

isavuconazonium sulfate (JAN)

イサブコナゾニウム硫酸塩

深在性真菌症治療剤

617

基本添付文書 クレセンバカプセル・点滴静注用2022年12月作成

【製品】 規格等：(製) (処方) 《クレセンバカプセル・点滴静注用2022.12.23承認》

クレセンバ Cresemba カプセル100mg 点滴静注用200mg (旭化成)

【組成】 イサブコナゾールとして [カプセル]：1カプセル中100mg イサブコナゾニウム硫酸塩186.3mgはイサブコナゾール100mgに相当

[注射液]：1バイアル中212mg*。(注射用水5mLで溶解時)pH：1.3～1.9 (注射用水5mLで溶解，生理食塩液250mLで希釈時)浸透圧比：約289mOsmol/kg

イサブコナゾニウム硫酸塩395.0mgはイサブコナゾール121mg*に相当

*：注射用水5mLで溶解後，生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液250mLで希釈して投与する場合，その薬液はイサブコナゾールとして200mgを含む

【効能・効果】 次の真菌症の治療 ①アスペルギルス症(侵襲性アスペルギルス症，慢性進行性肺アスペルギルス症，単純性肺アスペルギローマ) ②ムーコル症 ③クリプトコックス症〔肺クリプトコックス症，播種性クリプトコックス症(クリプトコックス脳髄膜炎を含む)〕

【効能関連注意】 本剤を投与する前に，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

【用法・用量】 イサブコナゾールとして，1回200mgを約8時間おきに6回，経口投与又は1時間以上かけて点滴静注。6回目投与の12～24時間経過後，1回200mgを1日1回，経口投与又は1時間以上かけて点滴静注

【用法関連注意】 ①カプセル剤と注射液は医師の判断で切り替えて使用することができる ②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リトナビル，コビシスタット含有製剤，イトラコナゾール，ポリコナゾール，クラリスロマイシン，リファンピシン，リファブテン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)，セント・ジョーンズ・ワート)含有食品，フェニトイン，ホスフェニトインナトリウム水和物，ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者(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②③④，重大な副作用⑤，薬物動態⑥参照) ②急性腎障害，腎不全が現れることがあるので，定期的に腎機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑤，薬物動態⑥参照) ③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 ④ラット及びマウスにおいて発がん性が認められているので，本剤を長期投与する場合は治療上の有益性と危険性を考慮して投与の継続を慎重に判断する(その他の注意①参照) 【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 ③先天性QT短縮症候群の患者：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し，本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど，患者の状態を慎重に観察する。QT間隔が短縮するおそれがある(臨床成績②参照) ④肝機能障害患者 ⑤重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)：治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する。やむを得ず投与する場合には，患者の状態をより慎重に観察し，副作用の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇し，副作用が強くなるおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない(重要な基本的注意①，重大な副作用⑤，薬物動態⑥参照) ⑥軽度及び中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類A及びB)：本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため，副作用の発現に十分注意する(重要な基本的注意①，重大な副作用⑤，薬物動態⑥参照) ⑦生殖

能を有する者：妊娠可能な女性に対しては，本剤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②参照) ⑧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。ラット及びウサギにおいて，それぞれ臨床曝露量(AUC)未満の曝露量で，胎児に骨格異常(催奇形性)が認められた(特定背景関連注意②参照) ⑨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 ⑩小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 CYP3Aで代謝される。また，CYP3Aを中程度に阻害，CYP2B6を誘導，P糖蛋白(P-gp)，有機カチオントランスポーター(OC1)2，多剤・毒性化合物排出蛋白(MATE)1，UDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)を阻害する(薬物動態⑥⑦⑧参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル(ノービア) コビシスタット含有製剤(スタリビルド，ゲンボイヤ，シムツァ，プレジコビックス) 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) クラリスロマイシン(クラリス，クラリシッド) (禁忌①参照)	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある	これらの薬剤はCYP3Aを強く阻害する
リファンピシン(リファジン) リファブテン(ミコプテイン) カルバマゼピン(テグレート) フェノバルビタール(フェノバル) 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 フェニトイン(アレリアチン，ヒダントール) ホスフェニトインナトリウム水和物(ホストイン) (禁忌①，薬物動態⑥参照)	本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある	これらの薬剤等はCYP3Aを強く誘導する
ロミタピドメシル酸塩(ジャクタピッド) (禁忌①参照)	ロミタピドの血中濃度が上昇する可能性がある	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A)を阻害する

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル (薬物動態⑦参照)	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため，併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意する。ロピナビル・リトナビルの血中濃度が低下するおそれがあるため，併用する場合はロピナビル・リトナビルの有効性の減弱について十分に注意する	リトナビルはCYP3Aを阻害する。ロピナビル・リトナビルの血中濃度が低下する機序は不明
CYP3Aを阻害する薬剤等・ニルマトレルビル・リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため，併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意する	これらの薬剤等はCYP3Aを阻害する
CYP3Aにより代謝される薬剤・免疫抑制剤(タクロリムス，シロリムス，シクロスポリン)・ミダゾラム・フェンタニル・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	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため，併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意する	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A)を阻害する

2 イサフ

白血病) ・メチルプレドニゾロン ・デキサメタゾン ・シンバスタチン ・アムロジピン等 (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)		
エファビレンツ	相互に血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてエファビレンツの用量を調節する	本剤はエファビレンツの代謝酵素(CYP2B6)を誘導し、エファビレンツは本剤の代謝酵素(CYP3A)を誘導する
シクロホスファミド	シクロホスファミドの血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてシクロホスファミドの用量を調節する	本剤はシクロホスファミドの代謝酵素(CYP2B6)を誘導する
ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ・ビンクリスチン ・ビンブラスチン等 コルヒチン エベロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意する	これらの薬剤はCYP3A及びP-gpの基質であり、本剤はCYP3A及びP-gpを阻害する
P-gpの基質となる薬剤 ・フェキソフェナジン ・トルパブタン ・抗悪性腫瘍剤(ニコチニブ、ラパチニブ) ・ジゴキシシン ・ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩等 (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意する	これらの薬剤はP-gpの基質であり、本剤はP-gpを阻害する
ミコフェノール酸モフェチル (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	活性化代謝物であるミコフェノール酸の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はミコフェノール酸の副作用発現に十分に注意する	本剤はミコフェノール酸の代謝酵素(UGT)を阻害する
メトホルミン (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	メトホルミンの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてメトホルミンの用量を調節する	メトホルミンはOCT2及びMATE1の基質であり、本剤はOCT2及びMATE1を阻害する

【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 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明) ③ 肝機能障害：肝機能検査異常(13.7%)、肝機能異常(6.8%)、肝損傷(1.4%)、肝炎(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^{②③④}、薬物動態^{⑤⑥}参照) ④ 急性腎障害(1.4%)、腎不全(頻度不明)：(重要な基本的注意^②、薬物動態^{⑤⑥}参照) ⑤ ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(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			白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症
心臓障害	動悸、心室性期外収縮	心房細動、心房粗動、徐脈、上室性期外収縮、上室性頻脈	
耳及び迷路障害			回転性めまい
内分泌障害	抗利尿ホルモン不適合分泌		
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	腹部膨満、腹痛、

一般・全身障害及び投与部位の状態	〔注射〕注射部位反応、注射部位尋麻疹、注入部位静脈炎	末梢性浮腫	便秘、消化不良
肝胆道系障害		胆嚢炎	肝腫大
免疫系障害			過敏症
臨床検査		血圧低下、血小板数減少、血中クレアチニン増加、好中球数減少、心電図異常、体重減少	
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下	背部痛
神経系障害		異常感覚、感覚障害、感覚鈍麻、傾眠、味覚不全、痙攣発作	脳症、頭痛、末梢性ニューロパシー、錯感覚、失神、痙攣
精神障害			せん妄、うつ病、不眠症
腎及び尿路障害		血尿、腎機能障害	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、口腔咽頭不快感、発声障害	急性呼吸不全、気管支痙攣、頻呼吸
皮膚及び皮下組織障害		痒痒性皮疹、光線過敏性反応、湿疹、皮膚乾燥、薬疹、冷汗	脱毛症、皮膚炎、点状出血、痒痒症、発疹
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、血栓性静脈炎

【過量投与】処置：本剤は血液透析によって除去されない(薬物動態^⑥参照) 【適用上の注意】①〔カプセル〕薬剤交付時の注意 ②プリスターシートから取り出して服用するよう指導する。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある ③吸湿性を有するため、服用直前にプリスターシートから取り出すよう指導する ④カプセルは嚙んだり、粉砕したり、溶解したり、開けたりせず、そのまま服用するよう指導する ⑤乾燥剤が入ったプリスターシートに穴を開けないように、また、乾燥剤を取り出して飲み込まないように指導する ⑥〔注射〕⑦薬剤調製時の注意 ⑧溶解方法 (1)保存剤を含有しないため無菌的に調製する (2)1バイアルに5mLの注射用水を加え、緩やかに攪拌してバイアル内の粉末を完全に溶解する。(3)溶液は無色から帯黄色で、微粒子を認めないことを目視で確認する。異常を認めた場合には使用しない (4)溶解後は室温で1時間以内に点滴静注溶液を調製する (5)本剤は1回使い切りである。残液は適切に廃棄する ⑨希釈方法 (1)溶解した溶液5mLをバイアルから抜き取り、250mL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に添加する。この際、半透明～白色のイサフコナゾールの微粒子が見えることがあるが、これは投与時にインラインフィルターによって除かれる (2)微粒子の形成を低減するために、静かに転倒混和する (3)希釈後は、室温で6時間以内に投与まで完了する。やむを得ず保存する場合は、希釈後直ちに冷蔵保存し(2～8℃)、24時間以内に投与まで完了する。希釈した液は凍結しない ⑩配合変化：配合変化の可能性があるため本剤の希釈には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を使用する。他の製剤とは混合しない ⑪薬剤投与時の注意 ⑫投与前後に、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュする。本剤は、他の製剤と同一のラインから同時に投与しない ⑬孔径0.2～1.2μmのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与する ⑭注入に伴う反応のリスクを低減するため、全量を最低1時間かけて静注する。急速静注は行わない 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報 ①マウスのがん原性試験(2年間投与)において、肝芽細胞腫の増加及び肝臓の血管腫の増加が臨床曝露量(AUC)のそれぞれ0.6倍及び1.0倍以上の曝露量で認められた。ラットのがん原性試験(2年間投与)において、皮膚線維腫の増加及び子宮内膜腺癌の増加が臨

床曝露量のそれぞれ2.6倍及び3.8倍の曝露量で認められた。なお、臨床試験においてヒトにおける本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は報告されていない(重要な基本的注意^⑨参照) **②**本剤のコレステロール合成に関与するCYP51阻害作用(6)に関連して、ラット反復経口投与試験において卵巣の間質細胞空胞化が臨床曝露量(AUC)の2.2倍以上の曝露量、ラット及びカニクイザル反復経口投与試験において副腎の皮質細胞肥大・空胞化が臨床曝露量の1.1倍の曝露量で認められた **【取扱い上の注意】**〔カプセル〕吸湿性があるため、プラスチックのまま保存する **【保存等】**〔カプセル〕室温保存、〔注射〕2~8℃保存。有効期間：〔カプセル〕30ヵ月、〔注射〕4年 **【承認条件】**医薬品リスク管理計画を上記のように適切に実施する

【薬物動態】(イサブコナゾールとして。*:承認用量は、1回200mgを約8時間おきに6回、経口投与又は1時間以上かけて点滴静注。6回目投与の12~24時間経過後、1回200mgを1日1回、経口投与又は1時間以上かけて点滴静注) **①**血中濃度 **②**単回投与：日本人健康成人男性に100^{*}、200、400^{*}mgを単回経口投与時は速やかに吸収され、単回点滴静注時では血漿中濃度が静注終了時にピークに達した後、緩やかに減少。血漿中濃度推移は添付文書参照、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり〔平均値(変動係数%)。*:中央値(範囲)]

《経口》

	100mg (8例)	200mg (8例)	400mg (8例)
C _{max} (ng/mL)	1,657(26.2)	2,933(19.7)	5,844(16.9)
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	46,803(40.7)	110,737(26.0)	210,510(29.5)
T _{max} [*] (hr)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (2.00-3.00)	2.00 (2.00-4.00)
CL/F(mL/hr)	2,396(32.2)	1,949(33.9)	2,063(31.4)
T _{1/2} (hr)	51.292(34.3)	83.939(36.6)	56.656(37.8)

《点滴静注》

	100mg (8例)	200mg (6例)	400mg (8例)
C _{max} (ng/mL)	2,466(5.6)	5,382(14.3)	6,690(8.9)
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	43,956(16.9)	135,004(29.6)	236,235(23.8)
T _{max} [*] (hr)	1.00 (1.00-1.00)	0.875 (0.75-1.00)	2.00 (1.50-2.50)
CL(mL/hr)	2,329(16.0)	1,597(29.7)	1,808(32.0)
T _{1/2} (hr)	67.391(35.4)	76.020(20.9)	65.983(30.1)
V _d (mL)	222,415(33.5)	168,554(23.9)	161,242(14.1)

③反復投与：日本人健康成人男性(各8例)に200mgを16日間反復経口投与又は点滴静注(初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与)時、平均血漿中のトラフ濃度は1日目から2日目までは徐々に上昇し、3日目から16日目までは一定のトラフ濃度を維持した。血漿中濃度推移は添付文書参照、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり〔平均値(変動係数%)。*:中央値(範囲)]

	経口	点滴静注
C _{trough} (ng/mL)	5,479(26.6)	5,817(35.0)
C _{max} (ng/mL)	9,720(24.9)	10,970(20.6)
AUC _{tau} (ng・hr/mL)	153,108(25.0)	160,014(30.5)
T _{max} [*] (hr)	2.00(2.00-3.00)	1.02(0.75-2.00)

②〔カプセル〕吸収(外国人データ) **③**バイオアベイラビリティ：健康成人に400mg^{*}を空腹時単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約98% **④**食事の影響：健康成人に400mg^{*}を高脂肪食摂取後に単回経口投与时、空腹時投与に比べ、C_{max}は8%低下、AUCは10%増加。本剤は、食事と関係なく投与可能 **⑤**分布(外国人データ)：イサブコナゾールは広く分布し、日本人健康被験者の平均分布容積(V_{ss})は180L。血漿蛋白との結合率が高かった(>99%) **④**代謝 **①**イサブコナゾニウム硫酸塩は、血漿中でエステラーゼ(主としてブチリルコリンエステラーゼ)により、活性体であるイサブコナゾールに速やかに加水分解され、イサブコナゾールは、主にCYP3A4及びCYP3A5により代謝される(*in vitro*データ) **⑤**健康成人に(シアン¹⁴C)-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与时、イサブコナゾールと共にいくつかの微量代謝物が認められた。健康成人に(ピリジニルメチル¹⁴C)-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回点滴静注時、不活性分解生成物の代謝物と共にいくつかの微量代謝物が認められた。イサブコナゾール及び不活性分解生成物の代謝物を除き、投与薬物に関連する物質のAUCの10%を超える代謝物は認められなかった(外国人データ)(相互作用参照) **⑥**排泄：健康成人に(シアン¹⁴C)-イサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与时、46.1%が糞中に、45.5%が尿中に排泄。尿中に排泄された未変化体は、1%未満。不活性分解生成物は主に代謝により消失し、その後、

代謝物が腎排泄を受ける。尿中に排泄された不活性分解生成物は1%未満。(ピリジニルメチル¹⁴C)-イサブコナゾニウム硫酸塩を点滴静注時、95%が尿中に排泄(外国人データ) **⑥**特定の背景を有する患者 **⑦**腎機能障害患者 **⑧**軽度〔クレアチニン・クリアランス(Ccr)50~80mL/min/1.73m²〕、中等度(Ccr 30~50mL/min/1.73m²)及び重度(Ccr 30mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害被験者、並びに腎機能正常被験者に200mgを単回点滴静注時、AUC_{inf}(ng・hr/mL)及びC_{max}(ng/mL)は、正常(8例)98,776(51.1)、4,443(16.3)、軽度(8例)96,240(48.7)、3,945(28.4)、中等度(8例)97,161(27.1)、4,059(33.9)、重度(5例)98,776(54.6)、3,427(25.4)〔平均値(変動係数%)〕。非結合型イサブコナゾールのAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ1.21倍、1.55倍及び1.96倍 **⑧**末期腎不全(ESRD)被験者及び腎機能正常被験者に200mgを単回点滴静注(ESRDは血液透析終了約1時間後に投与)時、AUC₇₂(ng・hr/mL)及びC_{max}(ng/mL)は、正常(8例)36,912(25.8)、4,583(24.0)、ESRD(8例)25,053(40.1)、3,741(34.3)〔平均値(変動係数%)〕。非結合型イサブコナゾールのAUC₇₂の最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、末期腎不全(ESRD)被験者で1.23倍。イサブコナゾールは血液透析で除去されない(外国人データ)(重要な基本的注意^⑨、重大な副作用^⑩、過量投与参照) **⑨**肝機能障害患者(外国人データ)：軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)肝機能障害被験者、並びに肝機能正常被験者に100mg^{*}を単回点滴静注あるいは単回経口投与时、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり。非結合型イサブコナゾールのAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値は、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ1.40~2.38倍、2.18~3.01倍。重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)を対象とした試験は実施していない(重要な基本的注意^⑨、特定背景関連注意^{⑩⑪⑫}、重大な副作用^⑩参照) **《アルコール性肝機能障害被験者を対象とした試験(各8例)》**

	程度	静注	経口
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	正常	38,993(30.8)	43,386(23.5)
	軽度	72,810(77.6)	103,225(53.7)
	中等度	96,233(52.6)	64,261(46.2)
C _{max} (ng/mL)	正常	1093.60(17.6)	842.83(20.3)
	軽度	977.38 [*] (37.9)	792.26(22.6)
	中等度	837.76(16.3)	472.43(25.9)

平均値(変動係数%)。*:7例
《ウイルス性肝機能障害被験者を対象とした試験(各8例)》

	程度	静注	経口
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	正常	39,155(35.3)	43,891(28.5)
	軽度	58,896(36.3)	63,545(36.2)
	中等度	81,168(36.7)	91,953(74.6)
C _{max} (ng/mL)	正常	1,121.08(31.1)	702.84(15.4)
	軽度	1,011.56(27.6)	1,001.53(35.0)
	中等度	803.63(22.4)	572.73(29.1)

平均値(変動係数%)
⑩高齢者(外国人データ)：高齢者(65歳以上)に200mgを単回経口投与时のAUCは、若年者(18~45歳)と同程度。血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり

	若年者(24例)	高齢者(24例)
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	96,256(28.8)	127,364(43.8)
C _{max} (ng/mL)	2,318(22.6)	2,375(25.3)
T _{max} [*] (hr)	3.000(2.0-4.0)	2.000(1.5-4.0)
T _{1/2} (hr)	111.2(35.3)	158.6(34.8)

⑪薬物相互作用 **⑫**In vitro試験：イサブコナゾールはCYP3A(CYP3A4及びCYP3A5)の基質である。イサブコナゾールは、CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びUGT1A1の阻害剤である。また、イサブコナゾールは、P-gp、BCRP、OCT2及びMATE1の阻害剤である。イサブコナゾールは、CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8及びCYP2C9の誘導剤である(相互作用参照) **⑬**薬物相互作用試験(外国人データ)：薬物相互作用試験で認められた薬物動態への影響は次表のとおり(相互作用参照)〔*:平均比(90%信頼区間)〔併用時/非併用時〕〕

併用薬	例数 [*]	本剤への影響 [*]	併用薬への影響 [*]
ケトコナゾール 200mg BID	12/12	AUC：5.22 (4.09, 6.66)	-
	12/12	C _{max} ：1.09 (0.93, 1.27)	-
ロピナビル/リ トナビル 400mg/100mg	16/17	AUC：1.96 (1.64, 2.35)	-
	16/17	C _{max} ：1.74	-

4 イサフ

BID		(1.46, 2.08)	
リファンピシン 600mg QD	24/25 24/25	AUC : 0.10 (0.09, 0.11) C _{max} : 0.25 (0.23, 0.27)	-
エソメプラゾール 40mg QD	12/12 12/12	AUC : 1.08 (0.89, 1.30) C _{max} : 1.05 (0.89, 1.24)	-
リトナビル 400mg BID	16/18 16/18	-	AUC : 0.69 (0.48, 0.98) C _{max} : 0.67 (0.46, 0.98)
ロピナビル 400mg BID	16/18 16/18	-	AUC : 0.73 (0.56, 0.96) C _{max} : 0.77 (0.62, 0.95)
プレドニゾン 20mg	20/21 20/21	-	〈プレドニゾン〉 AUC : 1.08 (1.02, 1.14) C _{max} : 0.96 (0.90, 1.02)
エチニルエスト ラジオール 35μg	23/23 23/23	-	AUC : 1.08 (1.03, 1.13) C _{max} : 1.14 (1.03, 1.26)
ノルエチンドロ ン 1mg	23/23 23/24	-	AUC : 1.16 (1.09, 1.23) C _{max} : 1.06 (0.93, 1.20)
シクロスポリン 300mg	19/24 19/24	-	AUC : 1.29 (1.15, 1.44) C _{max} : 1.06 (0.95, 1.19)
アトルバスタチ ン 20mg	24/23 24/24	-	AUC : 1.37 (1.29, 1.45) C _{max} : 1.03 (0.88, 1.21)
シロリムス 2mg	20/15 21/22	-	AUC : 1.84 (1.59, 2.13) C _{max} : 1.65 (1.41, 1.92)
ミダゾラム 3mg	22/23 22/23	-	AUC : 2.03 (1.73, 2.38) C _{max} : 1.72 (1.44, 2.05)
タクロリムス 5mg	21/24 21/24	-	AUC : 2.25 (1.91, 2.66) C _{max} : 1.42 (1.22, 1.64)
カフェイン 200mg	22/24 22/24	-	AUC : 1.04 (0.97, 1.12) C _{max} : 0.99 (0.93, 1.07)
ブプロピオン 100mg	24/24 24/24	-	AUC : 0.58 (0.52, 0.64) C _{max} : 0.69 (0.62, 0.77)
メサドン 5mg	22/22 22/23	-	〈S-メサドン〉 AUC : 0.65 (0.59, 0.72) C _{max} : 1.01 (0.95, 1.08)
	22/22 22/23	-	〈R-メサドン〉 AUC : 0.90 (0.84, 0.96) C _{max} : 1.04 (0.97, 1.11)
レパグリニド 0.5mg	22/24 22/24	-	AUC : 0.92 (0.86, 1.00) C _{max} : 0.86 (0.79, 0.93)
ワルファリン 10mg	20/20 20/20	-	〈S-ワルファリン〉 AUC : 1.11 (1.06, 1.16) C _{max} : 0.88 (0.83, 0.94)
	20/20	-	〈R-ワルファリ

	20/20		ン) AUC : 1.20 (1.16, 1.24) C _{max} : 0.93 (0.87, 0.99)
オメプラゾール 40mg	26/27 26/27	-	AUC : 0.89 (0.59, 1.33) C _{max} : 0.77 (0.56, 1.04)
デキストロメト ルファン 30mg	21/22 23/24	-	AUC : 1.18 (1.02, 1.35) C _{max} : 1.17 (1.02, 1.35)
ミコフェノール 酸モフェチル 1g	21/24 22/24	-	〈MPA〉 AUC : 1.35 (1.27, 1.45) C _{max} : 0.89 (0.76, 1.03)
	21/24 22/24	-	〈MPAG〉 AUC : 0.76 (0.72, 0.80) C _{max} : 0.68 (0.61, 0.77)
メトトレキサ ート 7.5mg	23/24 23/24	-	AUC : 0.97 (0.90, 1.05) C _{max} : 0.89 (0.83, 0.97)
メトホルミン 850mg	20/23 20/23	-	AUC : 1.52 (1.38, 1.68) C _{max} : 1.23 (1.09, 1.40)
ジゴキシ ン 0.5mg	21/23 21/24	-	AUC : 1.25 (1.17, 1.34) C _{max} : 1.33 (1.19, 1.49)

* : 例数(併用時/非併用時)。QD : 1日1回投与。BID : 1日2回投与。
MPA : ミコフェノール酸。MPAG : ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体

【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301試験) : 日本人深在性真菌症患者対象に本剤の安全性及び有効性を評価するため、多施設共同、非盲検試験を実施。治験担当医師によりアスペルギルス症と診断された患者は、本剤群又はポリコナゾール群に2 : 1に割り付けられ(Cohort A)、ムーコル症又はクリプトコックス症と診断された患者はすべて本剤群のみに割り付けられた(Cohort B)。本剤(イサブコナゾールとして1回200mg)を約8時間おきに6回点滴静注又は経口投与し、6回目投与の12~24時間経過後より1日1回、点滴静注又は経口投与。ポリコナゾールは1回6mg/kg(点滴静注)又は300mg(経口投与)を約12時間おきに2回点滴静注又は経口投与し、2回目投与の12~24時間経過後より1回4mg/kg(点滴静注)又は200mg(経口投与)を1日2回、点滴静注又は経口投与。投与期間の中央値はCohort Aでは両群で類似しており、本剤群84.0日、ポリコナゾール群85.0日、Cohort Bでは84.0日。本剤の主な有効性は、治験依頼者及び治験担当医とは独立した感染症の専門家からなる外部評価委員会が評価(Cohort Aは盲検下にて評価) ③外部評価委員会による治療終了時の総合効果*(有効率)は、本剤群及びポリコナゾール群で、慢性肺アスペルギルス症ではそれぞれ82.7%(43/52例)及び77.8%(21/27例)、このうち単純性肺アスペルギローマは各群1例でいずれも100%(1/1例)。侵襲性アスペルギルス症では本剤群33.3%(1/3例)、ポリコナゾール群100%(1/1例)。また、本剤が投与されたムーコル症では33.3%(1/3例)、肺クリプトコックス症では90.0%(9/10例) ④副作用発現頻度は本剤群で60.3%(44/73例)。主な副作用は、肝機能検査値上昇8.2%(6/73例)、肝機能異常、悪心各6.8%(5/73例)、ほてり5.5%(4/73例)、高カリウム血症、下痢各4.1%(3/73例)、γ-GTP増加、低ナトリウム血症、食欲減退、嘔吐、腎機能障害、筋力低下各2.7%(2/73例) ⑤海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104試験) : スペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者対象に、無作為化、二重盲検、実薬対照非劣性試験を実施。本剤(イサブコナゾールとして1回200mg)を約8時間おきに6回点滴静注し、6回目投与の12~24時間経過後より1日1回、点滴静注又は経口投与。ポリコナゾールは1回6mg/kgを約12時間おきに2回点滴静注し、2回目投与の12~24時間経過後より1回4mg/kg(点滴静注)又は200mg(経口投与)を1日2回、点滴静注又は経口投与。投与期間の中央値は両群で類似しており、本剤群45.0日、ポリコナゾール群46.5日 ⑥主要評価項目である投与開始後42日までの全死因死亡率は、本剤群で18.6%(48/258例)、ポリコナゾール群で20.2%(52/258例)と同程度。層別因子の影響を調整後の群間差〔本剤群-

