

oxycodone hydrochloride hydrate (JP)

**オキシドン塩酸塩水和物**

疼痛治療剤

811

基本添付文書 オキノーム散・オキファスト注2020年2月改訂, オキシコンチンTR錠2020年10月改訂

製剤 規制等: (劇) (毒) (処方) (保険通知) 《オキシコンチン錠5・10・20・40mg 2003.04.16承認》

オキシドン 錠2.5・5・10・20mg NX錠2.5・5・10・20mg 徐放錠5・10・20・40mg NX徐放錠5・10・20・40mg 注射液10・50mg (第一三共プロ第一三共)  
 オキシドン 徐放カプセル5・10・20・40mg (帝國一テルモ)  
 オキシドン 内服液2.5・5・10・20mg (日本臓器)薬価基準未収載  
 オキシコンチンTR OxyContin TR 徐放錠5・10・20・40mg (シオノギファーマー塩野義)  
 オキノーム OxiNorm 散2.5mg(分包0.5g)・5mg(分包1g)・10mg(分包1g)・20mg(分包1g) (シオノギファーマー塩野義)  
 オキファスト OxiFast 注10・50mg (シオノギファーマー塩野義)

組成 【散剤】: オキシドン塩酸塩無水物として0.5%, 1%, 2%  
 【錠剤】: 1錠中オキシドン塩酸塩無水物として2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg  
 【徐放錠】: 1錠中オキシドン塩酸塩無水物として5mg, 10mg, 20mg, 40mg  
 【徐放カプセル】: 1カプセル中オキシドン塩酸塩無水物として5mg, 10mg, 20mg, 40mg  
 【内服液】: 1包中オキシドン塩酸塩無水物として2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg  
 【注射液】: オキシドン塩酸塩無水物として1アンプル(1mL, 5mL), 1mL中10mg, pH: 4.5~5.5 浸透圧比: 約1.0  
 オキシドン塩酸塩水和物5.77mgは, オキシドン塩酸塩無水物5mgに相当

効能・効果 ①中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 ②〔TR徐放錠〕非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

効能関連注意 〔TR徐放錠〕: 慢性疼痛に用いる場合; 慢性疼痛の原因となる器質的病変, 心理的・社会的要因, 依存リスクを含めた包括的な診断を行い, 学会のガイドライン等の最新の情報を参考に, 本剤の投与の適否を慎重に判断する

用法・用量 オキシドン塩酸塩無水物として  
 【散剤・錠剤・内服液】: 1日10~80mgを4回に分服。症状に応じて適宜増減。用法関連注意 ①臨時追加投与(レスキュー薬の投与)として使用する場: 疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は, 直ちに本剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図る。本剤の1回量は定時投与中のオキシドン塩酸塩経口製剤の1日量の1/8~1/4を経口投与する ②定時投与時: 1日量を4分割して使用する場合には, 6時間ごとの定時に経口投与する ③初回投与: 本剤の投与開始前のオピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし, 既に治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節する ④オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には, 疼痛の程度に応じてオキシドン塩酸塩として10~20mgを1日投与量とすることが望ましい ⑤モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には, モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい ⑥経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には, 経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから, 剥離直後の本剤の使用は避け, 本剤の使用を開始するまでに, フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに, 本剤の低用量から投与することを考慮する ⑦増量: 投与開始後は患者の状態を観察し, 適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。2.5mgから5mgへの増量の場合を除き増量の目安は, 使用量の25~50%増とする ⑧減量: 連用中における急激な減量は, 退薬症候が現れることがあるので行わない。副作用等により減量する場合は, 患者の状態を観察しながら慎重に行う ⑨投与の中止: 本剤を必要としなくなった場合には, 退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量する

〔TR徐放錠〕①癌性疼痛に用いる場合: 1日10~80mgを2回に分服。症状に応じて適宜増減 ②慢性疼痛に用いる場合: 1日10~60mgを2回に分服。症状に応じて適宜増減。用法関連注意 ①初回投与: 本剤開始前のオピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して, 1日投与量を決め, 2分割して12時間ごとに投与する ②癌性疼痛に用いる場合 ③オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には, 疼痛の程度に応じてオキシドン塩酸塩として10~20mgを1日投与量とすることが望ましい ④モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には, モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい ⑤慢性疼痛に用いる場合 ⑥オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には, オキシドン塩酸塩として10mgを初回1日投与量とすることが望ましい ⑦オピオイド鎮痛薬を使用している患者には, 次の換算表を目安に適切な初回1日投与量を設定する。なお, 初回1日投与量として60mgを超える使用経験はない

本剤1日投与量	10mg	20mg	40mg	60mg
	↑	↑	↑	↑
経口モルヒネ製剤 (mg/日)	<30	30~59	60~89	≥90
経口コデイン製剤 (mg/日)	<200	200~399	400~599	≥600
フェンタニル貼付剤 定常状態における推定平均吸収速度: μg/hr (定常状態における推定平均吸収速度: mg/日)	12.5 (0.3)	25, 37.5 (0.6)	50, 62.5 (1.2)	≥75 (≥1.8)
ブプレノルフィン貼付剤 (mg/日)	5	10, 20	-	-
経口トラマドール製剤 (mg/日)	<150	≥150	-	-
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠 (錠/日)*	<4	≥4	-	-

\*: 1錠中トラマドール塩酸塩37.5mg及びアセトアミノフェン325mgを含有

⑧癌性疼痛, 慢性疼痛に用いる場合共通: 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には, 経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから, 剥離直後の本剤の使用は避け, 本剤の使用を開始するまでに, フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに, 本剤の低用量から投与することを考慮する ⑨疼痛増強時: 癌性疼痛において, 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は, 直ちにオキシドン塩酸塩等の即放性製剤の追加投与(レスキュー薬の投与)を行い鎮痛を図る。慢性疼痛においては, 突発性の疼痛に対してオピオイド鎮痛薬の追加投与(レスキュー薬の投与)は行わない ⑩増量: 本剤開始後は患者の状態を観察し, 適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。5mgから10mgへの増量の場合を除き増量の目安は, 使用量の25~50%増とする。ただし, 慢性疼痛において1日投与量として60mgを超える用量への増量を行う場合には, その必要性について慎重に検討する ⑪減量: 連用中における急激な減量は, 退薬症候が現れることがあるので行わない。副作用等により減量する場合は, 患者の状態を観察しながら慎重に行う ⑫投与の継続: 慢性疼痛において, 本剤開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は, 他の適切な治療への変更を検討する。また, 定期的に症状及び効果を確認した上で, 投与の継続の必要性について検討し, 漫然と投与を継続しない ⑬投与の中止: 本剤を必要としなくなった場合には, 退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量する ⑭食事の影響により本剤のC<sub>max</sub>及びAUCが上昇することから, 食後に投与する場合は, 患者の状態を慎重に観察し, 副作用発現に十分注意する。また, 食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与する(薬物動態の項参照)

〔徐放錠・徐放カプセル〕: 1日10~80mgを2回に分服。症状に応じて適宜増減。用法関連注意 ①初回投与: 本剤の投与開始前のオピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して, 1日投与量を決め, 2分割して12時間ごとに投与する ②オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には, 疼痛の程度に応じてオキシドン塩酸塩として10~20mgを1日投与量とすることが望ましい ③モルヒネ製剤の経口投与を本剤

## 2 オキシ

に変更する場合には、モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい ③経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮する ④疼痛増強時：本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにオキシコドン塩酸塩等の速放性製剤の追加投与(レスキュー薬の投与)を行い鎮痛を図る ⑤増量：投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。5mgから10mgへの増量の場合を除き増量の目安は、使用量の25～50%増とする ⑥減量：連用中における急激な減量は、退薬症候が現れることがあるので行わない。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行う ⑦投与の中止：本剤を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量する

〔注射〕：1日7.5～250mgを持続静注又は持続皮下注(増減)。用法関連注意 ①持続投与時 ②初回投与：投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、既に治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節する ③オピオイド系鎮痛薬を使用してない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として7.5～12.5mgを1日投与量とすることが望ましい ④モルヒネ注射剤の持続静注を本剤に変更する場合には、モルヒネ注射剤1日投与量の1.25倍量を1日投与量の目安とすることが望ましい ⑤経口オキシコドン製剤から本剤へ変更する場合には、オキシコドン製剤1日投与量の0.75倍量を1日投与量の目安とすることが望ましい ⑥経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮する ⑦増量：投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。鎮痛効果が不十分な場合は、レスキュー薬の投与量を考慮して前日の1日投与量の25～50%増を目安として増量を行う ⑧減量：連用中における急激な減量は、退薬症候が現れることがあるので行わない。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行う ⑨投与の中止：本剤を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量する ⑩臨時追加投与(レスキュー薬の投与)として使用する場合：疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、本剤の1日投与量の1/24量(1時間量相当量)を目安に早送りによる投与又は追加の静注を行い、鎮痛を図る。ただし、レスキュー薬としての投与を連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意する

**警告**〔TR徐放錠〕慢性疼痛に対しては、本剤は、慢性疼痛の診断、治療に精通した医師のみが処方・使用するとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いる。また、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤を行う

**禁忌**①重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する〕 ②気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる〕 ③慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する〕 ④痙攣状態(てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者〔脊髄の刺激効果が現れる〕 ⑤麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する〕 ⑥急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する〕 ⑦アヘンアルカロイドに對し過敏症の患者 ⑧出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある〕 ⑨ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者(相互作用の項参照)

**原則禁忌**細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある〕

【慎重投与】①心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増

強するおそれがある〕 ②呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある〕 ③肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用が現れるおそれがある(薬物動態の項参照)〕 ④脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある〕 ⑤ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある〕 ⑥代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある〕 ⑦甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある〕 ⑧副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている〕 ⑨薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい〕 ⑩薬物、アルコール等による精神障害のある患者〔症状が増悪するおそれがある〕 ⑪高齢者(高齢者への投与の項参照) ⑫衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている〕 ⑬前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある〕 ⑭器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する〕 ⑮痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある〕 ⑯胆囊障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある〕 ⑰重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある〕 【重要な基本的注意】①④〔徐放錠〕徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないように指示する ⑤〔徐放カプセル〕徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際してカプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのまま噛まずに服用させる ②〔TR徐放錠〕本剤は乱用防止を目的とした製剤であり、水を含むとゲル化するため、舐めたり、ぬらしたりせず、口に入れた後は速やかに十分な水でそのまま飲み込むよう患者に指導する。嚥下が困難な患者及び消化管狭窄を伴う疾患を有する患者では、嚥下障害及び消化管閉塞のリスクが高まるため、本剤以外の鎮痛薬を使用することを考慮し、やむを得ず本剤を使用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する ③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(副作用の項参照) ④眠気、眩暈が起こることがあるので、投与中の患者には自動車運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する ⑤投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、投与時の副作用に十分注意する ⑥増量する場合にも、副作用に十分注意する ⑦医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行う(適用上の注意の項参照) ⑧〔TR徐放錠〕鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意する

【相互作用】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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物(セリンクロ)	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある(禁忌の項参照)	μオピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される

### ②併用注意

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等吸入麻酔剤MAO阻害剤三環系抗うつ剤β-遮断剤アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある 措置方法：減量するなど慎重に投与する	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる
クマリン系抗凝血剤・ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与する	機序は不明
抗コリン作用を	臨床症状：麻痺性イレウス	相加的に抗コリン作用を増

有する薬剤	に至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある	強させる
ブプレノルフィン ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ-受容体の部分アゴニストである
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ・ポリコナゾール ・イトラコナゾール ・フルコナゾール ・リトナビル ・クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分にを行い、慎重に投与する	CYP3A4を介する本剤の代謝が阻害される
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 ・リファンピシン ・カルバマゼピン ・フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。なお、これらの薬剤の中止後に、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分にを行い、慎重に投与する	CYP3A4を介する本剤の代謝が促進される

**【副作用】**①③〔散剤〕承認時における安全性評価対象例71例中、副作用は45例(63%)に認められた。主なものは便秘19例(27%)、嘔気12例(17%)、嘔吐7例(10%)、眩暈12例(17%)、傾眠7例(10%)等であった。特定使用成績調査(用量調節及び徐放性製剤への切替えに関する調査)における成績では、再審査終了時における安全性評価対象例56例中、副作用は12例(21%)に認められた。主なものは、便秘9例(16%)、悪心5例(9%)、嘔吐3例(5%)であった(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく) ④〔徐放錠〕(発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく) ⑤癌性疼痛(オキシコドン錠)：承認時における安全性評価対象例302例中、副作用は231例(76.5%)に認められた。主なものは眩暈160例(53.0%)、便秘116例(38.4%)、嘔気116例(38.4%)、嘔吐56例(18.5%)、食欲不振12例(4.0%)、眩暈10例(3.3%)、痒痒感10例(3.3%)等であった。再審査終了時における安全性評価対象例1,189例中、副作用は446例(37.5%)に認められた。主なものは、便秘256例(21.53%)、悪心158例(13.29%)、傾眠71例(5.97%)、嘔吐63例(5.30%)であった ⑥慢性疼痛(TR徐放錠)：承認時における安全性評価対象例399例中、副作用は339例(85.0%)に認められた。主なものは便秘181例(45.4%)、悪心161例(40.4%)、傾眠129例(32.3%)、嘔吐60例(15.0%)、浮動性めまい31例(7.8%)、倦怠感22例(5.5%)、痒痒症21例(5.3%)、食欲減退20例(5.0%)等であった ⑦〔注射〕承認時における安全性評価対象例101例中、副作用は70例(69.3%)に認められた。主なものは傾眠24例(23.8%)、便秘24例(23.8%)、嘔気23例(22.8%)、嘔吐20例(19.8%)等であった

**②重大な副作用** ③**ショック、アナフィラキシー**(頻度不明<sup>\*1,\*2</sup>)：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ④**依存性**(頻度不明<sup>\*1,\*2</sup>)：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分にを行い、慎重に投与する。また、連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進、動悸等の退薬症候が現れることがあるので、中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行う ⑤**呼吸抑制**(散剤・錠：頻度不明<sup>\*1</sup>、徐放錠：0.1~1%未満、注射：3%未満)：呼吸抑制が現れることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフファン等)が拮抗する ⑥**錯乱**(内服用：頻度不明<sup>\*1,\*2</sup>、注射：1%未満)、**せん妄**(散剤：2%未満、錠：頻度不明、徐放錠：0.1~1%未満、注射：3%未満)：錯乱、せん妄が現れることがあるので、このような場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行う ⑦**無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫**(頻度不明<sup>\*1,\*2</sup>)：無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫が現れるとの報告がある ⑧**麻痺性イレウス**(散剤・錠・注射：頻度不明<sup>\*1</sup>、徐放錠：0.1~1%未満)、**中毒性巨大結腸**(頻度不明<sup>\*1,\*2</sup>)：麻痺性イ

レウスが現れることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸が現れるとの報告があるので、これらの症状が現れた場合には適切な処置を行う ⑨**肝機能障害**(散剤・錠：頻度不明<sup>\*1</sup>、徐放錠：0.1~1%未満、注射：5%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害が現れることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う。<sup>\*1</sup>：〔散剤・注射〕オキシコドン塩酸塩経口製剤で報告されている副作用。<sup>\*2</sup>：〔徐放錠〕自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明

⑩その他の副作用 \*：症状が現れた場合には中止する

①〔散剤〕

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>*</sup>
過敏症 <sup>*</sup>			発疹、蕁麻疹
循環器		低血圧	不整脈、血圧変動、起立性低血圧、失神
精神神経系	眠気、傾眠、眩暈	頭痛・頭重感、不眠	発汗、幻覚、意識障害、しびれ、筋攣縮、焦燥、不安、異夢、悪夢、興奮、視調節障害、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、振戦、筋緊張亢進、健忘、抑うつ、感情不安定、多幸感、思考異常、構語障害
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、胃不快感、口渇	腹痛、おくび、鼓腸、味覚異常、嚥下障害
その他		痒痒感、発熱、倦怠感、血管拡張(顔面潮紅、熱感)、呼吸困難	悪寒、頭蓋内圧の亢進、脱力感、胸部圧迫感、排尿障害、尿閉、脱水、無月経、性欲減退、勃起障害、浮腫、皮膚乾燥

\*：オキシコドン塩酸塩経口製剤で報告されている副作用

①〔徐放錠〕

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>*</sup>
過敏症 <sup>*</sup>		発疹	蕁麻疹
循環器		低血圧	不整脈、血圧変動、起立性低血圧、失神
精神神経系	眠気、傾眠	眩暈、発汗、幻覚、意識障害、しびれ、筋攣縮、頭痛、頭重感、焦燥、不安、異夢、悪夢、視調節障害、不眠、抑うつ、感情不安定、振戦、筋緊張亢進、健忘、構語障害	興奮、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、多幸感、思考異常
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、胃不快感、口渇、腹痛、鼓腸、味覚異常	おくび、嚥下障害
その他		痒痒感、発熱、脱力感、倦怠感、胸部圧迫感、血管拡張(顔面潮紅、熱感)、排尿障害、尿閉、脱水、呼吸困難、悪寒、勃起障害、浮腫	頭蓋内圧の亢進、無月経、性欲減退、皮膚乾燥

\*：自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明

①〔注射〕

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>*</sup>
-------	------	------	-------------------

過敏症*		発疹	蕁麻疹
循環器		低血圧, 血圧変動	不整脈, 起立性低血圧, 失神
精神神経系	眠気・傾眠	眩暈, 頭痛・頭重感, 不眠, 悪夢, 筋攣縮, 発汗, 焦燥	幻覚, 意識障害, しびれ, 不安, 異夢, 興奮, 視調節障害, 縮瞳, 神経過敏, 感覚異常, 痙攣, 振戦, 筋緊張亢進, 健忘, 抑うつ, 感情不安定, 多幸感, 思考異常, 構語障害
消化器	便秘, 嘔気, 嘔吐	下痢, 食欲不振, 腹痛	胃不快感, おくび, 鼓腸, 味覚異常, 嚥下障害, 口渇
投与部位	発赤	腫脹, 硬結, 疼痛, 痒痒感等の注射部位反応	
その他		痒痒感, 呼吸困難, 倦怠感, 脱水	発熱, 悪寒, 頭蓋内圧の亢進, 脱力感, 胸部圧迫感, 排尿障害, 尿閉, 無月経, 性欲減退, 勃起障害, 浮腫, 皮膚乾燥, 血管拡張(顔面潮紅, 熱感)

\*: オキシコドン塩酸塩経口製剤で報告されている副作用

**【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、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与する。〔徐放錠〕なお、薬物動態において高齢者と非高齢者成人には差がなかった(薬物動態の項参照) **【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〔オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験(マウス)で催奇形作用が報告されている〕②分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動, 神経過敏, 不眠, 振戦等)が現れることがある ③分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制が現れることがある ④授乳中の婦人には、投与中は授乳を避けさせる〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている〕 **【小児等への投与】**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 **【過量投与】**①徴候・症状: 呼吸抑制, 意識不明, 痙攣, 錯乱, 血圧低下, 重篤な脱力感, 重篤な眩暈, 嗜眠, 心拍数の減少, 神経過敏, 不安, 縮瞳, 皮膚冷感等を起こすことがある ②処置: 過量投与時には次の治療を行うことが望ましい ③投与を中止し, 気道確保, 補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う ④麻薬拮抗剤投与を行い, 患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお, 麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので, 患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する ⑤必要に応じて, 補液, 昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う **【適用上の注意】**①患者等に対する指導 ②投与にあたっては, 具体的な投与方法, 投与時の注意点, 保管方法等を十分に説明し, 本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに, 子供の手の届かないところに保管するよう指導する ③本剤が必要となつた場合には, 病院又は薬局へ返納する等の処置について適切に指導する ④〔注射〕投与経路: オピオイド製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては, 経口投与又は直腸内投与が不可能なとき, 初めて注射を用いる ⑤〔注射〕投与速度: 急速静注により, アナフィラキシー, 重篤な呼吸抑制, 低血圧, 末梢循環虚脱, 心停止が起こるおそれがあるので, 静注する場合には緩徐に行うことが望ましい **【その他の注意】**(保険給付上の注意): 〔TR徐放錠〕本製剤の使用に当たっての留意事項については, 「オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠剤の使用に当たっての留意事項について」(令和2年10月29日付け薬生総発1029第1号・薬生薬審発1029第1号・薬生安発1029第1号・薬生監麻発1029第1号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長通知)により通知されたところであるので, 十分留意する(令和2年10月29日付け保医発1029第4号厚生労働

省保険局医療課長通知) **【保存等】**〔散剤・注射〕遮光・室温保存。〔徐放錠〕室温保存 **【承認条件】**〔TR徐放錠〕①医薬品リスク管理計画を策定の上, 適切に実施する ②慢性疼痛の診断, 治療に精通した医師によつてのみ処方・使用されるとともに, 本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ, それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう, 製造販売にあたって必要な措置を講じる

**【薬物動態】**①血漿中濃度 ②③〔散剤〕癌疼痛患者を対象に, 散2.5mg(18例), 5mg(16例\*)を食後単回経口投与時の, オキシコドン及びノルオキシコドンの薬物動態パラメータを次表に示す(測定法: 化学発光検出HPLC)

投与量	2.5mg オキシコドン	2.5mg ノルオキシ コドン	5mg オキシコドン	5mg ノルオキシ コドン
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6.80±1.89	2.32±1.18	13.7±4.8	5.28±1.91
T <sub>max</sub> (hr)	1.9±1.4	2.1±1.4	1.7±1.3	1.8±1.2
AUC <sub>0-6</sub> (ng·hr/mL)	28.3±6.4	9.59±5.26	53.2±20.0	23.8±9.5
T <sub>1/2</sub> (hr)	6.0±3.9	—	4.5±2.3	—

\*: 1.5時間のみ15例

①〔TR徐放錠〕健康成人男性24例に徐放錠20mgを空腹時単回経口投与時薬物動態パラメータ(測定法: LC/MS/MS)

	オキシコドン	ノルオキシ コドン	オキシ モルフォン
C <sub>max</sub> (ng/mL)	23.3±3.1	14.3±2.8	0.3±0.1
T <sub>max</sub> (hr)	2.5±1.4	3.8±1.8	2.0±1.1
AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	303.5±61.8	246.7±55.8	4.2±2.0
T <sub>1/2</sub> (hr)	5.7±1.1	7.0±1.3	16.8±8.9

(1)オキシコドン及びその代謝物の血漿中濃度はC<sub>max</sub>, AUCともにオキシコドン>ノルオキシコドン>オキシモルフォンの順で, オキシモルフォンは他に比べてかなり低かった (2)ノルオキシコドンの活性は弱く, 活性の強いオキシモルフォンは微量にしか生成しないため, 投与時の薬力学的評価項目(瞳孔径, 呼吸数, 鎮静作用等)はオキシコドンの血漿中濃度と相関。オキシコドンのC<sub>max</sub>並びにAUCはほぼ投与量に比例して上昇 ③〔注射〕(1)持続静注及び持続皮下注の定常状態時: 日本人癌疼痛患者に持続静注(69例)及び持続皮下注(19例)時の, 定常状態でのオキシコドン及びノルオキシコドンの血漿中濃度と投与量の関係は添付文書参照 (2)急速単回静注時\*: 日本人癌疼痛患者7例(ノルオキシコドンのAUC<sub>0-inf</sub>, T<sub>1/2</sub>のみ4例)に2mgを急速静注時\*, オキシコドンに対するオキシモルフォンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-180</sub>の平均値の比はそれぞれ約1%未満(測定法: LC/MS/MS)

	オキシコドン	ノルオキシコドン
C <sub>max</sub> (ng/mL)	18.5±4.11	1.69±0.528
AUC <sub>0-6h</sub> (ng·hr/mL)	37.11±10.65	8.928±2.772
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	54.38±25.19	33.02±18.47
T <sub>1/2</sub> (hr)	3.26±0.774	12.1±5.81

\*: 承認用法は持続静注及び持続皮下注

④食事の影響(外国人データ) ⑤〔散剤〕健康成人22例にオキシコドン塩酸塩内用液20mgを単回経口投与時の食事の影響について評価したところ, 空腹時に比べ高脂肪食摂取後でC<sub>max</sub>は約80%に低下し, AUCは約1.2倍に増大 ⑥〔TR徐放錠〕(1)健康成人16例にオキシコドンTR錠10mgを高脂肪食摂取後に投与時, 空腹時に比較してオキシコドンのC<sub>max</sub>が73%, AUCが38%増加 (2)健康成人にオキシコドンTR錠40mgを高脂肪食摂取後(34例)に投与時, 空腹時(28例)に比較してオキシコドンのC<sub>max</sub>が60%, AUCが28%増加 ⑦バイオアペイラピリティ(外国人データ): 健康成人9例で約60%。癌患者12例で平均87% ⑧男女差(外国人データ): 健康成人男女各14例に徐放錠20mgを空腹時単回経口投与時, 女性では, C<sub>max</sub>並びにAUCが, いずれも男性より約1.4倍高かった ⑨高齢者(外国人データ): 健康高齢者(65~79歳), 健康非高齢者(21~45歳)各14例に徐放錠20mgを空腹時単回経口投与時, 薬物動態に関しては高齢者と非高齢者との間に差は認められなかった ⑩肝障害者(外国人データ): 肝障害者12例に徐放錠20mgを空腹時単回経口投与時, AUC並びにC<sub>max</sub>はそれぞれ健康成人の約2倍及び約1.5倍と有意に高く, 薬力学的評価項目を増強させる傾向 ⑪腎障害者(外国人データ): 腎障害者(クレアチニンクリアランス: 60 mL/min未満)12例に徐放錠20mgを空腹時単回経口投与時, AUC並びにC

maxはそれぞれ健康成人の約1.6倍及び1.4倍。腎障害者の鎮静作用は健康成人に比べて増加傾向 ②分布 ③体組織への移行(参考:ラット):<sup>3</sup>H-標識体投与時、速やかに全身に分布し、ほとんどの組織で投与約1時間後に最高濃度、その後速やかに低下。作用部位である脳内での消失は、他の組織に比べて緩やか。投与72時間後すべての組織で残留することはなかった ④母乳への移行(外国人データ):オキシコドン塩酸塩とアセトアミノフェンの割合を授乳婦に経口投与時、母乳への移行が認められ、そのときの投与0.25~12時間後の未変化体の乳汁/血漿中濃度の平均比率は3.4 ⑤代謝 ⑥ヒトでのオキシコドンの主代謝経路は、N-脱メチル化反応によるノルオキシコドンへの代謝、O-脱メチル化反応によるオキシモルフォンへの代謝及びグルコロン酸抱合代謝を受けることが知られている。〔徐放錠は次も含む〕ノルオキシコドンのAUCはオキシコドンの約80%程度。薬理活性を示すオキシモルフォンのAUCはオキシコドンの約1.4% ⑦オキシコドンの代謝についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ノルオキシコドンへの代謝はCYP3A4が、オキシモルフォンへの代謝はCYP2D6が主に関与していることを確認 ⑧排泄(外国人データ) 健康成人に0.28mg/kg経口投与後24時間までの尿中に5.5±2.5%が未変化体として、2.3±5.5%がオキシコドンの抱合体として排泄。尿中にはノルオキシコドンとオキシモルフォン抱合体も排泄 ⑨薬物相互作用(外国人データ) ⑩ポリコナゾール(100~200mg/日、経口投与)と本剤(24~48mg/日、持続皮下注)を4日間併用した症例(1例)の定常状態時でのオキシコドンの血漿中濃度は、測定した全症例の平均の3.57倍(国内でのオキシコドン注射剤の臨床試験成績)。また、ポリコナゾール〔400mg/日(2日目のみ600mg/日)〕の経口投与中に本剤(10mg)を単回経口投与時、オキシコドンのC<sub>max</sub>が1.72倍、AUCが3.61倍上昇したとの報告がある ⑪リトナビル(600mg/日)の経口投与中に本剤(10mg)を単回経口投与時、オキシコドンのC<sub>max</sub>が1.74倍、AUCが2.95倍上昇したとの報告がある ⑫クラリスロマイシン(1,000mg/日:承認外用量)の経口投与中に本剤(10mg)を単回経口投与時、若年者群(19~25歳)のオキシコドンのC<sub>max</sub>が1.45倍、AUCが2.02倍上昇し、また、高齢者群(70~77歳)のオキシコドンのC<sub>max</sub>が1.68倍、AUCが2.31倍上昇したとの報告がある ⑬リファンピシン(600mg/日)の経口投与中に本剤を単回静注(0.1mg/kg)時でAUCが1.2/2に、単回経口投与(15mg)した場合でAUCが1/7.1に減少したとの報告がある 【臨床成績】 ①〔散剤〕承認時における一般臨床試験での中等度から高度の癌疼痛に対する臨床試験成績の概要 ②疼痛コントロール達成率:本剤投与による疼痛コントロール達成率(疼痛コントロール達成例数/評価対象例数)は、治療開始前のオピオイド系鎮痛剤の「使用あり」で90.7%(39/43)、「使用なし」で95.7%(22/23)、合計92.4%(61/66) ③疼痛強度評価:投与開始24時間後及び投与終了時の疼痛強度は、投与前に比べて有意に改善。なお、疼痛強度の評価は患者自身による4段階評価(評価点:0=なし「痛くない」、1=軽度「少し痛い」、2=中等度「痛い」、3=高度「非常に痛い」)で行った

観察時期	評価症例数	疼痛強度評価点	p 値*
投与前	66	1.4±0.8	—
投与開始24時間後	65	1.0±0.7	<0.0001
投与終了時	61	0.8±0.4	<0.0001

