

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品ベルソムラ錠15 mg、同錠20 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、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) 第一七月
- 2 医薬品ホメピゾール点滴静注1.5g「タケダ」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) 第一八月
- 3 医薬品グラナテック点眼液0.4%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) 第一八月
- 4 医薬品ジーラスタ皮下注3.6mg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) 第二七月
- 5 医薬品アグリリンカプセル0.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二七月
- 6 医薬品マブキャンパス点滴静注30mg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) 第二八月
- 7 医薬品バニヘップカプセル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) 第二八月
- 8 医薬品ボシュリフ錠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) 第二八月
- 9 医薬品ザノサー点滴静注用1g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) 第二八月
- 10 希少疾病用医薬品の指定について(asfotase alfa、リツキシマブ(遺伝子組換え)、ISIS 420915、BG00012、セレキシパグ、ピガバトリン、パピノスタット乳酸塩、MK-3475、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え))
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第一・第二
7・8月
- 11 医薬品リツキサン注10mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第一七月

- 12 医薬品ミダフレッサ静注0.1%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) 第一八月
- 13 医薬品アリセプト錠3mg、同錠5mg、同錠10mg、同D錠3mg、同D錠5mg、同D錠10mg、同細粒0.5%、同内服ゼリー3mg、同内服ゼリー5mg、同内服ゼリー10mg及び同ドライシロップ1%の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第一八月
- 14 医薬品アイリーア硝子体内注射液40mg/mL及び同硝子体内注射用キット40mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第一八月
- 15 医薬品サイモグロブリン点滴静注用25mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第一八月
- 16 医薬品リクシアナ錠15mg及び同錠30mg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、並びにリクシアナ錠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) 第一八月
- 17 医薬品ルティナス錠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) 第一八月
- 18 ノボセブンH静注用8mgシリンジの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) 第二七月
- 19 医薬品ブイフェンド錠50mg、同錠200mg、同200mg静注用及び同ドライシロップ2800mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二八月
- 20 生物学的製剤基準の一部改正について
担当:審査管理課 審査調整官 藤井(内線2740) 第二八月
- 21 医薬部外品ザオール等の製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 審査調整官 井上(内線2737)化粧品7月

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | ベルソムラ錠 15 mg、同錠 20 mg |
| 2 | 一 般 名 | スボレキサント |
| 3 | 申 請 者 名 | MSD 株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | ベルソムラ錠 15 mg (1 錠中にスボレキサント 15 mg を含有する錠剤) ベルソムラ錠 20 mg (1 錠中にスボレキサント 20 mg を含有する錠剤) |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはスボレキサントとして1日1回 20 mg を、高齢者には1日1回 15 mg を就寝直前に経口投与する。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 不眠症 |
| 7 | 備 考 | 添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、オレキシン受容体に対して拮抗作用を有する不眠症治療薬である。 |

| | 15mg | 20mg |
|------|------|------|
| 承認番号 | | |
| 薬価収載 | | |
| 販売開始 | | |
| 国際誕生 | | |

習慣性医薬品：注意－習慣性あり
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋に
より使用すること

オレキシן受容体拮抗薬
－不眠症治療薬－

ベルソムラ[®]錠15mg
ベルソムラ[®]錠20mg

貯法：室温保存
「取扱い上の注意」参照
使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

Belsomra[®] Tablets 15mg, 20mg
スボレキサント錠



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ポリコナゾール）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

| 販売名 | ベルソムラ [®] 錠15mg | ベルソムラ [®] 錠20mg | |
|---------|---|--------------------------|--------------|
| 剤形・色調 | フィルムコーティング錠 | | |
| | 楕円形・白色 | 円形・白色 | |
| 有効成分の名称 | スボレキサント | | |
| 含量 | 15mg | 20mg | |
| 添加物 | コポリピドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン | | |
| 外形 | 表面 | 長径：10.3mm、短径：5.6mm | 直径：7.9mm |
| | 裏面 | | |
| | 側面 | 厚さ：4.0mm | 厚さ：4.9mm |
| 識別コード | 325 | 335 | |

【効能・効果】

不眠症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。〔「臨床成績」の項参照〕
- 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のスボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

【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）

- ナルコレプシー又はカタレプシーのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の7.(1)の項参照〕
- 重度の肝機能障害のある患者〔スボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- 重度の呼吸機能障害を有する患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕〕
- 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。
- CYP3Aを阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）との併用により、スボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。やむを得ず併用する際には患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。〔「相互作用」の項参照〕

3. 相互作用

スボレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝される。また、弱いP糖蛋白（腸管）への阻害作用を有する。

【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 |
|----------------------|---------------------------------|--|
| CYP3Aを強く阻害する薬剤 | 本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、併用しないこと。 | スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |
| イトラコナゾール： イトリゾール | | |
| クラリスロマイシン： クラリシッド | | |
| リトナビル： ノービア | | |
| サキナビル： インビラーゼ | | |
| ネルフィナビル： ピラセプト | | |
| インジナビル： クリキシバン | | |
| テラプレビル： テラピック | | |
| ポリコナゾール： ブイフェンド | | |

添付文書（案）

〔併用注意〕（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| アルコール（飲酒） | 精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。 | 本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕 |
| 中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等） | 中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること。 | 本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。 |
| CYP3Aを阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等） | 傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。 | スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを中等度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |
| 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） | 本剤の作用を減弱させるおそれがある。 | スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |
| ジゴキシン | ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。 | スボレキサントはP糖蛋白阻害作用を有する。 |

4. 副作用

不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254例（日本人61例）に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）が投与された。この試験の6ヵ月間の副作用は53例（20.9%）に認められた。主な副作用は、傾眠（4.7%）、頭痛（3.9%）、疲労（2.4%）であった。

(1)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類/頻度 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------------------|--------------|------------|---|
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 疲労 | | |
| 神経系障害 | 傾眠、頭痛、浮動性めまい | 睡眠時麻痺 | |
| 精神障害 | 悪夢 | 異常な夢、入眠時幻覚 | 睡眠時随伴症 ^(注) 、夢遊症 ^(注) 、傾眠時幻覚 ^(注) |

注) 海外臨床試験でみられた副作用。高用量（成人：40mg、高齢者：30mg）投与群を含む。

5. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の7.(1)の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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と判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の70倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠中に臨床曝露量の86倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の49倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた。〕

(2)授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）でスボレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等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

(1)徴候、症状：本剤の過量投与に関する情報は少ない。〔外国人健康成人に本剤120～240mgを朝投与した臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられた。外国人健康成人に本剤240mgを朝投与した臨床試験では、胸痛及び呼吸抑制が報告された。〕

(2)処置：呼吸数、脈拍数、血圧及びその他の適切なバイタルサインのモニタリングを行う。必要に応じて、ただちに胃洗浄、輸液を行い、一般的な対症療法を行う。なお、血液透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である。〔スボレキサントは蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる。〕多剤服用の可能性を考慮する。

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)ラットの2年間がん原性試験では、臨床曝露量の36倍の投与により肝細胞腺腫及び臨床曝露量の11倍の投与により甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度が増加したが、これらの変化はげっ歯類に特異的な肝酵素誘導及び甲状腺ホルモン産生増加の二次的な変化と考えられた。一方、rasH2トランスジェニックマウスでは、臨床曝露量の105倍までの用量を6ヵ月間経口投与しても、がん原性を示唆する変化は認められなかった。

(2)ラットの2年間がん原性試験において、臨床曝露量の11倍（雄）及び18倍（雌）以上の用量で網膜萎縮の発現頻度が増加した。薬効量を大きく超えた用量のオレキシン受容体拮抗薬をラットに投与すると明期における覚醒時間が増加したこと、スボレキサントを投与した有色ラットの網膜萎縮の発現はアルビノラットよりも遅く、その発現率及び重症度も低かったことが報告されている。さらに、イヌに臨床曝露量の84倍を9ヵ月間投与しても網膜変化はみられていない。これらのことからラットがん原性試験でみられた網膜萎縮は、アルビノラットで自然発生的に生じることが知られている加齢及び光誘発性の網膜萎縮の発現頻度が、スボレキサントの薬理作用を介した網膜への光照射の増加により増加したことを反映した、ラット特有の変化と考えられた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)単回投与（日本人データ）

日本人健康成人（12例）に、本剤40mgを空腹時単回経口投与した後のスボレキサントは速やかに吸収され、投与後1.5時間（1.0～3.0時間）で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、平均半減期（t_{1/2}）は10.0時間であった（表1）。

表1 日本人健康成人に本剤40mgを空腹時に単回経口投与後のスボレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

| AUC _{0-∞} [†] (μM・hr) | C _{max} [‡] (μM) | T _{max} [‡] (hr) | t _{1/2} [§] (hr) |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 12.15 (10.97, 13.46) | 1.007 (0.858, 1.182) | 1.5 (1.0, 3.0) | 10.0±1.0 |

n=12

[†]幾何平均（95%信頼区間）、[‡]中央値（最小値、最大値）、

[§]調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

(2)単回投与（外国人データ）

外国人健康成人（16例）に、本剤10～40mgを空腹時単回経口投与したところ、スボレキサントの曝露量は用量比例性を下回った（表2）。

添付文書 (案)

表2 外国人健康成人に本剤10~40mgを空腹時に単回経口投与後のスポレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

| | AUC _{0-∞} [†] (μM・hr) | C _{max} [‡] (μM) | T _{max} [‡] (hr) | t _{1/2} [§] (hr) |
|------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 10mg | 5.32 (4.55, 6.23) | 0.456 (0.403, 0.516) | 1.5 (1.0, 4.0) | 12.1±1.8 |
| 20mg | 9.51 (8.12, 11.14) | 0.646 (0.572, 0.731) | 1.0 (1.0, 4.0) | 12.5±2.6 |
| 40mg | 16.21 (13.85, 18.98) | 0.956 (0.845, 1.082) | 2.0 (1.0, 4.0) | 12.6±2.5 |

n=16

[†] 幾何平均 (95%信頼区間)、[‡] 中央値 (最小値、最大値)、

[§] 調和平均 (ジャックナイフ法により計算した標準偏差)

(3)反復投与 (外国人データ)

外国人健康成人 (30例) に、本剤10~100mgを1日1回14日間反復投与したとき、3日目までに定常状態に到達し、スポレキサント40mgの平均t_{1/2} (約12時間、95%信頼区間: 12.0~13.1時間) から予想される値と一致した。AUC_{0-24hr}の累積係数は1.21~1.60で、いずれの用量でも類似していた。

2. 食事の影響

日本人データ: 本剤40mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスポレキサントのC_{max}は23%増加したが、AUCは変化しなかった。T_{max}は1時間延長した。

外国人データ: 本剤40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスポレキサントのC_{max}は9%増加したが、AUCは変化しなかった。T_{max}は1.5時間延長した。

〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3. 吸収

本剤20mgを投与した際の平均絶対バイオアベイラビリティは62% (5~95パーセントイル: 55~69%) であると推定された。

4. 分布

スポレキサントの平均分布容積は約49 Lであった。スポレキサントのヒト血漿蛋白結合率は高く (>99%)、赤血球に特異的に分布することはなかった。スポレキサントは、ヒト血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白質のいずれにも結合した。

5. 代謝

スポレキサントは主として代謝により消失し、その代謝には主にCYP3Aが関与し、CYP2C19もわずかに関与していた。血漿中には主にスポレキサント及びその水酸化代謝物が認められた。この代謝物は脳内で薬理作用を示さないと考えられる。

6. 排泄

スポレキサントの主な排泄経路は糞便を介するものであり、経口投与した¹⁴C標識スポレキサントの約66%が糞便中に排泄されるのに対し、尿中への排泄は23%であった。スポレキサントは主として代謝物として排泄され、糞便中及び尿中のスポレキサントは投与量の1%未満であった。

7. 特殊集団 (外国人データ)

(1)年齢

健康成人に、本剤40mgを1日1回14日間反復投与したとき、定常状態でのスポレキサントのAUC_{0-24hr}、C_{max}及びt_{1/2}の平均値は、それぞれ、10.64μM・hr、1.080μM及び9.4時間であった。健康高齢者に、本剤40mgを1日1回7日間反復投与したとき、定常状態でのスポレキサントのAUC_{0-24hr}、C_{max}及びt_{1/2}の平均値は、それぞれ、17.88μM・hr、1.336μM及び18.4時間であり、健康成人と比べて、AUC_{0-24hr}及びC_{max}は高値を示し、t_{1/2}の延長がみられた。高齢不眠症患者及び非高齢不眠症患者に、本剤15mg及び20mgをそれぞれ1日1回反復投与した際の定常状態でのスポレキサントの投与後9時間の血漿中濃度 (C_{9hr}) は、それぞれ0.362μM及び0.321μMで同程度であった。

(2)腎機能障害

重度腎機能障害患者 (CL_{cr}: 30mL/min/1.73m²以下) に本剤20mgを単回投与した後のスポレキサントのC_{max}及びAUCは、健康成人と比較して15%及び22%高かった。

(3)肝機能障害

中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア7~9) に本剤20mgを単回投与した後のスポレキサントのC_{max}は、健康成人と比較して6%低く、AUCは3%高かった。重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア10~15) での薬物動態は検討していない。〔「慎重投与」の項参照〕

(4)BMI

本剤20mgを不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスポレキサントのC_{9hr}は、低体重患者 (BMI: 18.5kg/m²未満、6例) で0.171μM、標準BMI (18.5kg/m²以上、25kg/m²未満、139例)

の患者で0.323μM、前肥満患者 (BMI: 25kg/m²以上、30kg/m²未満、94例) で0.384μM及び肥満患者 (BMI: 30 kg/m²以上、42例) で0.353μMであった。

8. 薬物相互作用 (外国人データ)

(1)アルコール

健康成人30例に本剤40mg及びアルコール0.70g/kgを併用単回投与した際、精神運動機能の相加的な低下がみられた。〔「相互作用」の項参照〕

(2)スポレキサントの薬物動態に対する併用薬の影響

1)ケトコナゾール

本剤 (4mg単回) とCYP3Aを強く阻害するケトコナゾール (400mg1日1回経口反復) を併用した際、スポレキサントのC_{max}及びAUCは23%及び179%増加した。〔「禁忌」及び「相互作用」の項参照〕

2)ジルチアゼム

本剤 (20mg単回) とジルチアゼム (240mg1日1回反復) を併用した際、スポレキサントのC_{max}及びAUCは22%及び105%増加した。〔「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕

3)リファンピシン

本剤 (40mg単回) とリファンピシン (600mg1日1回反復) を併用した際、スポレキサントのC_{max}及びAUCは64%及び88%減少した。〔「相互作用」の項参照〕

(3)併用薬の薬物動態に対するスポレキサントの影響

1)In vitro代謝試験

スポレキサントはCYP3A及び腸管のP糖蛋白を阻害する可能性があることが示されている。他のヒトCYP分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6) 及びトランスポーター (OATP1B1、BCRP、OCT2) に対しては、臨床的に意味のある阻害を生じる可能性は低いと考えられる。スポレキサントを反復投与することによって、主にCYP分子種によって代謝される薬剤の代謝を誘導する可能性は低い。

2)ジゴキシン (P糖蛋白基質)

本剤 (40mg1日1回反復) とジゴキシン (0.5mg単回) を併用した際、ジゴキシンのC_{max}及びAUCは21%及び27%増加した。スポレキサント投与時のジゴキシン濃度は最初の6時間以内に増加した。〔「相互作用」の項参照〕

(注) 本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mgである。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相臨床試験

国際共同プラセボ対照試験 (日本人155例) において、原発性不眠症患者638例 [成人 (20~64歳) 370例、高齢者 (65歳以上) 268例] に本剤 (成人: 20mg、高齢者: 15mg) 又はプラセボを3ヵ月間投与したとき、患者日誌を用いた主観的評価及びポリソムノグラフィを用いた客観的評価により入眠効果及び睡眠維持効果を評価した結果はそれぞれ表3及び表4のとおりであった。

表3 入眠効果 (単位: 分)

| 評価項目 | 評価時点 | 投与群 | 評価例数 | ベータスライ ン | 変化量 | プラセボとの差 ^{a)} |
|-------|------|-------|------|-------------|------------|-----------------------|
| sTSOm | 第1週 | プラセボ群 | 376 | 67.2±40.7 | -10.1±33.9 | -5.6 |
| | | 本剤群 | 248 | 63.6±37.3 | -14.5±28.4 | [-10.2, -1.1] |
| | 1ヵ月時 | プラセボ群 | 365 | 65.7±39.4 | -12.8±41.2 | -5.4 |
| | | 本剤群 | 244 | 62.7±36.7 | -16.4±31.5 | [-10.9, 0.0] |
| | 3ヵ月時 | プラセボ群 | 339 | 66.6±39.9 | -18.9±39.3 | -5.2 |
| | | 本剤群 | 228 | 60.5±34.7 | -20.4±27.5 | [-10.2, -0.3] |
| LPS | 第1日夜 | プラセボ群 | 290 | 66.2±44.1 | -21.6±45.2 | -9.6 |
| | | 本剤群 | 193 | 68.9±49.7 | -33.4±48.0 | [-14.9, -4.3] |
| | 1ヵ月時 | プラセボ群 | 272 | 66.2±44.0 | -24.4±51.4 | -10.3 |
| | | 本剤群 | 185 | 67.7±46.7 | -36.0±45.5 | [-16.0, -4.6] |
| | 3ヵ月時 | プラセボ群 | 251 | 65.7±43.9 | -27.1±52.0 | -8.1 |
| | | 本剤群 | 172 | 65.5±43.7 | -35.2±42.4 | [-13.8, -2.3] |

平均値±標準偏差

sTSOm: 主観的睡眠潜時 (毎日の測定値の週平均)

LPS: 客観的持続睡眠潜時

a) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

添付文書（案）

表4 睡眠維持効果（単位：分）

| 評価項目 | 評価時点 | 投与群 | 評価例数 | ベースライン | 変化量 | プラセボとの差 ^{a)} |
|-------|------|-------|------|------------|------------|-------------------------|
| sTSTm | 第1週 | プラセボ群 | 376 | 315.2±65.2 | 15.3±42.9 | 13.6 [6.9, 20.3] |
| | | 本剤群 | 248 | 322.4±57.3 | 27.2±40.8 | |
| | 1ヵ月時 | プラセボ群 | 365 | 317.7±65.3 | 23.4±52.0 | 16.3 [7.9, 24.8] |
| | | 本剤群 | 244 | 322.7±57.7 | 38.7±50.5 | |
| | 3ヵ月時 | プラセボ群 | 339 | 316.7±64.5 | 42.1±56.4 | 10.7 [1.9, 19.5] |
| | | 本剤群 | 228 | 325.4±56.7 | 50.3±55.2 | |
| WASO | 第1日夜 | プラセボ群 | 287 | 115.1±45.9 | -19.1±47.5 | -32.5 [-39.3, -25.7] |
| | | 本剤群 | 192 | 119.5±46.4 | -54.3±44.7 | |
| | 1ヵ月時 | プラセボ群 | 272 | 113.6±45.0 | -17.9±55.3 | -26.4 [-34.3, -18.4] |
| | | 本剤群 | 185 | 119.1±46.0 | -47.0±45.4 | |
| | 3ヵ月時 | プラセボ群 | 251 | 115.3±46.0 | -25.3±50.7 | -16.6 [-24.8, -8.3] |
| | | 本剤群 | 172 | 118.2±46.7 | -42.7±50.5 | |

平均値±標準偏差

sTSTm：主観的総睡眠時間（毎日の測定値の週平均）

WASO：客観的中途覚醒時間

a) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

2. 臨床薬理試験（外国人データ）

(1) 自動車運転能力に対する影響

健康成人28例に、本剤20mg又は40mgを就寝前投与し、翌朝（投与後9時間）に自動車走行検査を実施したとき、20mgの単回投与、40mgの単回及び8日間反復投与において、一部の被験者に運転能力に対する本剤の影響が認められた。なお、2例が40mg投与時に、1例が20mg投与時に、1例が40mg及び20mg投与時に、傾眠の発現のため自動車走行検査を中止した。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) 呼吸機能への影響

軽度から中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者25例又は軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者26例に、本剤（成人：40mg、高齢者：30mg）を4日間反復投与したとき、明らかな呼吸抑制作用はみられなかった。なお、重度のCOPD及びOSA患者では検討されていない。〔「慎重投与」の項参照〕

(3) 記憶、精神運動機能及び平衡機能に対する影響

健康成人28例に本剤20又は40mgを就寝前単回投与したとき、40mgで翌朝の単語再生能力及び精神運動機能の低下が、20及び40mgで翌朝の身体ふるつき増加がみられた。健康高齢者12例に本剤30mgを就寝前単回投与し、投与1.5、4及び8時間後に覚醒させたとき、1.5時間後において身体ふるつき増加及び精神運動機能の低下がみられた。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(4) 薬物乱用に対する影響

娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人36例に本剤40～150mgを単回投与したとき、本剤の薬物嗜好性はプラセボより高く、ゾルピデム15及び30mgと同程度であった。

（注）本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mgである。

【薬効薬理】

1. 作用機序

スボレキサントはオレキシン受容体に選択性が高く可逆的な拮抗薬で、ヒトオレキシン1（OX₁）受容体及びオレキシン2（OX₂）受容体に対する親和性（K_i値）はそれぞれ0.55及び0.35nMであった。¹⁾

スボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシンA及びBのOX₁及びOX₂受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられる。

スボレキサントはγ-アミノ酪酸（GABA）、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、メラトニン、ヒスタミン、アセチルコリン及びオピオイド受容体に対して親和性を示さなかった（K_i>10 μM）。

2. 睡眠に対する作用

スボレキサントを通常の活動期にあるラット（10、30及び100mg/kg）、イヌ（1及び3mg/kg）、サル（10mg/kg）に経口投与すると、覚醒時間が減少し、ノンレム睡眠及びレム睡眠時間が増加した。¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：スボレキサント（Suvorexant）

化学名：[(7R)-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone

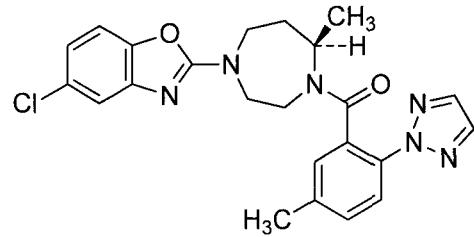
分子式：C₂₃H₂₃ClN₆O₂

分子量：450.92

性状：白色の粉末である。

メタノールにやや溶けやすく、ヘプタンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



【取扱い上の注意】

光及び湿気を避けるため、PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出すこと。

【包装】

ベルソムラ[®]錠15mg：PTP 100錠（10錠×10）

ベルソムラ[®]錠20mg：PTP 100錠（10錠×10）

【主要文献】

1) Winrow, C. J., et al. : J. Neurogenetics, 25 : 52, 2011

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

(報道発表用)

| | | | | | | | | | | |
|-----------|--|---|-----------|---|-----|----------------------|-----------|--|-----------|-------------------------|
| 1 | 販 売 名 | ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」 | | | | | | | | |
| 2 | 一 般 名 | (日本名) ホメピゾール (英 名) Fomepizole | | | | | | | | |
| 3 | 申 請 者 名 | 武田薬品工業株式会社 | | | | | | | | |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1 バイアル中、ホメピゾールとして 1.5g 含有 | | | | | | | | |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | <p>通常、ホメピゾールとして初回は 15mg/kg、2 回目から 5 回目は 10mg/kg、6 回目以降は 15mg/kg を、12 時間ごとに 30 分間以上かけて点滴静注する。なお、血液透析を併用する場合は、以下に従い投与する。</p> <table border="1"><tr><td>透析 開始時</td><td>直前の本剤投与から 6 時間未満の場合は、透析直前には投与しない。 直前の本剤投与から 6 時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。</td></tr><tr><td>透析中</td><td>透析開始時から 4 時間ごとに投与する。</td></tr><tr><td>透析 終了時</td><td>直前の本剤投与から 1 時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。 直前の本剤投与から 1 時間以上 3 時間以内の場合は、通常量の 1/2 量を透析終了直後に投与する。 直前の本剤投与から 3 時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。</td></tr><tr><td>透析 終了後</td><td>直前の本剤投与から 12 時間ごとに投与する。</td></tr></table> | 透析 開始時 | 直前の本剤投与から 6 時間未満の場合は、透析直前には投与しない。 直前の本剤投与から 6 時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。 | 透析中 | 透析開始時から 4 時間ごとに投与する。 | 透析 終了時 | 直前の本剤投与から 1 時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。 直前の本剤投与から 1 時間以上 3 時間以内の場合は、通常量の 1/2 量を透析終了直後に投与する。 直前の本剤投与から 3 時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。 | 透析 終了後 | 直前の本剤投与から 12 時間ごとに投与する。 |
| 透析 開始時 | 直前の本剤投与から 6 時間未満の場合は、透析直前には投与しない。 直前の本剤投与から 6 時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。 | | | | | | | | | |
| 透析中 | 透析開始時から 4 時間ごとに投与する。 | | | | | | | | | |
| 透析 終了時 | 直前の本剤投与から 1 時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。 直前の本剤投与から 1 時間以上 3 時間以内の場合は、通常量の 1/2 量を透析終了直後に投与する。 直前の本剤投与から 3 時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。 | | | | | | | | | |
| 透析 終了後 | 直前の本剤投与から 12 時間ごとに投与する。 | | | | | | | | | |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | エチレングリコール中毒、メタノール中毒 | | | | | | | | |
| 7 | 備 考 | <p>取扱い区分：医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品</p> <ul style="list-style-type: none">・ 本剤は、肝臓アルコールデヒドロゲナーゼによるエチレングリコールあるいはメタノールの代謝を阻害し、それらから生成される有害な代謝物の生成を抑制する薬剤であり、今回、エチレングリコール中毒、メタノール中毒に関する効能効果について申請したものである。・ 添付文書（案）を別紙として添付。 | | | | | | | | |

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

ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」

Fomepizole Intravenous Infusion 1.5g
 ホメピゾール点滴静注液

| 承認番号 | 薬価収載 | 販売開始 |
|------|------|------|
| | | |

【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】

| ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」 | |
|----------------------|-------------------|
| 容量 | 1バイアル(1.5mL) |
| 1バイアル中の有効成分 | ホメピゾールとして 1.5g |
| 性状 | 融解するとき無色～黄色澄明の液 |
| pH | 6.9(15mg/mL生理食塩液) |
| 浸透圧比 | 1.6(生理食塩液に対する比) |

本剤の組成はホメピゾールのみであり、添加物や保存剤を含まない。

【効能・効果】

エチレングリコール中毒、メタノール中毒

【用法・用量】

通常、ホメピゾールとして初回は 15mg/kg、2回目から5回目は 10mg/kg、6回目以降は 15mg/kg を、12時間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

なお、血液透析を併用する場合は、以下に従い投与する。

| | |
|-------|---|
| 透析開始時 | 直前の本剤投与から6時間未満の場合は、透析直前には投与しない。 直前の本剤投与から6時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。 |
| 透析中 | 透析開始時から4時間ごとに投与する。 |
| 透析終了時 | 直前の本剤投与から1時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。 直前の本剤投与から1時間以上3時間以内の場合は、通常用量の1/2量を透析終了直後に投与する。 直前の本剤投与から3時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。 |
| 透析終了後 | 直前の本剤投与から12時間ごとに投与する。 |

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液にて、1.0～15.0mg/mLとなるように希釈し、30分以上かけて静脈内に点滴投与すること（本剤を5分間で静脈内投与した場合に静脈の灼熱感及び静脈硬化症が認められたとの報告がある）。（「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
- (2) 重篤な代謝性アシドーシスや腎不全等が認められる場合は、必要に応じて血液透析を実施すること。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------|---------------------------|--|
| エタノール | エタノール及び本剤の血中濃度が上昇することがある。 | 本剤のアルコールデヒドロゲナーゼ阻害作用により、エタノールの消失速度が40%低下したとの報告がある。また、併用により本剤の消失速度が50%低下したとの報告があるが機序は不明である。 |

3. 副作用

外国で行われた試験等でエチレングリコール中毒患者又はメタノール中毒患者65例中26例(40.0%)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛(6.2%)、注射部位反応(6.2%)であった。

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 |
|----------|-------------------|-----------------------------------|
| 1) 精神神経系 | 頭痛 | 痙攣発作、激越、回転性めまい、傾眠、不安、眼振、異常感 |
| 2) 消化器 | | 腹痛、嘔吐、消化不良 |
| 3) 注射部位 | 注射部位反応（灼熱感、疼痛、炎症） | リンパ管炎、静脈炎 |
| 4) 循環器 | | 徐脈、頻脈、循環虚脱、低血圧 |
| 5) 血液 | | 好酸球増加症、貧血 |
| 6) その他 | | 発熱、発疹、腰痛、しゃっくり、咽頭炎、霧視、AST(GOT)の上昇 |

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、高齢者での使用経験は限られていることから、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら投与すること。

5. 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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）において、本剤は胎盤を通過することが報告されており¹⁾、また、動物試験（マウス）において100mg/kgを腹腔内単回投与したところ、胚毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。²⁾〕

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)。

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

7. 過量投与

健康成人を対象として、本剤を 100mg/kg まで単回経口投与した外国臨床試験において悪心、浮動性めまい等の症状が認められている。本剤は血液透析により除去されるので、本剤の過量投与が明白な場合又は疑われる場合は必要に応じて血液透析を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

本剤は固化することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、融解した後に使用すること。固化による本剤の有効性、安全性及び安定性への影響はない。

調製後は速やかに使用し、やむを得ず保存を必要とする場合でも調製後 24 時間以内に使用すること。

また、各バイアルは一回限りの使用とし、必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は使用しないこと(本剤は保存剤を含有していない)。

(2) 希釈方法

下表を参考に、患者体重に基づき必要量を 100mL 以上の日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液にて、1.0～15.0mg/mL となるように希釈すること。

通常用量：15mg/kg

通常用量の 1/2 量を投与する場合は〔 〕内の数字を参照すること。

| 患者体重 (kg) | 必要量 (mL) | 100mL で希釈した場合の濃度 (mg/mL) |
|-----------|-------------|--------------------------|
| 20 | 0.30 [0.15] | 3.0 [1.5] |
| 30 | 0.45 [0.23] | 4.5 [2.3] |
| 40 | 0.60 [0.30] | 6.0 [3.0] |
| 50 | 0.75 [0.38] | 7.5 [3.8] |
| 60 | 0.90 [0.45] | 9.0 [4.5] |
| 70 | 1.05 [0.53] | 10.5 [5.3] |
| 80 | 1.20 [0.60] | 12.0 [6.0] |
| 90 | 1.35 [0.68] | 13.5 [6.8] |
| 100 | 1.50 [0.75] | 15.0 [7.5] |

通常用量：10mg/kg

通常用量の 1/2 量を投与する場合は〔 〕内の数字を参照すること。

| 患者体重 (kg) | 必要量 (mL) | 100mL で希釈した場合の濃度 (mg/mL) |
|-----------|-------------|--------------------------|
| 20 | 0.20 [0.10] | 2.0 [1.0] |
| 30 | 0.30 [0.15] | 3.0 [1.5] |
| 40 | 0.40 [0.20] | 4.0 [2.0] |
| 50 | 0.50 [0.25] | 5.0 [2.5] |
| 60 | 0.60 [0.30] | 6.0 [3.0] |
| 70 | 0.70 [0.35] | 7.0 [3.5] |
| 80 | 0.80 [0.40] | 8.0 [4.0] |
| 90 | 0.90 [0.45] | 9.0 [4.5] |
| 100 | 1.00 [0.50] | 10.0 [5.0] |

9. その他の注意

- (1) 細菌を用いる復帰突然変異試験において陽性であることが報告されている。
- (2) 幼若ラットに本剤を 110mg/L の濃度で含有する液体飼料を 6 週間摂取させた試験で、精巣毒性(精巣重量、血漿中テストステロン濃度の低値等)が認められている。また、エタノールと併用投与した場合に精巣毒性の増強が認められている。
- (3) 外国で、本剤を投与された重症エチレングリコール中毒患者において、因果関係は不明であるが、多臓器不全、播種性血管内凝固症候群、無尿の報告がある。

【薬物動態】

1. 代謝³⁾

ホメピゾールは CYP2D6 及び CYP2E1 に対して阻害作用を示し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して弱い阻害作用を示す (*in vitro*)。

2. 排泄(外国人データ)⁴⁾

健康成人にホメピゾールとして 7mg/kg を静脈内に単回投与した時、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率はホメピゾール未変化体 2.0±0.4%、ホメピゾール代謝物(4-カルボキシピラゾール) 65.9±4.5%であった。

(本剤の国内承認用法・用量は 10mg/kg 又は 15mg/kg を静脈内投与である。)

【臨床成績】

前向き非盲検非対照試験(外国人データ)