ポリコナゾール群(95%信頼区間) -1.0%(-7.759~5.683%)で、95%信頼区間の上限値(5.683%)が、事前に規定した非劣性マージンの10%を下回ったことから、ポリコナゾールに対する本剤の非劣性を検証。また、外部評価委員会により侵襲性アスペルギルス症の確定例又は臨床診断例とされた被験者集団の42日目までの全死因死亡率は、本剤群18.7%(23/123例)、ポリコナゾール群22.2%(24/108例)であり、調整後の群間差〔本剤群-ポリコナゾール群(95%信頼区間)〕は、-2.7%(-12.893~7.542%) ④外部評価委員会が盲検下で判定した深在性真菌症(確定例もしくは臨床診断例)に対する治療終了時の総合効果(有効率)は、本剤群35.0%(50/143例)、ポリコナゾール群36.4%(47/129例)、侵襲性アスペルギルス症の確定例又は臨床診断例とされた被験者集団では、本剤群35.0%(43/123例)、ポリコナゾール群38.9%(42/108例)と同程度 ⑤副作用発現頻度は本剤群で42.4%(109/257例)。主な副作用は、悪心7.4%(19/257例)、嘔吐5.1%(13/257例)、呼吸困難3.1%(8/257例)、低カリウム血症2.7%(7/257例)、 γ -GTP増加、頭痛各2.3%(6/257例) ⑥海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0103試験)：腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者、もしくは稀な糸状菌、酵母又は二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者対象に、非盲検、非対照試験を実施。本剤(イサブコナゾールとして1回200mg)を約8時間おきに6回点滴静注又は経口投与し、6回目投与の12~24時間経過後より1日1回、点滴静注又は経口投与 ⑦投与期間の中央値は94.0日。治験薬が投与された146例のうち、外部評価委員会によりムーコルのみが起因菌と分類された感染症に対する治療終了時の総合効果(有効率)は、31.4%(11/35例)。また、アスペルギルスのみが起因菌と分類された感染症では、34.8%(8/23例) ⑧本試験では、クリプトコックス症が9例組み入れられ、外部評価委員会による治療終了時の総合効果(有効率)は66.7%(6/9例)。疾患別(病変部位別)では、肺クリプトコックス症は83.3%(5/6例)、播種性クリプトコックス症(クリプトコックス脳髄膜炎を含む)は66.7%(4/6例)(3例は両病変を有していた) ⑨副作用発現頻度は41.1%(60/146例)。主な副作用は、悪心7.5%(11/146例)、嘔吐6.2%(9/146例)、下痢、 γ -GTP増加各4.8%(7/146例)、血中ALP増加、静脈炎各2.7%(4/146例)、脱毛症、食欲減退、傾眠各2.1%(3/146例) ⑩その他 QT間隔に対する影響(9766-CL-0017試験)：健康外国人成人男性対象に、本剤(イサブコナゾールとして200mg及び600mg[#])を13日間反復投与(初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与)時のQTc間隔は、投与2時間後に最小値となり、プラセボとの差は、それぞれ-13.1msec及び-24.6msec。イサブコナゾールはいずれの用量においてもQTc間隔を短縮(特定背景関連注意^{⑪⑫}参照)。*：承認用量は、1回200mgを約8時間おきに6回、経口投与又は1時間以上かけて点滴静注。6回目投与の12~24時間経過後、1回200mgを1日1回、経口投与又は1時間以上かけて点滴静注 【薬効薬理】①作用機序：本剤の活性代謝物であるイサブコナゾールは、チトクロームP450依存性ラノステロール-14 α -脱メチル化酵素の阻害を介し、真菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することで抗真菌作用を示す ②抗真菌作用：イサブコナゾールは、深在性真菌症の原因となる真菌(*Aspergillus*属、*Mucor*目、*Cryptococcus*属、*Candida*属等)に対し、抗真菌作用を示した(*in vitro*)。また、播種性及び侵襲性肺アスペルギルス症、並びにムーコル症の動物モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は臓器内生菌数を減少させ、生存率を改善(*in vivo*) ③薬剤耐性：標的分子であるCYP51にアミノ酸変異を有する一部の*Aspergillus fumigatus*株で、野生株と比較して、イサブコナゾールに対する感受性の低下が認められた(*in vitro*)

(性状) イサブコナゾニウム硫酸塩は白色~帯黄白色の粉末である。水、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。吸湿性

(備考) 再審査期間中(2022年12月23日から8年)

2 エタラ

経過をたどる例が多く報告されている

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 ・セファゾリンナトリウム ・セフォチアム塩酸塩 ・ピペラシリンナトリウム等 (重要な基本的注意①②③参照)	腎機能障害が増悪するおそれがあるので、併用する場合には頻回に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行う	機序は不明であるが、本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎排泄型の抗生物質との併用により、腎臓への負担が増強する可能性が考えられる

【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**：内用懸濁液はすべて頻度不明(注射剤での副作用報告に基づく)④**急性腎障害**(〔注射〕0.26%)、**ネフローゼ症候群**(〔注射〕0.02%)：腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、直ちに中止し、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行う(特定背景関連注意①②③④⑤、〔注射〕重要な基本的注意①②③④⑤(1)、〔内用懸濁液〕重要な基本的注意①②③④⑤(2)参照) ①**劇症肝炎**(頻度不明)、**肝機能障害**(〔注射〕0.24%)、**黄疸**(頻度不明)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、AI-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある(〔注射〕重要な基本的注意①②③④⑤(1)、〔内用懸濁液〕重要な基本的注意①②③④⑤(2)参照) ②**血小板減少**(〔注射〕0.08%)、**顆粒球減少**(頻度不明)：(〔注射〕重要な基本的注意①②③④⑤(1)、〔内用懸濁液〕重要な基本的注意①②③④⑤(2)参照) ③**播種性血管内凝固症候群(DIC)**(〔注射〕0.08%)：播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う(〔注射〕重要な基本的注意①②③④⑤(1)、〔内用懸濁液〕重要な基本的注意①②③④⑤(2)参照) ④**急性肺障害**(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う急性肺障害が現れることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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投与等の適切な処置を行う ⑤**横紋筋融解症**(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う(〔注射〕重要な基本的注意①②③④⑤(1)、〔内用懸濁液〕重要な基本的注意①②③④⑤(2)参照) ⑥**ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等)が現れることがある

②その他の副作用 ④〔注射〕

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、腫脹、紅斑(多形浸出性紅斑等)	発赤、膨疹、痒痒感
血液		赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少	
注射部位		注射部発疹、注射部発赤腫脹	
肝臓	ALT上昇	総ビリルビン値上昇、AST上昇、LDH上昇、AI-P上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン尿	ウロビリノーゲン陽性
腎臓		BUN上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿	多尿、クレアチニン上昇
消化器		嘔気	嘔吐
その他		発熱、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセリド上昇、血清総蛋白減少、CK上昇、CK低下、血清カリウム低下、尿中ブドウ糖陽性、熱感、血圧上昇、血清カ	血清カリウム上昇、頭痛

ルシウム低下

発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む

①〔内用懸濁液〕

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、腫脹、紅斑(多形浸出性紅斑等)、発赤、膨疹、痒痒感
血液		赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少
肝臓	ALT上昇、AST上昇	総ビリルビン値上昇、LDH上昇、AI-P上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン尿、ウロビリノーゲン陽性
腎臓		BUN上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿、多尿、クレアチニン上昇
消化器	下痢	嘔気、嘔吐
全身症状	倦怠感	
その他		発熱、熱感、頭痛、血圧上昇、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセリド上昇、血清総蛋白減少、CK上昇、CK低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム低下、尿中ブドウ糖陽性

頻度不明の副作用は、注射剤での副作用報告に基づく

【適用上の注意】①〔注射〕②薬剤調製時の注意 ③〔注射液〕原則として生理食塩液で希釈する。各種糖を含む輸液と混合すると、その後本剤の濃度低下を来すことがある ④抗痙攣薬の注射液(ジアゼパム、フェニトインナトリウム等)と混合しない。白濁することがある ⑤カンレノ酸カリウムと混合しない。白濁することがある ⑥薬剤投与時の注意：高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしない。混合すると、その後本剤の濃度低下を来すことがある ⑦〔内用懸濁液〕薬剤交付時の注意：患者に対し次の点に注意するよう指導する ⑧服用時 ⑨付属の経口投与用シリンジを用いて量り取る ⑩使用前にボトルを振とうし、ボトルの底に固着物の付着がないことを確認してから薬剤を抜き取る。ボトルの底に固着物の付着が認められた場合、薬液が完全に混ざらるまで振とうを繰り返す ⑪経口投与時は付属の経口投与用シリンジから直接投与し、他の容器に移し替えて投与しない ⑫経口投与が困難な場合、経鼻胃管又は胃瘻チューブを用いて経管投与することもできる。投与後は、30mL以上の水を流してチューブに付着している薬剤残液を投与する ⑬保存時 ⑭ボトル開封前は冷蔵(2~8℃)で保存し、開封後は密栓して室温で保存する ⑮ボトル開封後15日以内に使用する 【その他の注意】①〔注射〕臨床使用に基づく情報：投与中あるいは投与後に、脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある ②非臨床試験に基づく情報：24時間持続静注によるイヌ28日間投与毒性試験において60mg/kg/日以上用量で、(〔内用懸濁液は次も含む〕イヌ39週間反復経口投与毒性試験において、100mg/kg/日以上用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄(背索)の神経線維変性が観察されたとの報告がある 【取扱い上の注意】①〔バッグ〕②製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているので、プラスチックバッグの外包装は使用前まで開封しない。また、開封後は速やかに使用する ③外包装内に挿入している酸素検知剤の色が、ピンク以外になっている場合は使用しない ④外箱開封後は遮光して保存する ⑤〔内用懸濁液〕⑥ボトル開封前は冷蔵(2~8℃)で正立保存する ⑦キャップをボトル本体に強く押しつけたまま(カチカチ音がしない状態まで)左に回して開ける ⑧ボトル開封後は使用の都度必ず密栓して室温で正立保存する ⑨ボトル開封後15日以内に使用していない本剤は廃棄する 【保存等】〔注射〕室温保存、〔内用懸濁液剤〕2~8℃保存。有効期間：〔注射〕3年、〔内用懸濁液〕24ヵ月 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切

【薬物動態】〔注射〕脳梗塞急性期での承認1回用量は30mg、ALSでの承認1回用量は60mg、〔内用懸濁液〕ALSでの承認1回用量は105mg ①

血中濃度 ④〔注射〕健康成人男子5例に0.5mg/kg, 30分かけて1日2回2日間反復点滴静注時の血漿中未変化体濃度の推移は添付文書参照, 初回投与時の血漿中未変化体濃度推移から求めたパラメータは, C_{max} 888±171ng/mL, t_{1/2α} 0.27±0.11時間, t_{1/2β} 2.27±0.80時間。蓄積性は認められなかった ⑤〔内用懸濁液〕⑦単回投与:健康成人42例に本剤(エダラボンとして105mg)を空腹時に単回経口投与及びエダラボン60mgを60分かけて単回点滴静注時の血漿中未変化体濃度の推移及び濃度推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおり。点滴静注後に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比(90%信頼区間)は, AUC_{0-∞}で0.977(0.917-1.041), C_{max}で1.217(1.090-1.359)

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
経口投与	0.44±0.17	1,656±734	1,762±540	9.75±8.47
静注	1.00±0.01	1,253±229	1,736±331	8.82±8.33

⑧反復投与:健康成人12例にエダラボン120又は200mgの懸濁液を空腹時に1日1回5日間反復経口投与時の血漿中未変化体濃度の推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおり

用量	評価時点	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
120mg	1日目	0.42±0.13	1,953±838	1,917±383	4.60±0.41
	5日目	0.42±0.13	2,308±941	2,189±516	8.66±3.24
200mg	1日目	0.38±0.14	3,855±1,676	4,133±1,260	4.20±0.23
	5日目	0.42±0.13	4,092±1,716	4,279±1,166	12.35±1.89

②〔内用懸濁液〕吸収 ③バイオアベイラビリティ:健康成人において本剤の経口投与後のAUC_{0-∞}をエダラボン60mgの静注と比較した場合, バイオアベイラビリティは57.3% ④食事の影響:健康成人男性6例に空腹時及び高脂肪食(1,000キロカロリー, 50%脂肪)摂取30分後にエダラボン200mgの懸濁液を経口投与時, 高脂肪食摂取30分後の投与では空腹時投与と比較してC_{max}が約80%低下し, AUC_{0-∞}が約60%低下。健康成人男性9例に空腹時, 高脂肪食摂取4時間後, 及び高脂肪食摂取の1時間前にエダラボン100mgの懸濁液を経口投与時, 高脂肪食摂取4時間後の投与では空腹時投与と比較して, C_{max}が約50%低下し, AUC_{0-∞}が約25%低下したが, 高脂肪食摂取の1時間前の投与では, 空腹時投与と比較して顕著な食事の影響は見られなかった。健康成人16例に空腹時, 高脂肪食摂取8時間後, 低脂肪(通常)食(400キロカロリー, 25%脂肪)摂取4時間後, 低脂肪(通常)食摂取2時間後及び軽食(経腸栄養剤)(250キロカロリー)摂取2時間後に本剤(エダラボンとして105mg)を経口投与時, 高脂肪食摂取8時間後, 低脂肪(通常)食摂取後4時間後, 及び軽食摂取後2時間後に本剤を経口投与時の薬物動態パラメータは空腹時投与と比較して大きな違いは認められなかったが, 低脂肪(通常)食摂取2時間後に本剤を経口投与時では空腹時投与と比較して, C_{max}は約50%低下し, AUC_{0-∞}は約20%低下(用法関連注意参照)

用量	食事条件	C _{max} (ng/mL) mean(S.D.)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) mean(S.D.)
		最小二乗平均値の 比[90%信頼区間]	最小二乗平均値の 比[90%信頼区間]
200mg	空腹時	4,933(1,268)	6,313(1,246)
	高脂肪食摂取30分後	899.0(463.9)	2,466(825)
		0.175[0.123-0.250]	0.387[0.327-0.459]
100mg	空腹時	1,810(849.8)	1,647(433)
	高脂肪食摂取1時間前	1,502(1,272)	1,475(658)
		0.657[0.379-1.137]	0.842[0.697-1.017]
	高脂肪食摂取4時間後	1,012(603.3)	1,247(425)
		0.522[0.301-0.903]	0.737[0.610-0.891]
	105mg	空腹時	2,318(1,229)
	高脂肪食摂取8時間後	2,525(1,337)	2,209(658)
		1.083[0.821-1.429]	1.025[0.931-1.128]
	低脂肪(通常)食摂取4時間後	2,020(1,114)	2,073(641)
		0.872[0.661-1.150]	0.959[0.871-1.056]
	軽食摂取2時間後	1,898(865.9)	1,955(523)
		0.820[0.621-1.082]	0.910[0.827-1.002]
	低脂肪(通常)食摂取2時間後	1,276(805.6)	1,717(463)
		0.536[0.362-0.794]	0.801[0.712-0.901]

最小二乗平均値の比は, 空腹時投与に対する比として表示

⑤分布 蛋白結合率:本剤(5μmol/L及び10μmol/L)のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率は, 92%及び89~91%(*in vitro*) ④代謝:健康成人男子及び健康高齢者には, における主要代謝部位は肝臓と推定され, 血漿中における主代謝物は硫酸抱合体で, グルクロン酸抱合体も検出。一方, 尿中においては主代謝物はグルクロン酸抱合体であり, 硫酸抱

合体も認められた ⑥排泄 ③〔注射〕健康成人男子及び健康高齢者に1日2回2日間反復点滴静注(0.5mg/kg/30分×2回/日)時, 各回投与12時間までに尿中に未変化体として0.7~0.9%, 代謝物として71.0~79.9%が排泄 ④〔内用懸濁液〕健康成人に本剤を経口投与48時間までに尿中に未変化体として0.63%, 代謝物としてグルクロン酸抱合体が59.8%, 硫酸抱合体が6.58%排泄 ⑥特定の背景を有する患者 ⑧高齢者:65歳以上の健康高齢者5例に0.5mg/kg, 30分かけて1日2回2日間反復点滴静注時の血漿中未変化体濃度の推移は添付文書参照, 初回投与時の血漿中未変化体濃度推移から求めたパラメータ(健康高齢者, 健康成人の順)は, C_{max}(ng/mL):1,041±106, 888±171, t_{1/2α}(時間):0.17±0.03, 0.27±0.11, t_{1/2β}(時間):1.84±0.17, 2.27±0.80。血漿中未変化体濃度は同じ用量で投与した健康成人男子5例とはほぼ同様に消失し, 蓄積性は認められなかった ⑤〔内用懸濁液〕腎機能障害者:軽度腎機能障害者〔eGFR(mL/分/1.73m²)が60~89, 6例〕, 中等度腎機能障害者(eGFRが30~59, 8例)又は腎機能正常者(eGFR≥90, 8例)に30mgを60分かけて単回点滴静注時の血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータは次のとおり。腎機能障害の程度に伴い, t_{1/2}の平均値は延長する傾向が認められた。腎機能正常者に対するC_{max}, AUC_{0-∞}の幾何平均値の比(90%信頼区間)はそれぞれ軽度腎機能障害患者で1.150(0.967-1.366), 1.202(0.991-1.457), 中等度腎機能障害患者で1.247(1.063-1.463), 1.294(1.083-1.547)(重要な基本的注意①②③, 特定背景関連注意④参照)

薬物動態パラメータ	軽度 腎機能障害	中等度 腎機能障害	腎機能正常
C _{max} (ng/mL)	545.4±92.59	593.2±115.4	475.9±95.32
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	771.0±153.6	826.4±149.4	644.9±153.1
t _{1/2} (h)	5.38±6.04	7.31±5.83	2.87±0.38

⑤〔内用懸濁液〕肝機能障害者 ⑦重度肝機能障害者(Child-Pugh分類C, 6例)又は肝機能正常者(6例)に30mgを60分かけて単回点滴静注時の血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータ(重度肝機能障害者, 肝機能正常者の順)はC_{max}(ng/mL):347.6±146.8, 280.3±101.0, AUC_{0-∞}(ng·h/mL):497.0±183.8, 416.3±165.0, t_{1/2}(h):3.88±1.12, 9.51±6.62。C_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.203(0.819-1.766)及び1.190(0.835-1.696)(重要な基本的注意①②③, 特定背景関連注意④参照) ⑧軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類A, 8例), 中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類B, 6例)又は肝機能正常者(8例)に30mgを60分かけて単回点滴静注時の血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータは次のとおり。肝機能正常者に対するC_{max}, AUC_{0-∞}の幾何平均値の比(90%信頼区間)はそれぞれ軽度肝機能障害患者で1.203(0.992-1.458), 1.065(0.860-1.320), 中等度肝機能障害患者で1.235(1.003-1.521), 1.142(0.906-1.440)(重要な基本的注意①②③, 特定背景関連注意④参照)

薬物動態パラメータ	軽度 肝機能障害	中等度 肝機能障害	肝機能正常
C _{max} (ng/mL)	538.1±182.3	533.4±88.57	429.0±44.36
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	727.6±262.0	751.5±148.3	654.3±107.2
t _{1/2} (h)	3.14±0.58	4.37±1.90	4.70±6.92

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔注射〕脳梗塞急性期(注30mgの承認用法・用量の按料:発症後24時間以内に開始し, 投与期間は14日以内とする。*:注30mgの開発時の臨床試験は主として発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に実施。この全症例を対象にした解析において有効性が認められたが, 層別解析の結果, 発症後24時間以内に開始した症例において効果がより顕著であったため, 承認用法・用量においては「発症後24時間以内に開始」と設定) ②国内第Ⅲ相試験 ③発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者*を対象に本剤30mg又はプラセボを1日2回14日間投与した, プラセボ対照の二重盲検群間比較試験において, 本剤群は神経症候, 日常生活動作障害の改善を示した。最終全般改善度における改善率の差は32.8%(95%信頼区間:20.3~45.3%)であり, 順位和検定で本剤群とプラセボ群の間に有意な差が認められた。この内, 発症後24時間以内に開始した患者においては, 最終全般改善度における改善率の差は48.2%(95%信頼区間:26.6~69.7%)。全症例及び発症後24時間で層別した最終全般改善度で改善以上であった患者の割合は次のとおり(本剤群, プラセボ群の順)。全症例(発症後72時間以内に開始):64.8%(81/125例), 32.0%(40/125例)。発症後24時間以内に開始:73.8%(31/42例), 25.6%(10/39例) ④全症例における3ヵ月以内の退院日(入院中の場合は3ヵ月)後に評価した機能予後(modified Rankin Scale)に関し, 本剤群とプラセボ群の間に順位和検定で有意な差が認められ, 「全く症状なし」の率において本剤群がプラセボ群を上回った〔本剤群:22.3%(27/121例), プラセボ群:10.0%(12/120例)〕。この内, 発症後24時間以内に開始した患者において,

4 エタラ

「全く症状なし」の率は本剤群：34.1% (14/41例)、プラセボ群：2.9% (1/35例) ②副作用発現頻度は本剤群で7.2% (9/125例)及びプラセボ群で11.2% (14/125例)。本剤群の主な副作用は、発疹1.6% (2/125例)、肝機能障害3.2% (4/125例)。なお、両群とも基礎治療として濃グリセリン・果糖を原則併用している ③国内臨床試験：承認時までの全臨床試験における1回30mg投与症例の全般改善率(改善以上)は、発症後72時間以内の患者においては65.9% (178/270例)であったが、発症後24時間以内の患者においては70.3% (71/101例)と効果はより顕著 ④筋萎縮性側索硬化症(ALS)：本剤による生存期間への影響を確認する試験は実施されていない[*：1日1回14日間の連日投与とそれに続く14日間の休業期間を第1クールとし、第1クール終了後に、14日間のうち1日1回計10日間の投与とそれに続く14日間の休業期間から成るクールを11回繰り返した(第2~6クール)] ⑤国内第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験：検証的試験2回目) ⑥ALS患者(EI Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」又は「Probable」)に該当し、ALS重症度分類1度又は2度、ALSFRS-R全項目が2点以上、努力性肺活量(%FVC)が80%以上及び罹病期間が2年以内を対象に、本剤(注射剤)60mg又はプラセボを6クール*点滴静注した結果、主要評価項目である改訂ALS機能評価尺度(ALSFRS-R)の変化量は次表のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた

投与群	第1クール 投与開始前	最終評価時 ^{※2}	変化量 ^{※3,4}	群間差[95% 信頼区間] ^{※4,5}
プラセボ群 (66例 ^{※1})	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49 [0.99, 3.98]
本剤群 (68例 ^{※1})	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64	p値 = 0.0013

^{※1}：第3クール完了例(投与開始81日後到達症例)が評価対象。^{※2}：第6クール投与終了2週間又は中止時(LOCF)。^{※3}：調整済平均値±標準誤差。^{※4}：投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、EI Escorial改訂Airlie House診断基準及び年齢を因子とした分散分析モデルに基づく。^{※5}：プラセボ群との比較

⑦副作用発現頻度は本剤群で2.9% (2/69例)及びプラセボ群で7.4% (5/68例)。本剤群の副作用の内訳は、腹部不快感、湿疹及び肝機能検査異常いずれも1.4% (1/69例)(効能関連注意^①参照) ⑧〔注射〕国内第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験：検証的試験1回目) ⑨ALS患者(EI Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」、「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」)に該当し、ALS重症度分類1度又は2度、%FVCが70%以上及び罹病期間が3年以内を対象に、本剤60mg又はプラセボを6クール*点滴静注した結果、主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は次表のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった

投与群	第1クール 投与開始前	最終評価時 ^{※2}	変化量 ^{※3,4}	群間差[95% 信頼区間] ^{※4,5}
プラセボ群 (99例 ^{※1})	41.1±2.9	35.1±7.4	-6.35±0.84	0.65 [-0.90, 2.19]
本剤群 (100例 ^{※1})	40.5±3.5	35.3±7.1	-5.70±0.85	p値 = 0.4108

^{※1}：第3クール完了例(投与開始81日後到達症例)が評価対象。^{※2}：第6クール投与終了2週間又は中止時(LOCF)。^{※3}：調整済平均値±標準誤差。^{※4}：投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、初発症状(球症状/四肢症状)及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく。^{※5}：プラセボ群との比較

⑩副作用発現頻度は本剤群で13.7% (14/102例)及びプラセボ群で19.2% (20/104例)。本剤群の主な副作用は尿中ブドウ糖陽性2.0% (2/102例)(効能関連注意^①参照) ⑪〔注射〕国内第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験) ⑫ALS重症度分類3度のALS患者を対象に、本剤60mg又はプラセボを6クール*点滴静注した結果、主要評価項目であるALSFRS-Rの変化量は次表のとおりであり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった

投与群	第1クール 投与開始前	最終評価時 ^{※2}	変化量 ^{※3,4}	群間差[95% 信頼区間] ^{※4,5}
プラセボ群 (12例 ^{※1})	34.6±3.3	29.2±4.9	-6.00±1.83	-0.52 [-5.62, 4.58]
本剤群 (13例 ^{※1})	32.5±5.5	26.6±9.9	-6.52±1.78	p値 = 0.8347

^{※1}：第3クール完了例(投与開始81日後到達症例)が評価対象。^{※2}：第6クール投与終了2週間又は中止時(LOCF)。^{※3}：調整済平均値±標準誤差。^{※4}：投与群及び前観察期ALSFRS-Rスコア変化量を因子とした分散分析モデルに基づく。^{※5}：プラセボ群との比較

⑬副作用発現頻度は本剤群で23.1% (3/13例)及びプラセボ群で8.3% (1/12例)。本剤群の副作用の内訳は、筋力低下、冷感及び発疹いずれも7.7% (1/13例)(効能関連注意^①参照) ⑭〔内用懸濁液〕国際共同第Ⅲ相試験(長期安全性試験)：ALS患者(EI Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」、「Probable」、「Probable laboratory-supported」)、「Possible」に該当し、%FVCが70%以上及び罹病期間が3年以内)185例(日本人65例を含む)を対象に、本剤(1回5mL、エダラボンとして105mg)を48週間(12クール*)経口投与。本剤は一晩絶食後に投与し、投与後は少なくとも1~2時間以上空けたあとに食事を摂取することとした。*：1日1回14日間の連日投与とそれに続く14日間の休業期間を第1クールとし、第1クール終了後に、14日間のうち1日1回計10日間の投与とそれに続く14日間の休業期間から成るクールを11回繰り返した(第2~12クール) ⑮探索的な有効性評価項目である改訂ALS機能評価尺度(ALSFRS-R)の投与前、投与24週時及び投与48週時のスコアは、40.0±4.5、35.0±7.0及び30.6±8.5であり、投与24週時及び投与48週時の投与前からの変化量は-5.2±4.9及び-9.9±6.9 ⑯投与開始から投与48週までの副作用(ALSの病態の進行による症状の変動に関する事象を除く)の発現頻度は20.0% (37/185例)であり、主な副作用は、浮動性めまい2.7% (5/185例)、頭痛2.2% (4/185例)、疲労2.2% (4/185例)(効能関連注意^①参照) 【薬効薬理】①作用機序 ②〔注射〕ヒドロキシラジカル・OH)等のフリーラジカルが虚血に伴う脳血管障害の主要な1因子であることは数多く報告されており、虚血ないし虚血-再開通時にはアラキドン酸代謝系の異常亢進等でフリーラジカルの産生が増加。このフリーラジカルは細胞膜脂質の不飽和脂肪酸を過酸化することで細胞膜傷害ひいては脳機能障害を引き起こす。また、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症並びに病勢進展は原因不明であるが、フリーラジカルによる酸化ストレスが関与している可能性を示唆。本剤は、フリーラジカルを消去し脂質過酸化を抑制する作用により、脳細胞(血管内皮細胞・神経細胞)の酸化的傷害を抑制。脳梗塞急性期に対しては、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遷発性神経細胞死などの虚血性脳血管障害の発現及び進展(増悪)を抑制することで脳保護作用を示す。ALSに対しても、神経細胞の酸化的傷害を抑制することで病勢進展の抑制を示す ③〔内用懸濁液〕ALSの発症及び病勢進展は原因不明であるが、フリーラジカルによる酸化ストレスが関与している可能性を示唆。本剤は、フリーラジカルを消去し、運動神経細胞等の酸化的傷害を抑制することで病勢進展の遅延を示す ④〔注射〕脳梗塞急性期に対する作用 ⑤脳神経保護作用：NAA(N-acetyl aspartate)は特異的生存神経細胞マーカーで、脳梗塞発症直後から減少し24時間以降障害組織ではほとんど観察されなくなるとされる。脳梗塞急性期患者に本剤を投与し、¹H-MRS(magnetic resonance spectroscopy)で測定し、梗塞巣中心部のNAAは、第28病日でコントロール群に比べ有意に保持 ⑥梗塞周辺領域血流量低下に対する抑制作用：脳梗塞急性期患者(8例)に本剤を投与し、¹³³Xe-SPECT(シングルフォトン断層法)により局所脳血流量を測定時、機能予後(modified Rankin Scale)の良好例(5例)では、梗塞周辺領域の局所脳血流量低下に対して抑制作用を認めた ⑦〔注射〕脳虚血モデルに対する脳保護作用 ⑧脳浮腫及び脳梗塞抑制作用、神経症候軽減作用：虚血性脳血管障害モデル(ラット)で、虚血後若しくは虚血再開通後の静注(3mg/kg)は、脳浮腫及び脳梗塞の進展を抑制、随伴する神経症候を軽減 ⑨遷発性神経細胞死抑制作用：前脳虚血再開通モデル(ラット)で、再開通直後の静注(3mg/kg)は、遷発性神経細胞死を抑制 ⑩フリーラジカル消去作用 ⑪フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用：本剤はヒドロキシラジカル消去作用を示した。また、ヒドロキシラジカルによるリノール酸の過酸化及び脳ホモジネートの脂質過酸化を濃度依存的に抑制。更に、水溶性及び脂溶性ペルオキシラジカルによる人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化を抑制(in vitro) ⑫〔注射〕脳虚血モデルに対するフリーラジカル消去作用：ラット脳虚血モデルに対し脳保護作用を示した用量(3mg/kg)の静注は、虚血周辺部位及び虚血再開通部位におけるヒドロキシラジカルの増加を抑制 ⑬フリーラジカルによる血管内皮細胞傷害に対する抑制作用：1μmol/Lから15-ヒドロペルオキシエICOSA酸による培養血管内皮細胞傷害を抑制(in vitro) ⑭筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態に関連した試験：家族性ALSの原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシジスムターゼ(SOD)を導入したトランスジェニックラットに対し、本剤3mg/kg/hを1時間かけて静注(2日間投与し2日間休業を繰り返す用法)し、ラットの正向反射消失時まで投与時、四肢の運動機能を総合的に評価する傾斜板の角度について、雌で有意な低下抑制作用が認められた

(性状) エダラボンは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末。エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、水に溶けにくい。融点：127~131℃

(備考) 再審査期間中〔ラジカット注・点滴静注バグ〕筋萎縮性側索硬化症(ALS)における機能障害の進行抑制]について2015年6月26日から10年。内

用懸濁液について2022年12月23日から6年]

〈保険通知〉平成27年6月26日保医発0626第2号 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について ラジカット注30mg及び同点滴静注バッグ30mg 本製剤を筋萎縮性側索硬化症(ALS)における機能障害の進行抑制に用いる場合は、効能・効果に関連する使用上の注意において、「臨床試験に組み入れられた患者のALS重症度分類、呼吸機能等の背景及び試験ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと」及び「ALS重症度分類4度以上の患者及び努力性肺活量が理論正常値の70%未満に低下している患者における本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に本剤を投与することについては、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること

cemiplimab (genetical recombination) (JAN)
セミプリマブ (遺伝子組換え)
 抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体 **429**

基本添付文書 リプタヨ点滴静注2022年12月作成

製品 規制等: (生物) (処方) 《リプタヨ点滴静注350mg 2022.12.23 承認》

リプタヨ Libtayo 点滴静注350mg (サノフィ)

(組成) [注射液]: 1バイアル(7mL)中350mg。pH: 5.7~6.3 浸透圧比: 約1.2

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

(効能・効果) がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

効能関連注意 ①本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない ②本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない

(用法・用量) セミプリマブ(遺伝子組換え)として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ②本剤により副作用が発現した場合には、次表を参考に、休薬等を考慮する

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	中止
大腸炎・下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	中止
肝機能障害	・AST又はALTが基準値上限の3~5倍まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	・AST又はALTが基準値上限の5倍超まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	中止
甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 甲状腺炎	Grade 3以上の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
副腎機能不全	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
下垂体炎	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
1型糖尿病	Grade 3以上の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
皮膚障害	・1週間以上続くGrade 2の場合 ・Grade 3の場合 ・Stevens-Johnson症候群(SJS)又は中毒性表皮壊死融解症(TEN)が疑われる場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	・Grade 4の場合 ・SJS又はTENが確認された場合	中止
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5~3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	中止
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	投与を中断又は投与速度を50%減速
	Grade 3以上の場合	中止
上記以外の副作用	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬。12週間を超える休

	薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、中止
Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	中止

*: GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる

警告 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する。②間質性肺疾患が現れ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照)

禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態が現れることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行う。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮する。また、投与終了後に重篤な副作用が現れることがあるので、投与終了後も観察を十分に行う ②間質性肺疾患が現れることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する(警告②、特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照) ③肝不全、肝機能障害、肝炎が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用④参照) ④甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施する。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮する(重大な副作用④⑤参照) ⑤1型糖尿病が現れることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意する(重大な副作用④参照) ⑥腎障害が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用④参照) ⑦筋炎、横紋筋融解症が現れることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行う(重大な副作用④参照) ⑧重症筋無力症が現れることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行う(重大な副作用④参照) ⑨心筋炎、心膜炎が現れることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行う(重大な副作用④参照) **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者: 自己免疫疾患が増悪するおそれがある ③間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者: 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある(警告②、重要な基本的注意②、重大な副作用④参照) ④臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者: 本剤により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある ⑤生殖能を有する者: 妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導する(特定背景関連注意⑤参照) 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のみ投与する。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されている。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている(特定背景関連注意④参照) ⑦授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている ⑧小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者: 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

【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

七

①**重大な副作用** ②**間質性肺炎**(1.7%)：(警告^㉑、重要な基本的注意^㉒、特定背景関連注意^㉓参照) ③**肝不全、肝機能障害、肝炎**：肝不全(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(6.0%)、肝炎(3.3%)が現れることがある(重要な基本的注意^㉒参照) ④**甲状腺機能障害**：甲状腺機能低下症(6.0%)、甲状腺機能亢進症(3.0%)、甲状腺炎(頻度不明)等の甲状腺機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^㉒参照) ⑤**下垂体機能障害**：下垂体炎(頻度不明)、下垂体機能低下症(頻度不明)等の下垂体機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^㉒参照) ⑥**副腎機能障害**：副腎機能不全(頻度不明)等の副腎機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^㉒参照) ⑦**1型糖尿病**：1型糖尿病(頻度不明)が現れ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤を中止し、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^㉒参照) ⑧**腎障害**：急性腎障害(1.0%)、尿細管間質性腎炎(頻度不明)等の腎障害が現れることがある(重要な基本的注意^㉒参照) ⑨**筋炎**(頻度不明)、**横紋筋融解症**(頻度不明)：(重要な基本的注意^㉒参照) ⑩**重症筋無力症**(頻度不明)：重症筋無力症によるクローゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意する(重要な基本的注意^㉒参照) ⑪**心筋炎**(頻度不明)、**心膜炎**(0.7%)：(重要な基本的注意^㉒参照) ⑫**Infusion reaction**(6.7%)：Infusion reactionが認められた場合には、中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する ⑬**大腸炎**(1.0%)、**重度の下痢**(0.3%)：持続する下痢、腹痛、血便等の症状が現れた場合には、中止する等の適切な処置を行う ⑭**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明)、**多形紅斑**(頻度不明) ⑮**類天疱瘡**(頻度不明)：水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談する ⑯**神経障害**：末梢性ニューロパチー(0.7%)、ギラン・バレー症候群(頻度不明)等の神経障害が現れることがある ⑰**脳炎**(頻度不明)、**髄膜炎**(頻度不明) ⑱**静脈血栓塞栓症**：深部静脈血栓症(頻度不明)、肺塞栓症(頻度不明)等の静脈血栓塞栓症が現れることがある

㉑その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	尿路感染	上気道感染		
血液及びリンパ系障害	貧血		血小板減少症	
免疫系障害				シェーグレン症候群
神経系障害		頭痛		
血管障害		高血圧		
代謝及び栄養障害	食欲減退			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難		
胃腸障害	悪心、便秘、腹痛、嘔吐	口内炎		
皮膚及び皮下組織障害	発疹	痒疹症		
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛	関節炎	筋力低下、リウマチ性多発筋痛	
腎及び尿路障害		腎炎		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、発熱			
臨床検査			血中クレアチニン増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少

【適用上の注意】①**薬剤調製前の注意** ②**バイアルは振とうしない** ③**調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認する**。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄する ④**薬剤調製時の注意** ⑤**必要量7mL(350mg)をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1~20mg/mLと**

する ⑥**点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく攪拌しない** ⑦**希釈液は凍結させない** ⑧**本剤は保存料を含まない**。希釈液は速やかに使用する。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で8時間以内又は2~8℃で24時間以内とする。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻す ⑨**他剤との混注はしない** ⑩**薬剤投与時の注意** ⑪**投与にあたっては0.2~5 μ mのインラインフィルターを使用する** ⑫**同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しない** 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている 【取扱い上の注意】①**凍結を避ける** ②**外箱開封後は遮光して保存する** 【保存等】2~8℃で保存。有効期間：36ヵ月 【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】血中濃度 ①**単回投与**：日本人の進行固形癌患者に、本剤350mgを3週間間隔で静注時の初回投与後の血清中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータはC_{trough} 41.0±6.91mg/L(6例)、C_{max} 157±21.9mg/L(7例)、AUC₀₋₂₄ 1,345±99.7mg·day/L(6例) ②**反復投与**：化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者295例(日本人患者28例を含む)に、本剤350mgを3週間間隔(1サイクル：6週間)で静注時の血清中濃度は、初回投与後(サイクル1, 1日目)でC_{max} 134±58.7mg/L(284例)、定常状態(サイクル4, 1日目)でC_{trough} 65.6±30.0mg/L(113例)、C_{max} 186±60.8mg/L(112例) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676試験)：化学療法歴^{※1}のある進行又は再発の子宮頸癌患者^{※2}608例(日本人患者56例を含む)を対象に、本剤350mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法^{※3}(ペメトレキセドナトリウム水和物、ノギテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタピン塩酸塩、ピノレルピン酒石酸塩)と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施。^{※1}：ペパシズマブ(遺伝子組換え)による治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む1つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れられた。^{※2}：扁平上皮癌及び腺癌(腺扁平上皮癌を含む)患者が組み入れられた。^{※3}：ペメトレキセドナトリウム水和物、ゲムシタピン塩酸塩、ピノレルピン酒石酸塩は、本邦において子宮頸癌の効能又は効果では承認されていない ①**主要評価項目である全生存期間^{※1}(OS)について、イベント数は本剤群(304例)で184(60.5%)、化学療法群(304例)で211(69.4%)、中央値は本剤群で12.0ヵ月(95%信頼区間：10.3, 13.5)、化学療法群で8.5ヵ月(95%信頼区間：7.5, 9.6)であり、化学療法群と比較して本剤群で統計的に有意な延長を示した〔ハザード比^{※2}(95%信頼区間)：0.685(0.560, 0.838), p=0.00011〔層別ログランク検定〕〕。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は全生存期間別(本剤群、化学療法群)の順に、0月(304, 304)、2月(281, 264)、4月(236, 224)、6月(206, 183)、8月(167, 132)、10月(139, 99)、12月(110, 70)、14月(83, 54)、16月(65, 32)、18月(52, 22)、20月(35, 15)、22月(26, 12)、24月(13, 9)、26月(10, 5)、28月(9, 3)、30月(4, 2)、32月(2, 1)、34月(2, 0)、36月(0, 0)。^{※1}：中間解析時のデータは2021年1月4日。^{※2}：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法群との比較 ②**本剤が投与された300例(日本人29例を含む)中、170例(56.7%)に副作用が認められた**。主な副作用(5%以上)は、疲労32例(10.7%)、悪心28例(9.3%)、無力症、貧血及び食欲減退各22例(7.3%)、下痢20例(6.7%)、甲状腺機能低下症18例(6.0%)、嘔吐及び関節痛各17例(5.7%)、痒疹症及び発疹各15例(5.0%) 【薬効薬理】作用機序：ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド(PD-L1及びPD-L2)との結合を阻害することにより、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる (性状) セミブリマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換え抗ヒトPD-1モノクローナル抗体で、ヒトIgG4由来し、H鎖の225番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。444個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 4鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖蛋白質(分子量：約147,000)**

【備考】再審査期間中(2022年12月23日から8年)。最適使用推進ガイドライン対象品目

donepezil, -hydrochloride
ドネペジル, -塩酸塩
アルツハイマー型, レビー小体型認知症治療剤 119

基本添付文書 アリセプト細粒・錠・D錠・ドライシロップ・内服ゼリー
—2022年11月改訂, アリドネパッチ2022年12月作成

製剤 規制等: (製) (処方) (保険通知) 《アリセプト錠3・5mg 1999.10.08承認》

アリセプト® Aricept 細粒0.5% (分包0.6・1g) 錠3・5・10mg (エーザイ)

アリセプト Aricept D口腔内崩壊錠3・5・10mg ドライシロップ1% (分包0.3・0.5・1g) 内服ゼリー3・5・10mg (1個10g) (エーザイ)
アリドネ Allydone パッチ27.5・55mg (帝國一興和)

ドネペジル塩酸塩® 細粒0.5% (分包0.6・1g) 錠3・5・10mg (共和薬品 沢井 日医工)

ドネペジル塩酸塩® 錠3・5mg (サンド)

ドネペジル塩酸塩® 錠3・5・10mg (大原薬品 共創未来 キョーリンリメディオール杏林 皇漢堂 第一三共エスファ—第一三共高田 武田テバファーマ 鶴南 東和薬品 日新 ニプロ ニプロES 日本ケミファ—日本薬品工業 日本ジェネリック 日本薬品工業 Meiji Seika 陽進堂)

ドネペジル塩酸塩® [錠] 錠3・5・10mg (シオノー科研 武田テバ薬品—武田テバファーマ 辰巳化学)

ドネペジル塩酸塩 OD口腔内崩壊錠3・5・10mg (大原薬品—日本ジェネリック 共創未来 共和薬品 キョーリンリメディオール杏林 皇漢堂 沢井 サンド シオノー科研 全星薬品 第一三共エスファ—第一三共 ダイト—持田 高田 武田テバファーマ 辰巳化学 日新 日本ケミファ—日本薬品工業 日本薬品工業 Meiji Seika 陽進堂—第一三共, 第一三共エスファ)

ドネペジル塩酸塩 [錠] OD口腔内崩壊錠3・5・10mg (武田テバ薬品—武田テバファーマ)

ドネペジル塩酸塩 OD口腔内崩壊錠3・5・10mg 内服ゼリー3・5・10mg (日医工 ニプロ)

ドネペジル塩酸塩 OD口腔内崩壊錠3・5・10mg 内服液3mg (分包1.5mL)・5mg (分包2.5mL)・10mg (分包5mL) (東和薬品 ニプロES)

ドネペジル塩酸塩 OD口腔内崩壊フィルム3・5・10mg (救急薬品—エルメッド, 日医工)

組成 [細粒]: ドネペジル塩酸塩として0.5%

[錠剤(普通錠)・口腔内崩壊錠]: 1錠中ドネペジル塩酸塩として3mg, 5mg, 10mg

[ドライシロップ]: ドネペジル塩酸塩として1%

[内服ゼリー]: 1個中ドネペジル塩酸塩として3mg, 5mg, 10mg

[内服液]: 1包(1.5mL)中ドネペジル塩酸塩として3mg, 1包(2.5mL)中ドネペジル塩酸塩として5mg, 1包(5mL)中ドネペジル塩酸塩として10mg. pH: 3.5~4.5

[口腔内崩壊フィルム]: 1枚中ドネペジル塩酸塩として3mg, 5mg, 10mg

[貼付剤]: 1枚中ドネペジルとして27.5mg, 55mg

効能・効果 [内服剤]: アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制。効能関連注意 ①効能共通 ②アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない ③アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症疾患において有効性は確認されていない ④他の認知症疾患との鑑別診断に留意する ⑤アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制: アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用する ⑥レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制 ⑦認知症治療に精通し, 臨床成績の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で, レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき, 適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され, 本剤が適切と判断された患者にのみ使用する ⑧精神症状・行動障害, 全般臨床症状に対する本剤の有効性は確認されていない(臨床成績⑩⑪⑫参照)

[貼付剤]: アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制。効能関連注意 ①本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない ②アルツハイマー型認知

症以外の認知症疾患において本剤の有効性は確認されていない ③他の認知症疾患との鑑別診断に留意する ④アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用する

(用法・用量) [内服剤]: ドネペジル塩酸塩として ①アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制: 1日1回3mgから開始し, 1~2週間後に5mgに増量し, 経口投与。高度のアルツハイマー型認知症患者には, 5mgで4週間以上経過後, 10mgに増量。なお, 症状により適宜減量 ②レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制: 1日1回3mgから開始し, 1~2週間後に5mgに増量し, 経口投与。5mgで4週間以上経過後, 10mgに増量。なお, 症状により5mgまで減量できる。投与開始12週間後までを目安に, 認知機能検査, 患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による有効性評価を行い, 認知機能, 精神症状・行動障害, 日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は, 中止する。投与開始12週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても, 定期的に有効性評価を行い, 投与継続の可否を判断する。用法関連注意 ①3mg/日投与は有効用量ではなく, 消化器系副作用の発現を抑える目的なので, 原則として1~2週間を超えて使用しない ②10mg/日に増量する場合は, 消化器系副作用に注意しながら投与する ③医療従事者, 家族などの管理のもとで投与する

[貼付剤]: ドネペジルとして, 軽度~中等度のアルツハイマー型認知症患者には1日1回27.5mgを貼付。高度のアルツハイマー型認知症患者には27.5mgで4週間以上経過後, 55mgに増量。なお, 症状により1日1回27.5mgに減量できる。本剤は背部, 上腕部, 胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し, 24時間毎に貼り替える。用法関連注意 ①55mg/日に増量する場合は, 消化器系副作用に注意しながら使用する ②他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬(ドネペジル塩酸塩, リバスタチミン, ガランタミン)と併用しない ③医療従事者, 家族などの管理のもとで使用する

禁忌 本剤の成分又はペリリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

[内服剤]: 【重要な基本的注意】①レビー小体型認知症では, 日常生活動作が制限される, あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合, 本剤により, 錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから, 重篤な症状に移行しないよう観察を十分にを行い, 症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行う(重大な副作用⑭参照) ②定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し, 本剤で効果が認められない場合, 漫然と投与しない ③他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬(ガランタミン等)と併用しない ④アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では, 自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また, 本剤により, 意識障害, めまい, 眠気等が現れることがあるので, 自動車の運転等危険を伴う機械的操作に従事しないよう患者等に十分に説明する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②心疾患(心筋梗塞, 弁膜症, 心筋症等)を有する患者, 電解質異常(低カリウム血症等)のある患者: QT延長, 心室頻拍(torsades de pointesを含む), 心室細動, 洞不全症候群, 洞停止, 高度徐脈, 心ブロック(洞房ブロック, 房室ブロック)等が現れることがある(重大な副作用⑭参照) ③洞不全症候群, 心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者: 迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある ④消化性潰瘍の既往歴のある患者: 胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある ⑤気管支喘息又は閉塞性肺炎の既往歴のある患者: 気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある ⑥錐体外路障害(パーキンソン病, パーキンソン症候群等)のある患者: 線条体のコリン系神経を亢進することにより, 症状を誘発又は増悪する可能性がある ⑦妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療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(ラット経口10mg/kg)で出生率の減少, 死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている ⑧授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。ラットに¹⁴C-標識体を経口投与時, 乳汁中へ移行することが認められている ⑨小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】主として薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6で代謝される(薬物動態⑯参照)併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある
コリン賦活剤 ・アセチルコリン塩化物 ・カルプロニウム塩化物 ・バタネコール塩化物 ・アクラトニウムナバジル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 ・アンペノニウム塩化物 ・ジスチグミン臭化物 ・ピリドスチグミン臭化物 ・ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している
CYP3A4阻害剤 ・イトロコナゾール ・エリスロマイシン等 プロモクリブチンメシル酸塩 イストラデフィリン キニジン硫酸塩水和物等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある	併用薬剤のチトロムP450 (CYP3A4)阻害作用による
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある	併用薬剤のチトロムP450 (CYP3A4)の誘導による
中枢性抗コリン剤 ・トリヘキシフェニジル塩酸塩 ・ピロヘプチン塩酸塩 ・マザチコール塩酸塩水和物 ・メチキセン塩酸塩 ・ペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ・ブチルスコポラミン臭化物 ・アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される

【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 ③ QT延長(0.1~1%未満)、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈(各頻度不明)、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)、失神(各0.1~1%未満):心停止に至ることがある(特定背景関連注意)④ 参照 ⑤ 心筋梗塞、心不全(各0.1%未満) ⑥ 消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)(0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔(頻度不明)、消化管出血(0.1%未満):本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血が現れることがある ⑦ 肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1~1%未満)、黄疸(頻度不明) ⑧ 脳性発作(てんかん、痙攣等)(0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害(各0.1%未満) ⑨ 錐体外路障害(アルツハイマー型認知症:0.1~1%未満、レビー小体型認知症:9.5%):痙攣、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害が現れることがある(重要な基本的注意)⑩ 参照 ⑪ 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満):無動緘黙、強度の筋強剛、嚔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が現れし、それに引き続き発熱がみられる場合は、中止し、体冷却、水・電解質管理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 ⑫ 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現れた場合には、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 ⑬ 呼吸困難(0.1%未満) ⑭ 急性肺炎(0.1%未満) ⑮ 急性腎障害(0.1%未満) ⑯ 原因不明の突然死(0.1%未満) ⑰ 血小板減少(0.1%未満)

② その他の副作用

1~3%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
--------	----------	--------	------

過敏症		発疹、痒痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、嘔涎	嚔下障害、便失禁	
精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇		
循環器		動悸、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮、心室性期外収縮		心房細動
泌尿器		BUNの上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		
その他		CK、総コレステロール、トリグリセリド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

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

【過量投与】 ① 症状: コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る ② 処置: アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている

【適用上の注意】 ① [口腔内崩壊錠] ② 薬剤調製時の注意: 自動分包装機を使用する場合は欠けがあるため、カセットのセット位置及び錠剤投入量などに配慮する ③ 薬剤服用時の注意 ④ 舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる ⑤ 寝たままの状態では、水なしで服用させない ⑥ [ドライシロップ] 薬剤服用時の注意: 服用直前に水で懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる ⑦ [内服ゼリー] ⑧ 薬剤交付時の注意 ⑨ 服用の直前にアルミ袋を開封するよう指導する[主薬が酸化により分解されることがある] ⑩ 包装又はカップごと服用しないよう指導する ⑪ 誤用を避けるため他の容器に移し替えて保存しないよう指導する ⑫ 小児等の手の届かないところに保存するよう指導する ⑬ 薬剤服用時の注意 ⑭ 内服のみを使用させる ⑮ 本剤はカップ入りのゼリー製剤であり、スプーン等で投与しやすい大きさにして服用させる ⑯ カップ開封後はできるだけ速やかに服用させる 【その他の注意】 ① 臨床使用に基づく情報: 外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症(本適応は国内未承認)と診断された患者を対象(アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外)に6ヵ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率は5mg群1.0%(2/198例)、10mg群2.4%(5/206例)及びプラセボ群3.5%(7/199例)であった。2番目の試験の死亡率は5mg群1.9%(4/208例)、10mg群1.4%(3/215例)及びプラセボ群0.5%(1/193例)であった。3番目の試験の死亡率は5mg群1.7%(11/648例)及びプラセボ群0%(0/326例)であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率は本剤(5mg及び10mg)群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった ② 非臨床試験に基づく情報: 動物実験(イス)で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はベン

トバルビタール麻酔下に本剤を投与した場合、呼吸抑制が現れ死亡に至ったとの報告がある【取扱上の注意】①〔細粒〕細粒バラ包装は開栓後、光を遮り保存する[光により含量が低下することがある。なお、細粒分包は遮光フィルムを使用している]②〔口腔内崩壊錠〕③製剤の特性上、擦れ等により錠剤表面が一部白く見えることがある④10mg錠は、錠剤表面に赤い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである⑤PTP包装はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存する[光により変色することがあるため、PTPにUVカットフィルムを使用している]⑥バラ包装はアルミ袋開封後、光を遮り、湿気を避けて保存する[光により変色、湿気により吸湿することがある]⑦〔ドライシロップ〕⑧白い粉末がみられることがあるが、本剤由来のものである⑨バラ包装は開栓後、光を遮り、湿気を避けて保存する[光により含量が低下することがある。また、湿気により吸湿することがある。なお、分包はアルミフィルムを使用している]④〔内服ゼリー〕⑩高温を避けて保存する⑪包装に表示している上下の向きに注意して保存する⑫アルミ袋の状態で保存する[アルミ袋内に脱酸素剤を封入している]⑬ゼリー表面に水分がみられることがあるが、製剤由来のものである【保存等】室温保存。有効期間：3年

【貼付剤】：【重要な基本的注意】①定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤使用で効果が認められない場合、漫然と使用しない②アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等が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操作に従事しないよう患者等に十分に説明する③本剤の貼付による皮膚症状を避けるため、貼付部位を毎回変更する。皮膚症状が現れた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、一時休業、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行う(適用上の注意⑭⑮参照)④同一部位に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付部位を毎回変更する(適用上の注意⑭⑮参照)⑤貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付すると過量投与となるおそれがあるため、貼り替えの際には先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導する(過量投与⑯参照)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、本剤を剥がした後も、貼付していた部位への直射日光を避ける(適用上の注意⑭⑮、その他の注意⑰参照)【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者②心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)を有する患者、電解質異常(低カリウム血症等)のある患者：QT延長、心室頻拍(torsade de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)等が現れることがある(重大な副作用⑱参照)③洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者：迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある④消化性潰瘍の既往歴のある患者：胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある⑤気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者：気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある⑥錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者：線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある⑦妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療で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。ドネバジル塩酸塩経口製剤において、動物実験(ラット経口10mg/kg)で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている⑧授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ラットに¹⁴C-ドネバジル塩酸塩を経口投与時、乳汁中へ移行することが認められている④小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】主として薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6で代謝される(薬物動態⑲参照)
併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある
コリン賦活剤 ・アセチルコリン塩化物 ・カルプロニウム塩化物	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有して

・バクネコール塩化物 ・アクラトニウムナバジシル 酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 ・アンパニウム塩化物 ・ジスチグミン臭化物 ・ピリドスチグミン臭化物 ・ネオスチグミン等	性能がある	いる
CYP3A4阻害剤 ・イトラコナゾール ・エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある	併用薬剤のチクロロームP450(CYP3A4)阻害作用による
プロモクリプテンメシル酸塩 イストラデフィリン キニジン硫酸塩水和物等		併用薬剤のチクロロームP450(CYP2D6)阻害作用による
カルバマセピン デキサメタゾン フェニトイン フェンバルビタール リファンピシシ等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある	併用薬剤のチクロロームP450(CYP3A4)の誘導による
中樞性抗コリン剤 ・トリヘキシフェニジル塩酸塩 ・ピロヘプチン塩酸塩 ・マザチコール塩酸塩水和物 ・メチキセン塩酸塩 ・ピペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ・ブチルスコポラン臭化物 ・アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される

【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 ②QT延長(0.1～1%未満)、心室頻拍(torsade de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈(いずれも頻度不明)、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)(0.1～1%未満)、失神(頻度不明)：心停止に至ることがある(特定背景関連注意⑱⑲参照)③心筋梗塞、心不全(いずれも頻度不明)④消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)、十二指腸潰瘍穿孔(頻度不明)、消化管出血(いずれも頻度不明)：本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血が現れることがある⑤肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1～1%未満)、黄疸(頻度不明)⑥脳性発作(てんかん、痙攣等)、脳出血、脳血管障害(いずれも頻度不明)⑦錐体外路障害(頻度不明)：寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害が現れることがある⑧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・電解質管理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⑨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現れた場合には、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⑩呼吸困難(頻度不明)⑪急性肺炎(頻度不明)⑫急性腎障害(頻度不明)⑬原因不明の突然死(頻度不明)⑭血小板減少(頻度不明)

②その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
適用部位障害	適用部位癢痒感(24.9%)、適用部位紅斑(24.3%)、接触皮膚炎(12.6%)	適用部位小水疱、適用部位丘疹、適用部位変色	適用部位浮腫、適用部位皮膚剥脱、適用部位びらん、適用部位発疹、適用部位乾燥、適用部位湿疹、適用部位尋麻疹、適用部位瘡瘍	

皮膚		痒疹, 湿疹	疹疹, 痒痒感
消化器	下痢, 食欲不振	胃炎, 嘔気, 嘔吐, 腹部不快感, 消化不良, 胃食道逆流性疾患, 軟便	腹痛, 便秘, 流涎, 嚥下障害, 便失禁
精神神経系	不眠	易怒性, 攻撃性, 抑うつ, 易刺激性	興奮, 不穏, 眠気, 幻覚, せん妄, 妄想, 多動, 無感情, リビドー亢進, 多弁, 躁状態, 錯乱, 悪夢
中枢・末梢神経系		めまい	徘徊, 振戦, 頭痛, 昏迷
肝臓		ALT, γ -GTPの上昇	LDH, AST, Al-Pの上昇
循環器		心室性期外収縮, 徐脈, 心筋虚血, 結節性調律, 不整脈, 上室性期外収縮, 頻脈, 血圧上昇	動悸, 血圧低下, 心房細動
泌尿器		夜間頻尿	BUNの上昇, 尿失禁, 頻尿, 尿閉
血液		貧血	白血球減少, ヘマトクリット値減少
その他		CK, トリグリセライドの上昇, 体重減少, 体重増加, 湿性咳嗽, 鼻漏	総コレステロール, アミラーゼ, 尿アミラーゼの上昇, 倦怠感, むくみ, 転倒, 筋痛, 顔面紅潮, 脱力感, 胸痛, 発汗, 顔面浮腫, 発熱, 縮瞳

※：承認時までの臨床試験では発現していないが、ドネペジル塩酸塩経口製剤の電子添文に記載のある副作用を、頻度不明として記載した【過量投与】①症状：コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る(重要な基本的注意⑤参照) ②処置：アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アミンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている 【適用上の注意】①薬剤交付時の注意 ②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 ③小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管する ④薬剤貼付部位に関する注意 ⑤背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、衣服を着用してもこすれにくい部位に貼付する ⑥皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しない ⑦貼付部位にクリーム、ローション又はパウダー等を塗布しない ⑧貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付する ⑨皮膚刺激を避けるため、貼付部位を毎回変更し、同一部位への貼付は、7日以上の間隔をあける(重要な基本的注意⑥⑦参照) ⑩剥がされた後は、貼付部位への直射日光を3週間は避けるよう指導する(重要な基本的注意⑥参照) ⑪薬剤貼付時の注意 ⑫原則、1回につき1枚のみ貼付する。また、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替える ⑬剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、予定していた次の貼り替え時間に改めて新しい製剤に貼り替える ⑭貼付部位を外部熱(過度の直射日光、あなか、サウナ等の他の熱源)に曝露させない。貼付部位の温度が上昇すると本剤からのドネペジルの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがある ⑮包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出す ⑯本剤をハサミ等で切って使用しない ⑰使用する際には、ライナーを剥がして使用する ⑱薬剤貼付後の注意 ⑲貼付24時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄する ⑳本剤を扱った後は、手に付着した薬剤を除去するため、手

を洗う。手洗い前に目に触れない 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報 ①動物実験(イヌ)で、麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある ②本剤を用いた動物実験(モルモット)で、皮膚光感作性が確認されている【保存等】室温保存。有効期間：3年

〔内服用〕：〔薬物動態〕(ドネペジル塩酸塩として。*：承認用法・用量は、アルツハイマー型認知症では、1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量。症状により適宜減量。レビー小体型認知症では、1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量。症状により5mgまで減量できる) ①血中濃度(健康成人男子) ②単回投与 ③錠剤1mg^a、2mg^a、5mg、8mg^a、10mgを絶食下单回経口投与時の平均血漿中濃度推移は添付文書参照。最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量増加に依存して高くなった。5mg又は10mg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	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F ^b (L/hr/kg)
5mg	9.97±2.08	3.00±1.10	591.72±155.87	89.3±36.0	0.141±0.040
10mg	28.09±9.81	2.42±1.24	1,098.40±304.63	75.7±17.3	0.153±0.043

6例。*：総クリアランス

④〔口腔内崩壊錠〕口腔内崩壊錠5mg(水なし又は水で服用)、普通錠5mg(水で服用)を絶食下单回経口投与時(12例)の平均血漿中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

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₄₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
口腔内崩壊錠5mg (水なしで服用)	9.83±2.02	3.8±1.0	487.8±113.5	70.66±16.57
口腔内崩壊錠5mg (水で服用)	9.88±1.49	3.3±0.7	475.4±96.2	69.78±13.91
普通錠5mg (水で服用)	9.93±1.90	2.8±0.7	479.7±97.4	69.35±10.11

⑤〔ドライシロップ〕ドライシロップ1% 0.5g(水に懸濁して服用又は粉末のまま水で服用)、錠5mgを絶食下单回経口投与時の平均血漿中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

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (hr)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ1% 0.5g (水に懸濁して服用)	9.97±1.64	2.0 (2.0-3.0)	443.35±90.73	65.43±10.71
ドライシロップ1% 0.5g (粉末のまま水で服用)	10.55±1.78	2.0 (1.0-3.0)	428.09±80.41	68.86±12.96
錠5mg	10.36±1.70	2.0 (2.0-3.0)	429.80±75.58	68.47±13.09

12例。*：中央値(最小値-最大値)

⑥〔内服ゼリー〕内服ゼリー5mg、錠5mgを絶食下单回経口投与時の平均血漿中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

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (hr)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
内服ゼリー 5mg	12.70±3.90	3.0(2.0-4.0)	442.7±102.8	62.2±4.9
錠5mg	12.25±4.13	2.0(2.0-3.0)	433.4±107.4	64.3±12.7

9例。*：中央値(最小値-最大値)

⑦反復投与：錠剤5mg又は8mg^a(6例)を1日1回14日間反復経口投与後の血漿中濃度は投与後約2週間定常状態、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた ⑧生物学的同等性 ⑨〔細粒・普通錠〕13例で実施した生物学的同等性試験で、細粒0.5%、錠5mg、錠3mgの生物学的同等性を確認。また、錠10mgは錠5mgを標準製剤としたとき溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた ⑩〔口腔内崩壊錠〕普通錠3mgと口腔内崩壊錠3mg(12例)、普通錠5mgと口腔内崩壊錠5mg(12例)はそれぞれ生物学的に同等であることを確認。口腔内崩壊錠10mgは口腔内崩壊錠5mgと生物学的に同等とみなされた ⑪〔ドライシロップ〕12例で実施した生物学的同等性試験で、ドライシロップ1% 0.5g、錠5mgの生物学的同等を確認 ⑫〔内服ゼリー〕錠3mgと内服ゼリー3mg(8例)、錠5mgと内服ゼリー5mg(9例)はそれぞれ生物学的に同等であることを確認。また、内服ゼリー10mgは錠10mgと生物学的に同等とみなされた ⑬吸収 食事の影響：健

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠2mg^aで検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様に推移し、食事による影響は認められなかった ④分布: *in vitro*でヒト血漿蛋白結合率は88.9%, *in vivo*で血清蛋白結合率は92.6% ④代謝: 主代謝経路はN-脱アルキル化反応で、次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることを示唆(相相互作用参照) ⑤排泄: 健康成人男子に錠2mg^aを単回経口投与後7日目までに尿中排泄された未変化体は投与量の9.4%, 代謝物を含めると29.6%。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%, 糞中で1.7%。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%, 糞中排泄率は8.4% ⑥特定の背景を有する患者 ③腎機能障害患者: 錠5mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータには、健康成人と有意差は認められなかった(外国人データ) ④肝機能障害患者: アルコール性肝硬変患者に錠5mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータは健康成人と比べ肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった(外国人データ) ④高齢者: 錠2mg^aを単回経口投与時の薬物動態パラメータは健康成人と比べ、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}, t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった 【臨床成績】(ドネバジル塩酸塩として) ①有効性及び安全性に関する試験 ②軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症: 国内第Ⅲ相試験 ③軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例に普通錠5mg(3mg/日を1週間投与後、5mg/日を2週間投与)又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施。最終全般臨床症状評価で5mg群はプラセボ群と比べ有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%, プラセボ群13%, 「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%, プラセボ群43%

《最終全般臨床症状評価》

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

④認知機能を評価するADAS-Jcog得点の経時変化は次表のとおり(最終解析対象205例)。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後から5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた

《ADAS-Jcogの経時変化》(マイナス値は改善を示す)

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

*1: [各評価時期の値]-[0週の値]。*2: [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]-[5mg群の0週からの変化量の平均値]。*3: 最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした

②重症度評価尺度のCDR経時変化は次表のとおり(最終解析対象228例)。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後から5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた

《CDR合計点の経時変化》(マイナス値は改善を示す)

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

*1: [各評価時期の値]-[0週の値]。*2: [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]-[5mg群の0週からの変化量の平均値]。*3: 最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした

①高度のアルツハイマー型認知症 国内第Ⅱ相試験: 高度のアルツハイマー型認知症患者302例に普通錠10mg(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を18週間投与)、錠5mg(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与)又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施 ②CIBIC plus(全般的臨床症状評価)において10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた(最終解析対象287例)

《最終時のCIBIC plus》

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

④認知機能を評価するSIB得点の最終時の変化量は次表のとおり(最終解析対象288例)で、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた

《最終時^{*1}のSIB》(プラス値は改善を示す)

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

*1: 最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。*2: [最終の値]-[0週の値]。*3: [各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

④レビー小体型認知症 ⑦国内第Ⅱ相試験: レビー小体型認知症患者(MMSE得点: 10点以上26点以下)140例に普通錠10mg(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与)、5mg(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与)、3mg又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施 (1)全般臨床症状を評価するCIBIC plusにおいて、3mg群、5mg群、10mg群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた

《最終時のCIBIC plus》

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

②認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は次のとおりで、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた

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

*1: 最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。*2: [最終の値]-[0週の値]。*3: [各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

③精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は次表のとおりで、5mg群、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた

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

^{※1}: 最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。^{※2}: [最終の値]-[0週時の値]。^{※3}: [各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

(4)本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない(効能関連注意^{※⑥}参照) ④国内第Ⅲ相試験: レビー小体型認知症患者(MMSE得点: 10点以上26点以下)142例に普通錠10mg(3mg/日)を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与)、5mg(3mg/日)を2週間投与後、5mg/日を10週間投与)又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施 (1)認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は次表のとおりで、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた《最終時^{※1}のMMSE》(プラス値は改善を示す)

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

^{※1}: 最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。^{※2}: [最終の値]-[0週時の値]。^{※3}: [各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

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

《最終時^{※1}のNPI-2》(マイナス値は改善を示す)

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

^{※1}: 最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。^{※2}: [最終の値]-[0週時の値]。^{※3}: [各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

(3)本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対する本剤の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない(効能関連注意^{※⑥}参照) ②製造販売後調査等 レビー小体型認知症患者を対象とした国内製造販売後臨床試験: レビー小体型認知症患者(MMSE得点: 10点以上26点以下)を対象に、本剤10mg(3mg/日)を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日又は減量時5mg/日を6週間投与)又はプラセボを12週間投与する治療期(二重盲検プラセボ対照)と、治療期を完了した被験者に本剤10mg(治療期本剤群では10mg/日又は減量時5mg/日、治療期プラセボ群では3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与)、その後は10mg/日又は減量時5mg/日)を48週間投与する継続投与期(非盲検非対照)からなる製造販売後臨床試験を実施 ③治療期では160例に本剤又はプラセボが投与され、主要評価項目である治療期における最終評価時の全般臨床症状(CIBIC plus総合評価)の分布において、プラセボ群と本剤群との間に有意差は認められなかった(p=0.408, 2標本Wilcoxon検定, 最終解析の有意水準は両側0.046)。最終評価時のCIBIC plus(本剤群、プラセボ群の順)は、著明改善: 1%(1/74例), 0%(0/76例), 改善: 14%(10/74例), 8%(6/76例), 軽度改善: 30%(22/74例), 24%(18/76例), 不変: 23%(17/74例), 42%(32/76例), 軽度悪化: 26%(19/74例), 18%(14/76例), 悪化: 7%(5/74例), 7%(5/76例), 著明悪化: 0%(0/74例), 1%(1/76例) ④なお、投与開始前の幻視の有無別の治療期における最終評価時の全般臨床症状(CIBIC plus総合評価)の分布は次のとおり

判定\投与群	幻視あり 本剤	幻視あり プラセボ	幻視なし 本剤	幻視なし プラセボ
著明改善	2% (1/48)	0% (0/51)	0% (0/26)	0% (0/25)
改善	21% (10/48)	6% (3/51)	0% (0/26)	12% (3/25)
軽度改善	29% (14/48)	27% (14/51)	31% (8/26)	16% (4/25)
不変	19% (9/48)	37% (19/51)	31% (8/26)	52% (13/25)
軽度悪化	23% (11/48)	20% (10/51)	31% (8/26)	16% (4/25)
悪化	6% (3/48)	8% (4/51)	8% (2/26)	4% (1/25)
著明悪化	0% (0/48)	2% (1/51)	0% (0/26)	0% (0/25)

⑤143例が治療期を完了し、そのうち139例が継続投与期に移行し、105例が継続投与期を完了。副次評価項目である各評価時期(治療期及び継続投

与期)におけるMMSEのベースラインからの変化量の推移は添付文書参照。プラセボ群は12週から本剤3mg/日、14週から5mg/日、18週から10mg/日投与を開始(5mg/日への減量可)。投与群、時点、投与群と時点の交互作用を因子とした、MMSEのベースライン値及びスクリーニング期間の変化量を共変量としたMMRM(Mixed Model for Repeated Measures)。共分散構造は無構造とした ⑥本試験では、全般臨床症状に対する本剤の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない(効能関連注意^{※⑥}参照) 【薬効薬理】 ①作用機序: アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン(ACh)分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)の可逆的阻害により脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活 ②AChE阻害作用及びAChEに対する選択性: *in vitro*でのAChE阻害作用のIC₅₀値は6.7nmol/L、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用のIC₅₀値は7,400nmol/L。AChEに対し選択的な阻害作用を示した ③脳内AChE阻害作用及びACh増加作用: 経口投与でラット脳のAChEを阻害し、脳内AChが増加 ④学習障害改善作用: 脳内コリン作動性神経機能低下モデル(内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット)に経口投与で学習障害改善作用を示した

【貼付剤】: 【薬物動態】 ①血中濃度: 反復投与 ②健康高齢男性を対象とした反復貼付試験: 健康高齢男性12例を対象にドネペジル貼付剤27.5mgの血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付後、24時間でC_{max}に達し、その後も緩やかに上昇を続け、血漿中トラフ濃度の推移から投与17日には定常状態に達したと考えられた。貼付剤27.5mgとドネペジル塩酸塩錠5mgの定常状態における幾何平均値の比〔貼付剤27.5mg/経口製剤5mg(90%信頼区間)〕はAUC_{0-24h} 1.0(0.82~1.12)ng・h/mL, C_{max} 0.8(0.67~0.92)ng/mL〔初回時, AUC_{0-24h} 0.7(0.45~0.97)ng・h/mL, C_{max} 1.1(0.79~1.41)ng/mL〕であったことから、貼付剤27.5mgの1日1回貼付が経口製剤5mg1日1回投与と同等の曝露量を示すことを確認 ③健康高齢男性を対象とした用量と血漿中ドネペジル濃度に関する線形性試験: 健康高齢男性を対象に貼付剤27.5mg(33例)及び55mg(31例)を背部に1日1回1枚17日間反復貼付時の血漿中ドネペジル濃度推移は添付文書参照。定常状態のC_{max}及びAUC_{0-24h}は13.75~55mg[※]の用量範囲で線形性が確認され、血漿中ドネペジルは用量に比例して増加すると考えられた。*: 承認用法・用量は、軽度~中等度のアルツハイマー型認知症患者には、1日1回27.5mgを貼付。高度のアルツハイマー型認知症患者には、27.5mgで4週間以上経過後、55mgに増量。なお、症状により1日1回27.5mgに減量できる。貼付剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える

	初回貼付時 27.5mg	初回貼付時 55mg	最終貼付時 27.5mg	最終貼付時 55mg
C _{max} (ng/mL)	3.59±2.52	7.94±4.02	25.46±11.58	52.82±20.11
AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	41.24±40.08	84.64±52.38	557.48±262.43	1153.49±446.92
t _{max} [※] (h)	24	24	24	24
t _{1/2} (h)	—	—	81.54±22.50	75.86±17.89

※: 中央値

④健康高齢者男性を対象とした貼付部位検討試験: 健康高齢男性64例を対象に、貼付剤13.75mgを背部、上腕部又は胸部に1日1回1枚17日間反復貼付時、定常状態(Day17)における背部と上腕部のC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.03(0.96~1.11)及び1.08(1.03~1.14)で、背部と胸部のC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.03(0.96~1.11)及び1.04(0.97~1.12)であることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることを確認 ⑤分布: *In vitro*でヒト血漿蛋白結合率の平均は88.9%, *in vivo*での血清蛋白結合率は92.6% ⑥代謝: 主代謝経路はN-脱アルキル化反応であり、それに次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることを示唆(相互作用参照) ⑦排泄: 健康成人男性を対象に経口製剤2mgを単回投与時、投与後7日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の9.4%、代謝物を含めると29.6%。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%、糞中で1.7%。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%で、糞中排泄率は8.4% ⑧特定の背景を有する患者 ⑨腎機能障害患者: 腎機能障害患者を対象に経口製剤5mgを単回投与時の薬物動態パラメータは、健康成人と比較して差異は認められなかった(外国人データ) ⑩肝機能障害患者: アルコール性肝硬変患者を対象に経口製剤5mgを単回投与時の薬物動態パラメータは、健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められな

かった(外国人データ) ④高齢者：高齢者を対象に経口製剤2mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、 C_{max} 、 t_{max} 及びAUCに有意な差は認められなかった【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：国内第Ⅲ相試験 ①軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症：軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に貼付剤27.5mgを24週間又は経口製剤5mgを24週間(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与)投与する二重盲検比較試験を実施。組み入れられた被験者の平均年齢±標準偏差は貼付剤27.5mg群79.5±5.8歳、経口製剤群79.0±6.8歳であり、コリンエステラーゼ阻害剤の投与歴有りの被験者の割合は貼付剤27.5mg群63.3%、経口製剤群64.9% ②24週時のADAS-J cogのベースラインからの変化量*(共分散分析、認知機能検査)[最小二乗平均値の差(95%信頼区間)]は貼付剤27.5mg群で-0.71±0.37(-1.44~0.03)、経口製剤群で0.23±0.40(-0.55~1.01)。群間差は-0.93±0.54(-2.01~0.14)であり、95%信頼区間の上限が非劣性限界値2.15を下回ったことから、経口製剤群に対する貼付剤27.5mg群の非劣性を検証。*:群+ベースラインのADAS-J cog ③二重盲検期の副作用の発現率は貼付剤27.5mg群で52.6%(91/173例)であった。主な副作用は、適用部位紅斑24.9%(43/173例)、適用部位痒痒感22.5%(39/173例)及び接触皮膚炎11.0%(19/173例)等 ④二重盲検期を完了した軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に貼付剤27.5mgを28週間投与する非盲検継続投与試験(貼付剤27.5mg群は二重盲検期と併せて52週間投与、経口製剤群は貼付剤27.5mgに切り替えて28週間投与)を実施。非盲検期の副作用の発現率は貼付剤27.5mg群で20.5%(32/156例)、切り替え群で46.9%(68/145例)。主な副作用は、貼付剤27.5mg群で適用部位紅斑が9.0%(14/156例)、適用部位痒痒感が7.7%(12/156例)、接触皮膚炎が2.6%(4/156例)であり、切り替え群で適用部位痒痒感が23.4%(34/145例)、適用部位紅斑が15.9%(23/145例)、接触皮膚炎が9.0%(13/145例) ⑤高度のアルツハイマー型認知症：経口製剤10mgを3ヵ月以上投与している高度のアルツハイマー型認知症患者を対象に貼付剤55mgを52週間投与する非盲検長期投与試験を実施 ⑥貼付剤55mg投与後のMMSE(認知機能検査)におけるベースライン(63例)8.1±3.4(95%信頼区間：7.25~8.94)からの24週後変化量(52例)は-0.2±3.0(95%信頼区間：-1.02~0.63) ⑦貼付剤55mg投与後のABC認知症スケール(全般臨床症状評価)におけるベースライン(63例)64.5±11.5(95%信頼区間：61.65~67.43)からの24週後変化量(52例)は-3.5±10.0(95%信頼区間：-6.26~-0.66) ⑧副作用の発現率は貼付剤g群で68.8%(44/64例)。主な副作用は、適用部位紅斑29.7%(19/64例)、適用部位痒痒感25.0%(16/64例)、接触皮膚炎20.3%(13/64例)、適用部位小水疱4.7%(3/64例)、適用部位皮膚剝脱及び適用部位浮腫が各3.1%(2/64例)等 【薬効薬理】①学習障害改善作用 ②脳内コリン作動性神経機能低下モデル(内側隔野の破壊により学習機能が障害されたラット)において、ドネベジル塩酸塩の経口投与により学習障害改善作用を示した ③アルツハイマー病の動物モデルである基底核イボテン酸注入破壊ラットにおいて、本剤の経皮投与により学習改善効果が認められた ④作用機序、AChE阻害作用及びAChEに対する選択性、脳内AChE阻害作用及びACh増加作用：[内服用]の項参照

(性状) ドネベジル塩酸塩(JP)は白色の結晶性の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。水溶液(1→100)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。融点：223.5℃(分解)

ドネベジル(JAN)は白色の結晶性の粉末である。融点：95.0~96.7℃

(備考) 再審査期間中(アリドネパッチについて2022年12月23日から8年)

(保険通知) 令和4年11月29日保医発1129第1号 ドネベジル塩酸塩製剤の保険適用に係る留意事項について 1 アリセプト錠3mg、同錠5mg、同錠10mg、同D錠3mg、同D錠5mg、同D錠10mg、同細粒0.5%、同内服ゼリー3mg、同内服ゼリー5mg、同内服ゼリー10mg及び同ドライシロップ1% (1)本製剤をアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること」とされていることから、アルツハイマー型認知症と診断された患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること (2)本製剤をレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制に用いる場合は、以下のとおり診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ①効能又は効果に関連する使用上の注意において「本剤は、認知症治療に精通し、「17.臨床成績」の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され、本剤の使用が適切と判断された患者にのみ使用すること。」とされていることから、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され、本剤の使用が適切と判断された理由(最新のガイドラインに基づいた診断内容及び臨床試験成績を理解した上で本剤投与が適切と判断した旨)を記入すること ②用法及び用量において「投与開始12週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。」とされていることから、投与開始12週間後までに有効性評価を行い、投与継続の検討を行った年月日、本製剤の投与継続が必要かつ有効と判断した理由(認知機能検査、患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価し、ベネフィットがリスクを上回ると判断した内容)を記入すること 2 後発医薬品のドネベジル塩酸塩製剤についても、上記1と同様の対応を行うこと

tralokinumab (genetical recombination) (JAN)
トラロキヌマブ (遺伝子組換え)
 ヒト抗ヒトIL-13モノクローナル抗体 **449**

基本添付文書 アドトラザ皮下注2022年12月作成

製品 規制等: (生物) (処方) 《アドトラザ皮下注150mgシリンジ 2022.12.23承認》
 アドトラザ Adralza 皮下注シリンジ150mg (レオ)

(組成) [注射液]: 1シリンジ(1mL)中150mg。pH: 5.0~5.8 浸透圧比: 約0.9

本剤は遺伝子組換え技術によりマウスミエロマ(NSO)細胞を用いて製造される

(効能・効果) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

効能関連注意 ①ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いる(臨床成績①~③参照) ②原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用する ③本剤投与時も保湿外用剤を継続使用する

(用法・用量) トラロキヌマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下注し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下注

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

警告 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行う

禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避ける ②本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与する **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②寄生虫感染患者: 本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行う。また、患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤を一時的に中止する。本剤はIL-13を阻害することにより2型免疫応答を減弱させ、寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性がある ③長期ステロイド内服療法を受けている患者: 本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しない。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行う ④妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている ⑤授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている 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

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 重篤な感染症(頻度不明): アナフィラキシー等の重篤な過敏症が現れることがある

②その他の副作用

	5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染(上咽頭炎、咽頭炎を含む)、結膜炎	
注射部位	注射部位反応(紅斑、疼痛、腫脹等)(11.7%)	
血液及びリンパ系障害		好酸球増加症
眼障害		アレルギー性結膜炎、角膜炎

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意 ②投与30分前を目安に冷蔵庫から取り出し、外箱から出さずに、室温に戻しておく ③溶液が濁っ

たり、変色したり、粒子がみられた場合及びシリンジに損傷や汚染がみられた場合には、本剤は使用しない ④注射の準備ができるまで本剤の針キャップを外さない。針キャップを外したら直ちに投与する ⑤薬剤投与時の注意 ⑥皮下注は、大腿部、腹部又は上腕部に行う。腹部へ投与する場合は、その周りを外して投与する。同一箇所へ繰り返し注射することは避ける ⑦正常な皮膚の部位に注射する。皮膚が敏感な部位、皮膚に圧痛、損傷、挫傷又は瘡痕のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しない ⑧他の薬剤と混合しない ⑨1回使用の製剤であり、再使用しない **【その他の注意】** 臨床使用に基づく情報: 第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験3試験(単独投与試験2試験及び併用投与試験1試験)で本剤の投与を受けたアトピー性皮膚炎患者の5.0%が抗薬物抗体(ADA)陽性であり(本剤投与前陽性例を含む)、1.0%で中和抗体が認められた。ADAの発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響は明らかでない **【取扱い上の注意】** ①遮光のため、本剤は外箱に入れて保存する ②本剤を温めたり、直射日光に晒さない。また、本剤を振とうしない ③室温で保存する場合は30℃を超えない場所で保存し、14日以内使用する **【保存等】** 凍結を避け、2~8℃にて保存。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 **【薬物動態】** ①血中濃度 ②単回投与: 日本人健康成人に150mg*、300mg又は600mgを単回皮下注時の血清中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次のとおり

投与量 (mg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (day)	AUC _{0-∞} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)
150*(8例)	24.4±5.5	6.0(3.0-7.0)	752±183	20.0±2.1
300(8例)	45.6±8.9	5.0(5.0-9.0)	1,501±383	20.9±2.8
600(8例)	105±21	7.1(3.0-9.1)	3,641±1,328	24.6±7.3

算術平均±標準偏差、T_{max}は中央値(最小値-最大値)。*: 承認用量は初回600mg、その後は1回300mgを2週間隔

③反復投与: 日本人アトピー性皮膚炎患者に、300mg(初回のみ600mg)をQ2Wで16週間反復皮下注時の定常状態におけるトラフ濃度は114.6±48.6μg/mL ④母集団薬物動態解析: 母集団薬物動態解析により推定された中央コンパートメントの分布容積(V_c)及び末梢コンパートメントの分布容積(V_p)はそれぞれ2.7L及び1.4Lで、半減期は22日。また、母集団薬物動態解析により推定された皮下注時の絶対的バイオアベイラビリティは76% ⑤代謝: 本剤はペプチド及びアミノ酸に分解と推定 **【臨床成績】** 有効性及び安全性に関する試験 (*: IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上、及び痒疹NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上。*: 投与期間中は保湿外用剤の併用を必須とし、経口ステロイド、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。*: IGAスコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合。*: EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合) ①国際共同第Ⅲ相単独投与試験(ECZTRA1試験): **Medium potency**(日本の分類でミディウム〜ストロングクラス)以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分、又は安全性上の理由等からステロイド外用薬が推奨されない、中等度から重度*の成人アトピー性皮膚炎患者802例(日本人患者127例を含む)を対象とした二重盲検プラセボ対照試験を実施。本剤300mg(初回のみ600mg)又はプラセボをQ2Wで16週間投与** ②主要評価項目である投与後16週時点でのIGA 0/1達成率**及びEASI-75達成率**において、本剤300mg Q2W投与群はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善効果を示した

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
16週: IGA 0/1達成率	15.8% (95/601例)	7.1% (14/197例)	8.6[4.1, 13.1] p値**=0.002
16週: EASI-75達成率	25.0% (150/601例)	12.7% (25/197例)	12.1[6.5, 17.7] p値**<0.001

16週より前の中止例又は救療療法使用例はノンレスポnderとした。*: 地域とベースライン時の疾患重症度を層別因子として、プラセボ群との差はMantel-Haenszel法、p値はCochran-Mantel-Haenszel検定により算出 ③投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤Q2W投与群及びプラセボ群で、それぞれ31.1%(602例中187例)及び29.6%(196例中58例)。本剤Q2W投与群の主な副作用は、アトピー性皮膚炎5.5%、注射部位反応3.8%、結膜炎3.7%(効能関連注意①参照) ④海外第Ⅲ相併用投与試験(ECZTRA3試験): **Medium potency**(日本の分類でミディウム〜ストロングクラス)以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な中等度から重度*の成人アトピー性皮膚炎患者380例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験を実施。ステロイド外用薬併用下、本剤300mg(初回のみ600mg)又はプラセボを

2 トラロ

Q2Wで16週間投与*2 ③主要評価項目である投与後16週時点でのIGA 0/1達成率*3及びEASI-75達成率*4において、本剤300mg Q2W投与群はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善効果を示した

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
16週： IGA 0/1達成率	38.9% (98/252例)	26.2% (33/126例)	12.4[2.9, 21.9] p値*5=0.015
16週： EASI-75達成率	56.0% (141/252例)	35.7% (45/126例)	20.2[9.8, 30.6] p値*5<0.001

16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポonderとした。*：地域とベースライン時の疾患重症度を層別因子として、プラセボ群との差はMantel-Haenszel法、p値はCochran-Mantel-Haenszel検定により算出
④投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤Q2W投与群及びプラセボ群で、それぞれ43.3%(252例中109例)及び27.0%(126例中34例)。本剤Q2W投与時の主な副作用は、結膜炎9.1%、注射部位反応6.7%、上咽頭炎6.7%、上気道感染4.0%(効能関連注意⑥参照) ⑤国内Ⅲ相併用投与試験(ECZTRAS試験)：Medium potency(日本の分類でミディアム〜ストロングクラス)以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な中等度から重度*1の成人アトピー性皮膚炎の日本人の患者106例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験を実施。ステロイド外用薬併用下、本剤300mg(初回のみ600mg)又はプラセボをQ2Wで16週間投与*2 ③主要有効性評価項目とした投与後16週時点でのIGA 0/1達成率*3及びEASI-75達成率*4において、本剤300mg Q2W投与群はプラセボ群に比べ改善傾向を示した

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]*
16週： IGA 0/1達成率	32.1%(17/53例)	26.4%(14/53例)	5.7[-11.2, 22.5]
16週： EASI-75達成率	71.7%(38/53例)	56.6%(30/53例)	15.1[-2.9, 33.0]

16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポonderとした。*：ベースライン時の疾患重症度を層別因子として、プラセボ群との差はMantel-Haenszel法により算出

④投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤Q2W投与群及びプラセボ群で、それぞれ26.4%(53例中14例)及び15.1%(53例中8例)。本剤Q2W投与時の主な副作用は、注射部位反応9.4%、注射部位紅斑5.7%(効能関連注意⑥参照) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は、ヒトIgG4モノクローナル抗体で、2型サイトカインであるIL-13と結合し、IL-13とIL-13受容体の $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ サブユニットとの相互作用を阻害。IL-13は、IL-13R $\alpha 1$ /IL-4R α 受容体複合体を介しシグナルを伝え、炎症反応を刺激し、痒痒発生に寄与し、正常皮膚のバリア機能に必要な蛋白の産生を阻害 ②薬理作用 ③IL-13によるシグナル伝達に対する阻害作用：*in vitro*でIL-13に結合し、アトピー性皮膚炎の病態に関与しているIL-13による各種炎症性メディエーター及びIgE産生並びに皮膚バリアマーカーの減少などを抑制 ④抗炎症作用：*in vivo*でマウス及びカンキイザルを用いた病態モデルにおいて抗炎症作用を示した

(性状)トラロキスマブ(遺伝子組換え)は、ヒトインターロイキン-13に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。マウスミエローマ(NSO)細胞により産生される。449個のアミノ酸残基からなるH鎖(r 4鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(λ 鎖)2本で構成される糖蛋白質(分子量：約147,000)

(備考)再審査期間中(2022年12月23日から8年)。最適使用推進ガイドライン対象品目

treprostinil (JAN)
トレプロスチニル
 プロスタグランジン₁誘導体製剤 **219**

基本添付文書 **トレプロスト注射液2022年12月改訂, 吸入液2022年12月作成**

【製品 規制等】 (製) (処方) (包装通知) 《トレプロスト注射液 20・50・100・200mg 2014.03.24承認》

トレプロスト Treprost 注射液20・50・100・200mg 吸入液1.74mg (持丹)

【組成】〔注射液〕: 1バイアル(20mL)中20mg, 50mg, 100mg, 200mg. pH: 6.1~6.6 浸透圧比: 約1

〔吸入液〕: 1アンプル(2.9mL)中1.74mg. pH: 6.2~6.6

【効能・効果】〔注射液〕: 肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラスII, III及びIV)。効能関連注意 ①使用にあたっては, 最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討する ②先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については, Eisenmenger症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用する ③経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮する ④特発性肺動脈性肺高血圧症, 遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない

〔吸入液〕: 肺動脈性肺高血圧症。効能関連注意 ①使用にあたっては, 最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討する ②WHO機能分類クラスIにおける有効性及び安全性は確立していない ③特発性肺動脈性肺高血圧症, 遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】トレプロスチニルとして

〔注射液〕: 1.25ng/kg/分の投与速度で持続静注又は持続皮下注を開始。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は, 投与速度を0.625ng/kg/分に減量。患者の状態を十分に観察しながら, 原則, 最初の4週間には, 1週間あたり最大1.25ng/kg/分で増量し, その後は臨床症状に応じて1週間あたり最大2.5ng/kg/分で増量し, 最適投与速度を決定。1週間あたり1.25又は2.5ng/kg/分を超えて増量する場合, 患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては, 本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。用法関連注意 ①投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し, 心拍数, 血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し, 異常が認められた場合には減量など適切な処置を行う ②肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので, 突然の中止又は急激な減量避ける(警告参照) ③減量中又は中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので, 患者の状態に注意し, このような場合には, 適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行う ④消失半減期は0.8~4.6時間であるため, 長時間中止した後再開する場合には投与速度を再設定する ⑤投与経路を変更する場合は, 原則, 同一用量で変更し, 変更後は患者の症状をよく観察する ⑥肝障害のある患者において, 0.625ng/kg/分から開始し, 慎重に増量する(特定背景関連注意^⑨, 薬物動態^⑩参照) ⑦国内外において290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため, 290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意する

〔吸入液〕: 1日4回ネブライザを用いて吸入投与。1回3吸入(18μg)から開始し, 忍容性を確認しながら, 7日以上の間隔で, 1回3吸入ずつ, 最大9吸入(54μg)まで漸増。3吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は, 増量幅を1又は2吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し, 1回最小量は1吸入とする。用法関連注意 ①吸入間隔は約4時間あける ②吸入にはTD-300/Jネブライザを使用する(適用上の注意^⑩参照) ③肝障害のある患者においては, 重症度に応じて1回1又は2吸入から開始し, 慎重に増量する(特定背景関連注意^⑨, 薬物動態^⑩参照)

【警告】〔注射液〕外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので, 休業又は中止する場合は, 徐々に減量する(用法関連注意^⑨参照)

【禁忌】①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②〔注射液〕右心不全の急性増悪時の患者[本剤の血管拡張作用により症状を悪

化させるおそれがあるので, カテコールアミンの投与等の処置を行い, 状態が安定するまでは投与しない] ③〔注射液〕重篤な左心機能障害を有する患者[本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある] ④〔注射液〕重篤な低血圧患者[本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある](特定背景関連注意^⑨参照)

【重要な基本的注意】①本剤の投与は, 病状の変化への適切な対応が重要であるため, 緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで, 本剤が適切と判断される症例にのみ行う ②〔注射液〕自己投与に移行する前に, 自己投与方法(薬液調製方法, 無菌的操作方法, 精密持続点滴装置の操作方法等)について予め患者に十分教育を行い, 患者自らから開始し使用可能と医師が判断した患者に対してのみ投与を開始する ③〔注射液〕持続皮下注にあたっては, 次の点に注意する(重大な副作用^⑩参照) ④神経走行部位, 発赤, 硬結, 挫傷, 線条, 瘢痕, 浮腫, 結節, ベルトライン等の部位は避ける ⑤注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は, 直ちに注射針を抜き, 部位を変えて刺入する ⑥注射部位は腹部, 臀部, 上腕, 大腿等広範囲に求め, 順序良く移動し, 同一部位への短期間内の繰り返し注射を避ける。なお, 国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた ⑦〔注射液〕持続静注にあたっては, 敗血症などの重篤な感染症が現れることがあるので, 次の点に注意する(重大な副作用^⑩参照) ⑧薬液の調製, 薬液の交換及び輸液セットの交換は, 無菌的に行う ⑨注射部位は常に清潔に保つ。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は, 注射部位の観察を行う ⑩注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は, 医師又はその他医療従事者に連絡し, 指示を受けるよう患者に指導する ⑪中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など, 臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静注を行うことを考慮する。血栓性静脈炎のリスクがあるため, なるべく太い静脈を選び, 長期間の末梢静注は避ける ⑫本剤は血管拡張作用を有するため, 投与に際しては, 血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態(降圧剤投与中, 安静時低血圧, 血流量減少, 重度の左室流出路閉塞, 自律神経機能障害等)にあるのかを十分検討する ⑬血小板減少, 好中球減少が現れることがあるので, 定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行う(重大な副作用^⑩参照) ⑭甲状腺機能亢進症が現れることがあるので, 必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行う(重大な副作用^⑩参照) ⑮臨床試験において, めまい等が認められているので, 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 ⑯〔吸入液〕類薬では, 吸入時に致死的な気管支痙攣が報告されている。気管支痙攣が認められた場合は, 直ちに中止し, 適切な処置を行う 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②肺静脈閉塞性疾患を有する患者: 投与しないことが望ましい。本剤の血管拡張作用により, 心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある ③高度に肺血管抵抗が上昇している患者: 肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では, 心機能も著しく低下している ④出血傾向のある患者: 本剤の血小板凝集抑制作用により, 出血を助長するおそれがある ⑤低血圧の患者: 本剤の血管拡張作用により, 血圧を更に低下させるおそれがある(〔注射液〕禁忌^⑨参照) ⑥肝機能障害患者: 本剤の血中濃度が上昇する。また, 重度の肝障害(Child-Pugh分類C)のある患者を対象として有効性及び安全性を評価した臨床試験は実施していない(薬物動態^⑩, 〔注射液〕用法関連注意^⑩, 〔吸入液〕用法関連注意^⑩参照) ⑦妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。動物実験(ウサギ)において骨格変異(腰肋骨)を有する胎児の出現率の増加が, 注射液ではヒトでの推定最高全身曝露量(推定最高臨床用量525ng/kg/分投与時)の0.1倍で, 吸入液では臨床曝露量の4.4倍に相当する曝露量で認められている ⑧授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。類薬の動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている ⑨小児等: 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 ⑩高齢者: 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CYP2C8により代謝される(薬物動態^⑩参照)併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤・カルシウム拮抗剤	過度の血圧低下が起ることがある	相互に降圧作用を増強することが考

2 トレフ

・アンギオテンシン変換酵素阻害剤 ・利尿剤 ・プロスタグランジンE ₁ , E ₂ , I ₂ 誘導体制剤等	併用薬もしくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察する	えられる
抗凝固剤 ・ワルファリンカリウム等 血栓溶解剤 ・ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 ・アスピリン ・チクロピジン塩酸塩 ・プロスタグランジンE ₁ , E ₂ , I ₂ 誘導体制剤等 (薬物動態 ^{⑨⑩} 参照)	出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は中止する	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる
CYP2C8誘導剤 ・リファンピシン等 (薬物動態 ^{⑨⑩} 参照)	本剤のAUC及びC _{max} が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に進行	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる
CYP2C8阻害剤 ・デフェラシロクス (薬物動態 ^{⑨⑩} 参照)	本剤のAUC及びC _{max} が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる

【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 **血圧低下**〔注射液〕頻度不明、〔吸入液〕1.5%。失神〔注射液〕頻度不明、〔吸入液〕1.5%：過度の血圧低下、失神が現れることがある ③ **出血**（頻度不明）④ 〔注射液〕消化管出血、鼻出血、皮下注部位又はカテーテル留置部位の出血等が現れることがある ⑤ 〔吸入液〕消化管出血又は鼻出血等が現れることがある ⑥ **血小板減少**〔注射液〕10.5%、〔吸入液〕頻度不明、**好中球減少**〔注射液〕2.6%、〔吸入液〕頻度不明：（重要な基本的注意^⑩参照）⑦ **甲状腺機能亢進症**（頻度不明）：（重要な基本的注意^⑩参照）⑧ 〔注射液〕**血流感染**（21.7%）：持続静注時に中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として重篤な血流感染が現れることがある（重要な基本的注意^⑩参照）⑨ 〔注射液〕**注射部位の局所反応**（100%*）：持続皮下注時に注射部位の局所反応（疼痛、紅腫、腫脹、熱感等）が高頻度に現れることがある。特に持続皮下注の継続が困難な疼痛が現れることがあるため、これらの症状が現れた場合には、適切な処置（NSAIDs内服、クーリング/ヒーティング等）を行う。持続皮下注の継続が困難な場合、中止又は持続静注への変更を検討する（重要な基本的注意^⑩参照）。*：重篤性にかかわらず、注射部位の局所反応すべての頻度を算出した

⑩ その他の副作用 ⑪ 〔注射液〕

	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向		不正子宮出血、結膜出血、鼻出血、紫斑	咯血、肺出血
循環器	潮紅、ほてり	動悸、低血圧	
消化器	下痢、悪心	嘔吐、上腹部痛	軟便、腹痛
筋骨格	四肢痛、頸痛	筋骨格痛	
精神神経系	頭痛、不眠症	浮動性めまい、異常感	頭部不快感
皮膚		発疹、癢痒症	
投与部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位癢痒感	注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎	蜂巣炎*
その他	浮腫、倦怠感	血管障害（血管痛）、発熱	

*：注射部位に膿瘍が発現することがある

⑫ 〔吸入液〕

	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向		咯血、肺出血、鼻出血	不正子宮出血、結膜出血、紫斑
循環器	潮紅	ほてり、動悸、低	

		血圧	
消化器	悪心	下痢、軟便、嘔吐、腹痛	上腹部痛
筋骨格		頸痛、四肢痛	筋骨格痛
精神神経系	頭痛（37.1%）、浮動性めまい	頭部不快感、異常感	不眠症
呼吸器	咳嗽（50.8%）、咽喉刺激感、口腔咽頭痛	口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、呼吸困難、喘鳴	
皮膚		発疹	癢痒症
その他		発熱	浮腫、倦怠感

【過量投与】 ① **症状**：過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。〔注射液追記〕過量投与は、精密持続点滴装置の誤操作あるいは投与流量を変更せずに注射液の濃度を変更した場合等に偶発的に生じる可能性がある。海外において小児患者1例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤7.5mgが投与された。症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、並びに数分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は休薬及び酸素吸入により回復した ② **処置** ③ 〔注射液〕症状が消失するまで、直ちに減量又は中止する。減量又は中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とす。再開にあたっては、医師の監視の下で慎重に行い、症状の再発に注意する ④ 本剤は透折では除去されない（薬物動態^{⑨⑩}参照）

【適用上の注意】 ① 〔注射液〕 ② 薬剤調整時の注意 ③ 変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しない ④ 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避ける ⑤ 持続静注の場合、注射用水又は生理食塩液で希釈して投与する。持続皮下注の場合、希釈せずそのまま投与する ⑥ 希釈した場合、40℃では48時間以内に投与を終了する。また、希釈せずに薬液容器に入れた場合、40℃では72時間以内に投与を終了する ⑦ 薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しない ⑧ 穿刺後のバイアルは30日以内に使用する ⑨ 薬剤投与時の注意 ⑩ 持続静注又は持続皮下注にのみ使用する ⑪ 精密持続点滴装置は次の条件を満たすものを使用する (1)閉塞/投与不能、残量、電池の消耗、プログラムエラー及びモーターの機能故障のアラームがある (2)送達精度は±6%より優れる (3)陽圧駆動である (4)薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレンあるいはガラス製である (5)約2μL/hr刻みの調節が可能である（皮下注のみ） ⑫ 精密持続点滴装置の誤操作により、投与量が過剰もしくは不足となる可能性があるため、投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意する。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、投与量が過剰もしくは不足となる可能性があるため、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておく（投与量の過剰又は不足により、血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある） ⑬ 持続静注方法：注射用水又は生理食塩液で希釈し、外科的に留置された中心静脈カテーテルを介し、フィルターを接続した精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）を用いて持続静注する。まず投与流量を決定し、決定した投与流量(mL/hr)、投与速度(ng/kg/分)及び患者の体重(kg)から、希釈濃度(mg/mL)を算出する。投与流量の決定にあたっては、精密持続点滴装置の薬液容器の交換まで最大48時間であるため、投与期間が48時間以内になるよう選択する。本剤の希釈濃度は0.004mg/mL以上とする。計算方法及び参考計算例は添付文書参照 ⑭ 持続皮下注方法：精密持続点滴装置（注射筒輸液ポンプ）を使用し、自己挿入型皮下カテーテルを経由して持続皮下注する。希釈せずに、投与速度(ng/kg/分)、体重(kg)、注射液の濃度(mg/mL)に基づき計算された投与流量(μL/hr)で投与する。計算方法及び参考計算例は添付文書参照 ⑮ カテーテルの閉塞により、投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、カテーテルの閉塞が疑われた場合（精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等）には、至急適切な処置を行う ⑯ 〔吸入液〕 薬剤交付時の注意：医療従事者は、患者にTD-300/Jネブライザを渡す際に、正しい使用方法を十分に指導する。また、次の点に注意するよう指導する（用法関連注意^⑩、取扱上の注意参照） ⑰ 変色又はアンブル内に微粒子が認められるものは使用しない ⑱ 吸入にあたり1アンブル全量をネブライザに移し、1日の吸入が終了後ネブライザ内に残った液は捨てる ⑲ 本剤の希釈又は他剤との混合は避ける ⑳ 皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつける。また、吸入する際には十分に換気する ㉑ 飲み込

まない ①アルミ袋を開封後、7日以内に使用する。また、未使用アンプルはアルミ袋に入れ、遮光保存する 【取扱い上の注意】〔吸入液〕アルミ袋開封後は遮光して保存する(適用上の注意^②参照) 【保存等】室温保存。有効期間：3年 【承認条件】①〔注射液〕国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる ②〔吸入液〕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】①血中濃度 ②〔注射液〕⑦健康成人24例に、持続皮下注又は持続静注(2.5, 5, 10又は15ng/kg/分, 150分間)時の薬物動態パラメータ(モデルに依存しない解析により算出)は次表のとおり。皮下注及び静注ともにC_{max}及びAUCは投与量(投与速度)にほぼ比例して増加

投与速度 (ng/kg/分)	C _{max} (ng/mL)	C _{SS} ^{*1} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/ mL)	t _{1/2} ^{**2} (hr)
〔皮下注〕					
2.5 (6例)	0.29±0.06	0.27±0.06	2.4±0.3	0.67±0.15	0.53±0.16
5 (6例)	0.57±0.07	0.51±0.06	2.6±0.0	1.26±0.15	0.61±0.18
10 (6例)	0.95±0.13	0.94±0.09	2.5±0.2	2.35±0.22	0.82±0.15
15 (4例)	1.25±0.13	1.15±0.11	2.5±0.0	2.89±0.27	0.82±0.21
〔静注〕					
2.5 (6例)	0.24±0.04	0.22±0.04	2.1±0.6	0.54±0.09	0.14±0.04
5 (6例)	0.54±0.03	0.48±0.04	1.4±1.0	1.19±0.11	0.29±0.10
10 (6例)	0.93±0.06	0.87±0.06	2.3±0.3	2.18±0.16	0.52±0.16
15 (5例)	1.30±0.20	1.25±0.23	1.8±0.6	3.12±0.57	0.79±0.27

*1：投与速度と全身クリアランスから算出した定常状態での血漿中濃度(推定値)。*2：検出された最終消失相の消失半減期

④WHO機能分類クラスⅡ～Ⅳの肺動脈性肺高血圧症患者38例に持続皮下注又は持続静注時の定常状態での血漿中濃度は、皮下注が定量下限未満(<0.025)～10.944ng/mL(投与速度の範囲：1.250～81.942ng/kg/分)、静注が0.480～24.861ng/mL(投与速度の範囲：3.125～161.000ng/kg/分)。各被験者の血漿中濃度は概ね投与速度に比例して増加 ⑤〔吸入液〕⑦単回投与：健康成人12例に18及び36μgを単回吸入投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり。C_{max}及びAUC_{last}は投与量に応じて増加

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
18μg (12例)	0.42633± 0.06633	0.32846± 0.07441	0.1667 [0.083～0.250]	0.4523±0.0955
36μg (12例)	0.86983± 0.18213	0.68544± 0.17670	0.1667 [0.167～0.250]	0.5229±0.1382

t_{max}は中央値[最小値～最大値]

④反復投与：肺動脈性肺高血圧症患者に12週間吸入投与時、12週時に1回の投与量が9吸入(54μg)であった被験者12例におけるC_{max}は1.03467±0.54191ng/mL, AUC_{last}は0.99429±0.56639ng·hr/mL, AUC_{inf}は1.04735±0.60064ng·hr/mL, t_{1/2}は0.7219±0.1115hr, t_{max}(中央値[最小値～最大値])は0.1667[0.067～1.017]hr ②吸入(外国人データ) ③〔注射液〕バイオアベイラビリティ：健康成人24例に持続皮下注(2.5, 5, 10又は15ng/kg/分, 150分間)時の生物学的利用率は、99～124%。健康成人51例に本剤を持続皮下注又は持続静注(10ng/kg/分, 72時間)時の定常状態(投与開始から48～72時間)におけるC_{max}及びAUCは、生物学的に同等であることが確認された ⑤〔吸入液〕健康成人18例に18及び36μgを単回吸入投与時の絶対的生物学的利用率は、それぞれ61.52±18.26%及び74.05±15.72% ③分布 ③分布容積 ⑦〔注射液〕：健康成人24例に持続皮下注又は持続静注(15ng/kg/分, 150分間)時の消失相の分布容積(V_d及びV_d/F)は、皮下注では926mL/kg, 静注では815mL/kg ④〔吸入液〕健康成人12例に18及び36μgを単回吸入投与時の消失相の見かけの分布容積(V_d/F)は、それぞれ35.59644±9.37359L及び40.57935±14.75002L ⑤血漿蛋白結合率：in vitro試験で、ヒト血漿蛋白結合率は、96.1～96.3%(平衡透析法)、91.0%(限外ろ過法)で、結合率に濃度依存性は認められなかった ④代謝：in vitro試験で、本剤は主にCYP2C8(一部CYP2C9)により代謝されることが示唆された。各種CYP分子種(CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A及び3A4)に対して顕著な阻害は示さなかった。また、ヒト肝細胞を用いた試験で、CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19及び3A4の顕著な誘導は認められなかった(相互作用参照)〔吸入液追記〕ヒト肺マイクロソーム及びS9を用いた試験により、肺ではほとんど代謝されないと推定された ⑥排泄(外国人データ)：健康成人24例に、注射剤を持続皮下注又は持続静

注(2.5, 5, 10又は15ng/kg/分, 150分間)開始後48時間までに、未変化体及び未変化体のグルクロナイドとして、皮下注ではそれぞれ投与量の5.4～6.8%及び11.2～15.0%、静注ではそれぞれ投与量の4.5～6.1%及び11.0～13.5%が尿中に排泄。健康成人6例に¹⁴C-注射剤を持続皮下注(15ng/kg/分, 8時間)開始後224時間までに、78.6%が尿中に、13.4%が糞中に排泄。尿中には、未変化体として3.7%が排泄され、5種の代謝物(3種のトレブオニル3-ヒドロキシオクチル側鎖の酸化体、未変化体のグルクロナイド、1種の構造未同定代謝物)が、それぞれ10.2～15.5%排泄 ⑥特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑥腎機能障害患者：透析を必要とする重度の腎機能障害患者8例に経口剤1mgを透析前及び透析後に単回投与時、健康成人と比べて本剤の薬物動態に影響は認められなかった(透析前投与時のAUC：39.1%低下, C_{max}：28.3%低下, 透析後投与時のAUC：22.9%低下, C_{max}：6.7%上昇)(過量投与^②参照) ⑥肝機能障害患者：軽度又は中等度(Child-Pugh分類A又はB)の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者9例に注射剤を持続皮下注(10ng/kg/分, 150分間)時、軽度(5例)及び中等度(4例)の肝機能障害患者におけるC_{max}及びAUCは、健康成人に比べて、軽度肝機能障害患者がそれぞれ127%及び161%、中等度肝機能障害患者がそれぞれ340%及び412%上昇(特定背景関連注意^③、〔注射液〕用法関連注意^③、〔吸入液〕用法関連注意^③参照) ⑦薬物相互作用(健康成人, 外国人データ) ⑧注射剤を用いた海外臨床試験の成績 ⑦アセトアミノフェン：26例にアセトアミノフェン1,000mgを6時間ごとに7回反復経口投与し、5回目の投与時、本剤を15ng/kg/分で6時間併用持続皮下注時、本剤の薬物動態に影響は認められなかった ⑥ワルファリン：15例に本剤を5ng/kg/分(1日目)及び10ng/kg/分(2～9日目)で持続皮下注し、3日目にワルファリン25mgを併用経口投与時、血清中R-ワルファリン及びS-ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。また、ワルファリンの抗凝固作用〔プロトロンビン時間の国際標準比(INR)値〕に影響は認められなかった(相互作用参照) ⑧経口剤を用いた海外臨床試験の成績 ⑧ボセンタン：23例に本剤の経口剤1mgを1日2回とボセンタン125mgを1日2回、4.5日間反復併用経口投与時、本剤及びボセンタンの薬物動態に影響は認められなかった ④シルデナフィル：18例に本剤の経口剤1mgを1日2回とシルデナフィル20mgを1日3回、4.5日間反復併用経口投与時、本剤及びシルデナフィルの薬物動態に影響は認められなかった ⑥リファンピシン：20例に本剤の経口剤1mgを1日目(単独投与)及び11日目(併用投与)に経口投与し、リファンピシン600mgを3日目から12日目に反復経口投与時、11日目の本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ16.6%及び21.7%低下(相互作用参照) ④ゲムフィプロゾル(国内未承認)：20例にゲムフィプロゾル600mgを1日2回、4日間反復経口投与し、3日目に本剤の経口剤1mgを併用経口投与時、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ96.4%及び91.6%上昇(相互作用参照) ④フルコナゾール：20例にフルコナゾールを7日間反復経口投与(1日目400mg, 引き続き200mgを6日間)し、6日目に本剤の経口剤1mgを併用経口投与時、AUCがやや低下したものの(14.6%低下)、本剤の薬物動態に顕著な影響は認められなかった 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔注射液〕 ④国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(持続静注試験)：特異性及び遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者5例を対象とした非盲検非対照臨床試験において、本剤を持続静注。投与1, 6, 12週時の投与速度(中央値, 範囲)はそれぞれ16.0(4.6-20.0, 5例), 80.0(5.0-99.0, 5例), 120.0(110.0-161.0, 4例)ng/kg/分 ②肺血管抵抗係数及び平均肺動脈圧の低下など心肺血行動態の改善が認められ、運動耐容性の評価である6分間歩行距離の改善が認められた。また、5例中4例で、肺血管抵抗係数(mmHg·min/m²)及び6分間歩行距離(m)が共に改善 《主要評価項目の変化(中央値[25%点-75%点])》

主要評価項目	開始時	変化量(12週時)
6分間歩行距離	350.0[240.0-375.0]	72.0[30.0-75.0]
肺血管抵抗係数	20.2[18.1-35.8]	-1.2[-7.4-1.2]

④副作用発現頻度は、100%(5/5例)。主な副作用は、頭痛、ほてり、下痢、四肢痛、頸痛及び倦怠感各80.0%(4/5例) ④国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(持続皮下注又は持続静注試験)：特異性及び遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした非盲検非対照臨床試験において、本剤を持続皮下注又は持続静注。エポプロステノール未使用の集団15例で、投与1, 6, 12週時の投与速度(中央値, 範囲)はそれぞれ1.25(1.25-1.25, 15例), 5.0(1.25-10.0, 13例), 10.3(1.25-20.0, 10例)ng/kg/分 ⑤運動耐容性の評価である6分間歩行距離(m)の延長が認められたが、心係数(L/min/m²)、肺血管抵抗係数(mmHg·min/m²)、平均肺動脈圧(mmHg)など心肺血行動態の改善は認められなかった 《主要評価項目の変化(中央値[25%点-75%点])》

主要評価項目	開始時	変化量(12週時)
--------	-----	-----------

4 トレフ

6分間歩行距離 心係数	370.0[225.0-420.0](15例) 2.96[2.17-4.04](15例)	45.0[12.0-75.0](13例) -0.14[-0.28-0.46](9例)
平均肺動脈圧	48.0[38-67](15例)	0.5[-3-10](10例)
肺血管抵抗係数	14.3[10.9-20.5](15例)	0.7[0.0-2.2](9例)

⑥副作用発現頻度は、100% (15/15例)。主な副作用は、注射部位の局所反応(紅斑、疼痛、腫脹、熱感、硬結、癢痒症等)86.7% (13/15例)、ほてり40.0% (6/15例)、頭痛及び下痢各33.3% (5/15例)、悪心26.7% (4/15例)。投与経路別では、皮下注時で100% (13/13例)、静注時で100% (4/4例)に副作用が認められた。主な副作用は、皮下注時で注射部位の局所反応(紅斑、疼痛、腫脹、熱感、硬結、癢痒症等)100% (13/13例)、静注時で頭痛及びほてり各75.0% (3/4例)(集計は副作用発現時の投与経路別とした)。なお、皮下注で開始した症例12例中、注射部位の局所反応により、6例が中止し1例が静注に切り替えた。また、2例が死亡(不整脈及び気胸)、1例が効果不十分により中止した。静注で開始した症例3例中1例が気胸及び皮下血腫により皮下注に切り替えたのち注射部位の局所反応により静注に切り替えた

⑦海外第Ⅲ相試験：肺動脈性肺高血圧症患者(469例)を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多国籍共同並行群間比較試験(2試験)において、本剤を12週間持続皮下注。投与1, 6, 12週時の投与速度(中央値、範囲)はそれぞれ2.3(0.0-2.5, 233例), 5.5(0.0-12.5, 215例), 8.2(0.0-22.5, 202例)ng/kg/分

⑧本剤群はプラセボ群に比較して、心係数及び混合静脈血酸素飽和度は有意に増加し、平均右心房圧、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数(mmHg・min・m²/L)及び体血管抵抗係数は有意に低下。また、プラセボ群に比較して、本剤群で、運動耐容能、修正ボルグスケール、呼吸困難-疲労度評定及び身体的側面QOLに有意な改善が認められた

《評価項目の変化(中央値[25%点-75%点])》

評価項目：投与群	開始時	変化量(12週時)
6分間歩行距離：		
本剤(232例)*	346.2[265.6-395.0]	10.0[-24.5-47.5]
プラセボ(236例)	341.5[272.0-396.7]	0.0[-44.5-32.5]
肺血管抵抗係数：		
本剤(開始時204例, 12週時163例)	23.5[16.5-33.2]	-2.5[-6.6-0.8]
プラセボ(開始時216例, 12週時187例)	23.0[17.1-30.7]	0.2[-3.5-5.2]

*：試験を中止し、投与後のデータがない1例を除く

⑨副作用発現頻度は、本剤群で96.6% (228/236例)、プラセボ群で66.1% (154/233例)。本剤群の主な副作用は、注入部位疼痛84.7% (200/236例)、注入部位反応83.1% (196/236例)、頭痛23.3% (55/236例)、下痢21.6% (51/236例)、注入部位出血/挫傷21.2% (50/236例)、悪心18.6% (44/236例)、顎痛12.7% (30/236例)、発疹11.4% (27/236例)

⑩〔吸入液〕 ⑪国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：肺動脈性肺高血圧症患者17例を対象とした非盲検非対照臨床試験において、本剤を1日4回吸入投与。1回3吸入(18μg)から開始し、忍容性を確認しながら最大1回9吸入(54μg)まで漸増。試験期間を通じて、忍容性に問題があると認められた場合には、1回1吸入(6μg)までの減量を可能とした

⑫主要評価項目である投与12週時の肺血管抵抗係数の変化率及び副次評価項目である投与12週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離の開始時からの変化量に改善が認められた

評価項目	開始時	変化量(12週時)	変化率(%) (12週時)
肺血管抵抗係数*1,2 (Wood単位・m ²)(17例)	11.621±2.670 [10.248, 12.994]	-4.675±2.999 [-6.217,-3.133]	-39.43±25.53 [-52.55,-26.30]
6分間歩行距離**3,4(m) (17例)	487.8±112.4 [525.0]	24.8±34.2 [34.0]	-

*1：[]は両側95%信頼区間。*2：変化量(12週時)及び変化率(12週時)については吸入後の最良値。*3：投与後10～60分に評価。*4：[]は中央値

⑬副作用発現頻度は、100% (17/17例)。主な副作用は、頭痛58.8% (10/17例)、咳嗽47.1% (8/17例)、咽喉刺激感29.4% (5/17例)、ほてり23.5% (4/17例)

⑭海外第Ⅲ相試験：肺動脈性肺高血圧症患者235例を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多国籍共同並行群間比較試験において、本剤を1日4回吸入投与。1回3吸入(18μg)から開始し、忍容性を確認しながら4週時までに最大1回9吸入(54μg)まで増量。忍容性に問題があると認められた場合には、1回1吸入(6μg)までの減量を可能とした

⑮主要評価項目である投与12週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離(m, 中央値[最小値～最大値])は、開始時で本剤群(115例)359.0[211～450]、プラセボ群(120例)361.0[204～448]、開始時からの変化量(12週時)は、本剤群21.6[-318～135]、プラセボ群3.0[-303～146]。差(Hodges-

Lehmann推定値)は20.0[両側95%信頼区間：8.0, 32.8]で、プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった(ノンパラメトリックANCOVA, p=0.00044)

⑯副作用発現頻度は、本剤群で76.5% (88/115例)。本剤群の主な副作用は、咳嗽51.3% (59/115例)、頭痛33.9% (39/115例)、浮動性めまい、悪心及び潮紅各14.8% (17/115例)、咽喉刺激感13.9% (16/115例)、口腔咽頭痛11.3% (13/115例)

【薬効薬理】 ①作用機序：プロスタサイクリンと同様に、本剤は、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用により、肺動脈の収縮及び血栓形成を抑制し、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性を示すと考えられる

②肺高血圧症モデルにおける有効性 ③〔吸入液〕ウサギ摘出灌流肺に対して換気ガス中に本剤を噴霧した結果、トロンボキサンA₂誘導体による肺動脈圧の上昇を抑制 ④〔吸入液〕麻酔ラット及び麻酔ウサギへの吸入投与の結果、トロンボキサンA₂誘導体による肺動脈圧の上昇を抑制 ⑤〔吸入液〕モノクロタリン誘発肺高血圧ラットへの吸入投与の結果、生存率の低下 ⑥麻酔ネコへの持続静注の結果、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制 ⑦麻酔ウサギへの急速静注の結果、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制 ⑧血管拡張作用 ⑨トロンボキサンA₂誘導体であるU-46619により収縮させたウサギ腸間膜動脈血管平滑筋を弛緩(in vitro) ⑩イス及びネコへの持続静注により、肺動脈圧、肺血管抵抗、血圧及び全末梢血管抵抗が低下 ⑪血小板凝集抑制作用 ⑫コラーゲンによるヒト血小板凝集及びADPによるラット血小板凝集を抑制(in vitro) ⑬持続静注により、ADPによるウサギ血小板凝集を抑制。また、皮下注及び経口投与により、ADPによるラット血小板凝集を抑制 ⑭持続静注により、イスの冠動脈狭窄による血小板凝集に伴う冠血流量減少を抑制

(性状) トレプロスチニルは白色～淡黄色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない

(備考) 再審査期間中(吸入液)について2022年12月23日から6年)

(保険通知) 平成26年9月2日保医発0902第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について トレプロスト注射液20mg, 同50mg, 同100mg及び同200mg ①本製剤はプロスタグランジンL製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C111」の在宅肺高血圧症患者指導管理料を算定できるものであること ②本製剤を肺高血圧症の患者であって入院中の患者以外のものに対して、携帯型精密輸液ポンプを使用して投与した場合は、医科点数表「C168」携帯型精密輸液ポンプ加算を算定できるものであること

tremelimumab (genetical recombination) (JAN)
トレメリムマブ (遺伝子組換え)
 抗悪性腫瘍剤・ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
429

基本添付文書 イジユド点滴静注2022年12月作成

【製品】 規制等：(生物) (処方) 《イジユド点滴静注25・300mg 2022.12.23承認》
 イジユド Imjudo 点滴静注25・300mg (アストラゼネカ)

【組成】 [注射液]：1バイアル(1.25mL)中25mg, (15mL)中300mg。
 pH：5.2～5.8 浸透圧比：約1

本剤は、遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ(NS0)細胞を用いて製造される

【効能・効果】 ① [25mg] ② 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③ 切除不能な肝細胞癌 ④ [300mg] 切除不能な肝細胞癌

【効能関連注意】 ① 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ② 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ③ 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績③参照) ④ 切除不能な肝細胞癌 ⑤ 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない ⑥ 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績③参照)

【用法・用量】 トレメリムマブ(遺伝子組換え)として ① [25mg] 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：デュルバルマブ(遺伝子組換え)及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回75mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注。その後、7週間の間隔を空けて、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注 ② 切除不能な肝細胞癌：デュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用において、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg(体重)とする

【用法関連注意】 ① 効能共通：本剤により副作用が発現した場合には、次表を参考に、本剤の休薬等を考慮する

副作用	程度*	処置
間質性肺炎患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	Grade 3又は4の場合	中止
肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	中止
肝機能障害(ベースラインのAST若しくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	AST若しくはALTがベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで休薬
	・AST若しくはALTがベースラインの5倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～2倍未満に増加し本剤以外に原因がない場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	中止
大腸炎・下痢	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するま

消化管穿孔	Grade 3又は4の場合	中止
	全Grade	中止
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2～4の場合	症状が安定するまで休薬
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	中止
筋炎	Grade 2又は3の場合	・Grade 1以下に回復するまで休薬 ・30日以内にGrade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候が現れた場合は、中止
	Grade 4の場合	中止
心筋炎	Grade 2～4の場合	中止
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	中止
脳炎	Grade 2～4の場合	中止
神経障害	Grade 2の場合	・Grade 1以下に回復するまで休薬 ・30日以内にGrade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候が現れた場合は、中止
	Grade 3又は4の場合	中止
皮膚障害	・Grade 2で1週間以上継続した場合 ・Grade 3の場合 ・Grade 4の場合 ・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)又は中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬 中止
	Grade 1又は2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
Infusion reaction	Grade 3又は4の場合	中止
	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
前記以外の副作用(甲状腺機能低下症、1型糖尿を除く)	Grade 4の場合	中止

*：GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.03に準じる

② 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：併用する他の抗悪性腫瘍剤は、臨床成績の項の内容を熟知し選択する(臨床成績③参照)

警告 ① 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する ② 間質性肺炎患(放射線肺臓炎を含む)が現れ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、異常が認められた場合には本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②、重大な副作用③参照)

禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ① 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態が現れることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行う。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮する。また、本剤投与終了後に重篤な副作用が現れることがあるので、投与終了後も観察を十分に行う ② 間質性肺炎患が現れることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する(警告②、特定背景関連注意①②、重大な副作用③参照) ③ 消化管穿孔が現れることがあるので、観

2 トレメ

察を十分にを行い、腹痛、悪心、嘔吐等の異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う(重大な副作用^①参照) ④甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH, 遊離T3, 遊離T4, ACTH, 血中コルチゾール等の測定)を行い、患者の状態を十分に観察する。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮する(重大な副作用^②参照) ⑤肝機能障害、肝炎が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用^③参照) ⑥腎障害が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用^④参照) ⑦筋炎が現れることがあるので、筋力低下、筋痛、CK上昇等の観察を十分に(重大な副作用^⑤参照) ⑧心筋炎が現れることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に(重大な副作用^⑥参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者:自己免疫疾患が増悪するおそれがある ③間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者:間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある(警告^①, 重要な基本的注意^②, 重大な副作用^③参照) ④生殖能を有する者:妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導する(特定背景関連注意^④参照) ⑤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。他のCTLA-4阻害剤の生殖発生毒性試験(妊娠カニクイザル)において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されている。ヒトIgG2は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある(特定背景関連注意^⑤参照) ⑥授乳婦:治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgG2は母乳中に移行することが知られている ⑦小児等:小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者:患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している 【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(重大な副作用^①参照) 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間質性肺疾患(3.2%):(警告^①, 重要な基本的注意^②, 特定背景関連注意^③参照) ③大腸炎(3.3%), 重度の下痢(2.1%), 消化管穿孔(0.1%):持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、中止する等の適切な処置を行う。重度の下痢が現れた後に敗血症が現れた例も報告されている(重要な基本的注意^④参照) ④甲状腺機能障害:甲状腺機能低下症(10.7%), 甲状腺機能亢進症(8.4%)等の甲状腺機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑤参照) ⑤副腎機能障害:副腎機能不全(1.7%)等の副腎機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑥参照) ⑥下垂体機能障害:下垂体機能低下症(1.0%)等の下垂体機能障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑦参照) ⑦肝機能障害、肝炎:AST, ALT, γ -GTP, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(10.7%), 肝炎(4.7%)が現れることがある(重要な基本的注意^⑧参照) ⑧腎障害:尿管間質性腎炎(頻度不明), 糸球体腎炎(頻度不明), 腎炎(0.7%)等の腎障害が現れることがある(重要な基本的注意^⑨参照) ⑨筋炎(0.8%):(重要な基本的注意^⑩参照) ⑩心筋炎(0.4%):(重要な基本的注意^⑪参照) ⑪肺炎(1.5%) ⑫脳炎(0.1%) ⑬Infusion reaction(2.6%):中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認する ⑭重度の皮膚障害:皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%)等が現れることがある。重度の皮膚障害が現れた後に敗血症が現れた例も報告されている。また、類天疱瘡(0.1%)が現れることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には皮膚科医と相談する ⑮神経障害:末梢性ニューロパチー(0.6%), 多発ニューロパチー(0.3%), ギラン・バレー症候群(頻度不明)等の神経障害が現れることがある

②その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹(21.6%), 痒疹症		皮膚炎	
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽, 肺炎	発声障害, 上気道感染, インフ	

		ルエンザ	
口腔内		口腔カンジダ	歯周病(歯肉炎), 口腔感染
内分泌	TSH上昇, TSH低下		
腎・泌尿器		排尿困難	
消化器	下痢	腹痛, アミラーゼ増加, リパーゼ増加	
その他		発熱, 筋肉腫, 末梢性浮腫	寝汗

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ②本剤のパイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。無菌的に希釈調製を行う ③調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認する。本剤は、無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しない ④パイアルは振とうせず、激しく攪拌しない ⑤必要量をパイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を0.1~10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和する。希釈液を凍結又は振とうさせない ⑥調製後は速やかに使用する。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2~8℃では28日以内、室温保存では48時間以内に投与を開始する ⑦パイアル中の残液は廃棄する ⑧薬剤投与時の注意 ⑨無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22 μ mインラインフィルターを使用して点滴静注する ⑩同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報:国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている 【取扱上の注意】①凍結を避けて保存する ②外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】2~8℃で保存。有効期間:4年 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】血中濃度 ①単回投与 ②第I相試験(D4880C00010試験)で日本人進行性固形癌患者に本剤75mgとデュルバルマブ1,500mgを点滴静注時の本剤の血清中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータ〔6例, 幾何平均値(変動係数%), T_{max} は中央値(最小値, 最大値)〕は, C_{max} 22.9(14.2) μ g/mL, AUC_{0-28} 239(15.9)day $\cdot\mu$ g/mL, T_{max} 0.044(0.042, 0.047)日 ③国際共同第III相試験(HIMALAYA試験)で切除不能な肝細胞癌患者に本剤300mg及びデュルバルマブ1,500mgを1日目に、更に4週後からデュルバルマブ1,500mgを4週間間隔で反復点滴静注時の本剤の血清中濃度〔 μ g/mL, 幾何平均値(変動係数%)。日本人を含む〕は、投与終了時(379例)78.0(117.2), 投与4週後(221例)10.7(84.7), 投与12週後(113例)1.3(156.5) ④反復投与:国際共同第III相試験(POSEIDON試験)で切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、本剤75mgを3週間間隔で反復点滴静注(併用療法としてデュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法を投与)時の本剤の血清中濃度〔 μ g/mL, 幾何平均値(変動係数%)。日本人を含む〕は、初回投与後(294例)23.17(65.62), 3週目(投与前, 285例)4.16(80.83), 12週目(投与前, 183例)7.82(75.68) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国際共同第III相試験(POSEIDON試験):化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者*(WHO/ECOG Performance Status 0又は1)675例(本剤^②+デュルバルマブ^③+白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法^④[本剤併用群338例], 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法^⑤単独[対照群337例])(日本人49例[本剤併用群21例, 対照群28例]を含む)を対象に、本剤, デュルバルマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討。*:体重30kg超であり, EGFR遺伝子変異陰性かつALK融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮癌患者又はKRAS遺伝子変異陽性の患者はEGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。*:本剤75mg及びデュルバルマブ1,500mgを第0, 3, 6, 9週目に各1回投与し、その後第12週目からデュルバルマブ1,500mgを4週間間隔で投与。また、第16週目に本剤75mgを1回投与。*:3週間を1サイクルとして、(1)パクリタキセル(アルブミン懸濁型)(第1, 8, 15日目に100mg/m²を投与)+カルボプラチン(第1日目にAUC 5又は6を投与), (2)ゲムシタピン(第1, 8日目に1,000mg/m²又は1,250mg/m²を投与)+シスプラチン(第1日目に75mg/m²を投与)若しくはカルボプラチン(第1日目にAUC 5又は6を投与)(扁平上皮癌のみ), 又は(3)メトトレキサド(第1

日目に500mg/m²を投与) + シスプラチン(第1日目に75mg/m²を投与)若しくはカルボプラチン(第1日目にAUC 5又は6を投与)(非扁平上皮癌のみ)のいずれかを4サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合更に2サイクルまで追加可とした。(3)ペメトレキセド+白金系抗悪性腫瘍剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド(500mg/m²)維持療法(本剤併用群では4週間間隔投与、対照群では3週間又は4週間間隔投与)に移行 ④全生存期間(中央値[95%信頼区間])(536件のイベント)の結果は、本剤併用群で14.0[11.7~16.1]ヵ月、対照群で11.7[10.5~13.1]ヵ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]: 0.77[0.650~0.916], p=0.00304[層別log-rank検定, 有意水準(両側)0.00797], 2021年3月12日データカットオフ)。無作為割付けからの期間(月)別のAt risk数(本剤併用群, 対照群の順)は、0月(338, 337), 3月(298, 284), 6月(256, 236), 9月(217, 204), 12月(183, 160), 15月(159, 132), 18月(137, 111), 21月(120, 91), 24月(109, 72), 27月(95, 62), 30月(88, 52), 33月(64, 38), 36月(41, 21), 39月(20, 13), 42月(9, 6), 45月(0, 0), 48月(0, 0) ⑤本剤併用群で治験薬が投与された330例(日本人20例を含む)中321例(97.3%)に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血164例(49.7%), 悪心137例(41.5%), 好中球減少症99例(30.0%), 食欲減退93例(28.2%), 疲労81例(24.5%)及び下痢71例(21.5%)(効能関連注意^{⑧⑨}, 用法関連注意^⑩参照) ②切除不能な肝細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験(HIMALAYA試験): 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者^{*1}(ECOG Performance Status 0又は1)782例(本剤+デュルバルマブ^{**}[本剤併用群393例], ソラフェニブ群[対照群389例])(日本人63例[本剤併用群34例, 対照群29例]を含む)を対象に、本剤とデュルバルマブを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討。^{*1}: 局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。^{**}: 本剤300mg及びデュルバルマブ1,500mgを1回、その後4週間の間隔を空けてデュルバルマブ1,500mgを4週間間隔で投与 ③主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])(556件のイベント)は、本剤併用群で16.4[14.2~19.6]ヵ月、対照群で13.8[12.3~16.1]ヵ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]: 0.78[0.66~0.92], p=0.0035[層別log-rank検定, 有意水準(両側)0.0398], 2021年8月27日データカットオフ)。無作為割付けからの期間(月)別のAt risk数(本剤併用群, 対照群の順)は、0月(383, 389), 2月(365, 356), 4月(333, 319), 6月(308, 283), 8月(285, 255), 10月(262, 231), 12月(235, 211), 14月(217, 183), 16月(197, 170), 18月(190, 155), 20月(176, 142), 22月(168, 131), 24月(158, 121), 26月(150, 106), 28月(119, 79), 30月(98, 62), 32月(75, 44), 34月(55, 32), 36月(32, 21), 38月(19, 12), 40月(11, 5), 42月(1, 1), 44月(0, 0), 46月(0, 0) ④本剤併用群で治験薬が投与された388例(日本人34例を含む)中378例(97.4%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢103例(26.5%), 痒痒症89例(22.9%), 発疹87例(22.4%), 食欲減退66例(17.0%), 疲労66例(17.0%), 発熱51例(13.1%), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加48例(12.4%), 甲状腺機能低下症47例(12.1%), 悪心47例(12.1%), 腹痛46例(11.9%), 不眠症40例(10.3%), 無力症39例(10.1%)(効能関連注意^{⑧⑨}参照) 【薬効薬理】作用機序: 本剤は、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)に対する抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1(CD80)及びB7.2(CD86)分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制すると考えられる

(性状) トレメリムマブ(遺伝子組換え)はヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される。451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖蛋白質(分子量: 約149,000)である

(備考) 再審査期間中(2022年12月23日から8年)

purified pineapple stem juice
パイナップル茎搾汁精製物
 壊死組織除去剤

269

基本添付文書 ネキソブリッド外用ゲル2022年12月作成

【製品】規制等：(処方) 《ネキソブリッド外用ゲル5g 2022.12.23承認》
 ネキソブリッド NexoBrid 外用ゲル5g (科研)

【組成】[ゲル]：凍結乾燥品1瓶(5.2g)*中パイナップル茎搾汁精製物(パイナップル茎に含有の酵素やその他の成分を精製及び濃縮したものの4.3g(蛋白質含量)、混合用ゲル1瓶(50g)添付

*：調製時及び塗布時の損失を考慮し、過量充填されている

【効能・効果】深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織の除去

【効能関連注意】①電撃傷又は化学熱傷の患者を対象とした臨床試験は実施していない ②生殖器及び会陰部にある熱傷に対する臨床試験は実施していない

【用法・用量】混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製。本剤を熱傷創に適量塗布し、4時間後に除去

【用法関連注意】①塗布量は、熱傷創450cm²あたり本剤55g(5gの凍結乾燥品と50gの混合用ゲルを混合したもの)を目安とする ②1回あたりの最大塗布面積は体表面積の15%を目安とする。本剤を塗布する熱傷創が体表面積の15%を超える場合は、2回に分けて塗布する。なお、臨床試験の最大塗布面積は、合計で体表面積の30%までである ③効果が不十分な場合、同部位への塗布は2回までとする

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】①本剤は蛋白質製剤であり、ショック、アナフィラキシーが現れることがあるので、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておく(重大な副作用参照) ②本剤はパイナップル由来の成分を含有するため、パイナップル、パパイヤ、パパイン、プロメラインに対する過敏症の既往歴について確認し、投与の可否を慎重に判断する。本剤の臨床試験では、パイナップル、パパイヤ、パパイン、プロメラインに対する過敏症の既往歴を有する患者は除外されている ③塗布前及び除去前に疼痛管理を行う(適用上の注意参照) ④創傷感染を防ぐため、必要に応じて、本剤除去後に消毒薬を浸したガーゼ等で熱傷創を被覆する(適用上の注意参照) 【特定背景関連注意】①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。本剤を用いた生殖発生毒性試験のうち、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない ②授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である

【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
銀又はヨウ素を含有する薬剤や被覆材(硝酸銀、スルファジアジン銀、ポピドンヨード又は銀含有被覆材等)(適用上の注意参照)	本剤の壊死組織除去作用が减弱するとの報告があるため、本剤塗布前にこれらを使用した場合は、これらを除去してから本剤を塗布する	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、本剤の除去等の適切な処置を行う

①**重大な副作用** ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：発疹、紅斑、血圧低下、頻脈等が現れることがある(重要な基本的注意参照)

②その他の副作用

	1~5%未満
適用部位	疼痛、痒痒症、皮下血腫
その他	発熱、頻脈

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ②他剤と混ぜない ③調製は次の手順で行う ④凍結乾燥品の容器の蓋を取る。アルミニウムキャップを外し、ゴム栓を外す ⑤混合用ゲルの容器のスクリュウキャップを外し、ゴム栓を外す ⑥混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加え、凍結乾燥品と混合用ゲルが均一になるように1~2分程度かけて混合し、本剤を調製する ⑦調製後15分以内に熱傷創に塗布する ⑧未使用の残った薬剤は保存せず廃棄する ⑨薬剤塗布時の注意 ⑩

熱傷創の洗浄：熱傷創を十分に洗浄し、水疱(表皮ケラチン層)を除去する。このとき、外用薬等を使用していた場合にはこれらも除去する。炭化したⅢ度の熱傷創では炭化した表皮を十分に擦り取る(相互作用参照) ⑪塗布の前処置：十分に洗浄した熱傷創を浸軟させるため、生理食塩液又は消毒薬(0.05%クワロルヘキシジン等)を浸したガーゼ及び包帯等で熱傷創を被覆し、2時間程度静置する。その間は、熱傷創の乾燥を避けるため、必要に応じてガーゼ及び包帯等に生理食塩液又は消毒薬を追加する。ガーゼ及び包帯等を除去する際、可能な限り水疱を取り除く ⑫塗布時 ⑬本剤塗布時に疼痛を生じる可能性があるため、塗布開始前に、疼痛管理を開始する(重要な基本的注意参照) ⑭熱傷創の周囲外側にワセリン軟膏を厚めに塗布して熱傷創との境界を作る。この時、ワセリン軟膏が壊死組織に付着しないように注意する ⑮調製後の本剤を熱傷創全体に塗布する。1回あたりの塗布面積は体表面積の15%までを目安とする ⑯本剤を塗布した熱傷創を閉鎖性被覆材(フィルム材等)で被覆する。その上を柔らかい厚めの被覆材等で緩めに覆い、包帯等で固定する ⑰塗布後、約4時間静置する。この間は可能な限り身体を動かさず、被覆部も極力動かさないようにする ⑱除去時 ⑲被覆材を除去する前に、疼痛管理を行う(重要な基本的注意参照) ⑳被覆材除去後、熱傷創周囲のワセリン軟膏及び分解した壊死組織を本剤ごと擦り取って除去し、滅菌ガーゼ等で熱傷創を十分に拭く ㉑創傷感染を防ぐため、必要に応じて、消毒薬(0.05%クワロルヘキシジン等)を浸したガーゼ及び包帯等で熱傷創を被覆し、2時間程度静置する(重要な基本的注意参照) ㉒眼に入れない。顔面等の熱傷創で眼に接触する可能性がある場合は、薬剤が眼に入らないように保護する。誤って眼に入った場合は、直ちに水で洗い流す 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報：ブタを用いた単回及び反復静注毒性試験で血液凝固パラメータの変化及び出血傾向が認められた 【取扱上の注意】①光の影響を防ぐために本剤は外箱に入れた状態で保存する ②正立した状態で保存する ③凍結を避ける 【保存等】2~8℃に保存。有効期間：36ヵ月 【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】①血中濃度：深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷の日本人患者(15歳以上、29例)の熱傷創1回塗布時の薬物動態パラメータは、T_{max} [中央値(最小値, 最大値)] 4.0(2.0, 12)時間, C_{max} 330±328ng/mL, AUC₀₋₄ 796±729ng·h/mL, AUC_{last} 4,840±4,240ng·h/mL, T_{1/2}(14例) 18±3.5時間 ②排泄：本剤は蛋白質製剤で、代謝時にペプチドやアミノ酸に分解され、消失すると考えられる 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験(*：海外第Ⅲ相検証的試験では、「壊死組織除去の完了及び創閉鎖に向けた治療を開始する状態」と定義し、この状態の判断基準として「壊死組織除去面積割合95%以上」を用いた。国内第Ⅲ相試験でも同様に、「壊死組織除去面積割合が95%以上、かつ追加の壊死組織除去が必要なく、創閉鎖に向けた治療を開始できる状態」と定義) ①国内第Ⅲ相試験：深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷患者(0歳以上)の熱傷創に本剤を塗布(1製剤あたり、15歳以上には体表面積の2.5%の熱傷創に対して塗布、15歳未満には熱傷創の面積450cm²に対して塗布)し、約4時間後に本剤を除去した非盲検非対照試験を実施 ③主要評価項目(壊死組織が完全除去*された被験者の割合)は88.6%(31/35例、95%信頼区間：74.05-95.46)で、95%信頼区間の下限値が事前に定めた目標値(20%)を上回ったことから、本剤の有効性が示された ④創閉鎖後3ヵ月までの副作用発現頻度は20.0%(7/35例)で、副作用の内訳は、適用部位疼痛11.4%(4/35例)、貧血、発熱、血中CK増加各2.9%(1/35例) ⑤海外第Ⅲ相検証的試験：深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷患者(18歳以上)の熱傷創に本剤又は混合用ゲルを塗布(1製剤あたり、体表面積の2.5%の熱傷創に対して塗布)し、約4時間後に本剤又は混合用ゲルを除去 ⑥主要評価項目(壊死組織が完全除去*された被験者の割合)は本剤群93.3%(70/75例)で、混合用ゲル群4.0%(1/25例)よりも統計的に有意に高かった(オッズ比：288.3, 95%信頼区間：35.5-13,984.4) ⑦創閉鎖後3ヵ月までの副作用発現頻度は本剤群で11.7%(9/77例)で、主な副作用は、頻脈3.9%(3/77例)、皮下血腫及び痒痒症各2.6%(2/77例)。また、創閉鎖後3ヵ月から12ヵ月までの副作用発現頻度は本剤群で2.6%(2/77例)で、副作用の内訳は、毛包炎及び痒痒症各1.3%(1/77例) 【薬効薬理】①作用機序：蛋白質分解作用を示し、壊死組織の分解及び除去に働く ②壊死組織除去作用(in vivo) ③ブタ熱傷モデルにおいて壊死組織除去作用を示した ④ブタ熱傷モデルにおいて組織除去作用は壊死組織に選択的で、壊死組織の下層にある真皮、熱傷を受けていない皮膚は構造的に損傷を受けないことが示された ⑤マウス熱傷モデルにおいて壊死組織除去作用を示した。また、本剤で壊死組織を除去した熱傷創において、bFGF投与による創傷治癒促進作用が認められた

2 ハイナ

〔性状〕 パイナップル茎搾汁精製物はパイナップル *Ananas comosus* [L.] Merr.の茎の搾汁から得た蛋白質分解酵素の混合物

〔備考〕 再審査期間中(2022年12月23日から10年)

fostatinib sodium hydrate (JAN)
ホスタマチニブナトリウム水和物
 経口血小板破壊抑制薬/脾臓チロシンキナーゼ阻害薬 399

基本添付文書 タバリス錠2022年12月作成

製品 規制等: (製) (処方) 《タバリス錠100・150mg 2022.12.23承認》
 タバリス Tavalisse 錠100・150mg (キッセイ)

(組成) [錠剤]: 1錠中ホスタマチニブとして100mg, 150mg
 ホスタマチニブナトリウム水和物126.2mgはホスタマチニブ100mgに相当

(効能・効果) 慢性特発性血小板減少性紫斑病

用法関連注意: 次の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤が適切と判断される患者に投与する ①他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合 ②血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

(用法・用量) ホスタマチニブとして初回投与量100mgを1日2回、経口投与。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回とする

用法関連注意 ①投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的の実施し、本剤の用量を調節する。本剤は、血小板数及び症状に応じて、次表を参考に適宜1段階ずつ増減する(用法関連注意⑤、重要な基本的注意②~⑥、重大な副作用③④⑤、臨床検査結果に及ぼす影響参照)

1日投与量	用法
300mg/日	150mgを1日2回 ^{*1}
200mg/日	100mgを1日2回 ^{*1}
150mg/日	150mgを1日1回
100mg/日 ^{*2}	100mgを1日1回

*1: 1日2回投与では8時間を目安に間隔を空けて投与する。*2: 100mg/日未満への減量が必要な場合は中止する

②治療上必要最小限の用量で使用する ③血小板数50,000/μL以上を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮する。血小板数が250,000/μL以上に増加した場合には、減量又は休薬する ④本剤を12週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、投与中止を考慮する ⑤本剤により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、次の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止する

発現事象	対処方法(目安)
下痢 (用法関連注意①、重大な副作用③参照)	グレード [※] 3又は4: 次のいずれかに該当する場合等 ・投与開始前と比較し1日7回以上の排便回数の増加 ・入院を要する ・日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現した場合
高血圧 (用法関連注意①、重要な基本的注意②、重大な副作用③参照)	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上に上昇した場合 必要に応じて降圧薬の投与等を行う。適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、減量又は休薬。休薬により血圧がコントロールされた場合は、①の表を参照して1日投与量を1段階下げて再開
	収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上に上昇した場合 降圧薬の投与等を行う。適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、休薬。休薬により血圧がコントロールされた場合は、①の表を参照して1日投与量を1段階下げて再開
	収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に上昇した場合 休薬又は中止し、降圧薬の投与等を行う。休薬により血圧がコントロールされた場合は、①の表を参照して1日投与量を1段階下げて再開

		再開
好中球減少 (用法関連注意①、重要な基本的注意②、重大な副作用③参照)	好中球数が ¹ 1,000/μL未満に減少した場合	好中球数を追加で測定し、1,000/μL未満であった場合は休薬。休薬により好中球数が ¹ 1,500/μL超まで回復したら、①の表を参照して1日投与量を1段階下げて再開
肝機能障害 (用法関連注意①、重要な基本的注意②、重大な副作用③参照)	次のいずれかを満たし、悪心、嘔吐、腹痛等の症状が認められる場合 ・AST又はALTが基準値上限の3倍以上5倍未満 ・総ビリルビンが基準値上限の2倍超	休薬。休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、①の表を参照して1日投与量を1段階下げて再開
	次のいずれかを満たし、症状が認められない場合 ・AST又はALTが基準値上限の3倍以上5倍未満 ・総ビリルビンが基準値上限の2倍超	AST又はALTの上昇が持続する場合は、減量又は休薬。休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、①の表を参照して1日投与量を1段階下げて再開
	次を満たす場合 ・AST又はALTが基準値上限の5倍以上	休薬。休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、①の表を参照して1日投与量を1段階下げて再開。AST又はALTが基準値上限の5倍以上で持続する場合は中止
	次のいずれも満たす場合 ・AST又はALTが基準値上限の3倍以上 ・総ビリルビンが基準値上限の2倍超	中止

*: グレードはCTCAE ver 5.0による

(禁忌) ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意④参照)

【重要な基本的注意】①血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用 ②血小板数が少なくとも50,000/μL以上に安定するまで、2週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施する。血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行う(用法関連注意①⑤参照) ③本剤により血圧上昇が現れることがあるので、血圧が安定するまでは2週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定する(用法関連注意①⑥、重大な副作用③参照) ④本剤により好中球数減少が現れることがあるので、2週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定する(用法関連注意①⑥、重大な副作用③参照) ⑤本剤により肝機能障害が現れることがあるので、2週間ごとにAST、ALT及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施する(用法関連注意①⑥、重大な副作用③、臨床検査結果に及ぼす影響参照) ⑥本剤により感染症が現れることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行う(重大な副作用③参照)

【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②血栓症又は血栓塞栓症の既往歴(動脈及び静脈血栓塞栓症など)や素因(第V因子ライデン変異、アンチトロンピンⅢ欠損症など)を有する患者: 血栓塞栓症が現れるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない ③B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHbC抗体又はHBs抗体陽性): 患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意する ④肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C): 投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には初回投与量の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。非結合形R406の血中濃度が上昇するおそれがある(薬物動態⑧参照) ⑤生殖能を有する者: 投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するよう指導する。ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていない。動物実験(雌ラット)において受胎率の低下が報告されていることから、本剤は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある(特定背景関連注意⑨参照) ⑥妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。ま

2 ホスタ

た、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに中止する。海外の臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告がある。動物実験(ラット及びウサギ)において、臨床推奨用量を下回る曝露で胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重並びに骨格及び内臓異常(変異及び奇形)が認められた(禁忌^②、特定背景関連注意^⑩参照) **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、乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験(ラット)において、乳汁を介した曝露に起因すると考えられる出生児の死亡率の増加及び低体重が認められた **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。動物実験(ラット、マウス及び幼若ウサギ)において、活発に成長している骨への影響として、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた **⑦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ことが多い

【相互作用】併用注意：ホスタマチニブはP-糖蛋白質(P-gp)及び乳糖耐性蛋白質(BCRP)に対して阻害作用を有する。また、本剤の活性本体であるR406は主としてCYP3A4により代謝され、BCRPに対して阻害作用を有し、CYP3Aに対して弱い阻害作用を有する

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 ・イトラコナゾール ・クラリスロマイシン ・リトナビル等 (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	R406の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮する	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用による
強いCYP3A誘導剤 ・カルバマゼピン ・フェニトイン ・リファンピシン等 (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	R406の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。本剤投与時はこれらの薬剤等を投与しないことが望ましい	これらの薬剤の強いCYP3A誘導作用による
シンバスタチン (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてシンバスタチンの減量を考慮する	ホスタマチニブ及びR406はBCRPの阻害作用を有し、R406はCYP3Aの弱い阻害作用を有する
ジゴキシン (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてジゴキシンの減量を考慮する	ホスタマチニブはP-gpの阻害作用を有する
ロスバスタチン (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてロスバスタチンの減量を考慮する	ホスタマチニブ及びR406はBCRPの阻害作用を有する

【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重度の下痢**(1.7%)：必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行う(用法関連注意^⑩参照) **③高血圧**：高血圧(21.2%)、高血圧クリーゼ(0.6%)が現れることがある。必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行う(用法関連注意^⑩、重要な基本的注意^⑨参照) **④好中球減少**：好中球減少(5.6%)、発熱性好中球減少症(0.6%)が現れることがある(用法関連注意^⑩、重要な基本的注意^⑨参照) **⑤感染症**：肺炎(1.1%)等の感染症が現れることがある。患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行う(重要な基本的注意^⑨参照) **⑥肝機能障害**(17.3%)：ALT(8.4%)、AST(5.6%)、ビリルビン(2.2%)等の

上昇を伴う肝機能障害が現れることがある(用法関連注意^{⑩⑪}、重要な基本的注意^⑨、臨床検査結果に及ぼす影響参照)

②その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満
神経系		浮動性めまい	
消化器	下痢(31.3%)、悪心	腹痛	
皮膚			発疹
臨床検査			白血球減少
その他			胸痛、疲労

【臨床検査結果に及ぼす影響】 本剤はUGT1A1を阻害することから、投与により総ビリルビン及び非抱合(間接)ビリルビンの上昇が認められることがある(用法関連注意^{⑩⑪}、重要な基本的注意^⑨、重大な副作用^⑨、薬物動態^{⑦⑧}参照) **【適用上の注意】** 薬剤調製時の注意：PTPシートから取り出し一包化調剤することは避ける(取扱上の注意参照) **【取扱い上の注意】** 吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、アルミピロー開封後はPTPシート状態で保存する(適用上の注意参照) **【保存等】** 室温保存。有効期間：3年 **【承認条件】** **①**医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する **②**国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に実施するデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 **①血中濃度** **③**単回投与：日本人健康被験者を対象に100~150mgを空腹時に単回経口投与時、活性本体であるR406の薬物動態パラメータは次のとおり

	100mg(6例)	150mg(12例)
t _{max} [*] (hr)	3(1.5-6)	1.5(1-4)
C _{max} (ng/mL)	338(39.8)	626(39.0)
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	4,150(33.0)	5,870(27.6)
t _{1/2} (hr)	15.9(40.3)	12.6(34.9)

幾何平均値(幾何CV%)。*：中央値(最小値-最大値)

⑤反復投与 **②**日本人健康被験者を対象に150mgを1日1回又は100mgを1日2回空腹時に7日間反復経口投与時、投与7日目のR406の薬物動態パラメータは次のとおり。100mgを1日2回投与時のAUC_τから算出した血漿中R406濃度の累積率は2.22倍

	100mg 1日2回(6例)	150mg 1日1回(11例)
t _{max,ss} [*] (hr)	2(1.5-4)	4(1-6)
C _{max,ss} (ng/mL)	615(31.1)	643(37.0)
AUC _τ (ng・hr/mL)	4,610(31.0)	5,900(33.5)
t _{1/2,ss} (hr)	16(35.1)	14.3(30.6)

幾何平均値(幾何CV%)。*：中央値(最小値-最大値)

④日本人健康被験者を対象に、本剤100又は200mgを1日2回空腹時に7日間反復経口投与時、投与7日目のR406のC_{max}(幾何平均値)はそれぞれ615~709及び1,730~2,360ng/mL、AUC_τ(幾何平均値)はそれぞれ4,610~5,040及び14,100~17,100ng・hr/mLであり、1日2回投与時の曝露は用量比を上回る増加を示した **⑥**持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者を対象に150mgを1日2回反復経口投与時、定常状態のR406の薬物動態パラメータ〔平均値(標準偏差)〕は、t_{max,ss}(hr, 12例)2.17(2.33)、C_{max,ss}(ng/mL, 12例)810(289)、AUC_τ(ng・hr/mL, 10例)5,450(2,210)(外国人データ) **⑦**吸収 **⑧**絶対的バイオアベイラビリティ：本剤は小腸で速やかに代謝された後、活性本体であるR406として速やかに吸収される。健康被験者10例を対象に150mgを空腹時に単回経口投与時のR406の絶対的バイオアベイラビリティは54.6%(外国人データ)。ホスタマチニブの血漿中濃度はわずかであり、投与4時間後には検出されなかった **⑨**食事の影響：健康被験者28例を対象に、150mgを食後(高脂肪/高カロリー食)に単回経口投与時、空腹時と比べてR406のAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ1.23倍及び1.15倍(外国人データ) **⑩**分布：R406のヒト血漿蛋白結合率は98.3%(*in vitro*)。精製ヒト血清アルブミン及び精製α₁-酸性糖蛋白に対する結合率はそれぞれ96.3%及び75.5%(*in vitro*)。R406は赤血球に分布し、血液/血漿中濃度比は2.6(*in vitro*)。健康被験者を対象に¹⁴C-R406 100μgを単回静注時、定常状態での分布容積(V_{d,ss})は256L(外国人データ) **⑪**代謝：本剤は小腸でアルカリホスファターゼにより活性本体であるR406に代謝される(*in vitro*)。R406は主にCYP3A4及びUDPグルクロン酸転移酵素(UGT1A9)により代謝される(*in vitro*)。健康被験者6例を対象に¹⁴C-ホスタマチニブ150mgを空腹時に単回経口投与時、血漿中では主にR406として

存在し、R406の代謝物はわずかであった(外国人データ) ⑤排泄(外国人データ)：健康被験者6例を対象に¹⁴C-ホスタマチニブ150mgを空腹時に単回経口投与時、19.3%が尿中に排出。主にR406のN-グルクロン酸結合体として存在し、R406の尿中排泄はわずか。残り(80.0%)は糞中に排泄され、主にR406及びR406のベンゼンジオール体として存在 ⑥特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑦腎機能障害患者：腎機能障害患者を対象に150mgを空腹時に単回経口投与時、腎機能正常者8例と比べて、R406のAUC_{0-∞}及びC_{max}は中等度の腎機能障害患者8例(Ccr：30以上50mL/min未満)でそれぞれ0.78倍及び0.58倍、血液透析を要する末期腎不全患者8例(透析後投与)でそれぞれ0.74倍及び0.62倍。また、末期腎不全患者に150mgを透析開始2時間前に単回経口投与時、透析により除去されたR406量は投与量の1%未満。非結合形R406のAUC_{0-∞}及びC_{max}は腎機能障害患者と腎機能正常者と同程度 ⑧肝機能障害患者：肝機能障害患者を対象に150mgを空腹時に単回経口投与時、肝機能正常者8例と比べて、R406のAUC_{0-∞}及びC_{max}は軽度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類A)でそれぞれ0.71倍及び0.89倍、中等度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類B)でそれぞれ0.76倍及び0.87倍、重度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類C)でそれぞれ1.06倍及び0.84倍。重度の肝機能障害患者における非結合形R406のAUC_{0-∞}及びC_{max}は、肝機能正常者と比べてそれぞれ1.7倍及び1.3倍 ⑨薬物相互作用(③～⑤)：健康被験者、外国人データ ⑩ケトコナゾール(経口剤)：国内未承認)：8例を対象に本剤80mg^{*}(単回投与)と強いCYP3A阻害剤であるケトコナゾール200mg(1日2回反復投与)を併用投与時、本剤の単独投与時と比べて、R406のAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ2.02倍及び1.37倍(相互作用参照)。*：承認用法・用量は、初回投与量100mgを1日2回、経口投与。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量。血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回 ⑪リファンピシン：15例を対象に本剤150mg(単回投与)と強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mg(1日1回反復投与)を併用投与時、本剤の単独投与時と比べて、R406のAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ0.25倍及び0.41倍(相互作用参照) ⑫シンバスタチン：21例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とBCRP及びCYP3A基質であるシンバスタチン40mg(単回投与)を併用投与時、シンバスタチンの単独投与時と比べて、シンバスタチンのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ1.64倍及び2.13倍であり、シンバスタチン酸のAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ1.66倍及び1.83倍(相互作用参照) ⑬ジゴキシン：23例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とP-gp基質であるジゴキシン0.25mg(1日1回反復投与)を併用投与時、ジゴキシンの単独投与時と比べて、ジゴキシンのAUC_{0-∞}及びC_{max,ss}は、それぞれ1.37倍及び1.70倍(相互作用参照) ⑭ロスバスタチン：21例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とBCRP基質であるロスバスタチン20mg(単回投与)を併用投与時、ロスバスタチンの単独投与時と比べて、ロスバスタチンのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ1.96倍及び1.88倍(相互作用参照) ⑮その他の薬剤 ⑯健康被験者15例を対象に本剤150mg(単回投与)と中等度のCYP3A阻害剤であるペラパミル80mg(1日3回反復投与)を併用投与時、本剤の単独投与時と比べて、R406のAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ1.39倍及び1.06倍(外国人データ) ⑰健康被験者16例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とCYP3A基質であるミダゾラム7.5mg(単回投与)を併用投与時、ミダゾラムの単独投与時と比べて、ミダゾラムのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ1.25倍及び1.09倍(外国人データ) ⑱健康被験者33例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)と経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲステル0.15mg、1日1回反復投与)を併用投与時、経口避妊薬の単独投与時と比べて、エチニルエストラジオールのAUC_{0-∞}及びC_{max,ss}は、それぞれ1.28倍及び1.34倍、レボノルゲステルのAUC_{0-∞}及びC_{max,ss}は、それぞれ1.05倍及び0.97倍(外国人データ) ⑳健康被験者28例を対象に本剤150mg(単回投与)とH₂受容体拮抗剤であるラニチジン150mg(単回投与)を併用投与時、本剤の単独投与時と比べて、R406のAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ0.97倍及び0.98倍(外国人データ) ㉑リウマチ患者12例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とOAT1/3の基質であるメトトレキサート5~25mg/週(単回投与)を併用投与時、メトトレキサートの単独投与時と比べて、メトトレキサートのAUC₀₋₄₈及びC_{max}は、それぞれ1.12倍及び1.01倍、7-ヒドロキシメトトレキサートのAUC₀₋₄₈及びC_{max}は、それぞれ1.06倍及び1.06倍(外国人データ) ㉒健康被験者15例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とワルファリン25mg(単回投与)を併用投与時、ワルファリンの単独投与時と比べて、R-ワルファリンのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ1.18倍及び1.02倍、S-ワルファリンのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ1.13倍及び0.99倍(外国人データ) ㉓健康被験者15例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とCYP2C8基質であるピオグリタゾン30mg(単回投与)を併用投与時、ピオグリタゾンの単独投与時と比べて、ピオグリタゾンのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、そ

れぞれ1.18倍及び0.83倍、ヒドロキシピオグリタゾンのAUC₀₋₄及びC_{max}は、それぞれ0.90倍及び0.91倍(外国人データ) ㉔R406はUGT1A1、MATE1及びMATE2-Kに対し阻害作用を示した(*in vitro*) (重要な基本的注意⑥、臨床検査結果に及ぼす影響参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相臨床試験(二重盲検期)：同意取得の6ヵ月以上にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬、リツキシマブ又はIVIG製剤)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた20歳以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)34例(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回~150mg 1日2回の範囲で用量調整した ②主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合(%)は、ホスタマチニブ群36.4(8/22例)[17.2, 59.3]*、プラセボ群0(0/12例)[0, 26.5]*であり、本剤群でプラセボ群と比較して高かった(差：36.4[3.1, 59.3])。*：[]内は95%信頼区間の下限、上限 ③副作用発現割合は、本剤群77.3%(17/22例)、プラセボ群8.3%(1/12例)。本剤群の主な副作用は、下痢31.8%(7/22例)、高血圧27.3%(6/22例)及び好中球数減少13.6%(3/22例)。中等度又は高度の出血関連の副作用は認められなかった ④国内第Ⅲ相臨床試験(長期投与期)：前記の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者34例のうち、二重盲検期で本剤群に割り付けられた22例において長期投与時(最大52週間)の有効性及び安全性を評価 ⑤血小板数の維持期間(血小板数が28日以上連続して50,000/μL以上を達成した最初の測定日から28日以上連続して血小板数が50,000/μL未満となった最初の測定日までの期間)の中央値は、309日(範囲：113~358日) ⑥副作用発現割合は、77.3%(17/22例)。主な副作用は、下痢31.8%(7/22例)、高血圧27.3%(6/22例)及び好中球数減少13.6%(3/22例) ⑦海外第Ⅲ相検証試験(C788-047試験)：3ヵ月以上にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬又はIVIG製剤等)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた18歳以上の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)76例(本剤群51例、プラセボ群25例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回~150mg 1日2回の範囲で用量調整した ⑧主要評価項目であるStable platelet responseの達成割合は、本剤群17.6%(9/51例)及びプラセボ群0%(0/25例)であり、プラセボ群と比較し本剤群で有意に高かった(P=0.0261, 群間差(本剤-プラセボ)：17.6%, 95%信頼区間：7.2%, 28.1%)。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群11.8%及びプラセボ群20.0%、重篤な出血関連事象は本剤群5.9%及びプラセボ群12.2% ⑨副作用発現割合は、本剤群76.5%(39/51例)及びプラセボ群28.0%(7/25例) ⑩海外第Ⅲ相検証試験(C788-048試験)：3ヵ月以上にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬又はIVIG製剤等)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた18歳以上の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)74例(本剤群50例、プラセボ群24例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回~150mg 1日2回の範囲で用量調整した ⑪主要評価項目であるStable platelet responseの達成割合は、本剤群18.0%(9/50例)及びプラセボ群4.2%(1/24例)[P=0.1519, 群間差(本剤-プラセボ)：13.8%, 95%信頼区間：0.5%, 27.1%)。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群8.0%及びプラセボ群12.5%、重篤な出血関連事象は本剤群4.0%及びプラセボ群8.3% ⑫副作用発現割合は、本剤群39.2%(20/51例)*及びプラセボ群26.1%(6/23例)。*：プラセボ群に割り付けられ、誤って本剤が投与された1例について、安全性解析対象集団では本剤群として、ITT集団ではプラセボ群として解析された ⑬海外第Ⅲ相長期継続投与試験：海外第Ⅲ相検証試験(C788-047試験及びC788-048試験)から移行した前記の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者123例を対象に長期継続投与時の有効性及び安全性を検討 ⑭57例が本剤の投与開始から12週以内に血小板数50,000/μL以上を達成し、血小板数維持期間(初めて血小板数が50,000/μL以上を達成した日から、4週以上間隔を空けた2回の来院で血小板数が50,000/μL未満となった最初の来院日までの期間)は127.0日(範囲：71~483日) ⑮副作用発現割合は54.5%(67/123例)、主な副作用は下痢24.4%(30/123例)及び高血圧10.6%(13/123例) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は生体内で活性本体

4 ホスタ

であるR406に代謝され、脾臓チロシンキナーゼを阻害。R406は脾臓チロシンキナーゼを阻害することでマクロファージに発現するFc γ 受容体を介したシグナル伝達を抑制し、抗血小板自己抗体が結合した血小板のマクロファージによる貪食及び破壊を軽減。また、B細胞に発現するB細胞受容体を介したシグナル伝達を抑制することで、B細胞の抗血小板抗体産生を抑制する可能性がある ②マクロファージに対する作用：ヒト初代培養マクロファージにおいて、R406は抗IgG抗体により誘導されるFc γ 受容体シグナルの活性化を抑制(*in vitro*) ③B細胞に対する作用：ヒト初代培養B細胞において、R406は抗IgG抗体又は抗IgM抗体により誘導されるB細胞受容体シグナルの活性化を抑制(*in vitro*) ④ITPモデルに対する作用：マウスに抗血小板抗体を投与して作製したITPモデルにおいて、血小板数の減少を用量依存的に抑制 ⑤正常血小板機能に対する影響：血小板数が正常なマウスにおいて、R406は出血時間に影響を与えなかった

(性状) ホスタマチニブナトリウム水和物は白色の結晶性の粉末である。pH1.2の水性緩衝液にほとんど溶けず、水に溶けにくく、メタノールにやや溶けやすい

(備考) 再審査期間中(2022年12月23日から10年)

foslevodopa・foscarbidopa hydrate

ホスレドパ・ホスカルビドパ水和物

抗パーキンソン剤

116

基本添付文書 ヴィアレブ配合持続皮下注2022年12月作成

製剤 規制等：(処方) 《ヴィアレブ配合持続皮下注 2022.12.23承認》
ヴィアレブ Vyalev 配合持続皮下注 (アツヴィ)

(組成) [注射液]：1バイアル(10mL)中ホスレドパ2,400mg, ホスカルビドパ120mg(無水物として)。pH：7.0~7.8 浸透圧比：7

(効能・効果) レドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動(wearing-off現象)の改善
効能関連注意 ①臨床試験において、本剤により高頻度に注入部位関連事象が認められ、重篤な注入部位蜂巣炎や注入部位膿瘍により中止に至った例も報告されている。本剤の安全性、忍容性も十分に理解した上で使用の適切性を慎重に判断する(重要な基本的注意^①、重大な副作用^②、臨床成績^{③④}参照) ②本剤は経口レドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められるパーキンソン病患者に対して使用する

(用法・用量) 本剤投与前の経口レドパ量に応じて1時間あたりの注入速度を設定し、24時間持続皮下注。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合は、持続投与開始前には負荷投与を行う。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与ができる。本剤を0.15~0.69mL/時間(レドパ換算量として約26~117mg/時間)で持続投与。負荷投与を行う場合は本剤0.6~2.0mL(レドパ換算量として約100~350mg)を投与。追加投与は本剤を1回あたり0.1~0.3mL(レドパ換算量として約17~51mg)で投与。投与量は症状により適宜増減するが、1日総投与量は16.67mL(レドパ換算量として2,840mg)を超えない

用法関連注意 ①投与には、専用の投与システム〔輸液ポンプ(ヴィアフューザー)、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ)を用いる ②本剤の投与開始時に使用中のすべてのレドパ含有製剤及びCOMT(カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)阻害剤を中止する ③投与は次に従って行う ④レドパ量の算出：本剤投与前の覚醒時間(通常16時間/日)に服用したすべてのレドパ含有製剤(カルビドパ/レドパ/COMT阻害剤の配合剤及びレドパ・カルビドパ水和物経腸剤を含む)のレドパ量の合計を算出する。覚醒時間以外の投与(夜間投与等)も含め、レスキュー薬のレドパ製剤やその他のパーキンソン病治療薬は計算に含めない。COMT阻害剤を24時間以内に投与した場合、COMT阻害剤の用量にかかわらず、レドパ量の合計に1.33を乗じる ⑤持続注入速度の決定：本剤の開始注入速度は、患者が覚醒時間に服用するレドパ量を、24時間持続投与に換算することで決定する。算出したレドパ量に基づき、次記に従って開始注入速度を設定する。次記に示す本剤の1時間あたりの注入速度は、覚醒時間(通常16時間)における患者ごとのレドパ量に基づく。16時間より長い又は短い覚醒時間に基づきレドパ量を算出する場合、レドパ量を16時間に換算する。16時間に換算するため、患者の通常の覚醒時間でレドパ量を割り16を乗じて16時間のレドパ量に調整後、次記を参照し開始注入速度を決定する。なお、ここで算出した注入速度は、ポンプの設定時に基本注入速度として入力する。本剤の1時間ごとの推奨開始注入速度〔覚醒時間(16時間)に投与したすべての経口レドパ含有製剤に基づくレドパ量(mg)：24時間投与における本剤の推奨開始注入速度(mL/時間)*〕は次のとおり。400未満：0.15, 400-499：0.15-0.17, 500-599：0.17-0.20, 600-699：0.20-0.24, 700-799：0.24-0.27, 800-899：0.27-0.30, 900-999：0.30-0.34, 1,000-1,099：0.34-0.37, 1,100-1,199：0.37-0.40, 1,200-1,299：0.40-0.44, 1,300-1,399：0.44-0.47, 1,400-1,499：0.47-0.51, 1,500-1,599：0.51-0.54, 1,600-1,699：0.54-0.57, 1,700-1,799：0.57-0.61, 1,800-1,899：0.61-0.64, 1,900-1,999：0.64-0.68, 2,000以上：0.69。*：1時間あたりの投与速度は次の式を用いて算出する。Xはレドパ量を決定するために使用する患者の覚醒時間数(例：前記ではX=16)とする。1時間あたりの注入速度(mL/時間)=[(レドパ量×0.92×1.41)/240]/X ⑥負荷投与量の決定 ⑦本剤の投与は、患者のオフ状態、オン状態のいずれの状態でも開始できる。オン状態で投与を開始する場合、負荷投与なしに持続投与を開始できる ⑧患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合(又はポンプが3時間以上停止しており、かつレドパ含有製剤を服用していない場合は)、症状を速やかにコントロールするために、持続投与

を開始する直前に負荷投与を行う。負荷投与は、ポンプの機能又は経口レドパ・カルビドパ水和物製剤の服用のいずれで実施してもよい。なお、負荷投与量は、本剤での治療開始前の1日のうち最初の経口レドパ・カルビドパ水和物製剤の投与量に基づき決定する。ポンプに設定する本剤の推奨負荷投与量(mL)及びおおよそのレドパ換算量(mg)を次表に示す
《本剤の推奨負荷投与量》

本剤の負荷投与量	0.6mL	0.9-1.2mL	1.5-1.8mL	2.0mL
おおよそのレドパ換算量	100mg	150-200mg	250-300mg	350mg

本剤0.1mL中にホスレドパ24mgを含有する(レドパパとして約17mgに相当)。ポンプは0.1mL単位で負荷投与量を設定できる

⑨持続注入速度の調節：患者が最適な治療効果が得られるように、注入速度を調整し、その注入速度で24時間にわたり持続的に投与する。注入速度は0.01mL/時間(レドパパとして約1.7mg/時間に相当)単位で調節できる。基本注入速度に加え、ポンプには更に2種類の注入速度(低又は高)を追加で設定できる。医師が予め設定した2種類の追加の注入速度から、活動量に応じて、夜間に投与量を減量する、又は長時間の活動のために増量するなど、患者が選択できる ⑩追加投与：持続投与中に発現する急性のオフ症状を管理するため、患者自身が追加投与できるよう、医師はポンプに追加投与機能を設定できる。追加投与量は次表に示す5つから1つを選択し設定する。1時間あたりの追加投与は1回を超えないこととし、1日24時間の投与期間中に5回以上の追加投与が行われた場合は、基本注入速度の変更を検討する
《本剤の追加投与量の選択肢》

本剤の追加投与量	0.10mL	0.15mL	0.20mL	0.25mL	0.30mL
おおよそのレドパ換算量	17mg	25.5mg	34mg	42.5mg	51mg

⑪本剤の投与を1時間以上中断した場合は、輸液セットの汚染や閉塞のリスク低減のため、新しい輸液セットを使用し、投与部位を変えることが望ましい。3時間を超えて投与を中断した場合は、患者自身で負荷投与を行い、速やかに症状をコントロールするよう指導する。本剤の投与を長時間(24時間超)中断又は中止した場合は、適切なドパミン作動薬(経口レドパ・カルビドパ水和物製剤等)を投与する ⑫投与開始時及び増量時には特に副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量等の適切な処置を行う

(禁忌) ①閉塞隅角緑内障の患者[眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある](重要な基本的注意^①、重大な副作用^②参照) 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投与にあたっては、パーキンソン病治療に精通し、本剤の投与システムについて十分な知識のある医師又はその指導の下で、本投与システムの使用が適切と判断される症例においてのみ使用する。患者が投与システムについて理解し使用できることを確認する ②投与を受けた患者において、注入部位反応及び注入部位感染が報告されている。本剤を調整及び投与する際は、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタは単回使用とし、清潔操作(投与部位の消毒等)を行う。リスク低減のため、投与部位を変えながら、少なくとも3日ごとに新しい輸液セットを使用する。新たな投与部位は、過去12日間に使用した投与部位から2.5cm以上離すことが望ましい(効能関連注意^①、重大な副作用^②、臨床成績^{③④}参照) ③本剤投与中は幻覚の発現に注意する。特に本剤とドパミン受容体作動薬を併用した患者では幻覚がより高い頻度で発現する可能性がある。幻覚が現れた場合は、本剤の減量や中断等を検討する(重大な副作用^②、臨床成績^{③④}参照) ④ニューロパチーが現れることがあるため、投与中は、関連症状(感覚障害等)に注意し、必要に応じて神経伝導検査の実施や必要なビタミン等の補充を考慮する ⑤溶血性貧血、血小板減少症が現れることがあるため、定期的に血液検査を実施する(重大な副作用^②参照) ⑥本剤の急激な減量又は中止により悪性症候群が現れることがあるため、本剤の減量、中止が必要な場合は、患者の状態を注意深く観察しながら用量を漸減する(重大な副作用^②参照) ⑦閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい(禁忌^①、重大な副作用^②参照) ⑧前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能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は従事させないよう注意する(重大な副作用^②参照) ⑨レドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博(個人的生活の崩壊等