\*: 投与前に対するWilcoxon符号付き順位検定によるp値。投与開始24時間後及び投与終了時で疼痛強度が「不明」例は除いた

④臨時追加投与時の有効性:徐放錠の定時投与時に発現する突発性疼痛に対して、本剤を臨時追加投与したところ、投与1時間後の疼痛強度(CAT)は投与前に比べて有意に軽減。また、投与1時間後の鎮痛効果についても有効率<sup>※1</sup>は80%。鎮痛効果の発現<sup>※2</sup>は投与15分以内から認められ、30分以内に85%の患者で効果が認められた。<sup>※1</sup>:患者自身による投与1時間後の鎮痛評価(1:「よく効いた」、2:「効いた」、3:「少し効いた」、4:「効かなかった」)のうち、「よく効いた」、「効いた」の占める割合。<sup>※2</sup>:患者が鎮痛効果が現れ始めたと感じた時間 ⑤〔TR徐放錠〕 ⑥癌性疼痛を対象とした臨床試験(オキシコドン錠) ⑦疼痛コントロール達成状況からの有効性評価〔疼痛コントロール率(%)=疼痛コントロール達成例数/評価対象例数×100〕:対象の前治療薬剤がオピオイド系鎮痛剤非使用例で90.0%(18/20)、オピオイド系鎮痛剤使用例で90.0%(27/30)、オピオイド系鎮痛剤非使用例で(5/5) ⑧全般改善度からの有効性評価〔改善率(%)=(著明改善+改善)/全般改善度評価対象例数×100〕:対象の前治療薬剤がモルヒネ硫酸塩水和物徐放錠使用例で82.5%(66/80)、オピオイド系鎮痛剤非使用例で90.2%(37/41)。モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠使用例に対しては、2/3量の本剤に切り替えた ⑨慢性疼痛を対象とした臨床試験(オキシコドン錠) ⑩ランダム化治療中止試験:非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬による治療にもかかわらず、中等度から高度の疼痛を有する慢性腰痛患者を対象として、オキシコドン錠による疼痛コント

ロール達成(2~4週)後に、オキシコドン錠又はプラセボを二重盲検下で5週間投与。オキシコドン錠はプラセボと比較して、主要評価項目である鎮痛効果不十分\*と判定されるまでの期間は有意に長かった(p=0.0095)。\*鎮痛効果不十分:次のいずれかに該当した場合に、鎮痛効果不十分とした (1)治験薬の増量又は鎮痛療法の変更・追加 (2)BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアが登録時と比較してスコア減少が30%未満である日が連続3日間、又はスコアが4以上 ⑪非盲検試験:慢性疼痛患者を対象として、オキシコドン錠を最大55週間投与。オキシコドン錠による疼痛コントロール達成(2~4週)後、5週間経過時の疼痛コントロール維持率(鎮痛効果不十分と判定されなかった患者の割合)は次表のとおりであり、いずれの疼痛でも鎮痛効果が認められた

対象疾患(n, 例数)	維持率[95%信頼区間]
変形性関節症(42, 32)	76.2%[60.5, 87.9]
糖尿病性神経障害性疼痛(8, 7)	87.5%[47.3, 99.7]
帯状疱疹後神経痛(25, 20)	80.0%[59.3, 93.2]
その他(20, 16)	80.0%[56.3, 94.3]
合計(95, 75)	78.9%[69.4, 86.6]

⑫慢性疼痛を対象とした臨床試験(TR徐放錠) 切替試験:慢性疼痛患者(61例)を対象として、オキシコドン錠による疼痛コントロール達成(2~4週)後に、本剤に切替えて2週間投与。本試験での疼痛コントロール維持率(鎮痛効果不十分と判定されなかった患者の割合)[95%信頼区間]は80.3%[68.2, 89.4] ⑬〔注射〕承認時での一般臨床試験での中等度から高度の癌疼痛に対する臨床試験成績 ⑭疼痛コントロール達成率:オピオイド系鎮痛剤による先行治療のない群及び先行治療のある群の本剤による疼痛コントロール達成率〔達成例数/評価対象例数×100〕。オピオイド系鎮痛剤非使用例群、オピオイド系鎮痛剤からの切替え例群、合計の順)は、静注で83.3%(10/12)、81.0%(47/58)、81.4%(57/70)、皮下注で76.5%(13/17)、73.7%(14/19) ⑮疼痛強度改善率〔(疼痛強度が「なし」+「軽度」の例数)/評価対象例数×100。〔〕内継続投与試験を含めた成績〕:静注で投与開始前44.3%(31/70)[45.3%(34/75)]、投与終了時89.7%(61/68)[87.7%(57/65)]、皮下注で投与開始前52.6%(10/19)[60.9%(14/23)]、投与終了時78.9%(15/19)[85.0%(17/20)] ⑯臨時追加投与(レスキューードーズ)前後の疼痛強度改善率〔(疼痛強度が「なし」+「軽度」の件数)/評価対象件数×100。レスキューードーズ前、レスキューードーズ後の順〕:静注で18.0%(69/383)、75.4%(288/382)、皮下注で20.0%(21/105)、69.5%(73/105) 【薬効薬理】 ①薬理作用 鎮痛作用:モルヒネ硫酸塩を対照薬として検討した結果〔ED<sub>50</sub>(95%信頼限界)mg/kg〕は次表の通り。オキシコドン塩酸塩はモルヒネ硫酸塩よりED<sub>50</sub>値で3~6倍、効力比で3~5倍強い鎮痛作用を示した

試験法(動物種)	オキシコドン塩酸塩	モルヒネ硫酸塩
Hot plate法(マウス)	3.2(0.9-5.3)	15.6(8.6-21.9)
Tail pressure法(マウス)	3.5(2.7-4.5)	8.9(4.8-12.7)
酢酸ライジング法(マウス)	2.3(1.6-4.0)	7.0(4.6-15.6)
Tail flick法(ラット)	3.8(1.8-5.5)	21.6(19.2-24.2)

②作用機序:モルヒネと同様にμ-オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すと考えられる

(性状) オキシコドン塩酸塩水和物は白色の結晶性の粉末である。水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、無水酢酸に溶けにくい。1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.8~5.8である。光によって変化する

(備考) 再審査期間中(非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛について2020年10月29日から4年)

(保険通知) 平成24年4月17日保医発0417第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について オキファスト注10mg及び同50mg 本製剤はオキシコドン製剤であり、本製剤を投与した場合は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表区分番号「C108」在宅悪性腫瘍患者指導管理料又は「C108-2」在宅悪性腫瘍患者共同指導管理料を算定できるものであること

令和元年6月13日保医発0613第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について オキシコドン注射液10mg「第一共」及び同50mg「第一共」本製剤はオキシコドン製剤であり、本製剤を投与した場合は、医科点数表区分番号「C108」在宅悪性腫瘍患者指導管理料又は「C108-2」在宅悪性腫瘍患者共同指導管理料を算定できるものであること

glatiramer acetate (JAN)  
**グラチラマー酢酸塩**  
 多発性硬化症治療剤

399

基本添付文書 コバキソン皮下注シリンジ2020年11月改訂

【製品】規格等：(処方), (保険通知) 《コバキソン皮下注20mgシリンジ 2015.09.28承認》

コバキソン Copaxone 皮下注シリンジ20mg (武田薬品)

【組成】〔注射液(皮下注)〕(プレフィルドシリンジ製剤)：1シリンジ (1mL)中20mg。pH：5.5~6.6 浸透圧比：約0.9

【効能・効果】多発性硬化症の再発予防

【効能関連注意】進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】グラチラマー酢酸塩として1日1回20mg皮下注

【用法関連注意】①投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師の直接の監督の下で投与を行う。また、医師により適用が妥当と判断された患者について自己投与が可能である(重要な基本的注意の項参照) ②注射部位反応(壊死、紅斑、疼痛等)が報告されているので、投与毎に注射部位を変更する(重大な副作用及び適用上の注意の項参照) ③投与期間中に症状の増悪が認められた場合には、本剤のリスクとベネフィットを考慮して、投与継続の必要性について慎重に判断する〔国内臨床試験において、投与期間中に症状が悪化し中止に至った症例が認められている〕

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【慎重投与】心機能障害のある患者〔本剤投与による注射直後反応として、胸痛等の胸部症状が現れることがある(重要な基本的注意の項参照)〕 【重要な基本的注意】①投与に関連した過敏性反応(呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神)が現れることがある。また、投与後の数分以内に注射直後反応(血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈)が現れることがあるが、注射直後反応はほとんどが一過性で自然に消失するとされている。過敏性反応が疑われる症状が認められた場合には、注射直後反応との鑑別を慎重に行う。また、重篤な過敏性反応が発現した場合は、直ちに医師に連絡するように患者及びその家族又は介護者に指導するとともに、本剤を中止し、適切な処置を行う ②投与により血管拡張、胸痛、動悸又は頻脈が現れることがあるので、心機能障害を有する患者に対して投与する際には十分に注意し、患者の状態を定期的に観察する(慎重投与及び重大な副作用の項参照) ③肝機能障害が現れることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査を行うとともに、投与中は定期的に肝機能検査を行う(重大な副作用の項参照) ④自己投与の開始にあたっては、患者に適切な投与方法について指導を行う(適用上の注意の項参照) ⑤自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法及び注入補助器の使用法について説明及び十分な教育訓練を実施した後、副作用とその対処法について患者が十分に理解し、患者自らが確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施する ⑥投与開始にあたっては、医師の管理指導の下で投与することとし、投与後少なくとも30分間は患者の状態について十分に観察する。また、自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行う ⑦使用済みのプレフィルドシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底する

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン	本剤との併用時において本剤投与による注射部位反応の発現が増加したとの報告がある	機序は不明である

【副作用】①④国内臨床試験：国内で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象17例すべてに臨床検査値異常を含む副作用が認められている。最も発現頻度の高かった副作用は注射部位反応16例(94.1%)799件であり、その主な内容は注射部位紅斑15例(88.2%)221件、注射部位疼痛15例(88.2%)87件、注射部位硬結13例(76.5%)118件、注射部位痒痒感12例(70.6%)107件、注射部位腫脹11例(64.7%)125件等であった。また、注射直後反

応は5例(29.4%)18件に認められ、その内容は、動悸3例(17.6%)15件、呼吸困難2例(11.8%)2件及び胸痛1例(5.9%)1件であった。その他の主な副作用として、発熱3例(17.6%)7件、倦怠感2例(11.8%)4件、好酸球数増加、不規則月経及び蕁麻疹が各2例(11.8%)2件に認められている ①外国臨床試験：外国で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験(3試験)において、本剤が投与された安全性評価対象269例中259例(96.3%)に臨床検査値異常を含む有害事象(本剤との因果関係の有無は問わない事象)が認められている。最も発現頻度の高かった有害事象は注射部位反応222例(82.5%)17,755件であり、その主な内容は、注射部位紅斑161例(59.9%)6,689件、注射部位疼痛143例(53.2%)3,751件、注射部位腫脹96例(35.7%)2,725件、注射部位痒痒感95例(35.3%)1,979件、注射部位浮腫81例(30.1%)1,382件等であった。また、注射直後反応は111例(41.3%)420件に認められ、その内容は、血管拡張64例(23.8%)117件、呼吸困難50例(18.6%)90件、胸痛48例(17.8%)143件、動悸32例(11.9%)51件及び頻脈15例(5.6%)19件であった。その他の主な有害事象として、疼痛81例(30.1%)144件、悪心58例(21.6%)89件、発疹48例(17.8%)138件、不安42例(15.6%)62件、多汗症28例(10.4%)44件等が認められている

②重大な副作用 ③注射直後反応(41.3%)<sup>※1</sup>：投与後の数分以内に注射直後反応(血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈)が現れることがある。これらの症状のほとんどは一過性であるが、投与のたびに発現し、重症化することもあるので、患者の状態十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照) ④注射部位壊死(頻度不明)<sup>※2</sup>：注射部位壊死が報告されており、重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などが必要になる場合がある。患者に複数の病変が現れたときには、治癒がみられるまで中止するなど、適切な処置を行う ⑤過敏性反応(頻度不明)<sup>※2</sup>：アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神等の過敏性反応が現れることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照) ⑥肝機能障害(頻度不明)<sup>※2</sup>：AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害が現れることがあるので、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意の項参照)。<sup>※1</sup>：外国臨床試験に基づく発現頻度。<sup>※2</sup>：外国における自発報告等

⑦その他の副作用：次のような副作用が現れることがあるので、このような場合には適切な処置を行う

	5%以上 <sup>※1</sup>	5%未満 <sup>※1</sup>	頻度不明 <sup>※2</sup>
精神神経系	不安、振戦	失神、神経過敏	痙攣
消化器	悪心、嘔吐		
循環器	血管拡張、動悸、頻脈		
呼吸器	呼吸困難		
感染症	腔カンジダ症	単純ヘルペス	
皮膚	発疹、多汗症	皮膚良性新生物	
眼		眼の障害	
投与部位	注射部位反応(紅斑、疼痛、腫脹、痒痒感、浮腫、炎症、過敏症)、局所反応	萎縮	
その他	リンパ節症、疼痛、胸痛、顔面浮腫	悪寒、体重増加、浮腫	白血球数異常、肝酵素上昇

<sup>※1</sup>：外国臨床試験に基づく発現頻度。<sup>※2</sup>：外国における自発報告等  
 【高齢者への投与】一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているので、副作用の発現に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与する 【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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕 ②授乳中の婦人に投与することを避ける。やむを得ず投与する際には授乳を中止させる〔ヒト母乳中への移行については不明である〕 【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〕

## 2 クラチ

【適用上の注意】①投与経路：皮下にのみ投与する ②投与部位 ③腹部、上腕部、大腿部又は腰部のそれぞれ左右を選び、同一部位への反復投与は避ける ④原則として同一部位への投与は7日間あける ⑤皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には投与しない ⑥投与の際には専用のプレフィルドシリンジ用注入補助器を使用する。また、使用にあたっては添付の使用説明書を必ず読む。また、本剤(プレフィルドシリンジ)は1回使用の製剤であり、再使用はしない 【その他の注意】ラット26週間反復投与毒性試験及びサル52週間反復投与毒性試験において、腎糸球体に補体第3成分を伴うグラチラマー酢酸塩の沈着が認められている。しかしながら、ラットを用いたがん原性試験(2年間投与)では腎糸球体での免疫複合体の沈着は認められていない 【取扱い上の注意】①凍結を避け、外箱に入れて2~8℃で保存する ②開封後も光を遮り保存する ③使用時にはプリスターに入れたまま室温に戻して使用する ④溶液中に不溶性微粒子がある場合は使用しない ⑤本剤は単回使用のため、再滅菌・再使用せず、使用済みのプレフィルドシリンジは適切に廃棄する 【保存等】凍結を避け、2~8℃で遮光保存 【承認条件】

①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②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、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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 ③②の製造販売後調査について、承認のあった日後4年(以下、中間報告期間という)までのデータを①の医薬品リスク管理計画に基づいて取りまとめ、その結果を中間報告期間を経過した日から起算して3月以内に規制当局に提出する

【薬物動態】*in vitro*試験及び健康成人での限られた臨床試験データから、本薬を皮下注時、その大部分が皮下組織及び筋肉組織で速やかに分解することが示されている ①蛋白結合：<sup>125</sup>I-標識体を10μg/mLの濃度でヒト血液に添加時の蛋白結合率はヒト血清アルブミンで89%を超え、ヒト血清で約97%(*in vitro*) ②代謝：本剤は皮下組織及び筋肉組織で加水分解 【臨床成績】①国内臨床試験 ②再発寛解型多発性硬化症患者(17例)を対象に1日1回20mgを36週間皮下注時、主要評価項目であるT<sub>1</sub>ガドリニウム(Gd)増強病巣数の総数の投与前後での変化率(FAS<sup>※1</sup>)は次表のとおり。変化率の95%信頼区間の下限值(33.19%)が事前に設定した有効性評価基準値(25%)を上回った

	T <sub>1</sub> Gd増強病巣総数 <sup>※2</sup>	変化率(%) <sup>※3</sup> [95%信頼区間]
投与前(-8, -4, 0週)(17例)	5.66(1.31)	65.66
投与後(28, 32, 36週)(14例)	1.94(1.38)	[33.19, 82.35]

※1：欠測値の補完は行わないこととしていたため、投与後の評価は28, 32, 36週のデータがない3例を除外して評価。※2：評価時期(投与前/投与後)、年齢及び罹病期間を共変量とし、各評価時期での利用可能なスキャン回数を予定されたスキャン回数で除した値の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる点推定値(標準誤差)。※3：変化率(%) =  $[1 - (\text{投与後の推定値} / \text{投与前の推定値})] \times 100$

③なお、投与前と投与後の評価例数を揃えて実施した追加解析では、変化率の95%信頼区間の下限值はいずれも事前に設定した有効性評価基準値(25%)を下回った

《T<sub>1</sub>Gd増強病巣総数<sup>※3</sup>の変化率に係る追加解析結果》

	投与前 (-8, -4, 0週)	投与後(28, 32, 36週/中止時)	変化率(%) <sup>※4</sup> [95%信頼区間]
追加解析[1] (14例) <sup>※1</sup>	4.64(1.29)	1.74(1.40)	62.50 [24.03, 81.49]
追加解析[2] (17例) <sup>※2</sup>	6.54(1.33)	6.69(1.77)	-2.31 [-215.18, 66.79]

※1：28週より前に中止した3例を除外した解析。※2：28週より前に中止した3例のデータ及び全集団の静脈内ステロイド投与後30日以内に測定されたMRIスキャンデータも含めた全投与症例による解析。※3：評価時期(投与前/投与後)、年齢及び罹病期間を共変量とし、各評価時期での利用可能なスキャン回数を予定されたスキャン回数で除した値の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルによる点推定値(標準誤差)。※4：変化率(%) =  $[1 - (\text{投与後の推定値} / \text{投与前の推定値})] \times 100$

④外国臨床試験 ⑤第Ⅲ相試験[1]：再発寛解型多発性硬化症患者(239例)を対象に1日1回20mg又はプラセボを36週間皮下注した二重盲検比較試験の結果、主要評価項目であるT<sub>1</sub>Gd増強病巣総数<sup>※1</sup>(ITT, LOCF)は、プラセボ群(120例)：36.80(2.94)<sup>※2</sup>、本剤群(119例)：25.96(3.03)<sup>※2</sup>、差の

点推定値は-10.84個(両側95%信頼区間：-17.97, -3.71)で有意な減少(p<sup>※3</sup>=0.0032, ANCOVA)。※1：投与群及び医療機関を因子、ベースライン時のT<sub>1</sub>Gd増強病巣数、ベースライン時のEDSSスコア、治験開始前2年間の再発回数、罹病期間、年齢及び性別を共変量とした共分散分析モデルに基づく。※2：調整済み平均値(標準誤差)。※3：p≤0.045226であった場合に統計学的に有意であると判断 ⑥第Ⅲ相試験[2]：再発寛解型多発性硬化症患者(251例)を対象に1日1回20mg又はプラセボを最長35ヶ月間皮下注した二重盲検比較試験の結果、主要評価項目である再発回数<sup>※1</sup>(ITT)は、プラセボ群(126例)：1.98(0.14)<sup>※2</sup>、本剤群(125例)：1.34(0.15)<sup>※2</sup>、差の点推定値は-0.63回(両側95%信頼区間：-1.03, -0.24)で有意な差を認めた(p=0.0019, ANCOVA)。※1：投与群、医療機関及び投与群と医療機関の交互作用を因子、性別、罹病期間(年)、治験開始前2年間の再発率及びベースラインのEDSSスコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく。※2：調整済み平均値(標準誤差) 【薬効薬理】グラチラマー酢酸塩(GA)は皮下注後、末梢のリンパ節内の抗原提示細胞(APC)表面に存在する主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子に結合した結果、T細胞受容体での抗原-主要組織適合遺伝子複合体との競合によって多発性硬化症に関する抗原特異的なT細胞の活性化を阻害。また、APC表面のMHC分子に結合すると、GA反応性Th2細胞が誘導。GA反応性Th2細胞は血液脳関門を通過して中枢神経系に集積し、ミエリン塩基性蛋白自己抗原により刺激され炎症サイトカインや神経栄養因子を分泌。更に、抗原非特異的な機序によってもAPC機能を修飾するとともに、IL-10及びTGF-βの増加、並びにIL-12及びTNFの産生減少を特徴とする抗炎症性のⅡ型単球の形成を促進

【性状】グラチラマー酢酸塩は、白色～微帯黄白色の凍結乾燥品である。L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンから構成される平均分子量5,000~9,000のポリペプチド混合物である。L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンの各アミノ酸残基のモル比率は、0.129~0.153、0.392~0.462、0.086~0.100及び0.300~0.374である

【備考】再審査期間中(2015年9月28日から10年)

【保険通知】平成27年11月25日保医発第1125第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について コパキソン皮下注20mgシリンジ ①本製剤は、グラチラマー酢酸塩製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること ②本製剤は、針付きのキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること

tamibarotene (JAN)

**タミバロテン**  
合成レチノイド

429

基本添付文書 アムノレイク錠2020年11月改訂

【製品】 規制等：(調) (処方), (保険通知) 《アムノレイク錠2mg 2005.04.11承認》

アムノレイク Amnolake 錠2mg (東光薬品-日本新薬)

【組成】 【錠剤】：1錠中2mg

【効能・効果】 再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

【効能関連注意】 ①染色体検査[t(15;17)転座]又は遺伝子検査(PML-RARA遺伝子)によりAPLと診断された患者に使用する ②初発例のAPL患者での本剤の有効性・安全性は確立していない(臨床成績の項参照) ③本剤により完全寛解を得た後に再発したAPLに対して、本剤の有効性・安全性は確立していない

【用法・用量】 寛解導入療法：1日6mg/m<sup>2</sup>を朝夕食後2回に分服、骨髄寛解が得られるまで投与。投与期間は開始日から8週間を越えない

【用法関連注意】 ①1日6mg/m<sup>2</sup>を超える用法・用量での有効性及び安全性は明らかではない。1日12mg/m<sup>2</sup>を超えて投与した経験はない ②本剤の寛解後療法の有効性及び安全性は確立していない[投与経験がない]

**警告** ①本剤による治療は危険性を伴うため、投与期間中は入院又はそれに準ずる管理のもとで適切な処置を行う。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病[特に急性前骨髄球性白血病(APL)]の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。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する ②本剤は分化症候群が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行う。このような症状が現れた場合には休業し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な措置を行う(重大な副作用の項参照) ③本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。また、妊娠する可能性のある女性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使用上の注意を厳守する(重要な基本的注意及び妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項参照)

**禁忌** ①妊婦又は妊娠している可能性のある女性(重要な基本的注意及び妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項参照) ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ③ビタミンA製剤を投与中の患者[ビタミンA過剰症と類似した副作用状態を起こすおそれがある] ④ビタミンA過剰症の患者[ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある]

**原則禁忌** 妊娠する可能性のある女性(重要な基本的注意及び妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項参照)

【慎重投与】 ①脂質異常症の素因がある患者(重要な基本的注意の項参照) ②フィブラート系薬剤を使用している患者(重要な基本的注意の項参照) ③肝機能障害のある患者[類薬(エトレチナート)で、肝障害が悪化するおそれがあることが報告されている] ④腎機能障害のある患者[類薬(トレチノイン)で、重篤な腎障害を起こすおそれがあることが報告されている] ⑤高齢者(高齢者への投与の項参照) ⑥骨の成長が終了していない可能性のある患者(25歳以下の患者)(重要な基本的注意及び小児等への投与の項参照) 【重要な基本的注意】 ①本剤には催奇形性があり、副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用する ②妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用する ③本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、開始前の少なくとも1ヵ月間、投与中及び中止後少なくとも2年間必ず避妊させる ④投与は次の正常な生理周期の2日又は3日目まで開始しない ⑤投与開始前2週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認する ⑥投与中は1ヵ月ごとに追加の妊娠検査を実施することが望ましい ⑦ラット、イヌを用いた動物実験で、精子形成能に異常を起こすこと

が報告されているので男性に投与する場合には、投与中及び投与終了後6ヵ月間は避妊させる ⑧末梢血中の「芽球及び前骨髄球」の和が1,000/mm<sup>3</sup>を超える場合には、化学療法により「芽球及び前骨髄球」の和を1,000/mm<sup>3</sup>以下にしてから投与する ⑨高度の白血球増加症を起こすことがあるので、末梢白血球数が30,000/mm<sup>3</sup>を超えた場合には、休業等の適切な処置を行う ⑩APLに併発する播種性血管内凝固(DIC)では、致命的な出血傾向(脳出血、肺出血等)が報告されている。投与中にこのような症状が現れた場合には、出血傾向に対する適切な処置を行う ⑪本剤により脂質代謝異常が引き起こされることがあるので、定期的に血中の総コレステロール及びトリグリセリドの検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う ⑫本剤により肝機能異常が引き起こされることがあるので、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 ⑬フィブラート系薬剤を服用している脂質代謝異常の患者に本剤を投与し、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現し、死亡した症例が報告されているので、異常が認められた場合には休業等の適切な処置を行う ⑭タミバロテンはラット、イヌを用いた動物実験で過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことが報告されている。したがって本剤投与中に関節痛・骨痛の症状が現れることがあるので、観察を十分に行う。25歳以下の患者は、骨の成長が終了していない可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察及び定期的な検査を十分に行いながら慎重に投与する ⑮本剤は中性付近において溶解度、溶出性等が増加する性質を持つため、無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の吸収が増加し、作用が増強されるおそれがある(相互作用の項参照)。また、類薬(エトレチナート)で牛乳又は高脂肪食と服用すると吸収が増加することが報告されている

【相互作用】 ①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤(チョコラA等)	ビタミンA過剰症と類似した副作用状態を起こすおそれがある	本剤はビタミンAと同レチノイドである

②併用注意：in vitro試験において、薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4)により代謝されることが示されている

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を誘導する薬剤 ・フェニトイン ・カルバマゼピン(抗てんかん剤) ・リファンピシン ・デキサメタゾン(副腎皮質ホルモン剤) ・バルビツール酸系薬物 ・セイヨウオトギリソウ[St. John's Wort(セント・ジョーンズ・ワート)] 含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある
CYP3A4阻害剤 ・アゾール系抗真菌剤 ・マクロライド系抗生物質 ・カルシウム拮抗剤等の薬剤 ・グレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある
制酸剤 H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤 ・シメチジン等 プロトンポンプ阻害剤 ・オメプラゾール等	本剤の吸収が増加するおそれがある	これらの薬剤により胃内のpHが上昇し、本剤の溶解度が上昇し、吸収が増加する可能性がある

③相互作用(類薬)：類薬では次のような相互作用が知られている

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、フェニトインの作用が増強するおそれがある	類薬(エトレチナート)でフェニトインとの併用により、フェニトインの蛋白結合能を低下させるとの報告がある
抗線溶剤 ・トラネキサム酸等 アプロチニン製剤	類薬(トレチノイン)において、これらの薬剤を併用した患者で血栓症を発現し、重大な転帰をたどったとの報告があるので、併用に際	類薬(トレチノイン)投与により、凝固線溶系のバランスが変化するためと考えられている

タ



しては慎重に行う

【副作用】①臨床試験における安全性評価症例41例において、副作用は40例(97.6%)に認められた。主な副作用は、血中トリグリセリド増加29件(70.7%)、発疹21件(51.2%)、血中コレステロール増加19件(46.3%)、血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加15件(36.6%)、骨痛11件(26.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加9件(22.0%)、血中アルカリホスファターゼ(Al-P)増加9件(22.0%)、発熱8件(19.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加6件(14.6%)、ヘモグロビン減少5件(12.2%)、白血球数増加5件(12.2%)、皮膚乾燥4件(9.8%)等であった(承認時) ②製造販売後の使用成績調査における安全性評価対象症例724例において、副作用は488例(67.4%)に認められた。主な副作用は、血中トリグリセリド増加301件(41.6%)、血中コレステロール増加223件(30.8%)、血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加100件(13.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加82件(11.3%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加79件(10.9%)、発疹69件(9.5%)、C-反応性蛋白増加50件(6.9%)、血中アルカリホスファターゼ(Al-P)増加46件(6.4%)、アミラーゼ増加29件(4.0%)、骨痛26件(3.6%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加17件(2.3%)、紅斑14件(1.9%)等であった(再審査終了時)

②重大な副作用 ④分化症候群(頻度5%以上)：分化症候群(諸症状：発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺疾患、肺うっ血、心嚢液貯留、低酸素症、低血圧、肝不全、腎機能不全、多臓器不全等)が発現し、重篤な転帰をたどることがあるので、観察を十分に行う。なお、このような症状が認められた場合には、中止し、副腎皮質ホルモン剤の脉冲療法等の適切な処置を行う ⑤感染症(頻度5%以上)：感染症(肺炎、敗血症等)が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行う ⑥白血球増加症(頻度5%以上)：白血球増加症が現れることがあるので観察を十分に行い、末梢白血球数が30,000/mm<sup>3</sup>を超えた場合には、休薬等の適切な処置を行う。また、類薬(トレチノイン)において、主に好塩基性分化能を有するAPL患者において、好塩基球増加症が発現し、高ヒスタミン血症に至った例も報告されている ⑦間質性肺疾患(頻度5%未満)：間質性肺疾患が現れることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ⑧縦隔炎(頻度5%未満)：縦隔炎が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行う ⑨横紋筋融解症(頻度5%未満)：フィブラート系薬剤を服用している脂質代謝異常の患者に投与し、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現し、死亡した症例が報告されているので、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行う ⑩重大な副作用(類薬)(頻度不明)：類薬で次の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行う ⑪類薬(トレチノイン)で血栓症(脳梗塞、肺梗塞、その他の動脈又は静脈血栓症等)を起こすことが報告されている ⑫類薬(トレチノイン)で血管炎を起こすことが報告されている ⑬類薬(トレチノイン)で錯乱を起こすことが報告されている ⑭類薬(エトレチナート)で中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑が報告されている

④その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う

種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	感覚減退、臭覚錯誤	
呼吸器		呼吸困難、咯血、しゃっくり、低酸素症	
胃腸障害		口内乾燥、口内炎、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、痔核	
皮膚	発疹、皮膚乾燥、湿疹、剥脱性皮膚炎	皮膚炎、痒痒症、水疱性皮膚炎、皮膚刺激	紅斑
筋・骨格	骨痛、関節痛	筋肉痛、背部痛	

全身状態	発熱	粘膜疹、胸痛、倦怠感、腫脹	
血液	白血球数増加、ヘモグロビン減少	血小板数減少、血小板数増加	
肝臓	AST増加、ALT増加、LDH増加、Al-P増加		γ-GTP増加
脂質代謝	TG増加、TC増加		
その他	毛包炎、CRP増加	咽頭炎、耳痛、血中尿素減少、血中ナトリウム減少、血中塩化物減少、尿蛋白、血中アルブミン減少、アミラーゼ増加、総蛋白増加、尿潜血	CPK増加

