

clarithromycin (JP)

クラリスロマイシン

マクロライド系抗生物質

614

基本添付文書 クラリス小児用錠50mg・錠200mg・小児用ドライシロップ2023年4月改訂

(製品) 規制等: (処方, 保険通知) 《クラリシッド錠50mg小児用・クラリス錠200・錠50小児用 1991.03.29承認》

クラリシッド[®] Klaricid 小児用錠50mg 錠200mg (日本ケミファ)クラリス[®] Clarith 小児用錠50mg 錠200mg 小児用ドライシロップ10% (分包0.5g) (大正)クラリスロマイシン[®] 小児用錠50mg 錠200mg (キョーリンリメディオ―杏林 辰巳化学―ニプロES 長生堂―日本ジェネリック 日医工 日本薬品工業)クラリスロマイシン[®] [錠] 小児用錠50mg [錠] 錠200mg (セオリア―武田薬品 ニプロ マイラン製薬―ヴィアトリス)クラリスロマイシン[®] 小児用錠50mg 錠200mg 小児用ドライシロップ10% (武田テバファーマ―武田薬品)クラリスロマイシン[®] 小児用錠50mg 錠200mg 小児用ドライシロップ10% (分包0.5g) (トクホナー大正)クラリスロマイシン[®] 小児用錠50mg 錠200mg DS小児用ドライシロップ10% (メディサーエルメッド, 日医工)クラリスロマイシン[®] 小児用錠50mg 錠200mg DS小児用ドライシロップ10% (分包0.5g) (沢井 高田―大原薬品 東和薬品)クラリスロマイシン[®] 錠200mg (フェルゼン)クラリスロマイシン[®] [錠] 錠200mg (シオノー科研 ニプロES)

(組成) [錠剤]: 1錠中50mg, 200mg (力価)

[ドライシロップ]: 10% (力価)

(効能・効果) [200mg錠]: ①一般感染症:〈適応菌種〉本剤に感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(プランハメラ)・カタラリス, インフルエンザ菌, レジオネラ属, カンピロバクター属, ペプトストレプトコッカス属, クラミジア属, マイコプラズマ属〈適応症〉表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 尿道炎, 子宮頸管炎, 感染性腸炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎 ②非結核性抗酸菌症:〈適応菌種〉本剤に感性のマイコバクテリウム属〈適応症〉マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症 ③ヘリコバクター・ピロリ感染症:〈適応菌種〉本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ〈適応症〉胃潰瘍・十二指腸潰瘍, 胃MALTリンパ腫, 特発性血小板減少性紫斑病, 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症, ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎。効能関連注意 ①一般感染症 [咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 感染性腸炎, 中耳炎, 副鼻腔炎]:「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤が適切と判断される場合に投与する ②ヘリコバクター・ピロリ感染症 ③進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない ④特発性血小板減少性紫斑病に対しては, ガイドライン等を参照し, ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行う ⑤早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には, ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない ⑥ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には, ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認する

[小児用(50mg錠・ドライシロップ)]: ①一般感染症:〈適応菌種〉本剤に感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(プランハメラ)・カタラリス, インフルエンザ菌, レジオネラ属, 百日咳菌, カンピロバクター属, クラミジア属, マイコプラズマ属〈適応症〉表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 感染性腸炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 猩紅熱, 百日咳 ②後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコン

プレックス(MAC)症:〈適応菌種〉本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)〈適応症〉後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症。効能関連注意:一般感染症 [咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 感染性腸炎, 中耳炎, 副鼻腔炎]:「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤が適切と判断される場合に投与する

(用法・用量) クラリスロマイシンとして

[200mg錠]: ①一般感染症:1日400mg(力価)を2回に分服(増減) ②非結核性抗酸菌症:1日800mg(力価)を2回に分服(増減) ③ヘリコバクター・ピロリ感染症:本剤1回200mg(力価), アモキシシリン水和物1回750mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回, 7日間経口投与。なお, 本剤は, 必要に応じて適宜増量できる。ただし, 1回400mg(力価)1日2回を上限とする。用法関連注意

①一般感染症 ②免疫不全など合併症を有さない軽症ないし中等症のレジオネラ肺炎に対し, 1日400mg分2投与することにより, 通常2〜5日で症状は改善に向かう。症状が軽快しても投与は2〜3週間継続することが望ましい。また, レジオネラ肺炎は再発の頻度が高い感染症であるため, 特に免疫低下の状態にある患者などでは, 治療終了後, 更に2〜3週間投与を継続し症状を観察する必要がある。なお, 投与期間中に症状が悪化した場合には, 速やかにレジオネラに有効な注射剤(キノロン系薬剤など)への変更が必要である(重要な基本的注意③参照) ③レジオネラ肺炎の治療において単独で使用するが望ましいが, 患者の症状に応じて併用が必要な場合には次の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択する ④中等症以上の患者にリファンピシンと併用し有効との報告がある ⑤in vitro抗菌力の検討において, 本剤とレボフロキサシン又はシプロフロキサシンの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある ⑥クラミジア感染症に対する投与期間は原則として14日間とし, 必要に応じて更に投与期間を延長する(重要な基本的注意③参照) ⑦非結核性抗酸菌症 ⑧肺MAC症及び後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症の治療に用いる場合, 国内外の最新のガイドライン等を参考に併用療法を行う ⑨投与期間は, 次を参照する(重要な基本的注意③参照) ⑩肺MAC症:排菌陰性を確認した後, 1年以上の投与継続と定期的な検査を行うことが望ましい。また, 再発する可能性があるため治療終了後においても定期的な検査が必要である ⑪後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症:臨床的又は細菌学的な改善が認められた後も継続投与すべきである ⑫ヘリコバクター・ピロリ感染症:プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg, オメプラゾールとして1回20mg, ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg, エソメプラゾールとして1回20mg又はボノプラザンとして1回20mgのいずれか1剤を選択する

[小児用(50mg錠・ドライシロップ)]: ①一般感染症:1日10〜15mg(力価)/kg, レジオネラ肺炎に対しては1日15mg(力価)/kgを2〜3回に分服(増減)。ドライシロップは用時懸濁する ②後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症:1日15mg(力価)/kgを2回に分服(増減)。ドライシロップは用時懸濁する。用法関連注意 ①一般感染症 ③小児の1日投与量は成人の標準用量(1日400mg)を上限とする ④免疫不全など合併症を有さない軽症ないし中等症のレジオネラ肺炎に対し, 1日400mg分2投与することにより, 通常2〜5日で症状は改善に向かう。症状が軽快しても投与は2〜3週間継続することが望ましい。また, レジオネラ肺炎は再発の頻度が高い感染症であるため, 特に免疫低下の状態にある患者などでは, 治療終了後, 更に2〜3週間投与を継続し症状を観察する必要がある。なお, 投与期間中に症状が悪化した場合には, 速やかにレジオネラに有効な注射剤(キノロン系薬剤など)への変更が必要である(重要な基本的注意③参照) ⑤レジオネラ肺炎の治療において単独で使用するが望ましいが, 患者の症状に応じて併用が必要な場合には次の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択する ⑥中等症以上の患者にリファンピシンと併用し有効との報告がある ⑦in vitro抗菌力の検討において, 本剤とレボフロキサシン又はシプロフロキサシンの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある ⑧後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症 ⑨国内外の最新のガイドライン等を参考に併用療法を行う ⑩臨床的又は細菌学的な改善が認められた後も継続投与すべきである(重要な基本的注意③参照)

(禁忌) ①本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 ②ビモジド, エ

2 クラリ

ルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、スボレキサント、ロミタビドメシル酸塩、タダラフィル(アドシルカ)、チカグレロル、イブチニブ、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナゾニウム硫酸塩を投与中の患者(相互作用^⑨参照) **⑨肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者(特定背景関連注意^{⑩⑪}、相互作用^⑨参照)**

【重要な基本的注意】**①**使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめる〔(200mg錠)用法関連注意^{①②③④⑤}、〔小児用〔50mg錠・ドライシロップ〕用法関連注意^{①②③④⑤}参照〕 **②**血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症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う(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** **③**他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者 **④**心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者：QT延長、心室頻拍(Torsade de pointesを含む)、心室細動をおこすことがある(重大な副作用^⑥参照) **⑤腎機能障害患者**：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある(薬物動態^{⑦⑧}参照)。腎機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者：投与しない。コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている(禁忌^⑨、相互作用^⑨参照) **⑥肝機能障害患者**：肝機能障害を悪化させることがある(重大な副作用^⑥参照)。肝機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者：投与しない。コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている(禁忌^⑨、相互作用^⑨参照) **⑦妊婦**：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物実験で、母動物に毒性が現れる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されている。なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15～150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15～1,000mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性が現れる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル(35～70mg/kg/日)において、母動物に毒性が現れる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。〔200mg追記〕また、ラットに本剤(160mg/kg/日)、ランソプラゾール(50mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)を併用投与した試験において、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。更に、ラットに本剤(50mg/kg/日以上)、ラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている **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。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。なお、動物実験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した **⑨小児等**：低出生体重児及び新生児を対象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おり、高い血中濃度が持続するおそれがある(薬物動態^{⑦⑧}参照)

【相互作用】本剤は主としてCYP3Aにより代謝される。また、CYP3A、P-糖蛋白質(P-gp)を阻害する(薬物動態^{⑦⑧⑨}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
ピモジド(オーラップ) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	QT延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)等の心血管系副作用が報告されている	本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	血管攣縮等の重篤な副作用をおこすおそれがある	
スボレキサント(バルソムラ) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	スボレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇し、その作用が著しく増強するおそれがある	
ロミタビドメシル酸塩(ジャクスタビッド)	ロミタビドの血中濃度が著しく上昇	

(禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	するおそれがある
タダラフィル(アドシルカ) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある
チカグレロル(プリリント) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	チカグレロルの血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある
イブチニブ(イムブルピカ) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	イブチニブの作用が増強するおそれがある
イバブラジン塩酸塩(コララン) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	過度の徐脈が現れることがある
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕(ベネクレクスタ) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある
ルラシドン塩酸塩(ラツダー) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある
アナモレリン塩酸塩(エドルミズ) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	アナモレリンの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある
フィネレノン(ケレンディア) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある
イサブコナゾニウム硫酸塩(クレセンバ) (禁忌 ^⑨ 、薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	イサブコナゾールの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行う	本剤の腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-gpを介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する
スルホニル尿素系血糖降下剤 ・グリベンクラミド ・グリクラジド ・グリメピリド等	低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行う	機序不明。左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス (薬物動態 ^{⑦⑧⑨} 参照)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される
アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン ロバスタチン(国内未承認) (薬物動態 ^{⑦⑧} 参照)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う。腎機能障害のある患者には特に注意する	
コルヒチン	コルヒチンの血中	

(禁忌^①，特定背景関連注意^②
③，薬物動態^{④⑤}参照)

濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少，肝機能障害，筋肉痛，腹痛，嘔吐，下痢，発熱等)が報告されているので，異常が認められた場合には，投与量の調節や中止等の適切な処置を行う

ベンゾジアゼピン系薬剤
(CYP3Aで代謝される薬剤)
・トリアゾラム
・ミダゾラム等
非定型抗精神病薬(CYP3Aで代謝される薬剤)
・クエチアピンフマル酸塩
・アリピプラゾール
・ブロナンセリン等
ジソピラミド
トルパブタン
エブレノン
エレクトリブタン臭化水素酸塩
カルシウム拮抗剤(CYP3Aで代謝される薬剤)
・ニフェジピン
・ペラバミル塩酸塩等
リオシグアト
ジェノゲスト
ホスホジエステラーゼ5阻害剤
・シルデナフィルクエン酸塩
・タダラフィル(シアリス，ザルティア)等
クマリン系抗凝固剤
・ワルファリンカリウム
ドセタキセル水和物
アベマシクリブ
オキシコドン塩酸塩水和物
フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩
(薬物動態^{⑦⑧}参照)

ベネトクラクスの副作用が増強するおそれがあるので，ベネトクラクスを減量するとともに，患者の状態を慎重に観察する

抗凝固剤
(CYP3Aで代謝され，P-gpで排出される薬剤)
・アピキサパン
・リバーロキサパン
(P-gpで排出される薬剤)
・ダビガトランエテキシラー
ト
・エドキサパントシル塩酸水和物
(薬物動態^{⑨⑩}参照)

左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため，異常が認められた場合には，投与量の調節や中止等の適切な処置を行う

イトラコナゾール
HIVプロテアーゼ阻害剤
・リトナビル
・ロピナビル・リトナビル
・ダルナビル エタノール付加物等
(薬物動態^{⑪⑫⑬}参照)

本剤の未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。また，イトラコナゾールの併用においては，イトラコナゾールの血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には，投与量の調節や中止等の適切な処置を行う

リファブチン
エトラピリン
(薬物動態^{⑭⑮}参照)

左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。また，本剤の未変化体の血中濃度が低下し，活性代謝物の血中濃度が上昇し，本

本剤のCYP3A及びP-gpに対する阻害作用により，左記薬剤の代謝及び排出が阻害される

本剤のP-gpに対する阻害作用により，左記薬剤の排出が阻害される

本剤と左記薬剤のCYP3Aに対する阻害作用により，相互に代謝が阻害される

本剤のCYP3Aに対する阻害作用により，左記薬剤の代謝が阻害される。また，左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進

剤の作用が減弱する可能性がある。異常が認められた場合には，投与量の調節や中止等の適切な処置を行う

リファンピシン
エファビレンツ
ネビラピン
(薬物動態^{⑯⑰}参照)

本剤の未変化体の血中濃度が低下し，活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤の作用が減弱する可能性があるため，投与量の調節や中止等の適切な処置を行う

される
左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される

天然ケイ酸アルミニウム

本剤の吸収が低下するとの報告がある

左記薬剤の吸着作用によるものと考えられる

【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ショック，アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：呼吸困難，痙攣，発赤等が現れることがある ③QT延長，心室頻拍(Torsade de pointesを含む)，心室細動(いずれも頻度不明)：QT延長等の心疾患のある患者，低カリウム血症のある患者においては特に注意する(特定背景関連注意^⑱参照) ④劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全(いずれも頻度不明)：劇症肝炎，AST，ALT， γ -GTP，LDH，AI-Pの上昇等を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全が現れることがある(特定背景関連注意^⑲参照) ⑤血小板減少，汎血球減少，溶血性貧血，白血球減少，無顆粒球症(いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意^⑳参照) ⑥中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，多形紅斑(いずれも頻度不明)：異常が認められた場合には，中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ⑦PIE症候群・間質性肺炎(いずれも頻度不明)：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常，好酸球増多等が現れることがある。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 ⑧偽膜性大腸炎，出血性大腸炎(いずれも頻度不明)：偽膜性大腸炎，出血性大腸炎等の重篤な大腸炎が現れることがある。腹痛，頻回の下痢が現れた場合には，中止し，適切な処置を行う 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が現れることがある。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ⑩痙攣(頻度不明)：痙攣(強直間代性，ミオクロス，意識消失発作等)が現れることがある ⑪急性腎障害，尿細管間質性腎炎(いずれも頻度不明)：乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には，中止し，適切な処置を行う ⑫IgA血管炎(頻度不明) ⑬薬剤性過敏症症候群(頻度不明)：初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れることがある。中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する

⑭その他の副作用

①一般感染症

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒疹感	
精神神経系		めまい，頭痛	幻覚，失見当識，意識障害，せん妄，躁病，眠気，振戦，しびれ(感)，錯感覚，不眠
感覚器		味覚異常(にがみ等)	耳鳴，聴力低下，嗅覚異常
消化器	悪心，嘔吐，胃部不快感，腹部膨満感，腹痛，下痢	食欲不振，軟便，口内炎，舌炎，口渇	口腔内びらん，胸やけ，歯牙変色，舌変色
血液	好酸球増多		
肝臓	AST上昇，ALT上昇， γ -GTP上昇，LDH上昇，AI-P上昇		
筋・骨格			筋肉痛

ク

4 クラリ

その他	倦怠感、浮腫、カンジダ症、発熱	動悸、CK上昇、脱毛、頻尿、低血糖
-----	-----------------	-------------------

⑤〔200mg錠〕非結核性抗酸菌症・〔小児用(50mg錠・ドライシロップ)〕後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症

	5～10%未満	1～5%未満	頻度不明
精神神経系		不眠症	頭痛、めまい、激越、神経過敏症、感覚異常、痙攣、妄想、幻覚、運動過多、躁病反応、偏執反応、末梢神経炎、精神病
感覚器		味覚減退	味覚倒錯、難聴、耳鳴、味覚喪失、結膜炎
皮膚		発疹	痒痒感、斑状丘疹状発疹、瘡瘍、帯状疱疹、紫斑状疹、光線過敏性反応、発汗
消化器	下痢	悪心、食欲不振、腹痛、嘔吐、逆流性食道炎	鼓腸放屁、消化不良、便秘、おくび、口渇、舌炎、舌変色
血液		白血球減少、貧血、再生不良性貧血、好中球減少、骨髓機能不全	
肝臓	肝機能異常	γ -GTP上昇、ALP上昇	AST上昇、ALT上昇、胆汁うっ滞性黄疸、肝炎、ビリルビン上昇
腎臓		急性腎障害	BUN上昇、クレアチニン上昇
生殖器		子宮頸部上皮異形成	陰カンジダ症
筋・骨格			筋肉痛、関節痛
その他		高脂血症、トリグリセリド上昇、高尿酸血症、低カリウム血症、徐脈	無力症、アミラーゼ上昇、カンジダ症、疼痛、しゃっくり、発熱、胸痛、さむけ、酵素上昇

後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症を対象とした試験で認められた副作用。頻度は承認時の国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査の合算に基づいている

⑥〔200mg錠〕ヘリコバクター・ピロリ感染症

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹	痒痒
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
消化器	下痢(15.5%)、軟便(13.5%)、味覚異常	腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘、食道炎	口渇、悪心、舌炎、胃食道逆流、胸やけ、十二指腸炎、嘔吐、痔核、食欲不振
血液		好中球減少、好酸球増多	貧血、白血球増多、血小板減少
肝臓		AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇	ALP上昇、ビリルビン上昇
その他		尿蛋白陽性、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇・減少	尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、動悸、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、血圧上昇、霧視

副作用は胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌療法(3剤併用：プロトンポンプインヒビターがランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウムの場合)の承認時の国内臨床試験成績(アモキシシリン水和物及びオメプラゾールとの併用の場合の用法・用量変更時の製造販売後臨床試験を含む)に基づいている

【臨床検査結果に及ぼす影響】〔200mg錠〕ヘリコバクター・ピロリ感染症：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や終了直

後では、 ^{13}C -尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、 ^{13}C -尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の終了後4週以降の時点で実施することが望ましい 【適用上の注意】〔ドライシロップ〕薬剤交付時の注意 ①用時調製の製剤であるので、調製後の保存を避け、やむを得ず保存する必要がある場合は冷蔵庫に保存し、できる限り速やかに使用する旨説明する。また、使用時、十分に振混ぜる旨説明する ②酸性飲料(オレンジジュース、スポーツ飲料等)で服用することは避けることが望ましい。有効成分の苦味を防ぐための製剤設計が施してあるが、酸性飲料で服用した場合には、苦味が発現することがある 【その他の注意】〔200mg錠〕非臨床試験に基づき情報：ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)とランソプラゾール(15mg/kg/日以上)の4週間併用経口投与した試験、及びイスにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、本剤(25mg/kg/日)の4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている 【取扱い上の注意】〔ドライシロップ〕アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与 ③健康成人に200mg、400mg、小児に5mg/kg空腹時単回経口投与時の平均血清中濃度及び各パラメーターは次表のとおり。なお、個体間のバラツキは少なかった

	測定法	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
成人200mg(8例)	Bioassay	1.16	1.9	4.04	8.98
成人400mg(8例)	Bioassay	2.24	2.7	4.36	20.30
小児5mg/kg(6例)	HPLC 未変化体	1.05	1.4	1.8	3.54
	HPLC 代謝物	0.98	1.4	3.2	5.37

④〔200mg錠〕健康成人に200mgを空腹時単回経口投与し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法で測定時、血清中には未変化体及び活性代謝物の14位水酸化体がほぼ同量存在し、その合算値はBioassayで測定した濃度とほぼ一致 ⑤〔200mg錠〕反復投与 ヘリコバクター・ピロリ感染症：健康成人にアモキシシリン水和物、プロトンポンプインヒビターと併用して400mgを1日2回7日間反復経口投与時の平均血中濃度及び各パラメーターの値は次表のとおり

	測定法	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
成人400mg(7例)	HPLC 未変化体	2.42	2.7	4.4	18.45
アモキシシリン水和物 1,000mg、ランソプラ ゾール30mg併用時 ^{※1}	HPLC 代謝物	0.97	2.6	8.5	8.87
成人400mg(11例)	HPLC 未変化体	3.46	2.5	4.61	27.84 ^{※3}
アモキシシリン水和物 1,000mg、オメプラ ゾール20mg併用時 ^{※1}	HPLC 代謝物	1.00	2.6	8.87	15.62 ^{※3}
成人400mg(EM ^{※2} ,15 例)	HPLC 未変化体	2.33	2.4	6.43	17.50
アモキシシリン水和物 750mg、ラベプラゾール ナトリウム20mg 併用時 ^{※1}	HPLC 代謝物	0.82	2.6	9.71	7.65
成人400mg(PM ^{※2} ,4例)	HPLC 未変化体	1.99	2.5	4.49	14.03
アモキシシリン水和物 750mg、ラベプラゾール ナトリウム20mg 併用時 ^{※1}	HPLC 代謝物	0.95	2.4	7.51	8.46
成人400mg(11例)	LC/MS/ MS未変 化体	2.92	2.0	4.62	18.26
アモキシシリン水和物 750mg、ボノブラザン 20mg併用時 ^{※1}	LC/MS/ MS代謝 物	0.88	2.0	7.96	7.49

※1：ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する承認用法・用量では、本剤は1回200mg(必要に応じて上限400mgまで適宜増量できる)、アモキシシリン水和物は1回750mg、プロトンポンプインヒビターのラベプラゾールナトリウムは1回10mg。 ※2：肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型(EM；extensive metabolizer, PM；poor metabolizer)。 ※3：AUC_{0-∞}

($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)

②吸収 ③バイオアベイラビリティ(海外データ)：健康成人に、クラリスロマイシン錠剤(250mg)を経口投与時(2回測定)とクラリスロマイシンラクチオン酸塩を静注時の薬物速度論的パラメータを比較検討した結果、未変化体のバイオアベイラビリティは52, 55%だったが、初回通過効果によって生成される活性代謝物(14位水酸化体)を含めたパラメータ解析結果から、クラリスロマイシンは経口投与後は完全に吸収されていることを示唆 ④食事の影響：健康成人に200mg, 小児に10mg/kg単回経口投与時の血清中濃度には、食事の影響がほとんど認められなかった ⑤分布：健康成人の唾液、患者の喀痰、気管支分泌物等への移行は良好で、血清中濃度と同等又はそれ以上。皮膚、扁桃、上顎洞粘膜等の組織中濃度はほとんどの例で血清中濃度を大きく上回った。なお、ヒト血清蛋白結合率は42～50% (*in vitro*) ⑥代謝：ヒトにおける主代謝物は14位水酸化体で、血清中には未変化体とほぼ同量存在。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、本剤は主としてCYP3Aで代謝されることが報告されている(相互作用, 薬物動態^⑩参照) ⑦排泄 ⑧〔200mg錠〕健康成人に200mgを空腹時単回経口投与し、Bioassayで測定時、投与後24時間までに38.3%が尿中へ排泄。尿中には主に未変化体及び活性代謝物の14位水酸化体が認められた ⑨〔小児用〕小児患者に5mg/kgを単回経口投与し、Bioassayで測定時、投与後6時間までに25.8%が尿中へ排泄 ⑩特定の背景を有する患者 ⑪腎機能障害者：腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者(各5例)に200mg空腹時単回経口投与時のクレアチニンクリアランス(C_{cr})と体内動態との関係は、腎機能の低下に伴ってC_{max}は上昇、T_{1/2}は延長、AUCは増加(測定法：Bioassay法)(特定背景関連注意^⑩参照)

C _{cr} (mL/min)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
C _{cr} ≥100	2.02	1.24	2.38	8.89
C _{cr} ≥50	2.15	1.89	5.74	21.69
C _{cr} ≥30	2.55	0.96	4.69	18.73
C _{cr} ≥5	3.54	1.48	6.13	36.89

⑪高齢者：重篤な基礎疾患のない66～82歳(平均72.2歳)の女性3例に200mg空腹時単回経口投与時の体内動態は、C_{max} 3.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、T_{max} 2.3時間、T_{1/2} 4.2時間、AUC 19.20 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で、健康成人と比べ、T_{max}、T_{1/2}はほぼ同様、C_{max}、AUCは明らかに高かった(測定法：Bioassay)(特定背景関連注意^⑩参照) ⑫薬物相互作用 ⑬*in vitro*試験成績：CYP3A、P-gpに対する阻害作用を有する(相互作用, 薬物動態^⑩参照) ⑭テオフィリン ⑮健康成人男性にテオフィリン400mg及び本剤300mg併用した結果、併用5日目でテオフィリンの血清中濃度はC_{max}に1.26倍、AUCで1.19倍上昇し、クリアランスは16.4%減少したが統計的に有意差は認められなかった ⑯気管支喘息患児にテオフィリンを300～600mg/日で1日2回経口投与し、更に本剤600mg/日を1日2回併用投与した結果、併用7日目にテオフィリンの血清中濃度は有意な上昇(相互作用^⑩参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔200mg錠〕成人を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおり ②一般感染症 一般感染症に対する国内臨床試験：皮膚科領域感染症、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、扁桃炎、中耳炎、歯科口腔外科領域感染症に対する二重盲検比較試験で本剤の有効性が認められた。有効率(有効以上)は次のとおり ③皮膚科領域感染症(表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染)：91.7% (22/24) ④呼吸器感染症(咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染)：93.7% (550/587) ⑤感染性腸炎：98.9% (90/91) ⑥耳鼻科領域感染症(中耳炎、副鼻腔炎)：88.5% (69/78) ⑦猩紅熱：100% (28/28) ⑧百日咳：86.7% (39/45) ⑨後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症 小児患者を対象とした海外一般臨床試験：後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症に対する二重盲検比較試験を含む臨床試験で、本剤の有効性が認められている。有効率(有効以上)は、後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症(米国)：61.1% (11/18) 【薬効薬理】①作用機序：細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白質合成を阻害 ②薬理作用 ③抗菌作用 ④〔200mg錠〕ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属の好気性グラム陽性菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属等の一部のグラム陰性菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属、マイコバクテリウム属及びヘリコバクター・ピロリ系抗生物質と同等以上(*in vitro*) ⑤〔小児用〕ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属の好気性グラム陽性菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属等の一部のグラム陰性菌、クラミジア属、マイコプラズマ属及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同等以上(*in vitro*) ⑥ヒト主代謝物14位水酸化体の抗菌力：未変化体とはほぼ同等の抗菌力を有するが、

併用薬	疾患名	投与量	有効率(除菌率)
ランソプラゾール	胃潰瘍	400mg ^{※1}	87.5% (84/96)
		800mg ^{※2}	89.2% (83/93)
	十二指腸潰瘍	400mg ^{※1}	91.1% (82/90)

		800mg ^{※2}	83.7% (82/98)
		米国：14日間 ^{※3}	87.6% (197/225)
		米国：10日間 ^{※3}	83.7% (103/123)
		英国：7日間 ^{※4}	90.4% (103/114)
オメプラゾール	胃・十二指腸潰瘍	800mg ^{※5}	78.8% (89/113)
		400mg ^{※6}	81.1% (116/143)
		800mg ^{※7}	80.0% (116/145)
	十二指腸潰瘍	海外 ^{※8}	96.4% (106/110)
	胃潰瘍	海外 ^{※8}	79.2% (38/48)
ラベプラゾールナトリウム	胃潰瘍	400mg ^{※9}	87.7% (57/65)
		800mg ^{※10}	89.7% (61/68)
	十二指腸潰瘍	400mg ^{※9}	83.3% (45/54)
		800mg ^{※10}	87.8% (36/41)
	胃・十二指腸潰瘍	米国：10日間 ^{※11}	86.0% (147/171)
		米国：7日間 ^{※11}	84.3% (140/166)
		欧州：7日間 ^{※11}	93.8% (61/65)

※1：1回本剤200mg、アモキシシリン水和物750mg、ランソプラゾール30mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与。※2：1回本剤400mg、アモキシシリン水和物750mg、ランソプラゾール30mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与。※3：十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(1回本剤500mg、アモキシシリン水和物1,000mg、ランソプラゾール30mgの3剤を同時に1日2回経口投与)。本剤の承認最大用量は800mg。※4：十二指腸潰瘍等におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(1回本剤250mg、アモキシシリン水和物1,000mg、ランソプラゾール30mgの3剤を同時に1日2回経口投与)。本剤の承認最大用量は800mg。※5：1回本剤400mg、アモキシシリン水和物750mg、オメプラゾール20mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与。※6：1回本剤200mg、アモキシシリン水和物750mg、オメプラゾール20mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与(国内の製造販売後臨床試験)。※7：1回本剤400mg、アモキシシリン水和物750mg、オメプラゾール20mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与(国内の製造販売後臨床試験)。※8：1回本剤500mg、アモキシシリン水和物1,000mg、オメプラゾール20mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与。本剤の承認最大用量は800mg。※9：1回本剤200mg、アモキシシリン水和物750mg、ラベプラゾールナトリウム10mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与。※10：1回本剤400mg、アモキシシリン水和物750mg、ラベプラゾールナトリウム10mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与。※11：胃・十二指腸潰瘍等におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(1回本剤500mg、アモキシシリン水和物1,000mg、ラベプラゾールナトリウム20mgの3剤を同時に1日2回経口投与)。本剤の承認最大用量は800mg

②〔小児用〕③一般感染症 小児患者を対象とした国内一般臨床試験：次の疾患に対する有効性が認められた。なお、成人を対象とした皮膚科領域感染症、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、扁桃炎に対する二重盲検比較試験で本剤の有効性が認められた。有効率(有効以上)は次のとおり ④皮膚科領域感染症(表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染)：91.7% (22/24) ⑤呼吸器感染症(咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染)：93.7% (550/587) ⑥感染性腸炎：98.9% (90/91) ⑦耳鼻科領域感染症(中耳炎、副鼻腔炎)：88.5% (69/78) ⑧猩紅熱：100% (28/28) ⑨百日咳：86.7% (39/45) ⑩後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症 小児患者を対象とした海外一般臨床試験：後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症に対する二重盲検比較試験を含む臨床試験で、本剤の有効性が認められている。有効率(有効以上)は、後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症(米国)：61.1% (11/18) 【薬効薬理】①作用機序：細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白質合成を阻害 ②薬理作用 ③抗菌作用 ④〔200mg錠〕ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属の好気性グラム陽性菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属等の一部のグラム陰性菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属、マイコバクテリウム属及びヘリコバクター・ピロリ系抗生物質を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同等以上(*in vitro*) ⑤〔小児用〕ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属の好気性グラム陽性菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属等の一部のグラム陰性菌、クラミジア属、マイコプラズマ属及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同等以上(*in vitro*) ⑥ヒト主代謝物14位水酸化体の抗菌力：未変化体とはほぼ同等の抗菌力を有するが、

6 クラリ

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)[200mg錠追記：及びヘリコバクター・ピロリ]に対しては未変化体より弱い(*in vitro*) ③動物感染モデルに対する作用：マウスの腹腔内感染、皮下感染、呼吸器感染症モデルで、本剤の良好な組織移行性を反映し、優れた効果を示す

(性状) クラリスロマイシン(CAM)は白色の結晶性の粉末で、味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。融点220～227℃

〔保険通知〕平成10年9月30日保険発第141号 クラリスロマイシン製剤の保険上の取扱いについて「クラリスロマイシン(販売名：クラリシッド錠50mg小児用、クラリス錠50小児用、クラリシッド錠200mg、クラリス錠200、クラリシッド・ドライシロップ小児用、クラリスドライシロップ小児用)」については、平成10年9月30日に薬事法に基づき、下記1.のように承認事項の一部変更承認がなされ、効能又は効果、用法及び用量の追加が行われたところであり、これに伴って保険適用上の取扱いを下記2.のとおりとするので、関係者に対して周知徹底を図られたく通知する 記 1. 後天性免疫不全症候群に関する効能又は効果、用法及び用量 (1)効能又は効果 後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリア感染症 (2)用法及び用量 (a)錠 ア. 200mg錠 通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*でMycobacterium avium complexに対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用するのが望ましい イ. 50mg錠 通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*でMycobacterium avium complexに対して抗菌力を示す他の併用薬を併用するのが望ましい (b)ドライシロップ 用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重あたり15mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、使用にあたっては、*in vitro*でMycobacterium avium complexに対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用するのが望ましい 2. 保険適用上の取扱い (1)本製剤を後天性免疫不全症候群に伴う播種性マイコバクテリア感染症のために使用した場合は、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書の審査、支払い等にあたっては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること (2)本製剤を後天性免疫不全症候群に伴う播種性マイコバクテリア感染症のために投薬する場合に限っては、当分の間、厚生大臣の定める内服薬及び疾病等(平成6年3月厚生省告示第111号)の一の(一)の抗ウイルス剤に準じて1回30日分を限度として投与できるものとする

平成12年10月31日保険発第180号 ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについて 標記については、ヘリコバクター・ピロリの存在確認のための検査が保険適用となるまでの間、「ヘリコバクター・ピロリ除菌に係る薬剤の保険上の取扱いについて」(平成12年9月14日保険発第156号)により取り扱うこととしてきたところであるが、今般、当該検査が保険適用となることに伴い、ヘリコバクター・ピロリ感染胃・十二指腸潰瘍患者の診断及び除菌治療に関する保険適用上の取扱いについては、今後、下記のとおりとすることとしたので、関係者に対し周知徹底を図られたく通知する なお、この通知は、平成12年11月1日から適用することとし、従前の平成12年9月14日保険発第156号は平成12年10月31日限り廃止する 記 1. 除菌前の感染診断 除菌前の感染診断については、内視鏡検査又は造影検査において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の確定診断がなされた患者のうち、ヘリコバクター・ピロリ感染が疑われる患者に対し、次の5項目の検査方法のうちいずれかの方法を実施した場合に1項目のみ算定できる。ただし、検査の結果ヘリコバクター・ピロリ陰性になった患者に対して、異なる検査法により再度検査を実施した場合に限り、さらに1回算定できる (1)迅速ウレアーゼ試験 (2)鏡検法 (3)培養法 (4)抗体測定 (5)尿素呼吸試験 2. 除菌の実施 1. の感染診断により、ヘリコバクター・ピロリ陽性であることが確認された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者に対し、ヘリコバクター・ピロリ除菌及び除菌の補助が薬事法上効能として承認されている薬剤を薬事法承認事項に従い、3剤併用・7日間投与し除菌治療を行う 3. 除菌後の潰瘍治療 除菌終了後の抗潰瘍剤投与については、薬事法承認事項に従い適切に行うこと 4. 除菌後の感染診断(除菌判定) (1)除菌後の感染診断については、2. の除菌終了後4週間以上経過した患者に対し、ヘリコバクター・ピロリの除菌判定のために1. に掲げる検査法のうちいずれかの方法を実施した場合に1項目のみ算定できる。ただし、検査の結果ヘリコバクター・ピロリ陰性となった患者に対して、異なる検査法により再度検査を実施した場合に限り、さらに1回限り算定できる (2)除菌後の感染診断の結果、ヘリコバクター・ピロリ陽性の患者に対し再度除菌を実施した場合は、1回に限り再除菌に係る費用及び再除菌後の感染診断に係る費用を算定することができる 5. 感染診断実施上の留意事

項 (1)静菌作用を有する薬剤について ランソプラゾール等、ヘリコバクター・ピロリに対する静菌作用を有するとされる薬剤が投与されている場合については感染診断の結果が偽陰性となるおそれがあるので、除菌前及び除菌後の感染診断の実施に当たっては、当該静菌作用を有する薬剤投与中止又は終了後4週間以上経過していることが必要である (2)抗体測定について 除菌後の感染診断を目的として抗体測定を実施する場合については、2. の除菌終了後6か月以上経過した患者に対し実施し、かつ、除菌前の抗体測定の結果との定量的な比較が可能である場合に限り算定できる 6. 診療報酬明細書への記載について (1) 1. の除菌前感染診断及び4. の除菌後感染診断において、検査の結果ヘリコバクター・ピロリ陰性となった患者に対し再度検査を実施した場合は、診療報酬明細書の摘要欄に各々の検査方法及び検査結果について記載すること (2) 4. の除菌後感染診断を算定する場合には、診療報酬明細書の摘要欄に除菌終了年月日記載すること (3) 5. (1)の静菌作用を有する薬剤を投与していた患者に対し、1. の除菌前感染診断及び4. の除菌後感染診断を実施する場合は、診療報酬明細書の摘要欄に当該静菌作用を有する薬剤投与中止又は終了年月日を記載すること (4) 5. (2)により抗体測定を実施した場合は、除菌前に並びに除菌後の抗体測定実施年月日及び測定結果を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 7. その他 ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療については、関係学会よりガイドラインが示されているので参考とすること 平成19年1月26日保医発第0126002号 ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いの一部改正について ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いは、「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱い(平成12年10月31日保医発第180号)」により取り扱うこととしてきたところであるが、平成19年1月26日付で薬事・食品衛生審議会において、ラベプラゾールナトリウム製剤についても、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍におけるピロリ菌の除菌治療に関して、薬事法上、追加効能として承認されたところである。については平成19年1月26日から、ラベプラゾールナトリウム製剤について当該通知が適用されることとなるので、関係者に対し、周知徹底を図りたい。併せて、当該通知を下記の通り改正し、今後は薬事法上承認を受けている個別銘柄とその組み合わせについて保険給付の対象となり、それ以外の薬剤や組み合わせの使用は保険給付の対象とならない取扱いとするので周知徹底につき遺憾なきを期されたい 記「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱い(平成12年10月31日保医発第180号)」の記の2中「(別紙参照)」及び別紙を削る

ciclosporin (JP)

シクロスポリン

免疫抑制剤

131,399

基本添付文書 内服用はネオオラル2022年2月改訂、注射はサンディミュン2020年2月改訂、点眼液はパピロックミニ2022年10月改訂

〔製品〕 規 制 等： 〔製 方〕 《サンディミュン注射液・内用液 1985.11.05承認》

サンディミュン Sandimmun 内用液10% 点滴静注用(注射液)

250mg (ノバルティス)

シクロスポリン 細粒17%(分包0.3g) カプセル10・25・50mg (マイランEPD—ヴィアトリス, サンファーマ)

シクロスポリン カプセル10・25・50mg (サンド 東洋カプセル—沢井 東和薬品 日医工 ビオメディクス—日本ジェネリック, フェルゼン, 富士製薬)

ネオオラル Neoral カプセル10・25・50mg 内用液10% (ノバルティス)

パピロックミニ Papilock Mini 点眼液0.1% (0.4mL) (参天)

〔組成〕〔細粒〕: 17%

〔カプセル〕: 1カプセル中10mg, 25mg, 50mg

〔内用液〕: 1瓶(50mL)中5g。1mLはシクロスポリン100mgに相当

〔注射液〕: 1アンプル(5mL)中250mg。(0.5mg/mL生理食塩液)pH: 4.5~7.0 浸透圧比: 約1

〔点眼液〕: 0.1%。pH: 6.5~7.5 浸透圧比: 1.0~1.1

〔効能・効果〕〔内服用: ネオオラル, サンド・東洋カプセル・東和薬品・日医工・バイオメディクス・マイランEPD製造販売品〕: ①次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③パーチェット病(眼症状のある場合), 及びその他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり, 視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る) ④尋常性乾癬(皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合), 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 関節症性乾癬 ⑤再生不良性貧血, 赤芽球癆 ⑥ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合) ⑦全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において, ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合) ⑧アトピー性皮膚炎(既存治療で十分な効果が得られない患者) ⑨〔内用液は次も含む〕川崎病の急性期(重症であり, 冠動脈障害の発生の危険がある場合) ⑩細胞移植に伴う免疫反応の抑制。〔効能関連注意〕①再生不良性貧血: 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。また, 寛解例で本剤中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については, 十分な評価が確立していないので, 患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与する。②ネフローゼ症候群: 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者, 又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限る。③全身型重症筋無力症: 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。④アトピー性皮膚炎: ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず, 強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にする。⑤〔内用液〕川崎病の急性期

⑥静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予例例に投与する ⑦発病後7日以内に投与を開始することが望ましい

〔内服用: サンディミュン〕: ①次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③パーチェット病(眼症状のある場合) ④尋常性乾癬(皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合), 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 関節症性乾癬 ⑤再生不良性貧血(重症), 赤芽球癆 ⑥ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)。〔効能関連注意〕①再生不良性貧血: 16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については, 十分な評価が確立していないので, 患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与する ②ネフローゼ症候群: 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者, 又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限る

〔注射〕: ①次の臓器移植における拒絶反応の抑制: 腎移植, 肝移植,

心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

〔点眼液〕: 春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)。〔効能関連注意〕: 眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用する

〔用法・用量〕シクロスポリンとして

〔内服用: ネオオラル, サンド・東洋カプセル・東和薬品・日医工・バイオメディクス・マイランEPD製造販売品〕: ①腎移植: 移植1日前から1日量9~12mg/kgを1日2回に分服し, 以後1日2mg/kgずつ減量。維持量は1日量4~6mg/kgを標準とするが, 症状により適宜増減 ②肝移植: 移植1日前から1日量14~16mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し, 維持量は1日量5~10mg/kgを標準とするが, 症状により適宜増減 ③心移植, 肺移植, 脾移植: 移植1日前から1日量10~15mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し, 維持量は1日量2~6mg/kgを標準とするが, 症状により適宜増減 ④小腸移植: 1日量14~16mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し, 維持量は1日量5~10mg/kgを標準とするが, 症状により適宜増減。ただし, 移植1日前から注射剤で開始し, 内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える ⑤骨髄移植: 移植1日前から1日量6~12mg/kgを1日2回に分服し, 3~6ヵ月間継続し, その後徐々に減量し中止 ⑥パーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎: 1日量5mg/kgを1日2回に分服で開始し, 以後1ヵ月ごとに1日1~2mg/kgずつ減量又は増量。維持量は1日量3~5mg/kgを標準とするが, 症状により適宜増減 ⑦乾癬: 1日量5mg/kgを2回に分服。効果がみられた場合は1ヵ月ごとに1日1mg/kgずつ減量し, 維持量は1日量3mg/kgを標準とする。症状により適宜増減 ⑧再生不良性貧血: 1日量6mg/kgを1日2回に分服。患者の状態により適宜増減 ⑨ネフローゼ症候群: 次の用量を1日2回に分服。症状により適宜増減 ⑩頻回再発型: 成人1日量1.5mg/kg, 小児1日量2.5mg/kg ⑪ステロイド抵抗性: 成人1日量3mg/kg, 小児1日量5mg/kg ⑫全身型重症筋無力症: 1日量5mg/kgを1日2回に分服。効果がみられた場合は徐々に減量し, 維持量は3mg/kgを標準とする。症状により適宜増減 ⑬アトピー性皮膚炎: 1日量3mg/kgを1日2回に分服。症状により適宜増減するが, 1日量5mg/kgを超えない ⑭〔内用液〕川崎病の急性期: 1日量5mg/kgを1日2回に分服, 原則5日間分服 ⑮細胞移植に伴う免疫反応の抑制: 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。〔用法関連注意〕①効能共通 ②サンディミュンから本剤に切り換えて投与する場合は, 原則として1:1の比(mg/kg/日)で切り換えて投与するが, シクロスポリンの血中濃度(AUC, C_{max})が上昇して副作用を発現するおそれがあるので, 切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査(血清クレアチニン, 血圧等)を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し, 必要に応じて投与量を調節する。ただし, 通常の開始用量(初めてサンディミュンを服用する時の投与量)より高い用量を服用している患者で, 一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では, 切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし, 血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節する(警告⑥, 薬物動態①②③参照) ④投与にあたっては血中トラフ値(trough level)を測定し, 投与量を調節する(重要な基本的注意①⑥参照) ⑦臓器移植患者に投与する際には, 過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため, 血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い, その後は1ヵ月に1回を目安に測定し, 投与量を調節する ⑧パーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎, 乾癬, 再生不良性貧血, ネフローゼ症候群, 全身型重症筋無力症, アトピー性皮膚炎患者に投与する際には, 副作用の発現を防ぐため, 1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し, 投与量を調節することが望ましい ⑨〔内用液〕急性期の川崎病患者に投与する際には, 原則として投与3日目に血中濃度を測定し, 投与量を調節することが望ましい(臨床成績①⑥参照) ⑫臓器移植: 3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には, 初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが, 移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節する ⑬再生不良性貧血: 本剤の投与量及び投与期間について, 診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし, 効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮する ⑭ネフローゼ症候群 ⑮本剤の効果は, 通常, 1~3ヵ月で現れるが, 3ヵ月以上継続投与しても効果が現れない場合には中止することが望ましい。また, 効果がみられた場合には, その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい ⑯本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は, その

2 シクロ

維持量に本剤を上乗せする。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤はいったん中止する ⑤アトピー性皮膚炎：投与期間はできる限り短期間にとどめる。投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行う。8週間の投与でも改善がみられない場合には中止する。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする ⑥〔内服液〕川崎病の急性期：5日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断する。5日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討する

〔内服液：サンディミュン〕：①腎移植：移植1日前から1日量9～12mg/kgを1日1回又は2回に分服し、以後1日2mg/kgずつ減量。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減 ②肝移植：移植1日前から1日量14～16mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減 ③心移植、肺移植、脾移植：移植1日前から1日量10～15mg/kgを1日2回に分服。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減 ④骨髄移植：移植1日前から1日量6～12mg/kgを1日1回又は2回に分服し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する ⑤パーチェット病：1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分服で開始し、以後1ヵ月ごとに1日1～2mg/kgずつ減量又は増量。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減 ⑥乾癬：1日量5mg/kgを2回に分服。効果がみられた場合は1ヵ月ごとに1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。症状により適宜増減 ⑦再生不良性貧血：1日量6mg/kgを1日2回に分服。症状により適宜増減。罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい ⑧ネフローゼ症候群：次の用量を1日2回に分服。症状により適宜増減 ⑨頻回再発型：成人1日量1.5mg/kg、小児1日量2.5mg/kg ⑩ステロイド抵抗性：成人1日量3mg/kg、小児1日量5mg/kg。用法関連注意 ①効能共通：投与にあたっては血中トラフ値(trough level)を測定し、投与量を調節する(重要な基本的注意⑩参照) ②臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節する ③パーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい ④臓器移植：3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節する ⑤再生不良性貧血：投与期間は8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮する ⑥ネフローゼ症候群 ⑦本剤の効果は、通常、1～3ヵ月で現れるが、3ヵ月以上継続投与しても効果が現れない場合には中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい ⑧本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せする。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤は一旦中止する

〔注射〕：生食塩液又はブドウ糖注射液で100倍に希釈して点滴静注。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える ①腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、脾移植：移植1日前から1日量3～5mg/kg投与 ②肝移植、小腸移植：移植1日前から1日量4～6mg/kg投与。用法関連注意 ①過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中トラフ値(trough level)の測定を頻回に行い、投与量を調節する ②臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節する

〔点眼液〕：1回1滴、1日3回点眼

警告〔内服用〕：①臓器移植における投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う ②アトピー性皮膚炎における投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で開始する(特定背景関連

注意⑩⑪参照) ③本剤はサンディミュン(内服液又はカプセル)と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度(AUC、C_{max})の上昇による副作用の発現に注意する。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意する。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行う。一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わない。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある(〔ネオール〕用法関連注意⑩⑪、重要な基本的注意⑩⑪、薬物動態⑩⑪⑫参照)

〔注射〕：臓器移植における投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う

禁忌〔内服用・注射〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②タクロリムス(外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスクリン、アスナプレビル、パニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者(相互作用⑩参照) ③肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを用いる患者(特定背景関連注意⑩⑪、相互作用⑩参照) ④生ワクチン接種しない(相互作用⑩参照)

〔点眼液〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②眼感染症のある患者(重要な基本的注意⑩参照)

〔内服用・注射〕：【重要な基本的注意】①効能共通 ②〔内服用〕本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定する(〔サンディミュン〕用法関連注意①、〔ネオール〕用法関連注意⑩⑪参照) ③〔内服用〕ネオールからサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わない。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節する(警告⑩、薬物動態⑩⑪⑫参照) ④〔内服用〕ネオールはサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しており、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、ネオールとサンディミュンを同時に用いることは避ける(薬物動態⑩⑪⑫参照) ⑤腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察する(重大な副作用⑩⑪⑫参照) ⑥感染症の発現又は増悪に十分注意する(重大な副作用⑩⑪参照) ⑦他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意する(相互作用⑩、重大な副作用⑩⑪参照) ⑧本剤により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行う ⑨血圧上昇が現れることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇が現れた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行う(重大な副作用⑩⑪参照) ⑩低マグネシウム血症により中枢神経系障害が現れることがあるため、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行う ⑪〔注射〕まれにショック等の重篤な過敏反応の発現がみられるので、発現を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行う。少量注入開始後は、患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとる(重大な副作用⑩⑪参照) ⑫投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察する ⑬本剤の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、留意する。また、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有する他の製剤で高脂血症がみられたとの報告がある ⑭〔内服用〕パーチェット病：神経パーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察する(特定背景関連注意⑩⑪、重大な副作用⑩参照) ⑮〔内服用〕ネフローゼ症候群：特に腎

機能検査値(クレアチニン、BUN等)の変動に注意する ④〔内服用〕アトピー性皮膚炎 ⑤リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい ⑥活動性単純ヘルペス感染は、投与前に治療しておくことが望ましい 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②〔注射〕本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者：(重大な副作用③④⑤参照) ③〔注射〕薬物過敏症の既往歴のある患者：(重大な副作用③④⑤参照) ④脾機能障害のある患者：脾機能が悪化するおそれがある ⑤高血圧症の患者：血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている ⑥感染症のある患者：免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある ⑦悪性腫瘍又はその既往歴のある患者：免疫抑制により進行又は再発するおそれがある ⑧〔内服用〕PUVA療法を含む紫外線療法中の患者：(相互作用②参照) ⑨肝炎ウイルスキャリアの患者：肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意する。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある ⑩〔内服用〕神経パーチエット病の患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない(重要な基本的注意②参照) ⑪腎機能障害患者：腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与する。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しない(禁忌⑥、相互作用②参照) ⑫肝機能障害患者：肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与する。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しない(禁忌⑥、相互作用②参照) ⑬妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物実験(ラット)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響(低出生体重、先天奇形)の報告がある ⑭授乳婦：授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある ⑮小児等 ⑯〔内服用〕 ⑰アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による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。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない(警告②参照)。川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による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、患者の状態を十分に観察しながら投与する。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察する。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない ⑱一般に小児での多毛の発現率(10~18%)は成人(2~6%)に比べ高い傾向がある ⑲小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意する。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度(35%前後)であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果(サンディミュン内用液及びカプセルでの成績)では成人(18~32%)に比べ小児(26~41%)で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛(10~18%)、Al-P上昇(7%前後)の発現が成人(多毛：2~3%、Al-P上昇：1%前後)に比べ高かった ⑳〔注射〕適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察する。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない ㉑高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下している 【相互作用】多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意する。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与する

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン ・乾燥弱毒生麻しんワクチン ・乾燥弱毒生風しんワクチン ・経口生ポリオワクチン ・乾燥BCG等(禁忌⑥参照)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しない	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を現す可能性がある
タクロリムス(外用剤を除く) (プログラフ) (禁忌⑥参照)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用が現れやすくなるので併用しない	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる
ビタバスタチン(リパロ) ロスバスタチン(クレストール) (禁忌⑥参照)	これらの薬剤の血中濃度が上昇(ビタバスタチン：C _{max} 6.6倍、AUC 4.6倍、ロスバスタチン：C _{max} 10.6倍、AUC 7.1倍)し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する
ボセンタン(トラクリア) (禁忌⑥参照)	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる
アリスケレン(ラジレス) (禁忌⑥参照)	アリスケレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスケレンのC _{max} が約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスケレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる
アスナプレビル(スンペブラ) (禁忌⑥参照)	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある	本剤の有機アニオントランスポート阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる
パニプレビル(パニヘップ) グラズプレビル(グラジナ) (禁忌⑥参照)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	
ベマフィブラート(パルモディア) (禁忌⑥参照)	ベマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある	本剤の有機アニオントランスポート及びCYP3A4阻害により、ベマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
〔内服用〕PUVA療法を含む紫外線療法(特定背景関連注意②③参照)	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察する	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある
免疫抑制剤 ・ムロモナブCD3(OIKT3) ・抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)製剤等(重要な基本的注意②③参照)	過度の免疫抑制が起こることがある	ともに免疫抑制作用を有するため
ホスカルネット アムホテリシンB アミノグリコシド系抗生物質	腎障害が現れやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる

4 シクロ

・ゲンタマイシン ・トブラマイシン等 スルファメトキサゾール ・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ・ベザフィブラート ・フェノフィブラート等	者の状態を十分に観察する	
メルファラン注射剤		機序は不明である
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ・ジクロフェナク ・ナプロキセン ・スリンドク ・インドメタシン等	腎障害が現れやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察する	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる
	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ・ジルチアゼム ・ニカルジピン ・バロパミル マクロライド系抗生物質 ・エリスロマイシン ・ジョサマイシン等 キシブリスチン・ダルホブリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 ・フルコナゾール ・イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル ・サキナビル等 コピシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル ステリパントール メトクロプラミド	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する。また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用が現れやすくなるので、患者の状態を十分に観察する	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる
		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる
〔注射〕胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる
アセタゾラミド カルベジローラ ヒドロキシクロロキン メトロナダゾール		機序は不明である
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 ・フェノバルビタール ・フェニトイン ・カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意する	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる

プロブコール		
テルビナフィン		機序は不明である
エトラピリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与する	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起ることがある
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある	相互に代謝を阻害すると考えられる
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある
レテルモビル		レテルモビルのCYP3A4阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスporter阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある
エゼチミブ		機序は不明である
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスporter阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスporter、乳糖耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる
コルヒチン (禁忌 [®] 、特定背景関連注意 [®] 参照)	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節する	機序は不明である
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察する。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しない	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある
トルバプタン チカグレロル レンパチニブ	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	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスporter阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある	P糖蛋白及び乳糖耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある
グレカプレビル・ピブレクタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある	本剤の有機アニオントランスporter、P糖蛋白及び乳糖耐性蛋白阻害により、これらの

		薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある	本剤が、レバグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レバグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮する	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによって考えられる
HMG-CoA還元酵素阻害剤 ・シンバスタチン ・プラバスタチン等	筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急性腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れやすいので、患者の状態を十分に観察する	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意する	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる
	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある	機序は不明である
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節する	機序は不明である
不活化ワクチン ・不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある
ニフェジピン	歯肉肥厚が現れやすい	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる
カリウム保持性利尿剤 ・スピロノラクトン等 エブレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる
利尿剤 ・チアジド系利尿剤 ・フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風が現れやすいので、血中尿酸値に注意する	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる
プロナセンリン ナルフラフィン	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	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベ	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる

	ロリムスの用量調節も行う	機序は不明である
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	機序は不明である
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 ・タカルシトール ・カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある	本剤による腎機能低下が現れた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がより現れやすくなると考えられる
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告及び高値を示したとの報告がある	機序は不明である

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

①**重大な副作用** ③**効能共通** ⑦【注射】**ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)：血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照)
 ④**腎障害**(5%以上)：腎機能障害は副作用として高頻度みられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体ろ過値の低下がみられる。尿管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害(尿管細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)が現れることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは有毒性のある薬剤(相互作用^{①②}参照)との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**肝障害、肝不全**(1～5%未満)：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全が現れることがあるので、AST、ALT、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**(1%未満)：全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状が現れた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**感染症**(1～5%未満)：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等)を併発することがある。(内服用は次を含む：アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールする)。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化が現れることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化する可能性がある(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**進行性多巣性白質脳症(PML)**(頻度不明)：治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状が現れた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、中止し、適切な処置を行う ④**BKウイルス腎症**(頻度不明) ②**急性肺炎**(1%未満)：初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等が現れることがあるので、このような場合には減量又は中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ②**血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群(HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)(1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)(頻度不明)等の血栓性微小血管障害が現れることがある ③**溶血性貧血、血小板減少**(各1%未満) ④**横紋筋融解症**(1%未満)：筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現

れることがあるので、このような場合には減量又は中止し、適切な処置を行う ②**悪性腫瘍**(1%未満)：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)発現の可能性が高まること(重要な基本的注意①②参照) ③〔内服〕パーチェット病 **神経パーチェット病** **病症状**(1~5%未満)：神経パーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は中止するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意②参照) ④〔内服〕全身型重症筋無力症 **クリーゼ**(頻度不明)：使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状が現れた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行う

②その他の副作用(ネオール内服液・カプセル、サンディミュン内服液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む)

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	
循環器		血圧上昇		
血液			貧血、白血球減少	
消化器		悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	
皮膚	多毛		脱毛、痤瘡	
精神神経系		振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代謝異常		糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	
感覚器			耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系			ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他		歯肉肥厚	出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

【過量投与】①**症状**：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 ②**処置**：〔内服〕：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない【適用上の注意】〔注射〕薬剤投与時の注意 ①輸液容器・輸液セットの使用時 ③ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液容器・輸液セットの使用は避ける。シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニルの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出する ④ポリカーボネート製の輸液セットの使用はできるだけ避ける。使用する場合には、三方活栓や延長チューブ等のコネクター部の監視を十分に、ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換する。本剤はポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、通常の100倍希釈で、1日目よりそのコネクター部にひび割れが生じるおそれがある。これにより液漏れ等が発生し、必要な投与量が確保されない可能性がある。なお、濃度が高いほどひび割れは発生しやすく、また過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる ⑤シリンジポンプ使用時：本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジ内で希釈しない。希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物がみられたとの報告がある ⑥滴下制御方式の輸液ポンプ使用時：滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の流量が少なくなるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の

大きさが小さくなると考えられる 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害が現れたとの報告がある ③〔内服〕長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意する ④〔内服〕海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい ⑤血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いる。骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある ⑥非臨床試験に基づく情報：ラットで、精細管障害を示す組織像(40mg/kg、経口投与)、精子運動能の低下(20mg/kg、経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下(1mg/kg、皮下投与)が認められたとの報告がある 【取扱い上の注意】①〔内服液〕約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用する ②〔カプセル〕吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

〔点眼液〕：【重要な基本的注意】①本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行う ②本剤により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性が更に高まるおそれがあるので十分注意する(禁忌②参照) 【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投与する。動物実験(ラット：経口)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。また、ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている ②授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト(経口投与)で母乳中へ移行するとの報告がある ③小児等 ④低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない ⑤経口投与において一般に小児での多毛の発現率(10~18%)は成人(2~6%)に比べ高い傾向がある ⑥高齢者：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、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
眼	眼刺激、角膜びらん・角膜潰瘍(角膜上皮欠損、角膜病変、角膜障害、角膜炎、点状角膜炎、潰瘍性角膜炎等)	目の痒痒感、目乾燥感、角膜浮腫、前房のフレア、前房細胞、流涙、眼瞼炎、眼痛、結膜充血
感染症		ヘルペス性角膜炎、麦粒腫、細菌性結膜炎、細菌性角膜潰瘍
その他		ALT上昇、LDH上昇、BUN上昇、CK上昇、尿ケトン陽性、Mg上昇

発現頻度は使用成績調査(全例調査)を含む

【適用上の注意】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 ①液が白濁した場合は使用しない(取扱い上の注意参照) ②開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1~2滴は点眼せずに捨てる ③点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意する ④患眼を開眼して結膜囊内に点眼し、1~5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼する ⑤点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取る ⑥他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼する ⑦保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄する ⑧遮光して保存する 【取扱い上の注意】①アルミビロー包装開封後は、添付の遮光用投薬袋に入れて室温で保存し、6ヵ月以内に使用する。2~8℃に保存した場合には、1年以内に使用する ②液が白濁した場合は使用しない(適用上の注意参照) 【保存等】室温保存。有効期間：3年

〔内服・注射〕：【薬物動態】①血中濃度 ②〔内服〕③移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤(ネオール；以下同様)又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与時(1日2回12時間ごと)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法で測定し比較した結果、単位投与量あたりの薬物動態パラメータは次表の通り(警告⑥、用法関連注意①②、重要な基本的注意①②③参照)

パラメータ	本剤	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12h} /Dose (ng・hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
C _{max} /Dose(ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
C _{min} /Dose(ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
T _{max} (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

④サンディミュンで維持療法中の腎移植患者では、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与時(1日2回12時間ごと)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法で測定し比較した結果、単位投与量あたりの薬物動態パラメータは次表のとおり(吸収不良例:dose normalized AUC_{0-12h}が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定)(警告⑤、用法関連注意⑥⑦、重要な基本的注意⑧⑨⑩参照)

パラメータ	本剤	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12h} /Dose (ng・hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
C _{max} /Dose(ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
C _{min} /Dose(ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
T _{max} (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

⑤〔注射〕重症腎不全患者4例に1回点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法で測定した結果、全血中濃度は注入終了時に最高値769~2,331ng/mL(3.5mg/kgを投与した3例の平均1,801ng/mL)。平均全血中半減期は、 α 相0.10、 β 相1.08、 γ 相15.8時間(外国人データ) ⑥〔内服用〕吸収:本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事の影響を受けにくいとの報告がある ⑦代謝(外国人データ):主としてチクロロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体 ⑧〔内服用〕排泄(外国人データ):主として胆汁を介して排泄。腎機能保持患者への³H-標識経口投与時、尿中排泄率6%、未変化体として0.1%(96時間値) ⑨臨床成績 ⑩有効性及び安全性に関する試験

⑪腎移植:国内臨床試験 ⑫〔内服用〕新規投与例(生体腎47例、死体腎15例)での1年生存率及び生存率(Kaplan-Meier法)は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%。拒絶反応が発現した症例は、生体腎で51.1%(24/47)、死体腎で53.3%(8/15)。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持 ⑬〔注射〕腎移植患者において本剤群238例(生体腎145例、死体腎93例・94移植腎)に対し、他の免疫抑制剤の投与を受けた既存対照群283例(生体腎199例、死体腎84例)と比較検討した結果、本剤群の1年生存率は死体腎(79.2%)、生体腎(93.2%)共に対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤により副作用皮膚ホルモンの減量及び入院日数の短縮等がみられ本剤の有用性が示された ⑭肝移植:国内臨床試験 ⑮〔内服用〕サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験の結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床上的問題となる所見はなかった ⑯〔注射〕海外で肝移植を受け帰国した24例に対し有効性及び安全性について評価を行った結果、1年及び2年生存率はともに95.7%、3年生存率は82.0%

⑰心移植:外国臨床試験 ⑱本剤とサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験での移植後6ヵ月までの成績では、国際心臓移植学会(ISHLT)の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、本剤群42.6%(80/188)、サンディミュン群41.7%(80/192)。生存率は本剤群93.1%(175/188)、サンディミュン群92.7%(178/192)。移植後6ヵ月までに7.1%(27/380)の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器虚脱(12例)、敗血症(4例)、悪性腫瘍(2例) ⑲心移植患者139例の3例併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度は減少。また、1年生存率92%、3年生存率85%、5年生存率78%。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率が低下 ⑳肺移植:外国臨床試験 ㉑片肺移植73例及び両肺移植58例の計131例での1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%。入院中に8%(11/131)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3例)、心臓病(3例)、アスペルギルス感染(2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2例)、気道合併症(1例) ㉒片肺又は両肺移植患者44例をATG(抗胸腺細胞免疫グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5/22)、非ATG群で55%(12/22)とATG群で有意($p=0.03$)に少なかった。1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG

群では73%及び68%。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様 ㉓肺移植:外国臨床試験 ㉔腎臓同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%。移植腎の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害(46%)、敗血症(16%)、悪性腫瘍(13%) ㉕腎臓同時移植患者50例をATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植腎に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%(9/25)、非ATG群76%(19/25)とATG群で有意($p<0.01$)に少なかった ㉖小腸移植 外国臨床試験:海外で、小腸移植での拒絶反応の抑制効果に関して報告されている ㉗骨髄移植:国内臨床試験 ㉘〔内服用〕新規投与例に、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応(GVHD)の累積発症率(Kaplan-Meier法)は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7% ㉙〔注射〕骨髄移植患者21例に対し予防的投与を行い検討した結果、生着は全例にみられ、急性GVHDのみしなかったものは52.4%(11/21)、グレード1以下では81.0%(17/21)、グレード3以上のものはなかった。GVHD患者11例(急性4例、慢性7例)に対し治療的投与を行い検討結果、有効率63.6%(7/11)、やや有効以上72.7%(8/11) ㉚〔内服用〕バーネット病 国内臨床試験:新規投与例(16例)では、改善率(改善以上)は81.3%(13/16) ㉛〔内服用〕乾燥 国内臨床試験:新規投与例(16例)の全例で皮膚の改善効果。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持 ㉜〔内服用〕再生不良性貧血、赤芽球癆 ㉝国内臨床試験:重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善。サンディミュンからの切り換え例(19例)では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持 ㉞国内第Ⅱ/Ⅲ相試験:中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験で、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0%(7例/10例)。なお、奏効率は寛解(輸血非依存かつ血球数の改善)が得られた患者の割合と定義 ㉟国内第Ⅱ/Ⅲ相試験:中等症以上かつ血小板数30,000/ μ L未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験で、シクロスポリン投与中の患者の75.0%(6/8)に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善〔血小板数が $\geq 20,000/\mu$ L増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5g/dL$ 増加(投与前値が $9g/dL$ 未満の場合)又は赤血球輸血量の減少、好中球数が $\geq 100\%$ (投与前値が $500/\mu$ L未満の場合)又は $\geq 500/\mu$ L増加のうち、1つ以上該当)を認めた患者の割合と定義 ㊱〔内服用〕ネフローゼ症候群 国内臨床試験:新規投与例では、頻回再発型患者で改善率(改善以上)69.2%(9/13)、ステロイド抵抗性患者で改善率75.0%(9/12)。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持 ㊲〔内服用〕アトピー性皮膚炎 国内第Ⅲ相試験:成人の最重症アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤3mg/kg/日(2~5mg/kg/日)を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施。本剤群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。検証結果は次のとおり ㊳重症度スコア〔4項目の臨床所見(紅斑・浮腫(浸潤)、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化)を8ヵ所の身体部分ごとに4段階(0-3)で点数化(最大値96)。本剤群(44例)、プラセボ群(45例)の順〕:ベースライン[54.0±16.30, 51.1±16.13]、ベースラインからの変化率[-63.0±3.43, -32.6±4.18]、最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差(本剤群-プラセボ群)の平均値(95%信頼区間)は-30.3%(-41.1%~-19.6%)で、投与群間に有意差が認められた($p<0.001$, 対応のないt検定) ㊴罹病範囲スコア〔8ヵ所の身体部分(全身に対する比率)ごとに4段階(0, 1/3, 2/3, 3/3)で点数化(最大値100)。本剤群(44例)、プラセボ群(45例)の順〕:ベースライン[74.2±14.60, 69.0±12.75]、ベースラインからの変化率の群間差(本剤群-プラセボ群)の平均値(95%信頼区間)は-21.8%(-32.8%~-10.9%)で、投与群間に有意差が認められた($p<0.001$, 対応のないt検定) ㊵〔内服用〕川崎病の急性期:国内第Ⅲ相試験 ㊶川崎病の静注用免疫グロブリン不応予測患者を対象に、免疫グロブリンの静注とアスピリンの経口投与の併用群(IVIG群)と、IVIG群の治療に加えて、本剤5mg/kg/日(原則として投与3日目の1回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60~200ng/mLを目標として投与量の調節を可能とした)を1日2回に分けて5日間経口投与する群(本剤群)との非盲検比較試験を実施。主要評価項目である冠動脈病変の合併割合は、IVIG群の31.0%(27/87)に

8 シクロ

対し、本剤群は14.0% (12/86) で、本剤群で有意に低かった (Mantel-Haenszel検定, $p=0.0101$)。初期治療反応例のうち再燃^{*}例の割合は、IVIg群13.0% (7/54)、本剤群32.4% (23/71)。^{*}IVIg投与の開始時点から48時間後に体温37.5℃未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合 ④副作用発現頻度は、本剤群では13.8% (12/87)。主な副作用は、本剤群では蕁麻疹3.4% (3/87)、及び川崎病3.4% (3/87) (用法関連注意^{⑩⑪}参照) ⑤〔内服用〕製造販売後調査等：腎移植 特別調査：サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71% (13/276) で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日 (3.18±0.07mg/kg/日) から165.55±2.78mg/日 (3.00±0.05mg/kg/日) と有意に低下した ($p<0.05$) が、AUC、 C_{max} に有意差は認められなかった。また、切り換え症例での移植腎の生着を有効とした有効率は99.6% (275/276)

項目 (症例数)	切り換え前 (平均値±S.E.)	切り換え後 (平均値±S.E.)
血中トラフ値 (ng/mL) (262例)	97.80±2.56	91.96±2.51 [*]
C_{max} (ng/mL) (41例)	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC (ng·hr/mL) (10例)	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

^{*}： $p<0.05$ (t検定：切り換え前と切り換え後の比較)

【薬効薬理】①作用機序：直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパー T細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサー T細胞の活性化を阻害しないことが示されている。T細胞でシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害することにより、脱リン酸化による転写因子 NFAT の細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2 に代表されるサイトカインの産生を抑制 ②マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用：種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制 (マウス脾細胞：*in vitro*) ③インターロイキン-2 等のサイトカイン産生抑制作用：T細胞増殖因子のインターロイキン-2 等のサイトカインの産生を抑制 (マウス脾細胞：*in vitro*, *ex vivo*) ④ヘルパー T細胞に対する選択的抑制作用：主としてヘルパー T細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサー T細胞の活性化を阻害しない (ヒト末梢血リンパ球：*in vitro*) ⑤移植モデルへの作用：動物で、腎 (ウサギ、イス)、肝 (イス)、骨髄 (ウサギ、ラット)、心 (ブタ)、肺 (イス)、脾 (イス)、小腸 (イス) の同種移植片の生着又は生存期間を延長、骨髄移植の移植片対宿主反応の予防 (ウサギ) 及び治療 (ラット) 効果 ⑥〔内服用〕実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU) への作用：網膜可溶性抗原 (S抗原) によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU) の発症及び免疫反応を抑制 (ラット) ⑦〔内服用〕乾癬患者皮膚移植スードマウスへの作用：乾癬患者の皮膚をスードマウスに移植時、非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症など乾癬特有の組織所見を示すが、本剤投与マウスではこれら組織学的特徴を示さない ⑧〔内服用〕再生不良性貧血改善作用：再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立した Tリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこの Tリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和 ⑨〔内服用〕抗 GBM 腎炎モデルへの作用：抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体投与により作成した腎炎モデルラットで尿中蛋白排泄、尿中 NAG 活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることを示唆 ⑩〔内服用〕アトピー性皮膚炎モデルへの作用：アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga マウス) への経口投与試験で、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値。また、痒痒行動回数は対照群と比較すると本剤群で低値を示す傾向。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度

〔点眼液〕：【薬物動態】①血中濃度：健康成人の片眼 (各6例) に本剤あるいは0.5% シクロスポリン点眼液^{*}を1回1滴、1日3回点眼時、最終点眼1、18時間後の血中濃度はいずれも定量下限 (25ng/mL) 未満。また、別の健康成人 (6例) に0.5% シクロスポリン点眼液^{*}を1回1滴、1日3回、7日間片眼に連続点眼時、3、5日目の最終点眼1時間後、及び7日目の最終点眼1、18時間後の血中濃度も同様に定量下限 (25ng/mL) 未満。^{*}：承認濃度は0.1% ②分布 (白色ウサギ)：0.05% ³H-標識点眼液を単回点眼時、角膜、結膜等の外眼組織に高度に分布し、房水、虹彩・毛様体、水晶体、硝子体等の内眼組織への移行はわずか。0.05% ³H-標識点眼液を1日3回、7日間反復点眼時、10回までの点眼で眼組織中濃度はほぼ定常状態 ③代謝：主とし

て代謝酵素チトクローム P450 3A (CYP3A) 系で代謝。本酵素で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある ④排泄：ラットに0.1% ³H-標識点眼液を単回点眼後96時間までに尿中に3.1% 及び糞中に92.1% が排泄。また、胆管にカニューレを施したラットに0.1% ³H-標識点眼液を点眼後72時間までに胆汁中に11.7%、尿中に3.3% 及び消化管内容物を含めた糞中に74.9% が排泄 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ①抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者 (7～39歳) 54例 (有効性解析対象38例) 対象の無作為化二重盲検比較試験において、抗アレルギー点眼液併用条件下で本剤又はプラセボ点眼液を1日3回、8週間点眼した結果、本剤群は対照薬と比較して眼瞼結膜乳頭所見スコアの有意な改善が認められた ②副作用は、本剤群27例中6例 (22.2%) に認められ、副作用は眼刺激14.8% (4/27例) 及び眼痒症7.4% (2/27例) 【薬効薬理】①作用機序：T細胞内でシクロフィリンと結合し、カルシニューリン複合体による NFAT (転写因子) の脱リン酸化を阻害することにより、IL-2 等のサイトカインの産生を抑制 ②サイトカイン産生抑制作用 (*in vitro*)：ヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン (IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ) 産生を抑制 (IC_{50} 値：0.021～0.173 μ mol/L) ③実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用 ④モルモットの即時型アレルギー性結膜炎モデルで0.1% 以上の濃度の本剤点眼で、結膜組織からのヒスタミン遊離を抑制 ⑤モルモットの遅延型アレルギー性結膜炎モデルで0.05% 以上の濃度の本剤点眼で、結膜組織への好中球浸潤を抑制

〔性状〕シクロスポリンは白色の粉末である。アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない

sulpiride (JP)
スルピリド
ベンザミド系抗潰瘍・精神安定剤 **117,232**

基本添付文書 ドグマチール細粒2023年4月改訂、錠・カプセル2022年11月改訂、筋注2023年2月改訂

〔製品〕 規格等：Ⓜ（内服用の1個又は1包中50mg以下を除く）、Ⓢ
《ドグマチールカプセル 1973.01.13承認》
スルピリドⓂ 錠50mg（長生堂・日本ジェネリック）
スルピリドⓂ 錠50・100・200mg（共和薬品 沢井 日医工岐
阜一武田薬品、日医工）
スルピリドⓂ 錠100・200mg カプセル50mg（東和薬品）
スルピリド 細粒10・50%（共和薬品）
ドグマチールⓂ Dogmatyl 錠50・100・200mg カプセル50mg（日医
工）
ドグマチール Dogmatyl 細粒10・50% 筋注50・100mg（日医工）

〔組成〕〔細粒〕：10%，50%
〔錠剤〕：1錠中50mg，100mg，200mg
〔カプセル〕：1カプセル中50mg
〔注射液〕：1アンプル（2mL）中50mg，100mg。pH：3.0～6.0 浸透
圧比：約1
〔効能・効果〕〔細粒・錠剤50mg・カプセル〕：胃・十二指腸潰瘍，統合失
調症，うつ病・うつ状態
〔錠剤100・200mg〕：統合失調症，うつ病・うつ状態
〔注射50mg〕：胃・十二指腸潰瘍，統合失調症
〔注射100mg〕：統合失調症
〔用法・用量〕スルピリドとして
〔細粒・錠剤・カプセル〕：①〔細粒・錠剤50mg・カプセル〕胃・十二
指腸潰瘍：1日150mg，3回に分服。症状により適宜増減 ②統合失
調症：1日300～600mgを分服（増減）。1日1,200mgまで増量できる
③うつ病・うつ状態：1日150～300mgを分服（増減）。1日600mgまで
増量できる
〔注射〕：①〔注射50mg〕胃・十二指腸潰瘍：1回50mgを1日2回筋
注。症状により適宜増減 ②統合失調症：1回100～200mg筋注（増
減）。1日600mgまで増量できる

〔禁忌〕①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②プロラク
チン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）の患者〔抗ドパミン作
用によりプロラクチン分泌が促進し，病態を悪化させるおそれがある
〕（重要な基本的注意①参照） ③褐色細胞腫又はパラガングリ
オーマの疑いのある患者〔急激な昇圧発作を起こすおそれがある〕

〔細粒・錠剤・カプセル〕：【重要な基本的注意】①本剤により，内
分泌機能異常（プロラクチン値上昇），錐体外路症状等の副作用が現れ
ることがあるので，投与に際しては，有効性と安全性を十分考慮のう
え使用する（禁忌②，特定背景関連注意①②，相互作用参照） ②眠気，
めまい等が現れることがあるので，投与中の患者には自動車の運転等
危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する ③制吐作用を
有するため，他の薬剤に基づく中毒，腸閉塞，脳腫瘍等による嘔吐症
状を不顕性化することがあるので注意する（相互作用参照） 【特定背
景関連注意】④合併症・既往歴等のある患者 ⑤心・血管疾患，低血
圧又はそれらの疑いのある患者：症状を悪化させるおそれがある ⑥
QT延長のある患者：QT延長が悪化するおそれがある（重大な副作用
②参照） ⑦QT延長を起こしやすい患者（著明な徐脈のある患者，低
カルウム血症のある患者等）：QT延長が発現するおそれがある（重大
な副作用②参照） ⑧パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者：
錐体外路症状が悪化するおそれがある（重要な基本的注意①参照） ⑨
脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者：悪性症候群
（Syndrome malin）が起こりやすい（重大な副作用②参照） ⑩不動状
態，長期臥床，肥満，脱水状態等の危険因子を有する患者：肺塞栓
症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている（重大な副作用②参
照） ⑪腎機能障害患者：高い血中濃度が持続するおそれがある ⑫
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。妊娠後期に抗精
神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，
振戦，筋緊張低下，易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状が現れたと
の報告がある ⑬授乳婦：授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行
することが報告されている（薬物動態②参照） ⑭小児等：小児等に対

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
⑮高齢者：副作用（錐体外路症状等）の発現に注意し，用量並びに投与
間隔に留意するなど慎重に投与する。主として腎臓から排泄される
が，高齢者では腎機能が低下していることが多く，高い血中濃度が持
続するおそれがある

【相互作用】併用注意		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT延長を起こすことが知られている薬剤 ・イミプラミン ・ピモジド等 （重大な副作用②参照）	QT延長，心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため，併用により作用が増強するおそれがある
ジギタリス剤 ・ジゴキシン ・ジギトキシン等 （重要な基本的注意②参照）	ジギタリス剤飽和時の指標となる悪心・嘔吐，食欲不振症状を不顕性化するおそれがある	本剤の制吐作用による
ベンザミド系薬剤 ・メトクロプラミド ・チアプリド等 フェノチアジン系薬剤 ・クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ・ハロペリドール等 （重要な基本的注意②参照）	内分泌機能異常，錐体外路症状が発現しやすくなる	本剤及びこれらの薬剤は抗ドパミン作用を有するため，併用により抗ドパミン作用が強く現れる
中枢神経抑制剤 ・バルビツール酸誘導体 ・麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する
ドパミン作動薬 ・レボドパ等	相互に作用を減弱させることがある	本剤は抗ドパミン作用を有するため，作用が拮抗する
アルコール ・飲酒	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある	ともに中枢神経抑制作用を有する

【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（発現頻度は市販後の調査を含む）

①重大な副作用 ②悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）：無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それに引き続き発熱がみられる場合は，中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。本症発症時には，白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く，また，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎障害へ移行し，死亡した例が報告されている（特定背景関連注意①②参照） ③痙攣（0.1%未満） ④QT延長，心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（各0.1%未満）：（特定背景関連注意①②③，相互作用参照） ⑤無顆粒球症，白血球減少（各0.1%未満） ⑥肝機能障害，黄疸（各0.1%未満）：AST，ALT， γ -GTP，Al-Pの上昇を伴う肝機能障害，黄疸が現れることがある ⑦遅発性ジスキネジア（0.1%未満）：長期投与により，口周部等の不随意運動が現れ中止後も持続することがある ⑧肺塞栓症，深部静脈血栓症（各0.1%未満）：肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので，観察を十分に行い，息切れ，胸痛，四肢の疼痛，浮腫等が認められた場合には，中止するなど適切な処置を行う（特定背景関連注意①②参照）

⑨その他の副作用

⑩〔細粒・錠剤50mg・カプセル〕胃・十二指腸潰瘍		
	0.1～5%未満	0.1%未満
内分泌	月経異常，乳汁分泌，女性化乳房	乳房腫脹，勃起不全
錐体外路症状		パーキンソン症候群（振戦，筋強剛，流涎等），舌のむつれ，焦燥感
精神神経系	不眠，眠気，めまい，ふらつき	
消化器	口渇，胸やけ，悪心，嘔吐，便秘	
その他	熱感，倦怠感	発疹，浮腫，性欲減退

2 スルヒ

①統合失調症、うつ病・うつ状態

	0.1～5%未満	0.1%未満
心・血管系 ^{※1}	血圧下降	心電図異常、血圧上昇、胸痛苦悶、頻脈
錐体外路症状 ^{※2}	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎等)、ジスキネジア(舌のもつれ、言語障害、頸筋捻転、眼球回転、注視痙攣、嚥下困難等)、アカシジア(静座不能)	
内分泌	乳汁分泌、女性化乳房、月経異常、射精不能	乳房腫脹、勃起不全
精神神経系	睡眠障害、不穏、焦燥感、眠気、頭痛、頭重、めまい、浮遊感、興奮、躁動、躁状態、しびれ、運動失調	物忘れ、ぼんやり、徘徊、多動、抑制欠如、無欲状態
消化器	悪心、嘔吐、口渴、便秘、食欲不振、腹部不快感	下痢、胸やけ、腹痛、食欲亢進
肝臓	AST、ALT、Al-P等の上昇	
皮膚	発疹	痒痒感
眼		視力障害、眼球冷感・重感、眼のちらつき
その他	体重増加、浮腫、脱力感、倦怠感、排尿困難、性欲減退	頻尿、腰痛、肩こり、熱感、発熱、発汗、鼻閉

※1：急激に増量した場合、心電図に変化がみられることがあるので慎重に投与する。 ※2：このような症状が現れた場合には、減量又は抗パーキンソン剤の併用等適切な処置を行う

【過量投与】症状：パーキンソン症候群等の錐体外路症状が現れる。また、昏睡が現れることもある 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関するとの報告がある ②非臨床試験に基づく情報 ③動物の慢性毒性試験で精巣萎縮を、また、生殖試験において妊娠率の低下を起こすとの報告がある ④ラットで40mg/kg/日以上、また、マウスで600mg/kg/日以上を長期間経口投与した試験において、下垂体、乳腺等での腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある 【取扱い上の注意】【カプセル】湿気を避けて保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【注射】：【重要な基本的注意】①本剤により、内分泌機能異常(プロラクチン値上昇)、錐体外路症状等の副作用が現れることがあるので、投与に際しては、有効性と安全性を十分考慮のうえ使用する(禁忌^⑩、特定背景関連注意^⑩、相互作用参照) ②眠気、めまい等が現れることがあるので、投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する ③制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意する(相互作用参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者：症状を悪化させるおそれがある ③QT延長のある患者：QT延長が悪化するおそれがある(重大な副作用^⑩参照) ④QT延長を起こしやすい患者(著明な徐脈のある患者、低カリウム血症のある患者等)：QT延長が発現するおそれがある(重大な副作用^⑩参照) ⑤パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者：錐体外路症状が悪化するおそれがある(重要な基本的注意^⑩参照) ⑥脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者：悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすい(重大な副作用^⑩参照) ⑦不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者：肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている(重大な副作用^⑩参照) ⑧腎機能障害患者：高い血中濃度が持続するおそれがある ⑨妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状が現れたとの報告がある ⑩授乳婦：授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている(薬物動態^⑩参照) ⑪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 ⑫高齢者：副作用(錐体外路症状等)の発現に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与する。主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎

機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがある

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT延長を起こすことが知られている薬剤 ・イミプラミン ・ビモジド等 (重大な副作用 ^⑩ 参照)	QT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある
ジギタリス剤 ・ジゴキシン ・ジギトキシン等 (重要な基本的注意 ^⑩ 参照)	ジギタリス剤飽和時の指標となる悪心・嘔吐、食欲不振症状を不顕性化するおそれがある	本剤の制吐作用による
ベンザミド系薬剤 ・メトクロプラミド ・チアプリド等 フェノチアジン系薬剤 ・クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ・ハロペリドール等 (重要な基本的注意 ^⑩ 参照)	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる	本剤及びこれらの薬剤は抗ドパミン作用を有するため、併用により抗ドパミン作用が強く現れる
中枢神経抑制剤 ・バルビツール酸誘導体 ・麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する
ドパミン作動薬 ・レボドパ等	相互に作用を減弱させることがある	本剤は抗ドパミン作用を有するため、作用が拮抗する
アルコール ・飲酒	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある	ともに中枢神経抑制作用を有する

【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(発現頻度は市販後の調査を含む)

①重大な副作用 ②悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満)：無動減黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている(特定背景関連注意^⑩参照) ③痙攣(0.1%未満) ④QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(各0.1%未満)：(特定背景関連注意^⑩参照、相互作用参照) ⑤無顆粒球症、白血球減少(各0.1%未満) ⑥肝機能障害、黄疸(各0.1%未満)：AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある ⑦遅発性ジスキネジア(0.1%未満)：長期投与により、口周部等の不随意運動が現れ中止後も持続することがある ⑧肺塞栓症、深部静脈血栓症(各0.1%未満)：肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う(特定背景関連注意^⑩参照)

②その他の副作用

③【注射100mgを除く】胃・十二指腸潰瘍

	0.1～5%未満	0.1%未満
内分泌	月経異常、乳汁分泌、女性化乳房	乳房腫脹、勃起不全
錐体外路症状		パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎等)、舌のもつれ、焦燥感
精神神経系	不眠、眠気、めまい、ふらつき	
消化器	口渴、胸やけ、悪心、嘔吐、便秘	
その他	熱感、倦怠感	発疹、浮腫、性欲減退

①統合失調症

	0.1～5%未満	0.1%未満
心・血管系 ^{※1}	血圧下降	心電図異常、血圧上昇、胸痛

錐体外路症状 ^{※2}	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎等)、ジスキネジア(舌のもつれ、言語障害、頭筋捻転、眼球回転、注視痙攣、嚥下困難等)、アカシジア(静座不能)	内苦悶、頻脈
内分泌	乳汁分泌、女性化乳房、月経異常、射精不能	乳房腫脹、勃起不全
精神神経系	睡眠障害、不穏、焦燥感、眼気、頭痛、頭重、めまい、浮遊感、興奮、躁動、躁状態、しびれ、運動失調	物忘れ、ぼんやり、徘徊、多動、抑制欠如、無欲状態
消化器	悪心、嘔吐、口渴、便秘、食欲不振、腹部不快感	下痢、胸やけ、腹痛、食欲亢進
肝臓	AST、ALT、Al-P等の上昇	
皮膚	発疹	痒痒感
眼		視力障害、眼球冷感・重感、眼のちらつき
その他	体重増加、浮腫、脱力感、倦怠感、排尿困難、性欲減退	頻尿、腰痛、肩こり、熱感、発熱、発汗、鼻閉

※1: 急激に増量した場合、心電図に変化がみられることがあるので慎重に投与する。※2: このような症状が現れた場合には、減量又は抗パーキンソン剤の併用等適切な処置を行う

【過量投与】症状: パーキンソン症候群等の錐体外路症状が現れる。また、昏睡が現れることもある 【適用上の注意】薬剤投与時の注意 ①投与経路: 経口投与が困難な場合や、緊急の場合又は経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用する。なお、経口投与が可能となり、かつ効果が期待される場合には速やかに経口投与に切り換える ②筋注時: 注射部位に疼痛、硬結をみることがある 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報: 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある ②非臨床試験に基づく情報 ③動物の慢性毒性試験で精巣萎縮を、また、生殖試験において妊娠率の低下を起こすとの報告がある ④ラットで40mg/kg/日以上、また、マウスで600mg/kg/日以上を長期間経口投与した試験において、下垂体、乳腺等での腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある 【取扱い上の注意】低温保存の場合、スルピリドの結晶が析出することがあるが、温湯で温めると容易に溶ける 【保存等】室温保存。有効期間: 3年

【薬物動態】①血中濃度: 単回投与 ②〔細粒〕健康成人男子(12例)に細粒50%を200mg(スルピリドとして100mg)単回経口投与約2時間後にピーク(0.35μg/mL)に達し、消失半減期は3.0時間 ③〔錠剤〕健康成人男子(12例)に錠剤50・100mgを単回経口投与約2時間後にピーク(それぞれ0.16μg/mL、0.29μg/mL)に達し、それぞれ消失半減期は6.1時間、8.0時間 ④〔注射〕健康成人男子(9例)に50mg、100mg又は200mgを1回筋注時、速やかに分布し、血漿中濃度の消失半減期は6.7時間(外国人データ) ⑤乳汁中移行: 産褥期の初産婦(20例)に50mgを1日2回7日間反復経口投与時、投与2時間後の乳汁中濃度は0.97μg/mL(特定背景関連注意⑥参照) ⑥排泄 ⑦〔細粒〕健康成人男子(9例)に細粒50%を200mg(スルピリドとして100mg)単回経口投与24時間後までに投与量の約26%が未変化体のまま尿中排泄 ⑧〔錠剤〕健康成人男子(12例)に錠剤50・100mgを単回経口投与24時間後までに投与量の26~30%が未変化体のまま尿中排泄 ⑨〔注射〕健康成人男子(9例)に50mg、100mg又は200mgを1回筋注時、主として尿中から未変化体のまま排泄され、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の93%(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〔細粒・錠剤50mg・カプセル・注射50mg〕胃・十二指腸潰瘍 国内一般臨床試験: 一般臨床試験536例(カプセル、筋注投与例を含む)による治療率は63.6%(341/536)、治癒、縮小を含めると84.5%(453/536)が有効 ②統合失調症 国内一般臨床試験 ③〔細粒・錠剤・カプセル〕一般臨床試験683例の経口剤(カプセル、錠剤、細粒)の総合効果は、終始経口投与で38.5%(230/597)、やや有効も含めると62.0%(370/597)、筋注→経口投与では67.4%(58/86)、やや有効も含めると83.7%(72/86)、病期別総合効果はいずれの投与方法によっても、発病初期、急性増悪期が慢性期よりまざり、病型別には妄想型、緊張型が破瓜型よりまざっていた ④〔注射〕一般臨床試験152例の注射剤の総合効果は、終始筋注で28.8%(19/66)、やや

有効も含めると63.6%(42/66) ⑤〔細粒・錠剤・カプセル〕うつ病・うつ状態 国内一般臨床試験: 一般臨床試験498例の経口剤(カプセル、錠剤、細粒)の総合効果は56.2%(280/498)、やや有効も含めると77.7%(387/498) 【薬効薬理】①作用機序 ②〔細粒・錠剤50mg・カプセル・注射50mg〕胃・十二指腸潰瘍: 胃粘膜血流改善作用による抗潰瘍作用と末梢D₂受容体遮断による消化管運動促進作用を示す ③統合失調症、〔注射を除く〕うつ病・うつ状態: フェノチアジン系薬物と同様にドパミンD₂受容体遮断作用を示し、抗精神病作用(統合失調症の陽性症状改善)と抗うつ作用を現す ④薬理作用 ⑤〔細粒・錠剤50mg・カプセル・注射50mg〕胃・十二指腸潰瘍 ⑥抗潰瘍作用: ラットでの焼灼潰瘍及び酢酸潰瘍の実験で潰瘍を縮小させ、治癒促進効果 ⑦血流増加作用: ウサギ及びイスの胃・十二指腸における血流を増加。また、ラットでの視床下部電気刺激による胃粘膜血流の停滞ないし部分的虚血現象を抑制 ⑧消化管運動亢進作用: イスの胃及び小腸の運動を亢進し、内容物の排出及び通過を促進 ⑨統合失調症、〔注射を除く〕うつ病・うつ状態 ⑩抗ドパミン作用: 強力な抗ドパミン作用(ラット、イス)を有し、他の生体アミン抑制作用(ラット、イス)をほとんど示さない ⑪〔注射を除く〕生体アミン取り込みに対する作用: イミプラミンでみられるラットでの生体アミンの神経終末への取り込み抑制作用を示さないが、サルでのレセルピン拮抗作用及び嗅球除去ラットでのmuricide behavior(同一ケージ内に入れたマウスをかみ殺す行動)抑制作用を示す等、イミプラミンに類似した作用 ⑫睡眠に対する作用: クロロプロマジンやハロペリドールが強い作用を示すマウスでの麻酔遅延作用を全く示さず、眼気、脱力感等の自覚症状(ヒト)はみられない (性状) スルピリドは白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)又は希酢酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.05mol/L硫酸試液に溶ける。メタノール溶液(1→100)は、旋光性を示さない。融点: 約178℃(分解)

celiprolol hydrochloride (JAN)

セリプロロール塩酸塩

β-遮断剤

214

基本添付文書 セレクトール錠2023年 4 月改訂

〔製品〕 規制等：(製) (処方) 《セレクトール錠100・200mg 1992.07.03承認》

セリプロロール塩酸塩 錠100・200mg（武田テバファーマー—武田薬品 長生堂—日本ジェネリック）

セリプロロール塩酸塩〔錠〕100・200mg（日医工）

セレクトール Selectol 錠100・200mg（日本新薬）

〔組成〕〔錠剤〕：1錠中100mg，200mg

〔効能・効果〕①本態性高血圧症（軽症～中等症） ②腎実質性高血圧症 ③狭心症

〔用法・用量〕セリプロロール塩酸塩として，1日1回，高血圧症には100～200mg，狭心症には200mgを食後経口投与（増減）。1日最高用量は400mg

用法関連注意：褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では，α-遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し，常にα-遮断剤を併用する（禁忌⑩，特定背景関連注意⑩⑪参照）

〔禁忌〕①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②糖尿病性ケトアシドーシス，代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制が増強されることがある〕 ③高度の徐脈（著しい洞性徐脈），房室ブロック（Ⅱ，Ⅲ度），洞房ブロック，洞不全症候群のある患者〔症状を悪化させることがある〕 ④心原性ショックの患者〔心機能の抑制により，原疾患を悪化させることがある〕 ⑤うっ血性心不全，肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量の減少により，これらの症状を悪化させることがある〕 ⑥未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者（用法関連注意，特定背景関連注意⑩⑪参照） ⑦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⑪参照）

【重要な基本的注意】①長期投与の場合は，心機能検査（脈拍，血圧，心電図，X線等）を定期的に行う。徐脈又は低血圧の症状が現れた場合には減量又は中止する。また，必要に応じアトロピン硫酸塩水和物等を使用する。なお，肝機能，腎機能，血液像等注意到意する（重大な副作用参照） ②類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症の患者で急に中止したとき，症状が悪化したり，心筋梗塞を起こした症例が報告されているので，休薬を要する場合には徐々に減量し，観察を十分に行う。また，患者に医師の指示なしに服用を中止しないよう注意する。狭心症以外の適用で投与する場合でも，特に高齢者においては同様の注意をする（特定背景関連注意⑩⑪参照） ③手術前48時間は投与しないことが望ましい ④めまい，ふらつきが現れることがあるので，投与中の患者（特に投与初期）には，自動車の運転等，危険を伴う機械の作業に注意させる 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②気管支喘息，気管支痙攣のおそれのある患者：症状を誘発するおそれがある ③うっ血性心不全のおそれのある患者：ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与する。心機能を抑制し，症状を悪化させるおそれがある（重大な副作用参照） ④低血糖症，コントロール不十分な糖尿病，長期間絶食状態の患者：血糖値に注意する。低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすい ⑤甲状腺中毒症の患者：休薬を要する場合には徐々に減量し，観察を十分に行う。急に中止すると，症状を悪化させることがある。頻脈等の中毒症状をマスクするおそれがある ⑥末梢循環障害のある患者（レイノー症候群，間欠性跛行症等）：症状を悪化させるおそれがある ⑦房室ブロック（Ⅰ度）のある患者：心刺激伝導系を抑制し，症状を悪化させるおそれがある（重大な副作用参照） ⑧異型狭心症の患者：症状を悪化させるおそれがある ⑨褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者：本剤の単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある（禁忌⑩，用法関連注意参照） ⑩腎機能障害患者 重篤な腎機能障害のある患者：血清クレアチニン値4.0mg/dL以上の場合には減量するなど慎重に投与する。血中半減期が延長するおそれがある ⑪肝機能障害患者 重篤な肝機能障害のある患者：本剤の代謝が遅延するおそれがある ⑫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（禁忌⑩参照） ⑬授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合，乳児に重篤な副作用が発現す

るおそれがある ⑭小児等：小児等に対する臨床試験は実施していない ⑮高齢者：次の点に注意し，少量（例えば100mg）から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い ⑯脳梗塞等が起こるおそれがある。一般に，過度の降圧は好ましくないとされている ⑰休薬を要する場合は，徐々に減量する（重要な基本的注意⑩参照）

【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
カルシウム拮抗剤 ・ベラパミル塩酸塩 ・ジルチアゼム塩酸塩等	徐脈，房室ブロック等の伝導障害，うっ血性心不全が現れるおそれがある。併用する場合には用量に注意する	相加的に作用（陰性変力作用，心刺激伝導抑制作用，降圧作用）を増強させる
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 ・レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるのて，減量するなど注意する	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる
血糖降下剤 ・インスリン ・トルブタミド ・アセトヘキサミド等	血糖降下作用の増強，また，低血糖症状（頻脈，発汗等）をマスクするおそれがあるのて，血糖値に注意する	β-遮断作用により，肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また，低血糖時に分泌されるアドレナリンによって生じる低血糖症状をマスクする
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン塩酸塩又はグアナベンズ酢酸塩の中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。β-遮断剤を先に中止し，これらの薬剤を徐々に減量する	クロニジン塩酸塩の中止により血中ノルアドレナリンが上昇する。β-遮断剤と併用している場合，ノルアドレナリンの作用のうち，α-刺激作用が優位となり，急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズ酢酸塩も作用機序から同様な反応が予測される
クラスⅠ抗不整脈剤 ・リン酸ジソピラミド ・プロカイナム塩酸塩 ・アジマリン等 アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制が現れるおそれがあるのて，減量するなど注意する	相加的に作用（心機能抑制作用）を増強させる
β-遮断剤	血圧が上昇するおそれがある	本剤の血管拡張作用が抑制される
麻酔剤 ・エーテル等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるのて，減量するなど注意する	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる
ジギタリス製剤 ・ジゴキシン ・メチルジゴキシン等	心刺激伝導障害（徐脈，房室ブロック等）が現れるおそれがあるのて，心機能に注意する	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる
非ステロイド性抗炎症剤 ・インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある	非ステロイド性抗炎症剤は，血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する
降圧作用を有する他の薬剤 ・降圧剤 ・硝酸剤等	降圧作用を増強するおそれがある。併用する場合には用量に注意する	相加的に作用（降圧作用）を増強させる

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

①重大な副作用 心不全，房室ブロック，洞房ブロック（いずれも頻度不明）：（重要な基本的注意⑩，特定背景関連注意⑩⑪参照）

②その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹		痒痒感
循環器	動悸，胸痛，顔面潮紅		徐脈，血圧低下，心胸郭比の増大
呼吸器	咳，喘息，息切れ，鼻汁・鼻閉感		喘鳴
精神神経系	頭痛，めまい	しびれ，ふるえ，不眠，眠気	抑うつ症状
消化器		嘔気，口渇，腹痛，下痢	消化不良

七

2 セリフ

眼			涙液分泌減少，霧視
肝臓			AST, ALT, AI-P, LDH上昇等の肝機能異常
腎臓			クレアチニンの上昇，蛋白尿，BUNの上昇等の腎機能異常
その他	倦怠感	浮腫，関節痛，腓腹筋痙攣（こむらえり）	中性脂肪の上昇，総コレステロールの上昇，尿酸の上昇，CK(CPK)上昇，白血球減少，高血糖の悪化，筋肉痛，脱力感，味覚異常

【過量投与】①症状： β -遮断剤の過量投与で予測される症状は徐脈，完全房室ブロック，心不全，低血圧，気管支痙攣等である ②処置：本剤を中止し，必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに，次記等の適切な処置を行う ③徐脈，完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物，イソプレナリン等の投与や心臓ペースングを適用する ④心不全，低血圧：強心剤，昇圧剤，輸液等の投与や補助循環を適用する ⑤気管支痙攣： β_2 -作動薬又はアミノフィリン水和物の静注等の投与や補助呼吸を適用する。これらの処置の間は常に観察下におく 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①本剤は空腹時に経口投与した場合，食後投与に比較して最高血漿中濃度が約2倍程度に上昇するという報告がある ② β -遮断剤服用中の患者では，他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり，また，通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗する場合がある 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】〔*：承認1回用量は100～200mg（狭心症は200mg）〕 ①血中濃度 ②単回投与 ③健康成人：5例に50～400mg*を食後単回経口投与時，血漿中未変化体濃度は投与後2～5時間で最高値に達し，その後，4～6時間の半減期で消失。また，薬物動態パラメータは次のとおり

Dose (mg/body)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
50	2.2±0.8	13.1±2.5	47.6±12.4	3.94±1.68
100	3.0±0.0	116±9	304±73	1.45±0.35*
200	4.4±2.1	295±105	1,830±403	4.81±2.27
400	5.4±1.9	855±479	6,810±3,560	5.89±0.86

*：100mg投与群は他群より短いt_{1/2}が得られているが，本群では8時間値から5例中4例で測定限界以下であったことから，測定上の問題に起因する偶発的なものであると推察される

④本態性高血圧症患者，腎障害を伴う高血圧症患者及び狭心症患者：本剤を食後単回経口投与。腎障害を伴う高血圧症患者の血漿中濃度は健康成人より高い傾向を示したが，本態性高血圧症患者及び狭心症患者の血漿中濃度は健康成人と類似 ⑤反復投与：健康成人5例に本剤400mg*を1日1回5日間食後反復経口投与。血漿中未変化体濃度推移及び尿中排泄は，単回投与時と大差なく，蓄積性は認められていない ⑥分布：ヒト血漿中でのin vitro蛋白結合率は0.1～10μg/mLの濃度範囲で20～27% ⑦排泄：健康成人5例に本剤を単回経口投与時，尿中には主として未変化体が排泄され，代謝物としてその抱合体，モノ脱エチル体及びその抱合体がわずかに認められた。投与後24時間までの未変化体及びこれらの代謝物を合わせた総排泄率は50，100，200及び400mg*各々投与量の3.5，3.3，6.7及び15.1%

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内臨床試験：国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において，評価対象総計715例の有効率（有効以上例数/評価対象例数）は次のとおり。*：高血圧症及び腎実質性高血圧症では，下降率（下降以上）を示す ①高血圧症：66.8%（348/521）。血圧日内変動試験により，1日1回投与で24時間持続する効果が認められている。高齢者（70歳以上）への使用経験は49例で，有効率（下降以上）73.7%（28/38） ②腎実質性高血圧症：76.3%（29/38） ③狭心症：71.2%（111/156）。トレッドミル運動試験により，1日1回投与で24時間持続する運動耐容能の改善が認められている 【薬効薬理】①作用機序： β_1 -受容体の選択的遮断作用による心拍出量の低下と β_2 -受容体におけるISAによる末梢抵抗の減少作用によって，降圧作用と抗狭心症作用を示す ② β_1 -選択性 β -遮断作用（in vitro）：本剤の塩酸イソプレナリンに対する拮抗作用は，モルモット心筋における変時作用でpA₂=8.03，変力作用でpA₂=7.98，気管筋における弛緩作用でpA₂=6.43であり β_1 -選択性が高い ③内因性交感神経刺激様作用：本剤は正常及びレセルピン処置モルモット

の心筋と気管筋で，ビンドロールと同等の内因性交感神経刺激様作用（in vitro）。イスでは気道抵抗の低下，死腔の減少等の気管支拡張作用。気管支喘息合併高血圧症患者の呼吸機能に影響を及ぼさない ④後シナプス性 α_2 -受容体遮断作用（in vitro）：脊髄破壊ラット及びラット輪精管標本で，後シナプス性 α_2 -受容体遮断作用 ⑤血管拡張作用（in vitro）：内因性交感神経刺激様作用に基づく β_2 -受容体刺激作用による血管拡張作用 ⑥降圧効果：高血圧症モデル（自然発症高血圧，DOCA/Salt高血圧，腎性高血圧）ラットで，持続性降圧作用。高血圧症患者への1日1回の投与により持続的降圧作用 ⑦抗狭心症効果：狭心症モデル（塩酸イソプレナリン誘発ラット・イス）でプロプラノロール塩酸塩と同様に心筋酸素消費量の減少に基づく抗狭心症作用。狭心症患者への1日1回の投与により抗狭心症作用 ⑧腎機能に対する作用：イス及び高血圧症患者で，腎機能に影響を及ぼさない ⑨代謝系に対する作用：糖負荷ラット，コレステロール負荷ラット並びに高血圧症患者で，血清脂質及び耐糖能に影響を及ぼさない （性状）セリプロロール塩酸塩〔塩酸セリプロロール（JAN別）〕は白色の結晶又は結晶性の粉末で，においてはなく，味はやや苦い。水，メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく，エタノール（99.5）にやや溶けにくく，無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点：約198℃（分解）

bevacizumab (genetical recombination) (JAN)

ベバシズマブ (遺伝子組換え)

抗VEGFヒト化モノクローナル抗体

429

基本添付文書 先行品はアバステン点滴静注用2022年6月改訂、後続1はファイザー2020年12月改訂、後続2は第一三共、後続4は日本化薬2023年4月改訂、後続3は日医工2022年8月改訂

〔製品〕 規格等: (生物) (製) (処方) 《アバステン点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL 2007.04.18承認》

先行品: アバステン Avastin 点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL (中外)

後続1: ベバシズマブ BS点滴静注100・400mg (ファイザー)

後続2: ベバシズマブ BS点滴静注100・400mg (第一三共)

後続3: ベバシズマブ BS点滴静注100・400mg (日医工・サンド)

後続4: ベバシズマブ BS点滴静注100・400mg (日本化薬)

〔組成〕 [注射液]: 1バイアル(4mL, 16mL), 1mL中25mg。pH: (先行品) 5.9~6.3, (後続1) 5.2~5.8, (後続2・後続4) 5.9~6.5, (後続3) 6.0~6.3 浸透圧比: (先行品・後続2・後続3・後続4) 約1 浸透圧: (後続1) 296~362mOsm/kg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

〔効能・効果〕 [先行品]: ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③ 手術不能又は再発乳癌 ④ 悪性神経腫瘍 ⑤ 卵巣癌 ⑥ 進行又は再発の子宮頸癌 ⑦ 切除不能な肝細胞癌。 **効能関連注意** ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ② 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない ③ 臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績①②~④参照) ④ 手術不能又は再発乳癌 ⑤ 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない ⑥ 延命効果は示されていない(臨床成績⑤参照) ⑦ 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、HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行う(臨床成績⑤参照) ⑧ 悪性神経腫瘍: 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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行う(臨床成績⑤参照) ⑨ 卵巣癌 ⑩ FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与する ⑪ 臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績⑤参照) ⑫ 進行又は再発の子宮頸癌: 臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績⑤参照) ⑬ 切除不能な肝細胞癌 ⑭ 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 ⑮ 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、臨床試験に組み入れた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行う(臨床成績⑦参照)

[後続1・後続2・後続3・後続4]: ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③ [後続2・後続3・後続4] 手術不能又は再発乳癌 ④ [後続2・後続4] 卵巣癌。 **効能関連注意** ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ② 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない ③ 臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績⑤参照) ④ [後続2・後続3・後続4] 手術不能又は再発乳癌 ⑤ 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない ⑥ 延命効果は示されていない(臨床成績⑤参照) ⑦ 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、HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行う(臨床成績⑤参照) ⑧ [後続2・後続4] 卵巣癌 ⑨ FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与する ⑩ 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⑤参照)

〔用法・用量〕 ベバシズマブ(遺伝子組換え)として

[先行品]: ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回5mg/kg又は10mg/kgを点滴静注。投与間隔は2週間以上 ③ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回7.5mg/kgを点滴静注。投与間隔は3週間以上 ④ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進行又は再発の子宮頸癌: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回15mg/kgを点滴静注。投与間隔は3週間以上 ⑤ 手術不能又は再発乳癌: パクリタキセルとの併用において、1回10mg/kgを点滴静注。投与間隔は2週間以上 ⑥ 悪性神経腫瘍: 1回10mg/kgを2週間間隔又は1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長する ⑦ 卵巣癌: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回10mg/kgを2週間間隔又は1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長する ⑧ 切除不能な肝細胞癌: アテゾリズマブ(遺伝子組換え)との併用において、1回15mg/kg(体重)を点滴静注。投与間隔は3週間以上。 **用法関連注意** ① 効能共通 ② 本剤と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た上で、選択する(臨床成績①②~④参照) ③ 再発悪性神経腫瘍以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない ④ 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる ⑤ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ⑥ フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与する(臨床成績①②~④参照) ⑦ 用法・用量は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択する(臨床成績①②~④参照) ⑧ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌: 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より開始する(臨床成績②③~④参照) ⑨ 手術不能又は再発乳癌: パクリタキセルとの併用により開始する(臨床成績⑤参照) ⑩ 悪性神経腫瘍 ⑪ 初発悪性神経腫瘍の場合は、放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始する(臨床成績④⑤参照) ⑫ 用法・用量は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択する(臨床成績②③~④参照) ⑬ 卵巣癌 ⑭ 本剤と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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択する(臨床成績⑤参照) ⑮ 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続する(本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない)(臨床成績⑤参照) ⑯ 進行又は再発の子宮頸癌 ⑰ パクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始する(臨床成績⑤参照) ⑱ 日本人患者においては、パクリタキセル及びノギekanとの併用投与の経験はない

[後続1・後続2・後続3・後続4]: ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回5mg/kg又は10mg/kgを点滴静注。投与間隔は2週間以上 ③ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回7.5mg/kgを点滴静注。投与間隔は3週間以上 ④ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回15mg/kgを点滴静注。投与間隔は3週間以上 ⑤ [後続2・後続3・後続4] 手術不能又は再発乳癌: パクリタキセルとの併用において、1回10mg/kgを点滴静注。投与間隔は2週間以上 ⑥ [後続2・後続4] 卵巣癌: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回10mg/kgを2週間間隔又は1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長する。 **用法関連注意** ① 効能共通 ② 本剤と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た上で、選択する([後続2・後続4] 臨床成績①~⑤, [後続3] 臨床成績①~④参照) ③ 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない ④ 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる ⑤ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ⑥ フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与する(臨床成績⑤参照) ⑦ 本剤の用法・用量は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択する([後続2・後続3・後続4] 臨床成績⑤参照) ⑧ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌: 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より開始する(臨床成績⑤参照) ⑨ [後続2・後続3・後続4] 手術不能又は再発乳癌: 本剤はパクリタキセルとの併用により開始する(臨床成績⑤参照) ⑩ [後続2・後続4] 卵巣癌 ⑪ 本剤と併用する他

の抗悪性腫瘍剤は、臨床成績の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択する(臨床成績^⑤参照) ①本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続する(本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない)(臨床成績^⑤参照)

警告 ①本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施する。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消化管穿孔が現れ、死亡に至る例が報告されている。投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、中止し、適切な処置を行い、以降、再投与しない(特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ③創傷治癒遅延による合併症(創し開、術後出血等)が現れることがある ④手術後の患者に投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討する。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、投与しない(重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑤投与中に創傷治癒遅延による合併症が現れた場合は、創傷が治癒するまで中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑥投与終了後に手術を行う場合は、投与終了からその後の手術まで十分な期間をおく(重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑦本剤により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者に投与した場合、脳出血が現れるおそれがある。投与中に重度の出血が現れた場合は、中止し、適切な処置を行い、以降、再投与しない(重要な基本的注意^②、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑧本剤により、肺出血(喀血)が現れ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血(喀血)が現れた場合は、中止し、適切な処置を行い、以降、再投与しない(禁忌^②、重大な副作用^⑨参照) ⑨脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症が現れ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う。動脈血栓塞栓症が現れた患者には、再投与しない(特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑩高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼが現れ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象が現れた場合は、中止し、適切な処置を行う。このような患者には、以降、再投与しない。また、投与期間中は血圧を定期的に測定する(重要な基本的注意^②、重大な副作用^⑨参照) ⑪可逆性後白質脳症候群が現れることがある。可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、中止し、適切な処置を行う(重大な副作用^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喀血(2.5mL以上の鮮血の喀出)の既往のある患者(警告^⑤、重大な副作用^⑨参照)

【重要な基本的注意】 ①創傷治癒遅延による合併症が現れることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、投与終了からその後の手術まで十分な期間をおく。最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮する(警告^{⑤⑥⑦}、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨、薬物動態^{⑩⑪}参照) ②高血圧が現れることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行う(警告^⑤、重大な副作用^⑨参照) ③蛋白尿が現れることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい(重大な副作用^⑨参照) ④脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の中止を含めて適切な対応を行う(警告^⑤、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑤骨髄抑制が現れることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行う(重大な副作用^⑨参照) ⑥血栓性微小血管症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う(重大な副作用^⑨参照) ⑦〔先行品・後続2・後続4〕卵巣癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を1回10mg/kg、2週間間隔で使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」等)を熟読する **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②消化管など腹腔内の炎症を合併している患者：消化管穿孔が現れる

おそれがある(警告^⑤、重大な副作用^⑨参照) ③大きな手術の術創が治癒していない患者：創傷治癒遅延による合併症が現れるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない(警告^{⑤⑥⑦}、重要な基本的注意^①、重大な副作用^⑨参照) ④脳転移を有する患者：脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者に投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の中止を含めて適切な対応を行う。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている(警告^⑤、重要な基本的注意^②、重大な副作用^⑨参照) ⑤先天性出血素因、凝固系異常のある患者：出血が現れるおそれがある ⑥血栓塞栓症の既往のある患者：心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などが現れるおそれがある(警告^⑤、重大な副作用^⑨参照) ⑦糖尿病の患者：動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある ⑧高血圧症の患者：高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある ⑨うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者：うっ血性心不全が悪化又は現れるおそれがある(重大な副作用^⑨参照) ⑩生殖能を有する者：妊娠する可能性がある女性には、投与中、適切な避妊法を用いるよう指導する。また、投与終了後も最低6ヵ月間は避妊法を用いるよう指導する(特定背景関連注意^②、その他の注意^{②③}参照) ⑪妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、ウサギ(器官形成期)に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた(特定背景関連注意^②、その他の注意^{②③}参照) ⑫授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている ⑬小児等 ⑭小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑮小児等で骨壊死(顎以外の部位)が現れるとの報告がある ⑯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。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた

【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
抗凝固剤 ・ヘパリン ・ワルファリン等	出血が現れるおそれがある	出血リスクを増強させるおそれがある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う〔発現頻度は先行品における治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験[J018157試験、J018158試験及びJ019380試験]、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験[J019907試験]、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験[J019901試験]、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験[B021990試験](国内症例)、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験[J022506試験]、卵巣癌に対する国際共同臨床試験[GOG-0218試験](国内症例)、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験[J029569試験]、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験[YO40245試験](国内症例)及び製造販売後の特定使用成績調査を含む〕

① **重大な副作用** ② **ショック、アナフィラキシー(1.9%)**：ショック、アナフィラキシー・infusion reaction(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)が現れることがある。過敏症状が認められた場合は、中止し、薬物治療(アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等)等の適切な処置をする ③ **消化管穿孔(0.9%)**：死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、再投与しない(警告^⑤、特定背景関連注意^{①②}参照) ④ **瘻孔(0.3%)**：消化管瘻(腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等)又は消化管以外の瘻孔(気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等)が現れることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔が現れた患者では、再投与しない。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管瘻(直腸瘻等)(8.3%)、消化管瘻(直腸瘻)(0.5%)、消化管以外の瘻(膀胱瘻等)(1.8%)が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている ⑤ **創傷治癒遅延**：創傷治癒に影響を及ぼす可能

性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開(0.5%)及び術後出血(0.4%)等の合併症が現れることがある。創傷治癒遅延による合併症が現れた場合は、創傷が治癒するまで中止し、適切な処置を行う(警告⑨～⑪、重要な基本的注意⑩、特定背景関連注意⑩⑪参照)

⑨**出血**(19.3%)：腫瘍関連出血を含む、消化管出血(吐血、下血)(2.0%)、肺出血(血痰・咯血)(1.2%)、脳出血(0.1%)等が現れることがある。また、鼻出血(15.1%)、歯肉出血(1.4%)、腔出血(0.1%未満)等の粘膜出血が現れることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血(咯血)又は重度の出血が現れた場合は、中止し、適切な処置を行う。また、このような出血が現れた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、再投与しない(警告⑨⑩、禁忌⑩、重要な基本的注意⑩、特定背景関連注意⑩⑪参照)

⑩**血栓塞栓症**：脳血管発作(頻度不明)、一過性脳虚血発作(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%)、脳虚血(頻度不明)、脳梗塞(0.2%)等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症(0.2%)、肺塞栓症(0.1%)等の静脈血栓塞栓症が現れることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症が現れた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるため、再投与しない(警告⑩、特定背景関連注意⑩⑪参照)

⑪**高血圧性脳症**(頻度不明)、**高血圧性クリーゼ**(頻度不明)：コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが現れた場合には、中止し、適切な処置を行う。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には再投与しない。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている(警告⑩、重要な基本的注意⑩参照)

⑫**可逆性後白質脳症症候群**(0.1%未満)：可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等)が現れることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行う(警告⑩参照)

⑬**ネフローゼ症候群**(0.1%未満)：高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている(重要な基本的注意⑩参照)

⑭**骨髄抑制**：他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症(0.1%未満)、好中球減少(24.5%)、白血球減少(24.3%)、貧血(8.7%)、血小板減少(10.4%)が現れることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている(重要な基本的注意⑩参照)

⑮**感染症**(10.0%)：好中球減少の有無にかかわらず肺炎(0.6%)、敗血症(0.2%)、壊死性筋膜炎(頻度不明)等の感染症が現れ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている

⑯**うっ血性心不全**(0.1%未満)：乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている(特定背景関連注意⑩⑪参照)

⑰**間質性肺炎**(0.4%)

⑱**血栓性微小血管症**(頻度不明)：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症が現れることがある。破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意⑩参照)

⑲**動脈解離**(0.1%未満)：大動脈解離を含む動脈解離が現れることがある

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等)(15.8%)	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯乱、失神、痙攣、傾眠、構語障害	
消化器	食欲減退(14.7%)、悪心(14.1%)、口内炎(11.7%)、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、う歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、	胃腸障害

			舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落	
泌尿器	尿蛋白陽性(10.5%)	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加	
肝臓	肝機能異常(ALT上昇、ALT上昇、γ-GTP増加、LDH増加等)	血中ビリルビン増加		
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリノーゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長	
心・血管系	高血圧(18.2%)		動悸、洞性頻脈	上室性頻脈
皮膚	脱毛症(10.7%)、発疹	色素沈着、手足症候群、爪の障害、癢痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化	皮膚変色、剥脱性皮膚炎
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛(肩痛、殿部痛等)、筋力低下、側腹部痛	
呼吸器		発声障害、しゃっくり、咽喉頭頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	肺高血圧症
眼			結膜炎、流涙増加、霧視	眼障害
代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・倦怠感(15.5%)、発熱	上気道感染(鼻咽頭炎等)、体重減少、AI-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応(疼痛等)	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症(感染、炎症等)、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全(無月経等)、骨盤痛

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ③投与時には必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液に添加して約100mLとする

《必要抜き取り量計算式》

抜き取り量(mL)=体重(kg)×〔1回投与量(mg/kg)÷25(mg/mL)〕

1回投与量	必要抜き取り量(mL)計算式
5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.2(mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.3(mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.4(mL/kg)

15mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.6(mL/kg)
---------	-----------------------------

⑤生理食塩液以外は使用しない ⑥用時調製し、調製後は速やかに使用する。また、残液は廃棄する ⑦薬剤投与時の注意：本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、本剤の力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わない 【その他の注意】⑧臨床使用に基づく情報 ⑨海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全(β-HCG妊娠検査陰性で3ヵ月以上継続する無月経かつFSH≥30MIU/mL)の発現率が高いとの報告があり、妊娠性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にはほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である ⑩本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある ⑪適応外疾患に対する硝子体内(用法・用量外)投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害が現れることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症が現れ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等が現れることが報告されている ⑫非臨床試験に基づく情報 ⑬ウサギの胚・胎児試験(10～100mg/kgを器官形成期投与)において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた(特定背景関連注意⑭参照) ⑮若胎カニキザルでは本剤の反復投与(2～50mg/kg、週1回又は週2回投与)により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた 【取扱上の注意】外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】2～8℃保存。有効期間：〔先行品〕24ヵ月、〔後続1・後続2〕36ヵ月、〔後続3・後続4(100mg)〕30ヵ月、〔後続4(400mg)〕48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

〔先行品による〕：【薬物動態】(*)：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5、7.5及び10mg/kg。*: 承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg及び15mg/kg ①血中濃度 ②単回投与：結腸・直腸癌患者18例に3、5、10mg/kg*(各6例)を90分間点滴静注時の薬物動態パラメータは次表のとおり。本剤の血中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加(重要な基本的注意⑭参照)

投与量 (mg/kg)	AUC _{inf} (μg・day/mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t _{1/2} (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1,387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2,810.9±344.8	60.26±8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

③反復投与 ④手術不能又は再発乳癌：転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用により本剤10mg/kgの点滴静注を2週間隔で繰り返したときの血中濃度推移は添付文書参照。初回投与70日後(投与6回目)の最低及び最高血中濃度は各々149.0±37.4(47例)及び397.8±77.9(43例)μg/mLであり、投与6回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した ⑤扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：非小細胞肺癌患者53例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用により本剤15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血中濃度推移は添付文書参照。初回投与63日後(投与4回目)の最低及び最高血中濃度は各々115.9±45.6(20例)及び450.3±97.3(19例)μg/mLであり、投与4回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した ⑥母集団薬物動態解析の成績：491例の患者に1～20mg/kg*²の用量で1週間隔、2週間隔、3週間隔で点滴静注時の血中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施。2-コンパートメントモデルで解析時、男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/day。中心コンパートメントの分布容積は、男性3.25L、女性2.66L(外国人データ) ⑦分布：ウサギに¹²⁵I-標識体を単回静注時、いずれの組織でも特異的な取り込みは認められず、分布はほぼ血漿に限られていた ⑧排泄：ウサギに¹²⁵I-標識体を単回静注時、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ②国内第I/II相試験(JO19380試験) ③未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カベシタピン・オキサリプラチン療法(XELOX療法)と本剤1回7.5mg/kg併用投与(21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与)で第I/II相試験を実施。奏効率は71.9%(PR：41/57)。無増悪生存期間の中央値は336.0日(95%信頼区間：293-380日)(効

能関連注意⑩、用法関連注意⑪⑫⑬⑭⑮参照) ④副作用発現率は、XELOX療法+本剤群で100%(58/58例)。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー93.1%(54/58例)、食欲不振89.7%(52/58例)、疲労82.8%(48/58例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群77.6%(45/58例)、悪心74.1%(43/58例) ⑤国内安全性確認試験(JO18158試験) ⑥進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法(FOLFOX 4療法)と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例^{※1}には本剤5mg/kg、既治療例^{※2}には10mg/kgの用量(14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与)で実施。奏効率は未治療例79.4%(PR：27/34)、既治療例47.8%(PR：11/23)で、全例でSD以上(主治医評価)(効能関連注意⑩、用法関連注意⑪⑫⑬⑭⑮参照)。*: 未治療例：初発進行病巣又は再発巣(術後補助療法終了後6ヵ月以上経過して確認されたもの)に対する化学療法を受けていない患者。^{※2}：既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者 ⑦副作用発現率は、5mg/kg群で100%(38/38例)、10mg/kg群で100%(26/26例)。主な副作用は、5mg/kg群で食欲不振97.4%(37/38例)、好中球数減少92.1%(35/38例)、悪心86.8%(33/38例)、白血球数減少78.9%(30/38例)、下痢73.7%(28/38例)であり、10mg/kg群で白血球数減少100%(26/26例)、好中球数減少96.2%(25/26例)、食欲不振88.5%(23/26例)、悪心84.6%(22/26例)、血小板数減少80.8%(21/26例) ⑧国内第I相試験(JO18157試験) ⑨既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法(5-FU/L-V療法)と本剤の併用投与(14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与)で第I相試験を実施。奏効率は16.7%(PR：3/18)で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSD(効能関連注意⑩、用法関連注意⑪⑫⑬⑭⑮参照) ④副作用発現率は、5-FU/L-V療法+5mg/kg群で100%(6/6例)、5-FU/L-V療法+10mg/kg群で100%(6/6例)。主な副作用は、5-FU/L-V療法+5mg/kg群で好中球数減少66.7%(4/6例)、白血球数減少66.7%(4/6例)、血小板数減少66.7%(4/6例)、口内炎66.7%(4/6例)であり、5-FU/L-V療法+10mg/kg群で食欲不振83.3%(5/6例)、悪心66.7%(4/6例)、鼻出血66.7%(4/6例)、高血圧66.7%(4/6例) ⑤海外第III相無作為化比較試験(NO16966試験) ⑥未治療の転移性結腸・直腸癌患者で、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法(FOLFOX 4療法)又はカベシタピン・オキサリプラチン療法(XELOX療法)に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施。本剤の用量は、FOLFOX 4療法との併用では5mg/kg(14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与)、XELOX療法との併用では7.5mg/kg(21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与)とした。その結果、主要解析で、本剤併用群ではこれらのFOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意に無増悪生存期間が延長。副次的解析のFOLFOX 4療法+本剤群とFOLFOX 4療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法+本剤群とXELOX療法+プラセボ群の比較では有意に無増悪生存期間が延長。また、副次的評価項目である生存期間は、化学療法に本剤を併用することで延長傾向(効能関連注意⑩、用法関連注意⑪⑫⑬⑭⑮参照)

《NO16966試験の有効性(優越性検定)に関する成績》

投与群	無増悪生存期間 ^{※1} 中央値(月)	無増悪生存期間 ^{※1} ハザード比	生存期間 ^{※2} 中央値(月)	生存期間 ^{※2} ハザード比
化学療法 ^{※3} +プラセボ群(701例)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法 ^{※3} +本剤群(699例)	9.36		21.22	
XELOX療法+プラセボ群(350例)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX療法+本剤群(350例)	9.26		21.36	
FOLFOX 4療法+プラセボ群(351例)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX 4療法+本剤群(349例)	9.40		21.16	

※1：カットオフ日；2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間。※2：カットオフ日；2007年1月31日。※3：化学療法；FOLFOX 4療法又はXELOX療法

④副作用発現率は、FOLFOX 4療法+本剤群で98.2%(335/341例)、XELOX療法+本剤群で98.9%(349/353例)。主な副作用は、FOLFOX 4療法+本剤群で悪心62%(213/341例)、下痢60%(205/341例)、好中球減少症55%(188/341例)、口内炎40%(137/341例)、錯感覚39%(133/341例)、嘔

吐37% (127/341例)、疲労37% (127/341例)、鼻出血29% (99/341例)、無力症26% (90/341例)、食欲不振26% (88/341例)であり、XELOX療法+本剤群で悪心64% (226/353例)、下痢62% (220/353例)、嘔吐44% (157/353例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群39% (139/353例)、錯感覚37% (131/353例)、疲労36% (127/353例)、口内炎29% (101/353例)、食欲不振28% (100/353例)、無力症21% (73/353例)、末梢性ニューロパシー20% (69/353例)、好中球減少症20% (69/353例) ⑤海外第Ⅲ相無作為化比較試験(E3200試験) ⑦イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4療法に本剤10mg/kg(14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与)を併用時の有効性を検討した結果、本剤併用群では、FOLFOX 4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた(効能関連注意①②、用法関連注意①②③④参照)《E3200試験の有効性に関する成績》

投与群	奏効率 (有効例)	無増悪 生存期間 中央値	生存期間 中央値
FOLFOX 4療法群 (292例)	8.6% (25例)	4.5月	10.8月
FOLFOX 4療法+ 本剤群(293例)	22.2% (65例)	7.5月	13.0月
ハザード比	-	0.518	0.751
P値	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0012

④Grade 3以上(血液毒性についてはGrade 4以上)の副作用発現率は、FOLFOX 4療法+本剤群で76.3% (219/287例)。FOLFOX 4療法群との発現率の差が2%以上であった主な副作用は、疲労18.5% (53/287例)、下痢17.8% (51/287例)、神経障害－感覚性16.4% (47/287例)、悪心10.8% (31/287例)、嘔吐10.1% (29/287例)、脱水8.7% (25/287例)、高血圧6.3% (18/287例)、腹痛5.9% (17/287例)、呼吸困難5.9% (17/287例)、神経障害－その他5.2% (15/287例) ⑥海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験(AVF2107g試験) ⑦末治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法(IFL療法)を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg(14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与)又はプラセボを併用投与した結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意に生存期間及び無増悪生存期間が延長(効能関連注意①②、用法関連注意①②③④⑤参照)《AVF2107g試験の有効性に関する成績》

投与群	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
IFL療法+プラセボ群 (411例)	6.28月	0.577 P<0.0001	15.80月	0.714 P<0.0001
IFL療法+本剤群 (402例)	10.58月		20.37月	

④有害事象発現率は、IFL療法+本剤群で96.7% (379/392例)。主な有害事象は、下痢74.7% (293/392例)、白血球減少症44.4% (174/392例)、無力症32.4% (127/392例)、悪心29.8% (117/392例)、蛋白尿28.8% (113/392例)、腹痛26.5% (104/392例)、高血圧24.5% (96/392例)、嘔吐21.7% (85/392例)、疼痛19.4% (76/392例)、食欲不振15.8% (62/392例) ⑤海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験(AVF2192g試験) ⑦イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる末治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法(5-FU/LV療法)を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与(14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与)時の有効性を検討した結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意に無増悪生存期間が延長(効能関連注意①②、用法関連注意①②③④⑤参照)《AVF2192g試験の有効性に関する成績》

投与群	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
5-FU/LV療法+ プラセボ群(105例)	5.52月	0.496 P=0.0002	13.24月	0.766 P=0.0942
5-FU/LV療法+ 本剤群(104例)	9.17月		16.56月	

④有害事象発現率は、5-FU/LV療法+本剤群で100% (100/100例)。主な有害事象は、下痢84.0% (84/100例)、無力症76.0% (76/100例)、悪心65.0% (65/100例)、腹痛47.0% (47/100例)、食欲不振43.0% (43/100例)、嘔吐40.0% (40/100例)、蛋白尿38.0% (38/100例)、疼痛33.0% (33/100例)、高

血圧32.0% (32/100例)、便秘26.0% (26/100例)、貧血26.0% (26/100例) ②末治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、前記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群で、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある ②扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(※：扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kg) ③国内第Ⅱ相試験(JO19907試験) ⑦末治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法(CP療法)を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用(21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了後に本剤を投与)した第Ⅱ相試験を実施。CP療法は両群とも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた(効能関連注意①②、用法関連注意①②③④参照)《JO19907試験の有効性に関する成績》

	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	奏効率	奏効率 P値
CP療法単独群(58例)	5.9月	0.61	31.0%	P=0.0013
CP療法+本剤群 (117例)	6.9月	P=0.0090	60.7%	

④副作用発現率は、CP療法+本剤群で100% (125/125例)。主な副作用は、好中球数減少96.8% (121/125例)、脱毛症95.2% (119/125例)、白血球数減少94.4% (118/125例)、末梢性ニューロパシー88.0% (110/125例)、ヘモグロビン減少84.0% (105/125例) ⑤海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験(E4599試験) ⑦末治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用(21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与)したときの有効性を検討。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた(効能関連注意①②、用法関連注意①②③④参照)《E4599試験の有効性に関する成績》

	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
CP療法単独群(433例)	4.5月	0.66	10.3月	0.79
CP療法+ 本剤15mg/kg群 (417例)	6.2月	P<0.001	12.3月	P=0.003

④Grade 3以上の副作用発現率は、15mg/kg+CP療法群で69.1% (295/427例)。主なGrade 3以上の副作用は、好中球数減少25.8% (110/427例)、疲労14.5% (62/427例)、呼吸困難9.6% (41/427例)、末梢性感覚ニューロパシー9.1% (39/427例)、高血圧6.3% (27/427例)、感染5.4% (23/427例)、悪心4.9% (21/427例)、食欲不振4.9% (21/427例)、脱水4.7% (20/427例)、嘔吐4.4% (19/427例) ⑤海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験(BO17704試験) ⑦末治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法(GC療法、ゲムシタビン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用)を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg※(未承認)又は15mg/kgを併用投与(21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与)したときの有効性を検討。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた(効能関連注意①②、用法関連注意①②③④参照)《BO17704試験の有効性に関する成績》

	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
GC療法+ プラセボ群(347例)	6.1月	0.82 P=0.0301	13.1月	1.03 P=0.7613
GC療法+ 本剤15mg/kg群 (351例)	6.5月		13.4月	
GC療法+ 本剤7.5mg/kg群 (345例)	6.7月	0.75 P=0.0082	13.6月	0.93 P=0.4203

④副作用発現率は、7.5mg/kg※+GC療法群で95.5% (315/330例)、15mg/kg+GC療法群で95.4% (314/329例)。主な副作用は、7.5mg/kg※+GC療法

群で悪心54.8% (181/330例), 好中球減少症48.5% (160/330例), 嘔吐47.0% (155/330例), 血小板減少症37.0% (122/330例), 貧血33.3% (110/330例), 疲労27.9% (92/330例), 食欲不振24.5% (81/330例), 鼻出血23.9% (79/330例), 便秘20.9% (69/330例), 高血圧20.9% (69/330例)であり, 15mg/kg+GC療法群で悪心55.6% (183/329例), 好中球減少症45.9% (151/329例), 嘔吐45.3% (149/329例), 血小板減少症34.3% (113/329例), 疲労30.7% (101/329例), 貧血30.4% (100/329例), 鼻出血28.9% (95/329例), 高血圧28.9% (95/329例), 食欲不振27.4% (90/329例), 脱毛症21.3% (70/329例) ⑥海外第Ⅱ相無作為化比較試験(AVF0757g試験) ⑦未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に, CP療法を対照群とし, CP療法に本剤7.5mg/kg^{*}(未承認)又は15mg/kgを併用(21日を1サイクルとし, 第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与)したときの有効性を検討。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし, 本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果, 本剤15mg/kg併用群では, CP療法に比べTime to disease progression(TTP)の有意な延長及び奏効率の改善が認められた(効能関連注意^{①②}, 用法関連注意^{③④⑤}参照) 《AVF0757g試験の有効性に関する成績》

投与群	TTP 中央値 (月)	TTP ハザード比 P値	奏効率 (%)	奏効率 P値
CP療法単独群(25例)	4.0	-	12.0	-
CP療法+ 本剤15mg/kg群(32例)	7.4	0.41 P=0.0028	31.3	P=0.0857
CP療法+ 本剤7.5mg/kg群 (22例)	4.3	0.85 P=0.5963	31.8	P=0.0976

①副作用発現率は, 本剤7.5mg/kg^{*}+CP療法群で81.8% (18/22例), 本剤15mg/kg+CP療法群で90.3% (28/31例)。主な副作用は, 本剤7.5mg/kg^{*}+CP療法群で鼻出血36.4% (8/22例), 発疹31.8% (7/22例), 疲労27.3% (6/22例), 好中球減少症22.7% (5/22例), 関節痛22.7% (5/22例), 悪心13.6% (3/22例), 咯血13.6% (3/22例), 下痢9.1% (2/22例), 口内炎9.1% (2/22例), 呼吸困難9.1% (2/22例), 脱毛症9.1% (2/22例)であり, 本剤15mg/kg+CP療法群で疲労41.9% (13/31例), 鼻出血35.5% (11/31例), 下痢29.0% (9/31例), 関節痛22.6% (7/31例), 悪心19.4% (6/31例), 口内炎19.4% (6/31例), 無力症19.4% (6/31例), 脱毛症19.4% (6/31例), 好中球減少症16.1% (5/31例), 頭痛16.1% (5/31例), 発疹16.1% (5/31例) ②手術不能又は再発乳癌 ③国内第Ⅱ相試験(JO19901試験) ④HER 2陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に, パクリタキセルと本剤10mg/kgを併用(28日を1サイクルとし, 第1日目, 8日目, 15日目にパクリタキセルを, 第1日目, 15日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与)した第Ⅱ相試験を実施。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合, もう一方の薬剤を単剤にて, 同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は12.9ヵ月(95%信頼区間: 11.1-18.2ヵ月), 奏効率は73.5% (CR: 5/117例, PR: 81/117例)(効能関連注意^{②③}, 用法関連注意^{④⑤⑥}参照) ⑤副作用発現率は, 10mg/kg+パクリタキセルで100% (120/120例)。主な副作用は, 脱毛症98.3% (118/120例), 白血球数減少85.0% (102/120例), 好中球数減少75.8% (91/120例), 末梢性ニューロパシー75.0% (90/120例), 鼻出血70.8% (85/120例), 尿中蛋白陽性59.2% (71/120例), 爪の障害53.3% (64/120例), 疲労50.8% (61/120例), 食欲不振50.8% (61/120例), 味覚異常48.3% (58/120例) ⑥海外第Ⅲ相無作為化比較試験(E2100試験) ⑦HER 2陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に, パクリタキセル(PTX)療法を対照群とし, PTX療法に本剤10mg/kgを併用(28日を1サイクルとし, 第1日目, 8日目, 15日目にPTXを, 第1日目, 15日目にPTX投与終了後に本剤を投与)したときの有効性を検討。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合, もう一方の薬剤を単剤にて, 同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第1回中間解析(2005年2月9日データカットオフ)の結果に基づき, 試験は早期有効中止された。本剤併用群では, PTX療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間(独立判定委員会評価)の有意な延長が認められた。一方, 副次的評価項目である生存期間については, PTX療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった(効能関連注意^{②③④}, 用法関連注意^{⑤⑥⑦}参照)。*: E2100試験では, トラスズマブ(遺伝子組換え)既治療のHER 2陽性乳癌患者, 及びトラスズマブ(遺伝子組換え)を含む治療が適応にならないHER 2発現不明乳癌患者も登録可能 《E2100試験の有効性に関する成績》

投与群	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
PTX療法単独群 (354例)	5.8月	0.483 P<0.0001	24.8月	0.869 P=0.1374
PTX療法+本剤群 (368例)	11.3月		26.5月	

E2100試験の無増悪生存期間及び生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照。無増悪生存期間別のat risk数(PTX療法+本剤群, PTX療法単独群の順)は, 0ヵ月(368, 354), 6ヵ月(194, 109), 12ヵ月(72, 25), 18ヵ月(22, 5), 24ヵ月(3, 0), 30ヵ月(1, 0), 36ヵ月(0, 0)。生存期間別のat risk数(PTX療法+本剤群, PTX療法単独群の順)は, 0ヵ月(368, 354), 6ヵ月(344, 307), 12ヵ月(297, 258), 18ヵ月(249, 215), 24ヵ月(193, 165), 30ヵ月(104, 103), 36ヵ月(48, 48), 42ヵ月(23, 19), 48ヵ月(5, 8), 54ヵ月(0, 0), 60ヵ月(0, 0) ⑧Grade 3以上(血液毒性についてはGrade 4以上)の副作用発現率は, 本剤+PTX療法群で67.8% (246/363例)。主な副作用は, 末梢性感覚ニューロパシー24.2% (88/363例), 高血圧15.2% (55/363例), 疲労10.5% (38/363例), 感染9.6% (35/363例), 好中球数減少5.5% (20/363例), 筋力低下4.4% (16/363例), 呼吸困難4.4% (16/363例), 下痢3.9% (14/363例), 嘔吐3.9% (14/363例), 悪心3.9% (14/363例) ⑨悪性神経腫 ⑩国内第Ⅱ相試験(JO22506試験) ⑪既治療の再発悪性神経腫患者(膠芽腫29例, 退形成性星細胞腫1例, 退形成性乏突起星細胞腫1例)を対象に, 10mg/kgの2週間隔投与時の有効性を検討。再発の膠芽腫患者29例における6ヵ月無増悪生存率は33.9%, 1年生存率は34.5%, 奏効率は27.6%。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.3ヵ月及び10.5ヵ月(効能関連注意^②, 用法関連注意^{③④⑤⑥}参照) ⑫副作用発現率は, 96.8% (30/31例)。主な副作用は, 尿中蛋白陽性41.9% (13/31例), 高血圧32.3% (10/31例), 下痢22.6% (7/31例), 鼻出血22.6% (7/31例), ALT増加16.1% (5/31例), 好中球数減少16.1% (5/31例), 白血球数減少16.1% (5/31例), 血中Al-P増加12.9% (4/31例), 便秘9.7% (3/31例), 口内炎9.7% (3/31例) ⑬国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験(BO21990試験) ⑭初発の膠芽腫患者を対象に, 放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法(RT/T療法)に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施。本剤の用量は, 放射線照射とテモゾロミド(1日1回連日投与)の併用期間(6週間)中は, 10mg/kg(第1日目から2週間隔, 4回投与)とし, テモゾロミドの4週間休薬期間中は本剤も休薬。その後, テモゾロミドの維持療法期間(28日を1サイクルとし, 第1日目から第5日目まで1日1回投与を6サイクルまで実施)中は, 本剤10mg/kg(28日を1サイクルとして, 第1日目, 15日目に投与)を併用投与。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を15mg/kg(21日を1サイクルとし, 第1日目に投与)とし, 病勢進行まで継続投与した結果, 本剤併用群では, プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう1つの主要評価項目である生存期間には, 有意な延長は認められなかった(効能関連注意^②, 用法関連注意^{③④⑤⑥⑦}参照)

《BO21990試験の有効性に関する成績》

投与群	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
RT/T療法+ プラセボ群(463例 ^{*1})	6.2月	0.64 P<0.0001	16.7月	0.88 P=0.0987
RT/T療法+ 本剤群(458例 ^{*2})	10.6月		16.8月	

^{*1}: 日本人患者25例を含む。 ^{*2}: 日本人患者19例を含む

①副作用発現率は, 本剤+RT/T療法群で92.7% (430/464例)。主な副作用は, 悪心39.9% (185/464例), 脱毛症35.1% (163/464例), 疲労33.2% (154/464例), 血小板減少症31.3% (145/464例), 高血圧29.3% (136/464例), 嘔吐23.5% (109/464例), 鼻出血16.4% (76/464例), 食欲減退16.2% (75/464例), 便秘15.5% (72/464例), 好中球減少症13.6% (63/464例) ②卵巣癌: 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験(GOG-0218試験) ③化学療法未治療の上皮性卵巣癌, 卵管癌, 原発性腹膜癌患者を対象に, カルボプラチン・パクリタキセル療法(CP療法)を対照群(CPP群^{*1})とし, CP療法に本剤15mg/kgを併用投与したCPB15群^{*2}及び本剤15mg/kgを併用・継続投与したCPB15+群^{*3}の3群による有効性を検討。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし, 本剤又はプラセボは投与開始から病勢進行又は21サイクルまで投与した結果, CPB15+群で, CPP群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお, CPB15群では, 有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった(効能関連注意^②, 用法関連注意^{③④⑤⑥⑦}参照)。^{*1}: 21日を1サイクルとし, CP療法の2

サイクル目から第1日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP療法^{※1}の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群。^{※2}：21日を1サイクルとし、CP療法^{※1}の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法^{※1}の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群。^{※3}：21日を1サイクルとし、CP療法^{※1}の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法^{※1}の中止又は終了後も本剤を継続投与した群

《GOG-0218試験の有効性に関する成績》

		CPP群 (625例)	CPB15群 (625例)	CPB15+群 (623例)
無増悪生存期間 ^{※1}	イベント数	375	356	317
	中央値(月)	10.4	11.8	14.1
	ハザード比	-	0.84 片側 P=0.0118 有意水準0.0116	0.71 片側 P<0.0001 有意水準0.0116
生存期間 ^{※2}	イベント数	299	309	270
	中央値(月)	40.6	38.8	43.8
	ハザード比	-	1.065 片側 P=0.2197	0.879 片側 P=0.0641

^{※1}：カットオフ日；2009年9月29日。^{※2}：カットオフ日；2011年8月26日

《日本人部分集団における有効性に関する成績^{※1}》

		CPP群 (20例)	CPB15群 (12例)	CPB15+群 (12例)
無増悪生存期間 ^{※2}	イベント数	8	3	3
	中央値(月)	14.5	NE ^{※3}	NE ^{※3}
	ハザード比[95%信頼区間]	-	0.44 [0.09, 2.20]	0.71 [0.14, 3.77]

^{※1}：日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。^{※2}：カットオフ日；2010年2月25日。^{※3}：NE(not estimable)
 ⑤ 副作用発現率は、CPB15群で99.2%(602/607例)、CPB15+群で99.7%(606/608例)。主な副作用は、CPB15群で好中球数減少94.6%(574/607例)、白血球数減少94.4%(573/607例)、ヘモグロビン減少90.0%(546/607例)、疲労69.7%(423/607例)、血小板数減少69.2%(420/607例)、末梢性感覚ニューロパシー63.1%(383/607例)、脱毛症49.9%(303/607例)、悪心49.4%(300/607例)、便秘41.2%(250/607例)、下痢31.8%(193/607例)であり、CPB15+群で好中球数減少94.7%(576/608例)、白血球数減少94.1%(572/608例)、ヘモグロビン減少90.3%(549/608例)、疲労77.5%(471/608例)、血小板数減少70.4%(428/608例)、末梢性感覚ニューロパシー63.5%(386/608例)、悪心55.1%(335/608例)、脱毛症50.3%(306/608例)、便秘42.9%(261/608例)、関節痛34.2%(208/608例)(カットオフ日：2010年2月5日)
 ⑥ 進行又は再発の子宮頸癌：海外第Ⅲ相無作為化比較試験(GOG-0240試験)
 ⑦ 全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発^{※1}の子宮頸癌患者に、化学療法(シスプラチン・パクリタキセル療法^{※2}又はパクリタキセル・ノグテカン塩酸塩療法^{※3})を対照群とし、化学療法に本剤15mg/kgを併用^{※4}したときの有効性を検討した結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた(効能関連注意^⑥、用法関連注意^{⑥⑦⑧}参照)

《GOG-0240試験の有効性に関する成績》

投与群	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
化学療法群(225例)	12.9月	0.74
化学療法+アバスチン群(227例)	16.8月	片側 P=0.0066 有意水準0.0140

^{※1}：FIGO分類IVB期及び治療抵抗性を含む。^{※2}：21日を1サイクルとし、次の⑦～⑨から患者ごとに選択 ⑦第1日目にパクリタキセル135mg/m²を24時間かけて静注し、第2日目にシスプラチン50mg/m²を静注 ⑧第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静注し、シスプラチン50mg/m²を静注 ⑨第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静注し、第2日目にシスプラチン50mg/m²を静注。^{※3}：21日を1サイクルとし、第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静注し、第1～3日目にノグテカン塩酸塩0.75mg/m²を静注。^{※4}：シスプラチン・パクリタキセル療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1又は2日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静注。パクリタキセル・ノグテカン塩酸塩療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静注 ⑤副作用発現率は、化学療法+本剤群で98.2%(214/218例)。主な副作用は、疲労79.4%(173/218例)、脱毛症61.9%(135/218例)、悪心61.9%(135/218例)、末梢性感覚ニューロパシー60.1%(131/218例)、便秘45.9%(100/218例)、下痢36.7%(80/218例)、嘔吐33.5%(73/218例)、食欲減退

33.5%(73/218例)、高血圧28.9%(63/218例)、腹痛27.5%(60/218例) ⑦ 切除不能な肝細胞癌：国際共同第Ⅲ相臨床試験(YO40245(IMbrave150)試験) ⑧ 全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者^{※1}501例(日本人61例を含む)を対象に、本剤15mg/kgとアテゾリズマブ(遺伝子組換え)(本剤併用群、336例)の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ(対照群、165例)と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施^{※2}。中間解析の結果、501例(日本人61例を含む)のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]0.58[0.42, 0.79], P=0.0006[層別log-rank検定]、有意水準両側0.0033)、中央値[95%信頼区間]は本剤併用群で中央値未達[推定不能]、対照群で13.2[10.4, 推定不能]ヵ月。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]0.59[0.47, 0.76], P<0.0001[層別log-rank検定]、有意水準両側0.002)、中央値[95%信頼区間]は本剤併用群で6.8[5.7, 8.3]ヵ月、対照群で4.3[4.0, 5.6]ヵ月。また、日本人患者(本剤併用群35例、対照群26例)におけるITT集団の全生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤併用群で中央値未達[推定不能]、対照群で14.9[推定不能]ヵ月であり(ハザード比[95%信頼区間]：1.71[0.50, 5.84])、無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤併用群で中央値未達[6.4, 推定不能]ヵ月、対照群で7.7[4.2, 12.7]ヵ月(ハザード比[95%信頼区間]：0.85[0.39, 1.86])(効能関連注意^{⑥⑦}、用法関連注意^{⑥⑧}参照)。全生存期間のKaplan-Meier曲線(ITT集団)は添付文書参照。期間別の例数(ソラフェニブ、アテゾリズマブ+本剤の順)は、0ヵ月(165, 336)、2ヵ月(143, 320)、4ヵ月(127, 302)、6ヵ月(105, 275)、8ヵ月(86, 222)、10ヵ月(45, 118)、12ヵ月(24, 64)、14ヵ月(7, 20)、16ヵ月(1, 3)、17ヵ月(-, -)。^{※1}：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)の適応となる患者は除外された。^{※2}：本剤併用群では本剤15mg/kg及びアテゾリズマブ(遺伝子組換え)1,200mgを3週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ400mgを1日2回投与した ⑨本剤とアテゾリズマブ(遺伝子組換え)が投与された329例(日本人35例を含む)において276例(83.9%)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、高血圧78例(23.7%)、蛋白尿62例(18.8%)、疲労50例(15.2%)、AST増加46例(14.0%)、瘍痒症43例(13.1%)、注入に伴う反応36例(10.9%)、下痢34例(10.3%)、ALT増加34例(10.3%)、食欲減退33例(10.0%)等 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、ヒト血管内皮増殖因子(VEGF)に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞で発現が亢進している。ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害。VEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する ②抗腫瘍効果：ヒト癌細胞株をヌードマウス又はヌードラットに移植し、本剤又は抗抗体(マウス抗体)であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌(COLO205, HM7, LSLiM6)、肺癌(A549)、乳癌(MX-1, MDA-MB-435)、膠芽腫(U-87MG)、卵巣癌(SKOV-3)等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた。また、ヒト大腸癌(HM7)を用いた実験的癌転移モデルで、肝臓への転移を抑制。化学療法あるいは放射線療法に本剤又は抗抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した (性状) ペバシズマブ(遺伝子組換え)はアミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖蛋白質。分子式：軽鎖(1-214残基)(C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈Se)、重鎖(1-453残基)(C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆)。分子量：約149,000

(備考) 再審査期間中(悪性神経腫瘍について2013年6月14日から10年、進行又は再発の子宮頸癌について2016年5月23日から10年)

bendamustine hydrochloride (JAN)

ベンダムスチン塩酸塩

抗悪性腫瘍剤

421

基本添付文書 トレアキシ点滴静注用2021年11月改訂、点滴静注液
2022年2月改訂

【製品】 規格等：(製) (処方) 《トレアキシ点滴静注用100mg
2010.10.27承認》

トレアキシ *Treakisym* 点滴静注用25・100mg 点滴静注液
100mg/4mL (シンバイオ)

ベンダムスチン塩酸塩 点滴静注液25mg/1mL・100mg/4mL (東和
薬品 ファイザー)

【組成】〔注射用〕：1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩25mg, 100mg。
pH：(25mg製剤1バイアルを注射用水10mL, 100mg製剤1バイアルを
40mLに溶解時)2.5～3.5 浸透圧比：〔100mg製剤1バイアルに注射用
水40mLを加えて溶解後, 生理食塩液に添加希釈し, 250mLとした液
(0.4mg/mL)〕約0.9

〔注射液〕：1バイアル(1mL, 4mL), 1mL中ベンダムスチン塩酸塩水
和物26.14mg。(トレアキシ)pH：(1バイアルを生理食塩液50mLで
希釈時)3.0～3.6, (1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製
時)3.4～4.0 浸透圧比：(1バイアルを生理食塩液50mLで希釈時)約
2.7, (1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製時)約1.3

ベンダムスチン塩酸塩水和物104.6mgはベンダムスチン塩酸塩
100mgに相当

【効能・効果】①低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマン
トリンパ腫 ②再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 ③
〔トレアキシ〕慢性リンパ性白血病 ④腫瘍特異的T細胞輸注療法
の前処置

【効能関連注意】①未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリン
パ腫及びマントリンパ腫〔トレアキシは次も含む〕並びに慢性リン
パ性白血病：臨床成績の項の内容を熟知し, 本剤の有効性及び安全性
を十分に理解した上で, 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討
し, 適応患者の選択を行う(臨床成績②③④, 〔トレアキシ〕臨床
成績②, 〔注射液〕臨床成績②参照) ②再発又は難治性のびまん性
大細胞型B細胞リンパ腫：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
②③④, 〔注射液〕臨床成績②参照)

【用法・用量】ベンダムスチン塩酸塩として ①低悪性度B細胞性非ホ
ジキンリンパ腫 ②抗CD20抗体併用の場合：1日1回90mg/m²(体表面
積)を(〔注射液は次も含む〕10分又は)1時間かけて2日間連日点滴静
注後, 26日間休薬。これを1サイクルとして, 投与を繰り返す。な
お, 患者の状態により適宜減量 ③単独投与の場合(再発又は難治性
の場合に限る)：1日1回120mg/m²(体表面積)を(〔注射液は次も含む〕
10分又は)1時間かけて2日間連日点滴静注後, 19日間休薬。これを1
サイクルとして, 投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量
④マントリンパ腫 ⑤未治療の場合：リツキシマブ(遺伝子組
換え)との併用において, 1日1回90mg/m²(体表面積)を(〔注射液は次
も含む〕10分又は)1時間かけて2日間連日点滴静注後, 26日間休薬。
これを1サイクルとして, 投与を繰り返す。なお, 患者の状態により
適宜減量 ⑥再発又は難治性の場合：1日1回120mg/m²(体表面積)を
(〔注射液は次も含む〕10分又は)1時間かけて2日間連日点滴静注後,
19日間休薬。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお, 患者の
状態により適宜減量 ⑦再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞
リンパ腫 ⑧リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合：1日1回
120mg/m²(体表面積)を(〔注射液は次も含む〕10分又は)1時間かけて
2日間連日点滴静注後, 19日間休薬。これを1サイクルとして, 最大6
サイクル投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ⑨リツ
キシマブ(遺伝子組換え)及びボラズマブ ベドチン(遺伝子組換え)
併用の場合：1日1回90mg/m²(体表面積)を(〔注射液は次も含む〕10
分又は)1時間かけて2日間連日点滴静注後, 19日間休薬。これを1サ
イクルとして, 最大6サイクル投与を繰り返す。なお, 患者の状態に
より適宜減量 ④〔トレアキシ〕慢性リンパ性白血病：1日1回
100mg/m²(体表面積)を(〔注射液は次も含む〕10分又は)1時間かけて
2日間連日点滴静注後, 26日間休薬。これを1サイクルとして投与を
繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量 ⑤腫瘍特異的T細胞輸
注療法の前処置：再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づ

き使用する

【用法関連注意】①効能共通 ②本剤による治療中に高度の骨髄抑制
が認められた場合には, 次のような目安により, 適切に休薬, 減量又
は中止を考慮する(重大な副作用②参照)

②休薬

投与間隔又は投与量の調節	指標
次サイクル投与開始にあたり, 好中球 数及び血小板数が右記の指標に回復す るまで休薬する	好中球数1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数75,000/mm ³ 以上

④減量又は中止：治療中に次の指標に該当する骨髄抑制が認められた
場合には, ⑦休薬の指標に回復したことを確認の上, 次サイクルの投
与を開始する。その場合, 次のとおり減量又は中止を考慮する。な
お, 減量を行った場合には, 以降投与量を維持し, 増量しない

投与間隔又は投与量の調節	指標
〔低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 及びマントリンパ腫の場合〕 (1)前サイクル投与量120mg/m ² ： 90mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量 90mg/m ² ：60mg/m ² に減量 (3)前サイ クル投与量60mg/m ² ：中止	好中球数500/mm ³ 未満 又は 血小板数25,000/mm ³ 未満
〔〔トレアキシ〕慢性リンパ性白血病 の場合〕 (1)前サイクル投与量100mg/m ² ： 75mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量 75mg/m ² ：50mg/m ² に減量 (3)前サイ クル投与量50mg/m ² ：中止	
〔再発又は難治性のびまん性大細胞型B 細胞リンパ腫の場合〕 ・リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の 場合 (1)前サイクル投与量120mg/m ² ： 90mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量 90mg/m ² ：60mg/m ² に減量 (3)前サイ クル投与量60mg/m ² ：中止	好中球数500/mm ³ 未満, 好中球 数1,000/mm ³ 未満が2週間以上 持続する 又は 血小板数75,000/mm ³ 未満
〔再発又は難治性のびまん性大細胞型B 細胞リンパ腫の場合〕 ・リツキシマブ(遺伝子組換え)及びボ ラズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併 用の場合：次サイクル投与予定日の7日 目までに⑦休薬の指標に回復した場 合は, 減量せずに投与し, 8日目以降に回 復した場合は, 次のとおり減量又は中 止する (1)前サイクル投与量90mg/m ² ：70mg/ m ² に減量 (2)前サイクル投与量70mg/ m ² ：50mg/m ² に減量 (3)前サイクル投 与量50mg/m ² ：中止	好中球数1,000/mm ³ 未満 又は 血小板数50,000/mm ³ 未満

⑤本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には, 次のような
目安により, 適切に休薬, 減量又は中止を考慮する

⑦休薬

投与間隔又は投与量の調節	指標
次サイクル投与開始にあたり, 臨床 検査値等が右記の指標に回復するま で休薬する	Grade 2*以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0mg/dL未満 血清クレアチニン：2.0mg/dL未満

④減量又は中止：治療中に次の指標に該当する骨髄抑制が認められた
場合には, ⑦休薬の指標に回復したことを確認の上, 次サイクルの投
与を開始する。その場合, 次のとおり減量又は中止を考慮する。な
お, 減量を行った場合には, 以降投与量を維持し, 増量しない

投与間隔又は投与量の調節	指標
〔低悪性度B細胞性非ホジキンリン パ腫, マントリンパ腫, 再発又は 難治性のびまん性大細胞型B細胞リン パ腫の場合〕 (1)前サイクル投与量120mg/m ² ： 90mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量 90mg/m ² ：60mg/m ² に減量 (3)前サイ クル投与量60mg/m ² ：中止	Grade 3*以上の非血液毒性
〔〔トレアキシ〕慢性リンパ性白血病 の場合〕 (1)前サイクル投与量100mg/m ² ： 75mg/m ² に減量 (2)前サイクル投与量 75mg/m ² ：50mg/m ² に減量 (3)前サイ クル投与量50mg/m ² ：中止	

*：NCI-CTCAE Version 4.0

②低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマン
トリンパ腫

2 ヘンタ

リンパ腫：抗CD20抗体の投与に際しては、臨床成績の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行う（臨床成績^{②③④⑤⑥}、〔注射液〕臨床成績^⑦参照）
③再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（トレアキシンは次も含む）及び慢性リンパ性白血病：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

警告 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから開始する ②骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用が現れることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する（重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^③参照）

禁忌 ①本剤の成分に対し重篤な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^③参照）

【重要な基本的注意】①骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又は現れることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する（警告^②、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^③参照） ②リンパ球減少が高頻度に現れ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行う。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意する。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがあるので、投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行う（特定背景関連注意^{①③}、④、重大な副作用^{③④}参照） ③本剤による治療後、二次発癌が発生したとの報告があるので、投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ④骨髄抑制のある患者：骨髄抑制が増強されるおそれがある（警告^②、重要な基本的注意^③、重大な副作用^③参照） ⑤感染症を合併している患者：骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある（重要な基本的注意^③、重大な副作用^③参照） ⑥心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者：心疾患を悪化させるおそれがある ⑦肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者：本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意する。本剤により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある（重要な基本的注意^③、重大な副作用^③参照） ⑧腎機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある ⑨肝機能障害患者：副作用が強く現れるおそれがある ⑩妊娠 ⑪生殖能を有する ⑫妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び終了後3ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する（特定背景関連注意^③参照） ⑬パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導する。また、終了後6ヵ月間は避妊することが望ましい（特定背景関連注意^③、その他の注意参照） ⑭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（その他の注意参照） ⑮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。妊娠動物（マウス及びラット）において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある（禁忌^②、特定背景関連注意^{③④⑤}、その他の注意参照） ⑯授乳婦：授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、乳糖耐性蛋白（BCRP）の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある（その他の注意参照） ⑰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国内臨床試験は実施していない ⑱高齢者：患者の状態を十分に観察しながら投与する。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い

【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	骨髄抑制等の副作用が増強することがある	骨髄抑制作用を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骨髄抑制：白血球減少（〔注射用〕68.9%、〔注射液〕69.8%）、血小板減少（〔注射用〕37.4%、〔注射液〕38.3%）、好中球減少（〔注射用〕34.1%、〔注射液〕37.2%）、リンパ球減少

（〔注射用〕30.6%、〔注射液〕34.2%）、ヘモグロビン減少（〔注射用〕25.7%、〔注射液〕24.5%）、顆粒球減少（〔注射用〕24.0%、〔注射液〕22.7%）、CD4リンパ球減少（〔注射用〕23.7%、〔注射液〕26.3%）、赤血球減少（〔注射用〕9.6%、〔注射液〕9.5%）等の骨髄抑制が現れることがある（警告^②、用法関連注意^{①②}、重要な基本的注意^{①②}、特定背景関連注意^{①②}参照） ③感染症：肺炎（〔注射用〕2.0%、〔注射液〕1.9%）、敗血症（〔注射用〕0.7%、〔注射液〕0.6%）等の重度の感染症が現れることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある（重要な基本的注意^③、特定背景関連注意^{①②④}参照） ④間質性肺炎疾患（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑤腫瘍崩壊症候群（0.8%）：急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）を行うなど患者の状態を十分に観察する ⑥重篤な皮膚症状（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）が現れることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ⑦ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

②その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、イムノグロブリン（IgA、IgM、IgG）低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加、〔注射液〕播種性血管内凝固	CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症、〔注射用〕播種性血管内凝固
心・血管障害	〔注射液〕静脈炎	不整脈（房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、バジェット・シュレッター症候群、血管障害（血管痛）、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少、〔注射用〕静脈炎	心肺不全、出血
眼		眼痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おう吐、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
肝臓	〔注射液〕ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常	胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症、〔注射用〕ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常	
代謝・栄	食欲不振、LDH上	高血糖、低比重リ	Al-P低下、高カル

養系	昇	ポ蛋白増加, 脱水, 高アミラーゼ血症, 高カリウム血症, 高クロール血症, 高トリグリセリド血症, 高尿酸血症, AI-P上昇, 総蛋白低下, 低アルブミン血症, 低カリウム血症, 低カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 低マグネシウム血症, 低リン酸血症	シウム血症
筋骨格系		関節痛, 筋骨格硬直, 筋肉痛, 頸部痛, 骨痛, 四肢痛, 側腹部痛, 背部痛	
精神神経系		回転性めまい, 体位性めまい, 浮動性めまい, 感覚障害, 感覚鈍麻, 錯感覚, 味覚異常, 知覚過敏, 嗅覚錯誤, 無感情, 認知症, 睡眠障害, 不眠症, 眠気, 末梢性ニューロパシー, ラクナ梗塞, 頭痛, 頭部不快感	抗コリン作動性症候群, 失声症, 運動失調, 脳炎, 気分変化
泌尿器		腎機能障害, 腎結石症, 腎不全, 血尿, 蛋白尿, 頻尿, 膀胱刺激症状, クレアチニン上昇, β 2ミクログロブリン増加, BUN上昇	BUN低下
呼吸器		肺塞栓症, 肺障害, 肺浸潤, 過敏性肺臓炎, 呼吸不全, 胸水, 上気道の炎症, 口腔咽頭痛, 口腔咽頭不快感, 湿性咳嗽, 咳嗽, アレルギー性鼻炎, 鼻出血, 鼻漏, しゃっくり	原発性異型肺炎, 肺線維症, 肺機能異常
皮膚*	発疹(〔注射用〕22.8%, 〔注射液〕23.0%)	皮膚炎, 痤瘡様皮膚炎, アレルギー性皮膚炎, 剥脱性皮膚炎, 皮膚びらん, 皮膚乳頭腫, 皮膚剥脱, 皮膚疼痛, 乾皮症, 乾癬, 多形紅斑, 紅斑, 蕁麻疹, 斑状丘疹状皮疹, 湿疹, 癢痒症, 過敏性血管炎, 脱毛症, 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 色素沈着障害, 寝汗, 多汗症	痒痒性皮疹, 点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出, 注射部位反応(発赤, 疼痛, 硬結等)	
その他	発熱, 疲労, 倦怠感, 〔注射用〕過敏症	C-反応性蛋白増加, 浮腫, 注入に伴う反応, 悪寒, 熱感, 低体温, 粘膜の炎症, 外耳の炎症, 耳管閉塞, 耳鳴, 無力症, 不規則月経, 無月経, 体重減少, 体重増加, サルコイドシス, 胸痛, 疼痛, 腫瘍疼痛, 節足動物刺傷アレルギー, 全身健康状態悪化, 〔注射液〕過敏症,	不妊症, 尿中ウロビリリン陽性, 多臓器不全

		口喝, 胸部不快感
※: 必要に応じて, 皮膚科を受診するよう患者を指導する		
【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ②1日用量の調製方法 ⑦〔注射用〕100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL, 25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し, 最終投与液を250mLに調製する。なお, 調製時には, 手袋を着用することが望ましい ④〔注射液〕患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り, 投与時間に応じて次のとおり希釈する。なお, 調製時には, 手袋を着用することが望ましい (1)〔トレアキシン注射液は次も含む〕10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加える (2)1時間かけて投与する場合は, 生理食塩液で最終投与液を250mLに調製する ⑤体部に付着した場合は: 直ちに石ケン及び多量の水で十分に洗い, 眼は水で洗浄する ②薬剤投与時の注意 ③点滴静注に際し, 投与液が血管外に漏れると, 投与部位に紅斑, 腫脹, 疼痛, 壊死を起こすことがあるので, 投与液が血管外に漏れないように投与する。血管外に漏れた場合は, 速やかに中止し, 適切な処置を行う ⑤〔注射用〕調製後は, 3時間以内に投与を終了する ⑥〔注射液〕調製後は速やかに使用する。なお, 保存する必要がある場合には, 室温保存では6時間以内, 2~8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了する		
【その他の注意】非臨床試験に基づく情報: 細菌を用いた復帰突然変異試験, 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験, ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において, 遺伝毒性が報告された。また, 動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巢毒性が報告された(特定背景関連注意④⑤⑥⑦参照) 【取扱い上の注意】包装開封後もバイアルを箱に入れて保存する 【保存等】〔注射用〕室温保存, 〔注射液〕遮光, 2~8℃保存。有効期間: 〔注射用〕3年, 〔注射液〕30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単回投与(1時間投与): 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の日本人患者に90又は120mg/m ² /日を1時間かけて点滴静注時の薬物動態パラメータは次表のとおり		
	Dose(mg/m ²)	90(3例) 120(6例)
t _{1/2} (hr)	0.53±0.09	0.47±0.05
T _{max} (hr)	0.8±0.3	0.9±0.2
C _{max} (ng/mL)	7,250±3,303	8,616±4,488
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	8,327±3,626	10,212±5,759
Vz(mL)	15,075±4,491	17,532±10,578
CL(mL/hr)	20,246±8,185	25,963±15,531
⑤〔注射液〕単回投与(リツキシマブ併用時, 10分投与): 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者, 並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の日本人患者に, リツキシマブ併用時に本剤90又は120mg/m ² /日を10分かけて点滴静注時の薬物動態パラメータは次のとおり		
	Dose(mg/m ²)	90(6例) 120(6例)
t _{1/2} (hr)	0.43±0.11	0.50±0.07
T _{max} (hr)	0.18±0.03	0.18±0.06
C _{max} (ng/mL)	9,809±3,413	16,256±4,434
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	4,707±1,732	8,242±2,794
Vz(mL)	21,786±10,246	17,055±5,715
CL _{tot} (mL/hr)	34,530±11,729	24,273±9,509
⑥〔注射液〕10分投与と1時間投与の比較: 外国人癌患者に, クロスオーバー法で本剤120mg/m ² /日を10分かけて点滴静注時と, 120mg/m ² /日を1時間かけて点滴静注時の薬物動態パラメータは次のとおり。本剤の1時間投与時に対する10分投与時のAUC _{0-t} 及びAUC _{inf} は, 事前に規定された同等性の判断基準(幾何平均値の比の90%信頼区間が0.80~1.25)の範囲内		
	投与時間	10分(38例) 1時間(38例)
t _{1/2} (hr)	0.65±0.24	0.60±0.18
T _{max} (hr)	0.20±0.06	0.97±0.17
C _{max} (ng/mL)	19,158±6,414	8,868±4,202
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	10,339±5,096	10,515±5,873
Vz(mL/kg)	340.54±177.26	322.75±192.11
CL(mL/hr/kg)	382.97±209.67	406.88±304.25
②分布: ヒト血漿蛋白への結合率は <i>in vitro</i> 試験で約94~96%, α 酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80~92%)への結合率が高かった ③代謝 ④ヒト肝ミクロソームによる <i>in vitro</i> 試験で, CYP1A2によりgamma-		

hydroxybendamustine[M3]及びN-des-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることを確認 ⑤日本人患者に120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注時、平均AUCはM3で未変化体の6.3%、M4で1.2% ⑥主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定 ⑦排泄 ⑧日本人患者に120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注時、24時間尿中排泄率は、未変化体1.6%、M3 0.2%、M4 0.1% ⑨ラットに¹⁴C-ベンダムスチンを静注後168時間までの尿・糞中排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%、イスでは尿中22.2%、糞中66.4% ⑩特定の背景を有する患者肝機能又は腎機能障害者における薬物動態：痛患者で、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30~70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、120mg/m²/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者での薬物動態パラメータは次表のとおり(外国人データ)

	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)
肝・腎機能正常	29.6±7.2	10,780±7,024	28.2±15.9	11,654±10,590
肝機能障害 ^{※1}	29.6±4.0	9,893±3,335	26.9±7.6	8,868±4,260
腎機能障害 ^{※2}	31.3±10.0	9,749±2,542	26.4±6.4	8,013±3,404

各12例。^{※1}：総ビリルビン0.5~2.0mg/dLの患者。^{※2}：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05~35.73mL/minの患者

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンタル細胞リンパ腫：国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験) ②がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンタル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与(120mg/m²をDay1及びDay2に静注し、その後19日間休薬。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与)。なお、本剤は1時間かけて投与された。臨床成績は次表のとおり

疾患名	奏効率 ^{※1}	完全寛解率 ^{※2}	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫(58例)	89.7%(52/58)	65.5%(38/58)	70.4%
マンタル細胞リンパ腫(11例)	100%(11/11)	72.7%(8/11)	90.0%

^{※1}：完全寛解+部分寛解/例数。^{※2}：完全寛解/例数

③安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(98.6%)、白血球数減少(97.1%)、好中球数減少(89.9%)、悪心(84.1%)、CD4リンパ球減少(78.3%)、血小板数減少(75.4%)、赤血球数減少(68.1%)、ヘモグロビン減少(66.7%)、食欲減退(60.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加(50.7%)、便秘(46.4%)、C-反応性蛋白増加(44.9%)、嘔吐(42.0%)、疲労(40.6%)、血中免疫グロブリンM減少(40.6%)、発疹(39.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(36.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(34.8%)、体重減少(34.8%)、発熱(31.9%)、静脈炎(30.4%)等 ④未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンタル細胞リンパ腫 ⑤国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とらないマンタル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて(4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay1及びDay2に、リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルはDay0、第2サイクル以降はDay1に点滴静注後、少なくとも26日間休薬)、最大6サイクルまで投与。なお、本剤は1時間かけて投与された ⑥完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%(40/59例)及びマンタル細胞リンパ腫70.0%(7/10例) ⑦安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少(100%)、リンパ球数減少(97.1%)、好中球数減少(94.2%)、CD4リンパ球減少(92.8%)、悪心(66.7%)、便秘(62.3%)、血小板数減少(55.1%)、倦怠感(53.6%)、低γグロブリン血症(52.2%)、食欲不振(43.5%)、注入に伴う反応(40.6%)、発疹(39.1%)、貧血(34.8%)、静脈炎(34.8%)、AST上昇(31.9%)、LDH増加(30.4%)等(効能関連注意[※]、用法関連注意[※]参照) ⑧海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンタル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は次表のとおり。本剤とリツキシマブの併用(4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m²をDay1及びDay2に静注、並びにリツキシマブ375mg/m²をDay1に静注。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay0に投与)とR-CHOP(3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソルビン塩酸塩50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩

1.4mg/m²(最大2mg)をDay1に静注、並びにブレドニゾン(国内未承認)100mgをDay1~5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay0に投与)を比較。なお、本剤は1時間かけて投与された ⑨主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3ヵ月(中央値)に対して、本剤群では61.4ヵ月(中央値)。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない

	本剤群	R-CHOP群	ハザード比[95%信頼区間]
PFS(医師判定) ^{※1}	274例 中央値(月) [95%信頼区間]	275例 31.3 [25.4-40.7]	0.607 [0.43-0.86] p<0.0001 ^{※2}
PFS(独立評価委員会判定) ^{※1}	182例 ^{※3} 中央値(月) [95%信頼区間]	171例 ^{※3} 23.3 [16.5-26.0]	0.735 [0.5-1.08] p=0.0420 ^{※2}
全生存期間	中央値(月) [95%信頼区間]	NA [NA-NA]	0.846 [0.61-1.17] p=0.3101 ^{※2}

NA：該当なし。^{※1}：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。^{※2}：優越性検定でのP値。^{※3}：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった

④本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等(効能関連注意[※]、用法関連注意[※]参照) ⑤未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)：未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験^{※2}の成績概要は次のとおり。オビスツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法^{※2}(CHOP^{※3}、CVP^{※4}又は本剤^{※5})との併用^{※6}(オビスツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用^{※7}(対照群)を比較。なお、本剤は1時間かけて投与された ⑥ろ胞性リンパ腫患者^{※8}(1,202例、日本人123例を含む)において、オビスツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ[ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.51~0.85]、[層別Log-rank検定：P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ]、中央値[95%信頼区間]はオビスツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1ヵ月~推定不能]。また、本剤が併用されたろ胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビスツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43~0.86]。^{※1}：導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期を設定。^{※2}：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。^{※3}：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソルビン塩酸塩50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²(最大2mg)をDay1に静注、並びにブレドニゾン/ブレドニゾン(国内未承認)/メチルブレドニゾン80又は100mgをDay1~5に経口投与。^{※4}：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²(最大2mg)をDay1に静注、並びにブレドニゾン/ブレドニゾン(国内未承認)/メチルブレドニゾン80又は100mgをDay1~5に経口投与。^{※5}：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay1及びDay2に静注、並びに第1サイクルのDay1にブレドニゾン/ブレドニゾン(国内未承認)/メチルブレドニゾン80又は100mgを経口又は静注。^{※6}：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビスツズマブ1日1回1,000mgを第1サイクルはDay1、8及びDay15、第2サイクル以降はDay1に静注。維持療法期では、オビスツズマブ1日1回1,000mgを2ヵ月間隔で最長2年間静注。^{※7}：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m²を各サイクルのDay1に静注。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m²を2ヵ月間隔で最長2年間静注。^{※8}：オビスツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性のろ胞性リンパ腫 ⑤本剤が投与されたろ胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等(効能関連注意[※]、用法関連注

意^③参照) ④再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験): リツキシマブ治療抵抗性^{※1}のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験^{※2}の成績概要は次のとおり。本剤とオビスツズマブとの併用^{※3}(本剤/オビスツズマブ併用群)と本剤単独投与^{※4}(対照群)を比較^{※5}。なお、本剤は1時間かけて投与された。⑤低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビスツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ〔ハザード比[95%信頼区間]: 0.55[0.40~0.74]、[層別Log-rank検定: P=0.0001(有意水準両側0.015)]、2014年9月1日データカットオフ〕、中央値[95%信頼区間]では本剤/オビスツズマブ併用群では未達[22.5ヵ月~推定不能]、対照群では14.9ヵ月[12.8~16.6ヵ月]。また、ろ溶性リンパ腫患者^{※321例}において、本剤/オビスツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.48[0.34~0.68]。^{※1}: リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者〔直近のリツキシマブ療法(単剤療法か化学療法との併用のいずれか)に対して不応、又は治療終了後6ヵ月以内に病勢の進行が認められた患者〕が対象とされた。^{※2}: 導入療法期(最大6サイクル)と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期を設定。^{※3}: 導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay1、8及び15、第2~6サイクルではDay1にオビスツズマブ1回1,000mgを静注、各サイクルのDay1及びDay2に本剤1回90mg/m²を静注し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay1にプレドニゾン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静注。維持療法期では、オビスツズマブ1,000mgを2ヵ月間隔で最長2年間静注。^{※4}: 導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay1及びDay2に本剤1回120mg/m²を静注し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay1及びDay2に本剤1回120mg/m²を静注してある。^{※5}: オビスツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性のろ溶性リンパ腫 ⑥本剤が投与されたろ溶性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例(92.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応(55.5%)、悪心(52.4%)、疲労(31.8%)、好中球減少症(25.8%)等(用法関連注意^⑥参照) ⑦再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 ⑧国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験): 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者^{※1}を対象に、本剤とリツキシマブを併用^{※2}投与。なお、本剤は1時間かけて投与された。^{※1}: (1)前治療数が2、かつ救済化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、(2)前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救済化学療法のみによる治療が実施された、又は(3)前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救済化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。^{※2}: 3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m²をDay2及びDay3、及びリツキシマブ375mg/m²をDay1にそれぞれ静注。最大6サイクル投与 ⑨主要評価項目である奏効率は76.3%(29/38例、95%信頼区間: 59.8~88.6%) ⑩安全性評価対象例38例中37例(97.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球減少(89.5%)、好中球減少(81.6%)、白血球減少(81.6%)、CD4リンパ球減少(65.8%)、血小板数減少(60.5%)等(効能関連注意^⑥参照) ⑪海外第1b/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験): GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は次のとおり。本剤、リツキシマブ及びボラズマブ・ベドチンとの併用[※](BR+Pola; 40例)と本剤とリツキシマブの併用[※](BR; 40例)を比較。なお、本剤は1時間かけて投与された。[※]: 3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与 (1)本剤(90mg/m²): 第1サイクルではDay2及びDay3、第2~6サイクルではDay1及びDay2 (2)リツキシマブ(375mg/m²): 各サイクルDay1 (3)ボラズマブ・ベドチン(1.8mg/kg): 第1サイクルDay2、第2~6サイクルは各サイクルDay1 ⑫主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment(PRA、本剤最終投与後6~8週)時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%(16/40例、95%信頼区間: 24.9~56.7%)、BR群では17.5%(7/40例、95%信頼区間: 7.3~32.8%) (2018年4月30日データカットオフ) ⑬安全性評価対象例(BR+Pola群)39例中36例(92.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%(効能関連注意^⑥参照) ⑭国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験): 自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola[※]を投与。なお、本剤は1時間かけて投与された。[※]: 3週間を1サイクルとし、各薬剤

を最大6サイクル投与 (1)本剤(90mg/m²): 第1サイクルではDay2及びDay3、第2~6サイクルではDay1及びDay2 (2)リツキシマブ(375mg/m²): 各サイクルDay1 (3)ボラズマブ・ベドチン(1.8mg/kg): 第1サイクルDay2、第2~6サイクルは各サイクルDay1 ⑯主要評価項目である治療責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%(12/35例、95%信頼区間: 19.1~52.2%) (2019年12月24日データカットオフ) ⑰安全性評価対象例35例中33例(94.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%(効能関連注意^⑥参照) ⑱慢性リンパ性白血病海外第Ⅲ相臨床試験成績(02CLL Ⅲ試験): 未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は次のとおり。本剤(100mg/m²を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す)とクロラムブシル(国内未承認)(0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す)を比較。なお、本剤は1時間かけて投与された ⑲最良総合効果の奏効率^{※1}はクロラムブシル群^{※2}の39.2%(49/125例)に対して、本剤群^{※3}では67.6%(94/139例)[オッズ比[95%信頼区間]: 0.3005(0.1799~0.5020), p<0.0001^{※4}〕。PFS〔中央値[95%信頼区間]〕ではクロラムブシル群^{※2}の9.3ヵ月[8.6~11.7]に対して、本剤群^{※3}では21.7ヵ月[18.7~25.9](p<0.0001^{※5})。^{※1}: NCI-WGの基準(CR+PR)。^{※2}: 4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay1及びDay15に経口投与。^{※3}: 4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m²をDay1及びDay2に静注。^{※4}: 優越性検定でのP値。^{※5}: 層別因子により調整したLog-rank検定でのP値 ⑳本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例(85.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少(27.3%)、血小板数減少(24.2%)、発熱(23.6%)、悪心(19.3%)、貧血(18.6%)、白血球数減少(17.4%)、嘔吐(14.9%)等(効能関連注意^⑥参照) ㉑〔注射液〕未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(2018001試験): 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者(グループ1)並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者(グループ2)を対象に、本剤とリツキシマブを併用^{※1,※2}投与。なお、本剤は、10分かけて投与された。^{※1}: 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者には、4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay1及びDay2に静注、リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルはDay0(第2サイクル以降はDay1)に静注し、最大6サイクルまで投与。^{※2}: 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者には、3週間を1サイクルとして、本剤120mg/m²をDay2及びDay3に静注、リツキシマブ375mg/m²をDay1に静注し、最大6サイクルまで投与 ㉒有効性評価項目である奏効率は、グループ1及び2でそれぞれ93.1%(27/29例、95%信頼区間: 77.2~99.2%)及び66.7%(4/6例、95%信頼区間: 22.3~95.7%) ㉓グループ1の安全性評価対象例30例中30例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(86.7%)、好中球数減少(83.3%)、白血球数減少(83.3%)、CD4リンパ球減少(73.3%)、悪心(73.3%)、血小板数減少(46.7%)、便秘(46.7%)、倦怠感(43.3%)等。また、グループ2の安全性評価対象例6例中6例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(100%)、白血球数減少(100%)、悪心(83.3%)、好中球数減少(83.3%)、血小板数減少(83.3%)、倦怠感(66.7%)、食欲減退(66.7%)、貧血(50.0%)、CD4リンパ球減少(50.0%)等(効能関連注意^⑥、用法関連注意^⑥参照) 【薬効薬理】①作用機序: アルキル化作用によりDNAを損傷し、p53依存性及び非依存性のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す ②抗腫瘍作用: *in vitro*試験でヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)、前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株(Toledo)に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した

(性状) ベンダムスチン塩酸塩は白色〜灰白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5%)及び水に溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない

ベンダムスチン塩酸塩水和物bendamustine hydrochloride hydrate (JAN)は白色の結晶性の粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく、水及びアセトンに溶けにくい

(備考) 再審査期間中(慢性リンパ性白血病について2026年8月25日まで)

vonoprazan fumarate・
amoxicillin hydrate・clarithromycin
**ポノプラザンフマル酸塩・アモキシシリン
水和物・クラリスロマイシン
ヘリコバクター・ピロリ除菌用組み合わせ製剤** 619

基本添付文書 ポノサップバック2023年4月改訂

【製品】 規格等：〔処方〕、〔保険通知〕 《ポノサップバック400・800
2016.02.25承認》

ポノサップ Vonosap バック(シート)400・800 (武田薬品)

【組成】〔シート400〕：1シート(1日分)中タケキャブ錠20mg(ポノプラザン20mg)2錠，アモキシシリンカプセル250mg〔アモキシシリン水和物250mg(力価)〕6カプセル，クラリス錠200〔クラリスロマイシン200mg(力価)〕2錠

〔シート800〕：1シート(1日分)中タケキャブ錠20mg(ポノプラザン20mg)2錠，アモキシシリンカプセル250mg〔アモキシシリン水和物250mg(力価)〕6カプセル，クラリス錠200〔クラリスロマイシン200mg(力価)〕4錠

ポノプラザンフマル酸塩26.72mgはポノプラザン20mgに相当

【効能・効果】〈適応菌種〉アモキシシリン，クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ 〈適応症〉胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

【効能関連注意】①進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない ②特発性血小板減少性紫斑病に対しては，ガイドライン等を参照し，ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行う ③早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には，ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない ④ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には，ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認する

【用法・用量】ポノプラザンとして1回20mg，アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回，7日間経口投与。なお，クラリスロマイシンは，必要に応じて適宜増量できる。ただし，1回400mg(力価)1日2回を上限とする

【禁忌】①本製品に包装されている各製剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 ②アタザナビル硫酸塩，リルビリン塩酸塩，ピモジド，エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，スボレキサント，ロミタピドメシル酸塩，タダラフィル(アドシルカ)，チカグレロル，イブプロフェン，イバプラジン塩酸塩，ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕，ラシドン塩酸塩，アモレリン塩酸塩，フィネルロン，イサコナゾニウム硫酸塩を投与中の患者(相互作用⑨参照) ③肝臓又は腎臓に障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者(特定背景関連注意⑩⑪⑫，相互作用⑨参照) ④伝染性単核症のある患者〔アモキシシリン水和物で紅斑性丘疹の発現頻度が高いとの報告がある〕 ⑤高度の腎障害のある患者(特定背景関連注意⑩参照)

【重要な基本的注意】①本製品に包装されている個々の製剤を単独，もしくは本製品の効能又は効果以外の目的に使用しない。また，用法及び用量のとおり，同時に服用する ②アモキシシリン水和物 ③ショック，アナフィラキシー，アレルギー反応に伴う急性冠症候群の発生を確実に予知できる方法はないが，事前に当該事象の既往歴等について十分な問診を行う。なお，抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認する(特定背景関連注意⑩⑪⑫，重大な副作用⑨⑩参照) ④急性腎障害等の重篤な腎障害が現れることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行う(重大な副作用⑨⑩参照) ⑤顆粒球減少，血小板減少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う(重大な副作用⑨⑩参照) ⑥クラリスロマイシン：血小板減少，汎血球減少，溶血性貧血，白血球減少，無顆粒球症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う(重大な副作用⑨⑩参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者

④アモキシシリン水和物 ⑦ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし，アモキシシリン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない)：(重要な基本的注意⑨参照) ⑧本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，尋麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 ⑨経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者：観察を十分に行う。ビタミンK欠乏症状が現れることがある ⑩クラリスロマイシン ⑪他のマクロライド系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者 ⑫心疾患のある患者，低カリウム血症のある患者：QT延長，心室頻拍(Torsade de pointesを含む)，心室細動を起こすことがある(重大な副作用⑨⑩参照) ⑬腎機能障害患者 ⑭ポノプラザンの排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。また，クラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある(薬物動態⑨⑩参照) ⑮腎機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者：投与しない。クラリスロマイシンとの併用によるコルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている(禁忌⑨，相互作用⑨参照) ⑯高度の腎機能障害患者：投与しない。アモキシシリン水和物，クラリスロマイシンの血中濃度が上昇することがあり，本製品では各製剤の投与量を調節できない(禁忌⑨参照) ⑰肝機能障害患者 ⑱ポノプラザンの代謝，排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。また，クラリスロマイシンにより肝機能障害を悪化させることがある(重大な副作用⑨⑲，薬物動態⑨⑩参照) ⑲肝機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者：投与しない。クラリスロマイシンとの併用によるコルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている(禁忌⑨，相互作用⑨参照) ⑳妊婦 ㉑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 ㉒ポノプラザンフマル酸塩：動物試験(ラット)において，40mg/日でのヒトにおけるポノプラザンの曝露量(AUC)の約28倍を超える曝露量で，胎児体重及び胎盤重量の低値，外表異常(肛門狭窄及び尾の異常)，並びに内臓異常(膜性部心室中隔欠損及び鎖骨下動脈起始異常)が認められている ㉓クラリスロマイシン：母動物に毒性が現れる高用量において，胎児毒性(心血管系の異常，口蓋裂，発育遅延等)が報告されている。なお，国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15～150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15～1,000mg/kg/日)において，それぞれ母動物に毒性が現れる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また，サル(35～70mg/kg/日)において，母動物に毒性が現れる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが，外表，内臓，骨格には異常は認められなかった。㉔授乳婦 ㉕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 ㉖ポノプラザンフマル酸塩：動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている ㉗アモキシシリン水和物：外国人データで母乳中へ移行することが報告されている ㉘クラリスロマイシン：ヒト母乳中へ移行することが報告されており，また，動物試験(ラット)の乳汁中濃度は，血中濃度の約2.5倍で推移した ㉙小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉚高齢者：一般に肝機能，腎機能等の生理機能が低下している。アモキシシリン水和物による副作用が発現しやすく，クラリスロマイシンの高い血中濃度が持続するおそれがある。また，アモキシシリン水和物によるビタミンK欠乏による出血傾向が現れることがある(薬物動態⑨⑩参照)

【相互作用】①㉓ポノプラザンフマル酸塩：主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され，一部CYP2B6，CYP2C19及びCYP2D6で代謝される。また，ポノプラザンは弱いCYP3A4阻害作用を有する。ポノプラザンの胃酸分泌抑制作用により，併用薬剤の吸収を促進又は抑制する可能性がある ㉔クラリスロマイシン：主としてCYP3Aにより代謝され，CYP3A，P-糖蛋白質(P-gp)を阻害する

②併用禁忌 ㉕ポノプラザンフマル酸塩

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタツ) (禁忌⑨参照)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある	ポノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し，アタザナビルの血中濃度が低下する可能性がある
リルビリン塩酸塩(エジュラント) (禁忌⑨参照)	リルビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある	ポノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりリルビリン塩酸塩の吸収が低下し，リルビリンの血中濃度が低下する可能性がある

③クラリスロマイシン

2 ホノフ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド(オーラップ) (禁忌 ^⑨ 参照)	QT延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)等の心血管系副作用が報告されている	クラリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (禁忌 ^⑨ 参照)	血管収縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある	
スボレキサント(パルソムラ) (禁忌 ^⑨ 参照)	スボレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇し、その作用が著しく増強するおそれがある	
ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタピッド) (禁忌 ^⑨ 参照)	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある	
タダラフィル(アドシルカ) (禁忌 ^⑨ 参照)	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある	
チカグレロル(プリリント) (禁忌 ^⑨ 参照)	チカグレロルの血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある	
イブルチニブ(イムブルピカ) (禁忌 ^⑨ 参照)	イブルチニブの作用が増強するおそれがある	
イバブラジン塩酸塩(コララン) (禁忌 ^⑨ 参照)	過度の徐脈が現れることがある	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕(ベネクレクタ) (禁忌 ^⑨ 参照)	腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある	
ルラシドン塩酸塩(ラッダ) (禁忌 ^⑨ 参照)	ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	
アナモレリン塩酸塩(エドルミズ) (禁忌 ^⑨ 参照)	アナモレリンの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある	
フィネレノン(ケレンディア) (禁忌 ^⑨ 参照)	フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある	
イサブコナゾウム硫酸塩(クレセンバ) (禁忌 ^⑨ 参照)	イサブコナゾールの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある	

②併用注意 ③ボノブラザンフマル酸塩

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤・クラリスロマイシン等 (薬物動態 ^{⑧⑨} 参照)	ボノブラザンの血中濃度が上昇する可能性がある	クラリスロマイシンとの併用によりボノブラザンの血中濃度が上昇したとの報告がある
ジゴキシン メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある	ボノブラザンの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある
イトラコナゾール チロシンキナーゼ阻害剤 ・ゲフィチニブ ・ニロチニブ ・エルロチニブ ネルフィナビルメシル酸塩	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある	ボノブラザンの胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある
CYP3A4で代謝される薬剤 ・ミダゾラム等 (薬物動態 ^{⑧⑨} 参照)	左記薬剤の作用を増強する可能性がある	ボノブラザンのCYP3A4に対する弱い阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される

④アモキシシリン水和物

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている
プロベネシド	アモキシシリン水和物の血中濃度を増加させる	アモキシシリン水和物の尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させると考えられている

⑤クラリスロマイシン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行う	クラリスロマイシンの腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-gpを介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する
スルホニル尿素系血糖降下剤 ・グリベンクラミド ・グリクラジド ・グリメピリド等	低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行う	機序は不明である。左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	クラリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される
アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン ロバスタチン(国内未承認)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う。腎機能障害のある患者には特に注意する	
コルヒチン (禁忌 ^⑩ 、特定背景関連注意 ^{⑩⑪⑫⑬} 参照)	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	
ベンゾジアゼピン系薬剤 ・CYP3Aで代謝される薬剤(トリアゾラム、ミダゾラム等) 非定型抗精神病薬 ・CYP3Aで代謝される薬剤(クエチアピンフマル酸塩、アリピプラザール、プロナセリン等) ジソピラミド トルバプタン エブレレノン エレートリプタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 ・CYP3Aで代謝される薬剤(ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩等) リオシグアト ジェノゲスト ホスホジエステラーゼ5	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う。なお、トルバプタンにおいては、クラリスロマイシンとの併用は避けることが望ましいとされており、やむを得ず併用する場合には、トルバプタンの用量調節を特に考慮する	

阻害剤 ・シルデナフィルクエン酸塩 ・タダラフィル(シアリス、ザルティア)等 ・クマリン系抗凝血剤 ・ワルファリンカリウム等 ドセタキセル水和物 アベマシクリブ オキシコドン塩酸塩水和物 フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩		
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病〕	ベネトクラクスの副作用が増強するおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察する	
抗凝固剤 ・CYP3Aで代謝され、P-gpで排出される薬剤(アピキサパン、リパロキサパン)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	クラリスロマイシンのCYP3A及びP-gpに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝及び排出が阻害される
抗凝固剤 ・P-gpで排出される薬剤(ダビガトランエテキシラート、エドキサパントシル酸塩水和物)	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。また、イトラコナゾールの併用においては、イトラコナゾールの血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	クラリスロマイシンのP-gpに対する阻害作用により、左記薬剤の排出が阻害される
イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル ・ロビナビル・リトナビル ・ダルナビル エタノール付加物等	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。また、イトラコナゾールの併用においては、イトラコナゾールの血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	クラリスロマイシンと左記薬剤のCYP3Aに対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される
リファブチン エトラビリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。また、クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	クラリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。また、左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される
リファンピシン エファビレンツ ネビラピン	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性があるため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される
天然ケイ酸アルミニウム	クラリスロマイシンの吸収が低下するとの報告がある	左記薬剤の吸着作用によるものと考えられる

【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 **ボノブラザンフマル酸塩** ③ **ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明) ④ **汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**(いずれも頻度不明) ⑤ **肝機能障害**(頻度不明) ⑥ **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑**(いずれも頻度不明) ⑦ **アモキシシリン水和物**(※: 発現頻度はアモキシシリン水和物の承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく) ⑧ **ショック、アナフィラキシー**(いずれも0.1%未満※): 不快感、口内異常感、眩暈、便意、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意※※参照) ⑨ **アレルギー反応に伴う急性冠症候群**(頻度不明): (重要な基本的注意※※参照) ⑩ **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(いずれも0.1%未満※)、**多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)**(いずれも頻度不明): 発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑪ **急性腎障害等の重篤な腎障害**(0.1%未満※): (重要な基本的注意※※参照) ⑫ **顆粒球減少**(0.1%未満※)、**血小板減少**(頻度不明): (重要な基本的注意※※参照) ⑬ **偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎**(0.1%未満※): 腹痛、頻回の下痢が現れた場合には直ちに中止するなど適切な処置を行う ⑭ **肝機能障害、黄疸**(いずれも0.1%未満※): AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある ⑮ **間質性肺炎、好酸球性肺炎**(いずれも頻度不明): 咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施する。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ⑯ **無菌性髄膜炎**(頻度不明): 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎が現れることがある ⑰ **クラリスロマイシン** ⑱ **ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明): 呼吸困難、痙攣、発赤等が現れることがある ⑲ **QT延長、心室頻拍(Torsade de pointesを含む)、心室細動**(いずれも頻度不明): QT延長等の心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者においては特に注意する(特定背景関連注意※※※参照) ⑳ **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**(いずれも頻度不明): 劇症肝炎、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全が現れることがある(特定背景関連注意※参照) ㉑ **血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症**(いずれも頻度不明): (重要な基本的注意※参照) ㉒ **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑**(いずれも頻度不明): 異常が認められた場合には、中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ㉓ **PIE症候群・間質性肺炎**(いずれも頻度不明): 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等が現れることがある。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 ㉔ **偽膜性大腸炎、出血性大腸炎**(いずれも頻度不明): 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎が現れることがある。腹痛、頻回の下痢が現れた場合には、中止し、適切な処置を行う ㉕ **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現れることがある。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ㉖ **痙攣**(頻度不明): 痙攣(強直間代性、ミオクロス、意識消失発作等)が現れることがある ㉗ **急性腎障害、尿管管間質性腎炎**(いずれも頻度不明): 乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う ㉘ **IgA血管炎**(頻度不明) ㉙ **薬剤性過敏症症候群**(頻度不明): 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症が現れることがある。中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する

② その他の副作用

③ 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

	5%以上	0.1~5%未満
消化器	下痢(10.6%)	味覚異常、口内炎、腹部不快感、腹部膨満感
過敏症		発疹
肝臓		AST、ALTの上昇

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるボノブラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく

④ ボノブラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている

⑤ ボノブラザンフマル酸塩

	0.1~5%未満
--	----------

4 ホノフ

消化器	便秘，下痢，腹部膨満感，悪心
過敏症	発疹
肝臓	AST，ALT，Al-P，LDH， γ -GTPの上昇
その他	浮腫，好酸球増多

④アモキシシリン水和物

	0.1～5%未満*	0.1%未満*	頻度不明*
過敏症	発熱，発疹，蕁麻疹		痒疹
血液		好酸球増多，貧血	
肝臓		AST，ALTの上昇	
消化器	下痢，悪心，食欲不振		黒毛舌
菌交代症		口内炎，大腸炎(カンジダ，非感受性のクレブシエラ等による)	
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症，出血傾向等)，ビタミンB群欠乏症状(舌炎，口内炎，食欲不振，神経炎等)	
その他			梅毒患者の場合：ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(発熱，全身倦怠感，頭痛等の発現，病変部の悪化)

*：頻度表示はアモキシシリン水和物の承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく

⑤クラリスロマイシン

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒疹感	
精神神経系		めまい，頭痛	幻覚，失見当識，意識障害，せん妄，躁病，眠気，振戦，しびれ(感)，錯感覚，不眠
感覚器		味覚異常(にがみ等)	耳鳴，聴力低下，嗅覚異常
消化器	悪心，嘔吐，胃部不快感，腹部膨満感，腹痛，下痢	食欲不振，軟便，口内炎，舌炎，口渴	口腔内びらん，胸やけ，歯牙変色，舌変色
血液	好酸球増多		
肝臓	AST，ALT， γ -GTP，LDH，Al-P上昇		
筋・骨格			筋肉痛
その他		倦怠感，浮腫，カンジダ症，発熱	動悸，CK上昇，脱毛，頻尿，低血糖

【臨床検査結果に及ぼす影響】ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：アモキシシリン水和物とクラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では， ^{13}C -尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため， ^{13}C -尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には，これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：ポノプラザン[®]マル酸塩 ②ポノプラザンの投与が胃痛による症状を隠蔽することがあるので，悪性でないことを確認のうえ投与する ③海外における複数の観察研究で，プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折，手関節骨折，脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に，高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で，骨折のリスクが増加した ④海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で，プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている ⑤非臨床試験に基づく情報 ⑥ポノプラザン[®]マル酸塩：マウス及びラット2年間経口投与ががん原性試験において，20mg/日でのヒトにおけるポノプラザンの曝露量(AUC)と同等程度の曝露量で胃の神経内分泌腫瘍が，約300倍で胃の腺腫(マウス)が，また，約13倍以上(マウス)及び約58倍以上(ラット)で肝臓腫瘍が認められている ⑦アモキシシリン水和物，クラリスロマイシン：ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)，ランソプラゾール

(15mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験，及びイスにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)，ランソプラゾール(100mg/kg/日)，クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で，アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが，結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり，体内で析出したものではないことが確認されている 【取扱上の注意】アルミ袋を開封後も湿気を避けて保存する。本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている 【保存等】室温保存。有効期間：3年 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施する

【薬物動態】①血中濃度 ポノプラザン，アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用時：健康成人男子11例を対象にポノプラザンとして20mg，アモキシシリン水和物として750mg及びクラリスロマイシンとして400mgを1日2回朝食後及び夕食後に7日間投与(投与最終日は朝食後1回)時，投与7日目の薬物動態学的パラメータ〔平均値±標準偏差， T_{max} は中央値(最小値，最大値)〕は次表のとおり

	C_{max}	T_{max} (h)	AUC ₀₋₁₂	$T_{1/2}$ (h)
ポノプラザン未変化体	70.2±17.3 (ng/mL)	3.0(1.0，4.0)	538.8±134.1 (ng·hr/mL)	9.8±1.8
アモキシシリン未変化体	10.1±2.3 (μg/mL)	3.0(2.0，4.0)	34.9±5.7 (μg·hr/mL)	1.3±0.1
クラリスロマイシン未変化体	2.9±0.9 (μg/mL)	2.0(1.0，6.0)	18.3±4.9 (μg·hr/mL)	4.6±0.5
クラリスロマイシン代謝物	0.9±0.2 (μg/mL)	2.0(1.0，4.0)	7.5±0.1 (μg·hr/mL)	8.0±1.2

②特定の背景を有する患者 ③腎機能障害患者 ④ポノプラザン単独投与時(外国人データ)：腎機能正常者〔eGFR(mL/min/1.73m²)：90以上〕，軽度(eGFR：60～89)，中等度(eGFR：30～59)及び高度腎機能障害者(eGFR：15～29)，並びに末期腎不全(ESRD)(eGFR：15未満)患者を対象にポノプラザンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した臨床試験において，ポノプラザンのAUC_(0-inf)及び C_{max} は，軽度，中等度及び高度腎機能障害者では腎機能正常者と比較してそれぞれ1.3～2.4倍及び1.2～1.8倍高く，腎機能の低下に伴い増加し，また，ESRD患者におけるAUC_(0-inf)及び C_{max} は，腎機能正常者と比較してそれぞれ1.3倍及び1.2倍高かった(特定背景関連注意参照) ⑤クラリスロマイシン単独投与時：腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者(各5例)に200mgを空腹時単回経口投与時のクラリスロマイシン(未変化体)の血中濃度パラメータ(測定法：Bioassay)は次表のとおり(特定背景関連注意参照)

クレアチニンクリアランス(mL/min)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC(μg·h/mL)
Ccr≥100	2.02	1.24	2.38	8.89
Ccr≥50	2.15	1.89	5.74	21.69
Ccr≥30	2.55	0.96	4.69	18.73
Ccr≥5	3.54	1.48	6.13	36.89

⑤肝機能障害患者 ポノプラザン単独投与時(外国人データ)：肝機能正常者，並びに軽度(Child-Pugh分類スコアA)，中等度(Child-Pugh分類スコアB)及び高度肝機能障害者(Child-Pugh分類スコアC)を対象にポノプラザンの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した臨床試験において，ポノプラザンのAUC_(0-inf)及び C_{max} は，軽度，中等度及び高度肝機能障害のある患者では肝機能正常者と比較してそれぞれ1.2～2.6倍及び1.2～1.8倍高かった(特定背景関連注意参照) ⑥高齢者 クラリスロマイシン単独投与時：重篤な基礎疾患のない66～82歳(平均72.2歳)の女性3例に200mgを空腹時単回経口投与時のクラリスロマイシン(未変化体)の血中濃度パラメータ(測定法：Bioassay)は C_{max} 3.72μg/mL， T_{max} 2.3時間， $T_{1/2}$ 4.2時間，AUC 19.20μg·h/mL(特定背景関連注意参照) ⑦薬物相互作用 ⑧ポノプラザン，クラリスロマイシン併用時の薬物動態：外国健康成人男子を対象に1日目及び8日目にポノプラザンとして40mgを朝食30分後に単回投与し，3～9日目にクラリスロマイシンとして500mgを1日2回，朝夕食30分前に反復投与時，ポノプラザンのAUC_(0-inf)及び C_{max} は，単独投与時と比較してクラリスロマイシンとの併用投与時に1.6倍及び1.4倍増加(相互作用参照) ⑨ポノプラザン，ミダゾラム併用時の薬物動態：外国健康成人を対象に1日目及び9日目にミダゾラム2mgを単回経口投与し，2～10日目にポノプラザンとして20mgを1日2回反復経口投与した試験の結果，ミダゾラムのAUC_(0-inf)及び C_{max} は，単独投与時と比較してポノプラザンとの併用時にいずれも1.9倍増加(相互作用参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染：国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験) ①ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍瘢痕患者を対象に，ポノプラザン

20mg又はランソプラゾール30mg、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤を1日2回7日間経口投与した二重盲検比較試験におけるヘリコバクター・ピロリ一次除菌(¹³C-尿素呼吸試験の結果が陰性)率は次表のとおりで、ランソプラゾールを用いた3剤併用療法群に対するポノブラザンを用いた3剤併用療法群の非劣性が認められた

各薬剤の1回投与量	除菌率 (除菌成功例数/評価例数)
ポノブラザン20mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)又は 400mg(力価)	92.6% (300/324例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)又は 400mg(力価)	75.9% (243/320例)

投与群間差[両側95%信頼区間]: 16.7%[11.172%, 22.138%], p<0.0001 (許容限界値を10%としたFarrington and Manningによる非劣性検定)

②副作用発現頻度は、ポノブラザン群では20.4%(67/329例)。主な副作用は、下痢(35例)及び味覚異常(13例) 【薬効薬理】①作用機序：アモキシシリン水和物は細菌の細胞壁合成を阻害することにより効果を発揮し、また、クラリスロマイシンは細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し蛋白合成を阻害することにより効果を発揮。ポノブラザンは酸による活性化を必要とせず、可逆的でカリウムイオンに競合的な様式でH⁺K⁺ATPaseを阻害。ポノブラザンは塩基性が強く胃壁細胞の酸生成部位に長時間残存して胃酸生成を抑制。ポノブラザンは抗ヘリコバクター・ピロリ活性及びヘリコバクター・ピロリウレアーゼ阻害活性は示さない。アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとの3剤療法におけるポノブラザンの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる ②薬理作用：抗菌作用 ③アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンはヘリコバクター・ピロリに対し殺菌的な抗菌作用を示す ④クラリスロマイシンの抗菌力はpHの影響を受け、酸性では中性に比べて減弱。一方、アモキシシリン水和物はクラリスロマイシンと比べてpHの影響は少ない ⑤アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない

〔性状〕ポノブラザンフマル酸塩(JAN)は白色～ほとんど白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けにくく、メタノール及び水に溶けにくく、2-プロパノール及びアセトニトリルにほとんど溶けない。融点：194.8℃

アモキシシリン水和物(JP)(AMPC)は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。融点：約195℃(分解)

クラリスロマイシン(JP)(CAM)は白色の結晶性の粉末で、味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。融点：220～227℃

〈保険通知〉平成28年5月24日保医発第0524第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ポノサップバック400及び同800 本製剤は、タケキャブ錠20mg、アモリンカプセル250及びクラリス錠200を組み合わせ、1日分を1シートとしたものであって、承認された効能・効果に対してヘリコバクター・ピロリの除菌を目的として使用されるものであり、個々の製剤を単独若しくはこれ以外の組み合わせにより、又は当該目的以外に使用されるものではないこと。なお、ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについては、「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについて」(平成12年10月31日付け保険発第180号。以下「取扱い通知」という。)により示しているところであり、本製剤についても同様の取扱いであること

borofalan (¹⁰B) (JAN)ボロファン (¹⁰B)

抗悪性腫瘍剤

429

基本添付文書 ステボロニン点滴静注バッグ2023年 3月改訂

【製品】 規格等：(処方) (保険通知) 《ステボロニン点滴静注バッグ 9,000mg/300mL 2020.03.25承認》

ステボロニン Steboronine 点滴静注バッグ9,000mg/300mL (ステラ)

【組成】 [注射液]：1バッグ(300mL)中9,000mg。pH：7.4～7.8 浸透圧比：1.0～1.5

【効能・効果】 切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

効能関連注意 ①化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する ②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臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う

【用法・用量】 ボロファン(¹⁰B)として、1時間あたり200mg/kgの速度で2時間点滴静注。その後、病巣部位への中性子線の照射を開始し、照射中は1時間あたり100mg/kgの速度で点滴静注

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本剤とともに癌を標的として使用することを目的として承認されたホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置を使用し、中性子を照射する

警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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

禁忌 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②腫瘍が頸動脈を全周性に取り囲んでいる患者[頸動脈出血を起こすおそれがある](重大な副作用④参照)

【重要な基本的注意】 結晶尿が現れることがあるため、投与終了後は必要に応じて輸液を行う等、排尿を促す(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頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者：頸動脈出血を起こすおそれがある(重大な副作用④参照) ③フェニルケトン尿症の患者：製剤中にフェニルアラニンを含むため、症状が悪化するおそれがある ④心不全のある患者：血液量の増加により心臓に負荷がかかり、心不全が悪化するおそれがある ⑤遺伝性果糖不耐症の患者：本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある ⑥腎機能障害患者：本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない(薬物動態⑨参照) ⑦生殖能を有する者 ⑧妊娠可能な女性に対しては、治療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⑨参照) ⑨パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、治療終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(その他の注意⑩⑪参照) ⑫妊婦：妊娠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。動物試験(ラット)において、発育遅延が認められている。本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法により胚・胎児発生に悪影響を及ぼすおそれがある(特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑬授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒトの乳汁中への移行は不明である ⑭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** ②**嚥下障害**(頻度不明)：粘膜の炎症等を伴う嚥下障害が現れることがある ③**脳腫瘍**(4.8%) ④**重度の皮膚障害**(4.8%)：放射線皮膚損傷(4.8%)等の重度の皮膚障害が現れることがある ⑤**白内障**(9.5%) ⑥**結晶尿**(頻度不明)：結晶尿が現れ、血尿(9.5%)等を来すことがある(重要な基本的注意参照) ⑦**頸動脈出血**(頻度不明)：(禁忌②、特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑧**咽頭・喉頭浮腫**(頻度不明)：咽頭・喉頭浮腫が現れ、気道の狭窄や閉塞を来すことがある

②その他の副作用

種類/頻度	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液及びリンパ系障害		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加	鉄欠乏性貧血、リンパ球減少症、血中フィブリノーゲン増加
耳及び迷路障害		耳痛	回転性めまい、聴力低下
眼障害			眼乾燥、眼痛、眼瞼浮腫、涙器障害
胃腸障害	アミラーゼ増加(85.7%)、悪心(81.0%)、口内炎(61.9%)、嘔吐(47.6%)	腹部不快感、便秘、唾液腺痛	下痢、嚥下痛、顎下腺腫大
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感(42.9%)、口渇(42.9%)	発熱	顔面浮腫、顔面痛、腫脹、潰瘍
感染症及び寄生虫症	耳下腺炎(66.7%)、結膜炎(33.3%)、唾液腺炎(33.3%)	蜂巣炎、外耳蜂巣炎、外耳炎、中耳炎	膀胱炎、口腔カンジダ症
傷害、中毒及び処置合併症			放射線脱毛症
代謝及び栄養障害	食欲減退(66.7%)		
筋骨格系及び結合組織障害		頸部痛、頸痛、開口障害	
神経系障害	味覚異常(71.4%)	顔面不全麻痺	頭痛、嗅覚錯誤
精神障害			不眠症
腎及び尿路障害			排尿困難
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咽頭の炎症、鼻出血、口腔咽頭痛	しゃっくり、鼻閉、鼻の炎症
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症(90.5%)	顔面腫脹	皮膚炎、薬疹、紅斑
内分泌障害	血中プロラクチン異常(28.6%)、血中プロラクチン増加(28.6%)		

【適用上の注意】 投与時の注意：他剤との混注はしない 【その他の注意】 ①非臨床試験に基づく情報 ②動物試験(ラット又はイス)で雌雄生殖器的変化(黄体肥大、卵胞数減少、陰粘膜上皮粘液変性、子宮内膜増生、精母細胞変性、精巣上体管腔内の精子数減少・細胞残屑、精囊・前立腺萎縮等)及び神経症状(対光反射消失、縮瞳、傾倒、振戦、瞬膜弛緩等)が認められている ③本剤を用いたホウ素中性子捕捉療法の動物試験(マウス)で染色体異常(小核誘発)が認められている。また、¹⁰B存在下で細胞に中性子線を照射した際に遺伝子変異が認められたとの報告がある(特定背景関連注意⑨⑩参照) ④(保険給付上の注意)：本剤の効能又は効果に関連する注意に、「化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する」と記載されているので、本剤が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載する 【取扱い上の注意】 製品の品質を保持するために脱酸素剤を封入しており、また、遮光保存する必要があるため、使用直前までピロー包装を開封しない 【保存等】 2～8℃保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】 ①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②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、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 単回投与：切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者及び切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者9例に500mg/kgを投与開始後2時間は200mg/kg/時間、その後は100mg/kg/時間で点滴静注時の薬物動態パラメータ、全血中ホウ素濃度推移を示す(血漿中濃度推移は添付文書参照) ②薬物動態パラメータ AUC_{inf}($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)：5,811±770.1, C_{max}($\mu\text{g/mL}$)：812.0±115.9, t_{1/2}(h)：9.47±1.16, Vz/F(L)：65.26±23.10, CL/F(L/h)：4.72±1.39 ③全血中ホウ素濃度推移(ppm) 投与開始1時間後：18.78±1.417, 2時間後：28.48±3.773, 3時間後：26.93±3.098 ④分布：ヒト血漿蛋白結合率は、10～1,000 $\mu\text{g/mL}$ の濃度において、0～21.8%(in vitro) ⑤代謝：本剤は、主としてフェニ

2 ホロフ

ルアラントランスアミナーゼによりフェニルピルビン酸体やフェニル乳酸体に代謝され、一部がフェニルアラニンヒドロキシラーゼによりチロシンに代謝されることが推定される ④排泄：切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者及び切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者9例に500mg/kgを投与時、投与72時間後までの尿中において、主に未変化体、フェニルピルビン酸体及びフェニル乳酸体が認められた(投与量に対する割合は、それぞれ50.4, 6.49及び4.66%) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内第Ⅱ相臨床試験(JHN002試験)：(1)化学放射線療法又は放射線療法後の切除不能な局所再発頭頸部扁平上皮癌患者又は(2)切除不能な頭頸部非扁平上皮癌患者※21例を対象に、500mg/kgを投与開始後2時間は200mg/kg/時間、その後は100mg/kg/時間で点滴静注。また、本剤の投与開始2時間後から、口腔、咽頭又は喉頭粘膜線量として12Gy-Eqの中性子線を最大60分間単回照射。※：次の患者は除外された(1)病変部位に対する放射線療法の最終照射日から90日未満の患者 (2)病変部位に総線量75Gy以上の放射線照射を受けた患者 (3)照射軸上の皮膚表面から1.0～5.0cmの範囲に粘膜が含まれない患者 ①主要評価項目である中央判定(RESIST v.1.1)による奏効率(完全奏効と部分奏効を合計した割合)は、71.4%(90%信頼区間：51.3～86.8%)(CR(完全奏効)5例(23.8%), PR(部分奏効)10例(47.6%), SD(安定)5例(23.8%), PD(進行)0例(0.0%), NE(評価不能)1例(4.8%)] ②本剤が投与されホウ素中性子捕捉療法が行われた21例において、21例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、脱毛症90.5%(19/21例)、アミラーゼ増加85.7%(18/21例)、悪心81.0%(17/21例)、味覚異常71.4%(15/21例)、耳下腺炎及び食欲減退66.7%(14/21例)、口内炎61.9%(13/21例) 【薬効薬理】作用機序：フェニルアラニン誘導体である4-ボロノ-L-フェニルアラニンに含まれるホウ素中の¹⁰Bの存在比を高めた薬剤である。体外より中性子線を照射することで腫瘍細胞に取り込まれた¹⁰Bが中性子を捕捉し、核反応により生成されたアルファ線及びリチウム原子核を放出することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている

〔性状〕ボロファラン(¹⁰B)は白色の結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、水及びエタノールにほとんど溶けない

〔備考〕再審査期間中(2020年3月25日から8年)

〔保険通知〕令和2年5月19日保医発0519第3号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について ステボロン点滴静注バッグ9000mg/300mL 本剤の効能又は効果に関連する注意に、「化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。」と記載されているので、本剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載すること

rabeprazole sodium・

amoxicillin hydrate・clarithromycin

ラベプラゾールナトリウム・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン
ヘリコバクター・ピロリ除菌用組み合わせ製剤 619

基本添付文書 ラベキュアパック2023年4月改訂

【製品】 規制等：〈処方〉、〈保険通知〉 《ラベキュアパック400・800 2013.08.15承認》

ラベキュア Rabecure パック(シート)400・800 (エーザイーEA)

【組成】〔シート400〕：1シート(1日分)中パリエット錠10mg 2錠，サワシリン錠250 6錠，クラリス錠200 2錠

〔シート800〕：1シート(1日分)中パリエット錠10mg 2錠，サワシリン錠250 6錠，クラリス錠200 4錠

3製剤各々の有効成分は次のとおり。パリエット錠10mgはラベプラゾールナトリウム10mg，サワシリン錠250はアモキシシリン水和物250mg(力価)，クラリス錠200はクラリスロマイシン200mg(力価)をそれぞれ含有

【効能・効果】〈適応菌種〉アモキシシリン，クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ 〈適応症〉胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

【効能関連注意】①ラベプラゾールナトリウムの投与が胃痛による症状を隠蔽することがあるので，悪性でないことを確認のうえ投与する(胃MALTリンパ腫，早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を除く) ②進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない ③特発性血小板減少性紫斑病に対しては，ガイドライン等を参照し，ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行う ④早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には，ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない ⑤ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には，ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認する

【用法・用量】ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg，アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回，7日間経口投与。なお，クラリスロマイシンは，必要に応じて適宜増量できる。ただし，1回400mg(力価)1日2回を上限とする

【禁忌】①本製品に包装されている各製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②③，特定背景関連注意②③⑦，重大な副作用②⑦⑧参照) ②アタザナビル硫酸塩，リルビリン硫酸塩，ビモジド，エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，スポレキシラント，ロミタビドメシル酸塩，タダラフィル(アドシルカ)，チカグレロル，イブプロフェン，イバプロフェン硫酸塩，ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕，ルラシドン硫酸塩，アナモレリン硫酸塩，フィネレノン，イサゾナゾニウム硫酸塩を投与中の患者(相互作用②参照) ③肝臓又は腎臓に障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者(特定背景関連注意②③⑧，相互作用②参照) ④伝染性単核症の患者〔アモキシシリン水和物で発疹の発現頻度を高めるおそれがある〕 ⑤高度の腎障害のある患者(特定背景関連注意②③参照)

【重要な基本的注意】①本製品に包装されている個々の製剤を単独，もしくは本製品の効能又は効果以外の目的に使用しない。また，用法及び用量のとおり，同時に服用する ②ラベプラゾールナトリウム：ラベプラゾールナトリウムの投与中には，血液像や肝機能に注意し，定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい ③アモキシシリン水和物 ④ショック，アナフィラキシー，アレルギー反応に伴う急性冠症候群の発生を確実に予知できる方法はないが，事前に当該事象の既往歴等について十分な問診を行う。なお，抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認する(禁忌①，特定背景関連注意②③⑦，重大な副作用②⑦⑧参照) ⑤顆粒球減少，血小板減少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う(重大な副作用②③参照) ⑥黄疸，AST，ALTの上昇等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う(重大な副作用②③参照) ⑦急性腎障害等の重篤な腎障害が現れることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行う(重大な副作用②③参照) ⑧クラリスロマイシン：血小板減少，汎血球減少，溶血性貧血，白血球減少，無顆粒球症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う(重大な副作用②③参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②ラベプラゾールナトリウム：薬物過敏症の既往歴のある患者 ③アモキシシリン水和物 ④ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし，アモキシシリン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない)(禁忌①，重要な基本的注意②③，重大な副作用②⑦⑧参照) ⑤本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 ⑥経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者：観察を十分に行う。ビタミンK欠乏症状が現れることがある ⑦クラリスロマイシン ⑧他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者 ⑨心疾患のある患者，低カリウム血症のある患者：QT延長，心室頻拍(Torsade de pointesを含む)，心室細動を起こすことがある(重大な副作用②③参照) ⑩腎機能障害患者 ⑪クラリスロマイシン：クラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある(薬物動態②③参照) ⑫腎機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者：投与しない。クラリスロマイシンとの併用によるコルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている(禁忌②，相互作用②参照) ⑬高度の腎機能障害のある患者：投与しない。アモキシシリン水和物，クラリスロマイシンの血中濃度が上昇することがあり，本製品では各製剤の投与量を調節できない(禁忌③参照) ⑭肝機能障害患者 ⑮ラベプラゾールナトリウムにおいて，肝硬変患者で肝性脳症の報告がある ⑯クラリスロマイシンにより肝機能障害を悪化させることがある(重大な副作用②③参照) ⑰肝機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者：投与しない。クラリスロマイシンとの併用によるコルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている(禁忌②，相互作用②参照) ⑱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 ⑲ラベプラゾールナトリウム：動物実験(ラット経口400mg/kg，ウサギ静注30mg/kg)で胎児毒性(ラットで化骨遅延，ウサギで体重の低下，化骨遅延)が報告されている。また，ラットにラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)，アモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)及びクラリスロマイシン(50mg/kg/日以上)を4週間併用投与した試験で，雌で栄養状態の悪化が認められている ⑳クラリスロマイシン：動物実験で，母動物に毒性が現れる高用量において，胎児毒性(心血管系の異常，口蓋裂，発育遅延等)が報告されている。なお，国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15～150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15～1,000mg/kg/日)において，それぞれ母動物に毒性が現れる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また，サル(35～70mg/kg/日)において，母動物に毒性が現れる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが，外表，内臓，骨格には異常は認められなかった ㉑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 ㉒ラベプラゾールナトリウム：動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている ㉓アモキシシリン水和物：母乳中へ移行することが報告されている(薬物動態②参照) ㉔クラリスロマイシン：ヒト母乳中へ移行することが報告されている。なお，動物実験(ラット)の乳汁中濃度は，血中濃度の約2.5倍で推移した ㉕小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉖高齢者 ㉗ラベプラゾールナトリウム：消化器症状等の副作用が現れた場合は休薬するなど慎重に投与する。ラベプラゾールナトリウムは主として肝臓で代謝されるが，高齢者では肝機能が低下していることが多く，副作用が現れることがある ㉘アモキシシリン水和物 ㉙生理機能が低下していることが多く，副作用が発現しやすい ㉚ビタミンK欠乏による出血傾向が現れることがある ㉛クラリスロマイシン：一般に生理機能が低下しており，高い血中濃度が持続するおそれがある(薬物動態②参照) 【相互作用】①③ラベプラゾールナトリウム：ラベプラゾールナトリウムの代謝には肝代謝酵素チトクロームP450 2C19(CYP2C19)及び3A4(CYP3A4)の関与が認められている。また，ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により，併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある ④クラリスロマイシン：クラリスロマイシンは主としてCYP3Aにより代謝される。また，クラリスロマイシンはCYP3A，P-糖蛋白質(P-gp)を阻害する

2 ラヘフ

②併用禁忌 ④ラベプラゾールナトリウム

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタツ) (禁忌 ^② 参照)	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある
リルピリン塩酸塩(エジュラント) (禁忌 ^② 参照)	リルピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、リルピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピリンの血中濃度が低下することがある

⑤クラリスロマイシン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド(オーラップ) (禁忌 ^② 参照)	QT延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)等の心血管系副作用が報告されている	クラリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (禁忌 ^② 参照)	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある	
スボレキサント(パルソムラ) (禁忌 ^② 参照)	スボレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇し、その作用が著しく増強するおそれがある	
ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタピッド) (禁忌 ^② 参照)	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある	
タダラフィール(アドシルカ) (禁忌 ^② 参照)	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある	
チカグレロル(プリリント) (禁忌 ^② 参照)	チカグレロルの血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある	
イブルチニブ(イムブルピカ) (禁忌 ^② 参照)	イブルチニブの作用が増強するおそれがある	
イバブラジン塩酸塩(コラン) (禁忌 ^② 参照)	過度の徐脈が現れることがある	
ペネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕(ペネクレクタ) (禁忌 ^② 参照)	腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある	
ルラシドン塩酸塩(ラッーダ) (禁忌 ^② 参照)	ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある	
アナモレリン塩酸塩(エドルミズ) (禁忌 ^② 参照)	アナモレリンの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある	
フィネレノン(ケレンディア) (禁忌 ^② 参照)	フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある	
イサブコナゾニウム硫酸塩(クレセンバ) (禁忌 ^② 参照)	イサブコナゾールの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある	

⑥併用注意 ④ラベプラゾールナトリウム

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を促進する
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相

		手薬剤の吸収を抑制するおそれがある
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	ラベプラゾールナトリウム単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある	機序は不明である
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的にラベプラゾールナトリウムを中止することを考慮する	

⑤アモキシシリン水和物

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている
プロバネシド	アモキシシリン水和物の血中濃度を増加させる	アモキシシリン水和物の尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させると考えられている

④クラリスロマイシン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行う	クラリスロマイシンの腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-gpを介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する
スルホニル尿素系血糖降下剤 ・グリベンクラミド ・グリクラジド ・グリメピリド等	低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行う	機序は不明である。左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるので、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	クラリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される
アトルバスタチンカルシウム水和物 シムバスタチン ロバスタチン(国内未承認)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う。腎機能障害のある患者には特に注意する	
コルヒチン (禁忌 ^② 、特定背景関連注意 ^{②③④⑤} 参照)	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行う	
ベンゾジアゼピン系薬剤(CYP3Aで代謝される薬剤) ・トリアゾラム ・ミダゾラム等	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるので、異常が認められた場合には、投与量の調節や	

非定型抗精神病薬 (CYP3Aで代謝される 薬剤) ・ケチアピンフマル 酸塩 ・アリピプラザール ・ブロンセリン等 ジソピラミド トルバプタン エプレレノン エレトリパタン臭化水 素酸塩 カルシウム拮抗剤 (CYP3Aで代謝される 薬剤) ・ニフェジピン ・ベラパミル塩酸塩等 リオングアト ジオノゲスト ホスホジエステラーゼ5 阻害剤 ・シルデナフィルクエ ン酸塩 ・タダラフィル(シアリス, ザルティア)等 クマリン系抗凝血剤 ・ワルファリンカリウ ム ドセタキセル水和物 アバマシクリブ オキシコドン塩酸塩水和 物 フェンタニル/フェンタ ニルクエン酸塩	中止等の適切な処置を 行う。なお、トルバプ タンにおいては、クラ リスロマイシンとの併 用は避けることが望ま しいとされており、や むを得ず併用する場合 においては、トルバプ タンの用量調節を特に 考慮する		弱する可能性があるの で、投与量の調節や中 止等の適切な処置を行 う
天然ケイ酸アルミニウ ム		クラリスロマイシンの 吸収が低下するとの報 告がある	左記薬剤の吸着作用に よるものと考えられる
【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ラベプラザールナトリウム ③ショック(頻度 不明)、アナフィラキシー(頻度不明) ④汎血球減少(頻度不明)、 無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(0.1%未満)、溶血性貧血(頻度 不明) ⑤劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸 (頻度不明) ⑥間質性肺炎(0.1%未満)：発熱、咳嗽、呼吸困難、 肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線等 の検査を実施し、投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の 投与等の適切な処置を行う ⑦皮膚障害(頻度不明)：中毒性表皮壊 死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候 群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等が現れることがある ⑧ 急性腎障害(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)：腎機能検査 (BUN、クレアチニン等)に注意する ⑨低ナトリウム血症(頻度不 明) ⑩横紋筋融解症(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中 及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現れること がある ⑪視力障害(頻度不明) ⑫錯乱状態(頻度不明)：せん妄、 異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等が現れることが ある ⑬アモキシシリン水和物 ⑭ショック、アナフィラキシー (各0.1%未満)：呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等を起こ すことがあるので、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳 鳴、発汗等が現れた場合には中止し、適切な処置を行う(禁忌①、 重要な基本的注意②③、特定背景関連注意①②③参照) ⑮アレルギー反応に伴う急性冠症候群(頻度不明)：(禁忌①、重要な基本的 注意②③、特定背景関連注意①②③参照) ⑯中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)(各0.1%未満)、多形紅斑、急性汎発性 発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(いずれも頻度不明)：発熱、 頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼 熱感・疼痛等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行 う ⑰顆粒球減少(0.1%未満)、血小板減少(頻度不明)：(重要な基 本的注意②③参照) ⑱肝障害(頻度不明)：黄疸(0.1%未満)、AST、 ALTの上昇(各0.1%未満)等が現れることがある(重要な基本的注意 ②③参照) ⑲腎障害(0.1%未満)：急性腎障害等の重篤な腎障害が 現れることがある(重要な基本的注意②③参照) ⑳大腸炎(0.1%未 満)：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の便を伴う重篤な大腸炎が 現れることがある。腹痛、頻回の下痢が現れた場合には直ちに中止 し、適切な処置を行う ㉑間質性肺炎、好酸球性肺炎(いずれも頻 度不明)：咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やか に胸部X線、胸部CT等の検査を実施する。間質性肺炎、好酸球性 肺炎が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適 切な処置を行う ㉒無菌性髄膜炎(頻度不明)：項部硬直、発熱、頭 痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎が現れるこ とがある ㉓クラリスロマイシン ㉔ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)：呼吸困難、痙攣、発赤等が現れることがある ①QT延長、心室頻拍(Torsade de pointesを含む)、心室細動(い ずれも頻度不明)：QT延長等の心疾患のある患者、低カリウム血症 のある患者においては特に注意する(特定背景関連注意①②③参照) ②劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明)：劇症 肝炎、AST、ALT、γ-GTP、LDH、AI-Pの上昇等を伴う肝機能 障害、黄疸、肝不全が現れることがある(特定背景関連注意③参照) ③血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症 (いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意③参照) ④中毒性表皮壊 死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候 群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明)：異 常が認められた場合には、中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の 適切な処置を行う ⑤PIE症候群・間質性肺炎(いずれも頻度不 明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球增多等が現れ ることがある。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 ⑥偽膜性大腸炎、出血 性大腸炎(いずれも頻度不明)：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重			
ベネトクラクス〔再発 又は難治性の慢性リン パ性白血病(小リンパ球 性リンパ腫を含む)の維 持投与期、急性骨髄性 白血病〕	ベネトクラクスの副作 用が増強するおそれ があるので、ベネトク ラクスを減量するとと もに、患者の状態を慎重 に観察する	クラリスロマイシンの CYP3A及びP-gpに対 する阻害作用により、 左記薬剤の代謝及び排 出が阻害される	
抗凝固剤(CYP3Aで代 謝され、P-gpで排出さ れる薬剤) ・アビキサパン ・リパロキサパン 抗凝固剤(P-gpで排出 される薬剤) ・ダビガトランエテキ シラート ・エドキサパントシル 酸塩水和物	左記薬剤の血中濃度上 昇に伴う作用の増強等 の可能性があるため、 異常が認められた場合 には、投与量の調節や 中止等の適切な処置を 行う	クラリスロマイシンの P-gpに対する阻害作 用により、左記薬剤の 排出が阻害される	
イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害 剤 ・リトナビル ・ロビナビル・リトナ ビル ・ダルナビル エタノー ル付加物等	クラリスロマイシンの 未変化体の血中濃度上 昇による作用の増強等 の可能性がある。また、 イトラコナゾールの併 用においては、イトラ コナゾールの血中濃 度上昇に伴う作用の 増強等の可能性がある。 異常が認められた場 合には、投与量の調 節や中止等の適切な処 置を行う	クラリスロマイシンと 左記薬剤のCYP3Aに 対する阻害作用によ り、相互に代謝が阻害 される	
リファブチン エトラビリン	左記薬剤の血中濃度上 昇に伴う作用の増強等 の可能性がある。また、 クラリスロマイシンの 未変化体の血中濃 度が低下し、活性代謝 物の血中濃度が上昇 し、クラリスロマイシ ンの作用が減弱する可 能性がある。異常が認 められた場合には、投 与量の調節や中止等の 適切な処置を行う	クラリスロマイシンの CYP3Aに対する阻害 作用により、左記薬剤 の代謝が阻害される。 また、左記薬剤の CYP3A4に対する誘導 作用により、クラリス ロマイシンの代謝が促 進される	
リファンピシン エファビレンツ ネビラピン	クラリスロマイシンの 未変化体の血中濃度が 低下し、活性代謝物の 血中濃度が上昇する可 能性がある。クラリス ロマイシンの作用が減	左記薬剤のCYP3A4に 対する誘導作用によ り、クラリスロマイシ ンの代謝が促進される	

4 ラヘフ

篤な大腸炎が現れることがある。腹痛、頻回の下痢が現た場合には、中止し、適切な処置を行う ②**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現れることがある。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ③**痙攣**(頻度不明): 痙攣(強直間代性、ミオクロスス、意識消失発作等)が現れることがある ④**急性腎障害、尿細管間質性腎炎**(いずれも頻度不明): 乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う ⑤**IgA血管炎**(頻度不明) ⑥**薬剤性過敏症症候群**(頻度不明): 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れることがある。中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する

②その他の副作用

①胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹、蕁麻疹	痒痒感
血液	白血球減少	好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加
肝臓	ALT、AST、 γ -GTPの上昇	Al-P、LDHの上昇
循環器		動悸、血圧上昇
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁	口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎
精神神経系	頭痛	めまい
その他	中性脂肪の上昇	顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強

発現頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査を含む

①ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている

⑦ラベプラゾールナトリウム(発現頻度は製造販売後調査を含む)

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感	蕁麻疹	
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少	
肝臓	AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器	血圧上昇	動悸	
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、口内炎	腹痛、苦味、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐、顕微鏡的大腸炎(collagenous colitis, lymphocytic colitis)
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿、血中TSH増加	かすみ目、浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CKの上昇	目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、低マグネシウム血症、女性性乳房

④アモキシシリン水和物

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発熱	痒痒
血液	好酸球増多		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛		黒毛舌
菌交代症		口内炎、カンジダ	

		症
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他		梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪)が起ることがある

⑦クラリスロマイシン

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒痒感	
精神神経系		めまい、頭痛	幻覚、失見当識、意識障害、せん妄、躁病、眠気、振戦、しびれ(感)、錯感覚、不眠
感覚器		味覚異常(にがみ等)	耳鳴、聴力低下、嗅覚異常
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、口渇	口腔内びらん、胸やけ、歯牙変色、舌変色
血液	好酸球増多		
肝臓	AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、Al-P上昇		
筋・骨格			筋肉痛
その他		倦怠感、浮腫、カンジダ症、発熱	動悸、CK上昇、脱毛、頻尿、低血糖

【臨床検査結果に及ぼす影響】ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、 ^{13}C -尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、 ^{13}C -尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい 【適用上の注意】薬剤交付時の注意 ラベプラゾールナトリウム: 腸溶錠であり、服用にあたっては、嚥下し、砕いたりせずに、のみくたすよう注意する 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報: ラベプラゾールナトリウム ②ラベプラゾールナトリウムの長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある ③海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した ④海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている ⑤非臨床試験に基づく情報 ③ラベプラゾールナトリウム ⑦ラットに5mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある ④動物実験(ラット経口投与25mg/kg以上)で甲状腺重量及び血中チロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する ⑧ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている ⑤アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン: ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)、ランソプラゾール(15mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験、及びイスにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている 【取扱い上の注意】①本製品はアルミ袋及び乾燥剤により品質保持をはかっている。調剤直前にアルミ袋を開封しPTPシートを取り出す ②アルミ袋開封後は湿気を避けて保存する 【保

存等) 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度 反復投与：健康成人男子にラベプラゾールナトリウム20mg^{*}、アモキシシリン水和物750mg(力価)、及びクラリスロマイシン400mg(力価)を1日2回7日間(計12回)反復経口投与時の薬物動態パラメータは次のとおり。^{*}：本剤の承認用法・用量はラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与。なお、クラリスロマイシンは必要に応じて適宜増量できる。ただし、1回400mg(力価)を1日2回を上限とする

④ラベプラゾールナトリウム

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM [※] (15例)	578±293	3.0±0.7	934±438	0.72±0.19
PM [※] (4例)	948±138	2.8±0.5	2,600±474	1.80±0.32

※：肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型。EM：extensive metabolizer。PM：poor metabolizer

⑤アモキシシリン水和物：C_{max}(19例)9.86±2.79μg/mL、t_{max}(19例)1.63±0.37時間、AUC₀₋₁₂(16例)25.82±5.41μg・hr/mL、t_{1/2}(16例)1.09±0.19時間

⑥クラリスロマイシン(測定法：HPLC)

		C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
成人 (EM [※])	未変化体	2.33	2.4	17.50	6.43
	代謝物	0.82	2.6	7.65	9.71
成人 (PM [※])	未変化体	1.99	2.5	14.03	4.49
	代謝物	0.95	2.4	8.46	7.51

※：肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型。EM(15例)：extensive metabolizer。PM(4例)：poor metabolizer

②分布 乳汁中移行(アモキシシリン水和物)：授乳婦6例に500mg(力価)単回経口投与後の乳汁中移行は投与後2～6時間後でtrace～0.6μg/mL(特定背景関連注意^{⑧⑨}参照) ③特定の背景を有する患者 ④腎機能障害患者 ⑤アモキシシリン単独投与時：アモキシシリン水和物250mg(力価)を空腹時単回投与時の最高血中濃度は腎機能正常例(2例)の3.5μg/mLに対し、慢性腎不全例(5例)では7.7μg/mLとなり、半減期はそれぞれ0.97時間、12.6時間 ⑥クラリスロマイシン単独投与時(特定背景関連注意^{⑧⑨}参照)：腎機能正常者と種々程度の腎機能障害者に200mg(力価)を空腹時単回経口投与時、クレアチニンクリアランス(Ccr)とその体内動態との関係を検討した結果、腎機能の低下に伴ってC_{max}の上昇、t_{1/2}の延長及びAUCの増加が認められた(測定法：Bioassay、5例)

Ccr (mL/min)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (μg・hr/mL)
Ccr≥100	2.02	1.24	2.38	8.89
Ccr≥50	2.15	1.89	5.74	21.69
Ccr≥30	2.55	0.96	4.69	18.73
Ccr≥5	3.54	1.48	6.13	36.89

⑦高齢者 クラリスロマイシン単独投与時(特定背景関連注意^{⑧⑨}参照)：重篤な基礎疾患のない66～82歳(平均72.2歳)の女性3例に200mg(力価)を空腹時単回経口投与し、その体内動態を検討した結果、C_{max} 3.72μg/mL、t_{max} 2.3時間、t_{1/2} 4.2時間、AUC 19.20μg・hr/mLで、健康成人と比べるとt_{max}、t_{1/2}はほぼ同様であったが、C_{max}、AUCは明らかに高かった(測定法：Bioassay) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：国内臨床試験 ①ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験(ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの1日2回7日間経口投与)での除菌率は次表のとおり。なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験[※]においても、同程度の成績が得られている。^{*}：各薬剤の投与量及び投与期間は次のとおり。ラベプラゾールナトリウムとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与。なお、承認用法・用量はラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与。なお、クラリスロマイシンは必要に応じて適宜増量できる。ただし、1回400mg(力価)を1日2回を上限とする

各薬剤の1回投与量	除菌率
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	胃潰瘍：87.7%(57/65例) 十二指腸潰瘍：83.3%(45/54例) 計：85.7%(102/119例)

ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	胃潰瘍：89.7%(61/68例) 十二指腸潰瘍：87.8%(36/41例) 計：89.0%(97/109例)
---	---

②安全性解析対象症例129例(クラリスロマイシン200mg群)、123例(クラリスロマイシン400mg群)中それぞれ31.0%(40/129例)、44.7%(55/123例)に副作用が認められた。主な副作用はそれぞれ下痢12.4%(16/129例)、21.1%(26/123例)、軟便10.1%(13/129例)、10.6%(13/123例)、味覚異常0.0%(0/129例)、10.6%(13/123例) 【薬効薬理】①作用機序 ②アモキシシリン水和物は細菌の細胞壁合成を阻害 ③クラリスロマイシンは細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害 ④ラベプラゾールナトリウムは胃酸分泌細胞の酸性領域で活性体(スルフェンアミド体)になり、プロトンポンプ(H⁺、K⁺-ATPase)のSH基を修飾して酵素活性を阻害することにより、胃酸分泌を抑制し胃内pHを上昇。アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用療法でのラベプラゾールナトリウムの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる ⑤抗菌作用 ⑥アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンはヘリコバクター・ピロリに対し抗菌作用を示す ⑦アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用での抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない ⑧ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果：スナネズミを用いたヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、胃内生菌数に対するアモキシシリン水和物とクラリスロマイシンの2剤併用の効果は、ラベプラゾールナトリウムを加えることにより、相乗効果が認められた

(性状) ラベプラゾールナトリウム(JP)は白色～微黄白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。融点：225℃(分解)

アモキシシリン水和物(JP)(AMPC)は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。融点：約195℃(分解)

クラリスロマイシン(JP)(CAM)は白色の結晶性の粉末で、味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。融点：220～227℃

〈保険通知〉平成25年12月13日保医発第6号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ラベキュアパック400及び同800 本製剤は、バリエット錠10mg、サワシリン錠250及びクラリス錠200を組み合わせ、1日分を1シートとしたものであって、承認された効能・効果に対してヘリコバクター・ピロリの除菌を目的として使用されるものであり、個々の製剤を単独若しくはこれ以外の組み合わせにより、又は当該目的以外に使用されるものではないこと。なお、ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについては、平成12年10月31日付保険発第180号により示しているところであり、本製剤についても同様の取扱いであること

lisdexamfetamine mesilate (JAN)

リスデキサンフェタミンメシル酸塩

中枢神經刺激劑

117

基本添付文書 ビバンセカプセル2023年4月改訂

【製品】 規制等：**【劇】** 覚原 **【処方】**，**【保険通知】** 《ビバンセカプセル20・30mg
 2019.03.26承認》

ビバンセ Vyvanse カプセル20・30mg (塩野義)

〔組成〕〔カプセル〕：1カプセル中20mg, 30mg

〔効能・効果〕小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)

効能関連注意 ①本剤の使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ使用する ②6歳未満及び18歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない(特定背景関連注意⑤、臨床成績^{①②}参照) ③本剤による薬物治療を18歳未満で開始した患者において、18歳以降も継続して投与する場合には、治療上の有益性及び危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、中止を考慮し、漫然と投与しない ④AD/HDの診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)等の標準的に確立した診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与する

用法・用量 リスデキサンフェタミンメシル酸塩として、小児には1日1回30mgを朝経口投与。症状により、1日70mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として20mgを超えない範囲で行う

用法関連注意 ①投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節する ②高度の腎機能障害のある患者(GFR 30mL/min/1.73m²未満)には、1日用量として50mgを超えて投与しない。また、透析患者又はGFR 15mL/min/1.73m²未満の患者では、更に低用量の投与を考慮し、増量に投与しては患者の状態を十分に観察する(特定背景関連注意⑥、過量投与⑦、薬物動態⑧参照) ③不眠が現れるおそれがあるため、就寝時間等を考慮し、午後の服用は避ける

警告 ①本剤の投与は、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通し、かつ薬物依存を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる、管理システムに登録された医師のいる医療機関及び薬剤師のいる薬局において、登録患者に対してのみ行う。また、それら薬局においては、調剤前に当該医師・医療機関・患者が登録されていることを確認した上で調剤を行う ②投与にあたっては、患者又は代諾者に対して、本剤の有効性、安全性、及び目的以外への使用や他人への譲渡をしないことを文書によって説明し、文書で同意を取得する

禁忌 ①本剤の成分又は交感神経刺激アミン(メタンフェタミン, メチルフェニデート, ノルアドレナリン, アドレナリン, ドパミン等)に対し過敏症の既往歴のある患者 ②重篤な心血管障害のある患者[血圧又は心拍数を上昇させ, 症状を悪化させるおそれがある](重要な基本的注意^⑤参照) ③甲状腺機能亢進のある患者[循環系に影響を及ぼすことがある] ④過度の不安, 緊張, 興奮性のある患者[中枢神経刺激作用により症状を悪化させることがある] ⑤運動性チックのある患者, Tourette症候群又はその既往歴・家族歴のある患者[症状を悪化又は誘発させることがある] ⑥薬物乱用の既往歴のある患者[慢性的乱用により過度の耐性及び様々な程度の異常行動を伴う精神的依存を生じるおそれがある] ⑦閉塞隅角緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある] ⑧褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者[血圧を上昇させるおそれがある] ⑨モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤(セレギリン塩酸塩, ラサギリンメシル酸塩, サフィナミドメシル酸塩)を投与中又は中止後2週間以内の患者[高血圧クリーゼに至るおそれがある](相互作用^⑩参照)

【重要な基本的注意】①本剤を投与する医師又は医療従事者は、投与前に患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の治療上の位置づけ、依存性等を含むリスクについて、十分な情報を提供するとともに、適切な使用方法について指導する ②長期間投与する場合には、個々の患者に対して定期的に休薬期間を設定して有用性の再評価を実施する ③まれに視覚障害の症状(調節障害、霧視)が報告さ

ている。視覚障害が認められた場合には、眼科検査を実施し、必要に応じて中断又は中止する ④めまい、眠気、視覚障害等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に注意する ⑤国内外臨床試験において0~16.7%に血圧上昇(20mmHg以上)、7.4~26.5%に脈拍数増加(20bpm以上)が認められた。本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、投与開始前及び投与期間中は次の点に注意する(禁忌⑩、特定背景関連注意⑪⑫参照) ③心血管系に対する影響を観察するため、投与開始前及び投与期間中は、定期的に心拍数(脈拍数)及び血圧を測定する ④心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討する ⑤患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、又はそのおそれがある患者に対して本剤の投与を検討する場合には、開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価する。また、投与中に労作性胸痛、原因不明の失神、又は他の心疾患を示唆する症状を示した場合は、直ちに心血管系の状態を評価し、中止するなど適切な処置を行う ⑥双極性障害の患者ではうつ状態から混合状態/躁状態に移行するおそれがあることから、うつ症状のある患者に対して投与を検討する場合には、患者の精神系疾患歴、自殺、双極性障害及びうつ病の家族歴等から双極性障害の可能性がないか評価する(特定背景関連注意⑪⑫参照) ⑦通常量の本剤を服用していた精神障害性疾患の既往がない患者において、幻覚、妄想等の症状が報告されている。これらの症状が現れた場合には中止する ⑧通常量の本剤を服用していた精神障害性疾患や躁病の既往がない患者において、躁病等が報告されている。これらの症状が現れた場合には本剤との関連の可能性を考慮し、必要に応じて減量又は中止するなど適切な処置を行う ⑨自殺念慮や自殺行為が現れることがあるので、患者の状態を注意深く観察する。また、患者及び保護者又はそれに代わる適切な者に対し、これらの症状・行為が現れた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導する ⑩攻撃性、敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが、本剤の投与中にも攻撃性、敵意の発現や悪化が報告されている。投与中は、攻撃的行動、敵意の発現又は悪化について観察する ⑪本剤により体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。投与中は患児の成長に注意し、身長や体重の増加が思われないときは、中断等を考慮する ⑫治療の目的以外には使用しない。また、医療目的外使用を防止するため、1回分の処方日数を最小限にとどめる(重大な副作用④、適用上の注意⑯⑰参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ⑧高血圧又は不整脈のある患者：血圧又は心拍数の上昇により症状を悪化させるおそれがある(重要な基本的注意⑯参照) ⑨精神系疾患(精神障害性疾患、双極性障害)のある患者：行動障害、思考障害又は躁病エピソードの症状が悪化するおそれがある(重要な基本的注意⑯参照) ⑩痙攣発作、脳波異常又はその既往歴のある患者：痙攣閾値を低下させ、発作を誘発するおそれがある ⑪脳血管障害(脳動脈瘤、血管炎、脳卒中等)又はその既往歴のある患者：症状を悪化又は再発させるおそれがある ⑫腎機能障害患者 高度の腎機能障害のある患者又は透析患者：本剤の活性体であるd-アンフェタミンの血中濃度が上昇するおそれがある(用法関連注意⑮、過量投与⑮、薬物動態⑮参照) ⑬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。出生前又は出生後早期に、本剤の活性体であるアンフェタミンの臨床用量相当量を曝露したげっ歯類において、出生児に学習障害、記憶障害若しくは自発運動量の変化等の長期の神経行動学的変化、発育遅延又は生殖能への影響が認められている ⑭授乳婦：授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている ⑮小児等：低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない(効能関連注意⑮、臨床成績⑮⑯参照)

【相互作用】❶ 併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 ・セレギリン塩酸塩(エフビ一) ・ラサギリンメシル酸塩(アレクト) ・サフィナミドメシル酸塩(エクフィナ) (禁品 [®] 参照)	MAO阻害剤を投与中あるいは中止後2週間以内の患者には本剤を投与しない。高血圧リスクがある。また、死亡に至るおそれがある	神経外モノアミン濃度が高まると考えられる

②併用注意

2 リステ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
尿のpHをアルカリ化する薬剤 ・炭酸水素ナトリウム等	本剤の作用が増強することがある	本剤の活性体であるd-アンフェタミンの腎排泄が抑制され、半減期が延長する
尿のpHを酸性化する薬剤 ・アスコルビン酸等	本剤の作用が減弱することがある	本剤の活性体であるd-アンフェタミンの腎排泄が促進され、半減期が短縮する
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・三環系抗うつ剤等	まれにセロトニン症候群が起こることがある	本剤のセロトニン再取り込み阻害作用及び神経終末からのセロトニン放出促進により、セロトニン作用が増強すると考えられる
メチルフェニデート塩酸塩	メチルフェニデート塩酸塩を投与中の患者には本剤の投与を避けることが望ましい。本剤の作用が増強するおそれがある	相加作用のおそれがある

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

①重大な副作用 ③ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(顔面蒼白、呼吸困難、痒痒等)が現れることがある ④皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明) ⑤心筋症(頻度不明) ⑥依存性(頻度不明)：不適切な使用により精神的依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し、慎重に投与する(重要な基本的注意^⑧参照)

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	過敏症、尋麻疹、血管浮腫
循環器	頻脈	血圧上昇、動悸		レイノー現象
精神神経系	不眠(45.3%)、頭痛、めまい	易刺激性、チック、眠気、感情不安定、激越	振戦、怒り、不安	多弁、リビドー減退、うつ病、不快気分、多幸症、歯ぎしり、自傷性皮膚症、精神病的障害、躁病、幻覚、攻撃性、落ち着きのなさ、精神運動亢進、極楽、ジスキネジア、味覚異常
消化器	食欲減退(79.1%)、悪心、腹痛、下痢、嘔吐	便秘、口内乾燥	腹部不快感	
その他	体重減少(25.6%)	疲労感		霧視、眩暈、呼吸困難、好酸球性肝炎、多汗症、胸痛、びくびく感、発熱、勃起不全

【過量投与】①症状：急性過量投与の症状は、落ち着きのなさ、振戦、反射亢進、頻呼吸、錯乱、攻撃性、幻覚、パニック状態、異常高熱、横紋筋融解等である。セロトニン症候群の発現も報告されている。通常、疲労及び抑うつは中枢神経系刺激後に生じる。心血管系への影響として不整脈、高血圧あるいは低血圧、循環虚脱等が現れる。また、胃腸症状として悪心、嘔吐、下痢、腹部仙痛等が現れる。致死的な中毒を起こす前には、通常、痙攣及び昏睡が現れる ②処置：治療の際には、本剤の作用が長期にわたり持続することを考慮する。なお、本剤及び本剤の活性体であるd-アンフェタミンは透析で除去されない(用法関連注意^⑧、特定背景関連注意^⑧参照) 【適用上の注意】①薬剤調製時の注意：PTP包装から取り出した無包装状態では、吸湿により品質に影響を及ぼすことが認められたため、分包しない ②薬剤交付時の注意 ③投与にあたっては、目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導する(重要な基本的注意^⑧参照) ④本剤が不要となった場合には、医療機関又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導する 【その他の注意】①非臨床試験に基づく情報：

本剤のがん原性試験は実施していない。活性体であるd-アンフェタミンのマウス及びラットのがん原性試験ではがん原性を示唆する所見は見られなかったが、これらのがん原性試験は臨床曝露量未満で実施されており、十分な安全域は担保されていない ②(保険給付上の注意) ③本製剤の使用に当たっての留意事項については、「リスデキサンフェタミンメシル酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について」(平成31年3月26日付け薬生総発0326第1号・薬生薬審発0326第1号・薬生安発0326第8号・薬生監麻発0326第50号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長通知)により通知されたところであるので、十分留意する(令和元年5月21日付け保医発0521第4号厚生労働省保険局医療課長通知) ④厚生労働省告示第234号(令和2年6月1日付)に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされている 【取扱い上の注意】アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存する 【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注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の診断、治療に精通した医師によって適切な患者に対してのみ処方されるときも、薬物依存を含む本剤のリスク等について十分に管理できる医療機関及び薬局においてのみ取り扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ③使用実態下における乱用・依存性に関する評価が行われるまでの間は、他のAD/HD治療薬が効果不十分な場合にのみ使用されるよう必要な措置を講じる

【薬物動態】(*：承認用量は1日30mg、症状により1日70mgを超えない範囲で適宜増減) ①血中濃度 ②健康成人：11例に20^①、50及び70mgを漸増法でそれぞれ1日1回空腹時5日間、計15日間反復経口投与時、各投与量における投与5日目の血漿中リスデキサンフェタミン及びd-アンフェタミン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。d-アンフェタミンは投与後3～5時間でC_{max}に達し、C_{max}及びAUCは用量に比例して増加。また、反復投与開始後5日以内に定常状態に達した

測定成分	投与量	C _{max} ^{※1} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{max} ^{※2} (hr)
リスデキサンフェタミン	20mg[11例]	8.82±2.44	10.50±2.69	1(1-1.5)
	50mg[11例]	33.58±10.19	41.32±10.52	1(1-2)
	70mg[10例]	47.27±19.94	65.89±23.09	1.5(1-3)
d-アンフェタミン	20mg[11例]	25.80±5.29	335.84±89.73	3(1.5-5)
	50mg[11例]	66.12±13.24	889.48±191.83	4(3-5)
	70mg[10例]	92.07±16.51	1,280.56±290.06	5(3-8)

※1：算術平均値±標準偏差。※2：中央値(最小値-最大値)

④小児患者：日本人及び外国人小児AD/HD患者(194例)から得られた血漿中d-アンフェタミン濃度データ(1,365ポイント)を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、見かけの全身クリアランスに対して体重及び民族が、見かけの分布容積に対して体重が統計学的に有意な共変量。また、日本人児童患者60例(6～12歳)及び青少年患者19例(13～17歳)に30、50及び70mgを1日1回経口投与時、母集団薬物動態解析の結果に基づき推定した薬物動態パラメータ(定常状態)は次表のとおり

投与群	児童 C _{max} (ng/mL)	児童 AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	青少年 C _{max} (ng/mL)	青少年 AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
30mg	66.7(50.4-99.6) [16例]	1,028(821.8-1,487) [16例]	47.7(33.0-54.4) [5例]	750.1(518.3-883.9) [5例]
50mg	119(82.8-147) [18例]	1,885(1,362-2,278) [18例]	77.3(59.5-89.6) [5例]	1,310(961.0-1,500) [5例]
70mg	168(94.3-250) [26例]	2,669(1,599-3,711) [26例]	118(102-129) [9例]	1,953(1,563-2,144) [9例]

中央値(最小値-最大値)、母集団薬物動態解析ソフトNONMEMに基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値

②吸収 ③吸収に関与するトランスポーター：リスデキサンフェタミンは消化管から速やかに吸収され、その吸収には、ペプチドトランスポーターであるPEPT1が関与することが示唆されている(in vitro) ④食事の影響：健康成人18例に、70mgを空腹時又は朝食後(高脂肪食)に単回経口投与時、d-アンフェタミンのT_{max}は約1時間遅延したが、C_{max}及びAUCに差は認められなかった(外国人データ) ⑤分布 蛋白結合率：d-アンフェタミンのヒト血漿蛋白結合率は約16% ⑥代謝 ⑦リスデキサンフェタミンは、主に血中で活性体のd-アンフェタミンに加水分解される。d-アンフェタミンは主に脱アミノ反応を経て馬尿酸や安息香酸に代謝され、また、一部4位水酸化反応でも代謝されることが報告されている。なお、4位水酸化反応にはCYP2D6が関与することが報告されている ⑧健康成人6例に¹⁴C-

標識体70mgを単回経口投与時、*d*-アンフェタミン、馬尿酸及び安息香酸（それぞれ投与量の41.5%、24.8%及び2.2%）を尿中代謝物として検出（外国人データ）**⑤排泄** ⑥健康成人12例に20mg^{※1}を単回経口投与時のリスデキサンフェタミン及び*d*-アンフェタミンのT_{1/2}の算術平均値（標準偏差）は、それぞれ0.44時間（0.01）及び9.65時間（1.48）**⑦健康成人6例に¹⁴C-標識体70mgを単回経口投与後120時間までに96.4%が尿中に排泄され、糞中への排泄は0.3%未満。また、投与後48時間までに投与放射能の2.2%がリスデキサンフェタミンとして、41.5%が*d*-アンフェタミンとして、24.8%が馬尿酸として尿中に排泄（外国人データ）** ⑧特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：軽度から高度の腎機能障害を有する被験者24例〔軽度（60≤eGFR<90）、中等度（30≤eGFR<60）、高度（15≤eGFR<30）各8例。eGFR：推算糸球体ろ過量（mL/min/1.73m²）〕、血液透析を要する被験者8例及び腎機能正常者8例に30mgを単回経口投与時の*d*-アンフェタミン薬物動態パラメータを次表に示す。腎機能の低下に伴い、血漿中からの消失が遅延し、AUCが増大。リスデキサンフェタミン及び*d*-アンフェタミンは透析でほとんど除去されなかった（外国人データ）（用法関連注意^{※2}、特定背景関連注意^{※3}参照）

投与群	C _{max} ^{※1} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{max} ^{※2} (hr)	T _{1/2} ^{※1} (hr)
腎機能正常者	32.2±5.3	597.9±44.5	3.5(3-4)	12.1±2.5
腎機能障害者				
・軽度	35.1±11.1	637.7±123.8	4(2-6)	12.8±2
・中等度	27.5±4.9	702.7±182.9	4(3-6)	16.8±5.2
・高度	28.4±5.9	856.9±161.5	4(2-6)	19.8±1.9
・血液透析 ^{※3}	20.1±3.3	1,126.3±437.9	4(2-8)	38.2±16.5

※1：算術平均値±標準偏差。※2：中央値（最小値-最大値）。※3：透析後
⑦薬物相互作用 ⑧グアンファシン塩酸塩との併用：健康成人41例に、本剤50mgとグアンファシン塩酸塩徐放錠4mgの単回投与時の薬物相互作用試験を実施。本剤存在下でグアンファシンのC_{max}は約19%増加したが、AUCに対する影響は認められなかった。グアンファシン塩酸塩徐放錠併用投与によるリスデキサンフェタミン及び*d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった（外国人データ）**⑨ベンラファキシン塩酸塩との併用**：健康成人76例に、本剤70mgとCYP2D6基質のベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル225mgの漸増反復投与時の薬物相互作用試験を実施。本剤存在下でベンラファキシンのC_{max}は約10%、AUCは約13%増加。ベンラファキシンの活性代謝物である*O*-デスメチルベンラファキシンのC_{max}は約9%、AUCは約17%減少。ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル併用投与によるリスデキサンフェタミン及び*d*-アンフェタミンの薬物動態への影響は認められなかった（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国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（二重盲検試験）：小児AD/HD患者（6歳以上18歳未満）を対象に実施した第2/3相二重盲検並行群間比較試験 ②主要評価項目のm-ITT集団における投与4週時のADHD-RS-IV合計スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりで、本剤各群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（効能関連注意^{※4}、特定背景関連注意^{※5}参照）

投与群	測定値 ^{※1} 上：ベースライン 下：投与4週後	ベースライン からの変化量 ^{※2,3}	プラセボとの比較 ^{※3} 群間差、p値 ^{※4}
プラセボ	37.95±7.40(19) 34.68±10.73(19)	-2.78±2.25	-
30mg	38.05±6.74(19) 19.78±9.74(18)	-16.38±2.24	-13.61[-19.80, -7.42], <0.0001
50mg	37.06±6.94(18) 17.41±9.04(17)	-18.10±2.35	-15.32[-21.65, -9.00], <0.0001
70mg	37.15±7.80(20) 20.47±13.15(17)	-16.47±2.29	-13.69[-19.98, -7.40], <0.0001

()：例数。[]：95%信頼区間。※1：平均値±標準偏差。※2：調整平均値±標準誤差。※3：投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのADHD-RS-IV合計スコア（40点未満/40点以上）及び年齢（6歳以上10歳未満/10歳以上13歳未満/13歳以上18歳未満）を共変量としたMMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析。※4：プラセボ群と本剤各用量群との対比較における検定の多重性は、本剤70mg群とプラセボ群との対比較、及び本剤50mg群とプラセボ群との対比較を第1仮説族、本剤30mg群とプラセボ群との対比較を第2仮説族としたSerial Gatekeeping法（第1仮説族における2つの群間比較をそれぞれ両側有意水準0.05で行い、共に有意であった場合に限り、第2仮説族における群間比較を両側有意水準0.05で行う）により調整

⑤副作用は、本剤30mg群で13/19例(68.4%)、50mg群で18/18例(100.0

%)、70mg群で13/20例(65.0%)に認められた。主な副作用は、30mg群では食欲減退8例(42.1%)、50mg群では食欲減退14例(77.8%)、頭痛6例(33.3%)及び初期不眠症5例(27.8%)、70mg群では食欲減退11例(55.0%)及び初期不眠症5例(25.0%) ⑥国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）：小児AD/HD患者（6歳以上18歳未満）を対象に実施した第3相長期投与試験 ⑦有効性の評価尺度であるADHD-RS-IV合計スコアの推移（m-ITT集団）は次表のとおり（効能関連注意^{※6}、特定背景関連注意^{※7}参照）

期間 (週)	継続例：プラセボ/ 本剤集団 ^{※1}	継続例： 本剤/本剤集団 ^{※2}	新規例 ^{※3}
0 ^{※4}	34.84±10.76(19)	29.78±10.88(50)	31.35±8.04(63)
1	29.79±8.32(19)	23.10±10.57(50)	20.37±10.05(63)
2	26.63±9.41(19)	18.86±10.09(50)	18.10±9.94(62)
3	25.22±10.14(18)	16.78±10.38(50)	15.11±10.36(61)
5	23.76±10.21(17)	15.92±10.12(48)	12.67±9.06(61)
9	23.38±9.54(16)	14.96±9.91(49)	12.93±9.28(58)
13	22.13±8.96(16)	15.28±10.06(47)	11.72±9.11(58)
17	20.67±8.80(15)	15.15±10.40(46)	10.82±8.41(57)
29	18.80±10.01(15)	13.77±9.97(43)	10.40±9.17(55)
41	16.47±8.16(15)	14.75±9.89(40)	8.67±8.00(51)
53	15.23±7.72(13)	14.80±10.78(40)	8.49±7.37(51)
最終 評価時	18.63±9.31(19)	15.00±10.13(50)	10.40±8.66(63)

平均値±標準偏差。()：例数。※1：先行する二重盲検試験でプラセボ群に割り付けられ、長期投与試験では本剤を投与された集団。※2：先行する二重盲検試験で本剤30mg群、50mg群又は70mg群に割り付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団。※3：長期投与試験で新規登録され本剤を投与された集団。※4：長期投与試験開始時

⑧副作用は全体で116/132例(87.9%)に認められた。主なものは、食欲減退97例(73.5%)、初期不眠症50例(37.9%)**【薬効薬理】**①作用機序：リスデキサンフェタミンはプロドラッグであり、活性体である*d*-アンフェタミンは、ノルアドレナリントランスポーター及びドパミントランスポーターに対する阻害作用、脳内シナプトソームからのノルアドレナリン及びドパミンの遊離作用、モノアミン酸化酵素Aに対する阻害作用を示し、前頭皮質及び線条体の細胞外ノルアドレナリン及びドパミン濃度を増加させることによりシグナルを調節している可能性が示唆されているが、AD/HDの治療効果における詳細な作用機序は不明 ②薬理作用：幼若ラットにリスデキサンフェタミンを経口投与時、衝動性行動が減少。AD/HDモデル動物である自然発症高血圧ラット及び6-hydroxydopamineにより脳内のドパミン神経を変性させたラットに*d*-アンフェタミンを腹腔内投与時、多動性及び衝動性が改善。マウス及び自然発症高血圧ラットに低用量の*d*-アンフェタミンを腹腔内投与時、持続的注意が改善

(性状) リスデキサンフェタミンメシル酸塩は白色～淡黄白色の粉末又は塊である。融点：192～198℃

(備考) 再審査期間中(2019年3月26日から8年)

〈保険通知〉令和元年5月21日保医発0521第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ビパンセカプセル20mg及び同カプセル30mg 本製剤の使用に当たっての留意事項については、別添のとおり、「リスデキサンフェタミンメシル酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について」(平成31年3月26日付け薬生総発0326第1号・薬生薬審発0326第1号・薬生安発0326第8号・薬生監麻発0326第50号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長通知)により通知されたとあるので、十分留意すること

ribavirin (JP)
リバビリン
抗ウイルス剤

625

基本添付文書 レベトール2023年 4 月改訂

〔製品〕 規格等： 〔製〕 〔処方〕、〔保険通知〕 《レベトールカプセル200mg
2001.11.21承認》
レベトール Rebetol カプセル200mg (MSD)

〔組成〕〔カプセル〕：1カプセル中200mg

〔効能・効果〕①インターフェロンペーパとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 ②血中HCV RNA量が高値の患者 ③インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 ④ソホスブビル・ペルパタスビル配合剤との併用による、前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

〔効能関連注意〕①併用薬剤共通：C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の併用にあたってはHCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認する ②インターフェロンペーパとの併用の場合：血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で10⁵ I.U./mL以上又はb-DNA法で1Meq./mL以上であることを確認する ③ソホスブビル・ペルパタスビル配合剤との併用の場合：C型代償性肝硬変患者に対する治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続する

〔用法・用量〕次の用法・用量の本剤を経口投与する。投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行う。インターフェロンペーパ又はソホスブビル・ペルパタスビル配合剤との併用の場合 ①体重60kg以下の場合：1日600mg(朝食後200mg、夕食後400mg) ②体重60kgを超え80kg以下の場合：1日800mg(朝食後400mg、夕食後400mg) ③体重80kgを超える場合：1日1,000mg(朝食後400mg、夕食後600mg)

〔用法関連注意〕①併用薬剤共通 ②C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の単独療法は無効である ③投与期間は、臨床効果(HCV RNA、ALT等)及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定する。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、減量あるいは中止基準に従う ④インターフェロンペーパとの併用の場合 ⑤インターフェロンペーパは、1日600万I.U.で開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静注又は点滴静注する ⑥セログループ1〔ジェノタイプI (1a)又はII (1b)〕で血中HCV RNA量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、中止を考慮する(臨床成績⑩参照) ⑦それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である(臨床成績⑩参照) ⑧次の臨床検査値を確認することが望ましい。国内臨床試験において、リバビリンとして体重あたり1日13mg/kgを超える量を投与した場合、貧血の発現頻度の増加が認められた(重要な基本的注意②③、相互作用参照)。C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：投与前の値が白血球数4,000/mm³以上、血小板数100,000/mm³以上、ヘモグロビン濃度12g/dL以上 ⑨投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、次表を参考にして用量を変更する(禁忌③、重要な基本的注意②③、特定背景関連注意⑩⑪⑫、相互作用参照)

《C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(インターフェロンペーパ併用時の用量調整)》

検査項目	数値	本剤	インターフェロンペーパ
白血球数	1,500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm ³ 未満	中止	中止
好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm ³ 未満	中止	中止
血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	25,000/mm ³ 未満	中止	中止
ヘモグロビン濃度(心疾患又はその既往あり)	10g/dL未満	減量(1日量) 600mg→400mg 800mg→600mg	変更なし

はその既往なし)	8.5g/dL未満	1,000mg→600mg 中止	中止
	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量(1日量) 600mg→400mg 800mg→600mg 1,000mg→600mg	変更なし
ヘモグロビン濃度(心疾患又はその既往あり)	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

③ソホスブビル・ペルパタスビル配合剤との併用の場合：投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、次表を参考にして用量を変更する。なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が次表の中止基準を上回ったことを確認する。また、血小板数の減少による中止後の本剤の再開は次表を参考にする(禁忌③、特定背景関連注意⑩⑪⑫、相互作用参照)

《C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(ソホスブビル・ペルパタスビル配合剤併用時の用量調整)》

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm ³ 未満	中止
	50,000/mm ³ 未満	中止
	25,000/mm ³ 未満	中止(再開不可)
ヘモグロビン濃度(心疾患又はその既往なし)	10g/dL未満	減量(1日量) 600mg→400mg 800mg→600mg 1,000mg→600mg
	8.5g/dL未満	中止
ヘモグロビン濃度(心疾患又はその既往あり)	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量(1日量) 600mg→400mg 800mg→600mg 1,000mg→600mg
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止

《C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(ソホスブビル・ペルパタスビル配合剤併用時の用量調整)》

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm ³ 未満	中止
	50,000/mm ³ 未満	中止
	25,000/mm ³ 未満	中止(再開不可)
ヘモグロビン濃度(心疾患又はその既往なし)	投与開始1～4週時：11g/dL未満	減量(1日量) 600mg→200mg 800mg→400mg 1,000mg→400mg
	投与開始5週時以降：10g/dL未満	中止
	8.5g/dL未満	中止
ヘモグロビン濃度(心疾患又はその既往あり)	投与開始1～4週時：11g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量(1日量) 600mg→200mg 800mg→400mg 1,000mg→400mg
	投与開始5週時以降：10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	中止
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止

〔警告〕①本剤では催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない(禁忌③、特定背景関連注意④⑤⑥参照) ②本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせる(特定背景関連注意④⑤、その他の注意⑦参照) ③本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、投与中及び投与終了後6ヵ月はコンドームを使用するよう指導する(特定背景関連注意④⑤参照)

〔禁忌〕①妊婦、妊娠している可能性のある女性又は授乳中の女性〔動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている〕(警告①、特定背景関連注意④⑤参照) ②本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ(アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等)に対し過敏症の既往歴のある患者 ③コントロールの困難な心疾患(心

筋梗塞、心不全、不整脈等)のある患者[貧血が原因で心疾患が悪化することがある](用法関連注意^{②③④}、重大な副作用^{②⑦⑧⑨⑩}参照)
④異常ヘモグロビン症(サラセミア、鎌状赤血球性貧血等)の患者[貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある](重大な副作用^{②⑦⑧⑨}参照) **⑤慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者**[本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある](特定背景関連注意^{②③}、薬物動態^{②④}参照) **⑥重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者**[うつ病が悪化又は再燃することがある](重要な基本的注意^{②③}、重大な副作用^{②③④}参照) **⑦重篤な肝機能障害患者(特定背景関連注意^{②③}、薬物動態^{②④}参照)** **⑧自己免疫性肝炎の患者**[自己免疫性肝炎が悪化することがある](重大な副作用^{②③}参照)

【重要な基本的注意】**①併用薬剤共通**：本剤により、貧血(溶血性貧血等)を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用(めまい等)の発現の可能性について十分説明する(重大な副作用^{②⑦⑧⑨}参照) **②インターフェロンベータとの併用の場合** **③ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は**、投与開始後1週間は2〜3日に1回、以後投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度実施する(用法関連注意^{②③④}、重大な副作用^{②⑦⑧⑨⑩}参照) **④甲状腺機能異常が現れることがあるので甲状腺機能検査は12週間に1度実施する(特定背景関連注意^{②③④}、重大な副作用^{②③}参照)** **⑤抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状が現れた場合には直ちに連絡するよう注意を与える(禁忌^②、特定背景関連注意^{②③④}、重大な副作用^{②③}参照)** **⑥重篤な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観察を十分に行う(重大な副作用^{②③}参照)** **⑦間質性肺炎が現れることがあるので、咳嗽、呼吸困難等が現れた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与える(重大な副作用^{②③}参照)** **⑧糖尿病が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行う(特定背景関連注意^{②③④}、重大な副作用^{②③}参照)** **⑨ネフローゼ症候群が現れることがあるので、定期的に尿検査(尿蛋白)を行うなど観察を十分に行う(重大な副作用^{②③}参照)** **⑩網膜症が現れることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行う。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導する(重大な副作用^{②③}参照)** **⑪自己免疫現象によると思われる症状・徴候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う(特定背景関連注意^{②③④}、重大な副作用^{②③}参照)** **⑫溶血性尿毒症症候群が現れることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数、末梢血液像等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行う(重大な副作用^{②③}参照)** **⑬ソホスビル・ペルパタスビル配合剤との併用の場合** **⑭貧血が現れることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行う(重大な副作用^{②⑦}参照)** **⑮高血圧が現れることがあるので、投与中は血圧の推移等にも十分注意する(重大な副作用^{②⑦}参照)** 【特定背景関連注意】**①合併症・既往歴等のある患者** **②インターフェロンベータとの併用の場合**：投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満あるいは好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満の患者 **③併用薬剤共通** **④心疾患**〔ただしコントロールの困難な心疾患(心筋梗塞、心不全、不整脈等)を除く〕又はその既往歴のある患者：貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある(用法関連注意^{②③④}、重大な副作用^{②⑦⑧⑨}参照) **⑤痛風又はその既往歴のある患者**：血清尿酸濃度の上昇が報告されている **⑥アレルギー素因のある患者** **⑦高度の白血球減少又は血小板減少のある患者**：白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい(重大な副作用^{②⑦⑧}参照) **⑧中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者**：中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある(重要な基本的注意^{②③}、重大な副作用^{②③④}参照) **⑨自己免疫疾患(ただし自己免疫性肝炎を除く)の患者又はその素因のある患者**：疾患が悪化又は顕性化することがある(重要な基本的注意^{②③④}、重大な副作用^{②③}参照) **⑩高血圧症の患者**：脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。なお、高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いので注意する(重大な副作用^{②③}参照) **⑪糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者**、耐糖能障害のある患者：糖尿病が増悪又は発症しやすい。また、高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じる

リスクが高いので注意する(重要な基本的注意^{②③}、重大な副作用^{②③④}参照) **⑫腎機能障害患者** **⑬慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが 50mL/分 以下の腎機能障害のある患者**：投与しない。本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある(禁忌^②、薬物動態^{②④}参照) **⑭軽度又は中等度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが 50mL/分 以下の腎機能障害のある患者を除く)**：本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある(薬物動態^{②④}参照) **⑮肝機能障害患者** 重篤な肝機能障害のある患者：投与しない。肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある(禁忌^②、薬物動態^{②④}参照) **⑯生殖能を有する者** **⑰妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者**：投与中及び投与終了後6ヵ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避ける。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始する。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施する(警告^{②③}、特定背景関連注意^{②③}参照) **⑱パートナーが妊娠している男性患者**：投与中及び投与終了後6ヵ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導する。精液中への本剤の移行が否定できないことから、その危険性を患者に十分理解させる(警告^②、特定背景関連注意^{②③}参照) **⑲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。動物実験で催奇形性作用(ラット及びウサギ： 1mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット： 10mg/kg/日)が認められている(警告^②、禁忌^②、特定背景関連注意^{②③④}参照) **⑳授乳婦**：授乳を避けさせる。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている(禁忌^②参照) **㉑小児等**：小児等に対する臨床試験は実施していない **㉒高齢者**：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている

【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
スクレオシドアナログ ・ジダノシン ・アバカビル硫酸塩等	併用により乳酸アシドーシス、肝不全が報告されていることから、本剤は乳酸アシドーシス、肝不全を増強する可能性がある。また、本剤投与終了後2ヵ月間はスクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意する	本剤は <i>in vitro</i> においてプリンススクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、肺炎など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が報告されている
ジドブジン	本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中HIV RNAレベルを観察することが望ましい。HIV RNAレベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行う	本剤は <i>in vitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する
アザチオプリン (用法関連注意 ^{②③④} 参照)	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する。本剤の減量、中止については、用法関連注意の項を参照する	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシン酸(meTIMP)が蓄積すると考えられる

【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インターフェロンベータとの併用の場合** **③貧血〔赤血球減少($250\text{万}/\text{mm}^3$ 未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL 未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8 以上 9.5g/dL 未満)(5%以上)、ヘモグロビン減少(9.5 以上 11g/dL 未満)(5%以上)〕**：(禁忌^{②③}、重要な基本的注意^{②③④}、特定背景関連注意^{②③④}参照) **④白血球減少($2,000/\text{mm}^3$ 未満)(5%以上)、顆粒球減少($1,000/\text{mm}^3$ 未満)(5%以上)、血小板減少($50,000/\text{mm}^3$ 未満)(5%未満)**：(重要な基本的注意^{②③}、特定背景関連注意^{②③④}参照) **⑤重篤な肝障害(5%未満)**：著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害が現れることがある(重要な基本的注意^{②③④}参照) **⑥自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔甲状腺機能異常(5%以上)等〕**：(禁忌^②、重要な基本的注意^{②③④}、特定背景関連注意^{②③④}参照) **⑦脳梗塞(5%未満)** **⑧重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(いずれも頻度不明)**：抑うつ、自殺企図が現れることがある。また、躁状態、攻撃的行動が現れ、他害行為に至ることがある。患者の精

神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等が現れた場合には中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討する。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい(禁忌^②、重要な基本的注意^{②③}、特定背景関連注意^{①②④}参照) ④**せん妄、幻覚**(いずれも頻度不明) ⑤**間質性肺炎**(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常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(重要な基本的注意^{②③}参照) ⑥**心不全**(頻度不明)：(禁忌^②参照) ⑦**溶血性尿毒症症候群(HUS)**(頻度不明)：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群(HUS)が現れることがある(重要な基本的注意^{②③④}参照) ⑧**ネフローゼ症候群**(頻度不明)：血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがある(重要な基本的注意^{②③④}参照) ⑨**糖尿病(1型及び2型)**(頻度不明)：糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがある(重要な基本的注意^{②③④}、特定背景関連注意^{①②④}参照) ⑩**敗血症**(頻度不明)：易感染性となり、敗血症が現れることがある(特定背景関連注意^{①②④}参照) ⑪**網膜症**(頻度不明)：網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意する(重要な基本的注意^{②③}参照) ⑫**ソホスビル・ペルパタスビル配合剤との併用の場合** ⑬**貧血**(21.7%)：(禁忌^{②④}、重要な基本的注意^{①②③}、特定背景関連注意^{①②④}参照) ⑭**高血圧**(頻度不明)：収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されている(重要な基本的注意^{②③④}参照) ⑮**脳血管障害**(頻度不明)：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害が現れることがある(特定背景関連注意^{①②④}参照)

②その他の副作用 ③インターフェロンベータとの併用の場合

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	発熱 ^{※1} 、悪寒(82.2%)、全身倦怠感(88.5%)、かぜ症候群	インフルエンザ様症状	
過敏症	発疹、痒痒感	蕁麻疹	
血液	白血球数減少(75.3%)、血小板数減少(62.1%)、顆粒球数減少(81.6%)、白血球分画異常(96.6%)、赤血球数減少(70.7%)、ヘモグロビン減少(76.4%)、ヘマトクリット減少(71.3%)、網状赤血球数減少、網状赤血球数增多(75.9%)、好酸球数增多、好中球数增多、血小板数增多	出血傾向、白血球数增多	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇		
腎臓	蛋白尿(50.6%)、BUN上昇、血尿	クレアチニン上昇、膀胱炎、頻尿、排尿障害	
精神神経系	頭痛・頭重(80.5%)、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ、不安	意識障害、傾眠、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘、異常感、感情不安定、耳閉、注意力障害	妄想、怒り
循環器	血圧上昇、動悸、潮紅、四肢冷感	不整脈、血圧低下	
呼吸器	咳嗽、上気道炎、呼吸困難、鼻出血	肺炎、鼻漏、血痰、嗄声、鼻炎、気管支炎、鼻閉	
消化器	食欲不振(59.2%)、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内・口唇炎、味覚異常	腹部膨満感、口渇、歯周・歯髄・歯肉炎、歯痛、胃炎、歯の異常、排便障害、腸炎、舌炎、痔核、おくび、鼓腸放屁、腸管機能異常	肺炎
皮膚	湿疹、脱毛	痤瘡、発汗、皮膚	丘疹

		乾燥、白癬、紅斑、紫斑、脂漏、爪の異常、過角化、皮膚潰瘍、毛質異常、落屑	
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{※2}	眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚異常、視野欠損、麦粒腫	
注射部位	発赤	疼痛、熱感、腫脹、色素沈着、痒痒、出血	
その他	関節痛(58.0%)、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、背部・腰部痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、体重減少、尿糖、血清アルブミン低下(54.0%)、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP上昇	疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、蜂窩織炎、筋痙攣、手指関節拘縮、耳鳴、冷汗、不正出血、神経痛、頸部痛、易感染性、花粉症、外耳炎、耳痛、中耳炎、前立腺炎、嗅覚異常、四肢不快感、サルコイドーシス、トリグリセリド上昇、血清アミラーゼ上昇、血糖上昇	CK上昇、血清カリウム上昇、ヘモグロビンA1c上昇

※1：発熱(発現頻度98.3%)に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行う。 ※2：飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状が現れた場合には適切な処置を行う

③ソホスビル・ペルパタスビル配合剤との併用の場合

	5～10%未満	5%未満	頻度不明
感染		咽頭炎	
神経系	頭痛		
循環器			徐脈
消化器		悪心、口内炎	
皮膚及び皮下組織		痒痒症、発疹	血管性浮腫
その他		倦怠感	

【その他の注意】非臨床試験に基づく情報 ①マウス3及び6ヵ月間投与試験(1～150mg/kg/日)で精子異常(15mg/kg/日以上)がみられたとの報告がある(休業により回復)(警告^②参照) ②ラット長期投与試験(24ヵ月間、10～40mg/kg/日)で網膜変性の発生頻度が対照群に比べて増加したとの報告がある ③細菌を用いる復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験、マウスBalb/3T3形質転換試験及びマウス小核試験は陽性であった。がん原性試験でマウスに75mg/kg/日までを18ヵ月間、ラットに40mg/kg/日までを24ヵ月間、p53^{+/+}トランスジェニックマウスに300mg/kg/日までを6ヵ月間投与しても本薬による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある 【保存等】室温保存。有効期間：3年 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】(承認1日投与量は600～1,000mg。PEG-IFN α -2b製剤は承認整理済) ①血中濃度 ②単回投与：健康成人男性(6例)に200、400、600、800、1,000、1,200mgを空腹時単回経口投与時、血漿中未変化体濃度のC_{max}は200～800mg、AUC_{0-12h}は200～1,000mgの用量範囲でそれぞれ線形性が認められ、それ以上の投与量では吸収の頭打ちを示唆 ③反復投与：C型慢性肝炎患者(15例)に本剤400mg(800mg/日)を朝夕食後に1日2回48週間、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)(以下：PEG-IFN α -2b)の1.5 μ g/kg週1回皮下注との併用で、反復経口投与時の血清中未変化体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。血清中未変化体濃度は投与開始後8週目までに定常状態に到達し、C_{max}、C_{min}及びAUC_{0-12h}に基づく累積係数はそれぞれ6.53、12.2、9.42。定常状態に到達後の消失半減期は286時間

	定常状態 (14例 ^{※2})	初回投与 (15例)	累積係数
t _{max} (hr)	3.00	3.33	
C _{max} (μ g/mL)	3.33	0.604	6.53 ^{※3}
C _{min} (μ g/mL)	2.42	0.221	12.2 ^{※3}

4 リハビ

AUC _{0-12h} ^{※1} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	32.5	4.02	9.42 ^{※3}
t _{1/2} (hr)	286	27.1	
CL/F(L/hr)	12.7 ^{※3}	37.8	
Vd/F(L)	5,374 ^{※3}	1,472	

※1：投与間隔間のAUC。 ※2：投与期間の途中から朝食後服用量のみの400→200mgに変更し、1日投与量を800→600mgに減量した3症例を含む。 ※3：前記減量症例を含まない11例の平均

●静注時(外国人データ)：健康成人男性(6例)に本剤溶液150mgを急速静注時、血漿中未変化体の全身クリアランス(CL)は40.5L/hr、定常状態の見かけの分布容積(Vss)は241L。同一被験者に本剤400mgを空腹時経口投与時のAUCとの比較により算出した絶対バイオアベイラビリティ(経口投与時のAUC/静注時のAUC)は64% ●吸収 食事の影響(外国人データ)：健康成人男女(17例)に600mgを食後又は空腹時に単回経口投与時、食後投与時ではC_{max}及びAUCが約70%上昇し、t_{max}が遅延 ●分布 ●血漿蛋白結合：ヒト血漿蛋白と本剤との結合は全く認められず、非結合率はほぼ100%(*in vitro*) ●血球移行(外国人データ)：健康成人男性(6例)に¹⁴C-標識カプセル604mgを空腹時単回経口投与時、赤血球中濃度は血液(全血)中濃度の約2倍の値を示したことから、血中成分の大部分は赤血球中に存在していると推察 ●組織内分布：ラットに¹⁴C-標識溶液20mg/kgを1日1回21日間反復経口投与時、組織中濃度は血球を除くほとんどの組織で投与7日目までに定常状態に到達し、全身組織へ広範に分布。組織中濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓、筋肉、肺、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、前立腺、膀胱、骨髄に高濃度に分布 ●胎盤・胎児移行：妊娠ラットに¹⁴C-標識溶液20mg/kgを単回経口投与時、胎児組織中への移行が認められた ●代謝：体内からの消失に関わる主要な代謝経路は、ribofuranosyl基の脱離及び3位側鎖(carboxamide)の加水分解で、代謝物として1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide(TCONH₂)、1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid(RTCOOH)及び1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid(TCOOH)を確認。本剤の薬効に関与しているもう1つの代謝経路は、ribofuranosyl基5'位のリン酸化であり、代謝物としてリパビリン-リン酸(RMP)、リパビリン二リン酸(RDP)及びリパビリン三リン酸(RTP)を確認。これらのリン酸化体は組織細胞中にのみ存在し、細胞外(血漿、尿)には認められない。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝実験の結果、前記のいずれの代謝経路でも、チトクロームP450系の介在は否定されている ●排泄 ●尿・糞中排泄(外国人データ)：健康成人男性(6例)に¹⁴C-標識カプセル604mgを空腹時単回経口投与後14日目までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ61%及び12%。同時点までの尿中未変化体排泄率は17%で、尿中放射能に占める割合は約27% ●胆汁中排泄：ラットに¹⁴C-標識溶液20mg/kgを単回経口投与後48時間までの胆汁中排泄率は0.8%未満 ●乳汁中への移行：授乳中のラットに¹⁴C-標識溶液20mg/kgを単回経口投与時、母乳/血漿比は0.6～1.3、本剤又は代謝物の乳汁中への移行性が認められた ●特定の背景を有する患者(外国人データ) ●腎機能障害患者 ●腎機能障害患者(18例)に400mgを空腹時単回経口投与時の血漿中未変化体濃度のパラメータは次表のとおり。腎機能障害患者ではクレアチニンクリアランスに応じ全身クリアランスが低下(禁忌[※]、特定背景関連注意^{※③④}参照)

CLcr (mL/min)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	CL/F (L/hr)	CLr (L/hr)
≥90(6例)	0.630	9.65	53.2	7.74
61～90(6例)	0.821	17.5	29.8	4.31
31～60(6例)	0.732	20.4	24.2	2.15
10～30(6例)	1.16	31.7	13.0	0.696

CLcr：クレアチニンクリアランス。CL/F：全身クリアランス。CLr：腎クリアランス

④人工透析依存の腎不全患者(6例)に400mgを空腹時単回経口投与時、人工透析クリアランス(CL_{hd}=4.04L/hr)はクレアチニンクリアランスが61～90(mL/min)の腎機能障害患者の腎クリアランス(4.31L/hr)にほぼ相当する値であったが、血漿中未変化体濃度について人工透析による明らかな変化は認められなかった(禁忌[※]参照) ●肝機能障害患者：肝機能障害患者(17例)に600mgを空腹時単回経口投与時の血漿中未変化体濃度のパラメータは次表のとおり。肝機能障害患者では肝機能障害の重症度に応じてC_{max}が上昇したが、T_{max}及びAUC_{0-t}に明らかな変化は認められなかった(禁忌[※]、特定背景関連注意^{※③④}参照)

肝機能	T _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
正常(6例)	1.33	0.643	15.2

軽度(5例)	1.60	0.886	13.0
中等度(7例)	1.29	1.05	14.2
重度(5例)	1.60	1.27	18.4

⑦薬物相互作用 ●チトクロームP450系への影響：ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*阻害実験の結果、CYP3A4、2D6、1A2、2E1、2C9/10の各P450分子種について本剤添加による阻害作用は認められなかった。ラットに本剤溶液を1日1回7日間反復経口投与時、120mg/kgまでの投与量では肝薬物代謝酵素系への誘導作用は認められなかった ●PEG-IFN α -2b併用の影響(外国人データ)：C型慢性肝炎患者(12～17例)を対象とした本剤600～1,200mg/日の1日2回経口投与とPEG-IFN α -2b 0.35、0.7又は1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 週1回皮下注との併用による4週間反復投与試験において、薬物動態学的相互作用を示唆する所見は認められなかった ●水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム併用の影響(外国人データ)：健康成人男女(12例)に本剤600mgを空腹時に単独又は水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム含有製剤と併用時ではC_{max}、AUC_{0-t}がそれぞれ3.3%、13.7%減少したが、T_{max}に影響は認められなかった 【臨床成績】(IFN α -2b製剤及びPEG-IFN α -2b製剤は承認整理済) 有効性及び安全性に関する試験 ●インターフェロンベータとの併用の場合 ●国内第Ⅲ相試験(24週間投与での成績) ●「セログループ1(ジェノタイプ1)かつ血中HCV RNA量が高値の患者(対象A)」及び「セログループ1(ジェノタイプ1)以外かつ血中HCV RNA量が高値の患者、及びIFN製剤による治療歴のある血中HCV RNA量が低値の患者(対象B)」を対象として、インターフェロンベータ(以下：IFN β)1日6.0 $\times 10^6$ I.U.を4週間連日投与後、1日6.0 $\times 10^6$ I.U.を週3回20週間投与し、本剤1日600～800mgを24週間併用投与した際の、IFN β /本剤併用群と対照薬群であるIFN α -2b/本剤併用群におけるセログループ別(ジェノタイプ別)及びウイルス量(アンプリコア法)別の投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(アンプリコア法)は、次表のとおり

	IFN β + 本剤併用群	IFN α -2b + 本剤併用群
対象A	18.7% (17/91)	15.6% (7/45)
対象B	80.0% (20/25)	83.3% (10/12)

④116例全例に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発熱(98.3%)、倦怠感(89.7%)、頭痛(81.0%)、悪寒(81.0%)、食欲不振(61.2%)等で、臨床検査値の異常は、好中球数減少(78.4%)、網状赤血球数増加(78.4%)、ヘモグロビン減少(75.0%)、白血球数減少(74.1%)、リンパ球百分率増加(71.6%)等 ●国内第Ⅲ相試験(48週間投与での成績)：セログループ1(ジェノタイプ1)で血中HCV RNA量が高値であり、うつ病の既往歴(インターフェロンアルファ製剤によるうつ病の既往歴を含む)のあるC型慢性肝炎患者、又はうつ病の合併症あるいはその疑いのあるC型慢性肝炎患者(ハミルトンうつ病評価尺度17項目の総スコアが13以下)を対象として、IFN β 1日6.0 $\times 10^6$ I.U.を4週間連日投与後、1日6.0 $\times 10^6$ I.U.を週3回44週間投与し、本剤1日400～1,000mgを48週間併用投与する試験を精神科医による診察を定期的に行った上で実施 ●投与開始24週間後、48週間後の投与中止率はそれぞれ8.6%(5/58)、17.2%(10/58)で、48週間投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率(アンプリコア法)は22.4%(13/58) ●58例全例に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発熱(98.3%)、倦怠感(86.2%)、悪寒(84.5%)、頭痛(79.3%)、食欲不振(55.2%)等で、臨床検査値の異常は、好中球数減少(81.0%)、ヘマトクリット減少(79.3%)、ヘモグロビン減少(79.3%)、白血球数減少(77.6%)、赤血球数減少(74.1%)等 ●ソホスブビル・ペルパタスビル配合剤との併用の場合 国内第Ⅲ相臨床試験：C型肝炎直接型抗ウイルス薬(DAA；NS5A阻害剤、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、及びNS5Bポリメラーゼ阻害剤)による治療歴を有するジェノタイプ1又は2のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とソホスブビル・ペルパタスビル配合剤併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅲ相臨床試験(無作為化非盲検並行群間比較試験)を実施(12週間又は24週間投与) ●主要評価項目はSVR12率。本剤及びソホスブビル・ペルパタスビル配合剤の24週間併用投与群のSVR12率は次のとおり。全体：96.7%(58/60例)[年齢：65歳未満96.8% (30/31例)、65歳以上96.6% (28/29例)。HCVジェノタイプ：ジェノタイプ1 97.9% (47/48例)、ジェノタイプ2 91.7% (11/12例)。代償性肝硬変^{*}：なし94.9% (37/39例)、あり100.0% (21/21例)。DAA治療歴：NS5A阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤97.4% (37/38例)、NS5A阻害剤+NS5Bポリメラーゼ阻害剤100.0% (8/8例)、NS5Bポリメラーゼ阻害剤単独100.0% (8/8例)、NS5A阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤+NS5Bポリメラーゼ阻害剤100.0% (5/5例)、NS5Bポリメラーゼ阻害剤+NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤0% (0/1例)]。^{*}：肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果(>12.5kPa)を用いた ④60例中21例(35.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血13例(21.7

%)、倦怠感3例(5.0%)、痒痒症2例(3.3%) 【薬効薬理】作用機序 ①抗HCV作用 ②野性型HCVジェノタイプ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a及び6aの一過性発現レプリコン細胞に対するリバビリンのEC₅₀値はそれぞれ26.1, 6.6, 8.3, 2.6, 6.7, 6.2, 1.5及び7.1μmol/L ③HCVの近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対し、本剤は抗ウイルス作用を示した(*in vitro*) ④抗ウイルス作用機序(*in vitro*): 本剤の詳細な作用機序は明らかでない。本剤は細胞内でリン酸化され、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるグアノシン三リン酸のRNAへの取込みを抑制。また、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるRNA生成過程でリバビリン三リン酸がRNAに取り込まれ、このことがウイルスのゲノムを不安定にすると考えられた

〔性状〕リバビリンは白色の結晶性の粉末である。水又はN, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。融点: 167~171℃

〔備考〕再審査期間中〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2(ジェノタイプ2)のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善について2016年9月28日から7年。ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用による、前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変について2019年1月8日から8年〕

〈保険通知〉平成28年9月28日保医発0928第1号 レバトールカプセル200mgに係る留意事項について 「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正について」(平成16年12月8日保医発第1208001号)を次のように改める レバトールカプセル200mg 本製剤は、インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え), ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え), インターフェロンベータ, ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用で使用されるものであるため、使用に当たっては十分留意すること

平成23年6月24日保医発0624第2号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について リバビリン錠200mgRE「マイラン」 本製剤の用法・用量は「インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)と併用すること」とされているので、使用に当たっては十分留意すること

letrozole (JAN)

レトロゾール

アロマターゼ阻害剤

252,429

基本添付文書 フェマール錠2022年9月改訂

〔製品〕規制等：〔製〕〔処方〕《フェマール錠2.5mg 2006.01.23承認》

フェマール Femara 錠2.5mg（ノバルティス）

レトロゾール 錠2.5mg（沢井 サンド 第一三共エスファ第一三共 ダイート日本ケミファ 東和薬品 日医工 ニプロ 日本化薬 日本ジェネリック 富士化学―ヤクルト 富士製薬 マイランEPD―ヴィアトリス Meiji Seika）

レトロゾール 〔錠〕2.5mg（共和薬品 武田テバファーマー―武田薬品）

〔組成〕〔錠剤〕：1錠中2.5mg

〔効能・効果〕①閉経後乳癌 ②〔共和薬品・武田テバファーマー・富士化学製造販売品を除く〕生殖補助医療における調節卵巣刺激 ③〔共和薬品・武田テバファーマー・富士化学製造販売品を除く〕多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発 ④〔共和薬品・武田テバファーマー・富士化学製造販売品を除く〕原因不明不妊における排卵誘発

〔効能関連注意〕〔共和薬品・武田テバファーマー・富士化学製造販売品を除く〕生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発：本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断する。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本剤を投与しない。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先する

〔用法・用量〕レトロゾールとして ①閉経後乳癌：1日1回2.5mg経口投与 ②〔共和薬品・武田テバファーマー・富士化学製造販売品を除く〕生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発：1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる

〔用法関連注意〕〔共和薬品・武田テバファーマー・富士化学製造販売品を除く〕多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発：本剤を用いた周期を繰り返して行っても十分な効果が得られない場合には、患者の年齢等も考慮し、漫然と本剤を用いた周期を繰り返すのではなく、生殖補助医療を含め他の適切な治療を考慮する

〔禁忌〕①効能共通 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⑨⑩参照） ③授乳婦（特定背景関連注意⑨参照） ④本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ⑤生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発：活動性の血栓塞栓性疾患の患者〔症状が悪化するおそれがある〕（特定背景関連注意①、重大な副作用⑨参照）

【重要な基本的注意】①効能共通：疲労、めまい、まれに傾眠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を操作する際には注意させる ②閉経後乳癌 ③本剤によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい ④本剤は内分泌療法剤であり、癌に対する薬物療法について十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用する ⑤本剤はアロマターゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な卵巣機能を有する閉経前乳癌の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、並びに閉経前乳癌の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前乳癌の患者に対し使用しない ⑥生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発 ⑦本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用する。投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行う ⑧本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群が現れることがあるので、本剤の5日間の投与終了後も含め少なくとも当該不妊治療期間中は、次のモニタリングを実施し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には適切な処置を行う（重要な基本的注意⑨⑩、特定背景関連注意①、重大な副作用⑨参照） ⑨患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等） ⑩急激な体重増加 ⑪超音波検査等

による卵巣腫大 ⑨患者に対しては、あらかじめ次の点を説明する（重要な基本的注意⑨⑩、特定背景関連注意①、重大な副作用⑨参照） ⑦卵巣過剰刺激症候群が現れることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談する ④多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性がある 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者：本剤を用いた不妊治療を行う場合、本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断する。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意する（禁忌⑨⑩、重要な基本的注意⑨⑩⑪、重大な副作用⑨参照） ②腎機能障害患者 重度の腎障害患者：重度の腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない ③肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者：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（薬物動態⑨⑩参照） ④生殖能を有する者 生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発：妊娠初期の投与を避けるため、次の対応を行う（禁忌⑨⑩、特定背景関連注意⑨参照） ⑤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認する ⑥多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を観察する ⑦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。海外において、適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出生したとの報告がある。動物実験（ラット）においては、胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている（禁忌⑨⑩、特定背景関連注意⑨参照） ⑧授乳婦：授乳中の女性へは投与しない。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が観察されている（禁忌⑨⑩参照） ⑨高齢者：一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が現れやすい

【相互作用】本剤は、肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2A6で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与する。CYP3A4及びCYP2A6活性を阻害する薬剤、又はCYP3A4及びCYP2A6によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤は、CYP2A6の阻害作用を有することから、本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2A6を阻害する薬剤 ・メトキサレン等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある	メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害する
CYP3A4を阻害する薬剤 ・アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等）等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある	アゾール系抗真菌剤等の薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害する
CYP3A4を誘導する薬剤 ・タモキシフェン ・リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。本剤とタモキシフェンの反復併用投与により、本剤のAUCが約40%低下したとの報告がある。ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない	これらの薬剤はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進する

【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血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）：肺塞栓症、脳梗塞、動脈血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞が現れることがある ③心不全、狭心症（いずれも頻度不明） ④肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害

2 レトロ

害、黄疸が現れることがある ④中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑(いずれも頻度不明) ⑤卵巣過剰刺激症候群(頻度不明): 本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群が現れることがあり、卵巣破裂、卵巣茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて適切な処置を行う。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、入院させて適切な処置を行う(禁忌⑥、重要な基本的注意⑦⑧⑨、特定背景関連注意⑩参照)

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液系障害		白血球数減少、リンパ球数減少、好塩基球数増加、単球数減少	血小板増加、白血球分画異常
代謝及び栄養障害	血中コレステロール増加	食欲不振、体重増加	高カルシウム血症、アルブミン・グロブリン比減少、血中コレステロール減少、血中カリウム減少、低蛋白血症、血中クロール増加、食欲亢進、体重減少
精神障害			易興奮性、うつ病、不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚障害	注意力障害、傾眠、しびれ感、回転性めまい、記憶障害、異常感覚
眼障害			白内障、眼刺激、霧視
耳及び迷路障害		耳鳴	
心臓障害		動悸	頻脈
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、潮紅
呼吸器系障害			喉頭痛、呼吸困難
胃腸障害		悪心、嘔吐、消化不良、歯痛、口内炎	上腹部痛、軟便、便秘、腹痛、腹部膨満、下痢
肝・胆道系障害	AST増加、ALT増加、AI-P増加	γ -GTP増加、LDH増加	血中ビリルビン増加
皮膚障害		痒痒症、発疹、多汗、湿疹、脱毛症	冷汗、局所性表皮剥脱、皮膚乾燥、蕁麻疹
筋骨格系障害	関節痛	筋肉痛、関節硬直、背部痛、関節炎	骨痛、骨折、骨粗鬆症
腎及び尿路障害		尿蛋白陽性	頻尿、尿路感染、BUN増加
生殖系及び乳房障害		乳房痛、陰出血、乳分泌物	陰乾燥
全身障害		疲労、倦怠感、口渴、胸痛、上肢浮腫、全身浮腫	熱感、脱力、発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛

【保存等】室温保存。有効期間: 3年

【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与: 閉経後健康女性(12例)に2.5mgを空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータは次のとおり。T_{max} 1.5±0.6時間, C_{max} 43.2±16.1ng/mL, AUC_{0-inf} 2,066±1,147ng·hr/mL, t_{1/2} 68.6±36.7時間 ③反復投与: 閉経後健康女性(10例)に、2.5mgを1日1回、反復投与時の血漿中薬物濃度は、投与回数が増えるに従い徐々に上昇、投与4週間ではほぼ一定値に近づいた。初回投与に対する4週後投与のAUC₀₋₂₄比(累積係数)は7.2。また、閉経後乳癌女性患者(31例)に2.5mgを1日1回反復経口投与時の血漿中トラフ濃度は、投与4週目以降はほぼ一定値で推移し、定常状態であると考えられた ④吸収: 閉経後健康女性(12例)に2.5mgを単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは約100%(外国人データ) ⑤分布: ヒトにおける血清蛋白結合率は約60%(*in vitro*)、主な結合蛋白はアルブミン ⑥代謝: 本剤は薬理学的に不活性のカルピノール体に代謝後、グルクロン酸抱合体として主に腎臓から排泄。ヒト肝ミクロソームを

用いた*in vitro*試験で、薬物代謝酵素CYP3A4、CYP2A6によって代謝されることが示唆されている。また、各CYP分子種に対する本剤の阻害効果を検討した結果、CYP2A6及びCYP2C19に対するKi値はそれぞれ0.12及び8.5 μ mol/L ⑦排泄: 閉経後健康女性(6例)に¹⁴C-標識体2.5mgを単回経口投与時、投与後336時間までに投与量の88.2%が尿中に、3.8%が糞中に排泄。また、尿中から回収されたもののうち、約6%が未変化体、約75%がカルピノール体の β -0-グルクロン酸抱合体(外国人データ) ⑧特定の背景を有する患者 ⑨肝機能障害(外国人データ): 軽度及び中等度の肝機能障害者〔閉経後女性(7例)、Child-Pugh分類でグレードA及びB〕に2.5mgを単回経口投与時のAUCは、健康者(4例)と比較していずれも有意な増加はみられなかったが、重度の肝機能障害者〔同(8例)グレードC〕でのAUCは、健康者(8例)に比較して約2倍(特定背景関連注意⑩参照) ⑩CYP2A6遺伝多型: 閉経後乳癌患者に2.5mgを1日1回反復経口投与時、薬物代謝酵素CYP2A6の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝子型(CYP2A6*4, CYP2A6*7, CYP2A6*9, CYP2A6*10)同士の組み合わせを有する群(SM群)、野生型遺伝子であるCYP2A6*1AあるいはCYP2A6*1Bを有する群(EM群)ともに、血漿中トラフ濃度は投与開始4~8週で定常状態に達したものの、平均血漿中トラフ濃度はEM群に比較してSM群で約2倍高かった 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験: 閉経後乳癌 ①国内第Ⅱ相試験: 抗エストロゲン剤による治療歴のある閉経後乳癌(進行・再発)患者31例を対象に、2.5mgを1日1回経口投与 ②「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定した結果、奏効率29.0%(9/31例)で、奏効例に24週間以上不変が継続した例を加えた割合は54.8%(17/31例)(2004年7月までの集計; 投与期間の中央値: 240日、最長: 1,120日) ③副作用発現頻度は、67.7%(21/31例)。主な副作用は、ほてり25.8%(8/31例)、血中コレステロール増加22.6%(7/31例)、ALT増加16.1%(5/31例)、関節痛、頭痛、AST増加各12.9%(4/31例) ④国内後期第Ⅱ相試験(第2次治療): 抗エストロゲン剤に対して無効となった閉経後乳癌(進行・再発)患者57例を対象に、2.5mgを1日1回経口投与 ⑤「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は21.1%(12/57例)(2005年4月まで集計; 観察期間の中央値: 168日、最長: 364日) ⑥副作用発現頻度は、57.9%(33/57例)。主な副作用は、ほてり15.8%(9/57例)、血中コレステロール増加10.5%(6/57例) ⑦海外第Ⅲ相試験(タモキシフェンとの比較試験; 第1次治療: 閉経後の進行性乳癌患者907例を対象に、本剤群(1日1回2.5mg投与)又はタモキシフェン群(1日1回20mg投与)に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施 ⑧主要評価項目である病状が悪化するまでの期間(Time to progression: TTP)の中央値は本剤群で9.4ヵ月、タモキシフェン群で6.0ヵ月。TTPのハザード比は0.72(95%信頼区間: 0.62~0.83, p<0.0001)であり、本剤群はタモキシフェン群と比較して病状が悪化するリスクを約30%低下させた。副次的評価項目である奏効率は本剤群で32%(145/453例)、タモキシフェン群で21%(95/454例)。奏効率のオッズ比は、タモキシフェン群に対して1.78倍(95%信頼区間: 1.32~2.40, p=0.0002)であり本剤群が有意に優れていた。なお、第1次治療が適さなくなった時点でクロスオーバーを可とし6ヵ月ごとに生存率を検討したところ、24ヵ月までの生存率は本剤群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった(p=0.0010~0.0246) ⑨本剤投与群の副作用発現頻度は、40.9%(186/455例)。主な副作用は、ほてり16.7%(76/455例)、嘔気6.6%(30/455例)、脱毛症5.5%(25/455例)、疲労2.6%(12/455例)、便秘2.4%(11/455例)、嘔吐2.2%(10/455例)、頭痛2.2%(10/455例)、多汗2.0%(9/455例) ⑩海外第Ⅲ相試験〔タモキシフェンとの比較試験: 術後補助療法(初期治療): ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性における術後補助療法の初期治療として、本剤群(1日1回2.5mg投与)又はタモキシフェン群(1日1回20mg投与)に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施(観察期間の中央値: 25.8ヵ月、最大値: 77ヵ月)。主要評価項目である無病生存率(Disease Free Survival: DFS)に関して本剤群は4,003例中351例が再発したのに対し、タモキシフェン群では4,007例中428例が再発し、本剤群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に19%低下させ(ハザード比0.81, 95%信頼区間: 0.70~0.93, p=0.003)、5年時点でのDFSは本剤群で84.0%、タモキシフェン群で81.4%(絶対差2.6%)。また、乳癌の重要な予後因子である腋窩リンパ節転移陽性例で、本剤群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に29%低下させ(ハザード比0.71, 95%信頼区間: 0.59~0.85, p<0.001)、5年時点でのリンパ節転移陽性例のDFSは本剤群で77.9%、タモキシフェン群で71.4%(絶対差6.5%)。副次的評価項目である全生存率において両群間に統計学的有意差は認められなかったものの(ハザード比0.86, 95%信頼区間: 0.70~1.06, p=0.15)、遠隔転移発生のリスクを相対的に27%低下させた(ハザード比0.73, 95%信頼区間: 0.60~0.88, p=0.001) ⑪海外第Ⅲ相試験〔ブラセボとの比較試験: 術後

補助療法(逐次治療)：乳房切除術後にタモキシフェンによる術後補助療法を受けた原発性乳癌患者5,170例を対象に、本剤群(1日1回2.5mg投与)又はプラセボ群に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施(観察期間の中央値；30ヵ月、範囲；1.5～61.4ヵ月)。主要評価項目であるDFSに関して、本剤群は2,583例中92例が再発したのに対して、プラセボ群では2,587例中155例が再発し、本剤群はプラセボ群と比較して再発リスクを相対的に42%低下させ(ハザード比0.58, 95%信頼区間：0.45～0.76, $p < 0.001$)、4年時点でのDFSは本剤群で94.4%、プラセボ群で89.8%(絶対差4.6%)。副次的評価項目である全生存率については、本剤群は2,583例中51例が死亡したのに対し、プラセボ群では2,587例中62例が死亡し、両群間に統計学的有意差は認められず(ハザード比0.82, 95%信頼区間：0.57～1.19, $p = 0.3$)、4年時点で全生存率は本剤群で95.4%、プラセボ群で95.0%(絶対差0.4%)。しかしながら、腋窩リンパ節転移陽性例で本剤群はプラセボ群と比較して死亡のリスクを相対的に39%低下させた(ハザード比0.61, 95%信頼区間：0.38～0.98, $p = 0.04$)。更に、遠隔転移発生のリスクを相対的に40%低下させ(ハザード比0.60, 95%信頼区間：0.43～0.84, $p = 0.002$)、4年時点での無遠隔転移生存率は本剤群で96.6%、プラセボ群で93.7%(絶対差2.9%)

【薬効薬理】①作用機序：本剤はアロマターゼの活性を競合的に阻害することにより、アンドロゲンからのエストロゲン生成を阻害し、乳癌の増殖を抑制。閉経前の女性では、エストロゲン生成阻害の結果、FSH(卵胞刺激ホルモン)分泌が誘導され、卵巣内においてアンドロゲンが蓄積。FSH及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵胞発育を促進 ②アロマターゼ阻害作用 ③ヒト胎盤ミクロソーム画分から調製したアロマターゼの活性を、競合的に阻害(K_i 値 = 2.1 nmol/L) (*in vitro*)。また、幼若ラットにおけるアンドロステンジオン誘発の子宮肥大は、卵巣アロマターゼを介して産生されるエストロゲンに依存するが、本剤は $0.3 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の用量でこの子宮肥大を抑制 ④閉経後進行・再発乳癌患者に1日1回2.5mgを反復投与時、アロマターゼ活性は定量下限値(99.1%)まで阻害された ⑤血漿中エストロゲン濃度抑制作用：閉経後進行・再発乳癌患者に1日1回2.5mgを連日経口投与で、血漿中エストラジオール濃度は投与前値(幾何平均 3.55 pg/mL)に対し、投与4週時点で定量下限値(1.21 pg/mL)付近まで、血漿中エストロン濃度も投与前値(幾何平均 13.16 pg/mL)に対し、投与4週時点で定量下限値(9.90 pg/mL)まで低下し、投与期間中いずれもその効果は持続 ⑥抗腫瘍効果：ラットのNMU(N-ニトロソ-N-メチルウレア)誘発乳腺腫瘍及びDMBA(7,12-ジメチルベンツアントラセン)誘発乳腺腫瘍に対し、本剤は 0.01 mg/kg/日 以上の連続経口投与(1日2回、42日間)により、投与開始3週間後から、投与終了の2週間後まで、有意に腫瘍増殖を抑制。また、 0.003 mg/kg/日 以上の経口投与で、新たな腫瘍形成を抑制(投与終了時) ⑦その他 ⑧ハムスター卵巣切片(*in vitro*)を用いた試験で、本剤はLH刺激によるエストラジオール産生を $0.01 \mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で抑制したが、プロゲステロン産生については顕著な作用を示さなかった。また、ラット副腎切片(*in vitro*)で、ACTH刺激によるアルドステロン及びコルチコステロン産生に対して顕著な作用を示さなかった ⑨本剤 1.0 mg/kg の14日間経口投与により、成熟ラットの子宮重量は卵巣摘出ラットの水準まで減少。また、本剤は、ACTH刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン濃度及びアルドステロン濃度に対し影響を及ぼさなかった

(性状) レトロゾールは白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない

levofloxacin hydrate (JP)

レボフロキサシン水和物

ニューキノロン系抗菌剤

131,132,624

基本添付文書 内服用はクラビット細粒10%・錠250・500mg 2023年3月改訂, 注射液はクラビット点滴静注2020年8月改訂, 点眼液はクラビット点眼液0.5%・1.5% 2020年12月改訂, 耳科用液はコムレクス耳科用液1.5% 2023年3月作成

【製品】 規格等: (処方), (保険通知) 《クラビット細粒・錠 1993.10.01承認》

クラビット[®] Cravit 細粒10% (分包2.5g) 錠250・500mg 点滴静注500mg/20mL 点滴静注バッグ500mg/100mL (第一三共)

クラビット[®] Cravit 点眼液0.5・1.5% (5mL) (参天)

コムレクス Complex 耳科用液1.5% (5mL) (セオリアー武田薬品)

レボフロキサシン[®] 細粒10% (分包2.5g) 錠250・500mg 点滴静注500mg/20mL 点滴静注バッグ500mg/100mL (第一三共エスファア第一三共)

レボフロキサシン[®] 錠250・500mg (岩城 沢井 サンド シオノー科研 セオリアー武田薬品 全星薬品 大興—日本ケミファ 武田テバファーマ—武田薬品 辰巳化学—フェルゼン 長生堂—日本ジェネリック 東和薬品 ニプロES 富士製薬 陽進堂)

レボフロキサシン[®] 錠250・500mg 点滴静注バッグ500mg (ヤクハン—日医工)

レボフロキサシン[®] 錠250・500mg 点滴静注バッグ500mg 点眼液0.5%・1.5% (5mL) (高田)

レボフロキサシン[®] 錠250・500mg 点眼液0.5%・1.5% (5mL) (キョーリンリメディオ—杏林, 三和化学, 日東メディック, 日本薬品工業 日医工)

レボフロキサシン[®] 点滴静注バッグ500mg (ネオクリティケア光)

レボフロキサシン[®] 点滴静注バッグ500mg 点眼液0.5%・1.5% (5mL) (日医工岐阜—武田薬品, 日医工 ニプロ マイラン EPD—ヴァイアトリス)

レボフロキサシン[®] 点眼液0.5%・1.5% (5mL) (共創未来 ダイート科研 ティカールフレッサファーマ 東亜薬品—日東メディック 日新 日本ジェネリック ロートニッテン わかもと)

レボフロキサシン OD口腔内崩壊錠250・500mg 内用液250mg (分包10mL) (東和薬品)

レボフロキサシン 粒状錠250・500mg (持田製販—持田)

【組成】 [細粒]: 無水物として10%

[錠剤 (普通錠)]・口腔内崩壊錠・粒状錠: 1錠中無水物として250mg, 500mg

[内用液]: 無水物として25mg/mL. pH: 3.5~5.5

[注射液]: 1バイアル (20mL) 又は1バッグ (100mL) 中無水物として500mg. pH: 3.8~5.8 浸透圧比: (バイアル製剤: 1バイアル/80mL 生理食塩液) 約0.9 (希釈しない場合約0.3), (バッグ製剤) 1.0~1.2

[点眼液]: 水和物として0.5%, 1.5%。 (クラビット) pH: [0.5%] 6.2~6.8, [1.5%] 6.1~6.9 浸透圧比: 1.0~1.1

[耳科用液]: 水和物として1.5%。 pH: 6.1~6.9 浸透圧比: 1.0~1.1 レボフロキサシン水和物102.5mgは無水物100mgに相当

【効能・効果】 [内服用]: <適応菌種> 本剤に感性的ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 淋菌, モラクセラ (ブランハメラ)・カタラリス, 炭疽菌, 結核菌, 大腸菌, 赤痢菌, サルモネラ属, チフス菌, パラチフス菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, ペスト菌, コレラ菌, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, レジオネラ属, ブルセラ属, 野兔病菌, カンピロバクター属, ペプトストレプトコッカス属, アクネ菌, Q熱リケッチア (コクシエラ・ブルネティ), トラコマクラミジア (クラミジア・トラコマティス), 肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ), 肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ) <適応症> 表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症, 痤瘡 (化膿性炎症を伴うもの), 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 乳腺炎, 肛門周囲膿瘍, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾炎), 尿道炎, 子宮頸管炎, 胆嚢炎, 胆管炎, 感染性腸炎, 腸チフス, パラチフス, コレラ, パルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 涙囊炎, 麦粒腫, 瞼板腺炎, 外耳炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎, 炭疽, ブルセラ症, ペスト, 野兔病, 肺結核及びその他の結核症, Q熱。 **【効能関連注意】** 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 感染性腸炎, 副鼻腔炎: 抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤が適切と判断される場合に投与する

〔注射〕: <適応菌種> レボフロキサシンに感性的ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, モラクセラ (ブランハメラ)・カタラリス, 炭疽菌, 大腸菌, チフス菌, パラチフス菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, ペスト菌, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, レジオネラ属, ブルセラ属, 野兔病菌, ペプトストレプトコッカス属, ペプトセラ属, Q熱リケッチア (コクシエラ・ブルネティ), トラコマクラミジア (クラミジア・トラコマティス), 肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ), 肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ) <適応症> 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾炎), 腹膜炎, 胆嚢炎, 胆管炎, 腸チフス, パラチフス, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 炭疽, ブルセラ症, ペスト, 野兔病, Q熱

〔点眼液〕: <適応菌種> 本剤に感性的ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, ミクロコッカス属, モラクセラ属, コリネバクテリウム属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, インフルエンザ菌, ヘモフィルス・エジプチウス (コッホ・ウィークス菌), シュドモナス属, 緑膿菌, ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, アクネ菌 <適応症> 眼瞼炎, 涙囊炎, 麦粒腫, 結膜炎, 瞼板腺炎, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む), 眼科手術後の無菌化療法。 **【効能関連注意】** 本剤におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する有効性は証明されていないので, MRSAによる感染症が明らかであり, 臨床症状の改善が認められない場合, 速やかに抗MRSA作用の強い薬剤を投与する

〔耳科用液〕: <適応菌種> 本剤に感性的ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ (ブランハメラ)・カタラリス, 肺炎桿菌, エンテロバクター属, セラチア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属 <適応症> 外耳炎, 中耳炎。 **【効能関連注意】** ①中耳炎: 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤が適切と判断される場合に投与する ②外耳炎: 中耳由来の膿性耳漏を有しない外耳炎患者を対象とした臨床試験は実施していない (臨床成績参照)

【用法・用量】 [内服用]: レボフロキサシン無水物として ①1日1回500mg経口投与。疾患・症状に応じて適宜減量。肺結核及びその他の結核症については, 原則として他の抗結核薬と併用する ②腸チフス, パラチフスには, 1日1回500mgを14日間経口投与。 **【用法関連注意】** ①効能共通 ②耐性菌の出現を抑制するため, 用量調節時を含め分割投与は避け, 必ず1日量を1回で投与する (薬効薬理[®]参照) ③腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので, 次の用法・用量を目安として, 必要に応じて投与量を減じ, 投与間隔をあけて投与することが望ましい (特定背景関連注意^{④⑤⑥}, 薬物動態^⑦参照)。腎機能CLcr (mL/min) ごとの用法・用量は, 20≤CLcr<50の場合, 初日500mgを1回, 2日目以降250mgを1日に1回投与する。CLcr<20の場合, 初日500mgを1回, 3日目以降250mgを2日に1回投与する ②腸チフス, パラチフス: レボフロキサシン無水物として (注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め) 14日間投与する ③炭疽: 炭疽の発症及び進展の抑制には, 欧州医薬品庁 (EMA) が60日間の投与を推奨している

〔注射〕: レボフロキサシン無水物として1日1回500mg, 約60分間かけて点滴静注。 **【用法関連注意】** ①効能共通: 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので, 次の用法・用量を目安として, 必要に応じて投与量を減じ, 投与間隔をあけて投与することが望ましい (特定背景関連注意^{④⑤⑥}, 薬物動態^{⑦⑧⑨}参照)。腎機能CLcr (mL/min) ごとの用法・用量は, 20≤CLcr<50の場合, 初日500mgを1回, 2日目以降250mgを1日に1回投与する。CLcr<20の場合, 初日500mgを1回, 3日目以降250mgを2日に1回投与する ②腸チフス, パラチフス: レボフロキサシン無水物として (注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め) 14日間投与する ③炭疽: 炭疽の発症及び進展の抑制には, 欧州医薬品庁 (EMA) が60日間の投与を推奨している

〔注射〕: レボフロキサシン無水物として1日1回500mg, 約60分間かけて点滴静注。 **【用法関連注意】** ①効能共通: 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので, 次の用法・用量を目安として, 必要に応じて投与量を減じ, 投与間隔をあけて投与することが望ましい (特定背景関連注意^{④⑤⑥}, 薬物動態^{⑦⑧⑨}参照)。腎機能CLcr (mL/min) ごとの用法・用量は, 20≤CLcr<50の場合, 初日500mgを1回, 2日目以降250mgを1日に1回投与する。CLcr<20の場合, 初日500mgを1回, 3日目以降250mgを2日に1回投与する

2 レホフ

降250mgを1日に1回投与する。CLer<20の場合、初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する ②腸チフス、パラチフス：レボフロキサシン無水物として（経口剤に切り替えた場合には経口剤の投与期間も含め）14日間投与する ③炭疽：炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。症状が緩解した場合には、経口投与に切り替える
〔点眼液〕：1回1滴、1日3回点眼。症状により適宜増減
〔耳科用液〕：1回6～10滴を1日2回点耳。点耳後は約10分間の耳浴を行う。症状により適宜回数を増減。用法関連注意：4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与しないよう慎重に行う

〔禁忌〕〔内服用・注射〕：①効能共通：本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者（特定背景関連注意①②参照） ②炭疽等の重篤な疾患以外 ③妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意③④参照） ④小児等（特定背景関連注意⑤⑥参照）
〔点眼液〕：本剤の成分、オフロキサシン及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者
〔耳科用液〕：本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者（特定背景関連注意①参照）

〔内服用〕：【重要な基本的注意】①効能共通 ③使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる ⑤意識障害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する際には注意するよう患者に十分に説明する ⑥大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状が現れた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導する（特定背景関連注意①②、重大な副作用③参照） ⑦長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行う ⑧肺結核及びその他の結核症 ⑨他の抗結核薬との併用により、重篤な肝機能障害が現れることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行う ⑩本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ③てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者：痙攣を起こすことがある ⑤キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない）：（禁忌①参照） ⑥重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者：QT延長を起こすことがある ⑦重症筋無力症の患者：症状を悪化させることがある ⑧大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者：必要に応じて画像検査の実施を考慮する。海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある（重要な基本的注意①②、重大な副作用③参照） ⑨腎機能障害患者：高い血中濃度の持続が認められている。なお、血液透析又はCAPD（持続的外来腹膜透析）は、体内からのレボフロキサシン除去への影響は少ないと報告があり、透析後の追加投与は不要と考えられる（用法関連注意①②、薬物動態⑤参照） ⑩妊婦 ⑪炭疽等の重篤な疾患以外：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。動物実験（ラット）で胎児器官形成期の投与において、胚・胎児死亡率の増加、化骨遅延等の発育抑制作用及び骨格変異出現率の増加が認められている（禁忌②③、特定背景関連注意③④参照） ⑫炭疽等の重篤な疾患：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性を考慮して投与する（特定背景関連注意③④参照） ⑬授乳婦：授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている ⑭小児等 ⑮炭疽等の重篤な疾患以外：投与しない。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〔幼若犬、若い成犬（13ヵ月齢）、幼若ラット〕で関節異常が認められている（禁忌②③、特定背景関連注意③④参照） ⑯炭疽等の重篤な疾患：治療上の有益性を考慮して投与する（特定背景関連注意③④参照） ⑰高齢者 ⑱腱障害が現れやすいとの報告がある（重大な副作用③参照） ⑲投与量並びに投与間隔に留意し、慎重に投与する。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある（用法関連注意①②、薬物動態⑤参照）
【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
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 ・フルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある	中枢神経におけるGABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤 ・水酸化アルミニウム ・酸化マグネシウム ・硫酸鉄等（薬物動態⑤⑥参照）	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与から1～2時間後に投与する	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている
ワルファリン系抗凝固薬 ・ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている
QT延長を起こすことが知られている薬剤 ・デラマニド等	QT延長を起こすおそれがある	QT延長作用が相加的に増加するおそれがある
副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤） ・プレドニゾロン ・ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとする	機序不明

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

①重大な副作用 ③ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等）が現れることがある ④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） ⑤痙攣（頻度不明） ⑥QT延長（頻度不明）、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（頻度不明） ⑦急性腎障害（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明） ⑧劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、痒痒等）が現れることがある ⑨汎血球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）：汎血球減少症、無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血、血小板減少が現れることがある ⑩間質性肺炎（頻度不明）、好酸球性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行う ⑪偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）：腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には中止し、適切な処置を行う 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を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れることがある ⑬低血糖（頻度不明）：低血糖性昏睡に至る例も報告されている。糖尿病患者（特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者）、腎機能障害患者、高齢者で現れやすい ⑭アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害（頻度不明）：腱周囲の痛み、浮腫、発赤等の症状が認められた場合には中止し、適切な処置を行う。臓器移植の既往のある患者で現れやすい（特定背景関連注意③④参照） ⑮錯乱（頻度不明）、せん妄（頻度不明）、抑うつ等の精神症状（頻度不明） ⑯過敏性血管炎（頻度不明）：発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等の症状が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑰重症筋無力症の悪化（頻度不明） ⑱大動脈瘤（頻度不明）、大動脈解離（頻度不明）：（重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①②参照） ⑲末梢神経障害（頻度不明）：しびれ、筋力低下、痛み等の症状が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

②その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒痒症	蕁麻疹、光線過敏症
精神神経系	めまい、不眠、頭痛	傾眠、振戦、意識障害	幻覚、錐体外路障害、ぼんやり、し

泌尿器		血尿, クレアチニン上昇	びれ感 頻尿, 尿閉, 無尿, 尿蛋白陽性, BUN上昇
肝臓	ALT上昇, LDH上昇, AST上昇	肝機能異常, γ-GTP上昇, 血中ビリルビン増加, AI-P上昇	
血液	白血球数減少, 好酸球数増加, 好中球数減少, 血小板数減少	リンパ球数減少, 貧血	
消化器	悪心, 嘔吐, 下痢, 腹部不快感, 食欲不振	腹痛, 口渇, 腹部膨満, 胃腸障害, 消化不良, 便秘	口内炎, 舌炎
感覚器		味覚異常, 耳鳴	味覚消失, 視覚異常, 無嗅覚, 嗅覚錯誤
循環器		動悸	低血圧, 頻脈
その他		胸部不快感, CK上昇, 四肢痛, 関節痛*, 咽喉乾燥, 尿中ブドウ糖陽性, 熱感, 浮腫	高血糖, 筋肉痛, 発熱, 関節障害, 発汗, 胸痛, 脱力感, 倦怠感

*: 結核患者での使用において4.4%(4/91例)に関節痛が認められたとの報告がある

【取扱い上の注意】【細粒】プラスチックボトル開封後は遮光して保存する 【保存等】室温保存。有効期間: 3年

【注射】: 【重要な基本的注意】①使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる ②本剤によるショック, アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので, 次の措置をとる ③事前に既往歴等について十分な問診を行う。なお, 抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認する(重大な副作用⑨参照) ④投与に際しては, 必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておく(重大な副作用⑨参照) ⑤投与開始から投与終了後まで, 患者を安静の状態に保たせ, 十分な観察を行う。特に投与開始直後は注意深く観察する(重大な副作用⑨参照) ⑥意識障害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する際には注意するよう患者に十分に説明する ⑦大動脈瘤, 大動脈解離を引き起こすことがあるので, 観察を十分に行うとともに, 腹部, 胸部又は背部に痛み等の症状が現れた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導する(特定背景関連注意⑩⑪, 重大な副作用⑨参照) ⑧長期投与が必要となる場合には, 経過観察を十分に行う 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②製剤共通 ③てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者: 痙攣を起こすことがある ④キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし, 本剤又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない): (禁忌①参照) ⑤重篤な心疾患(不整脈, 虚血性心疾患等)のある患者: QT延長を起こすことがある ⑥重症筋無力症の患者: 症状を悪化させることがある ⑦大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者, 大動脈瘤又は大動脈解離の既往, 家族歴若しくはリスク因子(マルファン症候群等)を有する患者: 必要に応じて画像検査の実施を考慮する。海外の疫学研究において, フロロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある(重要な基本的注意⑨, 重大な副作用⑨参照) ⑧バグ製剤 うっ血性心不全, 腎不全, ネフローゼ症候群等, ナトリウムの摂取が問題となる患者: バグ製剤には塩化ナトリウムが含まれている ⑨腎機能障害患者: 高い血中濃度の持続が認められている。なお, 血液透析又はCAPD(持続的外来腹膜透析)は, 体内からのレボフロキサシン除去への影響は少ないと報告があり, 透析後の追加投与は不要と考えられる(用法関連注意①, 薬物動態⑩⑪参照) ⑩妊婦 ⑪炭疽等の重篤な疾患以外: 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。動物実験(ラット)で胎児器官形成期の投与において胎児の発育遅延及び出生児の行動発達遅延が認められている(禁忌②, 特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑫炭疽等の重篤な疾患: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療上の有益性を考慮して投与する(特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑬授乳婦: 授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている ⑭小児等 ⑮炭疽等の重篤な疾患以外: 投与しない。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(幼若犬, 若い成犬(13ヵ月齢), 幼若ラット)で関節異常が

認められている(禁忌②, 特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑯炭疽等の重篤な疾患: 治療上の有益性を考慮して投与する(特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑰高齢者 ⑱臓障害が現れやすいとの報告がある(重大な副作用⑨参照) ⑲投与量並びに投与間隔に留意し, 慎重に投与する。本剤は, 主として腎臓から排泄されるが, 高齢者では腎機能が低下していることが多いため, 高い血中濃度が持続するおそれがある(用法関連注意①, 薬物動態⑩⑪参照)

【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
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬・フルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある	中枢神経におけるGABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている
カマリン系抗凝固薬・ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し, プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある	ワルファリンの肝代謝を抑制, 又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている
QT延長を起こすことが知られている薬剤・デラマニド等	QT延長を起こすおそれがある	QT延長作用が相加的に増加するおそれがある
副腎皮質ホルモン剤(経口剤及び注射剤)・プレドニゾロン・ヒドロコルチゾン等	臓障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は, 治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとする	機序不明

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

①重大な副作用 ②ショック(頻度不明), アナフィラキシー(頻度不明): ショック, アナフィラキシー(初期症状: 紅斑, 寒熱, 呼吸困難等)が現れることがある(重要な基本的注意②③参照) ③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) ④痙攣(頻度不明) ⑤QT延長(頻度不明), 心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明) ⑥急性腎障害(頻度不明), 間質性腎炎(頻度不明) ⑦劇症肝炎(頻度不明), 肝機能障害(頻度不明), 黄疸(頻度不明): 劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸(初期症状: 嘔気・嘔吐, 食欲不振, 倦怠感, 痒痒等)が現れることがある ⑧汎血球減少症(頻度不明), 無顆粒球症(頻度不明), 溶血性貧血(頻度不明), 血小板減少(頻度不明): 汎血球減少症, 無顆粒球症(初期症状: 発熱, 咽頭痛, 倦怠感等), ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血, 血小板減少が現れることがある ⑨間質性肺炎(頻度不明), 好酸球性肺炎(頻度不明): 発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部X線異常, 好酸球増多等を伴う間質性肺炎, 好酸球性肺炎が現れることがあるので, このような症状が認められた場合には中止し, 副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行う ⑩偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明): 腹痛, 頻回の下痢等が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う ⑪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の特徴とし, 急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れることがある ⑫低血糖(頻度不明): 低血糖性昏睡に至る例も報告されている。糖尿病患者(特にスルホニル尿素系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者), 腎機能障害患者, 高齢者で現れやすい ⑬アキレス腱炎, 腱断裂等の腱障害(頻度不明): 腱周囲の痛み, 浮腫, 発赤等の症状が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う。臓器移植の既往のある患者で現れやすい(特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑭錯乱(頻度不明), せん妄(頻度不明), 抑うつ等の精神症状(頻度不明) ⑮過敏性血管炎(頻度不明): 発熱, 腹痛, 関節痛, 紫斑, 斑状丘疹や, 皮膚生検で白血球破砕性血管炎等の症状が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う ⑯重症筋無力症の悪化(頻度不明) ⑰大動脈瘤(頻度不明), 大動脈解離(頻度不明): (重要な基本的注意⑨, 特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑱末梢神経障害(頻度不明): しびれ, 筋力低下, 痛み等の症状が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う

②その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		痒痒症, 発疹	蕁麻疹, 光線過敏症

4 レホフ

精神神経系	不眠	頭痛, めまい, しびれ感, 幻覚	傾眠, 振戦, ぼんやり, 意識障害, 錐体外路障害
泌尿器		血尿, 尿蛋白陽性	クレアチニン上昇, BUN上昇, 尿閉, 無尿, 頻尿
肝臓	ALT上昇, AST上昇, γ -GTP上昇, Al-P上昇	LDH上昇, 血中ビリルビン増加	肝機能異常
血液	好酸球数増加	好中球数減少, 白血球数減少	血小板数減少, リンパ球数減少, 貧血
消化器	下痢, 便秘	悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹部不快感, 腹痛, 口渇, 腹部膨満, 舌炎	消化不良, 胃腸障害, 口内炎
感覚器		耳鳴	視覚異常, 味覚消失, 味覚異常, 無嗅覚, 嗅覚錯誤
循環器			動悸, 低血圧, 頻脈
注射部位反応	注射部位紅斑(12.3%), 注射部位痒痒感, 注射部位疼痛, 注射部位腫脹	静脈炎, 注射部位硬結, 注射部位熱感, 血管炎, 注射部位不快感, 血管障害, 穿刺部位疼痛	
その他		CK上昇, 尿中ブドウ糖陽性, 関節痛, 倦怠感, 発熱	胸部不快感, 四肢痛, 咽喉乾燥, 熱感, 浮腫, 筋肉痛, 脱力感, 胸痛, 発汗, 高血糖, 関節障害

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ②製剤共通：本剤を他剤と配合した時に、沈殿、混濁が認められた場合には、投与しない ③バイアル製剤：生理食塩液等で希釈することが望ましい。なお、調製後は速やかに使用する ④薬剤投与時の注意 ⑤製剤共通 ⑥本剤はヘパリンナトリウムと配合変化が認められているので、静脈内カテーテル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止(ヘパリンロック)前後は、ルート内を生理食塩液で洗浄(フラッシング)する ⑦同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を連続して投与する場合は、本剤と配合変化(沈殿、混濁等)が認められる薬剤があるため、配合変化試験データを参照する ⑧使用後の残液は使用しない ⑨バッグ製剤 ⑩容器の目盛りはおよその目安として使用する ⑪通気針は不要である 【取扱い上の注意】①バッグ製剤 ②製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しない ③外袋が破損しているときや内容物が漏出しているときは使用しない ④バイアル製剤：製品の品質を保持するため、バイアルの外箱は使用時まで開封しない 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【点眼液】：【重要な基本的注意】使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる 【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投与する 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 ③小児等：〔1.5%〕低出生体重児、新生児、幼児又は8歳未満の小児に投与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 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

②その他の副作用 ③〔0.5%〕

	1%未満	頻度不明
眼	眼刺激、結膜炎、目の痒痒感	びまん性表層角膜炎等の角膜障害、眼痛、眼瞼炎
皮膚		尋麻疹、発疹、痒痒

⑤〔1.5%〕

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼	眼刺激	目の痒痒感	びまん性表層角膜炎等の角膜障害、

			結膜炎、眼痛、角膜沈着物、眼瞼炎
皮膚		尋麻疹	発疹、痒痒
その他		味覚異常(苦味等)	

【適用上の注意】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 ①薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意する ②〔1.5%〕患眼を開眼して結膜囊内に点眼し、1~5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼する ③他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼する ④遮光して保存する 【取扱い上の注意】外箱開封後は、遮光して保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【耳科用法】：【重要な基本的注意】使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない)：(禁忌参照) ②妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する 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

【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 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)：紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

②その他の副作用

	1~5%未満
耳	真菌性外耳炎、回転性めまい
精神神経系	浮動性めまい
消化器	下痢
その他	投与部位耳痛

【適用上の注意】薬剤交付時の注意 ①使用する際の薬液の温度が低いと、めまいを起こすおそれがあるので、使用時には、できるだけ体温に近い状態で使用する ②点耳の際、容器の先端が直接耳に触れないように注意する 【取扱い上の注意】外箱開封後は、遮光して保存する 【保存等】室温保存。有効期間：2年

【内服】：【薬物動態】(※：承認用量は無水物として500mg) ①血中濃度 ②単回投与：健康成人40例に無水物500mgを空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメーター(ノンコンパートメント解析)は、 T_{max} 0.99±0.54時間、 C_{max} 8.04±1.98 μ g/mL、 $t_{1/2}$ 7.89±1.04時間、 AUC_{0-72hr} 50.86±6.46 μ g·hr/mL ③点滴静注との比較：健康成人に無水物500mgを単回経口投与時(40例)又は60分間で単回点滴静注時(8例)、薬物動態パラメータは次表のとおり

	T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-72hr} (μ g·hr/mL)
経口投与	0.99±0.54	8.04±1.98	7.89±1.04	50.86±6.46
点滴静注	1.00±0.00	9.79±1.05	8.05±1.54	51.96±4.96

ノンコンパートメント解析、48例

②分布 ③日本人の成績：患者に無水物500mgを単回経口投与時の対血漿中濃度比は、口蓋扁桃(投与後2.6~4.1時間で1.42~1.89)、前立腺(投与後2.9~4.0時間で0.76~1.58)、耳漏(投与後1~4時間で0.40~0.88)、上顎洞粘膜(投与後2.3~5.8時間で0.89~2.29)、鼻汁(投与後1~4時間で0.11~1.39)であり、高い移行性を示した。なお、健康成人又は患者に水和物100mg又は200mg*を単回経口投与時の対血漿中濃度比は、皮膚(投与後0.8~4時間で平均1.1)、唾液(約0.7)、口蓋扁桃(約2)、咽喉(0.8~1.1)、前立腺(投与後1~6時間で0.8~1.9)、前立腺液(投与後1.5時間で約0.6)、胆嚢(0.3~4.2)、房水(投与後2~9時間で0.14~0.31)、涙液(100mg投与で最高濃度0.61 μ g/mL)、耳漏(投与後2時間で0.6)、上顎洞粘膜(投与後2~6時間で1.1~1.9)、女性性器(100mg投与後3~4時間で0.6~2.1 μ g/g)であり、移行性を示した ④外国人の成績：健康成人又は患者に無水物500mg単回経口投与時の対血漿中濃度比は、炎症性浸出液(投与後0.5~24時間で0.2~1.5)、気管支粘膜(投与後0.5~8時間で0.9~1.8)、気管支肺胞洗浄液(投与後0.5~8時間で1.1~3.0)、肺マクロファージ(投与後0.5~24時間で4.1~18.9)、肺組織(投与後2.28~25.43時間で1.06~9.98)であり、移行性を示した ⑤血漿蛋白結合率：無水物1~50 μ g/mLの*in vitro*でのヒト血漿蛋白

結合率は限外ろ過法で約26~36% ③代謝 ④尿中代謝物：健康成人に水和物100mgを単回経口投与後24時間までの累積尿中排泄率は、未変化体79.6%、脱メチル体1.75%、N-オキシド1.63% ⑤胆汁中代謝物：患者4例に水和物100mg単回経口投与後2~3.5時間での胆嚢胆汁中グルクロン酸抱合体濃度は0.05~0.44μg/mL、未変化体に対する割合は3.9~25.8%。また、胆管胆汁中にもほぼ同程度のグルクロン酸抱合体が認められた ④排泄 ⑤健康成人に無水物500mg単回経口投与後0~24時間の尿中濃度は、138.8~877.7μg/mLで、72時間までに83.76%が未変化体として尿中に排泄。無水物は、主に未変化体の尿中排泄によって体内から消失 ⑤健康成人男性5例に水和物として200mg食後投与時、糞中には72時間で3.9%が未変化体として排泄 ⑤特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：クレアチニンクリアランス値(CLCr)により群分けし、無水物500mgを空腹時単回経口投与時、腎機能の低下に伴い血漿中濃度の生物学的半減期が延長、尿中濃度及び尿中排泄率が低下(用法関連注意⑩⑪、特定背景関連注意⑩⑪⑫参照)

CLCr (mL/min)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (μg・hr/mL)	尿中排泄率 (%) (0~48hr)
50≤CLCr [11例]	9.17±1.28	81.74±20.78	80.02±6.08
20≤CLCr<50 [7例]	15.88±3.79	150.96±18.03	56.39±13.51
CLCr<20 [4例]	33.69±14.57	250.66±58.30	28.28±11.83

ノンコンパートメント解析, 22例

⑥薬物相互作用 ①アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤：無水物100mg単回経口投与時に、水酸化アルミニウム(1g)、硫酸鉄(160mg)又は酸化マグネシウム(500mg)を併用投与した場合、無水物のバイオアベイラビリティは単回投与に比較し、それぞれ56%, 81%及び78%に減少。また、C_{max}も有意に低下(相互作用参照) ②その他の薬剤 シメチジン、プロベネシド：健康成人に、シメチジン400mgを1日2回7日間、又はプロベネシド500mgを1日4回7日間投与し、4日目に本剤無水物500mgを空腹時単回経口投与。シメチジン又はプロベネシドとの併用により本剤のAUC_{0-72hr}はそれぞれ27.0%及び38.2%上昇、t_{1/2}はそれぞれ30.5%及び31.8%延長したが、C_{max}に影響はみられなかった(外国人データ) 【臨床成績】(※：承認用法・用量は無水物として1日1回500mg) ①有効性及び安全性に関する試験：国内外で実施された各科領域の各種感染症に対する経口剤の臨床試験の概要は次のとおり〔有効率(有効症例/総症例)〕。なお、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、肺結核及びその他の結核症、Q熱に対する臨床試験は国内外とも実施されていない ②急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染 ③国内第Ⅲ相試験 (1)成人の市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、又は急性気管支炎に対する無水物(500mg×1回/日)の非盲検試験でのブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、インフルエンザ菌、緑膿菌等による呼吸器感染症に対する有効率は、急性気管支炎100% (14/14)、肺炎93.1% (94/101)〔クラミジア肺炎100% (1/1)、マイコプラズマ肺炎100% (15/15)〕、慢性呼吸器病変の二次感染100% (28/28)、計95.1% (136/143) (2)副作用発現頻度は39.5% (60/152例)で、主な副作用は悪心7.9% (12/152例)、好酸球数増加7.2% (11/152例)、嘔吐、下痢、頭痛が各5.3% (8/152例) ④海外第Ⅲ相試験 (1)下気道感染症(市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪)に対する無水物(500mg×1回/日)の非盲検試験(中国)でのブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、インフルエンザ菌、緑膿菌等による呼吸器感染症に対する有効率は、肺炎97.5% (348/357)〔レジオネラ肺炎100% (3/3)、クラミジア肺炎100% (3/3)、マイコプラズマ肺炎100% (48/48)〕、慢性呼吸器病変の二次感染97.1% (399/411)、計97.3% (747/768) (2)副作用発現頻度は31.4% (277/883例)で、主な副作用は浮動性めまい、白血球数減少が各4.2% (37/883例)、不眠症3.5% (31/883例) ⑤国内第Ⅲ相試験：国内の市中肺炎患者を対象としたテリスロマイシンの実薬対照二重盲検比較試験で本剤が対照薬として使用され、レジオネラ肺炎に対する本剤100mg×3回/日投与の有効率は100% (6/6) ⑥海外第Ⅲ相試験：海外のレジオネラによる市中肺炎患者を対象とした臨床試験で、本剤500~750mg×1回/日投与の有効率は93.0% (66/71) ⑦膀胱炎、腎盂腎炎 ⑧国内第Ⅲ相試験 (1)複雑性尿路感染症患者に対する無水物(500mg×1回/日)の非盲検試験でのブドウ球菌属、腸球菌属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)等による尿路感染症に対する有効率は、膀胱炎84.5% (120/142)、腎盂腎炎73.3% (11/15)、計83.4% (131/157) (2)副作用発現頻度は17.8% (33/185例)で、主な副作用は下痢3.8% (7/185例)、消化不良2.2% (4/185例)、浮動性めまい、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各1.6

% (3/185例) ⑨海外第Ⅲ相試験 (1)尿路感染症(急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症、複雑性尿路感染症)に対する無水物(500mg×1回/日)の非盲検試験(中国)でのブドウ球菌属、腸球菌属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)等による尿路感染症に対する有効率は、膀胱炎88.4% (76/86)、腎盂腎炎89.7% (70/78)、計89.0% (146/164) (2)副作用発現頻度は24.9% (90/362例)で、主な副作用は浮動性めまい4.4% (16/362例)、悪心4.1% (15/362例)、血中乳酸脱水素酵素増加3.9% (14/362例) ⑩子宮頸管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎 国内第Ⅲ相試験：子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍、子宮頸管炎(クラミジア性、淋菌性)、乳腺炎・膿瘍患者に対する水和物(参考：100~200mg×3*)の非盲検試験でのブドウ球菌属、大腸菌、ペプトストレプトコッカス属、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)等による産婦人科領域感染症に対する有効率は、子宮頸管炎93.5% (29/31)、バルトリン腺炎98.0% (49/50)、子宮内感染95.1% (58/61)、子宮付属器炎85.4% (35/41)、計93.4% (171/183)。500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない ⑪表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、瘡瘍(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、胆嚢炎、胆管炎 ⑫国内第Ⅲ相試験：皮膚科領域感染症患者に対する水和物(参考：100~200mg×3*)の臨床試験での、ブドウ球菌属等による皮膚科領域感染症〔表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、瘡瘍(化膿性炎症を伴うもの)〕83.5% (71/85)、深在性皮膚感染症(せつ、せつ腫症等)92.8% (142/153)、リンパ管・リンパ節炎93.8% (15/16)、慢性膿皮症(皮下膿瘍、汗腺炎等)89.0% (162/182) ⑬海外臨床試験：皮膚科領域感染症患者及び外科領域感染症患者に対する無水物(500mg×1回/日)の臨床試験(欧米)での、ブドウ球菌属等による皮膚科領域感染症〔表在性皮膚感染症(毛嚢炎等)・瘡瘍(化膿性炎症を伴うもの)〕83.5% (71/85)、深在性皮膚感染症(せつ、せつ腫症等)、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症(皮下膿瘍、汗腺炎等)〕、外科・整形外科領域感染症(外傷・熱傷及び手術創等の二次感染)に対する有効率(単純性皮膚・皮膚組織感染症による)は、米国97.1% (302/311)、欧州97.1% (133/137) ⑭国内第Ⅲ相試験：外科領域感染症患者に対する水和物(参考：100~200mg×3*)の臨床試験での、ブドウ球菌属等による外科・整形外科領域感染症に対する有効率は80.7% (146/181)〔外傷・熱傷及び手術創等の二次感染78.3% (101/129)、乳腺炎79.3% (23/29)、肛門周囲膿瘍95.7% (22/23)〕、クレブシエラ属、緑膿菌等による胆嚢炎・胆管炎に対する有効率は73.1% (19/26)。胆嚢炎・胆管炎については500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない ⑮外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎 国内第Ⅲ相試験：咽喉頭炎、扁桃炎、扁桃周囲炎(膿瘍)、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎患者に対する水和物(参考：100~200mg×3*)の非盲検試験でのブドウ球菌属、緑膿菌等による耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効率は、外耳炎76.7% (23/30)、中耳炎74.0% (111/150)、副鼻腔炎76.5% (52/68)、化膿性唾液腺炎81.1% (9/11)、計75.3% (195/259)。500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない ⑯涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎 国内第Ⅲ相試験：細菌性眼感染症患者に対する水和物(参考：100~200mg×3*)の非盲検試験でのブドウ球菌属、アクネ菌等による眼科領域感染症(涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎)に対する有効率は97.1% (68/70)。500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない ⑰感染性腸炎、腸チフス、コレラ 国内第Ⅲ相試験：感染性腸炎患者に対する水和物(参考：100~200mg×3*)の非盲検試験での赤痢菌、サルモネラ属、カンピロバクター属等による腸管感染症に対する有効率は、感染性腸炎96.6% (115/119)、腸チフス100% (1/1)、コレラ100% (3/3)、計96.7% (119/123)。500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない ⑱歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎 国内第Ⅲ相試験：歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎患者に対する水和物(参考：100~200mg×3*)の非盲検試験でのレンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属等による歯科・口腔外科領域感染症(歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎)に対する有効率は83.4% (171/205)。500mg×1回/日の用法及び用量における日本及び海外の臨床試験データはない ⑲製造販売後調査等 ⑳呼吸器感染症(急性咽喉頭・扁桃炎)：急性咽喉頭・扁桃炎の成人患者に本剤500mg 1日1回投与し、疾患重症度、局所所見及び臨床的症狀より本剤の有効性を検討。投与終了7日後の臨床効果(治癒率)は95.0% (19/20例) ㉑尿路・性器感染症：尿路・性器感染症を対象に本剤500mgを1日1回投与し、有効性及び安全性を検討。各疾患の有効率は、急性単純性膀胱炎97.4% (37/38例)、複雑性膀胱

炎82.9% (29/35例)、非淋菌性尿道炎(クラミジア・トラコマトシス性)84.8% (28/33例)、急性細菌性前立腺炎100% (2/2例)、急性精巣上体炎(細菌性及びクラミジア・トラコマトシス性)80% (4/5例) ⑤産婦人科領域感染症：本剤500mg 1日1回7日間経口投与し、有効性及び安全性を検討。各疾患の有効率は、非淋菌性子宮頸管炎(クラミジア・トラコマトシス性)92.3% (12/13例)、子宮内感染94.7% (18/19例) ⑥耳鼻咽喉科領域感染症：成人患者に本剤500mg 1日1回投与し、上顎洞粘膜内への移行性及び有効性を検討。各疾患の有効率は、中耳炎100.0% (13/13例)、副鼻腔炎85.9% (73/85例) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性S体であるレボフロキサシンの水和物を含有するニューキノロン系経口抗菌剤で、細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに作用し、DNA複製を阻害。DNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ阻害活性はオフロキサシンの約2倍。抗菌作用は殺菌的で、MIC付近の濃度で溶菌が認められた ②抗菌作用：嫌気性菌を含むグラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、並びに大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属を含む腸内細菌科、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌群、淋菌、インフルエンザ菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌などに強力な抗菌活性を示した。また、炭疽菌、結核菌、バクテロイデス属、ブルセラ属、野兔病菌、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)、トラコマクラミジア(クラミジア・トラコマトシス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)に対しても抗菌力を示した。実験的マウス感染治療試験で、優れた治療効果を示した ③耐性化に及ぼす用法・用量の影響：in vitroでヒト血中濃度推移を培地中に再現したモデルで、500mg 1日1回投与(用法関連注意⑩参照)

〔注〕：【薬物動態】(投与量は無水物として) ①血中濃度 ②単回投与：健康成人8例に500mgを60分間で単回点滴静注時の血漿中未変化体濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント解析)は、 T_{max} 1.00±0.00時間、 C_{max} 9.79±1.05μg/mL、 $t_{1/2}$ (終末相の消失半減期) 8.05±1.54時間、 AUC_{0-72hr} 51.96±4.96μg・hr/mL ③経口投与との比較：〔内服用〕の点滴静注との比較の項参照 ④分布 ⑤日本人の成績：患者に1回500mgを60分間で点滴静注時の対血漿中濃度比は、喀痰(点滴開始0.5～4時間後で0.45～1.54, 5例)、胆嚢胆汁(点滴開始3時間後で1.78～2.16, 2例)、胆管胆汁(点滴開始3時間後で1.37～2.31, 4例)、腔分泌物(点滴開始3～7時間後で1.17～2.21, 7例)、腹腔内浸出液(点滴開始7～9時間後で1.35～2.30, 3例)に移行性を示した ⑥外国人の成績：〔内服用〕の項参照 ⑦血漿蛋白結合率：健康成人に500mgを単回点滴静注時、*ex vivo*での血漿蛋白結合率は、点滴開始1～12時間後において限外ろ過法で約29～33% ⑧代謝：健康成人に500mgを1日1回7日間反復投与(60分間点滴静注)時、投与量に対する投与後24時間後までの代謝物(脱メチル体及びN-オキシド体)の尿中排泄率は、いずれも投与量の1%未満 ⑨排泄：健康成人に500mgを60分間で単回点滴静注時、点滴開始後0～4時間までの平均尿中濃度は、513.38μg/mL、投与量に対する投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率は、93.9%。主に未変化体の尿中排泄により体内から消失する ⑩特定の背景を有する患者 ⑪腎機能障害患者：母集団薬物動態パラメータを用い、腎機能低下患者に推奨される用法・用量で、7日間反復点滴静注時の薬物動態パラメータを推定。腎機能低下患者に血漿中濃度の上昇は認められず、投与7日目の AUC_{0-24h} は腎機能正常者に500mg 1日1回反復点滴静注時と大きな差は認められなかった。母集団薬物動態解析から推定したパラメータ(体重60kgとした場合)は次表のとおり(用法関連注意⑩、特定背景関連注意⑪⑫⑬、薬物動態⑭参照)

腎機能 (mL/min)	用法・用量の目安	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg・hr/mL) [※]
50≤CL _{CR}	500mgを1日1回	$C_{max} \leq 12.26$	$AUC_{0-24h} \leq 111.75$
20≤CL _{CR} <50	初日500mgを1回、 2日目に降250mgを 1日に1回	$6.13 < C_{max} \leq 8.15$	$55.87 < AUC_{0-24h} \leq 106.36$
10≤CL _{CR} <20	初日500mgを1回、 3日目に降250mgを 2日に1回	$6.24 < C_{max} \leq 7.15$	$53.18 < AUC_{0-24h} \leq 76.11$

※：隔日投与では $AUC_{0-48h} \times 1/2$

⑭高齢者：健康高齢者(65～79歳、24例)及び健康非高齢者(20～45歳、24例)に500mgを60分間で単回点滴静注時、薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント解析)は次表のとおり(用法関連注意⑩、特定背景関連注意⑪⑫、薬物動態⑭参照)

群	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg・hr/mL)
高齢者	1.00±0.00	11.19±2.26	75.98±11.51
非高齢者	1.00±0.00	9.25±1.94	56.63±10.89

⑮薬物相互作用 シメチジン、プロベネシド：健康成人にシメチジン400mgを1日2回3日間又はプロベネシド500mgを1日4回5日間投与し、シメチジン投与1日目又はプロベネシド投与3日目に本剤500mgを60分間で点滴静注時、シメチジンの併用によって、 AUC_{0-72hr} は1.3倍に上昇、 $t_{1/2}$ は7.6時間から11.7時間に延長。またプロベネシドの併用によって、 AUC_{0-72hr} は1.5倍に上昇、 $t_{1/2}$ は7.6時間から12.4時間に延長。一方、 C_{max} 及び累積尿中排泄率(投与後0～72時間)にシメチジン又はプロベネシド併用による大きな差は認められなかった 【臨床成績】(投与量は無水物として) 有効性及び安全性に関する試験 ①外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、胆嚢炎、胆管炎：国内第Ⅲ相試験 ②外傷・熱傷及び手術創等の二次感染患者、急性胆嚢炎及び急性胆管炎患者を対象に、500mgを1日1回点滴静注時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した非盲検非対照試験の有効率(有効症例/総症例)は、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染90.0% (9/10)[※]、急性胆嚢炎100% (5/5)[※]、急性胆管炎100% (3/3)[※]。※：本剤から500mg錠1日1回投与への切り替え療法が1例で行われた ③副作用発現頻度は13.6% (3/22例)で、腹部不快感、下痢、湿疹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、ALT増加、AST増加の各4.5% (1/22例) ④肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染 ⑤国内第Ⅲ相試験 ⑥市中肺炎患者を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施した無作為化非盲検並行群間比較試験の有効率(有効症例/総症例)は、本剤群(500mgを1日1回点滴静注)88.5% (92/104)、セフトリアキソン群(1gを1日2回点滴静注)88.8% (79/89)、群間差(%) [95%信頼区間(正規近似)]は-0.3 [-9.3, 8.7] ⑦副作用発現頻度は53.7% (73/136例)で、主な副作用は注射部位紅斑17.6% (24/136例)、注射部位痒痒感11.0% (15/136例)、ALT増加11.0% (15/136例) ⑧国内臨床試験：呼吸器感染症患者を対象に、500mgを1日1回点滴静注時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した臨床試験の疾患別有効率(有効症例/総症例)は、市中肺炎(非定型肺炎を含む)92.8% (232/250) [マイコプラズマ肺炎100.0% (17/17)、クラミジア肺炎100.0% (4/4)、レジオネラ肺炎100.0% (1/1)]、慢性呼吸器病変の二次感染94.3% (33/35) ⑨膀胱炎、腎盂腎炎：国内第Ⅲ相試験 ⑩複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎患者を対象に、500mgを1日1回点滴静注時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した無作為化非盲検並行群間比較試験の細菌学的効果の有効率(有効症例/総症例)は、本剤群(500mgを1日1回5日間点滴静注)93.7% (119/127)、バズフロキサシン群(500mgを1日2回5日間点滴静注)89.5% (111/124)、群間差(%) [95%信頼区間(正規近似)]は4.2 [-2.7, 11.0]。疾患別の細菌学的効果の有効率(有効症例/総症例)は、複雑性膀胱炎92.3% (36/39)^{※1, ※2}、腎盂腎炎94.3% (83/88)^{※3} [急性単純性腎盂腎炎95.3% (41/43)^{※1}、複雑性腎盂腎炎93.3% (42/45)^{※1}]。※1：本剤から500mg錠1日1回投与への切り替え療法を含む。切り替え療法は、複雑性膀胱炎37例、急性単純性腎盂腎炎41例、複雑性腎盂腎炎43例で行われた。※2：本剤投与5日後の判定で、投与終了5～9日後は73.7% (28/38)。※3：本剤投与5日後の判定で、投与終了5～9日後は77.3% (68/88) ⑪副作用発現頻度は30.2% (49/162例)で、主な副作用は、注射部位紅斑8.0% (13/162例)、注射部位痒痒感6.2% (10/162例)、注射部位疼痛4.3% (7/162例) ⑫前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾炎)：国内第Ⅲ相試験 ⑬性器感染症患者を対象に、500mgを1日1回点滴静注時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した臨床試験の疾患別有効率(有効症例/総症例)は、急性細菌性前立腺炎83.3% (5/6)[※]、急性精巣上体炎83.3% (5/6)[※] [細菌性精巣上体炎66.7% (2/3)、クラミジア性精巣上体炎100% (3/3)]。※：本剤から500mg錠1日1回投与への切り替え療法を含む。切り替え療法は、急性細菌性前立腺炎6例、急性精巣上体炎6例で行われた ⑭副作用発現頻度は22.2% (4/18例)で、便秘、接触性皮膚炎、注射部位紅斑、注射部位疼痛の各5.6% (1/18例) ⑮腹膜炎：国内第Ⅲ相試験 ⑯腹膜炎患者を対象に、500mgを1日1回点滴静注時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した非盲検非対照試験の有効率(有効症例/総症例)は、腹膜炎70.6% (12/17) [腹膜炎(骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を除く)61.5% (8/13)、骨盤内炎症性疾患による腹膜炎100% (4/4)] ⑰副作用発現頻度は28.6% (6/21例)で、主な副作用は注射部位紅斑14.3% (3/21例) ⑱子宮内感染、子宮付属器炎：国内第Ⅲ相試験 ⑲子宮内感染及び子宮付属器炎患者を対象に、500mgを1日1回点滴静注時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した非盲検非対照試験の有効率(有効症例/総症例)は、子宮内感染85.7% (6/7)[※]、子宮付属器炎80.0% (8/10)[※]。※：本剤から500mg錠1日1回投与への切り替え療法を含む。切り替え療法は、子宮内感染5例、子宮付属器炎9例で行われた ⑳副

作用発現頻度は38.1% (8/21例)で、主な副作用は、ALT増加及びAST増加の各14.3% (3/21例) ⑦効能共通 国内臨床試験：各種感染症患者を対象に、500mgを1日1回点滴静注時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した臨床試験の菌種別菌消失率(消失菌株/菌消失率評価株数)は次のとおり。ブドウ球菌属：96.8% (30/31)、レンサ球菌属：100% (14/14)、肺炎球菌属：98.3% (59/60)〔ペニシリン耐性肺炎球菌[※]：100% (5/5)〕、腸球菌属：94.3% (33/35)、モラクセラ(ブランハ)属[※]・カタラリス：100% (11/11)、大腸菌：98.3% (113/115)、シトロバクター属：100% (4/4)、クレブシエラ属：100% (31/31)、エンテロバクター属：100% (9/9)、セラチア属：100% (4/4)、プロテウス属：80.0% (4/5)、インフルエンザ菌：100% (60/60)、緑膿菌：83.3% (10/12)、レジオネラ属：100% (1/1)、パストストレプトコッカス属：75.0% (18/24)、プレボテラ属：100% (4/4)。*：ベンジルペニシリン(PCG)のMIC $\geq 2.0\mu\text{g/mL}$ 【薬効薬理】①作用機序：本剤は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性S体であるレボフロキサシンの水和物を含有するニューキノロン系抗菌薬製剤で、細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに作用し、DNA複製を阻害。DNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ阻害活性はオフロキサシンの約2倍強い。抗菌作用は殺菌作用で、MIC付近の濃度で溶菌が認められた ②抗菌作用：レボフロキサシンは、嫌気性菌を含むグラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、並びに大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属を含む腸内細菌科、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌群、インフルエンザ菌、レジオネラ属、パストストレプトコッカス属、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)などに抗菌活性を示した。また、チフス菌、パラチフス菌、炭疽菌、パスト菌、ブルセラ属、野兔病菌、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)に対しても抗菌力を示した。実験的マウス感染治療試験で、レボフロキサシンは、治療効果を示した

【点眼液】：【薬物動態】①血中濃度 ③〔0.5%〕健康成人男性(10例)の片眼に1回2滴、1日4回、2週間連続点眼時、最終日の点眼1時間後の血中濃度は定量下限値(0.01 $\mu\text{g/mL}$)未満 ⑤〔1.5%〕健康成人(8例)の両眼に1日目に単回点眼し、2日目より反復(1日1回、1日8回、7日間)点眼時、8日目(最終日)の最高血漿中濃度は24.1ng/mL、到達時間は最終点眼後26分 ②分布 ③〔0.5%〕 ⑦有色ウサギに0.5% ¹⁴C-標識レボフロキサシン点眼液を1回50 μL 点眼時、眼球結膜及び眼瞼結膜では点眼後15分で各々最高濃度(C_{max})1,433.8、1,058.8ng eq./g、角膜及び房水では点眼後30分で各々C_{max} 6,839.5ng eq./g、842.8ng eq./mLを示した後、経時的に減少。メラニン含有組織の虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜では点眼後2時間で各々C_{max} 11,514.4、3,269.6ng eq./gを示した後緩慢に消失 ④有色ラットに0.5% ¹⁴C-標識レボフロキサシン点眼液1回1 μL を1日3回1週間点眼時、最終点眼1時間後の角膜、房水及び硝子体での眼組織中濃度は各々2,270.8、267.1、372.0ng eq./gを示した後経時的に減少。一方、虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜では最終点眼1時間後でそれぞれ185,047.6、36,549.6ng eq./gを示した後緩慢に消失 ⑥ビーグル犬に0.3%レボフロキサシン点眼液を1回1滴、1日4回、2週間連続点眼時、最終点眼24時間後の眼組織内濃度は、虹彩・毛様体で39.4 $\mu\text{g/g}$ 、脈絡膜・網膜色素上皮で12.3 $\mu\text{g/g}$ であり、眼組織のうちメラニン色素を含む組織には高度な分布が認められた。一方、色素上皮を除く網膜への移行はわずか ⑤〔1.5%〕白色ウサギの片眼に50 μL 単回点眼時、角膜中濃度は投与後15分にC_{max} (32.5 $\mu\text{g/g}$)を示した後、半減期86分で消失。眼球結膜及び眼瞼結膜中濃度は投与後15分にC_{max} (共に14.7 $\mu\text{g/g}$)を示し、投与後1時間までやや急速に減少。房水中濃度は投与後30分にC_{max} (3.1 $\mu\text{g/mL}$)を示した後、半減期71分で消失 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔0.5%〕 ③眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む) ④国内第Ⅱ相試験 (1)外眼部細菌感染症患者252例(有効性解析対象181例)を対象に、本剤0.3%^{*}、0.5%又は0.3%オフロキサシン点眼液を1回1滴、1日3回、原則3日以上(症状消失後2日まで、通算14日間まで)点眼した結果、有効率^{※1}は本剤0.3%群90.6%、(58/64例)、本剤0.5%群92.2% (59/64例)、0.3%オフロキサシン点眼液群90.6%、(48/53例)であり、3群間に有意差は認められなかった。また、本剤0.5%群の疾患別及び2例以上の株数の見られた菌種における有効菌種別臨床効果〔有効率(有効以上)〕は次のとおり。*：承認されている濃度は0.5% (a)疾患別臨床効果^{※2}：眼瞼炎100.0% (3/3)、涙囊炎85.7% (6/7)、麦粒腫87.5% (7/8)、結膜炎90.2% (37/41)、瞼板腺炎100.0% (4/4)、角膜炎(角膜潰瘍を含む)100.0% (3/3) (b)有効菌種別臨床効果^{※3}：ブドウ球菌属93.3% (28/30)、肺炎球菌87.5% (7/8)、腸球菌属100.0% (2/2)、コリネバクテリウム属100.0% (3/3)、アクネ菌85.7%

% (6/7) (2)本剤0.5%群に副作用は認められなかった ④国内第Ⅲ相試験 (1)外眼部細菌感染症患者366例(有効性解析対象287例)を対象に、本剤又は0.3%オフロキサシン点眼液を1回1滴、1日3回、原則3日以上(症状消失後2日まで、通算14日間まで)点眼した結果、本剤群の有効率^{※1}は97.2% (126/144例)であり、0.3%オフロキサシン点眼液群の88.1% (126/143例)と比較し、有意に優れた臨床効果が認められた。また、本剤群の疾患別及び有効菌種別臨床効果〔有効率(有効以上)〕は次のとおり (a)疾患別臨床効果^{※2}：眼瞼炎100.0% (7/7)、涙囊炎100.0% (12/12)、麦粒腫95.8% (23/24)、結膜炎97.1% (102/105)、瞼板腺炎100.0% (7/7)、角膜炎(角膜潰瘍を含む)100.0% (11/11) (b)有効菌種別臨床効果^{※3}：ブドウ球菌属98.7% (77/78)、レンサ球菌属100.0% (10/10)、肺炎球菌100.0% (9/9)、腸球菌属100.0% (3/3)、マイクロコッカス属100.0% (2/2)、モラクセラ属87.5% (7/8)、コリネバクテリウム属85.7% (12/14)、クレブシエラ属100.0% (5/5)、エンテロバクター属100.0% (4/4)、セラチア属100.0% (2/2)、プロテウス属100.0% (1/1)、モルガネラ・モルガニー100.0% (2/2)、インフルエンザ菌100.0% (7/7)、シュドモナス属100.0% (2/2)、緑膿菌100.0% (2/2)、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア100.0% (1/1)、アシネトバクター属100.0% (7/7)、アクネ菌92.9% (13/14) (2)副作用は本剤群176例中5例(2.8%)に認められ、主な副作用はしみる及び痒痒感1.1% (2/176例) ④国内一般臨床試験 (1)外眼部細菌感染症患者152例(有効性解析対象115例)を対象に、本剤を1回1滴、1日3回、原則3日以上(症状消失後2日まで、通算14日間まで)点眼した結果、有効率^{※1}は84.3% (97/115例)。また、疾患別及び有効菌種別臨床効果〔有効率(有効以上)〕は次のとおり (a)疾患別臨床効果^{※2}：眼瞼炎80.0% (4/5)、涙囊炎76.9% (10/13)、麦粒腫87.5% (7/8)、結膜炎83.8% (57/68)、瞼板腺炎90.0% (9/10)、角膜炎(角膜潰瘍を含む)90.5% (19/21) (b)有効菌種別臨床効果^{※3}：ブドウ球菌属83.1% (49/59)、レンサ球菌属88.9% (8/9)、肺炎球菌100.0% (2/2)、腸球菌属50.0% (1/2)、モラクセラ属100.0% (4/4)、コリネバクテリウム属83.3% (10/12)、プロテウス属50.0% (1/2)、インフルエンザ菌100.0% (3/3)、シュドモナス属66.7% (2/3)、緑膿菌100.0% (2/2)、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア66.7% (2/3)、アシネトバクター属83.3% (5/6)、アクネ菌95.5% (21/22) (2)副作用は145例中3例(2.1%)に認められ、主な副作用はしみる1.4% (2/145例) ⑤眼科周術期の無菌化療法：国内一般臨床試験 ⑥眼手術予定患者を対象に、本剤を1回1滴、1日5回^{*}、手術前2日間点眼した結果、無菌化率は70.0% (35/50例)。*：承認用法・用量は、1回1滴、1日3回点眼、症状により適宜増減 ④副作用は認められなかった ②〔1.5%〕 ③結膜炎、角膜炎：国内第Ⅲ相試験 ⑦細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎患者238例(有効性解析対象176例)を対象に、本剤を1回1滴、1日3回(細菌性角膜炎患者は症状に応じて1日3～8回の間で適宜増減)、14日間点眼した結果、有効率^{※1}は100%。また、疾患別臨床効果、有効菌種別臨床効果〔有効率(有効以上)〕は次のとおり (1)疾患別臨床効果^{※2}(1.5%、参考：0.5%製剤の順)：眼瞼炎－、93.3% (14/15)、涙囊炎－、87.5% (28/32)、麦粒腫－、92.5% (37/40)、結膜炎100.0% (170/170)、91.6% (196/214)、瞼板腺炎－、95.2% (20/21)、角膜炎(角膜潰瘍を含む)100.0% (6/6)、93.8% (30/32) (2)有効菌種別臨床効果^{※3}(1.5%、参考：0.5%製剤の順)：ブドウ球菌属100.0% (98/98)、91.8% (157/171)、レンサ球菌属100.0% (10/10)、95.8% (23/24)、肺炎球菌100.0% (25/25)、94.7% (18/19)、腸球菌属100.0% (4/4)、87.5% (7/8)、マイクロコッカス属－、100.0% (2/2)、モラクセラ属－、85.7% (12/14)、コリネバクテリウム属100.0% (79/79)、86.2% (25/29)、クレブシエラ属100.0% (2/2)、85.7% (6/7)、エンテロバクター属100.0% (2/2)、100.0% (4/4)、セラチア属100.0% (2/2)、100.0% (3/3)、プロテウス属100.0% (2/2)、75.0% (3/4)、モルガネラ・モルガニー－、100.0% (4/4)、インフルエンザ菌100.0% (17/17)、100.0% (10/10)、シュドモナス属－、100.0% (7/7)、緑膿菌－、100.0% (5/5)、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア－、80.0% (4/5)、アシネトバクター属100.0% (1/1)、94.1% (16/17)、アクネ菌100.0% (13/13)、93.0% (40/43) ④副作用は238例中7例(2.9%)に認められ、主な副作用は眼刺激3件(1.3%) ⑤眼科周術期の無菌化療法：国内一般臨床試験 ⑥眼手術予定患者を対象に、0.5%レボフロキサシン点眼液を1回1滴、1日5回^{*}、手術前2日間点眼した結果、無菌化率は70.0% (35/50例)。*：承認されている濃度は1.5%、用法・用量は1回1滴、1日3回点眼、症状により適宜増減 ④副作用は認められなかった。*¹：日本眼感染症学会制定の評価判定基準(1985年改訂、1988、1993年一部追加)に準拠し評価。^{※2}：複数の疾患を合併している場合は各々の疾患に1例として算入。^{※3}：複数の菌種が検出された場合は各々の菌種に1例として算入。^{※4}：日本眼感染症学会制定の評価判定基準及び抗菌点眼薬臨床評価のガイドライン(案)等に準じて評価 【薬効薬理】①作用機序：主な作用機序はDNAジャイレース(トポイソメラーゼⅣ)活性及びトポイソメラーゼⅣ

8 レホフ

活性の阻害による細菌のDNA合成阻害である。DNAジャイレース(トポイソメラーゼⅡ)活性とトポイソメラーゼⅣ活性のどちらを強く阻害するかは細菌によって異なる ②抗菌作用 ③本剤の抗菌スペクトラムは広範囲で、ブドウ球菌属、肺炎球菌属を含むレンサ球菌属、マイクロコッカス属、腸球菌属、コリネバクテリウム属等のグラム陽性菌及び緑膿菌を含むシュードモナス属、インフルエンザ菌、モラクセラ属、セラチア属、クレブシエラ属、プロテウス属、アシネトバクテラ属、エンテロバクテラ属等のグラム陰性菌並びに嫌気性菌であるアクネ菌等の眼感染症の起炎菌に対し、強い抗菌力を示す(*in vitro*) ④本剤は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性体(左旋体)であり、オフロキサシンの約2倍の抗菌活性を有する ⑤〔0.5%〕角膜感染予防作用：緑膿菌性角膜潰瘍のウサギ感染症モデルを用い、菌接種30分後から1回約50μL、2時間間隔で1日6回、3日間点眼した結果、角膜混濁は認められず、有意な予防効果を示した ⑥〔1.5%〕耐性菌に及ぼす用量の影響：*in vitro*眼組織中濃度シミュレーションモデルで、1.5%点眼液1日3回点眼は0.5%点眼液1日3回点眼と比較して、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(HSA201-00027株、レボフロキサシンに対するMIC=0.5μg/mL)及び緑膿菌(HSA201-00094株、レボフロキサシンに対するMIC=1μg/mL)の耐性菌出現を抑制。また、1.5%点眼液1日3回点眼及び0.5%点眼液1日3回点眼はいずれも、メチシリン感受性コアグラエ陰性ブドウ球菌(HSA201-00039株、レボフロキサシンに対するMIC=0.25μg/mL)の耐性菌出現を抑制

〔耳科用法〕：〔薬物動態〕①血中濃度 ②単回投与：持続する膿性耳漏を有する中耳炎患者6例に本剤を10滴単回点耳投与し、点耳後10分間耳浴時、血漿中レボフロキサシンのC_{max}及びAUC_{0-10h}の中央値〔範囲〕は4.88〔0.11, 38.90〕ng/mL及び43.18〔31.25, 322.08〕ng・h/mL ③反復投与：健康成人16例にレボフロキサシン点耳薬(0.5%投与群8例、1.5%投与群8例)を1回10滴、1日2回、8日間点耳し(1日目及び8日目は1日1回)、点耳後10分間耳浴時、投与8日目に1.5%投与群の1例で血漿中にレボフロキサシンが検出され、耳浴終了60分後に最高血漿中濃度(0.229ng/mL)に達した。他の15例は定量下限(0.1ng/mL)未満 ④分布：雄Hartleyモルモットに1.5%¹⁴C-標識体溶液100μLを中耳腔内に単回投与、又は1日1回、7日間反復投与し、30分、2時間、8時間後の組織分布を検討。単回投与及び7日間反復投与とも投与30分後では下垂体に最も高濃度の放射能が分布し、投与2時間後には、単回投与で腎臓、脾臓、心臓、反復投与で小腸、下垂体、脾臓の順に高濃度だったが、投与8時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満。大脳及び小脳ではいずれの観察時点でも定量下限未満 〔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：持続する膿性耳漏を有する中耳炎患者201例(FAS)(本剤群99例、プラセボ群102例)を対象とした二重盲検比較試験において、本剤を1回6〜10滴、1日2回、10日間点耳投与 ①治験薬投与終了時又は中止時の中耳炎に対する臨床効果〔膿性耳漏、充血(発赤)及び肉芽のすべての症状が消退した被験者の割合(有効率)〕は次表のとおり。プラセボに対する本剤の優越性が検証された

	本剤群	プラセボ群	群間差 ^{※1} [95%信頼区間] ^{※2}
中耳炎	46.5% (46/99例)	23.5% (24/102例)	22.9〔9.8, 35.1〕 p ^{※3} =0.001
急性中耳炎	62.5% (5/8例)	28.6% (2/7例)	33.9 [-13.8, 65.3]
穿孔型慢性中耳炎	45.1% (41/91例)	23.2% (22/95例)	21.9〔8.3, 34.5〕

※1：本剤群－プラセボ群。※2：Newcombeスコア。※3：罹患耳を層別因子にしたCochran-Mantel-Haenszel検定

菌種別の菌消失率〔(「菌消失」と判定された菌数÷「菌消失」又は「菌消失せず」と判定された菌数)×100〕は、Coagulase (－) *Staphylococci*(3株)、MSSA(*Staphylococcus aureus*, 40株)、*Staphylococcus auricularis*(1株)、*Staphylococcus capitis*(7株)、*Staphylococcus caprae*(4株)、*Staphylococcus epidermidis*(5株)、*Staphylococcus lugdunensis*(1株)、*Streptococcus dysgalactiae*(1株)、*Klebsiella pneumoniae*(1株)、*Enterobacter aerogenes*(1株)、*Enterobacter cloacae*(5株)、*Serratia marcescens*(3株)、*Pseudomonas stutzeri*(1株)、*Acinetobacter baumannii*(1株)がいずれも100%、*Pseudomonas aeruginosa*(9株)が88.9%、MRSA(*Staphylococcus aureus*, 6株)が83.3% ②FASのうち、画像判定委員会により外耳道に腫脹又はびらん・発赤のいずれかの所見があると判定された症例161例(本剤群82例、プラセボ群79例)を対象に外耳炎に対する有効性を事後解析。治験薬投与終了時又は中止時の外耳炎に対する臨床効果〔膿性耳漏、外耳道の炎症所見(腫脹、びらん又は発赤)のすべての症状が消退した被験者の割合〕は、本剤群で47.6% (39/82例)、プラセボ群で20.3% (16/79例) 〔薬効薬理〕①作用機

序：〔点眼薬〕の項参照 ②抗菌作用：本剤は、グラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクテラ属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクテラ属に対し、抗菌活性を示す。ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性体(左旋体)であり、オフロキサシンの約2倍の抗菌活性を有する(*in vitro*)

〔性状〕レボフロキサシン水和物(LVFX)は淡黄白色〜黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。光によって徐々に暗淡黄白色になる。融点：約226℃(分解)

〔備考〕再審査期間中(コムレクス耳科用液について2023年3月27日から6年) 〔保険通知〕平成21年6月19日保医発第0619001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について クラビット細粒10%、クラビット錠250mg、クラビット錠500mg ①本剤の用法及び用量は以下のとおりであるので、使用にあたっては十分留意すること ア 通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する イ 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回14日間経口投与する ②また、本剤を除く既記載の内用レボフロキサシン製剤については、本剤と用法及び用量が異なるため、上記①ア及びイの用法及び用量では算定できないことから、その使用にあたっては十分留意すること

平成26年12月11日保医発1211第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について レボフロキサシン錠250mg「MEEK」、同「日医工P」、同「明治」、同「サノフィ」、同「イワキ」、同「サトウ」、同「サワイ」、同「科研」、同「ZE」、同「ケミファ」、同「タナベ」、同「CH」、同「テバ」、同「タカタ」、同「アメル」、同「ファイザー」、同「イセイ」、同「杏林」、同「サンド」、同「DSEP」、同「CEO」、同「トーワ」、同「ニプロ」、同「P」、同「YD」、同「JD」、同「オーハラ」、同「TCK」及び同「ニットー」、レボフロキサシン錠500mg「MEEK」、同「日医工P」、同「明治」、同「サノフィ」、同「イワキ」、同「サトウ」、同「サワイ」、同「科研」、同「ZE」、同「ケミファ」、同「タナベ」、同「CH」、同「テバ」、同「タカタ」、同「アメル」、同「ファイザー」、同「イセイ」、同「杏林」、同「サンド」、同「DSEP」、同「CEO」、同「トーワ」、同「ニプロ」、同「P」、同「YD」、同「オーハラ」、同「TCK」及び同「ニットー」、レボフロキサシンOD錠250mg「トーワ」及び同500mg「トーワ」、レボフロキサシン粒状錠250mg「モチダ」及び同500mg「モチダ」、レボフロキサシン細粒10%「DSEP」並びにレボフロキサシン内用液250mg「トーワ」 ①本剤の用法及び用量は以下のとおりであるので、使用にあたっては十分留意すること ア 通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する イ 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回14日間経口投与する ②既記載の内用レボフロキサシン製剤については、本剤と用法及び用量が異なるものが存在するため、その使用に当たっては製剤ごとの用法・用量を確認すること

平成27年6月18日保医発0618第2号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について レボフロキサシン錠250mg「SUN」及び同「日医工」並びにレボフロキサシン錠500mg「SUN」及び同「日医工」 ①本剤の用法及び用量は以下のとおりであるので、使用に当たっては十分留意すること ア 通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する イ 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回14日間経口投与する ②既記載の内用レボフロキサシン製剤については、本剤と用法・用量が異なるものが存在するため、その使用に当たっては製剤ごとの用法・用量を確認すること

ropeginterferon alfa-2b (genetical recombination) (JAN)
ロペグインターフェロンアルファ-2b
(遺伝子組換え)
抗悪性腫瘍剤 429

基本添付文書 ペスレミ皮下注シリンジ2023年3月作成

【製品】 規格等：【製】 【処方】 《ペスレミ皮下注シリンジ250・500μg
2023.03.27承認》

ペスレミ Besremi 皮下注シリンジ250・500μg（ファーマエッセンシア）

【組成】 インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)として
[注射液]：1シリンジ(0.5mL)中250μg，(1mL)中500μg。pH：6.0±
0.5 浸透圧比：約1.4

本剤は、大腸菌を用いて製造される

【効能・効果】 真性多血症(既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)

【効能関連注意】 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績参照)

【用法・用量】 ロペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)として、1回100μg(他の細胞減少療法薬を投与中の場合は50μg)を開始用量とし、2週に1回皮下注。患者の状態により適宜増減するが、増量は50μgずつ行い、1回500μgを超えない

【用法関連注意】 ①投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整する ②投与中に副作用が現れた場合は、次の基準を参考に、本剤を休業又は減量する

副作用	程度*	用量調節及び処置
好中球減少	好中球数750/mm ³ 未満	用量を50μg減量することを考慮
	好中球数500/mm ³ 未満	グレード1以下に回復するまで休業。回復後に投与を再開する場合、休業前の用量から50μg減量
前記以外の副作用	グレード2	用量を50μg減量することを考慮
	グレード3以上	グレード1以下に回復するまで休業。回復後に投与を再開する場合、休業前の用量から50μg減量

*：グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始する ②本剤により間質性肺炎、自殺企図が現れることがあるので、十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明する(重要な基本的注意②⑦、特定背景関連注意①③③、重大な副作用②④参照)

【禁忌】 ①本剤の成分、他のインターフェロン製剤又はワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 ②小柴胡湯を投与中の患者(相互作用④参照) ③自己免疫性肝炎の患者[肝炎が悪化することがある] ④非代償性肝疾患の患者[症状が悪化することがある]

【重要な基本的注意】 ①過量投与を防ぐため、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与する ②抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状が現れた場合には直ちに連絡するように注意を与える(警告②、特定背景関連注意①③、重大な副作用②参照) ③意識障害、失神、昏睡、錯乱等を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意する(重大な副作用②参照) ④骨髄機能抑制、肝機能障害、急性腎障害、甲状腺機能障害等が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床

検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査、甲状腺機能検査等)を行う(特定背景関連注意①③③、重大な副作用②④④参照) ⑤糖尿病が増悪又は発症することがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行う(特定背景関連注意①③、重大な副作用②参照) ⑥心臓障害が現れることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行う(特定背景関連注意①③、重大な副作用②参照) ⑦間質性肺炎が現れることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意する。間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、特に定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意する。また、咳嗽、呼吸困難等が現れた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与える(警告②、特定背景関連注意①③、重大な副作用②参照) ⑧網膜症等の眼障害が現れることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行う。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導する(重大な副作用②参照) ⑨溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病が現れることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数、末梢血像等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行う(重大な副作用②参照) ⑩過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい(重大な副作用②参照) ⑪本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分に配慮する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者：中枢・精神神経障害が増悪することがある(警告②、重要な基本的注意②、重大な副作用②参照) ③痙攣発作のある患者：症状が増悪することがある(重大な副作用②参照) ④甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者：甲状腺機能障害が悪化することがある(重要な基本的注意②、重大な副作用②参照) ⑤骨髄機能抑制のある患者：重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい(重要な基本的注意②、重大な副作用②参照) ⑥糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者：糖尿病が増悪又は発症するおそれがある(重要な基本的注意②、重大な副作用②参照) ⑦心疾患のある患者又はその既往歴のある患者：心疾患が増悪することがある(重要な基本的注意②、重大な副作用②参照) ⑧間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺炎が増悪又は再発することがある(警告②、重要な基本的注意②、重大な副作用②参照) ⑨自己免疫疾患(ただし自己免疫性肝炎を除く)又はその素因のある患者：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与する。疾患が増悪又は顕性化することがある(重大な副作用②参照) ⑩高血圧症の患者：脳出血等の脳血管障害が現れることがある(重大な副作用②参照) ⑪アレルギー素因のある患者 ⑫腎機能障害患者 重度の腎機能障害のある患者：腎障害が悪化するおそれがある(重大な副作用②参照) ⑬肝機能障害患者 重度の肝機能障害のある患者(ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く)：肝障害が悪化するおそれがある(重大な副作用②参照) ⑭生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、本剤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に指導する(特定背景関連注意③参照) ⑮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。本剤のカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する実験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から流産及び胚死亡が認められている(特定背景関連注意④参照) ⑯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。他のインターフェロン製剤においてラットで乳汁への移行が認められている ⑰小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑱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

【相互作用】 ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)はCYP1A2及び2D6の阻害作用を有する

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯(ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯、テイコク小柴胡湯エキス等)(禁忌④参照)	他のインターフェロン製剤で、間質性肺炎が現れることが報告されている	機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン イミプラミン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある	バグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)はCYP1A2の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
CYP2D6の基質 メトプロロール アミトリプチリン メトクロプラミド等		バグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)はCYP2D6の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
アンチピリン ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されている	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある
ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある	作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている
免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者(腎・骨髄移植等)における免疫抑制療法の効果が弱まることがある	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている

【副作用】次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、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**抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動**(いずれも頻度不明)：抑うつ、自殺企図が現れることがある。また、躁状態、攻撃的行動が現れ、他害行為に至ることがある。不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等が現れた場合には中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討する。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい(警告②、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②参照) ③**意識障害、失神、見当識障害、痙攣、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)**(いずれも頻度不明) ④**甲状腺機能障害**：甲状腺機能亢進(0.1%未満)又は低下(2.6%)が増悪又は発症することがある。甲状腺機能の管理が難しい場合には、中止を考慮する(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②参照) ⑤**糖尿病**(頻度不明)：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがある(重要な基本的注意②、特定背景関連注意②参照) ⑥**心臓障害**(頻度不明)：心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈(心房細動、心室性頻脈等)等が現れることがある(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②参照) ⑦**間質性肺炎**(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常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(警告②、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②参照) ⑧**眼障害**：網膜症(頻度不明)等が現れることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意する(重要な基本的注意②参照) ⑨**肝機能障害**(23.7%)：黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害が現れた場合には速やかに中止し、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②参照) ⑩**急性腎障害**(頻度不明)：急性腎障害、ネフローゼ症候群等が現れることがある(重要な基本的注意②、特定背景関連注意②参照) ⑪**皮膚障害**(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の重篤な皮膚障害が現れることがある ⑫**感染症**(頻度不明)：易感染性となり、敗血症、肺炎等が現れることがある ⑬**消化管障害**(頻度不明)：消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎等が現れることがある ⑭**骨髄抑制**：白血球数減少(3.2%)、血小板数減少(1.9%)、汎血球減少症(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少症(7.0%)、血小板減少症(12.1%)、貧血(6.4%)等が現れることがある(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②参照) ⑮**出血**：脳出血(頻度不明)等が現れることがある(特定背景関連注意①②③参照) ⑯**血栓塞栓症**(頻度不明)：脳梗塞、肺塞栓症等が現れることがある ⑰**自己免疫疾患**(頻

度不明)：自己免疫現象によると思われる症状・徴候(肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病等)が現れることがある(特定背景関連注意①②参照) ⑱**溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)**(頻度不明)：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とするHUS、TTPが現れることがある(重要な基本的注意②参照) ⑲**過敏症**：ショック(頻度不明)等が現れることがあるので、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧低下等が現れた場合には直ちに中止する(重要な基本的注意②参照)

② その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
全身症状	インフルエンザ様疾患(9.6%)、疲労(11.5%)、発熱(6.4%)	倦怠感	悪寒、疼痛
精神・神経系		気分動揺、頭痛、浮動性めまい、傾眠	感情的苦悩、気分変化、神経根障害
肝臓	γ -GTP上昇(9.6%)		血中アルカリホスファターゼ上昇
循環器			動悸、心室壁運動低下
消化器	下痢(5.8%)	腹痛、悪心、便秘	上腹部痛、口内乾燥
皮膚	脱毛症(14.1%)、癢疹症(6.4%)	発疹、湿疹、紅斑、乾皮症	多汗症、光線過敏性反応、全身性癢疹症
神経・筋	筋肉痛(8.3%)、関節痛(6.4%)	四肢痛、筋骨格痛	骨痛、筋骨格系胸痛
呼吸器			咳嗽、咽喉刺激感、労作性呼吸困難
眼			ドライアイ、霧視
投与部位			注射部位疼痛、注射部位癢疹感
その他	尿中 β_2 ミクログロブリン増加(20.7%)	血中甲状腺刺激ホルモン増加、抗甲状腺抗体陽性	血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿酸増加、無痛性甲状腺炎

国内第Ⅱ相試験(A19-201試験)及び海外第Ⅲ相試験(PROUD-PV試験)の結果に基づき頻度を算出した

【適用上の注意】①**薬剤調製時の注意**：他の製剤との混注を行わない ②**薬剤投与時の注意**：注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：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】外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】凍結を避け、2～8℃で保存。有効期間：[250 μ g] 24ヵ月、[500 μ g] 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 単回投与：日本人健康成人男子に本剤100、200及び300 μ g(各6例)を単回皮下注時の血清中濃度推移は添付文書参照、血清中濃度及び薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量(例数)	100 μ g	200 μ g	300 μ g
C _{max} (ng/mL)	8.421 $\pm$ 2.980	35.21 $\pm$ 11.19	41.40 $\pm$ 15.47
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	1,927 $\pm$ 1,046	6,517 $\pm$ 2,251	7,843 $\pm$ 1,345
T _{max} (hr) [※]	110.73 (95-170.73)	108.07 (36-168.28)	108.08 (36-239.77)
t _{1/2} (hr)	68.95 $\pm$ 44.91	67.11 $\pm$ 51.46	66.52 $\pm$ 48.75

※：中央値(最小値-最大値)

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内第Ⅱ相試験：標準的な治療が困難な真性多血症患者^{※1}を対象とした、非盲検非対照試験で、本剤100 μ g【ヒドロキシカルパミド(HU)による治療下の場合は50 μ g】を開始用量として2週に1回皮下注し、その後は血液学的完全奏効(CHR)^{※2}を達成するよう50～500 μ gの範囲で2週に1回皮下注することとし^{※3}、最大12ヵ月投与することとした。^{※1}：次の(1)～(3)のいずれかに該当する患者が標準的な治療が困難なPV患者とした。(1)長期の治療が想定される若年患者 (2)リスク分類が低リスクであるものの疾患に関連する症状及び徴候により細胞減少療法が推奨される患者 (3)HUの治療歴があり、欧州白血病ネット(ELN)基準に基づくHUに不耐容の患者。なお、症候性脾腫を有する患者及びELN基準に基づきHUに治療抵抗性の患者は除外。^{※2}：過去3ヵ月間で瀉血を要さず、ヘマトクリット(Ht)値が $\geq$ 45%未満、白血球数が $\geq 10 \times 10^9/L$

以下かつ血小板数が $400 \times 10^9/L$ 以下と定義。^{※3}：本剤投与開始時点でHUが投与されている場合には、本剤の増量と並行して、HUを適切に漸減することとした ①主要評価項目とされた本剤投与9及び12カ月の両時点において中央判定によるCHRを達成した患者の割合[95%信頼区間](%)は27.6[12.7, 47.2](8/29例) ②副作用発現頻度は、100%(29/29例)。主な副作用は、脱毛症55.2%(16/29例)、疲労27.6%(8/29例)、インフルエンザ様疾患27.6%(8/29例)、ALT増加20.7%(6/29例)等(効能関連注意参照) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は、I型インターフェロン(IFN)受容体に結合し、ヤススキナーゼ(JAK)1及びチロシンキナーゼ(TYK)2の活性化を介して、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を増加し、IFN誘導遺伝子の発現を増加させ、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こすこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測。しかし、真性多血症(PV)患者での効果の発現機序については不明 ②腫瘍細胞増殖抑制作用：*in vitro*において、変異型JAK2(V617F)を有するヒトPV患者由来造血前駆細胞により産生される赤血球数を減少

〔性状〕ロペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)はインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)類縁体であり、N末端にProが⁶付加され、2本のメトキシポリエチレングリコール鎖(分子量：約43,000)がリンカーを介して結合している(PEG結合部位：Pro1残基)。166個のアミノ酸残基からなるPEG化蛋白質(分子量：約61,000)

〔備考〕再審査期間中(2023年3月27日から8年)