

acetazolamide (JP)
アセタゾラミド
炭酸脱水酵素抑制剤

213

基本添付文書 **ダイアモックス末・錠・注射用2021年11月改訂**

【製品】規制等：(処方)

ダイアモックス[®] Diamox 末 (三和化学)
ダイアモックス Diamox 錠250mg 注射用500mg (三和化学)

【組成】〔末〕：98～102%

〔錠剤〕：1錠中250mg

〔注射用〕：1バイアル中500mg相当のナトリウム塩。(100mg/mL注射用水)pH：9.0～10.0 浸透圧比：約3

【効能・効果】〔末・錠剤〕：緑内障、てんかん(他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、心性浮腫、肝性浮腫、月経前緊張症、メニエール病及びメニエール症候群
〔錠剤は次を含む〕睡眠時無呼吸症候群

〔注射〕：緑内障、てんかん(他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、メニエール病及びメニエール症候群

【用法・用量】アセタゾラミドとして

〔末・錠剤〕：①緑内障：1日250mg～1,000mg分服(増減) ②てんかん(他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)：1日250～750mg分服(増減) ③肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、心性浮腫、肝性浮腫：1日1回250～500mg経口投与(増減) ④月経前緊張症：1日1回125～375mg、月経前5～10日間又は症状が発現した日から経口投与(増減) ⑤メニエール病及びメニエール症候群：1日1回250～750mg経口投与(増減) ⑥〔錠剤〕睡眠時無呼吸症候群：1日250～500mgを分服(増減)

〔注射〕：①緑内障：1日250mg～1,000mgを分割して静注又は筋注(増減) ②てんかん(他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)：1日250～750mgを分割して静注又は筋注(増減) ③肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善：1日1回250～500mg静注又は筋注(増減) ④メニエール病及びメニエール症候群：1日1回250～750mg静注又は筋注(増減)

【禁忌】①本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 ②無尿の患者[本剤の排泄遅延により副作用が強く現れるおそれがある] ③急性腎不全の患者(特定背景関連注意^{①②}参照) ④肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者(特定背景関連注意^{①②}参照) ⑤高クロール血症性アシドーシス、体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者、副腎機能不全・アジソン病の患者[電解質異常が増悪されるおそれがある](重大な副作用^①参照) ⑥慢性閉塞隅角緑内障の患者には長期投与しない[緑内障の悪化が顕性化されるおそれがある]

【重要な基本的注意】①連用する場合、電解質異常が現れることがあるので定期的に検査を行う(重大な副作用^①参照) ②再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症の重篤な血液障害、また、骨髄機能低下、白血球減少、血小板減少、血小板減少性紫斑病等が現れることがあるので、定期的に検査を行う(重大な副作用^①参照) ③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 ④夜間の休息が必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症の患者：急激な利尿が現れた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある ③糖尿病又は耐糖能異常のある患者：血糖値の異常変動が報告されている ④レスピレータ等が必要とする重篤な高炭酸ガス血症の患者：アシドーシスを進行させることがある(重大な副作用^①参照) ⑤減塩療法時の患者：低ナトリウム血症を起こすおそれがある(重大な副作用^①参照) ⑥腎機能障害患者 ⑦急性腎不全の患者：投与しない。本剤の排泄遅延により副作用が強く現れるおそれがある(禁忌^①参照) ⑧重篤な腎障害のある患者：本剤の排泄遅延により副作用が強く現れるおそれがある ⑨肝機能障害患者 ⑩肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者：投与しない。血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある(禁忌^①参照) ⑪肝疾患・肝機能障害のある患者：血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある ⑫妊婦：妊娠初期又は

妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊娠マウスの器官形成期に皮下注した実験で、死亡胎児の増加及び骨形成不全等が認められている ⑬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。ヒト母乳中への移行が報告されている ⑭小児等 ⑮小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑯長期投与した場合、成長遅延が報告されている。慢性的な代謝性アシドーシスによると考えられている ⑰高齢者：次の点に注意し、低用量から開始するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与する(重大な副作用^①参照) ⑱急激な利尿が現れた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある ⑲腎機能の低下した高齢者において、代謝性アシドーシスにより、低ナトリウム血症、低カリウム血症が現れることがある

【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
降圧剤	降圧剤の作用を増強するおそれがある	機序は不明である
ジギタリス製剤・ゴジキシン・ジギトキシン	これらのお心臓への作用を増強するおそれがあるので、血中カリウム値をモニターし、カリウム補給を考慮する	本剤による血清カリウムの低下により、ジギタリスの作用が増強すると考えられる
カルバマゼピン	カルバマゼピンの中毒症状が発現することがあるので、カルバマゼピンの中毒症状の発現に注意し、その血清中濃度を測定して、その減量を考慮する	機序は不明であるが、併用によりカルバマゼピンの血清中濃度が上昇するとの報告がある
糖質副腎皮質ホルモン剤・ACTH	過剰のカリウム放出を起こすおそれがある	両剤ともにカリウム排泄を促進するので、カリウム排泄が増大すると考えられる
塩化アンモニウム	本剤の効果が阻害される	機序は不明である
ビタミンCの大量投与	腎・尿路結石が起りやすい	大量のビタミンC服用後は、その代謝物であるシュウ酸の尿中排泄が増加し、カルシウム析出を助長して腎・尿路結石が発生しやすくなると考えられる
フェンバルピタール・フェニトイン等	ケル病、骨軟化症が現れたとの報告がある。このような症状が現れた場合には減量あるいは中止する	本剤による代謝性アシドーシスのため、カルシウムやリン酸塩の排泄が促進され、抗てんかん剤による骨代謝障害が増悪すると考えられる
アスピリンの大量投与	本剤の副作用が増強されるおそれがある。異常が認められた場合には減量あるいは中止する	血漿蛋白における競合結合や腎排泄の競合により、本剤の排泄遅延が起こることが考えられる

【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**代謝性アシドーシス**、**電解質異常**(いずれも頻度不明)：代謝性アシドーシス、低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常が現れることがある(禁忌^①、重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②③④⑤⑥⑦}参照) ③**ショック**、**アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)：不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ④**再生不良性貧血**、**溶血性貧血**、**無顆粒球症**、**骨髄機能低下**、**白血球減少**、**血小板減少**、**血小板減少性紫斑病**(いずれも頻度不明)：再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある)の重篤な血液障害、また、骨髄機能低下、白血球減少、血小板減少、血小板減少性紫斑病等が現れることがある(重要な基本的注意^①参照) ⑤**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)**(いずれも頻度不明)：発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う ⑥**急性腎障害**、**腎・尿路結石**(いずれも頻度不明)：血尿、結晶尿、乏尿等が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う ⑦**精神錯乱**、**痙攣**(いずれも頻度不明)：精神錯乱、痙攣等の中枢神経症状が現れることがある ⑧**肝機能障害**、**黄疸**(いずれも頻度不明)：AST、ALT、AI-P等の上昇を伴う肝機能障害や黄疸が現れることがある

⑨その他の副作用 ⑩〔錠剤〕睡眠時無呼吸症候群

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
代謝異常			高尿酸血症, 血糖値上昇, 血糖値低下
皮膚			光線過敏症
過敏症		発疹	発熱
消化器		下痢, 食欲不振, 腹痛, 味覚異常, 悪心・嘔吐	便秘
精神神経系	知覚異常(しびれ等)	頭痛, めまい	興奮, いらいら感, うつ状態, 傾眠, 見当識障害, 麻痺, 振戦
感覚器			一過性近視, 聴覚障害
腎・尿路系	多尿		尿糖
その他		倦怠感	潮紅

発現頻度は, 使用成績調査の結果を含む

⑤〔末, 錠剤〕睡眠時無呼吸症候群以外の効能・効果, 〔注射〕

	頻度不明
代謝異常	高尿酸血症, 血糖値上昇, 血糖値低下
皮膚	光線過敏症
過敏症	発熱, 発疹
消化器	食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 腹痛, 便秘, 味覚異常
精神神経系	知覚異常(しびれ等), 麻痺, めまい, 頭痛, 興奮, いらいら感, うつ状態, 傾眠, 見当識障害, 振戦
感覚器	一過性近視, 聴覚障害
腎・尿路系	多尿, 尿糖
その他	倦怠感, 潮紅

【過量投与】①症状: 電解質異常(特に低カリウム血症), アシドーシス及び中枢神経系障害を起こす可能性がある ②処置: 特異的解毒薬は不明である。本剤は腎排泄性でありかつ血液透析により除去されることより, 特に腎障害者において過量投与により状態が悪化した場合は血液透析の適応も考慮する 【適用上の注意】①〔注射〕薬剤調製時の注意: 注射用水, 生理食塩液, 又は5%ブドウ糖液で完全に溶解してから使用する ②薬剤投与時の注意 ③〔末〕注射用に使用しない ④〔注射〕⑧経口投与が困難な場合や緊急の場合, また, 経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ行う。なお, 経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には速やかに経口投与に切り替える ⑤投与経路は静注を原則とし, 他剤との混注は避ける ⑥筋注により, 注射部位に疼痛が現れることがある ⑦静注により, 血管痛が現れることがあるので, 注射はできるだけゆっくり行う 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①〔注射〕適応外であるが, 脳梗塞, モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静注した際に, 脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発, 急性心不全が認められたとの報告がある ②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】〔末〕開封後は, 光を避けて保存する 【保存等】室温保存。有効期間: 〔末・錠剤〕5年, 〔注射〕4年

【薬物動態】①血中濃度: 単回投与 ②〔末・錠剤〕健康成人男性12例に5mg/kgを単回経口投与時, 血中濃度は2~4時間後に最高値20~30μg/mL, 半減期は約10~12時間 ③〔注射〕小児水頭症患者2例にそれぞれ14, 18mg/kg静注時, 血中濃度はそれぞれ70, 80μg/mL以上, 半減期は90~100分(米国) ④〔末・錠剤〕分布 ⑤赤血球内濃度: 健康成人男性8例に5mg/kgを単回経口投与時, 赤血球内濃度の推移は血中濃度の推移より緩徐で, 12時間後にも最高値(25~52μg/mL)に近い水準を維持し, その値は14~47μg/mL ⑥髄液内濃度: 小児(水頭症患者を含む, 8例)に75mg/kgを単回経口投与時, 本剤は髄液内に血中蛋白非結合濃度の約10%, また, 血中総濃度の約1%移行することが認められている(米国) ⑦〔末・錠剤〕代謝: ヒトに投与された本剤は, 未変化のまま, ほぼ24時間以内にそのほとんどが尿中に排泄(米国) ⑧〔末・錠剤〕排泄: 小児(水

頭症患者を含む, 3例)に75mg/kgを単回経口投与時, 80%以上が尿細管分泌により, 残りは糸球体ろ過により, 尿中へ排泄された(米国) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 (錠剤) 睡眠時無呼吸症候群: 国内臨床試験(一般臨床試験) ①睡眠時無呼吸症候群の患者(67例)を対象に錠250~500mg/日を2日~3ヵ月間経口投与し, 自覚症状, 睡眠, 無呼吸, 血液ガスに対する効果を測定した結果, 有効以上が約70% ②副作用発現頻度は34.3%(23/67例), 臨床検査値異常は25.5%(13/51例)。主な副作用は, 手足のしびれ26.8%(18/67例), 頻尿9.0%(6/67例), 胃部不快感3.0%(2/67例), 主な臨床検査値異常は, 血清クロールの上昇18.2%(8/51例), BUNの上昇8.5%(4/51例) 【薬効薬理】①作用機序: 炭酸脱水酵素は腎上皮, 赤血球, 脳, 毛様体上皮等に存在し, 生体内で炭酸ガスと水から炭酸を生成する可逆反応($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$)にあずかる酵素。本剤はこの酵素を特異的に抑制し次の作用を発揮 ②眼圧低下: 毛様体上皮中に存在する炭酸脱水酵素の作用を抑制することで房水の産生を減じ, 眼圧を低下させるといわれている ③てんかん発作の抑制: 中枢神経組織内に存在する炭酸脱水酵素を抑制し, 脳の CO_2 濃度を局所的に増大させることで, 脳の異常な興奮を抑制して, 精神神経系の諸症状を緩解すると考えられる ④呼吸性アシドーシス・睡眠時無呼吸の改善: 炭酸脱水酵素抑制作用により肺中の HCO_3^- の尿中排泄を増加させるとともに, 他方代謝性アシドーシスを起こし, H^+ を増加。増加した H^+ により呼吸中枢が刺激され, 換気量が増大し, 併せて低酸素・炭酸ガス換気応答が改善。この換気量の増大により血中 O_2 が増加し, CO_2 は減少し, 呼吸性アシドーシス・無呼吸による睡眠中の低酸素血症が改善。〔錠剤は次も含む〕また, 換気応答の改善により睡眠中の呼吸感受性が維持され, 無呼吸の回数が減少 ⑤〔末・錠剤〕利尿: 腎上皮で炭酸脱水酵素の働きを抑制し, Na^+ , HCO_3^- の尿管からの再吸収抑制によって利尿効果を現し, その効果は投与後6~12時間持続 ⑥〔末・錠剤〕月経前緊張症の緩解: 体内貯留水分の排泄, 神経系に対する抑制作用が症状を緩解するといわれている ⑦メニエール症候群の改善: 内耳の局所的リンパ分泌抑制作用, 利尿による内耳水腫の除去, 中枢神経系に対する抑制作用等によるといわれている

〔性状〕アセタゾラミドは白色~微黄白色の結晶性の粉末で, においはなく, 味はわずかに苦い。エタノール(95)に溶けにくく, 水に極めて溶けにくく, ジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点: 約255℃(分解)

アセタゾラミドナトリウムacetazolamide sodium(JAN)は白色の結晶性の粉末又は塊である

**合成血
血液製剤**

634

基本添付文書 合成血液-LR 2021年12月改訂, 照射合成血液-LR 2021年2月改訂

製剤 規制等: (特生) (処方), (保険通知)

合成血液-LR Blood for Exchange Transfusion, Leukocytes Reduced 注射[血液200・400mLに由来する赤血球に血漿約60・120mLを混和した血液](日本赤十字)

照射合成血液-LR Irradiated Blood for Exchange Transfusion, Leukocytes Reduced 注射[血液200・400mLに由来する赤血球に血漿約60・120mLを混和した血液](日本赤十字)

組成 [注射液]: ヒト血液200mL又は400mLから白血球及び血漿の大部分を除去し, 洗浄したO型の赤血球層に, 白血球の大部分を除去したAB型のヒト血漿を約60mL又は約120mL加えた濃赤色の液剤であり, 静置するとき, 赤血球の沈層と黄色の液層とに分かれる。液層は脂肪により混濁することがあり, また, ヘモグロビンによる弱い着色を認めることがある。なお, ヒト血漿には原料血液由来の血液保存液(CPD液)を含有する。照射製剤には, 輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で, 15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されている。また, 本剤の上清中のカリウム濃度は, 保存に伴い増加することが認められる(次表参照)
《未照射製剤の上清カリウム濃度及び上清総カリウム量》

		上清カリウム濃度 (mEq/L)*	上清総カリウム量 (mEq)*
製造直後	200mL採血由来	3.4(3.1-3.8)	0.2(0.2-0.3)
	400mL採血由来	3.0(2.6-3.2)	0.5(0.4-0.5)
製造後 24時間	200mL採血由来	5.0(4.6-5.6)	0.4(0.3-0.4)
	400mL採血由来	4.7(3.9-5.3)	0.8(0.6-0.9)
製造後 48時間	200mL採血由来	6.5(6.1-7.2)	0.5(0.4-0.6)
	400mL採血由来	6.4(5.3-7.7)	1.0(0.8-1.2)

: 数値は採血後5日目の赤血球濃厚液-LR(成分及び分量は赤血球液-LRと同一)から製造した場合のもの(8例)。: 平均値(最小値-最大値)

《照射製剤の上清カリウム濃度及び上清総カリウム量》

		上清カリウム濃度 (mEq/L)*	上清総カリウム量 (mEq)*
製造直後	200mL採血由来	5.2(4.5-6.0)	0.4(0.3-0.5)
	400mL採血由来	4.6(3.8-5.8)	0.7(0.6-0.9)
製造後 24時間	200mL採血由来	8.5(8.0-9.2)	0.6(0.6-0.7)
	400mL採血由来	8.5(7.1-10.1)	1.4(1.1-1.7)
製造後 48時間	200mL採血由来	11.6(11.1-12.2)	0.9(0.9-1.0)
	400mL採血由来	12.0(9.9-14.0)	1.9(1.6-2.3)

: 数値は採血当日の赤血球濃厚液-LR(成分及び分量は赤血球液-LRと同一)に15Gyの放射線を照射し, 採血後5日目に製造した場合のもの(8例)。: 平均値(最小値-最大値)

いずれも本剤の一部を交差適合試験用血液(セグメントチューブ)として付属する。交差適合試験用血液(セグメントチューブ)には製剤由来のCPD液を含有する

効能・効果 ABO血液型不適合による新生児溶血性疾患

用法・用量 ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて, 静脈内に必要量を輸注

用法関連注意 ① [未照射] 放射線照射: あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する ② 輸血用器具: 生物学的製剤基準・通則44に規定する輸血に適当と認められた器具であって, そのまま直ちに使用でき, かつ, 1回限りの使用で使い捨てるものを用いる

献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検査, 採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じているが, 人の血液を原料としていることによる感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上, 「血液製剤の使用指針」等を参考に, 必要最小限の使用にとどめる(使用上の注意の項参照)

警告 [未照射]: ① 輸血1~2週間後に発熱, 紅斑が出現し, 引き続き下痢, 肝機能障害, 顆粒球減少症等を伴う移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)による死亡例がまれに(0.1%

未満)報告されている。あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する ② 次の点について留意して輸血療法を行う ③ 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用 ④ 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

[照射]: 次の点について留意して輸血療法を行う ① 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用 ② 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

【慎重投与】 次の患者には慎重に輸血する ① 本剤の成分に対し, ショック等の免疫学的副作用の危険性がある患者 ② IgA等の血漿蛋白の欠損症のある患者[欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では, アナフィラキシーが現れることがある] ③ サイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性の胎児, 低出生体重児, 新生児[間質性肺炎, 肝炎等のCMV感染症に伴う重篤な症状が現れることがある] **【重要な基本的注意】** ① 輸血は補充療法であって, 根治的な療法ではない ② 輸血は, 放射線照射ガイドライン, 血液製剤の使用指針, 輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤保管管理マニュアルに基づき, 適切に行う ③ 輸血には同種免疫等による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るため, 他に代替する治療法等がなく, その有効性が危険性を上回ると判断される場合のみ実施する ④ 輸血を行う場合は, その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて, 患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し, 同意を得る ⑤ ABO血液型, Rho(D)血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っているが, 本剤と患者血液の不適合により溶血等の副作用が現れることがある。したがって, 患者のABO血液型, D(Rho)抗原の確認及び交差適合試験を含む輸血前検査を適切に行う ⑥ B型肝炎ウイルス(HBV), C型肝炎ウイルス(HCV), ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)等のウイルスについての検査には適合しているが, 供血者がウィンドウ期等にあることによる感染リスクを考慮し, 感染が疑われる場合には, 患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいはHIV抗体検査等を実施し, 患者の経過観察を行う(本項の⑦参照) ⑦ 本剤の使用により, 細菌等によるエンドトキシンショック, 敗血症等が現れることがあるので, 観察を十分に行い, 症状が現れた場合には輸血を中止し, 適切な処置を行う ⑧ 輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)伝播が疑われる報告がある。本剤の使用によるvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので, 使用の際には患者への説明を十分に行い, 治療上の必要性を十分検討の上使用する ⑨ 血液バッグの可塑剤(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル: DEHP)が製剤中に溶出し, 保存に伴い増加することが確認されているが, 溶出したDEHPにより直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない ⑩ [照射] 放射線照射による有核血液細胞の癌化(malignant transformation), 及び潜在ウイルスの活性化・発症の誘導の可能性を否定できない ⑪ 短時間に大量輸血した場合, クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状(手指のしびれ, 嘔気等), アシドーシス, 凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向, 微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全等の障害等が現れることがある。輸血開始後は適宜患者の血清pH及び電解質等を測定するとともに, これらの症状が現れた場合には輸血を中止し, 適切な処置を行う。また, 微小凝集塊による副作用防止のためには, 必要に応じて微小凝集塊除去用フィルターを使用する ⑫ 保存に伴う本剤の上清中のカリウム濃度の増加により, 高カリウム血症の出現・増悪をきたす可能性があることから, 速やかに使用するなどの対処を行う

【副作用】(副作用及び感染症) ① 本剤の使用により, 同種免疫による赤血球, 白血球, 血小板, 血漿蛋白等に対する抗体が産生され, 溶血, ショック, 過敏症等の免疫学的副作用が現れることがある(照射製剤はリンパ球を不活化するために放射線照射を行っているが, その抗原性は保持されている)。また, 問診等の検査により健康状態を確認した国内の献血者から採血し, 梅毒トレポネマ, B型肝炎ウイルス(HBV), C型肝炎ウイルス(HCV), ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2), ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査, 肝機能[ALT(GPT)]検査, HBV-DNA, HCV-RNA, HIV-RNA及びHEV-RNAについての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし, このような措置によっても, これら及びその他血液を介するウイルス, 細菌, 原虫等に感染することがある。なお, 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が, 輸血用血液の特殊性に

鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。次の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した

②**重大な副作用及び感染症** ③【未照射】**GVHD(0.1%未満)**：本剤の輸血1～2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴うGVHDによる死亡例が報告されている

④**ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)**：ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシーが現れることがある(初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等で、アナフィラキシーの多くは輸血開始後10分以内に発現する)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う

⑤**感染症(0.1%未満)**：B型、C型等の肝炎ウイルス、HIV-1、HIV-2に感染し、発症することがある(重要な基本的注意の項参照)。感染が認められた、あるいは症状が現れた場合には適切な処置を行う。また、HTLV-1、CMV、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、ヒトパルボウイルスB19、マラリア原虫、E型肝炎ウイルス(HEV)等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行う

⑥**呼吸障害・輸血関連急性肺障害(TRALI：transfusion related acute lung injury)(0.1%未満)**：輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、TRALI等を生じることがある。特にTRALIは輸血中あるいは輸血終了後6時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行う

⑦**輸血後紫斑病(PTP：post transfusion purpura)(0.1%未満)**：輸血後約1週間経過して、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等が現れることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状が現れた場合には適切な処置を行う

⑧**心機能障害・不整脈(0.1%未満)**：心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行う

⑨**腎機能障害(0.1%未満)**：急性腎不全等の重篤な腎機能障害が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う

⑩**肝機能障害(0.1%未満)**：AST、ALT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、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う

⑥その他の副作用：次の症状が現れた場合には、輸血を中止する等、適切な処置を行う

	症状
過敏症	蕁麻疹、発疹、発赤、癢痒感
血液	凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向 ^{※1} 、白血球数の変動
肝・胆道系	黄疸、血中ビリルビンの上昇
腎臓	血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇
消化器	悪心、嘔吐
精神神経系	痙攣
呼吸器	微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全 ^{※1}
循環器	血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈
電解質異常	アシドーシス ^{※1} 、血中カリウム濃度の上昇、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状 ^{※1} (手指のしびれ、嘔気等)
全身状態	発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感
その他	鉄の沈着症 ^{※2} 、鉄過剰症 ^{※2}

^{※1}：短時間に大量に輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)。^{※2}：長期間にわたり頻回輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)

【小児等への投与】(小児等への輸血)腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行う

【過量投与】(過量輸血)過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等が現れることがある(輸血関連循環過負荷、TACO：transfusion associated circulatory overload)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う

【適用上の注意】①外観異常：外観上異常を認めた場合は使用しない

②他の薬剤との混注：本剤と他の薬剤との混注は避ける ③本剤の加温：2～6℃で保存されており、新生児交換輸血の場合には体温の低下や血圧低下、不整脈等が現れることがあるので、本剤の加温が必要である。その際、37℃を超える加温により蛋白変性及び溶血を起こすことがあるので、温度管理を厳重に行う ④用時開封等：細菌汚染を避けるため、使用するまで輸血口を開封しない。また、全量を使用しなかった場合、残りを再度保存して使用しない ⑤物理的障害による溶血：細い針等の使用時に、強い力で加圧・吸引すると溶血することがあるので注意する。特に吸引時には注意する ⑥輸血用器具の目詰まり：輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意する ⑦輸血中の患者の観察：輸血中は患者の様子を適宜観察する 【取扱い上の注意】⑧過冷による溶血：過冷により溶血することがあるので貯蔵時の温度管理を適正に行う ⑨患者との適合性の確認：事務的な過誤による血液型不適合輸血を防ぐために、受け渡し時、輸血準備時及び輸血実施時にそれぞれ、患者氏名(同姓同名に注意)、血液型、血液製造番号、有効期限、交差適合試験の検査結果、放射線照射の有無などについて、交差適合試験票の記載事項と輸血用血液バッグの本体及び添付伝票とを照合し、該当患者に適合しているものであることを確認する。麻酔時など患者本人による確認ができない場合、当該患者に相違ないことを必ず複数の者により確認する ⑩記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから、使用した場合はその名称(販売名)、製造番号、使用年月日、患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも20年間保存する ⑪血液型：原料血液のABO血液型及びD(Rho)抗原の陽性は陰性の別は、製剤ラベルに表示してある ⑫照射日等：照射年月日及び照射線量は、バッグに表示してある 【保存等】2～6℃保存。有効期間：48時間(採血年月日及び最終有効年月日時は、製剤ラベルに表示してある)

〈保険通知〉平成10年12月4日保険発第187号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 照射解冻赤血球濃厚液「日赤」、照射合成血「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」の保険適用上の取扱い (1)照射解冻赤血球濃厚液「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」が収載されたことに伴い、既収載の解冻人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液又は白血球除去人赤血球浮遊液は、放射線未照射の解冻人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液又は白血球除去人赤血球浮遊液に限られることとなること (2)照射解冻赤血球濃厚液「日赤」、照射合成血「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」を使用した場合は、医科診療報酬点数表の第2章第12部区分番号M005に掲げる血液照射は別に算定できないこと

平成18年12月8日保医発1208001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (1)㊦人全血液-LR「日赤」、㊧照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解冻赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解冻赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」、照射洗浄赤血球-LR「日赤」、濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」及び照射濃厚血小板「日赤」の保険適用上の取扱い ア 輸血にあたって、㊦人全血液-LR「日赤」、㊧照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解冻赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解冻赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」及び照射洗浄赤血球-LR「日赤」を使用した場合には、「特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」（平成18年厚生労働省告示第96号）(以下、「材料価格基準」という)の別表の「Ⅱ医科点数表の第2章第3部、第4部、第6部、第9部、第10部及び第11部に規定する特定保健医療材料(フィルムを除く)及びその材料価格」の「145輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「146輸血用血液フィルター(赤血球製剤用白血球除去用)」は別に算定できないものであること。(注)イは濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板「日赤」に関する事項のため省略 平成24年12月14日保医発1214第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について 解冻赤血球液-LR「日赤」、合成血液-LR「日赤」、照射解冻赤血球液-LR「日赤」、照射合成血液-LR「日赤」、照射洗浄赤血球液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」120、新鮮凍結血漿-LR「日赤」240、新鮮凍結血漿-LR「日赤」480、洗浄赤血球液-LR「日赤」輸血にあたって、本製剤を使用した場合には、「特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」（平成20年厚生労働省告示第61号)の別表の「Ⅱ医科点数表の第2章第3部、第4部、第6

部、第9部、第10部及び第11部に規定する特定保険医療材料(フィルムを除く)及びその材料価格の「140輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「141輸血用血液フィルター(赤血球製剤用白血球除去用)」は別に算定できないものであること

whole human blood (JP)

人全血液
血液製剤

634

基本添付文書 照射人全血液-LR 2020年8月改訂, 人全血液-LR 2021年12月改訂

製剤 規制等: (特生) (処方) <保険通知>

照射人全血液-LR[®] Irradiated Whole Blood-Leukocytes Reduced 注射[血液200・400mLに由来する血液量](日本赤十字)人全血液-LR[®] Whole Blood-Leukocytes Reduced 注射[血液200・400mLに由来する血液量](日本赤十字)

組成 [注射液]: 血液保存液(CPD液)を28mL又は56mL混合したヒト血液200mL又は400mLから白血球の大部分を除去した濃赤色の液剤であり、静置するとき、赤血球の沈層と黄色の液層とに分かれる。液層は、脂肪により混濁することがあり、また、ヘモグロビンによる弱い着色を認めることがある。照射製剤には、輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されており、放射線を照射しない製剤よりも保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加することが認められる(採血当日に15Gyの放射線を照射し、採血後21日間保存した400mL由来の本剤1袋に含まれる上清中の総カリウム量はそれぞれ採血当日で平均0.9mEq、7日目で平均5.7mEq、14日目で7.8mEq及び21日目で9.1mEqであり、放射線を照射しない場合は、採血後21日間保存で平均5.7mEqである)。いずれも本剤の一部を交差適合試験用血液(セグメントチューブ)として付属する。交差適合試験用血液(セグメントチューブ)には製剤由来のCPD液を含有する

効能・効果 一般の輸血適応症**用法・用量** ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注

用法関連注意 ① [未照射] 放射線照射: あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する ② 輸血用器具: 生物学的製剤基準・通則44に規定する輸血に適当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てるものをいう ③ 輸血速度: 成人の場合は、通常、最初の10~15分間は1分間に1mL程度で行い、その後は1分間に5mL程度で行う。また、うっ血性心不全が認められない低出生体重児の場合、通常、1~2mL/kg(体重)/hrの速度を目安とする。なお、輸血中は患者の様子を適宜観察する(適用上の注意の項参照)

献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じているが、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、「血液製剤の使用指針」等を参考に、必要最小限の使用にとどめる(適用上の注意の項参照)

警告 [照射]: ①放射線を照射しない製剤よりも保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加することが認められており(添付文書の図参照)、放射線を照射した赤血球製剤を急速輸血及び人工心肺の充填液として使用した際に一時的な心停止を起こした症例がまれに(0.1%未満)報告されている。胎児、低出生体重児、新生児、腎障害患者、高カリウム血症の患者及び急速大量輸血を必要とする患者等は高カリウム血症の出現・増悪をきたす場合があるので、照射日を確認して速やかに使用するなどの対処を行う(重大な副作用及び感染症の項参照) ②次の点について留意して輸血療法を行う ③輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用 ④輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

[未照射]: ①輸血1~2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴う移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)による死亡例がまれに(0.1%未満)報告されている。あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する(なお、放射線を照射した場合には、照射しない本剤より保存中に上清中のカリウム濃度の増加が認められるので、高カリウム血症をきたす可能性の高い患者では照射後速やかに使用する) ②次の点について留意して輸血療法を行う ③輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用 ④輸血に際しては副作用発現時に救急

処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

【慎重投与】次の患者には慎重に輸血する ①〔照射〕胎児、低出生体重児、新生児、腎障害患者、高カリウム血症の患者及び急速大量輸血を必要とする患者[上清中のカリウム濃度の増加による高カリウム血症の出現・増悪をきたすことがある] ②本剤の成分に対し、シヨック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 ③IgA等の血漿蛋白の欠損症のある患者[欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では、アナフィラキシーが現れることがある] ④サイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性の胎児、低出生体重児、新生児[間質性肺炎、肝炎等のCMV感染症に伴う重篤な症状が現れることがある] 【重要な基本的注意】①輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない ②輸血は、放射線照射ガイドライン、血液製剤の使用指針、輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤保管管理マニュアルに基づき、適切に行う ③輸血には同種免疫等による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合のみ実施する ④輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得る ⑤ABO血液型、Rho(D)血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っているが、本剤と患者血液の不適合により溶血等の副作用が現れることがある。したがって、患者のABO血液型、D(Rho)抗原の確認及び交差適合試験を含む輸血前検査を適切に行う ⑥B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウィンドウ期にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいはHIV抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行う(本項の②参照) ⑦本剤により、細菌等によるエンドトキシンシヨック、敗血症等が現れることがあるので、観察を十分にを行い、症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う ⑧輸血による変異型クローンツェフト・ヤコブ病(vCJD)伝播が疑われる報告がある。本剤によるvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用の際には患者への説明を十分にを行い、治療上の必要性を十分検討の上使用する ⑨血液バッグの可塑性(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル: DEHP)が製剤中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出したDEHPにより直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない ⑩〔照射〕放射線照射による有核血液細胞の癌化(malignant transformation)、及び潜在ウイルスの活性化・発癌の誘導の可能性を否定できない ⑪⑫〔照射〕短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状(手指のしびれ、嘔気等)、アシドーシス、凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向、微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全等の障害等が現れることがある。輸血開始後は適宜患者の血清pH及び電解質等を測定するとともに、これらの症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う。また、微小凝集塊による副作用防止のためには、必要に応じて微小凝集塊除去用フィルターを使用する ⑬〔未照射〕短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状(手指のしびれ、嘔気等)、アシドーシス、凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向、高カリウム血症による徐脈、不整脈、心不全、微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全等の障害等が現れることがある。輸血開始後は適宜患者の血清pH及び電解質等を測定するとともに、これらの症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う。また、微小凝集塊による副作用防止のためには、必要に応じて微小凝集塊除去用フィルターを使用する

【副作用】(副作用及び感染症) ①本剤により、同種免疫による赤血球、白血球、血小板、血漿蛋白等に対する抗体が産生され、溶血、シヨック、過敏症等の免疫学的副作用が現れることがある(照射製剤はリンパ球を不活化するために放射線照射を行っているが、その抗原性は保持されている)。また、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査、肝機能[ALT(GPT)]検査、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA及びHEV-RNAについての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし、このような措置によっても、これら及びその他血液を介するウイルス、細

2 ケツエ

菌、原虫等に感染することがある。更に、照射製剤では、放射線を照射しない製剤よりも保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加することが認められており、使用により高カリウム血症をきたすことがある。なお、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が、輸血用血液の特殊性に鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。次の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した

②重大な副作用及び感染症 **③【未照射】GVHD(0.1%未満)**：本剤の輸血1～2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴うGVHDによる死亡例が報告されている

①【照射】高カリウム血症(0.1%未満)：放射線を照射した赤血球製剤を急速輸血及び人工心肺の充填液として使用した際に高カリウム血症をきたし、一時的に心停止となった症例が報告されている。短時間に大量輸血した場合、高カリウム血症による徐脈、不整脈、心不全等が現れることがあるので、これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う〔組成の項に示すように、照射製剤では、放射線を照射しない製剤よりも保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加することが認められており、使用により胎児、低出生体重児、新生児、腎障害患者、高カリウム血症の患者、急速大量輸血患者(交換輸血、人工心肺使用時等)等では高カリウム血症の出現・増悪をきたす場合があるので、照射後速やかに使用するなどの対処を行う〕

④ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)：ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシーが現れることがある(初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等で、アナフィラキシーの多くは輸血開始後10分以内に発現する)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う

⑤感染症(0.1%未満)：B型、C型等の肝炎ウイルス、HIV-1、HIV-2に感染し、発症することがある(重要な基本的注意の項参照)。感染が認められた、あるいは症状が現れた場合には適切な処置を行う。また、HTLV-1、CMV、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、ヒトパルボウイルスB19、マラリア原虫、E型肝炎ウイルス(HEV)等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行う

⑥呼吸障害・輸血関連急性肺障害(TRALI: transfusion related acute lung injury)(0.1%未満)：輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、TRALI等を生じることがある。特にTRALIは輸血中あるいは輸血終了後6時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行う

⑦輸血後紫斑病(PTP: post transfusion purpura)(0.1%未満)：輸血後約1週間経過して、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等が現れることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状が現れた場合には適切な処置を行う

⑧心機能障害・不整脈(0.1%未満)：心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行う

⑨腎機能障害(0.1%未満)：急性腎不全等の重篤な腎機能障害が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う

⑩肝機能障害(0.1%未満)：AST、ALT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、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う

③その他の副作用：次の症状が現れた場合には、輸血を中止するなど、適切な処置を行う

	症状
過敏症	尋麻疹、発疹、発赤、痒痒感
血液	凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向 ^{※1} 、白血球数の変動
肝・胆道系	黄疸、血中ビリルビンの上昇
腎臓	血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇
消化器	悪心、嘔吐
精神神経系	痙攣
呼吸器	微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全 ^{※1}

循環器	【照射】血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈 【未照射】血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈、高カリウム血症による徐脈、不整脈、心不全
電解質異常	アシドーシス ^{※1} 、血中カリウム濃度の上昇、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状 ^{※1} (手指のしびれ、嘔気等)
全身状態	発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感
その他	鉄の沈着症 ^{※2} 、鉄過剰症 ^{※2}

^{※1}：短時間に大量に輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)。^{※2}：長期間にわたり頻回輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)

【高齢者への投与】(高齢者への輸血)一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に輸血する **【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】(妊婦・産婦・授乳婦等への輸血)**妊婦へのヒトパルボウイルスB19、CMV等の感染によって、胎児への障害がまれに(0.1%未満)報告されているので、妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施する **【小児等への投与】(小児等への輸血)**腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行う **【過量投与】(過量輸血)過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等が現れることがある(輸血関連循環過負荷、TACO: transfusion associated circulatory overload)**。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う **【適用上の注意】①外観異常**：外観上異常を認めた場合は使用しない **②他の薬剤との混注**：他の薬剤との混注は避ける **③本剤の加温**：2～6℃で保存されているが、通常の輸血では加温の必要はない。ただし、急速大量輸血(24時間以内に患者の循環血液量と等量又はそれ以上の輸血をする場合)、新生児交換輸血等の場合は、体温の低下や血圧低下、不整脈等が現れることがあるので加温が必要である。その際、37℃を超える加温により蛋白変性及び溶血を起こすことがあるので、温度管理を厳重に行う **④用時開封等**：細菌汚染を避けるため、使用するまで輸血口を開封しない。また、小児等への輸血で全量を使用しなかった場合、残りを再度保存して使用しない **⑤物理的障害による溶血**：細い針等の使用時に、強い力で加圧・吸引すると溶血することがあるので注意する。特に吸引時には注意する **⑥輸血用具の目詰まり**：輸血中は輸血用具の目詰まりに注意する **⑦輸血中の患者の観察**：輸血中は患者の様子を適宜観察する。少なくとも輸血開始後約5分間は患者の観察を十分に行い、約15分経過した時点で再度観察する **【取扱上の注意】①過冷による溶血**：過冷により溶血することがあるので貯蔵時の温度管理を適正に行う **②患者との適合性の確認**：事務的過誤による血液型不適合輸血を防ぐために、本剤の受け渡し時、輸血準備時及び輸血実施時にそれぞれ、患者氏名(同姓同名に注意)、血液型、血液製造番号、有効期限、交差適合試験の検査結果、放射線照射の有無などについて、交差試験適合票の記載事項と輸血用血液バッグの本体及び添付伝票とを照合し、該当患者に適合しているものであることを確認する。麻酔時など患者本人による確認ができない場合、当該患者に相違ないことを必ず複数の者により確認する **③記録の保存**：本剤は特定生物由来製品に該当することから、使用した場合はその名称(販売名)、製造番号、使用年月日、患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも20年間保存する **④血液型**：ABO血液型及びD(Rho)抗原の陽性又は陰性の別は、製剤ラベルに表示してある

⑤【照射】照射日等：照射年月日及び照射線量は、バッグに表示してある **【保存等】**2～6℃保存。有効期間：採血後21日

＜保険通知＞平成10年6月19日保険発第103号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項 照射赤血球M・A・P「日赤」、照射濃厚血小板「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」及び日本薬局方照射人全血液CPD「日赤」の保険適用上の取扱い等(1)照射赤血球M・A・P「日赤」及び日本薬局方照射人全血液CPD「日赤」が収載されたことに伴い、既収載の人赤血球濃厚液又は日本薬局方人全血液は、放射線未照射の人赤血球濃厚液又は日本薬局方人全血液に限られることとなること (2)これらの製剤を使用した場合は、医科診療報酬点数表の第2章第12部区分番号M005に掲げる血液照射は別に算定できないこと (3)「都道府県における購入価格によるものとする」として収載された日本薬局方照射人全血液CPD「日赤」の標準とする価格は、以下のとおりであること (注)価格は掲載省略

平成18年12月8日保医発1208001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (1)Ⓔ 人全血液-LR「日赤」、Ⓕ 照射人全血液-LR

「日赤」、合成血-LR「日赤」、解凍赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解凍赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」、照射洗浄赤血球-LR「日赤」、濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」及び照射濃厚血小板「日赤」の保険適用上の取扱い ア 輸血にあたって、㊦ 人全血液-LR「日赤」、㊧ 照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解凍赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解凍赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」及び照射洗浄赤血球-LR「日赤」を使用した場合には、「特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」（平成18年厚生労働省告示第96号）(以下、「材料価格基準」という。)の別表の「Ⅱ医科点数表の第2章第3部、第4部、第6部、第9部、第10部及び第11部に規定する特定保健医療材料(フィルムを除く。)及びその材料価格」の「145輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「146輸血用血液フィルター(赤血球製剤用白血球除去用)」は別に算定できないものであること。(注)イは濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板「日赤」に関する事項のため省略

concentrated human blood platelet

人血小板濃厚液

血漿製剤

634

基本添付文書 照射洗浄血小板-LR・HLA-LR、照射濃厚血小板-LR・HLA-LR 2020年8月改訂、濃厚血小板-LR・HLA-LR 2021年12月改訂

【製品】規制等：(特生) (処方) (保険通知)

照射洗浄血小板 Irradiated Washed Platelet Concentrate LR注10単位 HLA-LR注10単位 (日本赤十字)

照射濃厚血小板 Irradiated Platelet Concentrate LR注1・2・5・10・15・20単位 HLA-LR注10・15・20単位 (日本赤十字)

濃厚血小板 Platelet Concentrate LR注1・2・5・10・15・20単位 HLA-LR注10・15・20単位 (日本赤十字)

【組成】〔注射液：照射洗浄血小板-LR〕：血液成分採血により白血球の大部分を除去して採取した血小板濃厚液を、血小板保存液(ACD-A液及び重炭酸リンゲル液を約1対20で混和したもの)で洗浄し血漿の大部分を除去した後、同液に浮遊させた製剤で、白色ないし黄白色の液剤である。輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されている

〔注射液：照射洗浄血小板HLA-LR〕：患者のHLA型に適合する(供血者のリンパ球と患者の血清との交差試験に適合する)献血者から血液成分採血により白血球の大部分を除去して採取した血小板濃厚液を、血小板保存液(ACD-A液及び重炭酸リンゲル液を約1対20で混和したもの)で洗浄し血漿の大部分を除去した後、同液に浮遊させた製剤で、白色ないし黄白色の液剤である。輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されている

〔注射液：照射濃厚血小板-LR・濃厚血小板-LR〕：血漿に浮遊した血小板で、血液成分採血により白血球の大部分を除去して採取した製剤である。黄色ないし黄褐色の液剤であり、脂肪により混濁することがある。血液成分採血に由来する血液保存液(ACD-A液)が含まれる。照射製剤には、輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されている

〔注射液：照射濃厚血小板HLA-LR・濃厚血小板HLA-LR〕：血漿に浮遊した血小板で、患者のHLA型に適合する(供血者のリンパ球と患者の血清との交差試験に適合する)献血者から血液成分採血により白血球の大部分を除去して採取した製剤である。黄色ないし黄褐色の液剤であり、脂肪により混濁することがある。血液成分採血に由来する血液保存液(ACD-A液)が含まれる。照射製剤には、輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されている

〔照射・未照射〕本剤は、その一部を交差適合試験用血漿(セグメントチューブ)として付属する。交差適合試験用血漿(セグメントチューブ)には製剤由来のACD-A液が含まれている。〔照射洗浄〕本剤は、その一部を含むセグメントチューブを付属する。セグメントチューブには製剤由来のACD-A液及び重炭酸リンゲル液が含まれている

【効能・効果】〔照射洗浄血小板-LR・照射濃厚血小板-LR・濃厚血小板-LR〕：血小板減少症を伴う疾患

〔照射洗浄血小板HLA-LR・照射濃厚血小板HLA-LR・濃厚血小板HLA-LR〕：血小板減少症を伴う疾患で、抗HLA抗体を有するため通常の血小板製剤では効果がみられない場合

【用法・用量】ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注

【用法関連注意】①〔未照射〕放射線照射：あらかじめ本剤に15～50Gyの放射線を照射する ②輸血用器具：生物学的製剤基準・通則44に規定する輸血に適合と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てのものをいう ③輸血速度：成人の場合は、通常、最初の10～15分間は1分間に1mL程度で行い、その後は1分間に5mL程度で行う。なお、輸血中は患者の様子を適宜観察する(適用上の注意の項参照)

献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じてい

るが、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、血液製剤の使用指針等を参考に、必要最小限の使用にとどめる(適用上の注意の項参照)

【警告】〔照射・照射洗浄〕：次の点について留意して輸血療法を行う ①輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する ②輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照) [未照射]：①輸血1～2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴う移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)による死亡例がまれに(0.1%未満)報告されている。あらかじめ本剤に15～50Gyの放射線を照射する ②次の点について留意して輸血療法を行う ③輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する ④輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

【慎重投与】次の患者には慎重に輸血する ①本剤の成分に対し、ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 ②IgA等の血漿蛋白の欠損症のある患者[欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では、アナフィラキシーが現れることがある] ③〔HLAを除く〕長期間にわたり頻回、多量に輸血する必要のある患者[免疫学的な血小板輸血不応状態が現れることがある] ④サイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性の胎児、低出生体重児、新生児、造血幹細胞移植患者及び免疫不全患者[間質性肺炎、肝炎等のCMV感染症に伴う重篤な症状が現れることがある] ⑤〔照射洗浄〕高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、腎不全のある患者[本剤はマグネシウム塩を含有するため、高マグネシウム血症を悪化、又は起こすおそれがある] 【重要な基本的注意】①輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない ②輸血は、放射線照射ガイドライン、血液製剤の使用指針、輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤保管管理マニュアルに基づき、適切に行う ③輸血には同種免疫等による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合のみ実施する ④輸血を行う場合は、その必要にともなう感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得る ⑤本剤は、ABO血液型、Rho(D)血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っている。輸血する場合は、ABO血液型は原則として患者と同型のものを使用する。また、患者がD(Rho)抗原陰性の場合にはD(Rho)抗原陰性の製剤を使用することが望ましい ⑥B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウィンドウ期等にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいはHIV抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行う(本項の②参照) ⑦本剤により、細菌等によるエンドトキシンショック、敗血症等が現れることがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う ⑧輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)伝播が疑われる報告がある。本剤によるvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上使用する ⑨血液バッグの可塑剤(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル: DEHP)が製剤中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出したDEHPにより直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない ⑩〔照射・照射洗浄〕放射線照射による有核血液細胞の癌化(malignant transformation)、及び潜在ウイルスの活性化・発癌の誘導の可能性を否定できない ⑪短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状(手指のしびれ、嘔気等)、アシドーシスが現れることがある。輸血開始後は適宜患者の血清pH及び電解質等を測定するとともに、これらの症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う

【副作用】(副作用及び感染症) ①本剤により、同種免疫による血漿蛋白、白血球、血小板、赤血球等に対する抗体が産生され、ショック、過敏症等の免疫学的副作用が現れることがある(照射・照射洗浄製剤はリンパ球を不活化するために放射線照射を行っているが、その抗原性は保持されている)。また、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネマ、B型肝炎ウイルス

2 ケツシ

(HBV), C型肝炎ウイルス(HCV), ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2), ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査, 肝機能〔ALT(GPT)〕検査, HBV-DNA, HCV-RNA, HIV-RNA及びHEV-RNAについての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし, このような措置によっても, これら及びその他血液を介するウイルス, 細菌, 原虫等に感染することがある ③〔照射・未照射〕なお, 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が, 輸血用血液の特殊性に鑑み, 目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。次の副作用及び感染症については, 本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した ①〔照射洗浄〕なお, 本剤は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が, 輸血用血液の特殊性に鑑み, 目安として同効製剤である照射濃厚血小板-LR「日赤」の自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を参考として記載した。次の副作用及び感染症については, 他の輸血用血液の報告をもとに記載した

②重大な副作用及び感染症 ③〔未照射〕GVHD(0.1%未満): 輸血1~2週間後に発熱, 紅斑が出現し, 引き続き下痢, 肝機能障害, 顆粒球減少症等を伴うGVHDによる死亡例が報告されている ①ショック, アナフィラキシー(0.1%未満): ショック, チアノーゼ, 皮膚潮紅, 血管浮腫, 喘鳴等のアナフィラキシーが現れることがある〔初期症状は全身違和感, 皮膚潮紅, 腹痛, 頻脈等で, アナフィラキシーの多くは輸血開始後10分以内に発現する〕。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し, 適切な処置を行う ②感染症(0.1%未満): B型, C型等の肝炎ウイルス, HIV-1, HIV-2に感染し, 発症することがある(重要な基本的注意の項参照)。感染が認められた, あるいは症状が現れた場合には適切な処置を行う。また, HTLV-1, CMV, エプスタイン・バーウイルス(EBV), ヒトパルボウイルスB19, マラリア原虫, E型肝炎ウイルス(HEV)等に感染することがあり, その他血液を介するウイルス, 細菌, 原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い, 感染が確認された場合には適切な処置を行う ④呼吸障害・輸血関連急性肺障害(TRALI: transfusion related acute lung injury)(0.1%未満): 輸血中あるいは輸血後に喘鳴, 低酸素血症, チアノーゼ, 肺水腫, TRALI等を生じることがある。特にTRALIは輸血中あるいは輸血終了後6時間以内に, 急激な肺水腫, 低酸素血症, 頻脈, 低血圧, チアノーゼ, 呼吸困難を伴う呼吸障害で, 時に死亡に至ることがある。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し, 酸素投与, 呼吸管理等の適切な処置を行う ⑤輸血後紫斑病(PTP: post transfusion purpura)(0.1%未満): 輸血後約1週間経過して, 急激な血小板減少, 粘膜出血, 血尿等が現れることがあるので, 患者の経過観察を行い, これらの症状が現れた場合には適切な処置を行う ⑥心機能障害・不整脈(0.1%未満): 心不全, 心筋障害, 心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈が現れることがあるので, 患者の状態を十分観察し, 異常が認められた場合には輸血を中止するなど, 適切な処置を行う ⑦腎機能障害(0.1%未満): 急性腎不全等の重篤な腎機能障害が現れることがあるので, 患者の状態を十分観察し, 異常が認められた場合には適切な処置を行う ⑧肝機能障害(0.1%未満): AST, ALT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, 患者の状態を十分観察し, 異常が認められた場合には適切な処置を行う