⑤その他の副作用(類薬)(頻度不明)：類薬(トレチノイン)で頭蓋内圧上昇症状を起こすことが報告されている(小児等への投与の項参照)

【高齢者への投与】高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用が現れやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、用量に留意して定期的に血漿アルブミン検査を行い慎重に投与する[本剤は血漿蛋白との結合性が強いので、血漿アルブミンが減少していると遊離の薬物血漿中濃度が高くなるおそれがある] 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①動物実験で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。ラットの0.3 mg/kg/dayで、後期死亡胎児数の増加、胎児の外形及び内臓異常として口蓋裂、顔面裂、無眼球、小眼球、眼瞼開閉、口角部の裂、外脳、髄膜瘤、耳介形態異常、骨格変異である頸肋、胸椎体ダンベル状骨化が、ウサギの0.1mg/kg/dayで、流産頻発、死亡胎児数の増加、胎児の外表、内臓及び骨格異常などの催奇形性が報告されている ②妊娠する可能性のある女性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。患者には胎児への毒性の可能性について十分に説明し理解させ、避妊を徹底するよう指導する(重要な基本的注意の項参照) ③授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせる[動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている] 【小児等への投与】①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 ②幼児又は小児へ投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与する[タミバロテンはイヌを用いた動物実験で過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことが報告されている] ③類薬(トレチノイン)において、長期投与した場合に頭蓋内圧上昇症状が報告されている 【その他の注意】①ラット及びイヌで精巢毒性が報告されている。これらの所見は臨床投与条件下におけるAUCと同程度で認められていることから、不妊など性腺に対する影響を考慮する ②イヌにおいて39週間反復投与試験で0.08mg/kg/day以上の投与群に角膜混濁及び角膜びらんが報告されているので、これらに基づく視覚障害が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行う ③イヌにおいて消化管からの出血が報告されていることから、消化器障害が疑われる場合には便の性状に注意し、必要に応じて潜血反応等の検査を行う ④イヌにおいて胸骨及び大腿骨骨幹部に骨梁の菲薄化が報告されている。骨折を起こす可能性があるため観察を十分に行う ⑤イヌにおいて皮下注時10mg/kg以上の投与群の心電図にP波の振幅縮小やR波の振幅拡大を発現させることが報告されている。また、イヌにおいて4週間反復投与試験で0.27mg/kg/dayの投与群の心電図にS波の増高を発現させ、0.08mg/kg/day以上の投与群に血栓形成及び弁膜血液嚢腫等を発現させることが報告されている ⑥ラットにおいて子宮頸部粘膜上皮及び陰粘膜上皮の角化不全並びに黄体数の減少が報告されている ⑦ラット及びイヌにおいて血球中に移行した本剤の消失は、血漿中の消失より緩慢であることが報告されている 【保存等】遮光・室温保存

【薬物動態】①血漿中濃度：APL患者10例に2.0mg、4.0mg又は6.0mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータは次のとおり

投与量(mg/body)	2.0(4例)	4.0(3例)	6.0(3例)
T <sub>max</sub> (hr)	2~4	2~4	2~4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	18.02	44.87	65.22
AUC(hr・ng/mL)	128.37	320.41	430.26

$t_{1/2}$ (hr)	3.4	4.5	4.0
----------------	-----	-----	-----

②分布：ヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約99%と高く、主にアルブミンと結合する ③代謝：*in vitro*試験の結果から代謝には主にCYP3A4の関与が示唆された。また、高濃度(100 $\mu$ mol/L)でCYP2C8/9、CYP2C19及びCYP3A4に対して阻害作用を示した 【臨床成績】 APL患者に1日3~12mg/m<sup>2</sup>を2回にわけて11日~57日間経口投与した臨床試験での、有効性解析対象例39例の寛解率

	計	完全寛解	部分寛解	無効	完全寛解率
初発	5例	3例	0例	2例	60.0%
再発*：計	34例(9)	21例(2)	2例(0)	11例(7)	61.8%
・初回	21例(1)	17例(0)	1例(0)	3例(1)	
・2回以上	13例(8)	4例(2)	1例(0)	8例(6)	
総計	39例	24例	2例	13例	61.5%

\*：( )内はトレチノイン難反応例と扱った患者〔トレチノインによる寛解後療法(維持療法)の施行中にAPLが再発した患者が3例、再発後にトレチノインを含む治療が施行されたが、完全寛解を得ることができなかった患者が6例〕を示す。(注)初発時にトレチノインを含む導入療法で完全寛解を得た治療歴を有する患者

【薬効薬理】 APLに特異的な染色体異常[t(15;17)転座]の結果生じるPML-RARAキメラ遺伝子は、PMLあるいはRAR $\alpha$ の機能を阻害することでアポトーシスの抑制及び骨髄系細胞の分化を阻害しAPLの発症に関与していると考えられている。ここに、本剤が作用するとAPL細胞のPML-RARAキメラ遺伝子の抑制機構が解離され前骨髄球の分化が誘導されると考えられる

〔性状〕 タミバロテンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。融点：約232℃

〈保険通知〉平成17年6月3日保医発第0603001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について アムノレイク錠2mg 製剤の使用上の注意に「緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病[特に急性前骨髄球性白血病(APL)]の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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること

temocapril hydrochloride (JP)

テモカプリル塩酸塩

ACE阻害剤

214

基本添付文書 エースコール錠2020年11月改訂

【製品】規制等：(処方) 《エースコール錠1・2・4mg 1994.04.01承認》

エースコール(商) Acecol 錠1・2・4mg (第一三共)

テモカプリル塩酸塩(商) 錠1・2・4mg (沢井 ダイソー 高田 東和薬品 日医工 ニプロ ニプロES 日本ジェネリック 陽進堂)

【組成】〔錠剤〕：1錠中1mg, 2mg, 4mg

【効能・効果】高血圧症, 腎実質性高血圧症, 腎血管性高血圧症

【用法・用量】テモカプリル塩酸塩として1日1回2~4mg経口投与。ただし, 1日1回1mgから開始し, 必要に応じて4mgまで漸次増量

**【禁忌】** ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫, 遺伝性血管浮腫, 後天性血管浮腫, 特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現するおそれがある] ③デキストラン硫酸固定化セルロース, トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフレーシスを施行中の患者(相互作用①参照) ④アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69)を用いた血液透析施行中の患者(相互作用①参照) ⑤妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意④参照) ⑥アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし, 他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)(相互作用①参照) ⑦アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(サクビトリアルサルタンナトリウム水和物)を投与中の患者, あるいは投与中止から36時間以内の患者(相互作用①参照)

**【重要な基本的注意】** ①降圧作用に基づきめまい, ふらつきが現れることがあるので, 高所作業, 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 ②手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与中の患者は, 麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こすおそれがある **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者: 治療上やむを得ないと判断される場合を除き, 使用は避ける。腎血流量の減少や糸球体過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある ③高カリウム血症の患者: 治療上やむを得ないと判断される場合を除き, 使用は避ける。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また, 腎機能障害, コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では, 血清カリウム値に注意する ④重症の高血圧症患者: 低用量から開始し, 増量する場合は徐々に行う。初回投与後, 一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある ① 厳重な減塩療法中の患者: 低用量から開始し, 増量する場合は徐々に行う。初回投与後, 一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある ②腎機能障害患者 ③重篤な腎機能障害のある患者: クレアチンクリアランス値が30mL/min以下, 又は血清クレアチニン値が3mg/dLを超える場合には, 投与量を減らすか, 又は投与間隔をのばすなど慎重に投与する。過度の血圧低下が起こるおそれがある ④血液透析中の患者: 低用量から開始し, 増量する場合は徐々に行う。初回投与後, 一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある ⑤肝機能障害患者 重篤な肝機能障害のある患者: 肝機能が悪化するおそれがある ⑥妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。また, 投与中に妊娠が判明した場合には, 直ちに中止する。妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症, 胎児・新生児の死亡, 新生児の低血圧, 腎不全, 高カリウム血症, 頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮, 頭蓋顔面の変形等が現れたとの報告がある。また, 海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で, 妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において, 胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある(禁忌⑤参照) ⑦授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている ⑧小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者: 低用量(例えば1mg)から開始する

など慎重に投与する。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある

**【相互作用】①併用禁忌**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース, トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフレーシスの施行(リポソーパー, イムソーパーTR, セルソーパー) (禁忌⑤参照)	ショックを起こすおそれがある	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース, トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートによりブラジキニンの産生が刺激される。更に本剤が, ブラジキニンの代謝を抑制するため, ブラジキニンの血中濃度が上昇する
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69)を用いた透析 (禁忌④参照)	アナフィラキシーを発現することがある	陰性に荷電したAN69膜によりブラジキニンの産生が刺激される。更に本剤が, ブラジキニンの代謝を抑制するため, ブラジキニンの血中濃度が上昇する
アリスキレンフマル酸塩(ラジレス)(糖尿病患者に使用する場合。ただし, 他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) (禁忌⑥参照)	非致死性脳卒中, 腎機能障害, 高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI) ・サクビトリアルサルタンナトリウム水和物(エンレスト) (禁忌⑦参照)	血管浮腫が現れるおそれがある。本剤投与終了後にARNIを投与する場合は, 本剤の最終投与から36時間後までは投与しない。また, ARNIが投与されている場合は, 少なくとも本剤投与開始36時間前に中止する	併用により相加的にブラジキニンの分解が抑制され, ブラジキニンの血中濃度が上昇する可能性がある

**②併用注意**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 ・スピロノラクトン ・トリアムテレン等 カリウム補給剤 ・塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇するおそれがある	機序: 本剤はアンジオテンシンⅡ産生を抑制し, アルドステロンの分泌を低下させるため, カリウム排泄を減少させる 危険因子: 腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 ・トリクロルメチアジド ・ヒドロクロロチアジド等	本剤初回投与後, 一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるため, 低用量から開始する。増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に増量する	利尿降圧剤によるナトリウム排泄によって, レニン-アンジオテンシン系が亢進されているため, 本剤によりアンジオテンシンⅡの産生が抑制されると考えられている。なお, 最近利尿降圧剤投与を開始した患者では特に注意する
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤(カプトプリル, エナラプリルマレイン酸塩, リシノプリル水和物)との併用により, リチウム中毒を起こすことが報告されている	明確な機序は不明であるが, ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため, 本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる
ニトログリセリン	降圧作用が増強されるおそれがある	両剤の降圧作用による
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害, 高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFRが60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのア	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある

テ

## 2 テモカ

	リスレンプロマール酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避ける	
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある	
非ステロイド性消炎鎮痛剤	降圧作用が减弱するおそれがある	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を减弱させる可能性がある
	腎機能を悪化させるおそれがある	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる
カリジノゲンゼ製剤	過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある	血管平滑筋の弛緩が增强される可能性がある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②血管浮腫(頻度不明)：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫が現れることがある。このような場合には、気管の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに中止し、アドレナリンの皮下注射、気道確保など適切な処置を行う。また、腹痛を伴う腸管の血管浮腫が現れることがある ③肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)：AST、ALT、LDH、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害が現れることがある ④血小板減少(頻度不明) ⑤高カリウム血症(頻度不明) ⑥天疱瘡様症状(頻度不明)：紅斑、水疱、痒疹、発熱、粘膜疹等が現れることがある ⑦汎血球減少(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)

### ②その他の副作用

	0.5%以上	0.1~0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、痒疹	蕁麻疹
血液		白血球減少、好酸球増多	貧血、血小板減少
精神神経系		めまい、頭痛・頭重	眠気
消化器	胃部不快感	嘔気、食欲不振、下痢	嘔吐、腹痛
肝臓	AST上昇、ALT上昇	Al-P上昇、LDH上昇	$\gamma$ -GTP上昇、肝機能異常
循環器			動悸、低血圧
腎臓			BUN上昇、血清クレアチニン上昇
その他	咳嗽(4.5%)*、CK上昇	血清カリウム上昇、口渴、抗核抗体の陽性例	低血糖、嘔声、胸部不快感、咽頭不快感、顔面潮紅、倦怠感、味覚異常、浮腫

\*：男性3.1%、女性5.7%

【その他の注意】臨床使用に基づく情報：インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすくなる等の報告がある 【取扱い上の注意】吸湿及び光により、微黄～微黄白色に変化及び含量低下のおそれがあるので、アルミピロー開封後は湿気を避け、遮光して保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】(承認用法及び用量は1日1回1~4mg) ①血中濃度 ②単回投与：0.5、1.25、2.5、5.0mgを健康成人男性(各6例)に空腹時単回経口投与後速やかに吸収、主に肝臓で加水分解を受け、活性体(テモカプリラート)に変換。血漿中では主に活性体として存在し、その血漿中濃度は投与後1~1.6時間で最高。最高血中濃度は用量依存的に上昇し、8.4~174.7ng/mL。また、未変化体のAUCは活性体と比べ、いずれの投与量でも3%以下と低く、4時間後までに血漿中から消失した  
③未変化体

投与量(mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)
0.5	定量限界以下	—	—	—
1.25	3.9±1.2	0.7±0.1	—	2.9±1.0
2.5	20.7±1.7	0.5±0.1	0.2±0.1	12.2±1.5
5.0	19.2±5.2	0.6±0.1	0.4±0.1	14.3±5.5

### ④活性体(テモカプリラート)

投与量(mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (hr)	t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (hr)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)
0.5	8.4±0.7	1.0±0.2	—	—	47.0±3.8
1.25	37.6±7.2	1.4±0.3	—	—	178.2±53.6
2.5	100.0±13.2	1.1±0.2	1.6±0.2	21.5±8.9	436.4±53.8
5.0	174.7±15.1	1.6±0.3	1.4±0.3	14.5±5.8	856.3±105.9

①連続投与：健康成人男性6例に2.5mgを1日1回朝食後7日間経口投与時、1日目と7日目の活性体の血漿中濃度は同様な推移。2日目以降の最低血漿中濃度はほぼ一定で、蓄積性はみられなかった ②吸収 食事の影響：健康成人男性6例に、2.5mg食後経口投与で、吸収の遅延が認められたものの空腹時と有意差はなかった ③分布 血清蛋白結合率：限外過法で求めた<sup>14</sup>C-テモカプリラート(1 $\mu$ g/mL)添加時の血清蛋白結合率(3例)は、アルブミン92.7±0.2%、総グロブリン42.6±1.0%、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白3.8±0.7%(in vitro) ④排泄 ⑤単回投与：0.5、1.25、2.5、5.0mgを健康成人男性各6例に空腹時単回経口投与時の累積尿中回収率を求めた結果、尿中排泄のほとんどは活性体で、肺などの体内血管のアンジオテンシン変換酵素との強い親和性で保持されていると考えられる。1.25mg以上ではその体内血管保持量で尿中排泄率を補正すると約34~35%と一定  
⑥体内保持量補正後の活性体累積尿中排泄率

投与量(mg)	累積尿中排泄率(%)	排泄量( $\mu$ g)	補正後累積尿中排泄率(%)
0.5	8.9±2.0	44.5±10.0	44.5±10.0
1.25	22.5±4.4	281.3±55.0	34.1±6.5
2.5	28.1±3.4	702.5±85.0	33.5±4.0
5.0	31.9±1.5	1,595.0±75.0	34.7±1.6

①連続投与：健康成人男性6例に2.5mgを1日1回朝食後7日間経口投与時、未変化体及び活性体の各投与後24時間間までの累積尿中排泄率は、未変化体では1日目と2日目以降で有意差はなく、活性体では2日目以降ほぼ一定で蓄積性はみられなかった ⑤特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：健康成人男性6例(I群)と種々の腎機能低下患者12例を重症度ごとに6例ずつ2群(Ⅱ、Ⅲ群)に分けた計18例に2.5mgを空腹時単回経口投与時の薬物動態は、次表のとおり。未変化体のC<sub>max</sub>とAUC<sub>0-24h</sub>は腎機能の低下に伴い増大、I群とⅢ群間で有意な差が認められた。活性体では、t<sub>1/2</sub>とAUC<sub>0-24h</sub>は腎機能低下に伴い軽度が増大したが、有意差は認められなかった。活性体及び未変化体の24時間までの尿中排泄率は、腎機能の低下に伴い低下したが、血中動態の変動が少ないことから尿中以外、おそらく胆汁を介した糞中への排泄が多いと示唆

### ⑥患者背景

群	平均体重(kg)	クレアチニンクリアランス(mL/min)	血清クレアチニン(mg/dL)
I群	68.6±4.2	88.4±4.9	1.1±0.04
Ⅱ群	54.7±2.9	47.7±1.6	1.7±0.12
Ⅲ群	51.8±4.7	18.6±0.9	3.5±0.22

### ⑦パラメータ

群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)
未変化体				
I	20.5±1.7	0.5±0.0	—	12.5±1.7
Ⅱ	43.1±6.4	0.7±0.1	—	33.4±3.5
Ⅲ	36.9±5.7	0.5±0.0	—	27.3±6.6
活性体				
I	114.0±10.8	1.2±0.2	6.7±0.4	526.2±58.6
Ⅱ	114.6±21.0	1.3±0.2	6.3±0.4	651.1±93.9
Ⅲ	94.0±12.6	1.2±0.2	8.2±0.9	839.9±107.5

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相試験 ②軽症・中等症の本態性高血圧症患者242例に、本剤を1日1回1~4mg又は対

照薬としてエナラプリルマレイン酸塩を1日1回5~20mg、観察期として4週間以上、治療期として12週間投与する二重盲検比較試験を実施。有効率は本剤群で68.3%(84/123例)、エナラプリル群で68.9%(82/119例) ①副作用発現頻度は、本剤群で8.1%(10/123例)で、主な副作用は咳嗽6.5%(8/123例) ②国内臨床試験：各種高血圧症患者を対象とした一般臨床試験で、効果判定の対象708例中、1日1回1~4mg投与519例の有効率は75.3%(391/519例)。臨床試験成績の概要は次のとおり ③疾患別臨床効果(有効率)：軽症・中等症の本態性高血圧症74.7%、重症高血圧症72.7%、腎実質性高血圧症78.6%、腎血管性高血圧症100.0% ④他剤併用剤数と種類：本態性高血圧症では、チアジド系利尿降圧剤1剤併用を中心に、重症・二次性高血圧症では、チアジド系利尿降圧剤、ループ利尿剤、カルシウム拮抗剤、交感神経遮断剤、血管拡張性降圧剤などを1剤あるいは2剤以上の併用で使用 ⑤長期投与試験：本態性高血圧症(軽症・中等症)に対し、本剤単独又はチアジド系利尿降圧剤との併用で、12ヵ月間投与した結果、単独・併用ともに安定した降圧効果 ⑥生活の質(quality of life)への影響：軽症・中等症本態性高血圧症患者に投与したQOL総合判定で、改善及び不変88.7%、65歳以上の高齢者では90.9%と、優れたQOLの改善効果 【薬効薬理】①作用機序：本剤はプロドラッグで、体内で活性体に変化し、アンギオテンシン変換酵素を阻害し、アンギオテンシンⅡ生成の抑制により降圧作用を示す ②収縮抑制反応：活性体によるウサギ肺アンギオテンシン変換酵素に対する50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)は約3.6nmol/Lと低濃度。活性体はラット大動脈標本でのアンギオテンシンⅠの収縮反応を濃度依存的に抑制、その抑制作用は持続的(*in vitro*) ③降圧作用 ④経口投与で、腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラット、正常ラット及びDOCA食塩高血圧ラットの順に強い降圧作用を示したが、心拍数には影響を与えなかった ⑤高血圧自然発症ラットに21週間連続経口投与で、降圧作用は単回投与時より増強。この時、血管平滑筋細胞のカルシウムチャンネル活性が低下、血管の筋原性緊張が低下 ⑥高血圧自然発症ラットに投与時、総末梢血管抵抗、特に腎血管抵抗が低下し、血圧が下降。血圧下降時にも各種臓器血流の減少はほとんどなく、肝臓及び腎臓の組織血流は増加。また、心臓に対する後負荷が減少し、心拍出量が増加 ⑦高血圧自然発症ラットに長期投与で、肥大心が縮小、血漿中の心房性ナトリウム利尿ホルモン濃度が低下 ⑧高血圧自然発症ラットに利尿剤との併用で、降圧効果が増強

**性状** テモカプリル塩酸塩〔塩酸テモカプリル(局別)〕は白色の結晶性の粉末である。エタノール(99.5)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい

dupilumab (genetical recombination) (JAN)  
**デュピルマブ (遺伝子組換え)**  
 ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体 **449**

基本添付文書 デュピクセント皮下注シリンジ・皮下注ペン2020年11月改訂

【製品】 規制等: (生物) (製) (処方), (保険通知) 《デュピクセント皮下注300mgシリンジ 2018.01.19承認》

デュピクセント Dupixent 皮下注シリンジ300mg 皮下注ペン300mg (サノフィ)

【組成】〔注射液〕: 1シリンジ又はペン(2mL)中300mg。pH: 5.6~6.2 浸透圧比: 約1

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

【効能・効果】 ①既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 ②気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

③鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)

【効能関連注意】 ①アトピー性皮膚炎 ②ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いる(臨床成績①②③参照) ④原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用する ⑤本剤投与時も保湿外用剤を継続使用する ⑥気管支喘息 ⑦最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与する ⑧本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、IgE等)の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績②参照) ⑨本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しない ⑩鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎: 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いる

【用法・用量】 デュピルマブ(遺伝子組換え)として ①アトピー性皮膚炎: 初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与 ②気管支喘息: 成人及び12歳以上の小児には初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与 ③鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎: 1回300mgを2週間隔で皮下投与。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる

【用法関連注意】 アトピー性皮膚炎: 本剤による治療反応は、投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、中止を考慮する

【警告】 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行う

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ②本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び中止後の疾患管理も含めて、投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携する。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導する ③ショック、アナフィラキシーが現れることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておく(重大な副作用参照) ④長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しない。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行う ⑤本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパシー等に注意する ⑥本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御

機能に関与している可能性がある。患者が投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止する(特定背景関連注意①参照) ⑦本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避ける

⑧投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行う。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施する。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行う。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行う。使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供する ⑨アトピー性皮膚炎: 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与する ⑩気管支喘息: 投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 寄生虫感染患者: 投与する前に寄生虫感染の治療を行う(重要な基本的注意①②参照) ②妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている ③授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている ④小児等 ⑤アトピー性皮膚炎: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑥気管支喘息: 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者: 一般的に生理機能(免疫機能等)が低下している

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 重篤な過敏症: アナフィラキシー(0.1%未満)が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅、血管性浮腫等が現れる可能性がある(重要な基本的注意①②参照)

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		結膜炎、細菌性結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼炎、眼乾燥	眼痒痒症
血液及びリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位痒痒感、注射部位浮腫	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応、関節痛

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意 ②投与前に45分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい ③溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しない ④投与直前まで本剤のキャップを外さない。キャップを外したら直ちに投与する ⑤薬剤投与時の注意 ⑥皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行う。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを

テ

2 テュヒ

外して投与する。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避ける ● 正常な皮膚の部位に注射する。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しない ● 他の薬剤と混合しない ● 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：デュピルマブ300mg隔週投与の52週間投与後のアトピー性皮膚炎患者、気管支喘息患者又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の約5%が抗薬物抗体(ADA)陽性反応を示し、約2%が持続するADA陽性反応を示し、約2%が中和抗体陽性であった。プラセボ群では約4%がADA陽性反応を示し、約2%が持続するADA陽性反応を示し、約1%が中和抗体陽性であった。高抗体価(10,000超)のADAの発現例(発現頻度0.6%未満)では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた 【取扱い上の注意】①外箱開封後は遮光して保存する ②温めたり、直射日光に晒さない。また、振とうしない 【保存等】凍結を避け、2~8℃にて保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施する

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与時のデュピルマブの血清中濃度推移は添付文書参照。薬物動態パラメータは下表のとおり

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (day)	AUC <sub>last</sub> (mg·day/L)	t <sub>1/2z</sub> <sup>*2</sup> (day)
300 (6例)	38.3±15.3	7.01 (6.99-10.00)	700±234	5.13±1.42
600 (6例)	70.1±24.1	7.00 (3.00-7.02)	1,780±699	8.77±5.18

\*1：中央値(最小値-最大値)。\*2：血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の帰直線の傾きから算出

● 反復投与：アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤(初回600mg、以降300mg隔週投与)を16週間反復皮下投与時、並びに気管支喘息患者では本剤(初回600mg、以降300mg隔週投与)を、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では本剤(300mg隔週投与)を52週間反復皮下投与時の日本人部分集団と全患者集団でのデュピルマブの曝露量は添付文書参照 ● 母集団薬物動態解析：本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6L。母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10~12週間と推定された ② 吸収：母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61~64% 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①アトピー性皮膚炎 ②国際共同第Ⅲ相併用療法試験 ③日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症<sup>\*1</sup>のアトピー性皮膚炎(AD)患者740例(日本人患者117例を含む)を対象に、ステロイド外用剤に上乗せて本剤300mgを2週に1回(Q2W)又は毎週1回(QW)、若しくはプラセボを52週間投与。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgを投与<sup>\*2</sup>。ベースラインの医師による全般評価(IGA)スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index(EASI)スコアは32.5±12.9。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≤1達成率<sup>\*3</sup>及びEASI-75達成率<sup>\*4</sup>において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な(P<0.0001)改善効果を示した。\*1：IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、痒痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上。\*2：投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止。\*3：IGAスコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)かつベースラインから2点以上減少(改善)を達成した患者の割合。\*4：EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

《アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績<sup>\*</sup>》

	全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差、p値 <sup>*1,2</sup>
16週	IGA≤1達成率	38.7(41/106)	12.4(39/315)	26.3[16.3,36.3] p<0.0001
	EASI-75達成率	68.9(73/106)	23.2(73/315)	45.7[35.7,55.7] p<0.0001
	痒痒NRS≥4	58.8(60/102)	19.7(59/299)	39.1[28.5,49.7]

	点改善達成率 <sup>*3</sup>			
52週	IGA≤1達成率	34.9(37/106)	12.4(39/264)	22.5[12.8,32.3]
	EASI-75達成率	62.3(66/106)	21.9(69/315)	40.4[30.1,50.7]
	痒痒NRS≥4点改善達成率 <sup>*3</sup>	48.0(49/102)	13.4(40/299)	34.7[24.2,45.1]
	日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差
16週	IGA≤1達成率	18.8(3/16)	3.7(2/54)	15.0 [-13.2,41.7]
	EASI-75達成率	62.5(10/16)	22.2(12/54)	40.3[12.5,65.0]
	痒痒NRS≥4点改善達成率 <sup>*3</sup>	40.0(6/15)	18.9(10/53)	21.1 [-7.82,48.5]
52週	IGA≤1達成率	31.3(5/16)	11.1(6/54)	20.1 [-7.78,46.5]
	EASI-75達成率	50.0(8/16)	24.1(13/54)	25.9 [-2.15,52.3]
	痒痒NRS≥4点改善達成率 <sup>*3</sup>	33.3(5/15)	17.0(9/53)	16.4 [-12.5,44.0]

% (例数)。[ ]：95%信頼区間。中止例又は救済治療例はNon-responderとした。\*：承認用法・用量である300mgQ2Wのみ提示。\*1：地域及びベースライン時の重症度(IGAスコア3又は4)を層とした Cochran-Mantel-Haenszel検定(主要有効性評価項目)についてのみ表中に表示。\*2：プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整。\*3：痒痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合(スコアの最大は10)

①本剤Q2W投与群での副作用は33.6%(37/110例)、プラセボ群の副作用は28.6%(90/315例)に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%(効能関連注意●②参照) ●国際共同第Ⅲ相単剤療法試験 ④日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等<sup>\*1</sup>からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症<sup>\*2</sup>のAD患者671例(日本人患者106例を含む)を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与<sup>\*3</sup>。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgを投与。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≤1達成率<sup>\*4</sup>及びEASI-75達成率<sup>\*5</sup>において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な(P<0.0001)改善効果を示した。\*1：ステロイド外用薬治療により副作用(治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など)を認めた患者。\*2：IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、痒痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上。\*3：投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止。\*4：IGAスコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)かつベースラインから2点以上減少(改善)を達成した患者の割合。\*5：EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

《アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単剤療法試験の成績<sup>\*</sup>》

	全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差、p値 <sup>*1,2</sup>
IGA≤1達成率	37.9(85/224)	10.3(23/224)	27.7[20.2,35.2] p<0.0001	
EASI-75達成率	51.3(115/224)	14.7(33/224)	36.6[28.6,44.6] p<0.0001	
痒痒NRS≥4点改善達成率 <sup>*3</sup>	40.8(87/213)	12.3(26/212)	28.6[20.7,36.5]	
	日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差
IGA≤1達成率	19.4(7/36)	2.9(1/35)	16.6 [-6.36,38.8]	
EASI-75達成率	25.0(9/36)	0.0(0/35)	25.0[2.16,46.5]	
痒痒NRS≥4点改善達成率 <sup>*3</sup>	25.0(8/32)	0.0(0/34)	25.0[1.35,47.6]	

% (例数)。[ ]：95%信頼区間。中止例又は救済治療例はNon-responderとした。\*：承認用法・用量である300mgQ2Wのみ提示。\*1：地域及びベースライン時の重症度(IGAスコア3又は4)を層とした

Cochran-Mantel-Haenszel検定(主要有効性評価項目についてのみ)。\*2: プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整。\*3: 痒痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合(スコアの最大は10)  
 ④本剤Q2W投与群での副作用は28.8%(66/229例)、プラセボ群に18.0%(40/222例)に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%(効能関連注意①③参照) ⑤気管支喘息 国際共同第Ⅲ相試験 ⑥中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1,902例\*1(日本人患者114例を含む)を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg\*2又は300mg\*2、もしくはそれぞれと対応するプラセボを52週間Q2W投与。主要有効性評価項目とした喘息増悪(全身ステロイド薬による3日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診)の発生率\*3及び12週時点のFEV<sub>1</sub>の変化量\*4で、300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した。\*1: ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外。\*2: 投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与。\*3: 52週間の治験薬投与期間における重度喘息増悪の年換算発生率。\*4: 投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量  
 《投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率(ITT集団)》