エチレングリコール中毒患者 22 例又はメタノール中毒患者 15 例を対象に 2 つの前向き非盲検非対照試験を実施した。ホメピゾールとして初回は 15mg/kg、2 回目から 5 回目は 10mg/kg、6 回目以降は 15mg/kg を、12 時間ごとに 30 分間以上かけて点滴静注し血中メタノール濃度、血漿中エチレングリコール濃度が 20mg/dL 未満になるまで投与を継続した時の結果は以下のとおりである。なお、血液透析を併用する場合には、規定された投与方法に従って投与した。(【用法・用量】の項参照)

(1) エチレングリコール代謝物⁵⁾

エチレングリコールの代謝物であるグリコール酸を指標として測定値が得られた 16 例(15 例は血液透析併用)を対象に検討した結果、投与開始時に定量限界を超えたものは 11 例であった。本剤投与後 5 時間以内に血漿中グリコール酸濃度は低下し、最終評価時の血漿中グリコール酸濃度は 11 例のうち 9 例で定量限界未満となった。

(2) メタノール代謝物⁶⁾

メタノールの代謝物であるギ酸を指標として測定値が得られた 11 例(7 例は血液透析併用)を対象に検討した結果、投与開始時に血漿中ギ酸濃度が生理的範囲以上(1mM 以上)を示したのは 6 例であった。本剤投与後 4 時間以内に血漿中ギ酸濃度は低下し、最終評価時の血漿中ギ酸濃度は 6 例のうち 1 例が 1mM 未満、5 例が定量限界未満となった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ホメピゾールは、肝臓アルコールデヒドロゲナーゼによるエチレングリコールあるいはメタノールの代謝を阻害し、それらから生成される有害な代謝物の生成を抑制することにより、エチレングリコール中毒あるいはメタノール中毒における中毒症状を改善する。

2. 肝臓アルコールデヒドロゲナーゼ阻害活性⁷⁾

ヒト肝臓アルコールデヒドロゲナーゼを阻害し、Ki 値は 0.21 μ M である (*in vitro*)。

3. エチレングリコール中毒に対する作用⁸⁾

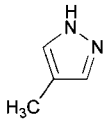
ホメピゾールを各種エチレングリコール中毒モデルに投与した時、中毒症状や代謝性アシドーシスの改善作用及びグリコール酸産生を抑制した。

4. メタノール中毒に対する作用⁹⁾

ホメピゾールをメタノール中毒モデル(サル)に投与した時、中毒症状や代謝性アシドーシスの改善作用及びギ酸産生を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ホメピゾール(Fomepizole)〔JAN〕

化学名：4-Methyl-1H-pyrazole

分子式：C₄H₆N₂

分子量：82.10

融点：約21℃

性状：ホメピゾールは融解するとき無色～黄色澄明の液である。0.1mol/L 塩酸試液、エタノール(99.5)、エタノール(95)及びジクロロメタンに極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【取扱い上の注意】

本剤とゴム栓が接触した状態での長期保存安定性は十分に確認されていないので、立てて保管すること。

【承認条件】

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

点滴静注 1.5g：1バイアル

【主要文献】

- 1) Gracia, R. et al. : Clin. Toxicol., 50 : 743, 2012.
- 2) Collins, M. D. et al. : Arch. Toxicol., 66 : 652, 1992.
- 3) ホメピゾールの代謝に関する検討(社内資料)
- 4) ホメピゾールの薬物動態試験成績(社内資料)
- 5) ホメピゾールの臨床試験成績①(社内資料)
- 6) ホメピゾールの臨床試験成績②(社内資料)
- 7) ホメピゾールのアルコールデヒドロゲナーゼ阻害活性の検討(社内資料)
- 8) ホメピゾールのエチレングリコール中毒に対する作用(社内資料)
- 9) ホメピゾールのメタノール中毒に対する作用(社内資料)

【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。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名 | グラナテック点眼液 0.4% |
| 2 | 一 般 名 | リバスジル塩酸塩水和物 |
| 3 | 申 請 者 名 | 興和株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | 1mL 中リバスジル塩酸塩水和物 4.896mg (リバスジルとして 4.0mg) |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 1回1滴, 1日2回点眼する。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 次の疾患で, 他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合: 緑内障, 高眼圧症 |
| 7 | 備 考 | 添付文書(案)を別紙として添付 本剤は, Rho キナーゼ阻害作用に基づき線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出を促進する新規作用機序の薬剤である。 |

添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

| | |
|------------|--------|
| 日本標準商品分類番号 | 871319 |
|------------|--------|

Rho キナーゼ阻害薬
緑内障・高眼圧症治療剤

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

グラナテック®点眼液 0.4%
GLANATEC® ophthalmic solution 0.4%

貯法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

（リパシジル塩酸塩水和物点眼液）

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 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

組成・性状

| | |
|-------|---|
| 成分・含量 | 1mL 中 リパシジル塩酸塩水和物 4.896mg (リパシジルとして 4.0mg) |
| 添加物 | 無水リン酸二水素ナトリウム、グリセリン、水酸化ナトリウム、濃ベンザルコニウム塩化物液 50 |
| 色調・剤形 | 無色～淡黄色澄明・無菌水性点眼剤 |
| pH | 5.0～7.0 |
| 浸透圧比 | 約 1（生理食塩液に対する比） |

効能・効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

プロスタグランジン関連薬やβ遮断薬等の他の緑内障治療薬で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること。

用法・用量

1回1滴、1日2回点眼する。

使用上の注意

1 重要な基本的注意

急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。

2 副作用

承認時まで実施された臨床試験において、662 例中 500 例（75.5%）に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 457 例（69.0%）、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）71 例（10.7%）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）68 例（10.3%）等であった。（承認時）

次のような副作用が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 |
|---|---|---|
| 眼 | 結膜充血(69.0%) ^{注1)} 、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注2)} 、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注2)} 、眼刺激 | 角膜上皮障害(角膜びらん、点状角膜炎等)、眼そう痒、眼の異常感、眼脂、眼痛、結膜濾胞、眼圧上昇 |

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 |
|-----|------|----------|
| 過敏症 | | 発疹、紅斑 |

注 1) 通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。

注 2) 長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

3 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

4.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）。

5.適用上の注意

- 投与経路：点眼用により使用すること。
- 薬剤交付時：患者に対し次の点を指導すること。
 - 点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼しながら涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。
 - 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 - 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
 - ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。〔本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。〕

6.その他の注意

(1)ウサギ 13 週間反復点眼投与試験の 2.0%(2 回/日)投与群及びイヌ 13 週間反復点眼投与試験の 4.0%(4 回/日)投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤の Rho キナーゼ阻害作用によりアクチンストレスファイバーの形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。

(2)臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。

薬物動態

1. 血漿中濃度及び尿中排泄¹⁾

健康成人男性に本剤を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、リパスジル及び主代謝物 M1（イソキノリン環1位の水酸化体）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次の図表のとおりであり、リパスジルの体循環への移行及び体内からの消失は速やかであった。また、リパスジル及び M1 は反復投与終了12時間後までにその大部分が尿中に排泄された。

図 健康成人男性における反復投与時の血漿中濃度推移

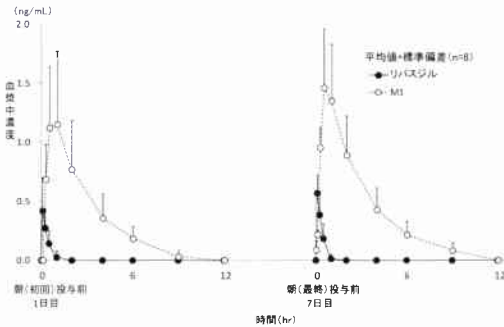


表 健康成人男性における反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ

| | | tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-t} (ng·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|-------|-----------|-------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------|
| リパスジル | 点眼 1日目 | 0.083[0.0] | 0.420±0.278 n=8 | 0.183±0.135 n=8 | - |
| | 点眼 7日目 | 0.083[56.6] | 0.622±0.161 n=8 | 0.231±0.091 n=8 | 0.455 n=1 |
| M1 | 点眼 1日目 | 0.500[37.6] | 1.198±0.582 n=8 | 3.838±2.085 n=8 | - |
| | 点眼 7日目 | 0.500[31.4] | 1.465±0.504 n=8 | 4.761±1.869 n=8 | 2.189±0.465 n=8 |

平均値±標準偏差、ただし、tmax は中央値[変動係数(%)]

2. 眼組織内移行²⁾

(参考)

有色ウサギに本剤(50μL)を単回両眼点眼したとき、角膜及び眼房水では0.25時間で最高濃度(68135.4ng/g及び4126.39ng/mL)に達し、その後速やかに消失した。水晶体では0.5時間で最高濃度(154.37ng/g)に達し、その後緩やかに消失した。

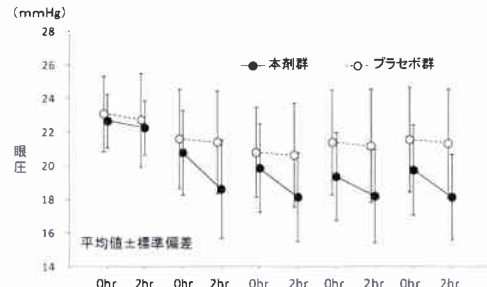
有色ウサギに¹⁴C-リパスジル塩酸塩点眼液1.0%(50μL)を単回点眼投与したとき、速やかに各眼組織に移行し、眼組織における放射能濃度は特にメラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜が高かった。1日2回7日間反復投与したとき、メラニン含有組織においては単回投与時と比較して放射能濃度が明らかに高くなったが、いずれの眼組織においても放射能濃度が消失する傾向が認められた。

臨床成績

1. 第III相プラセボ対照二重盲検比較試験³⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 単独投与時の眼圧推移



(例数)
本剤群 (53) (53) (53) (53) (52) (52) (52) (52) (52)
プラセボ群 (54) (54) (54) (54) (54) (54) (54) (54) (54)

横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後 (ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

表 単独投与時の眼圧変化量 (mmHg)

| | 朝点眼直前 | 点眼2時間後 |
|-------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 本剤群(n=52) | -2.865±0.289[-3.439, -2.292] | -3.962±0.284[-4.525, -3.398] |
| プラセボ群(n=54) | -1.843±0.284[-2.405, -1.280] | -1.679±0.279[-2.232, -1.126] |
| 群間差 | -1.023±0.405*[-1.826, -0.219] | -2.283±0.398**[-3.072, -1.493] |

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

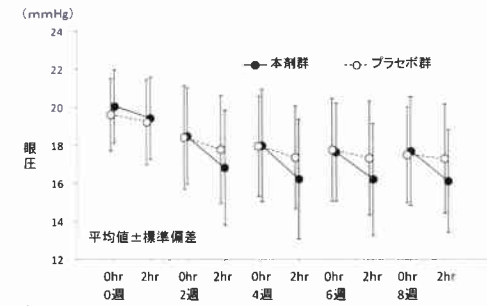
主要評価項目: 0週に対する3時点(4週、6週、8週)の眼圧変化量
主解析: 3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間(朝点眼直前、点眼2時間後)の多重性は積命題で取り扱うことで調整

*p<0.05, **p<0.01

2. 第III相ラタノプロスト点眼液併用試験⁴⁾

ラタノプロスト点眼液0.005%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、ラタノプロスト点眼液0.005%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであった。

図 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧推移



(例数)
本剤群 (102) (102) (102) (102) (101) (101) (100) (99) (99) (99)
プラセボ群 (103) (103) (102) (102) (102) (102) (100) (100) (99) (99)

横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後 (ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

表 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

| | 朝点眼直前 | 点眼2時間後 |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|
| 本剤群(n=101) | -2.246±0.164[-2.569, -1.922] | -3.191±0.178[-3.543, -2.840] |
| プラセボ群(n=102) | -1.808±0.163[-2.129, -1.486] | -1.835±0.177[-2.184, -1.486] |
| 群間差 | -0.438±0.231[-0.894, 0.018] | -1.356±0.251**[-1.852, -0.861] |

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

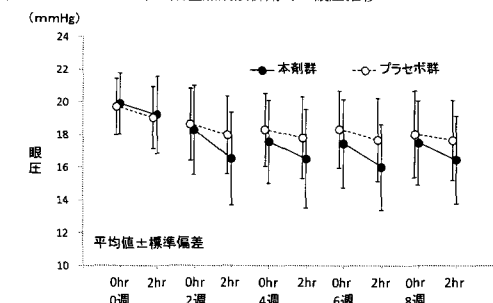
主要評価項目: 0週に対する3時点(4週、6週、8週)の眼圧変化量
主解析: 3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間(朝点眼直前、点眼2時間後)の多重性は積命題で取り扱うことで調整

**p<0.01

3. 第 III 相チモロール点眼液併用試験⁵⁾

チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧推移



(例数)
 本剤群 (104) (104) (104) (104) (102) (102) (102) (102) (102) (102)
 プラセボ群 (104) (104) (104) (104) (103) (103) (102) (102) (101) (101)

横軸 0hr: 点眼直前、2hr: 点眼2時間後 (ただし0週は0hr: 9時、2hr: 11時)

表 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

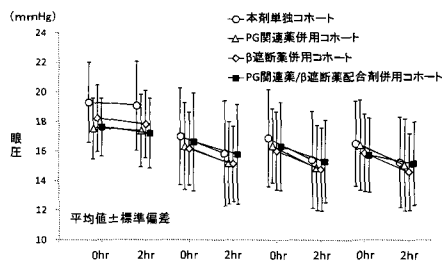
| | 朝点眼直前 | 点眼2時間後 |
|--------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 本剤群(n=102) | -2.382±0.161[-2.700, -2.065] | -2.881±0.172[-3.220, -2.541] |
| プラセボ群(n=103) | -1.485±0.161[-1.802, -1.169] | -1.301±0.171[-1.639, -0.963] |
| 群間差 | -0.897±0.228** [-1.345, -0.448] | -1.580±0.243** [-2.059, -1.101] |

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]
 主要評価項目: 0週に対する3時点(4週、6週、8週)の眼圧変化量
 主解析: 3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間(朝点眼直前、点眼2時間後)の多重性は積命題で取り扱うことで調整
 **p<0.01

4. 第 III 相長期投与試験⁶⁾

原発開放隅角緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症患者を対象に、本剤を両眼に1回1滴、1日2回、単独及びプロスタグランジン(PG)関連薬、β遮断薬又はそれらの配合剤に追加して52週間点眼した。眼圧の推移は次の図のとおりであり、単独点眼、併用点眼にかかわらず長期投与で安定した眼圧下降を認め、投与期間の延長による眼圧下降効果の減弱を認めなかった。

図 長期投与時の眼圧推移



(例数)
 本剤単独コホート (173) (173) (170) (170) (147) (145) (112) (111)
 PG関連薬併用コホート (62) (62) (62) (62) (54) (53) (46) (46)
 β遮断薬併用コホート (60) (60) (58) (58) (53) (53) (42) (42)
 PG関連薬/β遮断薬配合剤併用コホート (59) (59) (58) (58) (51) (51) (46) (46)

横軸 0hr: 点眼直前、2hr: 点眼2時間後 (ただし0週は0hr: 9時、2hr: 11時)

薬効薬理

1. 眼圧下降作用⁷⁾

ウサギにリバスジル塩酸塩水和物点眼液 0.0625~0.5%を、サルに0.1~0.4%を単回点眼投与したとき、濃度依存的な眼圧下降効果が認められた。

2. 作用機序⁷⁾

リバスジルの眼圧下降作用の機序として、Rho キナーゼ阻害作用に基づく線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出促進が示唆されている。

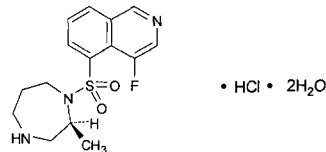
- (1)リバスジルはRho キナーゼのアイソフォームであるヒト ROCK-1 及び ROCK-2 に対して選択的な阻害作用を示した (in vitro)。
- (2)ウサギに本剤を単回点眼したとき、房水流出率は基剤投与群に比べて有意に増加した。
- (3)ウサギに本剤を単回点眼したとき、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に影響を及ぼさなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般名: リバスジル塩酸塩水和物 (Ripasudil Hydrochloride Hydrate)

化学名: 4-Fluoro-5-[(2S)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}isoquinoline monohydrochloride dihydrate

構造式:



分子式: C₁₅H₁₈FN₃O₂S • HCl • 2H₂O

分子量: 395.88

融点: 約 255°C (分解)

性状: 白色~黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

分配係数 (log P): -2.33 (pH2)、-2.13 (pH4)、-1.25 (pH6)、-0.155 (pH8)、0.812 (pH10)、1.16 (pH12)
 [1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液 (25±1°C)]

包装

5mL×5本、5mL×10本

主要文献

- 1) 興和 (株) 社内資料: 第 I 相頻回・反復投与試験
- 2) 興和 (株) 社内資料: 非臨床試験 薬物動態試験
- 3) 興和 (株) 社内資料: 第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験
- 4) 興和 (株) 社内資料: 第 III 相ラタノプロスト点眼液併用試験
- 5) 興和 (株) 社内資料: 第 III 相チモロール点眼液併用試験
- 6) 興和 (株) 社内資料: 第 III 相長期投与試験
- 7) 興和 (株) 社内資料: 非臨床試験 薬理試験

添付文書（案）

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。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部
〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター
電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正）に基づき、薬価基準への掲載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を限度として投棄すること。

製造販売元 興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元 興和創薬株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | ジーラスタ皮下注 3.6 mg |
| 2 | 一 般 名 | ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) |
| 3 | 申 請 者 名 | 協和発酵キリン株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1 シリンジ (0.36 mL) 中に、ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) 3.6 mg を含有 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制 |
| 7 | 備 考 | 添付文書 (案) を別紙として添付 本剤は、ポリエチレングリコール 1 分子がフィルグラスチム (遺伝子組換え) に結合した G-CSF 製剤である。 |

貯 法：遮光下、2～8℃に保存
 使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

添付文書(案)

日本標準商品分類番号
873399

処方箋医薬品*

持続型G-CSF製剤

ジーラスト®皮下注3.6mg

G-LASTA® Subcutaneous Injection
 ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) 注射液

| | |
|------|----------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | — |
| 国際誕生 | 2002年 1月 |

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
2. 骨髓中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髓芽球の認められる骨髄性白血病の患者 [芽球が増加することがある。] (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

【組成・性状】

| | | |
|----------------------|------------------------|----------------|
| 販売名 | ジーラスト皮下注3.6mg | |
| 成分・分量 (1シリンジ0.36mL中) | | |
| 有効成分 | ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) | 3.6mg |
| 添加物 | D-ソルビトール | 18mg |
| | 氷酢酸 | 0.216mg |
| | 水酸化ナトリウム ポリソルベート20 | 適量 0.0144mg |
| 色・性状 | 無色澄明の液 | |
| pH | 3.7～4.3 | |
| 浸透圧比 | 約1 (生理食塩液対比) | |

【効能・効果】

がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「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 (「臨床成績」の項参照)。
2. 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

【用法・用量】

通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

がん化学療法剤の投与開始14日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) ショック、アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。
- (2) 本剤投与により骨痛、背部痛等が起こることがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。
- (3) 急性骨髄性白血病患者では本剤投与により芽球の増加を促進させることがあるので、定期的に血液検査及び骨髓検査を行い、芽球の増加が認められた場合には本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

3. 副作用

国内臨床試験の安全性評価対象例632例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現例は474例 (75.0%) であった。主な副作用 (5.0%以上) は、LDH上昇162例 (25.6%)、背部痛121例 (19.1%)、発熱91例 (14.4%)、関節痛90例 (14.2%)、倦怠感65例 (10.3%)、ALT (GPT) 上昇61例 (9.7%)、Al-P 上昇61例 (9.7%)、頭痛53例 (8.4%)、筋肉痛51例 (8.1%)、AST (GOT) 上昇45例 (7.1%)、白血球増加45例 (7.1%)、好中球増加41例 (6.5%)、発疹37例 (5.9%)、リンパ球減少35例 (5.5%) 等であった。 [承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー (頻度不明) ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、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の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺疾患 (0.5%) 肺臓炎、肺障害等の間質性肺疾患が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 3) 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明) 急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には、呼吸管理等の実施を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 4) 芽球の増加 (頻度不明) 急性骨髄性白血病において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を

十分に行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 5) **脾腫 (0.3%)・脾破裂 (頻度不明)** 脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 6) **毛細血管漏出症候群 (頻度不明)** 毛細血管漏出症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 7) **Sweet症候群 (頻度不明)** Sweet症候群が発現することがあるので、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の適切な処置を行うこと。
- 8) **皮膚血管炎 (頻度不明)** 皮膚血管炎が発現することがあるので、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の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|------------|-------------------------------|--|--|
| 皮膚 | 発疹 | 蕁麻疹、紅斑、 そう痒症 | 多形紅斑、 皮膚剥脱 |
| 筋・骨格 | 背部痛、 関節痛、 筋肉痛 | 骨痛、四肢痛 | 筋骨格痛 |
| 消化器 | | 下痢、便秘、 腹痛、腹部不 快感、悪心、 嘔吐、口内炎 | |
| 肝臓 | ALT(GPT) 上昇、AST (GOT)上昇 | 肝機能異常、 血中ビリルビ ン増加、 γ-GTP増加 | |
| 血液 | 白血球増加、 好中球増加、 リンパ球減少 | 貧血、 血小板減少、 白血球減少 | 単球増加 |
| 代謝及び 栄養 | | 電解質(カリ ウム、カルシ ウム、リン、 クロール、ナ トリウム)異常、 高血糖、食欲 減退 | |
| 精神神経系 | 頭痛 | 味覚異常、 めまい、 異常感覚 | 感覚鈍麻、 不眠症 |
| 呼吸器 | | | 口腔咽頭痛、 咳嗽、 呼吸困難 |
| その他 | LDH上昇、 発熱、倦怠感、 AI-P上昇 | 潮紅、浮腫、 CRP上昇、 疼痛、胸痛 | 血中アルブミ ン減少、尿酸増 加、注射部位反 応(注射部位 疼痛を含む) |

4. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること [高齢者では、一般に生理機能(造血機能、肝機能、腎機能等)が低下している]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること [授乳中の投与に関する安全性は確立していない]。

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

- (1) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、適当な注射針を取り付け投与すること。
- (2) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている(0.3%、2/632例)。
- (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し*in vitro*あるいは*in vivo*で増殖促進傾向を示したとの報告がある。
- (3) 本剤の投与と抗ペグフィログラスチム抗体及び抗フィログラスチム抗体の発現との関連性は不明である。

【薬物動態】

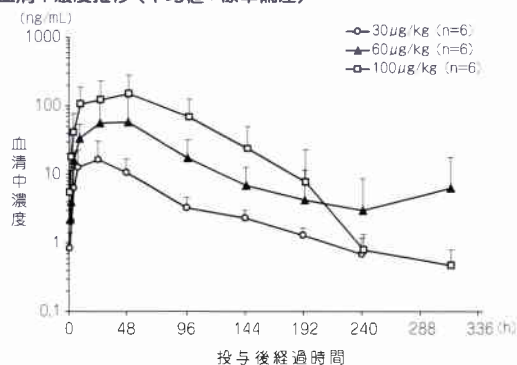
1. 血清中濃度

(1) 単回投与^{1), 2)}

1) 肺癌患者

がん化学療法施行後の肺癌患者に本剤30、60及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ²⁾を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した。

血清中濃度推移(平均値+標準偏差)



薬物動態パラメータ

| 投与量 | 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 被験者数 | 6 | 6 | 6 |
| t _{max} (h) | 36.0 (8.0, 48.1) | 47.6 (8.0, 263.1) | 46.8 (24.0, 141.3) |
| C _{max} (ng/mL) | 18.5±14.0 | 74.2±63.5 | 157.0±127.3 |
| AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | 1285±520 | 5497±4704* | 13364±9187 |
| t _{1/2} (h) | 57.4±38.7 | 44.8±21.1* | 38.4±10.5 |

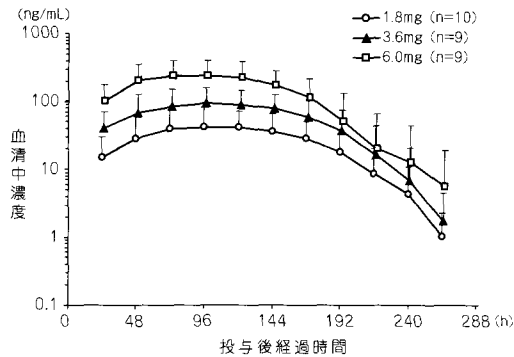
平均値±標準偏差 (t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

*: n=5

2) 悪性リンパ腫患者

がん化学療法施行後の悪性リンパ腫患者に本剤1.8、3.6及び6.0mg²⁾を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した。

血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



薬物動態パラメータ

| 投与量 | 1.8mg | 3.6mg | 6.0mg |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| 被験者数 | 10 | 9 | 9 |
| t _{max} (h) | 110.9 (60.2, 134.8) | 109.8 (61.5, 113.8) | 64.3 (13.0, 110.6) |
| C _{max} (ng/mL) | 47.7±40.5 | 96.8±64.8 | 249.2±163.6 |
| AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | 6177±5818 | 13393±9349 | 32501±24807 |
| t _{1/2} (h) | 16.9±4.4 | 29.3±13.5 | 27.5±7.4 |

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⁾

悪性リンパ腫患者に、本剤1.8、3.6及び6.0mg²⁾を化学療法1サイクルごとに単回皮下投与したときの血清中トラフ濃度は、化学療法2~4サイクルにおいていずれの投与量でも定量下限値(0.2ng/mL)未満であった。

注) 本剤の承認用量は1回3.6mgである(「用法・用量」の項参照)。

2. 消失³⁾

本剤の消失には、好中球及び好中球前駆細胞に発現しているG-CSF受容体を介して本剤が細胞内へ取りこまれ、細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察される。

3. 腎機能低下患者における薬物動態 (外国人データ⁴⁾)

健康成人又は腎機能低下患者(軽度、中程度、重度、末期腎不全)に対して本剤6mg²⁾を単回皮下投与したとき、本剤の薬物動態パラメータと腎機能の程度に関連は認められなかった。

注) 本剤の承認用量は1回3.6mgである(「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1. 国内第Ⅲ相試験(悪性リンパ腫)⁵⁾

悪性リンパ腫患者^{注1)}109名を対象にフィルグラスチムを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法^{注2)}1サイクルあたり本剤3.6mgの1回皮下投与はフィルグラスチム50μg/m²連日皮下投与の好中球数減少抑制効果に劣らず、好中球数500/mm³未満の日数(平均値±標準偏差)は本剤投与群4.5±1.2日、フィルグラスチム群4.7±1.3日であった。

注1) 化学療法開始前2週間以内の検査で、下記の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

- ・好中球数が1,000/μL以上
- ・血小板数が7.5×10⁴/μL以上
- ・総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下
- ・クレアチニンが1.5mg/dL以下

注2) エトポシド100mg/m²をDay1から3に、デキサメタゾン40mgをDay1から3に、シクロホスファミド水和物1,200mg/m²をDay1に、シタラビン2,000mg/m²をDay2から3にそれぞれ静脈内投与し、リツキシマブ(遺伝子組換え)(投与時期、用法及び用量は規定せず)を併用可能とされた。

2. 国内第Ⅲ相試験(乳癌)⁶⁾

乳癌患者^{注1)}346名を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法^{注2)}1サイクルあたり本剤3.6mgの1回皮下投与はプラセボと比較して有意に発熱性好中球減少症の発症を抑制し(p値<0.001、χ²検定)、発熱性好中球減少症の発症割合は本剤投与群1.2%(173名中2名)、プラセボ群68.8%(173名中119名)であった。

注1) 化学療法開始前2週間以内の検査で、下記の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

- ・好中球数が1,500/μL以上
- ・ヘモグロビン濃度が10g/dL以上
- ・血小板数が1.0×10⁵/μL以上
- ・AST (GOT) 及びALT (GPT) が施設基準値上限の3倍以下
- ・総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下
- ・クレアチニンが1.5mg/dL以下

注2) 21日を1サイクルとして、ドセタキセル水和物75mg/m²、シクロホスファミド水和物600mg/m²をDay1にそれぞれ静脈内投与することとされた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 好中球前駆細胞の分化促進作用⁷⁾

*in vitro*コロニー形成試験において、ヒト由来のCD34陽性細胞及びマウス由来の骨髓細胞を本剤存在下で培養することにより、好中球前駆細胞の分化が促進された。

(2) 好中球減少に対する作用⁸⁾

シクロホスファミド投与により末梢血の好中球減少が誘導されたマウスに本剤を投与することにより、好中球減少が抑制された。

2. 作用機序

本剤は骨髓中の好中球前駆細胞に存在するG-CSF受容体に結合し、好中球前駆細胞から好中球への分化を促し、末梢血中の好中球数を増加させると推察される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)

Pegfilgrastim (Genetical Recombination)

分子量: 約40,000

本質: メトキシポリエチレングリコール(分子量: 約20,000)1分子がフィルグラスチム(遺伝子組換え)のMet1のアミノ基に結合した修飾タンパク質である。

【取扱い上の注意】

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

【包装】

ジーラスタ皮下注3.6mg:1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 1) 社内資料：肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験
- 2) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした用量設定試験
- 3) Yang B.B. et al.: Clin. Pharmacokinet. **50**, 295 (2011) 025-109
- 4) Yang B.B. et al.: J. Clin. Pharmacol. **48**, 1025 (2008) 025-110
- 5) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験
- 6) 社内資料：乳癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験
- 7) 社内資料：薬理試験（顆粒球・マクロファージ系コロニー形成試験）
- 8) 社内資料：薬理試験（抗がん剤に起因する好中球減少改善試験）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

DI

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | アグリリンカプセル 0.5 mg |
| 2 | 一般名 | アナグレリド塩酸塩水和物 |
| 3 | 申請者名 | シャイアー・ジャパン株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1 カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg (アナグレリドとして 0.5 mg) 含有 |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはアナグレリドとして1回 0.5 mg を1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5 mg ずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5 mg かつ1日用量として10 mg を超えないこと。 |
| 6 | 効能・効果 | 本態性血小板血症 |
| 7 | 備考 | 本剤は本態性血小板血症治療剤である。 「添付文書(案)」を別紙として添付。 |

(案)

2014年9月作成 (第 版)

日本標準商品分類番号

87 4299

劇薬
処方箋医薬品

本態性血小板血症治療剤
アグリリン[®]カプセル 0.5 mg
Agrylin[®] Capsules 0.5 mg
アナグレリド塩酸塩水和物カプセル

貯 法：室温保存

使用期限：2年（外箱に表示）

（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 1997年3月 |

【警告】



本剤は、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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【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. 重度の肝機能障害のある患者[血中濃度が過度に上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）]

【組成・性状】

| | | |
|---------------|---|---|
| 販売名 | アグリリンカプセル 0.5 mg | |
| 成分・含量（1カプセル中） | アナグレリド 0.5 mg （1カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg [アナグレリドとして 0.5 mg] を含む） | |
| 添加物 | カプセル内容物 | ポビドン 無水乳糖 乳糖水和物 結晶セルロース クロスポビドン ステアリン酸マグネシウム |
| | カプセル本体 | ゼラチン 二酸化チタン |

| | |
|-------|--|
| 外形 |  4号カプセル |
| 寸法・重量 | 長径：約 14.3 mm 短径：約 5.32 mm（キャップ） |
| 性状 | 白色の硬カプセル剤 |
| 識別コード |  063 |

【効能・効果】

本態性血小板血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

【用法・用量】

通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg を 1 日 2 回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5 mg ずつ行い、1 日 4 回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1 回用量として 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用すること。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 本剤による治療中は血小板数を定期的に観察すること。
- (3) 1 日用量として 7 mg を超えて検討された本邦での試験成績はない。
- (4) 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害のある患者では、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。
 (「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) 軽度及び中等度の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)〕
- (2) 重度の腎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) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が増悪もしくは再発するおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)〕
- (4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 心障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に関心機能検査(心エコー、心電図等)を行い、患者の状態を十分に観察すること(本剤及び本剤の活性代謝物は環状アデノシンリン酸(cAMP)ホスホジエステラーゼ(PDE)Ⅲの阻害作用を有している)。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) QT 間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)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、定期的に関心機能検査及び電解質測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム)を補正するとともに、QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (3) アスピリンとの併用により、重篤な出血等の発現率の増加が報告されているので¹⁾、血小板凝集抑制作用を有する薬剤と併用する場合は、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。(「相互作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤は主として代謝酵素 CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝される。また、*in vitro* の検討から、本剤は CYP1A2 の阻害作用を有することが示されている。(「薬物動態」の項参照)