2 ホスレ

の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されている。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超過して求めるドーパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う ⑩B型モノアミン酸化酵素阻害剤(セレギリン塩酸塩等)との併用に際しては、使用前に必ずB型モノアミン酸化酵素阻害剤の添付文書を参照する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者：症状が悪化するおそれがある ③重篤な心疾患のある患者又はその既往歴のある患者：症状が悪化するおそれがある ④肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者：症状が悪化するおそれがある ⑤慢性開放隅角緑内障の患者：眼圧上昇を起し、緑内障が悪化するおそれがある ⑥自殺傾向など精神症状のある患者又はその既往歴のある患者：精神症状が悪化するおそれがある ⑦糖尿病の患者：血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある ⑧腎機能障害患者：副作用の発現が増加するおそれがある ⑨肝機能障害患者：副作用の発現が増加するおそれがある ⑩妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(ウサギ)でレボドパ・カルビドパの催奇形性が報告されている 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。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。レボドパはヒト乳汁中に分泌される。また、動物実験(ラット)でカルビドパの乳汁移行が報告されている ⑫高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血圧降下剤 ・メチルドパ水和物 ・レセルピン ・節速断剤等	起立性低血圧等の症候性低血圧が発現するおそれがある。本剤開始時や増量時には血圧降下剤の減量を考慮する	レボドパの血圧降下作用により、相対的に血圧降下作用が増強すると考えられている
レセルピン製剤 テトラバナジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。パーキンソン症状の悪化についてモニタリングする	左記薬剤の脳内ドーパミン減少作用により、パーキンソン症状が悪化する
ドーパミンD ₂ 受容体遮断作用を有する薬剤(抗精神病薬等) ・フェノチアジン系薬剤 ・ブチロフェノン系薬剤 ・リスベリドン ・ペロスピロン塩酸塩等		ドーパミン作動性神経において本剤と作用が拮抗するため
イソニアジド		機序不明であるが、イソニアジドによるドーパミン脱炭酸酵素阻害により脳内でのドーパミンへの変換が抑制されるためと考えられている
パパバリン塩酸塩		機序不明
NMDA受容体拮抗剤 ・メマンチン塩酸塩等	本剤の作用を増強するおそれがある	左記薬剤がドーパミン遊離を促進する可能性がある
他の抗パーキンソン剤 ・抗コリン剤 ・アママンジン塩酸塩 ・プロモクリプテンメシル酸塩	精神神経系等の副作用が増強することがある	併用によりレボドパの効果増強につながるが、同時に精神神経系等の副作用が増強する可能性がある

【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(頻度不明)：急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋強剛、不随意運動、シヨック状態、精神状態変化(激越、錯乱、昏睡等)、自律神経症状、CK上昇等が現れ、まれに横紋筋融解症を発症するおそれがある。本剤の急激な減量又は中止は避けるとともに、このような症状が認められた場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行う(重要な基本的注意^①参照) ③幻覚(20.4%)、錯乱(2.2%)、抑うつ(0.3%)：(重要な基本的注意^②、臨床成績^{①②}参照) ④溶血性貧

血(頻度不明)、血小板減少症(頻度不明)：(重要な基本的注意^③参照) ⑤突発的睡眠(頻度不明)：前兆のない突発的睡眠が現れることがある(重要な基本的注意^③参照) ⑥悪性黒色腫(頻度不明) ⑦閉塞隅角緑内障(頻度不明)：急激な眼圧上昇を伴う閉塞隅角緑内障を起すことがあるので、霧視、眼痛、充血、頭痛、嘔気等が認められた場合には、中止し、直ちに適切な処置を行う(禁忌^①、重要な基本的注意^③参照) ⑧注入部位感染(32.7%)：注入部位蜂巣炎(22.0%)、注入部位膿瘍(8.5%)等が現れることがある(効能関連注意^①、重要な基本的注意^②、臨床成績^{①②}参照)

②その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害			食欲減退	
精神障害		不眠症、不安、妄想、精神病性障害	妄想症、衝動制御障害、激越、自殺念慮	ドーパミン調節障害症候群
神経系障害	ジスキネジア、浮動性めまい、オンオフ現象	傾眠、錯覚、体位性めまい、頭痛、ジストニア、平衡障害	感覚鈍麻、認知障害	
血管障害		起立性低血圧、低血圧	高血圧	
胃腸障害	悪心	便秘、口内乾燥	腹痛、嘔吐	下痢
腎及び尿路障害			尿失禁	尿閉
一般・全身障害及び投与部位の状態	注入部位紅斑(44.7%)、注入部位結節(23.6%)、注入部位浮腫(16.4%)、注入部位疼痛(15.7%)、注入部位反応、注入部位内出血、注入部位血管外漏出、注入部位丘疹、注入部位血腫	注入部位硬結、注入部位炎症、注入部位腫瘍、注入部位出血、注入部位腫脹、注入部位痒痒感、疲労、注入部位発疹、注入部位刺激感、注入部位皮膚剥脱、注入部位着白	倦怠感、末梢腫脹、注入部位熱感、末梢性浮腫	
臨床検査	体重減少	ビタミンB6減少		
傷害、中毒及び処置合併症		転倒		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難		
皮膚及び皮下組織障害			痒痒症、発疹	
心臓障害			動悸	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮	

【臨床検査結果に及ぼす影響】①ニトロプルシドナトリウム水和物の検尿テープによる尿検査ではケトン体が偽陽性になる場合がある ②ブドウ糖酸化酵素法による尿検査では尿糖が偽陰性になる場合がある 【過量投与】①症状：異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに悪心、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある ②処置：速やかに中止しポンプを外す。ピロキシンは本剤の作用反転に有用でない 【適用上の注意】①薬剤交付時の注意 ②投与は専用の投与システムと組み合わせるため、投与システム及びその構成部品(輸液ポンプ、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ)について、添付文書、取扱説明書等を熟読し、これらの指示及び注意に従い適切に投与する ③室温(30℃以下)での保管は28日間を超えない ④薬剤投与前の注意：誤操作等により、過量投与若しくは不足となる可能性があるため、本剤及び本剤の投与システムについて、投与開始前及び必要に応じて継続的に患者にトレーニングを行う ⑤薬剤投与時の注意 ⑥皮下にのみ投与する。本剤は、臍から半径5cmの部位を避け、腹部に皮下注することが望ましい。腕又は大腿部への投与による長期の安全性及び有効性は確立していない ⑦皮膚に異常(圧痛、あざ、発赤、硬結等)がある部位には投与しない ⑧本剤のバイアルは単回使用とし、バイアルの全量をシリンジに移す。24時間後、シリンジ内に残薬があれば廃棄

し、新しいバイアル及びシリンジに交換する ①一時的に投与を中断する場合やポンプの故障や誤作動が生じた場合等に備えて、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を常に用意しておく 【その他の注意】 ①臨床使用に基づく情報：抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動(選発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある ②非臨床試験に基づく情報：本剤には、ホスカルビドパの分解物であるヒドラジンが含有されている可能性があり、ヒドラジンは動物試験において遺伝毒性及びがん原性を示すことが報告されている 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：18ヵ月 【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】 ①血中濃度 ②外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験において、本剤をホスレドパ/ホスカルビドパ 80/4mgで負荷投与後、24時間かけてホスレドパ/ホスカルビドパ 700/35mgを持続皮下注時(レジメンB)、レドパの血中濃度は速やかに定常状態に達し、投与期間中を通じて安定した血中レドパ濃度を維持。また、デュオドーパ配合経腸用液をレドパ/カルビドパ(LD/CD)50/12.5mgで負荷投与後、16時間かけてLD/CD 350/87.5mgを持続空腸投与し、更に投与開始後18及び21時間後にそれぞれLD/CD 100/25mgを経口投与時(レジメンA)と比べ、レジメンBの投与開始16時間までの血漿中レドパ濃度推移は類似しており、レジメンAに対するレジメンBのレドパのC_{max0-16h}及びAUC_{0-16h}の幾何平均値の比の点推定値及び90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内(添付文書の図参照) ③日本人健康被験者に本剤をホスレドパ/ホスカルビドパ 480/24mg(8例)、960/48mg(8例)及び1,440/72mg(7例)で24時間持続皮下注時、レドパのC_{max}の平均値(変動係数%)は、393(28)、969(18)及び1,400(20)ng/mL、AUC_{inf}の平均値(変動係数%)は、8,230(28)、19,700(16)及び29,700(20)ng・h/mL、t_{1/2}の調和平均値(疑似標準偏差)は、1.57(0.24)、1.71(0.26)及び1.91(0.60)時間。投与量ごとの血漿中レドパ濃度推移は添付文書の図参照 ④吸収 ⑤日本人健康被験者24例に本剤を24時間持続皮下注時、ホスレドパ及びホスカルビドパは速やかに吸収され、レドパ及びカルビドパに変換された ⑥健康被験者各12例に本剤を腹部、腕及び大腿部に24時間持続皮下注時、レドパ及びカルビドパの薬物動態は類似(外国人データ) ⑦分布 ⑧赤血球及び血漿間のレドパの分配比は約1。レドパの血漿蛋白結合率はごくわずか(約10～30%)。カルビドパは血漿蛋白に約36%結合(*in vitro*) ⑨ラットにおいてレドパはLNAA輸送体により脳内に移行し、カルビドパは脳血液関門を透過しなかった ⑩代謝：プロドラッグであるホスレドパ及びホスカルビドパは、生体内に広範に分布するホスファターゼによりレドパ及びカルビドパに速やかに変換されるため、循環血から速やかに消失。レドパは主として芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AAAD)及びカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)による代謝を介して消失。その他の代謝経路としてアミノ基転移及び酸化がある。酵素阻害剤を併用投与しない時、AAADを介するレドパからドパミンへの脱炭酸が主代謝経路になる。COMTを介するレドパのO-メチル化により3-O-メチルレドパが生成。カルビドパとの併用時、レドパの消失半減期は約1.5時間。カルビドパは2種類の主代謝物(α-メチル-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルプロピオン酸及びα-メチル-3,4-ジヒドロキシフェニルプロピオン酸)に代謝。これら2種類の代謝物は未変化体又はグルクロン酸抱合体として主として尿中に排泄。カルビドパの消失半減期は約2時間(外国人データ) ⑪排泄：パーキンソン病患者に放射能標識したレドパを経口投与時、24時間までに投与量の約85%の放射能及び0.8%の未変化体が尿中に排泄。糞中の放射能排泄率は2%未満。パーキンソン病患者に放射能標識したカルビドパを経口投与時、投与量の約50%及び35%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄。尿中の標識物質の32%が未変化体(外国人データ) 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第Ⅲ相試験(M15-741試験)：既存治療で十分な効果が得られない、日本人を含むパーキンソン病患者(1日当たりのオフ時間が2.5時間以上)を対象として本剤を非盲検で皮下注。4週間の最適化期後、48週間の維持期の計52週間投与。244例が本剤の投与を受け、51%(125例)が52週間の試験を完了。4週時の1日あたりの本剤の投与量(レドパ換算量)は、維持投与量1,770.3±683.25mg、追加投与量66.2±50.10mg、総投与量1,817.3±686.89mg ②有効性評価対象(244例[日本人27例])における標準化した1日あたりの平均オフ時間(1日を16時間(起きている時間)として補正した数値)について、ベースライン(236例)5.90±2.24時間、52週評価時(104例)2.52±2.88時間、ベースラインからの変化量は-3.36±3.12時間。朝の起床時に無動を呈した被験者の割合は、ベースライン時点で77.7%(129/166例)、52週評価時点で28.4%(23/81例) ③安全性評価対象244例(日本人27例)のうち、224例(91.8%)で副作用が認められた。主な副作用は注入部位紅斑119例(48.8%)、注入部位結節69例(28.3%)、注入部位

蜂巣炎52例(21.3%)、注入部位浮腫46例(18.9%)、幻覚37例(15.2%)、注入部位疼痛34例(13.9%)、注入部位反応30例(12.3%)、注入部位膿瘍25例(10.2%)。また、有害事象により63例(25.8%)が治験薬投与を中止(効能関連注意^④、重要な基本的注意^{⑤⑥}、重大な副作用^{⑦⑧}参照) ④海外第Ⅲ相試験(M15-736試験)：既存治療で十分な効果が得られない外国人パーキンソン病患者(1日当たりのオフ時間が2.5時間以上)を対象として本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検試験を実施。被験者は1:1に無作為化され、12週間にわたり、本剤24時間持続皮下注及び経口プラセボカプセル、又は、プラセボ溶液の24時間持続皮下注及びカプセル化した経口レドパ/カルビドパ水和物速放錠のいずれかを投与。4週時の1日あたりの本剤の投与量(レドパ換算量)は、維持投与量1,690.1±762.75mg ⑤有効性評価対象140例(本剤群73例、対照薬群67例)における標準化した1日あたりの平均オン時間(日常生活に支障をきたすジスキネジアを伴わないオン時間)の12週間投与後におけるベースラインからの変化量は次表のとおりで、本剤において有意な増加が認められた

投与群	ベースラインオン時間*(SD)	12週時のベースラインからの平均変化量(SD)	ベースラインからの平均変化量:最小二乗平均値(SE)	最小二乗平均の差(SE)
経口LD/CD	9.49(2.62)時間	0.85(3.46)時間	0.97(0.50)時間	-
本剤	9.20(2.42)時間	3.36(3.62)時間	2.72(0.52)時間	1.75(0.65) p値=0.0083

Mixed-effect model for repeat measures(MMRM)を用いた解析。*:1日を16時間(起きている時間)として補正した数値。SD：標準偏差。SE：標準誤差

⑥安全性評価対象において本剤群の70.3%(52/74例)、経口LD/CD群の22.4%(15/67例)で副作用が認められた。本剤群における主な副作用は、注入部位紅斑16例(21.6%)、注入部位疼痛14例(18.9%)、注入部位蜂巣炎12例(16.2%)、幻覚3例(4.1%)。また、有害事象により16例(21.6%)が治験薬投与を中止。経口LD/CD群の副作用は、注入部位紅斑1例(1.5%)、注入部位疼痛1例(1.5%)、幻覚1例(1.5%)が認められ、注入部位蜂巣炎は認められなかった。また、有害事象により1例(1.5%)が治験薬投与を中止(効能関連注意^④、重要な基本的注意^{⑤⑥}、重大な副作用^{⑦⑧}参照) 【薬効薬理】 作用機序 ①ホスレドパ：プロドラッグであるホスレドパはホスファターゼによりレドパに速やかに変換。ドパミンの前駆体であるレドパは、血液脳関門を通過し、脳内でドパミンに変換され、レドパがパーキンソン病の症状を軽減すると考えられる。レドパは末梢でDDC及びCOMTにより大部分が代謝されるため、代謝酵素阻害剤を併用しない場合、脳内に取り込まれるレドパ量はごくわずか ②ホスカルビドパ水和物：プロドラッグであるホスカルビドパはホスファターゼによりカルビドパに速やかに変換。カルビドパは末梢性ドパ脱炭酸阻害薬。カルビドパの脱炭酸酵素阻害活性は脳外組織に限定されるため、カルビドパとレドパとの併用投与によって、カルビドパは末梢におけるレドパの脱炭酸化を阻害し、脳内に移行するレドパ量を増加させ、また、レドパの脱炭酸反応に起因する末梢作用(悪心、嘔吐など)を軽減

(性状) ホスレドパ(JAN)は白色～微黄白色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である
ホスカルビドパ水和物(JAN)は白色～淡黄色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である

(備考) 再審査期間中(2022年12月23日から8年)

ホ

mitomycin C (JP) (mitomycin (INN))

マイトマイシンC

抗腫瘍性抗生物質・眼科用剤

131,423

基本添付文書 マイトマイシン注用2022年10月改訂, 眼科外用液用2022年12月作成

【製品】規制等: 2mg注・眼科外用液用(Ⓜ)(処方), 10mg注(Ⓜ)(処方)

マイトマイシン(Ⓜ) Mitomycin 注用2・10mg 眼科外用液用2mg (協和キリン)

【組成】〔注射用〕: 1瓶中2mg(力価), 10mg(力価)。(2mg/5mL注射用水)pH: 5.5~8.5 浸透圧比: 約1

〔眼科外用液用〕: 1瓶中2mg(力価)。(2mg/5mL注射用水)pH: 5.5~8.5 浸透圧比: 約1

【効能・効果】〔注射用〕: 次の疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解: 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 胃癌, 結腸・直腸癌, 肺癌, 膀胱癌, 肝癌, 子宮頸癌, 子宮体癌, 乳癌, 頭頸部腫瘍

〔眼科外用液用〕: 緑内障視覚的手術における補助。【効能関連注意】: 線維柱帯切除術及びチューブシャント手術(プレートのないもの)以外の手術における本剤の有効性は確立されていない

【用法・用量】〔注射用〕: マイトマイシンCとして 2mg(力価)当たり, 5mLの割合に注射用水を加えて溶解 ①間欠投与方法: 1日4~6mg(力価), 週1~2回静注(増減) ②連日投与方法: 1日2mg(力価), 連日静注(増減) ③大量間欠投与方法: 1日10~30mg(力価), 1~3週間以上の間隔で静注(増減) ④他の抗悪性腫瘍剤との併用: 1日2~4mg(力価), 週1~2回他の抗悪性腫瘍剤と併用して静注(増減)

〔眼科外用液用〕: 医療用スポンジに0.1~0.5mg(力価)/mLマイトマイシンC溶液を浸漬させて, 手術中に手術部位の組織上に最大5分間留置後, 十分に洗浄

【禁忌】本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

〔注射用〕: 【慎重投与】①肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強く現れるおそれがある〕 ②骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある〕 ③感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある〕 ④水痘患者〔致命的な全身障害が現れるおそれがある〕 【重要な基本的注意】①骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので, 頻りに臨床検査(血液検査, 肝機能・腎機能検査等)を行うなど, 患者の状態を十分に観察する。異常が認められた場合には減量, 休薬等の適切な処置を行う。また, 使用が長期間にわたると副作用が強く現れ, 遅延性に推移することがあるので, 投与は慎重に行う ②感染症, 出血傾向の発現又は悪化に十分注意する ③本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に, 急性白血病, 骨髄異形成症候群(MDS)が発現することがあるので, 注意する ④小児に投与する場合には, 副作用の発現に特に注意し, 慎重に投与する ⑤小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には, 性腺に対する影響を考慮する

【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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強されることがある	副作用が相互に増強される
ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 ・ビンデシン硫酸塩等	息切れ及び気管支痙攣が起こることがある	作用機序は不明

【副作用】①再評価時の文献調査329例における主な副作用は, 白血球減少130/323例(40.2%), 血小板減少75/304例(24.7%), 食欲不振58/266例(21.8%), 悪心・嘔吐41/266例(15.4%), 全身倦怠感15/266例(5.6%), 体重減少18/329例(5.5%), 出血傾向12/329例(3.6%), 貧血10/329例(3.0%)等であった(再評価終了時)

②**重大な副作用** ③**溶血性尿毒症症候群, 微小血管症性溶血性貧血**が現れることがあるので, 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い, 破砕赤血球を伴う貧血・血小板減少・腎機能低下等の症状が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う ④**急性腎障害等の重篤な腎障害**が現れることがあるので, 観察を十分に行い, BUN, クレアチニン, クレアチニククリアランス値等の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**汎血球減少, 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 出血, 貧血等の骨髄機能抑制**が現れることがあるので, 定期的に検査を行うなど観察を十分に

行い, 異常が認められた場合には減量, 休薬等適切な処置を行う ⑥**間質性肺炎, 肺線維症**(発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部X線異常, 好酸球増多を伴う)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**ショック, アナフィラキシー**が現れることがあるので, 観察を十分に行い, 痒痒感, 発疹, 顔面潮紅, 発汗, 呼吸困難, 血圧低下等の症状が現れた場合には直ちに中止し, 適切な処置を行う

⑧その他の副作用: 次のような副作用が現れることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行う

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
腎臓		蛋白尿	血尿, 浮腫, 高血圧
肝臓			肝障害
消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐	口内炎	下痢, 便秘, 腹部不快感
過敏症		発疹	
その他	倦怠感	脱毛	発熱

承認投与経路以外の報告を含む

【高齢者への投与】高齢者では生理機能が低下していることが多く, 特に骨髄機能抑制が現れやすく遅延化するおそれがあり, また腎障害が現れやすいので, 用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら, 慎重に投与する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】

①妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい(動物実験(マウス)で発育抑制, 口蓋裂, 矮小尾, 小顎症, 四肢症等の催奇形作用が認められている) ②授乳婦に投与する場合には授乳を中止させる[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]

【小児等への投与】低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(重要な基本的注意の項(Ⓜ)参照) 【適用上の注意】

①投与時 ②血管痛, 静脈炎, 血栓を起こすおそれがあるので, 注射部位, 注射方法等に十分注意し, 注射速度をできるだけ遅くする ③薬液が血管外に漏れると, 注射部位に硬結, 壊死を起こすことがあるので, 薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与する ④調製方法: pHの低い溶解液を使用する場合には力値の低下を来すおそれがあるので, 溶解後速やかに使用することが望ましい。また, pHの低い注射剤との配合は避けることが望ましい 【その他の注意】マウスに皮下投与した実験及びラットに腹腔内, 静脈内投与した実験で各種の腫瘍が発生したとの報告がある 【保存等】室温保存

【眼科外用液用】: 【重要な基本的注意】①緑内障手術に関する十分な知識・経験のある眼科医のものでのみ使用する ②使用前に, 眼部感染の予防のために, 適切な抗菌薬の投与を行う。使用後は, ろ過胞炎, 眼内炎等が発現することがあり, 特にろ過胞からの房水漏出が認められる場合は, これらの事象が発現しやすくなる。ろ過胞からの房水漏出に注意するとともに, ろ過胞炎や眼内炎を示唆する症状(眼痛, 充血, 羞明, 霧視等)が認められた場合には, 直ちに受診するよう患者に指導する(重大な副作用(Ⓜ)参照) ③低眼圧黄斑症が発現することがあるので, 定期的な眼科的検査を行うとともに, 低眼圧黄斑症を示唆する症状(視力低下, 変視症等)が認められた場合には, 受診するよう患者に指導する(重大な副作用(Ⓜ)参照) ④本剤は細胞障害性を有し, 眼内に流入すると眼内組織の壊死等が生じるおそれがあり, また眼表面に残留すると角膜上皮や強膜に障害を与えるおそれがあるため, 本剤が眼内に流入及び眼表面に残留しないよう, 本剤使用後は医療用スポンジを確実に除去するとともに, 生理食塩液等で留置部位及びその周辺を十分に洗浄する(適用上の注意(Ⓜ)参照) 【特定背景関連注意】①**生殖能を有する者** ②**妊娠可能な女性**: 使用後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する。また, 使用前に妊娠の有無を確認する。動物実験(ラット)では, 早期死亡胎児(胚)数の増加が認められている(特定背景関連注意(Ⓜ), その他の注意(Ⓜ)参照) ③**パートナーが妊娠する可能性のある男性**: 使用後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する。動物実験(ラット)では, 精細胞の減少や早期死亡胎児(胚)数の増加が認められている(その他の注意(Ⓜ)参照) ④**妊婦**: 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。妊婦に対して本剤を投与する必要がある場合には, 胎児に対するリスクについて十分に説明する。短時間に眼局所に適用した際の, 胚・胎児への移行の有無は不明である。妊娠ラットに腹腔内又は静脈内投与した動物実験で, 胎盤を介して胎児に移行し, 死亡胎児(胚)数の増加及び生存胎児体重の減少のほか, 脳ヘルニア, 開眼, 無尾, 腹腔内破裂, 頭

2 マイト

蓋血腫、臍ヘルニア、脊髄破裂等の催奇形作用が認められている(特定背景関連注意^{①②}参照) ③授乳婦：本剤使用後一定期間は授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明である(その他の注意^{③④⑤}参照)

【副作用】次の副作用が現れることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う

①重大な副作用 ②ろ過胞炎、眼内炎(頻度不明)：(重要な基本的注意^⑥参照) ③低眼圧黄斑症(頻度不明)：(重要な基本的注意^⑥参照) ④白内障(頻度不明)：視力低下、かすみ目等が現れた場合には眼科的検査を行い、適切な処置を行う

②その他の副作用

	頻度不明
眼部	結膜ろ過胞漏出等の房水漏出、網膜出血・結膜出血等の血管反応、脈絡膜剥離・脈絡膜出血等の脈絡膜反応、低眼圧、視力低下、浅前房、角膜障害

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ③本剤を生理食塩液で目的とする濃度に溶解し、溶解後は速やかに使用することが望ましい ④患者ごとに調製を行い、調製後の残液は廃棄する ⑤本剤は細胞障害性を有する。調製及び使用の際は防護具(手袋等)を使用する等、注意する。皮膚に接触した場合は直ちに石ケン及び多量の流水でよく洗い流し、粘膜に接触した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流す ⑥薬剤使用時の注意 ③本剤使用後は、医療用スポンジ片を確実に除去し、適切に廃棄する ⑤眼内投与しない。眼内に投与した場合は、角膜壊死、網膜壊死及び毛様体萎縮に至ることが報告されている(重要な基本的注意^⑥参照) 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：使用後の術後晩期合併症として、ろ過胞関連感染症の報告がある ②非臨床試験に基づく情報 ③遺伝毒性試験で復帰突然変異誘発性及び染色体異常誘発性が認められている(特定背景関連注意^{①②③④}参照) ④ラットに腹腔内投与したときに腹膜肉腫が発生したとの報告がある(特定背景関連注意^⑥参照) 【保存等】室温保存。有効期間：24ヵ月

【注射用】：【薬物動態】①血中濃度：癌患者に2~30mg/bodyをone shot静注時の血中濃度は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量\パラメータ	T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (min)	AUC _{0-∞} (μg/mL・min)
10mg/body	1.3	32.9	10.0
20mg/body	4.7	41.2	42.8
30mg/body	5.2	50.2	98.9

(参考)米国での試験成績

投与量(mg/m ²)	CL (mL/min/m ²)	V ₁ (mL/m ²)	V ₂ (mL/m ²)
6~8(9例)	314.7	9.0	23.0
10(9例)	320.8	9.6	32.2
15~20(12例)	355.6	10.1	23.6

②分布 ③体組織への分布(参考；マウス)：担瘤マウスに8mg/kgを静注5分後の主要組織内濃度は、肺>皮膚>腎臓>筋肉>心臓>小腸>脾臓>腫瘍>胃>肝臓の順で分布 ④蛋白結合率(平衡透析法)：添加濃度(μg/mL)0.1, 1.0, 10.0での血漿蛋白結合率(%)は12.8, 9.4, 8.4 ⑤代謝(参考；米国での*in vitro*データ)：主として肝臓で代謝され、還元型(OH体)を経て活性化、若しくは不活性化されると推定 ⑥排泄：癌患者に10~30mg/bodyをone shot静注後4時間までに尿中へ排泄された未変化体は4.3~8.8% 【臨床成績】49施設での臨床成績の概要(Karnofskyの効果判定基準で1-A以上、癌治療学会効果判定基準で軽快、及びそれに準ずる症例を有効と算定。医薬品再評価資料、1982年)：効果判定可能症例は2,680例で、有効率39.1%(1,049/2,680)。単独使用例の有効率は39.4%(488/1,239)で、癌種別には胃癌29.7%(131/441)、結腸・直腸癌34.4%(11/32)、肺癌36.7%(87/237)、肝癌29.4%(5/17)、子宮癌67.2%(90/134)、乳癌50.0%(18/36)、頭頸部腫瘍40.0%(8/20)、慢性白血病95.0%(19/20)。また、他治療との併用例の有効率は38.9%(561/1,441)〔動注例及び膀胱内注入等の局所注入例を含む。なお、静注例の有効率は35.8%(867/2,419)〕 【薬効薬理】①抗腫瘍性：マウス、ラット移植瘤に1~2mg/kgを腹腔内投与の実験で、広い抗腫瘍スペクトラムを示し、Ehrlich carcinoma, Sarcoma 180, Leukemia P388, 吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を発揮 ②作用機序：腫瘍細胞のDNAと結合し、二重鎖DNAへの架橋形成を介してDNAの複製を阻害し抗腫瘍効果を示すと考えられている。なお、DNA合成前期(G₁)後半からDNA合成期(S)前半の細胞は本剤に高い感受性を示すことを

確認

【眼科外用用】：【薬物動態】血中濃度：本剤の0.2mg/mL溶液を結膜局所に60秒間塗布後に平衡塩溶液で洗浄時、塗布後30分以内に採取された血中濃度は定量下限(0.25ng/mL)未満(外国人データ) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は、二重鎖DNAへの架橋形成を介してDNAの複製を阻害し細胞増殖抑制作用を示すと考えられている。ヒト緑内障患者結膜由来の線維芽細胞を用いた*in vitro*試験において、細胞増殖抑制作用を示した ②眼圧維持効果：ウサギ緑内障手術モデルを用いた*in vivo*試験において、術部の細胞間弾性線維の肥厚、線維化及びコラーゲン産生を抑制し、術後の眼圧低下維持効果を示した

(性状) マイトマイシンC(MMC)は青紫色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルアセアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい