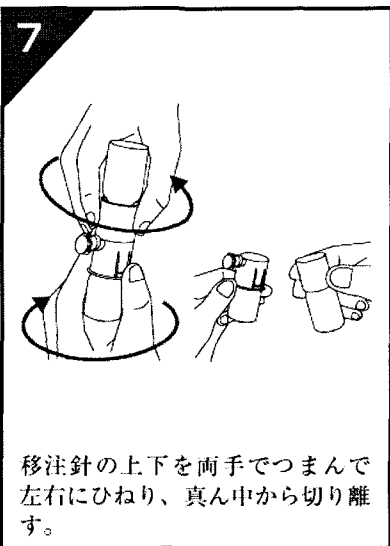
4
移注針を刺した溶剤バイアルを逆さまにし、移注針のピンク色の方を薬剤バイアルにしっかりと刺し込み、溶剤を薬剤バイアルに移注する。



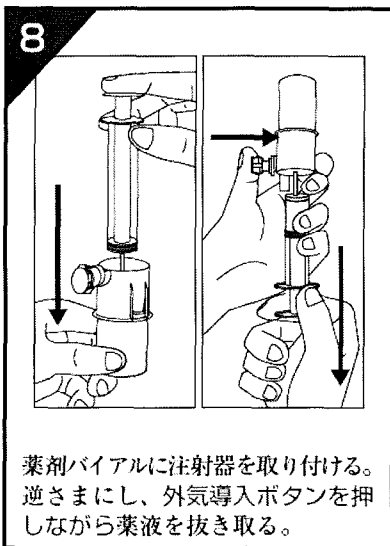
5
バイアルをゆっくり振盪し、薬剤を完全に溶解する。



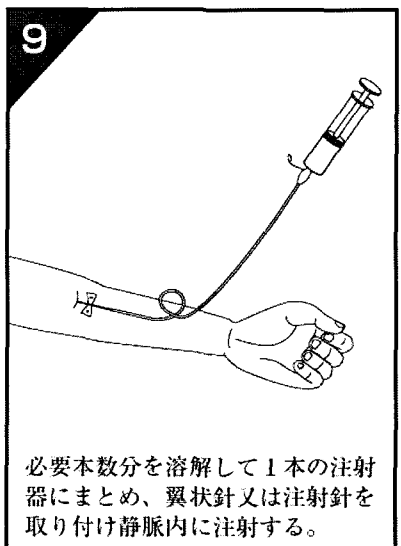
6
移注針の側面の外気導入ボタンを約5秒間押して、真空状態を解除する。



7
移注針の上下を両手でつまんで左右にひねり、真ん中から切り離す。



8
薬剤バイアルに注射器を取り付ける。逆さまにし、外気導入ボタンを押しながら薬液を抜き取る。



9
必要本数分を溶解して1本の注射器にまとめ、翼状針又は注射針を取り付け静脈内に注射する。

この製品は献血血液から製造されています。

一般財団法人
化学及血清療法研究所
製造販売
熊本市北区大窪一丁目6番1号

(新聞発表用)

1	販売名	ラパリムス錠 1 mg
2	一般名	シロリムス
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社
4	成分・含量	1錠中にシロリムス 1 mg 含有。
5	用法・用量	通常、成人にはシロリムスとして 2mg を 1日 1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日 1回 4mg を超えないこと。
6	効能・効果	リンパ脈管筋腫症
7	備考	本剤はmTOR阻害薬である。 「添付文書(案)」は、別紙として添付

ラパリムス錠 1 mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部 (モジュール 1)

1.8 添付文書 (案)

ノーベルファーマ株式会社

リンパ脈管筋腫症治療剤 (mTOR 阻害剤)

日本標準商品分類番号
87429処方せん医薬品^{注)}ラパリムス[®]錠 1mgRapalimus[®] Tablets 1mg

(シロリムス錠)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999年9月

貯 法: 気密容器・室温保存
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること




【警告】

1. 本剤は、本剤及びリンパ脈管筋腫症に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。
2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、海外においては死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体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〔「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	ラパリムス錠 1mg		
成分・含量	1錠中シロリムス 1mg		
添加物	カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、セラック、タルク、トコフェロール、乳糖水和物、ポビドン、ポリエチレングリコール 8000、ポリエチレングリコール 20000、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、モノオレイン酸グリセリン、硫酸カルシウム		
色調・剤形	白色の糖衣錠		
外形	表面 	裏面 	側面 
大きさ	直径(高さ)約 9.8 mm		厚さ約 4.7 mm
質量	約 360mg		
識別コード	なし		

【効能・効果】

リンパ脈管筋腫症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤の使用にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班のリンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準等を

参考) 確定診断された患者を対象とすること。

【用法・用量】

通常、成人にはシロリムスとして 2mg を 1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回 4mg を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 高脂肪食の摂取後に本剤を投与した場合、血中濃度が増加するとの報告がある。【「薬物動態」の項参照】安定した血中濃度を維持できるように、本剤の投与時期は、食後又は空腹時のいずれか一定とすること。
2. 本剤のトラフ濃度や投与量の増加に伴い、間質性肺疾患の発現リスクが増加する可能性がある。間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮し、休薬又は中止すること。

《間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安》

症状	投与の可否等
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続
軽度の臨床症状 ^{注1)} を認める(日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬し、症状の改善を認めた場合には投与再開可能とする。
重度の臨床症状 ^{注1)} を認める(日常生活に支障があり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性をうわまわると判断された場合のみ、投与中止前の半量からの投与再開可能とする。
生命を脅かす: 緊急処置を要する(挿管・人工呼吸管理を要する)	投与中止

注1: 咳嗽、呼吸困難、発熱等

3. 増量時、副作用の発現が疑われる場合、肝機能障害がある患者に投与する場合あるいは CYP3A4 又は p-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤と併用する場合等、本剤の血中濃度に影響を及ぼすことが予想される場合には、本剤の全血中トラフ濃度を測定し、15ng/mL 以内を目安として投与量を調節すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照〕
4. 中等度から重度の肝機能障害がある患者では、投与量を半量から開始すること。〔「慎重投与」、「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) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
 - (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症

が悪化するおそれがある。]

- (3) 肝機能障害がある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】の項参照〕
- (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往歴を有する患者〔再活性化するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
- (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) 間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するように指導すること。
 - 1) 投与開始前
胸部 CT 検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。
 - 2) 投与開始後
定期的に胸部 CT 検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 本剤投与により、悪性リンパ腫、悪性腫瘍（特に皮膚）を発現する可能性があるため、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- (4) 本剤投与により脂質異常があらわれることがあるため、本剤投与開始後は定期的に脂質検査を実施し、脂質異常がみられた場合は、適切な食事指導、運動指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (5) 本剤投与により、創傷治癒不良のおそれがある。海外で肺移植患者において気管支吻合部離開例（致命的）が報告されているため、肺移植登録患者では本剤の投与を中止し、移植までに十分な休薬期間を確保すること。また、その他の手術時においても、創傷治癒不良の影響を考慮し、手術前の休薬期間を設けることが望ましい。創傷時には観察を十分にいき、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (6) 蛋白尿があらわれることがあるため、本剤投与開始

後は定期的に尿蛋白を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- (7) 妊娠可能な婦人に投与する場合には、投与期間中、及び投与終了から最低 12 週間、適切な避妊法を用い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〕

3. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝され、また、本剤は P-糖蛋白の基質であり、本剤自体も CYP3A4 を阻害する。CYP3A4 又は P-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤との併用により、本剤の薬物動態に影響を及ぼす。CYP3A4 又は P-糖蛋白阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬するなどを考慮し、CYP3A4 又は P-糖蛋白に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。当該薬剤と併用する場合は、本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル 抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール ケトコナゾール ポリコナゾール等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 メトクロプラミド プロモクリプチン シメチジン ダナゾール HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素（CYP3A4 等）が阻害されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口唇、舌、咽頭の腫脹等）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明

リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン		
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するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。

4. 副作用

リンパ脈管筋腫症患者を対象とした国内医師主導治験(MLSTS 試験)では、本剤が投与された63例中63例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、口内炎56例(88.9%)、鼻咽頭炎26例(41.3%)、上気道の炎症22例(34.9%)、頭痛21例(33.3%)、下痢21例(33.3%)、ざ瘡様皮膚炎18例(28.6%)、発疹18例(28.6%)、不規則月経14例(22.2%)、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常、脂質異常症及び高脂血症合わせて12例(19.0%)、気管支炎12例(19.0%)、ざ瘡11例(17.5%)、口唇炎9例(14.3%)、悪心8例(12.7%)、白血球数減少7例(11.1%)等であった。(承認時)

リンパ脈管筋腫症患者を対象とした臨床試験(MILES 試験)では、本剤が投与された46例(日本人13例を含む)中45例(97.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、口内炎29例(63.0%)、下痢26例(56.5%)、ざ瘡20例(43.5%)、疼痛20例(43.5%)、感染19例(41.3%)、呼吸障害17例(37.0%)、悪心13例(28.3%)、皮膚障害13例(28.3%)、咳嗽11例(23.9%)、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症10例(21.7%)、臨床検査異常9例(19.6%)、筋骨格障害9例(19.6%)、末梢性浮腫9例(19.6%)、疲労8例(17.4%)、胃腸障害8例(17.4%)、浮動性めまい7例(15.2%)、呼吸困難7例(15.2%)、AST(GOT)増加6例(13.0%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患** (2.8%) : 間質性肺疾患(肺臓炎、薬剤性肺障害、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症等)の症例が生じており、海外で死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **感染症** (60.6%) : 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症[肺炎、敗血症、尿路感染、腎盂腎炎、結核を含むマイコプラズマ感染、EB(エプスタイン・バー)ウイルス感染、CMV(サイトメガロウイルス)感染、単純ヘルペス、帯状疱疹等]が発現又は悪化することがあるので、これら感染症が診断された場合、症状に応じて休薬又は減量するなど

適切な処置を行うこと。

- 3) **消化管障害** : 口内炎(78.0%)、下痢(43.1%)、悪心(19.3%)、嘔吐(6.4%)等が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **アナフィラキシー** (頻度不明) : アナフィラキシー、血管浮腫、過敏性血管炎等の過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **進行性多巣性白質脳症(PML)** (頻度不明) : 進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **BKウイルス腎症** (頻度不明) : BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **体液貯留** : 心嚢液貯留(2.8%)、末梢性浮腫(10.1%)、胸水(3.7%)、腹水(0.9%)等があらわれることがあるので、頻脈等に注意する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、心電図、心エコー、胸部CT検査を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) **脂質異常症** : 高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、脂質異常、高脂血症、血中コレステロール増加等(20.2%)を生じる可能性があるため、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **創傷治癒不良** : 創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、治癒不良(1.8%)及び移植手術後にリンパ嚢腫及び創し開を含む創傷治癒不良、筋膜離開、瘻痕ヘルニア、吻合部離開(いずれも頻度不明)等があらわれることがあるので、創傷治癒不良が認められた場合には創傷が治癒するまで投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **腎障害** : ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症(いずれも頻度不明)、蛋白尿(4.6%)、血中クレアチニン増加(頻度不明)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **皮膚障害** : ざ瘡(28.4%)、ざ瘡様皮膚炎(16.5%)、発疹(16.5%)、剥脱性発疹(4.6%)、そう痒症(3.7%)等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症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
分類			
感染症	気管支炎、鼻咽頭炎	胃腸炎、咽頭炎、外陰部陰カンジダ症、外耳炎、口腔	インフルエンザ、感染性腸炎、憩室炎、歯槽骨炎、歯肉膿瘍、唾液腺炎、爪囲

		ヘルペス、歯周炎、歯肉炎、麦粒腫、皮膚感染、副鼻腔炎、細菌尿	炎、白癬感染、蜂巣炎、毛包炎、扁桃炎、膀胱炎、腫感染
血液・リンパ		リンパ球減少症、白血球減少症	貧血
代謝・栄養		食欲減退、低カリウム血症	高尿酸血症
精神・神経	頭痛、浮動性めまい	気分変化、不眠症、味覚異常	感覚障害、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、末梢性感覚ニューロパチー
眼		眼痛、眼瞼浮腫、結膜炎	眼乾燥、霰粒腫
耳		中耳の炎症	耳出血、耳痛、耳不快感
心・血管	高血圧	動悸、不整脈、出血	
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症	気胸、口腔咽頭痛、肺出血、発声障害、鼻出血	気管支痙攣、急性呼吸不全、低酸素症、鼻粘膜障害、鼻閉
消化器	口唇炎、便秘	胃炎、下腹部痛、鼓腸、口内乾燥、歯周病、消化不良、上腹部痛、腸炎、腹痛、腹部不快感	顎下腺腫大、口の錯感覚、歯痛、歯肉痛、小腸閉塞、腹部膨満
肝		肝機能異常	胆嚢炎
皮膚・皮下組織		紅斑、湿疹、色素沈着障害、爪線状隆起、爪破損	そう痒性皮疹、貨幣状湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、手皮膚炎、多汗症、脱毛症、爪甲脱落症、点状出血、皮下血腫、皮下出血、皮膚びらん、皮膚炎、皮膚腫瘍、毛細血管拡張症、蕁麻疹
筋骨格		関節痛、筋痙縮、背部痛	顎痛、関節腫脹、筋骨格硬直、筋力低下、四肢痛、腓脛部痛
腎・尿路		尿生殖器出血	
生殖器	不規則月経	月経過多、月経障害、卵巣嚢胞、無月経、腔分泌物	外陰腔乾燥、月経困難症、性器出血、不正子宮出血、閉経期症状
一般・全身	胸痛、発熱、疲労、疼痛	倦怠感、粘膜の炎症	圧痛、異常感、胸部不快感、限局性浮腫、口渴
障害・処置		挫傷	癒痕
臨床検査	AST (GOT) 増加、白血球数減少	ALT (GPT) 増加、A1-P 増加、好中球数減少、体重減少、尿蛋白	ヘモグロビン減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、体重増加、白血球百分率数異常

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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婦人には投与しないこと。〔動物試験（ラット）で胚・胎児毒性が認められている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

18歳未満の患者における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

症例： 外国で150mg投与後、心房細動を生じた（1例）。
処置： 心房細動を生じた1例の予後不明であるが、一般的な対症療法を行うこと。本剤は水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。〕

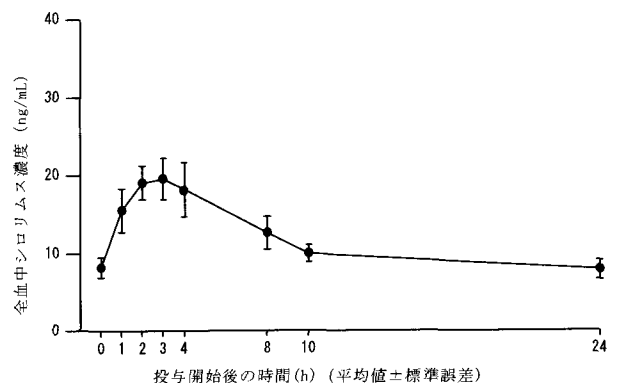
10. その他の注意

- (1) 本剤は、血管新生、線維芽細胞増殖及び血管透過性に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害する (in vitro) ので、創傷治癒不良の可能性がある。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
- (2) マウスを用いたがん原性試験において肝細胞癌及び顆粒球性白血病の増加がみられた。
- (3) 雄ラットにおいて、テストステロン減少に起因すると考えられる精巣細管の萎縮・精子数減少等の生殖器への影響が臨床用量での曝露量で認められており、臨床用量の曝露量以上で生殖能力の低下も認められている。

【薬物動態】

1. 全血中未変化体濃度¹⁾

本剤 2mg/日 で定常状態にある日本人患者 10 例に本剤 2mg を食後単回投与したときの全血中未変化体濃度は、投与後平均 2.75 時間に最高濃度平均 22.4ng/mL を示し、消失半減期は平均 47.7 時間であった。



定常状態にある患者に、本剤 2mg を食後投与したときの全血中未変化体濃度の推移（上図）と薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

C _{max,ss} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _τ (ng·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V _{ss/F} (L/kg)	C _{min,ss} (ng/mL)
22.4	2.75	47.7	276	156.9	9.0	8.2
±	±	±	±	±	±	±4.1
9.4	0.73	41.0	122	43.7	6.5	

平均値±標準偏差

2. 食事の影響²⁾

健康成人 24 例に本薬精円錠を空腹時及び高脂肪食摂取直後に単回投与したところ、高脂肪食摂取後では t_{max}、C_{max} 及び AUC がそれぞれ 32% (19 分)、65% 及び 23% 増加した。(外国人データ)

3. 分布^{3, 4)}

ヒト全血中の³H標識シロリムスの分布（放射活性比：平均値）は、赤血球中で 94.5%、血漿で 3.1%、リンパ球で 1.0%、顆粒球で 1.0% であった。全血/血漿比は 11.1 であった。(in vitro データ) 健康成人 27 例に本剤 15 mg を単回経口投与したときの全血/血漿比は 106 であった。(外国人データ)

4. 代謝^{5, 6)}

本剤は CYP3A4 により広範に代謝され、また P-糖蛋白の基質である。本剤の主要な代謝物は、CYP3A4 による O-脱メチル化した代謝物と、水酸化による代謝物であった。

5. 排泄⁷⁾

健康成人男性に¹⁴C標識シロリムスを単回投与したときの尿中及び糞中への排泄量は、それぞれ 2.2%、91.0% であった。(外国人データ)

6. 肝機能障害^{4, 8)}

軽度肝機能障害被験者 13 例、中等度肝機能障害被験者 5 例、重度肝機能障害被験者 9 例、肝機能正常被験者を対象に、本薬液剤 15mg を単回投与したとき、軽度、中等度、重度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較して AUC_∞ はそれぞれ 48%、96%、210% 増大し、見かけのクリアランス (CL/F) はそれぞれ 32%、36%、67% 減少し、t_{1/2} はそれぞれ 25%、89%、168% 延長した。(外国人データ)

7. 薬物相互作用 (外国人データ)

(1) ジルチアゼム⁹⁾

健康成人 18 例に本薬液剤 10mg とジルチアゼム 120mg を単回併用投与したとき、単独投与時に比べ本薬の C_{max}、t_{max} 及び AUC がそれぞれ 43%、29% 及び 60% 増加したが、本薬はジルチアゼムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) ベラパミル¹⁰⁾

健康成人 25 例に本薬液剤 2mg、1 日 1 回とベラパミル 180mg、1 日 2 回を反復併用投与したとき、単独投与と比べ本薬の C_{max}、t_{max} 及び AUC_{24h} がそれぞれ 134%、8% 及び 116% 増加し、S(-)ベラパミルの C_{max} 及び

AUC_{12h} がそれぞれ 46% 及び 48% 増加、t_{max} が 24% 低下した。

(3) エリスロマイシン¹¹⁾

健康成人 24 例に本薬液剤 2mg、1 日 1 回とエリスロマイシン 800mg、1 日 3 回を反復併用投与したとき、単独投与と比べ本薬の C_{max} 及び AUC が約 4 倍に、t_{max} は 40% 増加し、エリスロマイシンの C_{max}、t_{max} 及び AUC がそれぞれ 63%、29% 及び 69% 増加した。

(4) ケトコナゾール¹²⁾

健康成人 23 例にケトコナゾール 200mg/日、10 日間反復投与中に本薬液剤 5mg を単回併用投与したとき、単独投与と比べ本薬の C_{max}、t_{max} 及び AUC がそれぞれ 342%、38% 及び 990% 増加したが、本薬はケトコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) リファンピシン¹³⁾

健康成人 14~16 例にリファンピシン 600mg、1 日 1 回反復投与中に本薬液剤 20mg を単回併用投与したとき、単独投与と比べ本薬の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 71% 及び 82% 低下したが、t_{max} に対する影響は認められなかった。

(6) シクロスポリン¹⁴⁾

健康成人 24 例に本薬錠剤 10mg とシクロスポリン 300mg (100mg カプセル) を単回併用投与したとき、単独投与に比べ本薬の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 512% 及び 148% 増加したが、本薬はシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、健康成人 22 例にシクロスポリン 300mg 単回投与 4 時間後に本薬 10mg を投与したとき、単独投与と比べ本薬の C_{max} 及び AUC は共に 33% 増加した。

【臨床成績】

臨床試験 (MILES 試験)¹⁵⁾

リンパ脈管筋腫症患者 89 例 (全例女性、日本人患者 24 例を含む) を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤又はプラセボを空腹時又は食後いずれかの条件で経口投与することとし (本剤開始用量は 2mg/日)、本剤投与量は、全血中トラフ濃度が 5~15ng/mL の範囲を維持するよう用量調節した。投与 1 年間の 1 秒量 (FEV₁) の傾きは表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた (P<0.0001)。

表 投与 1 年間における FEV₁ 値の変化 (mL/月) (ITT 集団、0C)

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{b)} 、 p 値 ^{b)}
ベースライン ^{a)} (mL)	1357±400 (46)	1378±446 (43)	/
投与 12 ヶ月後 (mL)	1383±394 (41)	1272±414 (34)	
変化量 (mL)	19±124 (41)	-134±182 (34)	
傾き ^{b)} (mL/月)	1.1±2.0 (46)	-11.8±2.0 (43)	

平均値±標準偏差 (例数)、傾きは点推定値±標準誤差 (例数)

a) 投与前に測定した 2 回のうちの最大値

b) 投与群、時期 (月)、時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者及び時期を変量効果とした混合効果モデル

【薬効薬理】

1. In vitro試験において、本剤はリンパ脈管筋腫症 (LAM) 患者から採取したLAM平滑筋様細胞の増殖を抑制した¹⁶⁾。
2. 本剤はマウスLAMモデルにおいて、肺組織の破壊及び肺胞空隙面積の拡大を抑制した¹⁷⁾。
3. LAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞では、血管内皮増殖因子 (VEGF) や肺組織破壊、嚢胞形成を促すマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が増加するが、本剤はLAM細胞又はTSC遺伝子欠損細胞におけるVEGF及びMMPの増加を抑制した^{17, 18)}。
4. 本剤の作用機序としては、LAMで見られるmTORの恒常的な活性化を阻害することによって、LAM平滑筋様細胞増殖シグナル伝達を阻害し、細胞周期のG0/G1 からS期への進行を抑制することで細胞増殖を抑制すると考えられている^{16, 19, 20)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

日本名：シロリムス (JAN)

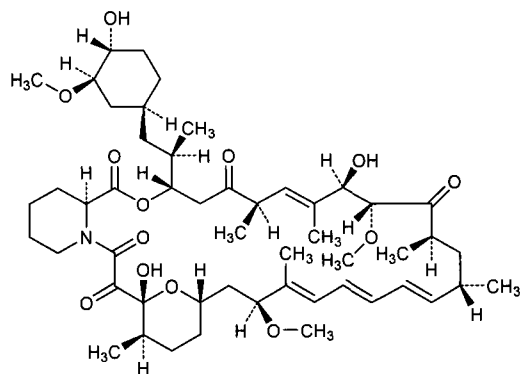
英名：Sirolimus

化学名：(1*R*, 9*S*, 12*S*, 15*R*, 16*E*, 18*R*, 19*R*, 21*R*, 23*S*, 24*E*, 26*E*, 28*E*, 30*S*, 32*S*, 35*R*)-1, 18-ジヒドロキシ-12-((1*R*)-2-[(1*S*, 3*R*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル)-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ [30. 3. 1. 0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16, 24, 26, 28-テトラエン-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオン

分子式：C₅₁H₇₉NO₁₃

分子量：914. 17

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

本品は光により分解する。

融点：約 179°C (分解)

【承認条件】

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

【包装】

ラパリムス錠 1mg : PTP30 錠 (10 錠×3)

【主要文献】

- 1) 社内資料：MLSTS 総括報告書 (12 ヶ月中間報告)
- 2) 社内資料：高脂肪食の影響 (31331)
- 3) 社内資料：血球中の分布 (22348)
- 4) Zimmerman JJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2008; 48: 285-292
- 5) Crowe A and Lemaire M.: Pharm Res. 1998; 15(11): 1666-1672
- 6) 社内資料：代謝 (29756)
- 7) 社内資料：排泄 (26642)
- 8) Zimmerman JJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2005; 45: 1368-1372
- 9) 社内資料：ジルチアゼムとの薬物相互作用 (33150)
- 10) 社内資料：ベラパミルとの薬物相互作用 (45726)
- 11) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物相互作用 (45727)
- 12) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 (31057)
- 13) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用 (31332)
- 14) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用 (31265)
- 15) McCormack FX, et al.: N Engl J Med 2011; 364(17): 1595-1606
- 16) Goncharova EA, et al.: J Biol Chem 2002; 277(34): 30958-30967
- 17) Goncharova EA, et al.: Sci Transl Med 2012; 4(154): 154ra134. doi:10.1126
- 18) El-Hashemite N, et al.: Cancer Res 2003; 63: 5173-5177
- 19) Goncharova EA, et al.: Mol Cell Biol 2011; 31(12): 2484-2498
- 20) Goncharova EA et al.: Mol Pharmacol 2008; 73(3): 778-788

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

®: ノーベルファーマ株式会社 登録商標

NPC 管理 No. 140514

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(平成26年6月27日薬事分科会)

厚生労働省医薬食品局審査管理課

希少疾病用医薬品指定品目

	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	EPI-743	リー脳症	大日本住友製薬株式会社	H26. 5. 13
2	catridecacog	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者の出血抑制	ノボノルディスクファーマ株式会社	H26. 5. 13
3	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	メバロン酸キナーゼ欠乏症	ノバルティスファーマ株式会社	H26. 5. 13
4	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	TNF 受容体関連周期性症候群	ノバルティスファーマ株式会社	H26. 5. 13
5	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	家族性地中海熱	ノバルティスファーマ株式会社	H26. 5. 13
6	MC710（乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子）	血液凝固第 VIII 因子又は第 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	一般財団法人化学及血清療法研究所	H26. 5. 13
7	icatibant	遺伝性血管性浮腫の急性発作	シャイアー・ジャパン株式会社	H26. 6. 11
8	ibrutinib	慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫 マントル細胞リンパ腫	ヤンセンファーマ株式会社	H26. 6. 11
9	トシリズマブ（遺伝子組換え）	大型血管炎	中外製薬株式会社	H26. 6. 11
10	エリブリンメシル酸塩	悪性軟部腫瘍	エーザイ株式会社	H26. 6. 11
11	ポマリドミド	再発又は難治性の多発性骨髄腫	セルジーン株式会社	H26. 6. 11

(参考)

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1 制度の主旨

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

2 制度の概要

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

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

[指定基準]

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

(1) 助成金の交付

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

(2) 税制措置

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

(3) 指導・助言

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

(4) 優先的な治験相談及び審査

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

(5) 再審査期間の延長

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

希少疾病用医薬品等概要

名称	EPI-743
予定される 効能・効果	リー脳症
申請者名	大日本住友製薬株式会社
対象疾患について	<p>ミトコンドリア病は、核 DNA またはミトコンドリア DNA の変異によりミトコンドリアの機能が障害され ATP 産生が低下し、それに伴う酸化ストレスの増加により細胞障害及び細胞死が引き起こされるために臨床症状が出現する病態の総称である。ミトコンドリア病の一種であるリー脳症は、乳幼児期に発症する致死性かつ進行性の神経変性疾患であり、臨床症状として、精神運動発達遅滞、乳酸血症、呼吸異常、眼振、眼筋不全麻痺、運動失調、ジストニー、視神経萎縮などが見られる。</p> <p>リー脳症の患者は世界的に希少であり、海外での発生頻度は1996年の調査によると40,000人に1人と報告されている。国内では2005年にリー脳症の患者数は135名でミトコンドリア病全体の18.2%と報告されており、また、ミトコンドリア病は平成21年10月1日より特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定され、平成23年度の特典疾患医療受給者証交付件数は945件であったことから、国内のリー脳症の患者数は170名程度と推定される。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>現在リー脳症も含めミトコンドリア病には確立された治療法がない。</p> <p>EPI-743は海外でミトコンドリア病を対象にEdison社が開発中であり、現在、リー脳症を対象としたP2b試験を実施中である。国内では、大日本住友製薬株式会社がEdison社から本剤の独占的開発・販売権を取得した。海外の状況を踏まえ、国内でもリー脳症を適応症として開発に着手し、現在P2b/3試験を試験中である。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名 称	遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子 (INN : catridecacog)
予定される効能・効果	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏症患者における出血傾向の抑制
申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
対象疾患について	<p>先天性血液凝固第 XIII 因子 (FXIII) 欠乏症は常染色体劣性の希少な出血性疾患であり、その有病率は 100 万～500 万人当たり 1 人と推定されている。先天性 FXIII 欠乏症の約 95%は酵素活性を有する A サブユニットをコードする遺伝子変異に起因する先天性 A サブユニット欠乏症である。新生児においては遅発性の臍帯出血が一般的にみられる特徴であり、多くの症例は生後早期に診断を受けて FXIII の補充療法が開始される。治療を受けない場合、多くは重度の出血症状を起こす。特に、生命を脅かす可能性のある頭蓋内出血を高い頻度で発症する (未治療の患者の約 30%で発現するとの報告がある)。</p> <p>先天性 FXIII 欠乏症患者では、定期補充療法を行わない場合には生涯にわたり、皮膚のあざ (皮下出血斑)、皮下血腫、関節内、筋肉内に長引く出血を繰り返す。それぞれの症状は、60%、55%、24%、27%の患者が経験し、外傷後しばらく経過した後に発症することが特徴である。小児では常に皮下出血斑が広範囲に認められることがある。関節出血に伴う慢性関節障害は血友病患者における関節の破壊的な変化に比べると比較的軽度である。また、関節出血は関節腔よりも関節周囲に発生するのが通常である。患者は入院下に痛みのある四肢を固定、牽引して大きな関節周囲及び筋肉血腫が縮小するまで数週間を要する。</p> <p>外科処置に伴う出血、遷延する創傷治療、繰り返す流産もまた FXIII 欠乏症に伴う症状である。</p> <p>平成 24 年度の血液凝固異常症全国調査 (生存中の類縁疾患症例の疾患別分類) によると、日本人の先天性 FXIII 欠乏・低下/異常症は 60 名 (男性 32 名、女性 28 名) の症例が登録されている。一方、血液製剤調査機構による調査では、FXIII 欠乏・異常症患者数は平成 23 年度 47 名、平成 24 年度 90 名と報告されている。先天性 FXIII A サブユニット欠乏症は、先天性 FXIII 欠乏・低下/異常症または FXIII 欠乏・異常症に含まれるため、本邦における有病者数は 5 万人未満である。重症の出血症状を示す先天性 FXIII 欠乏症患者の多くは定期的に FXIII (新鮮凍結血漿及び血漿由来 FXIII 濃縮製剤) の補充療法を受けており、この治療により頭蓋内出血を含む重篤な出血はほとんど予防できることが報告されている。頭蓋内出血は先天性 FXIII 欠乏症患者の死因又は障害の主要な要因であり、そのために、FXIII 欠乏症に関連する臨床症状を有するすべての患者に FXIII の定期補充療法が広く推奨される。</p> <p>血液製剤調査機構による平成 24 年度調査において、先天性 FXIII 欠乏・異常症患者 90 名のうち、血漿由来 FXIII 濃縮製剤の投与を受けている患者は 37%、新鮮凍結血漿の投与を受けている患者は 3%であり、60%は薬剤の投与を受けていないと報告されている。なお、先天</p>

	<p>性 FXIII 欠乏症患者のための遺伝子組換え製剤はこれまで発売されていない。</p>
<p>対象疾患に対する 本剤の効能・効果等 について</p>	<p>FXIII は循環血液中の半減期が長く、低濃度であっても十分な止血効果をもたらすことが知られており、このため予防的な治療法が特に適している。</p> <p>catridecacog はヒトあるいは動物由来の原材料を使用せず、酵母細胞 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) で遺伝子組換え技術を用いて産生される 2 つの A サブユニットのダイマー [rA_2] であり、ヒト FXIII A サブユニットと構造的に同一である。また、前臨床試験において catridecacog は血漿由来 FXIII A サブユニットと同等の生化学的特性が示された。さらに、臨床試験の結果、先天性第 XIII 因子欠乏症患者を対象とした catridecacog の定期的投与において十分な出血抑制効果が示された。また、血漿由来第 XIII 因子製剤は製造工程中に加熱処理がされているものの、耐熱性のウイルス、スクリーニングされない未知のウイルス及びプリオンなど、ヒト血液由来の病原性物質による感染の危険性は完全には排除できない。本剤の製造工程においては動物由来の細胞及び原料物質は一切用いていないことより、ヒトを含む動物由来の病原性物質の混入の危険性は完全に除外できる。</p> <p>本剤の開発状況： 2012 年 7 月にカナダで最初に承認され、その後、2014 年 1 月 1 日までに欧州連合、スイス、オーストラリア、米国及びイスラエルにおいて承認された。また、2014 年 1 月 1 日現在、南米、アラブ諸国を含む 10 か国において承認申請中である。 本邦では現在、日本人先天性 FXIII A サブユニット欠乏症 5 例を組み入れた安全性延長試験（国際共同治験）を実施中であり、この臨床試験成績が得られ次第、製造販売承認を申請する予定である。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）（JAN）
予定される効能・効果	メバロン酸キナーゼ欠乏症
申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
対象疾患について	<p>メバロン酸キナーゼ欠乏症（Mevalonate kinase deficiency, 以下 MKD; 文献などでは高 IgD 症候群 Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, HIDS と呼称されることもある）は、遺伝性周期性発熱症候群（Hereditary Periodic Fevers, 以下 HPF）の一つと知られる全世界的に非常に稀な自己炎症疾患である。MKD の症例は世界中から報告があるが、全世界の MKD 患者の 60%超はオランダ又はフランス系の患者である。ドイツでは最近、German Paediatric Surveillance Unit により小児希少疾病に関する 3 年間のプロスペクティブ アクティブサーベイランスが実施され、10 家系 16 症例の MKD 患者が確認されている。これらの患者に基づいた 3 年間の観察期間における 16 歳未満の MKD の有病率は、1,000,000 人あたり 6.2 人と推定された。また、欧州を中心とした自己炎症性疾患群患者の登録プロジェクト状況を報告している Eurofever experience によると、2012 年で 104 名の MKD 患者を報告している。国内においては、2009 年に初めて MKD の症例が報告され、現在までに 4 家系 6 名の MKD が遺伝子検査などによって確定診断されているが、その内 1 名は既に亡くなれているとのことである。これまでに得られている MKD の国内外疫学情報や症例報告は限られ、これまで確認された患者数も非常に少ない。</p> <p>MKD は、乳幼児期より繰り返す発熱を主訴とする疾患である。発熱は 3～7 日間持続し、頸部リンパ節腫脹、頭痛、関節痛・関節炎、腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状、発疹などの症状を伴う。</p> <p>本疾患の原因はメバロン酸キナーゼ（Mevalonate kinase : 以下 MK）活性の欠乏であり、遺伝形式としては常染色体劣性遺伝で、責任遺伝子はメバロン酸キナーゼ遺伝子（<i>MVK</i>）が同定されている。このため、MKD の本態は当初命名の IgD の高値ではなく、近年では MK の活性低下と考えられている。一方、MK がほぼ完全欠損している場合は神経症状を伴うメバロン酸尿症となり、乳幼児期発症の精神発達遅滞、小脳性失調、発育不全、白内障、網膜色素変性症などの神経症状に加えて、激しい炎症を伴うことがある（Haas and Hoffmann 2006）。その残存酵素活性により、重症型のメバロン酸尿症（酵素活性 1%未満）から軽症型（酵素活性 1～10%）</p>

	<p>まで、MKD という疾患概念の連続した病態であるという考え方が現在の主流である。</p>
<p>対象疾患に対する本剤の効能・効果等について</p>	<p>MKD に対し、国内で有効性が検証され承認された治療薬はない。また、種々の薬剤による治療が試みられているが、その効果は検証されておらず、治療法は確立されていない。</p> <p>現在、MKD 患者での有効性の検証及び安全性・忍容性を評価する目的で、数名の日本人 MKD 患者を含む HPF 患者を対象とした第 III 相国際共同試験 (N2301 試験) を計画しており、国内での承認申請は、数名の日本人 MKD 患者を含む N2301 試験のデータが得られた後に行う予定である。</p> <p>なお、2013 年 10 月 21 日に医薬品医療機器総合機構による治験相談を実施し、臨床試験計画及び臨床データパッケージ等について助言を得ている。</p> <p>外国人 MKD 患者を対象とした臨床試験 (D2402 試験：実施中) 結果の概要：</p> <p>D2402 試験の主要目的は、活動性 MKD (HIDS) 患者を対象とし、投与前 6 ヶ月間と比較して、カナキヌマブ投与 6 ヶ月間に再燃頻度が減少するかどうかを評価することである。</p> <p>D2402 試験は、スペインにて実施され、遺伝子解析及び/又は酵素活性測定により MKD (HIDS) と診断された年齢 2 歳超 (平均年齢 16 歳、範囲 7~30 歳) の患者で、1) 予防治療を受けていない 6 ヶ月間に発熱性の急性再燃の既往が 3 回以上、2) 医師による疾患重症度総合評価及び CRP 上昇に基づく活動性 MKD (HIDS) の再燃が認められるという選択基準を満たす 9 名の患者が登録された。</p> <p>D2402 試験では非盲検下でカナキヌマブ 300 mg (体重が 40 kg 以下の患者には 4 mg/kg) を 6 週間隔で 6 ヶ月間投与し、投与終了後 6 ヶ月間の追跡調査 (投与中止) を行なった。その後は非盲検下でカナキヌマブを同一用量にて 24 ヶ月投与した。なお、投与開始後最初の 6 週間に再燃した場合は、6 週目に 450 mg (体重が 40 kg 以下の患者には 6 mg/kg) に増量して単回投与し、以後はその用量で投与を継続することとした。</p> <p>投与期間終了時に実施した中間解析の結果から、再燃回数の中央値は、試験登録直前 6 ヶ月間の 5 回 (範囲：3~12 回) から、投与期間中は 0 回 (範囲：0~2 回) に減少した。9 名中 7 名 (78%) の患者では投与期間中に再燃はみられず、再燃がみられた 2 名 (1</p>

名は1回、もう1名は2回)については、用量増量後に再燃は認められなかった。

医師による MKD (HIDS) コントロール総合評価 (none, poor, somewhat, good, excellent の5段階評価) では、ベースライン時 (none 6名, poor 3名) に比べ、投与期間終了時には、good 4名, excellent 5名と判定された。CRP 及び SAA 濃度の中央値は15日目までに正常化し、投与期間中にわたってこれが維持された。

6ヵ月間の投与期間に最も高頻度 (9名中5名, 75%) に報告された有害事象は、感染症 (主に上気道感染症) であった。2名の患者に重篤有害事象 (MKD (HIDS) の再燃, 輸血及び輸液蘇生後に水分過負荷及び高血圧クレーゼに至る消化管出血) が発現した。有害事象のため投与を中止した患者はなく、すべての患者が現在も24ヵ月の長期投与期間を継続している。

希少疾病用医薬品等概要

名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）（JAN）
予定される効能・効果	TNF 受容体関連周期性症候群
申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
対象疾患について	<p>TNF 受容体関連周期性症候群（TNF receptor-associated periodic syndrome：以下、TRAPS）は、遺伝性周期性発熱症候群（Hereditary Periodic Fevers，以下 HPF）の一つと知られる稀な自己炎症疾患であり、ヨーロッパ系、特にアイルランド系、スコットランド系が圧倒的に多い。また、欧州を中心とした自己炎症性症候群患者の登録プロジェクト状況を報告している Eurofever experience によると、2012 年には 199 名の TRAPS 患者が報告されている。国内の TRAPS 患者は、2004 年に初めて報告され、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）の病態の解明と診断基準作成に関する研究」研究班によると、全国規模の実態調査の結果、35 家系の TRAPS 患者が存在すると報告されている。この 35 家系のうち、25 家系 37 名の主要症状・所見が報告されていることから、国内における患者総数は 35 家系 52 名と類推される。</p> <p>TRAPS は、幼児期に発症する例が多く、発症年齢の中央値は 3 歳である。38℃ を超える発熱が 3 日～数週間（通常 1 週間以上）にわたり持続する発作を平均 5～6 週間の間隔で繰り返す。随伴症状として、筋肉痛、結膜炎や眼周囲浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し遠心性に移動するものが典型的とされる。また、TRAPS 患者の 14% に併発する AA アミロイドーシスは、本症の生命予後を決定する重篤な合併症である。その頻度は変異の種類によって異なり、cysteine の置換を伴う変異ではそれ以外の変異に比べて高率であると報告されている。</p> <p>本症の遺伝形式は常染色体優性であり、1999 年に TNFR1 をコードする <i>TNFRSF1A</i> が責任遺伝子として同定されている。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>TRAPS に対し、国内で有効性が検証され承認された治療薬はない。また、種々の薬剤による治療が試みられているが、その効果は検証されておらず、治療法は確立されていない。</p> <p>現在、TRAPS 患者での有効性の検証及び安全性・忍容性を評価する目的で、数名の日本人 TRAPS 患者を含む HPF 患者を対象と</p>

した第 III 相国際共同試験 (N2301 試験) を計画しており, 国内での承認申請は, 数名の日本人 TRAPS 患者を含む N2301 試験のデータが得られた後に行う予定である。

なお, 2013 年 10 月 21 日に医薬品医療機器総合機構による治験相談を実施し, 臨床試験計画及び臨床データパッケージ等について助言を得ている。

外国人 TRAPS 患者を対象とした臨床試験 (D2203 試験: 実施中) 結果の概要:

D2203 試験は, イタリア, アイルランド及び英国において, 4 歳超 (中央値 39 歳, 範囲 7~78 歳) で TNFFRSF1A 遺伝子変異が確認され, 過去に IL-1 β 受容体拮抗薬であるアナキヌラ投与が奏効したという選択基準を満たした 20 名の患者を登録した。

D2203 試験は, 非盲検下でカナキヌマブ 150 mg (体重 40 kg 以下の患者の場合, 2 mg/kg) を 4 週間隔で 4 ヶ月間皮下投与し, 投与終了後 5 ヶ月間の追跡調査を行った。その後, 非盲検下でカナキヌマブを同一用量で 24 ヶ月間投与する。初回用量による効果が不十分であった患者には, 8 日目に 150 mg を追加投与し, その後は 300 mg (体重 40 kg 以下の場合には, 4 mg/kg) で投与を継続することが可能であった。主要評価項目は 15 日目の完全奏効又はほぼ完全奏効であった。完全奏効は臨床的寛解 (徴候/症状が消失又は軽微) 及び血清学的寛解 (CRP 及び/又は SAA が 10 mg/L 未満) と定義し, ほぼ完全奏効は臨床的寛解及びベースラインの CRP 及び/又は SAA が 70%以上減少と定義した。

追跡期間終了後の中間解析の結果, 患者の 95% (20 名中 19 名) において 15 日目に完全/ほぼ完全奏効が達成された。臨床的寛解までの期間の中央値は 4 日間 (95% CI: 3,8) であり, 85 日目の来院時に再燃が確認されたが, その来院時のカナキヌマブ投与により奏効した 1 名を除き, すべての患者で 15 日目以降は臨床的寛解が持続した。臨床的改善と並行して血清学的改善も認められた。15 日目以降の CRP 及び SAA の中央値は, 正常濃度で維持された。HRQoL instrument SF-36 のほとんどの領域は, 15 日目までに米国の標準値のレベルまで改善し, 投与期間中は維持された。

すべての患者がカナキヌマブの投与中止により再燃を来し, カナキヌマブの最終投与後から再燃までの期間の中央値は 91.5 日 (71.5, 121.5) であった。再燃は 11 名が軽度, 7 名が中等度, 2 名が重度に分類され, CRP 及び SAA の中央値はそれぞれ 140 mg/L

及び 477 mg/L に上昇した。いずれの患者も再燃時にカナキヌマブを投与し、その後 14 日以内に再び臨床的及び血清学的効果が得られた。再燃した各被験者にカナキヌマブを再投与することで臨床的及び血清学的効果がみられたことから、TRAPS に対するカナキヌマブの有効性が示された。

希少疾病用医薬品等概要

名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）（JAN）
予定される効能・効果	家族性地中海熱
申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
対象疾患について	<p>家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever：以下 FMF）は、遺伝性周期性発熱症候群（Hereditary Periodic Fevers, 以下 HPF）の1つと知られる自己炎症疾患である。FMF は遺伝性周期性発熱症候群の中で最も発症頻度の高い疾患であり、全世界で約 10 万人の患者がいると推計されている。FMF は主に地中海東部沿岸地域の民族（非アシュケナージ系ユダヤ人、アルメニア人、トルコ人及びアラブ人）に多くみられ、有病率は 1/200 人～1/1000 人と推計されている。国内においては、2009 年度の厚生労働省難治性克服研究事業奨励分野の研究として FMF の全国疫学調査が実施され、患者総数は 292 名と推定された。</p> <p>FMF の臨床的特徴は、周期的に繰り返す発熱、漿膜炎症状としての腹膜炎・胸膜炎・関節炎からくる腹痛・胸痛・関節痛である。性差はなく、発症年齢は 5～20 歳に多いが、幼児期に徴候がみられることがあり、成人でも発症する。突然高熱を認め、半日から 3 日間持続する。発熱期間が短いことが特徴である。発熱はほぼ必発で、38℃ 以上の発熱がみられ、投薬なしにて自然に解熱する。発熱間欠期は無症状であり、発熱発作の間隔は 1 ヶ月ごとが典型的である。発熱時には CRP は 10 mg/mL 以上と高値となり、発作間欠時にはその値は正常化する。また、腹膜炎による激しい腹痛は大多数の患者に認められ、1～3 日間持続し自然に寛解するが、ときに急性腹症との鑑別が困難となり、虫垂切除や胆嚢切除を受けた患者も多い。胸膜炎による胸痛がみられ、胸水貯留を認めることもある。また、FMF の生命予後に影響する重大な合併症は遷延する炎症に続発するアミロイドーシスであり、この予防のためにも早期診断、早期治療介入が望まれる。</p> <p>本症の遺伝形式は常染色体劣性である。責任遺伝子 <i>MEFV</i> (Mediterranean fever) が 1997 年に同定され (The International FMF Consortium 1997) , その遺伝子産物である pyrin の変異が病態に深くかかわっている。</p>

対象疾患に対する本剤の効能・効果等について

FMF に対し、国内で有効性が検証され承認された治療薬はない。また、種々の薬剤による治療が試みられているが、その効果は検証されておらず、治療法は確立されていない。

現在、FMF 患者での有効性の検証及び安全性・忍容性を評価する目的で、数名の日本人 FMF 患者を含む HPF 患者を対象とした第 III 相国際共同試験 (N2301 試験) を計画しており、国内での承認申請は、数名の日本人 FMF 患者を含む N2301 試験のデータが得られた後に行う予定である。

なお、2013 年 10 月 21 日に医薬品医療機器総合機構による治験相談を実施し、臨床試験計画及び臨床データパッケージ等について助言を得ている。

外国人コルヒチン抵抗性 FMF 患者を対象とした臨床試験 (D2204 試験, DTR01 試験) 結果の概要:

同じデザインの 2 試験に、小児 (イスラエルで実施した D2204 試験) 又は青少年/成人 (トルコで実施した DTR01 試験) のコルヒチン抵抗性又はコルヒチンに忍容性がない FMF 患者を登録した。両試験とも非盲検単群試験であった。患者を 30 日間の導入期に登録し、この期間中の FMF の発作を日誌に記録した。この期間中に治験責任医師により FMF の発作が 1 回以上発生したことが確認された患者を適格として投与期間に組入れ、導入期終了から 30 日以内に次の発作が確認された日から、カナキヌマブを 150 mg (体重 40 kg 以下の患者の場合、2 mg/kg) を 4 週間隔で 3 回皮下投与する治療を開始した。ベースラインから 29 日目の来院日までの間に発作が発生した場合は、用量を 2 倍 (300 mg, 体重 40 kg 以下の場合には 4 mg/kg) に増量した。4 ヶ月の投与期間終了後は、さらに最長 2 ヶ月間 (カナキヌマブの最終投与以降は計 3 ヶ月間) 又は発作が発生するまで患者を追跡調査した。主要評価項目は、投与前の期間と比較して、投与期間中の FMF の発作の発生率が >50% 減少した患者の割合であった。

DTR01 試験:

トルコの 2 箇所の治験実施医療機関で、年齢の中央値が 22 歳 (12 ~ 34 歳) の患者 9 名を登録した。84 日間の期間で補正した発作の発生頻度については、いずれの患者も投与期間中の中央値 (0.3 回 / 84 日間) が投与前期間中の中央値 (2.8 回 / 84 日間) より減少した。投与期間中に発作 (腹膜炎発作) が発生した患者は 1 名のみであった。用量を増量した患者はいなかった。ベースライン時

には、医師による FMF コントロール評価 (Very Good, Good, Fair, Poor, very Poor の 5 段階評価) で 8 名が Poor, 1 名が Fair と判定された。全試験期間中では、これらの患者における医師 FMF コントロール評価は Good 又は Very Good のいずれかと判定された。追跡期間終了時までには発作が発生した 5 名の患者では、カナキヌマブの最終投与から FMF の初回発作までの期間の中央値は 71 日間 (31~78 日間) であった。CRP (58 mg/L) 及び SAA (162 mg/L) の中央値の上昇は、いずれも 15 日目以降に <10 mg/L に正常化した。8 名の患者では有害事象が 1 件以上報告されたが、2 名以上の患者で報告された有害事象は、頭痛 (3 名) 及び上気道感染 (2 名) のみであった。重篤有害事象は 1 件報告されたが (上気道感染)、試験を早期に中止した患者はいなかった。

D2204 試験:

イスラエルの 2 箇所の治験実施医療機関で、年齢の中央値が 10 歳 (7~15 歳) の患者 7 名を登録して投与期間に組入れた。6 名 (86%) の患者では、投与期間中の FMF の発作の発生率が >50% 減少し、主要評価項目が達成された。カナキヌマブ投与前の発作の発生頻度の中央値 (8.2 回/84 日間) は、投与期間中に 0.9 回/84 日間に減少した。導入期に観察された FMF の発作は、6 回が軽度、9 回が中等度、8 回が重度及び 11 回が極めて重度であった。投与期間中に 4 名の患者に発生した発作は、5 回が軽度、3 回が中等度であった (1 名は 4 回、1 名は 2 回、残りの 2 名は 1 回)。2 名の患者はカナキヌマブの用量を 4 mg/kg に増量した。ベースラインの CRP (78 mg/L) 及び SAA (500 mg/L) の中央値の上昇は、それぞれ 8 日目及び 57 日目までに正常化し、CRP についてはこれ以降の試験期間中は正常値が維持され、SAA についてはカナキヌマブの最終投与後 1 ヶ月目にあたる 115 日目まで維持された。発作が発生した 5 名の患者では、試験の追跡期間終了までの間のカナキヌマブ最終投与後から FMF 発作発生まで期間の中央値は 25 日間 (3~34 日間) であった。7 名中 5 名の患者では 1 件以上の AE が報告されたが、2 名以上の患者で報告された単一の有害事象はなかった。

希少疾病用医薬品等概要

名称	MC710 (乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子)
予定される 効能・効果	血液凝固第 VIII 因子又は第 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
申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
対象疾患について	<p>出血性疾患である血友病は、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) が欠乏した血友病 A と血液凝固第 IX 因子 (FIX) が欠乏した血友病 B に分類され、止血管理は主に、欠乏した凝固因子を補う「補充療法」が行なわれる。血友病患者には、補充した凝固因子に対する中和抗体 (インヒビター) を発現し、治療効果が失われる場合がある。一方、健康人においても後天性に自己の FVIII 又は FIX に対するインヒビターが出現し、FVIII 又は FIX 活性が著しく低下して、突発的な皮下出血や筋肉内出血などの出血症状を呈する後天性血友病がある。国内には合計 255 名 (FVIII に対するインヒビターを保有する患者 218 人、FIX に対するインヒビターを保有する患者 37 人) しか存在しない、極めて稀な症例である (平成 25 年度 血液凝固因子製剤必要量調査結果報告)。</p>
対象疾患に対する 本剤の効能・効果 等について	<p>インヒビターを保有する患者の止血管理には、欠乏した血液凝固因子を経由せずに凝固反応を達成する「バイパス療法」が主に行われる。バイパス療法には、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 (ノボセブン) や活性化プロトロンビン複合体製剤 (ファイバ) がバイパス製剤として使用されている。しかしながら、既存のバイパス製剤は、頻回投与の必要性や医療費高騰の問題、DIC 等の過凝固状態惹起の懸念などの問題があり、止血管理に最適と言えるバイパス製剤はない。このため、QOL の観点からも、専門医及び患者から、より多くの治療薬の選択肢を提供することが求められている。</p> <p>MC710 は、活性化血液凝固第 VII 因子 (FVIIa) に血液凝固第 X 因子 (FX) を加えることで止血効果を高め、既存バイパス製剤よりも有効性と持続性が高く、安全に投与できるバイパス製剤を目指し、開発を行った。その結果、以下の成績を得たことから、MC710 は、インヒビターを保有する患者の止血管理に有効かつ安全に使用できると考える。また、国内献血由来血漿を用いた国産初のバイパス製剤となるため、安定供給にも貢献できると考える。</p> <p>臨床薬理試験 (第 I 相試験) にて、非出血時の被験者に MC710 20~120 µg/kg の投与を実施した。その結果、80 µg/kg 以上にて対照薬 (ノボセブン、ファイバ) 投与時の変化を上回る PD パラメータ (APTT、PT 等) の結果を得た。また、問題となる有害事象の発現や DIC パラメータの異常変動はなく、120 µg/kg まで安全に投与できることが示された。</p> <p>第 II 相試験にて、軽度~中等度の関節内出血時の被験者に MC710 60 µg/kg 又は 120 µg/kg を単回投与した。その結果、止血効果判定が「著効」又は「有効」であったエピソードは、60 µg/kg が 5 エピソード中 5 エピソード、120 µg/kg が 4 エピソード中 2 エピソードであり、全体で 9 エピソード中 7 エピソードであった。また、問題となる有害事象の発現や DIC パラメータの異常変動はなかった。</p> <p>第 III 相試験にて、種々の出血時の被験者を対象に、MC710 60 µg/kg 又は 120 µg/kg を投与し、必要に応じて、初回投与の 8~12 時間後に 1 回のみ追加投与を行った。その結果、止血効果判定が「著効」又は「有効」であったエピソードは、21 エピソード中 19 エピソードであり、有効率は 90.5%であった。また、問題となる有害事象の発現や DIC パラメータの異常変動はなく、総投与量として 180 µg/kg まで安全に投与できることが示された。</p> <p>これらの成績から、本剤は、インヒビターを保有する患者の止血治療のための、十分な止血効果及び安全性を有し、既存薬に並ぶバイパス製剤の選択肢に成り得ると考え、平成 25 年 10 月 7 日に製造販売承認申請を実施した。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名称	icatibant (INN)
予定される 効能・効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作
申請者名	シャイアー・ジャパン株式会社
対象疾患について	<p>遺伝性血管性浮腫 (HAE) は、常染色体優性の遺伝性の希少疾患である。</p> <p>HAE は顔面、喉頭、四肢、性器及び消化管などに浮腫、炎症及び疼痛などの複合的な予期できない発作を繰り返し生じる衰弱性の疾患である。皮膚の血管浮腫は、そう痒を伴わず、外観が損なわれる腫脹が特徴で、痛みを伴うこともある。消化管浮腫の主な症状は急性の痙攣性腹痛であり、しばしば悪心、嘔吐、下痢を伴う。HAE の発作で最も重篤なものは喉頭浮腫であり、適切に診断し処置を行わないと上気道閉塞を起こし窒息死に至る場合がある。</p> <p>HAE ではストレス、外傷、外科手術、ホルモン変化などが誘因となり発作を発現することが知られているが、多くの場合には明らかな誘因が認められずに発作が発現するため、患者に不安を生じさせる。発作の発現頻度は年に1回未満から100回以上と患者によって大きく異なる。無治療の場合、発作は通常2～5日間持続する。</p> <p>対象疾患及び患者数については、添付資料「希少疾病用医薬品指定申請書添付資料」ア及びイ参照。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>医療上の必要性及びこれまでの臨床試験成績、開発状況等は添付資料「希少疾病用医薬品指定申請書添付資料」イ、ウ及びエ参照。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名称	ibrutinib (r-INN)
予定される 効能・効果	慢性リンパ性白血病, 小リンパ球性リンパ腫 マントル細胞リンパ腫
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
対象疾患に ついて	<p>本邦における慢性リンパ性白血病 (CLL), 小リンパ球性リンパ腫 (SLL) 及びマントル細胞リンパ腫 (MCL) の詳細な疫学調査に基づくデータはない。また, SLL においては, リンパ球数が少ないものの CLL と病理学的な特徴も共通していることから, 世界保健機関 (WHO) 分類では CLL と SLL は同一疾患とみなされており, 本邦においても両疾患とも CLL と診断されることも多い。本邦における CLL/SLL の患者数は 2,000 人程度, MCL 患者数は約 1,600 人程度と推定される。本邦での CLL/SLL の詳細な患者数は不明ではあるが, CLL/SLL 及び MCL の患者の総数は 3,600 人程度と考えられる。</p> <p>CLL と SLL は, 共にリンパ球ががん化して生じる疾患で, がん細胞の性質から同一の疾患であると考えられている。病変の広がりにより, リンパ節が病変の主体であれば SLL, 血液中のリンパ球増加が主体であれば CLL と診断される。両疾患とも CLL として診断されることが多く, CLL と SLL は一般的に同様の治療が行われている。</p> <p>CLL/SLL を治癒に導ける治療法は現時点では同種造血幹細胞移植のみであるが, その適応は限られる。本邦ではシクロホスファミド, フルダラビン等の化学療法が選択肢とされており, 2013 年 3 月に抗 CD20 抗体であるオファツムマブが承認されたが, これらの治療で治癒を期待することは出来ず, 再発・再燃を繰り返し, 最終的には死亡に至る。したがって, 標準的治療法は確立されておらず, また本邦では治療選択肢に限りがあることから, 新しい作用機序を有する新規薬剤の導入が望まれている。</p> <p>MCL は, 発症頻度の低い, B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL) の臨床病理学的サブタイプの 1 種である。発症年齢の中央値は男性で 67 歳, 女性で 70 歳であり, 性別では男性に多い。治療後の自然経過も独特であり, 他の低悪性度の NHL とは異なり, 本疾患は予後不良であり, 全生存期間 (OS) の中央値が 3~5 年と短い。また, 再発 MCL 患者の予後も非常に悪く, 一度目の再発からの OS の中央値は約 1~2 年である。</p> <p>MCL のファーストライン治療として全世界的に受け入れられ, かつ承認された単剤療法での標準治療レジメンは存在しない。本邦での, MCL に対する現行の一次治療としては, 比較的若年で performance status が良好な患者では, R-Hyper CVAD のような強力な導入療法と自家末梢造血幹細胞移植が用いられることが多い。これが適応とならない患者では R-CHOP が選択される場合</p>

	<p>が多いが、CHOP へのリツキシマブの追加により、全奏効率（ORR）は改善したが、無増悪生存期間（PFS）及びOSは有意に改善されなかったとの報告がある。再発又は難治性 MCL 患者に対して根治を望める治療法は基本的には存在せず、既存の治療法は有効性が高くない。また、骨髄抑制など副作用が強く、OSは1～2年と短い。したがって、再発又は難治性 MCL に対し未だにアンメットメディカルニーズが存在し、更なる効果的な治療が必要とされている。</p>
<p>対象疾患に対する本剤の 効能・効果等について</p>	<p>Ibrutinib は抗悪性腫瘍薬として開発中のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。B 細胞性腫瘍の生存維持に必要とされる B 細胞受容体（BCR）を介したシグナル伝達において、BTK の中心的な役割が示唆されている。Ibrutinib は、BTK 活性部位に共有結合して BTK 酵素活性を阻害する低分子阻害剤であり、B 細胞性腫瘍治療の新しいアプローチとなり得ると考えられる。</p> <p>Ibrutinib の忍容性は、単剤療法及び併用療法のいずれにおいても良好であった。</p> <p>海外では、初発及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした第 I b/II 相、非盲検、非ランダム化、多施設共同試験である PCYC-1102-CA 試験が実施され、有効性が認められている。</p> <p>MCL についても、ibrutinib の再発又は難治性の MCL 患者を対象とした、非盲検、非ランダム化、第 II 相単剤投与試験である PCYC-1104-CA 試験が海外で実施され、有効性が認められている。</p> <p>本邦では、日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者に対する安全性及び忍容性の評価を主目的とした第 I 相試験 JPN-101 試験を実施中である。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）
予定される効能・効果	大型血管炎
申請者名	中外製薬株式会社
対象疾患について	<ul style="list-style-type: none"> 血管炎は、罹病血管のサイズによって大型血管炎、中型血管炎及び小型血管炎に分類される。大型血管炎は、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に分類され、共に厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象疾患（難病）に指定されている。 高安動脈炎は、大動脈及びその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異性大型血管炎である。発熱、頸部痛、全身倦怠感といった上気道炎と類似した初発症状に続き、傷害血管の支配領域により、大動脈弁閉鎖不全、大動脈瘤、心不全、脳梗塞、肺梗塞、失明、腎不全など不可逆的且つ重篤な合併症を引き起こすことが知られている。特定疾患医療受給者証交付件数によると、現在 5,000～6,000 人が登録されている(新規発症数は年間 100～200 人)。男女比は 1:9 で女性に多く、女性の初発年齢は 15～35 歳を中心に好発する。 巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）は 1998 年に行われた厚生省疫学研究班と難治性血管炎分科会による疫学調査では、1997 年 1 年間の全国病院受療推定患者数は約 690 名であった。男女比はほぼ 1:1.7 であり、主に 60 歳以上の高齢者に多く発症する。地理的な偏り及び遺伝素因が認められ、欧米白人に多く、日本は最も発症率が低い地域の一つである。 高安動脈炎の内科的治療では副腎皮質ステロイドによる治療が基本となる。初期投与量はプレドニゾロン換算で 20～30 mg/day 程度が一般的であり、重症例に対しては年齢や体格を考慮し、1 mg/kg/day 程度まで増量する。副腎皮質ステロイドを高用量で長期投薬することから、感染症、糖尿病・高血糖、血栓・動脈硬化、骨粗鬆症などといった副作用のリスクに曝されるため、症状や検査所見の安定に伴い減量を行う。しかしながら、副腎皮質ステロイドを 10 mg/day 以下に減量すると、約 7 割が再燃するとの報告がある。 ステロイド抵抗性、または副作用で減量を余儀なくされる症例では、免疫抑制剤が併用されるが、本疾患に対する有効性について臨床試験等に基づくエビデンスは限定的であり、新しい治療薬の承認が望まれている。 巨細胞性動脈炎についても、同様に副腎皮質ステロイド剤による治療を基本とする。巨細胞性動脈炎は、高安動脈炎と比較し、眼動脈、網脈動脈および毛様体動脈への侵襲により、失明に至る場合が多いことから、より高用量の副腎皮質ステロイド剤により、治療せざるを得ないケースも認められる。31 例のトシリズマブの使用経験を調査し、30 例にて寛解が認められ、その大半で副腎皮質ステロイド剤が減量可能であった。
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<ul style="list-style-type: none"> 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎とは病理組織学的に大きな相違はないとされているが、発症年齢、傷害部位に相違があるとして、実臨床では鑑別診断がなされている。高安動脈炎は主に若年者に発症するのに対し、巨細胞性動脈炎は主に 60 歳以上の高齢者に多く発症すると言われている。

両疾患に認められる臨床上的特徴は発熱、体重減少等の全身症状である。また、罹患部位により発現する症状が異なるものの、炎症の結果として動脈狭窄、間歇性跛行、動脈瘤等が発現する共通点が認められる。病因は明らかではないが、ウイルス感染など、何らかのストレスをきっかけとした、自己免疫的な炎症機序が関与していると想定されており、TNF- α および IL-6 等のサイトカイン産生が病態形成に重要な因子となる。

- 高安動脈炎患者では、IL-6 値が健常人に比し高値を示し、疾患活動性と その値が正の相関を示すことが報告されていることから、IL-6 が本疾患の治療を行う上でのターゲット分子のひとつと考えられている。
- トシリズマブの有効性について、国内外から症例報告がなされており、これらの報告を総括した、高安動脈炎患者 44 例の論文では以下のような知見が得られている。投与 3 ヶ月の時点で、主治医による有効性評価において、93% (13/14) の改善を示し、6 ヶ月の時点では 78% (14/18)、最終観察時には 75% (33/44) の改善率であった。CRP を含む急性期炎症蛋白も陰性化を示した (CRP 中央値[min-max] : 開始時 21[8-126] mg/L から最終観察時には 0 [0.5-17] mg/L)。副腎皮質ステロイド投与量中央値 [min-max] は、開始時 15[5-75] mg/day から最終観察時には 5[0-30]mg/day と減量が可能であった。
- 上記の論文には、国内の報告は 2 報、5 例分が含まれているが、大阪大学の中岡らの報告では、ステロイド治療抵抗性高安動脈炎患者(4 例)を対象としたトシリズマブの有効性・安全性を検討する臨床試験において、トシリズマブ治療開始後 CRP 等の急性期炎症蛋白は速やかに陰性化した。また、プレドニゾロンの平均投与量[min-max]は投与開始時の 21.3 [12.5-35] mg/day から治療後には 1.5 [0-4] mg/day まで減量可能となった。トシリズマブ治療中に重篤な有害事象は観察されず、4 症例中 2 例で画像検査上の肥厚病変の退縮も観察され、ステロイド減薬効果に加えて血管のリバースモデリング効果も期待し得ることが示唆されている。
- 2008 年に高安動脈炎に対するトシリズマブの使用経験が報告されて以来、現時点では 16 報、54 例の使用経験が報告されている。これらの報告より高安動脈炎に対するトシリズマブの有用性を検討したところ、副腎皮質ステロイド抵抗性患者において高い臨床的有効性が認められ、炎症性マーカーの著明な改善、画像による炎症症状の改善及び副腎皮質ステロイド剤の減量効果が認められている。
- 安全性に関して、上述の論文では、既承認である関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎等の疾患で得られた安全性情報から予測される範囲の有害事象のみが報告されている。なお、本剤は、既承認の疾患に対し、延べ約 70,000 例に使用されたと推定しており、安全性のプロファイルは明確になっている。
- 巨細胞性動脈炎については、複数の公表論文及びロシュ社主催によるオーストリア、ドイツ、イタリア、スイス、英国及び米国の血管炎の専門医によるアドバイザリーボードによって、巨細胞性動脈炎の患者 31 例に対するトシリズマブ点滴静注製剤の使用経験が報告されている。31 例中 26 例が再発症例であり、用量は 29 例が 8 mg/kg、2 例が 4 mg/kg であった。27 例が副腎皮質ステロイドとの併用、4 例がトシリズマブ単剤で治

療したところ、30例で寛解が認められた。寛解した患者においては、4例を除き、再発することなく副腎皮質ステロイドの減量が可能であった。寛解した患者のうち、1例が腹膜炎により死亡した。

- 10例の患者が第三者機関の保険償還の制約により、平均6.8カ月間でトシリズマブ治療を中止した。これらの10例中9例において、低用量の副腎皮質ステロイド又はMTXの維持療法を受けたが、9例中5例はトシリズマブの投与中止後、平均6カ月で症状が再発した。9例中2例はそれぞれ4カ月間及び8カ月間に亘り寛解を継続している。残りの2例については十分な情報が得られていない。トシリズマブ投与中止後、維持療法を受けなかった1例は、10カ月間寛解を継続した。複数例で一過性の好中球減少が認められたものの、トシリズマブの忍容性は良好であった。

希少疾病用医薬品等概要

名称	エリブリンメシル酸塩(Eribulin Mesilate)(JAN) Eribulin (INN)
予定される 効能・効果	悪性軟部腫瘍
申請者名	エーザイ株式会社
対象疾患について	<p>悪性軟部腫瘍は脂肪組織や筋肉組織等の様々な軟部組織で発生する腫瘍であり、50種類以上の組織型がある。悪性軟部腫瘍は組織型毎に様々な病態像を呈するが、腫瘍サイズや組織学的悪性度等が予後を左右する因子とされている。特に遠隔転移を有する場合の予後は極めて不良であり、悪性軟部腫瘍患者の約50%で再発や転移が認められることから、悪性軟部腫瘍は予後不良の腫瘍である。</p> <p>進行した悪性軟部腫瘍に対してはドキソルビシン等の化学療法が施行されるが、治療を行った場合でも生存期間は1年程度である。また、副作用により既存薬が使用できない又は病勢進行前に治療継続が困難となる患者が存在する一方で、外国で推奨されているいくつかの薬剤は未承認であり治療選択肢は限られている。しかし、悪性軟部腫瘍患者は比較的若い患者が多く、複数の化学療法施行後もさらなる化学療法の実施を望む患者が多い。以上のことから悪性軟部腫瘍に対する新たな治療薬が求められている。</p> <p>悪性軟部腫瘍患者数は約4,000人と推定される。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>本剤は単剤療法2レジメン又は併用療法1レジメンまでの前化学療法を受けた悪性軟部腫瘍患者を対象とした外国第2相試験において、12週時無増悪生存率及び全生存期間において優れた結果を示した。現在、2レジメン以上の化学療法施行後に増悪した悪性軟部腫瘍患者を対象とした外国第3相試験を実施中であり、国内においても標準化学療法施行後に増悪した悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内第2相試験を実施中である。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名 称	ポマリドミド (CC-4047)
予定される 効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
申請者名	セルジーン株式会社
対象疾患 について	<p>1. 多発性骨髄腫 (Multiple myeloma, MM)</p> <p>MM は、B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で、その産物である単クローン性免疫グロブリン (M タンパク) の産生や、貧血を主とする造血障害、易感染性、腎障害、溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患である。</p> <p>MM では骨髄中の形質細胞は腫瘍化しており、それが過剰になると赤血球、白血球、血小板が産生されなくなる。また、腫瘍化した形質細胞は 1 種類の異常な抗体 (単クローン性免疫グロブリン: M タンパク) を多量に産生し、同時に他の種類の正常な抗体を著しく減少させる。このような形質細胞の腫瘍化とその産物が各臓器に悪影響を及ぼし、様々な MM の症状を引き起こす原因となる。</p> <p>MM の臨床症状は多彩で、個々の患者で大きく異なる。初発症状のうち、最も多いのは溶骨性変化による骨痛であり、進行すると長管骨病的骨折や椎骨圧迫骨折などを引き起こす。次いで、赤血球産生低下による貧血のため、動悸、息切れ、めまい、全身倦怠感などの症状が多くみられる。また、白血球産生低下による発熱や感染症、血小板産生低下による出血症状がみられることもある。さらに、正常免疫グロブリンの低下により易感染性になることから、感染症を繰り返すことがあり、このような感染症は MM 患者の主な死因の一つでもある。その他、溶骨性変化に伴う高カルシウム血症、M タンパクが関与した過粘稠度症候群、アミロイドーシス、腎障害、神経症状として脊椎骨の骨折や髄外腫瘍による神経根痛、アミロイド沈着による手根管症候群や多発性神経炎、過粘稠度症候群による頭痛や視覚障害を認めることがある。そして、MM は上述した症状を繰り返しながら進行し、最終的には治癒することなく死に至るといった経過を辿る。</p> <p>2. 多発性骨髄腫に対する本邦での医療の現状</p> <p>現在の本邦での MM の治療体系として、未治療の MM に対する初期治療はボルテゾミブを中心とした治療レジメン、再発又は難治性の MM に対してはレナリドミドやサリドマイドといった免疫調節薬を中心とした治療レジメンに変遷している。しかし、現在でもなお MM は予後不良で再発・進行を繰り返す疾患である。再発までの期間が短く、再発前の治療法が有効でない場合は治療法を変更する必要がある。再発後の治療を繰り返すごとに奏効持続期間が短くなり、遂にはどの治療法も有効でなくなるという難治性 (治療抵抗性) の病状に移行する。そして、ボルテゾミブ及びレナリドミドといった新規薬剤を含むレジメンによる治療後に病勢進行した MM に対しては、現在本邦で有効であることが検証された承認薬剤は存在していない。ボルテゾミブやレナリドミドによる治療にもかかわらず病勢進行した MM 患者は、治療抵抗性の度合いを増した重篤あるいは致命的な状態にあると考えられ、その予後が極めて悪いことから、当該患者にとってその後の有効な治療法がないことは MM の Unmet medical needs といえる。このような本邦での MM の医療上の問題を解消するべく、再発難治性に移行した MM の予後を改善し、より長期的に MM をコントロールできる新たな治療薬の開発が強く期待されている。</p>

<p>対象疾患について</p>	<p>3. ポマリドミドの投与対象患者数（推定）</p> <p>得られている情報をもとに推測すると最近の本邦でのMMの総患者数は15,000人程度と考えられる。このうち、ポマリドミドの投与対象は、ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療歴がある再発又は難治性のMM患者であるが、当該患者数を直接調査した報告はなく、その正確な数は不明である。一方、レナリドミドの使用患者は、本邦での市販後の使用成績調査及び適正管理手順に基づいて特定可能である。この中でMMによる死亡者数、またボルテゾミブによる治療歴も有する患者が対象であることを考慮すると、本邦でのポマリドミドの投与対象患者数（推定）はさらに少なくなり、現時点で数千人程度と考えられる。</p>
<p>対象疾患に対する本剤の効能・効果等について</p>	<p>1. ポマリドミドの医療上の必要性</p> <p>ポマリドミドは、米国 Celgene 社が創製した新しい免疫調節薬である。海外で実施された第 III 相比較試験（CC-4047-MM-003 試験）で、ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良であった難治性又は再発難治性のMM患者を対象に、ポマリドミド（低用量デキサメタゾンとの併用療法）の有効性及び安全性を高用量デキサメタゾン単独療法（対照）と比較した。その結果、ポマリドミド（低用量デキサメタゾンとの併用療法）は、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を有意に延長し、また、その安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。したがって、当該患者にとってポマリドミド（低用量デキサメタゾンとの併用療法）は有用であることが検証された。</p> <p>また、米国でポマリドミドは、希少疾病用医薬品の指定を受けた中で開発され、「ボルテゾミブ及びレナリドミドを含む2種類以上のレジメンによる治療歴があり、直近の治療中又は治療後60日以内に病勢進行したMM」を効能・効果として2013年2月8日に米国食品医薬品局（FDA）から販売承認を取得している。欧州でもポマリドミドは希少疾病用医薬品の指定を受けた中で開発され、「ボルテゾミブ及びレナリドミドを含む2種類以上のレジメンによる治療歴があり、直近の治療中に病勢進行した再発難治性のMM」を効能・効果として2013年8月5日に欧州委員会から販売承認を取得した。さらに、ポマリドミドは、MMの国際的な標準治療ガイドラインである National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の治療ガイドライン（version 2, 2014）の中でもサルベージ療法の1つとして推奨されているとともに、本邦でのMMの診療指針（第3版）の中でも本邦で開発中の薬剤として紹介されている。日本骨髄腫患者の会からは厚生労働省に対し、ポマリドミドをはじめとする薬剤の早期開発・承認の要望書が提出された。</p> <p>このように、ポマリドミドは海外でボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療後に再発した又は難治性に移行したMMに対して販売承認を取得した治療薬である。本邦で、ボルテゾミブやレナリドミドによるMMの治療アルゴリズムに変わりつつあるが、これらの薬剤による治療で再発・進行した難治性のMMに対して有効な治療法がない医療現場にとって、ポマリドミドはMMの治療選択肢を広げ、MMに対する治療効果及び予後を改善、向上させることが期待できる新薬である。</p> <p>2. 本邦での開発状況</p> <p>セルジーン株式会社は、本邦での一日でも早い製造販売承認取得を目指し、現在承認申請の準備を進めている。</p>