併用注意

(次の薬剤との併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--------------------------------------|---|
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン、クロピドグレル等) 抗凝固剤(ワルファリン等) 血栓溶解剤(ウロキナーゼ、アルテプラザー等) | これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがある。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これらの薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 |
| cAMP PDE Ⅲ阻害作用を有する薬剤(ミルリノン、オルプリノン、シロスタゾール、イブジラスト等) | これらの薬剤との併用により、変力作用及び変時作用が増強するおそれがある。 | 本剤及び本剤の活性代謝物は cAMP PDE Ⅲ阻害作用を有する。 |

4. 副作用

本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験において、53 例中 49 例(92.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血(49.1%)、頭痛(43.4%)、動悸(34.0%)、下痢(22.6%)及び末梢性浮腫(22.6%)であった。(承認時)

副作用の頻度については、本態性血小板血症患者を対象とした国内臨床試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については、頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **心障害**：動悸(34.0%)、心嚢液貯留(3.8%)、頻脈(3.8%)、心拡大(1.9%)、プリンツメタル狭心症(1.9%)、上室性期外収縮(1.9%)、心室性期外収縮(1.9%)、うっ血性心不全(頻度不明)、心房細動(頻度不明)、上室性頻脈(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)、心筋症(頻度不明)、狭心症(頻度不明)等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、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。
- 2) **QT 間隔延長(3.8%)、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(頻度不明)**：QT 間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)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、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺疾患(1.9%)**：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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **出血**：鼻出血(9.4%)、歯肉出血(7.5%)皮下出血(3.8%)、メレナ(1.9%)、網膜出血(1.9%)、紫斑(1.9%)、喀血(1.9%)、胃腸出血(頻度不明)、脳出血(頻度不明)等の

出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) **血栓塞栓症**：脳梗塞（3.8%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) **貧血**（49.1%）、**血小板減少**（5.7%）、**白血球減少**（3.8%）、**ヘモグロビン減少**（1.9%）、**リンパ球減少**（1.9%）、**好中球減少**（1.9%）：貧血、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止などの適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| 頻度 種類 | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|---------------|-------|------------------|--|
| 血液およびリンパ系障害 | | | 汎血球減少症 |
| 代謝および栄養障害 | | 体重減少 | 体重増加 |
| 神経系障害 | 頭痛 | 感覚鈍麻、錯感覚、知覚過敏、健忘 | 浮動性めまい、不眠症、うつ病、錯乱、神経過敏、口内乾燥、傾眠、協調運動異常、構語障害、片頭痛 |
| 眼障害 | | | 視覚異常、複視 |
| 耳および迷路障害 | | | 耳鳴 |
| 心臓障害 | | 高血圧、起立性低血圧 | 不整脈、失神、血管拡張 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 呼吸困難 | 肺炎、気管支炎、胸水 | 肺高血圧症、肺浸潤 |
| 胃腸障害 | 下痢 | 胃炎、嘔吐、便秘、悪心、腹痛 | 脾炎、鼓腸、消化不良、食欲不振、胃腸障害、大腸炎 |
| 肝胆道系障害 | 肝酵素上昇 | 肝機能異常 | 肝炎 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 色素沈着障害、発疹 | 脱毛症、そう痒症、皮膚乾燥 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 筋肉痛、関節痛 | 背部痛 |
| 腎および尿路障害 | | | 腎不全、尿細管間質性腎炎、インポテンス、頻尿 |
| 一般・全身障害 | 末梢性浮腫 | 発熱、倦怠感、胸痛 | 無力症、疼痛、インフルエンザ |

| 頻度 種類 | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|-----------|-------|------------|------|
| よび投与部位の状態 | 疲労 | 浮腫、悪寒、無力症 | 様症状 |
| 臨床検査 | | 血中クレアチニン増加 | |

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、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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットを用いた実験において、ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約781倍の曝露により妊娠早期における着床阻害、約1,050倍の曝露によりラット胎児の体重減少と骨化遅延が報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに、ヒトにおける1mg、1日2回投与後のAUC曝露量の約624倍の曝露により、分娩の遅延又は阻害、出生児の死亡率増加が認められている〕
- (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、乳汁中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。〔国内における使用経験がない〕

8. 過量投与

症状・徴候：

本剤の過量投与により、血圧低下、洞性頻脈、嘔吐が報告されている。

処置：

特異的な解毒剤はない。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、30 mg/kg/日（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 223 倍）の投与を受けた雌で子宮腺癌の発生率増加がみられた。3 mg/kg/日以上（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 14 倍以上）の投与を受けた雄及び、10 mg/kg/日以上（ヒトにおける 1 mg、1 日 2 回投与後の AUC 曝露量の約 24 倍以上）の投与を受けた雌で、副腎髄質褐色細胞腫の発生率増加がみられた。

アナグレリドの遺伝毒性試験では、変異原性又は染色体異常誘発性の作用は認められなかった。

【薬物動態】

1. 吸収／血漿中濃度

1) 健康被験者への単回経口投与^{2), 3)}

健康被験者に本剤を絶食下で単回経口投与した際のアナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。投与後、アナグレリドは血漿中から速やかに消失した。0.5 mg から 2 mg の用量範囲で、アナグレリドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量比例性を示した。

| 用量 | N | C_{max} (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|--------|---|----------------------|-------------------------------|------------------|------------------|
| 0.5 mg | 8 | 2.4±1.5 | 5.7±2.6 | 1.3±0.7 | 1.1±0.2 |
| 1.0 mg | 6 | 4.9±2.4 | 12.8±5.4 | 1.3±0.6 | 1.4±0.5 |
| 2.0 mg | 6 | 10.5±2.6 | 26.7±4.3 | 1.0±0.5 | 1.1±0.3 |

平均±SD

また、外国人健康被験者を対象としたマスバランス試験の結果から、本剤経口投与後、少なくとも 70%が消化管から吸収されることが示された。

2) 本態性血小板血症患者への反復経口投与⁴⁾

本態性血小板血症患者に本剤 0.5 mg/日で 1 日 1 回反復経口投与した際のアナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。アナグレリドの薬物動態パラメータは投与 1 日目と投与 7 日目との間で同様であった。

| | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-1} (ng·h/mL) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|------|----------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| 1 日目 | 3.0±1.9 | 8.9±4.5 | 2.6±1.1 | 2.1±1.5 |
| 7 日目 | 2.8±1.9 | 7.6±4.1 | 2.9±1.3 | 1.7±0.4 |

平均±SD (n=12)

3) 日本人及び外国人における薬物動態^{4), 5), 6)}

本態性血小板血症患者に本剤を投与した際のアナグレリドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、国内外の臨床試験では異なる用量が投与されていたことから、用量 1 mg で標準化した C_{max} 及び AUC_{0-1} を用いて検討した。その結果、外国人と比較して、日本人患者において、アナグレリドの C_{max} 及び AUC_{0-1} はそれぞれ 50%及び 46%高値を示し、また、アナグレリドの活性代謝物 3-ヒドロキ

シアナグレリドの C_{max} 及び AUC_{0-1} はそれぞれ 34% 及び 23%高値を示した。

| | n | アナグレリド | | 3-ヒドロキシアナグレリド | |
|--------------------|----|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| | | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-1} (ng·h/mL) | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-1} (ng·h/mL) |
| 日本人患者 | 12 | 5.7±3.8 | 15.3±8.2 | 10.9±5.2 | 38.2±12.9 |
| 外国人患者 ^注 | 17 | 3.8±2.6 | 10.5±10.9 | 8.1±3.6 | 31.1±10.4 |

平均±SD

注：2 試験併合解析

4) 吸収に対する食物の影響^{2), 7)}

健康被験者に本剤 0.5 mg を単回経口投与した際、絶食下投与と比較して、本剤の T_{max} は食後投与で 2 倍以上に延長し、本剤の吸収の遅延が認められた。また、絶食下投与と比較して、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食後投与でそれぞれ 44 及び 20%低下した。本剤の $t_{1/2}$ に対する食事摂取の影響は認められなかった。

2. 分布^{8), 9)}

In vitro におけるアナグレリド (5~1,000 ng/mL) 及び活性代謝物である 3-ヒドロキシアナグレリド (5~100 ng/mL) のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 88.8~90.5%及び 88.1~91.3%であった。

3. 代謝 (海外データ)¹⁰⁾

アナグレリドは主に CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝され、活性代謝物 3-ヒドロキシアナグレリドとなり、この活性代謝物が続いて CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝され、不活性代謝物 RL603 となる。

4. 排泄 (海外データ)¹¹⁾

投与用量の 1%未満が尿からアナグレリドとして回収され、投与用量の約 3%及び 16~20%がそれぞれ、3-ヒドロキシアナグレリド及び RL603 として回収される。

5. 肝機能障害患者での血漿中濃度 (海外データ)¹²⁾

中等度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 B) のある被験者に、本剤 1 mg を単回経口投与した際のアナグレリドの C_{max} 及び AUC (幾何平均) は、健康被験者と比較して、それぞれ 2.6 及び 6.06 倍に上昇した。また、中等度の肝機能障害のある被験者では、健康被験者と比較して 3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} は 25%低値を示したが、 AUC は 77%高値を示した。

6. 腎機能障害患者での血漿中濃度 (海外データ)¹¹⁾

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/分未満）のある被験者に、本剤 1 mg を単回経口投与した際のアナグレリドの薬物動態パラメータは健康成人と同程度であった。また、重度の腎機能障害のある被験者では、3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} は健康被験者と同程度であったが、3-ヒドロキシアナグレリドの AUC は 57%高値を示した。

7. 相互作用（海外データ）^{13), 14)}

健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、アスピリン、ジゴキシン及びワルファリンナトリウムのいずれもアナグレリドの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。同様に、アナグレリドはアスピリン、ジゴキシン又はワルファリンナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

8. 心拍数及び QTc 間隔への影響（海外データ）¹⁵⁾

健康被験者に本剤 0.5 mg 又は 2.5 mg を単回経口投与したときのプラセボ補正した QTcF (Fridericia 補正法) 間隔変化の最大平均値 (90%信頼区間上限値) は、0.5 mg 群の投与 2 時間後で 5.0 (8.0) msec、2.5 mg 群の投与 1 時間後で 10.0 (12.7) msec であった。なお、2.5 mg 群の 41.7% (25/60 例) で脈拍数が 100 回/分以上を示した。

【臨床成績】

ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子^{*1}を有する本態性血小板血症患者 53 例を対象とした国内臨床試験^{*2}が実施された^{16), 17)}。主要評価項目の血小板数反応率^{*3}は 67.9% (36/53 例、95%信頼区間：53.7%-80.1%) であった¹⁶⁾。

*1：血小板数 $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ 超、60 歳超、又は血栓出血性事象の既往歴のいずれかを 1 つ以上。

*2：用法・用量は、本剤 0.5 mg を 1 日 2 回 1 週間連日経口投与した後に、血小板数 $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満を目標に必要な最小有効量が得られるまで、1 日用量として 0.5~10 mg (1 回 2.5 mg まで) の範囲で調節し、投与開始から 12 ヶ月間連日経口投与することとされた。ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5 mg ずつ行うこととされた。

*3：本剤の投与開始後 3 ヶ月以降において、血小板数が $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であることが確認され、その時点から 4 週間後の測定においても血小板数が $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であることが確認された患者の割合。

【薬効薬理】¹⁸⁾

アナグレリドの明確な標的分子は不明であるが、血小板を産生する巨核球の形成及び成熟を抑制することにより、血小板数を低下させると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

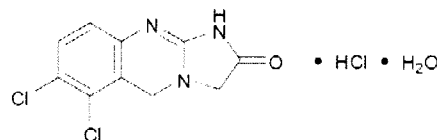
一般名：アナグレリド塩酸塩水和物 (Anagrelide Hydrochloride Hydrate)

化学名：6,7-Dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-one monohydrochloride monohydrate.

分子式： $C_{10}H_7Cl_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：310.56

構造式：



外観：白色結晶性の粉末

溶解性：

| | |
|------------|----------|
| 水 | ほとんど溶けない |
| ジメチルスルホキシド | 溶けにくい |
| ジメチルホルムアミド | 溶けにくい |

【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】

アグリリンカプセル 0.5 mg:

10 カプセル/1 シート (PTP)

1 箱 100 カプセル入り (10 カプセル×10 シート)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. : N Engl J Med 2005; 353(1): 33-45
- 2) 社内資料：Effect of food on PK of anagrelide in Japanese subjects, SPD422-001, November 2001
- 3) 社内資料：PK, Single-dose, ¹⁴C-anagrelide hydrochloride mass balance, SPD422-002, November 1979
- 4) 社内資料：PK, efficacy and safety in Japanese subjects with ET, SPD422-003, September 2008

- 5) 社内資料 : PK and PD and Safety in pediatric and adult subjects with Thrombocytopenia secondary to Myeloproliferative disorders, SPD422-004, July 2004
- 6) 社内資料 : PK, PD and Safety in young and adult patients with ET, SPD422-005, July 2008
- 7) 社内資料 : Effect of food on PK of anagrelide and BCH24426, SPD422-006, May 2004
- 8) 社内資料 : Plasma Protein Binding Studies, SPD422-007, June 2001
- 9) 社内資料 : Plasma Protein Binding Studies, SPD422-008, December 2004
- 10) 社内資料 : Factors Influencing the In Vitro Metabolism of Anagrelide, SPD422-009, December 2004
- 11) 社内資料 : PK, Healthy subjects and subjects with severe renal impairment, SPD422-010, April 2004
- 12) 社内資料 : Effect of food on PK of anagrelide and BCH24426, SPD422-011, April 2004
- 13) 社内資料 : PK interaction: anagrelide and digoxin, SPD422-012, November 2001
- 14) 社内資料 : PK interaction: anagrelide and warfarin, SPD422-013, November 2001
- 15) 社内資料 : Effect on QT/QTc interval, SPD422-014, July 2013
- 16) 社内資料 : Safety and efficacy of anagrelide, SPD422-015, March 2013
- 17) 社内資料 : Extension study to SPD422-308 investigating long-term safety of anagrelide, SPD422-016 June 2013
- 18) Ahluwalia M, Donovan H, Singh N, Butcher L, Erusalimsky JD.: J Thromb Haemost 2010; 8(10): 2252-61

<文献請求先>

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 : 0120-914-193
FAX : 03-6737-0097

【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

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名 | マブキャンパス点滴静注 30mg |
| 2 | 一 般 名 | アレムツズマブ (遺伝子組換え) |
| 3 | 申 請 者 名 | サノフィ株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | 1 バイアル (1mL) 中にアレムツズマブ (遺伝子組換え) 30mg を含有する注射剤 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはアレムツズマブ (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 3mg の連日点滴静注から開始し、1 日 1 回 10mg を連日点滴静注した後、1 日 1 回 30mg を週 3 回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から 12 週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 |
| 7 | 備 考 | 添付文書 (案) を別紙として添付 本薬は抗悪性腫瘍剤/ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体である。 |

貯 法: 2~8℃に遮光して保存

使用期限: 外箱に表示

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品: 注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤/ヒト化抗CD52モノクローナル抗体

マブキャンパス点滴静注30mg

MabCampath

アレムツズマブ(遺伝子組換え)製剤

日本標準商品分類番号

承認番号

薬価収載

販売開始

SANOFI

【 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、造血管悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれ、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者を注意深くモニタリングし、重度のinfusion reactionが認められた場合は直ちに本剤の投与を中止し、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〉、〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照〕
3. 本剤の投与により、末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続することなど、免疫抑制作用により、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫による感染症が生じる又は悪化する可能性がある。また、重篤な感染症により死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って感染症対策を講じるとともに、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照〕

【 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 】

1. 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症を合併している患者
3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人 [〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]

【 組成・性状 】

| 販売名 | マブキャンパス点滴静注30mg | |
|-------|------------------------------|----------------|
| | 成 分 | 1バイアル(1mL)中の分量 |
| 有効成分 | アレムツズマブ(遺伝子組換え) ^注 | 30mg |
| 添 加 物 | エデト酸ナトリウム水和物 | 0.0187mg |
| | 塩化カリウム | 0.2mg |
| | リン酸水素ナトリウム | 0.2mg |
| | リン酸水素三ナトリウム水和物 | 1.44mg |
| | ポリソルベート80 等張化剤、pH調節剤 | 0.1mg |
| 性 状 | 無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液 | |
| pH | 7.0～7.4 | |
| 浸透圧比 | 0.9～1.1 (日局生理食塩液に対する比) | |

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

マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ血清由来成分(胎児血清及び血清アルブミン)を使用している。

【 効能又は効果 】

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

【 用法及び用量 】

通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 1日1回3mg及び1日1回10mgの連日点滴静注において、Grade 3以上のinfusion reactionが認められない場合、1日1回3mgでは1日1回10mgの連日点滴静注に、1日1回10mgでは1日1回30mgの週3回隔日点滴静注に、それぞれ増量することができる。(注: GradeはNCI CTCAEv3.0に準じる)
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. ベースライン時の好中球絶対数が500/ μ L以下の患者について、有効性及び安全性は確立していない。
4. infusion reactionを軽減するため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。さらに、本剤投与前に副腎皮質ステロイド剤を投与するとinfusion reactionが軽減されることがある。

5. 本剤の投与中に好中球数減少及び血小板数減少が認められた場合、下表を参考に本剤の用量を調節すること。

休業、中止又は再開基準

| | |
|---|--|
| ベースラインの好中球絶対数が500/ μ L超で治療を開始した患者において、好中球絶対数が250/ μ L未満となった場合、又はベースラインの血小板数が25,000/ μ L超で治療を開始した患者において、血小板数が25,000/ μ L以下となった場合 | |
| 初回発現時 | 休業すること。好中球絶対数500/ μ L以上及び血小板数50,000/ μ L以上に回復した場合、休業時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休業した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。 |
| 2回目発現時 | 休業すること。好中球絶対数500/ μ L以上及び血小板数50,000/ μ L以上に回復した場合、本剤1日1回10mg又は休業時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休業した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。 |
| 3回目発現時 | 本剤の投与を中止すること。 |
| ベースラインの血小板数が25,000/ μ L以下で治療を開始した患者において、ベースラインの数値から50%以上減少した場合 | |
| 初回発現時 | 休業すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、休業時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休業した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。 |
| 2回目発現時 | 休業すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、本剤1日1回10mg又は休業時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休業した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。 |
| 3回目発現時 | 本剤の投与を中止すること。 |

6. 自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症が認められた場合、本剤の投与を中止すること。〔**2. 重要な基本的注意**〕及び〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
7. 重篤な感染症が認められた場合、症状が回復するまで休業すること。〔**2. 重要な基本的注意**〕及び〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
8. 注射液の調製法及び点滴時間 〔**9. 適用上の注意**〕の項参照]
- 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLで希釈して使用すること。
 - 2) 本剤は、いずれの用量も1日量を2時間以上かけて点滴静注すること。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
- (1) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれることがある。〔**2. 重要な基本的注意**〕及び〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
 - (2) 降圧剤による治療を行っている患者〔本剤投与中に一過性の低血圧があらわれることがある。〔**2. 重要な基本的注意**〕及び〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
 - (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。〔**2.**

重要な基本的注意〕及び〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]

- (4) 感染症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**〕及び〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
- (5) 肝炎ウイルス、結核、ヒト免疫不全ウイルスの感染又は既往を有する患者〔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**〕及び〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 血小板減少、好中球減少等の重篤な血球減少があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。なお、血球減少は投与開始初期からあらわれることがある。〔〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
- (2) 本剤の投与により、重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、感染症に対する予防投与を行うとともに、定期的にサイトメガロウイルス検査を行う等、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。〔〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
- (3) 本剤投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionが発現する可能性がある。これらの症状は投与開始1週間以内に最も頻度が高いことが報告されている。infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
- (4) 虚血性心疾患、狭心症等の心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者、及びアントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者に本剤を投与する際には、心機能検査（心電図、心エコー、心拍数等）を行う等患者の状態を十分に観察すること。〔〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
- (5) 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、結核等が再活性化又はヒト免疫不全ウイルスが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、ヒト免疫不全ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。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。〔〔**(1)重大な副作用**〕の項参照]
- (6) 錯乱、傾眠が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------|--|--|
| 生ワクチン又は弱毒生ワクチン | 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。 | ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。 |
| 不活化ワクチン | ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。 | |
| 免疫抑制剤 | 発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。 | 過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。 |

4. 副作用

〈国内臨床試験成績〉

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験において安全性評価対象症例6例中6例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症6例(100%)、貧血、血小板減少症各5例(各83.3%)、悪心、嘔吐、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性各4例(各66.7%)であった。(承認時)

〈海外臨床試験成績〉

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験において安全性評価対象症例123例中122例(99.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒106例(86.2%)、発熱92例(74.8%)、悪心59例(48.0%)、嘔吐40例(32.5%)であった。(承認時)

副作用の発現頻度は再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験及び海外臨床試験における副作用集計に基づき算出した。なお、海外において他の臨床試験又は市販後に認められたものは頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) 顆粒球減少症(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、単球減少(0.8%)、汎血球減少(3.9%)、好中球減少(14.7%)、白血球減少(1.6%)、血小板減少(8.5%)、貧血(7.0%)、骨髓機能不全(1.6%)…重篤な血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) Infusion reaction (96.9%)…低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 感染症(45.7%)…細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症が発現又は再活性化することがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 免疫障害…自己免疫性溶血性貧血(0.8%)、自己免疫性血小板減少症(頻度不明)、再生不良性貧血(頻度不明)、ギラン・バレー症候群(頻度不明)、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(頻度不明)、輸血後移植片対宿主病(頻度不明)等の免疫障害があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)…腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

6) 心障害…うっ血性心不全(頻度不明)、心筋症(頻度不明)、駆出率低下(頻度不明)等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 出血…頭蓋内出血(頻度不明)、胃腸出血(頻度不明)、粘膜出血(0.8%)、舌出血(0.8%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8) 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り、死亡に至った症例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。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行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)…B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカー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。異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

| | 10%以上 | 1~10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------------------------------|-------------|-----------------------|---|---|
| 感染症及び寄生虫症 | | 肺炎、尿路感染、気管支炎、上気道感染、膿瘍 | 副鼻腔炎、咽頭炎、感染 | 喉頭炎、鼻炎、咽頭炎、気管支肺炎 |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む) | | | びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 | 偽リンパ腫 |
| 血液及びリンパ系障害 | | 発熱性好中球減少症 | リンパ球減少症、紫斑、歯肉出血 | 播種性血管内凝固、溶血性貧血、リンパ節腫 |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | 低カルシウム血症、脱水、低アルブミン血症 | 低ナトリウム血症 | 口渇、低カルシウム血症、糖尿病、高血糖 |
| 精神障害 | | 不安、うつ病、傾眠 | 錯乱状態、不眠症、人格変化 | 離人症、思考異常、勃起不全、神経過敏 |
| 神経系障害 | 頭痛 | 浮動性めまい、振戦、錯感覚、感覚鈍麻 | 歩行障害 | 運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、木杓性ニューロパチー、味覚異常 |
| 眼障害 | | | 眼部腫脹、眼内炎 | 結膜炎 |
| 心臓障害 | | 頻脈 | 心房細動、上室性頻脈、徐脈 | 動悸、洞性頻脈、洞性徐脈、狭心症、上室性不整脈、上室性期外収縮 |
| 血管障害 | 低血圧 | 高血圧、潮紅 | | 血管痙攣、木杓性虚血、起立性低血圧、ほてり |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 咯血、咳嗽、喘鳴 | 鼻出血、咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症、しゃっくり、上気道性喘鳴 | 呼吸障害、発声障害 |
| 胃腸障害 | 嘔吐、悪心、下痢 | 口内炎、腹痛、消化不良、便秘 | 口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、口内乾燥、腹部膨満、胃炎、腹部不快感 | おくび、イレウス、口腔内不快感 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | そう痒症、蕁麻疹、発疹 | 多汗症、寝汗 | 皮膚障害、紅斑性皮膚疹、皮下出血、紅斑 | 水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮膚疹、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮膚疹、皮膚炎、斑状皮膚疹 |

| | 10%以上 | 1~10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------------------|----------|--|---|---|
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 筋肉痛、背部痛、四肢痛 | 関節痛、筋緊張、骨痛、筋痙攣 | 筋骨格痛、筋骨格系胸痛 |
| 腎及び尿路障害 | | | 尿失禁 | 血尿、尿量減少、多尿、腎機能障害、排尿困難 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 悪寒、発熱、疲労 | 胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、倦怠感、疼痛、木杓性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感 | 急性肺水腫、浮腫、注射部位血腫、体温上昇、注射部位紅斑 | 口腔浮腫、注入部位反応、注入部位皮膚炎、注入部位疼痛、粘膜の炎症、粘膜炎、眼局性浮腫、注射部位浮腫 |
| 臨床検査 | | 体重減少、体重増加、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加、総蛋白減少、AST (GOT)増加、ALP増加、血中ビリルビン増加 | ハプトグロビン減少、肝機能検査異常、ALT (GPT)増加、血中アルブミン減少 | 血液学的検査異常、心電図異常 |
| その他 | | 回転性めまい、高ビリルビン血症 | 耳鳴 | 難聴 |

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人及びパートナーに適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(トランスジェニックマウス)において、受胎能の低下及び胚・胎児毒性が認められている。また、妊娠動物(トランスジェニックマウス)に投与した試験で、本剤の胎児への移行及び胎児のB細胞リンパ球減少が認められている。〕

(2)授乳中の婦人に投与する場合は、本剤投与中及び本剤の消失半減期を考慮し最終投与後一定期間は授乳を中止させること。〔動物実験(トランスジェニックマウス)において、本剤の乳汁への移行が確認されている。【薬物動態】の項参照〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性及び有効性は確立されていない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

過量投与により、重度の発熱、低血圧、貧血等の発現頻度が高くなることが報告されている。なお、本剤を体外に除去する方法は知られていない。

9. 適用上の注意

(1)調製方法

1)調製前：本剤の調製は安全キャビネット内で行うことが望ましい。調製前に本剤の着色及びバイア

ル内に粒子が含まれていないか、目視検査し、異常があればそのバイアルは使用しないこと。

2) 調製時:

- ① 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLで希釈し、穏やかに転倒混和する。これらの溶液以外での希釈は行わないこと。
- ② 本剤は振とうしないこと。
- ③ 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。
- ④ 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は8時間以内に使用すること。なお、希釈後、やむをえず保存する場合は2~8℃で遮光して保存すること。
- ⑤ 未使用の調製後溶液及び注入後の残液は適切に廃棄すること。

(2) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。

(3) 投与时

他の注射剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他剤を同時に投与しないこと。

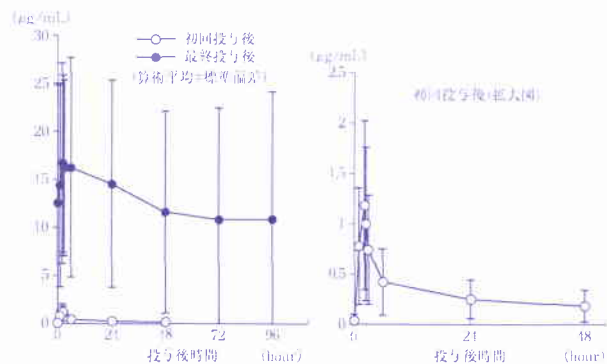
10. その他の注意

初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本薬群133例中11例(8.3%)で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち2例で中和抗体の発現が認められた。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

日本人慢性リンパ性白血病患者に本剤3mgを開始用量として30mgまで増量した後、週3回隔日で30mgを12週間反復静脈内投与した時の、30mgの初回及び最終投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤30mgの初回投与時と最終投与時を比較すると C_{max} 、 AUC_{0-72} 及び $t_{1/2}$ の増加、並びにCL及び V_d の減少が認められた。



アレムツズマブ30mgの初回投与及び最終投与後の血清中濃度-時間プロット

アレムツズマブ30mgの薬物動態パラメータ

| | C_{max} (µg/mL) | $t_{1/2}$ (h) | AUC_{0-72} (µg·h/mL) | CL (mL/min/kg) | V_d (L/kg) | $t_{1/2}$ (h) |
|------------|----------------------|------------------|---------------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| 初回投与後 被験者数 | 5 | 5 | 6 | 6 | 5 | 5 |
| 算術平均 | 1.2 | 2.23 | 14.4 | 35.47 | 1.241 | 33.13 |
| 標準偏差 | 0.8 | 0.07 | 10.7 | 37.70 | 0.677 | 24.06 |
| 最終投与後 被験者数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 算術平均 | 17.8 | 3.40 | 773 | 0.93 | 0.155 | 185.2 |
| 標準偏差 | 10.6 | 1.74 | 592 | 0.41 | 0.043 | 141.4 |

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績¹⁾

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者^{*}を対象に、国内第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は33.3% (2/6例)であり、内訳は完全奏効が1例及び部分奏効が1例であった。

※: 過去に受けた慢性リンパ性白血病に対する治療レジメン数が1~3レジメンである患者

2. 海外臨床試験成績

(1) フルダラビンリン酸エステルに抵抗性かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者を対象に、海外第Ⅱ相試験を実施した。奏効率は33.3% (31/93例)であり、内訳は完全奏効が2例(2.2%)及び部分奏効が29例(31.2%)であった²⁾。

(2) プリンアナログによる治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者を対象に海外第Ⅱ相試験を実施した。奏効率は33.3% (9/27例)であり、内訳は完全奏効が2例(7.4%)及び部分奏効が7例(25.9%)であった¹⁾。

【薬効薬理】

本剤はCD52抗原に結合するヒトモノクローナル抗体である。CD52抗原はB細胞、T細胞、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞及び慢性リンパ性白血病 (CLL) 細胞に発現している。本剤は慢性リンパ性白血病細胞の表面のCD52抗原に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性と補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を介した細胞溶解を起こすと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アレムツズマブ (遺伝子組換え)

Alemtuzumab (Genetical Recombination)

本質: アレムツズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトCD52抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。アレムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アレムツズマブは、214個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ鎖) 2分子と450個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2分子からなる糖タンパク質 (分子量: 約150,000) である。

【包装】

1 mL × 1 バイアル

【 主要文献 】

- 1) 社内資料：既治療慢性リンパ性白血病患者における国内臨床試験
- 2) 社内資料：フルダラビンリン酸エステルに抵抗性かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅱ相試験
- 3) 社内資料：プリンアナログによる治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅱ相試験

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名 | バニヘップカプセル 150 mg |
| 2 | 一 般 名 | バニプレビル |
| 3 | 申 請 者 名 | MSD 株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | 1 カプセル中にバニプレビル 150mg を含有するカプセル剤 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 及び リバビリンと併用すること。 ● 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフ ェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mg を1日2回、12 週間経口投与する。 ● インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用 する場合： 通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mg を1日2回、24 週間経口投与する。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) の C 型慢性肝 炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者 |
| 7 | 備 考 | 添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は、HCV の複製に必須である NS3/4A セリンプロテアーゼを阻 害することで抗ウイルス作用を示す薬剤である。 |

2014年 XX 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87625

劇薬

抗ウイルス剤

処方箋医薬品：注意－医師等の処方

箋により使用すること

バニヘップ®カプセル150mg

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価取載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

貯法：室温保存

VANIHEP® Capsules 150mg

注意：「取扱い上の注意」の項参照

バニプレビルカプセル

使用期間：24箇月

使用期限：外箱等に記載



【警告】

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者〔バニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- 下記の薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
 リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、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、コピシスタット含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、シクロスポリン、アタザナビル、ロピナビル・リトナビル、エルトロネボバグ

【組成・性状】

| | |
|-------|--|
| 販売名 | バニヘップ®カプセル150mg |
| 有効成分 | バニプレビル |
| 含量 | 1カプセル中に150mg |
| 剤形 | 軟カプセル |
| 性状 | 黄赤色、不透明、長円形のカプセル |
| 添加物 | グリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリオキシシル35ヒマシ油、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキソトルエン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン、ゼラチン、ソルビトールソルビタン液、グリセリン、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄 |
| 外形 |  長径：24.5mm 短径：8.5mm |
| 識別コード | MSD 700（ブリストア包装） |

【効能・効果】

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

- 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者
- インターフェロンを含む治療で無効又は再燃となった患者

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤の使用にあたっては、血中 HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変でないことを確認すること。
- 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者に用いる場合は、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 5.0LogIU/mL 以上に相当することを確認すること。
- インターフェロンを含む治療のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

【用法・用量】

本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用すること。

- 血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合：
通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mg を1日2回、12週間経口投与する。
- インターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合：
通常、成人にはバニプレビルとして1回300 mg を1日2回、24週間経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の単独投与は行わないこと。（本剤の単独投与による有効性及び安全性は確立していない。）
- 本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用する場合は、3剤併用投与で治療を開始する。本剤を血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者、あるいはインターフェロンを含む治療法で再燃となった患者に使用する場合、最初の12週間は3剤併用投与し、続く12週間はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンによる2剤併用投与を実施すること。本剤をインターフェロンを含む治療法で無効となった患者に使用する場合、24週間3剤併用投与を実施すること。なお、本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを、24週間を超えて併用投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 治療中の抗ウイルス効果が不十分な場合、潜在的に又は

新たに誘発された薬剤耐性ウイルスが出現していることがあるので、治療中止を考慮すること。

- (4) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与量は、各製品の添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用にあたっては、投与開始前に各製品の添付文書に定められた臨床検査値基準を満たしていることを確認すること。また、投与中に各製品の用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、各製品の添付文書を参照すること。なお、白血球数、好中球数、血小板数については以下の(5)を参照すること。
- (5) 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が4,000/mm³以上又は好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考にペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を調節、あるいは本剤、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの投与を中止すること。

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

* ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の減量時用量

| 体重 (kg) | 第1段階 (1.0µg/kg) | | | 第2段階 (0.5µg/kg) | | |
|------------|-----------------|------------|------------|-----------------|---------------------|------------|
| | 投与量 (µg) | 使用バイアル | 液量 (mL) | 投与量 (µg) | 使用バイアル | 液量 (mL) |
| 35~45 | 40 | 50µg/ | 0.4 | 20 | 50µg/ 0.5mL 用 | 0.2 |
| 46~60 | 50 | 0.5mL 用 | 0.5 | 25 | | 0.25 |
| 61~75 | 70 | 100µg/ | 0.35 | 35 | | 0.35 |
| 76~90 | 80 | 0.5mL 用 | 0.4 | 40 | 0.5mL 用 | 0.4 |
| 91~120 | 100 | | 0.5 | 50 | | 0.5 |

【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）

- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 中等度の肝機能障害患者〔パニプレビル血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を、以下の(2)及び(3)の注意及び副作用を含めて必ず確認すること。
- ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の血液検査は、投与前及び投与開始8週間は少なくとも毎週、その後は4週間に1度定期的に実施すること。
- 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。躁状態、攻撃的行動が他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には本剤投与を中止するなど、治療継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続すること。

3. 相互作用

パニプレビルは主に CYP3A によって代謝される。また、パニプレビルは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。（「薬物動態」の項参照）

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------|--|--|
| リファンピシン (リファジン) | 併用初期に肝トランスポーターの阻害によりパニプレビル血中濃度が上昇するおそれがある。 | リファンピシン併用中は OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、パニプレビルの肝取込みが抑制される。また、リファンピシンは CYP3A 誘導作用を |
| リファブチン (ミコブチン) | 併用によりパニプレビルの血中濃度を低下させ、効果を減弱させるおそれがある。 | 発現するためパニプレビルの代謝が亢進される。 |
| カルバマゼピン (テグレート) | | これら薬物あるいは食品の CYP3A 誘導作用によりパニプレビルの代謝が亢進される。 |
| フェニトイン (アレビアチン) | | |
| フェノバルビタール (フェノバル) | | |

添付文書（案）

| | | |
|--|--|---|
| 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 | | |
| コピシスタット含有製剤 (スタリビルド) インジナビル (クリキシパン) イトラコナゾール (イトリゾール) リトナビル (ノーピア) ポリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) ネルフィナビル (ピラセプト) サキナビル (インビラーゼ) | 併用によりパニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。パニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。 | これら薬物のCYP3Aに対する阻害作用により、パニプレビルの代謝が抑制される。 |
| シクロスポリン (サンディミュン、ネオオーラル) アタザナビル (レイアタツ) ロピナビル・リトナビル (カレトラ) エルトロンボバグ (レボレード) | 併用によりパニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。パニプレビルを高用量で投与したとき、悪心、嘔吐、下痢の発現増加の報告がある。 | これら薬物のOATP1B1及び/又はOATP1B3阻害作用により、パニプレビルの肝取込みが抑制される。 |

(2) 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------------|---|--|
| ボセンタン | ボセンタンの併用によりパニプレビルの血中濃度を低下させるおそれがある。ボセンタンと併用する際は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。また、本剤の併用はボセンタンの血中濃度を上昇させるおそれがある。 | ボセンタンのCYP3A誘導作用によりパニプレビルの代謝が亢進される。また、パニプレビルはOATP1B1及びOATP1B3を阻害する可能性がある。 |
| エファビレンツ モダフィニル エトラビルン | 併用によりパニプレビルの血中濃度を低下させるおそれがある。これら薬物と併用する際は、ウイルス学的な反応性を慎重に観察すること。 | これら薬物のCYP3A誘導作用によりパニプレビルの代謝が亢進される。 |
| タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン | 本剤の併用はこれら薬物の血中濃度を上昇させるおそれがある。 | パニプレビルのCYP3A阻害作用により、これら薬物の |

| | | |
|---|--|---|
| フェンタニル ピモジド キニジン | これら薬物と併用する際は、慎重に投与すること。また、これら薬物の添付文書を参照すること。 | 代謝が抑制される。 |
| ジゴキシシン | 本剤の併用はジゴキシシンの血中濃度を上昇させるおそれがある。ジゴキシシンと併用する際は、慎重に投与すること。また、ジゴキシシンの添付文書を参照すること。 | パニプレビルのP-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシシンの腸管での排出が抑制され、血中濃度が上昇する。 |
| ロスバスタチン アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン バルサルタン オルメサルタン テルミサルタン レパグリニド エゼチミブ メトトレキサート ミトキサントロン イリノテカン イマチニブ ラパチニブ フェキソフェナジン グリベンクラミド ナテグリニド | 本剤の併用はこれら薬物の血中濃度を上昇させるおそれがある。 | パニプレビルはOATP1B1、OATP1B3及びBCRPを阻害する可能性がある。 |
| グレープフルーツジュース | パニプレビルの血中濃度を上昇させるおそれがある。本剤服用中はグレープフルーツジュースの摂取を避けさせること。 | グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3Aに対する阻害作用により、パニプレビルの代謝が抑制される。 |

4. 副作用

本剤とベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンを併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象となった288例中287例（99.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱211例（73.3%）、好中球減少146例（50.7%）、頭痛127例（44.1%）、白血球減少123例（42.7%）、悪心96例（33.3%）、ヘモグロビン減少95例（33.0%）、血小板減少92例（31.9%）、倦怠感91例（31.6%）、脱毛症91例（31.6%）、そう痒症90例（31.3%）、発疹90例（31.3%）であった。

本剤をベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用した際の副作用は以下のとおりである。なお、副作用の発現頻度は、本剤、ベグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの3剤併用の3試験のデータを統合して算出した。

(1) 重大な副作用

- 1) 血液障害（血小板減少（31.9%）、好中球減少（50.7%）、白血球減少（42.7%））：血球数減少が報告されているため、定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常の程度が著しい場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 貧血（21.9%）、ヘモグロビン減少（33.0%）：貧血、ヘモグロビン減少が報告されているため、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) うつ病（2.1%）：うつ病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、自殺念慮等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 5%以上 | 1%以上5%未満 |
|--------|-------------------------------------|---|
| 全身症状 | 発熱、倦怠感、疲労、インフルエンザ様疾患 | 悪寒、口渇 |
| 血液 | ヘマトクリット減少、赤血球数減少 | リンパ球数減少、網状赤血球数減少、網状赤血球数増加、溶血性貧血 |
| 消化器 | 悪心、腹部不快感、上腹部痛、口唇炎、便秘、下痢、消化不良、口内炎、嘔吐 | 腹部膨満、腹痛、口内乾燥、心窩部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患 |
| 皮膚 | 脱毛症、湿疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥 | 粟疹、紅斑、全身性そう痒症、皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、白癬感染 |
| 精神・神経系 | 頭痛、浮動性めまい、味覚異常、不眠症 | 体位性めまい、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、傾眠、不安、退屈感 |
| 循環器 | | 高血圧、血圧低下、胸痛、胸部不快感、動悸、心房細動 |
| 肝臓 | 血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加 | AST (GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、抱合ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中ALP増加、肝機能異常 |
| 腎臓及び尿路 | | 膀胱炎、頻尿、腎結石症 |
| 筋・骨格系 | 関節痛、背部痛、筋肉痛 | 筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮、筋骨格痛 |
| 呼吸器 | 咳嗽、口腔咽頭痛 | 気管支炎、呼吸困難、口腔咽頭不快感 |
| 内分泌 | | 血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎 |
| 眼 | | 眼精疲労、眼乾燥、網膜症、視力低下、網膜滲出物 |
| 耳 | | 耳鳴、回転性めまい |

| 代謝 | | 高尿酸血症 |
|-----|--|---|
| その他 | 注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、鼻咽頭炎、体重減少、食欲減退、血中カルシウム減少、血中リン減少 | 注射部位皮膚炎、注射部位腫脹、歯肉炎、咽頭炎、血中LDH増加、血中カリウム減少、血中尿酸増加、細胞マーカー増加、低カリウム血症、総蛋白減少 |

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

- (1) 本剤はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、リバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。動物実験（ラット及びウサギ）で、パニプレビルの催奇形性作用は認められていないが、胎盤を通過することが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で、パニプレビルを投与した親動物から授乳された児（離乳前及び離乳後）に毒性は認められていないが、乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

【薬物動態】

1. 吸収及び血漿中濃度

〈日本人における成績〉

(1) 単回経口投与

健康成人に本剤300 mg を空腹時単回経口投与した際、血漿中パニプレビル濃度は投与後2 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後6.15時間（幾何平均）の $t_{1/2}$ で消失した¹⁾。また、パニプレビルを40～1000 mg の用量範囲で空腹時単回経口投与した際、 C_{max} 及びAUC は用量比例性を上回って増大した²⁾。

表 健康成人に本剤 300 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中パニプレビル薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | AUC _{0-∞} (nM·hr) | C _{max} (nM) | C _{12 hr} (nM) |
|----------|----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 300 | 1890 (1470, 2440) | 701 (511, 960) | 13.5 (10.9, 16.6) |

15例、幾何平均（95%信頼区間）

(2) 食事の影響

健康成人にパニプレビル300 mg を食後単回経口投与した際、空腹時投与に対するAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.34（1.13, 1.58）及び1.47

(1.15, 1.89) であった。T_{max} 及び t_{1/2}にはほとんど変化はみられなかった。食事により臨床的に意味のある変化は認められなかった¹⁾。

(3) 反復経口投与 (ペグインターフェロンα-2a、リバビリン併用)

C型慢性肝炎患者に、ペグインターフェロンα-2a 週1回及びリバビリン1日2回とともにバニプレビル100、300及び600 mgを1日2回12時間ごとに28日間反復経口投与した際、バニプレビルのC_{max}及びAUC_{0-12hr}は用量比例性を上回って増大した。また、300mg投与時の投与第28日の定常状態下のC_{max}及びAUC_{0-12hr}はそれぞれ投与初日に比べ3.3倍及び2.5倍に増大した³⁾。

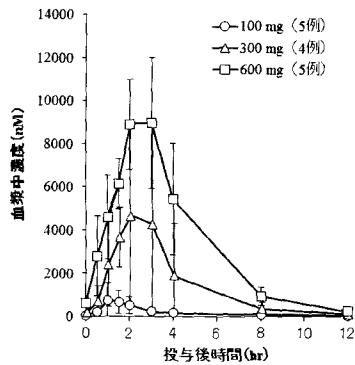


図 C型慢性肝炎患者にペグインターフェロンα-2a週1回及びリバビリン1日2回とともにバニプレビル100~600mgを1日2回12時間ごとに反復経口投与した際の投与第28日の平均血漿中バニプレビル濃度推移

表 C型慢性肝炎患者にペグインターフェロンα-2a週1回及びリバビリン1日2回とともにバニプレビル300mgを1日2回12時間ごとに反復経口投与した際のバニプレビルの血漿中薬物動態パラメータ

| 投与日 | AUC _{0-12hr} (nM·hr) | C _{max} (nM) | C _{12hr} ^{a)} (nM) | T _{max} ^{b)} (hr) | t _{1/2} ^{c)} (hr) |
|-----|----------------------------------|--------------------------|---|--|--|
| 初日 | 5060 (2840, 9010) | 1460 (796, 2690) | NA | 2.5 (2.0, 7.9) | 2.5 (0.8) |
| 28日 | 12700 (7120, 22600) | 4780 (2600, 8790) | 85.5 (65.7, 111) | 1.5 (1.0, 3.0) | 2.3 (0.8) |

4例、幾何平均 (95%信頼区間)、NA: 該当なし
a): 17例 (投与第7日及び投与第28日の併合データ)、b): 中央値 (最小値、最大値)、c): 調和平均 (標準偏差)

〈外国人における成績〉

(1) 生物学的利用率

健康成人にバニプレビル100及び600 mgを空腹時単回経口投与した際の絶対生物学的利用率はそれぞれ7.9%及び33.0%であった⁴⁾。

2. 分布

バニプレビルを経口投与した際、定常状態における見かけの分布容積は450 lを超えると推定された。バニプレビルのヒト血漿蛋白との結合率は97.0%~98.3%と高かった。また、バニプレビルは血球へほとんど移行しなかった^{5), 6)}。

3. 代謝

バニプレビルは主としてCYP3Aにより複数の酸化型代謝物に代謝されて消失した^{7), 8)}。

4. 排泄

日本人健康成人男性にバニプレビル1000 mgを空腹時単回経口投与した際、投与後12時間までの尿中排泄率は投与量の0.2%であった²⁾。

外国人健康成人男性に¹⁴C標識バニプレビル575 mgを投与した際、投与後96時間までの平均総放射能回収率は投与量の94%であり、投与量の93.3%が糞中、0.4%が尿中に排泄された。糞中に回収された放射能は主に酸化型代謝物に由来していた⁸⁾。

5. 肝機能障害患者

Child-Pugh分類に基づく軽度 (Child-Pugh A)、中等度 (Child-Pugh B) 及び重度 (Child-Pugh C) 肝機能障害外国人患者にバニプレビルを空腹時単回経口投与した際のAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均は、健康被験者よりいずれも高く、それぞれ軽度肝機能障害患者では1.82倍及び1.57倍、中等度肝機能障害患者では3.11倍及び2.21倍、重度肝機能障害患者では8.42倍及び6.16倍に増大した。また、これら肝機能障害患者の血漿蛋白結合率は健康被験者と類似していた⁹⁾。

6. 薬物相互作用

バニプレビルはCYP3A、OATP1B1及びOATP1B3の基質であるが、P-糖蛋白のバニプレビルの体内動態への関与はわずかである。臨床薬物間相互作用試験において、バニプレビルは弱いCYP3A阻害作用を示し、消化管のP-糖蛋白、OATP1B1、OATP1B3及びBCRPに対しても阻害作用を有しているが、CYP2C9に対する阻害は認められなかった。In vitroで認められたCYP1A2、2B6、2C8、2C19、2D6及びUGT1A1に対するバニプレビルの阻害作用はCYP2C9に対する阻害作用よりも弱い、あるいは同程度であり、BSEP、MRP2、MRP3及びMRP4に対する阻害作用はP-糖蛋白に対する阻害作用よりも強い、あるいは同程度であった。また、in vitroでバニプレビルはCYP2B6及び1A2を誘導しなかった¹⁰⁾。

臨床薬物間相互作用試験で認められたバニプレビルの血漿中薬物動態が併用薬から受ける影響及びバニプレビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響について下表に示す¹¹⁾⁻¹⁸⁾。

表 バニプレビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響 (外国人データ)

| 併用薬 | 併用薬の1回用量 | 本剤の1回用量 | 例数 併用/ 非併用 | バニプレビルの 血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90% 信頼区間) | |
|--|--------------------|----------------|------------------|--|----------------------|
| | | | | AUC | C _{max} |
| ケトコナゾール ^{a)} (経口) ¹¹⁾ | 400 mg (QD、反復) | 300 mg (単回) | 8/8 | 9.02 (6.53, 12.46) | 5.92 (4.30, 8.15) |
| リトナビル ¹³⁾ | 100 mg (BID、反復) | 300 mg (単回) | 9/10 | 11.10 (7.88, 15.64) | 4.34 (2.93, 6.42) |
| ジルチアゼム ¹³⁾ | 240 mg (QD、反復) | 300 mg (単回) | 10/10 | 1.95 (1.63, 2.32) | 2.02 (1.52, 2.68) |

添付文書（案）

| | | | | | |
|------------------------|-------------------|--------------------|-----|----------------------|----------------------|
| リファンピシン ¹⁴⁾ | 600 mg (単回) | 300 mg (単回) | 8/8 | 7.82 (6.22, 9.85) | 7.15 (5.90, 8.66) |
| | 600 mg (QD、反復) | 300 mg (BID、反復) | 8/8 | 1.22 (0.83, 1.80) | 1.26 (0.86, 1.85) |

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、n：患者数

a)：経口剤は国内未発売

表 併用薬の薬物動態に及ぼすパニプレビルの影響（外国人データ）

| 併用薬 | 併用薬の1回用量 | 本剤の1回用量 | 例数 併用/ 非併用 | 併用薬の血漿中薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間) | |
|----------------------------|----------------|--------------------|------------------|--|----------------------|
| | | | | AUC | C _{max} |
| ミダゾラム ¹⁵⁾ | 2 mg (単回) | 600 mg (BID、反復) | 12/12 | 1.81 (1.56, 2.10) | 1.26 (1.14, 1.39) |
| ゾゴキシ ¹⁶⁾ | 0.5 mg (単回) | 600 mg (BID、反復) | 14/14 | 1.63 (1.43, 1.85) | 1.38 (1.20, 1.57) |
| ロスバスタチン ^{a), 17)} | 5 mg (単回) | 300 mg (BID、反復) | 12/12 | 1.22 (1.09, 1.36) | 2.88 (2.40, 3.46) |
| ワルファリン ¹⁸⁾ | 30 mg (単回) | 600 mg (BID、反復) | 12/11 | R(+) | |
| | | | | 1.09 (1.04, 1.14) | 0.94 (0.88, 1.00) |
| | | | | S(-) | |
| | | | | 1.00 (0.97, 1.04) | 0.88 (0.83, 0.94) |

BID：1日2回投与、n：患者数

a)：日本人データ

7. 心電図に対する影響

日本人健康成人48例に本剤1650 mgを単回経口投与したとき、QTcF 間隔に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった¹⁹⁾。

【臨床成績】

日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績概要は以下のとおりであった。

(1) 過去にインターフェロン等の治療を受けたことのない患者²⁰⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(コバス TaqMan HCV「オート」：5.0 LogIU/mL 以上)の C 型慢性肝炎未治療患者を対象として、本剤^{a)}の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ^{b)}対照無作為化並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率は、対照群で55.1% (54/98例)、本剤群で83.7% (82/98例)であり、本剤群と対照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<0.001、IL28B 遺伝子の一塩基多型及び年齢を層とし Cochran-Mantel-Haenszel 法で調整した)。

(2) 過去のインターフェロン等の治療後に再燃した患者²¹⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(コバス TaqMan HCV「オート」：5.0 LogIU/mL 以上)の C 型慢性肝炎既治療再燃患者を対象として、本剤^{a)}の有効性と安全性を検討することを目的とした非盲検試験を実施した。その結果、投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率は、92.0% (23/25例)であった。

(3) 過去のインターフェロン等の治療が無効であった患者²²⁾

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(コバス TaqMan HCV「オ

ート」：5.0 LogIU/mL 以上)の C 型慢性肝炎既治療無効患者を対象として、本剤^{a)}の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験を実施した。その結果、投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率は、61.9% (26/42例)であった。

表 国内第Ⅲ相臨床試験成績

| 前治療 | 投与群 | 投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率 |
|-----|-----------------------------|-------------------------|
| 初回 | 対照 ^{a)} 群 | 55.1% (54/98例) |
| | 本剤 ^{a)} 群 (12週投与群) | 83.7% (82/98例) |
| 再燃 | 本剤 ^{a)} 群 (12週投与群) | 92.0% (23/25例) |
| | 本剤 ^{a)} 群 (24週投与群) | 61.9% (26/42例) |

a) パニプレビル (12週間投与) とベグインターフェロン α -2b 及びリバビリン (24週間投与) の3剤併用投与

b) ベグインターフェロン α -2b 及びリバビリン (48週間投与) の2剤併用投与

c) パニプレビル、ベグインターフェロン α -2b 及びリバビリン (24週間投与) の3剤併用投与

【薬効薬理】

1. 作用機序^{23)~25)}

パニプレビルは HCV 複製に必須である HCV NS3/4A セリンプロテアーゼに可逆的に結合する大環状ペプチド構造の阻害剤である。パニプレビルはヒトセリンプロテアーゼや他のプロテアーゼと比較して HCV NS3/4A セリンプロテアーゼに高い選択性を持つ。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)²³⁾

パニプレビルの各酵素に対する阻害作用は、HCV ジェノタイプ1a、1b、4a、5a 及び6a では強く (IC₅₀<0.20 nM)、ジェノタイプ2a 及び2b ではやや弱く、ジェノタイプ3a では弱かった。パニプレビルは HCV ジェノタイプ1a 及び1b レプリコン細胞で顕著な阻害活性を示し、EC₉₀値はそれぞれ4.0 及び3.9 nM であった。また、40%正常ヒト血清存在下での活性変化は、7倍未満であった。パニプレビルは細胞毒性を示さなかった (Hela 細胞及び Huh-7細胞での CC₅₀値：それぞれ>25 μ M 及び>50 μ M)。レプリコン細胞でのパニプレビルとインターフェロン α -2b 又はリバビリンとの併用効果は概して相加的若しくは相加/相乗的であった。

3. 抗ウイルス作用 (in vivo)²⁶⁾

HCV 感染チンパンジー (HCV ジェノタイプ1a) にパニプレビルを7日間 (5 mg/kg、1日2回) 経口投与したところ、投与第2~5日に血漿中 HCV RNA 量が速やかに1/10³未満に減少し、この低下は投与期間中維持された。

4. 薬剤耐性^{20)~23)}

HCV ジェノタイプ 1a 及び1b レプリコン細胞パネルを用いてパニプレビルの抗ウイルス活性の変化をみたところ、R155、A156及びD168のアミノ酸変異によりパニプレビルに対する感受性の変化がみられた。EC₉₀値が100倍以上となったのは、HCV ジェノタイプ1a ではR155K/T 及びD168A、また、HCV ジェノタイプ1b ではR155G/K/Q/W、A156T/V 及びD168A/G/K/T/V/Y の各変異であった。他方、V36、T54、Y56及びQ80を含む他のアミノ酸配列における変異に対するパニプレビルの EC₉₀値の変化は、HCV ジェノタイプ1b の F43S (14.8倍) を除き概ね5倍未満であった。

国内第Ⅲ相臨床試験でのパニプレビルによる治療非奏効には D168の変異^{a)}の関与が大きいことが示唆された。また、

添付文書 (案)

治療開始前に既に存在していた変異として多く見られたものは Y56、Q80及び V170の変異⁹⁾であったが、これらはパニプレビルを含む3剤併用療法の成果に顕著な影響を及ぼさなかった。

a) ABI 3730XL DNA Analyzer (ダイレクトシーケンス法) を使用

【有効成分に関する理化学的知見】

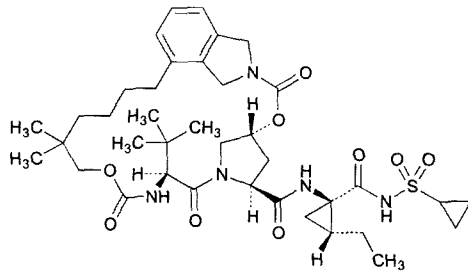
一般名：パニプレビル

化学名：(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethylcyclopropyl}-15,15-dimethyl-3,9,12-trioxo-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-hexadecahydro-2,23:5,8-dimethano-1*H*-benzo[*n*][1,10,3,6,12]dioxatriazacycloheptosine-7-carboxamide

分子式：C₃₈H₅₃N₃O₉S

分子量：757.94

構造式：



性状：白色の粉末。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

冷蔵保存しないこと(カプセルが脆くなる可能性があるため)。

【包装】

パニヘップ[®]カプセル150mg：28カプセル(プリスター 4カプセル x 7)

【主要文献】

- 1) パニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 049)
- 2) パニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 008)
- 3) パニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 016)
- 4) パニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 015)
- 5) パニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 048)
- 6) パニプレビルの蛋白結合に関する検討 (社内資料)
- 7) パニプレビルの代謝に関する検討 (社内資料)
- 8) パニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 012)
- 9) パニプレビルの薬物動態の検討 (社内資料 005)
- 10) パニプレビルの *in vitro* 酵素阻害及び誘導に関する検討(社内資料)
- 11) パニプレビルの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響の検討 (社内資料 020)
- 12) パニプレビルの薬物動態に及ぼすリトナビルの影響の検討 (社内資料 006)
- 13) パニプレビルの薬物動態に及ぼすジルチアゼムの影響の検討 (社内資料 030)
- 14) パニプレビルの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響の検討 (社内資料 026)

- 15) ミダゾラムの薬物動態に及ぼすパニプレビルの影響の検討 (社内資料 010)
- 16) ジゴキシンの薬物動態に及ぼすパニプレビルの影響の検討 (社内資料 024)
- 17) ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすパニプレビルの影響の検討 (社内資料 046)
- 18) ワルファリンの薬物動態に及ぼすパニプレビルの影響の検討 (社内資料 025)
- 19) パニプレビルの QT 間隔に対する作用の検討 (社内資料 011)
- 20) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 043)
- 21) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 044)
- 22) 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料 045)
- 23) パニプレビルの *in vitro* での作用 (社内資料)
- 24) パニプレビルの選択性の検討 (社内資料)
- 25) Liverton, N.J. et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 305
- 26) パニプレビルの *in vivo* での作用 (社内資料)

【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。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

(報道発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | ボシュリフ錠 100mg |
| 2 | 一般名 | ボスチニブ水和物 |
| 3 | 申請者名 | ファイザー株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1錠中にボスチニブ水和物 103.40mg (ボスチニブとして 100mg) を含有する錠剤 |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはボスチニブとして1日1回 500mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回 600mg まで増量できる。 |
| 6 | 効能・効果 | 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 |
| 7 | 備考 | 添付文書(案)は別紙として添付 |

2014年8月作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼインヒビター

劇薬，処方箋医薬品^{注1}

ボシュリフ[®]錠 100mg

BOSULIF[®] Tablets

ボスチニブ水和物錠

日本標準商品分類番号
874291

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

貯法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤は、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、本剤による治療開始に先立ち、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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

| | | | |
|------|---|--|--|
| 販売名 | ボシュリフ錠100mg | | |
| 成分 | ボスチニブ水和物 103.40 mg（ボスチニブとして100 mg） | | |
| 有効成分 | 結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，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，ポビドン，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール（部分けん化物），酸化チタン，マクロゴール4000，タルク，黄色三酸化鉄 | | |
| 添加物 | | | |

2. 性状

| 販売名 | 外形(mm) | | | 識別コード | 色調等 |
|-----------------|-----------|----------|----------|---------------|----------------|
| | 上面 | 下面 | 側面 | | |
| ボシュリフ錠 100mg | 長径 | 短径 | 厚さ | 100 Pfizer | 黄色のフィルムコーティング錠 |
| | 約 10.6 mm | 約 5.5 mm | 約 3.1 mm | | |

【効能・効果】

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 未治療の慢性骨髄性白血病に対する本剤の有効性は確立していない。

2. 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、最新のガイドライン等を参考にして、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。
4. 前治療薬に不耐容の患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。

【用法・用量】

通常、成人にはボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の血中濃度が上昇するため、肝機能障害のある患者では、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。〔「薬物動態」の項参照〕
3. 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の腎機能障害のある患者では、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。〔「薬物動態」の項参照〕
4. 本剤の増量は、重篤な（グレード^{注2} 3以上）副作用がなく、下記のいずれかに該当する場合に限る。
 - (1) 本剤を8週間投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
 - (2) 本剤を12週間投与しても、十分な細胞遺伝学的効果がみられない場合
5. 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、本剤を休薬、減量又は中止すること。
 - (1) 血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

| 副作用 | 処置 |
|---|---|
| 好中球数が1,000/mm ³ 未満又は血小板数が50,000/mm ³ 未満 | 好中球数が1,000/mm ³ 以上及び血小板数が50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。休薬後2週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。2週間以降に回復した場合は、1回量を100 mg減量した上で再開する。これらの血球減少症が再発した場合、回復後1回量を100 mg |

減量した上で再開する*。

* 1日1回300 mgより低い用量を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

(2) 非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準

| 副作用 | 処置 |
|--|---|
| 肝トランスアミナーゼが施設正常値上限5倍超 | 施設正常値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は400 mg/l日1回で投与を再開する。 休薬後4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 |
| 肝トランスアミナーゼが施設正常値上限3倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限2倍以上及びALPが施設正常値上限2倍未満 | 投与を中止する。 |
| グレード ^注 3又は4の下痢 | グレード ^注 1以下に回復するまで休薬する。回復後は、400 mg/l日1回で投与を再開する。 |
| 上記以外の非血液系中等度又は重度の副作用 | 回復するまで休薬する。回復後は、400 mg/l日1回で投与を再開する。必要に応じて500 mg/l日1回へ増量する。 |

注：グレードはNCI-CTCAE ver 3.0による。

【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) 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕
- (2) 中等度又は重度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕
- (3) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化することがある。〕
- (4) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある。〕
- (5) 他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の慢性骨髄性白血病患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始後、最初の2ヵ月間は2週間毎、3ヵ月目は1回、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に（投与開始後最初の1ヵ月間は1週間毎、その後は1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- (3) 体液貯留（心嚢液貯留、胸水、肺水腫、末梢性浮腫等）があらわれることがあるので、本剤投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察し、急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行うこと。
- (4) 経時的に腎機能が低下することがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 慢性骨髄性白血病患者において、他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の患者に本剤を投与する際には、投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。
- (6) 浮動性めまい、疲労、視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意させること。

3. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。in vitro試験において、本剤はP-糖タンパクの基質及び阻害剤であり、乳癌耐性タンパクの基質であ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阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等） マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム、ベラパミル等） 抗がん剤（イマチニブ等） アプレピタント、トフィシバム、シプロフロキサシン等 グレープフルーツ含有食品 | 本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| CYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、ボセンタン、エファビレンツ、モダフィニル、エトラピリン等 セイヨウオトギリソウ含有食品 | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。 | これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 |
| 胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール等） | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。 | これらの薬剤等が胃内pHをあげるため、本剤の吸収が低下し、血中濃度が低下する可能性がある。 |

4. 副作用

国内第I/II相試験において、安全性評価対象例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。その主な副作用は下痢59例（93.7%）、発疹30例（47.6%）、ALT（GPT）上昇24例（38.1%）等であった。（承認時）
海外第I/II相試験において、安全性評価対象例570例中、560例（98.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主な副作用は下痢453例（79.5%）、悪心237例（41.6%）、嘔吐196例（34.4%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **肝炎（頻度不明^{注1)}、肝機能障害（60.3%）**：肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害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、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 2) **重度の下痢（12.7%^{注2)}）**：重度の下痢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、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 3) **骨髄抑制（57.1%）**：血小板減少（33.3%）、貧血（31.7%）、白血球減少（27.0%）、好中球減少（27.0%）、顆粒球減少（頻度不明^{注1)}）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、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 4) **体液貯留（9.5%）**：心嚢液貯留（3.2%）、胸水（7.9%）、肺水腫（頻度不明^{注1)}）、末梢性浮腫（頻度不明^{注1)}）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。
- 5) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）**：アナフィラキシーを含む過敏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し、適切な処置を行うこと。
- 6) **心障害（6.3%）**：QT間隔延長（1.6%）、不整脈（頻度不明^{注1)}）、心筋梗塞（頻度不明^{注1)}）、心房細動（頻度不明^{注1)}）等があらわれることがあるので、心電図検査や心機能検査を行う等、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) **感染症（36.5%）**：鼻咽頭炎（23.8%）、胃腸炎（4.8%）、肺炎（頻度不明^{注1)}）、尿路感染（1.6%）、敗血症（頻度不明^{注1)}）等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 8) **出血（15.9%）**：脳出血（頻度不明^{注1)}）、胃腸出血（頻度不明^{注1)}）、膣出血（頻度不明^{注1)}）、眼出血（頻度不明^{注1)}）、口腔内出血（頻度不明^{注1)}）等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 9) **肺炎（3.2%）**：肺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。
- 10) **間質性肺疾患（頻度不明^{注1)}）**：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、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 11) **腎不全（頻度不明^{注1)}）**：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

12) **肺高血圧症（頻度不明^{注1)}）**：肺高血圧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とともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

13) **腫瘍崩壊症候群（頻度不明^{注1)}）**：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

注1：海外で報告された副作用のため頻度不明。

注2：グレード3以上の副作用

(2) その他の副作用

| | 10%以上 | 5%～10%未満 | 5%未満 | 頻度不明 ^{*)} |
|-------|--|------------------|---|--------------------|
| 皮膚 | 発疹(49.2%) | そう痒症, 脂漏性皮膚炎, ざ瘡 | 湿疹, 皮脂欠乏性湿疹, 白斑, 光線過敏性反応, 脱毛症, 葉疹, 皮膚乾燥, 紅斑, 過角化, 色素沈着障害, 全身紅斑, 手足症候群, 爪破損, 丘疹, 皮膚色素過剰, 皮膚色素減少, 蕁麻疹 | 多形紅斑, 剥脱性発疹 |
| 精神神経系 | | 頭痛 | 傾眠, 不安, 浮動性めまい, 味覚異常, 不眠症, 肋間神経痛, 末梢性ニューロパチー, 錯感覚, 末梢性感覚ニューロパチー, 可逆性後白質脳症症候群 | |
| 循環器 | | | 高血圧, 浮腫, 末梢冷感 | |
| 感染症 | | 気管支炎 | 毛包炎, 膀胱炎, 感染, 带状疱疹, 癩風, 百日咳, 呼吸器感染 | |
| 感覚器 | | | 結膜炎, 眼乾燥, 結膜充血, 難聴, メニエール病, 視神経乳頭浮腫, 網膜色素沈着, 回転性めまい | 耳鳴 |
| 呼吸器 | | | 咳嗽, 発声障害, 鼻閉, 口腔咽頭痛, 鼻漏 | 呼吸困難, 呼吸不全 |
| 心血管系 | | | 心拡大, 僧帽弁閉鎖不全症, 心室性期外収縮 | 心膜炎 |
| 血液 | リンパ球減少(31.7%) | 好酸球増加症 | フィブリノゲン増加, INR 減少, INR 増加, プロトロンビン時間延長, プロトロンビン時間短縮, 白血球増加 | 発熱性好中球減少症 |
| 消化器 | 下痢(93.7%), 悪心(36.5%), 嘔吐(36.5%), 腹痛, 口内炎, 胃炎 | 便秘, 消化不良, 歯肉炎 | 腹部膨満, 肛門周囲痛, 口内乾燥, 食道炎, 歯周炎, 腹部不快感, 裂肛, 口唇炎, 消化管びらん, 舌炎, 口腔内白斑症, 便潜血, 歯痛 | 鼓腸 |
| 代謝 | 食欲減退(22.2%), 低リン酸血症 | アルブミン減少, カルシウム減少 | カリウム減少, ナトリウム減少, 高脂血症, 総蛋白減少, アルブミン増加, カルシウム増加, クロール減少, コリン | 高カリウム血症 |

| | | | | |
|------|---------------|----------------|---|---------|
| | | | エステラーゼ減少, 脱水, 高血糖, 抗利尿ホルモン不適分泌 | |
| 膵臓 | リパーゼ増加(20.6%) | アミラーゼ増加 | アミラーゼ減少 | |
| 腎臓 | クレアチニン増加 | 腎機能障害 | BUN 増加, 尿中糖陽性, 尿中蛋白陽性, 尿比重異常, 尿酸増加, | |
| 筋骨格系 | | クレアチンホスホキナーゼ増加 | クレアチンホスホキナーゼ減少, 背部痛, 筋肉痛, 関節痛, 筋力低下, 変形性関節症, 骨壊死 | 骨痛 |
| その他 | 疲労, 発熱, 体重減少 | LDH 増加, 胸痛, 血尿 | インフルエンザ, 感覚消失, 膀胱癌, 悪寒, 薬物過敏症, 耳新生物, 寝汗, 胸膜炎, 関節リウマチ, 結膜出血, 鼻出血, 咯血, 皮下出血 | 無力症, 疼痛 |

頻度は、国内第 I/II 相臨床試験に基づく。

注：海外で報告された副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下して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。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。[妊婦における使用経験はない。動物試験(ラット, ウサギ)において臨床曝露量と同等以下の曝露量で生存胎児数の減少, 催奇形性等が認められた。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳婦における使用経験はない。動物実験(ラット)において、ボスチニブ又はその代謝物が乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験において、800～1000 mg/日が投与された患者で、悪心, 下痢, 嘔吐, 疲労, 頭痛等が認められた。

9. 適用上の注意

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回及び反復投与¹⁾

日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者 17 例に本剤 400 mg, 500 mg, 又は 600 mg を食後単回及び反復経口投与したとき²⁾,

本剤は緩やかに吸収され T_{max} 4 時間で C_{max} に達した。 C_{max} 及び AUC_{0-24} は 500 mg までは概ね用量増加に伴い増加した。定常状態 (15 日目) における累積係数 (R) は 1.7~2.5 であった。

単回及び反復投与後の PK パラメータ

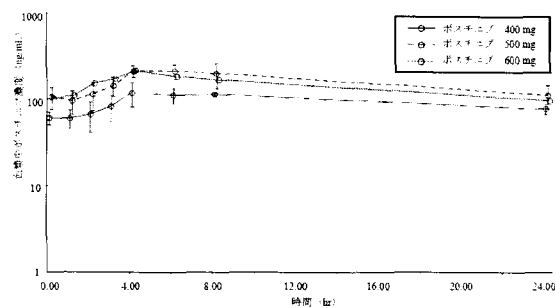
| 投与量 (mg) | 投与日 | N | C_{max}^a (ng/mL) | T_{max}^b (h) | AUC_{0-24}^a (ng h/mL) | R^c |
|----------|------|---|---------------------|-----------------|--------------------------|-------|
| 400 | 1日目 | 7 | 131 (23) | 4.0 | 1503 (21) | 1.7 |
| | 15日目 | 5 | 129 (19) | 4.0 | 2235 (10) | |
| 500 | 1日目 | 7 | 128 (18) | 4.0 | 1617 (16) | 2.2 |
| | 15日目 | 4 | 226 (22) | 4.0 | 3690 (26) | |
| 600 | 1日目 | 3 | 155 (29) | 4.0 | 1692 (33) | 2.5 |
| | 15日目 | 2 | 214 (NC) | 4.0 | 3371 (NC) | |

NC = Not calculated.

a: 算術平均値 (変動係数%)

b: 中央値

c: AUC から算出した累積係数



日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者に本剤を 1 日 1 回 400 mg から 600 mg で投与したときの投与後 15 日目における血漿中濃度推移 (算術平均値 ± 標準偏差)

(2) 食事の影響 (外国人データ)²⁾

健康成人 24 例に本剤 400 mg をクロスオーバー法により、空腹時又は食後単回経口投与した²⁾。食後の C_{max} 及び AUC は空腹時に比較してそれぞれ、1.5 倍及び 1.4 倍であった。

2. 分布^{1,3)}

日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者 7 例に本剤 500 mg を食後単回経口投与したときの見かけの分布容積は平均約 4570 L であった。本剤のヒト血漿中タンパク結合率は *in vitro* で 94%、及び健康成人の *ex vivo* で 96% であり、濃度に依存しなかった。

3. 代謝 (外国人データ)^{4,5)}

in vitro 及び *in vivo* 試験より、本剤は主に肝で代謝を受ける。本剤 400 又は 500 mg を単回又は反復投与後²⁾ のヒト血漿中の主要代謝物は酸化的脱クロル体 (M2) 及び *N*-脱メチル体 (M5) であり、*N*-オキサイド体 (M6) はわずかであった。M5 の血漿中曝露量は本剤の 25% で M2 は 19% であった。これらの 3 つの代謝物の活性は本剤の 5% 以下であった。糞中には主に M5 及び未変化体が存在した。ヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 試験より、本剤の代謝に関与する主な薬物代謝酵素は CYP3A4 であった。

4. 排泄 (外国人データ)⁶⁾

健康成人男性 6 例に ¹⁴C で標識した本剤を単回経口投与したとき、投与後 9 日までに、投与放射能の 94.6% が回収され、投与放射能の 91.3% が糞中に、3.29% が尿中に排泄された。健

康成人に本剤を単回経口投与したとき、尿中に排泄された未変化体は投与量の約 1% であった。

5. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (外国人データ)⁷⁾

健康成人 24 例に本剤 100 mg をクロスオーバー法により、単独またはケトコナゾール 400 mg 5 日間反復投与との併用で単回空腹時投与した²⁾。本剤とケトコナゾールを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 5.2 倍及び 8.6 倍増加した。

(2) リファンピシン (外国人データ)⁸⁾

健康成人 24 例に本剤 500 mg をクロスオーバー法により、単独またはリファンピシン 600 mg 6 日間反復投与との併用で単回食後投与した²⁾。本剤とリファンピシンを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 86% 及び 94% 減少した。

(3) ランソプラゾール (外国人データ)⁹⁾

健康成人 24 例に本剤 400 mg をクロスオーバー法により、単独またはランソプラゾール 60 mg 2 日間反復投与との併用で単回空腹時投与した²⁾。本剤とランソプラゾールを併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 46% 及び 26% 減少した。

(4) *in vitro* 試験¹⁰⁾

本剤は *in vitro* 試験において、P-糖タンパクの基質及び阻害剤であり、乳癌耐性タンパクの基質であることが示された。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ)¹¹⁾

肝機能障害 (軽度: Child-Pugh 分類 A, 中等度: Child-Pugh 分類 B, 重度: Child-Pugh 分類 C) を有する被験者 18 例及び健康被験者 9 例に本剤 200 mg を食後単回経口投与した²⁾。本剤の C_{max} は Child-Pugh 分類 A, B, 及び C の被験者でそれぞれ、142%, 99%, 及び 52% 上昇し、 AUC は 125%, 100% 及び 91% 上昇した。また、肝機能障害を有する被験者では $t_{1/2}$ が健康被験者よりも延長した。

(2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ)¹²⁾

腎機能障害 (軽度: クレアチニンクリアランス (CrCL) 51~80 mL/min 以下, 中等度: CrCL 30~50 mL/min 以下, 重度: CrCL 30 mL/min 未満) を有する被験者 26 例及び健康被験者 8 例に本剤 200 mg を食後単回経口投与した²⁾。中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の AUC はそれぞれ、健康被験者に比較し 35% 及び 60% 上昇した。軽度の腎機能障害を有する被験者の AUC は変化しなかった。また、腎機能障害を有する被験者の $t_{1/2}$ は健康被験者と類似していた。

注: 本剤の承認用法・用量は 1 日 1 回 500 mg の食後経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

【臨床成績】

1. 国内第 I / II 相試験

他のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の慢性期/移行期/急性転化期慢性骨髄性白血病患者に、本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目であるイマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした

添付文書（案）

本薬の投与開始から24週までの累積細胞遺伝学的大寛解（MCyR）及び各副次評価項目の成績は以下のとおりであった。

| 対象 | | | 評価項目 | 寛解例数/評価例数 |
|----------------|--------------|----------|--------------|---------------|
| 病期 | 前治療 | 前治療の反応性 | | |
| 慢性期 | IM | 抵抗性又は不耐容 | 24週までの累積MCyR | 35.7% (10/28) |
| 移行期又は急性転化期 | IM | 抵抗性又は不耐容 | 24週までの累積MCyR | 42.9% (3/7) |
| 慢性期、移行期又は急性転化期 | IM及び(NI又はDA) | 抵抗性又は不耐容 | 24週までの累積MCyR | 18.2% (2/11) |

IM=イマチニブ、DA=ダサチニブ、NI=ニロチニブ
 MCyR（細胞遺伝学的大寛解）：CCyR（細胞遺伝学的完全寛解）とPCyR（細胞遺伝学的部分寛解）両方を含む。
 CCyR（Ph+分裂中期細胞 <1%）、PCyR（Ph+分裂中期細胞1%~35%）

2. 海外第 I / II 相試験

他のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の慢性期/移行期/急性転化期慢性骨髄性白血病患者に、本剤 500 mg を1日1回経口投与した。主要評価項目であるイマチニブ抵抗性の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした本薬の投与開始24週時点の細胞遺伝学的大寛解（MCyR）及び各副次評価項目の成績は以下のとおりであった。

| 対象 | | | 評価項目 | 寛解例数/評価例数 |
|-----|--------------|----------|--------------|----------------|
| 病期 | 前治療 | 前治療の反応性 | | |
| 慢性期 | IM | 抵抗性 | 24週時点のMCyR | 35.5% (66/186) |
| | | 不耐容 | 24週時点のMCyR | 30.0% (24/80) |
| | IM及びDA | 抵抗性 | 24週までの累積MCyR | 25.7% (9/35) |
| | | 不耐容 | 24週までの累積MCyR | 25.6% (11/43) |
| | IM及びNI | 抵抗性 | 24週までの累積MCyR | 26.9% (7/26) |
| | IM及びNI | 不耐容 | 24週までの累積MCyR | 50.0% (2/4) |
| 移行期 | IM | 抵抗性又は不耐容 | 48週までの累積OHR | 64.1% (25/39) |
| | IM及び(NI又はDA) | 抵抗性又は不耐容 | 48週までの累積OHR | 43.3% (13/30) |
| 急性 | IM | 抵抗性又は不耐容 | 48週までの累積OHR | 36.4% |

| 転化期 | | は不耐容 | 累積 OHR | (12/33) |
|-----|------------------|----------|---------------|--------------|
| | IM 及び (NI 又は DA) | 抵抗性又は不耐容 | 48 週までの累積 OHR | 18.5% (5/27) |

IM=イマチニブ、DA=ダサチニブ、NI=ニロチニブ
 MCyR（細胞遺伝学的大寛解）：CCyR（細胞遺伝学的完全寛解）とPCyR（細胞遺伝学的部分寛解）両方を含む。
 CCyR（Ph+分裂中期細胞 <1%）、PCyR（Ph+分裂中期細胞1%~35%）
 OHR（全般的血液学的寛解）：CHR（血液学的完全寛解）、NEL（白血病の証拠なし）、慢性期への回帰及び血液学的軽度寛解を含む。

*臨床試験では、病勢進行中のB型及びC型肝炎の患者は除外された。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

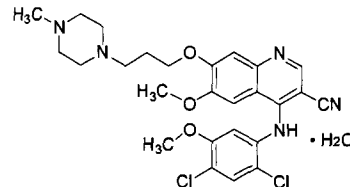
ボスチニブは、*in vitro*において、BCR-ABL融合遺伝子陽性のヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株（KU812, K562, Meg-01, Lama 84及びKCL22）の増殖を阻害した。また、K562細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、ボスチニブ投与により腫瘍増殖抑制作用及び生存期間の延長が認められた。

2. 作用機序

ボスチニブは、Abl及びSrcチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、BCR-ABL融合遺伝子陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボスチニブ水和物（Bosutinib Hydrate）
 化学名：4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyloxy]quinoline-3-carbonitrile monohydrate
 分子式：C₂₆H₂₉Cl₂N₅O₃・H₂O
 分子量：548.46
 構造式：



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

分配係数（log D） 3.1（pH 7.4, 1-オクタノール/水）

【包装】

ボシュリフ錠100mg：50錠（PTP）

【主要文献】

- 社内資料：国内第 I / II 相試験（B1871007 試験）
- 社内資料：最終製剤を用いた食事の影響試験
- 社内資料：血漿タンパク結合試験

添付文書（案）

- 4) 社内資料： *in vitro* 代謝試験
- 5) 社内資料： *in vivo* 代謝試験
- 6) 社内資料： [¹⁴C]ボスチニブ単回投与試験
- 7) 社内資料： ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 8) 社内資料： リファンピシンの薬物相互作用試験
- 9) 社内資料： ランソプラゾールとの薬物相互作用試験
- 10) 社内資料： *in vitro* 膜透過試験
- 11) 社内資料： 慢性肝機能障害患者における試験
- 12) 社内資料： 慢性腎機能障害患者における試験

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求
ください。

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

【製造販売（輸入）】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | ザノサー点滴静注用 1g |
| 2 | 一般名 | ストレプトゾシン |
| 3 | 申請者名 | ノーベルファーマ株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1 バイアル中ストレプトゾシン 1.0g 含有。 |
| 5 | 用法・用量 | 下記用法・用量のいずれかを選択する。 1. 5日間連日投与法： 通常、成人にはストレプトゾシンとして1回 500mg/m ² (体表面積) を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。 2. 1週間間隔投与法： 通常、成人にはストレプトゾシンとして1回 1,000mg/m ² (体表面積) を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は 1,500mg/m ² (体表面積) を超えないこと。 |
| 6 | 効能・効果 | 膵・消化管神経内分泌腫瘍 |
| 7 | 備考 | 本剤は、ストレプトゾシンを有効成分とする用時溶解注射剤で、ニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤に分類される膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療剤である。 希少疾病用医薬品 |

抗悪性腫瘍剤

日本標準商品分類番号
87421処方箋医薬品^{注)}

ザノサー®点滴静注用 1g

Zanosar® IV Infusion 1g

(注射用ストレプトゾシン)

貯法: 遮光、2~8℃保存
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること
注意: 【取扱い上の注意】の項参照

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 1982年5月 |

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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

【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 | ザノサー点滴静注用 1g |
| 成分・含量 | 1バイアル中ストレプトゾシン 1.0g |
| 添加物 | 無水クエン酸 220 mg、pH調整剤 |
| 色調・剤形 | 微黄白色～微黄色の塊又は粉末 |
| pH | 3.5～4.5 (本剤1バイアルを水9.5mLに溶解時) |
| 浸透圧比 ^{注1)} | 約1 (本剤1バイアルを生理食塩液500mLに溶解時) |

注1: 生理食塩液に対する比

【効能・効果】

腫・消化管神経内分泌腫瘍

《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】

下記用法・用量のいずれかを選択する。

1. 5日間連日投与方法:
通常、成人にはストレプトゾシンとして1回500mg/m²(体表面積)を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
2. 1週間間隔投与方法:
通常、成人にはストレプトゾシンとして1回1,000mg/m²(体表面積)を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は1,500mg/m²(体表面積)を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。
2. 本剤は、いずれの投与量においても1回量を30分～2時間かけて点滴静脈内投与すること。

3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。

〈休薬基準〉

5日間連日投与方法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

| 副作用 | 程度 |
|-----------------------------|--|
| 好中球数減少 | 500/mm ³ 未満の場合、1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 |
| 発熱性好中球減少症 | Grade 3 ^{注2)} の場合、回復するまで休薬する。 |
| 血小板数減少 | 5万/mm ³ 未満の場合、10万/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 |
| 非血液毒性(肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く) | Grade 3 ^{注2)} の場合、Grade 2 ^{注2)} 以下に回復するまで休薬する。 |
| 血清クレアチニン上昇 | 施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。 |

1週間間隔投与方法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

| 副作用 | 程度 |
|-----------------------------|---|
| 好中球数減少 | 1,500/mm ³ 未満の場合、1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 |
| 発熱性好中球減少症 | Grade 3 ^{注2)} の場合、回復するまで休薬する。 |
| 血小板数減少 | 10万/mm ³ 未満の場合、10万/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 |
| 非血液毒性(肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く) | Grade 3 ^{注2)} の場合、Grade 2 ^{注2)} 以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。 |
| 血清クレアチニン上昇 | 施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。 |
| 総ビリルビン上昇 | 施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。 |
| AST及びALT上昇 | 施設基準値の2.5倍を超える場合、2.5倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の5倍を超える場合、5倍以下に回復するまで休薬する。 |
| 血清尿素窒素上昇 | 30mg/dLを超える場合、30mg/dL以下に回復するまで休薬する。 |
| 悪心・嘔吐 | Grade 3 ^{注2)} の場合、Grade 2 ^{注2)} 以下に回復するまで休薬する。 |

〈減量基準〉

1週間間隔投与方法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬後の投与再開時に、投与量を1段階(250mg/m²)ずつ減量すること。ただし、750mg/m²未満での投与及び減量後の増量は行わないこと。

| 副作用 | 程度 |
|-----------|------------------------|
| 好中球数減少 | 500/mm ³ 未満 |
| 発熱性好中球減少症 | Grade 3 ^{注2)} |

| | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 血小板数減少 | 5万/mm ³ 未満 |
| 非血液毒性（肝転移を有する患者では、 γ -GTPを除く） | Grade 3 ^{注2} |
| 血清クレアチニン上昇 | 施設基準値の1.5倍を超える場合 |

＜中止基準＞

5日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

| 副作用 | 程度 |
|--------------------------------------|--|
| 発熱性好中球減少症 | 以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 ^{注2} が発現した場合 2) Grade 3 ^{注2} の発現後に回復し、投与再開後、再度Grade 3 ^{注2} 以上が発現した場合 |
| 血小板数減少 | 5万/mm ³ 未満となった後に回復し、投与再開後、再度5万/mm ³ 未満になった場合 |
| 非血液毒性（肝転移を有する患者では、 γ -GTPを除く） | Grade 4 ^{注2} |
| 腎障害 | 重篤な腎障害が発現した場合 |
| 糖尿病 | コントロールできない糖尿病が発現した場合 |

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

| 副作用 | 程度 |
|--------------------------------------|---|
| 好中球数減少 | 500/mm ³ 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度500/mm ³ 未満になった場合 |
| 発熱性好中球減少症 | 以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 ^{注2} が発現した場合 2) Grade 3 ^{注2} の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度Grade 3 ^{注2} 以上が発現した場合 |
| 血小板数減少 | 5万/mm ³ 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度5万/mm ³ 未満になった場合 |
| 非血液毒性（肝転移を有する患者では、 γ -GTPを除く） | Grade 4 ^{注2} |
| 腎障害 | 重篤な腎障害が発現した場合 |
| 糖尿病 | コントロールできない糖尿病が発現した場合 |

＜増量基準＞

1週間間隔投与法において、1回1,000mg/m²で投与を開始し、12週目までの忍容性が良好な場合には、1回1,250mg/m²に増量することができる。さらに18週目までの忍容性が認められる場合には、最大1回1,500mg/m²まで増量することができる。

注2：GradeはCTCAE ver. 4.0に準じる。

【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) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 錯乱及び嗜眠が発現したとの報告があるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (4) 耐糖能異常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糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (5) γ -GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------|--|---|
| アミノグリコシド系抗生物質等 | 腎毒性を増悪させるおそれがある。 | 機序不明 本剤とこれらの薬剤ともに腎毒性を有する。 |
| 他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射 | 骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 | 抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制作用を有する。 |
| ドキソルビシン | ドキソルビシンの半減期を延長し、重篤な骨髄抑制に至るおそれがある。ドキソルビシンの投与量の減量を考慮すること。 | 本剤の投与に起因する肝障害によりドキソルビシンの胆汁中排泄が低下する可能性がある。 |
| ステロイド剤（外用剤を除く） | 高血糖が発現するおそれがある。 | 機序不明 |
| フェニトイン | 併用投与により、本剤の細胞毒性が低下するとの報告がある。 | 機序不明 |

4. 副作用

切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(22例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は22例(100%)に認められた。主な副作用は、血管障害(血管痛)13例(59.1%)、悪心10例(45.5%)、便秘10例(45.5%)、 γ -GTP増加7例(31.8%)、倦怠感5例(22.7%)、味覚異常5例(22.7%)、尿中ブドウ糖陽性5例(22.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 腎障害(頻度不明^{注3}):腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 骨髄抑制:白血球数減少(4.5%)、リンパ球数減少(13.6%)、好中球数減少(13.6%)、血小板数減少(頻度不明^{注3})、貧血(ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明^{注3})等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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 耐糖能異常:高血糖(13.6%)、血中インスリン増加(4.5%)、インスリンCペプチド増加(4.5%)、尿中ブドウ糖陽性(22.7%)があらわれることがある。また、海外では、急激なインスリン値の上昇による低血糖症状があらわれた症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 肝障害: γ -GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇を伴う肝障害(50.0%)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減量、休薬、中止等の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

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 分類 | 10%以上 | 4~10%未満 | 頻度不明 ^{注3} |
|----------|--------------|--------------------------------|--------------------|
| 感染症 | | 鼻咽頭炎 | 敗血症 |
| 新生物 | | 癌疼痛 | |
| 代謝・栄養 | 食欲減退 | | |
| 精神・神経 | 不眠症、味覚異常 | 不安、めまい、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー | 錯乱、嗜眠、うつ病 |
| 眼 | | 眼精疲労、眼瞼炎 | |
| 心・血管 | 血管障害(血管痛) | 不整脈、動悸、上室性期外収縮、高血圧、末梢血管障害 | |
| 呼吸器 | | 呼吸困難 | |
| 消化器 | 悪心(45.5%)、嘔吐 | 腹部不快感、腹痛、上腹部痛、口唇炎、口内乾燥、十二指腸潰瘍、 | 腸管穿孔 |

| | | | |
|----------|-------------------|--|--|
| | (18.2%)、便秘、下痢、口内炎 | 痔核、心窩部不快感、口の感覚鈍麻 | |
| 皮膚・皮下組織 | | 皮膚炎、爪の障害、そう痒症、発疹 | |
| 筋骨格・結合組織 | | 背部痛、側腹部痛、関節滲出液、筋骨格硬直 | |
| 腎・尿路 | | 血尿、頻尿、蛋白尿、尿路痛 | |
| 全身・投与局所 | 倦怠感 | 疲労、注射部位紅斑、末梢性浮腫、発熱 | 壊死、浮腫、灼熱感、圧痛 |
| 臨床検査 | 血中クレアチニン増加 | 血中アルブミン減少、血中コレステロール増加、CK(CPK)増加、血圧上昇、尿蛋白、白血球数増加、Al-P増加 | 好酸球数増加、血中ビリルビン増加、LDH増加、クレアチニンクリアランスの減少 |

注3:外国でのみ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。〔「慎重投与」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を妊娠動物(ウサギ、ラット)に投与した場合、流産促進作用や催奇形性が、雌雄ラットに投与した場合、生殖機能への影響が報告されている。〕
- 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

海外で最高7.5g/m²/週まで投与され、汎血球減少症、敗血症、無尿、高窒素血症、腎不全、心不全等が報告されている。本剤の過量投与に対する既知の解毒剤はないので、投与量を注意して計算するなど、考えられる対策を講じて過量投与を回避すること。

9. 適用上の注意

- 投与経路
本剤は点滴静脈内投与とし、皮下又は筋肉内に注射しないこと。
- 調製時
1) 本剤に日局生理食塩液9.5mLを加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液1mL中には100mgのストレプトゾシンを含有する。
2) 本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。

(3) 投与時

点滴静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 配合変化

本剤は下記薬剤と配合すると沈殿が起こることがあるので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。

注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液

10. その他の注意

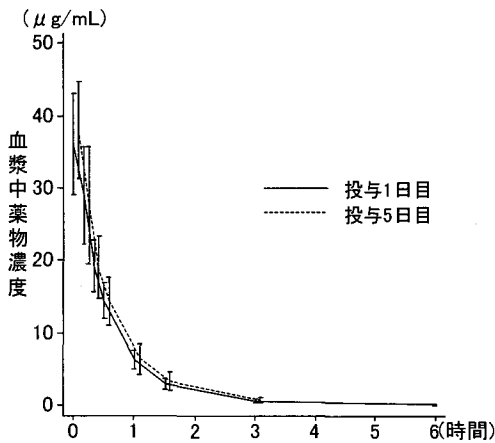
- (1) 本剤は細菌、植物、哺乳動物細胞に対して変異原性がある。
- (2) 動物実験（ラット、マウス、ハムスター）において、発癌性が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

(1) 5日間連日投与法

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 15 例に本剤 500mg/m² を 5 日間連日点滴静脈内投与したとき、反復投与による薬物動態パラメータに影響はなかった。

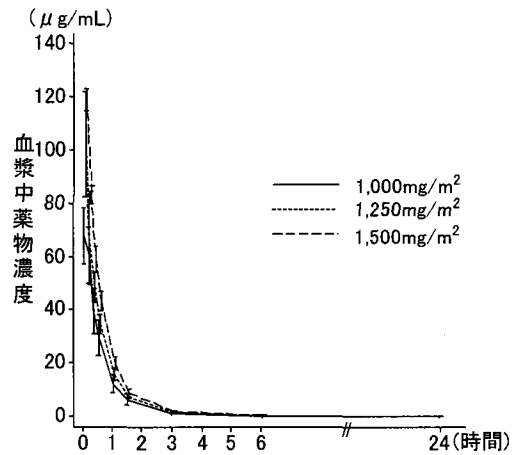


| | C _{max} (μg/mL) | AUC _{0-∞} (μg·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 投与1日目 | 36.610±6.824 | 31.226±4.955 | 0.615±0.056 |
| 投与5日目 | 39.357±8.226 | 33.271±6.863 | 0.665±0.086 |

(n=15、平均値±標準偏差)

(2) 1週間間隔投与法

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 7 例に本剤 1,000、1,250 又は 1,500mg/m² を単回点滴静脈内投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量に比例して増加した。



| 投与量 (mg/m ²) | C _{max} (μg/mL) | AUC _{0-∞} (μg·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1,000 (n=7) | 68.394±9.498 | 63.383±10.174 | 0.637±0.046 |
| 1,250 (n=3) | 102.250±19.968 | 81.512±11.800 | 0.604±0.033 |
| 1,500 (n=3) | 119.030±4.076 | 97.321±5.393 | 0.546±0.055 |

(平均値±標準偏差)

2. 代謝（外国人）²⁾

本剤の代謝過程については不明であるが、数種類の代謝物が検出されている。これらの代謝物の化学構造は解明されていない。

3. 排泄（外国人）²⁾

本剤は主に腎臓から排泄される。静脈内投与量の約80%が投与後24時間までに、主に代謝物として尿中に排泄された。未変化体としての排泄は投与量の11%であった。本剤もしくは代謝物は、静脈内投与後24時間までに投与量の5%程度が呼気中に排泄された。糞中には投与量の1%未満が排泄された。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾

WHO 分類（2010 年）で NET G1 及び/又は NET G2 に分類される、切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、42 日間を 1 サイクルとして、①本剤 500mg/m² を 5 日間連日点滴静脈内投与後、37 日間休薬を 4 サイクル繰り返す（5 日間連日投与法）又は②本剤 1,000mg/m² を 1 週間間隔で点滴静脈内投与し、3 サイクル目に 1,250mg/m²、4 サイクル目に 1,500mg/m² に増量する（1 週間間隔投与法）² とおりの用法・用量による検討を行った。主要評価項目である 5 日間連日投与法における奏効率は 6.7%（1/15 例、95%信頼区間：0.2～31.9%）であり、95%信頼区間の下限値は閾値奏効率（5%）を下回った。なお、奏効が認められた 1 例は膵神経内分泌腫瘍患者であり、消化管神経内分泌腫瘍患者では奏効が認められなかった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{3~5)}

in vitro 試験において、ストレプトゾシンはラットインスリノーマ由来細胞に対して殺細胞作用を示した。

2. 作用機序^{6,7)}

ストレプトゾシンはニトロソウレア系薬剤であり、DNA をアルキル化し鎖間架橋を形成し、DNA 合成を阻害することにより殺細胞作用を示すと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

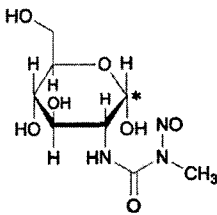
一般名：ストレプトゾシン (Streptozocin)

化学名：2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose

分子式：C₈H₁₅N₃O₇

分子量：265.21

構造式：



及びC*位エピマー

性状：微黄白色～微黄色の結晶性の粉末である。
水に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくい。

融点：約 115°C (分解)

【取扱い上の注意】

1. 調製時には長袖の作業衣、防護マスク・メガネ、手袋を着用することが望ましい。
2. 調製した薬液が粘膜に付着した場合、直ちに流水で洗い流す。皮膚、被服等に付着した場合、直ちに石鹼及び流水で洗い流す。

【包装】

ザノサ一点滴静注用 1g (バイアル)

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第 I / II 相試験
- 2) Adolphe AB, et al. Cancer Chemother Rep. 1975; 59(3): 547-56
- 3) Bhuyan BK. Cancer Res. 1970; 30(7): 2017-23
- 4) Bhuyan BK, et al. Cancer Chemother Rep. 1972; 56(6): 709-20
- 5) Fraedrich K, et al. Clin Cancer Res. 2012; 18: 4621-32
- 6) Brenna O, et al. Dig Dis Sci. 2003; 48(5): 906-10
- 7) Bolzan AD and Bianchi MS. Mutat Res. 2002; 512(2-3): 121-34

【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

®: 登録商標

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9月26日薬事分科会)

厚生労働省医薬食品局審査管理課

希少疾病用医薬品指定品目

| | 医薬品の名称 | 予定される効能又は効果 | 申請者の名称 | 指定日 |
|---|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------|
| 1 | asfotase alfa | 低ホスファターゼ症 | アレクシオンファーマ合同会社 | H26.8.21 |
| 2 | リツキシマブ（遺伝子組換え） | 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 | 全薬工業株式会社 | H26.8.21 |
| 3 | ISIS 420915 | トランスサイレチン家族性アミロイドポリニューロパチー | グラクソ・スミスクライン株式会社 | H26.8.21 |
| 4 | BG00012 | 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制 | バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社 | H26.8.21 |
| 5 | セレキシバグ | 肺動脈性肺高血圧症 | 日本新薬株式会社 | H26.9.17 |
| 6 | ビガバトリン | 點頭てんかん | サノフィ株式会社 | H26.9.17 |
| 7 | パノビノスタット 乳酸塩 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫 | ノバルティス ファーマ株式会社 | H26.9.17 |
| 8 | MK-3475 | 悪性黒色腫 | MSD株式会社 | H26.9.17 |
| 9 | ペグインターフェロン アルファ-2b （遺伝子組換え） | 悪性黒色腫における術後補助療法 | MSD株式会社 | H26.9.17 |

(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。

希少疾病用医薬品の概要

| | |
|-----------------------|--|
| 名称 | asfotase alfa (INN) |
| 成分及び分量または本質 | 1 mL 中に 40 mg 又は 100mg の asfotase alfa を含有する、無色～微黄色のわずかに混濁した無菌の皮下注射剤。 |
| 製造方法 | チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞株 DG44 に組織非特異型アルカリホスファターゼを産生するヒト型遺伝子を組み込み、発現したタンパク質を精製する。 |
| 予定される効能・効果 | 低ホスファターゼ症 |
| 申請者名 | アレクシオン ファーマ合同会社 |
| 対象疾患について | 低ホスファターゼ症 (HPP) は、組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) をエンコードする遺伝子の不活化変異を原因とする稀な先天性の骨代謝疾患である。TNSALP 酵素活性が消失または低下すると、細胞外無機ピロリン酸 (PPi) が蓄積し、骨マトリックスの石灰化が阻害される。その結果、乳幼児及び小児はくる病を、また、年齢に関わらず骨軟化症を引き起こす。乳幼児患者は、肋骨骨折や胸郭のくる病性変形を引き起こす肺合併症に起因する死亡例が多く、生後 1 年以内の死亡率は 50%と報告されている ¹⁾ 。なお、肺合併症は年齢に関わらず認められる。 |
| 対象疾患に対する本剤の効能・効果等について | 別紙 1 に記載のとおり。 |

参考文献：

- 1) Caswell, A. M., M. P. Whyte, et al. (1991). "Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects." Crit Rev Clin Lab Sci 28(3): 175-232.

別紙 1

全世界で、これまでに承認された HPP の治療薬はなく、現在の治療法は基本的に対症療法である^{2),3)}。乳児期には、胸郭形成が不十分であることが多く、自発呼吸ができないことが多いため、対症療法として気管挿管による人工呼吸療法が実施されている。また骨の石灰化が障害されることによって起こる高カルシウム血症に対しては、食事中カルシウムの制限又はカルシウム排泄促進のため利尿薬の投与が実施されている。また、ALP の生体内基質であるピリドキサル-5'-リン酸(PLP)が加水分解されないため、CNS のビタミン B6 が不足することによってけいれん発作等が見られ、このけいれん発作に対しては PL 等のビタミン B6 製剤の投与が実施される。また、膜性骨の石灰化による頭蓋骨縫合早期癒合症が見られるため、この場合は外科的手術を必要とする。小児期以降では骨格異常による関節痛や骨痛、さらには骨折が見られ、骨折は治癒する可能性があるが、長期にわたりギプス又は整形外科的補助具を用いた固定が必要となる。

これまでに試みられた HPP 治療としては、ビスホスホネート製剤⁶⁾や遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン製剤⁷⁾の投与や、ページェット病患者由来の ALP を豊富に含む血清を用いた酵素補充療法^{8),9)}あるいは骨髄移植^{10),11)}が行われたが、有効性は低かった。

Asfotase alfa を患者に投与すると PPi が分解され、その結果として生成した Pi がカルシウムと結合することで、ハイドロキシアパタイト結晶の生成と骨石灰化が促進され、正常な骨格形成が進むと考えられている。

HPP 患者に対する asfotase alfa (以下、本剤)の安全性、忍容性及び有効性は、海外で実施した第 I 相試験 (ENB-001-08 試験) 及び第 II 相試験 (ENB-002-08 試験及び ENB-006-09 試験) の成績より示されている。成人の HPP 患者 (6 例) を対象とした第 I 相試験 (ENB-001-08 試験) において、本剤投与 (1 回静脈内投与した後、1 週間に 1 回ずつ 3 回皮下投与) は良好な忍容性を示し、TNSALP 基質である PPi と PLP の血中濃度は速やかかつ持続的な低下を示した。乳幼児患者 (11 例) (ENB-002-08 試験) 及び小児患者 (13 例) (ENB-006-09 試験) を対象に X 線画像評価で治療効果を検討した 2 つの試験において、患者の骨格に石灰化の改善とくる病の改善が認められた。X 線画像評価で認められたこれらの骨形成改善に加え、呼吸機能、歩行能力、発育、粗大運動機能及び強度等、他の評価項目においても臨床的に有用な改善が認められた。

安全性に関しては、本剤投与例による低カルシウム血症、異所性石灰化及び免疫性反応は報告されなかったが、本剤の皮下投与に伴う AE として局所 ISR が観察された。ISR の重症度は、概ね軽度～中等度で非重篤であり、自然回復した。ISR と関連する全身症状は認められず、本剤投与中止に至る患者はいなかった。

2012 年 4 月 5 日の時点で、計 31 例 (60%) に抗 asfotase alfa 抗体陽性であることが確認された。この 31 例の抗体価は概ね低く (範囲 1:1~1:8192)、投与継続後に、抗 asfotase alfa 抗体検査で陰性を示す症例もみられた。第 II 相試験 (ENB-002-08 及び ENB-006-09)

において、抗体の発現と AE の発現の関連性について検討したが、関連性は認められなかった。また、抗体陽性が確認された患者に、本剤の皮下投与による過敏症やアナフィラキシーの症状は認められなかった。

現在進行中の 5 歳未満の患者を対象とした 2 年間の国際共同オープン試験 (ENB-010-10 試験) に、日本人患者 (5 施設 5 症例) が参加している。

現在のところ、アメリカと欧州での申請データパッケージに加えて ENB-010-10 試験に組み入れられた日本人データの間接集計データで、2014 年第 3 四半期に承認申請を行う予定である。

参考文献：

- 2) Rockman-Greenberg, C. (2013) "Hypophosphatasia" *Pediatric Endocrinology Reviews* 10(2):380-388
- 3) Russell, R. G. (1965). "Excretion of Inorganic Pyrophosphate in Hypophosphatasia." *Lancet* 2(7410): 461-464.
- 6) Deeb, A. A., S. N. Bruce, et al. (2000). "Infantile hypophosphatasia: disappointing results of treatment." *Acta Paediatr* 89(6): 730-733.
- 7) Whyte, M. P., S. Mumm, et al. (2007). "Adult hypophosphatasia treated with teriparatide." *J Clin Endocrinol Metab* 92(4): 1203-1208.
- 8) Whyte, M. P., R. Valdes, Jr., et al. (1982). "Infantile hypophosphatasia: enzyme replacement therapy by intravenous infusion of alkaline phosphatase-rich plasma from patients with Paget bone disease." *J Pediatr* 101(3): 379-386.
- 9) Whyte, M. P., W. H. McAlister, et al. (1984). "Enzyme replacement therapy for infantile hypophosphatasia attempted by intravenous infusions of alkaline phosphatase-rich Paget plasma: results in three additional patients." *J Pediatr* 105(6): 926-933.
- 10) Whyte, M. P., J. Kurtzberg, et al. (2003). "Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia." *J Bone Miner Res* 18(4): 624-636.
- 11) Cahill, R. A., D. Wenkert, et al. (2007). "Infantile hypophosphatasia: transplantation therapy trial using bone fragments and cultured osteoblasts." *J Clin Endocrinol Metab* 92(8): 2923-2930.

希少疾病用医薬品等概要

| | |
|-----------------------|--|
| 名称 | リツキシマブ（遺伝子組換え） |
| 予定される効能 又は効果 | 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 |
| 申請者名 | 全薬工業株式会社 |
| 対象疾患について | <p>血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP）は、血小板を主体とする血栓形成が全身臓器に引き起こされることにより発症する全身性疾患である。主な臨床的症候は、細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少、細血管内血小板血栓、および発熱、動揺性精神神経障害の五徴候である。</p> <p>TTPにおける血栓形成は、止血因子である von Willebrand factor（VWF）を特異的に切断し、その機能を調節する酵素である ADAMTS-13 の活性低下により、血管内で超高分子量 VWF 多重体が蓄積され、血小板と結合して血小板の凝集塊を形成することによる。</p> <p>ADAMTS-13 の活性低下は、ADAMTS-13 の遺伝子異常による先天的な欠如によるもの（先天性 TTP）、あるいは ADAMTS-13 に対する自己抗体（インヒビター）産生によるもの（後天性 TTP）があり、後天性のものが TTP 全体の 95% 以上を占める。厚生労働省平成 23 年患者調査等によれば、国内の TTP 患者数は 500 人未満と報告されている。発症年齢は乳幼児から老人まで幅広い。</p> <p>TTP の治療は、先天性 TTP に対しては ADAMTS-13 の補充目的にて新鮮凍結血漿予防的定期輸注が基本となっている。後天性 TTP に対しては、超高分子量 VWF 多重体の除去やインヒビター除去、及び ADAMTS-13 の補充の目的にて血漿交換療法が、また免疫抑制の目的にてステロイド療法が選択されるが、これらに対して抵抗性を示す難治例や再発例も多い。</p> |
| 対象疾患に対する本剤の効能・効果等について | <p>リツキシマブは B 細胞表面に発現する CD20 を標的としたモノクローナル抗体であり、B 細胞を特異的に傷害する。B 細胞は自己抗体産生や自己抗原提示を介して自己免疫疾患の発症と維持に関与しており、本剤による B 細胞標的療法は、自己抗体が関与する各種疾患に有用である。TTP においては、本剤による B 細胞傷害によりインヒビター産生が抑制され、疾患の制御が可能と考えられる。</p> <p>海外における研究者主導の臨床研究では、血漿交換を繰り返すも血小板数上昇を認めない症例や、持続的インヒビター陽性例などの難治症例に対するリツキシマブ投与により、ADAMTS-13 活性の上昇と血小板数の回復が報告されている。</p> <p>国内においても、頻回の血漿交換に対して抵抗性を示す難治例に対してリツキシマブが有効であったとの報告や、脳梗塞や意識障害を伴った重症例に対し、リツキシマブ投与で救命し得たとの報告がある。</p> <p>英国のガイドラインでは、神経障害や心障害を伴う急性 TTP に対する治療として血漿交換とリツキシマブの併用が推奨されている。また、難治例や再発例に対しては、血漿交換の頻回施行にリツキシマブを併用する治療が推奨されている。</p> <p>現在、平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金による助成のもと、再発又は難治性の TTP を対象とした多施設共同・オープンラベル・臨床第 II 相試験が、医師主導治験として進行中である。</p> |

希少疾病用医薬品等概要

| | |
|----------------------|---|
| 名 称 | ISIS 420915 |
| 予定される効能・効果 | トランスサイレチン家族性アミロイドポリニューロパチー |
| 申 請 者 名 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 対象疾患について | <p>トランスサイレチン家族性アミロイドポリニューロパチー (Transthyretin-mediated familial amyloid polyneuropathy: TTR-FAP) は、様々な臓器の細胞外にアミロイド線維が沈着することで発症するアミロイドーシスの一種であり、トランスサイレチン (Transthyretin: TTR) を原因物質としたアミロイド線維が細胞外に沈着することにより生じる全身性の疾患である。</p> <p>TTR-FAP は、TTR 遺伝子の変異により TTR 蛋白が不安定化することで蛋白質ミスフォールディングが生じ、不溶性の単量体蛋白が末梢神経系、消化管及び心臓を始めとする様々な組織に沈着することで発症する。この変異型 TTR 蛋白によるアミロイドの沈着は、野生型 TTR 蛋白によるアミロイドの沈着も促進させる。</p> <p>本邦における FAP の有病率は、100 万人中 0.87 人から 1.07 人程度と推定されており、この報告と平成 25 年 5 月 1 日時点における総務省の人口統計概算値を基に FAP の患者数を概算すると、理論上、本邦における FAP の患者数は 111 人から 136 人と推定される。一方、難病情報センターによると、1991 年に実施されたアミロイドーシスに関する全国疫学調査では、FAP での難病医療費助成金の年間推定受給者数は約 130 人とされている。</p> |
| 対象疾患に対する本剤の効能・効果について | <p>ISIS 420915 は、TTR の mRNA を標的とする第二世代のアンチセンス薬である。ISIS 420915 は、TTR 遺伝子の 3'非翻訳領域 (3' UTR) 内のある領域の mRNA に、ワトソン・クリック型塩基対により相補的に結合する。これにより、RNase H を介して TTR の mRNA の分解が生じ、TTR 蛋白の産生が阻害される。</p> <p>健康成人を対象とした ISIS 420915 の第 I 相臨床試験 (ISIS 420915-CS1) では、ISIS 420915 の投与により血漿中 TTR レベルの用量依存的な低下が認められ、ISIS 420915 が野生型 TTR 蛋白の産生を抑制することが確認された。</p> <p>肝臓から分泌される変異型及び野生型 TTR 蛋白を減少させることが ISIS 420915 による TTR-FAP 患者の治療戦略となる。血漿中のほぼ全ての TTR は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが主に分布する臓器である肝臓で産生される。ISIS 420915 の投与により、血漿中を循環する肝臓由来 TTR 蛋白</p> |

の量が減少し、TTRのアミロイド線維の形成が抑制され、疾患進行を遅らせる又は止めることができると予測される。

ISIS 420915 による治療上の利点は、ISIS 420915 の投与により野生型及び変異型 TTR 両方のアミロイド線維前駆体を減少させることであり、TTR-FAP 患者への臨床効果が期待される。また、本剤の作用機序を考慮すると、肝移植で十分な効果が期待できない又は肝移植の適応とならない患者に対する治療薬となる可能性がある。このため、本剤は肝移植と比べ、より多くの患者層に対する治療薬となる可能性がある。

希少疾病用医薬品等概要

| | |
|-------------------------------|---|
| 名称 | BG00012 |
| 予定される 効能・効果 | 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制 |
| 申請者名 | バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社 |
| 対象疾患について | <p>多発性硬化症(MS)は炎症、脱髄、並びにオリゴデンドロサイト及びニューロンの消失を特徴とする中枢神経系(CNS)の自己免疫性神経変性障害である。最も有病率が高いMSの病型は再発寛解型(RR)であり、欧米でも日本でも患者の約70%~90%がRRMSを呈する。最終的に、RRMSの約70%は、経過中に再発が明らかでなく進行性の経過を呈する病型である二次性進行型(SP)に移行する。RRMSからSPMSへの連続的な移行が進むにつれ、再発とは無関係に障害が進行する傾向にある。MSの発症原因となる病理変化は、活性化Tリンパ球が血液脳関門(BBB)を通過し、血管内皮細胞の活性化、リンパ球及び単球の動員、炎症性サイトカイン放出に至る一連の事象を開始したときに起こると考えられている。MS病巣の発生は、炎症、浮腫及び脱髄を伴い、可逆的な疾患症状である再発に加え、非可逆的で障害の原因となるオリゴデンドロサイトの細胞死及び軸索離断としばしば相関する。もしくは、オリゴデンドロサイト及び軸索の消失は神経変性プロセスに起因する場合もある。進行する炎症及び神経変性刺激の少なくとも一部は、有害な酸化ストレスによって媒介される。</p> <p>本疾患の日本における推定有病率は欧米の10%程度である。平成24年度におけるMSの特定疾患医療受給者証交付件数は17,073件であった。</p> <p>MSの治療薬としてインターフェロンβ(IFNβ)及びフィンゴリモドが承認されている。これまでに最も多く使用されているMSの再発防止・進行抑制の第一選択薬はIFNβである。IFNβでは、臨床的ベネフィットが得られるものの、使用が制限される場合があり、また、治療効果も必ずしも十分とはいえない。フィンゴリモドは、現時点ではヨーロッパと同様に、第二選択薬とした位置づけが望ましいとされている。</p> |
| 対象疾患に対する 本剤の効能・ 効果等について | <p>MSの病因は不明であり、個々の患者における特定の治療法の効果を予測することは困難である。作用機序が異なり、MSに対する効果が異なる複数の治療法があれば、患者が治療からベネフィットを受ける確率が増加する。このため、有効性が高く、第一選択薬と同等の好ましい安全性プロファイルを有する新規の作用機序を有するMS経口薬の開発が期待される。BG00012は既存薬とは作用機序が異なると考えられる経口薬であり、再発が認められる再発寛解型(RRMS)及び二次性進行型MS(SPMS)の疾患修飾療法(DMT)となる可能性があると考えられる。欧州で実施された臨床試験では、第II相試験で磁気共鳴画像法(MRI)測定による新規活動性脳病巣数を減少させ、その後5大陸35カ国で実施された2つの第III相試験でもプラセボと比較して年間再発率の低下、障害進行の遅延、MRI測定による新規活動性脳病巣数の減少が認められている。本剤は、米国では2013年3月に再発性MSに対する治療薬として承認され、欧州では2014年2月3日に承認された。日本人を含む第III相臨床試験(109MS305試験)が進行中である。詳細は申請書添付資料(案)に記載した。</p> |

希少疾病用医薬品申請概要

| | |
|-------------------------------|--|
| 名称 | セレキシパグ (JAN)/Selexipag(JAN/INN)/NS-304 |
| 予定される 効能・効果 | 肺動脈性肺高血圧症 |
| 申請者名 | 日本新薬株式会社 |
| 対象疾患 について | <p>肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は肺動脈の内腔狭窄により肺血管抵抗 (PVR) と肺動脈圧が著しく上昇し、右心不全に至る予後不良の疾患である。本邦では、1,969 名が PAH として特定疾患医療受給者交付 (平成 23 年度) を受けており、PAH 患者の大半を占める結合組織病に伴う PAH 患者 (推定約 12,000 人) など二次性 PAH 患者を含めても 5 万人未満である。</p> <p>薬物治療が確立されていない時代の特発性 PAH 患者の余命は 2.8 年であり、作用機序の異なる特異的 PAH 治療薬の併用が可能となった 2006 年以降の予後調査では、3 年生存率が 74% まで向上したが、依然として進行性の予後不良の疾患であることに変わりはない。また、結合組織病に伴う PAH 患者では、特発性 PAH 患者に比べさらに予後が不良である。</p> |
| 対象疾患に対す る本剤の効能・ 効果等について | <p>本邦では、特異的 PAH 治療薬として、プロスタサイクリン (PGI₂) 経路、エンドセリン (ET) 経路そして一酸化窒素 (NO) 経路に関与する 3 系統の薬剤が存在している。その中で PGI₂ (一般名: エポプロステノール) は最も有効な治療法であるが、中心静脈からのカテーテルによる持続注入や薬剤の用時調製が必要であり、患者の QOL 低下や薬剤利便性で問題点を有している。また、ET 経路および NO 経路を標的とした薬剤には、エポプロステノールの有効性には及ばないものの、治療ガイドライン上強い推奨度「推奨度 I」に位置づけられる経口剤がそれぞれ 2 剤ずつ存在している。このように「推奨度 I」の経口剤が存在しないのは PGI₂ 経路のみであり、進行性の予後不良疾患である PAH 患者にとって、いまだ治療満足度が満たされていないままである。</p> <p>NS-304 は、既存の PGI₂ 製剤とは全く一線を画し、その構造中にプロスタノイド骨格を持たない経口投与可能な新規 PGI₂ 受容体アゴニストである。NS-304 本体でも PGI₂ 受容体アゴニスト作用を示すが、経口投与後肝臓で代謝され、母化合物より PGI₂ 受容体親和性が約 13 倍高く、長い薬効持続時間 ($t_{1/2}$ = 6.2-8.7 h) を有する活性代謝物 MRE-269 に変換される。現在海外で進行中の PAH 患者を対象としたプラセボ対照第 III 相試験では、PGI₂ 受容体アゴニストとして初めて「臨床的悪化までの時間」を主要評価項目としており、NS-304 による生命予後の改善が検証されれば、PGI₂ 経路では初めて「推奨度 I」に位置づけられる経口剤となり得る。</p> <p>非臨床試験では、PAH の代表的なモデル動物であるモノクロタリン誘発肺高血圧ラットでの有効性をはじめ、血管内皮細胞の存在の有無に関わらず、ラット肺動脈を弛緩させることも確認されており、血管内皮機能が減弱した PAH 患者においても優れた有効性を発揮できる可能性がある。また、阻害定数 K_i 値の比較で 130 倍以上と PGI₂ 受容体選択性を高めたことで、プロスタグランジン受容体サブタイプ活性化作用に基づく消化管に対する副作用などが軽減され、十分な臨床効果が得られる用量まで増量できることが期待される。</p> <p>海外で実施したエンドセリン受容体拮抗剤 (ERA) およびまたはホスホジエステラーゼ-5 阻害剤 (PDE5I) で治療中の PAH 患者に対して NS-304 を上乗せ投与するプラセボ対照第 II 相試験において、投与 17 週後の PVR がプラセボ群と比較して有意に低下することが確認された (-30.3%, $p = 0.0045$)。主な有害事象として NS-304 群 (33 例) で、頭痛 (66.7%)、顎痛 (36.4%)、四肢痛 (30.3%)、悪心 (27.3%) が認められたが、これら有害事象が原因で投与中止に至った症例は 1 例のみであり、ほとんどの患者で NS-304 の投与を継続できた。</p> <p>国内ではオープンラベル第 II 相試験を実施中であり、ERA およびまたは PDE5I を投与されている患者の割合が 85% (28/33 例) と高かったにも関わらず、NS-304 の上乗せ投与 16 週後の PVR は、ベースラインに対し $-122.9 \pm 115.2 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ と有意な低下を示した ($P < 0.0001$)。また、NS-304 単剤で治療された 5 例では、PVR のベースラインからの低下は $-150.1 \pm 114.8 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ であり、併用投与群と比べて高い治療効果が確認された。主な有害事象は、頭痛 (67.6%)、下痢 (48.6%)、顎痛 (43.2%)、四肢痛 (43.2%) であったが、これら有害事象が原因で中止に至った症例はいなかった。</p> <p>以上、NS-304 は、PGI₂ 経路において初めて「推奨度 I」に位置づけられる経口剤として期待される。すなわち、現在本邦で積極的に使用されている ERA や PDE5I と同様、PAH 治療薬の一端を担う経口剤の一つとして位置づけられ、進行性で予後不良の疾患である PAH に対して経口剤による薬物治療のみで病態を改善もしくは進行を抑制し、エポプロステノールによる治療への移行を遅らせ、患者の QOL 低下や感染症のリスクを回避でき、臨床的に意義のある治療選択肢となることが期待される。</p> <p>米国および EU での承認申請は、海外で実施中のプラセボ対照第 III 相試験終了後の 2014 年第 4 半期を予定している。なお、欧州では、2005 年 8 月に PAH および慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して、希少疾病用医薬品の指定を受けている。</p> |

希少疾病用医薬品等概要

| | |
|-----------------------------------|--|
| 名 称 | 一般的名称 (JAN) : ビガバトリン 国際一般名 (INN) : vigabatrin |
| 予定される 効能・効果 | 點頭てんかん (West 症候群) |
| 申請者名 | サノフィ株式会社 |
| 対象疾患に ついて | <p>點頭てんかん (IS) は、小児期の稀な難治性てんかんで、攣縮、精神運動発達遅滞、脳波計 (EEG) 異常所見が特徴である。</p> <p>IS の病態生理については、いくつかの仮説が立てられている。一般的に認められている仮説は、未熟な時期に受けた脳の損傷に起因する非特異的な年齢依存的反応であるというものである。発作の原因となる損傷の多くは広汎性であるが、脳の局所的な損傷も IS の原因となりうる。</p> <p>IS 患者の予後は不良である。大多数の患者では、臨床及び神経電図で示される徴候が攣縮の減少と新たな型の発作の出現を伴って進展する。長期観察した IS 患者では、約 50% が難治性の再発性てんかんであった。さらに、IS 患者の約 20~50% はレノックス・ガストー症候群を発症している。</p> <p>IS 患者は精神神経障害を伴うことが多い。IS 患者の 70~90% に精神遅滞があり、その大部分は重度から最重度の発達遅滞である。また、IS 患者の約 30~50% は、非進行性脳症 (脳性麻痺) 等の他の神経障害を有する。IS の乳幼児の死亡率は高く、5~30% と推定されており、このうち約 33% が 3 歳までに死亡する。</p> <p>IS の治療に最も多く用いられている薬剤は、ACTH やプレドニゾン等のステロイド剤である。これらの薬剤は多くの患者で少なくとも投与初期には有効であるが、再発率が高く、長期にわたって効果が持続するのはごく少数である。また、ACTH 等のホルモン療法は、場合によっては死に至る高度な有害事象をもたらす可能性がある。</p> |
| 対象疾患に 対する本剤の 効能・効果等 について | <p>ビガバトリン (化学名 (±) -4-アミノ-5-ヘキセン酸) は、脳における抑制性神経伝達物質 γ-アミノ酪酸 (GABA) の異化に関わる酵素 GABA トランスアミナーゼ (GABA-T) の不可逆的阻害剤であり、GABA の濃度を上昇させることにより、抗てんかん作用を発揮すると考えられている。</p> <p>ビガバトリンは、點頭てんかん、特に結節性硬化症による IS の患者において有効率が高いことが複数の試験で証明されており、また、てんかん発作の管理が困難な患者の付加治療としても有用である。また、ビガバトリンを早期に使用した場合や患者がビガバトリンに反応した場合には、患者の長期予後を改善する可能性がある。</p> <p>ビガバトリンは英国の治療ガイドラインでは IS の第一選択薬に位置付けられている。米国においても、視野狭窄が問題化した後申請を取り下げたが、再申請でリスクベネフィットの観点から審査され、2009 年には IS と難治性複雑部分てんかんの治療薬として承認されている。</p> |

希少疾病用医薬品等概要

| | |
|-----------------------------|---|
| <p>名 称</p> | <p>開発記号：LBH589 INN収載名称：panobinostat (r-INN List 58, WHO Drug Information Vol. 21, No. 3, 2007) JAN (日本名)：パノビノスタット乳酸塩 化学名： (2<i>E</i>)-<i>N</i>-Hydroxy-3-[4-({[2-(2-methyl-1<i>H</i>-indol-3-yl)ethyl]amino}methyl)phenyl]prop-2-enamide mono[(2<i>RS</i>)-2-hydroxypropanoate]</p> |
| <p>予定される効能・効果</p> | <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫</p> |
| <p>申請者名</p> | <p>ノバルティス ファーマ株式会社</p> |
| <p>対象疾患について</p> | <p>多発性骨髄腫 (MM) の病因・病態 MM は、形質細胞が単クローン性に増殖する造血器腫瘍である。MM の臨床症状は多様であり、骨髄中での骨髄腫細胞増殖に伴う正常造血機能低下や、骨髄腫細胞が産生する単クローナル免疫グロブリン (M 蛋白) 及び骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の細胞間相互作用によって産生される種々のサイトカイン・ケモカインにより、貧血を主とする造血障害、疼痛や高カルシウム血症を引き起こす溶骨性病変、腎障害などの臓器障害、易感染性などを呈する。</p> <p>疫学 厚生労働省統計表データベースの「平成 23 年患者調査報告」では、国内の MM の総患者数は約 14000 人と推定され、年間死亡数は 4066 人と報告されている。</p> <p>既存の治療法 初発の MM 患者に対しては化学療法が行われ、年齢と合併症の有無により自家造血幹細胞移植が追加される。しかしながら、いずれの治療を受けたとしても、ほとんどの患者が再発又は病勢進行し、その場合はサルベージ治療が実施されるが、治療を繰り返すごとに奏効持続時間が短くなり、難治性の病態に移行する。</p> <p>再発又は難治性の MM 患者のサルベージ療法は、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドなどを用いたレジメンが主体であるが、いずれの治療も、部分奏効 (PR) 以上の奏効率 (ORR) は 29.4%~61.0%、完全奏効 (CR) 率は 6.0%~16%、無増悪生存期間 (PFS) は 6.22~11.3 ヶ月であり、十分な治療効果が得られていない。さらに、これらの薬剤による治療後に再発又は抵抗性となった患者の全生存期間 (OS) の中央値は 9 ヶ月と短く、十分な治療効果を期待することはできない。</p> <p>以上より、MM は既存治療法では治療困難な、再発を繰り返す難治性の疾患であり、さらなる治療効果の向上や既存治療への耐性を克服する新しい作用機序を有する治療薬の開発が切望されている。</p> |
| <p>対象疾患に対する本剤の効能・効果について</p> | <p>新規治療法：パノビノスタット乳酸塩 (パノビノスタット) パノビノスタットは、ケイ皮ヒドロキサム酸の化合物クラスに分類される新規構造を有するクラス I, II, IV のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) を阻害する脱アセチル化酵素 (DAC) 阻害剤である。DAC 阻害剤は、ヒストン及び非ヒストン蛋白の脱アセチル化を阻害し、がん抑制遺伝子の転写を促進したり、腫瘍細胞のアポトーシ</p> |

ス及び細胞周期の停止の誘導や、血管新生及び転移を阻害することによって、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。MMを含む複数の腫瘍細胞で、HDAC活性の異常な上昇が認められており、HDACを標的とした阻害剤が抗がん剤として開発されている。

また、DAC阻害剤はプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブとの併用により、細胞増殖阻害及び腫瘍細胞のアポトーシスで強い相乗効果が認められている。この相乗効果は、ユビキチン化蛋白分解経路であるプロテアソーム経路及びアグリソーム経路がそれぞれボルテゾミブとパノピノスタットに阻害されることにより、ユビキチン化蛋白が顕著に蓄積され、その結果、細胞内ストレス及びアポトーシスが増強することによるものと考えられている。このことから、DAC阻害剤とプロテアソーム阻害剤の併用療法は、既存薬剤による併用療法と比べ、MM患者に対し有望な治療法となることが示唆された。さらに非臨床薬理試験では、パノピノスタットとボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの3剤併用により高い抗腫瘍効果が示されたことから、MM患者に対するパノピノスタット、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの3剤併用療法の開発に着手した。

臨床試験成績

日本が参加した国際共同第III相試験（D2308試験）の結果、パノピノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの3剤併用療法は、再発又は再発かつ難治性のMM患者に対して、パノピノスタットを併用しない場合と比べて、PFSを有意に延長（中央値で3.9ヵ月延長、ハザード比=0.63）させ、OS延長傾向もみられ、更に、near CR以上の深い奏効率（27.6%）が2倍以上高かった。深い奏効がOS及びPFSの延長に重要であるという報告からも、パノピノスタット、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの3剤併用療法は、有用な治療選択肢になることが期待される。また、外国第II相試験（DUS71試験）の結果、再発かつボルテゾミブ抵抗性のMM患者に対する、パノピノスタット、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの3剤併用療法時のORR（34.5%）及びOS（中央値17.5ヵ月）は、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドなどの薬剤による治療で再発又は抵抗性となったMM患者を対象とした経過調査のORR（24%）及びOS（中央値9ヵ月）と比べても良好な成績であり、パノピノスタットの新規作用機序により、ボルテゾミブ抵抗性の克服が期待される。

安全性では、パノピノスタット、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの3剤併用療法は、パノピノスタットを併用しない場合と比べて、Grade 3以上の有害事象発現率、重篤な有害事象発現率、治験治療の中止に至った有害事象の発現率が高く、血液関連、胃腸障害関連の有害事象の発現率が高かった。しかしながら、いずれの事象も治験治療を中止した被験者の割合は5%未満と低く、多くの事象は治験治療の減量又は休薬、適切な処置により管理可能であった。

以上より、パノピノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの3剤併用療法は、再発又は難治性のMM患者に対する治療法として明らかな臨床上のベネフィットが認められ、適切なリスク管理をしながら治療を継続することで、この臨床上のベネフィットが、これら3剤併用療法に伴うリスクを確実に上回るものとする。

希少疾病用医薬品等概要

| | |
|-----------------------------------|--|
| 名 称 | 未定 (治験成分記号: MK-3475) |
| 予定される 効能・効果 | 悪性黒色腫 |
| 申請者名 | MSD 株式会社 |
| 対象疾患に ついて | <p>【対象疾患の概略】 悪性黒色腫はすべての皮膚癌の 5%未満であるが、皮膚癌による死亡の約 75%を占め、極めて予後不良な疾患である。悪性黒色腫の Stage I の 5 年生存率は約 93%、Stage II では約 70%であるが、所属リンパ節転移がみられる Stage III で約 42%であり、遠隔転移を有する Stage IV では約 11%と予後が悪くなる。</p> <p>【対象患者数】 悪性黒色腫の総患者数は、厚生労働省による 2008 年の患者調査では約 4,000 人であり、2011 年では約 5,000 人に達している。日本人悪性黒色腫の新規患者数は、1053 人 (2006 年と 2007 年の合計) であり、これらの患者の病期分類 (TNM 分類) に基づく割合は、Tis (上皮内癌) 19.5%、I 期 24.6%、II 期 26.7%、III 期 20.5%及びIV期 8.8%と報告されている。</p> |
| 対象疾患に 対する本剤 の効能・効果 等について | <p>【医療上の必要性】 根治切除不能な場合又は遠隔転移を有する悪性黒色腫に対して、主に化学療法が行われる。国内では標準治療としてダカルバジン (DTIC) が用いられているが、これまでに実施された臨床試験におけるその奏効率は 6.0~12.1%で、全生存期間の中央値は 5.6~10.0 ヶ月であり、予後を大きく改善するには至っていない。</p> <p>国内では DTIC が依然として進行・再発例に対する 1 次治療として位置付けられているが、欧米等では抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブと DTIC の併用療法が DTIC 単独療法と比して全生存期間を有意に延長することが示され、進行性悪性黒色腫の標準療法として用いられている。また、BRAF 変異 (V600 変異) を有する進行性悪性黒色腫に対しては、BRAF 阻害剤 (vemurafenib, dabrafenib)、MEK 阻害剤 (trametinib) が DTIC 等の化学療法と比べて全生存期間を延長することが示され、治療の選択肢とされている。しかしながら、現時点ではこれらの薬剤は国内で開発中であり、承認されておらず、悪性黒色腫の予後を有意に改善する薬剤は存在しないため、本剤の医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>【主な臨床試験成績】</p> <p><u>海外臨床試験成績</u> MK-3475 の海外第 I 相試験 (001 試験) において、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者に対する RECIST 1.1 に基づく奏効率は 39.9%、1 年間生存率は 75.9%であった。海外で標準療法であるイピリムマブと DTIC の併用療法が 1 次治療として投与された際の 1 年生存率は 47.3%であったことを考慮すると、本剤は悪性黒色腫患者の予後を大きく改善すると考えられる。また、本剤の Grade 3/4 の有害事象の発現率は 38.9%、Grade 3/4 の免疫関連有害事象の発現率 3.6%であり、イピリムマブと DTIC 併用療法 (Grade 3/4 の有害事象 53.6%、Grade 3/4 の免疫関連有害事象 41.7%) と比べて優れた安全性プロファイルを有していた。</p> <p><u>国内臨床試験成績</u> 本邦では進行性固形がん患者を対象とした国内第 I 相試験 (011 試験) にて 3 例の悪性黒色腫患者に MK-3475 が投与され、1 例で奏効が得られており、日本人においても有効な薬剤となることが期待できる。</p> <p>【開発状況】</p> <p>米国では、悪性黒色腫に対して 2013 年 4 月に FDA から Breakthrough Therapy の指定を受けた。2014 年 4 月に段階的承認申請 (rolling submission) が受理され、現在、迅速審査制度による優先審査が進行中である。また、術後補助療法として、米国及び欧州にて試験を計画中である。</p> <p>現在、本邦において 2014 年 7 月より悪性黒色腫患者を対象とした国内第 I b 相試験 (041 試験) を開始できるよう準備中であり、2014 年 4Q までに症例を組み入れ、2015 年 3Q の承認申請を目指している。</p> |

希少疾病用医薬品等概要

| | |
|-----------------------|---|
| 名称 | ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) |
| 予定される効能・効果 | 悪性黒色腫における術後補助療法 |
| 申請者名 | MSD 株式会社 |
| 対象疾患について | <p>【対象疾患の概略】悪性黒色腫はすべての皮膚癌の5%未満であるが、皮膚癌による死亡の約75%を占め、極めて予後不良な疾患である。悪性黒色腫のStage Iの5年生存率は約93%、Stage IIでは約70%であるが、所属リンパ節転移がみられるStage IIIで約42%であり、遠隔転移を有するStage IVでは約11%と予後が悪くなる。Stage IからIIIまでの悪性黒色腫治療の第一選択薬は、国内外ともに原発巣の外科的完全切除である。所属リンパ節転移、衛星病巣あるいはin transit転移が認められる場合 (Stage III) には原発巣に加えてこれらの転移病巣も外科的に切除される。しかしながら、悪性黒色腫は極めて高い転移能を有していることから、外科的切除のみならず、再発・転移の予防を目的とした術後補助療法の実施が重要とされている。</p> <p>【対象患者数】悪性黒色腫の総患者数は、厚生労働省による2008年の患者調査では約4,000人であり、2011年では約5,000人に達している。日本人悪性黒色腫の新規患者数は、1053人 (2006年と2007年の合計) であり、これらの患者の病期分類 (TNM分類) に基づく割合は、Tis (上皮内癌) 19.5%、I期24.6%、II期26.7%、III期20.5%及びIV期8.8%と報告されている。PEG-IFN α-2bの術後補助療法における国内外臨床試験の対象患者はII期及びIII期であるため、上記報告をふまえ、悪性黒色腫の新規患者数を年間あたり500人と推定し、II期及びIII期の患者全てに対して腫瘍の切除術が行われると仮定した場合、術後補助療法の対象者数は最大で年間250人程度が見込まれる。</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】国内では、悪性黒色腫の術後補助療法としてインターフェロンベータを中心としたフェロン療法及び化学療法を併用した DAV Feron 療法が用いられている。しかしながら、これらの治療法は、いずれも有効性を検証するための無作為化比較試験が実施されていない。一方、欧米では、無作為化比較試験により有効性が検証されたインターフェロン アルファ-2b 又はペグインターフェロン アルファ-2b が悪性黒色腫の術後補助療法の標準的治療として位置付けられている。国内外で治療法が異なること、また、海外で使用されている治療選択肢の国内への導入が遅れていることから、2010年5月21日、日本皮膚悪性腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会及び個人からの要望書が提出された。</p> <p>【主な臨床試験成績】</p> <p><u>海外臨床試験成績 (第III相多施設共同無作為化比較試験 EORTC18991 試験 1,256 例)</u> PEG-IFN α-2b は、無再発生存期間 (RFS) を統計的に有意に低下させ (ハザード比=0.82、95%信頼区間 0.71-0.96、P=0.011、未調整のログランク検定)、観察群と比較し RFS の優越性が検証された。また、PEG-IFN α-2b は観察群と比較し、RFS の中央値を 9.2 ヶ月延長させた。無遠隔転移生存期間 (DMFS) の優越性は示されなかった (ハザード比=0.88、95%信頼区間 0.75-1.03、P=0.107、未調整ログランク検定) もの、PEG-IFN α-2b の DMFS 中央値は観察群と比較し、9.4 ヶ月延長した。</p> <p><u>国内臨床試験成績 (第I相試験、P370 試験: 悪性黒色腫患者 9 例)</u> 主目的である本剤の忍容性及び安全性が確認された。主な有害事象は、発熱、頭痛、筋肉痛などのインフルエンザ様疾患及び肝機能異常であり、いずれも海外臨床試験で高頻度に見られた事象であった。探索的な有効性評価では、9 例中 1 例に所属リンパ節への再発がみられたが、当該患者は現在も投与を継続中である。</p> <p>【国内における開発状況】 日本人悪性黒色腫患者を対象に第I相試験 (P370 試験) を実施し、現在承認申請準備中である。</p> |

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | リツキサン注 10mg/mL |
| 2 | 一般名 | リツキシマブ (遺伝子組換え) |
| 3 | 申請者名 | 全薬工業株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1 瓶 (10mL 又は 50mL) 中にリツキシマブ (遺伝子組換え) を 100mg または 500mg 含有する注射剤 |
| 5 | 用法・用量 | <p>1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合></p> <p>></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p><免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合></p> <p>通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p><ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。</p> <p><u><難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に用いる場合></u></p> <p><u>通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までとする。</u></p> <p><インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250mg/m² を 1 回、点滴静注する。</p> <p>2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p> |
| 6 | 効能・効果 | <p>1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患</p> |

| | | |
|---|----|---|
| | | <p>3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</p> <p>4. <u>難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）</u></p> <p>5. インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与 （下線部は今回追加）</p> |
| 7 | 備考 | <p>本剤は、抗 CD20 モノクローナル抗体である。</p> <p>「添付文書(案)」を別紙として添付。</p> |

**2014年●月改訂(第16版)

*2013年6月改訂

生物由来製品
**処方箋医薬品^(注)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

* 抗CD20モノクローナル抗体

リツキサブ[®] 注10mg/mLRituxan[®] Injection
リツキシマブ(遺伝子組換え) 製剤

日本標準商品分類番号

874291

承認番号:21300AMY00273000

薬価収載:2001年 8月

販売開始:2001年 9月

効能追加:2014年 ●月

国際誕生:1997年12月

貯法:凍結を避け冷所(2~8℃)に保存

使用期限:瓶ラベル及び外箱に表示の

使用期限内に使用すること

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族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. 本剤の投与開始後30分~2時間よりあらわれる infusion reactionのうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
 - (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/ μ L以上)など腫瘍量の多い患者
 - (2) 脾腫を伴う患者
 - (3) 心機能、肺機能障害を有する患者
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高Al-P血症等の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12~24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
4. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
5. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。
6. ゼヴァリンイットリウム(⁹⁰Y)静注用セット及びゼヴァリンインジウム(¹¹¹In)静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリンイットリウム(⁹⁰Y)静注用セット及びゼヴァリンインジウム(¹¹¹In)静注用セットの添付文書についても熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

*【組成・性状】

| 成分・含量(1瓶中) | 販売名 | | |
|----------------------------------|----------------------|---------|--------|
| | リツキサブ注10mg/mL | 10 mL | 50 mL |
| 有効成分 リツキシマブ(遺伝子組換え) [†] | 100 mg | 500 mg | |
| 添加物 | ポリソルベート 80 | 7 mg | 35 mg |
| | 塩化ナトリウム | 90 mg | 450 mg |
| | クエン酸ナトリウム水和物 | 71.4 mg | 357 mg |
| | 無水クエン酸 | 1.4 mg | 7 mg |
| | pH調整剤 | 適量 | 適量 |
| 性状 | 無色~淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液 | | |
| pH | 6.5 ± 0.3 | | |
| 浸透圧比 | 約1(生理食塩液に対して) | | |

[†]本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(D-ガラクトース)を使用している。

**【効能・効果】

1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- * 2. 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- * 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- ** 4. 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)
5. インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与

※CD: cluster of differentiation

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- * 1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
- * 2. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
- ** 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
- ** 4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン¹⁾等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

**【用法・用量】

- ** 1. <CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。<免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

＜ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合＞
 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。
 ＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合＞
 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

＜インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与に用いる場合＞
 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- * 1. 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- * 2. 初回投与時は、最初の30分は50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しながら、その後注入速度を30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
- ** 3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（【臨床成績】の項参照）。
- ** 4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
- ** 5. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【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) 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。HBs 抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。]
- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。]
- (3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。]
- (4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者 [好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。]
- (5) 降圧剤による治療中の患者 [本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。]
- (6) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (7) アレルギー素因のある患者

** 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、**通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。**
- * (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等による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（「重大な副作用」の項参照）。
- * (4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、劇症肝炎又は肝炎が増悪することがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリング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は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。
- * (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
- (7) 現在迄に、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。
- ** (8) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」等²⁾）を熟読すること。

** 3. 相互作用

** 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 生ワクチン又は弱毒生ワクチン | 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。 | 本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。 |

| | | |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 不活化ワクチン | ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。 | Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 |
| 免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 | 発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。 | 過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。 |

**** 4. 副作用**

**** (1) 副作用の概要**

*** 1) 国内臨床試験成績 (CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)**

安全性評価症例157例中、副作用は93.6%に認められ、主な副作用は発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、発疹(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(47.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少12.1%)、好中球減少(45.9%、1,000/ μ L未満の好中球減少18.5%)、血小板減少(10.2%、5万/ μ L未満の血小板減少1.9%)、AST (GOT) 上昇(10.8%)等であった(血液障害については【臨床成績】の項参照)。

*** 2) 国外臨床試験成績 (CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)**

安全性評価症例356例中、主な有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)は発熱(53%)、悪寒(33%)、感染症(31%)、虚脱/倦怠感(26%)、悪心(23%)、頭痛(19%)、発疹(15%)、寝汗(15%)等であり、臨床検査値異常は白血球減少(14%、2,000/ μ L未満の白血球減少4%)、好中球減少(14%、1,000/ μ L未満の好中球減少6%)、血小板減少(12%、5万/ μ L未満の血小板減少2%)等であった。

**** 3) 国内臨床試験成績 (難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)承認時)**

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)、湿疹(18.5%)、発熱(16.7%)、呼吸困難(14.8%)、尿酸値上昇(14.8%)、皮指欠乏性湿疹(11.1%)、頭痛(11.1%)、そう痒(11.1%)、口腔咽頭不快感(11.1%)等であり、臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT (GPT) 上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)、好中球減少(16.7%)、1,000/ μ L未満の好中球減少11.1%)、白血球減少(16.7%、2,000/ μ L未満の白血球減少0%)であった。

**** (2) 重大な副作用**

- 1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害 (頻度不明^注): 低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等がinfusion reactionの症状としてあらわれることがある(【警告】欄参照)。バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自他覚症状の観察など、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は直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 2) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明^注): 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 3) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 (頻度不明^注): B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルス

マーカー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(「重要な基本的注意」の項参照)。

- 4) 肝機能障害、黄疸 (0.1~5%未満): AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 皮膚粘膜症状 (頻度不明^注): 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ** 6) 汎血球減少 (頻度不明^注)、白血球減少 (5~10%未満)、好中球減少 (10%以上)、無顆粒球症 (頻度不明^注)、血小板減少 (5%未満): 重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休業等の適切な処置を行うこと。

- 7) 感染症 (頻度不明^注): 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)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、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 8) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明^注): 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、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 9) 間質性肺炎 (頻度不明^注): 間質性肺炎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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 10) 心障害 (頻度不明^注): 心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) 腎障害 (頻度不明^注): 透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- * 12) 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明^注): 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。

- 13) 血圧下降 (頻度不明^注): 一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状 (頻度不明^注): 可逆性後白質脳症症候群(症状: 痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**** (3) その他の副作用**

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

(頻度不明は※)

| | 5%以上又は頻度不明 ^(注) | 5%未満 |
|---------|---|------------------------------|
| **呼吸器 | 咽頭炎 (17.1%), 鼻炎 (13.3%), 口腔咽頭不快感, 咳, 呼吸障害 | 喘鳴, 鼻出血 |
| **循環器 | 血圧上昇 (19.0%), 頻脈 (14.7%), 潮紅, 徐脈* | 動悸, 血管拡張, 末梢性虚血 |
| **消化器 | 悪心・嘔吐 (15.2%), 口内乾燥, 腹痛 | 下痢, 便秘, 食欲不振, しぶり腹 |
| **過敏症 | 発熱 (52.1%), 悪寒 (25.6%), そう痒 (19.0%), 発疹 (18.0%), ほてり (17.5%), 血清病* | 蕁麻疹, 関節痛, 筋肉痛, インフルエンザ様症候群 |
| **全身状態 | 疼痛 (33.6%), 頭痛 (19.9%), 倦怠感 (17.5%), 虚脱感 (17.1%), 多汗 (12.8%) | 浮腫, 体重増加, 胸痛, 無力症 |
| *精神神経系 | 不眠症* | 異常感覚, 眩暈, しびれ感 |
| **血液・凝固 | 貧血, 好酸球增多, フィブリン分解産物 [FDP, D-ダイマー] 増加* | |
| 腎臓 | | 電解質異常, BUN 上昇, クレアチニン上昇 |
| **肝臓 | ALT (GPT) 上昇 (12.3%), AST (GOT) 上昇 (10.4%) | Al-P 上昇, 総ビリルビン上昇 |
| **その他 | CRP 上昇 (17.1%), 尿酸値上昇, 結膜炎, 投与部位反応 (疼痛, 腫脹等)*, アルブミン減少*, しゃっくり*, 筋攣縮* | LDH 上昇, 皮脂欠乏性湿疹, 帯状疱疹, 総蛋白減少 |

注)：自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

** 7. 小児等への投与

- (1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与：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。]
- (2) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]
- ** (3) 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)：低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

調製時：

- (1) 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。
- (2) 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。
- (3) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、

細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

投与時：

- (1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。
- (2) 他剤との混注はしないこと。
- (3) タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

9. その他の注意

本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある (【臨床成績】の項参照)。

**【薬物動態】

** (1) 血中動態<CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者の成績>⁽⁴⁾

国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週1回4週及び8週投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

| 投与量 (mg/m ²) | Cmax (µg/mL) | T _{1/2} (hrs) | 平均滞留時間 (hrs) | AUC (µg·hr/mL) |
|--------------------------|--------------|------------------------|--------------|----------------|
| 375 | 194.3 | 387.8 | 517 | 118,237 |
| ×4週 | ±58.3 | ±188.7 | ±248 | ±53,412 |

Mean ± SD (n=8)

| 投与量 (mg/m ²) | Cmax (µg/mL) | T _{1/2} (hrs) | 平均滞留時間 (hrs) | AUC (µg·hr/mL) |
|--------------------------|--------------|------------------------|--------------|----------------|
| 375 | 445.2 | 393.6 | 568 | 502,147 |
| ×8週 | ±103.0 | ±185.2 | ±267 | ±174,273 |

Mean ± SD (n=15)

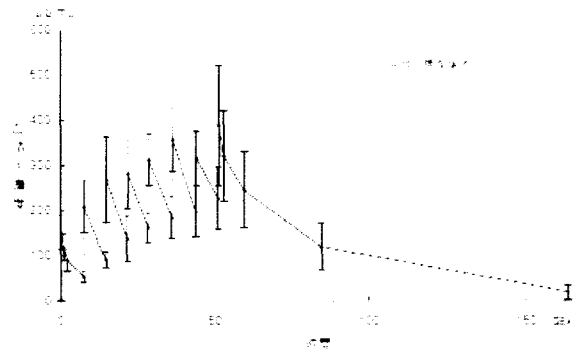


図. 週1回8回反復投与時の血清中濃度 (n=15)

** (2) 腫瘍への移行<外国人における成績 (参考)>⁽⁵⁾

国外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7症例中6症例に認め、結合した割合は30~100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例 (T_{1/2}: 21.2hrs) については、腫瘍組織中への移行を認めなかった。

** (3) 血中動態<難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 患者の成績>⁽⁶⁾

国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) の患者に、本剤375mg/m² (最大量500mg/回) を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

| 投与量 | Cmax (µg/mL) | T _{1/2} (hrs) | 平均滞留時間 (hrs) | AUC (µg·hr/mL) |
|---------------------------------|--------------|------------------------|--------------|----------------|
| 375 mg/m ² (500mg/回) | 421 | 234 | 337 | 366,000 |
| ×4週 | ±84.7 | ±86.7 | ±125 | ±110,000 |

Mean ± SD (n=22)

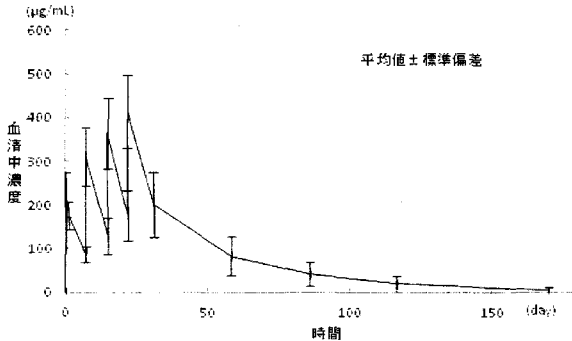


図. 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=23)

**【臨床成績】

** (1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫^{7) 8)}

国内で実施された、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験と、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験での有効性及び安全性(血液障害のみを示す)は以下のとおりであった。

1) 有効性

| 組織型 | 適格症例 | 完全寛解 | 部分寛解 | 奏効率 95%信頼区間 | PFS 中央値 95%信頼区間 |
|---------------|------|------|------|-----------------|--------------------|
| 低悪性度又はろ胞性リンパ腫 | 61 | 14 | 23 | 61% (47~73%) | 245日 (189~337日) |
| マンテル細胞リンパ腫 | 13 | 0 | 6 | 46% (19~75%) | 111日 (50~146日) |
| 中・高悪性度リンパ腫* | 57 | 7 | 14 | 37% (24~51%) | 54日 (35~111日) |

protocol compatible 解析 奏効率：部分寛解以上
PFS (progression-free survival：無増悪生存期間)
※：マンテル細胞リンパ腫5例を含む。

2) 安全性(血液障害)

| 副作用名 | 発現頻度 | 最低値(μL) 中央値(範囲) | 最低値までの期間 中央値(範囲) | 回復までの期間 中央値(範囲) |
|----------|-------|----------------------|---------------------|--------------------|
| 白血球減少 | 47.8% | 2,700 (900~3,900) | 14日 (1~266日) | 7日 (1~125日) |
| 好中球減少 | 45.9% | 1,260 (10~1,980) | 32.5日 (1~266日) | 10日 (1~154日) |
| 血小板減少 | 10.2% | 6.9万 (2万~9.9万) | 2.5日 (0~201日) | 6日 (2~42日) |
| ヘモグロビン減少 | 11.5% | 9.95* (9.0~10.9) | 20日 (1~178日) | 7日 (2~63日) |

※：「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL) n=157

** (2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する再投与時の有効性及び安全性^{8) 9)}

国内で実施された、CD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった。

* 1) 有効性

| | 適格症例 | 完全寛解 | 部分寛解 | 奏効率 95%信頼区間 | PFS 中央値 95%信頼区間 |
|--------|------|------|------|-----------------|--------------------|
| 再投与症例* | 13 | 0 | 5 | 38% (14~68%) | 152日 (124~230日) |

※：低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫 奏効率：部分寛解以上
また、国内で実施された、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験における再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった。

** 2) 安全性

国内で実施されたCD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において再投与された19例中、主な副作用は発熱(47.4%)、そう痒(36.8%)、血圧上昇(31.6%)、発疹(21.1%)、悪寒(10.5%)、頻脈(10.5%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(68.4%、2,000/μL未満の白血球減少5.8%)、好中球減少(68.4%

1,000/μL未満の好中球減少15.8%)等であった。

** (3) ヴェゲナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎¹⁰⁾

ヴェゲナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤*と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤*とシクロホスファミドの併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった。

※：静注メチルプレドニゾロン(1,000mg/body/日)を1~3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

| | リツキシマブ群 (n=99) | シクロホスファミド群 (n=98) | 2群間の有効率の差 (リツキシマブ群-シクロホスファミド群) |
|---------------------|-------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 完全寛解率* (95%信頼区間) | 64% (54%, 73%) | 53% (43%, 63%) | 11%** (-3%, 24%) |

※：治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾンの投与を中止できた場合と定義した。
※※：下限値が非劣性マージンとして設定した-20を上回っており(-3% > -20%)、非劣性が示された。

** (4) 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)¹¹⁾

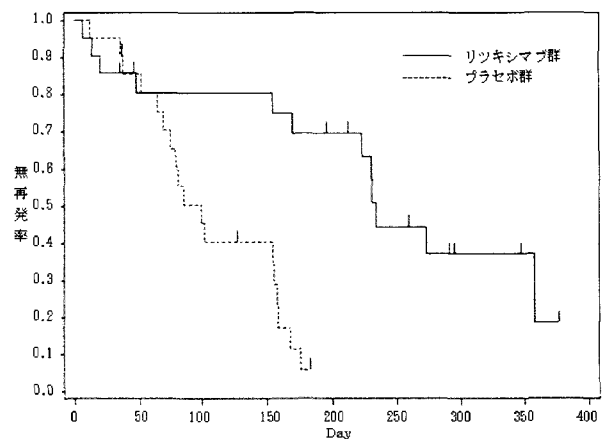
国内で実施された、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与*した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった。

※：本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。

| | リツキシマブ群 (21例) | プラセボ群 (21例) |
|---------------------|----------------------------|---------------------|
| 無再発期間* (95%信頼区間) | 234日 (170日, 358日) | 100日 (76日, 156日) |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.1917 (0.0728, 0.5043) | |
| p値 (log-rank検定) | p=0.00015 | |

intent to treat解析

※：登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。



| At Risk 数 | 0 | 50 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 |
|-----------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| リツキシマブ群 | 21 | 15 | 15 | 15 | 12 | 7 | 3 | 2 | |
| プラセボ群 | 21 | 17 | 9 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

図. 無再発期間(リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

** (5) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、
ヴェグナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎、及び難治性のネフ
ローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場
合)に対する再投与

再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られている。

** (6) ヒト抗キメラ抗体の生成

** 1) 日本人の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者にお
ける成績 ^{7-9, 12)}

国内の臨床第 I 相試験及び第 II 相試験において測定された 140 例
中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 4 例に検出された。

** 2) 外国人の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者にお
ける成績(参考) ¹³⁾

国外臨床試験において測定された 356 例中、本剤に対するヒト
抗キメラ抗体は 4 例に検出された。

** 3) 日本人の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはス
テロイド依存性を示す場合)患者における成績 ¹⁴⁾

国内臨床試験で本剤が投与された 54 例中、本剤に対するヒト
抗キメラ抗体は 7 例に検出された。

** 【薬効薬理】 ^{14) 15)}

(1) CD20 抗原

ヒト CD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんど全ての
の正常及び腫瘍化した B リンパ球に発現している分化抗原 (リ
ンタンパク質) であり、B リンパ球以外の細胞には発現していな
い。

(2) 薬理作用

1) in vitro CD20 抗原特異的結合作用

IDEC-2B8 (リツキシマブと同一の CD20 抗原認識部位 (可変部
領域) を有するマウス型 CD20 モノクローナル抗体) は、既存
の抗 CD20 抗体である B1 のヒト CD20 抗原に対する結合を濃
度依存的に阻害し、その IC₅₀ (50% 阻害濃度) 値は B1、Leu16
(抗ヒト CD20 抗体) の 1/2~1/3 と、ヒト CD20 抗原に対して
強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、
本剤 (マウス-ヒトキメラ型抗体) でも維持されていた。

2) in vitro B リンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血 B リンパ球やヒト低悪性度 B リンパ腫細胞
と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった。

3) in vivo B リンパ球傷害作用

カニクイザルに週 1 回 4 週間及び 4 日間連日静注投与した結果、
末梢血液、骨髄及びリンパ節中の B リンパ球は著明に減少した。
なお、T リンパ球には変化を認めなかった。

4) ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本
剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、
脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

(3) 作用機序

1) 補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent
cytotoxicity, CDC)

本剤はヒト補体の存在下、2.2 µg/mL の濃度で SB 細胞 (ヒト
由来 CD20 陽性細胞) の 50% を溶解したが、HSB 細胞 (ヒト由
来 CD20 陰性細胞) は溶解せず、CD20 抗原を有する細胞に対
して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。

また、ヒト補体存在下、造血幹細胞 (CD34 陽性細胞) のコロニ
ー形成能に影響しなかった。

2) 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent
cell-mediated cytotoxicity, ADCC)

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 µg/mL の濃度で SB
細胞の 50% を溶解したが、HSB 細胞は溶解せず、CD20 抗原を
有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有す
ることが確認された。

* 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リツキシマブ (遺伝子組換え)

Rituximab (Genetical Recombination) (JAN)

本 質: ヒト B リンパ球表面に存在する分化抗原 CD20 (リンタン
パク質) に結合するモノクローナル抗体で、CD20 抗原

の認識部位 (可変部領域) がマウス由来、それ以外の部分
(定常部領域) がヒト由来 (IgG1κ) のマウス-ヒトキメ
ラ型抗体であり、1,328 個のアミノ酸から構成されてい
る。

分子量: 144,510 Da (daltons)

** 【承認条件】

** (1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画
の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出する
こと。

** (2) 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド
依存性を示す場合)

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】

リツキシマブ注 10 mg/mL : 10 mL 瓶 × 1, 50 mL 瓶 × 1

** 【主要文献】

** 1) 日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガ
イドライン 2013

** 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申
請への該当性に係る報告書: リツキシマブ (遺伝子組換え)
(免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
(成人))

** 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申
請への該当性に係る報告書: リツキシマブ (遺伝子組換え)
(免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
(小児))

** 4) 「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫における IDEC-C2B8
薬物動態」 (社内資料)

5) 「IDEC-C2B8 単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」 (社内資料)

** 6) 「難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイ
ド依存性を示す場合)における IDEC-C2B8 薬物動態」 (社内
資料)

7) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 13 : 928 (2002)

** 8) 「IDEC-C2B8 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨
床試験の概要」 (社内資料)

9) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 73 : 213 (2001)

* 10) Stone J. et al. : N. Engl. J. Med. 363 : 221 (2010)

** 11) 「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型ある
いはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」 (社
内資料)

12) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 9 : 527 (1998)

13) 米国添付文書 2001

14) Reff ME, et al. : Blood 83 : 435 (1994)

15) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」 (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も下記にご請求ください。

全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課

〒112-8650 東京都文京区大塚 5-6-15

TEL 03-3946-1119

FAX 03-3946-1103

【製造販売元】



全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | ミダフレッサ静注 0.1% |
| 2 | 一 般 名 | ミダゾラム |
| 3 | 申 請 者 名 | アルフレッサ ファーマ株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1 バイアル (10 mL) 中にミダゾラム 10 mg 含有 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 静脈内投与 通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kgを静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて1回につき 0.1~0.3 mg/kgの範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kgを超えないこと。 持続静脈内投与 通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | てんかん重積状態 |
| 7 | 備 考 | 添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は、イミダゾベンゾジアゼピン誘導体の抗てんかん剤である。 |

向精神薬
習慣性医薬品^{注1)}
処方箋医薬品^{注2)}

ミダフレッサ静注 0.1%

(ミダゾラム注射液)

MIDAFRESA Injection 0.1%

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | ●●● |
| 薬価収載 | 201●年●月 |
| 販売開始 | 201●年●月 |

注1) 注意—習慣性あり
注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

貯法：遮光、室温保存

【警告】

- (1)「重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。〔呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。〕
- (2)低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕

【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)急性狭隅角緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- (3)重症筋無力症のある患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4)HIVプロテアーゼ阻害剤 (リトナビルを含有する製剤、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル)、エファビレンツ及びコビスタットを含有する製剤を投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)
- (5)ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者

【組成・性状】

| ミダフレッサ静注 0.1% | |
|---------------|---------------------------|
| 成分・含量 | 1 バイアル(10 mL)中ミダゾラム 10 mg |
| 添加物 | 等張化剤、pH 調節剤 |
| 性状 | 無色澄明の液 |
| pH | 3.5~4.5 |
| 浸透圧比 | 約 1.0 (生理食塩液に対する比) |

【効能・効果】

てんかん重積状態

【用法・用量】

静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて 1 回につき 0.1~0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。

持続静脈内投与

通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び中枢神経系抑制剤等を併用する場合は投与量を減量すること。〔作用が強くあらわれやすい。(「1. 慎重投与」の項、「5. 高齢者への投与」の項参照)〕
- (2)投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、持続静脈内投与を終了する場合には 0.05~0.1 mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。

【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)高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔無呼吸、心停止が起こりやすい。〕
- (2)肝障害、腎障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (3)衰弱患者〔作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (4)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5)低出生体重児、新生児〔臨床試験において投与経験がない。〕 (「7. 小児等への投与」の項参照)
- (6)重症心不全等の心疾患のある患者〔本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがあるので、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備しうえて使用すること。〕
- (7)重症の水分又は電解質障害のある急性期患者〔脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすいので、十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。〕
- (8)アルコール又は薬物乱用の既往のある患者
- (9)高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (10)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の作用には個人差があるので、投与量 (初回量、追加量) 及び投与速度に注意すること。
- (2)無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがあるので、本剤投与中は、ハルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。
- (3)本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

【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 |
|---|----------------------------|---|
| HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 (ノービア、カレトラ) サキナビル (インビラーゼ) インジナビル (クリキシバン) ネルフィナビル (ピラセフト) ダルナビル (フリジスタ、プリジスタナインブ) アタザナビル (レイアタツ) ホスアンブレナビル (レクシヴァ) | 過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。 | これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。 |
| エファビレンツ (ストックリン) コビススタットを含有する製剤 (スタリビルド) | 不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。 | |

【併用注意】(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤等 | 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。 | これらの薬剤との併用により、相対的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。 |
| モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール(飲酒) | | |
| 主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等 | 本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。 | これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。 |
| CYP3A4を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラハミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール等 | 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。 | これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 |
| シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン キヌプリスチン・ダルホプリスチン等 | | |
| 抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 ハクリタキセル等 | 骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。 | 本剤がチトクロームP450を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。 |
| フロボフォール | 麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。 | 相互に作用(麻酔・鎮静作用、血圧低下作用)を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 |
| CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール等 | 本剤の作用を減弱させることがある。 | CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。 |

4. 副作用

国内成績:承認時までに国内において実施されたてんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験で、35例中3例(8.6%)に4件の副作用(発熱、呼吸抑制、発疹、AST(GOT)上昇)が認められた。

(1) 重大な副作用

- 呼吸抑制(1%以上)、無呼吸、舌根沈下(頻度不明[※]):無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。
- 心停止(頻度不明[※]):心停止が報告されている。
- 心室頻拍、心室性頻脈(頻度不明[※]):心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 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、本剤投与中は観察を十分に行い、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) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明^{注1)}）：無動減黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行することがある。

6) 依存性（頻度不明^{注1)}）：連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

注) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

2) その他の副作用

| | 1%以上 | 頻度不明 ^{注1)} |
|--------------------|--------------|---|
| 呼吸器 | — | しゃっくり、咳、喀痰 |
| 循環器 | — | 不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動 |
| 精神神経系 | — | 覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動 |
| 消化器 | — | 悪心、嘔吐、嘔気 |
| 肝臓 | AST (GOT) 上昇 | ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇、ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、Al-P 上昇 |
| 過敏症 ^{注2)} | 発疹 | 紅斑、蕁麻疹、そう痒感等 |
| その他 | 発熱 | 体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK (CPK) 上昇 |

注1) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。〔高齢者では、作用が強く又は長くあらわれやすい。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。〕

1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。

2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

1) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。〔急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。〕

2) 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。〔成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕

3) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減量する必要がある。〔低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。（「薬物動態」の項参照）〕

4) 6ヵ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。

5) 小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

8. 過量投与

症状：本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。

処置：本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。

9. 適用上の注意

1) 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。

2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。

3) 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。

4) 血管外へ漏出した場合には、投与部位に疼痛、発赤、腫脹等があらわれることがあるので、注入時には十分注意すること。

5) 本剤は原則希釈せずに使用する。

なお、本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液との配合は避けること。

10. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

1) 小児患者（てんかん重積状態）

てんかん重積状態の小児患者にミダゾラムを静脈内投与（累積投与量：0.145～0.600 mg/kg）したとき、投与30分後の血漿中ミダゾラム濃度は21.6～987.5 ng/mLであった（0.5～13.3歳の14例での最小値～最大値）。また、ミダゾラムを静脈内投与（累積投与量：0.150～0.300 mg/kg）したときの血漿中ミダゾラムの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は0.999時間（1.1～13.3歳の7例での平均値）であった。静脈内投与後に持続静脈内投与（投与量：0.100～0.400 mg/kg/時）した場合、ミダゾラムの血漿中濃度は投与開始後12時間までに定常状態に達し、全身クリアランス（CL）は7.05～33.5 mL/分/kg（0.8～13.7歳の7例での最小値～最大値）であった¹⁾。

2) 小児及び新生児患者（外国人データ）

1歳以上の小児患者における $t_{1/2}$ は健康成人と同様又は低値（0.78～2.4 vs 1.7～2.6時間）、CLは健康成人と同様又は高値（4.69～19.74 vs 6.4～11.0 mL/分/kg）であり、新生児救命救急患者では $t_{1/2}$ が顕著に延長（6.52～12時間）、CLが減少（1.17～1.84 mL/分/kg）したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない^{2,3)}。

3) 健康被験者

健康成人男子（3～6例）にミダゾラム0.1～0.3 mg/kgを単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は1.82～2.68時間であった⁴⁾。健康成人にミダゾラム0.1～0.3 mg/kgを単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は2.29～3.28時間、CLは4.4～6.28 mL/分/kgであった（外国人データ⁵⁻⁷⁾。

(4) 高齢被験者 (外国人データ)

健康成人 (男女各 10 例) 及び健康高齢者 (男性 9 例、女性 11 例) にミダゾラム 2.5~5mg を単回静脈内投与したとき、高齢者の $t_{1/2}$ は非高齢者に比べて延長 (男性: 5.6 vs 2.1 時間、女性: 4.0 vs 2.6 時間) し、分布容積 (Vd) に差はなく (男性: 1.6 vs 1.3 L/kg、女性: 2.1 vs 2.0 L/kg)、CL は減少 (男性: 4.4 vs 7.8 mL/分/kg、女性: 7.5 vs 9.4 mL/分/kg) した⁹⁾。

(5) 心不全患者 (外国人データ)

成人のうっ血性心不全患者 (5 例) にミダゾラム 3.75 mg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は健康成人 (6 例) と比べて延長 (4.5 vs 2.9 時間) し、CL は減少 (376 vs 551 mL/分) した⁹⁾。

(6) 肝障害患者

成人の肝硬変患者 (9 例) にミダゾラム 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、肝機能が正常な対照患者 (7 例) に対して、CL (6.4 vs 10.1 mL/分/kg) 及び Vd (0.53 vs 0.70 L/kg) は減少したが、 $t_{1/2}$ (2.83 vs 2.75 時間) に変化は認められなかった¹⁰⁾。

成人のアルコール性肝硬変患者 (5 例) にミダゾラム 0.075 mg/kg を単回静脈内投与したとき、肝機能が正常な対照患者 (8 例) に対して、 $t_{1/2}$ は延長 (3.9 vs 1.6 時間)、CL は減少 (5.4 vs 10.4 mL/分/kg) し、Vd は増加 (106.19 vs 80.7 L) した (外国人データ)¹¹⁾。

(7) 慢性腎不全患者

成人の慢性腎不全患者 (7 例) にミダゾラム 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、腎機能が正常な対照患者 (7 例) に対して CL (15.8 vs 10.1 mL/分/kg) 及び Vd (1.02 vs 0.70 L/kg) は増加したが、 $t_{1/2}$ (2.84 vs 2.75 時間) に変化は認められなかった¹⁰⁾。

2. 分布 (外国人データ)

健康成人及び健康高齢者において、ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約 96% であり、年齢や性別で大きな違いはみられなかった⁹⁾。帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静脈内投与した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行が確認された^{12,13)}。また、静脈内投与後の授乳婦の乳汁中にミダゾラムが検出された¹⁴⁾。

3. 代謝、排泄

(1) ヒト肝小胞体を用いた *in vitro* 代謝試験において、1'-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体の 2 つの代謝物が生成され、いずれの水酸化反応にも CYP3A4 が関与することが確認された (外国人データ)¹⁵⁾。

(2) 健康成人男子 (3~6 例) にミダゾラム 0.1~0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 66.1~87.8% が 1'-ヒドロキシメチル体として尿中に排出された⁴⁾。

【臨床成績】

国内臨床試験

ジアゼパム静脈内投与が無効であったてんかん重積状態の小児患者 (0.5~13.7 歳) に、本剤 0.1~0.15 mg/kg を静脈内投与し、発作が軽減又は無効と判定された場合は発作が消失するまで又は累積 0.6 mg/kg に達するまで、1 回あたり 0.1~0.3 mg/kg を追加静脈内投与したとき、34 例中 30 例 (88.2%) で発作が消失した。静脈内投与に引き続き、本剤 0.1~0.4 mg/kg/時 (0.1 mg/kg/時で投与開始し、24 時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ最大 0.4 mg/kg/時まで増量) を最終発作消失後 24 時間まで持続静脈内投与したとき、最終的に発作消失で持続静脈内投与を終了した症例は、12 例中 8 例 (66.7%) であった。

【薬効薬理】

1. 抗けいれん作用

けいれん重積モデル (マウス、ラット) において、ミダゾラムは単回腹腔内投与により、けいれん重積発作を抑制した^{16,17)}。また、けいれん重積モデル (ラット) において、ミダゾラムは静脈内投与及びそれに続く持続静脈内投与により、けいれん脳波を本薬の投与直後から消失させた¹⁸⁾。急性けいれんモデル (マウス、ラット) において、ミダゾラムは単回投与 (経口、腹腔内、静脈内) によりけいれん発作を抑制した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった¹⁹⁾。

2. 作用機序

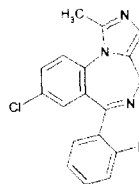
脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質は GABA (γ -アミノ酪酸) である。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、クロロイオンチャンネルが開閉し、神経細胞の興奮性が低下する。ミダゾラムは GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、GABA_A 受容体と GABA の親和性を増し、GABA の作用を増強するとされている^{20,21)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ミダゾラム (Midazolam)

化学名: 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine

構造式:



分子式: C₁₈H₁₃ClFN₃

分子量: 325.77

性状: 白色〜帯微黄白色の結晶性の粉末で、エタノール、アセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

ミダフレッサ静注 0.1% : 10 バイアル

【主要文献】

- 1) アルフレッサ ファーマ(株): てんかん重積状態の小児患者を対象とした国内第 III 相試験に関する資料 (社内資料)
- 2) Blumer JL. : Clin Pharmacokinet. 1998;35(1):37
- 3) Burtin P, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1994;56:615
- 4) 花岡一雄他: 臨床薬理. 1983;14(4):573
- 5) Heizmann P, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983;16:43S
- 6) Clausen TG, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1988;25:457
- 7) Pecking M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002;54:357
- 8) Greenblatt DJ, et al. : Anesthesiology. 1984;61(1):27
- 9) Patel IH, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990;29:565
- 10) 澄川耕二他: 臨床麻酔. 1991;15(2):167
- 11) MacGillchrist AJ, et al. : Gut. 1986;27:190
- 12) Wilson CM, et al. : Anaesthesia. 1987;42(10):1057
- 13) Wilson CM, et al. : Ir J Med Sci. 1986;155(9):322
- 14) Koitabashi T, et al. : J Anesth. 1997;11:242
- 15) Kronbach T, et al. : Mol Pharmacol. 1989;36(1):89
- 16) Shih TM, et al. : J Biomed Sci. 1999;6:86
- 17) Fauvelle F, et al. : J Proteome Res. 2012;11:3782
- 18) Kofke WA, et al. : Anesth Analg. 1993;77:330
- 19) Pieri L, et al. : Arzneim Forsch. 1981;31:2180
- 20) Yu O, et al. : Brain Research. 1988;451:376
- 21) Skerritt JH, et al. : Europ J Pharmacol. 1983;89:193

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社

様式 3
(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | ① アリセプト錠 3mg、同錠 5mg、同錠 10mg ② アリセプト D 錠 3mg、同 D 錠 5mg、同 D 錠 10mg ③ アリセプト細粒 0.5% ④ アリセプト内服ゼリー 3mg、同内服ゼリー 5mg、同内服ゼリー 10mg ⑤ アリセプトドライシロップ 1% |
| 2 | 一般名 | ドネペジル塩酸塩 |
| 3 | 申請者名 | エーザイ株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | ① アリセプト錠 (1 錠中にドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg 又は 10mg 含有) ② アリセプト D 錠 (1 錠中にドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg 又は 10mg 含有) ③ アリセプト細粒 (1g 中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有) ④ アリセプト内服ゼリー (1 個 (10g) 中にドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg 又は 10mg 含有) ⑤ アリセプトドライシロップ (1g 中にドネペジル塩酸塩 10mg を含有) |
| 5 | 用法・用量 | ①～④ <u>アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制</u> 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。 <u>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</u> 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。 ⑤ <u>アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制</u> 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg (本剤 0.3g) から開始し、1～2 週間後に 5mg (本剤 0.5g) に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg (本剤 0.5g) で 4 週間以上経過後、10mg (本剤 1.0g) に増量する。なお、症状により適宜減量する。 <u>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</u> 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg (本剤 0.3g) から開始し、1～2 週間後に 5mg (本剤 0.5g) に増量し、経口投与する。5mg (本剤 0.5g) で 4 週間以上経過後、10mg (本剤 1.0g) に増量する。なお、症状により 5mg (本剤 0.5g) まで減量できる。 (下線部今回追加) |
| 6 | 効能・効果 | アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制 (下線部今回追加) |
| 7 | 備考 | ・添付文書(案)は別紙のとおり。 ・本剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。 |

**20 年 月改訂 (第27版)
*2013年11月改訂

劇薬、処方箋医薬品[※]

日本標準商品分類番号

87119

**アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

アリセプト[®]錠 3mg (案)
アリセプト[®]錠 5mg
アリセプト[®]錠 10mg

| | 錠 3 mg | 錠 5 mg | 錠 10mg | 細粒 0.5% |
|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 21100AMZ00662000 | 21100AMZ00663000 | 21900AMX01197000 | 21300AMZ00373000 |
| 薬価収載 | 1999年11月 | 1999年11月 | 2007年12月 | 2001年7月 |
| 販売開始 | 1999年11月 | 1999年11月 | 2007年12月 | 2001年9月 |
| 再審査結果 | 2010年3月 | 2010年3月 | - | 2010年3月 |
| **効能追加 | | | | |
| 国際誕生 | 1996年11月 | | | |

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩細粒

アリセプト[®]細粒 0.5% **Aricept[®]**

〔貯 法〕 室温保存

細粒バラ包装は開栓後、光を遮り保存すること。(光により含量が低下することがある。なお、細粒分包は遮光フィルムを使用している。)

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はヒバリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

錠 3 mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩 3mg を含有する黄色のフィルムコーティング錠である。

添加物として黄色三酸化鉄、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

錠 5 mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する白色のフィルムコーティング錠である。

添加物として結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

錠 10 mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩 10mg を含有する赤橙色のフィルムコーティング錠である。

添加物として結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

細粒 0.5%: 本剤は、1g中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する白色の細粒剤である。

添加物として軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 識別コード | 外 形 | | | 性 状 |
|------------------|-----------------|-------------------------------------|---|-----|-------|
| | | 表 | 裏 | 側 面 | |
| アリセプト 錠 3mg | フィルムコー ティング錠 | | | | 黄 色 |
| | ◎アリセプト3 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1 140 3.5 | | | |
| アリセプト 錠 5mg | フィルムコー ティング錠 | | | | 白 色 |
| | ◎アリセプト5 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1 140 3.5 | | | |
| アリセプト 錠 10mg | フィルムコー ティング錠 | | | | 赤 橙 色 |
| | ◎アリセプト10 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.6 278 4.8 | | | |
| アリセプト 細粒 0.5% | 細粒剤 | | | | 白 色 |

****【効能・効果】**

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

****〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

1. 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

2. アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

****【用法・用量】**

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。

(参考) 細粒: 通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1~2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。

(参考) 細粒: 通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1~2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。

(裏面につづく)

1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により1.0gまで減量できる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。
2. 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

***【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）

本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。

- (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。〕
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者
〔胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。〕
- (3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者
〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕
- (4) 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者
〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

*(1) 本剤の投与により、QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）等があらわれることがあるので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、観察を十分に行うこと。

**(2) レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。

(3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

**(4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

(5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガランタミン等）と併用しないこと。

**(6) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等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しないよう患者等に十分に説明すること。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

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 |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|
| スキサメトニウム塩化物水和物 | 筋弛緩作用を増強する可能性がある。 | 併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。 |
| コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロピウム塩化物 ピタネコリン塩化物 アクリトニウムナトリウム塩化物 コリンエステラーゼ阻害剤 アトロピン塩化物 ジスチルミン臭化物 ピリピチリン臭化物 イオスチグミン等 | 迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。 | 本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。 |
| ** CYP3A阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等 | 本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。 | 併用薬剤のチトクローム P450（CYP3A4）阻害作用による。 |
| ** プロモプリピドン シニチジン 〔アトリアタマリン〕 ネオリン硫酸水和物等 | | 併用薬剤のチトクローム P450（CYP2D6）阻害作用による。 |
| カルバマセピン デキサメタゾン フェニトイン フェニバルビタール リファンピリン等 | 本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。 | 併用薬剤のチトクローム P450（CYP3A4）の誘導による。 |
| 中枢性抗コリン剤 トリヘキサフェニトール塩酸塩 ゼロヘプチン塩酸塩 マギチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ピリピチン塩酸塩等 アトロピン拮抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸水和物等 | 本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。 | 本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 消化性潰瘍を起こす可能性がある。 | コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。 |

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例457例中、48例（10.5%）の副作用が報告されている。また、98例（21.4%）の臨床検査値異常変動が報告されている。（承認時）

使用成績調査において、総症例3,240例中、346例（10.7%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（再審査終了時）

高度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例386例中、171例（44.3%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

** レビー小体型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例346例中、169例（48.8%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

(1) 重大な副作用

- ***1) QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神 QT延長(0.1~1%未満)、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈(各頻度不明)、心ブロック(心房ブロック、房室ブロック)、失神(各0.1~1%未満)があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *2) 心筋梗塞、心不全 心筋梗塞、心不全(各0.1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血
本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)(0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔(頻度不明)、消化管出血(0.1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸 肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1~1%未満)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 脳性発作、脳出血、脳血管障害 脳性発作(てんかん、痙攣等)(0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害(各0.1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ***6) 錐体外路障害 (アルツハイマー型認知症: 0.1~1%未満、レビー小体型認知症: 9.5%) 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満)
無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
- 8) 横紋筋融解症 (頻度不明) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 9) 呼吸困難 (0.1%未満) 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- **10) 急性肺炎 (0.1%未満) 急性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 急性腎不全 (0.1%未満) 急性腎不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) 原因不明の突然死 (0.1%未満)
- *13) 血小板減少 (0.1%未満) 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 1~3%未満 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|---------------|--|------------------|---------------|
| 過敏症 ^{注)} | | 発疹、痒痒感 | | |
| 消化器 | 食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢 | 腹痛、便秘、流涎 | 嚥下障害、便失禁 | |
| ** 精神神経系 | | 興奮、不穏、不眠、眼気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情 | リビド一亢進、多弁、躁状態、錯乱 | 悪夢 |
| 中枢・末梢神経系 | | 徘徊、振戦、頭痛、めまい | 昏迷 | |
| 肝臓 | | LDH、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、AI-Pの上昇 | | |
| ** 循環器 | | 動悸、血圧上昇、血圧低下 | | 心房細動 |
| ** 泌尿器 | | BUNの上昇、尿失禁、頻尿 | | 尿閉 |
| * 血液 | | 白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血 | | |
| ** 其他 | | CK (CPK)、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛 | 顔面紅潮、脱力感、胸痛 | 発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳 |

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

** 発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療で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(ラット経口10mg/kg)で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

[ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

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

* (1) 徴候・症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。

(2) 処置

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。本剤あるいはその代謝物が透析（血液透析、腹膜透析又は血液濾過）により除去できるかどうかは不明である。

8. 適用上の注意

薬剤交付時（錠）

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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）

9. その他の注意

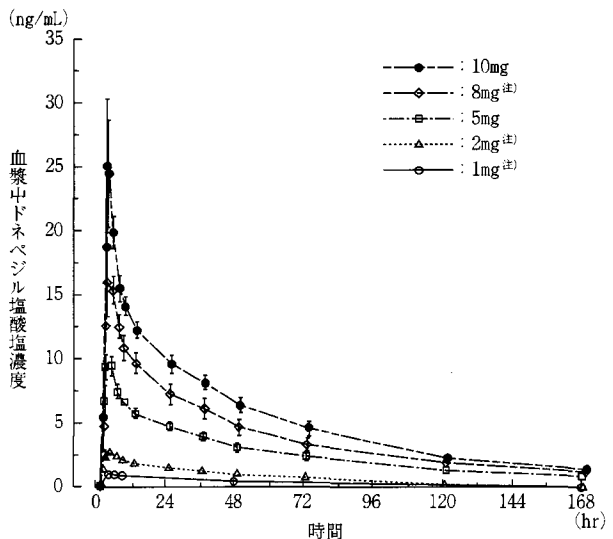
- (1) 外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6か月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.0%（2/198例）、ドネベジル塩酸塩10mg群2.4%（5/206例）及びプラセボ群3.5%（7/199例）であった。2番目の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.9%（4/208例）、ドネベジル塩酸塩10mg群1.4%（3/215例）及びプラセボ群0.5%（1/193例）であった。3番目の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.7%（11/648例）及びプラセボ群0%（0/326例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネベジル塩酸塩（5mg及び10mg）群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。
- (2) 動物実験（イヌ）で、ケタミン・ベントバルビタール麻酔又はベントバルビタール麻酔下にドネベジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量の増加に依存して高くなった。5mg又は10mg単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移（錠剤）
(Mean ± S.E., n = 6)

健康成人男子に5mg又は10mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（錠剤）

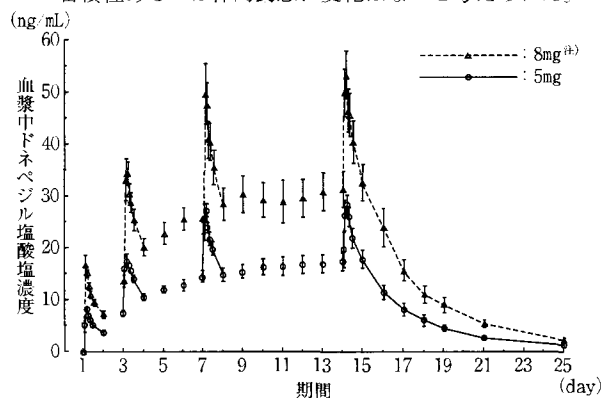
| 投与量 | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | AUC (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr/kg) |
|------|----------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 5mg | 9.97 ± 2.08 | 3.00 ± 1.10 | 591.72 ± 155.87 | 89.3 ± 36.0 | 0.141 ± 0.040 |
| 10mg | 28.09 ± 9.81 | 2.42 ± 1.24 | 1098.40 ± 304.63 | 75.7 ± 17.3 | 0.153 ± 0.043 |

CL/F: 総クリアランス

(Mean ± S.D., n = 6)

(2) 反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤5mg又は8mg^(*)を1日1回14日間反復経口投与した。図に示すように、反復投与後の血漿中濃度は投与後約2週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。



健康成人男子に5mg又は8mg^(*)を1日1回14日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移（錠剤）

(Mean ± S.E., n = 6)

(3) 食事の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠2mg^(*)で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

(4) 生物学的同等性

健康成人男子13名を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、細粒0.5%、錠5mg、錠3mgは生物学的に同等であることが確認された。また、錠10mgは錠5mgを標準製剤としたとき溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

2. 蛋白結合

*In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は88.9%であり、*in vivo*での血清蛋白結合率は92.6%であった。

3. 代謝

主代謝経路はN-脱アルキル化反応であり、それに次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された。(1)

4. 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg[®]を単回経口投与したとき、投与後7日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の9.4%であり、代謝物を含めると29.6%であった。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%、糞中で1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%であり、糞中排泄率は8.4%であった。

5. 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態

(1) 高齢者

高齢者を対象に錠2mg[®]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

(2) 肝疾患患者

アルコール性肝硬変患者（米国）を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった。(2)

(3) 腎機能障害患者

腎機能障害患者（英国）を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった。(3)

注) 承認用法・用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。」である。

**【臨床成績】

1. 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象に本剤5mg（3mg/日を1週間投与後、5mg/日を23週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

| 投与群 | 判定 | 著明改善 | 改善 | 軽度改善 | 不変 | 軽度悪化 | 悪化 | 著明悪化 | 判定不能 | 合計 |
|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 5mg | 例数 | 1 | 19 | 40 | 36 | 15 | 4 | 0 | 1 | 116 |
| | % | (1) | (16) | (34) | (31) | (13) | (3) | (0) | (1) | |
| プラセボ | 例数 | 1 | 13 | 10 | 40 | 21 | 21 | 5 | 1 | 112 |
| | % | (1) | (12) | (9) | (36) | (19) | (19) | (4) | (1) | |
| | 区分% | | (17) | (34) | (31) | | (17) | | | |
| | 区分% | | (13) | (9) | (36) | | (43) | | | |

認知機能を評価するADAS-Jcog得点の経時変化を表に示す（最終解析対象：205例）。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時の5mg群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は2.44点であった。

ADAS-Jcogの経時変化

| 評価時期 | 投与群 | 0週からの変化量 ^{*1} | 変化量の群間比較 |
|------------------|------|------------------------|-------------------|
| | | 平均値±S.E.(n) | 平均差 ^{*2} |
| 12週 | 5mg | -3.03±0.47(106) | - |
| | プラセボ | -0.84±0.50(101) | 2.19 |
| 24週 | 5mg | -3.07±0.50(96) | - |
| | プラセボ | -0.11±0.56(86) | 2.96 |
| 最終 ^{*3} | 5mg | -2.70±0.48(107) | - |
| | プラセボ | -0.26±0.52(98) | 2.44 |

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度であるCDRの経時変化を表に示す（最終解析対象：228例）。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(4)

CDR合計点の経時変化

| 評価時期 | 投与群 | 0週からの変化量 ^{*1} | 変化量の群間比較 |
|------------------|------|------------------------|-------------------|
| | | 平均値±S.E.(n) | 平均差 ^{*2} |
| 12週 | 5mg | -0.12±0.08(113) | - |
| | プラセボ | 0.23±0.10(109) | 0.35 |
| 24週 | 5mg | -0.14±0.13(104) | - |
| | プラセボ | 0.72±0.17(95) | 0.86 |
| 最終 ^{*3} | 5mg | -0.10±0.12(116) | - |
| | プラセボ | 0.75±0.15(112) | 0.85 |

(マイナス値は改善を示す。)

*1：[各評価時期の値]-[0週の値]

*2：[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

-[5mg群の0週からの変化量の平均値]

*3：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

2. 高度のアルツハイマー型認知症

高度のアルツハイマー型認知症患者302例を対象に本剤10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を18週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus（全般的臨床症状評価）において10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた（最終解析対象：287例）。

最終時のCIBIC plus

| 投与群 | 判定 | 著明改善 | 改善 | 軽度改善 | 不変 | 軽度悪化 | 悪化 | 著明悪化 | 判定不能 | 合計 |
|------|----|------|-----|------|------|------|------|------|------|-----|
| 10mg | 例数 | 0 | 7 | 35 | 20 | 19 | 9 | 0 | 0 | 90 |
| | % | (0) | (8) | (39) | (22) | (21) | (10) | (0) | (0) | |
| 5mg | 例数 | 0 | 4 | 27 | 26 | 30 | 9 | 0 | 0 | 96 |
| | % | (0) | (4) | (28) | (27) | (31) | (9) | (0) | (0) | |
| プラセボ | 例数 | 0 | 6 | 18 | 30 | 34 | 11 | 1 | 1 | 101 |
| | % | (0) | (6) | (18) | (30) | (34) | (11) | (1) | (1) | |

認知機能を評価するSIB得点の最終時の変化量を表に示す（最終解析対象：288例）。投与開始時との得点差の平均では、5mg群、10mg群それぞれ、6.7点、9.0点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(5)

最終時のSIB

| 投与群 | 0週からの変化量 ^{*2} | 変化量の群間比較 |
|------|------------------------|-------------------|
| | 平均値±S.E.(n) | 平均差 ^{*3} |
| 10mg | 4.7±1.1(92) | 9.0 |
| 5mg | 2.5±1.0(95) | 6.7 |
| プラセボ | -4.2±1.0(101) | - |

(プラス値は改善を示す。)

(裏面につづく)

※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値]-[0週時の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]
-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

**3. レビー小体型認知症

(1) レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）140例を対象に本剤10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）、3mg又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般臨床症状を評価するCIBIC plusにおいて、3mg群、5mg群、10mg群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終時のCIBIC plus

| 投与群 | 判定 | 著明改善 | 改善 | 軽度改善 | 不変 | 軽度悪化 | 悪化 | 著明悪化 | 合計 |
|------|----|------|------|------|------|------|------|------|----|
| | | 例数 | 例数 | 例数 | 例数 | 例数 | 例数 | 例数 | |
| 10mg | 例数 | 1 | 3 | 13 | 8 | 1 | 0 | 0 | 26 |
| | % | (4) | (12) | (50) | (31) | (4) | (0) | (0) | |
| 5mg | 例数 | 5 | 5 | 10 | 4 | 2 | 2 | 0 | 28 |
| | % | (18) | (18) | (36) | (14) | (7) | (7) | (0) | |
| 3mg | 例数 | 1 | 5 | 14 | 6 | 1 | 0 | 1 | 28 |
| | % | (4) | (18) | (50) | (21) | (4) | (0) | (4) | |
| プラセボ | 例数 | 0 | 1 | 8 | 5 | 10 | 3 | 0 | 27 |
| | % | (0) | (4) | (30) | (19) | (37) | (11) | (0) | |

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ1.8点、4.1点、2.8点であり、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のMMSE

| 投与群 | 0週からの変化量 ^{※2} | 変化量の群間比較 |
|------|------------------------|-------------------|
| | 平均値±S.D.(n) | 平均差 ^{※3} |
| 10mg | 2.3±3.2(30) | 2.8 |
| 5mg | 3.5±3.2(30) | 4.1 |
| 3mg | 1.2±3.8(30) | 1.8 |
| プラセボ | -0.6±2.7(28) | - |

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ-2.4点、-3.6点、-5.2点であり、5mg群、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のNPI-2

| 投与群 | 0週からの変化量 ^{※2} | 変化量の群間比較 |
|------|------------------------|-------------------|
| | 平均値±S.D.(n) | 平均差 ^{※3} |
| 10mg | -5.1±4.6(31) | -5.2 |
| 5mg | -3.4±3.9(30) | -3.6 |
| 3mg | -2.2±6.1(30) | -2.4 |
| プラセボ | 0.2±4.0(28) | - |

(マイナス値は改善を示す。)

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない。
(6)(7)

(2) レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）142例を対象に本剤10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg群、10mg群それぞれ0.8点、1.6点であり、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時のMMSE

| 投与群 | 0週からの変化量 ^{※2} | 変化量の群間比較 |
|------|------------------------|-------------------|
| | 平均値±S.E.(n) | 平均差 ^{※3} |
| 10mg | 2.2±0.4(49) | 1.6 |
| 5mg | 1.4±0.5(43) | 0.8 |
| プラセボ | 0.6±0.5(44) | - |

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量では、5mg群、10mg群ともプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終時のNPI-2

| 投与群 | 0週からの変化量 ^{※2} | 変化量の群間比較 |
|------|------------------------|-------------------|
| | 平均値±S.E.(n) | 平均差 ^{※3} |
| 10mg | -2.8±0.5(49) | -0.7 |
| 5mg | -1.8±0.6(45) | 0.4 |
| プラセボ | -2.1±0.6(44) | - |

(マイナス値は改善を示す。)

※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値]-[0週時の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]
-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対する本剤の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない。
(8)

**【薬効薬理】

**1. 作用機序

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン(ACh)を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する。
(9)(10)(11)(12)

2. AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

*In vitro*でのAChE阻害作用のIC₅₀値は6.7nmol/Lであり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用のIC₅₀値は7,400nmol/Lであった。AChEに対し選択的な阻害作用を示した。
(9)

3. 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

経口投与により、ラット脳のAChEを阻害し、また脳内AChを増加させた。
(10)(11)

4. 学習障害改善作用

脳内コリン作動性神経機能低下モデル（内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット）において、経口投与により学習障害改善作用を示した。
(12)

【有効成分に関する理化学的知見】

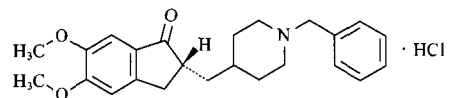
一般名：ドネペジル塩酸塩 (Donepezil Hydrochloride)

化学名：(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one monohydrochloride

分子式：C₂₄H₂₉NO₃・HCl

分子量：415.95

構造式：



及び鏡像異性体

物理化学的性状：ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融 点：223.5℃（分解）
分配係数：log P=4.27（1-オクタノール/水）

****【承認条件】**

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

【包 装】

日本薬局方 ドネベジル塩酸塩錠

アリセプト錠 3 mg 14錠(PTP14T×1)
28錠(PTP14T×2)
140錠(PTP14T×10)
アリセプト錠 5 mg 56錠(PTP14T×4)・100錠(バラ)
140錠(PTP14T×10)
アリセプト錠10mg 56錠(PTP14T×4)・100錠(バラ)
140錠(PTP14T×10)

日本薬局方 ドネベジル塩酸塩細粒

アリセプト細粒0.5% 16.8g(分包0.6g×2×14)
56g(分包1.0g×2×28)・100g
140g(分包1.0g×2×70)

****【主要文献】**

文献請求番号

- ① 松井賢司ら：薬物動態, 15, 101(2000) ART-0258
- **② Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.,
46(S.1), 51(1998) ART-0032
- ③ Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.,
46(S.1), 56(1998) ART-0033
- ④ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord.,
11, 299(2000) ART-0247
- **⑤ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord.,
25, 399(2008) ART-1700
- **⑥ 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした
臨床第Ⅱ相試験 ART-2876
- **⑦ Mori, E. et al. : Ann. Neurol.,
72, 41(2012) ART-2536
- **⑧ Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther.,
(under review) ART-2877
- ⑨ 山西嘉晴ら：薬理と治療,
26, S-1277(1998) ART-0011
- ⑩ 山西嘉晴ら：薬理と治療,
26, S-1283(1998) ART-0012
- ⑪ 小笹貴史ら：薬理と治療,
26, S-1303(1998) ART-0014
- ⑫ 小倉博雄ら：薬理と治療,
26, S-1313(1998) ART-0015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10