③その他の副作用: 次の症状が現れた場合には, 輸血を中止するなど, 適切な処置を行う

	症状
過敏症	蕁麻疹, 発疹, 発赤, 痒痒感
血液	白血球数の変動
肝・胆道系	黄疸, 血中ビリルビンの上昇
腎臓	血尿, ヘモグロビン尿, BUN・クレアチニンの上昇
消化器	悪心, 嘔吐
精神神経系	痙攣
循環器	血圧の上昇又は低下, 頻脈又は徐脈
電解質異常	アシドーシス*, 血中カルシウム濃度の上昇, クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状*(手指のしびれ, 嘔気等)
全身状態	発熱, 悪寒, 戦慄, 頭痛・胸痛その他痛み, チアノーゼ, 倦怠感

*: 短時間に大量に輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)
 【高齢者への投与】(高齢者への輸血)一般に高齢者では生理機能が低下しているため, 患者の状態を観察しながら慎重に輸血する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】(妊婦・産婦・授乳婦等への輸血)妊婦へのヒトパルボウイルスB19, CMV等の感染によって, 胎児への障害がまれば(0.1%未満)報告されているので, 妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施する 【小児等への投与】(小児等への輸血)腎機能, 心機能等の未発達な低出生体重児, 新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行う 【過量投与】(過量輸血)過量輸血により容量負荷となり, 心不全, チアノーゼ, 呼吸困難, 肺水腫等が現れることがある(輸血関連循環過負荷, TACO: transfusion associated circulatory overload)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し, 適切な処置を行う 【適用上の注意】①外観異常: 外観上異常を認めた場合は使用しない ②他の薬剤との混注: 他の薬剤との混注は避ける ③用時封等: 細菌汚染を避けるため, 使用するまで輸血口を開封しない。また, 小児等への輸血で全量を使用しなかった場合, 残りを再度保存して使用しない ④輸血器具の目詰まり: 輸血中は輸血器具の目詰まりに注意する ⑤輸血中の患者の観察: 輸血中は患者の様子を適宜観察する。少なくとも輸血開始後約5分間は患者の観察を十分に行い, 約15分経過した時点で再度観察する 【取扱上の注意】①患者との適合性の確認: 事務的な過誤による血液型不適合輸血を防ぐために, 本剤の受け渡し時, 輸血準備時及び輸血実施時にそれぞれ, 患者氏名(同性同名に注意), 血液型, 血液製造番号, 有効期限, 交差適合試験の検査結果(照射洗浄製剤を除く), 放射線照射の有無などについて, 交差試験適合票の記載事項と輸血用血液バッグの本体及び添付伝票とを照合し, 該当患者に適合しているものであることを確認する。麻酔時など患者本人による確認ができない場合, 当該患者に相違ないことを必ず複数の者により確認する ②記録の保存: 本剤は特定生物由来製品に該当することから, 使用した場合はその名称(販売名), 製造番号, 使用年月日, 患者の氏名・住所等を記録し, 少なくとも20年間保存する ③血液型: ABO血液型及びD(Rho)抗原の陽性又は陰性の別は, 製剤ラベルに表示してある ④〔照射・照射洗浄〕照射日等: 照射年月日及び照射量は, バッグに表示してある 【保存等】①〔照射・未照射〕20~24℃で振とうしながら貯蔵。有効期間: 採血後4日間 ②〔照射洗浄〕20~24℃で振とうしながら貯蔵。有効期間: 製造後48時間(ただし, 採血後4日間を越えない)

〈保険通知〉平成10年6月19日保険発第103号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項 照射赤血球M・A・P「日赤」, 照射濃厚血小板「日赤」, 照射濃厚血小板HLA「日赤」及び日本薬局方照射人全血液CPD「日赤」の保険適用上の取扱い等 1. 照射赤血球M・A・P「日赤」及び日本薬局方照射人全血液CPD「日赤」が記載されたことに伴い, 既記載の人赤血球濃厚液又は日本薬局方人全血液は, 放射線未照射の人赤血球濃厚液又は日本薬局方人全血液に限られることとなること 2. これらの製剤を使用した場合は, 医師診療報酬点数表の第2章第12部区分番号M005に掲げる血液照射は別に算定できないこと 3. 「都道府県における購入価格によるものとする」として記載された日本薬局方照射人全血液CPD「日赤」の標準とする価格は, 以下のとおりであること (注)価格は掲載省略

平成18年12月8日保医発1208001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (1)㊦人全血液-LR「日赤」, ㊧照射人全血液-LR「日赤」, 合成血-LR「日赤」, 解凍赤血球-LR「日赤」, 赤血球濃厚液-LR「日赤」, 新鮮凍結血漿-LR「日赤」, 洗浄赤血球-LR「日赤」, 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」, 照射解凍赤血球-LR「日赤」, 照射合成血-LR「日赤」, 照射洗浄赤血球-LR「日赤」, 濃厚血小板「日赤」, 濃厚血小板HLA「日赤」, 照射濃厚血小板HLA「日赤」及び照射濃厚血小板「日赤」の保険適用上の取扱い イ 血小板製剤の白血球除去については「血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について(平成16年10月12日付け医療課事務連絡)において既に連絡しているところであるが, すべての血小板製剤(濃厚血小板「日赤」, 濃厚血小板HLA「日赤」, 照射濃厚血小板HLA「日赤」及び照射濃厚血小板「日赤」)について, 白血球が除去されたものとなったことから, 血小板製剤より輸血を行う場合には, 材料価格基準の別表の「II 医科点数表の第2章第3部, 第4部, 第6部, 第9部, 第10部及び第11部に規定する特定保健医療材料(フィルムを除く。)及びその材料価格」の「145輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「147輸血用血液フィルター(血小板製剤用白血球除去用)」

用)は別に算定できないものであること (注)アは㊦人全血液-LR「日赤」、㊧照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解凍赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解凍赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」、照射洗浄赤血球-LR「日赤」に関連する事項のため省略

平成21年11月13日保医発1113第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 照射濃厚血小板HLA-LR「日赤」、照射濃厚血小板-LR「日赤」、濃厚血小板HLA-LR「日赤」、濃厚血小板-LR「日赤」これらの医薬品は、それぞれ、濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板「日赤」からの名称変更であり、「使用薬剤の薬価(薬価基準)等の一部改正について」(平成18年12月8日保医発第1208001号)の2の(1)のイにあるように、白血球が除去されたものであるため、血小板製剤より輸血を行う場合には、特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)(平成20年厚生労働省告示第61号)の別表Ⅱ区分140輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)及び同区分142輸血用血液フィルター(血小板製剤用白血球除去用)は別に算定できないものであること

平成28年6月16日保医発0616第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 照射洗浄血小板-LR「日赤」及び照射洗浄血小板HLA-LR「日赤」本製剤の使用適正化については、「血液製剤の使用指針の一部改正について」(平成28年6月14日付け薬生発0614第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)により通知されているところであるので、使用に当たっては十分に留意すること。なお、同通知において、「洗浄血小板製剤については、輸血による副作用を防止するという目的に鑑み当該製剤の使用が望ましい状態にある患者に対して適切に投与されるよう、その使用については改正内容を踏まえ、必要と考えられる場合に限ること」とされていることから、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定できるものであり、本製剤の使用が必要と判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること

coronavirus modified uridine
RNA vaccine (SARS-CoV-2) (生)
コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン
(SARS-CoV-2)
ウイルスワクチン類 631

基本添付文書 コミナティ 筋注, スパイクバックス筋注2021年12月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) (特承) 《コミナティ筋注 2021.02.14承認》
薬価基準未収載

コミナティ Comirnaty 筋注 (ファイザー)
スパイクバックス Spikevax 筋注 (武田薬品)

【組成】[注射液:コミナティ]:1バイアル(0.45mL)中トジナメラン 0.225mg。pH:6.9~7.9 浸透圧比:約1.8

[注射液:スパイクバックス]:1バイアル(5mL), 0.5mL中エラソメラン0.10mg。pH:7.0~8.0 浸透圧比:0.9~1.3

【効能・効果】SARS-CoV-2による感染症の予防

効能関連注意:予防効果の持続期間は確立していない

【用法・用量】[コミナティ]:生理食塩液1.8mLにて希釈 ①初回免疫:1回0.3mLを合計2回, 3週間の間隔で筋注する ②追加免疫:1回0.3mLを筋注する。用法関連注意 ①初回免疫 ②接種対象者:12歳以上の者 ③接種間隔:1回目の接種から3週間を超えた場合には, できる限り速やかに2回目の接種を実施する ④接種回数:本剤は2回接種により効果が確認されていることから, 原則として, 同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意する ⑤追加免疫 ⑥接種対象者:18歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ, ベネフィットとリスクを考慮し, 追加免疫の要否を判断する ⑦接種時期:2回目の接種から少なくとも6ヵ月経過した後に3回目の接種を行うことができる ⑧初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した臨床試験は実施していない

[スパイクバックス]:①初回免疫:1回0.5mLを2回, 4週間の間隔で筋注する ②追加免疫:1回0.25mLを筋注する。用法関連注意 ①初回免疫 ②接種対象者:12歳以上の者 ③接種間隔:1回目の接種から4週間を超えた場合には, できる限り速やかに2回目の接種を実施する ④接種回数:本剤は2回接種により効果が確認されていることから, 原則として, 他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意する ⑤追加免疫 ⑥接種対象者:18歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ, ベネフィットとリスクを考慮し, 追加免疫の要否を判断する ⑦接種時期:2回目の接種から少なくとも6ヵ月経過した後に3回目の接種を行うことができる ⑧初回免疫として他のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤0.25mLを接種した臨床試験は実施していない

本剤は, 本邦で特例承認されたものであり, ([コミナティ]承認時において長期安定性に係る情報は限られているため,)製造販売後も引き続き([スパイクバックス]品質に係る)情報を収集中である。使用にあたっては, あらかじめ被接種者又は代諾者に, 本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で, 予診票等で文書による同意を得た上で接種する。また, 有害事象が認められた際には, 必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告する。なお, 製造販売後に収集された情報については, 最新の情報を随時参照する

【接種不適当者】①明らかな発熱を呈している者 ②重篤な急性疾患にかかっていることが明らかなる者 ③本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者(重要な基本的注意^④, 重大な副反応^⑤, [コミナティ]特定背景関連注意^{⑥⑦}参照) ④前記に掲げる者のほか, 予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【重要な基本的注意】①「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用する ②被接種者について, 接種前に必ず問診, 検温及び診察によって健康状態を調べる(特定背景関連注意^⑧参照) ③被接種者又はその保護者には, 接種当日は過激な運動は避け, 接種部位を清潔に保ち, また, 接種後の健康監視に留意し, 局所の異常反応や体調の変化, 更に高熱, 痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせる ④ショック, アナフィラキシーが現れることがあ

るため, 接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い, 接種後一定時間, 被接種者の状態を観察することが望ましい。また, 接種後にショック, アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては, 以降の本剤の接種を行わない(接種不適当者^②, 重大な副反応^⑤, [コミナティ]特定背景関連注意^{⑥⑦}, [スパイクバックス]特定背景関連注意^{⑧⑨}参照) ⑤ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神が現れることがある。失神による転倒を避けるため, 接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい ⑥心筋炎, 心膜炎が現れることがあるため, 被接種者又はその保護者に対しては, 心筋炎, 心膜炎が疑われる症状(胸痛, 動悸, むくみ, 呼吸困難, 頻呼吸等)が認められた場合には, 速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせる(重大な副反応^⑤, その他の注意^{⑩⑪}参照) ⑦本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない 【特定背景関連注意】⑧接種要注意事項:被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は, 健康状態及び体質を勘案し, 診察及び接種適否の判断を慎重に行い, 予防接種の必要性, 副反応, 有用性について十分な説明を行い, 同意を確実に得た上で, 注意して接種する(重要な基本的注意^②参照) ⑨⑩[コミナティ]抗凝固療法を受けている者, 血小板減少症又は凝固障害を有する者:接種後出血又は挫傷が現れることがある ⑪[スパイクバックス]血小板減少症又は凝固障害を有する者, 抗凝固療法を施行している者:接種後出血又は注射部位に血腫が現れるおそれがある ⑫過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者:本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある ⑬心臓血管系疾患, 腎臓疾患, 肝臓疾患, 血液疾患, 発育障害等の基礎疾患を有する者([スパイクバックス]特定背景関連注意^{⑫⑬}参照) ⑭予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者([スパイクバックス]重要な基本的注意^⑫, 特定背景関連注意^{⑭⑮}, 重大な副反応^⑯参照) ⑮過去に痙攣の既往のある者 ⑰本剤の成分に対して, アレルギーを呈するおそれのある者(重要な基本的注意^⑫, 重大な副反応^⑯, [コミナティ]接種不適当者^②, [スパイクバックス]特定背景関連注意^{⑫⑬}参照) ⑱腎機能障害を有する者:接種要注意事項である([スパイクバックス]特定背景関連注意^{⑫⑬}参照) ⑲肝機能障害を有する者:接種要注意事項である([スパイクバックス]特定背景関連注意^{⑫⑬}参照) ⑳妊婦:妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種する ㉑授乳婦:予防接種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。[コミナティ]ヒト母乳中への移行は不明である。[スパイクバックス]本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である ㉒小児等:12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない ㉓高齢者:接種にあたっては, 問診等を慎重に行い, 被接種者の健康状態を十分に観察する。一般に, 生理機能が低下している

【副反応】次の副反応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適切な処置を行う

①重大な副反応 ②ショック, アナフィラキシー(頻度不明):(接種不適当者^②, 重要な基本的注意^⑫, 特定背景関連注意^{⑭⑮}, [スパイクバックス]特定背景関連注意^{⑫⑬}参照) ③心筋炎, 心膜炎(頻度不明):(重要な基本的注意^⑫, その他の注意^{⑩⑪}参照)

④その他の副反応 ⑤[コミナティ]

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状(注射部位)	疼痛(85.6%) [*] , 腫脹(10.3%) [*] , 発赤・紅斑 [*]		痒痒感, 熱感, 内出血, 浮腫	
精神神経系	頭痛(59.4%) [*]		浮動性めまい, 嗜眠, 不眠症, 顔面麻痺	
消化器呼吸器	下痢(14.8%) [*]	嘔吐 [*]	悪心, 食欲減退	口腔咽頭痛, 鼻閉
筋・骨格系	筋肉痛(38.8%) [*] , 関節痛(23.0%) [*]		四肢痛, 背部痛	
皮膚			多汗症, 発疹, 寝汗	
血液			リンパ節症	

2 コロナ

免疫系				過敏症(発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、血管性浮腫、顔面腫脹等)
その他	疲労(66.0%) ^{※1} 、悪寒(36.0%) ^{※1} 、発熱(16.8%) ^{※1}	疼痛	倦怠感、無力症、インフルエンザ様症状	

海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(C4591001試験)第Ⅱ/Ⅲ相パート及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(C4591005試験)の2回接種に関するデータより集計。*:臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現割合

⑤【スパイクバックス】

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状(注射部位)	疼痛(92.6%) ^{※1} 、腫脹・硬結(16.5%) ^{※1} 、発赤・紅斑(12.2%) ^{※1} 、遅発性反応(疼痛、腫脹、紅斑等) ^{※2}	痒痒症、蕁麻疹	
精神神経系	頭痛(66.4%) ^{※1}		急性末梢性顔面神経麻痺
消化器	悪心・嘔吐(23.6%) ^{※1}		
筋・骨格系	筋肉痛(60.4%) ^{※1} 、関節痛(44.6%) ^{※1}		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症(21.9%) ^{※1, ※3}		
その他	疲労(70.6%) ^{※1} 、悪寒(45.9%) ^{※1} 、発熱(15.4%) ^{※1}	顔面腫脹	

※1:臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度。※2:接種後7日目以降に認められることがある。※3:注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

【適用上の注意】①【コミナティ】③薬剤調製時の注意 ④保存方法 (1)冷凍保存:-90~-60℃から-25~-15℃に移し、-25~-15℃で最長14日間保存できる。なお1回に限り、再度-90~-60℃に戻し保存できる。いずれの場合も有効期間内に使用する (2)冷蔵保存:冷蔵庫(2~-8℃)で解凍する場合は、2~-8℃で1ヵ月間保存できる。なお、解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用する ⑤解凍方法 (1)室温で解凍する場合は、解凍及び希釈を2時間以内に行う (2)解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする (3)解凍後は再冷凍しない ⑥希釈方法 (1)希釈前に室温に戻しておく (2)保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する (3)本剤のバイアルに生理食塩液1.8mLを加え、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない (4)希釈前の液は白色の微粒子を含むことがあるが、希釈すると溶解する。希釈後に微粒子が認められる場合には、使用しない (5)希釈後の液は6回接種分(1回0.3mL)を有する。デッドボリュームの少ない注射針又は注射筒を使用した場合、6回分を採取することができる。標準的な注射針及び注射筒等を使用した場合、6回目の接種分を採取できないことがある。1回0.3mLを採取できない場合、残量は廃棄する (6)希釈後の液は2~-30℃で保存し、希釈後6時間以内に使用する。希釈後6時間以内を使用しなかった液は廃棄する (7)希釈後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ⑥薬剤接種時の注意 ⑦室温に戻した希釈後のバイアルから接種量0.3mLを取り、微粒子や変色がないことを目視で確認する。異常が認められる場合は使用しない ⑧三角筋に筋肉内接種する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない ②【スパイクバックス】④薬剤調製時の注意 ⑦接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換える ④使用前に、遮光して冷蔵庫(2~-8℃)又は常温(15~-25℃)で解凍する。また、解凍後に再凍結しない ⑤使用前であれば、解凍後、遮光して2~-8℃で最長30日間、8~-25℃で最長24時間保存できる。いずれの場合も有効期間内に使用する ⑥使用前に常温に戻しておく ④1バイアルには初回免疫の用量(1回0.5mL)として10回接種分、追加免疫の用量(1回0.25mL)として20回接種分の薬液が充填されている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては追加免疫の用量を20回採取できないことがある。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄する。また、栓への20回を超える穿刺は行わない ⑤使用前にバイ

ルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しない ④吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒する。また、注射針をさし込み、容器を静かに回しながら所要量を吸引し、振り混ぜない。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する ②栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しない ⑤一度針を刺したバイアルは、遮光して2~-25℃で保存し、12時間以上経過したものは廃棄する ⑥薬剤接種時の注意 ⑦通常、上腕三角筋に筋肉内接種する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない ⑧注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめる ⑨組織・神経等への影響を避けるため次の点に注意する。針長は、筋注に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定する【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(SARS-CoV-2)接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している(重要な基本的注意⑥、重大な副反応⑥参照) ③接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された(重要な基本的注意⑥、重大な副反応⑥参照) ④海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(SARS-CoV-2)接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹(特に顔面腫脹)が報告されている ⑤(保険給付上の注意):保険給付の対象とならない(薬価標準未収載)【取扱上の注意】【スパイクバックス】①外箱開封後は遮光して保存する ②-50℃以下で保管しない【保存等】【コミナティ】-90~-60℃、【スパイクバックス】-20±5℃。有効期間:9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現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映する ③現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じて、また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力する ④接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明する ⑤初回免疫 ⑥【コミナティ】医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告する ⑦【スパイクバックス】医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要対応を行う ⑧初回免疫:医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算してコミナティは6ヵ月、スパイクバックスは8ヵ月とする。前記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがある

【コミナティ】:【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(C4591001試験)第Ⅱ/Ⅲ相パート:SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、本剤30μgを19~23日間隔で2回接種時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施。更に、本試験で本剤30μgを2回接種済みの18~55歳の参加者に本剤30μgを1回接種時の免疫原性及び安全性も検討 ②16歳以上の参加者 ③36,523例(本剤接種群:18,198例、プラセボ接種群:18,325例)を対象に、1つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性[ワクチン有効性1(VE1)]」を評価。40,137例(本剤接種群:19,965例、プラセボ接種群:20,172例)を対象に、2つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者で

【コミナティ】:【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(C4591001試験)第Ⅱ/Ⅲ相パート:SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、本剤30μgを19~23日間隔で2回接種時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施。更に、本試験で本剤30μgを2回接種済みの18~55歳の参加者に本剤30μgを1回接種時の免疫原性及び安全性も検討 ②16歳以上の参加者 ③36,523例(本剤接種群:18,198例、プラセボ接種群:18,325例)を対象に、1つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性[ワクチン有効性1(VE1)]」を評価。40,137例(本剤接種群:19,965例、プラセボ接種群:20,172例)を対象に、2つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者で

の2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性(VE2)」を評価。解析結果は次表のとおり

		解析対象例数	SARS-CoV-2による感染症 確定例数	ワクチン有効性 [95%信頼区間] (%)
VE1*	本剤群	18,198	8	95.0
	プラセボ群	18,325	162	[90.3, 97.6]
VE2*	本剤群	19,965	9	94.6
	プラセボ群	20,172	169	[89.9, 97.3]

*: VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間(中央値)はそれぞれ57日と55日。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.5%(35,248例)と96.3%(38,665例)、24～42日間の参加者は3.5%(1,275例)と3.7%(1,472例)

①16歳以上の43,448例(本剤接種群: 21,720例, プラセボ接種群: 21,728例)を対象に本剤接種後の安全性を評価。一部の参加者(解析対象例数: 1回目接種後8,183例, 2回目接種後7,507例)で治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価。主な副反応の発現状況(事象全体及びGrade 3以上)は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日(中央値)に発現し、持続期間は2日(中央値)。その他の全身性の事象は接種翌日(中央値)に発現し、持続期間は1日(中央値)

	本剤群 事象全体	本剤群 Grade 3以上 ^{**}	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以上 ^{**}
注射部位疼痛	3,186/4,093 (77.8)	28/4,093(0.7)	488/4,090 (11.9)	2/4,090(0.0)
	2,730/3,758 (72.6)	33/3,758(0.9)	372/3,749(9.9)	0/3,749(-)
疲労	1,700/4,093 (41.5)	35/4,093(0.9)	1,172/4,090 (28.7)	14/4,090(0.3)
	2,086/3,758 (55.5)	143/3,758(3.8)	756/3,749 (20.2)	16/3,749(0.4)
頭痛	1,413/4,093 (34.5)	25/4,093(0.6)	1,100/4,090 (26.9)	22/4,090(0.5)
	1,732/3,758 (46.1)	76/3,758(2.0)	735/3,749 (19.6)	19/3,749(0.5)
筋肉痛	738/4,093 (18.0)	14/4,093(0.3)	398/4,090(9.7)	5/4,090(0.1)
	1,260/3,758 (33.5)	63/3,758(1.7)	260/3,749(6.9)	4/3,749(0.1)
悪寒	434/4,093 (10.6)	9/4,093(0.2)	203/4,090(5.0)	3/4,090(0.1)
	1,114/3,758 (29.6)	62/3,758(1.6)	125/3,749(3.3)	0/3,749(-)
関節痛	406/4,093(9.9)	7/4,093(0.2)	247/4,090(6.0)	1/4,090(0.0)
	772/3,758 (20.5)	27/3,758(0.7)	170/3,749(4.5)	5/3,749(0.1)
発熱 ^{**3}	111/4,093(2.7)	8/4,093(0.2)	27/4,090(0.7)	7/4,090(0.2)
	512/3,758 (13.6)	32/3,758(0.9)	14/3,749(0.4)	3/3,749(0.1)

上段: 接種1回, 下段: 接種2回。発現例数/評価例数^{**1}(発現割合[%])。*¹: 電子日誌により評価した例数。*²: 重症度が「高度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象。*³: 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度(Grade 3)以上とした

①12～15歳の参加者 ②12～15歳の参加者における有効性を追加で評価。1,983例(本剤接種群: 1,005例, プラセボ接種群: 978例)を対象に「SARS-CoV-2感染症がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性[ワクチン有効性1(VE1)]」を、2,229例(本剤接種群: 1,119例, プラセボ接種群: 1,110例)を対象に「SARS-CoV-2感染症の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性(VE2)」を評価。解析結果は次表のとおり

		解析対象例数	SARS-CoV-2による感染症 確定例数	ワクチン有効性 [95%信頼区間] (%)
VE1*	本剤群	1,005	0	100.0
	プラセボ群	978	16	[75.3, 100.0]
VE2*	本剤群	1,119	0	100.0
	プラセボ群	1,110	18	[78.1, 100.0]

*: VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間(中央値)はいずれも62日。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～38日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は95.9%(1,902例)と95.8

(2,136例)、24～38日間の参加者は4.1%(81例)と4.2%(93例)

②2つの年齢群から無作為に抽出したSARS-CoV-2感染歴がない360例(12～15歳群: 190例, 16～25歳群: 170例)を対象に、副次免疫原性評価項目として本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価(50%中和抗体価)を評価。幾何平均抗体価[両側95%信頼区間]^{**1}(2回目接種後1ヵ月)は12～15歳群1,239.5[1,095.5, 1,402.5]、16～25歳群705.1[621.4, 800.2]、幾何平均比[両側95%信頼区間]^{**2}は1.76[1.47, 2.10]で、12～15歳群の16～25歳群に対する非劣性が示された。*¹: 抗体価が定量下限(LLOQ)未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。*²: 非劣性マージン; 幾何平均比(12～15歳/16～25歳)の両側95%信頼区間下限>0.67 ③12～15歳の2,260例(本剤接種群: 1,131例, プラセボ接種群: 1,129例)を対象に本剤接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価。主な副反応の発現状況(事象全体及びGrade 3以上)は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日(中央値)に発現し、持続期間は2日(中央値)。その他の全身性の事象は2～3日(中央値)に発現し、持続期間は1～2日(中央値)

	本剤群 事象全体	本剤群 Grade 3以上 ^{**2}	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以上 ^{**2}
注射部位疼痛	971/1,127 (86.2)	11/1,127(1.0)	263/1,127 (23.3)	0/1,127(0.0)
	866/1,097 (78.9)	7/1,097(0.6)	193/1,078 (17.9)	0/1,078(0.0)
疲労	677/1,127 (60.1)	15/1,127(1.3)	457/1,127 (40.6)	8/1,127(0.7)
	726/1,097 (66.2)	26/1,097(2.4)	264/1,078 (24.5)	4/1,078(0.4)
頭痛	623/1,127 (55.3)	11/1,127(1.0)	396/1,127 (35.1)	9/1,127(0.8)
	708/1,097 (64.5)	22/1,097(2.0)	263/1,078 (24.4)	1/1,078(0.1)
筋肉痛	272/1,127 (24.1)	2/1,127(0.2)	148/1,127 (13.1)	0/1,127(0.0)
	355/1,097 (32.4)	6/1,097(0.5)	90/1,078(8.3)	2/1,078(0.2)
悪寒	311/1,127 (27.6)	5/1,127(0.4)	109/1,127(9.7)	2/1,127(0.2)
	455/1,097 (41.5)	20/1,097(1.8)	73/1,078(6.8)	0/1,078(0.0)
関節痛	109/1,127(9.7)	1/1,127(0.1)	77/1,127(6.8)	0/1,127(0.0)
	173/1,097 (15.8)	4/1,097(0.4)	51/1,078(4.7)	0/1,078(0.0)
発熱 ^{**3}	114/1,127 (10.1)	11/1,127(1.0)	12/1,127(1.1)	2/1,127(0.2)
	215/1,097 (19.6)	25/1,097(2.3)	7/1,078(0.6)	1/1,078(0.1)

上段: 接種1回, 下段: 接種2回。発現例数/評価例数^{**1}(発現割合[%])。*¹: 電子日誌により評価した例数。*²: 重症度が「高度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象。*³: 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度(Grade 3)以上とした

③フォローアップ解析(12歳以上の参加者, 2021年3月13日データカットオフ): 42,094例(本剤接種群: 20,998例, プラセボ接種群: 21,096例)及び44,486例(本剤接種群: 22,166例, プラセボ接種群: 22,320例)を対象にそれぞれVE1及びVE2のフォローアップ解析を行った結果は次表のとおり

		解析対象例数	SARS-CoV-2による感染症 確定例数	ワクチン有効性 [95%信頼区間] (%)
VE1*	本剤群	20,998	77	91.3
	プラセボ群	21,096	850	[89.0, 93.2]
VE2*	本剤群	22,166	81	91.1
	プラセボ群	22,320	873	[88.8, 93.0]

*: VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間(中央値)はいずれも118日。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.2%(40,515例)と96.1%(42,739例)、24～42日間の参加者は3.8%(1,579例)と3.9%(1,747例)

③追加免疫(本剤3回目接種): 本試験で本剤30μgを2回接種済みの18～55歳の参加者306例に、2回目接種から5～7ヵ月後に本剤30μgを1回接種時の安全性及び免疫原性を検討 ④SARS-CoV-2感染歴がない210例を対象に、3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価(50%中和抗体価)を評価。幾何平均抗体価[両側95%信頼区間]^{**1}は、3回目接種後1ヵ月: 2,476.4 [2,210.1, 2,774.9]、2回目接種後1ヵ月: 753.7 [658.2, 863.1]、幾何平均比

4 コロナ

[両側97.5%信頼区間]^{※2}は3.29[2.76, 3.91]で、本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中抗体価に対する非劣性が示された。^{※1}:抗体価が定量下限(LLOQ)未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。^{※2}:非劣性マージン;幾何平均比(3回目接種後1ヵ月/2回目接種後1ヵ月)の両側97.5%信頼区間下限>0.67 ④18~55歳の参加者306例を対象に本剤3回目接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価。主な副反応の発現状況(事象全体及びGrade 3以上)は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日(中央値)に発現し、持続期間は2日(中央値)。その他のリンパ節症を除く全身性の事象は接種翌日(中央値)に発現し、持続期間は1~2日(中央値)。リンパ節症は接種当日~4日目に発現し、大部分が5日以内に回復

	評価例数 ^{※1}	事象全体	Grade 3以上 ^{※2}
注射部位疼痛	289	240(83.0)	1(0.3)
疲労	289	184(63.7)	13(4.5)
頭痛	289	140(48.4)	3(1.0)
筋肉痛	289	113(39.1)	4(1.4)
悪寒	289	84(29.1)	3(1.0)
関節痛	289	73(25.3)	1(0.3)
発熱 ^{※3}	289	25(8.7)	1(0.3)
リンパ節症 ^{※4}	306	16(5.2)	1(0.3)

発現例数(発現割合[%])。 ^{※1}:電子日誌により評価した例数(リンパ節症を除く)。 ^{※2}:重症度が「高度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象。 ^{※3}:38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度(Grade 3)以上とした。 ^{※4}:「重度(試験参加者の通常の機能を顕著に妨げる)」以上の場合に、重症度が高度(Grade 3)以上とした

②国内第I/II相試験(C4591005試験):SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上85歳以下の日本人健康成人を対象に、本剤30μgを19~23日間隔で2回接種時の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的として、プラセボ対照試験を実施 ③156例(本剤接種群:116例,プラセボ接種群:40例)を対象に免疫原性を評価し、2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価(50%中和抗体価)は次表のとおり

測定例数		GMT[両側95%信頼区間] [※]	GMFR[両側95%信頼区間] [※]
		2回目接種後1ヵ月	2回目接種後1ヵ月/1回目接種前
本剤群	全年齢(116例)	524.5[459.7, 598.4]	51.5[45.2, 58.7]
	20~64歳(94例)	570.7[497.6, 654.5]	55.8[48.7, 63.9]
	65~85歳(22例)	365.6[254.6, 525.0]	36.6[25.5, 52.5]
プラセボ群	全年齢(40例)	10.6[9.8, 11.4]	1.1[1.0, 1.1]

GMFR:幾何平均上昇倍率, GMT:幾何平均抗体価。*:抗体価が定量下限(LLOQ)未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた

⑤160例(本剤接種群:119例,プラセボ接種群:41例)を対象に本剤接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、主な副反応の発現状況(事象全体及びGrade 3以上)は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日から翌日(中央値)の間に発現し、持続期間は2日(中央値)。その他の全身性の事象は接種翌日(中央値)に発現し、持続期間は1日(中央値)

	本剤群 事象全体	本剤群 Grade 3以上 ^{※1}	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以上 ^{※1}
注射部位疼痛	103(86.6)	2(1.7)	1(2.4)	0(-)
	92(79.3)	2(1.7)	0(-)	0(-)
疲労	48(40.3)	1(0.8)	4(9.8)	0(-)
	70(60.3)	4(3.4)	1(2.4)	0(-)
頭痛	39(32.8)	1(0.8)	6(14.6)	0(-)
	51(44.0)	2(1.7)	5(12.2)	0(-)
筋肉痛	17(14.3)	0(-)	1(2.4)	0(-)
	19(16.4)	0(-)	0(-)	0(-)
悪寒	30(25.2)	1(0.8)	2(4.9)	0(-)
	53(45.7)	2(1.7)	1(2.4)	0(-)
関節痛	17(14.3)	1(0.8)	2(4.9)	0(-)
	29(25.0)	1(0.9)	0(-)	0(-)
発熱 ^{※2}	17(14.3)	0(-)	0(-)	0(-)
	38(32.8)	1(0.9)	0(-)	0(-)

上段:接種1回,下段:接種2回。発現例数(発現割合[%])。 ^{※1}:重症度が「高度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象。 ^{※2}:37.5℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度(Grade 3)以上とした

【薬効薬理】作用機序:本剤に含有される修飾ウリジンメッセンジャー

RNA(mRNA)は脂質ナノ粒子に封入されており、それにより非複製性であるmRNAが宿主細胞に取り込まれ、mRNAにコードされるSARS-CoV-2のスパイク蛋白質が一過性に発現する。本剤接種によりスパイク蛋白質に対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2による感染症の予防に寄与すると考えられている

【スパイクバックス】:【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第III相試験(初回免疫):SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第III相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種時の有効性及び安全性を検討 ②主要評価項目であるワクチンの有効性(VE)は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。中間解析はCOVID-19確定例が95%、主要解析は196例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価。解析結果は次表のとおり。中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間(中央値)はそれぞれ49日と64日

	本剤群 COVID-19確定例/ 解析対象	プラセボ群 COVID-19確定例/ 解析対象	VE(%) [信頼区間]*
中間解析	5/13,934例	90/13,883例	94.5[81.8, 98.3]
主要解析	11/14,134例	185/14,073例	94.1[89.3, 96.8]

COVID-19確定例:RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例。VEの解析には接種間隔21~42日間の被験者が含まれ、そのうち接種間隔が25~35日間の被験者が中間解析では93.0%(25,861例)、主要解析では97.7%(27,567例)。*:投与群を共変量とし、年齢とCOVID-19重症化リスク(18~64歳かつ重症化リスク因子なし、18~64歳かつ重症化リスク因子あり、65歳以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出。中間解析は99.1%信頼区間、主要解析は95%信頼区間

③安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した30,351例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日

	本剤群 全体	本剤群 グレード3以上 ^{※1}	プラセボ群 全体	プラセボ群 グレード3以上 ^{※1}
注射部位疼痛	12,690/15,164 (83.7)	416/15,164 (2.7)	2,658/15,151 (17.5)	55/15,151 (0.4)
	12,943/14,673 (88.2)	604/14,673 (4.1)	2,477/14,562 (17.0)	40/14,562 (0.3)
頭痛	4,951/15,163 (32.7)	271/15,163 (1.8)	4,027/15,150 (26.6)	196/15,150 (1.3)
	8,602/14,673 (58.6)	659/14,673 (4.5)	3,410/14,562 (23.4)	162/14,562 (1.1)
疲労	5,635/15,163 (37.2)	151/15,163 (1.0)	4,133/15,150 (27.3)	105/15,150 (0.7)
	9,582/14,673 (65.3)	1,428/14,673 (9.7)	3,403/14,560 (23.4)	106/14,560 (0.7)
筋肉痛	3,441/15,163 (22.7)	90/15,163 (0.6)	2,071/15,150 (13.7)	47/15,150 (0.3)
	8,508/14,673 (58.0)	1,318/14,673 (9.0)	1,809/14,560 (12.4)	52/14,560 (0.4)
関節痛	2,511/15,163 (16.6)	61/15,163 (0.4)	1,783/15,150 (11.8)	37/15,150 (0.2)
	6,284/14,673 (42.8)	770/14,673 (5.2)	1,569/14,560 (10.8)	44/14,560 (0.3)
悪寒	1,253/15,163 (8.3)	24/15,163 (0.2)	878/15,150 (5.8)	14/15,150 (<0.1)
	6,482/14,673 (44.2)	191/14,673 (1.3)	809/14,560 (5.6)	17/14,560 (0.1)
発熱 ^{※2}	115/15,164 (0.8)	15/15,164 (0.1)	44/15,153 (0.3)	8/15,153 (<0.1)
	2,278/14,669 (15.5)	215/14,669 (1.5)	43/14,559 (0.3)	5/14,559 (<0.1)

上段:1回目,下段:2回目。発現例数/評価例数(%)。 ^{※1}:重症度が「高度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象。 ^{※2}:口腔内体温が38℃以上。39℃以上をグレード3以上とした

②国内第I/II相試験(初回免疫):SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第I/II相臨床試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種時の安全性及び免疫原性を検討 ③本試験には本剤群150例及びプラセボ群50例が組み入れられ、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する

血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値(GMT)、幾何平均増加倍率(GMFR)及び抗体陽転率(SCR)を検討。結果は次表のとおり

血清結合抗体価	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR: n ^{※1} (%) [両側95%CI] ^{※2}
本剤群: 全年齢 (147例 ^{※3})	813.05 [759.31, 870.60]	1,009.25[865.11, 1,177.40]	147(100) [97.5, 100.0]
本剤群: 20~64 歳(98例 ^{※3})	810.61 [750.45, 875.60]	1,037.79[867.37, 1,241.69]	98(100) [96.3, 100.0]
本剤群: 65歳以上 (49例 ^{※3})	817.95 [711.35, 940.52]	954.51[706.61, 1,289.37]	49(100) [92.7, 100.0]
プラセボ群: 全年 齢(49例 ^{※3})	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1(2.0) [0.1, 10.9]

血清中和抗体価	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR: n ^{※1} (%) [両側95%CI] ^{※2}
本剤群: 全年齢 (146例 ^{※3})	1,731.1 [1,579.0, 1,897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146(100) [97.5, 100.0]
本剤群: 20~64 歳(97例 ^{※3})	1,727.4 [1,549.0, 1,926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97(100) [96.3, 100.0]
本剤群: 65歳以上 (49例 ^{※3})	1,738.3 [1,459.9, 2,069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49(100) [92.7, 100.0]
プラセボ群: 全年 齢(49例 ^{※3})	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0 [0.0, 7.3]

CI: 信頼区間。^{※1}: 抗体陽転例数。^{※2}: 抗体価が検出限界(LOD)又は定量下限(LLOQ)未満からLOD又はLLOQ以上へ変化した被験者の割合、又は、ベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合。^{※3}: 評価例数

①安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日

	本剤群 全体	本剤群 グレード3以上 ^{※1}	プラセボ群 全体	プラセボ群 グレード3以上 ^{※1}
注射部 位疼痛	124/150(82.7)	2/150(1.3)	3/50(6.0)	0/50
頭痛	125/147(85.0)	6/147(4.1)	1/50(2.0)	0/50
疲労	28/150(18.7)	0/150	5/50(10.0)	0/50
筋肉痛	56/150(37.3)	1/150(0.7)	2/50(4.0)	0/50
関節痛	12/150(8.0)	0/150	0/50	0/50
悪寒	8/150(5.3)	0/150	1/50(2.0)	0/50
発熱 ^{※2}	3/150(2.0)	1/150(0.7)	1/50(2.0)	1/50(2.0)

上段: 1回目, 下段: 2回目。発現例数/評価例数^{※3}(%)。^{※1}: 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象。^{※2}: 口腔内体温が38℃以上。39℃以上を重症度が重度(グレード3)以上とした。^{※3}: 電子日誌により評価した例数

②海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(初回免疫): SARS-CoV-2ワクチン未接種の12~17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種時の安全性、免疫原性及び有効性を検討。本試験には本剤群2,489例及びプラセボ群1,243例が組み入れられた。③主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受けた本剤群の340例を対象に評価し、④の海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち18~25歳の被験者データと比較。本剤2回目接種から28日後のシュドウイルスに対する血清中和抗体価(50%阻害希釈倍率)及び中和抗体応答率は次表のとおりで、12~17歳の18~25歳に対する非劣性を確認

(1)血清中和抗体価

年齢 (評価例数)	GLSM ^{※1, ※2} [両側95%CI]	GMR ^{※2, ※3} [両側95%CI] (12~17歳 vs 18~25歳)
12~17歳 (340例)	1,401.670 [1,276.300, 1,539.355]	1.077[0.939, 1.236]
18~25歳 (296例)	1,301.312 [1,176.979, 1,438.780]	

(2)中和抗体応答率(抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから3.3倍以上上昇した被験者の割合)

年齢	中和抗体応答が みられた被験者数/ 評価例数	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{※4}
12~17歳	336/340例	98.8[97.0, 99.7]	0.2[-1.8, 2.4]
18~25歳	292/296例	98.6[96.6, 99.6]	

CI: 信頼区間。GLSM: 幾何最小二乗平均。GMR: 幾何平均比。^{※1}: 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。^{※2}: 臨床試験〔②の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、④の海外第Ⅲ相試験(18~25歳)〕を固定効果としたANCOVA。^{※3}: 非劣性マージンは0.67 [GMR(12~17歳/18~25歳)の両側95%CI下限>0.67]と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>0.8とされた。^{※4}: 非劣性マージンは-10% [抗体応答率の差(12~17歳-18~25歳)の両側95%CI下限>-10%]と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた

⑤副次評価項目であるワクチンの有効性(VE)は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE[両側95%信頼区間]は100%[28.9, 評価不能](COVID-19確定例/解析対象は本剤群0/2,139例、プラセボ群4/1,042例)。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間(中央値)は53日。*: RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例 ⑥安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3,726例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は1~3日

	本剤群 全体	本剤群 グレード3以上*	プラセボ群 全体	プラセボ群 グレード3以上*
注射部 位疼痛	2,310/2,482 (93.1)	133/2,482 (5.4)	431/1,238 (34.8)	1/1,238 (<0.1)
頭痛	2,290/2,478 (92.4)	126/2,478 (5.1)	370/1,220 (30.3)	3/1,220 (0.2)
腫脹・ 硬結	403/2,482 (16.2)	27/2,482 (1.1)	12/1,238 (1.0)	0/1,238
リンパ 節症	578/2,481 (23.3)	10/2,481 (0.4)	101/1,238 (8.2)	0/1,238
頭痛	519/2,477 (21.0)	7/2,477 (0.3)	61/1,220 (5.0)	0/1,220
頭痛	1,106/2,480 (44.6)	56/2,480 (2.3)	477/1,238 (38.5)	17/1,238 (1.4)
疲労	1,739/2,478 (70.2)	113/2,478 (4.6)	370/1,220 (30.3)	14/1,220 (1.1)
筋肉痛	1,188/2,481 (47.9)	33/2,481 (1.3)	453/1,238 (36.6)	18/1,238 (1.5)
関節痛	1,679/2,478 (67.8)	188/2,478 (7.6)	353/1,220 (28.9)	10/1,220 (0.8)
悪寒	668/2,480 (26.9)	24/2,480 (1.0)	205/1,238 (16.6)	10/1,238 (0.8)
悪寒	1,154/2,477 (46.6)	129/2,477 (5.2)	153/1,220 (12.5)	3/1,220 (0.2)
悪寒	371/2,480 (15.0)	15/2,480 (0.6)	143/1,238 (11.6)	5/1,238 (0.4)
悪寒	716/2,477 (28.9)	57/2,477 (2.3)	113/1,220 (9.3)	2/1,220 (0.2)
悪寒・ 嘔吐	281/2,480 (11.3)	2/2,480 (<0.1)	110/1,238 (8.9)	0/1,238
悪寒	591/2,477 (23.9)	3/2,477 (0.1)	106/1,220 (8.7)	0/1,220
悪寒	456/2,480 (18.4)	4/2,480 (0.2)	138/1,238 (11.1)	1/1,238 (<0.1)
悪寒	1,066/2,477 (43.0)	11/2,477 (0.4)	97/1,220 (8.0)	0/1,220

上段: 1回目, 下段: 2回目。発現例数/評価例数(%)。*: 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

⑦海外第Ⅱa相試験(追加免疫): SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤0.25mL^{※1}又は0.5mLの2回接種完了後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として0.25mLを1回接種時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討^{※2}。^{※1}: 初回免疫の承認用量は0.5mL。^{※2}: 本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時

6 コロナ

の2用量群を併合したデータを用いて、従来株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した

③初回免疫として0.5mLの2回接種完了後、追加免疫として0.25mLを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後(接種28日後)のシュードウイルスに対する血清中和抗体価(50%阻害希釈倍率)及び中和抗体応答率を評価し、①の海外第Ⅲ相試験の初回免疫後(2回目接種28日後)の成績と比較

⑦血清中和抗体価(幾何最小二乗平均^{※3※4}[両側95%信頼区間])：追加免疫後(149例)1,802.426[1,548.020, 2,098.643]、初回免疫後(1,053例)1,026.854[967.880, 1,089.420]。追加免疫後vs初回免疫後(幾何平均比[両側95%信頼区間]^{※4})：1.755[1.496, 2.060]

⑧中和抗体応答率^{※5}(%[両側95%信頼区間])：追加免疫後(131^{※6}/149例)87.9[81.6, 92.7]、初回免疫後(1,033^{※6}/1,050例)98.4[97.4, 99.1]。抗体応答率の差[両側95%信頼区間]：-10.5[-16.7, -6.1]。^{※3}：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。^{※4}：臨床試験(③の海外第Ⅱa相試験、①の海外第Ⅲ相試験)を固定効果、年齢(65歳以上、65歳未満)を共変量としたANCOVA。^{※5}：抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合。^{※6}：中和抗体応答がみられた被験者数

⑨安全性は、初回免疫として0.5mLの2回接種を完了後、追加免疫として0.25mLを1回接種した167例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況〔全体及びグレード3(重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象)以上〕は次のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日。主な副反応〔発現例数(%), []内はグレード3以上〕：注射部位疼痛140(83.8)[6(3.6)], リンパ節症34(20.4)[1(0.6)], 頭痛92(55.1)[2(1.2)], 疲労98(58.7)[7(4.2)], 筋肉痛82(49.1)[5(3.0)], 関節痛69(41.3)[5(3.0)], 悪寒59(35.3)[0]

【薬効薬理】作用機序：本剤は脂質ナノ粒子に封入されたスケレオンド修飾メッセンジャーRNA(mRNA)を含有。脂質ナノ粒子によりmRNAは宿主細胞内に送達され、SARS-CoV-2のスパイク蛋白質を一過性に発現する。発現したスパイク蛋白質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導される

(備考) 再審査期間中(コミナティについて2021年2月14日から8年。スパイクバックスについて2021年5月21日から8年)

suvorexant (JAN)
スロレキサント
 オレキシン受容体拮抗剤・不眠症治療剤 **119**

基本添付文書 ベルソムラ錠2021年12月改訂

【製品】 規制等：〔習慣〕〔処方〕、〔保険通知〕 《ベルソムラ錠15・20mg 2014.09.26承認》
 ベルソムラ Belsomra 錠10・15・20mg (MSD)

【組成】〔錠剤〕：1錠中10mg, 15mg, 20mg
 【効能・効果】不眠症
 【効能関連注意】二次性不眠症に対する有効性及び安全性は確立されていない

【用法・用量】スロレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与

【用法関連注意】①就寝の直前に服用させる。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させない(臨床成績の項参照) ②入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、食事と同時に又は食直後の服用は避ける〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後の血漿中濃度が低下することがある(薬物動態の項参照)〕 ③他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない ④CYP3Aを阻害する薬剤(ジルチアゼム、ペラパミル、フルコナゾール等)との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤を併用する場合は1日1回10mgへの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察する(薬物動態の項参照)

【禁忌】①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②CYP3Aを強く阻害する薬剤(イトラコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、ネルフィナビル)を投与中の患者(相互作用の項参照)

【慎重投与】①ナルコレプシー又はカタプレキシのある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕 ②高齢者(高齢者への投与、薬物動態の項参照) ③重度の肝機能障害のある患者〔本剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがある(薬物動態の項参照)〕 ④重度の呼吸機能障害を有する患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない(臨床成績の項参照)〕 ⑤脳に器質的障害のある患者〔作用が強く現れるおそれがある〕 【重要な基本的注意】①本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する(臨床成績の項参照) ②症状が改善した場合は、投与継続の要否について検討し、漫然と投与しないよう注意する

【相互作用】本剤は主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝される。また、弱いP糖蛋白(腸管)への阻害作用を有する

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 ・イトラコナゾール(イトリゾール) ・ボサコナゾール(ノクサフィル) ・ポリコナゾール(ブイフェンド) ・クラリスロマイシン(クラリシッド) ・リトナビル(ノービア) ・ネルフィナビル(ピラセプト)	本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、併用しない	本剤の代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、本剤の血漿中濃度を顕著に上昇させる(薬物動態の項参照)

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール(飲酒)	精神運動機能の相対的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせる	本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある(薬物動態の項参照)
中枢神経抑制剤 ・フェニチン誘導体	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有する

・バルビツール酸誘導体等	に投与する	め、相互に作用を増強させるおそれがある
CYP3Aを阻害する薬剤 ・ジルチアゼム ・ペラパミル ・フルコナゾール等	傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する際には1日1回10mgへの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察する(用法関連注意の項参照)	本剤の代謝酵素であるCYP3Aを中等度に阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる(薬物動態の項参照)
CYP3Aを強く誘導する薬剤 ・リファンピシン ・カルバマゼピン ・フェニトイン等	本剤の作用を減弱させるおそれがある	本剤の代謝酵素であるCYP3Aを強く誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる(薬物動態の項参照)
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある(薬物動態の項参照)。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングする	本剤はP糖蛋白阻害作用を有する

【副作用】①不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254例(日本人61例)に本剤(成人：20mg、高齢者：15mg)が投与された。この試験の6ヵ月間の副作用は53例(20.9%)に認められた。主な副作用は、傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)であった ②その他の副作用：次のような症状又は異常が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う

種類・頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害			動悸 ^{*1}
胃腸障害			悪心 ^{*1} 、嘔吐 ^{*1}
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		
神経系障害	傾眠、頭痛、浮動性めまい	睡眠時麻痺	
精神障害	悪夢	異常な夢、入眠時幻覚	睡眠時随伴症 ^{*2} 、夢遊症 ^{*2} 、傾眠時幻覚 ^{*2} 、不安 ^{*1} 、激越 ^{*1}
皮膚及び皮下組織障害			痒痒症 ^{*1}

*1：自発報告あるいは海外において認められている。*2：海外臨床試験でみられた副作用。高用量(成人：40mg、高齢者：30mg)投与群を含む

【高齢者への投与】高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与する(薬物動態の項参照) 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の70倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠中に臨床曝露量の86倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の49倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた〕 ②授乳中の婦人やむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させる〔動物実験(ラット)で本剤が乳汁中へ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、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない〔使用経験がない〕 【過量投与】①徴候、症状：本剤の過量投与に関する情報は少ない〔外国人健康成人に120～240mgを朝投与した臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられた。外国人健康成人に240mgを朝投与した臨床試験では、胸痛及び呼吸抑制が報告された〕 ②処置：呼吸数、脈拍数、血圧及びその他の適切なバイタルサインのモニタリングを行う。必要に応じて、ただちに胃洗浄、輸液を行い、一般的な対症療法を行う。なお、血液透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である〔本剤は蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる〕。多剤服用の可能性を考慮する 【その他の注意】①ラットの2年間がん原性試験では、臨床曝露量の36倍の投与により肝細胞腫瘍及び臨床曝露量の11倍の投与により甲状腺腫瘍の発現頻度が増加したが、こ

ス

2 スロレ

これらの変化はげっ歯類に特異的な肝酵素誘導及び甲状腺ホルモン産生増加の二次的な変化と考えられた。一方、rasH2トランスジェニックマウスでは、臨床曝露量の105倍までの用量を6ヵ月間経口投与しても、がん原性を示唆する変化は認められなかった ②ラットの2年間でがん原性試験において、臨床曝露量の11倍(雄)及び18倍(雌)以上の用量で網膜萎縮の発現頻度が増加した。薬効量を大きく超えた用量のオレキシン受容体拮抗薬をラットに投与すると中期における覚醒時間が増加したこと、本剤を投与した有色ラットの網膜萎縮の発現はアルビノラットよりも遅く、その発現率及び重症度も低かったことが報告されている。更に、イスに臨床曝露量の84倍を9ヵ月間投与しても網膜萎縮はみられない。これらのことからラットががん原性試験でみられた網膜萎縮は、アルビノラットで自然発生的に生じることが知られている加齢及び光誘発性の網膜萎縮の発現頻度が、本剤の薬理作用を介した網膜への光照射の増加により増加したことを反映した、ラット特有の変化と考えられた 【取扱い上の注意】光及び湿気を避けるため、PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出す【保存等】室温保存(取扱い上の注意の項参照)

【薬物動態】(本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mg) ①血漿中濃度(健康成人) ②単回投与(日本人): 12例に、40mgを空腹時単回経口投与後、速やかに吸収され、投与後1.5時間(1.0~3.0時間)〔T_{max}: 中央値(最小値, 最大値)〕で最高血漿中濃度〔C_{max}: 幾何平均(95%信頼区間)〕1.007(0.858, 1.182)μmol/Lに達し、平均半減期〔t_{1/2}: 調和平均(ジャックナイフ法により計算した標準偏差)〕は10.0±1.0時間。AUC_{0-∞}〔幾何平均(95%信頼区間)〕は12.15(10.97, 13.46)μmol/L・hr ③単回投与(外国人): 16例に、10~40mgを空腹時単回経口投与時、曝露量は用量比例性を下回った。血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり

	AUC _{0-∞} ^{※1} (μmol/L・hr)	C _{max} ^{※1} (μmol/L)	T _{max} ^{※2} (hr)	t _{1/2} ^{※3} (hr)
10mg	5.32 (4.55, 6.23)	0.456 (0.403, 0.516)	1.5 (1.0, 4.0)	12.1±1.8
20mg	9.51 (8.12, 11.14)	0.646 (0.572, 0.731)	1.0 (1.0, 4.0)	12.5±2.6
40mg	16.21 (13.85, 18.98)	0.956 (0.845, 1.082)	2.0 (1.0, 4.0)	12.6±2.5

※1: 幾何平均(95%信頼区間)。※2: 中央値(最小値, 最大値)。※3: 調和平均(ジャックナイフ法により計算した標準偏差)

④反復投与(外国人): 30例に、10~100mgを1日1回14日間反復投与時、3日目までで定常状態に到達し、40mgの平均t_{1/2}(約12時間, 95%信頼区間: 12.0~13.1時間)から予想される値と一致。AUC_{0-24hr}の累積係数は1.21~1.60で、いずれの用量でも類似 ⑤食事の影響 ⑥日本人: 40mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時と比較してC_{max}は23%増加したが、AUCは変化しなかった。T_{max}は1時間延長 ⑦外国人: 40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時と比較してC_{max}は9%増加したが、AUCは変化しなかった。T_{max}は1.5時間延長(用法関連注意の項参照) ⑧吸収: 20mgを投与時の平均絶対バイオアベイラビリティは62%(5~95パーセントイル: 55~69%)であると推定 ⑨分布: 平均分布容積は約49L。ヒト血漿蛋白結合率は高く(>99%), 赤血球に特異的に分布することはなかった。ヒト血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白のいずれにも結合 ⑩代謝: 主として代謝により消失し、その代謝物には主にCYP3Aが関与し、CYP2C19もわずかに関与。血漿中には主に未変化体及びその水酸化代謝物が認められた。この代謝物は脳内で薬理作用を示さないと考えられる ⑪排泄: 主な排泄経路は糞便を介するものであり、経口投与した¹⁴C-標識体の約66%が糞便中に排泄、尿中への排泄は23%。主として代謝物として排泄され、糞便中及び尿中の未変化体は投与量の1%未満 ⑫特殊集団(外国人) ⑬年齢: 健康成人に、40mgを1日1回14日間反復投与時、定常状態でのAUC_{0-24hr}、C_{max}及びt_{1/2}の平均値は、それぞれ、10.64μmol/L・hr、1.080μmol/L及び9.4時間。健康高齢者に、40mgを1日1回7日間反復投与時、定常状態でのAUC_{0-24hr}、C_{max}及びt_{1/2}の平均値は、それぞれ、17.88μmol/L・hr、1.336μmol/L及び18.4時間で、健康成人と比べて、AUC_{0-24hr}及びC_{max}は高値を示し、t_{1/2}の延長がみられた。高齢不眠症患者及び非高齢不眠症患者に、15mg及び20mgをそれぞれ1日1回反復投与時の定常状態での投与後9時間の血漿中濃度(C_{9hr})は、それぞれ0.362μmol/L及び0.321μmol/Lで同程度 ⑭腎機能障害: 重度腎機能障害患者(C_{Lcr}: 30mL/min/1.73m²以下)に20mgを単回投与後のC_{max}及びAUCは、健康成人と比較して15%及び22%高かった ⑮肝機能障害: 中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア7~9)に20mgを単回投与後のC_{max}は、健康成人と比較して6%低く、AUCは3%高かった。重度肝機能障害患者(Child-Pughスコア10~15)での薬物動態は検討していない(慎重投与の項参照) ⑯BMI:

20mgを不眠症患者に反復投与時の定常状態でのC_{9hr}は、低体重患者(BMI: 18.5kg/m²未満, 6例)で0.171μmol/L、標準BMI(18.5kg/m²以上, 25kg/m²未満, 139例)の患者で0.323μmol/L、前肥満患者(BMI: 25kg/m²以上, 30kg/m²未満, 94例)で0.384μmol/L及び肥満患者(BMI: 30kg/m²以上, 42例)で0.353μmol/L ⑰薬物相互作用(外国人) ⑱アルコール: 健康成人30例に本剤40mg及びアルコール0.70g/kgを併用単回投与時、精神運動機能の相加的な低下がみられた(相互作用の項参照) ⑲本剤の薬物動態に対する併用薬の影響 ⑳ケトコナゾール: 本剤(4mg単回)とCYP3Aを強く阻害するケトコナゾール(400mg 1日1回経口反復)を併用時、本剤のC_{max}及びAUCは23%及び179%増加(禁忌及び相互作用の項参照) ㉑ジルチアゼム: 本剤(20mg単回)とジルチアゼム(240mg 1日1回反復)を併用時、本剤のC_{max}及びAUCは22%及び105%増加(用法関連注意及び相互作用の項参照) ㉒リファンピシン: 本剤(40mg単回)とリファンピシン(600mg 1日1回反復)を併用時、本剤のC_{max}及びAUCは64%及び88%減少(相互作用の項参照) ㉓併用薬の薬物動態に対する本剤の影響 ㉔in vitro代謝試験: 本剤はCYP3A及び腸管のP糖蛋白を阻害する可能性があることが示されている。他のヒトCYP分子種(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6)及びトランスポーター(OATP1B1, BCRP, OCT2)に対しては、臨床的に意味のある阻害を生じる可能性は低いと考えられる。本剤を反復投与することによって、主にCYP分子種によって代謝される薬剤の代謝を誘導する可能性は低い ㉕ジゴキシン(P糖蛋白質): 本剤(40mg 1日1回反復)とジゴキシン(0.5mg単回)を併用時、ジゴキシンのC_{max}及びAUCは21%及び27%増加。本剤投与時のジゴキシン濃度は最初の6時間以内に増加(相互作用の項参照) 【臨床成績】(本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mg) ①第Ⅲ相臨床試験: 国際共同プラセボ対照試験(日本人155例)で、原発性不眠症患者638例[成人(20~64歳)370例、高齢者(65歳以上)268例]に本剤(成人: 20mg、高齢者: 15mg)又はプラセボを3ヵ月間投与時、患者日誌を用いた主観的評価及びポリソムノグラフィを用いた客観的評価により入眠効果及び睡眠維持効果を評価した結果はそれぞれ次表のとおり [* : 最小二乗平均値[95%信頼区間]]

②入眠効果(単位: 分)

③評価項目: sT_{SO}m [主観的睡眠潜時(毎日の測定値の週平均)]

評価時点	投与群 (評価例数)	ベースライン	変化量	プラセボとの差*
第1週	プラセボ群(376)	67.2±40.7	-10.1±33.9	-5.6
	本剤群(248)	63.6±37.3	-14.5±28.4	[-10.2, -1.1]
1ヵ月時	プラセボ群(365)	65.7±39.4	-12.8±41.2	-5.4
	本剤群(244)	62.7±36.7	-16.4±31.5	[-10.9, 0.0]
3ヵ月時	プラセボ群(339)	66.6±39.9	-18.9±39.3	-5.2
	本剤群(228)	60.5±34.7	-20.4±27.5	[-10.2, -0.3]

④評価項目: LPS(客観的持続睡眠潜時)

評価時点	投与群 (評価例数)	ベースライン	変化量	プラセボとの差*
第1日夜	プラセボ群(290)	66.2±44.1	-21.6±45.2	-9.6
	本剤群(193)	68.9±49.7	-33.4±48.0	[-14.9, -4.3]
1ヵ月時	プラセボ群(272)	66.2±44.0	-24.4±51.4	-10.3
	本剤群(185)	67.7±46.7	-36.0±45.5	[-16.0, -4.6]
3ヵ月時	プラセボ群(251)	65.7±43.9	-27.1±52.0	-8.1
	本剤群(172)	65.5±43.7	-35.2±42.4	[-13.8, -2.3]

⑤睡眠維持効果(単位: 分)

⑥評価項目: sTSTm [主観的総睡眠時間(毎日の測定値の週平均)]

評価時点	投与群 (評価例数)	ベースライン	変化量	プラセボとの差*
第1週	プラセボ群(376)	315.2±65.2	15.3±42.9	13.6
	本剤群(248)	322.4±57.3	27.2±40.8	[6.9, 20.3]
1ヵ月時	プラセボ群(365)	317.7±65.3	23.4±52.0	16.3
	本剤群(244)	322.7±57.7	38.7±50.5	[7.9, 24.8]
3ヵ月時	プラセボ群(339)	316.7±64.5	42.1±56.4	10.7
	本剤群(228)	325.4±56.7	50.3±55.2	[1.9, 19.5]

⑦評価項目: WASO(客観的中途覚醒時間)

評価時点	投与群 (評価例数)	ベースライン	変化量	プラセボとの差*
第1日夜	プラセボ群(287)	115.1±45.9	-19.1±47.5	-32.5
	本剤群(192)	119.5±46.4	-54.3±44.7	[-39.3, -25.7]
1ヵ月時	プラセボ群(272)	113.6±45.0	-17.9±55.3	-26.4
	本剤群(185)	119.1±46.0	-47.0±45.4	[-34.3, -18.4]
3ヵ月時	プラセボ群(251)	115.3±46.0	-25.3±50.7	-16.6
				[-24.8, -8.3]

本剤群(172)	118.2±46.7	-42.7±50.5
----------	------------	------------

②臨床薬理試験(外国人) ③自動車運転能力に対する影響：健康成人28例に、20mg又は40mgを就寝前投与し、翌朝(投与後9時間)に自動車走行検査を実施時、20mgの単回投与、40mgの単回及び8日間反復投与で、一部の被験者に運転能力に対する本剤の影響が認められた。なお、2例が40mg投与時に、1例が20mg投与時に、1例が40mg及び20mg投与時に、傾眠の発現のため自動車走行検査を中止(用法関連注意及び重要な基本的注意の項参照) ④呼吸機能への影響：軽度から中等度の慢性閉塞性肺炎疾患(COPD)患者25例又は軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者26例に、成人：40mg、高齢者：30mgを4日間反復投与時、明らかな呼吸抑制作用はみられなかった。なお、重度のCOPD及びOSA患者では検討されていない(慎重投与の項参照) ⑤記憶、精神運動機能及び平衡機能に対する影響 ⑥健康成人28例に20又は40mgを就寝前単回投与時、40mgで翌朝の単語再生能力及び精神運動機能の低下が、20及び40mgで翌朝の身体ふらつきが増加がみられた ⑦健康高齢者12例に30mgを就寝前単回投与し、投与1.5、4及び8時間後に覚醒時、1.5時間後で身体ふらつきが増加及び精神運動機能の低下がみられた(用法関連注意及び重要な基本的注意の項参照) ⑧薬物乱用に対する影響：娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人36例に40～150mgを単回投与時、本剤の薬物嗜好性はプラセボより高く、ゾルピデム15及び30mgと同程度 【薬効薬理】①作用機序：オレキシン受容体を選択性が高く可逆的な拮抗薬で、ヒトオレキシン1(OX₁)受容体及びオレキシン2(OX₂)受容体に対する親和性(Ki値)はそれぞれ0.55及び0.35nmol/L。覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシンA及びBのOX₁及びOX₂受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられる。γ-アミノ酪酸(GABA)、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、メラトニン、ヒスタミン、アセチルコリン及びオピオイド受容体に対して親和性を示さなかった(Ki>10μmol/L) ②睡眠に対する作用：本剤を通常の活動期にあるラット(10、30及び100mg/kg)、イス(1及び3mg/kg)、サル(10mg/kg)に経口投与時、覚醒時間が減少し、ノンレム睡眠及びレム睡眠時間が増加

(性状) スボレキサントは白色の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、ヘプタンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない

(備考) 再審査期間中(2014年9月26日から8年)

〈保険通知〉平成26年11月25日保医発1125第7号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ベルソムラ錠15mg及び同20mg 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない」と記載されていることから、使用に当たっては十分留意すること

平成28年11月17日保医発1117第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ベルソムラ錠10mg 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない」と記載されていることから、使用に当たっては十分留意すること

human red blood cells (生)

人赤血球液

血液成分製剤

634

基本添付文書 照射赤血球液-LR 2020年8月改訂, 赤血球液-LR 2021年12月改訂

製剤 規制等: (特生) (処方), <保険通知>

照射赤血球液-LR Irradiated Red Blood Cells-Leukocytes Reduced 注射
[血液200・400mLに由来する赤血球](日本赤十字)
赤血球液-LR Red Blood Cells-Leukocytes Reduced 注射[血液
200・400mLに由来する赤血球](日本赤十字)

組成 [注射液]: 血液保存液(CPD液)を28mL又は56mL混合したヒト血液200mL又は400mLから白血球及び血漿の大部分を除去した赤血球層に赤血球保存用添加液(MAP液)をそれぞれ約46mL, 約92mL混和したもので、CPD液を少量含有する濃赤色の液剤であり、静置するとき、主として赤血球からなる沈層と無色の液層とに分かれる。液層はヘモグロビンによる着色を認めることがある。照射製剤には、輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されており、放射線を照射しない製剤よりも保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加することが認められる(採血当日に15Gyの放射線を照射し、採血後21日間保存した400mL由来の本剤1袋に含まれる上清中の総カリウム量はそれぞれ採血当日で平均0.2mEq, 7日目で平均4.6mEq, 14日目で6.2mEq及び21日目で7.1mEqであり、放射線を照射しない場合は、採血後21日間保存で平均4.9mEqである)。いずれも、採血後の血液を密閉したものを交差適合試験用血液(セグメントチューブ)として付属する。交差適合試験用血液(セグメントチューブ)には製剤由来のCPD液を含有する

効能・効果 血中赤血球不足又はその機能廃絶に適する

用法・用量 ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注

用法関連注意 ①〔未照射〕放射線照射: あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する ②輸血用器具: 生物学的製剤基準・通則44に規定する輸血に適合と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てるものをいう ③輸血速度: 成人の場合は、通常、最初の10~15分間は1分間に1mL程度で行い、その後は1分間に5mL程度で行う。また、うっ血性心不全が認められない低出生体重児の場合、通常、1~2mL/kg(体重)/hrの速度を目安とする。なお、輸血中は患者の様子を適宜観察する(適用上の注意の項参照)

献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じているが、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、血液製剤の使用指針等を参考に、必要最小限の使用にとどめる(適用上の注意の項参照)

警告 [照射]: ①本剤では、放射線を照射しない製剤よりも保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加することが認められており(添付文書の組成の図参照)、放射線を照射した赤血球製剤を急速輸血及び人工心肺の充填液として使用した際に一時的な心停止を起こした症例がまれに(0.1%未満)報告されている。胎児、低出生体重児、新生児、腎障害患者、高カリウム血症の患者及び急速大量輸血を必要とする患者等は高カリウム血症の出現・増悪を来す場合があるので、照射日を確認して速やかに使用する等の対処を行う(重大な副作用及び感染症の項参照) ②次の点について留意して輸血療法を行う ③輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する ④輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

[未照射]: ①輸血1~2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴う移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)による死亡例がまれに(0.1%未満)報告されている。あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する(なお、放射線を照射した場合には、照射しない本剤より保存中に上清中のカリウム濃度の増加が認められるので、高カリウム血症を来す可能性の高い患者では照射後速やかに使用する) ②次の点につい

て留意して輸血療法を行う ③輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する ④輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

【慎重投与】 次の患者には慎重に輸血する ①〔照射〕胎児、低出生体重児、新生児、腎障害患者、高カリウム血症の患者及び急速大量輸血を必要とする患者[上清中のカリウム濃度の増加による高カリウム血症の出現・増悪を来すことがある] ②本剤の成分に対し、ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 ③IgA等の血漿蛋白の欠損症のある患者[欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では、アナフィラキシーが現れることがある] ④腎障害のある患者[アデニン、マンニトールを含有するので、腎障害を増強するおそれがある] ⑤サイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性の胎児、低出生体重児、新生児、造血幹細胞移植患者及び免疫不全患者[間質性肺炎、肝炎等のCMV感染症に伴う重篤な症状が現れることがある] **【重要な基本的注意】** ①輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない ②輸血は、放射線照射ガイドライン、血液製剤の使用指針、輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤保管管理マニュアルに基づき、適切に行う ③輸血には同種免疫による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施する ④輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得る ⑤ABO血液型、Rho(D)血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っているが、本剤と患者血液の不適合により溶血等の副作用が現れることがある。したがって、患者のABO血液型、D(Rho)抗原の確認及び交差適合試験を含む輸血前検査を適切に行う ⑥B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウィンドウ期にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいはHIV抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行う(本項の⑥参照) ⑦本剤により、細菌等によるエンドトキシンショック、敗血症等が現れることがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う ⑧輸血による変異型クローンフェルト・ヤコブ病(vCJD)伝播が疑われる報告がある。本剤によるvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上使用する ⑨血液バッグの可塑性(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル: DEHP)が製剤中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出したDEHPにより直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない ⑩〔照射〕放射線照射による有核血液細胞の癌化(malignant transformation)、及び潜在ウイルスの活性化・発癌の誘導の可能性を否定できない ⑪⑫〔照射〕: 短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状(手指のしびれ、嘔気等)、アシドーシス、凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向、微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全等の障害等が現れることがある。輸血開始後は適宜患者の血清pH及び電解質等を測定するとともに、これらの症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う。また、微小凝集塊による副作用防止のためには、必要に応じて微小凝集塊除去用フィルターを使用する ⑬〔未照射〕: 短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状(手指のしびれ、嘔気等)、アシドーシス、凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向、高カリウム血症による徐脈、不整脈、心不全、微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全等の障害等が現れることがある。輸血開始後は適宜患者の血清pH及び電解質等を測定するとともに、これらの症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う。また、微小凝集塊による副作用防止のためには、必要に応じて微小凝集塊除去用フィルターを使用する

【副作用】 ①(副作用及び感染症)本剤により、同種免疫による赤血球、白血球、血小板、血漿蛋白等に対する抗体が産生され、溶血、ショック、過敏症等の免疫学的副作用が現れることがある(照射製剤はリンパ球を不活化するために放射線照射を行っているが、その抗原性は保持されている)。また、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトバル

2 セツケ

ボウウイルスB19についての血清学的検査、肝機能〔ALT(GPT)〕検査、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA及びHEV-RNAについての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし、このような措置によっても、これら及びその他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染することがある。更に、照射製剤では、放射線を照射しない製剤よりも保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加することが認められており、使用により高カリウム血症を来すことがある。なお、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が、輸血用血液の特殊性に鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。次の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した

②重大な副作用及び感染症 **③〔未照射〕GVHD(0.1%未満)**：本剤の輸血1～2週間後に発熱、紅斑が出現し、死亡続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴うGVHDによる死亡例が報告されている

④〔照射〕高カリウム血症(0.1%未満)：放射線を照射した赤血球製剤を急速輸血及び人工心肺の充填液として使用した際に高カリウム血症を来し、一時的に心停止となった症例が報告されている。短時間に大量輸血した場合、高カリウム血症による徐脈、不整脈、心不全等が現れることがあるので、これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う〔組成の項に示すように、照射製剤では、放射線を照射しない製剤よりも保存に伴い上清中のカリウム濃度が増加することが認められており、本剤により胎児、低出生体重児、新生児、腎障害患者、高カリウム血症の患者、急速大量輸血患者(交換輸血、人工心肺使用時等)等では高カリウム血症の出現・増悪を来す場合があるので、照射後速やかに使用する等の対処を行う〕

⑤ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)：ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシーが現れることがある(初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等)、アナフィラキシーの多くは輸血開始後10分以内に発現する。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う

⑥感染症(0.1%未満)：B型、C型等の肝炎ウイルス、HIV-1、HIV-2に感染し、発症することがある(重要な基本的注意の項参照)。感染が認められた、あるいは症状が現れた場合には適切な処置を行う。また、HTLV-1、CMV、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、ヒトパルボウイルスB19、マラリア原虫、E型肝炎ウイルス(HEV)等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行う

⑦呼吸障害・輸血関連急性肺障害(TRALI: transfusion related acute lung injury)(0.1%未満)：輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、TRALI等を生じることがある。特にTRALIは輸血中あるいは輸血終了後6時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行う

⑧輸血後紫斑病(PTP: post transfusion purpura)(0.1%未満)：輸血後約1週間経過後に、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等が現れることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状が現れた場合には適切な処置を行う

⑨心機能障害・不整脈(0.1%未満)：心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行う

⑩腎機能障害(0.1%未満)：急性腎不全等の重篤な腎機能障害が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う

⑪肝機能障害(0.1%未満)：AST、ALT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、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う

⑫その他の副作用：次の症状が現れた場合には、輸血を中止するなど、適切な処置を行う

	症状
過敏症	蕁麻疹、発疹、発赤、痒痒感
血液	凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向 ^{※1} 、白血球数の変動
肝・胆道系	黄疸、血中ビリルビンの上昇
腎臓	血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇

消化器	悪心、嘔吐
精神神経系	痙攣
呼吸器	微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全 ^{※1}
循環器	〔照射〕血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈〔未照射〕血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈、高カリウム血症による徐脈、不整脈、心不全
電解質異常	アシドーシス ^{※1} 、血中カリウム濃度の上昇、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状 ^{※1} (手指のしびれ、嘔気等)
全身状態	発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感
その他	鉄の沈着症 ^{※2} 、鉄過剰症 ^{※2}

※1：短時間に大量に輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)。※2：長期間にわたり頻回輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)

【高齢者への投与】(高齢者への輸血) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に輸血する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】(妊婦・産婦・授乳婦等への輸血) 妊婦へのヒトパルボウイルスB19、CMV等の感染によって、胎児への障害がまれば(0.1%未満)報告されているので、妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施する 【小児等への投与】(小児等への輸血) 腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行う 【過量投与】(過量輸血) 過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等が現れることがある(輸血関連循環過負荷、TACO: transfusion associated circulatory overload)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う 【適用上の注意】①外観異常：外観上異常を認めた場合は使用しない ②他の薬剤との混注：他の薬剤との混注は避ける ③本剤の加温：2～6℃で保存されているが、通常の輸血では加温の必要はない。ただし、急速大量輸血(24時間以内に患者の循環血液量と等量又はそれ以上の輸血をする場合)、新生児交換輸血等の場合は、体温の低下や血圧低下、不整脈等が現れることがあるので加温が必要である。その際、37℃を超える加温により蛋白変性及び溶血を起こすことがあるので、温度管理を厳重に行う ④用時封閉等：細菌汚染を避けるため、使用するまで輸血口を開封しない。また、小児等への輸血で全量を使用しなかった場合、残りを再度保存して使用しない ⑤物理的障害による溶血：細い針等の使用時に、強い力で加圧・吸引すると溶血することがあるので注意する。特に吸引時には注意する ⑥輸血用器具の目詰まり：輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意する ⑦輸血中の患者の観察：輸血中は患者の様子を適宜観察する。少なくとも輸血開始後約5分間は患者の観察を十分に行い、約15分経過した時点で再度観察する 【その他の注意】輸血単位の増加による感染症の伝播や同種免疫反応の危険性が增大するのを防止するため、実際に凝固異常を認める場合を除き、本剤と新鮮凍結血漿とを併用して、全血の代替とすべきではない 【取扱い上の注意】①過冷による溶血：過冷により溶血することがあるので貯蔵時の温度管理を適正に行う ②患者との適合性の確認：事務的な過誤による血液型不適合輸血を防ぐために、受け渡し時、輸血準備時及び輸血実施時にそれぞれ、患者氏名(同姓同名に注意)、血液型、血液製造番号、有効期限、交差適合試験の検査結果、放射線照射の有無などについて、交差適合適合票の記載事項と輸血用血液バッグの本体及び添付伝票とを照合し、該当患者に適合しているものであることを確認する。麻酔時など患者本人による確認ができない場合、当該患者に相違ないことを必ず複数の者により確認する ③記録の保存：特定生物由来製品に該当することから、使用した場合はその名称(販売名)、製造番号、使用年月日、患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも20年間保存する ④安定性試験：400mL由来の本剤について、長期保存試験(2～6℃、採血後28日間)を実施した。その結果、有効期間内は安定であり、品質が維持されていることが確認された ⑤血液型：ABO血液型及びB(D)抗原の陽性又は陰性の別は、製剤ラベルに表示してある ⑥〔照射〕照射日等：照射年月日及び照射線量は、バッグに表示してある 【保存等】2～6℃保存。有効期間：採血後21日間

＜保険通知＞平成10年6月19日保険発第103号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項 照射赤血球M・A・P「日赤」、照射濃厚血小板「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」及び日本薬局方照射人全血液CPD「日赤」の保険適用上の取扱い等 (1)照射赤血球M・A・P「日赤」及び日

本薬局方照射人全血液CPD「日赤」が記載されたことに伴い、既記載の人赤血球濃厚液又は日本薬局方人全血液は、放射線未照射の人赤血球濃厚液又は日本薬局方人全血液に限られることとなること (2)これらの製剤を使用した場合は、医科診療報酬点数表の第2章第12区分番号M005に掲げる血液照射は別に算定できないこと (3)「都道府県における購入価格によるものとする」として記載された日本薬局方照射人全血液CPD「日赤」の標準とする価格は、以下のとおりであること (注)価格は掲載省略

平成18年12月8日保医発1208001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (1)㊦人全血液-LR「日赤」、㊧照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解凍赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解凍赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」、照射洗浄赤血球-LR「日赤」、濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」及び照射濃厚血小板「日赤」の保険適用上の取扱い ア 輸血にあたって、㊦人全血液-LR「日赤」、㊧照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解凍赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解凍赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」及び照射洗浄赤血球-LR「日赤」を使用した場合には、「特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」(平成18年厚生労働省告示第96号)(以下、「材料価格基準」という。)の別表の「Ⅱ医科点数表の第2章第3部、第4部、第6部、第9部、第10部及び第11部に規定する特定保健医療材料(フィルムを除く。)&及びその材料価格」の「145輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「146輸血用血液フィルター(赤血球製剤用白血球除去用)」は別に算定できないものであること。(注)イは濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板「日赤」に関する事項のため省略

frozen-thawed human red blood cells (生)

解凍人赤血球液

血液成分製剤

634

基本添付文書 解凍赤血球液-LR 2021年12月改訂, 照射解凍赤血球液-LR 2020年8月改訂

製品 規制等: (特生) (処方) (保険通知)

解凍赤血球液-LR Frozen Thawed Red Cells Leukocytes Reduced 注射
[血液200・400mLに由来する赤血球](日本赤十字)
照射解凍赤血球液-LR Irradiated Frozen Thawed Red Cells Leukocytes
Reduced 注射[血液200・400mLに由来する赤血球](日本赤十字)

組成 [注射液]: 本剤は、ヒト血液200mL又は400mLから白血球及び血漿の大部分を除去した赤血球層に凍害保護液を加えて凍結保存したものを解凍後、凍害保護液を洗浄除去し、赤血球保存用添加液(MAP液)をそれぞれ約46mL, 約92mL混和したもので、最終洗浄液を少量含有する濃赤色の液剤である。静置するとき、主として赤血球からなる沈層と澄明な液層とに分かれ、液層はヘモグロビンによる着色を認めることがあり、他の赤血球製剤と比べて1バッグ中の上清ヘモグロビン量の多いことが認められる。照射製剤には、輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されている。また、上清中のカリウム濃度は、保存に伴い増加することが認められる。いずれも本剤の一部を交差適合試験用血液(セグメントチューブ)として付属する

効能・効果 貧血又は赤血球の機能低下

用法・用量 ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注

用法関連注意 ① [未照射] 放射線照射: あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する ② 輸血用器具: 生物学的製剤基準・通則44に規定する輸血に相当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てるものをいう ③ 輸血速度: 成人の場合は、通常、最初の10~15分間は1分間に1mL程度で行い、その後は1分間に5mL程度で行う。また、うっ血性心不全が認められない低出生体重児の場合、通常、1~2mL/kg(体重)/hrの速度を目安とする。なお、輸血中は患者の様子を適宜観察する(適用上の注意の項参照)

献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じているが、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、血液製剤の使用指針等を参考に、必要最小限の使用にとどめる(使用上の注意の項参照)

警告 [照射]: 次の点について留意して輸血療法を行う ① 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する ② 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)
[未照射]: ① 本剤による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)発症の可能性を否定できないので、あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する ② 次の点について留意して輸血療法を行う ③ 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する ④ 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

慎重投与 次の患者には慎重に輸血する ① 本剤の成分に対し、ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 ② 腎障害のある患者[アデニン、マンニトールを含有するので、腎障害を増強するおそれがある] ③ サイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性の胎児、低出生体重児、新生児、造血幹細胞移植患者及び免疫不全患者[間質性肺炎、肝炎等のCMV感染症に伴う重篤な症状が現れることがある] 【重要な基本的注意】 ① 輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない ② 輸血は、放射線照射ガイドライン、血液製剤の使用指針、輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤保管管理マニュアルに基づき、適切に行う ③ 輸血には同種免疫による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合のみ実施する ④ 輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得る ⑤ 本剤

は、ABO血液型、Rho(D)血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っているが、本剤と患者血液の不適合により溶血等の副作用が現れることがある。したがって、患者のABO血液型、D(Rho)抗原の確認及び交差適合試験を含む輸血前検査を適切に行う ⑥ 本剤は、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウインドウ期にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいはHIV抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行う(本項の⑦参照) ⑦ 本剤により、細菌等によるエンドトキシショック、敗血症等が現れることがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う ⑧ 血漿の大部分を除去しているため血漿成分等による副作用の低減が期待できるが、IgA等の血漿蛋白の欠損症のある患者への輸血では、ショック、過敏症等の免疫学的副作用が現れる可能性を否定できないので、慎重に行う ⑨ 輸血による変異型クローンフェルト・ヤコブ病(vCJD)伝播が疑われる報告がある。本剤によるvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、使用の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上使用する ⑩ 血液バッグの可塑剤(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル: DEHP)が製剤中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出したDEHPにより直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない ⑪ [照射] 放射線照射による有核血液細胞の癌化(malignant transformation)、及び潜在ウイルスの活性化・発達の誘導の可能性を否定できない ⑫ 短時間に大量輸血した場合、凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向が現れることがある。これらの症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う 【副作用】 ① (副作用及び感染症) 本剤により、同種免疫による赤血球、白血球、血小板、血漿蛋白等に対する抗体が産生され、溶血、ショック、過敏症等の免疫学的副作用が現れることがある(照射製剤はリンパ球を不活化するために放射線照射を行っているが、その抗原性は保持されている)。また、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びギトバルボウイルスB19についての血清学的検査、肝機能[ALT(GPT)]検査、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA及びHEV-RNAについての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし、このような措置によっても、これら及びその他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染することがある。なお、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が、輸血用血液の特殊性に鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。次の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した

② 重大な副作用及び感染症 ③ [未照射] GVHD(0.1%未満) ④ ショック、アナフィラキシー(0.1%未満): ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシーが現れることがある(初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等で、アナフィラキシーの多くは輸血開始後10分以内に発現する)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う ⑤ 感染症(0.1%未満): B型、C型等の肝炎ウイルス、HIV-1、HIV-2に感染し、発症することがある(重要な基本的注意の項参照)。感染が認められた、あるいは症状が現れた場合には適切な処置を行う。また、HTLV-1、CMV、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、ヒトバルボウイルスB19、マラリア原虫、E型肝炎ウイルス(HEV)等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行う ⑥ 呼吸障害・輸血関連急性肺障害(TRALI: transfusion related acute lung injury)(0.1%未満): 輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、TRALI等を生じることがある。特にTRALIは輸血中あるいは輸血終了後6時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行う ⑦ 輸血後紫斑病(PTP: post transfusion purpura)(0.1%未満): 輸血後約1週間経過して、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等が現れることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状が現れた場合には適切な

七

2 セツケ

処置を行う ①**心機能障害・不整脈**(0.1%未満)：心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行う ②**腎機能障害**(0.1%未満)：急性腎不全等の重篤な腎機能障害が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う ③**肝機能障害**(0.1%未満)：AST、ALT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、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う

④その他の副作用：次の症状が現れた場合には、輸血を中止する等、適切な処置を行う

	症状
過敏症	蕁麻疹、発疹、発赤、痒痒感
血液	凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向 ^{*1} 、白血球数の変動
肝・胆道系	黄疸、血中ビリルビンの上昇
腎臓	血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇
消化器	悪心、嘔吐
精神神経系	痙攣
循環器	血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈
電解質異常	血中カリウム濃度の上昇
全身状態	発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感
その他	鉄の沈着症 ^{*2} 、鉄過剰症 ^{*2}

^{*1}：短時間に大量に輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)。^{*2}：長期間にわたり頻回輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)

【高齢者への投与】(高齢者への輸血)一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に輸血する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】(妊婦・産婦・授乳婦等への輸血)妊婦へのヒトパルボウイルスB19、CMV等の感染によって、胎児への障害がまれに(0.1%未満)報告されているので、妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施する 【小児等への投与】(小児等への輸血)腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行う 【過量投与】(過量輸血)過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等が現れることがある(輸血関連循環過負荷、TACO：transfusion associated circulatory overload)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う 【適用上の注意】①外観異常：外観上異常を認めた場合は使用しない ②他の薬剤との混注：他の薬剤との混注は避ける ③本剤の加温：2～6℃で保存されているが、通常の輸血では加温の必要はない。ただし、急速大量輸血(24時間以内に患者の循環血液量と等量又はそれ以上の輸血をする場合)、新生児交換輸血等の場合は、体温の低下や血圧低下、不整脈等が現れることがあるので加温が必要である。その際、37℃を超える加温により蛋白変性及び溶血を起こすことがあるので、温度管理を厳重に行う ④用時開封等：細菌汚染を避けるため、使用するまで輸血口を開封しない。また、小児等への輸血で全量を使用しなかった場合、残りを再度保存して使用しない ⑤物理的障害による溶血：細い針等の使用時に、強い力で加圧・吸引すると溶血することがあるので注意する。特に吸引時には注意する ⑥輸血器具の目詰まり：輸血中は輸血器具の目詰まりに注意する ⑦輸血中の患者の観察：輸血中は患者の様子を適宜観察する。少なくとも輸血開始後約5分間は患者の観察を十分にを行い、約15分経過した時点で再度観察する 【取扱い上の注意】①過冷による溶血：過冷により溶血することがあるので貯蔵時の温度管理を適正に行う ②患者との適合性の確認：事務的な過誤による血液型不適合輸血を防ぐために、受け渡し時、輸血準備時及び輸血実施時にそれぞれ、患者氏名(同姓同名に注意)、血液型、血液製造番号、有効期限、交差適合試験の検査結果、放射線照射の有無などについて、交差試験適合票の記載事項と輸血用血液バッグの本体及び添付伝票とを照合し、該当患者に適合しているものであることを確認する。麻酔時など患者本人による確認ができない場合、当該患者に相違ないことを必ず複数の者により確認する ③記録の保存：特定生物由来製品に該当することから、使用した場合はその名称(販売名)、製造番号、使用年月日、患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも20年間保存する ④安定性試験：本剤について、長期保存試験(2～6℃、製造後5日間)を実施した。その結果、有効期間内は安定

であり、品質が維持されていることが確認された ⑤血液型：ABO血液型及びD(Rho)抗原の陽性又は陰性の別は、製剤ラベルに表示してある ⑥〔照射〕照射日等：照射年月日及び照射線量は、バッグに表示してある 【保存等】2～6℃保存。有効期間：製造後4日間

＜保険通知＞平成10年12月4日保険発第187号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 照射解冻赤血球濃厚液「日赤」、照射合成血「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」の保険適用上の取扱い (1)照射解冻赤血球濃厚液「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」が記載されたことに伴い、既記載の解冻人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液又は白血球除去人赤血球浮遊液は、放射線未照射の解冻人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液又は白血球除去人赤血球浮遊液に限られることとなること (2)照射解冻赤血球濃厚液「日赤」、照射合成血「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」を使用した場合は、医科診療報酬点数表の第2章第12部区分番号M005に掲げる血液照射は別に算定できないこと

平成18年12月8日保医発1208001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (1)㊟人全血液-LR「日赤」、㊟照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解冻赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解冻赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」、照射洗浄赤血球-LR「日赤」、濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」及び照射濃厚血小板「日赤」の保険適用上の取扱い ア輸血にあたって、㊟人全血液-LR「日赤」、㊟照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解冻赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解冻赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」及び照射洗浄赤血球-LR「日赤」を使用した場合には、「特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」(平成18年厚生労働省告示第96号)以下、「材料価格基準」という。)の別表の「II医科点数表の第2章第3部、第4部、第6部、第9部、第10部及び第11部に規定する特定保健医療材料(フィルムを除く)及びその材料価格」の「145輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「146輸血用血液フィルター(赤血球製剤用白血球除去用)」は別に算定できないものであること。(注)イは濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板「日赤」に関する事項のため省略 平成24年12月14日保医発1214第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について 解冻赤血球液-LR「日赤」、合成血液-LR「日赤」、照射解冻赤血球液-LR「日赤」、照射合成血液-LR「日赤」、照射洗浄赤血球液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」120、新鮮凍結血漿-LR「日赤」240、新鮮凍結血漿-LR「日赤」480、洗浄赤血球液-LR「日赤」輸血にあたって、本製剤を使用した場合には、「特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」(平成20年厚生労働省告示第61号)の別表の「II医科点数表の第2章第3部、第4部、第6部、第9部、第10部及び第11部に規定する特定保険医療材料(フィルムを除く)及びその材料価格」の「140輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「141輸血用血液フィルター(赤血球製剤用白血球除去用)」は別に算定できないものであること

washed human red blood cells (生)

洗浄人赤血球液

血液成分製剤

634

基本添付文書 照射洗浄赤血球液-LR 2020年8月改訂, 洗浄赤血球液-LR 2021年12月改訂

製剤 規制等: (特生) (処方) (保険通知)

照射洗浄赤血球液-LR Irradiated Washed Red Cells Leukocytes

Reduced 注射[血液200・400mLに由来する赤血球](日本赤十字)

洗浄赤血球液-LR Washed Red Cells Leukocytes Reduced 注射[血液200・400mLに由来する赤血球](日本赤十字)

組成 [注射液]: 本剤は、ヒト血液200mL又は400mLから白血球及び血漿の大部分を除去した後、生理食塩液で洗浄した赤血球層に、生理食塩液をそれぞれ約45mL、約90mL加えた濃赤色の液剤である。静置するとき、主として赤血球からなる沈層と澄明な液層とに分かれ、液層はヘモグロビンによる弱い着色を認めることがある。照射製剤には、輸血による移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されている。また、上清中のカリウム濃度は、保存に伴い増加することが認められる。いずれも、その一部を交差適合試験用血液(セグメントチューブ)として付属する

効能・効果 貧血症又は血漿成分などによる副作用を避ける場合の輸血

用法・用量 ろ過装置を具備した輸血器具を用いて、静脈内に必要量を輸注

用法関連注意 ① [未照射] 放射線照射: あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する ② 輸血器具: 生物学的製剤基準・直則44に規定する輸血に適合と認められた器具であって、そのまま普通に使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てるものをいう ③ 輸血速度: 成人の場合は、通常、最初の10~15分間は1分間に1mL程度で行い、その後は1分間に5mL程度で行う。また、うっ血性心不全が認められない低出生体重児の場合、通常、1~2mL/kg(体重)/hrの速度を目安とする。なお、輸血中は患者の様子を適宜観察する(適用上の注意の項参照)

献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じているが、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、血液製剤の使用指針等を参考に、必要最小限の使用にとどめる(使用上の注意の項参照)

警告 [照射]: 次の点について留意して輸血療法を行う ① 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用 ② 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

[未照射]: ① 輸血1~2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴う移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)による死亡例がまれに(0.1%未満)報告されている。あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射する ② 次の点について留意して輸血療法を行う ③ 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用 ④ 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておく(重大な副作用及び感染症の項参照)

慎重投与 次の患者には慎重に輸血する ① 本剤の成分に対し、ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 ② サイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性の胎児、低出生体重児、新生児、造血幹細胞移植患者及び免疫不全患者[間質性肺炎、肝炎等のCMV感染症に伴う重篤な症状が現れることがある] 【重要な基本的注意】 ① 輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない ② 輸血は、放射線照射剤ガイドライン、血液製剤の使用指針、輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤保管管理マニュアルに基づき、適切に行う ③ 輸血には同種免疫等による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合のみ実施する ④ 輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得る ⑤ ABO血液型、Rho(D)血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っているが、本剤と患者血液の不適合に

より溶血等の副作用が現れることがある。したがって、患者のABO血液型、D(Rho)抗原の確認及び交差適合試験を含む輸血前検査を適切に行う ⑥ B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウィンドウ期にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいはHIV抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行う(本項の⑦参照) ⑦ 本剤により、細菌等によるエンドキシンショック、敗血症等が現れることがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う ⑧ 血漿の大部分を除去しているため血漿成分等による副作用の低減が期待できるが、IgA等の血漿蛋白の欠損症のある患者への輸血では、ショック、過敏症等の免疫学的副作用が現れる可能性を否定できないので、慎重に行う ⑨ 輸血による変異型クローンフェルト・ヤコブ病(vCJD)伝播が疑われる報告がある。本剤によるvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用の際には患者への説明を十分にを行い、治療上の必要性を十分検討の上使用する ⑩ 血液バッグの可塑剤(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル: DEHP)が製剤中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出したDEHPにより直接的被害が発生したとの報告は現在までにない ⑪ [照射] 放射線照射による有核血液細胞の癌化(malignant transformation)、及び潜在ウイルスの活性化・発症の誘導の可能性を否定できない ⑫ 短時間に大量輸血した場合、凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向、微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全等の障害等が現れることがある。これらの症状が現れた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う。また、微小凝集塊による副作用防止のためには、必要に応じて微小凝集塊除去用フィルターを使用する

【副作用】 ① (副作用及び感染症) 本剤により、同種免疫による赤血球、白血球、血小板、血漿蛋白等に対する抗体が産生され、溶血、ショック、過敏症等の免疫学的副作用が現れることがある(照射製剤はリンパ球を不活化するために放射線照射を行っているが、その抗原性は保持されている)。また、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査、肝機能[ALT(GPT)]検査、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA及びHEV-RNAについての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし、このような措置によっても、これら及びその他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染することがある。なお、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が、輸血用血液の特殊性に鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。次の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した

② 重大な副作用及び感染症 ③ [未照射] GVHD(0.1%未満): 輸血1~2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴うGVHDによる死亡例が報告されている ④ ショック、アナフィラキシー(0.1%未満): ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシーが現れることがある(初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等で、アナフィラキシーの多くは輸血開始後10分以内に発現する)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う ⑤ 感染症(0.1%未満): B型、C型の肝炎ウイルス、HIV-1、HIV-2に感染し、発症することがある(重要な基本的注意の項参照)。感染が認められた、あるいは症状が現れた場合には適切な処置を行う。また、HTLV-1、CMV、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、ヒトパルボウイルスB19、マラリア原虫、E型肝炎ウイルス(HEV)等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行う ⑥ 呼吸障害・輸血関連急性肺障害(TRALI: transfusion related acute lung injury)(0.1%未満): 輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、TRALI等を生じることがある。特にTRALIは輸血中あるいは輸血終了後6時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行う ⑦ 輸血後紫斑病(PTP):

post transfusion purpura) (0.1%未満)：輸血後約1週間経過して、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等が現れることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状が現れた場合には適切な処置を行う ①心機能障害・不整脈(0.1%未満)：心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行う ②腎機能障害(0.1%未満)：急性腎不全等の重篤な腎機能障害が現れることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う ③肝機能障害(0.1%未満)：AST、ALT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、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う

④その他の副作用：次の症状が現れた場合には、輸血を中止するなど、適切な処置を行う

	症状
過敏症	蕁麻疹、発疹、発赤、痒痒感
血液	凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向 ^{*1} 、白血球数の変動
肝・胆道系	黄疸、血中ビリルビンの上昇
腎臓	血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇
消化器	悪心、嘔吐
精神神経系	痙攣
呼吸器	微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全 ^{*1}
循環器	血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈
電解質異常	血中カリウム濃度の上昇
全身状態	発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感
その他	鉄の沈着症 ^{*2} 、鉄過剰症 ^{*2}

^{*1}：短時間に大量に輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)。^{*2}：長期間にわたり頻回輸血した場合に現れることがある(0.1%未満)

【高齢者への投与】(高齢者への輸血)一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に輸血する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】(妊婦・産婦・授乳婦等への輸血)妊婦へのヒトパルボウイルスB19、CMV等の感染によって、胎児への障害がまれに(0.1%未満)報告されているので、妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施する 【小児等への投与】(小児等への輸血)腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行う 【過量投与】(過量輸血)過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等が現れることがある(輸血関連循環過負荷、TACO：transfusion associated circulatory overload)。これらの症状が現れた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行う 【適用上の注意】①外観異常：外観上異常を認めた場合は使用しない ②他の薬剤との混注：他の薬剤との混注は避ける ③本剤の加温：2～6℃で保存されているが、通常の輸血では加温の必要はない。ただし、急速大量輸血(24時間以内に患者の循環血液量と等量又はそれ以上の輸血をする場合)、新生児交換輸血等の場合は、体温の低下や血圧低下、不整脈等が現れることがあるので加温が必要である。その際、37℃を超える加温により蛋白変性及び溶血を起こすことがあるので、温度管理を厳重に行う ④用時開封等：細菌汚染を避けるため、使用するまで輸血口を開封しない。また、小児等への輸血で全量を使用しなかった場合、残りを再度保存して使用しない ⑤物理的障害による溶血：細い針等の使用時に、強い力で加圧・吸引すると溶血することがあるので注意する。特に吸引時には注意する ⑥輸血用器具の目詰まり：輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意する ⑦輸血中の患者の観察：輸血中は患者の様子を適宜観察する。少なくとも輸血開始後約5分間は患者の観察を十分に行い、約15分経過した時点で再度観察する 【取扱以上の注意】①過冷による溶血：過冷により溶血することがあるので貯蔵時の温度管理を適正に行う ②患者との適合性の確認：事務的な過誤による血液型不適合輸血を防ぐために、受け渡し時、輸血準備時及び輸血実施時にそれぞれ、患者氏名(同姓同名に注意)、血液型、血液製造番号、有効期限、交差適合試験の検査結果、放射線照射の有無などについて、交差試験適合票の記載事項と輸血用血液バッグの本体及び添付伝票とを照合し、該当患者に適合しているものであることを確認する。麻酔時など患者本人による確認ができない場合、当

該患者に相違ないことを必ず複数の者により確認する ③記録の保存：特定生物由来製品に該当することから、使用した場合はその名称(販売名)、製造番号、使用年月日、患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも20年間保存する ④安定性試験：本剤について、長期保存試験(2～6℃、製造後72時間)を実施した。その結果、有効期間内は安定であり、品質が維持されていることが確認された ⑤血液型：ABO血液型及びD(Rho)抗原の陽性又は陰性の別は、製剤ラベルに表示してある ⑥〔照射〕照射日等：照射年月日及び照射線量は、バッグに表示してある 【保存等】2～6℃保存。有効期間：製造後48時間

〈保険通知〉平成10年12月4日保険発第187号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」、照射合成血「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」の保険適用上の取扱い (1)照射解凍赤血球濃厚液「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」が取載されたことに伴い、既取載の解凍人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液又は白血球除去人赤血球浮遊液は、放射線未照射の解凍人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液又は白血球除去人赤血球浮遊液に限られることとなること (2)照射解凍赤血球濃厚液「日赤」、照射合成血「日赤」、照射洗浄赤血球「日赤」及び照射白血球除去赤血球「日赤」を使用した場合は、医科診療報酬点数表の第2章第12部区分番号M005に掲げる血液照射は別に算定できないこと

平成18年12月8日保医発1208001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (1)㊦人全血液-LR「日赤」、㊧照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解凍赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解凍赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」、照射洗浄赤血球-LR「日赤」、濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」及び照射濃厚血小板「日赤」の保険適用上の取扱い ア輸血にあたって、㊦人全血液-LR「日赤」、㊧照射人全血液-LR「日赤」、合成血-LR「日赤」、解凍赤血球-LR「日赤」、赤血球濃厚液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」、洗浄赤血球-LR「日赤」、照射赤血球濃厚液-LR「日赤」、照射解凍赤血球-LR「日赤」、照射合成血-LR「日赤」及び照射洗浄赤血球-LR「日赤」を使用した場合には、「特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」(平成18年厚生労働省告示第96号)(以下、「材料価格基準」という。)の別表の「Ⅱ医科点数表の第2章第3部、第4部、第6部、第9部、第10部及び第11部に規定する特定保健医療材料(フィルムを除く)及びその材料価格」の「145輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「146輸血用血液フィルター(赤血球製剤用白血球除去用)」は別に算定できないものであること。(注)イは濃厚血小板「日赤」、濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板HLA「日赤」、照射濃厚血小板「日赤」に関する事項のため省略 平成24年12月14日保医発1214第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について 解凍赤血球液-LR「日赤」、合成血液-LR「日赤」、照射解凍赤血球液-LR「日赤」、照射合成血液-LR「日赤」、照射洗浄赤血球液-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」120、新鮮凍結血漿-LR「日赤」240、新鮮凍結血漿-LR「日赤」480、洗浄赤血球液-LR「日赤」輸血にあたって、本製剤を使用した場合には、「特定保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」(平成20年厚生労働省告示第61号)の別表の「Ⅱ医科点数表の第2章第3部、第4部、第6部、第9部、第10部及び第11部に規定する特定保健医療材料(フィルムを除く)及びその材料価格」の「140輸血用血液フィルター(微小凝集塊除去用)」及び「141輸血用血液フィルター(赤血球製剤用白血球除去用)」は別に算定できないものであること

cefditoren pivoxil (JP)

セフジトレン ピボキシル

セフェム系抗生物質

613

基本添付文書 マイアクトMS小児用細粒・錠2021年12月改訂

【製品】規制等：(処方) 《マイアクトMS小児用細粒 2004.02.09承認》セフジトレンピボキシル(®) 小児用細粒10% (分包0.3・0.5g) 錠100mg (大蔵—Meiji Seika 沢井 日医工ファーマー日医工) セフジトレンピボキシル(®) 小児用細粒10% (分包0.5g) 錠100mg (長生堂—日本ジェネリック 東和薬品) セフジトレンピボキシル(®) 〔小児用細粒10% (メディサーエルメッド, 日医工)〕
マイアクトMS(®) Meiact MS 小児用細粒10% (分包0.3・0.5g) 錠100mg (Meiji Seika)

【組成】〔細粒〕：10% (力価)

〔錠剤〕：1錠100mg (力価)

【効能・効果】〔細粒〕：①小児：〈適応菌種〉セフジトレンに感性的のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロピデンシア属, インフルエンザ菌, 百日咳菌, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属, アクネ菌 〈適応症〉表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 顎炎, 猩紅熱, 百日咳 ②成人(嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)：〈適応菌種〉セフジトレンに感性的のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロピデンシア属, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属, アクネ菌 〈適応症〉表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 乳腺炎, 肛門周囲膿瘍, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 胆嚢炎, 胆管炎, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 眼瞼膿瘍, 涙嚢炎, 麦粒腫, 腺板腺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎。効能関連注意 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 中耳炎, 副鼻腔炎：「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤が適切と判断される場合に投与する

〔錠剤〕：〈適応菌種〉セフジトレンに感性的のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロピデンシア属, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属, アクネ菌 〈適応症〉表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 乳腺炎, 肛門周囲膿瘍, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 胆嚢炎, 胆管炎, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 眼瞼膿瘍, 涙嚢炎, 麦粒腫, 腺板腺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎。効能関連注意 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 中耳炎, 副鼻腔炎：「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤が適切と判断される場合に投与する

【用法・用量】セフジトレンピボキシルとして

〔細粒〕：①小児 ②肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎の場合：1回3mg(力価)/kg, 1日3回食後経口投与。必要に応じて1回6mg(力価)/kgまで投与できるが, 成人での上限用量の1回200mg(力価)1日3回〔1日600mg(力価)〕を超えない ③肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎以外の疾患の場合：1回3mg(力価)/kg, 1日3回食後経口投与(増減)。成人での上限用量の1回200mg(力価)1日3回〔1日600mg(力価)〕を超えない ④成人

(嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)：1回100mg(力価), 1日3回食後経口投与(増減)。重症又は効果不十分と思われる場合は, 1回200mg(力価)を1日3回食後経口投与
〔錠剤〕：1回100mg(力価), 1日3回食後経口投与(増減)。重症又は効果不十分と思われる場合1回200mg(力価), 1日3回食後経口投与

【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使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる ②ショックを起こすおそれがあるので, 十分な問診を行う(重大な副作用⑩参照) ③肝機能障害が現れることがあるので, 定期的に検査を行う(重大な副作用⑩参照) ④急性腎障害等の重篤な腎障害が現れることがあるので, 定期的に検査を行う(重大な副作用⑩参照) ⑤無顆粒球症, 溶血性貧血が現れることがあるので, 定期的に検査を行う(重大な副作用⑩参照) ⑥投与期間が長い患者では, 臨床検査値異常(AST, ALT上昇, 好酸球増多等)の発現率が高くなる傾向がみられるため, 定期的に検査を行うなど注意する(その他の副作用参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②セフェム系又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし, 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない) ③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症状を起こしやすい体質を有する患者 ④経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者, 全身状態の悪い患者：観察を十分に行う。ビタミンK欠乏症状が現れることがある ⑤腎機能障害患者 高度の腎障害のある患者：投与間隔をあけて使用する。血中濃度が持続する(薬物動態⑩参照) ⑥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。妊娠後期にピボキシル基を有する抗生物質を投与された妊婦と, その出生児において低カルニチン血症の発現が報告されている(〔細粒〕重大な副作用⑩参照) ⑦小児等 ⑧細粒は低出生体重児, 新生児等, 錠剤は小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑨〔細粒〕3歳未満で1回6mg(力価)/kgを1日3回投与した場合, 下痢・軟便の発現頻度が高いので, これらの症状が認められた場合には症状に応じて対症療法等の適切な処置を行う。肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎の患者を対象とした1回6mg(力価)/kg 1日3回による臨床試験における下痢・軟便の副作用発現率は3歳未満で36.2%(17/47例), 3歳以上で16.2%(11/68例)であった ⑩カルニチンの低下に注意する。血清カルニチンが低下する先天性代謝異常であることが判明した場合には投与しない。小児(特に乳幼児)においてピボキシル基を有する抗生物質(小児用製剤)により, 低カルニチン血症に伴う低血糖が現れることがある(〔細粒〕重大な副作用⑩, 〔錠剤〕その他の注意参照) ⑪高齢者：次の点に注意して, 投与間隔を変更するなどして投与する。高齢者とそれ以外の成人では副作用に差がみられなかったが, 一般に生理機能が低下していることが多い ⑫本剤は腎機能低下患者で排泄に遅延が認められているので, 血中濃度が高く推移する可能性がある(薬物動態⑩参照) ⑬類薬で, ビタミンK欠乏による出血傾向が現れるとの報告がある

【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共通 ③ショック, アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：不快感, 口内異常感, 喘鳴, 眩暈, 眩暈, 息遣, 耳鳴, 発汗等の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⑩参照) ④偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)：腹痛, 頻回の下痢が現れた場合には, 直ちに中止し, 適切な処置を行う ⑤中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 多形紅斑(いずれも頻度不明) ⑥間質性肺炎, PIE症候群(いずれも頻度不明)：発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部X線像異常, 好酸球増多等を伴う間質性肺炎, PIE症候群等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, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ⑦肝機能障害(頻度不明)：黄疸, AST, ALT, Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害が現れることがある(重要な基本的注意⑩参照) ⑧急性腎障害等の重篤な腎障害(頻度不明)：(重要な基本的注意⑩参照) ⑨無顆粒球症, 溶血性貧血(いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意⑩参照) ⑩〔細粒〕小児 低カルニチン血症に伴う低血糖(頻度不明)：本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質(セフジ

2 セフシ

トレン ビボキシル, セフカペン ビボキシル塩酸塩水和物, セフテラム ビボキシル, テビペネム ビボキシル)により, ビバリン酸(ビボキシル基を有する抗生物質の代謝物)の代謝・排泄に伴う血清カルニチン低下が報告されている。小児(特に乳幼児)に対してビボキシル基を有する抗生物質を投与した症例で低カルニチン血症に伴う低血糖が現れることがあるので, 痙攣, 意識障害等の低血糖症状が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う(特定背景関連注意③④⑤参照)

② その他の副作用

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	蕁麻疹, 紅斑, 痒疹, 発熱	リンパ節腫脹, 関節痛
血液	顆粒球減少, 好酸球增多*	血小板減少	
肝臓	AST, ALT, Al-Pの上昇*		黄疸
腎臓	BUN上昇, 蛋白尿	血中クレアチニン上昇	
消化器	下痢, 軟便, 嘔気, 胃不快感, 腹痛	腹部膨満感, 悪心, 嘔吐	
菌交代症		口内炎	カンジダ症
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症, 出血傾向等), ビタミンB群欠乏症状(舌炎, 口内炎, 食欲不振, 神経炎等)
その他		頭痛, めまい	浮腫, しびれ, [錠剤]血清カルニチン低下

*: (重要な基本的注意⑥参照)

【臨床検査結果に及ぼす影響】①テストテープ反応を除くベネディクト試薬, フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意する ②直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意する 【適用上の注意】〔細粒〕薬剤交付時の注意: 分包製剤は湿気を避けて保存し, 服用時に開封するよう指示する 【その他の注意】〔錠剤〕臨床使用に基づく情報: 本剤を含むビボキシル基を有する抗生物質(セフジトレン ビボキシル, セフカペン ビボキシル塩酸塩水和物, セフテラム ビボキシル, テビペネム ビボキシル)により, ビバリン酸(ビボキシル基を有する抗生物質の代謝物)の代謝・排泄に伴う血清カルニチン低下が報告されている(特定背景関連注意③④⑤参照) 【取扱い上の注意】①〔細粒〕防湿のため, ボトル入製剤は調剤後必ず密栓する。ボトル入製剤を分包した場合は光, 湿気を避けて保存する ②〔錠剤〕アルミビロー包装開封後は, 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】*: 細粒剤と旧細粒剤, 旧細粒剤と顆粒剤及びMS錠と旧錠剤の生物学的同等性が確認されている) ①血中濃度: 単回投与(顆粒剤*, 旧錠剤*) ②〔細粒〕腎機能正常小児患者に食後単回経口投与時, セフジトレンの血清中濃度は添付文書参照, 薬物動態パラメータは次のとおりで, 用量依存性を示した

投与量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
3mg/kg(19例)	1.45	2.25	7.16
6mg/kg(18例)	2.85	1.68	11.90

③〔錠剤〕健康成人(5例)に食後単回経口投与時, セフジトレンの血清中濃度は添付文書参照, 薬物動態パラメータは次のとおりで, 用量依存性を示した

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
100mg	1.4	1.66	0.80	3.67
200mg	2.0	3.44	1.06	10.02

④〔錠剤〕吸収 食事の影響(旧錠剤*): 同一健康成人に空腹時又は食後, 1回200mgを単回経口投与時, 空腹時より食後投与の方が, 吸収は良好 ⑤分布 ③体液・組織内濃度(旧錠剤*): 患者の咯痰, 扁桃組織, 上顎洞粘膜, 皮膚組織, 乳腺組織, 胆嚢組織, 子宮腔部, 子宮頸部, 膈板腺組織, 歯肉創内等へ移行。乳汁中移行は認められなかった ⑥蛋白結合: 限外ろ過法で測定したヒト血清蛋白との結合率は25 $\mu\text{g/mL}$ で91.5%(*in vitro*) ⑦代謝: 本剤は吸収時に代謝され, 抗菌活性を持つセフジトレン

とビバリン酸になる。ビバリン酸はカルニチン抱合を受け, ビバロイルカルニチンとして尿中排泄。セフジトレンはほとんど代謝されることなく, 主に尿, 及び胆汁中に排泄 ⑧排泄: 尿中排泄(顆粒剤*, 旧錠剤*) ⑨〔細粒〕腎機能正常小児患者に1回3mg/kg又は6mg/kgを食後単回経口投与時, セフジトレンとしての尿中排泄率(0~8時間)は約20%, 17% ⑩〔錠剤〕健康成人に1回100mg, 200mgを食後単回経口投与時のセフジトレンとしての尿中排泄率(0~24時間)は約20%。健康成人に1回200mg, 1日3回8日間反復投与時, 蓄積性は認められなかった ⑪特定の背景を有する患者 腎機能障害時患者(旧錠剤*): 腎機能障害患者及び人工透析導入患者(いずれも成人)に200mg食後単回経口投与時, セフジトレンの血清中濃度は添付文書参照, 薬物動態パラメータは次のとおりで, いずれの場合も高値で推移し, 腎機能障害の程度に応じてT_{1/2}が遅延。また, 尿中排泄率は腎機能障害の程度が大きくなるにつれて低下し, 排泄が遅延(特定背景関連注意③④⑤参照)

患者条件 (例数)	T _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
軽度*1(3)	2	2.32	1.13	10.2
中等度*2(4)	4	2.17	2.06	16.4
高度*3(2)	8	3.70	5.68	53.5
透析患者*4(1)	6	4.60	5.37	50.2

*1: Ccr 51~70mL/min. *2: Ccr 30~50mL/min. *3: Ccr < 30mL/min. *4: 非透析日

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験(*: 細粒剤と旧細粒剤, 旧細粒剤と顆粒剤及びMS錠と旧錠剤の生物学的同等性が確認されている) ①〔細粒〕②国内臨床試験(顆粒剤*の承認時): 小児細菌感染症患者を対象とした臨床試験での有効率は次のとおり ①(1)皮膚科領域感染症: 表在性皮膚感染症(伝染性膿痂疹), 深在性皮膚感染症(蜂巣炎, 化膿性爪腫(甲)膿瘍), リンパ管・リンパ節炎〔リンパ管(節)炎〕, 慢性膿皮症(皮下膿瘍) 93.1%(54/58) (2)外科領域感染症: 肛門周囲膿瘍100%(1/1) (3)呼吸器感染症: 咽頭炎・喉頭炎〔咽喉頭炎(咽喉膿瘍)〕, 急性気管支炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎97.9%(277/283) (4)尿路感染症: 腎盂腎炎, 膀胱炎94.6%(35/37) (5)猩紅熱100%(36/36) (6)百日咳100%(11/11) (7)耳鼻科領域感染症: 中耳炎, 副鼻腔炎100%(18/18) ③安全性評価対象症例456例中19例(4.17%)に副作用が報告され, その内容は, 消化器症状(下痢のみ)17件(3.73%)及びアレルギー症状(発疹, 発赤各1件)2件(0.44%)。また, 臨床検査値の変動は3.60%(10/278)に認められ, その主なものは, 好酸球増多1.97%(5/254)等の血液像異常, ALT上昇0.90%(2/222), AST上昇0.45%(1/222)等の肝機能異常 ④国内臨床試験(旧細粒剤*の効能追加承認時) ⑤歯科・口腔外科領域感染症(歯周組織炎, 顎炎)小児患者を対象とした臨床試験での有効率は98.4%(62/63) ⑥総投与症例72例中, 副作用は水様便1例(1.4%)が報告された。また, 臨床検査値の異常変動は好酸球数増多6.9%(4/58)が認められた ⑦国内臨床試験(用法・用量一部変更承認時): 肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎小児患者を対象とした1回6mg(力価)/kg 1日3回投与による臨床試験での有効率及び耐性評価の細菌学効果は次のとおり ①(1)臨床効果〔有効率(有効例数/有効性評価対象例数)〕: 肺炎100%(14/14), 中耳炎89.9%(71/79), 副鼻腔炎92.3%(12/13) (2)細菌学的効果〔消失率(陰性化株数/株数計)〕 (a)肺炎球菌〔マクロライド耐性肺炎球菌(クラリスロマイシン: MIC \geq 1 $\mu\text{g/mL}$)12株を含む〕: 83.3%(10/12)(PSSP(ペニシリンG MIC: \leq 0.06 $\mu\text{g/mL}$)*100%(6/6), PISP(ペニシリンG MIC: 0.12~1 $\mu\text{g/mL}$)*-(2/4), PRSP(ペニシリンG MIC: \geq 2 $\mu\text{g/mL}$)*-(2/2)。*: 経口ペニシリンVの基準(CLSI法) (b)インフルエンザ菌: 87.5%(28/32)[アンピシリン感性(MIC: \leq 1 $\mu\text{g/mL}$)100%(12/12), アンピシリン中等度耐性(MIC: 2 $\mu\text{g/mL}$)-(2/3), アンピシリン耐性(MIC: \geq 4 $\mu\text{g/mL}$)82.4%(14/17)] (c)モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス: -(4/4) (d)化膿レンサ球菌: -(4/4) ④安全性評価対象例115例中36例(31.3%)に副作用が認められた。主なものは, 下痢・軟便28例(24.3%)。また, 臨床検査値の異常変動は, 検査を実施した安全性評価対象例113例中7例(6.2%)に認められた。主なものは, 血小板数増加等 ②〔錠剤〕(旧錠剤*) ③国内用量設定試験(慢性気管支炎): 1回100又は200mgを1日3回14日間食後投与 ④有効率は300mg群91.7%(33/36), 600mg群88.6%(31/35) ⑤副作用は300mg群で嘔気・上腹部痛1件(2.6%) ⑥国内用量設定試験(複雑性尿路感染症): 1回100又は200mgを1日3回5日間食後投与 ⑦有効率は300mg群75.0%(36/48), 600mg群76.6%(36/47) ⑧副作用は300mg群でめまい・冷感, 胃のもたれ, 胃痛, めまい, 600mg群で下痢各1件(1.5%) ⑨国内二重盲検試験(複雑性尿路感染症): 1回100mgを1日3回5日間食後投与 ⑩有効率は78.6%(77/98) ⑪副作用は下痢2件(1.5%), 胃痛, 軟便各1件(0.7%)

①国内二重盲検試験(細菌性肺炎)：1回100mgを1日3回14日間食後投与
 ②有効率は89.9% (62/69) ③副作用は下痢3件(3.4%)、発疹、嘔気(悪心)各2件(2.3%)、胃部不快感・下痢1件(1.1%) ④国内二重盲検試験(慢性気道感染症)：1回200mgを1日3回14日間食後投与 ⑤有効率は85.9% (73/85)
 ①副作用は下痢3件(3.1%)、発疹・掻痒感、発熱、嘔気、胃部不快感、軟便、便秘各1件(1.0%) ②国内二重盲検試験(浅在性化膿性疾患)：1回200mgを1日3回7日間食後投与 ③有効率は97.3% (71/73) ④副作用は軟便2件(2.6%)、胃のもたれ、胃部不快感・軟便、嘔気・軟便、腹部膨満感、胃部不快感、嘔気、水様便各1件(1.3%) ⑤国内一般臨床試験：国内の医療機関で実施された一般臨床試験で、効果が検討された1,965例の概要(有効率は、次のとおり) ①(1)皮膚科領域感染症：表在性皮膚感染症(伝染性膿痂疹、毛嚢炎)、深在性皮膚感染症〔せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、化膿性爪囲(廓)炎、ひょう疽〕、リンパ管・リンパ節炎〔リンパ管(節)炎〕、慢性膿皮症(皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症)85.1% (217/255) (2)外科領域感染症：乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷及び手術創等の二次感染78.9% (105/133) (3)呼吸器感染症：咽頭・喉頭炎〔咽喉頭炎(咽喉膿瘍)〕、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、慢性呼吸器病変の二次感染〔慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染〕、肺炎、肺化膿症83.5% (467/559) (4)尿路感染症：腎盂腎炎、膀胱炎77.9% (304/390) (5)胆道感染症：胆嚢炎、胆管炎85.7% (30/35) (6)産婦人科領域感染症：子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎92.9% (143/154) (7)耳鼻科領域感染症：中耳炎、副鼻腔炎72.3% (141/195) (8)眼科領域感染症：麦粒腫、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、眼板腺炎89.7% (78/87) (9)歯科・口腔外科領域感染症：歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎85.4% (134/157) ④安全性評価対象症例2,301例中91例(3.95%)に副作用が報告され、その主なものは、下痢、軟便、嘔気、胃不快感等の消化器症状87件(3.78%)及び発疹等のアレルギー症状11件(0.48%)。また、臨床検査値の変動は6.80% (119/1,749)に認められ、その主なものは、LDH上昇5.45% (3/55)、ALT上昇4.21% (69/1,638)、AST上昇3.11% (51/1,641)等の肝機能異常、好酸球増多1.77% (25/1,412)等の血液像異常 【薬効薬理】
 ①作用機序：セフジトレンの作用機序は細菌細胞壁合成阻害で、各種細菌のペニシリン結合蛋白(PBP)への親和性が高く、殺菌的に作用 ②抗菌作用 ③本剤は吸収時に腸管壁で代謝を受けてセフジトレンとなり抗菌力を示す ④セフジトレンは試験管内でグラム陽性・陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に、グラム陽性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性の大腸菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、プロテウス属、インフルエンザ菌及び嫌気性菌のペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、バクテロイデス属、プレボテラ属等に対して強い抗菌力を示し、また、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)に対しても強い抗菌力を示した ⑤セフジトレンは試験管内で各種細菌産生のβ-ラクタマーゼに対し安定で、β-ラクタマーゼ産生株にも強い抗菌力 ⑥実験的感染症に対する治療効果：本剤は黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属等によるマウス実験的感染症に優れた治療効果を示し、β-ラクタマーゼ産生株感染に対する治療効果も、類薬と同等もしくは優れていた
 (性状)セフジトレン ピボキシル〔CDTR-PI〕は淡黄白色～淡黄色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。融点：196～201℃(分解)

tacrolimus hydrate (JP)
タクロリムス水和物
 免疫抑制剤

131,269,399

基本添付文書 顆粒・注射はプログラフ2019年6月改訂, カプセルはプログラフ0.5・1mg 2020年4月改訂, 5mg 2019年6月改訂, 徐放性カプセルはグラセプター 2019年6月改訂, 軟膏0.03%小児用・0.1%はプロトピック2018年12月改訂, 点眼液はタクス2018年7月改訂

【製品】 規格等: (製) (処方) (保険通知) 《プログラフカプセル1・5mg・注射液5mg 1993.04.02承認》

- グラセプター Graceptor 徐放性カプセル0.5・1・5mg (アステラス)
- タクロリムス[Ⓜ] カプセル0.5・1・5mg (ニプロ ニプロファーマーサンド 日本ジェネリック マイラン製薬—ファイザー)
- タクロリムス 錠0.5・1・1.5・2・3・5mg (あゆみ 東和薬品)
- タクロリムス 錠0.5・1・5mg (日医工)
- タクロリムス 軟膏0.1%(5g) (岩城—日本ジェネリック サンファーマ 高田)
- タリムス Talymus 点眼液(懸濁点眼液)0.1%(5mL) (千寿—武田薬品)
- プログラフ[Ⓜ] Prograf カプセル0.5・1・5mg (アステラス)
- プログラフ Prograf 顆粒0.2mg(分包0.1g)・1mg(分包0.5g) 注射液2・5mg (アステラス)
- プロトピック Protopic 軟膏0.03%小児用(5g) 軟膏0.1%(5g) (マルホ)

【組成】 タクロリムスとして

〔顆粒(普通剤)〕: 1包(0.1g)中0.2mg, (0.5g)中1mg
 〔錠(普通剤)〕: 1錠中0.5mg, 1mg, 1.5mg, 2mg, 3mg, 5mg
 〔カプセル(普通剤)・徐放性カプセル〕: 1カプセル中0.5mg, 1mg, 5mg
 〔注射液〕: 1アンプル(0.4mL)中2mg, (1mL)中5mg。(2mgアンプル0.2mLに生理食塩液を加え20mLとした液又は5mgアンプル1mLに生理食塩液を加え100mLとした液)pH: 4.5~7.5 浸透圧比: 1.3~1.7 (軟膏): 0.03%, 0.1%

〔点眼液〕: 0.1%, pH: 4.3~5.5 浸透圧比: 0.9~1.1

タクロリムス水和物1.02mgはタクロリムス1mgに相当

【効能・効果】〔顆粒〕: ① 次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 ② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③ 重症筋無力症。効能関連注意 ① 骨髄移植: HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしない ② 重症筋無力症: 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。〔錠0.5・1・1.5・2・3mg, カプセル(普通剤)0.5・1mg〕: ① 次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 ② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③ 重症筋無力症 ④ 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る) ⑤ ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合) ⑥ 難治性(ステロイド抵抗性, ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症~重症に限る) ⑦ [プログラフは次も含む] 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎。効能関連注意 ① 骨髄移植: HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしない ② 重症筋無力症: 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない ③ 関節リウマチ: 過去の治療において, 非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても, 疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する ④ ループス腎炎: 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない ⑤ 潰瘍性大腸炎 ⑥ 治療指針等を参考に, 難治性(ステロイド抵抗性, ステロイド依存性)であることを確認する ⑦ 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない
 〔錠5mg・カプセル(普通剤)5mg〕: ① 次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 ② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③ 難治性(ステロイド抵抗性, ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症~重症に限る)。効能関連注意 ① 骨髄移植: HLA適合同胞間移植では本

剤を第一選択薬とはしない ② 潰瘍性大腸炎 ③ 治療指針等を参考に, 難治性(ステロイド抵抗性, ステロイド依存性)であることを確認する ④ 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない
 〔徐放性カプセル・注射〕: ① 次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 ② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制。効能関連注意 ① [徐放性カプセル] 効能共通: 腎移植及び肝移植以外の新規臓器移植患者に対する有効性及び安全性は確立されていない ② 骨髄移植: HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしない
 〔軟膏〕: アトピー性皮膚炎。効能関連注意: ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど, 本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する
 〔点眼液〕: 春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)。効能関連注意: 眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ, 抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用する
【用法・用量】〔顆粒・錠・カプセル(普通剤)〕: タクロリムスとして ① 腎移植: 移植2日前より1回0.15mg/kg, 1日2回経口投与。術後初期には1回0.15mg/kg, 1日2回経口投与, 以後, 徐々に減量。維持量は1回0.06mg/kg, 1日2回経口投与を標準とするが, 症状に応じて適宜増減 ② 肝移植: 初期1回0.15mg/kg, 1日2回経口投与。以後, 徐々に減量し, 維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが, 症状に応じて適宜増減 ③ 心移植: 初期1回0.03~0.15mg/kg, 1日2回経口投与。拒絶反応発現後に投与を開始する場合には, 1回0.075~0.15mg/kg, 1日2回経口投与。以後, 症状に応じて適宜増減し, 安定した状態が得られた後は, 徐々に減量して有効最少量で維持する ④ 肺移植: 初期1回0.05~0.15mg/kg, 1日2回経口投与。以後, 症状に応じて適宜増減し, 安定した状態が得られた後は, 徐々に減量して有効最少量で維持する ⑤ 脾移植: 初期1回0.15mg/kg, 1日2回経口投与。以後, 徐々に減量して有効最少量で維持する ⑥ 小腸移植: 初期1回0.15mg/kg, 1日2回経口投与。以後, 徐々に減量して有効最少量で維持する ⑦ 骨髄移植: 移植1日前より1回0.06mg/kg, 1日2回経口投与。移植初期には1回0.06mg/kg, 1日2回経口投与, 以後, 徐々に減量。移植片対宿主病発現後に投与を開始する場合には, 1回0.15mg/kg, 1日2回経口投与。症状に応じて適宜増減。①~⑦については, 本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず, 患者により個人差があるので, 血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため, 患者の状況に応じて血中濃度を測定し, トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節する。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお, 血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合, 副作用が発現しやすくなるので注意する ⑧ [顆粒, 錠0.5・1・1.5・2・3mg, カプセル(普通剤)0.5・1mgは次も含む] 重症筋無力症: 1日1回3mg, 夕食後に経口投与 ⑨ [錠0.5・1・1.5・2・3mg, カプセル(普通剤)0.5・1mgは次も含む] 関節リウマチ: 1日1回3mg, 夕食後に経口投与。高齢者には1日1回1.5mg, 夕食後経口投与から開始し, 症状により1日1回3mgまで増量できる ⑩ [錠0.5・1・1.5・2・3mg, カプセル(普通剤)0.5・1mgは次も含む] ループス腎炎: 1日1回3mg, 夕食後に経口投与 ⑪ [錠・カプセル(普通剤)は次も含む] 潰瘍性大腸炎: 初期1回0.025mg/kg, 1日2回朝食後及び夕食後に経口投与。以後2週間, 目標血中トラフ濃度を10~15ng/mLとし, 血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は, 目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし投与量を調節する ⑫ [プログラフカプセル0.5・1mgは次も含む] 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎: 初期に1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与。以後, 目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし, 血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。用法関連注意 ① 効能共通 ② 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため, 投与量を調節する際には全血中濃度を測定する ③ 顆粒, 錠, カプセルを使用するに当たっては, 次の点に留意する ④ 顆粒と錠又はカプセルの生物学的同等性は検証されていない[顆粒のカプセルに対するC_{max}及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08(薬物動態^{①②③}参照)] ⑤ 顆粒の使用は, 原則として, カプセルの服用ができない場合, あるいは治療上0.5mgカプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とする ⑥ 錠又はカプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては, 血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認する。なお, 切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には, 必要に応じて投与量を調節する ⑦ 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認め

タ

2 タクロ

られているので、血中濃度(およそ投与12時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持する(重大な副作用^{②③}参照) ①他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節する ②肝移植、腎移植及び骨髄移植：市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮する(薬物動態^{①②③④}、臨床成績^{②③④⑤}参照) ③骨髄移植 ④クレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮する(重大な副作用^{②③}参照) ⑤血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとする ⑥重症筋無力症：副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい ⑦関節リウマチ：高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい(特定背景関連注意^{②③}参照) ⑧ループス腎炎：副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2ヵ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果が現れない場合には、中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい ⑨潰瘍性大腸炎 ⑩治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい ⑪原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節する(臨床成績^{①②③}参照) ①初回投与から2週間まで(1)初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する (2)1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する (3)2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する ②2週以降：投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい ③用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる ④【カプセル】カプセル剤(普通剤)のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定する ⑤2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、中止する ⑥通常、3ヵ月までの投与とする ⑦多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 ⑧1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節する ⑨【カプセル】カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定する ⑩投与開始時は原則としてステロイド剤を併用する。また、症状が安定した後はステロイド剤の漸減を考慮する(臨床成績^{①②}参照)

〔徐放性カプセル〕：タクロリムスとして ①腎移植：移植2日前より1日1回0.15~0.20mg/kg、朝経口投与。以後、症状に応じて適宜増減 ②肝移植：術後初期には1日1回0.10~0.15mg/kg、朝経口投与。以後、症状に応じて適宜増減 ③普通剤から切り換える場合(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、骨髄移植)：普通剤からの切り換え時は同一1日用量を1日1回朝経口投与。なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節する。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行う。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意する。用法関連注意 ①効能共通 ②血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、投与量を調節する際には全血中濃度を測定する ③術後初期の患者に投与する場合は、普通剤と比較して血中濃度が低く推移することがあるので、術後数日間は連日血中濃度を測定し、投与量を調節する(薬

物動態^{①②}参照) ④普通剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度の推移を確認し、必要に応じて投与量を調節する。なお、普通剤からの切り換えは状態が安定した患者に行うことが望ましい(薬物動態^{①②③}参照) ⑤高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与24時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持する(重大な副作用^{②③}参照) ⑥他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節する ⑦肝移植、腎移植：市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮する(薬物動態^{①②}、臨床成績^{②③④}参照) ⑧骨髄移植 ⑨クレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮する(重大な副作用^{②③}参照) ⑩血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとする〔注射〕：タクロリムスとして1回量を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注 ①腎移植：1回0.10mg/kg ②肝移植：1回0.10mg/kg ③心移植：1回0.05mg/kg ④肺移植：1回0.05mg/kg ⑤脾移植：1回0.10mg/kg ⑥小腸移植：1回0.10mg/kg ⑦骨髄移植：移植1日前より1回0.03mg/kg。移植片対宿主病発現後に投与を開始する場合は、1回0.10mg/kg。①~⑦：内服可能となつた後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節する。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。用法関連注意 ①効能共通 ②血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、投与量を調節する際には全血中濃度を測定する ③高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持する(重大な副作用^{②③}参照) ④他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節する ⑤肝移植、腎移植及び骨髄移植：市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮する(薬物動態^{①②③}、臨床成績^{②③④⑤}参照) ⑥骨髄移植 ⑦クレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮する(重大な副作用^{②③}参照) ⑧血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとする〔軟膏0.03%〕：小児には1日1~2回塗布。1回あたりの塗布量は5gまで。年齢により適宜減量。用法関連注意 ①1回あたりの最大塗布量については、次を目安にする。2~5歳(20kg未満)1g、6~12歳(20kg以上50kg未満)2~4g、13歳以上(50kg以上)5g。参考：臨床試験時の用量(臨床成績^{①②}参照) ②皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には中止する。また、皮疹の悪化をみる場合にも中止する ③症状改善により塗布の必要がなくなった場合は、速やかに中止し、漫然と長期にわたって使用しない ④1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布する〔軟膏0.1%〕：成人には1日1~2回塗布。1回あたりの塗布量は5gまで。用法関連注意 ①皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には中止する。また、皮疹の悪化をみる場合にも中止する ②症状改善により塗布の必要がなくなった場合は、速やかに中止し、漫然と長期にわたって使用しない ③1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布する〔点眼液〕：用時よく振り混ぜたのち、1回1滴、1日2回点眼

警告 (顆粒・カプセル(普通剤)・徐放性カプセル・注射)：①効能共通 ②本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験

を有する医師が使用する ①〔顆粒・カプセル(普通剤)〕顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認する(薬物動態^{①②③}参照) ②〔徐放性カプセル〕本剤と同一成分を含む普通剤と本剤の切り換えに際しては、血中濃度を測定することにより製剤による血中濃度の変動がないことを確認する(薬物動態^{①②③}参照) ③臓器移植：本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う ④〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕関節リウマチ：関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性及び投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与する。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与える ⑤〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕ループス腎炎：投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行う ⑥〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎：投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している医師のもとで行う

〔軟膏〕：①本剤の使用は、アトピー性皮膚炎(軟膏0.03%は小児のアトピー性皮膚炎)の治療法に精通している医師のもとで行う ②濃度、明らかに局面を形成しているびらんを使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらんの改善を確認した後、本剤を開始する(禁忌^①参照)

〔禁忌〕〔顆粒・カプセル(普通剤)・徐放性カプセル・注射〕：①本剤の成分(注射はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む)に対し過敏症の既往歴のある患者 ②シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者(相互作用^①参照) ③カリウム保持性利尿剤投与中の患者(重要な基本的注意^{①②}、相互作用^①参照) ④生ワクチンを接種しない(相互作用^①参照)

〔軟膏〕：①患部に潰瘍、明らかに局面を形成しているびらんのある患者(警告^②参照) ②高度の腎障害、高度の高カリウム血症の患者(特定背景関連注意^{①②③④}参照) ③魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患(Netherton症候群等)の患者[経皮吸収が高く、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある](特定背景関連注意^{①②}参照) ④⑤〔軟膏0.03%〕低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児(特定背景関連注意^{①②}参照) ⑥〔軟膏0.1%〕小児等(特定背景関連注意^{①②③④⑤⑥⑦}参照) ⑦本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ⑧PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者(相互作用、その他の注意^{②③}参照)

〔点眼液〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②眼感染症のある患者[免疫抑制により感染症が悪化する可能性がある]

〔顆粒・カプセル(普通剤)・徐放性カプセル・注射〕：〔重要な基本的注意〕①効能共通 ②〔注射〕添加剤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等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとる(重要な基本的注意^{①②}、特定背景関連注意^{①②③}、重大な副作用^{②⑦}参照) ③〔注射〕ショック等を予測するため、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、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察する(重要な基本的注意^{②③}、特定背景関連注意^{①②③④}、重大な副作用^{②⑦}参照) ④腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニクリアランス、尿中NAG、尿中β₂-ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察する。特に投与初期にはその発現に十分注意する(重要な基本的注意^{②③④}、重大な副作用^{②③}参照) ⑤高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行う。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、カンロン酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わない(禁忌^①、相互作用^①参照) ⑥高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察する。特に投与初期にはその発現に十分注意する(重大な副作用^{②③④}参照) ⑦投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、

心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察する(重要な基本的注意^{②③}、重大な副作用^{②③}参照) ⑧高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇が現れた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行う ⑨感染症の発現又は増悪に十分注意する(特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^{②③}参照) ⑩過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意する(相互作用^②、重大な副作用^{②③}参照) ⑪本剤により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行う ⑫骨髄移植：移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましい。また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換える ⑬〔顆粒、カプセル(普通剤)0.5・1mg〕重症筋無力症：胸腺非摘除例に使用する場合、投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認する。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で投与する。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない ⑭〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕関節リウマチ：少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので腎障害の発現に注意する(重要な基本的注意^{①②③}参照) ⑮〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕ループス腎炎 ⑯病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意する(重要な基本的注意^{①②}参照) ⑰基礎疾患である全身性エリテマトデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、これらの疾患の適切な治療を進めながら投与する(重要な基本的注意^{①②③}参照) ⑱〔カプセル(普通剤)〕潰瘍性大腸炎：投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行う ⑲〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎：本剤によりニューモシスティ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】①合併症・既往歴等のある患者 ②〔注射〕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(重要な基本的注意^{①②③}、重大な副作用^{②③}参照) ③〔注射〕薬物過敏症の既往歴のある患者(重要な基本的注意^{①②}参照) ④感染症のある患者：感染症が悪化する可能性がある(重要な基本的注意^{①②}、重大な副作用^{②③}参照) ⑤〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者：間質性肺炎が悪化する可能性がある(重大な副作用^②参照) ⑥肝炎ウイルスキャリアの患者：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やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意する。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある(重大な副作用^{②③}参照) ⑦腎機能障害患者：腎障害が悪化する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい ⑧腎機能障害患者：薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい ⑨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。動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響(低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害)の報告がある ⑩授乳婦：投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている(薬物動態^{②③}参照) ⑪小児等：特に2歳未満の幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い(重大な副作用^{②③}参照)。骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑫高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下している(カプセル[普通剤])用法関連注意^②参照) 【相互作用】主と

4 タクロ

して薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(薬物動態^{⑨⑩}参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン ・乾燥弱毒生麻しんワクチン ・乾燥弱毒生風しんワクチン ・経口生ポリオワクチン等 (禁忌 ^⑨ 参照)	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する
シクロスポリン(サンディイミュン, ネオール) (禁忌 ^⑨ 参照)	副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤を開始することが望ましい	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される
ボセンタン(トラクリア) (禁忌 ^⑨ 参照)	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある
カリウム保持性利尿剤 ・スピロラクタム(アルダクトンA) ・カンレノ酸カリウム(ソルダクトン) ・トリアムテレン(トリテレン) (禁忌 ^⑨ , 重要な基本的注意 ^{⑩⑪} 参照)	高カリウム血症が発現することがある	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 ・エリスロマイシン ・ジョサマイシン ・クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 ・イトラコナゾール ・フルコナゾール ・ボリコナゾール等 カルシウム拮抗剤 ・ニフェジピン ・ニルバジピン ^{*1} ・ニカルジピン ・ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル ・サキナビル ・ネルフィナビル その他の薬剤 ・プロモクリプテン ・ダナゾール ・エチニルエストラジオール ・オメプラゾール ・ランソプラゾール ・トフィソバム ・アミオダロン 飲食物 ・グレープフルーツジュース テラプレビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍

グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避ける。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル(25mg・150mg・100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある
抗てんかん剤 ・カルバマゼピン ・フェノバルビタール ・フェニトイン ^{**2} 抗生物質 ・リファンピシン ・リファブチン	拒絶反応出現の可能性が有る。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する
飲食物 ・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	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	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある
腎毒性のある薬剤 ・アムホテリシンB ・アミノグリコシド系抗生物質 ・スルファメトキサゾール・トリメトプリム ・非ステロイド性抗炎症剤等	腎障害が発現することがある	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される
不活化ワクチン ・インフルエンザHAワクチン等	ワクチンの効果を減弱させることがある	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される
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) ・抗リウマチ薬(DMARD)(メトトレキサート等) (重要な基本的注意 ^{⑩⑪} 参照)	過度の免疫抑制が起こることがある	ともに免疫抑制作用を有する
エブレレン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意する	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される

*1: 併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。*2: 併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)

【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〔発現頻度は顆粒、カプセル(普通剤)、注射の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている〕

① **重大な副作用** ② **効能共通** ③ [注射] **ショック**(0.1%未満): 添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショックの発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^{⑩⑪⑫}, 特定背景関連注意^{⑬⑭}参照) ④ **急性腎障害**(0.1~5%未満), **ネフローゼ症候群**(0.1%未満)(用法関連注意〔顆粒・カプセル[普通剤] ①②③④ [徐放カプセル] ①②③④ [注射] ①②③④, 重要な基本的注意^{⑩⑪}参照) ⑤ **心不全, 不整脈, 心筋梗塞, 狭心症, 心膜液貯留, 心筋障害**(各0.1~5%未満): 心筋障害(ST-T変化, 心機能低下, 心内腔拡大, 壁肥厚等), 心不全, 心室性あるいは上室性の不整脈, 心筋梗塞, 狭心症, 心膜液貯留が現れることがある(重要な基本的注意^{⑩⑪}参照) ⑥ **中枢神経系障害**

(0.1~5%未満)：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害が現れることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状が現れた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行う

④**脳血管障害**(0.1~5%未満)：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行う

⑤**血栓性微小血管障害**(0.1~5%未満)：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害が現れることがある

⑥**汎血球減少症、血小板減少性紫斑病**(各0.1~5%未満)、**無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球病**(いずれも頻度不明)

⑦**イレウス**(0.1~5%未満)

⑧**皮膚病**(**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明) ⑨**呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群**(各0.1~5%未満) ⑩**感染症**(15%以上)：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化が現れることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行う(重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①②③参照)

⑪**進行性多巣性白質脳症(PML)**(頻度不明)：本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状が現れた場合は、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**BKウイルス腎症**(頻度不明)

⑬**リンパ腫等の悪性腫瘍**(0.1~5%未満)：Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(初期症状：発熱、リンパ節腫大等)が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まること(重要な基本的注意①②、特定背景関連注意③参照)

⑭**肺炎**(0.1~5%未満)(重要な基本的注意①②参照)

⑮**糖尿病及び糖尿病の悪化**(0.1~5%未満)、**高血糖**(15%以上)：(重要な基本的注意①②参照)

⑯**肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明)：AST、ALT、 γ -GTP、AI-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある

⑰**顆粒、カプセル(普通剤)0.5・1mg** **重症筋無力症** **クラーゼ**(頻度不明)：症状が現れた場合には、人工呼吸等を行う

⑱**カプセル(普通剤)0.5・1mg** **関節リウマチ** **間質性肺炎**(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う(特定背景関連注意①②参照)

②その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	腎障害(BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)(23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK上昇
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚

消化器	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
脾臓	アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常(AST上昇、ALT上昇、AI-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇)		
血液	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少	好中球減少
皮膚	発疹、紅斑、痒痒、脱毛		
その他	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渴、冷感、胸痛

【過量投与】①〔徐放性カプセルを除く〕症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている

②処置：特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない

【適用上の注意】〔注射〕①薬剤調整時の注意 ②保管時の注意：冷蔵庫など低温(10℃以下)に保存すると凝固することがあるが、これは添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない

③本剤はアルカリ性で分解されやすいため、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤(アシクロビル、ガンシクロビル等)とは混注しない

④薬剤投与時の注意 ⑤輸液セット等の使用時の注意：ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液セット等の使用は避ける。本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60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。また、タクロリムスはPVC製の器具等に吸着する

⑥輸液ポンプ使用時の注意：投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなる等の報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると思われる

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②効能共通 ③免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある

④〔注射〕添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告がある

⑤〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕関節リウマチ ⑥本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない

⑦人工関節置換術等の手術時における安全性は確立していない

⑧〔カプセル(普通剤)0.5・1mg〕ループス腎炎：承認時までの臨床試験において、28週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。なお、市販後の調査(1,355例)において、5年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は2.9%であった

⑨非臨床試験に基づく情報：ラット(1.0~3.0mg/kg、皮下注)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた

【取扱い上の注意】①〔カプセル〕本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存する

②〔注射〕個装箱開封後は、遮光にて保存する

【保存等】〔顆粒・カプセル〕室温保存。有効期間：3年。〔注射〕室温保存。有効期間：24ヵ月

【軟膏】：【重要な基本的注意】①重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、使用開始の2~4週後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに中止し、適切な処置を行う

②本剤の免疫抑制作用により潜在的な発癌リスクがある。0.03%製剤で実施された長期の国内製造販売後調査において、悪性リンパ腫、皮膚癌等の悪性腫瘍の報告はなく、長期の海外疫学研究においても、本剤の使用による発癌リスクの上昇は認められなかった。一方、本剤使用例

タ

6 タクロ

において関連性は明らかではないが、悪性リンパ腫、皮膚癌の発現が報告されている。使用にあたっては、これらの情報を患者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用する(その他の注意^①、臨床成績^②参照) **③**密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わない **④**本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめる。また、日焼けランプ/紫外線ランプの使用を避ける(その他の注意^{②③}参照) **⑤**皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するが、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮する(特定背景関連注意^{①②}参照) **⑥**使用後、一過性に皮膚刺激感(灼熱感、ほてり感、疼痛、痒痒感等)が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明する 【特定背景関連注意】**①**合併症・既往歴等のある患者 **②**高カリウム血症の患者(高度の高カリウム血症の患者を除く):高カリウム血症が増悪する可能性がある(禁忌^②参照) **③**全身に皮疹を認める紅皮症の患者:経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある(禁忌^②参照) **④**皮膚感染症を伴う患者:皮膚感染症が増悪するおそれがある(重要な基本的注意^②参照) **⑤**腎機能障害患者 **⑥**高度の腎障害の患者:使用しない。腎障害が増悪する可能性がある(禁忌^②参照) **⑦**腎障害の患者(高度の腎障害の患者を除く):腎障害が増悪する可能性がある **⑧**肝機能障害患者 高度の肝障害の患者:薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある **⑨**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使用する。動物実験(ウサギ、経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている **⑩**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。ヒトで母乳中へ移行する可能性がある **⑪**小児等 **⑫**〔軟膏0.03%〕低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には使用しない。2歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない(禁忌^{②③}参照) **⑬**〔軟膏0.1%〕**⑭**2歳未満の幼児等:使用しない。低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない(禁忌^{②③}参照) **⑮**2歳以上の小児等:より低濃度の0.03%製剤を使用し、本剤は使用しない。血中濃度の上昇により副作用が発現する可能性がある(禁忌^{②③}参照) **⑯**高齢者:〔軟膏0.1%〕一般に生理機能が低下している

【相互作用】併用禁忌:本剤使用中にPUVA療法等の紫外線療法を行わない(禁忌^②、その他の注意^{②③}参照)

【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
その他の副作用 **①**〔軟膏0.03%〕

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{※1}	疼痛(ヒリヒリ感、しみる等)(36.5%)、熱感(灼熱感、ほてり感等)(16.3%)、痒痒感		
皮膚感染症 ^{※2}	細菌性感染症(毛嚢炎、伝染性膿痂疹等)(16.3%)、ウイルス性感染症(単純疱疹、カボジ水痘様発疹症等)		真菌性感染症(白癬等)
その他の皮膚症状		瘡瘡、丘疹	瘡瘡様皮疹、皮膚乾燥、接触皮膚炎、紅斑、酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状		皮膚以外の感染症(上気道炎、リンパ節炎等) ^{※3}	頭痛、頭重感

②〔軟膏0.1%〕

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{※1}	熱感(灼熱感、ほてり感等)(44.3%)、疼痛(ヒリヒリ感、しみる等)(23.6%)、痒痒感		
皮膚感染症 ^{※2}	細菌性感染症(毛嚢炎、伝染性膿痂疹)	ウイルス性感染症(単純疱疹、カボジ	

等)	水痘様発疹症等)、真菌性感染症(白癬等)	
その他の皮膚症状	瘡瘡、瘡瘡様皮疹、皮膚乾燥、丘疹、接触皮膚炎	紅斑、酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状	頭痛、頭重感、皮膚以外の感染症(上気道炎、リンパ節炎等) ^{※3}	

^{※1}:刺激感は入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止する。^{※2}:このような症状が現れた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤を中止する。^{※3}:皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤を中止する

【適用上の注意】薬剤使用時の注意:皮膚以外の部位(粘膜等)及び外陰部には使用しない。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意する。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流す。また、洗い流した後も刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導する 【その他の注意】**①**臨床使用に基づく情報:長期的な発癌リスクを評価するために、海外で小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした疫学研究(10年間の前向きコホート研究)が実施された。延べ観察期間44,629人・年において悪性腫瘍が6例に報告され、年齢及び性別の合致する集団における予測発生率5.95例に対する標準化罹患比は1.01(95%信頼区間0.37-2.20)であった(重要な基本的注意^②参照) **②**非臨床試験に基づく情報 **③**アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている(禁忌^②、重要な基本的注意^②、相互作用参照) **④**マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた **⑤**ラット(1.0~3.0mg/kg、皮下注射)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた 【保存等】室温保存。有効期間:2年

【点眼液】:【重要な基本的注意】**①**本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行う **②**本剤により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性が更に高まるおそれがあるため十分注意する **③**使用後、眼部熱感、眼刺激等が高頻度に認められるので、その旨を患者に説明する **④**長期にわたり投与する場合には観察を十分に行い、漫然と投与しない。また、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 **⑤**緑内障患者に投与する場合は、眼圧が上昇することがあるため、投与中は定期的に眼圧検査を実施する

【副作用】承認時での総症例86例中、副作用は55例(64.0%)に認められた。主な副作用は眼の異常感(眼部熱感、眼の異物感、眼の違和感)38例(44.2%)、眼刺激18例(20.9%)、流涙増加10例(11.6%)であった(承認時)

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症 [※]			接触性皮膚炎
眼 [※]	(40%以上)眼の異常感(眼部熱感、眼の異物感、眼の違和感)(20~40%未満)眼刺激(10~20%未満)流涙増加	眼精疲労、眼乾燥、眼脂、眼痛、眼充血、羞明、点状角膜炎	眼痒痒症、眼部不快感、上眼瞼重圧感、眼瞼腫痛、眼瞼炎、霰粒腫、瞼板腺炎、結膜充血、結膜浮腫、結膜炎、結膜びらん、結膜沈着物、角膜びらん、角膜潰瘍、角膜混濁、前房のフレア、前房内細胞、閃輝性融解、霧視、視力低下、緑内障増悪、眼圧上昇
呼吸器 [※]		咽喉刺激感、咽喉頭痛、咽喉感覚鈍麻	鼻部不快感
感染症 [※]		ヘルペス性角膜炎、眼瞼ヘルペス	膿痂疹、麦粒腫、細菌性結膜炎、単

その他*	熱感[顔面], 好中球減少, 単球増加	純ヘルペスウイルス結膜炎, 流行性角結膜炎, 細菌性角膜炎 手指のしびれ感, AST(GOT)増加, γ -GTP増加, LDH増加, 白血球数増加, 白血球数減少, 好中球増加, リンパ球減少, 血中尿酸増加
------	---------------------	---

0.1%濃度製剤(本剤)の1日2回投与における成績に基づいて記載した。ただし、「頻度不明」には最長5年間の長期投与試験を含むそれ以外の用法での試験(0.01%濃度製剤及び0.03%濃度製剤による試験, 1日2回を超える投与がなされた試験)及び使用成績調査で認められた副作用を記載した。*:副作用が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

【高齢者への投与】一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する[動物実験(ウサギ, 経口投与)で催奇形作用, 胎児毒性が認められたとの報告がある。ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている] ②授乳中の婦人には授乳を避けさせる[母乳中へ移行する可能性がある] 【小児等への投与】低出生体重児, 新生児, 乳児又は6歳未満の幼児では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投与経路:点眼用のみ使用する ②投与時 ③点眼後1~5分間閉眼しながら涙嚢部を圧迫するよう指導する ④点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は, すぐにふき取るよう指導する ⑤点眼のとき, 容器の先端が直接目に触れないように注意する ⑥他の点眼剤を併用する場合には, 少なくとも5分以上の間隔を空けて点眼する ⑦ベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので, コンタクトレンズを装着している場合は, 点眼前に一旦レンズをはずし, 十分な間隔を空けてから再度装着する ⑧薬剤交付時:患者に渡す際は, 容器本体のフィルム(キャップ部分は含まない)を取り除かないよう指導する[遮光性のあるフィルムにより, 製品の品質を保持しているため] 【保存等】室温保存

【顆粒・カプセル(普通剤)・注射】:【薬物動態】①血中濃度 ②[顆粒・カプセル(普通剤)] ③腎移植(用法関連注意参照) (1)承認時までの臨床試験で, 成人腎移植患者9例にカプセル(普通剤)0.16mg/kg経口投与時の薬物動態パラメータは, T_{max} 4.2±2.9時間, C_{max} 44±45ng/mL, AUC_{0-12h} 274±198ng·h/mL, 12時間後血中濃度(トラフ値)16±12ng/mL, 生体内利用率(F)20±17.8% (2)市販後調査で, 小児腎移植患者5例(平均9歳)に平均0.218mg/kgを朝食1時間前と朝食直後投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり(*:生体内利用率)

	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	F* (%)
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

(3)市販後調査で得られた移植初期の投与量とトラフ値は添付文書参照 ④肝移植(用法関連注意参照) (1)小児肝移植患者(平均5.3歳)では, 成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた[外国人でのカプセル(普通剤)投与時のデータ] (2)市販後調査で得られた移植初期の投与量とトラフ値は添付文書参照 ⑤小腸移植:小児小腸移植患者(平均2.9歳)では, 成人に比べ体重換算で1.3~2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた[外国人でのカプセル(普通剤)投与時のデータ] ⑥骨髄移植(用法関連注意参照):治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は添付文書参照 ⑦[顆粒, カプセル(普通剤)0.5·1mg]重症筋無力症 (1)承認時までの臨床試験で, 成人重症筋無力症患者90例にカプセル(普通剤)3mg経口投与8~16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL(0.65~22.44ng/mL), 10ng/mL以上を示した患者は2例 (2)市販後の調査で, カプセル(普通剤)・顆粒各3mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL(検出限界以下~14.2ng/mL)。平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例 ⑧[カプセル(普通剤)0.5·1mg]関節リウマチ:成人関節リウマチ患者12例にカプセル(普通剤)3mg経口投与時の薬物動態パラメータは, T_{max} 1.3±0.58時間, C_{max} 19.64±6.32ng/mL, AUC_{0-12h} 192.88±86.42ng·h/mL, $t_{1/2}$ 34.89±8.69時間, 生体内利用率(F)25.1±14.4%(外国人データ)。また, 国内の

成人関節リウマチ患者にカプセル(普通剤)1.5及び3mgを経口投与時の血中濃度は用量の増加に伴い増加。なお, 国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験で血中濃度を測定した326例中, 投与8~16時間後の平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみ。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった ⑨[カプセル(普通剤)0.5·1mg]ループス腎炎:成人ループス腎炎患者25例にカプセル(普通剤)3mg経口投与8~16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL(1.70~7.30ng/mL) ⑩[カプセル(普通剤)]潰瘍性大腸炎:成人潰瘍性大腸炎患者8例にカプセル(普通剤)0.05mg/kgを経口投与時の薬物動態パラメータは, T_{max} 2.4±1.4時間, C_{max} 22±13ng/mL, AUC_{0-12h} 136±105ng·h/mL ⑪[カプセル(普通剤)0.5·1mg]多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎:成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にカプセル(普通剤)を1日2回経口投与時の平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL(2.52~11.40ng/mL)。その時の平均投与量は0.0721mg/kg/日(0.030~0.156mg/kg/日)。なお, 平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例 ⑫カプセル(普通剤)と顆粒の比較:成人腎移植患者9例にカプセル(普通剤)及び顆粒を同用量投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり(警告⑩, 用法関連注意⑩⑪参照)

投与量*1	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル) C_{max} , AUC_{0-12h}
	C_{max} *2, AUC_{0-12h} *3	C_{max} *2, AUC_{0-12h} *3	C_{max} *2, AUC_{0-12h} *3	C_{max} , AUC_{0-12h}	
0.03	10, 42.7	18, 94.4	1.80, 2.21		
0.02	10, 70.2	9.3, 68.6	0.93, 0.98		
0.06	27, 165.4	23, 113.3	0.85, 0.69		
0.02	14, 105.6	7.2, 41.8	0.51, 0.40		
0.02	9.9, 61.5	14, 69.2	1.41, 1.13		
0.03	13, 92.0	13, 103.8	1.00, 1.13		
0.02	6.2, 36.7	6.8, 27.6	1.10, 0.75		
0.02	4.1, 32.6	3.8, 34.1	0.93, 1.05		
0.04	20, 230.8	42, 320.0	2.10, 1.39		
平均値	-	-	1.18±0.50, 1.08±0.51		

*1: mg/kg/回。*2: ng/mL。*3: ng·h/mL

⑬[注射]⑭成人腎移植患者:承認時までの臨床試験で, 9例に0.075 mg/kgを4時間持続静注時の薬物動態パラメータは, $t_{1/2}$ 7.9±5.2時間, AUC_{0-12h} 746±314ng·h/mL, Cl (クリアランス)0.12±0.05L/h·kg, V_{dss} (分布容積)1.010±0.382L/kg, C_{4h} (4時間点滴終了時血中濃度)78±19ng/mL。また, カプセル(普通剤)が術前に投与されていた14例に, 術後に注射[平均0.096mg/kg(範囲0.041~0.104mg/kg)]を24時間持続静注時の血中濃度は, 注入開始4時間後30ng/mL, 24時間後38ng/mL ⑮市販後調査で, 小児腎移植患者8例(平均9歳)に平均0.079mg/kgを24時間持続静注時の薬物動態パラメータは, AUC_{0-24h} 772±337ng·h/mL, Cl (クリアランス)0.098±0.0367L/h·kg ⑯市販後調査で得られた移植初期もしくは投与開始初期の1日投与量と血中濃度は添付文書参照(用法関連注意参照) ⑰[顆粒・カプセル(普通剤)]吸収 ⑱健康成人の食事による薬物動態パラメータへの影響は, 食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意に C_{max} 及び AUC が低下, T_{max} は延長(外国人データ) ⑲[カプセル(普通剤)]成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から, 食後投与時の経口吸収性は, 平均的に絶食下服薬時の62%と推定 ⑳分布 ㉑本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上 ㉒肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ, 平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた(外国人データ)(特定背景関連注意参照) ㉓ラットに ^{14}C -標識タクロリムス0.32mg/kgを静注5分後はほぼ全量の組織に移行, 特に副腎, 肺, 心臓, 甲状腺に高く, 血中濃度低下とともに消失。大脳, 小脳では低濃度の移行, 消失は遅かった ㉔代謝 ㉕主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(相互作用参照) ㉖肝移植患者での血中, 尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体(外国人データ) ㉗排泄:代謝物の大部分は胆汁中に排泄, 未変化体尿中排泄率は1%以下(外国人データ)。なお, 本剤の血中濃度は腎機能又は透析による影響を受けない ㉘薬物相互作用:主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため, CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また, CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方, 本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより, CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また, 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので, 血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性が 【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②移植領域 ③腎移植における拒絶反応の抑制 (1)国内前期第II相試験(35例), 国内後期第II相試験(69例), 国内第III相比較試験(82例):承認時までの臨床試験(1990~1994年)で, 腎移植後

8 タクロ

の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%。拒絶反応は39.8%(74/186)で延べ101回 (2)国内第Ⅲ相試験：救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例に注射・カプセル(普通剤)が投与され、有効以上52.9%(55/104)。顆粒を17例に12週間投与した結果(1996~1998年)、生着率は94.1%(16/17)例、拒絶反応が発現した症例は11.8%(2/17)例。カプセル(普通剤)からの切り換え例(19例)での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった ④肝移植における拒絶反応の抑制：国内試験 (1)承認時までの臨床試験(1990~1991年)で、国内で生体部分肝移植手術を受け、注射・カプセル(普通剤)が投与された24例の6ヵ月累積生存率は65.6%(うち8例は救済的治療)。拒絶反応は16.7%(4/24)で延べ7回みられたが、いずれも軽度でその内の1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快。また、前記の成績を含め、国内で生体部分肝移植を受け(1990~1995年)、注射・カプセル(普通剤)が投与された120例の6ヵ月生存率は81.7% (2)顆粒を7例に12週間投与した結果(1997~1998年)、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は57.1%(4/7)。カプセル(普通剤)から顆粒への切り換え例(8例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった ⑤心移植・肺移植・脾移植・小腸移植における拒絶反応の抑制(外国人データ)：注射・カプセル(普通剤)の拒絶反応の抑制効果が確認されている ⑥骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 (1)予防投与 国内前期第Ⅱ相試験(21例)、国内後期第Ⅱ相試験(38例)、国内第Ⅲ相比較試験(66例)：承認時までの臨床試験(1991~1996年)で、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的に注射・カプセル(普通剤)を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgrade II以上のGVHDの発症率は14.4%(18例)。顆粒を9例に投与した結果(1996~1998年)、grade II以上のGVHDの発症率は33.3%(3/9) (2)治療投与 国内試験：承認時までの臨床試験(1990~1993年)で、骨髄移植後のGVHD39例に注射・カプセル(普通剤)を投与し、急性GVHDで53.8%(7/13)、慢性GVHDで46.2%(12/26)が有効以上の効果 ⑦「顆粒、カプセル(普通剤)0.5・1mg」重症筋無力症 ⑧国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験 (1)胸腺摘出後の治療で、ステロイド剤でも効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、本剤「カプセル(普通剤)」を投与した結果、10例で筋力等が改善。また、易疲労感の改善や、入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた (2)ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、本剤「カプセル(普通剤)」を28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較。本試験では、5mg/隔日/4週割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った結果、本剤群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認めた 《ステロイド平均投与量^{※1}(mg/日)の推移》

	本剤群(40例)	プラセボ群(40例)	調整済の平均の差 ^{※2} [95%信頼区間]
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	-
投与終了前12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	-1.58 [-3.342~0.184]
投与終了前4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	-3.48 [-6.010~-0.953]

^{※1}：プレドニゾン換算量。^{※2}：本剤群-プラセボ群

⑨国内第Ⅲ相非盲検試験：ステロイド剤によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、本剤「カプセル(普通剤)」を28週間投与した第Ⅲ相試験で、8例で筋力(合計QMGスコア)の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された(中間成績)。合計QMGスコアの推移は、投与開始時13.3±5.17(10例)、最終時10.6±6.17(10例)、変化量-2.7±2.26(10例) ⑩「カプセル(普通剤)0.5・1mg」関節リウマチ 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験：過去の治療で抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、本剤「カプセル(普通剤)」を後期第Ⅱ相試験で16週間、第Ⅲ相試験で28週間投与時のACR20改善率〔米国リウマチ学会(ACR)の有効性評価方法での20%改善例の割合〕は次表のとおり 《非高齢者》

試験名\1日投与量 ^{※1}	プラセボ	1.5mg	3mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	14.1%(9/64)	24.6%(14/57)	48.3%(28/58)
第Ⅲ相比較試験 ^{※2}	-	-	49.0%(50/102)

計	14.1%(9/64)	24.6%(14/57)	48.8%(78/160)
---	-------------	--------------	---------------

^{※1}：非高齢者に対する承認1日用量は通常3mg。^{※2}：実薬対照比較試験《高齢者》

試験名\1日投与量 [※]	1.5mg	1.5mg開始 3mgまで増量可	3mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	33.3%(9/27)	-	44.0%(11/25)
第Ⅲ相高齢者試験	-	50.0%(27/54)	-

[※]：高齢者に対する承認1日用量は通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可

⑪「カプセル(普通剤)0.5・1mg」ループス腎炎 国内第Ⅲ相比較試験：ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者63例を対象とし、本剤「カプセル(普通剤)」群28例、プラセボ群35例に28週間投与。本剤群の最終時の疾患活動性合計スコア^{※1}の変化率、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体(C3)の実測値の変化率、クレアチニンクリアランス(Ccr)の変化率は次表のとおり

	本剤群(27例)	プラセボ群(34例)	群間差の95%信頼区間
疾患活動性合計スコア ^{※1} の変化率	-32.9±31.0%	3.3±38.2%	-
1日尿蛋白量の実測値の変化率(中央値(第1四分位, 第3四分位))	-60.8% (-73.7, -37.2)	8.7% (-14.0, 90.0)	[-115.0~-48.7]
補体(C3)の実測値の変化率(中央値(第1四分位, 第3四分位))	16.4% (10.3, 27.5)	-2.8% (-11.1, 18.2)	[8.5~26.7]
Ccrの実測値の変化率(中央値(第1四分位, 第3四分位))	-22.0% ^{※2} (-33.5, -4.2)	-1.4% (-19.3, 16.9)	[-30.5~-3.4]

^{※1}：疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体(C3)の5項目のスコア(各々0~3点の4段階)からなる。^{※2}：Ccrについてののみ本剤群の評価症例数は26例

⑫「カプセル(普通剤)」潰瘍性大腸炎 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験(用法関連注意^{※⑩}参照)：中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者62例を対象とし、本剤「カプセル(普通剤)」群32例、プラセボ30例に2週間投与(比較試験)。本剤群の改善率(DAIスコアによる改善度；DAIスコアで排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした)は、本剤群50.0%(16/32)、プラセボ群13.3%(4/30)。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者11例に、カプセル(普通剤)を2週間投与(非盲検試験)。改善率(DAIスコアによる改善度)は45.5%(5/11)。両試験とも用量は1回0.025mg/kg 1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度(10~15ng/mL)となるよう用量調節した[※]。また、第Ⅲ相試験比較試験の本剤群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を5~10ng/mLとしてカプセル(普通剤)を最長12週間投与した結果、最終投与時の改善率(DAIスコアによる改善度)は、それぞれ61.9%(13/21)及び66.7%(6/9)。[※]：第Ⅲ相試験での用量調節法；次のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は薬剤時の食事条件(経口食/絶食)は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目 ^{※1} 原則、投与4日目	投与1日目(12及び24時間値)	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / [(C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3]$
2回目 ^{※2}	1回目の調節から2, 3日経過時点(原則、投与7, 8日目)で2時点	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^*$
3回目 ^{※3}	2回目の調節から1.5日以上経過時点(原則、投与12日目)で1時点	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^*$
3回目の調節以降随時(必要に応じて)	3, 4, 6, 8, 10, 12週時又は中止/終了時	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C_{rough}$

D_{old}：調節前の投与量(投与開始時は0.025mg/kg)。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする
体重ごとの投与開始時の投与量：30≤~<50.0kgで1mg/回、50.0≤~<

70.0kgで1.5mg/回, 70.0≦ ~ <90.0kgで2mg/回, 90.0≦ ~ ≦100.0kgで2.5mg/回

D_{new}: 調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し, 0.5mg刻みで最も近い値とする

^{*1}: C_{12h}が定量下限値未満又は欠測の場合, C_{24h}を用いた式; D_{new}=D_{old}×12.5/(C_{24h}×2.5)より, またC_{24h}が定量下限値未満又は欠測の場合, C_{12h}を用いた式; D_{new}=D_{old}×12.5/(C_{12h}×4)より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には, 定量下限値の半値を代入して表中の式により算出。^{*2}: 調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合, 血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず, また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。^{*3}: C*が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には, 直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。C*: 1回目の調節から2, 3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。C*: 2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。C_{trough}: 2週以降で, 目標濃度域(5~10ng/mL)を逸脱した血中トラフ濃度。投与2週までの投与量調節・標準スケジュールは添付文書参照

① [カプセル(普通剤)0.5・1mg] 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験(単群の多施設共同オープン試験)(用法関連注意⑩参照): 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に, ステロイド剤との併用下で本剤[カプセル(普通剤)]を52週間投与した結果, 投与52週後の全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4% ②製造販売後調査等 移植領域 ③腎移植における拒絶反応の抑制(用法関連注意⑩参照) 使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査: 市販後の調査(1996~2006年)における1年累積生存率及び1年累積生着率は, 成人(1,233例)ではそれぞれ98.6%及び95.8%, 小児(205例)ではそれぞれ99.3%及び97.3% ④肝移植における拒絶反応の抑制(用法関連注意⑩参照) 使用成績調査: 市販後の調査(1993~2003年)における6カ月累積生存率は, 成人(244例)では74.1%, 小児(504例)では87.9% ⑤心移植における拒絶反応の抑制 使用成績調査・長期特別調査: 市販後の調査における心移植一次治療症例(10例)の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100%, 12週累積拒絶反応発現率は40.0%。また, 3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%, 3年累積拒絶反応発現率は50.0% ⑥肺移植における拒絶反応の抑制 特定使用成績調査: 市販後の調査における肺移植一次治療症例(12例)の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5%, 3年累積拒絶反応発現率は75.0% ⑦膵移植における拒絶反応の抑制 特定使用成績調査: 市販後の調査における膵移植一次治療症例(35例)の4年累積生存率は100%, 4年累積生着率は78.3%, 4年累積拒絶反応発現率は37.7%, 4年累積インスリン離脱率は95.5% ⑧骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制(用法関連注意⑩参照) 使用成績調査・小児特別調査 ⑨予防投与: 市販後の調査(1999~2004年)におけるgrade II以上のGVHDの累積発現率(移植後100日時点)は, 成人(215例)では44.1%, 小児(117例)では40.8%。なお, 承認時までの臨床試験では, HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し, 市販後の調査では2.1% ⑩治療投与: 市販後の調査(1994~2004年)における急性GVHDに対する有効率は, 56.8%(42/74例) 【薬効薬理】 ①作用機序: 本剤は, T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで, サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す ②in vitro作用 ③T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン(IL)-2及びインターフェロン(IFN)-γのみならず, 腫瘍壊死因子α, IL-1β及びIL-6等の産生も抑制 ④免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く, 免疫系細胞に対する選択性が示されている ⑤移植に対する作用 ⑥同所性肝移植モデル(カニクイザル, イヌ, ラット)の移植臓器拒絶反応を抑制し, 生存期間を延長 ⑦ラット再生肝の促進及びイス門脈結紮による細胞萎縮の回復, 分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果 ⑧移植片対宿主病モデル(マウス, ラット)で, 移植片対宿主反応を抑制し, 生存期間を延長 ⑨腎移植モデル(ヒビ, イヌ, ラット), 心移植モデル(ラット), 肺移植モデル(イヌ)及び膵移植モデル(イヌ)で移植臓器拒絶反応を抑制し, 生存期間を延長 ⑩ [カプセル(普通剤)0.5・1mg] 関節炎に対する作用: 関節炎モデル(ラット)の炎症性サイトカイン産生を抑制し, 関節炎及び骨・軟骨病変を改善 ⑪ [カプセル(普通剤)0.5・1mg] 腎炎に対する作用: 腎炎モデル(マウス)の抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し, 糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制 ⑫ [カプセル(普通剤)] 大腸炎に対する作用: 炎症性腸疾患モデル(マウス)で, 大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN-γの産生を抑制し, 大腸炎病態を軽減 ⑬ [カプセル(普通剤)0.5・1mg] 間質性肺炎に対する作用: 間質性肺炎モデル(マウス)の肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応

及び線維化を抑制。また, 肺傷害モデル(マウス, イヌ)の生存率を改善 ⑭ [顆粒, カプセル(普通剤)0.5・1mg] 重症筋無力症に対する作用: 重症筋無力症モデル(ラット)で, 抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し, 自発性微小終板電位の振幅を改善

[徐放性カプセル]: 【薬物動態】 ①血中濃度 ②健康成人: 16例に1.5mg, 4mg及び10mgを経口投与時, AUCの平均値は各々75.10, 205.91, 516.26ng・h/mLであり, 投与量に比例して増加。消失半減期は36.5時間。本剤(4mg 1日1回)及びカプセル(普通剤; 2mg 1日2回)を男子24例に10日間反復経口投与時の定常状態の血中濃度については, 本剤のAUCはカプセル(普通剤)の93%(外国人データ) ③新規移植患者 ④腎移植 (1)外国人新規腎移植患者に本剤もしくはカプセル(普通剤)を投与時のAUC及びトラフ濃度は次表のとおりで, 術直後の本剤の血中濃度はカプセル(普通剤)より低い傾向(用法関連注意⑩⑪参照)

《新規腎移植患者でのAUC及びトラフ濃度(外国人データ)》

	本剤(34例)	普通剤(32例)
〈初日〉		
投与量(mg/kg/日)	0.189±0.010	0.185±0.024
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	231.91±102.33	361.49±214.65
トラフ濃度 [※] (ng/mL)	8.25±5.01	10.12±6.98
〈14日〉		
投与量(mg/kg/日)	0.203±0.046	0.190±0.063
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	363.93±96.61	343.69±105.83
トラフ濃度 [※] (ng/mL)	9.64±3.25	10.02±3.04
〈6週〉		
投与量(mg/kg/日)	0.175±0.057	0.164±0.065
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	331.49±86.82	382.60±171.22
トラフ濃度 [※] (ng/mL)	9.60±2.93	12.06±5.91

*: 本剤(1日1回投与)は投与24時間後濃度, 普通剤(1日2回投与)は2回目投与後12時間後濃度

(2)市販後の調査において新規腎移植患者における移植初期の投与量とトラフ濃度は添付文書参照 ⑩肝移植 (1)外国人新規肝移植患者に本剤もしくはカプセル(普通剤)を投与時のAUC及びトラフ濃度は次表のとおりで, 術直後の本剤の血中濃度はカプセル(普通剤)より低い傾向(用法関連注意⑩⑪参照)

《新規肝移植患者でのAUC及びトラフ濃度(外国人データ)》

	本剤(45例)	普通剤(32例)
〈初日〉		
投与量(mg/kg/日)	0.118±0.023	0.112±0.034
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	145.97±103.03	263.82±153.36
トラフ濃度 [※] (ng/mL)	4.21±3.31	8.98±5.90
〈14日〉		
投与量(mg/kg/日)	0.221±0.097	0.176±0.079
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	324.19±119.07	286.99±88.03
トラフ濃度 [※] (ng/mL)	8.82±3.18	8.53±2.85
〈6週〉		
投与量(mg/kg/日)	0.209±0.095	0.165±0.076
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	364.28±110.52	301.10±60.76
トラフ濃度 [※] (ng/mL)	9.96±3.53	9.70±3.21

*: 本剤(1日1回投与)は投与24時間後濃度, 普通剤(1日2回投与)は2回目投与後12時間後濃度

(2)市販後の調査において新規肝移植患者における移植初期の投与量とトラフ濃度は添付文書参照 ⑫切り換え試験(外国人データを含む): 安定期腎, 肝及び心移植患者で, カプセル(普通剤)から本剤に切り換えた後のトラフ濃度は普通剤とはほぼ同程度かやや低下する傾向(警告⑩, 用法関連注意⑩⑪参照)

《安定期移植患者での普通剤から本剤へ切り換え時のトラフ濃度》

試験	普通剤 投与量 (mg/日)	普通剤 トラフ濃度 ^{*2} (ng/mL)	本剤 ^{*1} 投与量 (mg/日)	本剤 ^{*1} トラフ濃度 ^{*2} (ng/mL)
国内腎移植 (35例)	3.23±1.68	3.71±1.62	3.29±1.67	3.71±1.38
海外腎移植 (66例)	5.8±3.51	6.73±1.99	5.9±3.34	6.08±1.80
海外腎移植 (60例)	5.18±3.28	7.28±1.93	5.18±3.28	6.70±1.94
海外肝移植 (62例)	5.2±3.48	7.11±2.54	5.2±3.41	5.53±1.78
海外小児肝移植 (18例)	5.3±3.27	5.9±2.9	5.4±3.40	5.3±2.6
海外心移植 (45例)	5.27±3.17	8.28±2.51	5.27±3.17	7.24±2.32

*1: 切り換え後7~14日目の値。*2: 本剤(1日1回投与)は投与24時間後濃度

度、普通剤(1日2回投与)は2回目投与12時間後濃度

⑥小児移植患者(外国人データ)：安定期小児肝移植患者(18例)で、カプセル(普通剤)から本剤に切り換えた後のAUCはカプセル(普通剤)と同等(警告⑩、用法関連注意⑩参照)。小児肝移植患者(平均5.3歳)では、本剤と同一成分を含むカプセル(普通剤)を投与した場合、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた(外国人での普通剤のデータ)。小児小腸移植患者(平均年齢2.9歳)では、本剤と同一成分を含むカプセル(普通剤)を投与した場合、成人に比べ体重換算で1.3~2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた(外国人での普通剤のデータ) ⑦骨髄移植：骨髄移植患者(13例)に投与時の血中濃度パラメータは投与量 3.46±3.39mg, T_{max} 3.23±2.39時間, C_{max} 16.64±8.60ng/mL, AUC_{0-24h} 217.56±100.01ng·h/mL, トラフ濃度6.03±2.65ng/mL ⑧吸収(外国人データ) ⑨健康成人(23~24例に5mg投与)での食事による薬物動態パラメータへの影響は、朝食直後及び食後1.5時間に経口投与時、空腹時と比べ有意にC_{max}及びAUCの低下がみられ、T_{max}は延長

《本剤の薬物動態に及ぼす食事タイミングの影響》

投与タイミング	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
空腹時投与	8.88±4.01	202.6±78.7
朝食前1時間	7.27±1.89(0.865 [*])	179.7±57.3(0.900 [*])
朝食直後	6.39±3.79(0.722 [*])	150.1±71.3(0.734 [*])
朝食後1.5時間	6.53±1.87(0.771 [*])	129.8±46.6(0.646 [*])

*：空腹時投与に対する幾何平均比

⑩23~24例に本剤5mgを夜に投与時のAUCはカプセル(普通剤)と同様に朝投与に比べて約35%低下

《本剤の薬物動態に及ぼす投与時刻の影響》

投与時刻	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
本剤(朝)	7.29±2.368	178±58.8
本剤(夜)	6.47±1.798(0.893 [*])	115±50.6(0.636 [*])
普通剤(朝)	23.0±8.01	254±119.6
普通剤(夜)	9.23±3.814(0.385 [*])	168±92.1(0.648 [*])

*：朝投与に対する幾何平均比

⑪分布・代謝・排泄・薬物相互作用：〔顆粒・カプセル(普通剤)・注射〕の項参照 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 ②腎移植における拒絶反応の抑制 ③海外第Ⅲ相新規試験(成人)：新規腎移植患者を対象とした非盲検多施設共同試験における本剤とカプセル(普通剤)の移植から1年後の成績は、累積生存率は本剤群98.6%、カプセル(普通剤)群95.7%。累積生着率は、本剤群96.7%、カプセル(普通剤)群92.9%。拒絶反応が発現した症例は、本剤群10.3%(22/214)、カプセル(普通剤)群7.5%(16/212)(外国人データ) ④海外第Ⅱ相新規試験(成人)：新規投与例(60例)に6週間投与して検討した結果、累積生存率は100%、累積生着率は98.3%、拒絶反応が発現した症例は13.3%(8/60)(外国人データ) ⑤国内及び海外第Ⅱ相切替試験(成人)：カプセル(普通剤)から同じ1日量となる本剤への切り換え例(国内35例、外国人135例)での検討では、全例で拒絶反応の発現は認められず、移植腎の生着が維持 ⑥肝移植における拒絶反応の抑制(外国人データ) ⑦海外第Ⅱ相新規試験(成人)：新規投与例(67例)に6週間投与して検討した結果、累積生存率は98.4%、累積生着率は96.9%、拒絶反応が発現した症例は26.9%(18/67) ⑧海外第Ⅱ相切替試験(成人、小児)：カプセル(普通剤)から同じ1日量となる本剤への切り換え例(成人69例、小児18例)での検討では、成人1例で拒絶反応が発現したが、全例で移植肝の生着が維持 ⑨心移植における拒絶反応の抑制(外国人データ) 海外第Ⅱ相切替試験(成人)：カプセル(普通剤)から同じ1日量となる本剤への切り換え例(82例)での検討では、全例で拒絶反応の発現は認められず、移植心の生着が維持 ⑩肺移植における拒絶反応の抑制：承認時までの臨床試験における本剤の使用経験はない ⑪腎移植における拒絶反応の抑制：承認時までの臨床試験における本剤の使用経験はない ⑫小腸移植における拒絶反応の抑制：小腸移植における本剤の使用経験はない ⑬骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 国内第Ⅱ相新規試験(成人)：承認時までの臨床試験において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的に投与した15例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgrade II以上のGVHDの発現は、46.7%(7例) ⑭製造販売後調査等 ⑮腎移植における拒絶反応の抑制 特定使用成績調査：市販後調査で、新規移植例249例における移植24週後時点の累積生存率及び累積生着率は98.2%、累積拒絶反応発現率は16.1%。普通剤からの切り換え例103例における本剤投与開始24週後時点の累積生存率及び累積生着率は99.0%、累積拒絶反応発現率は1.1%(用法関連注意⑩参照) ⑯肝移植における拒絶反応の抑制 特定使用成績調査：市販後調査で、新規投与例24例の移植1年後時点での累積生存率及び累積生着率は94.1%、累積拒絶反応発

現率は20.8%。普通剤からの切り換え例117例の投与開始後24週時点での累積生存率及び累積生着率は100.0%、累積拒絶反応発現率は2.6%(用法関連注意⑩参照) ⑰肺移植における拒絶反応の抑制 特定使用成績調査：市販後調査で、肺移植切り換え例7例の本剤投与開始24週後時点での拒絶反応の発現は認められず、全例生存しており、移植肺の生着が維持 ⑱腎移植における拒絶反応の抑制 特定使用成績調査：市販後調査で、腎移植切り換え例10例は本剤投与開始24週後時点で全例生存しており、2例で拒絶反応が発現したが、全例移植腎の生着が維持 ⑲骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 特定使用成績調査：市販後調査で、普通剤からの切り換え例48例の本剤投与開始16週後時点での累積生存率は100.0%、累積原疾患再発率は7.5%、累積急性GVHD発現率は2.2%、累積慢性GVHD発現率は17.5%。なお、48例全例で本剤切り換えまでに骨髄機能が回復 【薬効薬理】〔顆粒・カプセル(普通剤)・注射〕の項参照

〔軟膏〕：〔薬物動態〕 ①血中濃度 ②〔軟膏0.03%〕 ③小児アトピー性皮膚炎患者39例を塗布面積により3群に分け、0.1%軟膏(小児で承認された製剤は0.03%軟膏)を1日2回、14日間反復塗布後の全身移行性は低く、全測定試料中92%で血中濃度は1ng/mL以下で、17%は定量限界(0.025ng/mL)以下。本剤の全身移行性は塗布面積とともに増加する傾向にあったが、薬物動態パラメータの経時的な比較から蓄積はないと考えられた(外国人データ)

《反復塗布時^{※1}の薬物動態パラメータ》

塗布面積範囲(cm ²)	測定日(日)：塗布量(g)	C _{max} (ng/mL)	C ₀ ^{※2} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
≤1,500(16例)	1：2.3±1.2	0.44±0.76	-	5.17±8.82
	4：-	-	0.29±0.28	-
	14：2.1±1.0	0.20±0.19	0.16±0.16	3.34±2.50
>1,500≤3,000(14例)	1：3.8±1.3	0.99±1.37	-	17.48±25.74
	4：-	-	0.96±0.90	-
	14：3.7±1.1	0.83±1.34	0.67±1.12	15.44±28.80
>3,000≤5,000(9例)	1：4.8±1.1	1.03±1.13	-	11.03±11.88
	4：-	-	0.96±1.58	-
	14：4.2±1.0	0.98±1.03	0.32±0.30	11.35±8.66

※1：初日及び14日目は1日1回、2日目から13日目までは1日2回塗布。※2：塗布前血中濃度

⑳小児アトピー性皮膚炎患者104例に0.03%軟膏を1回最大5g(臨床成績④⑤)の1回塗布量の上限参照)、1日1~2回塗布時、52週後までの血中濃度の平均値〔単位：ng/mL。〔 〕内は最小値~最大値。N.D.：定量限界(0.50ng/mL)未満〕は次のとおり。4日目(52例)：0.07±0.26〔N.D.~1.50〕、1週後(104例)：0.04±0.17〔N.D.~1.39〕、2週後(101例)：0.03±0.13〔N.D.~0.93〕、12週後(98例)：0.01±0.06〔N.D.~0.59〕、28週後(96例)：0.02±0.12〔N.D.~0.86〕、52週後(97例)：0.01±0.05〔N.D.~0.54〕 ㉑〔軟膏0.1%〕(*：承認用法・用量は、1回5gまでで1日1~2回塗布) ㉒単回塗布：成人アトピー性皮膚炎患者各3例にそれぞれ1.25g、5g、10g[※]単回塗布72時間経過後に経時的に血中濃度を測定時、いずれも塗布後6時間までに最高血中濃度に達し、その平均値はそれぞれ0.4、1.0、7.5ng/mL ㉓反復塗布：成人アトピー性皮膚炎患者5例に1回5gを1日2回7日間反復塗布時、2日後に中止した1例を除き、血中濃度は塗布開始3日後に最高0.93~4.4ng/mL、その後低下。3例に1回10g[※]を1日2回7日間反復塗布時の血中濃度は、1例で塗布開始翌日に20ng/mLを検出したが、以後漸減し、塗布開始7日後には3.9ng/mL。他の2例ではいずれも塗布開始3日後に最高0.97~4.7ng/mL、その後低下 ㉔長期使用時：成人アトピー性皮膚炎患者568例に1回最大10g[※]、1日1~2回塗布52週後までの血中濃度の平均値〔単位：ng/mL。〔 〕内は最小値~最大値。N.D.：定量限界(0.50ng/mL)以下〕は次のとおり。3日後(131例)：1.85±2.62〔N.D.~14.0〕、1週後(501例)：0.72±1.13〔N.D.~7.4〕、2週後(496例)：0.56±0.93〔N.D.~7.1〕、26週後(337例)：0.30±0.93〔N.D.~12.0〕、52週後(70例)：0.38±0.87〔N.D.~5.4〕 ㉕分布：ラットの角質層を除去した損傷皮膚に0.5% ¹⁴C-タクロリムス軟膏320mg/kgを密封法で単回塗布時の組織中放射能は投与30分後で、肺及び副腎、褐色脂肪、心臓、甲状腺、腎臓、肝臓及び脾臓、血漿、膀胱及び眼球、大脳及び睾丸の順で高く認められた。ヒト血漿蛋白との結合率は、1.0及び10ng/mLの濃度で、それぞれ>98.5%及び99.0±0.2%(*in vitro*、平衡透析法) ㉖代謝：本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(*in vitro*)。外国人肝移植患者での血中、尿中代謝物は主として脱メチル体であったが、胆汁中代謝物は主として水酸化体であった(外国人データ) ㉗排泄：ラットの健康皮膚及び角質層を除去した損傷皮膚に0.5% ¹⁴C-タクロリムス軟膏320mg/kgを密封法で単回塗布時の168時間までの尿及び糞中の放射能排泄率は、健康皮膚で各々0.4%、4.2%、損傷皮膚で各々2.4%、53.6%。また、ラット健康皮膚への単純塗布法では各々0.5%、5.1%

【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ④【軟膏0.03%】 ⑦国内第Ⅲ相試験(比較試験) (1)小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤又は軟膏基剤をすべての皮疹部位に1日2回3週間単純塗布した二重盲検比較試験において、主要有効性観察・評価部位である軀幹・四肢での最終時(治験薬塗布開始3週後までの最終)「著明改善」以上の改善率は66.7%(48/72例)。なお、患者の体重区分ごとに定めた1回塗布量の上限は、20kg未満：1g、20kg以上30kg未満：2g、30kg以上40kg未満：3g、40kg以上50kg未満：4g、50kg以上：5g(用法関連注意⑩参照) (2)副作用発現頻度は、本剤群で49.3%(36/73例)。主な副作用は塗布部位の刺激感(刺激感、ほてり感、痒痒感等)45.2%(33/73例)、塗布部位の感染症〔毛包炎(毛嚢炎)、伝染性軟疣腫、伝染性膿痂疹〕9.6%(7/73例) ⑧国内第Ⅲ相試験(長期観察試験) (1)小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤による治療を必要とする皮疹部位に1日1～2回52週間単純塗布した長期観察試験において、塗布部位全体での「著明改善」以上の改善率は62.2%(61/98例) (2)副作用発現頻度は66.3%(69/104例)で、主な副作用は塗布部位の刺激感(ヒリヒリ感、痒痒感、ほてり感等)50.0%(52/104例)、塗布部位の感染症〔毛包炎(毛嚢炎)、伝染性膿痂疹、単純疱疹等〕33.7%(35/104例) ⑨【軟膏0.1%】 ⑦国内第Ⅲ相試験(軀幹・四肢) (1)成人アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤又はステロイド外用剤を軀幹・四肢に1日2回3週間単純塗布した比較試験において、最終全般改善度評価の「中等度改善」以上の改善率は93.6%(73/78例) (2)本剤群の副作用は、塗布部位の刺激感(ほてり感、ヒリヒリ感、痒痒感等)59.1%(52/88例)、感染症5.7%(5/88例) ⑧国内第Ⅲ相試験(顔面・頸部) (1)成人アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤又はステロイド外用剤を顔面・頸部に1日2回1週間単純塗布した比較試験において、最終全般改善度評価の「中等度改善」以上の改善率は97.3%(71/73例) (2)本剤群の主な副作用は、塗布部位の刺激感(ほてり感、ヒリヒリ感、痒痒感等)80%(60/75例)、痒瘡4.0%(3/75例) ⑨製造販売後調査等 国内製造販売後長期観察調査(0.03%製剤)：0.03%製剤で、長期使用における悪性腫瘍の発現状況を検討するために、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした3つの長期観察調査(長期特別調査、治験症例の追跡調査及び小児科追跡調査；観察期間10年間)を実施した結果、対象症例2,337例、延べ観察期間12,060人・年において、悪性腫瘍の報告はなかった(重要な基本的注意⑩参照) 【薬効薬理】①作用機序(*in vitro*) ④サイトカイン産生抑制作用：ヒト・ヘルパーT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、インターフェロン γ 、GM-CSF等のサイトカインの産生をステロイドと同等又はより強く抑制 ⑤肥満細胞脱顆粒抑制作用：抗IgE抗体刺激によるヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離をステロイドより強く抑制 ⑥好酸球脱顆粒抑制作用：カルシウムイオンフォア刺激によるヒト好酸球からの塩基性蛋白(ECP)の遊離をステロイドより強く抑制 ⑦抗原提示能抑制作用：ヒト皮膚ランゲルハンス細胞を本剤で前処理することにより、ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞とする混合リンパ球反応を抑制 ⑧実験的アレルギー性皮膚炎抑制作用 ⑨ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した病態を形成するラット皮膚炎及びNCマウス自然発症皮膚炎での皮膚局所炎症反応、真皮での炎症性細胞増加を抑制 ⑩IV型アレルギー反応(遅延型アレルギー反応)を強く抑制(マウス) ⑪I型アレルギー反応の即時型反応には無効であるが、遅発型反応に対しては軽度の抑制効果(マウス)

【点眼液】：【薬物動態】①血中濃度 ③健康成人男子7例の片眼に1滴単回点眼時、全例でタクロリムスが検出され、 C_{max} は0.086～0.23ng/mL、 t_{max} は1又は3時間。単回点眼時の全血中濃度(ng/mL)[nd：定量限界(0.051ng/mL)未満]は、点眼後時間0, 0.5, 1, 3, 6, 9, 12, 24時間の順に、被験者1：nd, nd, 0.11, 0.23, 0.076, 0.071, 0.075, nd。被験者2：nd, nd, 0.051, 0.094, nd, nd, nd。被験者3：nd, nd, 0.066, 0.15, 0.080, 0.073, 0.051, nd。被験者4：nd, nd, 0.086, 0.084, nd, nd, nd。被験者5：nd, nd, nd, 0.13, 0.065, nd, nd, nd。被験者7：nd, nd, 0.17, 0.15, 0.078, nd, nd, nd。被験者8：nd, 0.057, 0.18, 0.22, 0.097, 0.053, nd, nd ⑤健康成人男子7例の両眼に1回1滴、4時間間隔で1日4回、10日間反復点眼時、全血中濃度から算出した第1日、第7日、第10日(各7例)の薬物速度論的パラメータは次表のとおり(承認用法・用量については、用法・用量の項参照)。AUC及び C_{max} が、第7日と第10日で大差ないことより第7日までに定常状態に達していたと考えられた

測定時期	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC ^{*2} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
第1日	0.41±0.22	13±5	6.20±3.57	-
第7日	1.04±0.54	9±4	20.47±10.21	-
第10日	1.15±0.67	11±6	22.49±12.68	35.2±14.9

*1：各時期の第1回点眼後の時間。第1回点眼後13, 9, 11時間は、それぞれ第4回点眼後1時間、第3回点眼後1時間、第3回点眼後3時間に相当。*2：

第1日、第7日及び第10日のAUCはそれぞれAUC_{0-23h}、AUC_{0-23h}、AUC_{0-24h}

④春季カタル患者に1回1滴、1日2回、4週間点眼時の血中濃度〔単位：ng/mL。〔〕内は最小値～最大値。nd：定量限界(0.50ng/mL)未満〕は次のとおり ①2週後(2例)：0.315±0.445 [nd～0.63] ②2週後(56例)：0.219±0.367 [nd～1.34] ③4週後(53例)：0.297±0.446 [nd～1.36] ④春季カタル患者に1回1滴、1日2回、約12週間(70～97日間)点眼時の血中濃度〔単位：ng/mL。〔〕内は最小値～最大値。nd：定量限界(0.50ng/mL)未満〕は次のとおり(製造販売後臨床試験) ④2週後(50例)：0.286±0.485 [nd～1.69] ⑤12週後(51例)：0.305±0.525 [nd～1.83] ⑥投与終了時(51例)：0.305±0.525 [nd～1.83] ⑦参考 ⑧血中濃度 ⑧成人腎移植患者にカプセル投与時の薬物動態パラメータ、小児肝移植患者にカプセル投与時のデータ、成人腎移植患者にカプセル及び顆粒を同量投与時の薬物動態パラメータについては〔顆粒・カプセル(普通剤)・注射〕の項参照 ⑨ウサギの片眼に単回点眼時の全血中AUC_{0-24h}と静注時AUC_{0-24h}との比較より算出した点眼時の血中移行率は11.1% ⑩眼組織内移行：ウサギの片眼に点眼剤0.1%(本剤)、0.3%又は1.0%を1滴単回点眼時、眼組織内タクロリムス濃度は投与量の増加とともに上昇する傾向を示し、結膜及び角膜に高度に分布。ウサギの片眼に点眼剤0.3%を1回1滴、3時間間隔で1日4回、14日間反復点眼時の眼組織内濃度は水晶体以外の組織では7日目までにはほぼ定常状態に達した。水晶体については別に実施した6ヵ月間反復点眼試験で3ヵ月目までにほぼ定常状態に達した 【臨床成績】抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者(6歳以上)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、プラセボ群に比し有意な臨床所見合計スコア(眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜ろ泡、眼瞼結膜乳頭、眼瞼結膜巨大乳頭、眼球結膜充血、眼球結膜浮腫、輪部トランタス斑、輪部腫脹及び角膜上皮の重症度スコアの総和)の改善が認められた 【薬効薬理】①薬理作用 ③ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果：タクロリムスの点眼により、卵白アルブミン誘発遅延型(I型)アレルギー性結膜炎モデルで、結膜の好酸球及びT細胞の増加を抑制 ④ウサギ実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果：タクロリムスの点眼により、ツベルクリン誘発遅延型(IV型)アレルギー性結膜炎モデルで、結膜の充血及び浮腫の発症を抑制 ⑤作用機序：タクロリムスはカルシウムイオン阻害作用により、*in vitro*におけるヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン(IL-2、IL-4、IL-5、IFN- γ)産生を抑制(IC₅₀値：0.02～0.11ng/mL)

(性状) タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない

【保険通知】平成5年5月28日保険発第71号 診療報酬点数表に係る実施上の留意事項について 特定薬剤治療管理料について(甲表、乙表共通) タクロリムス水和物を投与している臓器移植後の患者に対して、タクロリムスの血中濃度を測定し、計画的な治療管理を行った場合の特定薬剤治療管理料の算定は、シクロスポリンを投与している臓器移植後の患者に対して、シクロスポリンの血中濃度を測定し、計画的な治療管理を行った場合に準ずる

平成15年12月12日保医発第1212001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について プロトピック軟膏0.03%小児用 (1)本製剤の使用上の注意において、③本製剤の使用は、小児のアトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとでおこなうこと、④マウス塗布が原性試験の結果、及び外国でのリンパ腫等の発現に関する情報を患者又は代諾者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること、⑤ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本製剤による治療がより適切と考えられる場合に使用することとされているため、使用にあたっては十分留意すること (2)既記載のプロトピック軟膏0.1%についても、(1)と同様の取扱いとすること

タ

trazodone hydrochloride (IAN)

トラゾドン塩酸塩

トリアゾプロピジン系抗うつ剤

117

基本添付文書 レスリン錠2021年12月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) 《レスリン錠25・50 1991.06.28承認》

デジレル Desyrel 錠25・50mg (ファイザー)

トラゾドン塩酸塩 錠25・50mg (共和薬品-日本ジェネリック)

レスリン Reslin 錠25・50mg (オルガノン)

【組成】〔錠剤〕：1錠中25mg, 50mg

【効能・効果】うつ病・うつ状態

【効能関連注意】抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮する(重要な基本的注意^{②~⑤}、特定背景関連注意^{①④⑤}、その他の注意^①参照)

【用法・用量】トラゾドン塩酸塩として1日75~100mgを初期用量とし、1日200mgまで増量し、1~数回に既経回(増減)

【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 ②うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する(効能関連注意、重要な基本的注意^{②③⑤}、特定背景関連注意^{①④⑤}、その他の注意^①参照) ③不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等が現れることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行う(効能関連注意、重要な基本的注意^{②③⑤}、特定背景関連注意^{①④~⑤}、その他の注意^①参照) ④自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめる(効能関連注意、重要な基本的注意^{②③⑤}、特定背景関連注意^{①④⑤}、その他の注意^①参照) ⑤家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化が現れるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する(効能関連注意、重要な基本的注意^{②③⑤}、特定背景関連注意^{①④~⑤}、その他の注意^①参照) ⑥投与量の急激な減少ないし中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、不安、睡眠障害等の離脱症状が現れることがある。中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う ⑦QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、心室性期外収縮が現れることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行う(重大な副作用^②参照) ⑧無顆粒球症が現れたとの報告があるので、血液検査等の観察を十分に行う(重大な副作用^②参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②心筋梗塞回復初期の患者及び心疾患の患者又はその既往歴のある患者：循環器系に影響を及ぼすおそれがある ③緑内障、排尿困難又は眼内圧亢進のある患者：抗コリン作用を若干有するため、症状を悪化させるおそれがある ④てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者：痙攣発作を起こすおそれがある ⑤躁うつ病の患者：躁転、自殺企図が現れることがある(効能関連注意、重要な基本的注意^{②~⑤}、特定背景関連注意^{①⑤}、その他の注意^①参照) ⑥脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者：精神症状を増悪させることがある(重要な基本的注意^{②⑤}、特定背景関連注意^{①④}参照) ⑦衝動性が高い併存障害を有する患者：精神症状を増悪させることがある(重要な基本的注意^{②⑤}、特定背景関連注意^{①④}参照) ⑧自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者：自殺念慮、自殺企図が現れることがある(効能関連注意、重要な基本的注意^{②~⑤}、特定背景関連注意^{①④}、その他の注意^①参照) ⑨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(薬物動態^③参照) ⑩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。ヒト母乳中へごくわずかに移行する(薬物動態^③参照) ⑪小児等：国内において、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：減量するなど注意する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】本剤は主に肝代謝酵素CYP3A4、CYP2D6で代謝される併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	起立性低血圧及び失神を含む低血圧が起こるおそれがあるので、降圧剤の用量調節に注意する	本剤によっても、血圧低下が現れることがある
アルコール 中枢神経抑制剤 ・バルビツール 酸誘導体等	本剤の作用が増大するおそれがある。なお、できるだけ飲酒は避けさせる	中枢神経抑制作用が増強される
モノアミン酸化酵素阻害剤	これらの薬剤の中止直後あるいは併用する場合には、本剤の作用が増大するおそれがあるので、本剤の投与量を徐々に増量するなど慎重に投与を開始する	機序不明
強心配糖体 ・ジゴキシン等 フェニトイン	血清中のジゴキシン濃度又はフェニトイン濃度が上昇するおそれがある	機序不明
フェノチアジン誘導体 ・クロロプロマジン塩酸塩等	血圧低下を起こすおそれがある	ともにα受容体遮断作用を有する
ワルファリンカリウム	プロトロンビン時間の短縮がみられたとの報告がある	機序不明
カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	CYP3A4の誘導作用により本剤の代謝が促進される
CYP3A4阻害剤 ・リトナビル ・インジナビル	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど用量に注意する	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により本剤の代謝が阻害される
タンドスピロン パロキセチン アミトリプチリン	セロトニン症候群を起こすおそれがある	機序不明

【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

①重大な副作用 ②QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、心室性期外収縮(いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意^②参照) ③悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている ④セロトニン症候群(頻度不明)：錯乱、発汗、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦、発熱、協調異常等が認められた場合には、中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う ⑤錯乱(頻度不明)、せん妄(0.07%)：減量又は休薬等の適切な処置を行う ⑥麻痺性イレウス(0.03%)：腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う ⑦持続性勃起(頻度不明)：陰茎及び陰核の持続性勃起の治療として、アドレナリン、ノルアドレナリンなどのα-アドレナリン作動薬の海綿体内注射及び外科的処置が行われた症例が報告されている ⑧無顆粒球症(頻度不明)：(重要な基本的注意^②参照)

⑨その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	低血圧、動悸・頻脈	失神、徐脈、不整脈	高血圧、起立性低血圧
精神神経系	眠気、めまい・ふらつき、頭痛・頭重、構音障害、振戦等のパーキンソン症状、頭がボーッとす、視調節	痙攣、焦燥感、流涎、健忘、知覚障害、幻覚、運動過多、不安、見当識障害、口周不随意運動、集中力低	興奮、妄想、性欲亢進、性欲減退、悪夢、怒り・敵意(攻撃的反応)、異常感覚、インポテンズ、協調運動障害

2 トラゾ

	障害(霧視, 複視等), 不眠, 運動失調, 躁転	下	害, 激越
過敏症	浮腫, 発疹	痒痒感	眼瞼痒痒感
血液	白血球減少, 貧血	白血球増多	溶血性貧血, 血小板減少
消化器	口渇, 便秘, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 腹痛	下痢, 胃重感, 嚥下障害, 腹部膨満感, 味覚異常	食欲亢進, 胸やけ
肝臓	肝機能障害(AST, ALT, Al-P, γ -GTP上昇等)		
その他	倦怠感, ほてり, 脱力感, 排尿障害	鼻閉, 関節痛, 筋肉痛, 発汗, 眼精疲労, 耳鳴, 尿失禁, 頻尿, 射精障害, 月経異常, 乳房痛, 胸痛, 体重減少, 体重増加, 疲労, 悪寒, 血清脂質増加	息切れ, 血尿, 乳汁分泌, 眼球充血, 低ナトリウム血症, 発熱

使用成績調査(1991年6月28日～1995年6月27日)を含む

【過量投与】①症状 ②過量投与により, 眠気と嘔吐がもっとも頻繁にみられ, また, torsades de pointes, QT延長, 心電図変化, 持続性勃起, 呼吸停止, 痙攣発作, 立ちくらみ, ふらつきが発現することが報告されている ③過量投与の患者に次の薬剤を併用した症例で死亡例が報告されている: アルコール, アモロピタル, クロルジアゼポキシド, メプロバメート又はアルコール・抱水クローラル・ジアゼパム ④処置: 特異的な解毒剤は知られていない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした, 本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において, 24歳以下の患者では, 自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお, 25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず, 65歳以上においてはそのリスクが減少した(効能関連注意, 重要な基本的注意②～④, 特定背景関連注意①④⑤参照) ②主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で, 骨折のリスクが上昇したとの報告がある ③電気ショック療法との併用は, 経験がないため避ける 【取扱い上の注意】着色することがあるので, 高温多湿を避けて保存する 【保存等】室温保存。有効期間: 3年

【薬物動態】[*: 用法・用量は1日75～100mgを初期用量とし, 1日200mgまで増量し, 1～数回に分服(増減)] ①血中濃度(健康成人) ②単回投与: 50mg*及び100mgを食後単回経口投与時, 血漿中トラゾドン濃度は投与3～4時間後に最高値に達し, 半減期6～7時間で消失 ③反復投与: 25mgを1日3回14日間反復経口投与時, 血漿中トラゾドン濃度は投与2日目から定常状態に達した ④吸収: ラット及びイスに経口投与時, 主として小腸から良好かつ速やかに吸収 ⑤分布 ⑥ラット及びイス等に¹⁴C-標識体を経口投与時, 直ちに各組織に分布したが, 消失は速やか。ラットに¹⁴C-標識体を経口投与時, 胎仔への移行は少なかった(特定背景関連注意⑤参照) ⑦トラゾドンの血清蛋白結合率は, 健康成人, 精神疾患を有する患者, 慢性腎不全患者で94～95%, 血液透析患者で79%であり, 主要な結合蛋白はアルブミン(*in vitro*, 外国人データ) ⑧代謝: 健康成人に経口投与時, 尿中にはオキソトリアゾピロジンプロピオン酸(TPA)が最も多く, 他に4-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体, ジヒドロジオール体等が認められた。未変化体は極めて少量 ⑨排泄: ラット及びイスに¹⁴C-標識体を経口投与時, 尿中への排泄率は約40%であり, 一部腸肝循環することを示唆 ⑩特定の背景を有する患者 授乳婦: 授乳婦に50mg*を単回経口投与時, 血漿中トラゾドン濃度は投与2時間後に最高値に達し, その後二相性で減少。乳汁中トラゾドン濃度は血漿中濃度の約1/10で, 血漿中濃度とほぼ並行して推移(外国人データ)(特定背景関連注意⑤参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験・一般臨床試験: 精神科及び内科・心療内科における各種うつ病・うつ状態を対象とした二重盲検比較試験及び一般臨床試験を全国131施設において合計1,040例で実施。本剤のうつ病・うつ状態に対する有効率は52%(538/1,040例)。なお, 比較試験の結果, 有用性が認められた 【薬効薬理】①作用機序: 抗うつ作用の作用機序は次のように考えられる ②セロトニン(5-HT)再取り込み阻害作用を示し, うつ病患者で低下したセロトニン神経機能を亢進 ③5-HT₂受容体遮断作用が比較的強く, うつ病・うつ状態に伴

う睡眠障害を改善 ④セロトニン取り込み阻害作用 ⑤ラット脳シナプトソームを用いた実験で, ノルアドレナリンよりもセロトニンに対して強い取り込み阻害作用を示した ⑥ラットの試験(*in vivo*)で, ノルアドレナリン取り込み阻害作用はほとんど認められなかった ⑦各種モノアミン受容体への作用: ラット脳を用いた実験(*in vitro*)で, α_1 及び α_2 受容体並びにセロトニン受容体に対して親和性を示すが, ドパミン受容体及びムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性はほとんどなかった ⑧セロトニン受容体 ⑨5-HT₂(セロトニン2)受容体遮断作用が比較的強かった ⑩低用量では, セロトニンにより誘発されるマウス首振り行動(head twitch)を抑制し, フェンフルラミンによるラット後肢屈曲反射亢進を抑制したことからセロトニン受容体遮断作用を有すると考えられる。高用量では, それ自体で後肢屈曲反射を亢進したことからセロトニン受容体に対する直接的な刺激作用を有すると考えられる ⑪ α 受容体/ β 受容体 ⑫ラットを用いた実験で, ノルアドレナリンによる昇圧反応を抑制したことから, α 受容体遮断作用を有すると考えられる ⑬ラットを用いた実験で, 25日間の連続投与で β 受容体への[³H]-ジヒドロアルプレノロール結合量が減少し, β 受容体感受性が低下したと考えられる ⑭抗うつ, 抗不安・鎮静作用の検討 ⑮従来の三環系抗うつ薬と異なり, ラットでの抗レセルピン作用, マウスでのメタンフェタミンの作用増強効果を示さず, 強制遊泳試験でも副作用が認められず, マウスでの抗コリン作用もほとんど認められなかった ⑯健康成人での定量脳波試験で, 100mg投与1時間後にthymoleptic型の脳波変化を示すが, 低域 α 波の増加と速波の減少が特徴的。本剤の作用特性は精神賦活作用よりも抗不安・鎮痛作用が強いと考えられる

【性状】トラゾドン塩酸塩〔塩酸トラゾドン(JAN別)〕は白色の結晶性の粉末で, においはない。水にやや溶けやすく, メタノール, エタノール(95)又はクロロホルムにやや溶けにくく, アセトニトリルに溶けにくく, 無水酢酸に極めて溶けにくく, ジエチルエーテルにほとんど溶けない

sodium valproate (JP) (valproic acid (INN))

バルプロ酸ナトリウム

抗てんかん、躁病・躁状態、片頭痛治療剤 113,117

基本添付文書 デパケン細粒・錠・R錠・シロップ2021年12月改訂

【製品】規制等：(処方) 《デパケンシロップ 1974.05.24承認》

セレンカR[®] Selenica-R 徐放錠200・400mg (興和一田辺三菱)

セレンカR Selenica-R 徐放顆粒40% (分包1・1.5g) (興和一田辺三菱)

デパケン[®] Depakene 錠100・200mg R徐放錠100・200mg シロップ5% (協和キリン)

デパケン Depakene 細粒20%・40% (分包0.5・1g) (協和キリン)

バルプロ酸Na[®] 錠100・200mg シロップ5% (藤永第一三共)

バルプロ酸Na 徐放顆粒40% (藤永第一三共)

バルプロ酸ナトリウム[®] 錠100・200mg SR徐放錠100・200mg (共和薬品)バルプロ酸ナトリウム[®] 錠100・200mg シロップ5% (大日本住友)バルプロ酸ナトリウム[®] 徐放錠A100・200mg (東和薬品)バルプロ酸ナトリウム[®] シロップ5% (分包4mL) (日医工)

バルプロ酸ナトリウム 細粒20% (分包1g)・40% (分包0.5g) (小林化工-エルメッド, 日医工)

バルプロ酸ナトリウム 徐放U顆粒40% (共和クリティケア-共和薬品)

【組成】〔細粒(普通剤)〕: 20%, 40%

〔徐放顆粒〕: 40%

〔錠剤(普通剤)〕: 1錠中100mg, 200mg

〔徐放錠〕: 1錠中100mg, 200mg, 400mg

〔シロップ(普通剤)〕: 5%

【効能・効果】①各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作並びに混合発作)及びてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療 ②躁病及び躁うつ病の躁状態の治療 ③片頭痛発作の発症抑制

【効能関連注意】片頭痛発作の発症抑制 ①片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与する ②本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させる。投与前にこのことを患者に十分に説明しておく

【用法・用量】バルプロ酸ナトリウムとして ①各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病及び躁うつ病の躁状態の治療: 1日400~1,200mg経口投与(増減)。徐放顆粒, セレンカR徐放錠は1日1回, 普通剤(細粒・錠剤・シロップ)は1日2~3回, セレンカRを除く徐放錠は1日1~2回に分服 ②片頭痛発作の発症抑制: 1日400~800mg経口投与(増減)。徐放顆粒, セレンカR徐放錠は1日1回, 普通剤(細粒・錠剤・シロップ)は1日2~3回, セレンカRを除く徐放錠は1日1~2回に分服。なお, 1日量として1,000mgを超えない

【用法関連注意】躁病及び躁うつ病の躁状態の治療: バルプロ酸の躁病及び躁うつ病の躁状態に対する, 3週間以上の長期使用については, 国内外の臨床試験で明確なエビデンスは得られていない。

【禁忌】①効能共通 ②重篤な肝障害のある患者(特定背景関連注意[®]参照) ③カルバペネム系抗生物質を投与中の患者(相互作用[®]参照) ④尿素サイクル異常症の患者(重篤な高アンモニア血症が現れることがある) ⑤片頭痛発作の発症抑制: 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[®]参照)【重要な基本的注意】①効能共通 ②重篤な肝障害(投与初期6ヵ月以内に多い)が現れることがあるので, 投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察する。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい(重大な副作用[®]参照) ③高アンモニア血症を伴う意識障害が現れることがあるので, 定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行う(重大な副作用[®]参照) ④連用中は定期的に腎機能検査, 血液検査を行うことが望ましい(重大な副作用[®]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 ⑥〔徐放錠〕他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合, 血中濃度が変動することがあるので, 血中濃度を測定することが望ましい ⑦各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害の治療: 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(特定背景関連注意[®]参照) ⑧片頭痛発作の発症抑制: 患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤を中止し, 投与継続の必要性について検討する。症状の改善が認められない場合には, 漫然と投与を継続しない【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②薬物過敏症の既往歴のある患者 ③自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者: 自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある(その他の注意参照) ④尿素サイクル異常症が疑われる患者: 次のような患者においては, 投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮するとともに, 投与中は, アンモニア値の変動に注意し, 十分な観察を行う。重篤な高アンモニア血症が現れるおそれがある(重大な副作用[®]参照) ⑤原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者 ⑥尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者 ⑦虚弱者 各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害の治療: 中止する場合には, 徐々に減量するなど特に注意する(重要な基本的注意[®]参照) ⑧〔徐放錠〕重篤な下痢のある患者: 本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり, 服用後一定時間消化管内に滞留する必要があるため, 血中濃度が十分に上昇しない可能性がある ⑨肝機能障害患者 ⑩重篤な肝障害のある患者: 投与しない。肝障害が強く現れ致死性になるおそれがある(禁忌[®]参照) ⑪肝機能障害又はその既往歴のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く): 肝機能障害が強く現れるおそれがある(重大な副作用[®]参照) ⑫生殖能を有する者: 妊娠する可能性のある女性に使用する場合には, 本剤による催奇形性について十分に説明し, 本剤の使用が適切であるか慎重に判断する。本剤で催奇形性が認められている(特定背景関連注意[®]参照) ⑬妊婦 ⑭片頭痛発作の発症抑制: 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(禁忌[®]参照) ⑮各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害の治療, 躁病及び躁うつ病の躁状態の治療 ⑯妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療上やむを得ないと判断される場合を除き, 投与しない ⑰妊娠中にやむを得ず投与する場合, 可能な限り単独投与することが望ましい。他の投てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用時に, 奇形を有する児を出生した例が本剤単独投与時と比較して多いとの疫学的調査報告がある ⑱効能共通 ⑲二分脊椎児を出生した母親の中に, 本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり, また, 本剤の成分を投与された母親に, 心室中隔欠損等の心奇形や多指症, 口蓋裂, 尿道下裂等の外表面奇形, その他奇形を有する児を出生したとの報告がある。また, 特有の顔貌(前頭部突出, 両眼離間, 鼻根扁平, 浅く長い人中溝, 薄い口唇等)を有する児を出生したとの報告がある(特定背景関連注意[®]参照) ⑳妊娠中の投与により, 新生児に呼吸障害, 肝障害, 低フィブリノーゲン血症, 低血糖, 退薬症候(神経過敏, 過緊張, 痙攣, 嘔吐)等が現れるとの報告がある ㉑海外で実施された観察研究において, 妊娠中に投与てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果, 本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ [98(95-102)]は, ラモトリギン[108(105-111)], フェニトイン [109(105-113)], カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお, 本剤の投与量が1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)], 1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった ㉒海外で実施された観察研究において, 妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は, 本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して, 閉経発症リスクが高かったとの報告がある〔調整ハザード比: 2.9(95%信頼区間: 1.7-4.9)〕 ㉓動物実験(マウス)で, 本剤が葉酸代謝を阻害し, 新生児の先天性奇形に関する可能性があるとの報告がある(特定背景関連注意[®]参照) ㉔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。ヒト母乳中へ移行することがある ㉕小児等 ㉖効能共通: 低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ㉗片頭痛発作の発症抑制: 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ㉘高齢者 ㉙効能共通: 用量に留意して慎重に投与する。本剤は, 血漿アルブミンとの結合性が強いが, 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, 遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある ㉚各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害の治療: 中止する場合には, 徐々に減量する

2 ハルフ

など特に注意する(重要な基本的注意^⑨参照) ㊦片頭痛発作の発症抑制: 高齢者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない

【相互作用】㊧併用禁忌

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 ・パニペネム・ベタミプロン (カルベニン) ・メロペネム水和物(メロペ ン) ・イミペネム水和物・シラス タチン(チエナム) ・レバクタム水和物・イミ ペネム水和物・シラスタチン (レカルプリオ) ・ピアペネム(オメガシン) ・ドリパネム水和物(フィニバ ックス) ・テビペネム ピボキシル(オラ ペナム) (禁忌 ^⑩ 参照)	てんかんの発作が 再発することがあ る	バルプロ酸の血中 濃度が低下する

㊨併用注意

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 ・フェノバルビツール 等	バルプロ酸の作用が減 弱, 左記薬剤の作用が 増強することがある	左記薬剤がバルプロ酸 の代謝を誘導し, バル プロ酸の血中濃度が低 下する。また, 左記薬 剤の血中濃度を上昇さ せる
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減 弱, 左記薬剤の作用が 増強又は減弱するこ とがある	左記薬剤がバルプロ酸 の代謝を誘導し, バル プロ酸の血中濃度が低 下する。また, 左記薬 剤の血中濃度を上昇又 は低下させる
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強 することがある	左記薬剤の血中濃度を 上昇させる
クロバザム	バルプロ酸の作用が増 強されることがある	機序は不明であるが, バルプロ酸の血中濃度 が上昇する
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期 が約2倍延長するとの 報告がある	肝におけるグルクロン 酸抱合が競合する
ロラゼラム(注射剤)	左記薬剤の消失半減期 が延長することがある	肝におけるグルクロン 酸抱合が競合する
ベンゾジアゼピン系薬 剤 ・ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強 することがある	遊離型の左記薬剤の血 中濃度を上昇させる
サリチル酸系薬剤 ・アスピリン等	バルプロ酸の作用が増 強されることがある	遊離型バルプロ酸濃度 が上昇する。また, バ ルプロ酸の代謝が阻害 される
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増 強されることがある	左記薬剤が肝チトクロ ームP-450による薬物 代謝を抑制し, バルプ ロ酸の血中濃度が上昇 する
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神 発作重積)が現れたと の報告がある	機序は不明である

【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 ㊩劇症肝炎等の重篤な肝障害, 黄疸, 脂肪肝等(いずれも頻度不明): 肝障害とともに急激な意識障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑪, 特定背景関連注意^⑫参照) ㊪高アンモニア血症を伴う意識障害(頻度不明): (重要な基本的注意^⑬, 特定背景関連注意^⑭参照) ㊫溶血性貧血, 赤芽球病, 汎血球減少, 重篤な血小板減少, 顆粒球減少(いずれも頻度不明): (重要な基本的注意^⑮参照) ㊬急性肺炎(頻度不明): 激しい腹痛, 発熱, 嘔気, 嘔吐等の症状が現れたり, 肝酵素値の上昇が認められた場合には, 中止し, 適切な処置を行う ㊭間質性腎炎, ファンコニー症候群(いずれも頻度不明): (重要な基本的注意^⑯参照) ㊮中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮

膚粘膜炎症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明)

㊯過敏症症候群(頻度不明): 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, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現等の症状が現れた場合には中止し, 適切な処置を行う。なお, 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 ㊰脳の萎縮, 認知症様症状, パーキンソン様症状(いずれも頻度不明): 認知症様症状として健忘, 見当識障害, 言語障害, 寝動, 知能低下, 感情鈍麻等が現れることがある。パーキンソン様症状として静止時振戦, 硬直, 姿勢・歩行異常等が現れることがある。なお, これらの症状が発現した例では中止により, ほとんどが1~2ヵ月で回復している ㊱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の上昇等が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う ㊲抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明): 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム量の増加, 高張尿等が現れた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行う ㊳間質性肺炎, 好酸球性肺炎(いずれも頻度不明): 咳嗽, 呼吸困難, 発熱等が認められた場合には, 速やかに胸部X線, 胸部CT等の検査を実施する。間質性肺炎, 好酸球性肺炎が疑わ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

㊴その他の副作用

㊵〔普通剤〕

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液			白血球減少	貧血, 好酸球増多, 血小板凝集能低下, 低フィブリノーゲン血症
精神神経系	傾眠	失調, 頭痛, 不眠, 不穏, 視覚異常	感覚変化	振戦, めまい, 抑うつ
消化器		悪心・嘔吐, 食欲不振, 胃部不快感, 便秘	口内炎, 下痢	食欲亢進, 腹痛
肝臓				AST上昇, ALT上昇, AI-P上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
泌尿器		夜尿・頻尿		血尿, 尿失禁
生殖器			月経異常(月経不順, 無月経)	多嚢胞性卵巣
その他		倦怠感, 鼻血	口渇, 浮腫, 発熱	高アンモニア血症, 歯肉肥厚, 体重増加, カルニチン減少

発現頻度は副作用頻度調査を含む

㊶〔徐放錠〕

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液	貧血, 白血球減少, 好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠, 失調, めまい, 頭痛	不眠, 不穏, 感覚変化, 振戦	視覚異常, 抑うつ
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振	胃部不快感, 腹痛, 下痢, 食欲亢進	口内炎, 便秘
肝臓	AST上昇, ALT上昇, AI-P上昇		
皮膚		脱毛	
過敏症		発疹	
泌尿器		血尿, 夜尿・頻尿	尿失禁
生殖器			月経異常(月経不順, 無月経), 多嚢胞性卵巣
その他	倦怠感, 高アンモニア血症, 体重増加	鼻血, 口渇, 浮腫	歯肉肥厚, 発熱, カルニチン減少

発現頻度は使用成績調査を含む

【過量投与】①症状: 誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠, 昏睡), 痙攣, 呼吸抑制, 高アンモニア血症, 脳水腫を起した例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。〔徐放錠は次を含む〕本剤は徐放性製剤であるため, 症状が遅れて現れること

がある ②処置：下剤，活性炭投与を行い，尿排泄を促進させる。また，必要に応じて直接血液灌流，血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある 【適用上の注意】①〔普通錠〕薬剤調製時の注意：一包化調剤を避ける（取扱上の注意参照）②〔徐放錠〕薬剤交付時の注意 ③嘔み碎かずに，水とともに服薬させる ④本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ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（特定背景関連注意⑩参照） 【取扱上の注意】①〔普通錠〕吸湿性が強いので，服用直前までPTPシートから取り出さない。また，保存に際してPTPシートを破損しない（適用上の注意①参照）②〔細粒〕開封後湿気を避ける 【保存等】室温保存。有効期間：〔普通錠，徐放錠200mg〕3年，〔徐放錠100mg〕24ヵ月

〔普通錠（細粒・錠剤・シロップ）〕：【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：健康成人8例に普通錠600mg（200mgを1回3錠）単回経口投与時の濃度推移は添付文書参照，薬物動態パラメータは次表のとおり（薬物動態⑩参照）

	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL [*] (L/hr)	Vd (L)
空腹時	0.92±0.57	59.4±6.7	964±236	9.54±2.07	0.73	9.67±1.17
食後	3.46±0.66	50.6±4.2	868±195	7.92±1.78	0.83	9.09±0.42

*：Vd，Kelより算出

①クリアランス ⑦バルプロ酸の吸収率を100%と仮定時，全身クリアランスは外国人健康成人（16～60歳）で6～8mL/h/kg，外国人小児てんかん患者（3～16歳）で13～18mL/h/kgとの報告 ④外国人高齢者では，全身クリアランスは成人と差はないが，遊離型のクリアランスは低下するとの報告 ⑧バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿蛋白非結合率の影響を受ける ⑩〔細粒〕普通錠と細粒の比較：健康成人14例に細粒又は普通錠（それぞれバルプロ酸ナトリウムとして400mg）を経口投与時，AUC及びC_{max}ともに有意差は認められなかった ②吸収 ③バイオアベイラビリティ：バルプロ酸のバイオアベイラビリティは剤形の違いによらず約100%との報告 ⑤食事の影響：健康成人8例に普通錠600mg（200mgを1回3錠）を空腹時及び食後に単回経口投与時，空腹時投与と比べて食後投与では吸収速度定数及びC_{max}の有意な低下，t_{max}の有意な延長が認められた（薬物動態⑩参照） ③分布 ③体組織への分布：ラットに¹⁴C-標識体（100mg/kg）経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>心臓>睾丸>骨の順 ④血液-脳関門通過性：手術前外国入脳腫瘍患者9例にバルプロ酸ナトリウム（600～1,600mg/日）を投与時，脳内濃度は，血漿中濃度の6.8～27.9% ⑤血液-胎盤関門通過性：妊娠中のてんかん患者4例にバルプロ酸ナトリウム（600～1,200mg/日）を経口投与時，臍帯血中濃度は，母体血漿中濃度の1.7倍 ④母乳中への移行性：授乳期の患者2例にバルプロ酸ナトリウム（1,000～1,400mg/日）を投与時，母乳中濃度は，血中濃度の3～6% ⑤髄液への移行性：てんかん患者3例に普通錠を経口投与時，髄液中濃度は，血清中濃度の12% ④蛋白結合率 ⑦バルプロ酸の血漿蛋白結合率は90%超であり，総血清中濃度がおよそ100μg/mL以上では結合が飽和するとの報告 ④蛋白結合率が低下した場合，定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが，非結合型濃度は低下しないとされている ⑩蛋白結合率（*in vitro*，平衡透析法による）：各添加濃度での結合率は20μg/mLで91.39±0.72%，50μg/mLで91.36±0.20%，100μg/mLで88.63±0.72%，150μg/mLで85.52±0.74%，200μg/mLで80.03±0.37% ⑤分布容積：バルプロ酸の分布容積は0.1～0.4L/kgであり，ほぼ細胞外液に相当するとの報告 ④代謝 ③バルプロ酸の大半は肝臓で代謝され，ヒトでは主に，グルクロン酸抱合，β-酸化，ω，ω₁及びω₂-酸化を受けるとの報告。関与する代謝酵素の割合はチトクロームP-450（CYP）が10%，グルクロン酸転移酵素（UGT）が40%，β-酸化が30～35%程度との報告 ④4-en体の生成には主にCYP2A6，2B6，2C9分子種が，バルプロ酸のグルクロン酸抱合体の生成にはUGT2B7分子種が関与するとの報告（*in vitro*） ⑥排泄：健康成人6例に普通錠600mg単回経口投与時，尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%（バルプロ酸当量）。尿中へは主に3-keto体として排泄され，以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体，3-OH体，2-propyl-glutaric acid，4-OH体，5-OH体，

4-keto体，cis-2-en体，trans-2-en体の順であり，未変化体，3-en体，4-en体はほとんど排泄されなかった。バルプロ酸の未変化体の尿中排泄率は1～3%との報告 ⑥その他：有効血中濃度 ④各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害の治療：有効血中濃度は40～120μg/mLと報告されているが，各種の報告があり，その下限は50μg/mLを示唆する報告や上限は150μg/mLとする報告もある ⑤躁病及び躁うつ病の躁状態の治療：有効血中濃度は40～120μg/mLと報告されており，各種の報告があり，その下限は50μg/mLを示唆する報告や上限は150μg/mLとする報告もある。急性期治療を目的としているため，原則的に血中濃度モニタリングは必須ではないが，用量増減時に臨床状態の変化があった場合や，予期した治療効果が得られない場合等には，必要に応じ血中濃度モニタリングを行い，用量調整することが望ましい ⑥片頭痛発作の発症抑制：有効血中濃度が明確になっていないため，原則的に血中濃度モニタリングは必須ではないが，用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には，必要に応じ血中濃度モニタリングを行い，用量調整することが望ましい 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害 国内臨床試験（錠剤，シロップによる）：2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験で，効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要〔有効率（有効例/症例数）〕は次表のとおり

	てんかん型	単独使用例	他剤併用例
全般てんかん	87.7% (128/146)	69.1% (414/599)	
部分てんかん	75.7% (28/37)	65.4% (134/205)	
その他*	80.4% (37/46)	70.5% (189/268)	

*：混合発作，脳波異常，てんかんに伴う性格・行動障害，自律神経発作等

②躁病及び躁うつ病の躁状態 ③海外二重盲検比較試験：米国で，双極性障害患者179例にバルプロ酸（本剤群），リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験で，著明改善（躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善）は，本剤群48%，リチウム群49%であり，本剤群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象について本剤群で多く発現した事象は，嘔吐及び疼痛のみ ④海外二重盲検比較試験：米国で，リチウムに反応しないあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者で，プラセボを対照にバルプロ酸（本剤群）の安全性と有効性を二重盲検比較試験で検討した結果，主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合は本剤群で54%，プラセボ群で5%と本剤群で有意に優れていた。プラセボ群に比べ本剤群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった 【薬効薬理】①作用機序：本剤により脳内GABA濃度，ドパミン濃度の上昇とともに，セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から，本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくものと推定されている。抗躁作用及び片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている ②薬理作用 ③各種誘発痙攣に対する作用：最大電撃痙攣（マウス，ラット，ウサギ），ストリキニーネ痙攣（マウス），ピクロトキシン痙攣（マウス），聴原発作（ラット），無酸素痙攣（マウス），ベンテラゾール痙攣（マウス，ウサギ），ベメグリド痙攣（マウス）を抑制 ④全般てんかんモデルに対する作用：全般てんかんモデルの光誘発痙攣（ヒビ），聴原発作（マウス）を抑制 ⑤部分てんかんモデルに対する作用：部分てんかんモデルのKindling痙攣（ネコ）を抑制 ⑥海馬後放電及び扁桃核の発作性放電に及ぼす影響：海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制（ウサギ） ⑦中脳網様体刺激による筋内微細振動の増強効果に及ぼす影響：中脳網様体刺激による筋内微細振動の増強効果を鋭敏に抑制（ウサギ） ⑧躁病の動物モデルに対する作用：躁病の動物モデルと考えられる，デキサンフェタミンとクロロジアセポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制（マウス，ラット）

〔徐放錠〕：【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与：健康成人8例に徐放錠600mg（徐放錠200mgを1回3錠）及び普通錠600mg（普通錠200mgを1回3錠）単回経口投与時の濃度推移は添付文書参照。普通錠と比較して徐放錠では制御された溶出に由来する血中濃度の安定した持続性（服薬後6，12及び24時間のそれぞれの濃度は食後投与群：28.0，28.8，16.3μg/mL，空腹時投与群：22.9，27.4，16.8μg/mL）が認められた（薬物動態⑩参照）。薬物動態パラメータは次表のとおり

	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL [*] (L/hr)	Vd (L)
空腹時	10.26±1.51	27.9±5.3	863±271	12.92±3.34	0.79	14.00±2.03
食後	8.95±1.08	31.4±5.3	843±262	12.18±4.03	0.83	12.84±1.35

4 ハルフ

* : Vd, Kelより算出

⑤反復投与：健康成人各6例に徐放錠1回600mg(200mgを1回3錠)1日2回、計15回の反復投与及び1,200mg(200mgを1回6錠)1日1回、計8回の反復投与を行い、バルプロ酸の血漿中動態を検討した結果、1回600mg 1日2回の反復投与では6～7日で血漿中濃度が定常状態に達し、最終回投与後のC_{max}及びC_{min}はそれぞれ103.8, 85.4μg/mL。また、1,200mg 1日1回反復投与後の血漿中濃度推移(添付文書参照)は、7日間で定常状態に達し、最終回投与後のC_{max}及びC_{min}はそれぞれ103.9, 61.8μg/mL ⑥普通錠と徐放錠の比較：健康成人に普通錠又は徐放錠(各600mg)を経口投与時、AUCに有意差は認められなかったが、徐放効果を示す吸収速度定数、t_{max}及びC_{max}では両製剤間に有意差が認められた ⑦クリアランス：〔普通剤〕の項参照 ⑧吸収 ⑨バイオアベイラビリティ：〔普通剤〕の項参照 ⑩食事の影響：健康成人8例に徐放錠600mg(200mgを1回3錠)を空腹時及び食後に単回経口投与時、空腹時投与と食後投与では薬物動態パラメータに有意差はなく、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた(薬物動態⑩参照) ⑪分布：〔普通剤〕の項参照 ⑫代謝：〔普通剤〕の項参照 ⑬排泄：健康成人6例を対象に徐放錠又は普通錠を600mg単回経口投与時、尿中への総排泄量は両製剤投与群間で差はなく、投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、2-propyl-glutaric acid、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。バルプロ酸の未変化体の尿中排泄率は1～3%との報告 ⑭その他：〔普通剤〕の項参照 【臨床成績】 ⑮有効性及び安全性に関する試験 ⑯各種てんかん及びびてんかんに伴う性格行動障害 ⑰国内一般臨床試験：36施設で普通錠1日1～3回の投与によって治療されている症例(413例)を対象として、用量を変更することなく徐放錠1日1～2回投与に用法を変更し評価 (1)全般改善度では著明改善42.5%(171/402)、改善45.0%(181/402)で改善以上は87.6%。また、両製剤間の優劣を比較した結果は次表のとおりで、同等若しくは徐放錠が優る例が多かった

	徐放錠が優る	同等	徐放錠が劣る
臨床発作に対する効果	5.0%(14例)	92.8%(259例)	1.8%(5例)
性格行動障害に対する効果	9.1%(3例)	90.9%(30例)	-(0例)
脳波に対する効果	17.5%(47例)	76.6%(206例)	5.9%(16例)

なお、普通錠から徐放錠への1日の投与回数の変更は2回→1回が217例で最も多く、次いで3回→2回80例、2回→2回52例、3回→1回44例、その他9例の順 (2)副作用発現頻度は4.6%(19/413例)。主な副作用は、食欲不振、悪心・嘔吐及び肥満各1.0%、傾眠及び失調・ふらつき各0.5% ⑱クロスオーバー比較試験：国内30施設の共同研究において、てんかん患者101例に、普通錠1日2回投与と徐放錠1日1回投与(いずれも400～1,200mg/日)のクロスオーバー法により、12週ずつ計24週間反復経口投与し、両製剤の同等性を評価 (1)全般改善度、有用度とも同等以上と判定されたものが98.9%(94/95例) (2)副作用発現頻度は6.0%(6/100例)。主な副作用は、傾眠3.0%(3/100例)、体重増加2.0%(2/100例) ⑲躁病及び躁うつ病の躁状態の治療：〔普通剤〕の項参照 ⑳製造販売後調査等 使用成績調査：承認後(1990年9月28日～1994年9月27日)に行われた使用成績調査での総症例3,035例中、徐放錠使用前に他のバルプロ酸ナトリウム製剤の使用がない新鮮例1,013例中、1981年のてんかん発作の国際分類に記載のあった症例の発作型別改善度を次に示す ㉑全般発作：欠神発作95.2%(119/125)、ミオクロニー発作74.1%(20/27)、間代発作80.6%(29/36)、強直発作89.9%(98/109)、強直間代発作86.5%(340/393)、脱力発作68.4%(13/19) ㉒部分発作：単純部分発作77.5%(55/71)、複雑部分発作81.6%(142/174)、二次性全般化発作74.6%(135/181) 【薬効薬理】〔普通剤〕の項参照

(性状)バルプロ酸ナトリウムは白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。吸湿性(極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)

fingolimod hydrochloride (JAN)

フィンゴリモド塩酸塩
多発性硬化症治療剤

399

基本添付文書 イムセラカプセル, ジレニアカプセル2021年12月改訂

【製品】規制等: (製) (処方) 《イムセラカプセル0.5mg・ジレニアカプセル0.5mg 2011.09.26承認》

イムセラ Imusera カプセル0.5mg (田辺三菱)

ジレニア Gilyena カプセル0.5mg (ノバルティス)

【組成】〔カプセル〕: 1カプセル中フィンゴリモドとして0.5mg

フィンゴリモド塩酸塩0.56mgはフィンゴリモド0.5mgに相当

【効能・効果】多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

【効能・効果】**効能関連注意** ①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 ②一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったとの報告がある(その他の注意^{①②}参照)

【用法・用量】フィンゴリモドとして1日1回0.5mg経口投与

警告 ①本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施する。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合のみ使用する(重要な基本的注意^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④参照) ②投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始する(重要な基本的注意^{①②③}, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④, 臨床成績^{⑤⑥}参照) ③重篤な感染症が現れ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barrウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、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(禁忌^②, 重要な基本的注意^{②③④⑤⑥}, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④参照)

禁忌 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②重篤な感染症のある患者(警告^②参照) ③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^{①②}参照) ④生ワクチンを接種しない(相互作用^①参照) ⑤クラスIa(キニジン, プロカインアミド等)又はクラスIII(アミオダロン, ソタロール等)抗不整脈剤を投与中の患者(相互作用^①参照)

【重要な基本的注意】①投与開始時には心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるので、投与開始前及び投与中は次の点に注意する ②初回投与後少なくとも6時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与前及び初回投与後6時間後に12誘導心電図を測定する。また、初回投与後24時間は心拍数及び血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい(警告^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④, 臨床成績^{⑤⑥}参照) ③投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状が現れた場合には、適切な処置を行う。また、次の投与時(翌日又は休業後再開時)にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行う(警告^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④, 臨床成績^{⑤⑥}参照) ④投与初期には、めまい、ふらつきが現れることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させる(警告^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④, 臨床成績^{⑤⑥}参照) ⑤本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に2週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行う。なお、休業期間が2週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意する。また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休業し、投与を再開する場合は、投与期間や休業期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意する(警告^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④, 臨床成績^{⑤⑥}参照) ⑥末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤により感染症のリスクが増大するおそれがある。投与開始前及び投与中は次の点に注意する ⑦投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行うとともに、投与中には定期的に血

液検査を行う。リンパ球数が200/mm³を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して200/mm³未満であった場合には、原則として中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行う。投与再開については、リンパ球数が600/mm³以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性及び危険性を慎重に評価した上で判断する(警告^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④参照) ⑧投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮する。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与を開始を延期する(警告^②, 特定背景関連注意^{①②}, 相互作用^⑦, 重大な副作用^④参照) ⑨患者に対し、感染症状(発熱、倦怠感等)が現れた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導する。重篤な感染症が発現した場合には本剤を中断し、適切な処置を行う。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性及び危険性を慎重に評価した上で判断する(警告^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④参照) ⑩無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫が現れることがあるため、投与開始3~4ヵ月後に眼底検査を含む眼科的検査を実施し、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科的検査を実施する。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行う。回復後の投与再開については、治療上の有益性及び危険性を慎重に評価した上で判断する(警告^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用^④参照) ⑪肝機能異常が現れることがあるので、投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を行うとともに、投与中は定期的に肝機能検査を行う(特定背景関連注意^②, その他の副作用参照) ⑫血圧上昇が現れることがあるため、投与中は定期的に血圧測定を行う(特定背景関連注意^{①②}, その他の副作用参照) ⑬血小板減少が行われることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定等)を行う(重大な副作用^④参照) ⑭消失半減期が長く(6~9日間)、中止後の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意する(警告^②, 相互作用^②, 重大な副作用^④, 薬物動態^{①②③}参照) ⑮本剤の中止後、投与開始前より重度の疾患増悪が報告されており、中止後概ね24週までに認められている。中止する場合には、重度の疾患増悪に留意する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴のある患者 ②感染症のある患者又は感染症が疑われる患者: 感染症が増悪するおそれがある(警告^②, 重要な基本的注意^{②③④}, 重大な副作用^④参照) ③水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者: 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがある(警告^②, 重要な基本的注意^{②③④}, 重大な副作用^④参照) ④易感染性の状態にある患者: 感染症を誘発するおそれがある(警告^②, 重要な基本的注意^{②③④}, 重大な副作用^④参照) ⑤第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者: 投与開始時に重篤な心リズム障害が現れるおそれがある(警告^②, 重要な基本的注意^{①②③④}, 重大な副作用^④参照) ⑥心拍数の低い患者又は失神の既往歴のある患者: 投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい(警告^②, 重要な基本的注意^{①②③④}, 重大な副作用^④, 臨床成績^{⑤⑥}参照) ⑦低カリウム血症、先天性QT延長症候群又はQT延長のある患者: QT間隔を過度に延長させるおそれがある(臨床成績^{⑤⑥}参照) ⑧高血圧の患者: 症状が増悪するおそれがある(重要な基本的注意^②参照) ⑨黄斑浮腫のある患者: 黄斑浮腫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) ⑩糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者: 黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤開始前に眼科的検査を実施し、投与中にも定期的な検査を実施する(警告^②, 重要な基本的注意^②, 重大な副作用^④参照) ⑪重度の呼吸器疾患を有する患者: 症状が増悪するおそれがある ⑫肝機能障害患者 肝機能障害又はその既往歴のある患者: 血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある。また、症状が増悪するおそれがある(重要な基本的注意^②, 薬物動態^{①②③}参照) ⑬生殖能を有する者: 妊娠可能な女性に対しては、本剤を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認する。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、投与期間中及び最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導する。また、投与中に妊娠が確認された場合には直ちに中止する(特定背景関連注意^②参照) ⑭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。投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児

2 フィン

死亡率の増加(ラット及びウサギ)、内臓異常(ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等)及び骨格変異(ウサギ)を含む発生毒性が認められている(禁忌^㉑、特定背景関連注意^㉒参照) ⑤授乳婦：授乳しないことが望ましい。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 ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。心機能、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多い

【相互作用】主にCYP4Fサブファミリーで代謝され、特にCYP4F2の寄与が大きいと考えられている(薬物動態^㉓参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン ・乾燥弱毒生麻しんワクチン ・乾燥弱毒生風しんワクチン ・経口生ポリオワクチン ・乾燥BCG等 (禁忌 ^㉑ 、重要な基本的注意 ^㉒ 参照)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しない。本剤中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避ける	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を現すおそれがある
クラスIa抗不整脈剤 ・キニジン(硫酸キニジン) ・プロカインアミド(アマサリン)等 クラスIII抗不整脈剤 ・アミオダロン(アンカロン) ・ソタロール(ソタコール)等 (禁忌 ^㉑ 参照)	Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある	本剤により心拍数が低下するため、併用により不整脈を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
不活化ワクチン (重要な基本的注意 ^㉒ 参照)	本剤の投与中及び中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある
抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ・ミトキサントロン等 (重要な基本的注意 ^㉒ 、重大な副作用 ^㉓ 参照)	本剤の投与中及び中止2ヵ月後までは免疫系の相対的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大することがある	本剤は免疫系に抑制的に作用する
β-遮断薬 ・アテノロール等 カルシウム拮抗薬 ・ベラパミル ・ジルチアゼム等 (重大な副作用 ^㉓ 参照)	本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある

【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〔承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載。国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、承認用法・用量(1日1回0.5mg)を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載〕

①重大な副作用 ②感染症(45.3%)：細菌、真菌、ウイルス等による感染症が現れることがある。感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行う。また、重篤な感染症が認められた場合には休薬又は中止し、適切な処置を行う。播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎の死亡例が報告されている(警告^㉑、重要な基本的注意^㉒～㉓、特定背景関連注意^㉔～㉕、相互作用^㉖参照) ③徐脈性不整脈(徐脈：11.2%、房室ブロック(第I度から第II度：5.0%、第III度：0.04%)等)：心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈が現れ、血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともある。投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状が現れた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が消失し、安定化するまで患者を観察する(警告^㉑、重要な基本的注意^㉒～㉓、特定背景関連注意^㉔～㉕、相互作用^㉖、臨床成績^㉗参照) ④黄斑浮腫(0.6%)：異常が認められた場合には眼科的検査を実施する。黄斑浮腫が確認された場合には、中断する(警告^㉑、重要な基本的注意^㉒、特定背景関連注意^㉔～㉕参照) ⑤悪性リンパ腫(頻度不明) ⑥可逆性後白質脳症候群(頻度不明)：頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状が現れた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、中止し、適切な処置を行う ⑦虚血性及び出血性脳卒中(頻度不明)：頭痛、嘔

気、麻痺症状、言語障害等の症状が現れた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、中止するなど適切な処置を行う ⑧末梢動脈閉塞性疾患(0.04%)：四肢の疼痛、しびれ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 ⑨進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)：投与中及び中止後は患者の状態を十分に観察する。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 ⑩血小板減少(0.1%)：(重要な基本的注意^㉒参照)

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液・リンパ	リンパ球減少、白血球減少			
精神系			うつ病	
神経系	頭痛	浮動性めまい、傾眠	片頭痛、錯感覚	
眼			霧視、眼痛	
呼吸器		上気道の炎症、呼吸困難、咳嗽、一酸化炭素拡散能減少	努力呼吸量減少	
消化器	下痢	悪心、胃炎、腹痛、アフタ性口内炎、便秘、歯周炎、胃腸炎		
肝胆道系 ^{*1}	肝機能検査値異常(29.2%)	γ-GTP増加、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加		
皮膚		発疹、脱毛症、湿疹	痒痒症	
筋骨格系			背部痛、筋肉痛、関節痛	
全身症状		倦怠感、疲労、発熱	無力症	
その他		高コレステロール血症、血中トリグリセリド増加、高血圧 ^{*2}	体重減少	過敏症

*1：(重要な基本的注意^㉒参照)。*2：(重要な基本的注意^㉒参照)

【過量投与】処置：本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②本剤との関連性は明らかではないが、初回投与後6時間は異常を認めず、投与24時間以内に心停止又は原因不明の死亡に至った海外症例が報告されている ③再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした海外の無作為化二重盲検比較臨床試験において、本剤0.5mg投与群はプラセボ群と比較して基底細胞癌の発現率が高い傾向が認められた〔本剤投与群1.8%(14/783例)、プラセボ群0.6%(5/773例)〕との報告がある ④一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤0.5mg又はプラセボを1日1回36ヵ月間(最長5年間)経口投与した結果、本剤0.5mg群におけるEDSS、9-Hole Peg Test(上肢運動機能の評価指標)及びTimed 25-foot Walk Test(下肢運動機能の評価指標)を用いた複合の評価指標に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった(ハザード比：0.95、95%信頼区間0.80～1.12)(効能関連注意^㉗参照) ⑤非臨床試験に基づく情報：ラットを用いた26週間反復投与毒性試験で0.3mg/kg/日以上、サルを用いた52週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イスを用いた26週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上用量で心臓の血管病変(動脈壁肥厚及び線維化)が認められた。これらの所見に関して、臨床用量での安全域は確保されていない 【取扱い上の注意】凍結を避ける【保存等】25℃以下保存。有効期間：24ヵ月

【薬物動態】(投与量はフィンゴリドとして。*：用法・用量は1日1回0.5mg) ①血中濃度 ②単回投与：健康成人(19例)に1.25、2.5、5mg^{*}を単回経口投与時、投与16時間後(中央値)に最高血中薬物濃度(C_{max})に到達し、消失半減期は5.8～7.6日間。血中未変化体濃度推移は添付文書参照(重要な基本的注意^㉒参照)

③単回経口投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1.25mg(6例)	2.5mg(7例)	5mg(6例)
t _{max} [*] (h)	16(16~36)	16(16~36)	16(12~36)
C _{max} (ng/mL)	1.1±0.2	1.9±0.3	3.5±1.2
AUC _{last} (ng·h/mL)	168±27	353±87	823±292
t _{1/2} (days)	5.9±2.4	5.8±1.5	7.6±3.4

*：中央値(最小値～最大値)

⑦反復投与 ⑦健康成人(6例)に5mg[®]を1日1回7日間反復経口投与時の、未変化体及び活性本体であるリン酸化体の投与1日目及び7日目の薬物動態パラメータは次表のとおり。未変化体の消失半減期は7.9日間で、単回投与と同様(重要な基本的注意^⑨参照)

	t _{max} [*] (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (days)
未変化体	投与1日目	14(6~16)	3.1±0.8	54±12
	投与7日目	12(6~16)	18.2±4.8	382±106
リン酸化体	投与1日目	14(6~16)	3.7±1.1	52±14
	投与7日目	9(6~16)	11.3±3.5	236±76

*：中央値(最小値～最大値)

⑧多発性硬化症患者(108例)に0.5又は1.25mg[®]を1日1回6ヵ月間反復経口投与時、薬物濃度はいずれも投与2ヵ月後までに定常状態に到達し、定常状態での未変化体及びリン酸化体の血中濃度〔ng/mL(例数)〕は次表のとおり

評価時期	未変化体0.5mg群	未変化体1.25mg群	リン酸化体0.5mg群	リン酸化体1.25mg群
15日後	2.64±1.01 (54例)	6.76±2.59 (54例)	1.37±0.61 (54例)	3.60±1.54 (54例)
1ヵ月後	3.15±1.30 (54例)	8.01±2.55 (51例)	1.69±0.87 (54例)	4.32±1.52 (51例)
2ヵ月後	2.96±1.23 (52例)	8.77±3.08 (50例)	1.57±0.81 (51例)	4.88±1.93 (50例)
3ヵ月後	3.19±1.31 (51例)	8.61±3.02 (49例)	1.70±0.86 (50例)	4.80±1.92 (49例)
6ヵ月後	3.50±1.44 (47例)	8.92±3.55 (48例)	1.82±0.81 (47例)	4.84±2.09 (48例)

⑨吸収(外国人データ) ⑩食事の影響：健康成人男子(29例)に1.25mg[®]を空腹時又は高脂肪食摂取後30分に単回経口投与時、未変化体のC_{max}及びAUC並びにリン酸化体のAUCに食事の影響は認められなかったが、リン酸化体のC_{max}は食事により34%低下。また、未変化体及びリン酸化体ともに食事により吸収が遅延

⑪バイオアベイラビリティ：健康成人(40例)に1.25mg[®]を単回経口投与後12~16時間で最高血中濃度に到達し、そのバイオアベイラビリティは93% ⑫分布(in vitro)：フィンゴリモドの血球への移行性は高く、約86%。リン酸化体の血球移行率は18%以下。フィンゴリモド及びリン酸化体の蛋白結合率は99.7%以上 ⑬代謝：フィンゴリモドの主要代謝経路は、薬理学的に活性を有するフィンゴリモドリン酸化体(S)-エナンチオマーへの可逆的なリン酸化、主にCYP4F2を介する酸化代謝及びその後の脂肪酸β酸化様の分解、及び非極性セラミド類似体の生成であった(相互作用参照) ⑭排泄(外国人データ)：健康成人男子(4例)に¹⁴C-フィンゴリモド4.47mg[®]を単回経口投与時、約81%が不活性代謝物として尿中に排泄され、未変化体及びリン酸化体は尿中には排泄されなかった。糞中には約11%が排泄され、未変化体及びリン酸化体はそれぞれ投与量の2.4%及び1.7%。単回投与後34日間の回収率は投与量の89%

⑮特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑯腎機能障害：重度(C_{cr}30mL/min未満)の腎機能障害者(9例)に1.25mg[®]を単回経口投与時、健康成人に比べて、未変化体のC_{max}及びAUCがそれぞれ32%及び43%増加し、リン酸化体のC_{max}及びAUCがそれぞれ25%及び14%増加。未変化体及びリン酸化体とも、消失半減期に変化はみられなかった。なお、不活性代謝物M2(カルボン酸代謝物)のC_{max}は3倍以上、不活性代謝物M3(カルボン酸代謝物)のC_{max}及びAUCはそれぞれ8倍及び14倍に増加 ⑰肝機能障害：軽度(Child-Pugh分類クラスA)、中等度(Child-Pugh分類クラスB)及び重度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害者(22例)に1又は5mg[®]を単回経口投与時、健康成人に比べて、未変化体のC_{max}に変化はみられなかったが、AUCがそれぞれ12%、44%及び103%増加。軽度の肝機能障害者では消失半減期に変化はみられなかったが、中等度及び重度の肝機能障害者では消失半減期がそれぞれ49%及び50%延長。リン酸化体は重度の肝機能障害者においてのみ測定し、健康成人に比べてC_{max}及びAUCがそれぞれ22%及び29%減少(特定背景関連注意^⑨参照) ⑱薬物相互作用(外国人データ) ⑲ケトコナゾール(経口剤は国内未発売)：健康成人(22例)にケトコナゾール200mgを1日2回9日間反復経口投与し、4日目に本剤5mg[®]を単回経口投与時、未変化体のC_{max}及びAUCはそれぞれ約1.2倍及び約1.7倍に増加。リン

酸化体のC_{max}はケトコナゾールの影響を受けなかったが、AUCは約1.7倍に増加。ケトコナゾールの血漿中トラフ濃度に影響は認められなかった ⑳シクロスポリン：乾癬患者(12例)にシクロスポリン200mgを1日2回8日間反復経口投与し、5日目に本剤1mg[®]を単回経口投与時、未変化体のC_{max}及びAUCに影響は認められなかった。また、シクロスポリンのC_{max}及びAUCに影響は認められなかった ㉑経口避妊薬：健康成人女性(31例)に経口避妊薬(エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgの配合剤)を1日1回28日間反復経口投与し、15日目から28日目まで本剤0.5mg[®]を反復経口投与時、エチニルエストラジオールのC_{max}及びAUCに影響は認められなかった。レボノルゲストレルのC_{max}及びAUCは、本剤の併用によりそれぞれ1.1倍及び1.2倍増加。また、未変化体及びリン酸化体のC_{max}及びAUCに影響は認められなかった ㉒アトロピン：健康成人(22例)にアトロピン(初回に0.25mgを静注し、心拍数110~120bpm又は総投与量2mgに達するまで0.25mgを追加投与)と本剤5mg[®]を併用投与時、未変化体及びリン酸化体のC_{max}及びAUCに影響は認められなかった ㉓イソプレナリン：健康成人(14例)にイソプレナリン〔1μg/mLのイソプレナリン溶液を心拍数110±10bpm又は最大注入速度5μg/minに達するまで静注(最大投与量100μg)〕と本剤5mg[®]を併用投与時、未変化体及びリン酸化体のC_{max}及びAUCに影響は認められなかった ㉔アテノロール：健康成人(12例)にアテノロール50mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目に本剤5mg[®]を単回経口投与時、未変化体及びリン酸化体のC_{max}及びAUCに影響は認められなかった。また、アテノロールのC_{max}及びAUCに影響は認められなかった ㉕ジルチアゼム：健康成人(13例)にジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目に本剤5mg[®]を単回経口投与時、未変化体及びリン酸化体のC_{max}及びAUCに影響は認められなかった。また、ジルチアゼムのC_{max}及びAUCに影響は認められなかった ㉖カルバマゼピン：健康成人(23例)にカルバマゼピン100~600mgを漸増投与で1日2回49日間反復経口投与し、定常状態に達した35日目に本剤2mg[®]を単回経口投与時、未変化体のC_{max}及びAUCはそれぞれ18%及び40%減少。リン酸化体のC_{max}及びAUCはそれぞれ18%及び38%減少 【臨床成績】(投与量はフィンゴリモドとして。*：用法・用量は1日1回0.5mg) ①有効性及び安全性に関する試験 ②国内第Ⅱ相臨床試験(再発性多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験) ③本剤0.5mg、1.25mg[®]及びプラセボを1日1回6ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群での投与3及び6ヵ月後の両時点でのGd造影病巣が認められなかった患者の割合(mFAS)は、次表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた

	プラセボ群	本剤0.5mg群
Gd造影病巣の認められなかった患者の割合(ベースライン) ^{*1}	57.9% (33/57例)	57.9% (33/57例)
投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合	40.4% (21/52例)	70.0% (35/50例)
オッズ比[95%信頼区間] ^{*2}	-	3.628[1.504, 8.753]
p値 ^{*2}	-	0.004

*1：ランダム化された患者。*2：投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル

④副作用発現率は、本剤0.5mg群で75.4%(43/57例)、本剤1.25mg群で85.2%(46/54例)。主な副作用は、本剤0.5mg群で鼻咽頭炎26.3%(15/57例)、肝機能検査値異常21.1%(12/57例)等、本剤1.25mg群で肝機能検査値異常31.5%(17/54例)、鼻咽頭炎16.7%(9/54例)等 ⑤国内長期投与試験 ⑥第Ⅱ相試験を完了した症例を対象に実施した継続長期投与試験で、Gd造影病巣が認められなかった患者の割合(Ex-mFAS)は、次表のとおり

	投与3及び6ヵ月後の両時点	投与9及び12ヵ月後の両時点
プラセボ-0.5mg群	26.1%(6/23例)	69.6%(16/23例)
0.5mg-0.5mg群	77.8%(35/45例)	84.4%(38/45例)

⑦本試験の期間中の副作用発現率は、プラセボ-0.5mg群で74.1%(20/27例)、0.5mg-0.5mg群で57.4%(27/47例)。主な副作用は、プラセボ-0.5mg群で鼻咽頭炎22.2%(6/27例)、肝機能検査値異常14.8%(4/27例)等、0.5mg-0.5mg群で鼻咽頭炎21.3%(10/47例)、肝機能検査値異常6.4%(3/47例)等 ⑧外国第Ⅲ相臨床試験(外国人再発寛解型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験) ⑨本剤0.5mg、1.25mg[®]又はプラセボを1日1回24ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における24ヵ月間の投与期間中での年間再発率(ITT)の推定値[95%信頼区間]は、プラセボ群(418例)で0.40[0.34, 0.47]、本剤0.5mg群(425例)で0.18[0.15, 0.22]。また、本剤0.5mg群のプラセボ群に対する年間再発率の比は0.46、p値<0.001で、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた(投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインの

4 フィン

EDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model) ①本剤0.5mg群でのEDSS評価に基づく3ヵ月持続する障害進行が³発現するまでの時間(ITT)は、添付文書の図参照。at risk numberは投与開始後からEDSSで3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間別(プラセボ群, 本剤0.5mg群の順)に、0日(418, 425), 90日(391, 416), 180日(371, 388), 270日(341, 370), 360日(320, 354), 450日(308, 340), 540日(290, 332), 630日(279, 321), 720日(143, 152)。プラセボ群と比較して延長し、統計学的な有意差が認められた(p=0.026, ログランク検定) ②副作用発現率は、本剤0.5mg群で61.9%(263/425例)。主な副作用は、ALT増加9.2%(39/425例)、鼻咽頭炎7.3%(31/425例)、上気道感染6.8%(29/425例)等 ③その他 ④QT間隔に対する作用(外国人データ) ⑤健康成人(113例)に本剤1.25mg[#]及び2.5mg[#]を1日1回7日間用量漸増法で反復経口投与時、QTcFは延長し、90%信頼区間の上限は14msec以下(特定背景関連注意^{①②}参照) ⑥本剤1.25, 2.5mgを反復投与又はモキシフロキサシン400mgを単回投与時のQTcF延長時間(msec)^{**1}(プラセボとの差[90%又は96%信頼区間^{**2}])は、本剤1.25mg 10.64[7.46, 13.83], 本剤2.5mg 10.65[7.41, 13.88], モキシフロキサシン400mg 10.61[5.94, 15.28]。^{**1}: 12誘導心電図は投与7日目の投与後(プラセボ群及び本剤投与群は0, 1.5, 3, 6, 8及び12時間, モキシフロキサシン投与群は1.5, 3及び6時間)に測定。^{**2}: 本剤は90%信頼区間, モキシフロキサシンは96%信頼区間を示す ⑦心拍数に対する作用: 健康成人(日本人, 白人各6例)に本剤5mg[#]を反復経口投与時の心拍数の推移は添付文書の図参照(警告^②, 重要な基本的注意^{①②③④}, 特定背景関連注意^{①②}, 重大な副作用^③参照) 【薬効薬理】 ①作用機序: フィンゴリモドは生体内で活性代謝物であるリン酸化体に代謝され、スフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体1(S1P₁受容体)と結合し、その内在化と分解を誘導することで、S1P₁受容体の機能的アンタゴニストとして作用するため、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制。ミエリン抗原特異的なTh17細胞を含む自己反応性T細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制されるため、中枢神経系組織への浸潤が抑制。一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリーT細胞は、二次リンパ組織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリーT細胞に対しほとんど影響しない。また、フィンゴリモドはヒト及び動物の中枢神経系(CNS)への移行性を有し、アストログリオシス、脱髄、及び神経細胞の傷害を抑制することが明らかにされている ②実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE): 多発性硬化症の動物モデルであるマウスの再発寛解型EAEで、本剤を治療的に経口投与時、神経症状の再発抑制作用を示した

(性状) フィンゴリモド塩酸塩は白色の粉末である。水、メタノール又はエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない

blonanserin (JAN)

ブロナンセリン

抗精神病, ドパミンD₂受容体・5-HT₂受容体遮断剤 117

基本添付文書 ロナセン散・錠・テープ2021年12月改訂

【製品】 規格等: (製) (処方) 《ロナセン散2%・錠2・4mg 2008.01.25承認》

ブロナンセリン 散2% 錠2・4・8mg (共和薬品一沢井 沢井 DS プロモ一日本住友)
 ブロナンセリン 錠2・4・8mg (小林化工 第一三共エスファア第一三共 高田 東和薬品 日医工 ニプロ 陽進堂一アルフレッサファーマ, 日本ジェネリック)
 ロナセン Lonasen 散2% 錠2・4・8mg テープ(貼付剤)20・30・40mg (大日本住友)

【組成】〔散剤〕: 2%

〔錠剤〕: 1錠中2mg, 4mg, 8mg

〔貼付剤〕: 1枚(6.24 × 6.24cm²) 中20mg, 1枚(7.63 × 7.63cm²) 中30mg, 1枚(9.06 × 8.56cm²) 中40mg

【効能・効果】〔散剤・錠剤〕: 統合失調症。【効能関連注意】: [ロナセン] 本剤は, 原則として12歳以上の患者に使用する(特定背景関連注意^⑤参照)

〔貼付剤〕: 統合失調症

【用法・用量】ブロナンセリンとして

〔散剤・錠剤〕: ①成人には1回4mg, 1日2回食後経口投与より始め徐々に増量, 維持量として1日8~16mgを食後2回に分服(増減)。1日量は24mgを超えない ②[ロナセン] 小児には1回2mg, 1日2回食後経口投与より始め徐々に増量, 維持量として1日8~16mgを食後2回に分服(増減)。1日量は16mgを超えない。【用法関連注意】 ①[ロナセン] 小児において増量する場合には, 1週間以上の間隔をあけて行う。1週間未満で増量した場合の安全性は確立していない(使用経験が少ない) ②成人において, ブロナンセリン経皮吸収型製剤から本剤へ切り替える場合には, 本剤の用法・用量に従って, 1回4mg, 1日2回食後経口投与より開始し, 徐々に増量する。本剤からブロナンセリン経皮吸収型製剤へ切り替える場合には, 次の投与予定時刻に切り替え可能であるが, 患者の状態を十分観察する。切り替えに際しては, ブロナンセリン経皮吸収型製剤の臨床成績の項を参考に用量を選択する。なお, 本剤とブロナンセリン経皮吸収型製剤を同時期に投与することにより過量投与にならないよう注意する

〔貼付剤〕: 40mgを1日1回貼付するが, 患者の状態に応じて最大80mgを1日1回貼付することもできる。患者の状態により適宜増減。1日量は80mgを超えない。胸部, 腹部, 背部のいずれかに貼付し, 24時間ごとに貼り替える。【用法関連注意】: ブロナンセリン経口製剤から本剤へ切り替える場合には, 次の投与予定時刻に切り替え可能であるが, 患者の状態を十分観察する。切り替えに際しては, 臨床成績の項を参考に用量を選択する(臨床成績^⑥参照)。本剤からブロナンセリン経口製剤へ切り替える場合には, ブロナンセリン経口製剤の用法・用量に従って, 1回4mg, 1日2回食後経口投与より開始し, 徐々に増量する。ブロナンセリン経口製剤と本剤を同時期に投与することにより過量投与にならないよう注意する

【禁忌】 ①昏睡状態の患者[昏睡状態が悪化するおそれがある] ②バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強される] ③アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)(相互作用^⑩参照) ④アゾール系抗真菌剤〔イトラコナゾール, ポリコナゾール, ミコナゾール(経口剤, 口腔用剤, 注射剤), フルコナゾール, ホスフルコナゾール, ポサコナゾール), HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル, ロピナビル・リトナビル配合剤, ネルフィナビル, ダルナビル, アタザナビル, ホスアンブレナビル), コピシスタットを含む製剤を投与中の患者(相互作用^⑩参照) ⑤本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔散剤・錠剤〕: 【重要な基本的注意】 ①投与量は必要最小限となるよう, 患者ごとに慎重に観察しながら調節する ②眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので, 投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械的操作に従事させないよう注意する ③興奮, 誇大性, 敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるのて観察を十分にいき, 悪化がみられた場合には他の治療法に切り替え

るなど適切な処置を行う ④本剤により高血糖や糖尿病の悪化が現れ, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡に至ることがあるので, 投与に際しては, あらかじめこれらの副作用が発現する可能性があることを, 患者及びその家族に十分に説明し, 口渇, 多飲, 多尿, 頻尿等の症状が現れた場合には, 直ちに中断し, 医師の診察を受けるよう, 指導する。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については, 血糖値の測定等の観察を十分にいく(特定背景関連注意^{①②}, 重大な副作用^⑩参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②心・血管系疾患, 低血圧, 又はそれらの疑いのある患者: 一過性の血圧降下が現れることがある ③パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者: 錐体外路症状が悪化するおそれがある ④てんかん等の痙攣性疾患, 又はこれらの既往歴のある患者: 痙攣閾値を低下させるおそれがある ⑤自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者: 症状を悪化させるおそれがある ⑥糖尿病又はその既往歴のある患者, あるいは糖尿病の家族歴, 高血糖, 肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者: 血糖値が上昇することがある(重要な基本的注意^④, 重大な副作用^⑩参照) ⑦脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者: 悪性症候群が起こりやすい(重大な副作用^⑩参照) ⑧不動状態, 長期臥床, 肥満, 脱水状態等の患者: 肺塞栓症, 静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている(重大な副作用^⑩参照) ⑨肝機能障害患者: 血中濃度が上昇するおそれがある ⑩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のみ投与する。妊娠後期の抗精神病薬が投与されている場合, 新生児に哺乳障害, 傾眠, 呼吸障害, 振戦, 筋緊張低下, 易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状が現れたとの報告がある ⑪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)で乳汁中への移行が報告されている ⑫小児等: 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない(効能関連注意参照) ⑬高齢者: 患者の状態を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ため, 血中濃度が上昇する可能性があり, 錐体外路症状等の副作用が現れやすい

【相互作用】 主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(薬物動態^{④⑥}参照)

⑩併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン(アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)(ボスミン)(禁忌 ^③ 参照)	アドレナリンの作用を逆転させ, 重篤な血圧降下を起こすことがある	アドレナリンはアドレナリン作動性 α , β -受容体の刺激剤であり, 本剤の α -受容体遮断作用により, β -受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される
CYP3A4を強く阻害する薬剤・アゾール系抗真菌剤〔イトラコナゾール(イトリゾール), ポリコナゾール(プイフェンド), ミコナゾール(経口剤, 口腔用剤, 注射剤)(フロロド, オラビ), フルコナゾール(ジフルカン), ホスフルコナゾール(プロジフ), ポサコナゾール(ノクサフィル)〕・HIVプロテアーゼ阻害剤〔リトナビル(ノービア), ロピナビル・リトナビル配合剤(カレトラ), ネルフィナビル(ピラセプト), ダルナビル(ブリジスタ), アタザナビル(レイアタック), ホスアンブレナビル(レクシヴァ)〕・コピシスタットを含む製剤(スタリビルド, デンボイヤ, プレジコビックス, シムツザ)(禁忌 ^④ , 薬物動態 ^{④⑥} 参照)	本剤の血中濃度が上昇し, 作用が増強するおそれがある	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため, 経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において, ケトコナゾール(経口剤: 国内未発売)との併用により本剤のAUCが17倍, C _{max} が13倍に増加したとの報告がある

⑪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 アルコール	相互に作用を増強することがあるので, 減量するなど慎重に投与す	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による

2 フロナ

ドパミン作動薬 ・レボドパ製剤 ・プロモクリプチン等	相互に作用が減弱することがある	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる
降圧薬	降圧作用が増強することがある	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による
エリスロマイシン (薬物動態 ^{⑨⑩} 参照)	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与する	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。エリスロマイシンとの併用により本剤のAUCが2.7倍、C _{max} が2.4倍に増加したとの報告がある
グレープフルーツジュース (薬物動態 ^{⑨⑩} 参照)		本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。グレープフルーツジュースとの併用により本剤のAUC、C _{max} が1.8倍に増加したとの報告がある
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ・クラリスロマイシン ・シクロスポリン ・ジルチアゼム等		本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・バルビツール酸誘導体 ・リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため、経口クリアランスが増加する可能性がある

【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 **悪性症候群** (5%未満)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある(特定背景関連注意^{⑨⑩}参照) ③ **遅発性ジスキネジア** (5%未満)：長期投与により、口周部等の不随意運動が現れることがあるので、このような症状が現れた場合は減量又は中止を考慮する。なお、中止後も症状が持続することがある ④ **麻痺性イレウス** (頻度不明)：腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う(その他の注意^{⑨⑩}参照) ⑤ **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)** (頻度不明)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が現れることがある。このような場合には中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う ⑥ **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等が認められた場合には中止し、適切な処置を行う。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ⑦ **無顆粒球症**、**白血球減少** (いずれも頻度不明) ⑧ **肺塞栓症**、**深部静脈血栓症** (いずれも頻度不明)：肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う(特定背景関連注意^{⑨⑩}参照) ⑨ **肝機能障害** (頻度不明)：AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビンの上昇を伴う肝機能障害が現れることがある ⑩ **高血糖**、**糖尿病性ケトアシドーシス**、**糖尿病性昏睡** (いずれも頻度不明)：高血糖や糖尿病の悪化が現れ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注

意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、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、特定背景関連注意^{⑨⑩}参照)

② その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{*2}
過敏症		発疹、湿疹、痒痒	
循環器		血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常(QT間隔の延長、T波の変化等)、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、心拍数増加、心拍数減少	
錐体外路症状 ^{*1}	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等)(33.5%)、アカシジア(静座不能)(24.7%)、ジスキネジア(構音障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)(12.9%)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等)		
肝臓		AST、ALT、 γ -GTP、LDH、Al-P、ビリルビンの上昇、肝機能異常	脂肪肝
眼		調節障害、霧視、羞明	眼の乾燥
消化器	便秘、食欲不振、悪心	嘔吐、食欲亢進、下痢、上腹部痛、腹痛、胃不快感、腹部膨満感、口唇炎	胃炎、胃腸炎
内分泌	プロラクチン上昇(21.3%)	月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全	
泌尿器		排尿困難、尿閉、尿失禁、頻尿	
精神神経系	不眠(19.6%)、眠気(12.4%)、不安・焦燥感・易刺激性、めまい・ふらつき、頭重・頭痛、興奮	統合失調症の悪化、過鎮静、脱抑制、抑うつ、幻覚・幻聴、妄想、被害妄想、睡眠障害、行動異常、多動、自殺企図、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、しびれ感、会話障害、多弁、緊張、痙攣	攻撃性、悪夢
血液		白血球増加、好中球増加、白血球減少、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現	
その他	倦怠感、口渴、脱力感	発汗、発熱、体重増加、体重減少、胸痛、咳嗽、過換気、鼻漏、鼻出血、多飲、顔面浮腫、嚥下性肺炎、低体温、CK上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロー	浮腫、水中毒、脱毛、糖尿病、血糖低下、上気道感染、鼻咽頭炎、四肢痛

	ル上昇, 血中インスリン上昇, 血中リン脂質増加, 血糖上昇, BUN上昇, BUN減少, 血中総蛋白減少, 血中カリウム上昇, 血中カリウム減少, 血中ナトリウム減少, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリן陽性, 尿糖陽性, 尿潜血陽性
--	--

*1: 症状が現れた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等, 適切な処置を行う。*2: 頻度不明には経皮吸収型製剤のみで認められた副作用を含む

【適用上の注意】薬剤交付時の注意: 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく, 有効性及び安全性は食後投与により確認されているため, 食後に服用するよう指導する(薬物動態^{⑩⑪}参照) 【その他の注意】^①臨床使用に基づく情報 ^②本剤による治療中, 原因不明の突然死が報告されている ^③外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において, 類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。なお, 本剤との関連性については検討されておらず, 明確ではない。また, 外国での疫学調査において, 定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある ^④非臨床試験に基づく情報 ^⑤動物実験(イス)で嘔吐作用が認められたため, 他の薬剤に基づく中毒, 腸閉塞, 脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある(重大な副作用^⑩参照) ^⑥げっ歯類(マウス, ラット)に104週間経口投与したがん原性試験において, マウス(1mg/kg/日以上)で乳腺腫瘍, 下垂体腫瘍, ラット(1mg/kg/日)で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。これらの所見は, プロラクチンに関連した変化として, げっ歯類ではよく知られている 【保存等】室温保存。有効期間: 3年 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上, 適切に実施する

【貼付剤】: 【重要な基本的注意】^①1日貼付量を遵守し, 貼付量は必要最小限となるよう, 患者ごとに慎重に観察しながら調節する ^②眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので, 本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する ^③興奮, 誇大性, 敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い, 悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行う ^④本剤の使用により, 高血糖や糖尿病の悪化が現れ, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡に至ることがあるので, 使用に際しては, あらかじめこれらの副作用が発現する可能性があることを, 患者及びその家族に十分に説明し, 口渴, 多飲, 多尿, 頻尿等の症状が現れた場合には, 直ちに使用を中断し, 医師の診察を受けるよう, 指導する。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については, 血糖値の測定等の観察を十分に行う(特定背景関連注意^{⑩⑪}, 重大な副作用^⑩参照) ^⑤本剤の使用により皮膚症状が発現した場合には, 適切な処置を行うか, 休業又は中止する ^⑥光線過敏症が発現するおそれがあるので, 衣服で覆う等, 貼付部位への直射日光を避ける。また, 本剤を剥がした後1~2週間, 貼付していた部位への直射日光を避ける(その他の注意^{⑩⑪}参照) 【特定背景関連注意】^①合併症・既往歴等のある患者 ^②心・血管系疾患, 低血圧, 又はそれらの疑いのある患者: 一過性の血圧低下が現れることがある ^③パーキンソン病又はレヴィ小体型認知症のある患者: 錐体外路症状が悪化するおそれがある ^④てんかん等の痙攣性疾患, 又はこれらの既往歴のある患者: 痙攣閾値を低下させるおそれがある ^⑤自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者: 症状を悪化させるおそれがある ^⑥糖尿病又はその既往歴のある患者, あるいは糖尿病の家族歴, 高血糖, 肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者: 血糖値が上昇することがある(重要な基本的注意^⑩, 重大な副作用^⑩参照) ^⑦脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者: 悪性症候群が起りやすい(重大な副作用^⑩参照) ^⑧不動状態, 長期臥床, 肥満, 脱水状態等の患者: 肺塞栓症, 静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている(重大な副作用^⑩参照) ^⑨肝機能障害患者: 血中濃度が上昇するおそれがある ^⑩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のみ投与する。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合, 新生児に哺乳障害, 傾眠, 呼吸障害, 振戦, 筋緊張低下,

易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状が現れたとの報告がある ^④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)で乳汁中への移行が報告されている ^⑤小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ^⑥高齢者: 患者の状態を観察しながら慎重に使用する。一般に生理機能が低下しており, 錐体外路症状等の副作用が現れやすい

【相互作用】主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(薬物動態^{⑩⑪}参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン(アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)(ポスミン) (禁忌 ^⑩ 参照)	アドレナリンの作用を逆転させ, 重篤な血圧降下を起こすことがある	アドレナリンはアドレナリン作動性 α , β -受容体の刺激剤であり, 本剤の α -受容体遮断作用により, β -受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される
CYP3A4を強く阻害する薬剤・アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール(イトリゾール), ポリコナゾール(ブイフェンド), ミコナゾール(経口剤, 口腔用剤, 注射剤)(フロリド, オラビ), フルコナゾール(ジフルカン), ホスフルコナゾール(プロジフ), ポサコナゾール(ノクサフィル)) ・HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル(ノービア), ロピナビル・リトナビル配合剤(カレトラ), ネルフィナビル(ビラセプト), ダルナビル(プリジスタ), アタザナビル(レイアタツ)), ホスアンブレナビル(レクシヴァ)) ・コピシスタットを含む製剤(スタリビルド, デンボイヤ, プレジコビックス, シムツォザ) (禁忌 ^⑩ , 薬物動態 ^{⑩⑪} 参照)	本剤の血中濃度が上昇し, 作用が増強するおそれがある	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため, クリアランスが減少する可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	相互に作用を増強することがあるので, 減量するなど慎重に使用する	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による
ドパミン作動薬 ・レボドパ製剤 ・プロモクリプチン等	相互に作用が減弱することがある	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから, ドパミン作動性神経において, 作用が拮抗することによる
降圧薬	降圧作用が増強することがある	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ・エリスロマイシン ・クラリスロマイシン ・シクロスポリン ・ゾルチアゼム等 (薬物動態 ^{⑩⑪} 参照)	本剤の血中濃度が上昇し, 作用が増強するおそれがあるので, 観察を十分に行い, 必要に応じて減量あるいは低用量から開始するなど慎重に使用する	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため, クリアランスが減少する可能性がある
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・バルビツール酸誘導体 ・リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し, 作用が減弱するおそれがある	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため, クリアランスが増加する可能性がある

【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使用を中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ^②悪性症候群(頻度不明): 無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等が発現し, それに引き続く発熱がみられる場合は, 中止し, 体冷却, 水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。本症発症時には, 白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎

4 フロナ

機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある(特定背景関連注意^{①②}参照) **①遅発性ジスキネジア**(頻度不明):長期使用により、口周部等の不随意運動が現れることがあるので、このような症状が現れた場合は減量又は中止を考慮する。なお、中止後も症状が持続することがある **②麻痺性イレウス**(頻度不明):腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う(その他の注意^{②③}参照) **③抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**(頻度不明):低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が現れることがある。このような場合には中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う **④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等が認められた場合には中止し、適切な処置を行う。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する **⑤無顆粒球症、白血球減少**(いずれも頻度不明) **⑥肺塞栓症、深部静脈血栓症**(いずれも頻度不明):肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う(特定背景関連注意^{①②}参照) **⑦肝機能障害**(頻度不明):AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が現れることがある **⑧高血糖**(0.1%)、**糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**(いずれも頻度不明):高血糖や糖尿病の悪化が現れ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、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、特定背景関連注意^{①②}参照)

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{※2}
過敏症		発疹、湿疹、痒疹	
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常(QT間隔の延長、T波の変化等)、徐脈、動悸	起立性低血圧、頻脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心拍数増加、心拍数減少
錐体外路症状 ^{※1}	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎過多、蹠動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等)(13.6%)、アカシジア(静座不能)(10.4%)	ジスキネジア(構語障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の痙攣、眼球回転発作、後弓反張等)	
肝臓		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇、肝機能異常、脂肪肝	LDH上昇、Al-P上昇
眼		眼の乾燥	調節障害、霧視、羞明
消化器		悪心、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、食欲亢進、上腹部痛、胃不快感、胃炎、胃腸炎、腹痛	腹部膨満感、口唇炎
内分泌	プロラクチン上昇		月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全
泌尿器		排尿困難	尿閉、尿失禁、頻尿
精神神経系	統合失調症の悪化	不眠、睡眠障害、眠気、めまい・ふらつき、不安・焦燥感・易刺激性、頭重・頭痛、自殺企図、興奮、攻撃	過鎮静、幻覚・幻聴、被害妄想、多動、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、会話障害、多弁、緊張、しび

		性、抑うつ、脱抑制、行動異常、妄想、悪夢、痙攣	れ感
血液		白血球増加、白血球減少	好中球増加、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現
皮膚(適用部位)	紅斑(11.7%)、痒疹	皮膚炎、湿疹、発疹、丘疹、小水疱、変色、刺激感、乾燥、びらん、皮膚剥脱、尋麻疹	疼痛、不快感、熱感
その他	体重増加	倦怠感、脱力感、体重減少、CK上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血糖上昇、糖尿病、血糖低下、胸痛、口渴、尿中蛋白陽性、上気道感染、発熱、鼻出血、鼻咽頭炎、四肢痛	発汗、咳嗽、過換気、鼻漏、多飲、水中毒、顔面浮腫、浮腫、嚥下性肺炎、低体温、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、BUN上昇、BUN減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、尿中ウロビリリン陽性、尿糖陽性、尿潜血陽性、脱毛

※1:症状が現れた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行う。 ※2:頻度不明には経口剤のみで認められた副作用を含む

【適用上の注意】**①**薬剤交付時の注意 **②**包装袋を開封せず交付する[本剤の品質は光の影響を受ける] **③**貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及びその家族に指導する[貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある] **④**貼付部位に関する注意 **⑤**貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更する **⑥**創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付する **⑦**貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付する。また、貼付部位の水分は十分に取り除く **⑧**薬剤貼付時の注意 **⑨**使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付する **⑩**ハサミ等で切つて使用しない **⑪**使用する際には、ライナーを剥がして使用する **⑫**貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認する **⑬**薬剤貼付期間中の注意 **⑭**本剤が皮膚から一部剥離し粘着力が弱くなった場合は、サージカルテープ等で縁を押さえる。剥離した場合は、再貼付又は必要に応じて新しいものを貼付する **⑮**使用済みの製剤は接着面を内側にして貼り合わせた後、小児の手の届かないところに安全に廃棄する[貼付24時間後も製剤中に本剤の成分が残っている] 【その他の注意】**①**臨床使用に基づく情報:[散剤・錠剤]の項参照 **②**非臨床試験に基づく情報 **③**動物実験(イス)で制吐作用が認められたため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある(重大な副作用) **④**げっ歯類(マウス、ラット)に104週間経口投与したがん原性試験において、マウス(1mg/kg/日以上)で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット(1mg/kg/日)で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている **⑤**動物実験(モルモット)で皮膚光感作性が認められている(重要な基本的注意) **⑥**【保存等】室温保存。有効期間:3年 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【散剤・錠剤】:【薬物動態】(※:承認用法・用量は、成人は1日8~24mgを2回に分けて、小児は1日4mgより開始し8~16mgを2回に分けて食後経口投与) **①**血中濃度 **②**単回投与(空腹時投与):健康成人8例に空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量	T _{max} [※] (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)
4mg	1.5(1-3)	0.14±0.04	10.7±9.4	0.91±0.34
8mg	1.5(0.5-2)	0.45±0.22	12.0±4.4	2.82±1.38
12mg	1.5(1-3)	0.76±0.44	16.2±4.9	6.34±6.34

※:中央値(最小値-最大値)

①単回投与(食後投与):食後単回経口投与におけるC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、空

腹時投与と比較して、それぞれ2.68倍及び2.69倍上昇。食後投与時のT_{max}及び平均滞留時間(MRT)は、空腹時投与に比べて有意に延長したが、消失速度定数(k_{e1})に差は認められなかった(適用上の注意参照)。健康成人12例に2mg^q食後単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり

投与時期	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	MRT(hr)	k _{e1} (1/hr)
空腹時	1.8±0.6	0.06±0.03	0.36±0.17	7.19±1.26	0.16±0.03
食後	3.8±1.7	0.14±0.07	0.83±0.38	9.63±4.04	0.15±0.05

④反復投与(食後投与)：健康成人10例に1回2mg^q 1日2回(朝・夕食後)10日間反復経口投与時の薬物動態パラメータはT_{max} 2(2-2)時間〔中央値(最小値-最大値)〕, C_{max} 0.57±0.19ng/mL, t_{1/2} 67.9±27.6時間, AUC₀₋₁₂ 3.22±1.10ng·hr/mL ⑤小児 ⑥小児統合失調症患者(12~18歳), 1日2回(朝・夕食後), 4~24mg/日^q, 反復経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり

採血直前の1回投与量, 採血時点	血漿中濃度(ng/mL)：6週	血漿中濃度(ng/mL)：28~36週	血漿中濃度(ng/mL)：52~60週
4mg			
2-4時間付近	-	0.46±0.26(14例)	-
トラフ付近	0.25±0.12(38例)	0.29±0.13(6例)	0.19±0.13(21例)
8mg			
2-4時間付近	-	0.79±0.30(7例)	-
トラフ付近	0.45±0.19(36例)	0.41±0.48(5例)	0.51±0.27(12例)

⑦小児統合失調症患者(12~18歳)に4~24mgを1日2回に分けて朝食後及び夕食後に投与時の血漿中濃度(解析対象：132例, 濃度データ数：347データ)を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果, 1日投与量が8mg又は16mgの患者のAUC_{24,ss}推定値はそれぞれ9.04±3.48ng·h/mL(42例), 17.7±9.46ng·h/mL(30例)。また, 15歳未満と小児患者全例で薬物動態は類似

⑧吸収 吸収率(ラット)：84% ⑨分布 血清蛋白結合率：99.7%以上(*in vitro*, ヒト血清, 10ng/mL~2µg/mL, 平衡透析法) ⑩代謝 ⑪主な代謝産物：N-脱エチル体(*in vivo*薬理活性：未変化体の1/4.4~1/25), 7.8代の各水酸化体及びこれらのグルクロン抱合体。脳内では, 主として未変化体及びN-脱エチル体が認められた(ラット, イス, サル) ⑫代謝経路：ピペラジンのN-脱エチル化及びN-オキシド化, シクロオクタン環の酸化, これに続く抱合反応あるいはピペラジンの開環など広範に代謝される ⑬代謝酵素(*in vitro*)：主としてCYP3A4で代謝されると考えられる(相互作用参照) ⑭排泄 ⑮排泄経路：尿中及び糞便中 ⑯排泄率(外国人データ)：健康成人6例に¹⁴C-標識体4mgを朝食2時間後単回投与時, 尿中及び糞便中には, それぞれ約59%及び約30%が排泄。尿中に未変化体は認められず, 主代謝物として数種類のグルクロン抱合体が存在。糞便中には未変化体を少量(糞便中放射能の5%未満)確認 ⑰薬物相互作用 ⑱エリスロマイシン併用時の薬物動態：健康成人12例に本剤2mg^qを朝食後投与(相互作用参照)

	T _{max} ^{*1} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)
単独	2(1-3)	0.26±0.11	14.9±8.5	1.94±1.03
併用 ^{*2}	3(2-3)	0.63±0.24	27.0±11.0	4.93±1.65

*1：中央値(最小値-最大値)。*2：本剤投与7日前より投与前日までエリスロマイシン1,200mg/日(分4)を反復経口投与し, 本剤投与時はエリスロマイシン300mgを併用

⑲グレープフルーツジュース併用時の薬物動態：健康成人12例に本剤2mg^qを朝食後投与(相互作用参照)

	T _{max} ^{*1} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)
単独	2(1-3)	0.22±0.13	12.3±11.7	1.73±0.96
併用 ^{*2}	2.5(1-6)	0.39±0.25	15.7±8.7	3.17±1.71

*1：中央値(最小値-最大値)。*2：本剤投与60分前及び投与時にグレープフルーツジュース200mLを摂取

⑳ケトコナゾール併用時の薬物動態(外国人データ)：健康成人12例に本剤2.5mg^qを朝食後投与(相互作用参照)

	T _{max} ^{*1} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)
単独	3(1-5)	0.32±0.13	20.9±9.0	2.60±1.39
併用 ^{*2}	4.3(2-5)	4.22±2.05	18.2±5.5	45.17±22.82

*1：中央値(最小値-最大値)。*2：本剤投与7日前より投与当日までケトコナゾール400mg/日反復経口投与

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ㉑国内第Ⅲ相試験(成人) ㉒成人統合失調症患者(15歳以上)を対象にリスペリドンを対照薬とした二

重盲検比較試験及び成人統合失調症患者(16歳以上)を対象にハロペリドールを対照薬とした二重盲検比較試験を実施。本剤(8~24mg)又は対照薬(リスペリドン2~6mg又はハロペリドール4~12mg)は1日2回に分けて朝食後及び夕食後に8週間経口投与。最終評価時での陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)の合計スコア変化量, 改善率及び平均1日投与量は次のとおり。なお, リスペリドンとの比較試験ではPANSS合計スコア変化量(許容差-7), ハロペリドンとの比較試験では改善率(Δ=10%)を有効性主要評価項目として本剤と対照薬との非劣性を検証 ㉓リスペリドンとの比較試験(平均1日投与量; 本剤16.3mg, リスペリドン4.0mg)：PANSS合計スコア変化量は, 本剤-11.1±17.3(156例), リスペリドン-11.5±17.4(144例), 薬剤間の差の95%信頼区間は[-4.40~3.48]。改善率(中等度改善以上の例数/評価例数)は, 本剤51.0%(79/155), リスペリドン56.6%(81/143), 薬剤間の差の95%信頼区間は[-5.7~16.9] ㉔ハロペリドールとの比較試験(平均1日投与量; 本剤15.8mg, ハロペリドール8.1mg)：PANSS合計スコア変化量は, 本剤-10.0±18.4(114例), ハロペリドール-7.8±18.2(111例), 薬剤間の差の95%信頼区間は[-2.61~7.00]。改善率(中等度改善以上の例数/評価例数)は, 本剤61.2%(74/121), ハロペリドール51.3%(60/117), 薬剤間の差の95%信頼区間は[-2.7~22.4] ㉕リスペリドンとの比較試験で, 本剤群の副作用発現率は94.9%(148/156例), 主な副作用は血中プロラクチン増加(45.5%), 運動緩慢(35.9%), 不眠症(35.3%), 振戦(30.8%), アカシジア(28.8%)等。ハロペリドールとの比較試験で, 本剤群の副作用発現率は82.2%(106/129例), 主な副作用は振戦(27.9%), アカシジア(25.6%)等 ㉖国内長期投与試験(成人) ㉗成人統合失調症患者(16歳以上)を対象に, 後期第Ⅱ相臨床試験から継続した長期投与試験(1), 第Ⅲ相臨床試験として長期投与試験(2)及び長期投与試験(3)の3試験を実施。各試験における改善率(中等度改善以上の例数/評価例数)の推移, 最終評価時の改善率及び平均1日投与量は次表のとおり

	試験(1) ^{*2}	試験(2) ^{*3}	試験(3) ^{*3}
0週 ^{*1}	3.9%(2/51)	24.6%(15/61)	24.6%(79/321)
28週後	75.9%(22/29)	75.0%(36/48)	51.9%(137/264)
52~56週後	70.6%(12/17)	86.8%(33/38)	55.5%(86/155)
最終評価時	60.4%(29/48)	68.3%(41/60)	48.1%(153/318)
平均最終1日投与量	14.4mg	12.8mg	13.0mg

*1：前治療抗精神病薬の改善率。*2：1日2回経口投与, 投与期間; 後期第Ⅱ相臨床試験期間を含め6ヵ月以上1年2ヵ月未満。*3：1日2回経口投与, 投与期間; 26~56週間

㉘長期投与試験(1)の副作用発現率は65.4%(34/52例), 主な副作用はアカシジア(28.8%), 不眠症(25.0%), 振戦(15.4%), 流涎過多(13.5%), 傾眠(13.5%), 筋骨格硬直(11.5%), 便秘(11.5%), 口渇(11.5%)等。長期投与試験(2)の副作用発現率は72.1%(44/61例), 主な副作用はアカシジア(32.8%), 血中プロラクチン増加(29.5%), 振戦(21.3%), 不眠症(18.0%), 傾眠(14.8%), 口渇(14.8%), 運動緩慢(13.1%)等。長期投与試験(3)の副作用発現率は68.5%(220/321例), 主な副作用は血中プロラクチン増加(19.9%), 不眠症(17.1%), アカシジア(16.8%), 振戦(15.9%), 便秘(12.8%), 傾眠(11.5%)等 ㉙国内第Ⅲ相試験(小児) ㉚小児統合失調症患者(12~18歳)を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施。本剤8mg, 16mg又はプラセボを1日2回に分けて朝食後及び夕食後に6週間経口投与時の, ベースラインから投与6週後のPANSS合計スコア変化量は次のとおり

	プラセボ(47例)	8mg(51例)	16mg(52例)
PANSS合計スコア：ベースライン ^{*1}	89.8±10.41	86.5±13.53	88.7±13.81
PANSS合計スコア：投与6週後におけるベースラインからの変化量 ^{*2*}	-10.6±2.78	-15.3±2.76	-20.5±2.71
プラセボ群との比較			
群間差 [95%信頼区間]	-	-4.7 [-12.49, 3.03]	-9.9 [-17.61, -2.25]
p値 ^{*4}		0.230	0.012

*1：平均値±標準偏差。*2：最小二乗平均値±標準誤差。*3：固定効果を投与群, 評価時期, ベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とするMMRMによる解析を実施。*4：第一段階として, プラセボ群と本剤併合群(本剤8mg群と16mg群の併合群)の比較を有意水準両側5%で行い, 有意差が認められた場合にのみ, 第二段階として本剤各用量群とプラセボ群との対比較を有意水準両側5%で行うことで, 検定の多重性を調整。第一段階のプラセボ群と本剤併合群との比較におけるp値は0.032 ㉛また, 15歳未満の患者のベースラインのPANSS合計スコアは, プラセボ

6 フロナ

群で85.4±8.35(14例), 8mg群で81.5±9.87(16例), 16mg群で86.9±11.80(16例)(以降同順), ベースラインから投与6週後のPANSS合計スコア変化量*〔最小二乗平均値(95%信頼区間)〕は, -5.1(-15.15, 4.88), -8.0(-17.56, 1.51), -26.8(-36.23, -17.43), プラセボ群との差〔最小二乗平均値(95%信頼区間)〕は8mg群で-2.9(-16.73, 10.95), 16mg群で-21.7(-35.42, -7.97)。15歳以上の患者のベースラインのPANSS合計スコアは, 91.7±10.75(33例), 88.9±14.44(35例), 89.4±14.71(36例), ベースラインから投与6週後のPANSS合計スコア変化量*は, -13.3(-19.73, -6.78), -18.5(-25.01, -11.92), -17.6(-24.06, -11.14), プラセボ群との差は8mg群で-5.2(-14.42, 4.01), 16mg群で-4.3(-13.49, 4.80)。*: 固定効果を投与群, 評価時期, ベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とするMMRMによる解析を実施 ①本剤群の副作用発現率は8mg群で54.9%(28/51例), 16mg群で75.5%(40/53例)で, 主な副作用はアカシジア(8mg群, 16mg群の順に以降同様, 13.7%, 32.1%), 傾眠(13.7%, 17.0%), 高プロラクチン血症(9.8%, 17.0%), 血中プロラクチン増加(5.9%, 13.2%), 振戦(9.8%, 9.4%), ジストニア(2.0%, 11.3%)等。また, 15歳未満と小児患者全例で副作用発現率に差異は認められなかった ④国内長期投与試験(小児) ⑤国内第三相試験から移行した小児統合失調症患者を対象に非盲検継続長期投与試験を実施。本剤4~24mg*を適宜増減して1日2回に分けて朝食後及び夕食後に52週間経口投与時の, 長期試験のベースラインから投与52週後までのPANSS合計スコア変化量は次のとおり

評価時期(例数)	PANSS合計スコア	ベースラインからの変化量
長期試験のベースライン(106例)	68.7±16.01	-
12週後(95例)	62.0±15.26	-5.6±11.34
28週後(81例)	60.3±16.12	-6.7±13.51
52週後(63例)	56.1±15.29	-9.7±16.18
最終評価時(LOCF)* (105例)	62.9±18.82	-6.0±15.77

*: LOCF; Last observation carried forward

④また, 15歳未満(30例)の患者の長期試験のベースラインのPANSS合計スコアは67.3±14.06, ベースラインから最終評価時(LOCF)までのPANSS合計スコア変化量は-9.3±11.53。15歳以上(76例)の患者の長期試験のベースラインのPANSS合計スコアは69.2±16.78, ベースラインから最終評価時(LOCF)までのPANSS合計スコア変化量は-4.7±17.07 ⑤副作用発現率は65.1%(69/106例), 主な副作用はアカシジア(17.9%), 振戦(16.0%), ジストニア(11.3%), 高プロラクチン血症(9.4%), 体重増加(9.4%), 血中プロラクチン増加(9.4%), 傾眠(9.4%), 便秘(5.7%)等。また, 15歳未満と小児患者全例で副作用発現率に差異は認められなかった 【薬効薬理】 ①作用機序: *in vitro*受容体結合試験で, プロナンセリンはドパミンD₂受容体サブファミリー(D₂, D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示し, 完全拮抗薬として作用。主要代謝物であるN-脱エチル体もドパミンD₂受容体サブファミリー(D₂, D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示したが, ドパミンD₂受容体への親和性はプロナンセリンの約1/10。N-脱エチル体はセロトニン5-HT_{2A}受容体及び5-HT_{1A}受容体に対しても親和性が認められた。また, プロナンセリンはアドレナリンα₁, ヒスタミンH₁, ムスカリンM₁及びM₃等の受容体に対して主作用であるドパミンD₂受容体サブファミリー(D₂, D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体への親和性に比べて低い親和性を示し, N-脱エチル体もアドレナリンα₁, ヒスタミンH₁, ムスカリンM₁等の受容体に対する親和性は低かった ②薬理作用: 動物実験で, 次の薬理作用が認められている

作用の種類	本剤	ハロペリドール	備考
条件回避反応抑制作用〔単回・反復投与(ラット, 経口)〕	ED ₅₀ : 0.55 耐性なし	ED ₅₀ : 0.62 耐性なし	抗精神病効果と相関
側坐核内ドパミン投与による運動過多の抑制作用(ラット, 経口)	ED: 0.3~3	ED: 1, 3	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発前頭前皮質自覚発火障害の改善作用(ラット, 静脈内)	ED: 1	-	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用(ラット, 経口)	ED ₅₀ : 0.446	ED ₅₀ : 0.287	陽性症状改善作用の指標
フェンシクリジン誘発無動改善作用(マウス, 経口)	ED: 0.3, 1	-	陰性症状改善作用の指標

項目	ED: 0.3~3	ED: 1, 3	認知障害改善作用の指標
アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害改善作用(ラット, 経口)	ED: 0.3~3	ED: 1, 3	認知障害改善作用の指標
カタレプシー惹起作用(ラット, 経口)	ED ₅₀ : 16.4	ED ₅₀ : 5.63	急性期錐体外路系副作用の指標
SKF38393誘発異常口唇運動増強作用(ラット, 経口)	10mg/kg/day で作用なし	ED: 3	慢性期錐体外路系副作用の指標

ED: 作用用量(mg/kg)。ED₅₀: 50%作用用量(mg/kg)

〔貼付剤〕: 【薬物動態】 ①血中濃度 ②単回貼付(健康成人): 12例に40mgを上背部に24時間単回貼付時, 血漿中濃度は貼付約25時間後に最高濃度(C_{max})に達し, 以後緩やかに減少〔C_{max}(ng/mL) 0.42±0.09, AUC_{0-12h}(ng·h/mL) 13.16±2.77, t_{max}^{*}(h) 25.3(22.0-27.0), t_{1/2}(h) 41.9±17.0。*: 中央値(最小値-最大値)〕 ③反復貼付(健康成人): 9例に40mgに相当する用量を1日1回10日間背部に反復貼付時, 平均血漿中濃度は, 7日間でほぼ定常状態に達したと考えられた。定常状態での濃度の日内変動は小さく, 最終(10日)貼付時の濃度の最大値(C_{max})と最小値(C_{min})の比は平均1.25

	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
初回	0.41±0.25	0.31±0.18	9.82±5.37	24.0(18-24)	-
最終	0.96±0.41	0.78±0.36	21.05±9.40	24.0(18-28)	46.4±11.3

*: 中央値(最小値-最大値)

④反復貼付(統合失調症患者): 40mg又は80mgを胸部, 腹部, 背部のいずれかに1日1回反復貼付時の平均血漿中濃度は, 用量に比例して増加。また, 貼付1及び2週後の濃度は, いずれの用量でも貼付6週後の濃度の60%及び80%程度だったことから, 本剤を統合失調症患者に反復貼付時の血漿中濃度は, 貼付後2週間程度でほぼ定常状態に達すると考えられた

時期\貼付群	本剤40mg 濃度(ng/mL)	本剤80mg 濃度(ng/mL)
1週後	0.67±0.38(187例)	1.32±0.76(192例)
2週後	0.88±0.52(175例)	1.83±0.98(184例)
6週後	1.16±0.81(162例)	2.23±1.31(169例)

②分布 血清蛋白結合率: 99.7%以上(*in vitro*, ヒト血清, 10ng/mL~2µg/mL, 平衡透析法) ③代謝 ④主な代謝物: 7, 8位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸付加体。N-脱エチル体 ⑤代謝経路: ピペラジン環のN-脱エチル化及びN-オキシド化, シクロオクタン環の酸化, これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される ⑥代謝酵素(*in vitro*): 主としてCYP3A4で代謝されると考えられる(相互作用参照) ⑦排泄: [散剤・錠剤]参照 ⑧薬物相互作用: 本剤を貼付時, プロナンセリンは初回通過効果を受けないため, プロナンセリン経口剤を投与時に比べ, CYP3A4阻害剤・誘導剤併用時の薬物動態への影響は小さいと考えられる(相互作用参照) ⑨プロナンセリン経口剤にエリスロマイシン併用時の薬物動態 ⑩プロナンセリン経口剤にケトコナゾール併用時の薬物動態: [散剤・錠剤]参照 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第3相試験: 急性期の統合失調症患者を対象にプラセボ対照の二重盲検治療期(6週間)と非盲検治療期[52週間(日本), 28週間(日本以外)]から構成される国際共同第3相試験を実施 ②二重盲検治療期で, 580例(日本人患者164例を含む)に本剤40mg(196例)^{※1}, 80mg(192例)^{※1}又はプラセボ(189例)^{※1}を1日1回6週間貼付。modified Intention-to-treat(以下, mITT)集団のベースラインからの6週時のPositive and Negative Syndrome Scale(以下, PANSS)合計スコア変化量は次表のとおり。本剤40mg群及び80mg群共に, PANSS合計スコアはベースラインから減少し, その変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった 《PANSS合計スコアの変化量^{※2}》

貼付群	プラセボ	本剤40mg	本剤80mg
ベースライン ^{※3}	99.5±13.84	101.6±15.55	101.5±14.76
6週時におけるベースラインからの変化量	-10.8±1.47	-16.4±1.43	-21.3±1.41
プラセボ群との比較			
群間差	-	-5.6±2.04	-10.4±2.03
[95%信頼区間]	-	[-9.6, -1.6]	[-14.4, -6.4]
調整p値 ^{※4}	-	0.007	<0.001

※1: mITT集団。※2: 最小二乗平均±標準誤差, Mixed Model for Repeated Measuresによる解析。※3: 平均値±標準偏差。※4: Hochbergの方法を用いて多重性を調整

⑤非盲検治療期は二重盲検治療期を完了した患者を対象に継続実施し, 431例(日本人患者102例を含む)に, 1日1回, 本剤40mg, 60mg又は80mg

の漸増漸減法で貼付。28週時までのPANSS合計スコアの推移は次表のとおり(*:二重盲検治療期における貼付群)

	評価時期	開始時	12週時	28週時
プラセボ群*	PANSS合計スコア	84.6±19.98 (131例)	68.7±20.38 (104例)	62.1±21.04 (83例)
	ベースラインからの変化量	-	-15.3±18.58	-23.1±20.73
本剤40mg群*	PANSS合計スコア	80.1±19.23 (143例)	65.9±17.83 (109例)	59.3±17.81 (91例)
	ベースラインからの変化量	-	-11.8±13.55	-18.5±16.09
本剤80mg群*	PANSS合計スコア	78.1±20.28 (157例)	67.5±19.03 (126例)	60.8±20.06 (114例)
	ベースラインからの変化量	-	-10.3±12.88	-17.0±14.10

⑧安全性解析対象例521例中(日本人患者139例を含む)、副作用(臨床検査値異常を含む)が310例(日本人患者94例を含む)(59.5%)に認められた。主な副作用はパーキンソン症候群(14.0%)、アカシジア(10.9%)、適用部位紅斑(7.7%)等 ⑨国内第3相長期投与試験 ⑩国内の統合失調症患者を対象に、本剤への直接切り替えによる非盲検52週間長期投与試験を実施(1日1回、40mg、60mg又は80mgの漸増漸減法)。ロナセン錠単剤6週間投与を経て本剤貼付を開始したコホート、及びすぐに本剤貼付を開始したコホートのPANSS合計スコアは次表のとおり

⑪ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤を52週間貼付したコホート

評価時期	PANSS合計スコア	ベースラインからの変化量
ロナセン錠投与前ベースライン(108例)	65.7±22.19	-
ベースライン(97例) ^{※1}	63.6±21.23 ^{※1}	-
6週時(80例)	62.9±20.63	-0.6±5.41
12週時(75例)	61.1±20.79	-1.9±5.92
28週時(67例)	60.3±22.20	-1.2±10.29
52週時(57例)	56.0±19.00	-3.5±8.41
最終評価時(97例)(LOCF) ^{※2}	63.5±22.98	-0.1±11.59

⑫すぐに本剤を52週間貼付したコホート

評価時期	PANSS合計スコア	ベースラインからの変化量
ロナセン錠投与前ベースライン(103例)	-	-
ベースライン(95例)	67.5±21.34	-
6週時(88例)	63.3±19.92	-3.3±7.18
12週時(69例)	61.7±20.87	-4.9±10.42
28週時(60例)	59.7±20.70	-7.9±12.52
52週時(60例)	57.0±21.58	-9.2±15.08
最終評価時(103例)(LOCF) ^{※2}	64.1±23.79	-3.4±15.30

※1:ロナセン錠投与6週時。※2:Last Observation Carried Forwardによる解析

⑬治療継続率(95%信頼区間)は、ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤を52週間貼付したコホートの28週で64.9%(54.6~73.5)、52週で58.8%(48.3~67.8)、すぐに本剤を52週間貼付したコホートの28週で66.0%(56.0~74.3)、52週で57.3%(47.2~66.2)。なお、ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤貼付を開始したコホートでは、次に示す用量でロナセン錠から本剤へ切り替えた(用法関連注意参照)[ロナセン錠最終投与量、本剤開始貼付量(共にmg/日)]の順に、⑭ [8, 40] ⑮ [12, 60] ⑯ [16, 80] ⑰安全性解析対象例200例中、副作用(臨床検査値異常を含む)が137例(68.5%)に認められた。主な副作用は適用部位紅斑(22.0%)、プロラクチン上昇(14.0%)、パーキンソン症候群(12.5%)、適用部位癢痒感(10.0%)、アカシジア(9.0%)、不眠(8.0%)等 【薬効薬理】 ⑱作用機序: *in vitro*受容体結合試験で、プロナセリンはドパミンD₂受容体サブファミリー(D₂, D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示し、完全拮抗薬として作用。また、アドレナリンα₁、ヒスタミンH₁、ムスカリンM₁及びM₃等の受容体に対して主作用であるドパミンD₂受容体サブファミリー(D₂, D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体への親和性に比べて低い親和性を示した ⑲薬理作用: [散剤・錠剤] 参照

(性状) プロナセリンは白色の結晶又は結晶性の粉末。酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。融点: 123~126℃

(備考) 再審査期間中(ロナセン散2%, 錠2.4・8mgの小児について2021年3月23日から4年。ロナセンテープ20・30・40mg: 2019年6月18日から6年)

posaconazole (JAN)

ポサコナゾール
深在性真菌症治療剤

617

基本添付文書 ノクサフィル錠・点滴静注2021年12月改訂

【製品】 規制等：(製) (処方) 《ノクサフィル錠100mg・点滴静注300mg 2020.01.23承認》

ノクサフィル Noxafil 錠100mg 点滴静注300mg (MSD)

【組成】〔錠剤〕：1錠中100mg

〔点滴静注〕：1/バイアル(16.7mL)*中300mg。pH：2.3~2.9 浸透圧比：約1

*：本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、1バイアル中に17.6mLの液が充填されている

【効能・効果】①造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防 ②次の真菌症の治療：侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコシス、菌腫

【効能関連注意】①真菌症(侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコシス、菌腫)の治療：投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取する。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討する ②真菌症(フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコシス、菌腫)の治療：他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤を考慮する

【用法・用量】ポサコナゾールとして

〔錠剤〕：初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与

〔点滴静注〕：初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分かけて緩やかに点滴静注

【用法関連注意】①効能共通：錠剤と静注液は医師の判断で切り替えて使用することができる。ただし、臨床試験において静注液の長期投与の経験は限られており、静注液の添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、静注液の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、錠剤を選択する(特定背景関連注意②③参照) ②造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防：投与期間は好中球減少又は免疫抑制からの回復に基づき設定する。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が $500\text{cells}/\text{mm}^3$ 以上に増加後、7日間程度投与を継続する ③真菌症(侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコシス、菌腫)の治療：投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定する

【禁忌】①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、ジドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピモジド、キニジン、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕、スポレキサント、ルラシドン塩酸塩、プロナセリンを投与中の患者(相互作用①参照) ②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肝機能障害が現れることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する(特定背景関連注意②③、重大な副作用④参照) ②QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)が現れることがあるので、投与前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、必要に応じて電解質を補正する(重大な副作用④参照) ③本剤開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロポテストの回数を増やすなど慎重に投与する(相互作用②参照) ④投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行う 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者：類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある

る ⑤重篤な基礎疾患(血液悪性腫瘍等)のある患者：重度の肝機能障害が発現し、致死的な転帰をたどるおそれがある(重要な基本的注意①、重大な副作用④参照) ⑥体重120kgを超える患者：投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察する(薬物動態⑤⑥参照) ⑦腎機能障害患者 ⑧〔点滴静注〕中等度以上($\text{eGFR} < 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)の腎機能障害のある患者：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。投与する場合には血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤への切り替えを考慮する。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムが蓄積し、腎機能障害を悪化させるおそれがある(用法関連注意①参照) ⑨重度($\text{eGFR} < 20\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)の腎機能障害のある患者：投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察する。本剤の曝露量が大ききばらつくおそれがある(薬物動態⑤⑥参照) ⑩生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(特定背景関連注意③参照) ⑪妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットにおいて、臨床曝露量(AUC)と同程度の曝露量で、分娩障害、出生児数の減少、生存率低下、催奇形性が認められた。ウサギでは、臨床曝露量(AUC)を上回る曝露量で、吸収胚の増加及び胎児数の減少が認められた(特定背景関連注意③参照) 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。ラットで乳汁中への移行が報告されている ⑬小児等：小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない

【相互作用】本剤は主にUDP-グルクロナシルトランスフェラーゼ(UGT)1A4を介して代謝され、P-糖蛋白(P-gp)の基質である。また、CYP3A4を強く阻害する。腸管ではP-gpを阻害する可能性がある(薬物動態⑤⑥⑦参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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) ジドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン(パルタム) エルゴメトリン (禁忌①参照)	麦角中毒を引き起こすおそれがある	本剤の併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される
シンバスタチン(リポバス) アトルバスタチン(リビートル) (禁忌①、薬物動態⑦⑧参照)	横紋筋融解症を引き起こすおそれがある	
ピモジド(オーラップ) キニジン(硫酸キニジン) (禁忌①参照)	QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)等の心血管系の重篤な副作用を引き起こすおそれがある	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕(ベネクレクスタ) (禁忌①参照)	腫瘍崩壊症候群の発現を増強させるおそれがある	
スポレキサント(バルソムラ) (禁忌①参照)	スポレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある	
ルラシドン塩酸塩(ラウターダ) プロナセリン(ロナセン) (禁忌①参照)	これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある	本剤の併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン (薬物動態⑤⑥参照)	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチンとの併用は避ける。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無、全血球数の推移及びリファブチンの血漿中濃度上昇に伴う副作用(ぶどう膜炎等)を注意深くモニタリングす	リファブチンの併用により、本剤のクリアランスが亢進し、本剤の血漿中濃度が低下する。本剤が基質となるUGT1A4及びP-gpに対するリファブチンの誘導作用が関与している可能性がある。本剤の併用により、CYP3A4が阻害

2 ホサコ

	るなど患者の状態を慎重に観察する	され、リファブチンの血漿中濃度が上昇する
フェニトイン (薬物動態 ^{⑩⑪} 参照)	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、フェニトインとの併用は避ける。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察する	フェニトインの併用により、本剤のクリアランスが亢進し、本剤の血漿中濃度が低下する。本剤が基質となるUGT1A4及び/又はP-gpに対するフェニトインの誘導作用が関与している可能性がある
ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ・ピンクリスチン ・ピンブラスチン等	神経毒性、痙攣発作、末梢性ニューロパシー、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、麻痺性イレウス等の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤の投与を受けている患者は、他の抗真菌剤を使用できない場合を除き、本剤を含むアゾール系抗真菌剤の併用を避ける	本剤の併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される
ベネトクラクス [再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病]	併用する場合は、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、ベネトクラクスに関連した副作用発現に十分に注意する	
免疫抑制剤 ・シクロスポリン ・タクロリムス ・シロリムス (薬物動態 ^{⑩⑪} 参照)	併用する場合は、これらの薬剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意する。併用中及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度をモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節する	本剤の併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する
CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 ・ミダゾラム ・トリアゾラム ・アルプラゾラム等 (薬物動態 ^{⑩⑪} 参照)	鎮静の延長や呼吸抑制のおそれがあるため、CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤(ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム等)と本剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き避ける。併用する場合には、これらの薬剤の用量を調節する	本剤の併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される
CYP3A4によって代謝されるカルシウム拮抗剤 ・ベラパミル ・ジルチアゼム ・ニフェジピン等	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意する。また、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節する	
CYP3A4によって代謝される抗HIV剤 ・アタザナビル等 (薬物動態 ^{⑩⑪} 参照)	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意する	
抗HIV剤 ・エファビレンツ ・ホスアンプレナビル (薬物動態 ^{⑩⑪} 参照)	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、これらの薬剤との併用は避ける。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察する	これらの薬剤の併用により、本剤のクリアランスが亢進し、本剤の血漿中濃度が低下する。本剤が基質となるUGT1A4及び/又はP-gpに対するこれらの薬剤の誘導作用が関与している可能性がある
ジゴキシシン	併用する場合は、併用開始時及び中止時にジゴキシシンの血漿中濃度をモニタリングする	本剤の併用により、ジゴキシシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤によるP-gpの阻害作用が関与している可能性がある
ワルファリン (重要な基本的注意 ^⑩ 参照)	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇が現れることがある	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている

【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

① 重大な副作用 ② 肝機能障害：重度の肝機能異常(0.6%)、胆汁うっ滞(0.4%)、肝毒性(0.2%)、黄疸(0.1%)、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎(いずれも頻度不明)が現れることがある(重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{⑩⑪}参照) ③ 溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(いずれも頻度不明) ④ QT延長(1.4%)、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明)：(重要な基本的注意^⑩参照) ⑤ 副腎機能不全(0.1%) ⑥ 低カリウム血症(4.7%) ⑦ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明) ⑧ 脳血管発作(頻度不明) ⑨ 急性腎障害(0.4%)、腎不全(0.2%) ⑩ 汎血球減少症(0.1%)、白血球減少症(頻度不明)

② その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症、骨髓機能不全	好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈	心電図異常、動悸
耳及び迷路障害			聴力障害
内分泌障害			血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低下、脈絡膜硬化症、光視症	暗点
胃腸障害	悪心、下痢	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、口内乾燥、消化不良、小腸炎、心窩部不快感、おくび、軟便、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、口唇乾燥、口腔腫脹、口腔内潰瘍形成、口腔障害、口腔知覚不全、レッチング、口内炎、嘔吐、腹部圧痛、腹水、胃腸障害	肺炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渴、歩行障害、〔点滴静注は次を含む〕注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位血栓	疼痛、舌浮腫、顔面浮腫
肝胆道系障害		肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼	肝圧痛、固定姿勢保持困難
免疫系障害		移植片対宿主病	過敏症
感染症及び寄生虫		アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症、コリネバクテリウム感染、単純ヘルペス	
傷害、中毒及び処置合併症		皮膚擦過傷	
臨床検査	ALT増加	AST増加、血中AI-P増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増	

	加, 血中LDH増加, 血中マグネシウム減少, 血中リン減少, 血中カリウム減少, CRP増加, 胸部X線異常, 心電図QT間隔異常, 心電図ST部分上昇, 心電図異常T波, 心電図T波逆転, γ -GTP増加, 肝酵素上昇, 肝機能検査異常, 肝機能検査値上昇, 血小板数減少, QRS軸異常, トランスアミナーゼ上昇, 体重減少, 白血球数減少, 血圧上昇, ヘモグロビン減少, 後骨髄球数増加, 血小板数増加	電解質失調, 食欲不振, 高血糖
代謝及び栄養障害	食欲減退, 水分過負荷, 低カルシウム血症, 低血糖, 低マグネシウム血症, 低ナトリウム血症, 低リン酸血症, マグネシウム欠乏, 高カリウム血症, 食欲亢進	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛, 関節炎, 四肢腫痛, 筋骨格痛, 頸部痛, 四肢痛, 背部痛	
良性, 悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	骨髄異形成症候群	
神経系障害	失語症, 浮動性めまい, 味覚不全, 頭痛, 灼熱感, 認知障害, 意識レベルの低下, 脳症, 痙攣発作, 傾眠, 味覚障害	錯感覚, ニューロパチー, 感覚鈍麻, 振戦, 末梢性ニューロパチー, 失神
精神障害	異常な夢, 錯乱状態, 不眠症, 睡眠障害, 幻覚, 幻視, 悪夢	精神病性障害, うつ病
腎及び尿路障害	慢性腎臓病, 緊張性膀胱, 腎機能障害	腎尿管性アシドーシス, 間質性腎炎
生殖系及び乳房障害	骨盤液貯留	月経障害, 乳房痛
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	咳嗽, 鼻出血, しゃっくり, 鼻閉, 口腔咽頭痛, 胸水, 胸膜痛, 湿性咳嗽, 呼吸不全, 頻呼吸, 鼻粘膜障害	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害	皮膚炎, 痤瘡様皮膚炎, 全身性剥脱性皮膚炎, 皮膚乾燥, 紅斑, 点状出血, 痒痒症, 発疹, 斑状皮疹, 斑状丘疹状皮疹, 麻疹様発疹, 痒痒性皮疹, 皮膚病変, 中毒性皮疹, 尋麻疹, 寝汗	脱毛症, 小水疱性皮疹
血管障害	高血圧, 低血圧, 起立性低血圧, 血管炎, [点滴静注は次を含む] 血拴性静脈炎	

用上の注意】①〔錠剤〕薬剤交付時の注意：本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、分割したり、砕いたり、嚙んだりせずに、飲みくだすよう患者に指導する ②〔点滴静注〕薬剤調製時の注意 ③静注の前に希釈する ④バイアルを室温に戻した後、バイアルから16.7mL抜き取り、150～283mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグ又はボトルに添加し、最終濃度を1～2mg/mLとする ⑤次の希釈液とは配合変化を起こすので使用しない：乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液、4.2%炭酸水素ナトリウム注射液 ⑥保存剤を含まないため、希釈後は速やかに使用する。速やかに使用しない場合は、冷蔵保存(2～8℃)し、24時間以内に使用する。1回使い切りであり、残液は廃棄する ⑦希釈後、投与する前に目視で異物がないか確認する。希釈後の溶液は無色～微黄色である。溶液に異物や変色があった場合は使用しない ⑧〔点滴静注〕薬剤投与時の注意 ⑨急速静注は行わない ⑩治療上やむを得ないと判断される場合を除き、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しない。やむを得ず他の薬剤を同一の輸液ラインから同時注入する場合には、配合変化を起こさない薬剤を用いる 【その他の注意】①〔点滴静注〕臨床使用に基づく情報：本剤を末梢静脈内に単回又は反復投与時の安全性について、次の臨床試験成績が報告されている ②外国人健康成人9例に静注液200mgを90分間かけて単回末梢静注時、注入部位反応が67%(6/9例)で認められた(P04985試験) ③外国人健康成人に静注液(50, 100, 200, 250及び300mg/用量：各9例)を30分間かけて単回末梢静注時、血拴性静脈炎が4%(2/45例)、注入部位反応が16%(7/45例)で認められた(P06356試験パート1) ④外国人健康成人13例に静注液300mgを30分間かけて単回末梢静注時、血拴性静脈炎が7%(1/13例)で認められた(P07783試験パート1) ⑤外国人健康成人5例に静注液100mgを30分間かけて1日1回(初日のみ1日2回)、10日間反復末梢静注時、血拴性静脈炎が60%(3/5例)、注入部位反応が80%(4/5例)で認められた(P06356試験パート2) ⑥非臨床試験に基づく情報 ⑦幼若イヌの生後2～8週に静注した試験において、側脳室拡張の発現頻度の増加がみられたが、5ヵ月の休業後には本所見の発現頻度の増加は認められなかった。本所見がみられたイヌでは、神経系、行動又は発達に異常は認められなかった。また、幼若イヌの生後4日～9ヵ月に経口投与した試験では、脳に同様の所見は観察されなかった ⑧ラットに臨床曝露量(AUC)の2.4倍以上の曝露量で投与時、副腎の皮質腫及び癌並びに褐色細胞腫が増加。ラットの副腎皮質腫瘍は、副腎皮質ステロイドの慢性的な産生抑制に続く内分泌系のかく乱と整合するものである。また、褐色細胞腫の増加は、カルシウムホメオスタシスの変化に続発するラット特有の現象であると考えられている。本剤を投与したヒトでは、カルシウムホメオスタシスの変化や副腎腫瘍は報告されていない 【保存等】〔錠剤〕室温保存, [点滴静注] 2～8℃。有効期間：〔錠剤〕2年, [点滴静注] 3年 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】(*：本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、経口投与又は、中心静脈ラインから約90分間かけて緩液に点滴静注) ①血中濃度 ②〔錠剤〕経口投与後の薬物動態パラメータ ③健康成人において、錠剤のT_{max}(中央値)は4～5時間であり、200～600mgの用量範囲で単回投与時、薬物動態は概して用量比例性を示した。健康成人に錠200又は400mgを10日間反復経口投与(初日は1日2回、2日目以降は1日1回)時の定常状態における血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり

用量	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [#] (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
200mg (6例)	31,700(22)	1,840(30)	4.50 (3.00-6.00)	24.5(23)	6.54(19)
400mg (5例)	52,600(20)	2,820(20)	4.00 (4.00-6.00)	25.0(30)	7.84(19)

平均値(変動係数%)。*：中央値(範囲)
④母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mg(初日は1日2回、2日目以降は1日1回)で錠剤を経口投与時の定常状態における血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり

食事状況	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
空腹時(6例)	74,137(40)	4,197(38)	3,608(40)	3,067(44)
食後(44例)	67,418(98)	3,949(76)	3,336(87)	2,666(110)

幾何平均(幾何変動係数%)

⑤〔点滴静注〕点滴静注後の薬物動態パラメータ ⑥健康成人に300mgを30分間かけて単回点滴静注時の血漿中薬物動態パラメータの平均値(変動

【過量投与】本剤は血液透析で除去されない(薬物動態⑥参照) 【適

4 ホソカ

係数)は、AUC_{0-∞}が48,400ng・hr/mL(15%)、C_{max}が3,300ng/mL(41%)、消失半減期が21.8時間(13%)、クリアランスが6.32L/hr(16%) ①母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者16例に1回300mgで初日は1日2回、2日目以降は1日1回で点滴静注時の定常状態における血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均(幾何変動係数%)〕は、AUC_{last} 82,653ng・hr/mL(41)、C_{max} 5,453ng/mL(46)、C_{avg} 3,719ng/mL(42)、C_{min} 3,019ng/mL(41) ②〔錠剤〕吸収 ③バイオアベイラビリティ：健康成人において、錠剤の絶食下投与での絶対的経口バイオアベイラビリティは約60% ④経口吸収に対する食事の影響：健康成人に300mgを単回経口投与時、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べ、AUCは1.51倍、C_{max}は1.16倍に増加。本剤は、食事とは関係なく投与可能である(外国人データ) ⑤分布 ⑥〔錠剤〕健康成人に300mgを経口投与時の見かけの平均分布容積は339Lで、血管外への分布が示された。ヒト血漿蛋白との結合率が高く(>98%)、大部分はアルブミンに結合する(*in vitro*, 外国人データ) ⑦〔点滴静注〕健康成人に300mgを30分間かけて点滴静注時の平均分布容積は197Lで、血管外への分布が示された。ヒト血漿蛋白との結合率が高く(>98%)、大部分はアルブミンに結合する(*in vitro*, 外国人データ) ⑧代謝：健康成人に¹⁴C-標識体の経口懸濁液*投与後、血漿中で本剤は主に未変化体として存在。血漿中代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体で、チトクロームP450(CYP)により生成される酸化代謝物は、少量しか認められなかった(外国人データ)(相互作用参照) ⑨排泄：健康成人に¹⁴C-標識体の経口懸濁液*として投与時、主として糞中に排泄される(77%)、その主成分は未変化体(66%)。消失における腎排泄の寄与は小さく、14%が尿中に排泄(未変化体は0.2%未満)。尿及び糞中に排泄される代謝物は約17%(外国人データ) ⑩特定の背景を有する患者 ⑪体重：母集団薬物動態解析において、体重は本剤のクリアランスに関連しており、低体重の患者では本剤の曝露量は概して増加することが示唆された(日本人及び外国人データ)。体重が120kgを超える患者では曝露量が低くなるおそれがある(特定背景関連注意^⑩参照) ⑫腎機能障害者：経口懸濁液*を400mg食後単回投与後、軽度及び中等度の腎機能障害(12例、クレアチニンクリアランス ≥ 20 mL/min/1.73m²)が本剤の薬物動態に及ぼす影響はみられなかったため、用量調節の必要はない。重度腎機能障害(6例、クレアチニンクリアランス < 20 mL/min/1.73m²)を有する被験者では、本剤のAUCのばらつき(変動係数：96%)がその他の腎機能障害群(変動係数： $\leq 32\%$)と比較して大きかった(薬物動態パラメータは次表)。本剤は血液透析で除去されない(外国人データ)(特定背景関連注意^⑩、過量投与参照)

腎機能	AUC _{last} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{*1} (hr)	t _{1/2} (hr)
正常(6例)	17,554(40)	555(40)	5.50 (5.00-8.00)	24.1(22)
軽度(6例)	15,425(28)	631(47)	5.00 (5.00-6.00)	28.1(22)
中等度(6例)	17,316(32)	486(37)	8.00 (5.00-12.00)	29.6(17)
重度(6例)	20,826(96)	809(93)	5.00 (5.00-7.00)	23.4 ^{**2} (23)

平均値(変動係数%)。*1：中央値(範囲)。*2：4例
 ⑬肝機能障害者：軽度、中等度及び重度肝機能障害(それぞれChild-PughクラスA、B及びC)を有する被験者並びに肝機能正常被験者に経口懸濁液400mg*を食後単回投与時の血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり(外国人データ)

肝機能	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{*1} (hr)	t _{1/2} (hr)
軽度(6例)	31,700 ^{**3} (39)	694(41)	6.50 (5.00-12.00)	38.5 ^{**3} (28)
正常 ^{**2} (6例)	23,400 ^{**3} (20)	689(30)	5.00 (5.00-6.00)	26.9 ^{**3} (19)
中等度(6例)	25,700 ^{**3} (24)	724(15)	5.00 (4.00-6.00)	27.3 ^{**3} (24)
正常 ^{**2} (6例)	22,300 ^{**3} (59)	517(80)	5.50 (4.00-8.00)	26.5 ^{**3} (22)
重度(6例)	24,400(37)	403(31)	9.00 (6.00-24.00)	43.1(43)
正常 ^{**2} (6例)	18,700 ^{**3} (40)	608(35)	5.00 (5.00-6.00)	27.6 ^{**3} (20)

平均値(変動係数%)。*1：中央値(範囲)。*2：肝機能障害を有する被験者と人種、年齢、身長、体重及び性別でマッチングさせた肝機能正常被験者。*3：5例
 ⑭高齢者：母集団薬物動態解析において、高齢者は本剤のクリアランスに関連しており、高齢の患者では本剤の曝露量は概して増加することが示唆

された(日本人及び外国人データ) ⑮薬物相互作用 ⑯*in vitro*試験：本剤の主要な代謝経路はUGT1A4を介したUDPグルクロン酸抱合体、P-gpの基質である。本剤はCYP3A4の強力な阻害剤であるため、併用によりCYP3A4で代謝される薬物の血中濃度は増加する可能性がある。また、腸管でP-gpを阻害する可能性がある(相互作用参照) ⑰臨床薬物相互作用試験：次表に注意喚起のある併用薬に関して、臨床薬物相互作用試験で認められた薬物動態への影響をまとめた(外国人データ)(相互作用^⑱参照)
 《併用による薬物動態への影響》

併用薬 例数(併用/非併用)	本剤への影響 上：AUC ^{**} 、下：C _{max} ^{**}		併用薬への影響 上：AUC ^{**} 、下：C _{max} ^{**}	
	リファブチン 300mg QD (8/12)	0.51(0.37, 0.71) 0.57(0.43, 0.75)	-	-
フェニトイン 200mg QD (12/12)	0.50(0.36, 0.71) 0.59(0.44, 0.79)	-	-	-
エファレレンツ 400mg QD (11/13)	0.50(0.43, 0.60) 0.55(0.47, 0.66)	-	-	-
ホスアンプレナビル 700mg BID (20/20)	0.77(0.68, 0.87) 0.79(0.71, 0.89)	-	-	-
リファブチン 300mg QD (8/8)	-	-	1.72(1.51, 1.95) 1.31(1.10, 1.57)	-
シクロスポリン (4/4)	-	-	血中トラフ濃度上昇 (シクロスポリンの上 用量は最大で29%減量が 必要であった)	-
タクロリムス 0.05mg/kg 単回投与 (34/34)	-	-	4.58(4.03, 5.19) 2.21(2.01, 2.42)	-
シロリムス 2mg 単回投与 (12/12)	-	-	8.88(7.26, 10.9) 6.72(5.62, 8.03)	-
ミダゾラム(静注) 0.4mg 単回投与 (12/12)	-	-	6.24(5.43, 7.16) 1.62(1.41, 1.86)	-
ミダゾラム(経口) 2mg 単回投与 (12/12)	-	-	4.97(4.46, 5.54) 2.38(2.13, 2.66)	-
シンバスタチン 40mg 単回投与 (12/12)	-	-	10.60(8.63, 13.02) 11.41(7.99, 16.29)	-
アタザナビル 300mg QD (12/12)	-	-	3.68(2.89, 4.70) 2.55(1.89, 3.45)	-
アタザナビル/リトナビル 300/100mg QD (12/12)	-	-	アタザナビル： 2.46(1.93, 3.13) 1.53(1.13, 2.07) リトナビル： 1.80(1.39, 2.31) 1.49(1.04, 2.15)	-

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与。*：平均比(90%信頼区間)(併用時/非併用時)

【臨床成績】(*：本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、経口投与又は、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注) 有効性及び安全性に関する試験 ①造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防 ②海外第Ⅲ相試験(P01899試験) ③侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象に本剤の侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例)の発症率。P01899試験は、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群に対する寛解導入化学療法により持続性の好中球減少症を有する又は予測される患者を対象に、本剤経口懸濁液群(1回200mg 1日3回、食事とともに投与)*と対照群(フルコナゾール1回400mg 1日1回又はイトラコナゾール1回200mg 1日2回)を評価した評価者盲検試験。投与期間の中央値は、両投与群で類似(本剤群：25日間、フルコナゾール/イトラコナゾール群：21日間)。無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例)の発症率において、フルコナゾール/イトラコナゾール群に対する本剤経口懸濁液群の優越性が示された。好中球減少症を有する又は予測される患者の無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例：外部の判定委員会評価者が盲検下で判定)の発症率n/N(%)は、本剤経口懸濁液群：7/304(2)、フルコナゾール/イトラコナゾール群：25/298(8)、P値：0.0009 ④副作用発現割合は、本剤経口懸濁液群で34%(102/304例)。主な副作用は、悪心7%(22/304例)、下痢7%(20/304例)、嘔吐5%(14/304例)、QT/QTc延長4%(12/304例)、低カルウム血症3%(9/304例)、発疹3%(9/304例)、腹痛3%(9/304例)、粘膜炎NOS 2%(7/304例)、ビリルビン血症2%(7/304例)、肝酵素上昇2%(7/304例)、

ALT増加2%(7/304例), AST増加2%(6/304例), 消化不良2%(5/304例), γ -GTP増加2%(5/304例), 頭痛2%(5/304例) ⑤海外第Ⅲ相試験(C/I98-316試験) ⑥侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象に本剤の侵襲性真菌症の予防効果を評価するため, 第Ⅲ相, 無作為化, 実薬対照試験を実施。主要有効性評価項目は, 外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例)の発症率。C/I98-316試験は, 移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者を対象に, 本剤経口懸濁液群(1回200mg 1日3回, 食事とともに投与)*と対照群(フルコナゾール1回400mg 1日1回)を評価した二重盲検試験。投与期間の中央値は, 両投与群で類似(本剤群: 111日間, フルコナゾール群: 108日間)。無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間の侵襲性真菌症(確定診断例又は臨床診断例: 外部の判定委員会評価者が盲検下で判定)の発症率 (n/N(%))。本剤群: 16/301(5), フルコナゾール群: 27/299(9)。オッズ比: 0.5614, P値: 0.0740, 95.01%信頼区間: 0.2959-1.0651, 最大値*: 1.1625]において, フルコナゾール群に対する本剤経口懸濁液群の非劣性が示された。*: 無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間における侵襲性真菌症(確定診断又は臨床診断例)の発症率に基づき算出する値で, フルコナゾール群の侵襲性真菌症の発症率との15%の差に相当する。95.01%信頼区間の上限がこの最大値より下回った場合, 非劣性と判定 ⑦副作用発現割合は, 本剤経口懸濁液群で36%(107/301例)。主な副作用は, 悪心7%(22/301例), 嘔吐4%(13/301例), ALT増加3%(9/301例), γ -GTP増加3%(9/301例), AST増加3%(8/301例), 下痢3%(8/301例), ビリルビン血症3%(8/301例), 肝酵素上昇3%(8/301例), 血中クレアチニン増加2%(6/301例), AI-P増加2%(5/301例), 薬物濃度変化2%(5/301例) ⑧海外後期第Ⅰ相/第Ⅲ相試験(P05615試験) ⑨造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して, 真菌感染の予防薬として本剤の錠剤を投与時の薬物動態及び安全性を評価する後期第Ⅰ相/第Ⅲ相, 非対照試験を実施。P05615試験では, 210例に錠剤を初日に1回300mgを1日2回, 2日目以降は300mgを1日1回経口投与(投与期間の中央値28日間) ⑩副作用発現割合は, 40%(84/210例)。主な副作用は, 悪心11%(23/210例), 下痢8%(16/210例), 腹痛4%(9/210例), 嘔吐4%(9/210例), ALT増加4%(9/210例), AST増加4%(8/210例), 低カリウム血症3%(6/210例), 上腹部痛2%(5/210例), 消化不良2%(5/210例), 肝機能検査異常2%(5/210例), 低リナ酸血症2%(5/210例), 発疹2%(5/210例), 鼓腸2%(4/210例) ⑪海外後期第Ⅰ相/第Ⅲ相試験(P05520試験) ⑫造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して, 真菌感染の予防薬として本剤の静注液を投与時の薬物動態及び安全性を評価する後期第Ⅰ相/第Ⅲ相, 非対照試験を実施。P05520試験では, 237例に静注液を初日に1回300mgを1日2回, 2日目以降は300mgを1日1回中心静脈ラインから点滴静注(投与期間の中央値9日間) ⑬副作用発現割合は, 静注液投与期で30%(72/237例)。主な副作用は, 下痢8%(19/237例), 悪心5%(12/237例), 発疹5%(11/237例), 嘔吐4%(9/237例), 低カリウム血症4%(9/237例), 頭痛3%(7/237例), 腹痛3%(6/237例), ALT増加2%(5/237例), 血中ビリルビン増加2%(5/237例), 味覚異常2%(5/237例), 食欲減退2%(4/237例), 低マグネシウム血症2%(4/237例), 痒痒症2%(4/237例) ⑭真菌症(侵襲性アスペルギルス症, フサリウム症, ムーコル症, コクシジオイデス症, クロモプラストミコシス, 菌腫)の治療 ⑮国内第Ⅲ相試験(P101試験) ⑯深在性真菌症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価するため, 第Ⅲ相, 無作為化, 非盲検, 実薬対照試験を実施。慢性肺アスペルギルス症又は侵襲性アスペルギルス症と治験担当医師により診断された患者は2:1の比で本剤群又はポリコナゾール群に無作為に割り付けられた。また, ムーコル症と治験担当医師により診断された3例は, すべて本剤を投与。投与開始時の製剤(経口剤又は注射剤)は, 患者の状態に応じて選択し, 本剤群については初日に1回300mgを1日2回, 2日目以降は300mgを1日1回, 錠剤では経口投与, 静注液では中心静脈ラインから点滴静注。ポリコナゾール群については注射剤では初日に1回6mg/kgを1日2回, 2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注, 経口剤では初日に1回300mgを1日2回, 2日目以降は1回200mgを1日2回経口投与。ムーコル症患者への本剤(錠剤又は静注液)の投与期間は3例とも84日間 (1)侵襲性アスペルギルス症: 外部の判定委員会評価者が判定した治験薬初回投与から42日時点の総合効果¹⁾は, 本剤群の5例のうち2例で, ポリコナゾール群の3例全例で有効 (2)ムーコル症: 外部の判定委員会評価者が判定した治験薬初回投与から84日時点の総合効果²⁾は, 本剤を投与された3例全例で有効。*: 臨床症状効果, 画像診断効果及び真菌学的効果に基づき総合効果を完全奏効, 一部奏効, 不変, 悪化, 判定不能の5段階で評価し, このうち, 完全奏効及び一部奏効を有効とした ⑰副作用発現割合は, 本剤(錠剤又は静

注液)群で73%(56/77例, 投与期間の中央値78日間)。主な副作用は, 発熱22%(17/77例), 高血圧14%(11/77例), 肝機能異常13%(10/77例), 低カリウム血症13%(10/77例), 食欲減退12%(9/77例), ALT増加9%(7/77例), AST増加9%(7/77例), 心電図QT延長8%(6/77例), 悪心5%(4/77例), 発疹5%(4/77例) ⑱海外第Ⅲ相試験(P00041試験) ⑲標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者(確定診断又は臨床診断例)を対象に本剤経口懸濁液(800mg/日)を分割して, 食事とともに投与)*の有効性及び安全性を評価するため, 第Ⅲ相, 非盲検試験を実施。侵襲性真菌症診断を含む患者の試験組入れの適格性及び有効性を外部の判定委員会評価者が盲検下で判定。発症頻度が低い次の疾患における治療終了時の総合効果についても, 外部の判定委員会評価者が盲検下で判定 (1)フサリウム症: 経口懸濁液の経口投与を受けた患者18例のうち, 7例で治療終了時の総合効果が有効(完全奏効又は一部奏効) (2)ムーコル症: 経口懸濁液の経口投与を受けた患者11例のうち, 6例で治療終了時の総合効果が有効(完全奏効又は一部奏効) (3)コクシジオイデス症: 経口懸濁液の経口投与を受けた患者16例のうち, 11例で治療終了時の総合効果が有効(完全奏効又は一部奏効) (4)クロモプラストミコシス及び菌腫: 経口懸濁液の経口投与を受けた患者11例のうち, 9例で治療終了時の総合効果が有効(完全奏効又は一部奏効) ⑳副作用発現割合は, 42%(140/330例, 投与期間の中央値102.5日間)。主な副作用は, 悪心9%(31/330例), 嘔吐6%(19/330例), 腹痛5%(16/330例), 頭痛5%(15/330例), 下痢3%(11/330例), ALT増加3%(11/330例), AST増加3%(9/330例), 発疹3%(9/330例) ㉑海外第Ⅲ相試験(P069試験): 侵襲性アスペルギルス症患者を対象に本剤の一次治療における有効性及び安全性を評価するため, 第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照試験を実施。患者は, 死亡及び予後不良のリスク(高リスク, 低リスク)により層別され, 1:1の比で本剤群又はポリコナゾール群に無作為に割り付けられた。投与開始時の製剤(経口剤又は注射剤)は, 患者の状態に応じて選択し, 本剤群については初日に1回300mgを1日2回, 2日目以降は300mgを1日1回, 錠剤では経口投与, 静注液では中心静脈ラインから点滴静注。ポリコナゾール群については注射剤では初日に1回6mg/kgを1日2回, 2日目以降は1回4mg/kgを1日2回中心静脈ラインから点滴静注, 経口剤では初日に1回300mgを1日2回, 2日目以降は1回200mgを1日2回経口投与。すべての患者の侵襲性アスペルギルス症の診断, 侵襲性アスペルギルス症関連の死亡及び有効性データや外部の判定委員会評価者が盲検下で判定 ㉒主要有効性評価項目は, ITT集団(無作為化され, 治験薬を1回以上投与されたすべての被験者集団)における治験薬投与42日後までの全死亡率。ITT集団における治験薬投与42日後までの全死亡率において, ポリコナゾール群に対する本剤群の非劣性が示された

全原因による死亡	本剤群 ^{#1}	ポリコナゾール群 ^{#1}	群間差の推定値 ^{#2} (%)	95%信頼区間 ^{#2}	P値 ^{#2}
死亡	44/288 (15.3)	59/287 (20.6)	-5.3	-11.6, 1.0	<0.0001
生存	244/288 (84.7)	228/287 (79.4)			

*1: 投与群別, 未調整データの要約n/N(%). *2: 群間差(本剤群-ポリコナゾール群)。死亡及び予後不良のリスク(高リスク, 低リスク)を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法を用いて算出した。95%信頼区間の上限が非劣性マージンである10%を下回った場合, 本剤はポリコナゾール群に対して非劣性と判定した。データの欠測又は判定不能は, 無効(死亡)とみなした

⑰副作用発現割合は, 本剤(錠剤又は静注液)群で30%(86/288例)(投与期間の中央値67日間)。主な副作用は, ALT増加8%(22/288例), AST増加6%(18/288例), 悪心4%(12/288例), 低カリウム血症4%(11/288例), 嘔吐3%(9/288例), 血中ビリルビン増加3%(8/288例), 血中AI-P増加2%(7/288例), 肝機能異常2%(5/288例), γ -GTP増加2%(5/288例) 【薬効薬理】 ①作用機序: 真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステロールの合成を阻害することにより抗真菌作用を示す ②抗真菌作用 ③次の真菌に対して*in vitro*で抗真菌作用を示した。*Aspergillus*属(*A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.terresus*等), *Candida*属(*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.lusitanae*, *C.guilliermondii*, *C.dubliniensis*等), *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium*属, ムーコル目[Mucor属, Rhizopus属, Cunninghamella属, Rhizomucor属, Lichtheimia属(Absidia属), Apophysomyces属, Saksenaella属, Cokeromyces属], クロモプラストミコシス及び菌腫の原因真菌[Fonsecaea属, Scedosporium属, Pseudallescheria属, Exophiala属(Wangiella属), Phialophora属, Cladosporium属, Cladophialophora属, Alternaria属, Bipolaris属, Aspergillus nidulans等], 二形性真菌(Histoplasma属, Blastomyces属,

6 ホサコ

*Coccidioides*属, *Paracoccidioides*属, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix*属), 皮膚糸状菌(*Trichophyton*属, *Microsporum*属等) ① 他のアゾール系抗真菌薬に低感受性又は耐性を示す次の酵母様真菌及び糸状菌に対して幅広い抗真菌スペクトルを示した ② *Candida*属(ポリコナゾール, イトラコナゾール又はフルコナゾールに対して耐性を示す *C.albicans*の分離株を含む) ③ フルコナゾールに対して自然耐性を示す *C.glabrata*及び *C.krusei* ④ アムホテリシンBに対して自然耐性を示す *C.lusitaniae* ⑤ *Aspergillus*属(ポリコナゾール, イトラコナゾール, フルコナゾール又はアムホテリシンBに対して耐性を示す分離株を含む) ⑥ 以前はアゾール系抗真菌薬が感受性を示さないとされていたムーコル目等の分離株[*Mucor*属, *Rhizopus*属, *Rhizomucor*属, *Lichtheimia*属 (*Absidia*属)等] ⑦ 一部の真菌に対して *in vitro*で殺菌的に作用した ⑧ 酵母様真菌及び糸状菌による感染動物(マウス, モルモット及びウサギ)モデルで抗真菌作用を示したが, 最小発育阻止濃度と効果に一貫した相関性は認められなかった ⑨ 薬剤耐性: *C.albicans*では本剤に対する耐性株は実験的に誘導出来なかったが, *A.fumigatus*では本剤に低感受性を示す変異株が実験的に 1×10^{-8} ~ 1×10^{-9} の頻度で出現。本剤に低感受性を示す *C.albicans*及び *A.fumigatus*の臨床分離株がまれに認められる。このような低感受性を示すまれな例では, 低感受性と臨床での有効性に明らかな相関性は認められていない。他のアゾール系抗真菌薬に耐性の真菌による感染症患者で有効性が認められており, このことは他のアゾール系抗真菌薬又はアムホテリシンBに耐性が誘導された *Candida*属及び *Aspergillus*属の株に対して *in vitro*で抗真菌作用を示すことと一致している。本剤のブレイクポイントはいずれの菌種に対しても決定されていない

性状 ポサコナゾールは白色の粉末で, メタノールにやや溶けにくく, エタノール(99.5)に溶けにくく, 水にほとんど溶けない

備考 再審査期間中(2020年1月23日から8年)