全体集団	300mg群(633例)	プラセボ群(321例)
総観察期間(人・年)	612.5	313.2
喘息増悪発症件数(回)	343	342
年間増悪発生率(回/人・年)	0.560	1.092
年間増悪発生率*1(回/人・年)	0.524[0.450,0.611]	0.970[0.810,1.160]
プラセボ群との比*1	0.540[0.430,0.680]	—
p値*1	p<0.0001	

日本人部分集団	300mg群(41例)	プラセボ群(17例)
総観察期間(人・年)	40.2	17.0
喘息増悪発症件数(回)	17	21
年間増悪発生率(回/人・年)	0.423	1.238
年間増悪発生率*1(回/人・年)	0.309[0.139,0.687]	1.232[0.502,3.025]
プラセボ群との比*1	0.251[0.072,0.874]	—

[ ]: 95%信頼区間。\*1: 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル  
 《投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV<sub>1</sub>(L)の変化量(ITT集団)》

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60(633例)	1.75±0.57(321例)
投与12週後	2.09±0.70(610例)	1.93±0.68(313例)
ベースラインからの変化量	0.31±0.43(610例)	0.18±0.39(313例)
プラセボ群との差*1	0.13[0.08, 0.18]	—
p値*1	p<0.0001	

日本人部分集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.75±0.64(41例)	1.76±0.43(17例)
投与12週後	2.02±0.63(41例)	1.88±0.55(17例)
ベースラインからの変化量	0.28±0.43(41例)	0.12±0.32(17例)
プラセボ群との差*1	0.17[-0.04, 0.37]	—

[ ]: 95%信頼区間。\*1: 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定  
 《バイオマーカーの区分別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率(ITT集団) [回/人・年(例数)]》

マーカー	区分(ベースライン時)	年間発生率300mg群	年間発生率プラセボ群	プラセボ群との比*1
血中好酸球数	150/μL未満	0.805(181)	0.779(83)	1.149 [0.747, 1.767]
	150以上300/μL未満	0.475(175)	0.845(95)	0.557 [0.350, 0.888]

FeNO	300以上500/μL未満	0.496(136)	1.393(68)	0.366 [0.225, 0.596]
	500/μL以上	0.413(141)	1.486(74)	0.287 [0.184, 0.449]
	25ppb未満	0.639(317)	0.863(144)	0.792 [0.572, 1.098]
総IgE濃度	25以上50ppb未満	0.489(186)	1.183(97)	0.442 [0.282, 0.693]
	50ppb以上	0.485(124)	1.444(75)	0.305 [0.188, 0.494]
	61 IU/mL未満	0.681(149)	0.792(83)	0.817 [0.511, 1.307]
61以上167 IU/mL未満	167以上449 IU/mL未満	0.535(156)	1.344(74)	0.420 [0.275, 0.641]
	449 IU/mL以上	0.616(164)	1.008(84)	0.685 [0.424, 1.106]
	449 IU/mL以上	0.402(157)	1.291(77)	0.375 [0.232, 0.606]

[ ]: 95%信頼区間。\*1: 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル  
 《バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV<sub>1</sub>(L)のベースラインからの変化量(ITT集団) [平均値±標準偏差(例数)]》

マーカー	区分(ベースライン時)	変化量300mg群	変化量プラセボ群	プラセボ群との差*1
血中好酸球数	150/μL未満	0.19±0.37(176)	0.11±0.41(83)	0.09 [-0.01, 0.18]
	150以上300/μL未満	0.22±0.45(168)	0.22±0.36(90)	-0.00 [-0.10, 0.10]
	300以上500/μL未満	0.36±0.39(131)	0.17±0.39(66)	0.18 [0.07, 0.30]
	500/μL以上	0.50±0.45(135)	0.22±0.41(73)	0.30 [0.19, 0.42]
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37(309)	0.17±0.36(141)	0.03 [-0.04, 0.10]
	25以上50ppb未満	0.32±0.40(182)	0.18±0.37(94)	0.12 [0.03, 0.21]
	50ppb以上	0.59±0.51(113)	0.20±0.48(73)	0.39 [0.26, 0.52]
総IgE濃度	61 IU/mL未満	0.21±0.36(143)	0.19±0.39(78)	0.05 [-0.04, 0.14]
	61以上167 IU/mL未満	0.28±0.38(151)	0.23±0.40(73)	0.05 [-0.05, 0.15]
	167以上449 IU/mL未満	0.34±0.47(156)	0.08±0.31(83)	0.26 [0.15, 0.36]
	449 IU/mL以上	0.39±0.49(154)	0.24±0.46(76)	0.13 [0.01, 0.25]

[ ]: 95%信頼区間。\*1: 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV<sub>1</sub>値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定

①本剤300mg投与群での副作用は22.6%(143/632例)、プラセボ群では14.0%(45/321例)に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位痒痒症4.7%(効能関連注意②③参照) ④鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 国際共同第Ⅲ相試験 ⑤手術や全身ステロイド薬(推奨されない場合を除く)によっても効果不十分\*1な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例(日本人患者49例を含む)を対象に、鼻噴霧ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間2週に1回(Q2W)(Q2W群)又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで4週に1回(Q4W)投与(Q2W-Q4W群)、若しくはプラセボを52週間投与。3つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay(LMK)スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群(Q2W群及びQ2W-Q4W群)はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した(全て

テ



#### 4 テュヒ

p<0.0001)

《投与後24週時点のベースラインからの変化量の調整平均及び群間差 (ITT集団)》

評価項目		本剤併合群 <sup>※6</sup> (295例)	プラセボ群 (153例)
鼻茸スコア <sup>※2</sup>	投与前 <sup>※3</sup>	6.18	5.96
	変化量 <sup>※4</sup>	-1.71	0.01
	プラセボ群との差 <sup>※5</sup>	-1.80 [-2.10, -1.51]	—
鼻閉重症度 <sup>※2</sup>	投与前 <sup>※3</sup>	2.46	2.28
	変化量 <sup>※4</sup>	-1.25	-0.38
	プラセボ群との差 <sup>※5</sup>	-0.87 [-1.03, -0.71]	—
LMKスコア <sup>※2</sup>	投与前 <sup>※3</sup>	18.12	17.65
	変化量 <sup>※4</sup>	-5.21	-0.09
	プラセボ群との差 <sup>※5</sup>	-5.13 [-5.80, -4.46]	—
UPSIT <sup>※2</sup>	投与前 <sup>※3</sup>	13.53	13.78
	変化量 <sup>※4</sup>	9.71	-0.81
	プラセボ群との差 <sup>※5</sup>	10.52 [8.98, 12.07]	—

《投与後52週時点のベースラインからの変化量の調整平均及び群間差 (ITT集団)》

評価項目		本剤Q2W群 (150例)	本剤Q2W-Q4W群 (145例)	プラセボ群 (153例)
鼻茸スコア <sup>※2</sup>	投与前 <sup>※3</sup>	6.07	6.29	5.96
	変化量 <sup>※4</sup>	-2.24	-2.06	0.15
	プラセボ群との差 <sup>※5</sup>	-2.40 [-2.77, -2.02]	-2.21 [-2.59, -1.83]	—
鼻閉重症度 <sup>※2</sup>	投与前 <sup>※3</sup>	2.48	2.44	2.38
	変化量 <sup>※4</sup>	-1.35	-1.48	-0.37
	プラセボ群との差 <sup>※5</sup>	-0.98 [-1.17, -0.79]	-1.10 [-1.29, -0.91]	—
LMKスコア <sup>※2</sup>	投与前 <sup>※3</sup>	18.42	17.81	17.65
	変化量 <sup>※4</sup>	-6.83	-5.60	0.11
	プラセボ群との差 <sup>※5</sup>	-6.94 [-7.87, -6.01]	-5.71 [-6.64, -4.77]	—
UPSIT <sup>※2</sup>	投与前 <sup>※3</sup>	13.46	13.60	13.78
	変化量 <sup>※4</sup>	9.53	9.99	-0.77
	プラセボ群との差 <sup>※5</sup>	10.30 [8.50, 12.10]	10.76 [8.95, 12.57]	—

[ ] : 95%信頼区間。 <sup>※1</sup> : 両側鼻茸スコアが5以上(各鼻孔スコアは2以上)、鼻閉重症度スコアが2以上で過平均が1を超える、嗅覚障害や鼻漏(前鼻漏/後鼻漏)といったその他の症状を有する患者。 <sup>※2</sup> : 鼻茸スコア(0-8点) ; 鼻閉重症度(0-3点) ; LMK (sinus opacification on the Lund-MacKaytotal CT) スコア (0-24点) ; UPSIT (University of Pennsylvania smell identification test)(0-40点)。鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。 <sup>※3</sup> : 平均値。 <sup>※4</sup> : 調整平均。 <sup>※5</sup> : WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。 <sup>※6</sup> : Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

●本剤Q2W投与群での副作用は24.2%(36/149例)、Q2W-Q4W群では27.7%(41/148例)、プラセボ群では22.0%(33/150例)に認められ、本剤Q2W投与群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4% 【薬効薬理】●作用機序：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴

う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType2サイトカイン ② IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用：デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制 ③ 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用：内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリゲンアレルギー誘発性Type2炎症モデルで、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルギー特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制

(性状)デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖蛋白質(分子量：約152,000)

(備考) 再審査期間中(2018年1月19日から8年)。最適使用推進ガイドライン対象品目

《保険通知》平成30年4月17日保医発0417第5号(令和2年3月25日保医発0325第2号により改正済) 抗IL-4受容体αサブユニット抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について (1)デュピルマブ皮下注300mgシリンジについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること (2)アトピー性皮膚炎 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる医師が本製剤に関する治療の責任者として配置されている施設(「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること 2)本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況(「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載) ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬(ストロングクラス以上)やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6か月以上行っている イ 成人アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所副作用若しくは全身性副作用を有していること、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難 3)疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値 ア IGAスコア 全身又は頭頸部のEASIスコア ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合(%) (3)気管支喘息 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設(「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の気管支喘息に関する呼吸器科診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること ウ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修かつ3年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること 2)本剤投与前の長期管理薬による治療の状況及び投与理由(「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載) ア 高用量吸入ステロイド薬(ICS)とその他の長期管理薬(長時間作用性β2刺激薬、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬(成人のみ)、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤)を併用してもコントロール不良で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に1回以上きたしている イ 中用量ICSとその他の長期管理薬(長時間作用性β2刺激薬、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬(成人のみ)、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤)を併用してもコントロール不良で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に1回以上きたしている 3)2)で「患者要件イ」に該当する場合は、ICSを当該用量以上に増量することが不適切であると判断した理由 (4)鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 ①本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)本製剤に関する治療の責任者として、次に掲げる要件を満たす医師が配置されている施設である旨(「施設要件ア」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること 2)次に掲げる患者の要件からウのすべてに該当する旨 ア 慢性副鼻腔炎の確定診断がなされている イ 「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある。」又は「既存の治療を行ってもコントロール不十分であって、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術が適応とならない。」 ウ 既存の治療によっても以下のすべての症状が認められる ・内視鏡検査による鼻茸スコア

が各鼻腔とも2点以上かつ両側の合計が5点以上 ・鼻閉重症度スコアが2(中等症)以上(8週間以上持続していること) ・嗅覚障害、鼻汁(前鼻漏/後鼻漏)等(8週間以上持続していること) 3)2)でイのうち「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある。」に該当する場合は、慢性副鼻腔炎に対する手術を行った実施年月日。「既存の治療を行ってもコントロール不十分であって、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術が適応とならない。」に該当する場合は、手術が適応とならないと判断した理由 4)本製剤投与前における各鼻腔の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び嗅覚障害、鼻汁(前鼻漏/後鼻漏)等が継続している期間 ②本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること 2)1)でイに該当する場合は、アの要件を満たす医師が配置されている施設と連携して本剤の効果判定を行った旨 3)本製剤の継続投与前における各鼻腔の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコア 4)24週間を超えて本製剤を投与する場合は、継続して投与することが必要かつ適切と判断した理由

平成31年4月26日保医発0426第3号 掲示事項等告示及び特掲診療料の施設基準等の一部改正に伴う留意事項について デュピクセント皮下注300mgシリンジ ①本製剤は、デュピルマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること ②本製剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合は、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること

trandolapril (JAN)  
**トランドラプリル**  
 ACE阻害剤

214

基本添付文書 オドリック錠2020年11月改訂

【製品】規制等：(処方) 《オドリック錠0.5・1mg 1996.01.31承認》  
 オドリック Odric 錠0.5・1mg (日本新薬)  
 トランドラプリル 錠0.5・1mg (大原薬品 沢井 東和薬品)

【組成】〔錠剤〕：1錠中0.5mg, 1mg

【効能・効果】高血圧症

【用法・用量】トランドラプリルとして1日1回1~2mg経口投与(増減)。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では0.5mgから開始することが望ましい

【禁忌】①本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者 ②血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある] ③デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者(相互作用①参照) ④アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69)を用いた血液透析施行中の患者(相互作用①参照) ⑤妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意④参照) ⑥アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)(相互作用①参照) ⑦サクビトリアルサルタンナトリウム水和物を投与中の患者、又は中止から36時間以内の患者(相互作用①参照)

【重要な基本的注意】①降圧作用に基づくめまい、ふらつきが現れることがあるので、高所作業、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 ②手術前24時間は投与しないことが望ましい

【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避ける。腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある ③高カリウム血症の患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避ける。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意する ④重症の高血圧症患者：低用量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う。初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある ⑤嚴重な減塩療法中の患者：低用量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う。初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある ⑥腎機能障害患者 ⑦腎機能障害のある患者：定期的に腎機能検査を行う(薬物動態③参照) ⑧重篤な腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが30 mL/分以下、又は血清クレアチニン値が3mg/dL以上)：投与量を減らすか、又は投与間隔を延ばすなど経過を十分に観察する。排泄の遅延により本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある(薬物動態③参照) ⑨血液透析中の患者：低用量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う。初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある ⑩肝機能障害患者 重篤な肝障害のある患者：胆汁排泄能が低下しているため、活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある(薬物動態②参照) ⑪妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに中止する。妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等が現れたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある(禁忌⑤参照) ⑫授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている ⑬小児等：

小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑭高齢者：低用量(例えば0.5mg/日)から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。また、脳梗塞等が起こるおそれがある

【相互作用】①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行(リポソーパー、イムソーパーTR、セルソーパー等)(禁忌⑤参照)	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等の症状が現れショックを起こすことがある	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害剤はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析(AN69)(禁忌④参照)	アナフィラキシーを発現することがある	多陰イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生の増大をもたらす。更にACE阻害剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている
アリスキレンフマル酸塩(ラジレス)(糖尿病病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)(禁忌⑥参照)	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
サクビトリアルサルタンナトリウム水和物(エンレス)(禁忌⑦参照)	血管浮腫が現れるおそれがある。この薬剤を投与する場合は、本剤を少なくとも36時間前に中止する。また、この薬剤の投与終了後に本剤を投与する場合は、36時間以上の間隔をあける	相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 ・スピロノラクトン ・トリアムテレン等 カリウム補給剤 ・塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意する	本剤のアンジオテンシンⅡ産生抑制によりアルドステロン分泌低下が起こり、血清カリウムの排泄を減少させると考えられている(特に腎機能障害のある患者)
利尿降圧剤 ・トリクロルメチアジド ・ヒドロクロロチアジド等	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、低用量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行い、用量を調節するなど注意する。利尿降圧剤を投与開始直後の患者では特に注意する	利尿降圧剤により血漿レニン活性が上昇した状態となり、本剤併用によりレニン-アンジオテンシン系がブロックされる結果、急激な血圧低下を起こすと考えられている
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察する	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察する。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup>	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある

	未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンマール酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避ける	
リチウム ・炭酸リチウム	リチウム中毒(振戦、消化器愁訴等)が報告されているので、血中のリチウム濃度に注意する	ACE阻害剤は腎でのナトリウム再吸収を抑制するため、競合的にリチウムの再吸収が促進されて、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられている
非ステロイド性 消炎鎮痛剤 ・インドメタ シン等	他のACE阻害剤との併用により、その降圧作用が减弱するとの報告がある	非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン産生を抑制するため、ACE阻害剤のプロスタグランジン合成促進作用による血圧低下作用を减弱させると考えられている
	腎機能が悪化している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある	非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン産生を抑制するため、腎血流量が低下すると考えられている
カリジノゲナー ゼ製剤	過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が增強される可能性がある
降圧作用を有する 薬剤 ・降圧剤 ・硝酸剤等	降圧作用が增強することがある	相加的に降圧作用を增強させる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

① **重大な副作用** ② **血管浮腫**(頻度不明)：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫が現れることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに中止し、アドレナリン注射、気道確保等の適切な処置を行う。他のアンギオテンシン変換酵素阻害剤で、腸管の血管浮腫(症状：腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等)が現れることが報告されている ③ **腎機能障害の増悪**(頻度不明)：腎機能障害の急性増悪が現れることがある ④ **高カリウム血症**(頻度不明) ⑤ **横紋筋融解症**(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現れることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ⑥ **肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明)：AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある ⑦ **肺炎**(頻度不明)

② その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液			白血球減少	貧血、血小板減少
腎臓			BUN、クレアチニンの上昇	
過敏症			発疹、痒痒	蕁麻疹
精神神経系			頭痛、めまい	眠気
循環器			動悸	意識障害
消化器			嘔気、腹部不快感、腹部膨満感、便秘	嘔吐、下痢、腹痛
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH等の上昇			
呼吸器	乾性の咳嗽		嘔声、息切れ、咽頭部刺激感等	
その他		CKの上昇	血清カリウムの上昇、尿酸の上昇、ほてり、倦	低血糖

||| 意感

【過量投与】①症状：主な症状は過度の血圧低下である ②処置：生理食塩液の静注等の適切な処置を行う 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンギオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある 【取扱い上の注意】アルミビローの開封後は湿気を避けて保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：健康成人各6例に0.5、1、2及び4mg\*を経口投与時、速やかに吸収、活性体トランドラプリラートに加水分解。\*：承認された1日用量は1~2mg

	未変化体	活性体
t <sub>max</sub> (hr)	0.8~1.1	2.8~6.8
t <sub>1/2</sub> I <sup>※1</sup> (hr)	1.3~2.5	5.8~29.6
t <sub>1/2</sub> II <sup>※2</sup> (hr)		96.7~187.7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.53~6.28	0.83~9.94
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	0.92~9.36	22.84~85.83 <sup>※3</sup>

※1：I相；t<sub>max</sub>~12hr。※2：II相；12~168hr。※3：AUC<sub>0-24h</sub>

③反復投与：健康成人各8例に1mgを1日1回、7日間経口投与時の薬物動態パラメータは次表の通り。投与3日目以降のトランドラプリラートの投与直前値はほぼ一定

	未変化体 単回投与	未変化体 投与7日目	活性体 単回投与	活性体 投与7日目
t <sub>max</sub> (hr)	1.3	1.3	4.6	3.9
t <sub>1/2</sub> (hr)	0.5	0.9	67.0	18.0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.39	1.68	1.17	3.33
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	1.96	2.32	21.50	49.57

②排泄 ③健康成人各6例に0.5、1、2mgを単回経口投与24時間までの尿中総排泄率は、7.3~16.3%と低く、主としてトランドラプリラートとして排泄 ④サルに40 $\mu$ g/kgを単回静注8時間後までに尿中に59.4%、胆汁中に40.6%が排泄(未変化体とトランドラプリラートの合計) ⑤特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：腎機能障害患者9例に1mgを1日1回、7日間反復経口投与時の薬物動態パラメータを次表に示す(特定背景関連注意②③④参照)

	未変化体 単回投与	未変化体 投与7日目	活性体 単回投与	活性体 投与7日目
t <sub>max</sub> (hr)	1.8	2.2	11.3	5.6
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.3	3.3	45.0	16.6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.89	1.54	2.48	6.69
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	6.34	6.00	44.35	106.61

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内臨床試験：軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験(単独療法)で、有効性が認められた。二重盲検比較試験及び一般臨床試験での降圧率(下降以上の例数)は、軽症・中等症本態性高血圧症(単独療法)71.8%(242/337)、軽症・中等症本態性高血圧症(併用療法)80.9%(72/89)、重症高血圧症83.3%(25/30)、腎障害を伴う高血圧症63.9%(23/36)、計73.6%(362/492)

【薬効薬理】①作用機序：トランドラプリルは吸収後、加水分解により活性体(トランドラプリラート)に変換され、血中及び組織中(血管等)のACEを阻害して昇圧物質であるアンギオテンシンIIの生成を抑制することにより降圧作用を示す。ACEは降圧物質であるブラジキニンの分解酵素(キナーゼII)と同一酵素であることから、ブラジキニンの分解も同時に抑制し、これも一部降圧作用に関与していると考えられる ②アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用 ③トランドラプリラートは*in vitro*で、ウサギ肺抽出ACEに強い阻害作用を示す。ラット抽出血管のアンギオテンシンIによる収縮を用量依存的に抑制 ④ラットの経口投与で外因性のアンギオテンシンIによる昇圧反応を抑制し、ブラジキニンによる降圧反応を増強 ⑤自然発症高血圧ラット(SHR)で、組織ACEを持続的に抑制。特に大動脈のACEが持続的に抑制され、降圧作用と相関 ⑥降圧作用 ⑦SHRに経口投与により、心拍出量には影響を及ぼさずに強く持続的な降圧作用を示す ⑧2腎1ククリップGoldblatt型腎性高血圧(2K1C)ラットで、1mg/kgの低用量で有意な降圧効果が24時間持続 ⑨SHR、2K1Cラットへの連続投与で、著明で安定した降圧効果。休薬後の血圧の回復は緩徐 ⑩SHRで、ヒドロクロチアジドとの併用により降圧効果が増強 ⑪降圧作用の持続性〔外国人データ、二重盲検法、携帯型自動血圧測定(ABPM)〕：本態性高血圧症患者に1mg又は2mg 1日1回2週間経口投与

時、トラフ/ピーク比(T/P比)は、75~100% ⑤その他の作用 ①糖尿病性腎症ラットで、尿蛋白の漏出減少、BUN低下 ②SHRで、心肥大、血管肥厚を著明に抑制

(性状) トランドラプリルは白色の結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)、エタノール(99.5)又はテトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル又はジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。融点：123~126°C(分解)

nivolumab (genetical recombination) (JAN)

## ニボルマブ(遺伝子組換え)

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

429

基本添付文書 オブジーボ点滴静注20・100・120・240mg 2020年11月改訂

製品 規制等: (生物) (処方), (保険通知) 《オブジーボ点滴静注20・100mg 2014.07.04承認》

オブジーボ Opdivo 点滴静注20・100・120・240mg (小野薬品)

(組成) [注射液]: 1バイアル中20mg/2mL<sup>\*</sup>, 100mg/10mL<sup>\*</sup>, 120mg/12mL<sup>\*</sup>, 240mg/24mL<sup>\*</sup>. pH: 5.5~6.5 浸透圧比: 約1.2

\*: 注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL, 105mg/10.5mL, 126mg/12.6mL, 246mg/24.6mLである

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

(効能・効果) ①悪性黒色腫 ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ④再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ⑤再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ⑥がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌 ⑦がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ⑧がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌 ⑨がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

**効能関連注意** ①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌: 化学療法未治療患者における有効性及び安全性は確立していない ②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌: 化学療法未治療の場合、IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とする ③再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌: プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する有効性及び安全性は確立していない ④がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌: 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない ⑤がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫, がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌: 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない ⑥がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌 ⑦フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤, オキサリプラチン及びイリリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない ⑧⑨ [20・100・240mg] 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により, MSI-Highが確認された患者に投与する。検査にあたっては, 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる。なお, 承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については, PMDAのウェブサイトから入手可能である ⑩ [120mg] 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により, MSI-Highが確認された患者に投与する。検査にあたっては, 承認された体外診断用医薬品を用いる ⑪臨床成績の項の内容を熟知し, 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で, 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し, 適応患者の選択を行う ⑫切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌, 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌, がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌, がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌: 術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ⑬がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌: 手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない ⑭悪性黒色腫, 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌, 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫, 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌, がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の食道癌: 臨床成績の項の内容を熟知し, 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で, 適応患者の選択を行う

(用法・用量) ニボルマブ(遺伝子組換え)として

[20・100・240mg]: ①悪性黒色腫: 1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注。ただし, 悪性黒色腫における術後補助療法の場合は, 投与期間は12ヵ月間まで。根治切除不能な悪性黒色

腫に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は, 1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注。その後, 1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注 ②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌: 1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注。化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は, 1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注。その後, 1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注 ③がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌: 1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注。イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は, 1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注。その後, 1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注 ④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫, 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌, がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌, がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫, がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌: 1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注

[120mg]: ①悪性黒色腫: 1回240mgを2週間間隔で点滴静注。ただし, 悪性黒色腫における術後補助療法の場合は, 投与期間は12ヵ月間まで。根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は, 1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注。その後, 1回240mgを2週間間隔で点滴静注 ②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌: 1回240mgを2週間間隔で点滴静注。化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は, 1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注。その後, 1回240mgを2週間間隔で点滴静注 ③切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫, 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌, がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌, がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫, がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌, がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌: 1回240mgを2週間間隔で点滴静注

**用法関連注意** ①効能共通: 30分以上かけて点滴静注する ②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌: 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない ③切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫, 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌, がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌, がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫, [120mg]は次を含む: がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌, ④がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌: 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 ⑤悪性黒色腫: 根治切除不能な悪性黒色腫に対して, イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は, 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に理解した上で, 併用の必要性について慎重に判断する。また, イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は, PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ, PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては, 本剤単独投与の実施についても十分検討した上で, 慎重に判断する

**警告** ①本剤は, 緊急時に十分対応できる医療施設において, がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで, 本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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 ②間質性肺疾患が現れ, 死亡に至った症例も報告されているので, 初期症状(息切れ, 呼吸困難, 咳嗽, 疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等, 観察を十分に行う。また, 異常が認められた場合には本剤を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意)③, 特定背景関連注意①②, 重大な副作用③参照)

**【禁忌】** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【重要な基本的注意】** ①本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態が現れることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行う。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮する。また、本剤投与終了後に重篤な副作用が現れることがあるので、投与終了後も観察を十分に行う ②間質性肺疾患が現れることがあるので、投与にあたっては、臨床症状〔呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音等)〕の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する(警告②、特定背景関連注意①⑩、重大な副作用④参照) ③重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症が現れることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行う(重大な副作用⑤参照) ④1型糖尿病が現れることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意する(重大な副作用⑥参照) ⑤劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が現れることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用④参照) ⑥甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害が現れることがあるので、開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施する。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮する(重大な副作用⑤⑥⑦参照) ⑦腎障害が現れることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用①参照) ⑧Infusion reactionが現れることがあるので、本剤は重篤のInfusion reactionに備えて緊急時に十分に対応のできる準備を行った上で開始する。また、2回目以降の投与時にInfusion reactionが現れることもあるので、投与中及び終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用④参照) **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者：自己免疫疾患が増悪するおそれがある ③間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が増悪するおそれがある(警告②、重要な基本的注意②、重大な副作用④参照) ④臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者：本剤により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある ⑤結核の感染又は既往を有する患者：結核を発症するおそれがある(重大な副作用④参照) ⑥生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導する(特定背景関連注意③参照) ⑦妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生死死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている(特定背景関連注意②参照) ⑧授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある ⑨小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑩高齢者：患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある

**【副作用】** 次の副作用が現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中止するなど、適切な処置を行う

①**重大な副作用**(発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載)  
②**間質性肺疾患**：肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.2%、6.6%)<sup>※1</sup>(3.2%、6.9%)<sup>※2</sup>が現れることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する(警告②、重要な基本的注意②、特定背景関連注

意①⑩参照) ③**重症筋無力症**(0.1%未満、0.1%未満)<sup>※1</sup>(0.1%未満、0.1%)<sup>※2</sup>、**心筋炎**(頻度不明、0.1%未満)<sup>※1</sup>(頻度不明、0.1%)<sup>※2</sup>、**筋炎**(0.1%未満、0.6%)、**横紋筋融解症**(頻度不明、0.1%未満)<sup>※1</sup>(頻度不明、0.1%)<sup>※2</sup>：これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意する(重要な基本的注意③参照) ④**大腸炎**(1.1%、6.4%)<sup>※1</sup>(1.1%、7.0%)<sup>※2</sup>、**小腸炎**(0.1%未満、0.2%)<sup>※1</sup>(0.1%未満、頻度不明)<sup>※2</sup>、**重篤の下痢**(0.8%、5.4%)<sup>※1</sup>(0.8%、6.0%)<sup>※2</sup>：腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が現れた場合には、中止するなど、適切な処置を行う ⑤**1型糖尿病**：1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)<sup>※1</sup>(0.2%、0.6%)<sup>※2</sup>が現れ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意④参照) ⑥**重篤な血液障害**：免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、頻度不明)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)<sup>※1</sup>(頻度不明、0.1%)<sup>※2</sup>、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)等の重篤な血液障害が現れることがある ⑦**劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**：劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(頻度不明、頻度不明)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.7%、4.3%)<sup>※1</sup>(0.7%、4.7%)<sup>※2</sup>、肝炎(0.2%、2.4%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)が現れることがある(重要な基本的注意⑤参照) ⑧**甲状腺機能障害**：甲状腺機能低下症(6.8%、15.9%)<sup>※1</sup>(6.8%、16.2%)<sup>※2</sup>、甲状腺機能亢進症(2.6%、10.7%)、甲状腺炎(0.8%、3.7%)等の甲状腺機能障害が現れることがある(重要な基本的注意⑥参照) ⑨**下垂体機能障害**：下垂体炎(0.4%、5.5%)<sup>※1</sup>(0.4%、5.8%)<sup>※2</sup>、下垂体機能低下症(0.2%、0.8%)、副腎皮質刺激ホルモン損傷(0.1%未満、0.1%未満)<sup>※1</sup>(0.1%未満、0.1%)<sup>※2</sup>等の下垂体機能障害が現れることがある(重要な基本的注意⑥参照) ⑩**神経障害**：末梢性ニューロパチー(1.2%、3.2%)<sup>※1</sup>(1.2%、3.1%)<sup>※2</sup>、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)<sup>※1</sup>(0.1%未満、0.1%)<sup>※2</sup>、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害が現れることがある ⑪**腎障害**：腎不全(0.5%、1.9%)<sup>※1</sup>(0.5%、1.8%)<sup>※2</sup>、尿管間質性腎炎(0.1%、0.2%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)<sup>※1</sup>(頻度不明、頻度不明)<sup>※2</sup>等の腎障害が現れることがある(重要な基本的注意⑦参照) ⑫**副腎障害**：副腎機能不全(0.6%、5.0%)<sup>※1</sup>(0.6%、4.9%)<sup>※2</sup>等の副腎障害が現れることがある(重要な基本的注意⑥参照) ⑬**脳炎**(0.1%未満、0.2%)<sup>※1</sup>(0.1%未満、0.1%)<sup>※2</sup> ⑭**重篤の皮膚障害**：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明、頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)<sup>※1</sup>(0.1%未満、0.1%)<sup>※2</sup>、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)<sup>※1</sup>(0.1%未満、0.1%)<sup>※2</sup>、多形紅斑(0.1%、0.2%)等の重篤の皮膚障害が現れることがある ⑮**静脈血栓塞栓症**：深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.1%未満)<sup>※1</sup>(0.1%未満、0.1%)<sup>※2</sup>等の静脈血栓塞栓症が現れることがある ⑯**Infusion reaction**：アナフィラキシー、発熱、悪寒、痒疹症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.3%、3.9%)が現れることがある。重篤のInfusion reactionが現れた場合には直ちに中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察する(重要な基本的注意⑧参照) ⑰**血球貪食症候群**(頻度不明、頻度不明) ⑱**結核**(頻度不明、頻度不明)：(特定背景関連注意①⑩参照) ⑲**肺炎**(0.3%、1.1%)<sup>※1</sup>：[20・100・240mg]の発現頻度。<sup>※2</sup>：[120mg]の発現頻度

## ② その他の副作用

## ③ 単独投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少	

心臓障害			徐脈, 心房細動, 心室性期外収縮, 頻脈, 動悸, 伝導障害, 不整脈, 心電図QT延長	心肥大, 心不全, 急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい, 耳不快感, 難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性, 抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥, ぶどう膜炎, 硝子体浮遊物, 流涙増加, 霧視, 視力障害, 複視, 角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢, 悪心	腹痛, 口内乾燥, 口内炎, 嘔吐, 便秘	消化不良, 腹部不快感, 腹部膨満, 腹水, 胃潰瘍, 胃炎, 十二指腸潰瘍, 口の感覚鈍麻, 口唇炎, 胃食道逆流性疾患, 放屁, 口腔障害, 歯肉出血, 嚥下障害, 流涎過多, 胃腸障害, 口腔知覚不全, 消化管出血	
全身障害	疲労 (21.0%), 無力症, 発熱	倦怠感, 悪寒, 浮腫, 粘膜の炎症	口渇, 顔面浮腫, 注射部位反応, 腫脹, 胸部不快感, 全身健康状態低下, 疼痛, 胸痛, インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加, 抗核抗体増加, 補体因子増加, 抗リン脂質抗体陽性, サルコイドーシス	リウマチ因子陽性, インターロイキン濃度増加
感染症			よう, 気管支炎, 気道感染, 蜂巣炎, 爪感染, 外耳炎, 中耳炎, 歯周炎, 歯肉炎, 鼻咽頭炎, 膿疱性皮膚疹, 帯状疱疹, 尿路感染, 肺炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖, 低ナトリウム血症, 高アマミラーゼ血症	糖尿病, 脱水, 高尿酸血症, 高カリウム血症, 低カリウム血症, 高カルシウム血症, 低カルシウム血症, 高ナトリウム血症, 低マグネシウム血症, 低リン酸血症, 低アルブミン血症, 高コレステロール血症, 高トリグリセリド血症, 脂質異常症, 血中リン増加, 低クロール血症, 高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス, 総蛋白減少
筋骨格系及び	関節痛	筋肉痛, 背部痛	四肢痛, 筋固縮, 筋力低下,	

結合組織障害				側腹部痛, 筋骨格硬直, リウマチ性多発筋痛, 関節炎, 筋骨格痛, 関節腫脹, 開口障害, 筋縮, シェーグレン症候群, 頸部痛, 腱炎, 関節硬直
精神・神経系障害				味覚異常, 浮動性めまい, 頭痛, 錯感覚
腎及び尿路障害				血中クレアチニン増加
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害				呼吸困難, 咳嗽
皮膚及び皮下組織障害	掻痒症, 発疹			皮膚乾燥, 皮膚病変, 紅斑, 痤瘡様皮膚炎, 丘疹性皮膚疹, 湿疹, 尋常性白斑, 脱毛症, 皮膚炎
血管障害				高血圧
その他				体重減少

①併用投与

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症, 好中球減少症, 好酸球増加症, リンパ球減少症, [120mg] 白血球減少症	リンパ節腫, 白血球増加症, ヘマトクリット減少, 単球増加症, 好酸球減少症, ヘモグロビン減少, [20・100・240mg] 白血球減少症	好中球数増加, 単球数減少, 白血球数減少
心臓障害		頻脈, [120mg] 動悸	不整脈, 心不全, [20・100・240mg] 動悸, [20・100・240mg] 徐脈	心房細動, 心肥大, 急性心不全, 心室性期外収縮, 伝導障害, 心電図QT延長, [120mg] 徐脈
耳及び迷路障害		[120mg] 回転性めまい	難聴, [20・100・240mg] 回転性めまい	耳不快感



4 ニホル

内分泌障害			性腺機能低下	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢〔20・100・240mg〕 32.9%、〔120mg〕 34.0%、悪心〔20・100・240mg〕 21.4%、〔120mg〕 22.6%、嘔吐、腹痛、便秘、口内乾燥	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、〔120mg〕腹部膨満、〔120mg〕嚥下障害	胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腹水、腸管穿孔、口唇炎、〔20・100・240mg〕腹部膨満、〔20・100・240mg〕嚥下障害、〔20・100・240mg〕消化管出血	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、〔120mg〕消化管出血
全身障害	疲労〔20・100・240mg〕 34.3%、〔120mg〕 36.5%、発熱〔20・100・240mg〕 16.8%、〔120mg〕 17.0%、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渴、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺炎感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹	よう、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退〔20・100・240mg〕 15.4%、〔120mg〕 16.1%、高リパーゼ血症〔20・100・240mg〕 15.5%、〔120mg〕 16.4%、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、〔120mg〕低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低コレステロール血症、代謝性アシドーシス、〔20・100・240mg〕低リン酸血症	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯覚、〔120mg〕錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺、〔20・100・240mg〕錯乱状態	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、〔120mg〕発声障害	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加

皮膚及び皮下組織障害	痒痒症〔20・100・240mg〕 31.2%、〔120mg〕 31.0%、発疹〔20・100・240mg〕 26.1%、〔120mg〕 25.5%、丘疹性皮膚疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、痤瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、尋麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍	酒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ②バイアルは振とうせず、激しく攪拌しない ③〔20・100・240mg〕本剤は生理食塩水又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする

④〔120mg〕本剤は日局生理食塩水又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする

⑤添加後は静かに混和し、急激な振とうは避ける ⑥希釈後の液は速やかに使用する。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しない ⑦希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、点滴溶液中の安定性が確認されていない ⑧他剤との混注はしない ⑨薬剤投与時の注意：投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用する

【その他の注意】⑩臨床使用に基づく情報 ⑪国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている ⑫海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた ⑬非臨床試験に基づく情報：サルに50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある

【取扱い上の注意】外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】2～8℃保存。有効期間〔20・100・240mg〕36ヵ月、〔120mg〕30ヵ月 【承認条件】⑭医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ⑮根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累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、使用患者の背景情報を把握するとともに、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

(20・100・240mgの添付文書による)【薬物動態】(\*：単独投与の承認用法・用量は、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注) 血中濃度 ①単回投与：日本人悪性腫瘍患者に1～20mg/kgを1時間以上かけて単回持続静注時の薬物動態パラメータを次表に示す(血清中濃度推移は添付文書参照)。全身クリアランス(CL)は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積(V<sub>ss</sub>)は体重あたりの血漿量(約50mL/kg)に近い値を示した

投与量	1mg/kg (3例)	3mg/kg (5例)	10mg/kg (6例)	20mg/kg (3例)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	24.4 ± 4.5	68.8 ± 10.9	192 ± 36	214 ± 68
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
AUC <sub>0-504</sub> (µg・hr/mL)	4,950 ± 580	12,300 ± 4,500	43,900 ± 7,200	67,400 ± 15,500
T <sub>1/2</sub> (hr)	360 ± 10	320 ± 170	520 ± 270	410 ± 230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ± 0.020	0.210 ± 0.152	0.126 ± 0.027	0.206 ± 0.143
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	64.6 ± 6.7	69.7 ± 10.2	83.6 ± 27.4	96.8 ± 12.1

\*：中央値(範囲)

②反復投与 ③悪性黒色腫：日本人悪性黒色腫患者に2mg/kgを3週間に1回反復持続静注\*時の投与終了時の血清中濃度及びトランプ濃度の推移は添付文書参照。投与終了時の血清中濃度及びトランプ濃度は18週以降概ね一定に推移し、18週目には定常状態に達した ④がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫：日本人悪性胸膜中皮腫患者に240mgを2週間に1回反復持続静注後、2週、4週及び18週の血清中トランプ濃度は、それぞれ20.5±6.02µg/mL、38.4±12.5µg/mL及び60.9±27.2µg/mL ⑤母集団薬物動態解析：国内外の臨床試験24試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施。この解析に含まれた日本人患者420例について、本剤240mgを2週間間隔(Q2W)又は480mgを4週間間隔(Q4W)で投与した際の薬物動態パラメータ(推定値)は、表のとおり

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>av<sub>0-24</sub></sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
初回投与後240mgQ2W	72.6(21.9)	43.7(20.6)	37.8(26.9)
初回投与後480mgQ4W	145(21.9)	52.9(21.7)	28.3(31.7)
定常状態240mgQ2W	161(27.5)	108(34.7)	84.7(40.9)
定常状態480mgQ4W	218(24.3)	108(34.7)	67.6(46.7)

幾何平均値(変動係数%)。\*：平均血清中濃度

④その他：本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤240mgをQ2Wで投与した際と本剤480mgをQ4Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測 【臨床成績】\*：単独投与の承認用法・用量は1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注。\*2：根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合の本剤の承認用法・用量は1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注後、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注。\*3：化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合の本剤の承認用法・用量は、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注後、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注 有効性及び安全性に関する試験 ①悪性黒色腫 ②国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02試験) ③ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、2mg/kgを1週間間隔で点滴静注\*1。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン3.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は22.9%(90%信頼区間：13.4~36.2%) [完全奏効(CR)：1例(2.9%)、部分奏効(PR)：7例(20.0%)、安定(SD)：15例(42.9%)、進行(PD)：11例(31.4%)、評価不能：1例(2.9%)]。なお、事前に設定した閾値は12.5%。\*：Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は11.9~37.5% ④安全性評価対象35例中30例(85.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、痒疹11例(31.4%)、遊離T3減少8例(22.9%)、血中TSH増加7例(20.0%)、白血球数減少6例(17.1%)、遊離T4減少6例(17.1%)、白斑6例(17.1%) ⑤国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-08試験) ⑥化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、3mg/kgを2週間間隔で点滴静注\*1。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は29.2%(90%信頼区間：16.7~45.9%) [CR：0例(0.0%)、PR：7例(29.2%)、SD：9例(37.5%)、PD：7例(29.2%)、評価不能：1例(4.2%)]。なお、事前に設定した閾値は6.0% ⑦安全性評価対象24例中18例(75.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症6例(25.0%)、白斑5例(20.8%)、痒疹5例(20.8%)、倦怠感4例(16.7%) ⑧海外第Ⅲ相試験(CA209066試験) ⑨BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例(本剤群210例、ダカルバジン群208例)を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注時\*1の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群でNE(推定不能)[NE~NE]ヵ月、ダカルバジン群で10.84[9.33~12.09]ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.42[99.79%信頼区間：0.25~0.73]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2014年6月24日データカットオフ。生存期間(月)別のat risk数(本剤群、ダカルバジン群の順)は、0月(210、208)、3月(185、177)、6月(150、123)、9月(105、82)、12月(45、22)、15月(8、3)、18月(0、0) ⑩安全性評価対象206例中153例(74.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労41例(19.9%)、痒疹35例(17.0%)、悪心34例(16.5%)、下痢33例(16.0%)、発疹31例(15.0%) ⑪海外第Ⅲ相試験(CA209037試験) ⑫イピリムマブ(遺伝子組換え)又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再

発の悪性黒色腫患者405例〔本剤群272例、化学療法(ダカルバジン又はカルボプラチンとバクリタキセルとの併用)群133例〕を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注\*1時の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)については本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7%(95%信頼区間：23.5~40.8%)、2014年3月10日データカットオフ [CR：4例(3.3%)、PR：34例(28.3%)、SD：28例(23.3%)、PD：42例(35.0%)、評価不能：12例(10.0%)]。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])については182例のイベント(死亡)数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47[12.39~NE]ヵ月、化学療法群で13.67[11.50~NE]ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった(ハザード比0.93[95%信頼区間：0.68~1.26]、p=0.6299[層別log-rank検定]、2014年11月12日データカットオフ) ⑬安全性評価対象268例中199例(74.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労82例(30.6%)、痒疹51例(19.0%)、下痢42例(15.7%)、発疹34例(12.7%)、悪心33例(12.3%) ⑭国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-17試験) ⑮化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象に、本剤とイピリムマブ(遺伝子組換え)を併用投与\*。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は33.3%(95%信頼区間：17.3~52.8%) [CR：1例(3.3%)、PR：9例(30.0%)、SD：12例(40.0%)、PD：7例(23.3%)、評価不能：1例(3.3%)]。なお、事前に設定した閾値は23.8%。\*：本剤1回1mg/kg(体重)とイピリムマブ(遺伝子組換え)3mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注後、本剤1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注\*2。併用投与時には、本剤を最初に投与し、イピリムマブ(遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以内の間隔において投与を開始 ⑯安全性評価対象30例中30例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹18例(60.0%)、下痢16例(53.3%)、発熱12例(40.0%)、リバーゼ増加12例(40.0%)、ALT増加11例(36.7%)、AST増加11例(36.7%)、痒疹10例(33.3%)、食欲減退8例(26.7%)、倦怠感7例(23.3%)、甲状腺機能低下症7例(23.3%)、肝機能異常7例(23.3%)、嘔吐6例(20.0%) ⑰海外第Ⅲ相試験(CA209067試験) ⑱化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例〔イピリムマブ(遺伝子組換え)併用(N+I併用)群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ(遺伝子組換え)単独(I単独)群315例〕を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、N+I併用群でNE[NE~NE]ヵ月、本剤単独群でNE[29.08~NE]ヵ月、I単独群で19.98[17.08~24.61]ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した(N+I併用投与：ハザード比0.55[95%信頼区間：0.42~0.72]、p<0.0001[層別log-rank検定]、本剤単独投与：ハザード比0.63[98%信頼区間：0.48~0.81]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2016年8月1日データカットオフ。生存期間(月)別のat risk数(本剤単独群、イピリムマブ併用群、イピリムマブ単独群の順)は、0月(316、314、315)、3月(292、292、285)、6月(265、265、254)、9月(244、247、228)、12月(230、226、205)、15月(213、221、182)、18月(201、209、164)、21月(191、200、149)、24月(181、198、136)、27月(175、192、129)、30月(157、170、104)、33月(55、49、34)、36月(3、7、4)、39月(0、0、0)。また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(以下、PD-L1発現率)に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別(1%未満及び1%以上)の全生存期間の結果は次のとおり。PD-L1発現率1%未満の生存期間(月)別のat risk数(本剤単独群、イピリムマブ併用群、イピリムマブ単独群の順)は、0月(117、123、113)、3月(103、113、96)、6月(86、102、87)、9月(76、91、79)、12月(73、82、71)、15月(65、82、61)、18月(62、79、57)、21月(59、74、50)、24月(57、74、44)、27月(55、72、43)、30月(50、66、32)、33月(16、18、10)、36月(2、4、1)、39月(0、0、0)。PD-L1発現率1%以上の生存期間(月)別のat risk数(本剤単独群、イピリムマブ併用群、イピリムマブ単独群の順)は、0月(171、155、164)、3月(165、144、155)、6月(158、132、138)、9月(148、127、126)、12月(139、116、115)、15月(131、112、102)、18月(122、105、89)、21月(117、102、83)、24月(112、101、77)、27月(109、99、74)、30月(98、85、64)、33月(36、27、21)、36月(1、3、2)、39月(0、0、0)

PD-L1発現率	投与群(例数)	中央値[95%信頼区間](ヵ月)	ハザード比[95%信頼区間]
----------	---------	------------------	----------------

<1%	N+I併用群(123)	NE[26.45~NE]	0.59 [0.42~0.83]
	I単独群(113)	18.56 [13.67~23.20]	
≥1%	N+I併用群(155)	NE[NE~NE]	0.54 [0.39~0.74]
	I単独群(164)	22.11 [17.08~29.67]	
<1%	N+I併用群(123)	NE[26.45~NE]	0.74 [0.52~1.06]
	本剤単独群(117)	23.46[13.01~NE]	
≥1%	N+I併用群(155)	NE[NE~NE]	1.03 [0.72~1.48]
	本剤単独群(171)	NE[NE~NE]	

\*: 本剤1回1mg/kg(体重)とイビリムマブ(遺伝子組換え)3mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注後、本剤1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>2</sup>。併用投与時には、本剤を最初に投与し、イビリムマブ(遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始 ④N+I併用群では安全性評価対象313例中300例(95.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢142例(45.4%)、疲労118例(37.7%)、痒痒症112例(35.8%)、発疹91例(29.1%)、悪心88例(28.1%) ⑤国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-21/CA209238試験) ⑥完全切除後のⅢb/c期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者906例〔日本人患者28例を含む。本剤群453例、イビリムマブ(遺伝子組換え)群453例〕を対象に、イビリムマブ(遺伝子組換え)\*を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>1</sup>時の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である無再発生存期間(中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群でNE[NE~NE]ヵ月、イビリムマブ(遺伝子組換え)群でNE[16.56~NE]ヵ月であり、本剤はイビリムマブ(遺伝子組換え)に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.65[97.56%信頼区間]:0.51~0.83),  $p<0.0001$ [層別log-rank検定], 2017年6月12日データカットオフ。無再発生存期間(月)別のat risk数(本剤群, イビリムマブ群の順)は、0月(453, 453), 3月(399, 364), 6月(353, 314), 9月(332, 269), 12月(311, 252), 15月(291, 225), 18月(249, 184), 21月(71, 56), 24月(5, 2), 27月(0, 0)。\*: イビリムマブ(遺伝子組換え)は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない ④安全性評価対象452例中385例(85.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労156例(34.5%)、下痢110例(24.3%)、痒痒症105例(23.2%)、発疹90例(19.9%)、悪心68例(15.0%) ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③扁平上皮癌 ④国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-05試験) (1)プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1)35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>1</sup>。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は25.7%(95%信頼区間:14.2~42.1%)〔完全奏効(CR):0例(0.0%), 部分奏効(PR):9例(25.7%), 安定(SD):10例(28.6%), 進行(PD):16例(45.7%), 評価不能:0例(0.0%)〕。なお、事前に設定した閾値は9.0% (2)安全性評価対象35例中24例(68.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、倦怠感5例(14.3%)、発熱5例(14.3%)、食欲減退5例(14.3%)、発疹5例(14.3%) ④海外第Ⅲ相試験(CA209017試験) (1)プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1)272例(本剤群135例, ドセタキセル群137例)を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>1</sup>時の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で9.23[7.33~13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01[5.13~7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.59[96.85%信頼区間]:0.43~0.81),  $p=0.0002$ [層別log-rank検定], 2014年12月15日データカットオフ。生存期間(月)別のat risk数(本剤群, ドセタキセル群の順)は、0月(135, 137), 3月(113, 103), 6月(86, 68), 9月(69, 45), 12月(52, 30), 15月(31, 14), 18月(15, 7), 21月(7, 2), 24月(0, 0) (2)安全性評価対象131例中76例(58.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労21例(16.0%)、食欲減退14例(10.7%) ③扁平上皮癌 ④国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-06試験) (1)プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1)76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>1</sup>。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は19.7%(95%信頼区間:12.3~30.0%)〔CR:2例(2.6%), PR:13例(17.1%), SD:21例(27.6%

%), PD:38例(50.0%)、評価不能:1例(1.3%)、測定可能病変なし:1例(1.3%)〕。なお、事前に設定した閾値は9.0% (2)安全性評価対象76例中64例(84.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、倦怠感11例(14.5%)、発熱11例(14.5%)、食欲減退11例(14.5%)、発疹11例(14.5%)、疲労9例(11.8%)、悪心8例(10.5%) ④海外第Ⅲ相試験(CA209057試験) (1)プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1)582例(本剤群292例, ドセタキセル群290例)を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>1</sup>時の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で12.19[9.66~14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36[8.05~10.68]ヵ月で、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.73[95.92%信頼区間]:0.59~0.89),  $p=0.0015$ [層別log-rank検定], 2015年3月18日データカットオフ。生存期間(月)別のat risk数(本剤群, ドセタキセル群の順)は、0月(292, 290), 3月(232, 244), 6月(194, 194), 9月(169, 150), 12月(146, 111), 15月(123, 88), 18月(62, 34), 21月(32, 10), 24月(9, 5), 27月(0, 0) (2)安全性評価対象287例中199例(69.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労46例(16.0%)、悪心34例(11.8%)、食欲減退30例(10.5%)、無力症29例(10.1%) ③根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ④国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-03/CA209025試験) ⑤血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤(アキシチニブ, スニチニブ, ソラフェニブ, パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者821例(日本人患者63例を含む。本剤群410例, エベロリムス群411例)を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>1</sup>時の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で25.00[21.75~NE]ヵ月、エベロリムス群で19.55[17.64~23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.73[98.52%信頼区間]:0.57~0.93),  $p=0.0018$ [層別log-rank検定], 2015年6月18日データカットオフ。生存期間(月)別のat risk数(本剤群, エベロリムス群の順)は、0月(410, 411), 3月(389, 366), 6月(359, 324), 9月(337, 287), 12月(305, 265), 15月(275, 241), 18月(213, 187), 21月(139, 115), 24月(73, 61), 27月(29, 20), 30月(3, 2), 33月(0, 0)。また、日本人部分集団63例(本剤群37例, エベロリムス群26例)の全生存期間(中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で27.37[23.62~NE]ヵ月、エベロリムス群でNE[NE~NE]ヵ月(ハザード比1.50[95%信頼区間]:0.49~4.54], 2015年6月18日データカットオフ。生存期間(月)別のat risk数(本剤群, エベロリムス群の順)は、0月(37, 26), 3月(37, 26), 6月(36, 24), 9月(35, 24), 12月(35, 24), 15月(34, 24), 18月(24, 20), 21月(16, 15), 24月(8, 9), 27月(4, 3), 30月(0, 0) ④安全性評価対象406例中319例(78.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労134例(33.0%)、悪心57例(14.0%)、痒痒症57例(14.0%)、下痢50例(12.3%)、食欲減退48例(11.8%)、発疹41例(10.1%) ④国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-16/CA209214試験) ⑤化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1,096例〔日本人患者72例を含む。イビリムマブ(遺伝子組換え)併用(N+I併用)\*群550例, スニチニブ群546例〕を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討。主要評価項目であるIMDC(International Metastatic RCC Database Consortium)リスク分類intermediate及びpoorリスク患者(N+I併用群425例, スニチニブ群422例)の全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、N+I併用群でNE[28.16~NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95[22.08~NE]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.63[99.8%信頼区間]:0.44~0.89),  $p<0.0001$ [層別log-rank検定], 2017年8月7日データカットオフ。生存期間(月)別のat risk数(イビリムマブ併用群, スニチニブ群の順)は、0月(425, 422), 3月(399, 387), 6月(372, 352), 9月(348, 315), 12月(332, 288), 15月(318, 253), 18月(300, 225), 21月(241, 179), 24月(119, 89), 27月(44, 34), 30月(2, 3), 33月(0, 0)。\*: 本剤1回3mg/kg(体重)とイビリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注後、本剤1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注<sup>2</sup>。併用投与時には、本剤を最初に投与し、イビリムマブ(遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始 ④安全性評価対象547例中509例(93.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労202例(36.9%)、痒痒症154例(28.2%)、下痢145例(26.5%)、発疹118例(21.6%)、悪心109例(19.9%)、リパーゼ増加90例(16.5%)、甲状腺機能低下症85例(15.5%) ④再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ③国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-15試験)

⑦自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブペドチン(遺伝子組換え)に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者(ECOG Performance Status 0及び1)17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>\*)</sup>。主要評価項目である奏効率〔改訂I W G criteria(2007)に基づく中央判定によるCR又はPR〕は75.0%(95%信頼区間:47.6~92.7%)〔完全寛解(CR):4例(25.0%)、部分寛解(PR):8例(50.0%)、安定(SD):2例(12.5%)、進行(PD):1例(6.3%)、評価不能:1例(6.3%)。有効性評価対象16例の試験成績〕。なお、事前に設定した閾値は20.0% ⑧安全性評価対象17例中17例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発熱7例(41.2%)瘧疾5例(29.4%)、発疹4例(23.5%)、甲状腺機能低下症3例(17.6%)、疲労2例(11.8%)、倦怠感2例(11.8%)、筋肉痛2例(11.8%) ⑨海外第Ⅱ相試験(CA209205試験) ⑩自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブペドチン(遺伝子組換え)による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者(コホートB, ECOG Performance Status 0及び1)80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>\*)</sup>。主要評価項目である奏効率〔改訂I W G criteria(2007)に基づく中央判定によるCR又はPR〕は66.3%(95%信頼区間:54.8~76.4%)〔CR:7例(8.8%)、PR:46例(57.5%)、SD:18例(22.5%)、PD:6例(7.5%)、評価不能:3例(3.8%)〕。なお、事前に設定した閾値は20.0% ⑪安全性評価対象80例中72例(90.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労20例(25.0%)、注入に伴う反応16例(20.0%)、発疹13例(16.3%)、発熱11例(13.8%)、関節痛11例(13.8%)、悪心10例(12.5%)、瘧疾8例(10.0%)、下痢8例(10.0%) ⑫再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141試験) ⑬プラチナ製剤を含む化学療法(根治目的又は術後の化学放射線療法を含む)終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌(対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭)患者361例(日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例)を対象に、治験担当医師が選択した治療(メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ)を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>\*)</sup>時の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で7.49[5.49~9.10]ヵ月、対照群で5.06[4.04~6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.70[97.73%信頼区間:0.51~0.96]、 $p=0.0101$ [層別log-rank検定]、2015年12月18日データカットオフ)。生存期間(月)別のat risk数(本剤群、対照群の順)は、0月(240, 121)、3月(167, 87)、6月(109, 42)、9月(52, 17)、12月(24, 5)、15月(7, 1)、18月(0, 0) ⑭安全性評価対象236例中139例(58.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労35例(14.0%)、悪心20例(8.5%)、発疹18例(7.6%)、瘧疾17例(7.2%)、食欲減退17例(7.2%)、下痢16例(6.8%)、貧血12例(5.1%) ⑮がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-12試験) ⑯2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者493例(日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例)を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>\*)</sup>時の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で5.26[4.60~6.37]ヵ月、プラセボ群で4.14[3.42~4.86]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.63[95%信頼区間:0.51~0.78]、 $p<0.0001$ [層別log-rank検定]、2016年8月13日データカットオフ)。生存期間(月)別のat risk数(本剤群、プラセボ群の順)は、0月(330, 163)、2月(275, 121)、4月(192, 82)、6月(141, 53)、8月(94, 32)、10月(56, 16)、12月(38, 10)、14月(19, 4)、16月(10, 3)、18月(5, 3)、20月(3, 1)、22月(0, 0) ⑰安全性評価対象141例中141例(42.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、瘧疾30例(9.1%)、下痢23例(7.0%)、発疹19例(5.8%)、疲労18例(5.5%) ⑱がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫:国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-41試験) ⑲プラチナ製剤とペメトレキサドナトリウム水和物の併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者(ECOG Performance Status 0及び1)34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注。主要評価項目である奏効率〔Modified RECIST criteria(2004)に基づく中央判定によるCR又はPR〕は29.4%(95%信頼区間:16.8~46.2%)〔完全奏効(CR):0例(0.0%)、部分奏効(PR):10例(29.4%)、安定(SD):13例(38.2%)、進行(PD):9例(26.5%)、評価不能:2例(5.9%)〕。なお、事前に設定した閾値は5.0% ⑳安全性評価対象34例中23例(67.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢4例(11.8%)、発疹4例(11.8%)

⑳リバーゼ増加4例(11.8%) ㉑がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌:海外第Ⅱ相試験(CA209142試験) ㉒フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)を有する結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注<sup>\*)</sup>。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定によるCR又はPR)の結果は、31.1%(95%信頼区間:20.8~42.9%)、2016年8月10日データカットオフ〔完全奏効(CR):0例(0.0%)、部分奏効(PR):23例(31.1%)、安定(SD):29例(39.2%)、進行(PD):18例(24.3%)、評価不能:4例(5.4%)〕 ㉓安全性評価対象74例中51例(68.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労17例(23.0%)、下痢16例(21.6%)、瘧疾10例(13.5%)、リバーゼ増加9例(12.2%)、発疹8例(10.8%) ㉔フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイリリムマブ(遺伝子組換え)を併用投与<sup>\*)</sup>。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR)の結果は、54.6%(95%信頼区間:45.2~63.8%)、2017年7月6日データカットオフ〔完全奏効(CR):4例(3.4%)、部分奏効(PR):61例(51.3%)、安定(SD):37例(31.1%)、進行(PD):14例(11.8%)、評価不能:3例(2.5%)〕。\*:本剤1回3mg/kgとイリリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注後、本剤1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注。併用投与時には、本剤を最初に投与し、イリリムマブ(遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔において投与を開始 ㉕安全性評価対象119例中87例(73.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢26例(21.8%)、疲労21例(17.6%)、瘧疾20例(16.8%)、発熱18例(15.1%)、AST増加17例(14.3%)、甲状腺機能低下症16例(13.4%)、悪心15例(12.6%)、ALT増加14例(11.8%)、甲状腺機能亢進症13例(10.9%)、発疹13例(10.9%) ㉖がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌:国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-24/BMS CA209473試験) ㉗フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌患者388例(日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例)を対象に、タキサン系薬剤(ドセタキセル又はパクリタキセル)を対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注時の有効性及び安全性を検討。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で11.17[9.99~13.73]ヵ月、対照群で8.54[7.20~9.89]ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.79[95%信頼区間:0.63~0.99]、 $p=0.0381$ [層別log-rank検定]、2018年11月12日データカットオフ)。生存期間(月)別のat risk数(本剤群、対照群の順)は、0月(193, 195)、2月(170, 182)、4月(158, 157)、6月(139, 116)、8月(120, 100)、10月(105, 79)、12月(89, 66)、14月(77, 55)、16月(65, 48)、18月(55, 39)、20月(38, 26)、22月(20, 16)、24月(13, 11)、26月(10, 6)、28月(6, 2)、30月(4, 1)、32月(3, 1)、34月(0, 1)、36月(0, 0)。\*:大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療を実施していない患者が対象 ㉘安全性評価対象192例中129例(67.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹23例(12.0%)、下痢20例(10.4%)、甲状腺機能低下症17例(8.9%)、瘧疾17例(8.9%)、食欲減退15例(7.8%)、発熱15例(7.8%)、疲労14例(7.3%) ㉙【薬効薬理】作用機序:ヒトPD-1に対する抗体で、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる(性状)ニボルマブ(遺伝子組換え)はヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖蛋白質である(備考)再審査期間中(根治切除不能な悪性黒色腫、悪性黒色腫における術後補助療法については2024年7月3日まで。切除不能な進行・再発の小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌については2021年10月16日まで。再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫については2016年12月2日

## 8 ニホル

から10年。がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫については2018年8月21日から10年)。最適使用推進ガイドライン対象品目

〔保険通知〕平成29年2月14日保医発0214第4号(令和2年9月25日保医発0925第2号による改正済) 1 オブジーボ点滴静注20mg, 同100mg及び同240mg (1)本製剤については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するように十分留意すること (2)悪性黒色腫 ①本製剤を悪性黒色腫の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件A」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設け、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 ②本製剤とイピリムマブの併用を根治切除不能悪性黒色腫患者であって、PD-L1発現率が確認できた患者に投与する場合は、PD-L1発現率を確認した検査の実施年月日及び検査結果(発現率)。PD-L1発現率が1%以上の場合は、本製剤とイピリムマブを併用投与することとした理由。PD-L1発現率が確認できなかった場合は、確認できなかった理由 3) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件A」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行なっていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること 1(1)にかかわらず、次の場合においては投与が認められるものとする ア 平成29年2月13日以前に既に本製剤の投与を受けている患者については、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。この場合、1(2)①の記載は不要とし、診療報酬明細書の摘要欄に、投与中である旨(「投与中患者」と記載)及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月日を記載すること イ 平成29年2月13日以前に本製剤の使用実績がある保険医療機関において、本製剤を初めて投与する必要が生じた患者に対しては、平成29年4月30日までの間は投与開始が認められ、また、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。この場合、1(2)①の記載は不要とし、診療報酬明細書の摘要欄に、当該保険医療機関での使用実績がある旨(「使用実績有」と記載)及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月日を記載すること (3)切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ①本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件A」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設け、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件A」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行なっていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること 3) 本製剤を非扁平上皮癌患者であって、PD-L1発現率が確認できた患者に投与する場合は、PD-L1発現率を確認した検査の実施年月日及び検査結果(発現率)。PD-L1発現率が1%未満の場合は、本製剤を投与することとした理由 (4)再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 本製剤を再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件A」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設け、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2) 次に掲げる医師又は歯科医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件A」若しくは「医師要件イ」又は

「医師・歯科医師要件ウ」のうち該当するものを記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を含む頭頸部悪性腫瘍診療の臨床研修を行っていること ウ 医師免許又は歯科医師免許取得後の初期研修を終了した後に、5年以上の口腔外科の臨床研修を行っており、うち、2年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師はあらかじめのいずれかに示す条件を満たす医師(頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師)との緊密な連携のもとに診療すること ② 1(1)にかかわらず、次の場合においては投与が認められるものとする ア 平成29年2月13日以前に既に本製剤の投与を受けている患者については、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。この場合、1(3)①の記載は不要とし、診療報酬明細書の摘要欄に、投与中である旨(「投与中患者」と記載)及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月日を記載すること イ 平成29年2月13日以前に本製剤の使用実績がある保険医療機関において、本製剤を初めて投与する必要が生じた患者に対しては、平成29年4月30日までの間は投与開始が認められ、また、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。この場合、1(3)①の記載は不要とし、診療報酬明細書の摘要欄に、当該保険医療機関での使用実績がある旨(「使用実績有」と記載)及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月日を記載すること (5)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ①本製剤を根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件A」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設け、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件A」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2年以上は、腎細胞癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること ②本製剤の使用上の注意において、「化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDCリスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。」と記載されているため、本製剤とイピリムマブの併用を化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者に投与する場合は、次のいずれかに該当するかを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること(「患者要件A」又は「患者要件イ」と記載) ア IMDCリスク分類: intermediateリスク イ IMDCリスク分類: poorリスク ③ 1(1)にかかわらず、次の場合においては投与が認められるものとする ア 平成29年4月17日以前に既に本製剤の投与を受けている根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者については、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。その際、1(5)①を記載できない場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、投与中である旨(「投与中患者」と記載)及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月日を記載すること イ 平成29年4月17日以前に本製剤の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に係る使用実績がある保険医療機関において、本製剤を初めて投与する必要が生じた患者に対しては、平成29年6月30日までの間は投与開始が認められ、また、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。その際、1(5)①を記載できない場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、当該保険医療機関での使用実績がある旨(「使用実績有」と記載)及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月日を記載すること (6)再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ①本製剤を再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件A」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設け、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件A」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了し

た後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること ② 1(1)にかかわらず、次の場合においては投与が認められるものとする ア 平成29年4月17日以前に既に本製剤の投与を受けている再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の患者については、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。その際、1(6)①を記載できない場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、投与中である旨(「投与中患者」と記載)及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月日を記載すること イ 平成29年4月17日以前に本製剤の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に係る使用実績がある保険医療機関において、本製剤を初めて投与する必要がある患者に対しては、平成29年6月30日までの間は投与開始が認められ、また、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。その際、1(6)①を記載できない場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、当該保険医療機関での使用実績がある旨(「使用実績有」と記載)及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月日を記載すること (7)がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌本製剤をがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること ウ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること (8)がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 本製剤をがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、悪性胸膜中皮腫のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること (9)がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌 本製剤をがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、消化器癌のがん薬物療法

法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること ウ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること 3)MSI-Highを確認した検査の実施年月日 4)本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨(「併用投与ア」と記載) ア イピリマブ(遺伝子組換え)との併用投与 ⑩がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌 本製剤をがん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1)次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載) ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること ウ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること

phenobarbital, -sodium  
**フェノバルビタール, -ナトリウム**  
 催眠・鎮静, バルビツール酸系抗てんかん剤 **112,113**

基本添付文書 末・散剤・錠剤・エリキシル・注射液はフェノバル  
 2020年6月改訂, 坐剤はワコビタール2020年7月改訂, 注射用はノ  
 ベルバル2020年11月改訂

【製品 規制等】(製) (向精3) (習慣) (処方) 《ワコビタール坐剤15・30・50・  
 100 1980.03.04承認》

- ノーベルバル Nobelbar 静注用(注射用)250mg (ノーベルファーマ)
- フェノバル(商) Phenobal 原末 散10% (藤永一第一三共)
- フェノバル Phenobal 錠30mg エリキシル0.4% 注射液100mg (藤永一第一三共)
- フェノバルビタール(商) 原末 散10% (マイラン製薬一ファザー)
- フェノバルビタール(商) 散10% (シオエー日本新薬 丸石一吉田)
- ルピアール Lupial 坐剤25・50・100mg (久光)
- ワコビタール Wakobital 坐剤15・30・50・100mg (高田)

【組成】〔末(原末)〕: 99%以上

〔散剤〕: 10%

〔錠剤〕: 1錠中30mg

〔エリキシル〕: 0.4%

〔注射液〕: 1アンプル(1mL)中100mg, pH: 7.5~9.4

〔注射用〕: 1バイアル中250mg相当のナトリウム塩。(1g/10mL注射用水)pH: 9.2~10.2 浸透圧比: 2.5~2.6

フェノバルビタールナトリウム274mgはフェノバルビタール250mgに相当

〔坐剤〕: 1個中ナトリウム塩15mg, 25mg, 30mg, 50mg, 100mg

【効能・効果】〔末・散剤・錠剤・エリキシル〕: ①不眠症 ②不安緊張状態の鎮静 ③てんかんの痙攣発作: 強直間代発作(全般痙攣発作, 大発作), 焦点発作(ジャクソン型発作を含む) ④自律神経発作, 精神運動発作

〔注射液〕: ①不安緊張状態の鎮静(緊急に必要な場合) ②てんかんの痙攣発作: 強直間代発作(全般痙攣発作, 大発作), 焦点発作(ジャクソン型発作を含む) ③自律神経発作, 精神運動発作

〔注射用〕: ①新生児痙攣 ②てんかん重積状態。効能関連注意: 作用発現が遅く, 長時間作用型に属することから, てんかん重積状態の患者では, 速効性の薬剤を第一選択とし, 本剤は第二選択以降に使用することが望ましい(薬効薬理の項参照)

〔坐剤〕: 小児に対して, 経口投与が困難な場合の次の目的に用いる ①催眠 ②不安・緊張状態の鎮静 ③熱性痙攣及びてんかんの痙攣発作の改善

【用法・用量】〔末・散剤・錠剤・エリキシル〕: フェノバルビタールとして1日30~200mg, 1~4回に分服(増減)。不眠症の場合は, 1回30~200mgを就寝前経口投与(増減)。用法関連注意: 不眠症には, 就寝の直前に服用させる。また, 服用して就寝した後, 睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させない

〔注射液〕: フェノバルビタールとして1回50~200mg, 1日1~2回皮下注又は筋注(増減)

〔注射用〕: フェノバルビタールとして ①新生児痙攣 ②初回投与: 20mg/kg静注。痙攣がコントロールできない場合は, 患者の状態に応じ, 初回投与量を超えない範囲で用量を調節し, 追加静注 ③維持投与: 1日1回2.5~5mg/kg静注 ④てんかん重積状態: 1日1回15~20mg/kg静注。用法関連注意: ①新生児痙攣及びてんかん重積状態: 意識障害, 血圧低下, 呼吸抑制が現れることがあるので, 用量調節を適切に行うために, 血中濃度測定を行うことが望ましい。また, 呼吸抑制が現れた場合には, 直ちに人工呼吸など適切な処置を行う(小児等への投与, 過量投与の項参照) ②新生児痙攣: 新生児では, 5~10分かけて緩徐に投与する。ただし, 患者の状態に応じ, より緩徐に投与することも考慮する。また, 追加投与を行う際には, 患者の状態を観察し, 初回投与から十分な間隔をあけた上で, 実施する(臨床成績の項参照) ③てんかん重積状態: 小児及び成人では, 10分以上かけて緩徐に投与する。ただし, 100mg/分の投与速度を超えない

〔坐剤〕: フェノバルビタールナトリウムとして, 小児1日4~7mg/kgを標準として直腸内に挿入。症状, 目的に応じ適宜増減

【禁忌】①本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者〔注射用は過敏症の既往歴のある患者〕 ②急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し, 症状が悪化するおそれがある〕 ③ポリコナゾール, タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合), アスナブレビル, ダクラタスビル, パニプレビル(坐剤・注射用を除く), マシテンタン, エルバスビル, グラゾプレビル, チカグレロル, アルテメテル・ルメファントリン, ダクラタスビル・アスナブレビル・ベクラプラビル, ダルナビル・コピシタット, ドラビリン(坐剤・注射用のみ), リルピビリン, リルピビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタピン, リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン, ピクテグラビル・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド(坐剤・注射用のみ), エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド, エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシル, ソホスブビル・ベルパタスビル, ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者(相互作用の項参照) ④〔エリキシル〕ジスルフィラム, シアナミド, プロカルバジン塩酸塩を投与中の患者(相互作用の項参照) ⑤〔坐剤〕妊婦(妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項参照)

【慎重投与】①③〔注射用〕低出生体重児[これらの症例に対する投与経験が少ない(小児等への投与の項参照)] ①〔坐剤〕新生児・低出生体重児[生後5日までの新生児では, 直腸よりの吸収が極めて微量のことがある。しかし, 吸収されたときは半減期が極めて長い] ②高齢者〔〔坐剤を除く〕高齢者への投与の項参照〕 ③虚弱者, 呼吸機能の低下している患者[呼吸抑制を起こすことがある] ④頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者[本剤の作用が強くと現れることがある] ⑤心障害のある患者[血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある] ⑥肝障害, 腎障害のある患者[これらの症状の悪化, また血中濃度上昇のおそれがある] ⑦薬物過敏症の患者 ⑧アルコール中毒のある患者[中枢抑制作用が増強される] ⑨薬物依存の傾向又は既往歴のある患者[精神依存及び身体依存を示すことがある] ⑩重篤な神経症の患者[依存を示すおそれがある] ⑪甲状腺機能低下症の患者[甲状腺機能の異常をきたすおそれがある] 【重要な基本的注意】①〔注射液〕有機溶媒を用いた製剤である。注射局所に壊死を起こすことがあるので, 内服不可能な患者の場合, 又は緊急に必要とする場合以外は使用しない ②連用中における投与量の急激な減少ないし中止により, てんかん重積状態が現れることがあるので, 中止する場合には, 徐々に減量するなど慎重に行う。なお, 高齢者, 虚弱者の場合には特に注意する ③連用中は定期的に肝・腎機能, 血液検査を行うことが望ましい ④〔注射を除く〕連用により薬物依存を生じることがあるので, てんかんの治療に用いる場合以外には, 漫然とした継続投与による長期使用を避ける。投与を継続する場合には, 治療上の必要性を十分に検討する(重大な副作用の項参照) ⑤眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので, 投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する(坐剤は投与中の患者の行動には十分注意する)

【相互作用】本剤は薬物代謝酵素CYP3A等の誘導作用を有する

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール(ブイフェンド) タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合: アドシルカ) アスナブレビル(スンペブラ) ダクラタスビル(ダクルインザ) 〔坐剤・注射用を除く〕パニプレビル(パニヘップ) マシテンタン(オプスミット) エルバスビル(エレラサ) グラゾプレビル(グラジナ) チカグレロル(プリリント) アルテメテル・ルメファントリン(リアメット配合錠) ダクラタスビル・アスナブレビル・ベクラプラビル(ジメンシー配合錠) ダルナビル・コピシタット(プレジコビックス配合錠)	これらの薬剤の代謝が促進され, 血中濃度が低下するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による

## 2 フェノ

〔坐剤・注射用〕ドラビリン (ビフェルトロ)		
リルビリン(エジュラント) リルビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシ タピン(コムブレラ配合錠)	リルビリンの代謝 が促進され、血中濃 度が低下するおそれ がある	
リルビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシ タピン(オデフシ配合錠)	リルビリン及びテ ノホビル アラフェ ナミドの血中濃度が 低下するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵 素(CYP3A)誘導作 用及びP糖蛋白誘導 作用による
〔坐剤・注射用〕ビクテグラ ビル・エムトリシタピン・テ ノホビル アラフェナミド(ビ クタルビ配合錠)	ビクテグラビル及び テノホビル アラフ ェナミドの血中濃度 が低下するおそれがある	
エルビテグラビル・コビス タット・エムトリシタピン・ テノホビル アラフェナミド (ゲンボイヤ配合錠)	エルビテグラビル、 コビスタット及び テノホビル アラフ ェナミドの血中濃度 が低下するおそれがある	
エルビテグラビル・コビス タット・エムトリシタピン・ テノホビル ジソプロキシル (スタリビルド配合錠)	エルビテグラビル及 びコビスタットの 血中濃度が低下する おそれがある	
ソホスプビル・ベルパタスビ ル(エプクルーサ配合錠)	ソホスプビル及びベ ルパタスビルの血中 濃度が低下するおそれ がある	
ドルテグラビル・リルビ リン(ジャルカ配合錠)	ドルテグラビル及び リルビリンの血中 濃度が低下するおそれ がある	本剤の肝薬物代謝酵 素(CYP3A)誘導作 用及びUGT1A1誘 導作用による
〔エリキシル〕ジスルフィ ラム(ノックビン) 〔エリキシル〕シアナミド (シアナマイド) 〔エリキシル〕プロカルバ ジン塩酸塩	これらの薬剤とのアル コール反応(顔面 潮紅、血圧降下、悪 心、頻脈、めまい、 呼吸困難、視力低下 等)を起こすおそれ がある	エリキシル剤はエタ ノールを含有してい るため

### ②併用注意

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 ・トランキライザー ・トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ・ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強さ れることがあるので、 減量するなど注意 する	相加的中枢神経抑制 作用による
MAO阻害剤		機序不明
三環系抗うつ剤 ・イミプラミン等 四環系抗うつ剤 ・マプロチリン等	(1)相互に作用が増強 されることがあるの で、減量するなど注 意する (2)これらの抗うつ剤 の血中濃度が低下す ることがある*	(1)相加的中枢神経抑 制作用による (2)本剤の肝薬物代謝 酵素誘導作用による
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上 昇することがあるので、 本剤を減量する など注意する	メチルフェニデート が肝代謝を抑制する と考えられている
バルプロ酸 スチリペントール	(1)本剤の血中濃度が 上昇し、作用が増強 されることがある (2)これらの薬剤の血 中濃度が低下するこ とがある*	(1)これらの薬剤が肝 代謝を抑制する (2)本剤の肝薬物代謝 酵素誘導作用による
クロバザム	(1)本剤の血中濃度が 上昇することがある (2)クロバザムの血中 濃度が低下するこ とがある*	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝 酵素誘導作用による

イリノテカン	イリノテカンの活性 代謝物の血中濃度が 低下し、作用が減弱 することがあるので、 併用を避けること が望ましい	本剤の肝薬物代謝酵 素誘導作用による
主にCYP3Aの基質となる薬 剤 ・アゼルニジピン ・イグラチモド ・イマチニブ ・〔坐剤・注射用を除く〕 インジナビル ・カルバマゼピン ・〔坐剤・注射用を除く〕サ キナビル ・シクロスポリン ・ゾニサミド ・タクロリムス ・フェロジピン ・ベラパミル ・モンテルカスト等 ・副腎皮質ホルモン剤(デキ サメタゾン等) ・卵巣ホルモン剤・黄体ホル モン剤(ノルゲステレル・エ チニルエストラジオール等) ・PDE5阻害剤〔タダラフィ ル(勃起不全、前立腺肥大症 に伴う排尿障害を適応とする 場合：シアリス、ザルティ ア)、シルденаフィル、バル デナフィル]	これらの薬剤の血中 濃度が低下し、作用 が減弱することがあ るので、用量に注意 する*	
アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン 〔注射用を除く〕トロピセト ロン パロキセチン フレカイニド		
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン	これらの薬剤の血中 濃度が低下するこ とがある*	本剤がこれらの薬剤 のグルクロン酸抱合 を促進する
ルフィナミド		機序不明
アピキサバン		本剤の肝薬物代謝酵 素誘導作用及びP糖 蛋白誘導作用による
ソホスプビル レジパスビル・ソホスプビル グレカプレビル・ビプレン タスビル テノホビル アラフェナミド		本剤のP糖蛋白誘導 作用による
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの 血中濃度半減期が短 縮することがある	本剤の肝薬物代謝酵 素誘導作用による
クマリン系抗凝血剤 ・ワルファリン	クマリン系抗凝血剤 の作用が減弱するこ とがあるので、通常 より頻回に血液凝固 時間の測定を行い、 クマリン系抗凝血剤 の用量を調整する	
アルベンダゾール	アルベンダゾールの 活性代謝物の血中濃 度が低下し、効果が 減弱することがある	機序不明
利尿剤 ・チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強 されることがあるので、 減量するなど注意 する	機序は不明である が、高用量の本剤は 血圧を低下させるこ とがある
アセタゾラミド	くる病、骨軟化症が 現れやすい	本剤によるビタミン Dの不活性化促進、 又はアセタゾラミド による腎尿管管障 害、代謝性アシドー シス等が考えられて いる



アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-アミノフェンへの代謝が促進されると考えられている
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている
〔エリキシル〕N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質・セフェキノキシム塩酸塩等〔エリキシル〕メトロニダゾール	これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅, 悪心, 頻脈, 多汗, 頭痛等)を起こすおそれがある	エリキシル剤はエタノールを含有しているため

\*: 本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意する

【副作用】①③〔末・散剤・錠剤・エリキシル・注射液〕使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない ①〔注射用〕 ②新生児痙攣を対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した10例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は6例(60%)で、呼吸抑制3例3件(30%)、酸素飽和度低下2例2件(20%)、血圧低下1例1件(10%)、徐脈1例1件(10%)、体温低下1例1件(10%)、気管支分泌増加1例1件(10%)、尿量減少1例1件(10%)であった(承認時) ④新生児痙攣を対象として実施された使用成績調査において安全性を評価した329例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は17例22件(5.2%)で、主な副作用は、血圧低下4例4件(1.2%)、呼吸抑制2例2件(0.6%)であった(再審査終了時) ⑤てんかん重積状態を対象として実施された使用成績調査において安全性を評価した834例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は107例176件(12.8%)で、主な副作用は、肝機能障害30例33件(3.6%)、眠気13例14件(1.6%)、血圧低下12例12件(1.4%)、呼吸抑制6例7件(0.7%)であった(再審査終了時) ⑥〔坐剤〕4,257症例について行った調査の結果、副作用が報告されたのは46例(1.1%)62件であった。その症状は、精神神経系症状(眠気, ふらつき等)45件(1.06%)、消化器症状(下痢, 軟便等)10件(0.23%)、発疹3件(0.07%)、肛門部痛2件(0.05%)、尿失禁, AST(GOT)・ALT(GPT)上昇が各1件(0.02%)であった(承認時及び承認時以降の副作用調査時)

②重大な副作用 ③中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(頻度不明): 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、痒痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う

④過敏症候群〔頻度不明(注射用は0.1%)〕: 初期症状として発疹、発熱がみられ、更にリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する ⑤依存性(頻度不明): 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、用量及び使用期間に注意し慎重に投与する。また、連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状が現れることがあるので、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う ⑥〔注射液〕局所壊死: 注射局所の組織に壊死を起こすことがある

⑦顆粒球減少〔頻度不明(注射用は0.4%)〕、血小板減少(頻度不明): 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う ⑧肝機能障害〔頻度不明(注射用は3.6%)〕: AST(GOT), ALT(GPT),  $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害が現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、中止するなど適切な処置を行う ⑨呼吸抑制〔頻度不明(注

射用は0.7%)〕: 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う

⑩その他の副作用

③〔末・散剤・錠剤・エリキシル・注射液〕

	頻度不明
過敏症 <sup>*1</sup>	猩紅熱様発疹, 麻疹様発疹, 中毒様発疹
血液 <sup>*2</sup>	血小板減少, 巨赤芽球性貧血
肝臓 <sup>*3</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTPの上昇等の肝機能障害, 黄疸
腎臓 <sup>*4</sup>	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気, アステリキシス(asterixis), 眩暈, 頭痛, せん妄, 昏迷, 鈍重, 構音障害, 知覚異常, 運動失調, 精神機能低下, 興奮, 多動
消化器	食欲不振
骨・歯	くる病 <sup>*5</sup> , 骨軟化症 <sup>*5</sup> , 歯牙の形成不全 <sup>*5</sup> , 低カルシウム血症
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T <sub>4</sub> 値等)の異常
その他	血清乳酸値の低下, ヘマトポルフィリン尿 <sup>*4</sup> , 発熱

\*1: 中止する。\*2: 中止するなど適切な処置を行う。\*3: 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う。\*4: 連用により現れることがある。\*5: 連用により現れることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリホスファターゼ値の上昇, 血清カルシウム・無機リンの低下等)が現れた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行う

⑥〔注射用〕(てんかん重積状態を対象として実施された使用成績調査の結果に基づき、発現頻度を記載。なお、本調査では発現しなかった副作用については頻度不明として記載)

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>*1</sup>		中毒様発疹	猩紅熱様発疹, 麻疹様発疹
血液 <sup>*2</sup>			血小板減少, 巨赤芽球性貧血
肝臓 <sup>*3</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTP上昇等の肝機能障害		黄疸
腎臓 <sup>*4</sup>		蛋白尿等の腎障害	
精神神経系	眠気	眩暈, 頭痛, 精神機能低下	アステリキシス(asterixis), せん妄, 昏迷, 鈍重, 構音障害, 知覚異常, 運動失調, 興奮, 多動
循環器	血圧低下	徐脈	
消化器		食欲不振	
骨・歯			くる病 <sup>*5</sup> , 骨軟化症 <sup>*5</sup> , 歯牙の形成不全 <sup>*5</sup> , 低カルシウム血症
内分泌			甲状腺機能検査値(血清T <sub>4</sub> 値等)の異常
その他		酸素飽和度低下, 気管支分泌増加, 尿量減少, 発熱	血清乳酸値の低下, ヘマトポルフィリン尿 <sup>*4</sup> , 体温低下

\*1: 中止する。\*2: 中止するなど適切な処置を行う。\*3: 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う。\*4: 連用により現れることがある。\*5: 連用により現れることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリホスファターゼ値の上昇, 血清カルシウム・無機リンの低下等)が現れた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行う

⑩〔坐剤〕

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
--	----------	--------	------

過敏症 <sup>*1</sup>			猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 <sup>*2</sup>			血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓 <sup>*3</sup>		AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTP上昇等の肝機能障害	黄疸
腎臓 <sup>*4</sup>			蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、ふらつき	脱力感、運動失調、精神機能低下	アステリキシス(asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、興奮、多動
消化器	下痢		食欲不振
骨・歯			くる病 <sup>*5</sup> 、骨軟化症 <sup>*5</sup> 、歯牙の形成不全 <sup>*5</sup> 、低カルシウム血症 <sup>*2</sup>
内分泌系			甲状腺機能検査値(血清T <sub>4</sub> 値等)の異常
その他			血清葉酸値の低下、ヘマトポルフイリン尿 <sup>*4</sup> 、発熱

\*1: 中止する。\*2: 中止するなど適切な処置を行う。\*3: 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う。\*4: 連用により現れることがある。\*5: 連用により現れることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリホスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)が現れた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行う

【高齢者への投与】〔坐剤を除く〕少量から開始するなど慎重に投与する。なお、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う[高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等が現れやすい(重要な基本的注意の項参照)]

【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】坐剤は小児用の製剤である ①②〔坐剤を除く〕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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する[妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある] ③〔坐剤〕妊娠中に単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある

②妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある ③分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)が現れることがある ④妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある ⑤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には、授乳を避けさせる[ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある]

【小児等への投与】〔注射用〕本剤の主要代謝系は生後10日～20日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児及び新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい

【過量投与】①症状: 中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40～45 $\mu$ g/mL以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある

②処置 ③〔末・散剤・錠剤・エリキシル〕呼吸管理。消化管に薬物が残留している場合は、胃洗浄、活性炭投与を行う。また、炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮する ④〔注射液〕⑤投与経路: 静注はできない ⑥投与速度: 呼吸抑制、血圧降下が現れることがあるので、注射方法については十分注意し、注射速度はできるだけ遅くする ⑦他剤との配合: 水によって主薬を析出するので、静注及び他の注射剤との混合はしない ⑧投与時: 本剤により、

注射局所の腫脹、硬結を起こすことがある ②〔注射用〕③静脈内へのみ投与する ④調製方法 ⑤投与に際しては、通常、1バイアルを5mLの注射用水又は生理食塩液に溶解する(溶解後の濃度: フェノバルビタールとして50mg/mL)。なお、溶解後は、速やか(6時間以内)に使用する ⑥次に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しない: ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレンオン(ピタミンK)、ベクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン(エリスロマイシンラクトピオン酸塩) ⑦〔坐剤〕投与経路: 直腸内投与のみに使用し、経口投与はしない

【その他の注意】①〔注射用〕ラット新生児への大量反復投与(60mg/kg皮下投与)で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある ②ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット: 25mg/kg、マウス: 75mg/kg)したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある ③血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常が現れることがある ④本剤と他の抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある ⑤〔末・散剤・錠剤・エリキシル・注射液〕海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている

【取扱い上の注意】①〔散剤〕光によって徐々に退色(主薬の含量に影響はない)することがあるので、開封後は湿気と避けて、遮光して保存する ②〔エリキシル〕水で希釈して冷蔵庫等の低温の場所に保存すると、主薬を析出することがあるので、原則として単独・原液投与が望ましい

【保存等】〔末・錠剤・エリキシル・注射〕室温保存。〔散剤〕遮光・室温保存。〔坐剤〕冷所保存。(〔散剤・エリキシル〕取扱い上の注意の項参照)

〔末・散剤・錠剤・エリキシル・注射液〕: 【薬物動態】①血中濃度 ②〔末・散剤・錠剤・エリキシル〕健康成人男子5例に120mg空腹時単回経口投与の薬物動態

	AUC <sub>0-48h</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
末	175.2±17.6	4.6±0.4	2.4±0.9	131.1±34.0
散剤	177.4±12.7	4.8±0.2	1.2±0.4	105.9±15.4
錠剤	186.6±20.4	5.0±0.5	1.4±0.5	119.0±18.6
エリキシル	176.0±17.7	4.9±0.7	1.0±0.0	94.5±17.7

③〔注射液〕乳幼児(5ヵ月～1歳6ヵ月)5例に平均10.2mg/kg筋注後30分には血中濃度の上昇傾向がみられ、4～6時間でpeak level。12時間後またはほぼpeak levelに近い値を維持し、以後指数関数的に緩徐に低下 ④有効血中濃度: 10～25 $\mu$ g/mL(抗痙攣作用として) 【薬効薬理】GABA<sub>A</sub>受容体のサブユニットに存在するバルビツール酸誘導体結合部位への結合で、抑制性伝達物質GABAの受容体親和性を高め、Cl<sup>-</sup>チャネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進

【注射用】: 【薬物動態】薬物血中濃度: 新生児痙攣に対し、初回投与量として20mg/kgを、痙攣がコントロールできない場合は追加投与として同量を、維持投与量として1日1回2.5～5mg/kgを静注した結果、初回投与量は17.5～20.8mg/kg、追加投与量は20.1mg/kg、維持投与量は2.2～5mg/kg。初回投与後2時間における血中濃度(9例)は、22.38±2.34 $\mu$ g/mL(最小値18.8～最大値25.8 $\mu$ g/mL)であり、追加投与(初回投与30分後)を実施した1例では42.8 $\mu$ g/mL。また、維持投与最終投与前(中止時)の血中濃度(10例)は、27.65±9.46 $\mu$ g/mL(18.7～45.3 $\mu$ g/mL) 【臨床成績】①新生児痙攣を有する患児10例〔年齢; 平均日齢2.5日(範囲: 日齢1～5日)、出生体重; 平均2,867.7g(範囲: 1,144～3,796g)、在胎週数; 平均38.23週(範囲: 33.1～41.1週)]を対象に、初回投与(痙攣が消失しなかった場合は、初回投与30分後に追加投与を実施)30分後の臨床所見に基づく痙攣の有無を主要評価項目として非対照、非盲検の多施設共同試験を行った結果、全例で「著効」と判定。なお、追加投与が実施された症例は、1例であり、本症例については、初回投与後30分では、「有効」と判定されたものの、断続的に痙攣が持続したため、追加投与が行われ、追加投与後に痙攣が消失し「著効」と判定。また、本試験では、6日間の維持投与期間を設定して実施したが、維持投与が実施された9例のうち、2例に痙攣の再発が認められた。また、投与終了後の後観察期では、中止例1例を含む4例

に痙攣の再発が認められた ②てんかん重積状態：国内では臨床試験を実施していない 【薬効薬理】中枢神経系に作用し、主に網様体賦活系を抑制して、鎮静催眠作用を現す。作用の発現は遅く、長時間作用型に分類される。鎮静催眠量以下で電気刺激あるいは薬物による痙攣を抑制

【坐剤】：【臨床成績】9施設343例、二重盲検比較臨床試験を含む有効率：鎮静・催眠73.2%(175/239)、抗痙攣72.7%(72/99) 【薬効薬理】

①薬理作用(マウス) ②鎮静・催眠作用：自発運動量減少作用、筋の懸垂力低下作用、正向反射抑制作用等の中枢抑制作用 ③抗痙攣作用：Bemegride痙攣に対し抑制作用 ④作用機序：中枢神経系に対し抑制作用。特に大脳皮質の介在ニューロン及び脳幹網様体賦活系を抑制して鎮静作用を示し、更に強く抑制されると自然睡眠に類似した催眠作用を示す。大脳皮質運動領を特異的に抑制して強い抗痙攣作用を示し、特に大発作や皮質焦点性てんかん発作を抑える

〔性状〕フェノバルビタール(JP)は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。飽和水溶液のpHは5.0～6.0。融点：175～179℃

フェノバルビタールナトリウム(JAN)は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテル及びクロロホルムにほとんど溶けない。吸湿性で、湿った空気中に放置するとき、徐々に分解する。水溶液(1.0gを水10mLに溶解時)のpHは9.2～10.2

miconazole (JP)

**ミコナゾール**

フェネチルイミダゾール系抗真菌剤 **252,265,629**

**基本添付文書** フロリドゲル経口用・F注2020年11月改訂、Dクリーム2016年10月改訂、腔坐剤2016年11月改訂、オラビ錠口腔用2018年10月作成

**〔製品 規制等〕**錠口腔用・ゲル経口用(処方)、注射(製)(処方) 《フロリド 1979.08.27承認》

- オラビ Oravi 錠口腔用50mg (そーせい一富士フィルム富山化学)
- フロリド Florid 腔坐剤100mg (持田)
- フロリド Florid ゲル経口用2%(5・20g) F注200mg (持田一昭和薬化工)
- フロリドD Florid D クリーム1%(10g) (持田)
- ミコナゾール硝酸塩 クリーム1%(10g) (陽進堂)

**〔組成〕**〔口腔用錠剤〕：1錠中50mg

〔ゲル経口用〕：2%

〔注射液〕(1%)：1アンプル(20mL)中200mg。pH：3.9~4.9 浸透圧比：0.05~0.20

〔クリーム〕：硝酸塩1%

〔腔坐剤〕：1個中硝酸塩100mg

**〔効能・効果〕**〔口腔用錠剤〕：カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症

〔ゲル経口用〕：カンジダ属による次の感染症：口腔カンジダ症、食道カンジダ症

〔注射〕：クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コキシジオイデスのうち本剤感性菌による次の感染症：真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

〔クリーム〕：次の皮膚真菌症の治療 ①白癬：体部白癬(斑状小水疱性白癬、頑癬)、股部白癬(頑癬)、足部白癬(汗疱状白癬) ②カンジダ症：指間びらん症、間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰カンジダ症、皮膚カンジダ症 ③癬風

〔腔用〕：カンジダに起因する腔炎及び外陰腔炎

**〔用法・用量〕**〔口腔用錠剤〕：1日1回1錠(ミコナゾールとして50mg)、上顎歯肉(犬歯窩)に付着して用いる。**用法関連注意**：①本剤は口腔粘膜に付着して用いる錠剤であるため、そのまま飲み込んだり、なめたり、噛み砕いたりせず使用する(適用上の注意の項参照) ②本剤の投与期間は原則として14日間とする

〔ゲル経口用〕：ミコナゾールとして1日200~400mgを毎食後及び就寝前の4回に分けて投与 ①口腔カンジダ症：口腔内にまんべんなく塗布。病巣が広範囲に存在する場合は、口腔内にできるだけ長く含んだ後、嚥下 ②食道カンジダ症：口腔内に含んだ後、少量ずつ嚥下。**用法関連注意**：投与期間は原則として14日間とする。なお、7日間投与しても症状の改善がみられない場合には本剤を中止し、他の適切な療法に切り替える

〔注射〕：ミコナゾールとして ①点滴静注：200mg当たり200mL以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、初回200mgから開始し、以後1回200~400mg、1日1~3回、30~60分以上かけて点滴静注(増減)。ただし、輸液量が制限される場合には200mg当たり50mL以上で希釈し、30~60分以上かけて点滴静注。髄膜炎の場合は髄腔内注入を併用する ②髄腔内注入：1日1回5~20mg、1~7日ごとに髄腔内に注入(増減)。**用法関連注意** ①希釈せずに急速に注射した場合、一過性の頻脈又は不整脈が現れるおそれがあるので、使用にあたっては用法・用量を厳守する ②髄腔内注入は確定診断がなされた真菌髄膜炎のみに行う。投与に際しては観察を十分に行い、投与部位、投与速度、投与間隔等に十分注意する

〔クリーム〕：1日2~3回塗布

〔腔用〕：1日1回1個、腔深部に挿入。一般に6日間投与で真菌学的効果(一次効果)及び自・他覚症状の改善が得られるが、菌の再出現防止のためには、14日間投与することが望ましい

**〔禁忌〕**〔口腔用錠剤・ゲル経口用・注射〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②③〔口腔用錠剤〕ワルファリンカリウム、ピモジド、キニジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、プロナセリン、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、リバーロキサパン、アスナブレビル、ロミタビドメシル酸塩を投与中の患者(相互作用の項①参照) ④〔ゲル経口用・注射〕ワルファリンカリウム、ピモジド、

キニジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ニソルジピン、プロナセリン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、リバーロキサパン、アスナブレビル、ロミタビドメシル酸塩、ルラシドン塩酸塩を投与中の患者(相互作用の項①参照) ⑤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①参照) 〔クリーム・腔用〕：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔口腔用錠剤〕：【慎重投与】スルホニル尿素系血糖降下剤を投与中の患者(重要な基本的注意の項、相互作用の項②参照) 【重要な基本的注意】ミコナゾールゲル経口用とスルホニル尿素系血糖降下剤との併用において、スルホニル尿素系血糖降下剤の作用が増強され、低血糖症状をきたした症例が報告されている。これらと併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与する(相互作用の項②参照)

【相互作用】本剤はCYP3A及びCYP2C9を阻害する

**①併用禁忌**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム・ワーファリン	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しいINR上昇が現れることがある。また、併用中止後も、ワルファリンの作用が遅延し重篤な出血を来したとの報告もある。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しない	ミコナゾールがワルファリンの代謝酵素であるCYP2C9を阻害することによって考えられる
ピモジド・オーラップ	ピモジドによるQT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心臓血管系の副作用が現れるおそれがある	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP3Aを阻害することによって考えられる
キニジン・硫酸キニジン	キニジンによるQT延長等が現れるおそれがある	
トリアゾラム・ハルシオン	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長が現れるおそれがある	
シンバスタチン・リポバス	シンバスタチンによる横紋筋融解症が現れるおそれがある	
アゼルニジピン・カルブロク・レザルタス配合錠・ニソルジピン・バイミカード・プロナセリン・ロナセン	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	
エルゴタミン酒石酸塩・クリアミン配合錠・ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用が現れるおそれがある	
リバーロキサパン・イグザレルト	リバーロキサパンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある	
アスナブレビル・スンベブラ・ジメンシー配合錠	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現又は重症化するおそれがある	
ロミタビドメシル酸塩・ジャクスタビッド	ロミタビドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある	

2 ミコナ

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルホニル尿素系血糖降下剤 ・グリベンクラミド ・グリクラジド ・アセトヘキサミド等	これらの薬剤の作用を増強することがある	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を阻害することによると考えられる
フェニトイン		ミコナゾールがフェニトインの代謝酵素であるCYP2C9を阻害することによると考えられる
カルバマゼピン		ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP3Aを阻害することによると考えられる
ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和物	これらの薬剤による骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある	
タクロリムス水和物 アトルバスタチン ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ・ビンクリスチン等 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 ・ニフェジピン等 ペラバミル シルデナフィル アルプラゾラム ミダゾラム プロチゾラム メチルプレドニゾン セレギリン エバスチン イマチニブメシル酸塩 ジソピラミド シロスタゾール	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	
HIVプロテアーゼ阻害剤 ・インジナビル硫酸塩 エタノール付加物 ・サキナビルメシル酸塩 ・リトナビル等	ミコナゾール又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	ミコナゾールとこれらの薬剤とのCYP3Aに対する競合的阻害作用によると考えられる

【副作用】①国内で実施した臨床試験における副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例62例中18例(29.0%)であった。主な副作用は、味覚異常(8.1%)、適用部位不快感(4.8%)、腹部不快感(3.2%)、悪心(3.2%)等であった(承認時)

②その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う

	5%以上	1~5%未満	頻度不明*
胃腸障害		腹部不快感、悪心、腹痛、上腹部痛、口唇炎、下痢、胃腸障害、口腔内不快感	嘔吐、口内乾燥、歯肉痛、舌痛、歯肉瘡痒症、口腔内潰瘍形成
一般・全身障害及び投与部位の状態		適用部位不快感、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位疼痛、適用部位潰瘍、適用部位炎症、適用部位皮膚剥脱、倦怠感	疲労、疼痛
感染症及び寄生虫症		歯冠周囲炎	上気道感染
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛	
神経系障害	味覚異常	頭痛	味覚消失

精神障害		不安	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	痒痒症
その他			食欲不振、ほてり
臨床検査		心電図ST部分下降、血中アルカリホスファターゼ増加	

\*：海外のみで認められた副作用については頻度不明とした

【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 【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[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、経口投与による動物実験(ラット)において、死産仔数の増加が認められたとの報告がある] ②授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせる[動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが報告されている] 【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] 【適用上の注意】①交付時：本剤は湿度の影響を受けやすいのでボトル包装品のまま交付する。また、使用にあたっては、患者等に対して、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を十分に説明する ②使用時 ③乾いた手でボトルから取り出し、上顎歯肉(犬歯窩)に本剤を付着する ④付着方法は、刻印(L)のない面(曲面)を、上顎歯肉に置き、30秒間上唇の上から指で軽く押しながら本剤を保持し上顎歯肉に付着する。その後、数分間は舌で本剤を触らないようにする ⑤いったん付着したら、徐々に溶解するので、そのままにしておく ⑥次に使用する場合には、反対側の歯肉に付着する。その際は、前回の製剤が残っていたら、取り除いてから使用する ⑦本剤が口腔内にあるとき、飲食は通常どおり行ってよいが、本剤が歯肉に付着するのを妨げるおそれがある行為(ガムを噛む等)は避ける ⑧湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかりと締める ⑨使用后 ⑩本剤が付着しないか、6時間以内にはがれたときは、はがれた製剤を速やかに元の位置に付着する。はがれた製剤が付着しないときは、新たな本剤を使用する ⑪付着後6時間以内に本剤を飲み込んだときは、コップ一杯の水を飲んでから、一度だけ新たな本剤を使用する ⑫付着後6時間以上経ってから本剤がはがれたり、飲み込んだりしたときは、翌日まで新たな本剤を使用しない 【保存等】室温保存

【ゲル経口用】：【慎重投与】経口血糖降下剤(グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等)を投与中の患者(重要な基本的注意の項②、相互作用の項②参照) 【重要な基本的注意】①誤嚥により、呼吸困難、嚥下性肺炎等を引き起こすおそれがあるので、誤嚥を起こすおそれのある患者(高齢者、乳児、嚥下障害、喘息患者等)に投与する際には注意する(高齢者への投与の項②、小児等への投与の項②参照) ②本剤と経口血糖降下剤(グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等)との併用において、経口血糖降下剤の作用が増強され、低血糖症状をとした症例が報告されている。これらと併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与する(相互作用の項②参照)

【相互作用】チトクロームP-450(3A、2C9)と親和性を有するため、これらで代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。次表以外の薬剤との併用においても、患者の状態を十分観察し、慎重に投与する

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム(ワーファリン)	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しいINR上昇が現れることがある。また、併用中止後も、ワルファリンの作用が遷延し重篤な出血を来したとの報告もある。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しない	ミコナゾールがワルファリンの代謝酵素であるチトクロームP-450を阻害することによる

ピモジド(オーラップ)	ピモジドによるQT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心臓血管系の副作用が現れるおそれがある	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を阻害することによって考えられる
キニジン(キニジン硫酸塩)	キニジンによるQT延長等が現れるおそれがある	
トリアゾラム(ハルシオン)	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長が現れるおそれがある	
シンバスタチン(リポバス)	シンバスタチンによる横紋筋融解症が現れるおそれがある	
アゼルニジピン(カルブロック) オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン(レザルタス配合錠) ニソルジピン プロナンセリン(ロナセン)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、血管痙攣等の重篤な副作用が現れるおそれがある	
リバーロキサパン(イグザレルト)	リバーロキサパンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が增大するおそれがある	
アスナプレビル(スンペブラ)	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現又は重症化するおそれがある	
ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタビッド)	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある	
ルラシドン塩酸塩(ラツェダ)	ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口血糖降下剤 ・グリベンクラミド ・グリクラジド ・アセトヘキサミド等 フェントイン カルバマゼピン	これらの薬剤の作用を増強することがある	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を阻害することによって考えられる
ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和物	これらの薬剤による骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある	
タクロリムス水和物 アトルバスタチン ピンカールカロイド系 抗悪性腫瘍剤 ・ビンクリスチン等 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 ・ニフェジピン等 ペラパミル シルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	

アルプラゾラム ミダゾラム プロチゾラム メチルプレドニゾン セレギリン エバステン イマチニブメシル酸塩 ジソピラミド シロスタゾール		
HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル ・ロピナビル・リトナビル ・ダルナビル エタノール付加物等	ミコナゾール又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	ミコナゾールとこれらの薬剤との、代謝における競合的阻害作用によると考えられる

【副作用】①総症例2,907例中、79例(2.7%)に副作用が認められている。その主なものは嘔気・嘔吐(0.9%)、口腔内疼痛(0.3%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常(0.3%)等であった。なお、小児(15歳未満)における副作用発現率は1.3%(3/223例)であった(再審査終了時) ②次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹等*		
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振	下痢、口渇等	腹鳴
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等		
その他	口腔内疼痛、味覚異常、口腔内異常感、口唇腫脹	黒毛舌	

\*：このような症状が現れた場合には中止する

【高齢者への投与】①一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意する ②高齢者において誤嚥により窒息を起こした症例が報告されているので注意する 【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[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、静脈投与による動物実験(ウサギ)において、流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められている] ②授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせる[動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが報告されている] 【小児等への投与】①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[使用経験が少ない] ②外国において、6ヵ月未満の乳児で誤嚥により窒息を起こした症例が報告されているので注意する 【過量投与】過量投与にみられる主な症状は嘔吐、下痢である。このような場合には適切な対症療法を施し、経過観察を十分に行う 【適用上の注意】①投与部位：眼科用として、角膜、結膜には投与しない ②その他 ③投与後は含嗽、食物摂取を控えさせる ④義歯装着患者では十分な効果が得られにくい場合があるので、よく義歯を洗浄し、義歯にも塗布させる 【保存等】高温を避け、室温保存

【注射】：【慎重投与】①経口血糖降下剤(グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等)を投与中の患者(重要な基本的注意の項②、相互作用の項②参照) ②本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者 ③薬物過敏症の既往歴のある患者 ④肝障害、腎障害のある患者[症状を悪化させるおそれがある] 【重要な基本的注意】①添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行う。また、経過観察を十分に行い、異常が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置をとる ②本剤と経口血糖降下剤(グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等)との併用において、経口血糖降下剤の作用が増強され、低血糖症状を来した症例が報告されている。これらと併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与する(相互作用の項②参照) 【相互作用】チトクロームP-450(3A、2C9)と親和性を有するため、これらで代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。次表以外の薬剤との併用においても、患者の状態を十分観

## 4 ミコナ

察し、慎重に投与する

### ①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム (ワーファリン)	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しいINR上昇が現れることがある。また、ミコナゾールゲル経口用とワルファリンとの併用において、併用中止後も、ワルファリンの作用が遷延し重篤な出血を来したとの報告もある。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しない	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を阻害することによると考えられる
ビモジド(オーラップ)	ビモジドによるQT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心血管系の副作用が現れるおそれがある	
キニジン(キニジン硫酸塩)	キニジンによるQT延長等が現れるおそれがある	
トリアゾラム(ハルシオン)	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長が現れるおそれがある	
シンバスタチン(リポバス)	シンバスタチンによる横紋筋融解症が現れるおそれがある	
アゼルニジピン(カルブロック) オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン(レザルタス配合錠) ニソルジピン プロナセリン(ロナセン)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピロランチピリン(クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用が現れるおそれがある	
リバーロキサバン(イグザレルト)	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が增大するおそれがある	
アスナプレビル(スンペブラ)	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝胆道系の副作用が発現又は重症化するおそれがある	
ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタビッド)	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある	
ルラシドン塩酸塩(ラツォダ)	ルラシドン塩酸塩の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	

### ②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口血糖降下剤 ・グリベンクラミド ・グリクラジド ・アセトヘキサミド等	これらの薬剤の作用を増強することがある	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を阻害することによる

フェニトイン カルバマゼピン		と考えられる
ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和物	これらの薬剤による骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある	
タクロリムス水和物 アトルバスタチン ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ・ビンクリスチン等 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 ・ニフェジピン等 ペラパミル シルデナフィル アルプラゾラム ミダゾラム プロチゾラム メチルプレドニゾロン セレグレリン エバスタチン イマチニブメシル酸塩 ジソピラミド シロスタゾール	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	
HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル ・ロピナビル・リトナビル ・ダルナビル エタノール付加物等	ミコナゾール又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	ミコナゾールとこれらの薬剤との、代謝における競合的阻害作用によると考えられる
リファンピシン	他のアゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、フルコナゾール)の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少が報告されている	リファンピシンがアゾール系抗真菌剤の代謝酵素であるチトクロームP-450を誘導するためと考えられる

【副作用】①総症例1,368例中、176例(12.9%)に副作用が認められている。その主なものは悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状(5.6%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能障害(2.1%)、発疹、痒痒感等の過敏症状(1.8%)、頭痛・頭重感等の精神神経系症状(0.6%)等であった(再審査終了時)

②重大な副作用 ③ショック、アナフィラキシー(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難、チアノーゼ、意識低下等が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ④肝機能障害(5%未満)、黄疸(頻度不明)が現れることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑤急性腎障害(頻度不明)が現れることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑥QT延長、心室性不整脈(心室性期外収縮、torsades de pointesを含む心室頻拍等)(頻度不明)が現れることがあるので、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑦汎血球減少、白血球減少、血小板減少(頻度不明)が現れることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

⑧その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う

	5%未満	頻度不明
循環器 <sup>※1</sup>	血圧低下、期外収縮	頻脈等
過敏症 <sup>※2</sup>	発疹、痒痒感等	
血液	貧血、白血球減少、血小板減少等	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢等	
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい・ふ	

	らつき、振戦等	
肝臓	AST (GOT) ・ ALT (GPT) ・ 総ビリルビンの上昇等	
腎臓	BUN・クレアチニンの上昇等	
その他	発熱・悪寒、倦怠感、静脈炎、血管痛、低ナトリウム血症、トリグリセリド・総コレステロールの上昇	

\*1: 異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う。\*2: このような症状が現れた場合には中止する

【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減量するなど注意する 【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〔動物実験(ウサギ)において、流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められている〕②授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせる〔動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが報告されている〕 【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〔使用経験が少ない〕 【過量投与】過量投与にみられる主な症状は不整脈、痙攣、下痢、嘔吐である。このような場合には適切な対症療法を施し、経過観察を十分に行う 【適用上の注意】①投与時 ①ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液セット等の使用は避ける〔ミコナゾールはPVC製の器具等に吸着される。また、本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60(HCO60)によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出する〕 ②ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60(HCO60)を含有しているため、ポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため注意する〔ポリカーボネート製の三方活栓を用いて試験した結果、注射剤1アンプル(20mL)を55mLの生理食塩液で希釈した濃度に相当する溶液で、4日目より接合部にひび割れが生じた〕 ③注意: 他剤との配合後は速やかに使用することが望ましい 【保存等】室温保存

【クリーム】: 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強することがある(皮膚からの吸収はほとんど認められていないが、外国において、ワルファリンとの併用により出血を来した症例が報告されている)	ミコナゾール硝酸塩がチクロームP-450(3A, 2C9)を阻害することによると考えられる

【副作用】①総症例28,803例中、231例(0.80%)に副作用が認められている。その主なものは発赤・紅斑(0.35%)、痒痒感(0.21%)、接触性皮膚炎(0.13%)、びらん(0.08%)、刺激感(0.07%)、小水疱(0.07%)等の皮膚炎症状であった(再審査終了時) ②その他の副作用: 次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う

	0.1~5%未満	0.1%未満
皮膚	発赤・紅斑、痒痒感、接触性皮膚炎	びらん、刺激感、小水疱、乾燥・亀裂、丘疹、屑落、腫脹等

【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】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(3ヵ月以内)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使用する 【適用上の注意】①使用部位: 眼科用として、角膜、結膜には使用しない ②その他: 基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせる 【保存等】室温保存 【腔用】: 【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強することがある(腔からの吸収はほとんど認められていないが、外国において、ワルファリンとの併用により出血を来した症例が報告されている)	ミコナゾール硝酸塩がチクロームP-450(3A, 2C9)を阻害することによると考えられる

【副作用】①総症例8,075例中、15例(0.19%)に副作用が認められている。その主なものは腔部の痒痒感(0.07%)、発赤(0.05%)、疼痛(0.05%)であった(1983年までの集計) ②次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う

	0.1%未満	頻度不明
過敏症*		蕁麻疹、痒痒感等
腔	痒痒感、発赤、疼痛、灼熱感、刺激感等	

\*: 投与部位(腔)以外にこのような症状が現れることがあるので、このような場合には中止する

【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】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(3ヵ月以内)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 【適用上の注意】①投与経路: 腔内に投与する ②その他: 基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせる 【保存等】冷所保存

【薬物動態】①〔口腔用錠剤〕健康成人12例に、本剤1錠(ミコナゾールとして50mg)を1回、上顎肉肉に附着し、唾液中、舌背付着液中及び血漿中の濃度を経時的に測定

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (hour)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg・h/mL)
唾液 (12例)	345.98±201.84	14.08±6.27	2,628.07±1,106.24
舌背付着液 (12例)	2,506.35± 3,420.37	16.50±6.83	23,339.95± 21,903.32
血漿 (12例)	[2.12±1.03] ×10 <sup>-3</sup>	18.10±6.22	[24.84±12.41] ×10 <sup>-3</sup>

②〔ゲル経口用〕③口腔内残存濃度: 健康成人男子20例にゲル5g(ミコナゾールとして100mg)を舌上に塗布、2時間後、4時間後及び6時間後の舌上付着液中の濃度(μg/mL)は、それぞれ平均1,342.2、326.2及び149.0 ④血漿中濃度(参考): 雄ラットに<sup>14</sup>C-標識体を10mg/kg経口投与2時間以降の血漿中濃度推移は、同用量を雄ラットに静注時とほぼ一致していたが、血漿中未変化体濃度は経口投与1時間後で静注時の1/16以下だったことから、本剤は肝での初回通過効果による代謝を受けやすいことを示唆 ⑤〔注射〕深在性真菌症患者に200~600mgを1時間かけて点滴静注時の血中濃度は、点滴終了時0.96~3.5μg/mL、以後漸減して7~8時間後で点滴終了時の1/4以下(承認1回用量は、点滴静注の場合、200~400mg) ⑥〔クリーム〕健康人の正常皮膚に14日間連日塗布並びに足部白癬患者の障害皮膚に7日間連日塗布で、皮膚からの吸収はほとんど認められない ⑦〔腔坐剤〕健康な婦人に腔坐剤を経腔投与しても、腔からの吸収はほとんど認められない 【臨床成績】①〔口腔用錠剤〕国内臨床成績: 口腔咽頭カンジダ症患者に、本剤1錠(ミコナゾールとして50mg)を1日1回、14日間投与時の有効性及び安全性を検討するため、ミコナゾールゲル剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施。治験薬投与開始15日目の病変スコア及び症状スコアに基づく臨床効果について、治癒率は、本剤群46.8%(29/62例)、ミコナゾールゲル剤群47.5%(29/61例) ②〔ゲル経口用〕口腔・食道カンジダ症を対象とした臨床試験(真菌消失率、有効率の順): 口腔カンジダ症80.2%(89/111)、84.4%(103/122)。食道カンジダ症87.5%(14/16)、94.1%(16/17) ③〔注射〕47施設、重複感染を含む延べ76例の成績(真菌消失率、有効率の順) ④クリプトコックス症: 50%(6/12)、86%(12/14) ⑤カンジダ症: 87%(27/31)、88%(30/34) ⑥アスペルギルス症: 69%(9/13)、64%(16/25) ⑦コクシジオイデス症: -, 100% ⑧〔クリーム〕29施設、二重盲検試験を含む560例の成績

	疾患名	真菌学的効果 (真菌消失率)	臨床効果 <sup>※</sup> (改善率)	総合効果 <sup>※</sup> (有効率)
白癬	体部白癬	89%(70/79)	98%(49/50)	88%(44/50)
	股部白癬	93%(63/68)	97%(37/38)	92%(35/38)
	足部白癬	75%(76/101)	92%(61/66)	82%(54/66)
カンジダ症	指間びらん症	96%(51/53)	100%(34/34)	97%(33/34)
	間擦疹	95%(72/76)	95%(73/77)	91%(70/77)
	乳児寄生菌性 紅斑	96%(53/55)	96%(53/55)	95%(52/55)



爪囲炎	77%(23/30)	80%(24/30)	77%(23/30)
外陰カンジダ症	100%(20/20)	100%(20/20)	100%(20/20)
皮膚カンジダ症	100%(28/28)	100%(28/28)	100%(28/28)
癬風	89%(42/47)	96%(22/23)	96%(22/23)

\*：二重盲検試験はアナログスケールで評価したため、集計から除外

⑤〔腔坐剤〕32施設、二重盲検試験3報を含む407例 ⑥真菌学的効果：真菌消失率94.1%(382/406) ⑦臨床効果：自・他覚症状等、臨床症状に対する改善率96.8%(394/407) ⑧総合効果：腔炎及び外陰腔炎に対する有効率92.1%(375/407) 【薬効薬理】①ミコナゾール ②〔口腔用錠剤〕カンジダに対する作用 最小発育阻止濃度：口腔咽頭カンジダ症患者からの *Candida* 属臨床分離株に対する最小発育阻止濃度(MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>, μg/mL) は次のとおり〔( )：供試菌株数〕。*Candida albicans*(110) ≤0.03/0.06, *C.glabrata*(18) 0.5/1, *C.tropicalis*(10) 0.06/1 ③〔ゲル経口用〕④カンジダに対する作用：*Candida* 属に対する最小発育阻止濃度(MIC, μg/mL) は次のとおり。*Candida albicans* ≤0.04~20, *C.glabrata* ≤0.04~10, *C.krusei* 0.16~10, *C.tropicalis* 2.5~10, *C.lusitaniae* 0.16~2.5, *C.kluyticia* 0.08~0.16, *C.guilliermondii* 2.5~10, *C.parapsilosis* 0.31(培地：Sabouraud dextrose agar) ⑤感染治療実験：ラット実験の口腔カンジダ症で、2%ゲル塗布開始1週目から4週目の口腔内生菌数は対照群に比べ有意に減少 ⑥〔注射〕⑦真菌に対する作用：各種真菌に対する最小発育阻止濃度(MIC, μg/mL)は次のとおり。なお、本剤の適応菌種はクリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスである。カンジダ ≤0.04~5, クリプトコックス ≤0.04~1.25, アスペルギルス 1.25~5, トルロブシス ≤0.04~0.63, トリコスポロン ≤0.04~0.08, ムコール5~10, ホンセカエア0.08~0.31, ヒアロホーラ ≤0.04~2.5, クラドスポリウム0.08~1.25, スポロトリックス0.63~2.5, ヒストプラズマ ≤0.04, プラストマイセス ≤0.04, ゲオトリウム 0.63~1.25(培地：Sabouraud dextrose agar) ⑧感染治療実験：対照群が10日目に全例死亡したマウス実験的カンジダ症で、生存率は25及び50mg/kg尾静注で2週間後に80%以上、12.5mg/kg尾静注でも66% ⑨作用機序 ⑩〔口腔用錠剤〕本剤はチトクロームP450依存性14α-steroldemethylaseに作用し、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌活性を示す。また、高濃度では細胞の壊死性変化をもたらす殺菌的作用 ⑪〔ゲル経口用・注射〕本剤は低濃度では主として真菌の膜系(細胞膜及び細胞壁)に作用し、膜透過性の変化を起こし、高濃度では細胞の壊死性変化をもたらす、殺菌的に作用 ⑫硝酸塩 ⑬〔クリーム〕⑭真菌に対する作用：白癬の起原菌である白癬菌属、小孢子菌属、表皮菌属やカンジダ症の起原菌であるカンジダ属をはじめ、アスペルギルス属、クリプトコックス・ネオホルマンズ等の諸菌種にも強い抗真菌作用(*in vitro*)。各種真菌に対する最小発育阻止濃度(MIC, μg/mL)は次のとおり。*T.mentagrophytes* 0.16~0.63, *T.rubrum* 0.32, *T.violaceum* 0.08, *M.audouinii* 1.25, *M.gypseum* 0.63, *C.albicans* 0.08~5, *Aspergillus fumigatus* 0.63~1.25, *Cryptococcus neoformans* 0.16~0.63(培地：Bacto-Yeast Morphology agar) ⑮細菌に対する作用：Heart infusion agar及びBrain-heart infusion agarを用いた実験では、グラム陽性菌に対するMICは球菌、桿菌とも2.5~10μg/mL、特に嫌気性菌には0.32~0.63μg/mLであるが、グラム陰性菌には感受性は認められない ⑯感染治療実験：*T.mentagrophytes*感染のモルモットに1%クリームを1日1回連日塗布で、投与6日目から症状が消退、2週間後には組織内の菌は陰性化 ⑰〔腔坐剤〕⑱真菌に対する作用：外陰・腔真菌症の起原菌であるカンジダ属やトルロブシス属をはじめ、白癬の起原菌(白癬菌属、小孢子菌属、表皮菌属)やアスペルギルス属、クリプトコックス属に対し、強い抗菌作用を有する。また、グラム陽性菌にも強い抗菌作用を有するが、グラム陰性菌には作用しない。カンジダ属、トルロブシス属に対する最小発育阻止濃度(MIC, μg/mL)は次のとおり。*C.albicans* 0.63, *C.tropicalis* 2.50, *C.pseudotropicalis* 0.32, *C.krusei* 1.25, *C.parakrusei* 1.25, *C.stellatoidea* 0.63, *C.guilliermondii* 2.50, *Torulopsis glabrata* 5.00(培地：Sabouraud glucose broth) ⑲デーデルライン腔桿菌に対する作用：硝酸塩はデーデルライン腔桿菌に対してほとんど作用しない ⑳作用機序：本剤の抗菌作用、生化学的作用及び超微形態学的作用を検討した結果、低濃度では主として膜系(細胞膜並びに細胞壁)に作用して、細胞の膜透過性を変化させることにより抗菌作用を示す。また、高濃度では細胞の壊死性変化をもたらす、殺菌的に作用する

〔性状〕ミコナゾール(MCZ)は白色~微黄白色の結晶性の粉末である。メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→20)は施

光性を示さない。融点：84~87℃

ミコナゾール硝酸塩 miconazole nitrate(JP)〔硝酸ミコナゾール(局別)〕は白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)、アセトン又は酢酸(100)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルに極めて溶けにくい。融点：約180℃(分解)

rituximab (genetical recombination) (JAN)  
**リツキシマブ (遺伝子組換え)**  
 抗CD20モノクローナル抗体・抗悪性腫瘍剤 **429**

**基本添付文書** 先行品はリツキサン点滴静注2020年6月改訂、後続1はサンド、後続2はファイザー2020年11月改訂

**【製品】** 規制等：(生物) (処方), (保険通知) 《リツキサン注10mg/mL 2001.06.20承認》

先行品：リツキサン Rituxan 点滴静注100・500mg (全業工業一中外)  
 後続1：リツキシマブ BS点滴静注100・500mg (サンドー協和キリン)  
 後続2：リツキシマブ BS点滴静注100・500mg (ファイザー)

**【組成】**〔注射液〕：1バイアル(10mL, 50mL), 1mL中10mg。(先行品)pH：6.5±0.3、(後続1)6.3~6.7、(後続2)5.3~6.3 浸透圧比：(先行品・後続1)約1、(後続2)浸透圧：237~372mOsm/kg

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

**【効能・効果】** ①CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ②〔先行品〕CD20陽性の慢性リンパ性白血病 ③免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ④多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ⑤〔先行品〕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) ⑥慢性特発性血小板減少性紫斑病 ⑦後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ⑧〔先行品〕次のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制：腎移植、肝移植 ⑨インジウム(111In)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

**【効能・効果】** ①B細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、〔先行品は次を含む〕慢性リンパ性白血病 ②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持つ医師又は施設により行う ③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 ④多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎：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投与を考慮する ⑤〔先行品〕難治性のネフローゼ症候群：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。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、投与が適切と判断される患者に使用する。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 ⑥慢性特発性血小板減少性紫斑病：他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合のみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用する。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、投与が適切と判断される患者に使用する ⑦後天性血栓性血小板減少性紫斑病：再発又は難治の場合にのみ使用を考慮する。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤が適切と判断される患者に使用する

CD：cluster of differentiation

**【用法・用量】** リツキシマブ(遺伝子組換え)として ①B細胞性非ホジキンリンパ腫：1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で点滴静注。最大投与回数は8回。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与。維持療法に用いる場合は、1回量375mg/m<sup>2</sup>を点滴静注。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回 ②〔先行品〕慢性リンパ性白血病：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、初回に1回量375mg/m<sup>2</sup>、2回目以降は1回量500mg/m<sup>2</sup>を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注。最大投与回数は6回 ③免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患：1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で点滴静注。最大投与回数は8回 ④多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病：1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注 ⑤〔先行品〕難治性のネフローゼ症候群：1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまで ⑥〔先行品〕ABO血液型不適合腎移植・肝移植：1回量375mg/m<sup>2</sup>を点滴静注。ただし、患者の状態により適宜減量 ⑦イブリットモマブ チウキセタンの前投与：250mg/m<sup>2</sup>を1回点滴静注 ⑧効能共通：用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で10倍に希釈調製し使用する

**【用法関連注意】** ①効能共通 ②本剤投与時に頻発して現れる infusion reaction を軽減させるために、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。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する(警告②、重大な副作用③参照) ③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注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意する。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中止し、適切な処置を行う。また、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開始する(警告②、重大な副作用③参照) ④注入速度は次のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速する

効能又は効果	投与時期	注入速度
B細胞性非ホジキンリンパ腫 免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 慢性特発性血小板減少性紫斑病 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 イブリットモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる
〔先行品は次を含む〕 慢性リンパ性白血病 難治性のネフローゼ症候群 (小児以外に用いる場合)	2回目以降	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
〔先行品〕 難治性のネフローゼ症候群 (小児に用いる場合)(臨床成績④参照) ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	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
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる

②免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、〔先行品は次を含む〕難治性のネフローゼ症候群：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ため、再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討する ③B細胞性非ホジキンリンパ腫 ④維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、臨床成績の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績①⑤参照) ①中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない ②他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にする(臨床成績①⑤参照) ④〔先行品〕ABO血液型不適合腎移植・肝移植：本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節する。投与時期については、次を目安とする ⑤ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する ⑥ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、更に1回追加投与する

**【警告】** ①④〔先行品〕本剤は、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、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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のみに行う。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、同意を得てから開始する ⑤〔後続1・後続2〕本剤は、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、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例のみに行う。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、同意を得てから開始する ②投与開始後30分～2時間より現れるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸吸迫症候群、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、再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用が現れるおそれがある。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。特に次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(用法関連注意①③④、重要な基本的注意①③、特定背景関連注意①③④)、重大な副作用③参照) ③血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/μL以上)など腫瘍量の多い患者 ④脾腫を伴う患者 ⑤心機能、肺機能障害を有する患者 ⑥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)が現れ、本症候群に起因した急性腎障害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。また、再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用が現れるおそれがある(重要な基本的注意①③、重大な副作用③参照) ④B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、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①③、特定背景関連注意①③④、重大な副作用③参照) 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現れ、死亡に至った例が報告されている(重大な副作用③参照)

**【禁忌】** 本剤の成分又はマウス蛋白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の既往歴のある患者

**【重要な基本的注意】** ①効能共通 ②Infusion reactionが現れることがあるので、バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察する(警告②、重大な副作用③参照) ③腫瘍崩壊症候群が現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(警告③、重大な副作用③参照) ④本剤により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎が現れることがある。投与に先立ちB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行う(警告④、特定背景関連注意①③④、重大な副作用③参照) ⑤肝機能障害、黄疸が現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(重大な副作用③参照) ⑥血球減少が現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定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察する(特定背景関連注意①③④、重大な副作用③参照) ⑦治療中より末梢血リンパ球の減少が現れ、治療後も持続すること、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(特定背景関連注意①③④、重大な副作用③参照) ⑧消化管穿孔・閉塞が現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う(重大な副作用③参照) ⑨〔先行品〕現在までに、本剤により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。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旨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。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 ⑩慢性特発性血小板減少性紫斑病：本剤により血小板数の過剰増加が現れたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は中止するなど適切な処置を行う(その他の注意②参照) ⑪免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾

患：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)を熟読する **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②効能共通 ③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。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③参照) ④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血症を伴う急性の呼吸器障害が現れ、肺機能を悪化させるおそれがある(警告②、重大な副作用③参照) ⑤肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者：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、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意する。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎が現れることがある。なお、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(警告④、重要な基本的注意①③、重大な副作用③参照) ⑥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(重要な基本的注意①③、重大な副作用③参照) ⑦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(重要な基本的注意①③、重大な副作用③参照) ⑧薬物過敏症の既往歴のある患者 ⑨アレルギー素因のある患者 ⑩B細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリットモマブ チウキセタンの前投与、〔先行品は次を含む〕慢性リンパ性白血病 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者：病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行う。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 ⑪妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている ⑫授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている ⑬小児等 ⑭B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、イブリットモマブ チウキセタンの前投与、〔先行品は次を含む〕慢性リンパ性白血病：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑮免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、〔先行品は次を含む〕ABO血液型不適合腎移植・肝移植：低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない ⑯〔先行品〕難治性のネフローゼ症候群：低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない ⑰高齢者：患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。一般に高齢者では生理機能が低下している

**【相互作用】併用注意**

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	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発症の危険性がある
降圧剤(重大な副作用③参照)	一過性の血圧下降が現れることがある	血圧下降を増強させるおそれがある

**【副作用】** 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う(副作用の頻度は、先行品のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ

相試験，慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験，難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験，ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計）

**①重大な副作用** **④Infusion reaction** (頻度不明)：投与中又は投与開始後24時間以内に多く現れるinfusion reaction(症状：発熱，悪寒，悪心，頭痛，疼痛，痒疹，発疹，咳，虚脱感，血管浮腫等)が，投与患者の約90%に報告されており，これらの症状は，通常軽微～中等度で，主に初回投与時に現れている。また，アナフィラキシー，肺障害，心障害等の重篤な副作用〔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，急性呼吸促迫症候群，心筋梗塞，心室細動，心原性ショック等〕が現れることがある。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。異常が認められた場合は，直ちに中止し，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，解熱鎮痛剤，抗ヒスタミン剤の投与等)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(警告②，用法関連注意①④⑤)，重要な基本的注意①④，特定背景関連注意①④⑤(参照) **⑤腫瘍崩壊症候群**(頻度不明)：異常が認められた場合は直ちに中止し，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(警告⑤，重要な基本的注意①⑤(参照) **⑥B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎，肝炎の増悪**(頻度不明)：B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全が現れることがあり，死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には，直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行う(警告④，重要な基本的注意①④，特定背景関連注意①④⑤(参照) **⑦肝機能障害，黄疸**(頻度不明)：AST上昇(13.0%)，ALT上昇(13.3%)，ALP上昇(5.3%)，総ビリルビン上昇(5.0%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸が現れることがある(重要な基本的注意①④(参照) **⑧皮膚粘膜症状**(頻度不明)：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現れ，死亡に至った例が報告されている(警告⑤(参照) **⑨血球減少**：汎血球減少(頻度不明)，白血球減少(54.7%)，好中球減少(51.7%)，無顆粒球症(頻度不明)，血小板減少(18.3%)が現れることがあり，重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については，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(重要な基本的注意①④⑤，特定背景関連注意①④⑤(参照) **⑩感染症**(43.7%)：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)が現れることがあるので，治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察する(重要な基本的注意①④⑤，特定背景関連注意①④⑤(参照) **⑪進行性多巣性白質脳症(PML)**(頻度不明)：治療期間中及び治療終了後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現れた場合は，MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに，中止し，適切な処置を行う **⑫間質性肺炎**(頻度不明) **⑬心障害**(15.7%)：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(特定背景関連注意①④⑤(参照) **⑭腎障害**(頻度不明)：血清クレアチニン上昇(1.3%)，BUN上昇(2.3%)等の腎障害が現れることがあり，透析を必要とする腎障害が報告されている。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中止し，適切な処置を行う **⑮消化管穿孔・閉塞**(頻度不明)：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(重要な基本的注意①⑤(参照) **⑯血圧下降**(9.0%)：一過性の血圧下降が発現することがある(相互作用参照) **⑰可逆性後白質脳症候群等の脳神経症状**(頻度不明)：可逆性後白質脳症候群(症状：痙攣発作，頭痛，精神症状，視覚障害，高血圧等)が現れることがある。また，治療終了後6ヵ月までの間に，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

**②その他の副作用**

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽喉頭炎(28.7%)， 鼻炎(24.7%)，口	喘鳴，鼻出血	

	腔咽頭不快感(15.3%)，咳，呼吸障害		
循環器	血圧上昇(17.3%)， 頻脈(11.3%)，潮紅	動悸，血管拡張， 末梢性虚血，徐脈	
消化器	悪心・嘔吐(23.0%)， 腹痛(11.7%)， 口内炎(11.7%)， 食欲不振， 下痢	口内乾燥，便秘， しぶり腹	
過敏症	発熱(47.3%)，悪寒(21.7%)， 発疹(20.3%)， 痒疹(19.3%)， ほてり(15.3%)， 関節痛， 蕁麻疹	筋肉痛，インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛(39.3%)， 倦怠感(23.7%)， 虚脱感(22.7%)， 頭痛(20.7%)， 多汗(11.0%)， 浮腫	胸痛，体重増加， 無力症	
精神神経系	異常感覚，しびれ感	眩暈，不眠症	
血液・凝固	貧血(27.7%)	好酸球增多	フィブリン分解産物[FDP，Dダイマー]増加，血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇， クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇(13.3%)， AST上昇(13.0%)， ALP上昇， 総ビリルビン上昇		
その他	CRP上昇(23.6%)， LDH上昇(15.0%)， 総蛋白減少， 尿酸値上昇， 結膜炎， 帯状疱疹	皮脂欠乏性湿疹， 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

**【適用上の注意】** **①薬剤調製時の注意** **④⑦**〔先行品・後続1〕蛋白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 **④**〔後続2〕外観上の異常を認めた場合には使用しない **⑤**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 **⑥**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 **⑦**希釈後の液は速やかに使用する。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 **⑧**薬剤投与時の注意：他剤との混注はしない **【その他の注意】**臨床使用に基づく情報 **①**効能共通：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。臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は次のとおりであった **②**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：国内臨床第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 **③**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)：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 **④**〔先行品〕日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績：国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中，本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった **⑤**〔先行品〕日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績：国内臨床試験において測定された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 **⑥**〔先行品〕ABO血液型不適合腎移植患者における成績：国内臨床試験において測定された20例中，本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった **⑦**慢性特発性血小板減少性紫斑病：海外において，血小板数が増加し，血栓塞栓症が認められたとの報告がある(重要な基本的注意②参照) **【取扱い上の注意】**〔後続1・後続2〕外箱開封後は遮光して保存する **【保存等】**凍結を避け，冷所(2～8℃)保存。有効期間：〔先行品・後続1(500mg)〕30ヵ月，〔後続1(100mg)・後続2〕24ヵ月 **【承認条件】**①

#### 4 リツキ

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ② 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 ③〔先行品〕 ABO血液型不適合腎移植・肝移植：ABO血液型不適合肝移植については、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、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、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる

【先行品による】：【薬物動態】①血中濃度 ② B細胞性非ホジキンリンパ腫(国内)：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に375 mg/m<sup>2</sup>を週1回4週(8例)又は8週(15例)、及びCHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法を実施した時の薬物動態パラメーターは次とおり

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	平均滞留時間 (hr)	AUC (μg・hr/mL)
375×4週	194.3±58.3	387.8±188.7	517±248	118,237±53,412
375×8週	445.2±103.0	393.6±185.2	568±267	502,147±174,273
375×20回	367.0±78.9	344±349	496±504	3,370,000±714,000

③慢性リンパ性白血病(国内)：臨床試験で、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者5例に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)との併用により、第1サイクルでは本剤375 mg/m<sup>2</sup>、第2サイクル以降は本剤500mg/m<sup>2</sup>を、28日毎に6サイクル投与時の薬物動態パラメーターはC<sub>max</sub> 351±36.3μg/mL、T<sub>1/2</sub> 242±237時間、平均滞留時間349±342時間、AUC 804,000±155,000μg・hr/mL 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)(国内)：臨床試験で、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発生した3歳以上の患者22例に、375mg/m<sup>2</sup>(最大量500mg/回)を週1回4週反復投与時の薬物動態パラメーターは、C<sub>max</sub> 421±84.7μg/mL、T<sub>1/2</sub> 234±86.7時間、平均滞留時間337±125時間、AUC 366,000±110,000μg・hr/mL ⑤ ABO血液型不適合腎移植(国内)：患者15例に、375mg/m<sup>2</sup>を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは、C<sub>max</sub> 192.0±49.6μg/mL、T<sub>1/2</sub> 172±112時間、平均滞留時間248±161時間、AUC 178,000±38,500 μg・hr/mL ⑥分布 B細胞性非ホジキンリンパ腫患者における腫瘍への移行(海外；外国人データ)：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、100、250、500mg/m<sup>2</sup>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結果、採取した7症例中6症例で腫瘍組織へ移行、結合割合は30～100%。半減期の極めて短かった1例(T<sub>1/2</sub>：21.2時間)では、腫瘍組織中への移行を認めなかった(\*：承認用量は375mg/m<sup>2</sup>) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ① B細胞性非ホジキンリンパ腫 ②単剤治療 ③国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-2試験) (1)低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は次のとおり (a)〔protocol compatible解析。奏効率：部分寛解以上。PFS(progression-free survival：無増悪生存期間)〕

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日, 337日)
マントル細胞リンパ腫	13(0, 6)	46% (19%, 75%)	111日 (50日, 146日)

(b)安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱(66.7%)、悪寒(37.8%)、血圧上昇(28.9%)、痒疹(27.8%)、頻脈(25.6%)、頭痛(23.3%)、発疹(21.1%)、ほてり(17.8%)で、主な血液障害(90例)は次表のとおり

副作用名	発現頻度	最低値(/μL)	最低値までの期間	回復までの期間
白血球減少	55.6% (2,000/μL未満：15.6%)	2,510 (900～3,900)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL未	1,370 (250～1,980)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)

	満：20.0%)			
血小板減少	15.6% (5万/μL未満：3.3%)	6.75万 (2万～9.9万)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95* (9.0～10.9)	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

中央値(範囲)。\*：ヘモグロビン減少での単位はg/dL

(2)本剤が再投与された症例(低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫)の有効性及び安全性は次のとおり (a)〔奏効率：部分寛解以上。〔〕内95%信頼区間〕：奏効率38%[14%, 68%](部分寛解5/13。完全寛解0/13)、PFS中央値152日[124日, 230日] (b)再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、痒疹(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%) ④国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験) (1)中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は次のとおり (a)〔組織型：中・高悪性度リンパ腫(マントル細胞リンパ腫5例を含む)。奏効率：部分寛解以上。〔〕内95%信頼区間〕：奏効率37%[24%, 51%](完全寛解7/57、部分寛解14/57)、PFS中央値54日[35日, 111日] (b)安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、痒疹(16.4%)、発汗(14.9%)、痒疹(13.4%)で、主な血液障害(67例)は次表のとおり

副作用名	発現頻度	発現までの期間	回復までの期間
白血球減少	37.3%(2,000/μL未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8%(1,000/μL未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

中央値(範囲)

(2)(a)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 (b)再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、痒疹1例、発赤1例。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/μL未満の好中球減少2例) ⑥他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法 ⑦国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験) (1)未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン)の併用による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m<sup>2</sup>を8週間隔で最大12回投与)を実施。全解析対象集団は本試験に登録された62例(用法関連注意⑧⑨⑩参照)。寛解導入療法終了時の全解析対象集団での奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%、99.0%)。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団での4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%、80.0%) (2)R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽喉炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、肉内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽喉炎等の感染症(69.0%)。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%) ⑧国外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験) (1)未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン〔本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン(国内未承認)の併用〕、R-CVPレジメン〔本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン(国内未承認)の併用〕又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m<sup>2</sup>を8週間隔で最大12回投与、505例)又は無治療観察(513例)を実施。全解析対象集団は1,193例(用法関連注意⑧⑨⑩参照)。881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区

間)は、それぞれ92.8%(90.9%, 94.5%), 84.7%(79.8%, 88.8%), 75.0%(59.7%, 86.8%)。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は次表のとおり

《治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)》

	中央値 (95%信頼区間)	ハザード比(95%信頼区間) p値(log-rank検定)
維持療法群	NE(NE, NE)	0.50(0.39, 0.64)
無治療観察群	NE(34.5ヵ月, NE)	p<0.0001

intent to treat解析。NE(not estimable: 評価不能)

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照。At risk数は期間別(維持療法群、無治療観察群の順)に、0日(505, 513), 91日(490, 498), 182日(472, 469), 273日(460, 446), 364日(443, 411), 455日(412, 371), 546日(336, 289), 637日(312, 261), 728日(230, 195), 819日(164, 125), 910日(103, 82), 1,001日(58, 41), 1,092日(18, 15), 1,183日(0, 7), 1,274日(0, 0) (2)R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)。維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%) (3)国外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験) (1)再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン〔シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン(国内未承認)の併用〕又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施。全解析対象集団は465例(用法関連注意(6)(7)(8)参照)。231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ74.0%(67.9%, 79.6%)、87.2%(82.2%, 91.2%)。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003, カイニ乗検定) (2)R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)。維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.9%) (3)慢性リンパ性白血病: 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (4)国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験) (5)未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施。全解析対象集団は本試験に登録された7例で、治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%, 96.3%) (6)安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%未満、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%未満、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等 (7)国外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験) (8)未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、407例)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、403例)を実施。全解析対象集団は810例で、主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は次表のとおり

	中央値 (95%信頼区間)	ハザード比(95%信頼区間) p値(log-rank検定)*
FCレジメン群	981日(835日, 1,069日)	0.56(0.43, 0.72)
FCRレジメン群	1,212日(1,098日, NE)	p<0.0001

intent to treat解析。NE(not estimable: 評価不能)。\*: 有意水準両側0.016

Kaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)は添付文書参照。At risk数は期間別(FCレジメン群、FCRレジメン群の順)に、1日(384, 393), 92日(371, 385), 183日(349, 377), 274日(331, 362), 365日(311, 339), 456日(244, 300), 547日(182, 237), 638日(134, 184), 729日(100,

135), 820日(76, 101), 911日(53, 79), 1,002日(37, 60), 1,093日(24, 40), 1,184日(14, 24), 1,275日(7, 8), 1,366日(0, 1), 1,457日(0, 0) (9)安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%) (10)国外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験) (11)再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、276例)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、276例)を実施。全解析対象集団は552例で、主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は次表のとおり

	中央値 (95%信頼区間)	ハザード比(95%信頼区間) p値(log-rank検定)*
FCレジメン群	627日(550日, 731日)	0.65(0.51, 0.82)
FCRレジメン群	932日(792日, 1,161日)	p<0.0002

intent to treat解析。\*: 有意水準両側0.045

Kaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)は添付文書参照。At risk数は期間別(FCレジメン群、FCRレジメン群の順)に、0日(276, 276), 91日(241, 259), 182日(228, 246), 273日(208, 228), 364日(182, 207), 455日(162, 181), 546日(119, 157), 637日(93, 133), 728日(77, 119), 819日(60, 102), 910日(50, 87), 1,001日(37, 72), 1,092日(31, 56), 1,183日(26, 45), 1,274日(20, 32), 1,365日(10, 22), 1,456日(4, 12), 1,547(3, 9), 1,638(0, 3), 1,729(0, 0) (12)安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、痒疹(5.8%)、蕁麻疹(4.4%) (13)多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 国内臨床第Ⅲ相試験: 多発血管炎性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<sup>※1</sup>と本剤375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与する併用療法」(本剤群)と「大量副腎皮質ホルモン剤<sup>※1</sup>とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験での有効性は、完全寛解率<sup>※2</sup>[ 内95%信頼区間]: 本剤群(99例)64%[54%, 73%], シクロホスファミド群(98例)53%[43%, 63%], 2群間の有効率の差(本剤群-シクロホスファミド群)11%<sup>※3</sup>[-3%, 24%]。\*: 静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body/日)を1-3回投与。また、両群ともに経口ブレドニゾン(1mg/kg/日, 国内未承認)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。\*: 治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、更に併用する経口ブレドニゾン(国内未承認)を中止できた場合と定義。\*: 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 (14)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): 国内臨床第Ⅲ相試験 (15)18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の患者に、本剤1回量375mg/m<sup>2</sup>(最大量500mg/回)(本剤群)又はプラセボ(プラセボ群)各21例を1週間間隔で4回投与<sup>※1</sup>時、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; intent to treat解析)は次のとおり。\*: 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。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<sup>※2</sup>まで上げて開始(用法関連注意(10)(11)参照)

	無再発期間 <sup>※2</sup> (95%信頼区間)	ハザード比(95%信頼区間) p値(log-rank検定)
本剤群	234日(170日, 358日)	0.1917(0.0728, 0.5043)
プラセボ群	100日(76日, 156日)	p=0.00015

※2: 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

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照。At risk数は期間別(本剤群、プラセボ群の順)に、0日(21, 21), 50日(15, 17), 100日(15, 9), 150日(15, 7), 200日(12, 0), 250日(7, 0), 300日(3, 0), 350日(2, 0) (16)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%)で、主な臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)。またinfusion reactionは63.0%に認められた (17)ABO血液型不適合腎移植: 国内一般臨床試験 (18)ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法(移植28日前からミコフェノール酸モフェテル及び副腎皮質ホルモン剤を投与。移植1日前からシクロスポリン又は移植2日前からタクロリムスを投



与。血漿交換を移植前に最大4回実施)で、本剤1回量375mg/m<sup>2</sup>を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性〔 $\square$ 〕内95%信頼区間、per protocol set解析〕は、移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率(抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした)100%〔80.5%、100%〕、移植48週後の腎生着率100%〔80.5%、100%〕、移植48週後の生存率100%〔80.5%、100%〕

⑤安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%)、2,000/ $\mu$ L未満の白血球減少(15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%)、1,000/ $\mu$ L未満の好中球減少(25.0%)。またinfusion reactionは65.0%に認められた

⑥ABO血液型不適合肝移植：国内使用実態調査

⑦成人患者33例で、移植前に375mg/m<sup>2</sup>、500mg/回<sup>※</sup>、300mg/回<sup>※</sup>又は100mg/回<sup>※</sup>を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%。また、小児患者4例では、移植前に375mg/m<sup>2</sup>を1回又は100mg/m<sup>2</sup>を2回投与し、観察期間〔観察期間の中央値477.5日(範囲：283~617日)〕における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%(\*：承認用量は375mg/m<sup>2</sup>)

⑧安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性(29.7%)、発熱(16.2%)、細菌感染症(16.2%)、ほてり(8.1%)、全身倦怠感(虚脱感、無力感)(8.1%)、血小板減少(8.1%)、ウイルス感染症(8.1%)

【薬効薬理】①作用機序：pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用(CDC)及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)により、B細胞を傷害

②補体依存性細胞傷害作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)：ヒト補体の存在下、2.2  $\mu$ g/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を確認。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

③抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)：ヒトエフェクター細胞存在下、3.9  $\mu$ g/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を確認

④*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IC<sub>50</sub>(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

⑤*in vitro* Bリンパ球特異的結合作用：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

⑥*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日間連日静注で、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。Tリンパ球には変化を認めなかった

⑦ヒト正常組織との交差反応性：成人ヒト正常組織の凍結切片との交差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

〔性状〕リツキシマブ(遺伝子組換え)はヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リン蛋白質)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(IgG1 $\kappa$ )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)〕

〔備考〕再審査期間中〔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)〕について2014年8月29日から10年。ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制について2016年2月29日から10年。CD20陽性の慢性リンパ性白血病について2019年3月26日から10年

〔保険通知〕平成13年8月31日保医発第224号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について(平成30年3月26日保医発0326第8号による改正済) リツキサン注10mg/mLの保険適用上の取扱い等

①リツキサン注10mg/mLの保険適用上の取扱い

②本製剤は、緊急時に十分措置できる医療施設において、造器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して十分な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

③本剤投与の適応となる造器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師により行うこと

④診療報酬請求上の取扱い CD20

陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること

平成29年11月28日保医発1128第4号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について リツキシマブBS点滴静注100mg〔KHK〕、同BS点滴静注500mg〔KHK〕CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること

平成30年6月14日保医発0614第1号(令和2年2月21日保医発0221第1号により改正済) 薬価基準一部改正に伴う留意事項について リツキサン点滴静注100mg及び同500mg

①保険適用上の取扱い

ア本製剤は、緊急時に十分措置できる医療施設において、造器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して十分な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

イ本剤投与の適応となる造器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師により行うこと

②診療報酬請求上の取扱い CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること

令和元年11月26日保医発1126第2号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」及び同BS点滴静注500mg「ファイザー」 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること