

atomoxetine hydrochloride (JAN)

アトモキセチン塩酸塩

注意欠陥/多動性障害治療剤・選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

117

【基本電子添文】 ストラテラカプセル・内用液2024年4月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ストラテラカプセル5・10・25mg 2009.04.22承認》
アトモキセチン 錠5・10・25・40mg（第一三共エスファ 高田）
アトモキセチン 錠5・10・25・40mg 内用液0.4%（東和薬品 ニプロ 日本ジェネリック）
アトモキセチン カプセル5・10・25・40mg（ヴィアトリス・ヘルスケア・ヴィアトリス 共和薬品 沢井 日医工）
ストラテラ Strattera カプセル5・10・25・40mg 内用液0.4%（日本イーライリリー）

【組成】 アトモキセチンとして
〔錠剤〕：1錠中5mg, 10mg, 25mg, 40mg
〔カプセル〕：1カプセル中5mg, 10mg, 25mg, 40mg
〔内用液〕：1mL中4mg
アトモキセチン塩酸塩4.6mgはアトモキセチン4mgに相当

【効能・効果】 注意欠陥/多動性障害（AD/HD）
効能関連注意 ①6歳未満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⑥，臨床成績①③⑦～⑨参照） ②AD/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）等の標準的で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】 アトモキセチンとして ①18歳未満の患者には，1日0.5mg/kgより開始し，その後1日0.8mg/kgとし，更に1日1.2mg/kgまで増量した後，1日1.2～1.8mg/kgで維持。ただし，増量は1週間以上の間隔をあけて行うこととし，いずれの投与量においても1日2回に分服。症状により適宜増減するが，1日量は1.8mg/kg又は120mgのいずれか少ない量を超えない ②18歳以上の患者には，1日40mgより開始し，その後1日80mgまで増量した後，1日80～120mgで維持。ただし，1日80mgまでの増量は1週間以上，その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし，いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分服。症状により適宜増減するが，1日量は120mgを超えない

用法関連注意 ①CYP2D6阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では，血中濃度が上昇し，副作用が発現しやすいおそれがあるため，投与に際しては忍容性に問題がない場合にのみ増量するなど，患者の状態を注意深く観察し，慎重に投与する（特定背景関連注意①①，相互作用②，薬物動態④a⑥⑦⑨参照） ②中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する患者においては，開始用量及び維持用量

を通常の50%に減量する。また，重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する患者においては，開始用量及び維持用量を通常の25%に減量する（特定背景関連注意③，薬物動態⑥b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 ②MAO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）を投与中あるいは中止後2週間以内の患者（相互作用①参照） ③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⑦⑧，その他の注意①c参照） ④褐色細胞腫又はパラガングリオーマ若しくはその既往歴のある患者〔急激な血圧上昇及び心拍数増加の報告がある〕 ⑤閉塞隅角緑内障の患者〔散瞳が現れることがある〕

【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（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対して，治療上の位置づけ及び本剤による副作用発現等のリスクについて，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，必要に応じて休薬期間を設定するなどして，定期的に有用性の再評価を実施する ③臨床試験で投与中の小児患者において，自殺念慮や関連行動が認められているため，投与中の患者ではこれらの症状の発現について注意深く観察する（その他の注意①a参照） ④攻撃性，敵意はAD/HDにおいてしばしば観察されるが，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（その他の注意①b参照） ⑤通常量を服用していた精神病性障害や躁病の既往歴がない患者において，幻覚等の精神病性又は躁病の症状が報告されている。このような症状の発現を認めたら，本剤との関連の可能性を考慮する。中止が適切な場合もある ⑥眠気，めまい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従事させないよう注意する ⑦心血管系に対する影響を観察するため，開始前及び投与期間中は定期的に，血圧及び心拍数（脈拍数）を測定する（禁忌③，特定背景関連注意①b～e，その他の注意①c参照） ⑧血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので，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。また，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，若しくはその可能性が示唆される患者に対して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（禁忌③，特定背景関連注意①b～e，その他の注意①c参照） ⑨小児において投与初期に体重増加の抑制，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しくないときは減量又は中断等を考慮する **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 a痙攣発作又はその既往歴のある患者：痙攣を起こすことがある b心疾患（QT延長を含む）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（重要な基本的注意⑦⑧，その他の注意①c参照） c先天性QT延長症候群の患者又はQT延長の家族歴のある患者：QT延長を起こすおそれがある（重要な基本的注意⑦⑧，その他の注意①c参照） d高血圧又はその既往

歴のある患者：症状を悪化又は再発させるおそれがある（重要な基本的注意⑦⑧，その他の注意①㉔参照） ㉔脳血管障害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（重要な基本的注意⑦⑧，その他の注意①㉔参照） ④起立性低血圧の既往歴のある患者：本剤による起立性低血圧の報告がある ⑧精神系疾患（精神病的障害，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 ㉔排尿困難のある患者：症状を悪化させるおそれがある ①遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）：（用法関連注意①，薬物動態④㉔参照） ②腎機能障害患者：血中濃度が上昇するおそれがある（薬物動態⑥㉔参照） ③肝機能障害患者：血中濃度が上昇するおそれがある（用法関連注意②，薬物動態⑥㉔参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物実験（ラット）において胎盤通過性が認められている ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている ⑥小児等：低出生体重児，新生児，乳児，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①，臨床成績①㉔㉕～㉖参照） ⑦高齢者：一般に生理機能が低下している

【相互作用】 本剤は，主に肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される（薬物動態④㉔参照）

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 ・セレギリン塩酸塩（エフビー） ・ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） ・サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ）（禁忌㉔参照）	両薬剤の作用が増強されることがある。MAO阻害剤の中止後に本剤を投与する場合には，2週間以上の間隔をあける。また，本剤の中止後にMAO阻害剤を投与する場合は，2週間以上の間隔をあける	脳内モノアミン濃度が高まる可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルブタモール硫酸塩（静注等の全身性投与。吸入投与を除く）（薬物動態⑦㉔㉕参照）	心拍数，血圧が上昇したとの報告があるので，注意して投与する	心血管系への作用を増強する可能性がある
β-受容体刺激剤（サルブタモール硫酸塩を除く）	これらの薬剤の心拍数，血圧上昇作用が増強するおそれがあるので，注意して投与する	これらの薬剤の心血管系への作用を増強する可能性がある
CYP2D6阻害剤 ・パロキセチン塩酸塩水和物等（用法関連注意①，薬物動態⑦㉔参照）	本剤の血中濃度が上昇することがあるので，経過を観察しながら時間をかけて本剤を増量する	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある
昇圧作用を有する薬剤 ・ドパミン塩酸塩等	これらの薬剤の血圧上昇作用が増強するおそれがあるので，注意して投与する	これらの薬剤の血圧への作用に影響する可能性がある
ノルアドレナリンに影響する薬剤 ・三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等） ・選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ・メチルフェニデート塩酸塩等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるので，注意して投与する	これらの薬剤のノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に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 ㉔肝機能障害，黄疸，肝不全（いずれも頻度不明）：肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全が現れることがある ㉔アナフィラキシー（頻度不明）：血管神経性浮腫，蕁麻疹等のアナフィラキシーが現れることがある

②その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心（31.5%），食欲減退（19.9%），腹痛，嘔吐，便秘，口渇	下痢，消化不良，口内乾燥		鼓腸
精神神経系	頭痛（15.4%），傾眠（15.8%），浮動性めまい，不眠症	体位性めまい，睡眠障害，易刺激性，不快気分	早朝覚醒型不眠症，気分変化，振戦，抑うつ気分，錯感覚，不安，感覚鈍麻，幻覚を含む感覚障害，うつ病，攻撃性，リビドー減退，チック，激越，落ち着きのなさ	びくびく感
過敏症		痒疹症	発疹，蕁麻疹	
循環器	動悸	頻脈，血圧上昇，心拍数増加	心電図QT延長，失神	レイノー現象，潮紅
皮膚		多汗症	皮膚炎	
泌尿・生殖器		排尿困難，勃起不全，不規則月経	生殖器痛，尿閉，月経困難症，射精障害，前立腺炎，頻尿	持続勃起，勃起時疼痛，射精不能，精巣痛，オルガズム異常，尿意切迫
その他	体重減少	胸痛，無力症，疲労，ほてり，悪寒，味覚異常	結膜炎，胸部不快感，末梢冷感，冷感，筋痙攣	散瞳

副作用の発現頻度は小児はLYBD試験，LYBC試験，LYDA試験に基づき，成人はLYED試験，LYEH試験，LYEE試験，LYEK試験に基づき算出した

【過量投与】 ①症状：過量投与時には，痙攣，QT延長，傾眠，興奮，運動亢進，異常行動，消化器症状，散瞳，頻脈，口渇，浮動性めまい，振戦及び血圧上昇等が認められている。また，本剤及び他剤を同時に過量投与した場合には，死亡例も報告されている ②処置：本剤は蛋白結合率が高いため，透析は有効ではない 【適用上の注意】 ①〔内用液〕薬剤投与時の注意：内服用にのみ使用させる ②薬剤交付時の注意 ㉔〔錠剤・カプセル〕眼球刺激性があるため，錠剤は分割・粉碎して服用しないよう，カプセルはカプセル剤を開けて服用しないよう指導する。錠剤が粉碎・破損し眼球に付着した場合，カプセル内容物が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し，医師に相談するよう指導する。また，手やその他の付着した可能性のある箇所は，すぐ水で洗浄するよう指導する ㉔〔内用液〕㉔希

積しない。瓶包装品のまま交付する。やむを得ず小分けする場合は、専用容器を使用する。また、患者（小児の場合には患者及び保護者又はそれに代わる適切な者）に対し、本剤に添付されている使用説明書を渡し、服用方法を指導する ④小児の手の届かない所に保管するよう指導する ⑤眼球刺激性があるため、内用液が眼球に付着した場合はすぐに水で洗浄し、医師に相談するよう指導する。また、手やその他の付着した可能性のある箇所は、すぐ水で洗浄するよう指導する 【その他の注意】 ①臨床使用に基づく情報 ①a外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD患者における11試験及び遺尿症患者における1試験の計12試験）の併合解析において、プラセボ群に対して本剤群では投与初期の自殺念慮のリスクが大きかったとの報告がある〔本剤群5/1,357（0.37%）、プラセボ群0/851（0%）〕。なお、これらの試験において既遂例は認められなかった。また、AD/HDに併存する精神系疾患は自殺念慮、自殺行動のリスクの増加に関連しているとの外国の報告がある（重要な基本的注意③参照） ①b外国の小児及び青少年を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD患者における11試験）の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率は本剤群21/1,308（1.6%）、プラセボ群9/806（1.1%）であった。日本及び外国の成人を対象としたプラセボ対照短期試験（AD/HD患者における9試験）の併合解析において、攻撃的行動、敵意の発現率は本剤群6/1,697（0.35%）、プラセボ群4/1,560（0.26%）であった（重要な基本的注意④参照） ②国内外の臨床試験データの併合解析において、小児及び成人の5.9～11.6%に血圧上昇（収縮期20mmHg以上、拡張期15mmHg以上）又は心拍数増加（20bpm以上）が認められたとの報告がある（禁忌③、重要な基本的注意⑦⑧、特定背景関連注意①⑥～⑥参照） ②非臨床試験に基づく情報 ②a幼若ラットにアトモキセチン1、10及び50mg/kgを約75日間反復投与時、1mg/kg以上で性成熟のわずかな遅延、10mg/kg以上で精巣上体尾部重量の低下及び精巣上体中の精子数減少が見られたが、性成熟後の生殖能や受胎能に影響はなかった。ラットで生じたこれらの変化は軽度であったが、そのときの血漿中濃度（AUC）を臨床最大用量投与時（1.8mg/kg）のAUCと比較すると1mg/kgでは最大で0.2倍（CYP2D6通常活性、EM）又は0.02倍（CYP2D6活性欠損、PM）、10mg/kgでは最大で1.9倍（EM）又は0.2倍（PM）であり、臨床用量での安全域は確保されていない。なお、外国の小児及び青少年患者において、第二次性徴に対する影響を調べた臨床試験では本剤の性成熟に対する影響は示唆されなかった ②b妊娠ウサギに器官形成期を通じてアトモキセチンを経口投与した3試験のうち1試験において、最高用量の100mg/kgで生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、総頸動脈起始異常と鎖骨下動脈欠損の発現率の微増が認められたが、これらの変化は背景データの範囲内であった。この用量では軽度の体重増加の抑制及び摂餌量の低下等の母体毒性も認められており、このときのAUCは臨床最大用量投与時（1.8mg/kg）のAUCと比較すると2.6倍（EM）又は0.3倍（PM）であった。なお、これらの所見が認められたのは3試験のうち1試験であり、アトモキセチンとの関連性及びヒトへの外挿性は不明である 【保存等】 室温保存。有効期間：〔カプセル〕36ヵ月、〔内用液〕24ヵ月

【薬物動態】〔アトモキセチンとして。#：承認用法・用量は、小児：1日0.5mg/kg（0.125mL/kg）より開始し、その後1日0.8mg/kg（0.2mL/kg）とし、更に1日1.2mg/kg（0.3mL/kg）

まで増量後、1日1.2～1.8mg/kg（0.3～0.45mL/kg）で維持。成人：1日40mg（10mL）より開始し、その後1日80mg（20mL）まで増量後、1日80～120mg（20～30mL）で維持〕 ①血中濃度 ①aCYP2D6の遺伝子型の解析：本臨床評価に際し、CYP2D6活性を遺伝子型により分類し、不活性型アレルをホモで有する場合を不活性（Poor Metabolizer, PM）、それ以外を通常活性（Extensive Metabolizer, EM）と定義。日本人ではPMの割合が少ないことから、EMを更に細分化し、CYP2D6の活性が低下した遺伝子が関連するIntermediate Metabolizer

（IM）を定義

《遺伝子に基づいたCYP2D6分類》

CYP2D6 表現型	CYP2D6 表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型※1 （アレル/アレル）
PM	PM	不活性型/不活性型
EM	UM (Ultra rapid Metabolizer)	通常活性型/通常活性型 ※2
	EM	通常活性型/通常活性型
	IM	通常活性型/活性低下型 通常活性型/不活性型 活性低下型/活性低下型 活性低下型/不活性型

※1：通常活性型：*1（野生型）、*2、*35。活性低下型：*9、*10、*17、*29、*41。不活性型：*3、*4、*5、*6、*7、*8、*11、*12、*14/*14A、*15、*19、*20、*21、*36、*40。※2：通常活性型を3以上有する場合

①b〔内用液〕生物学的同等性：CYP2D6 EM健康成人40例に50mgに相当する内用液又はカプセルを空腹時単回経口投与#時、内用液はカプセルと生物学的に同等であることを確認

製剤 投与量	T _{max} (hr) ※	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) ※	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
内用液 12.5mL	0.75 (0.50-6.00)	477 (26)	2.48 (1.85-7.12)	2,650 (61)
カプセル 25mg×2	0.75 (0.50-6.00)	515 (33)	2.37 (1.90-5.33)	2,570 (62)

算術平均値（CV%）。※：中央値（範囲）

②c単回投与：CYP2D6 EM健康成人に10、40、90又は120mg単回経口投与#時の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度曲線下面積（AUC）は、投与量に比例して増加

投与量	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ※1	T _{1/2} (hr) ※2	CL/F (L/hr)
10mg (22例)	0.574 (70.2)	110.53 (33.2)	1.25 (0.50 ～2.00)	3.46 (1.85 ～6.61)	22.93 (43.0)
40mg (21例)	2.51 (68.5)	478.36 (33.5)	1.00 (0.50 ～4.00)	4.12 (2.09 ～7.06)	21.18 (47.0)
90mg (20例)	5.30 (54.2)	920.03 (33.1)	1.75 (0.50 ～6.00)	4.01 (2.16 ～7.03)	20.50 (39.3)
120mg (19例)	6.43 (37.5)	1,086.23 (30.6)	1.00 (0.50 ～4.00)	4.27 (2.86 ～6.23)	21.43 (38.7)

算術平均値（CV%）。※1：中央値（範囲）。※2：算術平均値（範囲）

②d反復投与：CYP2D6 EM健康成人に1回40mg又は60mgを1日2回7日間反復経口投与#時の血漿中濃度は、初回投与約1時間後にC_{max}（ng/mL）427.34及び615.52に達した。反復投与開始から約24時間で定常状態に達すると予測され、反復投与時において最終投与約1時間後にC_{max}（ng/mL）604.52及び874.33に達した

投与量	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ※1
初回40mg (10例)	1.95 (38.3)	427.34 (33.9)	1.25 (0.50~2.00)
反復40mg (10例)	2.47 (42.0) ※2	604.52 (35.3)	1.00 (0.50~1.50)
初回60mg (10例)	3.14 (41.6)	615.52 (32.3)	1.00 (1.00~2.00)
反復60mg (9例)	3.73 (41.8) ※2	874.33 (26.2)	1.00 (0.50~2.00)

算術平均値 (CV%)。※1：中央値 (範囲)。※2：AUC_{0-t}
©成人と患児の薬物動態比較 (外国人データ)：CYP2D6 EM健康成人群 (臨床薬理試験統合解析) とEM AD/HD患児群 (7～14歳) の薬物動態を比較した結果、患児と成人のC_{max} (投与量を体重で補正) 及び消失半減期は同程度。体重補正したクリアランスと分布容積にも両者間で大きな違いは認められなかった

集団	C _{max} ※ (ng/mL) / (mg/kg)	C _{max} , s s (ng/mL) / (mg/kg)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	Vz/F (L/kg)
患児	512	524	3.19	0.435	2.01
成人	569	667	3.56	0.352	1.82

最小二乗幾何平均値。※：体重当たりの投与量で補正
②吸収 (外国人データ) ①絶対的生物学的利用率：CYP2D6 EM及びPM健康成人における絶対的生物学的利用率は約63%及び94% ②食事の影響：CYP2D6 EM健康成人に40mg又は60mgを空腹時又は食後に単回経口投与[#]時、高脂肪食摂取によって空腹時に比べC_{max}は37%減少、T_{max}は約2時間遅延したが、AUCには差はなかった。CYP2D6 EM患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事によるC_{max}の減少は9%
③分布：静注後の分布容積は0.85L/kg (EM健康成人) 及び0.91L/kg (PM健康成人) で、主に全体液中に広く分布すると考えられた (外国人データ)。濃度150～3,000ng/mLの範囲で、*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率は約98%で、主にアルブミンに結合 ④代謝 ①代謝酵素及び代謝物：主に薬物代謝酵素CYP2D6によって代謝される。主要酸化代謝物は4-ヒドロキシ体で、すぐにグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモキセチンとほぼ同等のノルアドレナリン取り込み阻害作用を有するが血漿中濃度は非常に低い。4-ヒドロキシ体は主にCYP2D6により生成されるが、CYP2D6活性が欠損していても、他の数種のCYP酵素から低速ながら生成される (外国人データ)。また、CYP2D6活性が欠損した被験者から得たヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、アトモキセチンとCYP2D6阻害剤を併用しても4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いた*in vitro*試験で、アトモキセチンはCYP1A2又はCYP3Aを誘導しないこと、CYP1A2、CYP3A、CYP2D6又はCYP2C9を阻害しないことを確認 (用法関連注意①、相互作用参照)
②CYP2D6遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響 ③外国のPM健康成人では、EM健康成人に比較して、定常状態の平均血漿中濃度 (C_{av, ss}) が約10倍、定常状態のC_{max, ss}が約5倍高値。臨床薬理試験統合解析から得られた薬物動態学的パラメータは次表のとおり

遺伝子型	C _{av, ss} (ng/mL) / (mg/kg) ※1	C _{max, ss} (ng/mL) / (mg/kg) ※1	T _{max} (hr) ※2	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
------	---	--	-----------------------------	--------------------------	-------------------

EM (223例)	249 (58.5)	667 (41.3)	1.00 (0.50, 2.00)	3.56 (27.5)	0.352 (55.7)
PM (28例)	2,540 (14.0)	3,220 (11.3)	2.50 (1.00, 6.00)	20.6 (17.3)	0.0337 (18.8)

幾何平均値 (被験者間CV%)。※1：体重当たりの投与量で補正。※2：中央値 (10パーセント点, 90パーセント点)
④日本人で、EMを更に3つに分類した場合 (UM, EM及びIM※1), IM※1のAUCの算術平均値はEM※1に比べて約1.4倍高値。なお、日本人にはUMは該当がない (用法関連注意①, 特定背景関連注意①①参照)。EM健康成人に120mgを単回経口投与時の薬物動態学的パラメータは次表のとおり

遺伝子型	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr) ※2
EM※1 (5例)	4.95 (39.4)	861 (23.3)	3.87 (2.85-4.87)
IM※1 (14例)	6.96 (34.4)	1,170 (28.9)	4.41 (3.04-6.23)

算術平均値 (CV%)。※1：表《遺伝子に基づいたCYP2D6分類》CYP2D6表現型の詳細分類に従って分類。※2：算術平均値 (範囲)

⑤排泄 (外国人データ)：健康成人統合解析での平均消失半減期は、CYP2D6 EM及びPMで3.6時間及び20.6時間。健康成人に1回20mgを1日2回5日反復経口投与[#]後に、¹⁴C-アトモキセチン20mgを単回経口投与時、EMでは投与後168時間以内に投与量の約96%が尿中にほとんど代謝物として排泄、糞中には約2%が排泄。PMでは、投与後264時間以内に約80%が尿中にほとんど代謝物として排泄、糞中には約17%が排泄。尿中の未変化体は約1% (EM) 及び約2% (PM)、主代謝物の4-ヒドロキシアトモキセチン-O-グルクロン酸抱合体は84% (EM) 及び31% (PM)。¹⁴C-アトモキセチン20mg単回経口投与後の累積排泄率 (%) は次表のとおり

	尿	糞	尿糞
EM (4例) ※1	95.81 ± 2.16	1.67 ± 0.32	97.48 ± 1.92
PM (3例) ※2	79.92 ± 2.39	16.91 ± 2.50	96.83 ± 1.09

算術平均 ± 標準誤差。※1：投与後168時間まで採取した検体で評価。※2：投与後264時間まで採取した検体で評価

⑥特定の背景を有する患者 (外国人データ) ①腎機能障害時の血漿中濃度：CYP2D6 EMの成人腎不全患者に20mgを単回経口投与[#]時、末期腎不全患者では、健康成人に比較してAUCが64%増大したが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は24%になった (特定背景関連注意②参照)

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) / (mg/kg) ※	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL) / (mg/kg) ※
健康成人*	0.469	2.26	86.0	415
腎不全患者*	0.769	2.80	92.2	336

最小二乗幾何平均値。*：各6例。※：体重当たりの投与量で補正

②肝機能障害時の血漿中濃度：CYP2D6 EMの成人肝硬変患者に20mgを単回経口投与[#]時、中等度 (Child-Pugh分類B, 6例) 及び重度 (Child-Pugh分類C, 4例) 肝硬変患者では、それぞれ健康成人 (10例) と比較してAUCが約2倍及び約4倍に増大 (用法関連注意②, 特定背景関連注意③参照)

	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) ※1	T _{1/2} (hr) ※2	CL/F (L/hr/kg)
健康成人	0.706 (67.9)	142 (36.0)	1.02 (0.50 ～1.55)	4.26 (2.35 ～8.03)	0.506 (53.5)
中等度患者	1.17 (36.7)	116 (55.2)	3.27 (0.50 ～6.00)	11.0 (7.85 ～17.9)	0.208 (28.1)
重度患者	2.73 (63.0)	126 (44.8)	5.98 (0.50 ～12.02)	16.0 (7.21 ～26.3)	0.155 (78.5)

算術平均値 (CV%)。※1：中央値 (範囲)。※2：算術平均値 (範囲)

⑦薬物相互作用 ③蛋白結合率の高い薬剤との併用：本剤は、治療濃度のアセチルサリチル酸、ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさない。同様に前記薬剤は、本剤のヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさない (in vitro) ⑥メチルフェニデートとの併用：CYP2D6 EM健康成人にメチルフェニデート60mgを1日1回5日間経口投与し、本剤60mgを3、4、5日目に1日2回3日間経口投与[#]時、本剤とメチルフェニデートの併用により、メチルフェニデート単剤投与時に認められた心拍数及び収縮期・拡張期血圧への影響は増強しない (外国人データ) ④吸入サルブタモールとの併用：CYP2D6 EM健康成人に本剤80mgを1日1回経口投与[#]の定常状態で、サルブタモール200 μgを吸入投与時、本剤と吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。本剤存在下及び非存在下で吸入サルブタモールの反復投与後も心拍数は変化しなかった (外国人データ) (相互作用②参照) ④サルブタモール静注との併用：CYP2D6 EM健康成人に本剤60mgを1日2回5日間経口投与[#]し、サルブタモールの1、3、5日目に5 μg/minの流速で2時間かけて静注時、サルブタモール静注に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた (外国人データ) (相互作用②参照) ⑤CYP2D6阻害剤との併用 ⑦CYP2D6 EMの健康成人にパロキセチン20mgを1日1回経口投与時の定常状態で、本剤20mgを1日2回反復経口投与[#]時、パロキセチンとの併用により、定常状態における本剤のC_{max}及びAUCは約3.5倍及び約6.5倍に増加し、そのときの血中濃度はPM健康成人に本剤を単剤投与時の血中濃度と同程度 (外国人データ)

	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
本剤単剤 (21例)	0.77	173	3.92
パロキセチン併用 (14例)	5.01	612	10.0

最小二乗幾何平均値

④CYP2D6 EM健康成人にフルオキセチン (国内未承認) 60mgを1日1回で7日間経口投与、次に20mgを1日1回14日間投与、最後に20mg 1日1回と本剤 (10、45、75mg) 1日2回を15日間投与[#]時、EM被験者では、フルオキセチンの併用によりPM被験者に近い本剤の血漿中濃度が認められた (用法関連注意①、相互作用②参照) ④胃のpHに影響する薬剤との併用：CYP2D6 EM健康成人に本剤40mg単回経口投与[#]、あるいはオメプラゾール80mg又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物20mLを併用投与時、本剤の生物学的利用率は変化しなかった (外国人データ) ⑧ミダゾラムとの併用：CYP2D6 PM健康成人に本剤60mgを1日2回12日間経口投与[#]し、CYP3A4の基質であるミダゾラム5mgを単回経口投与時、ミダゾラムのC_{max}とAUC_{0-∞}は約16%増加したが被験者内変動に含まれるものであった (外国人

データ) ⑨エタノールとの併用：CYP2D6 EM健康成人及びPM健康成人に本剤40mgを1日2回5日間経口投与[#]し、エタノール2.0mL/kg (0.6mg/kg)を単回経口投与時、疲労スケール、複合鎮静スコア、継続的注意力で示されるエタノールの中枢作用を本剤は増強も減弱もしなかった (外国人データ) 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 ③小児AD/HD患者 ⑦国内第II/III相試験 (1)小児AD/HD患者 (6歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版 (医師用)のベースラインから最終観察時までの変化 (LYBC試験)は次表のとおり

投与群 (N)	ベースライン ^{#1}	最終観察時 ^{#1}	変化量 ^{#1}	差 ^{#1}	95%信頼区間 ^{#1} , #2	p値 ^{#2}
プラセボ (61)	32.3±9.6	24.2±11.4	- 8.1±7.1	-	-	-
ATX 0.5 (62)	32.3±8.4	22.7±11.4	- 9.6±9.1	-1.5	-4.3, 1.3	-
ATX 1.2 (58)	33.3±8.7	22.5±10.3	- 10.8±6.8	-2.5	-5.4, 0.3	0.037
ATX 1.8 (60)	31.5±7.8	19.8±9.0	- 11.6±8.8	-3.7	-6.5, -0.8	0.010

N：最大の解析対象集団の症例数。ATX：本剤 (数値の単位：mg/kg/日)。※1：差及び信頼区間は、ベースラインを共変量、投与群を要因とする共分散分析モデルを用いて投与群とプラセボとの対比較に基づき算出。※2：p値 (片側)はWilliams検定に基づき算出。^{#1}平均±標準偏差。^{#2}：信頼下限、信頼上限 (2)アトモキセチンを投与された183例中92例 (50.3%)に副作用が認められ、主な副作用 (5%以上)は頭痛 (11.5%, 21/183例), 食欲減退 (11.5%, 21/183例), 傾眠 (9.3%, 17/183例), 悪心 (7.1%, 13/183例) (効能関連注意①、特定背景関連注意⑥参照) ④国内第III相長期継続投与試験 (1)小児AD/HD患者 (6歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した小児患者を対象に実施した長期継続投与試験で、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV日本語版 (医師用)総スコアの推移 (LYDA試験)は次表のとおり

期間 (月)	N	平均±標準偏差
0	228	22.2±10.4
0.5	221	21.7±10.2
1	204	19.7±9.8
3	206	16.4±9.6
6	169	14.8±9.6
12	146	12.7±8.4
24	104	10.7±7.5
36	62	10.6±8.1
48	11	12.5±6.6

N：最大の解析対象集団の症例数

(2)アトモキセチンを投与された228例中155例 (68.0%)に副作用が認められ、主な副作用 (10%以上発現)は頭痛 (18.9%, 43/228例), 傾眠 (13.6%, 31/228例), 食欲減退 (11.0%, 25/228例), 腹痛 (10.5%, 24/228例) (効能関連注意①、特定背景関連注意⑥参照) ⑦外国第III相試験 (1)外国の小児AD/HD患者 (8歳以上18歳未満)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、有効性の評価尺度であるADHD RS-IV-Parent：Invのベースラインから最終観察時までの変化 (LYAC試験)は次表のとおり

投与群 (N)	ベース ライン [#]	最終観察時 [#]	変化量 [#]	p値 [※]
プラセボ (83)	38.3±8.9	32.5±13.8	-5.8±10.9	
ATX 0.5 (43)	40.2±9.6	30.3±15.2	-9.9±14.6	
ATX 1.2 (84)	39.2±9.2	25.5±13.8	-13.6±14.0	<0.001
ATX 1.8 (82)	39.7±8.7	26.2±14.8	-13.5±14.5	<0.001

N：最大の解析対象集団の症例数。ATX：本剤（数値の単位：mg/kg/日）

※：p値は治験医師、投与群、CYP2D6代謝能を要因、ベースラインを共変量とする共分散分析モデルの最小二乗平均を用いてプラセボとの対比較により算出し、Dunnettの方法を用いて多重性を調整。[#]：平均±標準偏差

(2)アトモキセチンを投与された211例中98例（46.4％）に副作用が認められ、主な副作用（5％以上）は頭痛（14.7％，31/211例），食欲減退（8.5％，18/211例），傾眠（6.6％，14/211例），嘔吐（5.7％，12/211例）（効能関連注意^①，特定背景関連注意^⑥参照）^⑥成人AD/HD患者^⑦国際共同第Ⅲ相試験（1）成人AD/HD患者（18歳以上）を対象のプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、有効性の評価尺度であるCAARS-inv：SV AD/HD症状総スコアのベースラインから最終観察時までの変化（LYEE試験）は次表のとおり

投与群 (N)	ベース ライン ^{#1}	最終 観察時 ^{#1}	変化量 ^{#1}	差 [※]	95%信頼 区間 [※] ， #2	p値 [※]
プラセボ (195)	33.9±7.5	25.1±11.2	-8.8±9.6			
ATX (191)	33.2±7.8	18.9±10.2	-14.3±10.4	-5.78	-7.66， -3.91	<0.001

N：最大の解析対象集団の症例数。ATX：本剤。[※]：p値，差及び信頼区間は，投与群，国を要因，ベースラインを共変量とする共分散分析モデルに基づき算出。^{#1}：平均±標準偏差。^{#2}：信頼下限，信頼上限

(2)アトモキセチンを投与された193例中142例（73.6％）に副作用が認められ，主な副作用（10％以上）は悪心（40.4％，78/193例），食欲減退（22.8％，44/193例），傾眠（15.0％，29/193例），口内乾燥（10.4％，20/193例）^④国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（1）成人AD/HD患者（18歳以上）対象のプラセボ対照二重盲検群間比較試験を完了した患者が対象の長期継続投与試験で、有効性の評価尺度であるCAARS-inv：SV AD/HD症状総スコアの推移（LYEK試験[#]）は次表のとおり

期間（月）	N	平均±標準偏差
0	211	22.2±10.9
0.5	211	20.9±10.6
1	206	19.3±9.9
1.5	203	17.9±9.8
2	200	16.7±9.5
3	190	16.4±9.3
4	175	15.4±9.3
5	173	14.8±9.1
6	163	15.0±9.6
7	155	14.1±9.0
8	149	13.5±9.4
9	144	14.3±9.5
10	140	13.8±9.4
11	138	13.2±9.3
12	135	13.1±9.5

N：最大の解析対象集団の症例数。[#]：試験開始時点（LYEE試験での10週間時点）を投与0ヵ月とした

(2)アトモキセチンを投与された211例中139例（65.9％）に副作用が認められ，主な副作用（10％以上）は悪心（42.2％，89/211例），口渇（12.8％，27/211例）^②その他QT間隔に対する作用：CYP2D6 PM健康成人（131例）に，本剤20mg，60mg，プラセボをそれぞれ1日2回反復経口投与[#]，モキシフロキサシン400mg（陽性対照）単回経口投与の4期クロスオーバーのtQT試験を行った。血中本剤濃度の上昇に伴いわずかにQTcM間隔（時点を一致させたベースラインからのQT間隔変化量を応答変数，時間を一致させたベースラインからのRR間隔変化量，時間，治療及び時間×治療を固定効果，被験者，被験者×時間及び被験者×治療を変量効果とする混合効果モデルにより算出）の延長が認められたが，臨床使用で想定される最高血中濃度においても本剤のQTc間隔に対する影響はプラセボと比較して臨床的に意義のある差ではなかった（外国人データ）。QTcMの時点を一致させたベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボとの差の最大値は次表のとおり

投与量（投与後時間）	プラセボとの差 [90%信頼区間]
本剤20mg BID（2時間）	0.5 [-1.2, 2.2] msec
本剤60mg BID（2時間）	4.2 [2.5, 6.0] msec
モキシフロキサシン400mg [※] （4時間）	4.8 [3.3, 6.4] msec

QTcM：統計モデルによる補正QT間隔。[※]：モキシフロキサシンの血漿中濃度は予想よりも低く，そのためにQTc間隔の延長も少なかった。QTcFのモキシフロキサシンとプラセボとの差は，モキシフロキサシンの血漿中濃度と線形性があると報告されており，本試験の回帰直線の傾きは0.00395msec/（ng/mL）と，報告値の0.0039msec/（ng/mL）と同程度であり，分析感度が保証された。[#]：承認用法・用量は，小児：1日0.5mg/kg（0.125mL/kg）より開始し，その後1日0.8mg/kg（0.2mL/kg）とし，更に1日1.2mg/kg（0.3mL/kg）まで増量後，1日1.2～1.8mg/kg（0.3～0.45mL/kg）で維持。成人：1日40mg（10mL）より開始し，その後1日80mg（20mL）まで増量後，1日80～120mg（20～30mL）で維持

【薬効薬理】（アトモキセチンとして）^①作用機序：臨床での有用性には神経終末のノルアドレナリントランスポーターに対する選択的阻害作用が関与していることが可能性としては考えられるものの，明確な機序は不明^②薬理作用^③モノアミン取り込み阻害作用（*in vitro*）：本剤はラット脳シナプトソームへのノルアドレナリン取り込みを強力に阻害（Ki：4.47nmol/L）。ノルアドレナリン取り込み阻害作用はセロトニン及びドパミン取り込み阻害作用に比べ30倍以上選択的。各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さない^⑥モノアミン取り込み阻害作用（*in vivo*）：神経毒によるノルアドレナリン枯渇を阻害したが（ED₅₀：2.5mg/kg，p.o.），セロトニン枯渇に対してはほとんど作用を示さない^③細胞外モノアミン濃度に及ぼす影響（*in vivo*）：前頭前野でノルアドレナリン及びドパミンの細胞外濃度を有意に上昇させたが（0.3～3mg/kg，i.p.），線条体や側坐核における細胞外ドパミン濃度には影響を及ぼさない

【性状】アトモキセチン塩酸塩は白色の粉末又は塊で，メタノールに溶けやすく，エタノール（99.5）にやや溶けやすく，水にやや溶けにくい

interferon beta-1a (genetical recombination) (JAN)
インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)
遺伝子組換え型インターフェロン
639

【基本電子添文】 アボネックス筋注用シリンジ・筋注ペン
2024年4月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《アボネックス筋注用シリンジ30 μ g 2006.07.26承認》
アボネックス Avonex 筋注用シリンジ30 μ g 筋注ペン30 μ g (バイオジェン)

【組成】 [注射液 (シリンジ)] : 1シリンジ (0.5mL) 中30 μ g。pH: 4.5~5.1 浸透圧比: 約1
[注射液 (ペン)] : 1キット (0.5mL) 中30 μ g。pH: 4.5~5.1 浸透圧比: 約1
チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生

【効能・効果】 多発性硬化症の再発予防
効能関連注意：進行型多発性硬化症に対する有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】 インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)として1回30 μ g, 週1回筋注
用法関連注意 ① [ペン] 投与部位は大腿上部外側とする
②注射部位反応 (発赤, 発疹, 感染等) が報告されているので, 投与ごとに注射部位を変える (重大な副作用⑩参照)

【警告】 ①本剤又は他のインターフェロン製剤の投与によりうつ病や自殺企図が報告されているので, 投与にあたっては, うつ病, 自殺企図の症状又は他の精神神経症状が現れた場合には直ちに医師に連絡するように注意を与える (禁忌②, 重要な基本的注意⑧, 特定背景関連注意①③, 重大な副作用⑨参照) ②間質性肺炎が現れることがあるので, 投与にあたっては, 患者の状態を十分に観察し, 呼吸困難等が現れた場合には, 直ちに医師に連絡するように注意を与える (重要な基本的注意⑩, 重大な副作用⑩参照)

【禁忌】 ①本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (重要な基本的注意②, 重大な副作用⑩参照) ②重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者 [うつ病や自殺企図が現れることがある] (警告①, 特定背景関連注意①③, 重大な副作用⑨参照) ③非代償性肝疾患の患者 (特定背景関連注意③④, 重大な副作用⑨参照) ④自己免疫性肝炎の患者 (特定背景関連注意③⑥, 重大な副作用⑦参照) ⑤治療による管理が十分なされていないてんかん患者 [症状が悪化するおそれがある] (特定背景関連注意①⑥, 重大な副作用④参照) ⑥小柴胡湯を投与中の患者 (相互作用①参照) ⑦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

【重要な基本的注意】 ①投与初期においてインフルエンザ様症状 (発熱, 悪寒, 頭痛, 筋痛, 無力症, 疲労, 悪心及び嘔吐等)

が現れるので, その旨を患者にあらかじめ説明しておく。投与数時間~数日後に現れることもあるので, 投与後数日間は慎重に観察するとともに, 異常が認められた場合には, 解熱消炎鎮痛薬の併用等適切な処置を行う ②過敏症等の反応を予測するため, 使用に際しては十分な問診を行うとともに, あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい (禁忌①, 重大な副作用⑩参照) ③劇症肝炎等の重篤な肝障害が現れることがある。投与開始前及び投与中は肝機能検査 (AST, ALT, γ -GTP等) を定期的に (1~3ヵ月に1回) 行うなど患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には減量, 休薬等の適切な処置を行う。肝機能障害の既往のある患者では, 投与開始1~2週間後にも検査をすることが望ましい。また, 肝機能障害が報告されている薬剤やアルコールなどと本剤の併用により肝障害が発現する可能性があるため, それらと併用する際には十分注意する。また, 本剤投与後に悪心・嘔吐, 倦怠感, 食欲不振, 尿濃染, 眼球結膜黄染等の症状が現れた場合には, 医師等に連絡するよう患者に指導する (特定背景関連注意③④⑤, 重大な副作用⑨参照) ④汎血球減少症, 白血球減少又は血小板減少等の血球数減少を起こすことがあるので, 白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い, 患者の状態を十分に観察する (特定背景関連注意①④, 重大な副作用⑨参照) ⑤投与中は尿検査 (尿蛋白) を定期的に行う (特定背景関連注意②, 重大な副作用⑩参照) ⑥自己投与の適用については, 医師がその妥当性を検討し, 患者に対し十分な教育訓練を実施した後, 本剤による危険性に対処法を理解させ, 患者自らが筋肉内に確実に投与できることを確認した上で, 医師の管理指導の下で実施する。また, 適用後, 感染等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には, 直ちに自己投与を中止させ, 医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行う。使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し, 安全な廃棄方法について指導を徹底する。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に, 使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供する ⑦本剤により中和抗体が出現することがある。in vitroの試験において, 中和抗体が本剤の生物活性を減弱させることが知られている。また, 中和抗体が, 臨床効果を減弱させる可能性がある (その他の注意①④参照) ⑧投与にあたっては, 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 (警告①, 特定背景関連注意①④, 重大な副作用④参照) ⑨投与を一時中止し, 再投与する場合, ショック等の過敏症が現れることがあるので, 慎重に投与する (重大な副作用⑩参照) ⑩間質性肺炎が現れることがあるので, 咳嗽又は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, 重大な副作用⑩参照) ⑪溶血性尿毒症候群 (HUS) が現れることがあるので, 定期的に腎機能検査及び血液学的検査 (血小板, 赤血球等) を行う (重大な副作用①参照) ⑫糖尿病が現れることがあるので, 定期的に検査 (血糖値, 尿糖等) を行う (特定背景関連注意①⑧, 重大な副作用⑩参照) ⑬急性腎不全が現れることがあるので, 定期的に腎機能検査を行う (特定背景関連注意②, 重大な副作用④参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等の患者 ④うつ病又は他の精神

経症状のある患者又はその既往歴のある患者（ただし重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者を除く）：症状が悪化するおそれがある（警告①，禁忌②，重要な基本的注意⑧，重大な副作用④参照） ⑥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（ただし治療による管理が十分なされていないてんかん患者を除く）：症状が悪化するおそれがある（禁忌⑤，重大な副作用④参照） ⑦心疾患（狭心症，うっ血性心不全及び不整脈等）のある患者又はその既往歴のある患者：症状が悪化するおそれがある（重大な副作用④参照） ⑧骨髄抑制，貧血又は血小板減少症のある患者：症状が悪化するおそれがある（重要な基本的注意④，重大な副作用④参照） ⑨アレルギー素因のある患者：症状が悪化するおそれがある（重大な副作用⑥⑦参照） ⑩高血圧症を有する患者：脳出血等が現れるおそれがある（重大な副作用⑦参照） ⑪糖尿病患者又はその既往歴，家族歴，耐糖能障害のある患者：症状が悪化するおそれがある（重要な基本的注意⑫，重大な副作用⑩参照） ⑫多発性硬化症以外の自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）のある患者又はその素因のある患者：症状が悪化するおそれがある（特定背景関連注意③⑥，重大な副作用⑦参照） ⑬薬物過敏症の既往歴のある患者：ショック等の過敏症が現れることがある（重大な副作用⑥⑦参照） ⑭腎機能障害患者 重篤な腎障害のある患者：症状が悪化するおそれがある（重要な基本的注意⑤⑬，重大な副作用⑭⑨参照） ⑮肝機能障害患者 ①非代償性肝疾患の患者：投与しない。症状が悪化するおそれがある（禁忌③，重要な基本的注意③，重大な副作用⑧参照） ②自己免疫性肝炎の患者：投与しない。肝炎が悪化するおそれがある（禁忌④，特定背景関連注意①⑥，重大な副作用⑦参照） ③重篤な肝障害のある患者（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）又はその既往歴のある患者：症状が悪化するおそれがある（重要な基本的注意③，重大な副作用⑧参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物試験（サル）において本剤の高用量の投与で流産が認められたとの報告がある ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する。ヒト母乳中への移行が報告されている ⑥小児等：臨床試験において除外されている ⑦高齢者：患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。一般に高齢者では生理機能が低下している

【相互作用】 ①併用禁忌

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 (禁忌⑥，重大な副作用⑥参照)	間質性肺炎が現れるおそれがある。なお，類薬（インターフェロンアルファ製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎が現れたとの報告がある	機序は不明である

②併用注意

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 ・フェニトイン等	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある	インターフェロン類は，動物において肝チトクロームP450分子種2C9及び2C19の活性を低下させるとの報告がある
アンチピリン	本剤の投与量増加に伴い，血漿中アンチピリンの消失が遅延することが報告されている	インターフェロン類は，ヒトにおいて肝チトクロームP450分子種1A2の量及び活性を低下させるとの報告がある
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強するおそれがある	

	用量を調節するなど注意する	
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある	

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

①重大な副作用 ④うつ病（頻度不明），自殺企図（頻度不明），躁状態（頻度不明），攻撃的行動（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（警告①，禁忌②，重要な基本的注意⑧，特定背景関連注意①④参照） ⑤アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー（呼吸困難，気管支痙攣，舌浮腫，発疹及び蕁麻疹等）が現れることがある（禁忌①，重要な基本的注意②⑨，特定背景関連注意①④参照） ⑥白血球減少（頻度不明），血小板減少（頻度不明），汎血球減少（頻度不明）：白血球減少，血小板減少（10,000個/ μ L未満）及び汎血球減少等が現れることがある（重要な基本的注意④，特定背景関連注意①④参照） ⑦てんかん等の痙攣性疾患（てんかん発作又は痙攣発作）（頻度不明）：発作の既往のない患者でも投与に伴い発作（てんかん発作又は痙攣発作）が現れることがある（禁忌⑤，特定背景関連注意①⑥参照） ⑧心疾患（頻度不明）：うっ血性心不全，心筋症又はうっ血性心不全を伴う心筋症が報告されている（特定背景関連注意①④参照） ⑨自己免疫障害：特発性血小板減少症（頻度不明），甲状腺機能亢進症（頻度不明），甲状腺機能低下症（頻度不明），自己免疫性肝炎（頻度不明），溶血性貧血（頻度不明）及び1型糖尿病の増悪又は発症等（頻度不明）が報告されている（禁忌④，特定背景関連注意①⑥③⑥参照） ⑩劇症肝炎，肝炎，肝機能障害（頻度不明）：劇症肝炎，肝炎及び肝機能障害等の重篤な肝障害が現れることがある（禁忌③，重要な基本的注意③，特定背景関連注意③④④参照） ⑪間質性肺炎（頻度不明）：必要に応じてX線等の検査を実施し，異常が認められた場合には中止するとともに，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告②，重要な基本的注意⑩，相互作用①参照） ⑫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 ⑬甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症）（頻度不明） ⑭注射部位壊死（頻度不明）：瘢痕が形成されることがある。重度の場合，壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある。また，注射部位感染（注射部位膿瘍，注射部位蜂巣炎等）が現れ注射部位壊死に至る例も報告されている。患者に複数の病変があれば，本剤は治癒が見られるまで中止する（用法関連注意②参照） ⑮溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（血小板減少，溶血性貧血又は腎不全を主徴とする）が現れることがある（重要な基本的注意①参照） ⑯ネフローゼ症候群（頻度不明）：総蛋白減少又は血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿が現れることがある（重要な基本的注意⑥，特定背景関連注意②参照） ⑰糖尿病（1型及び2型）（頻度不明）：糖尿病を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⑫，特定背景関連注意①⑧参照） ⑱ショック（頻度不明）：（禁忌①，重要な基本

の注意②⑨、特定背景関連注意①⑥⑩参照) ①**皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)** (頻度不明) ④**急性腎不全** (頻度不明): (重要な基本的注意⑤⑬、特定背景関連注意②参照) ①**脳出血** (頻度不明), **消化管出血** (頻度不明): (特定背景関連注意①⑥参照) ⑤**認知症 (特に高齢者)** (頻度不明), **麻痺** (頻度不明), **心不全** (頻度不明), **狭心症** (頻度不明)

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	咽頭炎	中耳炎	気管支炎、感染、注射部位膿瘍、副鼻腔炎、上気道感染、注射部位蜂巣炎、尿路感染
血液及びリンパ系障害		低色素性貧血	貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退		
精神障害			錯乱状態、不安、知覚障害、睡眠困難、感情不安定、不眠症
神経系障害	頭痛 (28%)	感覚鈍麻、知覚過敏、筋緊張亢進	浮動性めまい、錯感覚、片頭痛、筋痙直
眼障害			眼の障害
耳及び迷路障害		聴覚障害、耳痛	
心臓障害			不整脈、頻脈、動悸、失神
血管障害			血管拡張
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻漏
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢、腹痛	歯痛
皮膚及び皮下組織障害		掻痒症、皮膚炎	脱毛症、薬疹、多汗症、寝汗
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋力低下、背部痛	筋肉痛	関節炎、四肢痛、筋骨格硬直
生殖系及び乳房障害		月経困難症	不正子宮出血、月経過多
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱 (44%) ※、インフルエンザ様症状 (80%)、倦怠感、注射部位反応、嚢胞	悪寒、疲労、注射部位疼痛	注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位斑状出血、注射部位炎症、注射部位硬結、〔シリンジ〕無力症、疼痛、胸痛、〔ペン〕疼痛、胸痛、無力症
臨床検査		体重減少、ALT増加	AST増加、 γ -GTP増加、CRP増加、血中CK増加、肝機能検査異常、尿検査異常

※: 解熱剤の投与等、適切な処置を行う

【適用上の注意】薬剤投与時の注意 ①投与経路: 筋肉内へのみ投与する ②〔ペン〕投与部位 ③医師の指導の下、添付の注射針 (長さ16mm) を使用し、適切な皮下脂肪厚の患者にのみ使用する ④注入器のボタンを押したとき、激痛を訴えた場合は直ちに針を抜き、適切な処置を行う ⑤〔ペン〕詳細な操作方法又は使用方法については、付属の患者用取扱説明書を参照する 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②1年以上本剤を投与した多発性硬化症患者の5%で中和抗体が産生したとの報告がある。中和抗体は潜在的に臨床効果の減弱につな

がる可能性がある。1年以上投与し、臨床効果が不十分である場合には、血中の中和抗体価を測定し、その後の治療継続について検討することが推奨される (重要な基本的注意⑦参照) ③がん原性試験は行われていない ④海外で行われた外国人多発性硬化症患者を対象とした本剤とnatalizumab (α 4インテグリン拮抗薬) との併用試験において、2例の進行性多巣性白質脳症 (PML) が認められた。この2例は、いずれもnatalizumabと本剤 (30 μ g) の併用開始後2年以上経過した後にPMLを発症した。このうち1例は死亡し、他の1例は重度障害を残した ⑤海外で行われた外国人健康成人を対象とした試験において、本剤を開始する際に、承認用量の1/4量から開始し、毎週1/4量ずつ漸増して承認用量 (30 μ g/週) まで到達する漸増投与を行った場合、漸増投与を行わなかった場合に比べて、インフルエンザ様症状の程度及び頻度が軽減したとの報告がある。なお、本剤の漸増投与時における有効性評価は実施されていない ⑥非臨床試験に基づく情報: 動物試験 (サル) において、33 μ g/kg (体表面積で臨床用量の100倍) の投与で、月経不順、無排卵及び血清プロゲステロン濃度の減少が認められたとの報告がある 【取扱い上の注意】①〔シリンジ〕④2~8℃の冷蔵庫に保存し、凍結しない ⑤包装トレイには遮光性があるが、包装トレイから取り出した後は、光を避ける ⑥使用時には、包装トレイに入れたまま室温に戻し、7日間以内に使用する。注射器は使用時に包装トレイから取り出す ⑦破損等が認められるときは使用しない ⑧注射器先端のキャップを外した後は速やかに使用し、注射器は再滅菌・再使用しない ⑨〔ペン〕④2~8℃の冷蔵庫に保存し、凍結しない ⑤光を避けて保存する ⑥使用時には、包装箱に入れたまま室温に戻し、7日間以内に使用する ⑦製品の箱に入っている専用の注射針以外は使用しない ⑧破損等が認められるときは使用しない ⑨先端キャップを外した後は速やかに使用する 【保存等】2~8℃保存。有効期間: 36ヵ月

【薬物動態】血中濃度: 外国人健康成人に60 μ gを単回筋注時 ①薬物動態パラメータ (血清中IFN β -1a濃度; 87例) は、 T_{max} 13.0時間、 C_{max} 71.4 I.U./mL、 AUC_{0-168} 2,006.9 I.U. $\cdot$ hr/mL ②薬力学的パラメータ (血清中 β_2 -MG濃度; 92例) は、 T_{max} 47.61時間、 E_{max} 860 μ g/L、 E_{AUC} ($0-168$) 72,230 μ g $\cdot$ hr/L 【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②国内第II相試験: 日本人再発型多発性硬化症患者 (25例) を対象とした非盲検非対照試験を実施 ③30 μ gを週1回24週間筋注し、投与前 (-12, -8, -4及び0週) と投与後 (12, 16, 20及び24週) それぞれ4回の脳MRI検査の平均ガドリニウム (Gd) 増強病巣数を比較した結果、有効性解析対象症例 (23例) において有意に減少。また、本剤により、血清中のネオプテリンを誘導

	投与前 (23例)	投与後 (23例)
平均値±標準偏差	5.9±7.0個	2.8±7.2個
中央値 (範囲)	2.5 (0.5-27.8) 個	0.3 (0.0-32.3) 個

④本剤を投与された25例中25例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様症状20例 (80%)、発熱11例 (44%) 及び頭痛7例 (28%) ⑤海外第III相臨床試験 ⑥外国人再発型多発性硬化症患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施。本剤30 μ g (158例) 又はプラセボ (143例) を週1回筋注時、身体機能障害の持続的進行 (拡張身体機能障害評価スケールの1.0以上の悪化が6ヵ月以上持続し

た場合) 開始までの期間は、Kaplan-Meier生存曲線から、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長く、投与開始後2年以内に身体機能障害の持続的進行が開始する割合は、プラセボ群34.9%、本剤群21.9%と推定。また、年間再発率はプラセボ群(0.90回/例)に比較し、本剤群(0.61回/例)で有意に低かった。更に、脳MRI検査でのGd増強病巣数及びGd増強病巣容積は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に低かった

《Gd増強病巣数の変化》

	投与群	平均値±標準誤差	中央値(範囲)
投与開始前	本剤(141例)	3.17±0.62個	1(0-56) 個
	プラセボ(132例)	2.32±0.37個	1(0-23) 個
投与開始1年後	本剤(134例)	1.04±0.28個	0(0-28) 個
	プラセボ(123例)	1.59±0.31個	0(0-22) 個
投与開始2年後	本剤(83例)	0.80±0.22個	0(0-13) 個
	プラセボ(82例)	1.65±0.48個	0(0-34) 個

④外国人早期多発性硬化症患者(初発の脱髄症状を呈し脳MRIで脱髄性の病巣を認めた患者)を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施。本剤30μg(193例)又はプラセボ(190例)を週1回筋注時、臨床的に診断確実な多発性硬化症発症までの期間は、Kaplan-Meier生存曲線からプラセボ群と比較し本剤群で有意に長く(ハザード比0.56)、投与開始後2年以内に臨床的に診断確実な多発性硬化症が発症する割合は、プラセボ群で38.6%、本剤群で21.1%と推定。また、脳MRI検査でのGd病巣数及びGd増強病巣容積は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に低かった。更に、新規又は拡大T2病巣数及びT2病巣容積は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に少なかった

《Gd増強病巣数の変化》

	投与群	平均値±標準誤差	中央値(範囲)
投与開始前	本剤(183例)	0.7±1.29個※	0(0-7) 個
	プラセボ(179例)	0.6±1.39個※	0(0-12) 個
投与開始6ヵ月後	本剤(165例)	0.87±0.18個	0(0-16) 個
	プラセボ(152例)	1.49±0.25個	0(0-23) 個
投与開始12ヵ月後	本剤(147例)	0.73±0.17個	0(0-20) 個
	プラセボ(124例)	1.63±0.34個	0(0-27) 個
投与開始18ヵ月後	本剤(134例)	0.45±0.13個	0(0-13) 個
	プラセボ(114例)	1.36±0.34個	0(0-33) 個

※: 平均値±標準偏差

②製造販売後調査等 ④使用成績調査における副作用: 使用成績調査での調査例1,486例中594例(40%)に副作用が認められた。主な副作用は発熱284例(19%)、頭痛65例(4%)、倦怠感64例(4%) ⑥製造販売後臨床試験における副作用: 製造販売後臨床試験の安全性解析対象症例100例中100例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様疾患92例(92%)、注射部位反応30例(30%)、発熱25例(25%)、鼻咽頭炎23例(23%) 【薬効薬理】作用機序: インターフェロンベータが多発性硬化症に対して臨床効果を発揮する正確な機序は不明であるが、次のような作用が多発性硬化症の再発予防に関与するものと考えられる ①免疫調節作用: A549細胞(ヒト肺癌細胞株)に本剤を加えて培養後、間接的FACS解析を行った結果、A549細胞表面にクラスI主要組織適合性抗原を誘発 ②抗ウイルス作用: A549細胞(ヒト肺癌細胞株)に本剤を加えて培養後、脳心筋炎ウイルスを接種し、細胞変性効果(CPE)測定法を用いて細胞生存率を測定した結果、抗ウイルス作用が認められた ③細胞増殖抑制作用: Daudi細胞(ヒトBリンパ腫細胞株)に本剤を加えて培養後、³H-チミジン1μCiを加えて標識し、液体シンチレーション計数法でチミジンの量を測定した結果、細胞増殖抑制作用が認められた

【性状】 インターフェロンベータ-1a(遺伝子組換え)(IFN-β-1a)は166個のアミノ酸からなる糖蛋白質〔分子量: 約25,300(糖鎖を含めた実測値)〕

【保険通知】平成26年5月30日保医発0530第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について アボネックス筋注30μgペン ①本製剤は、インターフェロンベータ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること ②本製剤は、針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

ウイルスワクチン類

631

【基本電子添文】フルミスト点鼻液2023年3月作成

【製品】 規制等：[生物][劇][処方] 《フルミスト点鼻液 2023.03.27承認》
薬価基準未収載
フルミスト Flumist 点鼻液（0.2mL）（第一三共）

【組成】〔点鼻液〕：0.2mL中弱毒生インフルエンザウイルス（A型・B型）1株当たり7.0±0.5Log₁₀FFU。pH：6.9～7.5

【効能・効果】 インフルエンザの予防

【用法・用量】 2歳以上19歳未満の者に、0.2mLを1回（各鼻腔内に0.1mLを1噴霧）、鼻腔内に噴霧

用法関連注意 同時接種：医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる

【接種不適当者】 ①明らかな発熱を呈している者 ②重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 ③本剤の成分に対してアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 ④明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者（相互作用①参照） ⑤妊娠していることが明らかな者（特定背景関連注意⑤参照） ⑥前記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【重要な基本的注意】 ①「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用する ②被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べる ③安定剤として精製ゼラチンを含有している。ゼラチン含有製剤の接種により、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等）が現れたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行う（特定背景関連注意①②参照） ④被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、また、接種後の健康監視に留意し、体調の変化、更に高熱等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせる ⑤本剤は弱毒生インフルエンザワクチンであり、飛沫又は接触によりワクチンウイルスの水平伝播の可能性があるため、ワクチン接種後1～2週間は、重度の免疫不全者との密接な関係を可能な限り避けるなど、必要な措置を講じることを被接種者又はその保護者に説明する（特定背景関連注意⑥、その他の注意①⑥参照） 【特定背景関連注意】 ①接種要注意者：被接種者が次のいずれか該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種する ②ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等）等の過敏症の既往のある者（重要な基本的注意③参照） ③心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発

育障害等の基礎疾患を有する者（特定背景関連注意②③参照） ④予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 ⑤過去に痙攣の既往のある者 ⑥過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 ⑦重度の喘息を有する者又は喘鳴の症状を呈する者 ⑧本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者 ⑨腎機能障害を有する者：接種要注意者である（特定背景関連注意①⑥参照） ⑩肝機能障害を有する者：接種要注意者である（特定背景関連注意①⑥参照） ⑪生殖能を有する者：妊娠可能な女性においては、あらかじめ約1ヵ月間避妊した後接種する、及びワクチン接種後約2ヵ月間は妊娠しないように注意させる ⑫妊婦：妊娠していることが明らかな者には接種しない（禁忌⑤参照） 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。本剤は水平伝播の可能性があるため、ワクチン接種後1～2週間は乳児との接触を可能な限り控える（重要な基本的注意⑤、その他の注意①⑥参照） ⑭小児等：2歳未満の小児等に対しては接種しない。本剤は2歳未満の小児等に対する適応はなく、海外での臨床試験において、接種後に2歳未満での入院及び喘鳴のリスクが増大したとの報告がある

【相互作用】 ①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤） ・プレドニゾロン等 免疫抑制剤（経口剤、注射剤） ・シクロスポリン（サンディミュン、ネオオラル） ・タクロリムス（プログラーフ） ・アザチオプリン（イムラン）等 （禁忌④参照）	インフルエンザ様症状が現れるおそれがある	特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は中止後6ヵ月以内の者は、免疫機能抑制下にあるため、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗インフルエンザウイルス剤 ・オセルタミビルリン酸塩 ・ザナミビル水和物 ・ラニナミビルオクタン酸エステル水和物等 （その他の注意①⑥参照）	本剤の効果が得られないおそれがある	ワクチンウイルスの増殖が抑制され、本剤の効果が減弱する可能性がある
サリチル酸系医薬品 ・アスピリン ・サリチル酸ナトリウム等 ジクロフェナクナトリウム メフェナム酸 （その他の注意①⑥参照）	ライ症候群が現れるおそれがある	作用機序は不明であるが、サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸においては、ライ症候群やインフルエンザ脳炎・脳症の重症化との関連性を示す報告がある

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

①重大な副反応 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等が現れること

がある

②その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	顔面浮腫、蕁麻疹
呼吸器	鼻閉・鼻漏 (59.2%)、咳嗽、 口腔咽頭痛	鼻咽頭炎	鼻出血	
精神神経系	頭痛			
消化器		食欲減退、下痢、 腹痛	胃腸炎	
その他		発熱、活動性低下・ 疲労・無力症、 筋肉痛、インフルエンザ	中耳炎	ミトコンドリア脳筋症の 症状悪化

【適用上の注意】 薬剤接種時の注意 ①接種時：使用方法（電子添文参照）に従い接種する ②接種部位：本剤は鼻腔内噴霧用であり、絶対に注射しない 【その他の注意】 ①臨床使用に基づく情報 ④a神経系障害〔ベル麻痺を含む脳神経障害、脳炎、痙攣（熱性痙攣を含む）及びギラン・バレー症候群〕及び血管炎が海外で市販後に報告されている ④b海外で実施された経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの臨床試験において、接種25日後にもワクチンウイルスが検出されたことから、接種4週間以内はワクチンウイルスが残存している可能性がある（重要な基本的注意⑤，特定背景関連注意⑥，相互作用②参照） ④c接種後一定期間は、本剤由来のワクチンウイルスがインフルエンザの迅速検査で陽性反応を示す可能性がある ②（保険給付上の注意）：本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載） 【取扱い上の注意】 外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：18週間 【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

【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：2歳以上19歳未満の健康小児910例を対象に、本剤（595例）又はプラセボ（290例）0.2mL（各鼻腔に0.1mL）を1回接種した無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施 ①試験結果は次のとおり

	インフルエンザ発症被験者数（発症率） 本剤， プラセボ	相対リスク減少率※ (95%信頼区間)
すべての分離株	152 (25.5%)， 104 (35.9%)	28.8 (12.5～42.0) %
A/H1N1	2 (0.3%)， 2 (0.7%)	51.3 (-244.3～93.1) %
A/H3N2	127 (21.3%)， 86 (29.7%)	28.0 (9.0～43.1) %
B/Yamagata	16 (2.7%)， 9 (3.1%)	13.4 (-93.7～61.2) %
B/Victoria	4 (0.7%)， 3 (1.0%)	35.0 (-188.5～85.4) %

※：相対リスク減少率は、 $(1 - \text{相対リスク}) \times 100$ で算出される値と定義し、相対リスクは本剤群及びプラセボ群のインフルエンザウイルス野生株によるインフルエンザ疾患の発症率の比（本剤群の発症率÷プラセボ群の発症率）として算出した ②本剤群において副反応の発現頻度は67.9%（413/608例）。主な副反応は、鼻閉・鼻漏59.2%（360/608例）、咳嗽27.8%（169/608例）、口腔咽頭痛17.9%（109/608例）、頭痛11.2%（68/608例） 【薬効薬理】 作用機序：季節性インフルエンザは、インフルエンザA型（H1N1亜型及びH3N2亜型）及びインフルエンザB型（Yamagata系統及びVictoria系統）ウイルスを原因ウイルスとする呼吸器感染症である。季節性インフルエンザウイルスの主な侵入経路は気道の粘膜表面で、ウイルスは気道上皮細胞に感染後に増殖し、感染から1～2日後に発症する。ワクチンの接種は、抗原特異的血清中抗体及び粘膜抗体応答、並びに抗原特異的T細胞応答を誘導し、インフルエンザの予防に寄与すると考えられる

【備考】 再審査期間中（2023年3月27日から8年）

carvedilol (JP)
カルベジロール
α, β-遮断剤

214

【基本電子添文】アーチスト錠2024年4月改訂

【製品】 規制等：[処方], [保険通知] 《アーチスト錠10・20mg 1993.01.19承認》
アーチスト [局] Artist 錠1.25・2.5・10・20mg（第一三共）
カルベジロール [局] 錠1.25・2.5・10・20mg（ヴィアトリス・ヘルスケア・ヴィアトリス 共和薬品 沢井 第一三共エスファ 辰巳化学一日医工, ニプロ 東和薬品 日医工岐阜ー武田薬品, 日医工 ニプロES 日本ジェネリック Meiji SeikaーMeファルマ）

【組成】 [錠剤]：1錠中1.25mg, 2.5mg, 10mg, 20mg

【効能・効果】 ①〔10・20mg〕本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症 ②〔10・20mg〕狭心症 ③〔1.25・2.5・10mg〕次の状態で、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ④〔2.5・10・20mg〕頻脈性心房細動

効能関連注意 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全：左室収縮機能障害の原因解明に努める。可逆的な左室収縮機能障害については、原因除去あるいは他の治療も考慮する

【用法・用量】 カルベジロールとして ①〔10・20mg〕本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症：1日1回10～20mg経口投与（増減） ②〔10・20mg〕狭心症：1日1回20mg経口投与（増減） ③〔1.25・2.5・10mg〕虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全：1回1.25mg, 1日2回食後経口投与から開始。1回1.25mg, 1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量、忍容性がない場合は減量。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25mg, 2.5mg, 5mg又は10mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与。年齢、症状により、開始用量は更に低用量としてもよい。患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減 ④〔2.5・10・20mg〕頻脈性心房細動：1日1回5mg経口投与から開始し、効果不十分な場合には1日1回10mg, 1日1回20mgへ段階的に増量（増減）。最大投与量は1日1回20mgまで

用法関連注意 ①効能共通：褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、α-遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα-遮断薬を併用する（禁忌⑧、特定背景関連注意①⑥参照） ②本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症：頻脈性心房細動を合併する患者に投与する場合には、頻脈性心房細動の用法及び用量は1日1回5mg投与から開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定する ③本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動：慢性

心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法及び用量に従う ④虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ⑤本剤を中止する場合には、急に中止せず、原則として段階的に半量ずつ、2.5mg又は1.25mg, 1日2回まで1～2週間かけて減量し中止する ⑥2週間以上休薬した後、再開する場合には、用法及び用量に従って、低用量から開始し、段階的に増量する

【警告】 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全：慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用する

【禁忌】 ①気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある〕 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〔心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある〕 ③高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（II, III度）、洞房ブロックのある患者〔症状が悪化するおそれがある〕（特定背景関連注意①⑥参照） ④心原性ショックの患者〔循環不全症が悪化するおそれがある〕 ⑤強心薬又は血管拡張薬を静注する必要のある心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある〕 ⑥非代償性の心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある〕 ⑦肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある〕 ⑧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①、特定背景関連注意①⑥参照） ⑨本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ④投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行う。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止する。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用する。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意する（重要な基本的注意①⑥、重大な副作用④参照） ⑤狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるため、中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行う。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をする（特に高齢者）。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明する（重要な基本的注意①④、特定背景関連注意⑦参照） ⑥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（特に投与初期や増量時）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させる ②虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ④重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、投与初期及び増量時は入院下で行う ⑤投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認する ③心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行う。心不全や体液貯留の悪化

(浮腫，体重増加等)がみられ，利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止する。低血圧，めまいなどの症状がみられ，アンギオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量する。高度な徐脈を来した場合には，本剤を減量する。また，これら症状が安定化するまで本剤を増量しない 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ④特発性低血糖症，コントロール不十分な糖尿病，絶食状態，栄養状態が不良の患者：血糖値に注意する。低血糖症状を起こしやすく，かつその症状をマスクしやすい ⑥糖尿病を合併した慢性心不全患者：血糖値が変動するおそれがある ⑨心不全を合併した頻脈性心房細動患者：臨床症状に注意し，心機能検査（脈拍，血圧，心電図，X線等）を行う等，観察を十分に行う。心不全を悪化させる可能性がある ④房室ブロック（I度）のある患者：房室伝導時間が延長し，症状が悪化するおそれがある ⑨徐脈のある患者〔高度の徐脈（著しい洞性徐脈）のある患者を除く〕：症状が悪化するおそれがある（禁忌③参照） ⑩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）：末梢血管の拡張を抑制し，症状を悪化させるおそれがある ⑧過度に血圧の低い患者：血圧を更に低下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⑧，用法関連注意①参照） ①甲状腺中毒症患者：本剤の中止を要する場合は原則として1～2週間かけて段階的に減量し，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 ②腎機能障害患者 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値6mg/dL以上）のある患者：血中濃度の上昇傾向が報告されている。特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある（薬物動態⑥④参照） ③肝機能障害患者 重篤な肝機能障害のある患者：投与量を減量するか投与間隔をあけて使用する。本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり，肝硬変患者において血中濃度の上昇が報告されている。肝機能が悪化するおそれがある（薬物動態⑥③参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。投与に際しては，母体及び胎児の状態を十分に観察する。また，出生後も新生児の状態を十分に観察し，新生児の低血糖，徐脈，哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行う。妊婦にβ-遮断薬を投与した場合に，胎児の発育不全，新生児の低血糖，徐脈，哺乳不良等が認められたとの報告がある。また，ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において，体表面積換算で臨床用量の約150倍（300mg/kg）で黄体数の減少及び骨格異常（13肋骨の短小）の増加が報告されている ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている ⑥小児等 ④小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑥重症心不全の幼児及び小児の患者：重篤な低血糖症状が現れ，死亡に至った例が報告されている ⑦高齢者 ④低用量から開始するなど，患者の状態を観察しながら慎重に投与することが望ましい。肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり，また過度な降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）（重要な基本的注意①⑥参照） ⑥重症慢性心不全患者：本剤の副作用が生じやすい

【相互作用】 本剤は主にCYP2D6，CYP2C9及びCYP3A4で代

謝される（薬物動態④⑥参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	交感神経系に対し，過剰の抑制をきたすことがある。用量を調節する	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている
血糖降下薬・インスリン等	血糖降下作用が増強されることがある	非選択性β-遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより，肝臓での糖新生を抑制すると考えられている
カルシウム拮抗薬・ベラパミル塩酸塩等	心不全や低血圧を引き起こすことがある	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用，血圧低下作用を増強すると考えられている
ヒドララジン塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある	ヒドララジン塩酸塩により，本剤の肝初回通過効果が減少し，血中濃度が上昇する可能性がある
クロニジン塩酸塩	クロニジン塩酸塩中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。クロニジン塩酸塩から本剤へ変更する場合，クロニジン塩酸塩を中止した数日後から本剤を投与する。また，本剤中止後数日間はクロニジン塩酸塩を中止しない	クロニジン塩酸塩中止により末梢でのノルアドレナリン遊離が増加するが，β-遮断薬併用の場合，ノルアドレナリンの作用のうち，α-刺激作用が優位になり，急激な血圧上昇を起こすと考えられている
クラスI抗不整脈薬・ジソピラミド・プロカインアミド塩酸塩等	過度の心機能抑制作用が現れることがある。用量を調節する	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている
アミオダロン塩酸塩	心刺激伝導抑制障害（徐脈，心停止等）が現れるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する	アミオダロン塩酸塩により，本剤の肝初回通過効果が減少し，血中濃度が上昇する可能性がある
シクロスボリン	シクロスボリンの血中濃度が上昇するおそれがある。用量を調節する	機序不明
リファンピシン	本剤の作用が減弱されるおそれがある	リファンピシンにより，薬物代謝酵素P450（主にCYP3A4）が誘導され，本剤の代謝が亢進し，血中濃度が低下すると考えられている
シメチジン	本剤の作用が増強されるおそれがある	これらの薬剤により，薬物代謝酵素P450が阻害され，本剤の代謝が抑制される結果，血中濃度が上昇すると考えられている
選択的セロトニン再取り込み阻害剤・パロキセチン塩酸塩等		
ジギタリス製剤・ジゴキシン等	心刺激伝導抑制障害（徐脈，房室ブロック等）が現れるおそれがある。ジギタリスの濃度が上昇し，中毒症状が発現する可能性もある。用量を調節する	相互に刺激伝導抑制作用を増強する可能性がある。また，ジギタリスの生物学的利用率が上昇し，血中濃度が上昇すると考えられている
利尿降圧剤・フロセミド・トリクロルメチアジド・スピロラクソン等	降圧作用が増強することがある。併用する場合は用量に注意する	相加的に降圧作用を増強させる
交感神経刺激剤・アドレナリン等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する (2)血圧上昇，徐脈が現れることがある	(1)本剤のβ-遮断作用により，アドレナリンの作用が抑制される。また，アドレナリンのβ-刺激作用により本剤のβ-遮断作用が抑制される

		(2)本剤の β -遮断作用により、 α -刺激作用が優位になると考えられている
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ・インドメタシン ・ロキソプロフェン ・アスピリン等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する

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

①**重大な副作用** ①**高度な徐脈**（頻度不明）、**ショック**（頻度不明）、**完全房室ブロック**（頻度不明）、**心不全**（頻度不明）、**心停止**（頻度不明）：重大な循環器系の副作用が現れることがあるので、これらの症状が現れた場合には減量又は中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意①②参照） ②**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）：AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸が現れることがある ③**急性腎障害**（頻度不明） 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**アナフィラキシー**（頻度不明）

②その他の副作用 ①**本態性高血圧症**（軽症～中等症）、**腎実質性高血圧症**、**狭心症**、**頻脈性心房細動**

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感		
循環器	徐脈、顔面潮紅		低血圧、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、脚ブロック、血圧上昇、心胸比増大、四肢冷感、房室ブロック、狭心症
呼吸器		喘息様症状	咳嗽、呼吸困難、息切れ、鼻閉
精神神経系	めまい、眠気、頭痛		失神、不眠、抑うつ、注意力低下、異常感覚（四肢のしびれ感等）、幻覚
消化器	胃部不快感、嘔吐	悪心	便秘、下痢、食欲不振、腹痛
代謝	CK上昇		血糖値上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇、Al-P上昇、LDH上昇、低血糖、尿糖、トリグリセリド上昇、カリウム上昇、糖尿病悪化、カリウム低下、ナトリウム低下
肝臓	AST上昇、ALT上昇		
腎臓・泌尿器			腎機能障害（BUN上昇、クレアチニン上昇等）、尿失禁、頻尿、蛋白尿
血液			貧血、白血球減少、血小板減少
眼			霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感		浮腫、脱力感、勃起不全、耳鳴、疲

			労感、胸痛、疼痛、発汗、口渴
--	--	--	----------------

⑥**虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全**

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、痒痒感	
循環器		徐脈、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、房室ブロック、脚ブロック、低血圧、血圧上昇、四肢冷感、顔面潮紅	心胸比増大、狭心症
呼吸器		呼吸困難、息切れ	喘息様症状、咳嗽、鼻閉
精神神経系	めまい	不眠、頭痛	眠気、注意力低下、失神、抑うつ、異常感覚（四肢のしびれ感等）、幻覚
消化器		悪心、胃部不快感、便秘、下痢、食欲不振	腹痛、嘔吐
代謝	血糖値上昇、尿糖、LDH上昇、総コレステロール上昇、CK上昇	糖尿病悪化、Al-P上昇、尿酸上昇、カリウム上昇、ナトリウム低下、カリウム低下	低血糖、トリグリセリド上昇
肝臓	AST上昇、ALT上昇		
腎臓・泌尿器	腎機能障害（BUN上昇、クレアチニン上昇等）	蛋白尿	尿失禁、頻尿
血液		貧血、血小板減少、白血球減少	
眼			霧視、涙液分泌減少
その他		浮腫、倦怠感、疲労感、胸痛	耳鳴、脱力感、勃起不全、疼痛、発汗、口渴

【過量投与】 ①**症状**：重症低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、心停止に至るおそれがある。また、呼吸器障害、気管支痙攣、嘔吐、意識障害、全身の痙攣発作をきたすおそれがある

②**処置**：本剤を中止し、次のような処置を行う。なお、本剤は血液透析により除去されにくい（薬物動態⑥参照） ①**過度の徐脈**：アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用する ②**心不全、低血圧**：強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する ③**気管支痙攣**： β_2 -刺激薬又はアミノフィリンを静注する ④**痙攣発作**：ジアゼパムを徐々に静注する 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 ①**血中濃度** ①**単回投与**：健康成人男性に10、20mg（各5例）を単回経口投与時、 C_{max} は投与量にほぼ比例して上昇。連続経口投与でも蓄積性は認められなかった

投与量	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)
10mg	0.9±0.3	22.6±4.7	4.26±1.43	59.9±12.7
20mg	0.9±0.1	53.1±14.7	8.03±1.92	232.5±68.1

算術平均値±標準誤差

②**本態性高血圧症患者（単回投与）**：本態性高血圧症患者4例に10mgを食後経口投与2時間後の血漿中濃度は25.1±8.0ng/mL。健康成人男性4例に10mgを食後経口投与2時間後の血漿中濃度（21.8±5.6ng/mL）と同程度で、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似 ③**狭心症患者（単回投**

与)：狭心症患者15例に10mgを食後経口投与2時間後の血漿中濃度は $18.8 \pm 4.1 \text{ ng/mL}$ 。健康成人男性4例に10mgを食後経口投与2時間後の血漿中濃度($21.8 \pm 5.6 \text{ ng/mL}$)と同程度で、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人男性と類似 ④慢性心不全患者(反復投与)：軽症～中等症の慢性心不全患者に1回2.5, 5, 10mg(各9例), 1日2回連続食後経口投与し、約1週間後の C_{max} はそれぞれ 10.1 ± 1.7 , 25.0 ± 5.0 , $52.8 \pm 10.4 \text{ ng/mL}$ で、投与量にほぼ比例して上昇。また、1回10mg, 1日2回連続食後経口投与し、約1週間後の薬物動態パラメータ(算術平均値±標準誤差)は次のとおりで、健康成人男性7例に比べ慢性心不全では C_{max} が約2倍、AUCが約4倍に上昇する傾向が認められた

被験者	健康成人男性	軽症～中等症 慢性心不全患者
T_{max} (hr)	2.4 ± 0.4	2.6 ± 0.4
C_{max} (ng/mL)	22.9 ± 4.5	52.8 ± 10.4
$t_{1/2}$ (hr)	3.25 ± 0.67	4.36 ± 0.41
AUC (ng・hr/mL)	81.3 ± 9.6	297.1 ± 64.9

②吸収(外国人データ)：健康成人男性20例(19～45歳)に12.5mg静注^{*}(1時間注入), 25mg及び50mgの経口投与(カプセル)を1～2週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は22～24%。^{*}：承認投与経路は経口投与 ③分布 ①組織分布：ラットに¹⁴C-標識体10mg/kgを単回経口投与時、多くの組織で投与後1～3時間で最高濃度。投与後1時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値 ②蛋白結合率：¹⁴C-標識体のヒト血清蛋白に対する結合性を50～1,000ng/mLの濃度範囲で平衡透析法を用いて検討したところ、94.2～96.1%の結合率(*in vitro*) ④代謝 ①血漿及び尿中代謝物：健康成人男性3例に¹⁴C-標識体50mgを経口投与時、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体〔血漿中存在率22%(投与後1.5時間)、尿中存在率32.4%(投与後12時間までの蓄積尿)〕(外国人データ)。本剤の主要な消失経路は代謝である ②薬物の肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種：本剤の代謝に関与するチトクロームP450の主な分子種はCYP2D6及びCYP2C9で、次いでCYP3A4, CYP1A2, CYP2E1が関与(相互作用参照) ⑤排泄 ①健康成人男性3例に¹⁴C-標識体50mgを経口投与時、放射能排泄率は投与168時間では尿中に15.9%、糞中に59.5%(外国人データ) ②健康成人男性5例に20mg単回経口投与後48時間までの未変化体排泄率は、尿中約0.2%、糞中約22.7% ⑥特定の背景を有する患者 ①腎機能障害患者：腎実質性高血圧症患者9例に5mgを単回及び連続経口投与時、血清クレアチニン値が6mg/dL以下の腎機能障害患者では、 C_{max} の上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが、血清クレアチニン値が6mg/dL以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べ C_{max} が上昇する傾向が認められた(特定背景関連注意②参照) ②透析患者：透析患者6例に10mgを透析直前に単回経口投与し、投与5時間まで透析を実施時の血漿中未変化体濃度推移は、健康成人に比して T_{max} がやや遅延したが、 C_{max} には差がなかった(過量投与②参照) ③肝機能障害患者：肝硬変患者6例に25mgを空腹時単回経口投与時、全身クリアランスが健康成人の64%に低下し、 C_{max} は4.4倍に上昇(特定背景関連注意③参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①本態性高血圧症(軽症～中等症)(^{*}：本態性高血圧症に対する

承認用量は10～20mg) ①国内臨床試験：二重盲検を含む試験において、本態性高血圧症に対する有効率(下降以上)は、70.9%(502/708例) ②国内第III相試験：軽・中等度本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤5～20mg^{*}を114例に、ラベタロール150～450mgを115例に12週間経口投与 ③著明下降あるいは下降の降圧効果(下降以上)を示したのは、本剤群で52.3%(56/107例)、ラベタロール群で62.5%(70/112例)。また、12週間投与された完了例において、投与終了時の平均血圧降下度が13mmHg以上の下降症例はそれぞれ、63.3%(50/79例)、66.3%(53/80例) ④副作用発現率は本剤群で8.4%(9/107例, 11件)であり、主なものは徐脈、ふらつきが各2件 ⑤国内臨床試験(長期)：本態性高血圧症患者94例に対して、本剤単独(5～20mg^{*})又は利尿薬との併用で1年以上投与 ⑥著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは66.3%(59/89例) ⑦副作用発現率は11.7%(11/94例, 16件)であり、主なものは徐脈3件、めまい、全身倦怠感が各2件 ⑧腎実質性高血圧症([#]：腎実質性高血圧症に対する承認用量は10～20mg) ①国内臨床試験：腎実質性高血圧症に対して、5～20mg[#]を投与時の有効率(下降以上)は、68.2%(45/66例) ②国内臨床試験(長期)：腎実質性高血圧症19例に対して、本剤単独(5～20mg[#])又は利尿薬との併用で1年以上投与 ③著明下降あるいは下降の降圧効果を示したのは66.7%(12/18例) ④単独群では副作用は認められず、併用群で1例にふらつきが発現 ⑤狭心症(^{*}：狭心症に対する承認用量は20mg) ①国内臨床試験：狭心症に対する有効率(中等度改善以上)は、71.1%(118/166例) ②国内第II相試験(用量設定試験)：狭心症患者75例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の3用量(5, 10, 20mg^{*})を2週間経口投与 ③全般改善度において、著明改善を示したのは5mg群で0%(0/21例)、10mg群で4.5%(1/22例)、20mg群で23.8%(5/21例)であり、用量依存性が認められた ④副作用は5mg群、20mg群に各1例、10mg群に2例発現 ⑤国内第III相試験：狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤20mgを56例に、アテノロール50mgを56例に4週間経口投与 ⑥全般改善度において、著明改善を示したのは本剤群で21.7%(10/46例)、アテノロール群で13.3%(6/45例)であり、中等度改善以上はそれぞれ、73.9%(34/46例)、55.6%(25/45例) ⑦副作用発現率は本剤群で3.7%(2/54例, 5件)であり、頭痛及び耳鳴が各2件、脱力感が1件認められた ⑧国内第III相試験：狭心症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤20mgを27例に、アテノロール50mgを26例に2週間経口投与 ⑨運動耐容能を主指標とした全般改善度において、著明改善を示したのは本剤群で17.4%(4/23例)、アテノロール群で12.5%(3/24例)であり、中等度改善以上はそれぞれ、60.9%(14/23例)、62.5%(15/24例) ⑩副作用発現率は本剤群で12.0%(3/25例, 4件)であり、眠気、頭のふらつき、手足のしびれ、胃部不快感が各1件認められた ⑪国内臨床試験(長期)：狭心症患者19例に対して、5～20mg^{*}を6ヵ月以上投与 ⑫全般改善度で中等度改善以上を示したのは94.1%(16/17例) ⑬副作用は認められなかった ⑭虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全(^{*}：慢性心不全に対する承認用量は、1回1.25mg, 1日2回から開始し、維持量として1回2.5～10mgの1日2回投与) ①国内臨床試験(血行動態に及ぼす影響)：軽症～中等症の慢性心不全患者28例を対象とし、10～30mg/日(1日2回)^{*}を26～52週間投与 ②全般改善

率（中等度改善以上）は、37.5%（9/24例）④副作用発現率は51.9%（14/27例）であり、主なものは立ちくらみ4.8%（4/27例）、めまいが11.1%（3/27例）⑤国内臨床試験（慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験）：軽症～中等症の慢性心不全患者10例を対象とし、20mg/日（1日2回）を12～16週間投与 ⑦全般改善率（中等度改善以上）は、33.3%（3/9例）④副作用発現率は40.0%（4/10例）であり、主なものはめまい及び動悸が各20.0%（2/10例）⑥国内臨床試験（神経体液性因子に及ぼす影響）：軽症～中等症の慢性心不全患者11例を対象とし、5～30mg/日（1日2回）*を48～52週間投与 ⑦全般改善率（中等度改善以上）は0%（0/10例）④副作用発現率は54.5%（6/11例）であり、心不全が45.5%（5/11例）、血圧低下が9.1%（1/11例）④国内第II相試験：軽症～中等症の慢性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験において、プラセボ群（49例）、本剤5mg/日（1日2回）群（47例）、本剤20mg/日（1日2回）群（78例）の3群に、24～48週間投与 ⑦左室駆出率の用量依存的（ $P=0.018$ ）な改善〔観察期からの変化：プラセボ群+6.6%（37例）、5mg/日群+8.7%（40例）、20mg/日群+13.2%（66例）〕、並びに心血管系の理由による入院率の用量依存的（ $P<0.001$ ）な低下〔入院率：プラセボ群24.5%（12/49例）、5mg/日群4.3%（2/47例）、20mg/日群3.9%（3/77例）〕が認められた。全般改善率（中等度改善以上）はプラセボ群36.7%（18/49例）、5mg/日群44.7%（21/47例）、20mg/日群59.7%（46/77例）であり、用量依存性（ $P=0.010$ ）が認められた ④副作用発現率は5mg/日群で36.2%（17/47例）、20mg/日群で46.8%（36/77例）。主なものは、5mg/日群では突然死が4.3%（2/47例）、20mg/日群では心不全が11.7%（9/77例）⑥海外第III相試験：軽症～中等症の慢性心不全患者を対象とした4つのプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、本剤12.5～100mg/日（1日2回）*を24～48週間投与した結果、全死亡率はプラセボ群で7.8%（31/398例）、本剤群で3.0%（21/696例）であり、本剤投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた（ $P<0.001$ ）。各試験の死亡率（死亡例数/評価例数）は次のとおり

試験	プラセボ群	本剤群	相対危険度 (95%信頼区間)	P値 (log-rank 検定)
220	15.5% (13/84)	4.2% (11/261)	0.25 (0.11～0.55)	$P<0.001$
221	7.6% (11/145)	4.5% (6/133)	0.57 (0.21～1.54)	$P=0.261$
239	5.7% (2/35)	2.9% (2/70)	0.54 (0.08～3.85)	$P=0.533$
240	3.7% (5/134)	0.9% (2/232)	0.22 (0.04～1.14)	$P=0.048$
合計	7.8% (31/398)	3.0% (21/696)	0.33 (0.19～0.59)	$P<0.001$

⑥海外第III相試験（重症）：重症の慢性心不全2,289例を対象としたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、本剤6.25～50mg/日（1日2回）*を投与 ⑦死亡率はプラセボ群で16.8%（190/1,133例）、本剤群で11.2%（130/1,156例）であり、本剤投与によりプラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた（ $P=0.00013$ ）④本剤群における副作用発現率は44.1%（510/1,156例）であり、主なものは無力症5.5%（64/1,156例）等の一般的全身症状、低血圧9.3%（107/1,156例）、徐脈8.3%（96/1,156例）、うっ血性心不全4.2%（49/1,156例）、失神3.7%（43/1,156例）等の循環器症

状、めまい16.4%（190/1,156例）、頭痛2.1%（24/1,156例）等の精神神経系症状、呼吸困難3.6%（42/1,156例）等の呼吸器症状等 ⑤頻脈性心房細動 国内第III相試験：持続性又は永続性心房細動に対する心拍数減少効果を、ホルター心電図の24時間平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験において5mg固定群、10mg漸増群又は20mg漸増群で比較（5mg 1日1回投与から開始し、2週ごとに増量の可否を判断し、5mg維持、あるいは10mg又は20mg 1日1回投与まで段階的に増量し6週まで投与）⑤5mg/日投与（2週時）により投与前値からの有意な心拍数減少が認められた〔6.6拍/分（算術平均値）、t検定： $P<0.0001$ 〕。4週時には5mg固定群（5mg/日）で6.3拍/分（最小二乗平均値、以降同様）、漸増群（5～10mg/日投与）で8.6拍/分の心拍数減少が、6週時には5mg固定群で7.7拍/分、20mg漸増群（5～20mg/日投与）で10.7拍/分の心拍数減少が認められ、漸増時の心拍数減少効果がより大きかった。また、6週時には用量依存的な心拍数減少効果の増大傾向（5mg固定群で7.6拍/分、10mg漸増群で8.9拍/分、20mg漸増群で10.6拍/分）がみられた ⑥副作用発現率は7.9%（10/127例）で、主なものは慢性心不全1.6%（2/127例）、LDH上昇1.6%（2/127例）、 γ -GTP上昇1.6%（2/127例）【薬効薬理】①作用機序：本剤は、 β -受容体遮断作用に加え、 α_1 -受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗及び主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる ②交感神経 β -受容体遮断作用：無麻酔犬で、イソプレナリン頻脈に対し持続的な非選択的 β -受容体遮断作用。狭心症患者で、運動負荷時の心拍数増加を単回投与後24時間でも抑制 ③降圧作用：高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラットで、速やかに持続的な降圧作用。本態性高血圧症患者に1日1回投与で、血圧日内変動に影響を与えず、24時間にわたり安定した降圧作用 ④血管拡張作用：各種実験で血管拡張作用が認められ、作用機序には主に α_1 -受容体遮断作用の関与が考えられる。健康成人でも α 及び β -受容体遮断作用を示し、作用比はおおよそ1：8 ⑤血行動態改善作用：高血圧自然発症ラットで、脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した。本態性高血圧症患者では総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、狭心症患者では左室拡張末期容積の減少及び安静時の左室駆出分画の増加が認められた ⑥腎機能への影響：腎障害合併高血圧モデルで、降圧作用、腎血流量増加作用を示し、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加を抑制。麻酔犬で、腎輸入細動脈を選択的に拡張、腎血流量を増加、糸球体ろ過量を維持 ⑦抗狭心症作用：イヌ及び健康成人で、イソプレナリン負荷、又は運動負荷による心拍数増加を抑制、心筋酸素消費量が減少。狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数減少及びST下降、特に無症候性ST下降の抑制を示し、運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加及びST変化を抑制 ⑧虚血心筋保護作用：ラット摘出虚血再灌流心で、ATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ〔(ATP+1/2ADP) / (ATP+ADP+AMP)〕の減少を有意に抑制。ブタ、イヌ虚血再灌流心ではその梗塞サイズがプロプラノロールに比べ有意に減少 ⑨抗心不全作用：冠動脈結紮心不全モデルラットで、本剤投与群（結紮の翌日より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室駆出率、左室拡張末期圧）を改善。Dahl食塩感受性ラットで、本剤投与群（心不全発症前より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室拡張末期圧）及び生存率を改善。冠動脈塞栓心不全モデルイヌで、本剤投与群は無投与群に比べ左室機能（左室駆出率）の改善、左室リモデリングの進展抑制（左室収縮末期容積及び左室拡張末

期容積の縮小)を示した ⑩その他の薬理作用：ラット，ウサギで，膜安定化作用。内因性交感神経刺激作用は認められなかった。ラット脳ホモジネートで，脂質過酸化抑制作用が認められた (*in vitro*)

【性状】 カルベジロールは白色～微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，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。メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。融点：114～119℃

【保険通知】平成14年12月6日保医発第1206004号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について アーチスト錠1.25mg, 同2.5mg 本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意に，「慢性心不全患者に投与する場合には，必ず1回1.25mg又はさらに低用量の，1日2回投与から開始し，忍容性及び治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を決定すること。」と記載されているので，使用にあたっては十分留意すること

coronavirus (SARS-CoV-2) RNA vaccine (生)

コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNAワクチン

ウイルスワクチン類

631

【基本電子添文】 コミナティ筋注2023年8月改訂, コミナティ筋注6ヵ月～4歳用・筋注5～11歳用・RTU筋注・RTU筋注1人用, スパイクボックス筋注2024年4月改訂, ダイチロナ筋注2023年12月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], コミナティ筋注 [特承] 《コミナティ筋注 2021.02.14承認》
薬価基準未収載
コミナティ *Comirnaty* 筋注（1価：起源株）筋注6ヵ月～4歳用（1価：オミクロン株XBB.1.5）筋注5～11歳用（1価：オミクロン株XBB.1.5）RTU筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）RTU筋注1人用（ファイザー）
スパイクボックス *Spikevax* 筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）（モデルナ）
ダイチロナ *Daichirona* 筋注（1価：オミクロン株XBB.1.5）（第一三共）

【組成】 [注射液：コミナティ（1価：起源株）]：1バイアル（0.45mL）中トジナメラン0.225mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.8
[注射液：コミナティ6ヵ月～4歳用（1価：オミクロン株XBB.1.5）]：1バイアル（0.4mL）中ラクストジナメラン0.040mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.2
[注射液：コミナティ5～11歳用（1価：オミクロン株XBB.1.5）]：1バイアル（1.3mL）中ラクストジナメラン0.130mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.2
[注射液：コミナティRTU（1価：オミクロン株XBB.1.5）]：1バイアル（2.25mL）中ラクストジナメラン0.225mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.2
[注射液：コミナティRTU（1人用）]：1バイアル（0.3mL）中ラクストジナメラン0.030mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.2
[注射液：スパイクボックス（1価：オミクロン株XBB.1.5）]：1バイアル（2.5mL），0.5mL中アンデュソメラン0.05mg。pH：7.0～8.0 浸透圧比：約1
[注射液：ダイチロナ（1価：オミクロン株XBB.1.5）]：1バイアル（1.5mL）中MAFB-7256a※150.0μg。pH：6.5～7.5 浸透圧比：1.0～1.4。※：SARS-CoV-2（オミクロン株：XBB.1.5）のスパイク蛋白質の受容体結合部位類縁体をコードするmRNA

【効能・効果】 SARS-CoV-2による感染症の予防
効能関連注意：予防効果の持続期間は確立していない

【用法・用量】 [コミナティ]：生理食塩液1.8mLにて希釈
①初回免疫：1回0.3mLを合計2回，3週間の間隔で筋注する ②追加免疫：1回0.3mLを筋注する。用法関連注意 ①初回免疫
a接種対象者：12歳以上の者 ⑥接種間隔：1回目の接種から3

週間を超えた場合には，できる限り速やかに2回目の接種を実施する ③接種回数：本剤は2回接種により効果が確認されていることから，原則として，同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意する ②追加免疫 ①接種対象者：過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある12歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ，ベネフィットとリスクを考慮し，追加免疫の可否を判断する ⑥接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ③本剤以外のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない
[コミナティRTU・コミナティRTU（1人用）]：1回0.3mLを筋注する。用法関連注意 ①接種対象者：12歳以上の者 ②接種時期：通常，前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ③接種回数：過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には，およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる（重要な基本的注意⑧参照） ④同時接種：医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時に接種できる（〔RTU〕適用上の注意③⑥④，〔RTU（1人用）〕適用上の注意④⑥④参照）
[コミナティ6ヵ月～4歳用]：生理食塩液2.2mLにて希釈 ①初回免疫：1回0.2mLを合計3回，筋注する。2回目は3週間の間隔で，3回目は2回目の接種から少なくとも8週間経過した後に接種する ②追加免疫：1回0.2mLを筋注する。用法関連注意 ①初回免疫 a接種対象者：6ヵ月以上4歳以下の者 ⑥接種間隔：1回目の接種から3週間，2回目の接種から8週間を超えた場合には，できる限り速やかに次の接種を実施する ③接種回数：原則として，同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく3回接種するよう注意する ②追加免疫 a接種対象者：過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある6ヵ月以上4歳以下の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ，ベネフィットとリスクを考慮し，追加免疫の可否を判断する ⑥接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ③本剤以外のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない ③同時接種：医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時に接種できる（適用上の注意②⑥④参照）
[コミナティ5～11歳用]：生理食塩液1.3mLにて希釈。1回0.2mLを筋注する。用法関連注意 ①接種対象者：5歳以上11歳以下の者 ②接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ③接種回数：過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には，およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる（重要な基本的注意⑧参照） ④同時接種：医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時に接種できる（適用上の注意②⑥④参照）
[スパイクボックス]：①12歳以上の者：1回0.5mLを筋注する ②5歳以上12歳未満の者：1回0.25mLを筋注する ③生後6ヵ月以上5歳未満の者 初回免疫：1回0.25mLを2回，4週間の間隔をおいて，筋注する。用法関連注意 ①5歳以上の者 a接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ⑥接種回数：過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には，およそ4週間の間隔をおいて2回

目接種を行うことができる（重要な基本的注意③参照） ②生後6ヵ月以上5歳未満の者 ③接種対象者：過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者 ④接種間隔：1回目の接種から4週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施する ⑤接種回数：本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意する ⑥同時接種：医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種できる（適用上の注意⑤⑥⑦参照）

〔ダイチロナ〕：追加免疫として、1回0.6mLを筋注。用法関連注意 ①本剤の使用：追加免疫に使用する。初回免疫には使用しない ②接種対象者：過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある12歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断する ③接種時期：通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ④コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン以外のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない（臨床成績参照）

〔コミナティ〕使用にあたっては、あらかじめ被接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種する。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告する。なお、製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照する

【接種不適当者】 ①明らかな発熱を呈している者 ②重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 ③本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者（重要な基本的注意④、重大な副反応④、〔コミナティ・6ヵ月～4歳用・5～11歳用・RTU・RTU〔1人用〕〕特定背景関連注意①④参照） ④前記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【重要な基本的注意】 ①「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領（〔コミナティ、ダイチロナ〕は「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」）に準拠して使用する ②被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べる（特定背景関連注意①参照） ③被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、更に高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせる ④ショック、アナフィラキシーが現れることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、接種後にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、以降の本剤の接種を行わない（接種不適当者③、重大な副反応④a、〔コミナティ・6ヵ月～4歳用・5～11歳用・RTU・RTU〔1人用〕、ダイチロナ〕特定背景関連注意①④⑤、〔スパイクボックス〕特定背景関連注意①④⑤参照） ⑤ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失

神が現れることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい ⑥心筋炎、心膜炎が現れることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせる（重大な副反応⑥、その他の注意①④⑥参照） ⑦コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明する ⑧〔ダイチロナを除く〕本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない（〔コミナティ5～11歳用・RTU・RTU〔1人用〕〕用法関連注意③、〔スパイクボックス〕用法関連注意①⑥参照） 【特定背景関連注意】 ①接種要注意事項：被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種する（重要な基本的注意②参照） ②a〔コミナティ・6ヵ月～4歳用・5～11歳用・RTU・RTU〔1人用〕〕抗凝固療法を受けている者、血小板減少症又は凝固障害を有する者：接種後に出血又は挫傷が現れることがある ③〔スパイクボックス、ダイチロナ〕血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者：接種後に出血又は注射部位に血腫が現れるおそれがある ④過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者：本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある ⑤心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者（〔スパイクボックス、ダイチロナ〕特定背景関連注意②③参照） ⑥予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者（〔スパイクボックス〕重要な基本的注意④、特定背景関連注意①④、重大な副反応④参照） ⑦過去に痙攣の既往のある者 ⑧本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者（重要な基本的注意④、重大な副反応④、〔コミナティ・6ヵ月～4歳用・5～11歳用・RTU・RTU〔1人用〕〕接種不適当者③、〔スパイクボックス〕特定背景関連注意①④参照） ⑨腎機能障害を有する者：接種要注意事項である（〔スパイクボックス、ダイチロナ〕特定背景関連注意①④参照） ⑩肝機能障害を有する者：接種要注意事項である（〔スパイクボックス、ダイチロナ〕特定背景関連注意①④参照） ⑪妊婦：〔コミナティ6ヵ月～4歳用以外〕妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にはのみ接種する ⑫授乳婦：〔コミナティ6ヵ月～4歳用以外〕予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。〔コミナティ・5～11歳用・RTU・RTU〔1人用〕、ダイチロナ〕ヒト母乳中への移行は不明である。〔スパイクボックス〕本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である ⑬小児等 ⑭a〔コミナティ・RTU・RTU〔1人用〕、ダイチロナ〕12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない ⑭b〔コミナティ6ヵ月～4歳用、スパイクボックス〕生後6ヵ月未満を対象とした臨床試験は実施していない ⑭c〔コミナティ5～11歳用〕5歳未満を対象とした臨床試験は実施していない ⑮高齢者：〔コミナティ・RTU・RTU〔1人用〕、

スパイクボックス、ダイチロナ〕接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察する。一般に、生理機能が低下している

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

①**重大な副反応** ①**ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）：（接種不適当者③、重要な基本的注意④、特定背景関連注意①①、〔スパイクボックス〕特定背景関連注意①①参照）
②**心筋炎、心膜炎**（頻度不明）：（重要な基本的注意⑥、その他の注意①①②参照）

②その他の副反応

①〔コミナティ・コミナティRTU・RTU（1人用）〕

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	疼痛（85.6%） ※、腫脹（10.3%） ※、発赤・紅斑※		痒痒感、熱感、内出血、浮腫	
精神神経系	頭痛（59.4%） ※		浮動性めまい、嗜眠、不眠症、顔面麻痺、〔RTU・RTU（1人用）〕易刺激性、傾眠	錯感覚、感覚鈍麻
消化器	下痢（14.8%） ※	嘔吐※	悪心、食欲減退	〔RTU・RTU（1人用）〕栄養補給障害
呼吸器			口腔咽頭痛、鼻閉、〔RTU・RTU（1人用）〕咳嗽	
筋・骨格系	筋肉痛（38.8%★、39.1%☆） ※、関節痛（23.0%★、25.3%☆）※		四肢痛、背部痛	
皮膚			多汗症、発疹、寝汗、〔RTU・RTU（1人用）〕蕁麻疹	〔RTU・RTU（1人用）〕紅斑性皮疹
血液	〔RTU・RTU（1人用）〕リンパ節症		〔コミナティ〕リンパ節症	
免疫系				過敏症（発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、血管性浮腫、顔面腫脹等）
その他	疲労（66.0%） ※、悪寒（36.0%） ※、発熱（16.8%）※	疼痛	倦怠感、無力症、インフルエンザ様症状、〔RTU・RTU（1人用）〕腋窩痛	

〔コミナティ〕 海外第I/II/III相試験（C4591001試験）第II/III相パート及び国内第I/II相試験（C4591005試験）の2回接種に関するデータより集計。〔コミナティRTU・RTU（1人用）〕 国

内外の臨床試験〔コミナティ（起源株）のC4591001試験及びC4591005試験、コミナティRTU（起源株/オミクロン株BA.1）のC4591031試験、並びにコミナティRTU（起源株/オミクロン株BA.4-5）のC4591044試験〕で収集した各回接種における事象の発現割合をそれぞれ算出し、各回で共通して発現の認められた事象についてはより高い発現割合の値を記載。※：臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現割合。★：コミナティ。☆：コミナティRTU・RTU（1人用）

②〔コミナティ6ヵ月～4歳用〕

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	疼痛（47.0%） ※、発赤・紅斑（18.9%） ※、腫脹※		熱感	痒痒感、内出血、浮腫
精神神経系	易刺激性（68.4%） ※、傾眠（41.3%） ※、頭痛※			浮動性めまい、嗜眠、不眠症、顔面麻痺、錯感覚、感覚鈍麻
消化器	食欲減退（38.6%） ※、下痢（13.6%） ※、嘔吐※		栄養補給障害	悪心
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛	鼻閉
筋・骨格系	筋肉痛※	関節痛※	四肢痛	背部痛
皮膚			蕁麻疹、発疹、紅斑性皮疹	多汗症、寝汗
血液			リンパ節症	
免疫系				過敏症（発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、血管性浮腫、顔面腫脹等）
その他	疲労（44.8%） ※、発熱※（14.4%） ※、悪寒※			腋窩痛、疼痛、倦怠感、無力症、インフルエンザ様症状

海外第I/II/III相試験（C4591007試験第II/III相パート並びにC4591048試験サブ試験B）の各年齢層で収集した事象について、年齢層別（6ヵ月～1歳及び2～4歳）に発現割合を算出し、両試験及び両年齢層で共通の事象についてはより高い値となった結果を記載。※：臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現割合

③〔コミナティ5～11歳用〕

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	疼痛（84.3%） ※、発赤・紅斑（26.4%） ※、腫脹（20.4%）※			痒痒感、熱感、内出血、浮腫
精神神経系	頭痛（38.2%） ※			浮動性めまい、嗜眠、不眠症、顔面麻痺、錯感覚、感覚鈍麻
消化器	下痢※	嘔吐※	悪心、食欲減退	

呼吸器			口腔咽頭痛、 鼻閉	
筋・骨格系	筋肉痛 (17.5%) ※、関節痛※			四肢痛、背部 痛
皮膚			発疹	多汗症、寝汗
血液			リンパ節症	
免疫系				過敏症（発 疹、痒痒症、 紅斑、蕁麻 疹、血管性浮 腫、顔面腫脹 等）
その他	疲労（51.7%） ※、悪寒 (12.4%) ※、発熱※		腋窩痛	疼痛、倦怠 感、無力症、 インフルエン ザ様症状

コミナティ筋注5～11歳用（起源株）の海外第I/II/III相試験（C4591007試験）第II/III相パートの2回接種、並びにコミナティ筋注5～11歳用（起源株/オミクロン株BA.4-5）の海外第I/II/III相試験（C4591048試験サブ試験D）で収集した事象の発現割合をそれぞれ算出し、両試験で共通して発現が認められた事象についてはより高い発現割合の値を記載。※：臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現割合

④〔スパイクボックス〕

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	疼痛（88.5%） ※1、腫脹・硬結 (15.4%) ※1、発 赤・紅斑（12.9%） ※1、遅発性反応 (痒痛、腫脹、紅 斑等) ※2	痒痒感、蕁麻疹	
精神神経系	易刺激性・泣き (77.1%) ※1、 ※4、頭痛 (58.7%) ※1、傾 眠（49.9%） ※1、 ※4		急性末梢性顔面神 経麻痺、感覚鈍 麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐 (21.7%) ※1		
代謝・栄養	食欲減退（43.8%） ※1、※4		
筋・骨格系	筋肉痛（49.8%） ※1、関節痛 (35.5%) ※1		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症 (20.2%) ※1、 ※3		
その他	疲労（66.8%） ※1、悪寒 (38.3%) ※1、発 熱（16.3%） ※1	顔面腫脹	

※1：臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度。※2：接種後7日目以降に認められることがある。※3：注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛。※4：生後6ヵ月～5歳の小児を対象とした臨床試験において収集した副反応の発現頻度

⑤〔ダイチロナ〕

	10%以上	1～10%未満	1%未満
局所症状（注射部位）	疼痛※1 (92.1%)、熱感 ※1（43.6%）、腫 脹※1、紅斑※1、 痒痒感※1、硬結 ※1	遅発性反応※2 (紅斑、腫脹、痒 痒感、熱感、硬 結、疼痛)	発疹、リンパ節腫 脹
血液		リンパ節症	リンパ節痛、リン パ節炎
精神神経系	頭痛※1（37.4%）		感覚鈍麻、傾眠
消化器			嘔吐・嘔気、下痢
皮膚		発疹※1	痒痒症
筋・骨格系	筋肉痛※1		関節痛、背部痛
その他	倦怠感※1 (55.2%)、発熱 ※1（35.0%）	腋窩痛	悪寒

※1：臨床試験において電子日誌により収集した副反応を含む発現頻度。※2：接種後7日目以降に現れることがある

【適用上の注意】 ①〔コミナティ〕 ④薬剤調製時の注意 ⑦保存方法（1）冷凍保存：-90～-60℃から-25～-15℃に移し、-25～-15℃で最長14日間保存できる。なお1回に限り、再度-90～-60℃に戻し保存できる。いずれの場合も有効期限内に使用する（2）冷蔵保存：冷蔵庫（2～8℃）で解凍する場合は、2～8℃で1ヵ月間保存できる。なお、解凍後は再冷凍せず、有効期限内に使用する ④解凍方法（1）室温で解凍する場合は、解凍及び希釈を2時間以内に行う（2）解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする（3）解凍後は再冷凍しない ⑦希釈方法（1）希釈前に室温に戻しておく（2）保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する（3）本剤のバイアルに生理食塩液1.8mLを加え、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない（4）希釈前の液は白色の微粒子を含むことがある。希釈後に微粒子が認められる場合には、使用しない（5）希釈後の液は6回接種分（1回0.3mL）を有する。デッドボリュームの少ない注射針又は注射筒を使用した場合、6回分を採取できる。標準的な注射針及び注射筒等を使用した場合、6回目の接種分を採取できないことがある。1回0.3mLを採取できない場合、残量は廃棄する（6）希釈後の液は2～30℃で保存し、希釈後6時間以内に使用する。希釈後6時間以内に使用しなかった液は廃棄する（7）希釈後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ⑤薬剤接種時の注意 ⑦室温に戻した希釈後のバイアルから接種量0.3mLを取り、微粒子や変色がないことを目視で確認する。異常が認められる場合は使用しない ④三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない ②〔コミナティ6ヵ月～4歳用・5～11歳用〕 ④薬剤調製時の注意 ⑦解凍方法（1）冷蔵庫（2～8℃）又は室温で解凍する（2）解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ④解凍後の保存管理（1）解凍後は再冷凍せず、有効期限内に使用する（2）冷蔵庫（2～8℃）で解凍する場合は、2～8℃で10週間保存できる（3）室温で解凍する場合は、解凍開始から24時間以内（一度針を刺した後の時間を含む）に使用する ⑦希釈方法（1）希釈前に室温に戻しておく（2）保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する（3）本剤のバイアルに生理食塩液、〔6ヵ月～4歳用〕2.2mL、〔5～11歳用〕1.3mLを加え、白色の均一な液に

なるまでゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない (4)希釈前の液は白色の微粒子を含むことがある。希釈後に微粒子が認められる場合には、使用しない (5)希釈後の液は10回接種分(1回0.2mL)を有する。デッドボリュームの少ない注射針又は注射筒を使用した場合、10回分を採取できる。標準的な注射針及び注射筒等を使用した場合、10回目の接種分を採取できないことがある。1回0.2mLを採取できない場合、残量は廃棄する (6)希釈後の液は2～30℃で保存し、希釈後12時間以内に使用する。希釈後12時間以内に使用しなかった液は廃棄する (7)希釈後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする (8)薬剤接種時の注意 (ア)室温に戻した希釈後のバイアルから接種量0.2mLを取り、微粒子や変色がないことを目視で確認する。異常が認められる場合は使用しない (イ)本剤を他のワクチンと混合して接種しない (〔6ヵ月～4歳用〕用法関連注意③,〔5～11歳用〕用法関連注意④参照) (ウ)(1)〔6ヵ月～4歳用〕三角筋中央部又は大腿前外側部に、1歳未満は大腿前外側部に筋注する。臀部には接種しない。また、静脈内、皮内、皮下への接種も行わない (2)〔5～11歳用〕三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない (エ)〔コミナティRTU〕(イ)薬剤調製時の注意 (イ)解凍方法 (1)冷蔵庫(2～8℃)又は室温で解凍する (2)解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする (イ)解凍後の保存管理 (1)解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用する (2)冷蔵庫(2～8℃)で解凍する場合は、2～8℃で10週間保存できる (3)室温で解凍する場合は、解凍開始から24時間以内(一度針を刺した後の時間を含む)に使用する (4)一度針を刺した後は、2～30℃で保存し、12時間以内に使用する (5)一度針を刺した後、12時間以内に使用しなかった液は廃棄する (ウ)調製方法 (1)保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する (2)白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない (3)混和する前の液は白色の微粒子を含むことがある。混和後に微粒子が認められる場合には、使用しない (4)本剤の1バイアルには6回接種分(1回0.3mL)を有する。デッドボリュームの少ない注射針又は注射筒を使用した場合、6回分を採取できる。標準的な注射針及び注射筒等を使用した場合、6回目の接種分を採取できないことがある。1回0.3mLを採取できない場合、残量は廃棄する (イ)薬剤接種時の注意 (イ)本剤はRTU(Ready To Use)製剤であることから、希釈せずに使用する。室温に戻したバイアルから接種量0.3mLを取り、微粒子や変色がないことを目視で確認する。異常が認められる場合は使用しない (イ)本剤を他のワクチンと混合して接種しない(用法関連注意④参照) (ウ)三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない (エ)〔コミナティRTU(1人用)〕(イ)薬剤調製時の注意 (イ)解凍方法 (1)冷蔵庫(2～8℃)又は室温で解凍する (2)解凍時及び解凍後は、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする (イ)解凍後の保存管理 (1)解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用する (2)冷蔵庫(2～8℃)で解凍する場合は、2～8℃で10週間保存できる (3)室温で解凍する場合は、解凍開始から24時間以内(シリンジに吸引した後の時間を含む)に使用する (4)シリンジに吸引した液は、2～30℃で保存し、12時間以内に使用する。12時間以内に使用しなかった液は廃棄する (イ)薬剤接種時の注意 (イ)本剤はRTU(Ready To Use)製剤であることから、希釈せずに使用する (イ)保存料を含まないため、操作にあつ

ては雑菌が迷入しないよう注意する (ウ)室温に戻し、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない。混和する前の液は白色の微粒子を含むことがあるが、混和後に微粒子が認められる場合には、使用しない。微粒子や変色がないことを目視で確認し、異常が認められる場合は使用しない (エ)本剤は1回使用の製剤であり、1回接種分(0.3mL)を吸引した後の残量は廃棄する (イ)本剤を他のワクチンと混合して接種しない(用法関連注意④参照) (ウ)三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない (エ)〔スパイクボックス〕(イ)薬剤調製時の注意 (イ)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換える (イ)使用前に、遮光して冷蔵庫(2～8℃)又は常温(15～25℃)で解凍する。また、解凍後に再凍結しない (ウ)使用前であれば、解凍後、遮光して2～8℃で最長30日間、8～25℃で最長24時間保存できる。いずれの場合も有効期間内に使用する (エ)使用前に常温に戻しておく (イ)1バイアルには1回の接種用量0.5mLとして5回接種分、0.25mLとして10回接種分の薬液が充填されている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては1回の接種用量0.25mLを10回採取できないことがある。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄する (ウ)使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しない (イ)吸引の前に容器を静かに回し、混和する。振り混ぜない。吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、注射針をさし込み、所要量を吸引する。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する (イ)栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しない (ウ)一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、12時間以上経過したものは廃棄する (イ)薬剤接種時の注意 (イ)本剤を他のワクチンと混合して接種しない(用法関連注意③参照) (イ)通常、三角筋中央部又は大腿前外側部に、1歳未満は大腿前外側部に筋注する。臀部には接種しない。また、静脈内、皮内、皮下への接種も行わない (ウ)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめる (エ)〔ダイチロナ〕(イ)薬剤調製時の注意 (イ)冷蔵庫から取り出し常温になってから使用する。冷蔵庫から取り出してから12時間以内に使用する。なお、1回に限り再度冷蔵庫に戻し最大で24時間保存できるが、使用時には冷蔵庫から取り出し常温になってから直ちに使用する。使用するまで室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする (イ)1バイアルには2回接種分(1回0.6mL)が含まれる (ウ)使用前に、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない。転倒混和後に、変色、異物その他の異常がないことを目視により確認する。異常を認めたものは使用しない (エ)吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒する。また、注射針をさし込み、所要量を吸引する。この操作に当たっては、雑菌が混入しないよう注意する (イ)栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しない (ウ)保存料を含まないため、一度針を刺したバイアルは2～8℃で保存し、24時間以内に使用する。使用時には冷蔵庫から取り出し常温になってから直ちに使用する (イ)薬剤接種時の注意 (イ)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換える (イ)通常、三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない (ウ)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめる 【その他の注意】 (イ)臨床使用に基づく情報 (イ)海外において、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。過去

にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回目までの接種（〔コミナティ、ダイチロナ〕は初回免疫）において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している（重要な基本的注意⑥、重大な副反応⑥参照）⑥⑦〔ダイチロナを除く〕接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する（〔コミナティ〕は初回免疫として）本剤（1価：起源株）2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された（重要な基本的注意⑥、重大な副反応⑥参照）④〔ダイチロナ〕コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンの国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された（重要な基本的注意⑥、重大な副反応⑥参照）③海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されている④〔スパイクバックス〕海外において、本剤（1価：起源株）接種後に、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群の再燃が報告されている②（保険給付上の注意）：保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）【取扱い上の注意】①〔スパイクバックス〕④外箱開封後は遮光して保存する⑥-50℃以下で保管しない②〔ダイチロナ〕③激しく振とうしない⑥凍結を避け、凍結した場合は使用しない③外箱開封後は遮光して保存する【保存等】〔コミナティ・6ヵ月～4歳用・5～11歳用・RTU・RTU（1人用）〕-90～-60℃、〔スパイクバックス〕-20±5℃、〔ダイチロナ〕2～8℃で保存。有効期間：〔コミナティ6ヵ月～4歳用・5～11歳用・RTU・RTU（1人用）〕18ヵ月、〔コミナティ〕24ヵ月、〔スパイクバックス〕12ヵ月、〔ダイチロナ〕7ヵ月【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する②現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる。〔ダイチロナ以外追記〕その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映する③現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じる。〔ダイチロナ以外追記〕また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力する④接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明する

〔コミナティ〕：【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験①海外第I/II/III相試験（C4591001試験）第II/III相パート：

SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、本剤30μgを19～23日間隔で2回接種時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施。更に、本試験で本剤30μgを2回接種済みの18～55歳の参加者に本剤30μgを1回接種時の免疫原性及び安全性も検討④16歳以上の参加者⑤36,523例（本剤接種群：18,198例、プラセボ接種群：18,325例）を対象に、1つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性〔ワクチン有効性1（VE1）〕」を評価。40,137例（本剤接種群：19,965例、プラセボ接種群：20,172例）を対象に、2つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性（VE2）」を評価。解析結果は次表のとおり

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

*：VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ57日と55日。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.5%（35,248例）と96.3%（38,665例）、24～42日間の参加者は3.5%（1,275例）と3.7%（1,472例）④16歳以上の43,448例（本剤接種群：21,720例、プラセボ接種群：21,728例）を対象に本剤接種後の安全性を評価。一部の参加者（解析対象例数：1回目接種後8,183例、2回目接種後7,507例）で治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）

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

	(9.9)		(6.0)	
	772/3,758 (20.5)	27/3,758 (0.7)	170/3,749 (4.5)	5/3,749 (0.1)
発熱※3	111/4,093 (2.7)	8/4,093 (0.2)	27/4,090 (0.7)	7/4,090 (0.2)
	512/3,758 (13.6)	32/3,758 (0.9)	14/3,749 (0.4)	3/3,749 (0.1)

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

⑥12～15歳の参加者 ⑦12～15歳の参加者における有効性を追加で評価。1,983例（本剤接種群：1,005例，プラセボ接種群：978例）を対象に「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性〔ワクチン有効性1（VE1）〕」を，2,229例（本剤接種群：1,119例，プラセボ接種群：1,110例）を対象に「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性（VE2）」を評価。解析結果は次表のとおり

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

*：VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はいずれも62日。また，VE1及びVE2の解析には接種間隔19～38日間の参加者が含まれ，その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は95.9%（1,902例）と95.8%（2,136例），24～38日間の参加者は4.1%（81例）と4.2%（93例）

④2つの年齢群から無作為に抽出したSARS-CoV-2感染歴がない360例（12～15歳群：190例，16～25歳群：170例）を対象に，副次免疫原性評価項目として本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）を評価。幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕*1（2回目接種後1ヵ月）は12～15歳群1,239.5 [1,095.5, 1,402.5]，16～25歳群705.1 [621.4, 800.2]，幾何平均比〔両側95%信頼区間〕*2は1.76 [1.47, 2.10] で，12～15歳群の16～25歳群に対する非劣性が示された。*1：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合，解析には0.5×LLOQの値が用いられた。*2：非劣性マージン；幾何平均比（12～15歳/16～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67 ⑤12～15歳の2,260例（本剤接種群：1,131例，プラセボ接種群：1,129例）を対象に本剤接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間，電子日誌により副反応の発現状況を評価。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し，持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は2～3日（中央値）に発現し，持続期間は1～2日（中央値）

	本剤群 事象全体	本剤群 Grade 3以上 ※2	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以上 ※2
--	-------------	------------------------	---------------	--------------------------

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

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

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

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

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

④追加免疫（本剤3回目接種）：本試験で本剤30μgを2回接種済みの18～55歳の参加者306例に，2回目接種から5～7ヵ月後に本剤30μgを1回接種時の安全性及び免疫原性を検討 ⑦SARS-CoV-2感染歴がない210例を対象に，3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）を評価。幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕*1は，3回目接種後1ヵ月：2,476.4 [2,210.1, 2,774.9]，2回目接種後1ヵ月：753.7 [658.2, 863.1]，幾何平均比〔両側97.5%信頼区間〕*2は3.29 [2.76, 3.91] で，本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体

価に対する非劣性が示された。^{*1}：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。^{*2}：非劣性の成功基準；幾何平均比（3回目接種後1ヵ月/2回目接種後1ヵ月）の両側97.5%信頼区間下限＞0.67及び幾何平均比点推定値≧0.8 ④18～55歳の参加者306例を対象に本剤3回目接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他のリンパ節症を除く全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）。リンパ節症は接種当日～4日目に発現し、大部分が5日以内に回復

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

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

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

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

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

⑥160例（本剤接種群：119例、プラセボ接種群：41例）を対象に本剤接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日から翌日（中央値）の間に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）

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

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

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

〔コミナティ6ヵ月～4歳用〕：【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第I/II/III相試験（C4591048試験）サブ試験B：本剤（起源株）3μgを3回接種済みで、3回目接種から60～240日経過した6ヵ月以上5歳未満の小児参加者を対象に、本剤（起源株/BA.4-5）〔以降、（BA.4-5）〕3μgを1回接種（4回目接種）時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験を実施 ③6～23ヵ月の小児参加者 ⑦本試験における6～23ヵ月群のSARS-CoV-2感染歴がない12例を対象に、本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕*を評価した結果、次のとおり本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月時のBA.4-5及び参照株に対する血清中和抗体価は接種前に比べて上昇（1）BA.4-5：接種前（11例）81.3 [40.2, 164.3]，接種後1ヵ月（12例）1,249.6 [521.3, 2,995.7]（2）参照株（各12例）：接種前2,096.9 [1,016.8, 4,324.4]，接種後1ヵ月9,333.0 [5,398.7, 16,134.5]。*：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた ④6～23ヵ月の小児参加者24例を対象に本剤（BA.4-5）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次のとおり。6～23ヵ月の小児参加者において注射部位圧痛は認められず、その他の全身性の事象は接種翌日～6日（中央値）に発現し、持続期間は1～3日（中央値）

	評価例数※1	事象全体	Grade 3以上※2
注射部位疼痛	22	0 (－)	0 (－)
食欲減退	22	1 (4.5)	0 (－)
傾眠	22	2 (9.1)	0 (－)
易刺激性	22	4 (18.2)	0 (－)
発熱※3	24	1 (4.2)	0 (－)

発現例数（発現割合 [%]）。※¹：電子日誌により評価した例数。※²：重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象。※³：38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

⑥2～4歳の小児参加者 ⑦本試験における2～4歳群のSARS-CoV-2感染歴がない26例を対象に、本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕*を評価した結果、次のとおり本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月時のBA.4-5及び参照株に対する血清中和抗体価は接種前に比べて上昇（1）BA.4-5：接種前（24例）89.2 [49.6, 160.2]、接種後1ヵ月（26例）1,102.0 [584.8, 2,076.4]（2）参照株（各26例）：接種前2,087.0 [1,260.2, 3,456.2]、接種後1ヵ月9,216.4 [6,321.9, 13,436.3]。*：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた ④2～4歳の小児参加者36例を対象に本剤（BA.4-5）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次のとおり。2～4歳の小児参加者において注射部位圧痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）。その他の全身性の事象は接種当日～6日（中央値）に発現し、持続期間は1～24日（中央値）

	評価例数※ ¹	事象全体	Grade 3以上※ ²
注射部位疼痛	36	10 (27.8)	0 (-)
疲労	36	11 (30.6)	0 (-)
頭痛	36	1 (2.8)	0 (-)
筋肉痛	36	0 (-)	0 (-)
悪寒	36	1 (2.8)	0 (-)
関節痛	36	1 (2.8)	0 (-)
発熱※ ³	36	0 (-)	0 (-)

発現例数（発現割合 [%]）。※¹：電子日誌により評価した例数。※²：重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象。※³：38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

②海外第I/II/III相試験（C4591007試験）第II/III相パート：SARS-CoV-2ワクチン未接種の6ヵ月～4歳の小児参加者を対象に、本剤（起源株）3μgを19～23日間隔で2回接種し、2回目接種後少なくとも60日間隔で3回目接種時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施 ③6～23ヵ月の小児参加者 ⑦本試験における6～23ヵ月群〔本剤（起源株）3μg〕のSARS-CoV-2感染歴がない82例及び海外第I/II/III相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕（臨床成績③参照）のSARS-CoV-2感染歴がない170例を対象に、3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価及び抗体応答率を評価した結果、次のとおり本試験における6～23ヵ月群〔本剤（起源株）3μg〕の海外第I/II/III相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕に対する免疫ブリッジングの成功基準を満たした

測定例数	幾何平均抗体価（GMT） 〔両側95%信頼区間〕※ ¹	幾何平均比（GMR） 〔両側95%信頼区間〕※ ²
6～23ヵ月群〔本剤（起源株）3μg〕：82例	1,406.5 [1,211.3, 1,633.1]	1.19 [1.00, 1.42]
16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕：170例	1,180.0 [1,066.6, 1,305.4]	

170例		
------	--	--

*¹：6～23ヵ月群は3回目接種後1ヵ月、16～25歳群は2回目接種後1ヵ月。抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。*²：免疫ブリッジングの成功基準；GMR（6～23ヵ月/16～25歳）の両側95%信頼区間下限＞0.67及びGMR点推定値≧0.8

測定例数	n※ ¹ （抗体応答率 [%]） 〔両側95%信頼区間〕	差（%） 〔両側95%信頼区間〕※ ²
6～23ヵ月群〔本剤（起源株）3μg〕：80例	80 (100.0) [95.5, 100.0]	1.2 [-3.4, 4.2]
16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕：170例	168 (98.8) [95.8, 99.9]	

*¹：6～23ヵ月群は3回目接種後1ヵ月、16～25歳群は2回目接種後1ヵ月。抗体価がベースライン値〔ベースライン値が定量下限（LLOQ）未満の場合はLLOQ値〕から4倍以上上昇した治験参加者数。*²：免疫ブリッジングの成功基準；抗体応答率の差（6～23ヵ月-16～25歳）の両側95%信頼区間の下限が＞-10.0%

④6～23ヵ月の小児参加者1,776例〔本剤（起源株）接種群：1,178例、プラセボ接種群：598例〕を対象に本剤（起源株）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。6～23ヵ月の小児参加者において注射部位圧痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日～4.5日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）

	本剤（起源株）群 事象全体	本剤（起源株）群 Grade 3以上 ※ ²	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以上 ※ ²
注射部位圧痛	192/1,159 (16.6)	0/1,159 (-)	66/591 (11.2)	0/591 (-)
	171/1,137 (15.0)	1/1,137 (0.1)	50/590 (8.5)	0/590 (-)
	58/362 (16.0)	0/362 (-)	20/170 (11.8)	0/170 (-)
食欲減退	257/1,159 (22.2)	3/1,159 (0.3)	125/591 (21.2)	1/591 (0.2)
	252/1,137 (22.2)	4/1,137 (0.4)	106/590 (18.0)	1/590 (0.2)
	73/362 (20.2)	4/362 (1.1)	23/170 (13.5)	0/170 (-)
傾眠	313/1,159 (27.0)	2/1,159 (0.2)	173/591 (29.3)	2/591 (0.3)
	271/1,137 (23.8)	4/1,137 (0.4)	125/590 (21.2)	1/590 (0.2)
	72/362 (19.9)	1/362 (0.3)	22/170 (12.9)	1/170 (0.6)
易刺激性	593/1,159 (51.2)	7/1,159 (0.6)	279/591 (47.2)	0/591 (-)
	539/1,137 (47.4)	7/1,137 (0.6)	240/590 (40.7)	5/590 (0.8)
	158/362 (43.6)	1/362 (0.3)	64/170 (37.6)	0/170 (-)
発熱※ ³	85/1,173 (7.2)	20/1,173 (1.7)	43/595 (7.2)	7/595 (1.2)
	85/1,147 (7.4)	24/1,147 (2.1)	36/591 (6.1)	7/591 (1.2)
	25/365 (6.8)	6/365 (1.6)	10/170 (5.9)	1/170 (0.6)

上段：接種1回，中段：接種2回，下段：接種3回。発現例数/評価例数※¹（発現割合 [%]）。※¹：電子日誌により評価した例

数。^{※2}：重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象。^{※3}：38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

⑥2～4歳の小児参加者 ⑦本試験における2～4歳群〔本剤（起源株）3μg〕のSARS-CoV-2感染歴がない143例及び海外第I/II/III相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕（臨床成績③参照）のSARS-CoV-2感染歴がない170例を対象に、本剤（起源株）3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価及び抗体応答率を評価した結果、次のとおり本試験における2～4歳群〔本剤（起源株）3μg〕の海外第I/II/III相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕に対する免疫ブリッジングの成功基準を満たした

《血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比》

測定例数	幾何平均抗体価（GMT） 〔両側95%信頼区間〕 ^{*1}	幾何平均比（GMR） 〔両側95%信頼区間〕 ^{*2}
2～4歳群〔本剤（起源株）3μg〕：143例	1,535.2 [1,388.2, 1,697.8]	1.30 [1.13, 1.50]
16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕：170例	1,180.0 [1,066.6, 1,305.4]	

^{*1}：2～4歳群は3回目接種後1ヵ月、16～25歳群は2回目接種後1ヵ月。抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。^{*2}：免疫ブリッジングの成功基準；GMR（2～4歳/16～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67及びGMR点推定値≧0.8

《血清中和抗体応答率の差》

測定例数	n ^{※1} （抗体応答率 [%]） 〔両側95%信頼区間〕	差（%） 〔両側95%信頼区間〕 ※2
2～4歳群〔本剤（起源株）3μg〕：141例	141 (100.0) [97.4, 100.0]	1.2 [-1.5, 4.2]
16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕：170例	168 (98.8) [95.8, 99.9]	

^{※1}：2～4歳群は3回目接種後1ヵ月、16～25歳群は2回目接種後1ヵ月。抗体価がベースライン値〔ベースライン値が定量下限（LLOQ）未満の場合はLLOQ値〕から4倍以上上昇した治験参加者数。^{※2}：免疫ブリッジングの成功基準；抗体応答率の差（2～4歳-16～25歳）の両側95%信頼区間の下限が>-10.0%

④2～4歳の小児参加者2,750例〔本剤（起源株）3μg接種群：1,835例、プラセボ接種群：915例〕を対象に本剤（起源株）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。2～4歳の小児参加者において注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日～5日（中央値）に発現し、持続期間は1～2.5日（中央値）

	本剤群（起源株） 事象全体	本剤群（起源株） Grade 3以上 ※2	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以上 ※2
注射部位疼痛	559/1,814 (30.8)	0/1,814 (-)	186/905 (20.6)	1/905 (0.1)
	550/1,772 (31.0)	0/1,772 (-)	178/877 (20.3)	1/877 (0.1)
	146/547 (26.7)	0/547 (-)	35/262 (13.4)	0/262 (-)

疲労	539/1,813 (29.7)	6/1,813 (0.3)	277/905 (30.6)	5/905 (0.6)
	456/1,772 (25.7)	8/1,772 (0.5)	201/877 (22.9)	3/877 (0.3)
	134/547 (24.5)	2/547 (0.4)	57/262 (21.8)	0/262 (-)
頭痛	81/1,813 (4.5)	0/1,813 (-)	44/905 (4.9)	1/905 (0.1)
	81/1,772 (4.6)	0/1,772 (-)	36/877 (4.1)	1/877 (0.1)
	27/547 (4.9)	0/547 (-)	11/262 (4.2)	0/262 (-)
筋肉痛	43/1,813 (2.4)	1/1,813 (0.1)	15/905 (1.7)	0/905 (-)
	46/1,772 (2.6)	0/1,772 (-)	21/877 (2.4)	0/877 (-)
	11/547 (2.0)	0/547 (-)	4/262 (1.5)	0/262 (-)
悪寒	41/1,813 (2.3)	3/1,813 (0.2)	22/905 (2.4)	0/905 (-)
	53/1,772 (3.0)	0/1,772 (-)	23/877 (2.6)	0/877 (-)
	18/547 (3.3)	1/547 (0.2)	7/262 (2.7)	0/262 (-)
関節痛	14/1,813 (0.8)	0/1,813 (-)	18/905 (2.0)	0/905 (-)
	24/1,772 (1.4)	0/1,772 (-)	9/877 (1.0)	0/877 (-)
	7/547 (1.3)	1/547 (0.2)	2/262 (0.8)	0/262 (-)
発熱 ^{※3}	95/1,824 (5.2)	14/1,824 (0.8)	48/909 (5.3)	8/909 (0.9)
	88/1,779 (4.9)	21/1,779 (1.2)	46/878 (5.2)	8/878 (0.9)
	28/552 (5.1)	4/522 (0.7)	11/262 (4.2)	3/262 (1.1)

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

③海外第I/II/III相試験（C4591001試験）第II/III相パート（参考）：〔コミナティ〕の項参照 【薬効薬理】 ①作用機序：〔コミナティ〕の項参照 ②中和抗体産生能：1価（オミクロン株XBB.1.5）製剤を21日間隔で2回投与したマウスにおいて、最終投与の1ヵ月後にオミクロン株（XBB.1.5）に対する中和抗体の産生が認められた。また、マウスに1価（起源株）製剤を21日間隔で2回投与後、2価（起源株/オミクロン株BA.4-5）製剤を1回、1価（オミクロン株XBB.1.5）製剤を1回、それぞれ1ヵ月間隔で投与したマウスにおいても、最終投与1ヵ月後にオミクロン株（XBB.1.5）に対する中和抗体の産生が認められた

〔コミナティ5～11歳用〕：【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第I/II/III相試験（C4591048試験）サブ試験D：本剤（起源株）10μgを3回接種済みで、3回目接種から90～240日経過した5～11歳の小児参加者を対象に、本剤（起源株/オミクロン株BA.4-5）〔以降、（BA.4-5）〕10μgを1回接種（4回目接種）時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験を実施 ②本試験におけるSARS-CoV-2感染歴がない5～11歳の小児参加者43例を対象に、本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕^{*}を評価した結果は次のとおり。本剤（BA.4-5）群における5～11歳の小児参加者の接種後1ヵ月時のBA.4-5及び参照株に対する血清中和抗体価は、接種前に比べて上昇 ③BA.4-5（各43例）：接種前177.2 [118.7, 264.4]，接種後1ヵ月1,227.5 [869.2, 1,733.5]

④参照株（各43例）：接種前1,800.7 [1,305.9, 2,482.8]、接種後1ヵ月7,215.6 [5,593.5, 9,308.1]。*：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた

⑤113例を対象に本剤（BA.4-5）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日～4日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）

	評価例数※1	事象全体	Grade 3以上※2
注射部位疼痛	111	71 (64.0)	0 (-)
疲労	111	45 (40.5)	1 (0.9)
頭痛	111	28 (25.2)	1 (0.9)
筋肉痛	111	15 (13.5)	0 (-)
悪寒	111	10 (9.0)	0 (-)
関節痛	111	10 (9.0)	0 (-)
発熱※3	111	5 (4.5)	2 (1.8)

発現例数（発現割合 [%]）。※1：電子日誌により評価した例数。※2：重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象。※3：38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

②海外第I/II/III相試験（C4591007試験）第II/III相パート：SARS-CoV-2ワクチン未接種の5～11歳の小児参加者を対象に、本剤（起源株）10μgを19～23日間隔で2回接種時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施。更に、本試験で本剤（起源株）10μgを2回接種済みの5～11歳の小児参加者に本剤（起源株）10μgを1回接種時の免疫原性及び安全性も検討 ④初回免疫〔本剤（起源株）2回接種〕 ⑦本試験における5～11歳群〔本剤（起源株）10μg〕のSARS-CoV-2感染歴がない264例及び海外第I/II/III相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕のSARS-CoV-2感染歴がない253例を対象に、本剤（起源株）2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価及び抗体応答率を評価した結果、次のとおり本試験における5～11歳群〔本剤（起源株）10μg〕の海外第I/II/III相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕に対する免疫ブリッジングの成功基準を満たした

《血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比》

測定例数	幾何平均抗体価（GMT） 〔両側95%信頼区間〕*1 (2回目接種後1ヵ月)	幾何平均比（GMR） 〔両側95%信頼区間〕*2
5～11歳群〔本剤（起源株）10μg〕：264例	1,197.6 [1,106.1, 1,296.6]	1.04 [0.93, 1.18]
16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕：253例	1,146.5 [1,045.5, 1,257.2]	

*1：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。*2：免疫ブリッジングの成功基準；GMR（5～11歳/16～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67及びGMR点推定値≧0.8

《血清中和抗体応答率の差》

測定例数	n※1（抗体応答率 [%]） 〔両側95%信頼区間〕 (2回目接種後1ヵ月)	差（%） 〔両側95%信頼区間〕 ※2
------	--	---------------------------

5～11歳群〔本剤（起源株）10μg〕：264例	262 (99.2) [97.3, 99.9]	0.0 [-2.0, 2.2]
16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕：253例	251 (99.2) [97.2, 99.9]	

※1：抗体価がベースライン値〔ベースライン値が定量下限（LLOQ）未満の場合はLLOQ値〕から4倍以上上昇した治験参加者数。※2：免疫ブリッジングの成功基準；抗体応答率の差（5～11歳-16～25歳）の両側95%信頼区間の下限が>-10.0%

④2,268例〔本剤（起源株）群：1,518例、プラセボ群：750例〕を対象に本剤（起源株）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）

	本剤（起源株）群 事象全体	本剤（起源株）群 Grade 3以上 ※2	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以上 ※2
注射部位疼痛	1,119/1,511 (74.1)	4/1,511 (0.3)	234/748 (31.3)	0/748 (-)
	1,065/1,501 (71.0)	5/1,501 (0.3)	218/740 (29.5)	0/740 (-)
疲労	508/1,511 (33.6)	4/1,511 (0.3)	234/748 (31.3)	1/748 (0.1)
	592/1,501 (39.4)	11/1,501 (0.7)	180/740 (24.3)	1/740 (0.1)
頭痛	339/1,511 (22.4)	2/1,511 (0.1)	180/748 (24.1)	4/748 (0.5)
	420/1,501 (28.0)	3/1,501 (0.2)	138/740 (18.6)	0/740 (-)
筋肉痛	137/1,511 (9.1)	1/1,511 (0.1)	51/748 (6.8)	0/748 (-)
	175/1,501 (11.7)	1/1,501 (0.1)	55/740 (7.4)	0/740 (-)
悪寒	70/1,511 (4.6)	0/1,511 (-)	35/748 (4.7)	0/748 (-)
	147/1,501 (9.8)	2/1,501 (0.1)	32/740 (4.3)	1/740 (0.1)
関節痛	50/1,511 (3.3)	0/1,511 (-)	41/748 (5.5)	0/748 (-)
	78/1,501 (5.2)	0/1,501 (-)	27/740 (3.6)	0/740 (-)
発熱※3	38/1,511 (2.5)	3/1,511 (0.2)	10/749 (1.3)	1/749 (0.1)
	98/1,501 (6.5)	9/1,501 (0.6)	9/741 (1.2)	1/741 (0.1)

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

⑥追加免疫〔本剤（起源株）3回目接種〕：本試験で本剤（起源株）10μgを2回接種済みの5～11歳の小児参加者401例に、2回目接種から5～9ヵ月後に本剤（起源株）10μgを1回接種時の安全性及び免疫原性を検討 ⑦SARS-CoV-2感染歴がない小児参加者における本剤（起源株）接種後のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）を評価した結果、測定時点別の幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕*1は、1回目接種前*2（146例）20.5 [20.5, 20.5]、2回目接種後1ヵ月*2（96例）1,253.9

[1,116.0, 1,408.9], 3回目接種前 (67例) 271.0 [229.1, 320.6], 3回目接種後1ヵ月 (67例) 2,720.9 [2,280.1, 3,247.0]。幾何平均抗体価は、2回目接種後1ヵ月時及び3回目接種前と比べて、3回目接種後1ヵ月時で上昇し、2回目接種後1ヵ月時の抗体価に対する3回目接種後1ヵ月時の抗体価の幾何平均比は、2.17 (両側95%信頼区間: 1.76, 2.68)。*1: 抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。*2: 1回目接種前時点及び2回目接種後1ヵ月時点のデータには2回接種集団 (初回免疫 (2回接種) の免疫ブリッジング解析に用いた評価可能免疫原性集団から無作為に選定された参加者) のデータも含む ④401例を対象に本剤 (起源株) 3回目接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価し、主な副反応の発現状況 (事象全体及びGrade 3以上) は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日 (中央値) に発現し、持続期間は2日 (中央値)。その他の全身性の事象は接種翌日 (中央値) に発現し、持続期間は1日 (中央値)

	評価例数※1	事象全体	Grade 3以上※2
注射部位疼痛	371	274 (73.9)	2 (0.5)
疲労	371	169 (45.6)	7 (1.9)
頭痛	371	126 (34.0)	3 (0.8)
筋肉痛	371	68 (18.3)	0 (－)
悪寒	371	39 (10.5)	1 (0.3)
関節痛	371	25 (6.7)	0 (－)
発熱※3	371	25 (6.7)	3 (0.8)

発現例数 (発現割合 [%])。*1: 電子日誌により評価した例数。*2: 重症度が「高度 (日常活動を妨げる)」以上として報告された事象。*3: 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度 (Grade 3) 以上とした

③海外第I/II/III相試験 (C4591001試験) 第II/III相パート (参考): [コミナティ] の項参照 【薬効薬理】 ①作用機序: [コミナティ] の項参照 ②中和抗体産生能: [コミナティ6ヵ月～4歳用] の項参照

[コミナティRTU・RTU (1人用)]: 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①海外第III相試験 (C4591031試験) サブ試験E: 本試験参加の5～12ヵ月前にコミナティ筋注 (起源株) [以下、コミナティ] 30μgの3回接種を受けた55歳を超える参加者を対象に、コミナティRTU (起源株/オミクロン株BA.1) [以下、本剤 (BA.1)] 30μgを1回接種 (SARS-CoV-2ワクチンとして4回目接種) 時の免疫原性及び安全性の検討を目的として、無作為化試験を実施 ②本剤 (BA.1) 群のSARS-CoV-2感染歴がない178例及びコミナティ群のSARS-CoV-2感染歴がない163例を対象とした、接種後1ヵ月の本剤 (BA.1) 群のコミナティ群に対するSARS-CoV-2オミクロン株BA.1血清中和抗体価 (50%中和抗体価) の幾何平均比 [両側95%信頼区間] *1は1.56 [1.17, 2.08], 幾何平均抗体価 [両側95%信頼区間] *2は、本剤 (BA.1) 群711.0 [588.3, 859.2], コミナティ群455.8 [365.9, 567.6]。血清中和抗体応答率 [両側95%信頼区間] は、本剤 (BA.1) 群71.6% [64.2, 78.3] (121※3/169), コミナティ群57.0% [48.7, 65.1] (85※3/149), 群間差 [両側95%信頼区間] *4は14.6% [4.0, 24.9]。本剤 (BA.1) 群のコミナティ群に対する優越性及び非劣性がそれぞれ示された。*1: 優越性基準; GMR [本剤 (BA.1) / コミナティ] の両側95%信頼区間下限>1。*2: 抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。*3: 抗体価が本剤

(BA.1) 接種前 (SARS-CoV-2ワクチンとして4回目接種前) のベースライン値 (ベースライン値がLLOQ未満の場合はLLOQ値) から4倍以上上昇した治験参加者数。*4: 非劣性マージン; 抗体応答率の差 [本剤 (BA.1) - コミナティ] の両側95%信頼区間下限>-5% ⑤305例を対象に本剤 (BA.1) 接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価。本剤 (BA.1) 1回接種 (SARS-CoV-2ワクチンとして4回目接種) 後の主な副反応の発現状況 (事象全体及びGrade 3以上) は次表のとおり。注射部位疼痛は接種翌日 (中央値) に発現し、持続期間は2日 (中央値)。その他の全身性の事象は接種翌日 (中央値) に発現し、持続期間は1～2日 (中央値)

	本剤 (BA.1) 群 事象全体	本剤 (BA.1) 群 Grade 3以上 ※2	コミナティ群 事象全体	コミナティ群 Grade 3以上 ※2
注射部位疼痛	175/301 (58.1)	1/301 (0.3)	179/298 (60.1)	1/298 (0.3)
疲労	148/301 (49.2)	5/301 (1.7)	135/298 (45.3)	1/298 (0.3)
頭痛	101/301 (33.6)	1/301 (0.3)	79/298 (26.5)	1/298 (0.3)
筋肉痛	67/301 (22.3)	0/301 (－)	59/298 (19.8)	0/298 (－)
悪寒	39/301 (13.0)	0/301 (－)	49/298 (16.4)	0/298 (－)
関節痛	34/301 (11.3)	0/301 (－)	27/298 (9.1)	0/298 (－)
発熱※3	15/301 (5.0)	4/301 (1.3)	11/298 (3.7)	0/298 (－)

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

②海外第II/III相試験 (C4591044試験): コミナティ30μgを3回接種済みで、3回目接種から5～12ヵ月経過した12歳以上の者を対象に、RTU筋注 (起源株/オミクロン株BA.4-5) [以下、本剤 (BA.4-5)] 30μgを1回接種 (4回目接種) 時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、12～17歳の年齢層は非盲検非対照試験、18～55歳及び55歳超の年齢層は無作為化評価者盲検並行群間比較試験として実施 ③本試験におけるSARS-CoV-2感染歴がない18～55歳の参加者32例及び55歳超の参加者40例を対象に、本剤 (BA.4-5) 接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価 (50%中和抗体価) の幾何平均抗体価 [両側95%信頼区間] *を評価した結果、次のとおり本剤 (BA.4-5) 群における18～55歳及び55歳超の参加者の接種後1ヵ月時のBA.4-5及び参照株に対する血清中和抗体価は、接種前に比べて上昇。*: 抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた ④測定対象株 (BA.4-5): 18～55歳では接種前54.5 [41.3, 71.9], 接種後1ヵ月1,029.6 [702.6, 1,508.9]。55歳超では接種前76.0 [54.7, 105.7], 接種後1ヵ月1,668.1

[1,089.6, 2,553.7] ⑤測定対象株 (参照株): 18～55歳では接種前455.3 [286.2, 724.2], 接種後1ヵ月6,431.7 [4,542.9, 9,106.0]。55歳超では接種前881.9 [601.6, 1,292.7], 接種後1ヵ月8,386.3 [6,235.4, 11,279.2] ⑥316例 (12～17歳: 107例, 18～55歳: 103例, 55歳超: 106例) を対象に本剤 (BA.4-5) 接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価し、主な副反応の発現状況 (事象全体及びGrade 3以上) は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日～翌日 (中央値) に発現し、持続期間は1～2日 (中央値)。そ

の他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）

	12～17歳	18～55歳	55歳超
注射部位疼痛	75/107 (70.1)	81/102 (79.4)	59/105 (56.2)
	1/107 (0.9)	0/102 (－)	0/105 (－)
疲労	72/107 (67.3)	64/102 (62.7)	41/105 (39.0)
	0/107 (－)	2/102 (2.0)	1/105 (1.0)
頭痛	54/107 (50.5)	45/102 (44.1)	31/105 (29.5)
	0/107 (－)	0/102 (－)	0/105 (－)
筋肉痛	28/107 (26.2)	32/102 (31.4)	21/105 (20.0)
	0/107 (－)	0/102 (－)	0/105 (－)
悪寒	25/107 (23.4)	15/102 (14.7)	13/105 (12.4)
	0/107 (－)	0/102 (－)	0/105 (－)
関節痛	13/107 (12.1)	17/102 (16.7)	12/105 (11.4)
	0/107 (－)	0/102 (－)	0/105 (－)
発熱 ^{*1}	10/107 (9.3)	5/102 (4.9)	8/105 (7.6)
	1/107 (0.9)	0/102 (－)	0/105 (－)

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

③海外第I/II/III相試験（C4591001試験）第II/III相パート（参考），④国内第I/II相試験（C4591005試験）（参考）：〔コミナティ〕の項参照 【薬効薬理】①作用機序：〔コミナティ〕の項参照 ②中和抗体産生能：〔コミナティ6ヵ月～4歳用〕の項参照

〔スパイクバックス〕：【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：本項における初回免疫とは、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者を対象に、本剤を4週間隔で2回接種することであり、追加免疫とは初回免疫を完了した者に本剤を追加接種することである ①海外第II/III相試験（P205試験。追加免疫）：初回免疫及び追加免疫1回目としてSARS-CoV-2のmRNAワクチン（1価：起源株）を接種後、追加免疫2回目としてSARS-CoV-2のmRNAワクチン（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）を接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫2回目から3ヵ月以上後に本剤〔1価：オミクロン株XBB.1.5（以降、1価：XBB.1.5）〕50μgを1回筋注時の免疫原性、安全性及び反応原性を検討 ④追加免疫3回目として本剤（1価：XBB.1.5）を接種した50例のうち、SARS-CoV-2感染既往の有無は問わず、免疫原性評価が規定どおり行われた本剤（1価：XBB.1.5）群49例を対象に、接種後14日のオミクロン株（XBB.1.5）及び起源株に対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）の幾何平均値（GMT）^{*}〔両側95%信頼区間〕及び幾何平均増加倍率（GMFR）^{*}〔両側95%信頼区間〕を検討。^{*}：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。抗体価が検出限界（LOD）未満の場合、0.5×LODの値が用いられた ⑦オミクロン株（XBB.1.5）：GMT 2,579.0 [1,809.1, 3,676.7]，GMFR 16.7 [12.8, 21.7] ④起源株：GMT 7,749.7 [5,943.7, 10,104.3]，GMFR 2.8 [2.2, 3.5] ⑥安全性は、追加免疫3回目の接種を完了した50例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（1価：XBB.1.5）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次のとおり。なお、本試験でグレード4の副反応は認められな

かった。副反応の持続期間中央値は3.0日。主な副反応の発現状況〔発現例数（%），〔 〕内はグレード3以上[#]。[#]：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象〕：注射部位疼痛34（68.0）〔0〕，疲労22（44.0）〔0〕，筋肉痛19（38.0）〔0〕，頭痛17（34.0）〔0〕，関節痛14（28.0）〔0〕 ②〔2価（BA.1）〕海外第III相試験（P306試験。初回免疫）：SARS-CoV-2ワクチン未接種の生後6ヵ月～5歳の者を対象に、本剤〔2価：起源株/オミクロン株BA.1（以降、2価：BA.1）〕25μgを4週間隔で2回筋注時の安全性及び免疫原性を検討。本試験には本剤（2価：BA.1）群179例が組み入れられた ④主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染の有無が判明しており（有無は問わない）、規定された2回目接種を受け、ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤（2価：BA.1）群の71例を対象に評価し、⑨の海外第II/III相試験の本剤（1価：起源株）群の同年齢の被験者データと比較。本剤（2価：BA.1）の2回目接種から28日後のオミクロン株（BA.1）及び起源株に対する血清中和抗体濃度（幾何最小二乗平均^{*1}、^{*2}〔両側95%信頼区間〕）は次のとおり ⑦オミクロン株（BA.1）：2価〔（BA.1）58例〕1,889.7 [1,520.4, 2,348.7]，1価〔（起源株）402例〕74.3 [68.5, 80.8]。2価（BA.1）vs 1価（起源株）（幾何平均比〔両側95%信頼区間〕^{*2}）：25.417 [20.141, 32.073] ④起源株：2価〔（BA.1）66例〕1,432.9 [1,173.4, 1,749.7]，1価〔（起源株）594例〕1,732.5 [1,620.9, 1,851.8]。2価（BA.1）vs 1価（起源株）（幾何平均比〔両側95%信頼区間〕^{*2}）：0.827 [0.670, 1.021]。注）起源株に対する非劣性は幾何平均比の両側95%信頼区間の下限>0.67とした。オミクロン株に対する優越性は、幾何平均比の両側95%信頼区間の下限>1の場合とした。^{*1}：抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。^{*2}：グループ変数（②の海外第III相試験及び⑨の海外第II/III相試験の小児）を固定効果とし、年齢群（2群：生後6ヵ月以上2歳未満，2歳以上6歳未満），ベースラインのSARS-CoV-2感染（陽性，陰性）を共変量としたANCOVA ⑥安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した179例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（2価：BA.1）のいずれかの接種後に認められた主な副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。なお、本試験でグレード4の副反応は認められなかった。副反応の大部分は、接種後1日以内に発現し、持続期間中央値は1～2日

	1回目 全体	1回目 グレード3以上 *	2回目 全体	2回目 グレード3以上 *
注射部位疼痛	61/179 (34.1)	0/179	62/141 (44.0)	0/141
発熱	16/179 (8.9)	2/179 (1.1)	19/141 (13.5)	2/141 (1.4)
疲労	23/90 (25.6)	1/90 (1.1)	24/71 (33.8)	0/71
易刺激性/泣き	35/79 (44.3)	0/79	29/70 (41.4)	1/70 (1.4)
眠気	24/79 (30.4)	0/79	22/70 (31.4)	0/70
食欲低下	20/79 (25.3)	0/79	19/70 (27.1)	1/70 (1.4)

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

③〔2価（BA.1）〕海外第II/III相試験（P205試験。追加免疫）：初回免疫として本剤（1価：起源株）100μgの2回接種及び追加免疫として本剤（1価：起源株）50μgを1回接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3ヵ月以上後に本剤〔2価：

起源株/オミクロン株BA.1（以降、2価：BA.1）50 μ g又は本剤（1価：起源株）50 μ gを1回筋注時の免疫原性、安全性、反応原性を検討 ③追加免疫2回目として本剤（2価：BA.1）を接種した437例、本剤（1価：起源株）を接種した377例のうち、追加免疫2回目接種前のSARS-CoV-2検査結果（RT-PCR検査又は抗体検査）が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた本剤（2価：BA.1）群334例、本剤（1価：起源株）群260例を対象に、接種後28日の起源株及びオミクロン株（BA.1）に対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率を評価。結果は次のとおり ⑦オミクロン株（BA.1）（1）血清中和抗体価（幾何最小二乗平均^{※1}、^{※2} [両側95%信頼区間]）：2価〔（BA.1）334例〕2,479.890 [2,264.472, 2,715.801]、1価〔（起源株）260例〕1,421.243 [1,282.975, 1,574.412]。2価（BA.1）vs 1価（起源株）（幾何平均比 [両側97.5%信頼区間]^{※2}）：1.745 [1.493, 2.040] （2）中和抗体応答率^{※3}（% [両側95%信頼区間]）：2価〔（BA.1）333^{※4}/333例〕100 [98.9, 100.0]、1価〔（起源株）256^{※4}/258例〕99.2 [97.2, 99.9]。抗体応答率の差 [両側97.5%信頼区間]：1.5 [-1.1, 4.0] ④起源株（1）血清中和抗体価（幾何最小二乗平均^{※1}、^{※2} [両側95%信頼区間]）：2価〔（BA.1）334例〕6,422.323 [5,990.117, 6,885.714]、1価〔（起源株）260例〕5,286.626 [4,887.065, 5,718.855]。2価（BA.1）vs 1価（起源株）（幾何平均比 [両側97.5%信頼区間]^{※2}）：1.215 [1.078, 1.370] （2）中和抗体応答率^{※3}（% [両側95%信頼区間]）：2価〔（BA.1）334^{※4}/334例〕100 [98.9, 100.0]、1価〔（起源株）260^{※4}/260例〕100 [98.6, 100.0]。抗体応答率の差 [両側97.5%信頼区間]：0。注）非劣性は幾何平均比の両側97.5%信頼区間の下限 $\geq$ 0.67、抗体応答率の差の両側97.5%信頼区間の下限 $>$ -10%の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（幾何平均比及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（幾何平均比に基づく）において非劣性が認められ、かつ幾何平均比の両側97.5%信頼区間の下限 $>$ 1の場合とした。^{※1}：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5 $\times$ LLOQの値が用いられた。^{※2}：追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群〔2価（BA.1）/1価（起源株）〕を固定効果、年齢（65歳未満/65歳以上）及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA。^{※3}：ベースライン時（初回免疫前）の抗体価が定量下限（LLOQ）未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体価の4倍以上の上昇が得られた場合と定義。初回免疫前の抗体価情報が得られていない被験者については、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陰性であった場合、抗体応答をLLOQの4倍以上と定義（これらの被験者については、初回免疫前の抗体価はLLOQ未満とみなした）。初回免疫前の抗体価情報もSARS-CoV-2検査結果もない被験者については、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果を初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果として使用。その他の補完は前記を適用。^{※4}：中和抗体応答がみられた被験者数 ⑥安全性は、追加免疫2回目の接種を完了した814例で評価。なお、接種後7日間は電子日誌により副反応を収集。本剤（2価：BA.1）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。なお、本試験でグレード4の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は2.0日

	本剤（2価：BA.1）群全体	本剤（2価：BA.1）群	本剤（1価：起源株）群全体	本剤（1価：起源株）群

		グレード3以上*		グレード3以上*
注射部位疼痛	338/437 (77.3)	4/437 (0.9)	269/351 (76.6)	4/351 (1.1)
疲労	240/437 (54.9)	15/437 (3.4)	180/350 (51.4)	11/350 (3.1)
頭痛	192/437 (43.9)	5/437 (1.1)	144/350 (41.1)	2/350 (0.6)
筋肉痛	173/437 (39.6)	10/437 (2.3)	135/350 (38.6)	13/350 (3.7)
関節痛	136/437 (31.1)	4/437 (0.9)	111/350 (31.7)	3/350 (0.9)
悪寒	104/437 (23.8)	1/437 (0.2)	74/350 (21.1)	1/350 (0.3)

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

④〔2価（BA.4-5）〕海外第II/III相試験（P205試験。追加免疫）：初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μ gの2回接種及び追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3ヵ月以上後に本剤〔2価：起源株/オミクロン株BA.4-5（以降、2価：BA.4-5）〕50 μ g又は本剤（1価：起源株）50 μ gを1回筋注時の免疫原性、安全性、反応原性を検討 ③追加免疫2回目として本剤（2価：BA.4-5）を接種した511例、本剤（1価：起源株）を接種した376例のうち、追加免疫2回目接種前のSARS-CoV-2検査結果（RT-PCR検査又は抗体検査）が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた本剤（2価：BA.4-5）群209例、本剤（1価：起源株）群259例を対象に、接種後28日の起源株及びオミクロン株（BA.4/BA.5）に対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率を評価。結果は次のとおり ⑦オミクロン株（BA.4/BA.5）（1）血清中和抗体価（幾何最小二乗平均^{※1}、^{※2} [両側95%信頼区間]）：2価〔（BA.4-5）209例〕2,747.3 [2,399.2, 3,145.9]、1価〔（起源株）259例〕436.7 [389.1, 490.0]。2価（BA.4-5）vs 1価（起源株）（幾何平均比 [両側95%信頼区間]^{※2}）：6.292 [5.270, 7.511] （2）中和抗体応答率^{※3}（% [両側95%信頼区間]）：2価〔（BA.4-5）205^{※4}/209例〕98.1 [95.2, 99.5]、1価〔（起源株）222^{※4}/257例〕86.4 [81.6, 90.3]。抗体応答率の差 [両側95%信頼区間]：12.1 [6.9, 17.3] ④起源株（1）血清中和抗体価（幾何最小二乗平均^{※1}、^{※2} [両側95%信頼区間]）：2価〔（BA.4-5）209例〕9,555.8 [8,593.6, 10,625.7]、1価〔（起源株）259例〕4,882.2 [4,457.7, 5,347.1]。2価（BA.4-5）vs 1価（起源株）（幾何平均比 [両側95%信頼区間]^{※2}）：1.957 [1.700, 2.253] （2）中和抗体応答率^{※3}（% [両側95%信頼区間]）：2価〔（BA.4-5）209^{※4}/209例〕100 [98.3, 100.0]、1価〔（起源株）259^{※4}/259例〕100 [98.6, 100.0]。抗体応答率の差 [両側95%信頼区間]：0。注）非劣性は幾何平均比の両側95%信頼区間の下限 $>$ 0.67、抗体応答率の差の両側95%信頼区間の下限 $>$ -10%の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（幾何平均比及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（幾何平均比に基づく）において非劣性が認められ、かつ幾何平均比の両側95%信頼区間の下限 $>$ 1の場合とした。^{※1}：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5 $\times$ LLOQの値が用いられた。^{※2}：追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群〔2価（BA.4-5）/1価（起源株）〕を固定効果、年齢（65歳未満/65歳以上）及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA。^{※3}：ベースライン時（初回免疫前）の抗体価が定量下限（LLOQ）未満であった

場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体価の4倍以上の上昇が得られた場合と定義。初回免疫前の抗体価情報が得られていない被験者については、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陰性であった場合、抗体応答をLLOQの4倍以上と定義（これらの被験者については、初回免疫前の抗体価はLLOQ未満とみなした）。初回免疫前の抗体価情報もSARS-CoV-2検査結果もない被験者については、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果を初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果として使用。その他の補完は前記を適用。※4：中和抗体応答がみられた被験者数 ⑥安全性は、追加免疫2回目の接種を完了した本剤（2価：BA.4-5）群511例で評価。なお、接種後7日間は電子日誌により副反応が収集された。本剤（2価：BA.4-5）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次のとおり。なお、本試験でグレード4の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は3.0日。主な副反応（発現例数/評価例数，[] 内はグレード3以上*）：注射部位疼痛82.4%（418/507例）[3.9%（20/507例）]，疲労59.8%（304/508例）[3.3%（17/508例）]，頭痛49.1%（249/507例）[2.4%（12/507例）]，筋肉痛46.4%（235/507例）[3.9%（20/507例）]，関節痛34.9%（177/507例）[1.8%（9/507例）]，悪寒22.1%（112/507例）[0.8%（4/507例）]，リンパ節症20.9%（106/507例）[0.2%（1/507例）]。*：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象 ⑤〔1価（起源株）〕海外第III相試験（P301試験。初回免疫）：SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に，無作為化プラセボ対照観察者盲検の第III相試験を実施し，本剤（1価：起源株）100 μg又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の有効性及び安全性を検討 ③主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は，ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され，2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。中間解析はCOVID-19確定例が95例，主要解析は196例，集積した時点で実施し，SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価。解析結果は次表のとおり。中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ49日と64日

	本剤（1価：起源株）群 COVID-19確定例/ 解析対象	プラセボ群 COVID-19確定例/ 解析対象	VE（%） [信頼区間] *
中間解析	5/13,934例	90/13,883例	94.5 [81.8, 98.3]
主要解析	11/14,134例	185/14,073例	94.1 [89.3, 96.8]

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

⑥安全性は，治験薬を少なくとも1回接種した30,351例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され，本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及び

グレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は，接種後1～2日以内に発現し，持続期間中央値は1～3日

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

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

⑥〔1価（起源株）〕国内第I/II相試験（1501試験。初回免疫）：SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に，無作為化プラセボ対照観察者盲検の第I/II相臨床試験を実施し，本剤（1価：起源株）100 μg又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の安全性及び免疫原性を検討 ③本試験には本剤（1価：起源株）群150例及びプラセボ群50例が組み入れられ，2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT），幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）を検討。結果は次表のとおり

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

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

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

⑥安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日

	本剤（1価：起源株）群全体	本剤（1価：起源株）群 グレード3以上 ※1	プラセボ群全体	プラセボ群 グレード3以上 ※1
注射部位疼痛	124/150 (82.7)	2/150 (1.3)	3/50 (6.0)	0/50
	125/147 (85.0)	6/147 (4.1)	1/50 (2.0)	0/50
頭痛	20/150 (13.3)	0/150	0/50	0/50
	70/147 (47.6)	10/147 (6.8)	5/50 (10.0)	0/50
疲労	28/150 (18.7)	0/150	5/50 (10.0)	0/50
	93/147 (63.3)	26/147 (17.7)	4/50 (8.0)	0/50
筋肉痛	56/150 (37.3)	1/150 (0.7)	2/50 (4.0)	0/50
	73/147 (49.7)	10/147 (6.8)	5/50 (10.0)	0/50
関節痛	12/150 (8.0)	0/150	0/50	0/50
	47/147 (32.0)	11/147 (7.5)	0/50	0/50
悪寒	8/150 (5.3)	0/150	1/50 (2.0)	0/50
	74/147 (50.3)	7/147 (4.8)	0/50	0/50
発熱※2	3/150 (2.0)	1/150 (0.7)	1/50 (2.0)	1/50 (2.0)
	59/147 (40.1)	8/147 (5.4)	0/50	0/50

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

⑦〔1価（起源株）〕海外第II/III相試験（P203試験。初回免疫）：SARS-CoV-2ワクチン未接種の12～17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第II/III相試験を実施し、本剤（1価：起源株）100 μg又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の安全性、免疫原性及び有効性を検討。本試験には本剤（1価：起源株）群2,489例及びプラセボ群1,243例が組み入れられた

⑧主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受けた本剤（1価：起源株）群の340例を対象に評価し、⑤の海外第III相試験

の本剤（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較。本剤（1価：起源株）2回目接種から28日後のシュードウィルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率は次表のとおりで、12～17歳の18～25歳に対する非劣性を確認

⑨血清中和抗体価

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

⑩中和抗体応答率（抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから3.3倍以上上昇した被験者の割合）

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

CI：信頼区間。GLSM：幾何最小二乗平均。GMR：幾何平均比。※1：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。※2：臨床試験〔⑦の海外第II/III相試験、⑤の海外第III相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。※3：非劣性マージンは0.67〔GMR（12～17歳/18～25歳）の両側95%CI下限>0.67〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>0.8とされた。※4：非劣性マージンは-10%〔抗体応答率の差（12～17歳-18～25歳）の両側95%CI下限>-10%〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた

⑪副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE〔両側95%信頼区間〕は100%〔28.9, 評価不能〕（COVID-19確定例*/解析対象は本剤（1価：起源株）群0/2,139例、プラセボ群4/1,042例）。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は53日。*：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例

⑫安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3,726例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日

	本剤（1価：起源株）群全体	本剤（1価：起源株）群 グレード3以上 #	プラセボ群全体	プラセボ群 グレード3以上 #
注射部位疼痛	2,310/2,482 (93.1)	133/2,482 (5.4)	431/1,238 (34.8)	1/1,238 (<0.1)
	2,290/2,478 (92.4)	126/2,478 (5.1)	370/1,220 (30.3)	3/1,220 (0.2)
腫脹・硬結	403/2,482 (16.2)	27/2,482 (1.1)	12/1,238 (1.0)	0/1,238
	509/2,478 (20.5)	56/2,478 (2.3)	12/1,220 (1.0)	0/1,220

リンパ節症	578/2,481 (23.3)	10/2,481 (0.4)	101/1,238 (8.2)	0/1,238
	519/2,477 (21.0)	7/2,477 (0.3)	61/1,220 (5.0)	0/1,220
頭痛	1,106/2,480 (44.6)	56/2,480 (2.3)	477/1,238 (38.5)	17/1,238 (1.4)
	1,739/2,478 (70.2)	113/2,478 (4.6)	370/1,220 (30.3)	14/1,220 (1.1)
疲労	1,188/2,481 (47.9)	33/2,481 (1.3)	453/1,238 (36.6)	18/1,238 (1.5)
	1,679/2,478 (67.8)	188/2,478 (7.6)	353/1,220 (28.9)	10/1,220 (0.8)
筋肉痛	668/2,480 (26.9)	24/2,480 (1.0)	205/1,238 (16.6)	10/1,238 (0.8)
	1,154/2,477 (46.6)	129/2,477 (5.2)	153/1,220 (12.5)	3/1,220 (0.2)
関節痛	371/2,480 (15.0)	15/2,480 (0.6)	143/1,238 (11.6)	5/1,238 (0.4)
	716/2,477 (28.9)	57/2,477 (2.3)	113/1,220 (9.3)	2/1,220 (0.2)
悪心・嘔吐	281/2,480 (11.3)	2/2,480 (<0.1)	110/1,238 (8.9)	0/1,238
	591/2,477 (23.9)	3/2,477 (0.1)	106/1,220 (8.7)	0/1,220
悪寒	456/2,480 (18.4)	4/2,480 (0.2)	138/1,238 (11.1)	1/1,238 (<0.1)
	1,066/2,477 (43.0)	11/2,477 (0.4)	97/1,220 (8.0)	0/1,220

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

⑧〔1価（起源株）〕海外第II/III相試験（P204試験。初回免疫）：SARS-CoV-2ワクチン未接種の6～11歳の者を対象に，無作為化プラセボ対照観察者盲検の第II/III相試験を実施し，本剤（1価：起源株）50 μ g又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の安全性，免疫原性及び有効性を検討。本試験には本剤（1価：起源株）群3,012例及びプラセボ群1,004例が組み入れられた

⑨ 主要評価項目である免疫原性は，ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され，規定された2回目接種を受け，ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤（1価：起源株）群の320例を対象に評価し，⑤の海外第III相試験の本剤（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較。本剤（1価：起源株）の2回目接種から28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50％阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率は次のとおりであり，6～11歳の18～25歳に対する非劣性を確認

⑦ 血清中和抗体価（幾何最小二乗平均^{※1}，^{※2}〔両側95％信頼区間〕）：6～11歳（319例）1,610.203 [1,456.589，1,780.017]，18～25歳（295例）1,299.855 [1,171.156，1,442.696]。6～11歳 vs 18～25歳（幾何平均比〔両側95％信頼区間〕^{※2}，^{※3}）：1.239 [1.072，1.432]

④ 中和抗体応答率^{※4}（％〔両側95％信頼区間〕）：6～11歳（313^{※5}/316例）99.1 [97.3，99.8]，18～25歳（292^{※5}/295例）99.0 [97.1，99.8]。抗体応答率の差〔両側95％信頼区間〕^{※6}：0.1 [-1.9，2.1]。^{※1}：抗体価がLLOQ未満の場合，解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は，実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。^{※2}：臨床試験〔⑧の海外第II/III相試験，⑤の海外第III相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。^{※3}：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（6～11歳/18～25歳）の両側95％信頼区間下限 >0.67 〕と設定され，かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた。^{※4}：抗体価

がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には，4倍以上の上昇がみられた被験者の割合。^{※5}：中和抗体応答がみられた被験者数。^{※6}：非劣性マージンは-10％〔抗体応答率の差（6～11歳-18～25歳）の両側95％信頼区間下限 $>-10\%$ 〕と設定され，かつ試験の成功基準は点推定値が $>-5\%$ とされた

⑥ 副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は，ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され，2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE〔両側95％信頼区間〕は69.0％ [-131.4，95.8]〔COVID-19確定例^{*}/解析対象は本剤（1価：起源株）群3/2,644例，プラセボ群3/853例〕。データカットオフ日時点で，2回目接種後の追跡期間（中央値）は51.0日。^{*}：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で，2回目接種から14日後以降に発症した症例。^{*}：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で，2回目接種から14日後以降に発症した症例

③ 安全性は，治験薬を少なくとも1回接種した3,997例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され，本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20％を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は，接種後1～2日以内に発現し，持続期間中央値は2～3日

	本剤（1価：起源株）群全体	本剤（1価：起源株）群グレード3以上 [＃]	プラセボ群全体	プラセボ群グレード3以上 [＃]
注射部位疼痛	2,796/3,004 (93.1)	28/3,004 (0.9)	465/993 (46.8)	0/993
	2,832/2,988 (94.8)	81/2,988 (2.7)	480/969 (49.5)	2/969 (0.2)
頭痛	938/3,002 (31.2)	18/3,002 (0.6)	306/993 (30.8)	4/993 (0.4)
	1,622/2,986 (54.3)	119/2,986 (4.0)	275/969 (28.4)	8/969 (0.8)
疲労	1,298/3,002 (43.2)	31/3,002 (1.0)	334/993 (33.6)	8/993 (0.8)
	1,925/2,986 (64.5)	191/2,986 (6.4)	335/969 (34.6)	8/969 (0.8)
筋肉痛	438/3,002 (14.6)	11/3,002 (0.4)	96/993 (9.7)	1/993 (0.1)
	843/2,986 (28.2)	71/2,986 (2.4)	105/969 (10.8)	1/969 (0.1)
悪心・嘔吐	325/3,002 (10.8)	5/3,002 (0.2)	107/993 (10.8)	0/993
	716/2,986 (24.0)	19/2,986 (0.6)	97/969 (10.0)	0/969
悪寒	309/3,002 (10.3)	3/3,002 (<0.1)	67/993 (6.7)	0/993
	904/2,986 (30.3)	19/2,986 (0.6)	74/969 (7.6)	0/969

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

⑨〔1価（起源株）〕海外第II/III相試験（P204試験。初回免疫）：SARS-CoV-2ワクチン未接種の2～5歳及び生後6ヵ月～1歳の者を対象に，本剤（1価：起源株）25 μ g[※]又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の安全性，免疫原性及び有効性を検討。本試験には2～5歳の者が4,048例，生後6ヵ月～1歳の者が2,355例組

み入れられた。※：本剤（1価：起源株）は生後6ヵ月～5歳では承認されていない ②2～5歳 ⑦主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受け、ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤（1価：起源株）群の264例を対象に評価し、⑤の海外第III相試験の本剤（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較。本剤（1価：起源株）の2回目接種から28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率は次のとおりであり、2～5歳の18～25歳に対する非劣性を確認（1）血清中和抗体濃度（幾何最小二乗平均※1、※2〔両側95%信頼区間〕）：2～5歳（264例）1,410.015 [1,273.782, 1,560.820]、18～25歳（291例）1,390.781 [1,262.487, 1,532.113]。2～5歳 vs 18～25歳（幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※2、※3）：1.014 [0.881, 1.167]（2）中和抗体応答率※4（%〔両側95%信頼区間〕）：2～5歳（261※5/264例）98.9 [96.7, 99.8]、18～25歳（291※5/295例）99.3 [97.5, 99.9]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕※6：-0.4 [-2.7, 1.5]。※1：抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。※2：臨床試験〔⑨の海外第II/III相試験、⑤の海外第III相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。※3：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（2～5歳/18～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が≧0.8とされた。※4：抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合。※5：中和抗体応答がみられた被験者数。※6：非劣性マージンは10%〔抗体応答率の差（2～5歳-18～25歳）の両側95%信頼区間下限>-10%〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた ④副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。中間解析時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE〔両側95%信頼区間〕は46.4% [19.8, 63.8]〔COVID-19確定例*/解析対象は本剤（1価：起源株）群71/2,594例、プラセボ群43/858例〕。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は71.0日。*：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例 ②安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した4,038例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2日

	本剤（1価：起源株）群 全体	本剤（1価：起源株）群 グレード3以上 #	プラセボ群 全体	プラセボ群 グレード3以上 #
注射部位疼痛	1,813/2,954 (61.4)	4/2,954 (0.1)	382/970 (39.4)	0/970
	2,099/2,938 (71.4)	11/2,938 (0.4)	395/959 (41.2)	0/959
発熱	261/2,955 (8.8)	30/2,955 (1.0)	58/970 (6.0)	9/970 (0.9)

	498/2,936 (17.0)	77/2,936 (2.6)	63/957 (6.6)	2/957 (0.2)
疲労	807/2,013 (40.1)	21/2,013 (1.0)	236/650 (36.3)	11/650 (1.7)
	956/1,975 (48.4)	45/1,975 (2.3)	185/629 (29.4)	8/629 (1.3)
易刺激性/泣き	513/941 (54.5)	12/941 (1.3)	163/319 (51.1)	6/319 (1.9)
	523/963 (54.3)	10/963 (1.0)	148/330 (44.8)	2/330 (0.6)
眠気	285/941 (30.3)	2/941 (0.2)	92/319 (28.8)	0/319
	347/963 (36.0)	1/963 (0.1)	89/330 (27.0)	0/330
食欲低下	225/941 (23.9)	7/941 (0.7)	71/319 (22.3)	1/319 (0.3)
	294/963 (30.5)	8/963 (0.8)	69/330 (20.9)	0/330

上段：1回目、下段：2回目。発現例数/評価例数（%）。#：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象 ⑥生後6ヵ月～1歳 ⑦主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受け、ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤（1価：起源株）※群の230例を対象に評価し、⑤の海外第III相試験の本剤（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較。本剤（1価：起源株）の2回目接種から28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率は次のとおりであり、生後6ヵ月～1歳の18～25歳に対する非劣性を確認。※：本剤（1価：起源株）は生後6ヵ月～5歳では承認されていない（1）血清中和抗体濃度（幾何最小二乗平均※1、※2〔両側95%信頼区間〕）：生後6ヵ月～1歳（230例）1,780.658 [1,606.375, 1,973.849]、18～25歳（291例）1,390.781 [1,269.081, 1,524.152]。生後6ヵ月～1歳 vs 18～25歳（幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※2、※3）：1.280 [1.115, 1.470]（2）中和抗体応答率※4（%〔両側95%信頼区間〕）：生後6ヵ月～1歳（230※5/230例）100 [98.4, 100.0]、18～25歳（289※5/291例）99.3 [97.5, 99.9]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕※6：0.7 [-1.0, 2.5]。※1：抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。※2：臨床試験〔⑨の海外第II/III相試験、⑤の海外第III相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。※3：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（生後6ヵ月～1歳/18～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が≧0.8とされた。※4：抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合。※5：中和抗体応答がみられた被験者数。※6：非劣性マージンは10%〔抗体応答率の差（生後6ヵ月～1歳-18～25歳）の両側95%信頼区間下限>-10%〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた ④副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE〔両側95%信頼区間〕は31.5% [-27.7, 62.0]〔COVID-19確定例*/解析対象は本剤（1価：起源株）群37/1,511例、プラセボ群18/513例〕。データカ

ットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は68.0日。^{*}：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例 ㊦安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した2,350例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日

	本剤（1価：起源株）群全体	本剤（1価：起源株）群グレード3以上#	プラセボ群全体	プラセボ群グレード3以上#
注射部位疼痛	652/1,744 (37.4)	0/1,744	175/582 (30.1)	0/582
	738/1,596 (46.2)	0/1,596	135/526 (25.7)	0/526
発熱	191/1,743 (11.0)	12/1,743 (0.7)	49/582 (8.4)	4/582 (0.7)
	232/1,594 (14.6)	10/1,594 (0.6)	44/526 (8.4)	6/526 (1.1)
易刺激性/泣き	1,175/1,737 (67.6)	24/1,737 (1.4)	361/581 (62.1)	6/581 (1.0)
	1,021/1,589 (64.3)	25/1,589 (1.6)	307/525 (58.5)	5/525 (1.0)
眠気	645/1,739 (37.1)	4/1,739 (0.2)	217/581 (37.3)	1/581 (0.2)
	558/1,589 (35.1)	1/1,589 (<0.1)	175/525 (33.3)	1/525 (0.2)
食欲低下	524/1,737 (30.2)	10/1,737 (0.6)	152/581 (26.2)	1/581 (0.2)
	510/1,589 (32.1)	16/1,589 (1.0)	132/525 (25.1)	2/525 (0.4)

上段：1回目，下段：2回目。発現例数/評価例数（%）。#：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象 ⑩〔1価（起源株）〕海外第IIa相試験（P201試験。追加免疫）：SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤（1価：起源株）50 μ g^{※1}又は100 μ gの2回接種完了後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討^{※2}。※1：本剤（1価：起源株）の初回免疫の承認用量は100 μ g。※2：本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第III相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した ㉑初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μ gの2回接種完了後、追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後（接種28日後）のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率を評価し、⑤の海外第III相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較 ㉒血清中和抗体価（幾何最小二乗平均^{※3}、^{※4}〔両側95%信頼区間〕：追加免疫後（149例）1,802.426 [1,548.020, 2,098.643]、初回免疫後（1,053例）1,026.854 [967.880, 1,089.420]。追加免疫後vs初回免疫後（幾何平均比〔両側95%信頼区間〕^{※4}）：1.755 [1.496, 2.060] ㉓中和抗体応答率^{※5}（%〔両側95%信頼区間〕：追加免疫後

〔131^{※6}/149例）87.9 [81.6, 92.7]、初回免疫後（1,033^{※6}/1,050例）98.4 [97.4, 99.1]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕：-10.5 [-16.7, -6.1]。※3：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。※4：臨床試験（⑩の海外第IIa相試験、⑤の海外第III相試験）を固定効果、年齢（65歳以上、65歳未満）を共変量としたANCOVA。※5：抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合。※6：中和抗体応答がみられた被験者数 ㉔安全性は、初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μ gの2回接種を完了後、追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種した171例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況〔全体及びグレード3（重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象）以上〕は次のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日。主な副反応〔発現例数（%）、〔〕内はグレード3以上。評価例数は167例〕：注射部位疼痛140（83.8）〔6（3.6）〕、リンパ節症34（20.4）〔1（0.6）〕、頭痛92（55.1）〔2（1.2）〕、疲労98（58.7）〔7（4.2）〕、筋肉痛82（49.1）〔5（3.0）〕、関節痛69（41.3）〔5（3.0）〕、悪寒59（35.3）〔0〕 ㉕〔1価（起源株）〕海外第II/III相試験（P203試験。追加免疫）：初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μ gの2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討 ㉖追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を受けた372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、⑤の海外第III相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較 ㉗血清中和抗体濃度（幾何最小二乗平均^{※1}、^{※2}〔両側95%信頼区間〕：12～17歳（257例）7,172.043 [6,535.156, 7,870.999]、18～25歳（294例）1,400.411 [1,283.794, 1,527.622]。12～17歳 vs 18～25歳（幾何平均比〔両側95%信頼区間〕^{※2}、^{※3}）：5.121 [4.509, 5.817] ㉘中和抗体応答率^{※4}（%〔両側95%信頼区間〕：12～17歳（257^{※5}/257例）100 [98.6, 100.0]、18～25歳（292^{※5}/294例）99.3 [97.6, 99.9]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕^{※6}：0.7 [-0.8, 2.4]。※1：抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体濃度が定量上限（ULOQ）超の場合、ULOQの値が用いられた。※2：臨床試験〔⑩の海外第II/III相試験、⑤の海外第III相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。※3：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（12～17歳/18～25歳）の両側95%信頼区間下限 >0.67 〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた。※4：ベースライン時（初回免疫前）の抗体濃度がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体濃度の4倍以上の上昇が得られた場合と定義。※5：中和抗体応答がみられた被験者数。※6：非劣性マージンは-10%〔抗体応答率の差（12～17歳-18～25歳）の両側95%信頼区間下限 $>-10\%$ 〕と設定 ㉙安全性は、初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μ gの2回接種を完了後、追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種した1,346例で

評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況〔全体及びグレード3以上（重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象）〕は次のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日。主な副反応（発現例数/評価例数、〔〕内はグレード3以上）：注射部位疼痛91.1%（1,179/1,294例）[2.9%（381/1,294例）]、リンパ節症28.1%（363/1,293例）[0.2%（3/1,293例）]、頭痛57.2%（739/1,293例）[2.2%（28/1,293例）]、疲労58.7%（759/1,293例）[4.0%（52/1,293例）]、筋肉痛40.4%（523/1,293例）[3.4%（44/1,293例）]、関節痛24.1%（311/1,293例）[1.3%（17/1,293例）]、悪寒30.6%（396/1,293例）[0.5%（7/1,293例）] ⑫〔1価（起源株）〕海外第II/III相試験〔P204試験。追加免疫。*：本剤（1価：起源株）の6歳以上12歳未満の者に対する追加免疫の用法用量は未承認〕：初回免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gの2回接種を完了した6～11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第II/III相試験を実施し、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤（1価：起源株）25 μ g^{*}を1回接種時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討 ④追加免疫として本剤（1価：起源株）25 μ g^{*}を1回接種し、ベースライン及び追加免疫後の抗体評価を受けた154例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた95例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、⑤の海外第III相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較。結果は次のとおり ⑦血清中和抗体価（幾何最小二乗平均^{※1}、^{※2}〔両側95%信頼区間〕）：6～11歳（95例）5,847.487 [4,999.636, 6,839.118]、18～25歳（295例）1,400.411 [1,281.102, 1,530.832]。6～11歳 vs 18～25歳（幾何平均比〔両側95%信頼区間〕^{※2}、^{※3}）：4.176 [3.487, 5.000] ④中和抗体応答率^{※4}（%〔両側95%信頼区間〕）：6～11歳（88^{※5}/88例）100 [95.9, 100.0]、18～25歳（292^{※5}/294例）99.3 [97.6, 99.9]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕^{※6}：0.7 [-3.5, 2.4]。^{※1}：抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体濃度が定量上限（ULOQ）超の場合、ULOQの値が用いられた。^{※2}：臨床試験〔⑫の海外第II/III相試験、⑤の海外第III相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。^{※3}：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（6～11歳/18～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67〕と設定された。^{※4}：ベースライン時（初回免疫前）の抗体濃度がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体濃度の4倍以上の上昇が得られた場合と定義。^{※5}：中和抗体応答がみられた被験者数。^{※6}：非劣性マージンは-10%〔抗体応答率の差（6～11歳-18～25歳）の両側95%信頼区間下限>-10%〕と設定 ⑥安全性は、初回免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gの2回接種を完了後、追加免疫として本剤（1価：起源株）25 μ g^{*}を1回接種した1,294例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次のとおり。副反応の大部分は、接種後1日以内に発現し、持続期間中央値は3日。主な副反応（発現例数/評価例数、〔〕内はグレード3以上）：注射部位疼痛90.1%（1,152/1,279例）[1.9%（24/1,279例）]、リンパ節症

27.8%（355/1,279例）[0.3%（4/1,279例）]、頭痛38.2%（489/1,280例）[1.7%（22/1,280例）]、疲労48.9%（625/1,279例）[3.7%（47/1,279例）]、筋肉痛21.0%（269/1,280例）[1.5%（19/1,280例）]。[#]：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は脂質ナノ粒子に封入されたスクリオシド修飾メッセンジャーRNA（mRNA）を含有。脂質ナノ粒子によりmRNAは宿主細胞内に送達され、SARS-CoV-2のスパイク蛋白質を一過性に発現。発現したスパイク蛋白質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答を誘導 ②〔1価（オミクロン株XBB.1.5）〕変異株に対する中和抗体産生能：1価（オミクロン株XBB.1.5）製剤を21日間隔で2回投与したマウスにおいて、最終投与の2週間後にオミクロン株（XBB.1.5）に対する中和抗体の産生が認められた。また、1価（起源株）製剤を21日間隔で2回投与し、初回投与から90日後に1価（オミクロン株XBB.1.5）製剤を1回投与したマウスにおいても、最終投与の2週間後にオミクロン株（XBB.1.5）に対する中和抗体の産生が認められた ③〔2価：起源株/オミクロン株BA.4-5〕変異株に対する感染防御作用：マウスに1価（起源株）製剤を21日間隔で2回投与し、2回目投与から220日後に1価（起源株）製剤、2価〔起源株/オミクロン株BA.1（以降、BA.1）〕製剤、2価〔起源株/オミクロン株BA.4-5（以降、BA.4-5）〕製剤又は陰性対照としてリン酸緩衝生理食塩水を1回投与。3回目投与から28日又は29日後に規定量（10⁴FFU）のオミクロン株BA.5を経鼻投与。オミクロン株BA.5投与4日後の肺におけるウイルスRNA量は、1価（起源株）製剤群、2価（BA.1）製剤群及び2価（BA.4-5）製剤群において、陰性対照群に比べて有意に低く、2価（BA.4-5）製剤群のウイルスRNA量は、1価（起源株）製剤群及び2価（BA.1）製剤群より低値

〔ダイクロナ〕：【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験（用法関連注意④参照） ①国内第I/II/III相試験（追加免疫）〔参考：ダイクロナ筋注（1価：起源株）〕：トジナメランを有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンであるコミナティ筋注（1価：起源株）〔以下、コミナティ（1価：起源株）〕又はエラソメランを有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンであるスパイクボックス筋注（1価：起源株）〔以下、スパイクボックス（1価：起源株）〕の初回免疫を完了後6ヵ月以上経過した18歳以上の成人及び高齢者を対象に、コミナティ（1価：起源株）初回免疫完了者にはウフレンメランを有効成分として60 μ g含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンであるダイクロナ筋注（1価：起源株）〔以下、本剤（1価：起源株）〕又はコミナティ（1価：起源株）（トジナメランとして30 μ g）、スパイクボックス（1価：起源株）初回免疫完了者には本剤（1価：起源株）（ウフレンメランとして60 μ g）又はスパイクボックス（1価：起源株）（エラソメランとして50 μ g）を追加接種時の免疫原性及び安全性を検討 ②コミナティ（1価：起源株）初回免疫完了者209例〔本剤（1価：起源株）群：140例、コミナティ（1価：起源株）群：69例〕及びスパイクボックス（1価：起源株）初回免疫完了者212例〔本剤（1価：起源株）群：142例、スパイクボックス（1価：起源株）群：70例〕を対象としてSARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価を評価した結果、追加接種4週間後のGMFR比の両側97.5%信頼区間の下限がいずれも非劣性マージンを上回り、本剤（1価：起源株）のコミナティ（1価：起源

株）及びスパイクバックス（1価：起源株）に対する非劣性が
検証された（GMT：幾何平均抗体価，GMFR：幾何平均上昇
倍率）⑦コミナティ（1価：起源株）初回免疫完了者に本剤
（1価：起源株）又はコミナティ（1価：起源株）を追加接種時
(1)血清中和抗体価

	GMT※2 [95%信頼区間]	調整済み GMFR※3 [95%信頼区間]	調整済み GMFR比※3, ※4 [97.5%信頼区間]
本剤 (1価：起源株) 群 〈137例※1〉	1,345.327 [1,153.683～ 1,568.806]	57.700 [50.330～ 66.149]	1.464 [1.112～1.927]
コミナティ (1価：起源株) 群 〈66例※1〉	951.373 [768.559～ 1,177.672]	39.410 [32.365～ 47.989]	

(2)中和抗体応答率※2, ※5 [95%信頼区間]：本剤（1価：起源
株）97.1% [92.7～99.2] 〈応答数：133例〉，コミナティ（1
価：起源株）98.5% [91.8～100.0] 〈応答数：65例〉④スパイ
クバックス（1価：起源株）初回免疫完了者に本剤（1価：起源
株）又はスパイクバックス（1価：起源株）を追加接種時

(1)血清中和抗体価

	GMT※2 [95%信頼区間]	調整済み GMFR※3 [95%信頼区間]	調整済み GMFR比※3, ※4 [97.5%信頼区間]
本剤 (1価：起源株) 群 〈136例※1〉	2,078.015 [1,795.209～ 2,405.372]	38.864 [33.687～ 44.837]	1.772 [1.335～2.353]
スパイクバックス (1価：起源株) 群 〈69例※1〉	1,096.038 [878.747～ 1,367.058]	21.932 [17.935～ 26.819]	

(2)中和抗体応答率※2, ※5 [95%信頼区間]：本剤（1価：起源
株）94.9% [89.7～97.9] 〈応答数：129例〉，スパイクバックス
（1価：起源株）92.8% [83.9～97.6] 〈応答数：64例〉。※1：追
加接種4週間後の評価例数。※2：抗体価が定量下限未満の場
合，解析には0.5×定量下限の値が用いられた。※3：調整済み
GMFR及び95%信頼区間，並びに調整済みGMFR比及び97.5%
信頼区間は，常用対数変換した中和抗体価を従属変数，投与群
を独立変数，常用対数変換したベースライン中和抗体価を共変
量とした共分散分析モデルに基づき算出。※4：非劣性マージ
ン；調整済みGMFR比〔本剤（1価：起源株）群/コミナティ
（1価：起源株）群又は本剤（1価：起源株）群/スパイクバッ
クス（1価：起源株）群〕の両側97.5%信頼区間下限>0.67。
※5：中和抗体価が追加接種前から追加接種4週間後に4倍以上に
上昇（中和抗体応答）した被験者の割合 ⑥安全性は，18歳以
上の成人及び高齢者4,743例〔コミナティ（1価：起源株）初回
免疫完了者2,433例〔本剤（1価：起源株）群：1,604例，コミナ
ティ（1価：起源株）群：829例〕及びスパイクバックス（1
価：起源株）初回免疫完了者2,310例〔本剤（1価：起源株）
群：1,525例，スパイクバックス（1価：起源株）群：785例〕
を対象に，治験薬を追加接種後28日間に発現した副反応を電子
日誌又は問診等で収集し評価。本剤（1価：起源株）群全体で
20%以上の発現割合の副反応の発現状況（事象全体及び重度）
は次表のとおり。本剤（1価：起源株）群でみられた注射部位
紅斑を除く事象は接種翌日（中央値）に発現し，持続期間は2
～4日（中央値）。注射部位紅斑は接種3日目（中央値）に発現

し，持続期間は4日（中央値）

《コミナティ（1価：起源株）初回免疫完了者に本剤（1価：起
源株）又はコミナティ（1価：起源株）を追加接種時》

	本剤群 全体	本剤群 重度※1	コミナティ群 全体	コミナティ群 重度※1
注射部位疼痛	1,479 (92.2)	9 (0.6)	761 (91.8)	6 (0.7)
倦怠感	876 (54.6)	31 (1.9)	468 (56.5)	17 (2.1)
注射部位熱感	625 (39.0)	15 (0.9)	361 (43.5)	7 (0.8)
頭痛	610 (38.0)	8 (0.5)	326 (39.3)	6 (0.7)
発熱※2	590 (36.8)	42 (2.6)	316 (38.1)	17 (2.1)
注射部位腫脹	327 (20.4)	15 (0.9)	177 (21.4)	2 (0.2)
注射部位紅斑 ※3	281 (17.5)	21 (1.3)	158 (19.1)	1 (0.1)
筋肉痛	321 (20.0)	6 (0.4)	197 (23.8)	7 (0.8)

《スパイクバックス（1価：起源株）初回免疫完了者に本剤（1
価：起源株）又はスパイクバックス（1価：起源株）を追加接
種時》

	本剤群 全体	本剤群 重度※1	スパイク バックス群 全体	スパイク バックス群 重度※1
注射部位疼痛	1,434 (94.0)	10 (0.7)	731 (93.1)	13 (1.7)
倦怠感	1,009 (66.2)	38 (2.5)	521 (66.4)	29 (3.7)
注射部位熱感	784 (51.4)	22 (1.4)	444 (56.6)	14 (1.8)
頭痛	693 (45.4)	11 (0.7)	373 (47.5)	12 (1.5)
発熱※2	671 (44.0)	42 (2.8)	377 (48.0)	29 (3.7)
注射部位腫脹	396 (26.0)	25 (1.6)	252 (32.1)	11 (1.4)
注射部位紅斑 ※3	399 (26.2)	43 (2.8)	223 (28.4)	14 (1.8)
筋肉痛	349 (22.9)	10 (0.7)	203 (25.9)	9 (1.1)

発現例数（%）。※1：日常活動を妨げる程度。※2：37.5℃以
上。39℃以上又は日常活動を妨げる程度を重度とした。※3：日
常活動を妨げる程度のほか，長径10cm超，又は壊死・剥脱性皮
膚炎を重度とした

②国内第Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：2価：起源株/オミクロ
ン株BA.4-5）：コミナティ（1価：起源株）の初回免疫及びトジ
ナメラン及びファムトジナメランを有効成分として含むコミナ
ティRTU筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）〔以下，コ
ミナティ（2価：起源株/BA.4-5）〕の追加免疫を完了後3ヵ月以
上経過した12歳以上の者，及びコミナティ（1価：起源株）の
初回免疫及び追加免疫後にコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）
の追加免疫を完了後3ヵ月以上経過した12歳以上の者を対象
に，ウフレメラン及びMAFB-6282a[#]を有効成分として含むコ
ロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン（未承認）〔以下，
本剤（2価：起源株/BA.4-5）〕（ウフレメラン及びMAFB-
6282aとして計60μg）又はコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）
（トジナメラン及びファムトジナメランとして計30μg）を追加
接種時の免疫原性及び安全性を検討。[#]：SARS-CoV-2（オミク
ロン株：BA.4-5）のスパイク蛋白質の受容体結合部位類縁体を
コードするmRNA ③本剤（2価：起源株/BA.4-5）の追加接種
を受けた被験者348例及びコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）
の追加接種を受けた被験者350例を対象としてSARS-CoV-2（オ
ミクロン株BA.5系統）血清中和抗体価を評価した結果，調整済
みGMT※2, ※3（幾何平均抗体価）[95%信頼区間]は本剤〔2
価：起源株/BA.4-58（未承認）〕群で390.741 [353.627～
431.751]（328例※1），コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群で
227.113 [205.169～251.405]（321例※1），調整済みGMT比

※3、※4 [95%信頼区間] は1.720 [1.516～1.952]。中和抗体応答率※2、※5は本剤〔2価：起源株/BA.4-58（未承認）〕群で67.4 [62.0～72.4]（応答数：328例）、コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群で45.8 [40.2～51.4]（応答数：321例）〔差（%）※6 [95%信頼区間]：21.6 [14.0～28.8]〕。追加接種4週間後のGMT比及び中和抗体応答率の差の両側95%信頼区間の下限がいずれも非劣性マージンを上回り、本剤（2価：起源株/BA.4-5）のコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）に対する非劣性が検証された。※1：追加接種4週間後の評価例数。※2：抗体価が定量下限未満の場合、解析には0.5×定量下限の値が用いられた。※3：調整済みGMT/GMT比及び95%信頼区間は、常用対数変換した中和抗体価を従属変数、投与群を独立変数、常用対数変換したベースライン中和抗体価、年齢（12歳以上65歳未満、65歳以上）、及び最終の追加免疫からの接種間隔（3ヵ月以上6ヵ月未満、6ヵ月以上）を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出。※4：非劣性マージン；調整済みGMT比〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）群/コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群〕の両側95%信頼区間下限>0.67。※5：中和抗体価が追加接種前から追加接種4週間後に4倍以上に上昇（中和抗体応答）した被験者の割合。※6：非劣性マージン；免疫応答率の差〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）群-コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群〕の両側95%信頼区間下限>-10% ⑥安全性は、12歳以上の701例〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）（未承認）群：349例、コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群：352例〕を対象に、治験薬を追加接種後28日間に発現した副反応を電子日誌又は問診等で収集し評価。本剤（2価：起源株/BA.4-5）群での主な副反応の発現状況（事象全体及び重度）は次表のとおり。本剤（2価：起源株/BA.4-5）群でみられた注射部位紅斑を除く事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）。注射部位紅斑は接種3日目（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）

	本剤群 全体	本剤群 重度※1	コミナティ群 全体	コミナティ群 重度※1
注射部位疼痛	301 (86.2)	4 (1.1)	302 (85.8)	2 (0.6)
倦怠感	116 (33.2)	3 (0.9)	138 (39.2)	2 (0.6)
注射部位熱感	133 (38.1)	2 (0.6)	128 (36.4)	2 (0.6)
頭痛	66 (18.9)	0 (0)	79 (22.4)	0 (0)
発熱※2	47 (13.5)	5 (1.4)	44 (12.5)	1 (0.3)
注射部位腫脹	57 (16.3)	3 (0.9)	36 (10.2)	0 (0)
注射部位紅斑 ※3	29 (8.3)	1 (0.3)	19 (5.4)	0 (0)
筋肉痛	45 (12.9)	1 (0.3)	42 (11.9)	1 (0.3)

発現例数（%）。※1：日常活動を妨げる程度。※2：37.5℃以上。39℃以上又は日常活動を妨げる程度を重度とした。※3：日常活動を妨げる程度のほか、長径10cm超、又は壊死・剥脱性皮膚炎を重度とした

【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は脂質ナノ粒子に封入されたヌクレオシド修飾mRNAを含有する。mRNAは脂質ナノ粒子により宿主細胞に送達され、mRNAにコードされるSARS-CoV-2のスパイク蛋白質の受容体結合ドメインが一過性に発現。発現した受容体結合ドメイン蛋白質が免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2による感染症の予防に寄与すると考えられる ②変異株に対する中和抗体産生能：1価（起源株）製剤を2週間隔で2回投与し、その2週後に1価（オミクロン株XBB.1.5）製剤を1回投与したマウスで、最終投与の2週後にオミクロン株（XBB.1.5）に対する中和抗体の産生が認められた

【備考】 再審査期間中（コミナティについて2029年2月13日まで。コミナティ5～11歳用について2029年2月13日まで。スパイクバックスについて2029年5月20日まで。ダイチロナについて2031年8月1日まで）

trastuzumab deruxtecan (genetical recombination)
(JAN)

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

抗悪性腫瘍剤－抗HER2抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体

429

【基本電子添文】 エンハーツ点滴静注用2024年4月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《エンハーツ点滴静注用100mg 2020.03.25承認》
エンハーツ Enhertu 点滴静注用100mg（第一三共）

【組成】〔注射用〕：1バイアル中107mg（過量充填量を含む）。（注射用水5mLに溶解時）pH：5.1～5.9 浸透圧比：1.2
本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される

【効能・効果】 ①化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌 ②化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌 ③がん化学療法後に増悪したHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ④がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

効能関連注意 ①化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌 ①トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない ②術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない ③化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌 ④臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績②参照） ⑤本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない ⑥HER2低発現の定義について、臨床成績の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2低発現が確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、PMDAのウェブサイトから入手可能である（臨床成績②参照） ⑦がん化学療法後に増悪したHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ⑧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③参照） ⑨一次治療における有効性及び安全性は確立していない ⑩本剤の術前・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 ⑪十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2（ERBB2）遺伝子変異が確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、PMDAのウェブサイトから入手可能である ⑫がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ⑬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④参照） ⑭トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない ⑮一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない ⑯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

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-erbB-2）

【用法・用量】 トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として ①化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪したHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：1回5.4mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる ②がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌：1回6.4mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ②本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止する（警告②、重要な基本的注意①～③、特定背景関連注意①a～c、重大な副作用a～c参照）

《減量・中止する場合の投与量》

効能又は効果	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪したHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、中止	4.4mg/kgで忍容性が得られない場合、中止

《副作用に対する休薬、減量及び中止基準》

副作用	程度※	処置
間質性肺炎患	Grade 1の場合	中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して再開することもできる。再発した場合は、中止
	Grade 2～4の場合	中止
左室駆出率（LVEF）低下	40%≦LVEF≦45%、ベースラインからの絶対値	休薬を考慮。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確

	の低下<10%	認
	40%≦LVEF≦45%、ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休業し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下<10%に回復しない場合は、中止
	LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%	休業し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%が認められた場合は、中止
症候性うっ血性心不全		中止
QT間隔延長	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して再開
	Grade 4の場合	中止
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%減速。他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与
	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで中断。再開する場合は投与速度を50%減速。次回以降も減速した速度で投与
	Grade 3又は4の場合	中止
好中球数減少	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で再開
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して再開
発熱性好中球減少症		回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して再開
貧血	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休業し、回復後、同一用量で再開
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して再開
血小板数減少	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休業。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開。7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して再開
	Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して再開
総ビリルビン増加	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休業。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開。7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して再開
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休業。7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して再開。7日を過ぎてから回復した場合は、中止
	Grade 4の場合	中止
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休業。3日以内に回復した場合は、同一用量で再開。3日を過ぎてから回復

		した場合は、1用量レベル減量して再開
	Grade 4の場合	中止
前記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休業。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開。7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して再開
	Grade 4の場合	中止

※：GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与する ②本剤により間質性肺疾患が現れ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用する。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO₂）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行う。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（用法関連注意②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①③、重大な副作用③参照） ③投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断する（特定背景関連注意①③参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①間質性肺疾患が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO₂）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行う。また、必要に応じて、血清マーカー（KL-6等）、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行う。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得る。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告②、用法関連注意②、特定背景関連注意①③、重大な副作用③参照） ②左室駆出率（LVEF）が低下することがあるので、投与開始前に患者の心機能を確認する。また、投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEFの変動を含む）を十分に観察し、休業、再開又は中止を判断する（用法関連注意②、特定背景関連注意①③④参照） ③骨髓抑制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血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する（用法関連注意②、重大な副作用③参照） ④使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブエムタンシンとの取り違えに注意する **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ④間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある（警告②③、用法関連注意②、重要な基本的

注意①，重大な副作用④参照） ⑥左室駆出率（LVEF）が低下している患者：LVEF低下を悪化させるおそれがある（用法関連注意②，重要な基本的注意②参照） ⑦次のような心機能の低下するおそれのある患者：心不全等の心障害が現れるおそれがある（用法関連注意②，重要な基本的注意②参照） ⑧アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者 ⑨胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者 ⑩うつ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者 ⑪冠動脈疾患（心筋梗塞，狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者 ⑫高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

②肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者：本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため，肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお，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③④参照）。※：NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

③生殖能を有する者 ④妊娠する可能性のある女性には，投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意④，その他の注意②⑥参照） ⑤男性には，投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明する（その他の注意②⑥参照） ⑥妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また，羊水過少を発現した症例で，胎児・新生児の腎不全，胎児発育遅延，新生児呼吸窮迫症候群，胎児の肺形成不全等が認められ，死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験（ラット，ウサギ）において，催奇形性が報告されている（特定背景関連注意③④参照）

⑤授乳婦：授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが，抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験（カニクイザル）において，乳汁への移行が報告されている

⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【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 ①**間質性肺疾患**（10.2%）：重篤な間質性肺疾患が現れることがあり，死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は，中止し，呼吸器疾患に精通した医師と連携の上，必要に応じて胸部CT検査，血清マーカー等の検査を実施するとともに，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告②，用法関連注意②，重要な基本的注意①，特定背景関連注意①④参照） ②**骨髄抑制**（56.6%）：好中球数減少（37.0%），貧血（29.5%），白血球数減少（24.1%），血小板数減少（23.0%），リンパ球数減少（10.3%），発熱性好中球減少症（0.8%），汎血球減少症（0.1%）が現れることがある（用法関連注意②，重要な基本的注意③参照） ③**Infusion reaction**（1.5%）：重度のInfusion reactionが現れた場合には直ちに中止し，適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する（用法関連注意②参照）

②その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
皮膚	脱毛症（35.2%）		発疹，皮膚色素過剰，痒痒症
精神神経系			頭痛，浮動性めまい，嗜眠
消化器	悪心（69.8%），嘔吐（34.5%）	下痢，便秘，口内炎，腹痛	味覚障害，消化不良，腹部膨満，胃炎，鼓腸
肝臓		AST増加，ALT増加	血中ビリルビン増加，血中ALP増加， γ -GTP増加，肝機能異常，トランスアミナーゼ上昇，肝機能検査異常
呼吸器			呼吸困難，咳嗽，上気道感染，肺炎
循環器			駆出率減少，心電図QT延長，心不全
その他	疲労（48.2%）	食欲減退	体重減少，筋骨格痛，低カリウム血症，鼻出血，発熱，ドライアイ，末梢性浮腫，脱水，霧視，血中クレアチニン増加

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ④注射用水5mLを抜き取り，本剤を溶解してトラスツズマブデルクステカン（遺伝子組換え）20mg/mLの濃度とした後，必要量を注射筒で抜き取り，直ちに5%ブドウ糖注射液100mLに希釈する ⑤溶解時は静かにバイアルを回転させ，完全に溶解する ⑥調製後は速やかに使用する。なお，調製後やむを得ず保存する場合は，光の影響を受けやすいため遮光し，2～8℃で24時間以内とする。また，室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行う。残液は適切に廃棄する ⑦薬剤投与時の注意 ⑧0.2 μ mのインラインフィルター（ポリエーテルスルホン，ポリスルホン又は正電荷ナイロン製）を通して投与する ⑨他剤との混注をしない ⑩本剤と生理食塩液との混合を避け，生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わない ⑪点滴バッグを遮光する ⑫点滴静注に際し，薬液が血管外に漏れると，投与部位における紅斑，圧痛，皮膚刺激，疼痛，腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与する 【その他の注意】 ①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 ②非臨床試験に基づく情報 ③動物試験（ラット及びカニクイザル）でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巢毒性（ラットで精子細胞滞留，カニクイザルで円形精子細胞減少）が認められた。なお，ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている ④カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常，ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた（特定背景関連注意③④⑥参照） 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：48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化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る），がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌：国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが

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 ②単回投与 ③HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例（日本人を含む）に5.4mg/kgを90分間点滴静注時の本剤及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおり（濃度推移図は電子添文参照）

	本剤	カンプトテシン誘導体
C _{max}	126 (37.7) μg/mL	8.22 (6.21) ng/mL
T _{max} (hr)	2.00 (1.50～6.85)	5.78 (1.93～75.75)
AUC _{last}	559 (178) μg・日/mL	35.1 (24.3) ng・日/mL
t _{1/2} (日)	5.52 (1.23)	5.58※ (1.29)
CL (mL/日/kg)	10.2 (3.95)	該当せず
V _{ss} (mL/kg)	68.3 (15.5)	該当せず

平均値（標準偏差）、T_{max}：中央値（最小値～最大値）。※：43例

④HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例（日本人を含む）に6.4mg/kgを90分間点滴静注時の本剤及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおり

	本剤	カンプトテシン誘導体
C _{max}	127 (28.4) μg/mL	12.1 (4.79) ng/mL
T _{max} (hr)	3.93 (0.00～7.15)	6.85 (3.75～7.25)
AUC _{last}	611 (150) μg・日/mL	46.7 (16.3) ng・日/mL
t _{1/2} (日)	5.77※ ¹ (1.37)	5.50※ ² (1.11)
CL (mL/日/kg)	10.4※ ¹ (2.91)	該当せず
V _{ss} (mL/kg)	70.6※ ¹ (16.5)	該当せず

平均値（標準偏差）、T_{max}：中央値（最小値～最大値）。※¹：124例。※²：98例

⑤反復投与 ⑥日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に6.4mg/kg※を3週間間隔で点滴静注（3回投与）時の本剤及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09。※：化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌における承認用法・用量は5.4mg/kgを3週間間隔投与 ④HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例（日本人を含む）に6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注（3回投与）時の本剤及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00

②分布：カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加時のヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%（*in vitro*）。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中

放射能濃度比は0.59～0.62（*in vitro*） ③代謝：本剤は主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された（*in vitro*）（特定背景関連注意②参照） ④排泄：カンプトテシン誘導体を¹⁴Cで標識した本剤をカニクイザルに単回静注時、放射能は67%が糞中に、19%が尿中に排泄。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった。¹⁴C-カンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静注時、放射能は72%が胆汁に、22%が尿中に、3%が糞中に排泄。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった（特定背景関連注意②参照） ⑤薬物相互作用 その他：HER2陽性の進行固形癌患者26例（日本人を含む）に、

5.4mg/kgを(1)イトラコナゾール（CYP3A阻害剤）200mg（1日1回）又は(2)リトナビル（CYP3A及びOATP1B阻害剤）200mg（1日2回）と併用投与時の本剤のC_{max}及びAUC_{17day}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）[90%信頼区間]は、それぞれ(1)1.03 [0.96, 1.09] 及び1.11 [1.07, 1.15]、(2)1.05 [0.98, 1.13] 及び1.19 [1.14, 1.25]。同様に、カンプトテシン誘導体のC_{max}及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ(1)1.04 [0.92, 1.18] 及び1.18 [1.11, 1.25]、(2)0.99 [0.85, 1.14] 及び1.22 [1.08, 1.37]。カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された（*in vitro*） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験（※：IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた） ①化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌 ②国際共同第II相試験（DESTINY-Breast01）：トラスツズマブエムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[#]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施。被験者184例※（日本人30例を含む）に、5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注。※：全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった ③独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例（日本人26例を含む）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1 [56.3～71.3] % ④本剤が投与された184例（日本人30例を含む）において、副作用が182例（98.9%）に認められた。主な副作用は、悪心140例（76.1%）、脱毛症85例（46.2%）、疲労81例（44.0%）、嘔吐78例（42.4%）、好中球数減少55例（29.9%）、食欲減退52例（28.3%）、貧血及び下痢各40例（21.7%）等。また、日本人集団において、間質性肺疾患は30例中7例（23.3%）に認められた ⑤国際共同第III相試験（DESTINY-Breast02）：トラスツズマブエムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[#]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療薬（トラスツズマブとカペシタビン又はラパチニブとカペシタビン）を比較する非盲検無作為化試験を実施。本剤群では5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注 ⑥被験者608例（日本人70例を含む。本剤群406例、医師選択治療群202例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で17.8 [14.3～20.8] ヶ月、医師選択治療群で6.9 [5.5～8.4] ヶ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比[95%信頼区間]：0.36 [0.28～0.45]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.05）。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、リスク集合は期間別（本剤群、医師選択治療群の順）に、0月（406, 202）、3月（359, 126）、6月（296, 78）、9月（239, 48）、12月（194, 32）、15月（161, 20）、18月（132, 11）、21月（88, 8）、24月（65, 3）、27月（47, 2）、30月（31, 2）、33月（19, 1）、36月（12, 1）、39月（4, 0）、42月（1, 0）、45月（1, 0）、48月（0, 0）。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値[95%信頼区間]：本剤群39.2 [32.7～推定不能] ヶ月、医師選択治療群26.5 [21.0～推定不能] ヶ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.66 [0.50～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0021、有意水準[両側]=0.0040）。全生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、リスク集合は期間別（本剤群、医師選択治療群の順）

に、0月（406, 202）、3月（390, 182）、6月（374, 167）、9月（352, 151）、12月（339, 130）、15月（306, 114）、18月（277, 106）、21月（215, 79）、24月（160, 61）、27月（122, 46）、30月（82, 29）、33月（51, 22）、36月（29, 15）、39月（10, 7）、42月（3, 4）、45月（1, 1）、48月（0, 0）④本剤群404例（日本人45例を含む）において、副作用が394例（97.5%）に認められた。主な副作用は、悪心277例（68.6%）、疲労209例（51.7%）、脱毛症142例（35.1%）、好中球数減少134例（33.2%）、嘔吐131例（32.4%）等。また、日本人集団において、間質性肺疾患は45例中6例（13.3%）に認められた ㉔国際共同第III相試験（DESTINY-Breast03）：トラスツマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある
※HER2陽性[‡]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツマブエムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツマブエムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注。※：次のいずれかの患者を対象とした（1）手術不能又は再発乳癌に対するトラスツマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者（2）トラスツマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた患者 ㉕被験者524例（日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値〔95%信頼区間〕は本剤群で推定不能〔18.5～推定不能〕ヵ月、対照薬群で6.8〔5.6～8.2〕ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比〔95%信頼区間〕：0.28〔0.22～0.37〕、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準〔両側〕＝0.000204）。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、リスク集合は期間別（本剤群、対照薬群の順）に、0月（261, 263）、3月（244, 163）、6月（214, 108）、9月（183, 78）、12月（150, 51）、15月（105, 34）、18月（53, 21）、21月（29, 8）、24月（10, 1）、27月（3, 1）、30月（0, 1）、33月（0, 0）④本剤群257例（日本人36例を含む）において、副作用が252例（98.1%）に認められた。主な副作用は、悪心187例（72.8%）、疲労115例（44.7%）、嘔吐113例（44.0%）、好中球数減少110例（42.8%）、脱毛症93例（36.2%）、貧血78例（30.4%）、白血球数減少77例（30.0%）等。また、日本人集団において、間質性肺疾患は36例中8例（22.2%）に認められた ㉖化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌 国際共同第III相試験（DESTINY-Breast04）：化学療法歴のある^{*1}HER2低発現^{*2}の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル〔アルブミン懸濁型〕）を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注。^{*1}：手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた（術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周期治療を化学療法歴の1つとみなす）。また、ホルモン受容体陽性患者では前記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。^{*2}：IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた ㉗被験者557例（日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例）のうち、ホルモン受容体陽性集団494例（本剤群331

例、医師選択治療群163例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値〔95%信頼区間〕は本剤群で10.1〔9.5～11.5〕ヵ月、医師選択治療群で5.4〔4.4～7.1〕ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比〔95%信頼区間〕：0.51〔0.40～0.64〕、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準〔両側〕＝0.05）。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団（ホルモン受容体陰性63例を含む）での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値〔95%信頼区間〕：本剤群9.9〔9.0～11.3〕ヵ月、医師選択治療群5.1〔4.2～6.8〕ヵ月、ハザード比〔95%信頼区間〕：0.50〔0.40～0.63〕、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準〔両側〕＝0.05）。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）は電子添文参照、リスク集合は期間別（本剤群、医師選択治療群の順）に、0月（373, 184）、3月（295, 93）、6月（238, 60）、9月（183, 34）、12月（118, 26）、15月（81, 13）、18月（42, 4）、21月（21, 1）、24月（8, 1）、27月（1, 0）、30月（0, 0）。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（ホルモン受容体陽性集団：ハザード比〔95%信頼区間〕：0.64〔0.48～0.86〕、層別ログランク検定：P＝0.0028、有意水準〔両側〕＝0.00748、全体集団：ハザード比〔95%信頼区間〕：0.64〔0.49～0.84〕、層別ログランク検定：P＝0.0010、有意水準〔両側〕＝0.00748）。全生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）は電子添文参照、リスク集合は期間別（本剤群、医師選択治療群の順）に、0月（373, 184）、3月（357, 161）、6月（338, 146）、9月（309, 120）、12月（276, 105）、15月（214, 77）、18月（129, 42）、21月（78, 25）、24月（32, 7）、27月（12, 1）、30月（3, 0）、33月（1, 0）、36月（0, 0）⑤本剤群371例（日本人56例を含む）において、副作用が357例（96.2%）に認められた。主な副作用は、悪心271例（73.0%）、疲労177例（47.7%）、脱毛症140例（37.7%）、嘔吐126例（34.0%）、貧血123例（33.2%）、好中球数減少123例（33.2%）等。また、日本人集団において、間質性肺疾患は56例中15例（26.8%）に認められた（効能関連注意②㉚㉛参照） ㉚がん化学療法後に増悪したHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国際共同第II相試験（DESTINY-Lung02）：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のあるHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施。被験者151例（日本人52例を含む）に、本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg^{★1}を3週間間隔で点滴静注。^{★1}：承認用法・用量は5.4mg/kg（体重）を3週間間隔投与 ㉛中間解析の結果、本剤5.4mg/kgが投与された52例（日本人23例を含む）^{★2}において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率〔95%信頼区間〕は53.8〔39.5～67.8〕%。^{★2}：本剤5.4mg/kg群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時時点で割付から4.5ヵ月以上経過した患者 ㉜本剤5.4mg/kgが投与された101例（日本人37例を含む）において、副作用が93例（92.1%）に認められた。主な副作用は、悪心60例（59.4%）、好中球数減少34例（33.7%）、貧血29例（28.7%）、食欲減退29例（28.7%）、疲労26例（25.7%）、便秘25例（24.8%）、白血球数減少24例（23.8%）、嘔吐23例

(22.8%)等。また、本剤5.4mg/kgが投与された日本人集団において、間質性肺疾患は37例中1例(2.7%)に認められた(効能関連注意③④参照) ④がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 国際共同第II相試験 (DESTINY-Gastric01):トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[#]の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療(イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル)を比較する非盲検無作為化試験を実施。本剤群では6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注 ④被験者187例(日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例)のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例(日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は、本剤群で51.3[41.9~60.5]%, 医師選択治療群で14.3[6.4~26.2]%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した(P<0.0001, Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値:本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]:0.59[0.39~0.88], 層別ログランク検定:P=0.0097, 有意水準[両側]=0.0202)。全生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照, リスク集合は期間別(本剤群、医師選択治療群の順)に、0月(125, 62), 3月(115, 54), 6月(88, 37), 9月(54, 19), 12月(33, 10), 15月(14, 2), 18月(7, 2), 21月(3, 0), 24月(0, 0) ⑥本剤群125例(日本人99例を含む)において、副作用が122例(97.6%)に認められた。主な副作用は、好中球数減少78例(62.4%), 悪心72例(57.6%), 食欲減退66例(52.8%), 貧血51例(40.8%), 血小板数減少48例(38.4%), 白血球数減少47例(37.6%), 倦怠感43例(34.4%), 下痢31例(24.8%), 脱毛症28例(22.4%), リンパ球数減少27例(21.6%), 嘔吐26例(20.8%)等。また、日本人集団において、間質性肺疾患は99例中11例(11.1%)に認められた(効能関連注意④④参照) 【薬効薬理】 ①作用機序: HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼI阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍効果: *in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片、HER2 (ERBB2) 遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1781細胞株、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異(点突然変異又はエクソン20挿入変異)を導入したヒト非小細胞肺癌由来NCI-H322細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 トラスツズマブデルクステカン(遺伝子組換え)は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3RS)-1-[(10S)-10-ベンジル-1-[(1S,9S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。蛋白質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖蛋白質である。分子量:約157,000

【備考】 再審査期間中〔化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌について2028年3月24日まで。がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌について2023年8月23日から10年〕

【保険通知】 令和2年5月19日保医発0519第3号(令和5年8月23日保険発0823第3号により改正済) 薬価基準一部改正に伴う留意事項について エンハーツ点滴静注用100mg ①化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているので、トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者に投与することとし、その旨を診療報酬明細書に記載すること ②がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「トラスツズマブ(遺伝子組換え)を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」及び「本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているので、一次治療及び二次治療の治療歴を有し、かつ、トラスツズマブ(遺伝子組換え)を含む化学療法による治療歴を有する患者に投与することとし、一次治療及び二次治療で実施した化学療法を診療報酬明細書に記載すること ③学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「HER2低発現の定義について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2低発現が確認された患者に投与すること。」と記載されているので、HER2低発現を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること ④がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 (ERBB2) 遺伝子

変異が確認された患者に投与すること。」と記載されているので、HER2（ERBB2）遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を

実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること

nusinersen sodium (JAN)

ヌシネルセンナトリウム

脊髄性筋萎縮症治療剤

119

【基本電子添文】 スピンラザ髄注2024年4月改訂

【製品】 規制等：[処方], [保険通知] 《スピンラザ髄注12mg 2017.07.03承認》
スピンラザ *Spinraza* 髄注12mg（バイオジェン）

【組成】 〔注射液〕：1バイアル（5mL）中ヌシネルセンとして12mg。pH：6.7～7.7 浸透圧比：約1
ヌシネルセンナトリウム12.63mgはヌシネルセン12mgに相当

【効能・効果】 脊髄性筋萎縮症

効能関連注意 ①遺伝子検査により、*SMN1*遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2*遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与する。ただし、*SMN2*遺伝子のコピー数が4以上の患者については、遺伝子検査により*SMN1*遺伝子の欠失又は変異を有していたとしても、臨床所見が発現する前からは投与せず、臨床所見の発現後に、本剤のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断する ②*SMN2*遺伝子のコピー数が1の患者及び4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。これらの患者に投与する場合には、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察する ③永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的にも有効性を評価し投与継続の可否を判断する。効果が認められない場合には中止する

【用法・用量】 ヌシネルセンとして、1回につき次表の用量を投与する

①乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症：初回投与後、2週、4週及び9週に投与し、以降4ヵ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与する ②乳児型以外の脊髄性筋萎縮症：初回投与後、4週及び12週に投与し、以降6ヵ月の間隔で投与を行うこととし、いずれの場合も1～3分かけて髄腔内投与する

各投与時の日齢	用量	投与液量
0～90日齢	9.6mg	4mL
91～180日齢	10.3mg	4.3mL
181～365日齢	10.8mg	4.5mL
366～730日齢	11.3mg	4.7mL
731日齢～	12mg	5mL

用法関連注意 ①早産児では在胎週数を考慮して用量を調節する（特定背景関連注意⑤参照） ②投与が予定から遅れた場合は、用法・用量の表に従った用量を、可能な限り速やかに投与し、以降、その投与を基点とし、次の投与方法を参考にする ③乳児型脊髄性筋萎縮症、臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症 ⑦初回投与後の2週目の投与が遅れた場合、基点から2週及び7週後に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与する ④初回投与後の4週目の投与が

遅れた場合、基点から5週後に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与する ②初回投与後の9週目の投与が遅れた場合、基点から4ヵ月間隔で投与する ④投与間隔が4ヵ月間隔となった後に投与が遅延し、基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が2週間以上の場合は、あらかじめ定められた投与日に投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与する。基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が2週間未満、又は基点があらかじめ定められた次回投与日を過ぎている場合は、基点から2週間以上あけてから投与し、以降は、4ヵ月間隔で投与する（ただし前回からの投与間隔が16ヵ月未満の場合） ⑥乳児型以外の脊髄性筋萎縮症 ⑦初回投与後の4週目の投与が遅れた場合、基点から8週後に投与し、以降は、6ヵ月間隔で投与する ④初回投与後の12週目の投与が遅れた場合、基点から6ヵ月間隔で投与する ②投与間隔が6ヵ月間隔となった後に投与が遅延し、基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が4週間以上の場合は、あらかじめ定められた投与日に投与し、以降は、6ヵ月間隔で投与する。基点からあらかじめ定められた次回投与日までの期間が4週間未満、又は基点があらかじめ定められた次回投与日を過ぎている場合は、基点から4週間以上あけてから投与し、以降は、6ヵ月間隔で投与する（ただし前回からの投与間隔が36ヵ月未満の場合） ③本剤と脊髄性筋萎縮症に対する他剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤の投与は、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う ②生後3～42日齢の乳児を対象とした臨床試験では、生後52～242日齢の乳児を対象とした臨床試験と比較して脳脊髄液中薬物濃度が約5倍高値を示した。新生児期又は乳児期早期の患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察する（薬物動態①③④参照） ③海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下注又は静注後に重度の急性血小板減少症を含む凝固系異常及び血小板数減少が報告されている。本剤においても血小板数減少が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血算（血小板数）及び凝固能検査を行う ④海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下注又は静注後に腎障害が報告されている。また、本剤においても蛋白尿の上昇が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行う ⑤海外で他のアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤の皮下注又は静注後に肝障害が認められているため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行う 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 抗凝固剤又は抗血小板薬を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者：出血又は出血の増悪が現れるおそれがある ②腎機能障害患者：ヌシネルセン及び代謝物の排泄が遅延するおそれがある。なお、臨床試験では除外されている ③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 ④授乳婦：授乳中の女性には、本剤投与中は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト母乳中への移行は不明だが、マウスで乳汁中への移行が報告されている ⑤小児等：早産児では脳脊髄液量が少ないため、脳

脊髄液中濃度が上昇するおそれがある（用法関連注意①参照）

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

①重大な副作用：水頭症（頻度不明）

②その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		蜂巣炎	
免疫系障害			過敏症（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）
代謝及び栄養障害		食欲亢進	
精神障害		不眠症	
神経系障害	頭痛	眼振	
心臓障害	頻脈		
血管障害		血管炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		カタル、発声障害	
胃腸障害	嘔吐	便秘、悪心	
皮膚及び皮下組織障害		寝汗、皮膚疼痛	
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	筋力低下	
先天性、家族性及び遺伝性障害		貧血母斑	
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱		
臨床検査		体温低下、体温上昇	
傷害、中毒及び処置合併症	腰椎穿刺後症候群（頭痛、吐き気、嘔吐）	処置後腫脹	

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意 ③使用前に無色透明で浮遊物等がないことを目視にて確認し、異常が認められる場合には使用しない ⑤冷所から取り出した後、6時間以内に使用する ⑥投与前に室温に戻す ④本剤は希釈しない。また、他剤と混合しない ②薬剤投与時の注意 ④重度の脊柱変形を生じている患者では、確実に髄腔内に刺入できるよう、超音波画像等の利用を考慮する ⑥本剤投与前には、投与量と同程度の量の脳脊髄液を除去する ③使用後の残液は使用しない 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：幼若サルを用いた53週間間欠髄腔内投与毒性試験において、1mg/回以上の群で海馬に空胞化が認められ、4mg/回の群で、学習及び記憶への影響が認められている 【保存等】 2～8℃で遮光保存。有効期間：48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、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 ①血中濃度 ③脊髄性筋萎縮症（7ヵ月齢未満の日本人及び外国人乳児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度：脊髄性筋萎縮症と診断された7ヵ月齢未満の日本人及び外国人乳児121例に、用法・用量に従い1回12mg相当量を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以降4ヵ月に1回維持投与時、血漿中及び脳脊髄液（CSF）中トラフ濃度の推移並びに血

漿中の薬物動態パラメータは次のとおり（重要な基本的注意②参照）

⑦《各投与日の血漿中及び脳脊髄液（CSF）中濃度〔ng/mL（評価例数）】》

評価時期	血漿中トラフ濃度	CSF中トラフ濃度
15日目	測定せず	3.96±2.33（68例）
29日目	2.34±0.96（67例）	5.58±3.49（69例）
64日目	2.33±0.94（55例）	6.68±4.42（56例）
183日目	1.62±3.14（34例）	6.72±2.72（36例）
302日目	0.84±0.33（20例）	11.2±6.92（19例）

④本剤初回投与時の血漿中薬物動態パラメータは、 C_{max} （76例）：1,103±854ng/mL、 T_{max} （中央値、76例）：2.00時間、 AUC_{0-4h} （75例）：2,811±1,864ng・h/mL、 AUC_{0-24h} ※（72例）：10,075±4,833ng・h/mL。※：投与前、投与後1、2、4及び24時間時点の血漿中濃度から算出 ⑥脊髄性筋萎縮症（2～9歳の日本人及び外国人小児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度：脊髄性筋萎縮症と診断された2～9歳の日本人及び外国人小児84例に、1回12mgを初回投与後、29、85及び274日目に投与時、血漿中及び脳脊髄液（CSF）中トラフ濃度の推移並びに血漿中の薬物動態パラメータは次のとおり

⑦《各投与日の血漿中及び脳脊髄液（CSF）中濃度〔ng/mL（評価例数）】》

評価時期	血漿中トラフ濃度	CSF中トラフ濃度
29日目	0.701±0.335（84例）	3.11±1.32（81例）
85日目	0.926±0.541（83例）	4.62±2.09（81例）
274日目	0.343±0.148（72例）	4.66±2.03（74例）

④本剤初回投与時の血漿中薬物動態パラメータは、 C_{max} （84例）：350±181ng/mL、 T_{max} （中央値、84例）：3.90時間、 AUC_{0-8h} （84例）：1,783±840ng・h/mL、 AUC_{0-24h} ※（45例）：3,523±1,288ng・h/mL。※：投与前、投与後2、4、8及び24時間時点の血漿中濃度から算出 ③臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症（43日齢未満の外国人乳児）における血漿中及び脳脊髄液中濃度：遺伝子検査によりSMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、臨床所見は発現していない3～42日齢の外国人脊髄性筋萎縮症患者25例に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以降4ヵ月に1回維持投与時の初回投与4時間時点での血漿中濃度は524.8±387.8ng/mL。血漿中及び脳脊髄液（CSF）中トラフ濃度の推移は次のとおりであり、投与開始421～1,611日目までの血漿中及び脳脊髄液中トラフ濃度（平均値の範囲）は、それぞれ0.6～0.8ng/mL及び10.70～13.62ng/mL

《各投与日の血漿中及び脳脊髄液（CSF）中濃度〔ng/mL（評価例数）】》

評価時期	血漿中トラフ濃度	CSF中トラフ濃度
15日目	測定せず	14.52±11.28（24例）
29日目	測定せず	29.40±20.11（24例）
64日目	1.7±0.74（25例）	20.23±11.21（21例）
183日目	0.8±0.21（23例）	14.62±8.86（23例）
302日目	0.9±0.40（23例）	11.94±6.47（25例）

②分布：ヒト血漿蛋白結合率は94～96% ③代謝：ヌシネルセンは、エキソヌクレアーゼによる加水分解を介して緩徐に代謝される ④排泄：主な排泄経路は尿中であり、ヌシネルセン又は代謝物として排泄される。脳脊髄液中の半減期は135～177日（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日本を含む国際共同第III相試験（生後6ヵ月以前に発症

した脊髄性筋萎縮症患者)：SMN2遺伝子のコピー数が2であり、生後6ヵ月齢以前に発症した、7ヵ月齢未満の脊髄性筋萎縮症患者121例（うち日本人3例）を対象に、用法・用量に従い1回12mg相当量の本剤投与又はシャム処置を、初回実施後、15、29、及び64日目に実施し、以降4ヵ月に1回維持投与するシャム処置群対照二重盲検並行群間比較試験を実施 ③主要評価項目である、Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) 第2セクション（7項目）※1に基づく運動マイルストーン改善例の割合※2（中間解析における有効性対象集団）は次表のとおりであり、本剤群とシャム処置群の間で統計学的な有意差が認められた（P<0.0001, Fisherの正確確率検定※3）

《HINE運動マイルストーン改善例の割合》

投与群（評価例数）	運動マイルストーン改善例の割合	群間差 [95%信頼区間] p値
シャム処置群（27例）	0	41.2 [18.2, 61.2] <0.0001
本剤群（51例）	41.2%（21例）	

※1：蹴る、頭を上げる、寝返る、座る、這う、立つ、歩くの7項目。※2：運動マイルストーンの達成状況を各時点において点数化した上で、ベースラインとデータカットオフ時点までの最終来院時と比較時、1点以上の増加（蹴るについては2点以上の上昇又は最高点への到達）を認めた評価項目が多い場合に改善と定義された。※3：中間解析の有意水準0.032

④本剤が投与された80例のうち9例（11.3%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱（2.5%）、頻脈、貧血母斑、蜂巣炎、処置後腫脹、眼振、血管炎、体温低下、体温上昇（各1.3%）

⑤日本を含む国際共同第III相試験（生後6ヵ月より後に発症した脊髄性筋萎縮症患者）：生後6ヵ月齢より後に発症した、2～9歳の脊髄性筋萎縮症患者126例（うち日本人8例）（SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが10例、3コピーが111例、4コピーが3例、不明が2例）を対象に、1回12mgの本剤投与又はシャム処置を、初回実施後、29及び85日目に実施し、6ヵ月後に1回維持投与するシャム処置群対照二重盲検並行群間比較試験を実施 ⑥中間解析において主要評価項目である、Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE) スコアの15ヵ月目の変化量は次表のとおりであり、本剤群とシャム処置群の間で統計学的な有意差が認められた（P=0.0000002, 共分散分析・多重代入法※）

《HFMSEスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均 [95%CI], ITT）》

投与群（評価例数）	HFMSEスコアのベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] p値
シャム処置群（42例）	-1.9 (-3.8, 0.0)	5.9 [3.7, 8.1] 0.0000002
本剤群（84例）	4.0 (2.9, 5.1)	

※：中間解析の有意水準0.025

⑦本剤が投与された84例のうち24例（28.6%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（9.5%）、背部痛（8.3%）、発熱（7.1%）、腰椎穿刺後症候群（2.4%）、嘔吐（2.4%） ⑧海外第II相試験（臨床所見は発現していないが遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症患者）：遺伝子検査によりSMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、臨床所見は発現していない3～42日齢の外国人脊髄性筋萎縮症患者25例（SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが15例、3コピーが10例）を対象に、用法・用量に従い1回12mg相当量を初回投与後、15、29及び64日目に投与し、以後4ヵ月後に1回維持投与する非盲検非対照試験を実施

⑨中間解析において被験者の治験薬の最終投与又は有効性評価の最終来院時点までの試験参加期間は中央値45.11ヵ月（範囲：33.3～56.8ヵ月）であり、主要評価項目であるイベント（死亡又は呼吸介入※）が発現するまでの期間について、25例全例が生存し、4例（いずれもSMN2遺伝子コピー数は2コピー）は呼吸介入が必要となったものの、気管切開術又は永続的換気を必要とした被験者は認められなかった。※：呼吸介入は、「6時間/日以上侵襲的若しくは非侵襲的換気を7日以上連続、又は気管切開術」と定義された ⑩本剤が投与された25例のうち11例（44.0%）に副作用が認められた。主な副作用は筋力低下（12.0%）

【薬効薬理】 ①作用機序：ヌシネルセンはアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、SMN2 mRNA前駆体のイントロン7に結合し、エクソン7のスキッピングを抑制することで、エクソン7含有SMN2 mRNAを生成させ、完全長SMN蛋白を発現させることにより脊髄性筋萎縮症に対する作用を示すと考えられている ②薬理作用 SMAマウスモデル：内因性Smnを欠失等させた上でヒトSMN2遺伝子を導入したトランスジェニックマウスにおいて、完全長SMN蛋白発現量の増加、握力の改善、生存期間の延長等が認められた

【性状】 ヌシネルセンナトリウムは白色～黄色の塊又は粉末である

【備考】 再審査期間中（2027年7月2日まで）

【保険通知】 平成29年8月29日保医発0829第8号（令和4年3月28日保医発0328第1号により改正済） 薬価基準一部改正に伴う留意事項について スピルラザ髄注12mg ①本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「遺伝子検査により、SMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与すること。」とされているので、SMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることを確認した遺伝子検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること ②日本小児神経学会の「ゾルゲンスマ点滴静注適正使用指針」において、「本品投与後に脊髄性筋萎縮症に対する他剤（ヌシネルセンナトリウム等）を投与した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、本品投与後の他剤（ヌシネルセンナトリウム等）投与を推奨しない。他剤による追加治療については、本品による治療の後、一定期間維持されていた運動マイルストーンが消失し、本品投与によって生じた副作用が臨床的に問題ない状態まで回復し、安全性上のリスクが十分管理可能と考えられる患者にのみ検討すること。」とされていることから、オナセムノゲンアベパルボベク（販売名：ゾルゲンスマ点滴静注）の投与後に本製剤を投与する場合は、その必要性を適切に判断し、投与が必要な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ③本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「SMN2遺伝子のコピー数が4以上の患者については、遺伝子検査によりSMN1遺伝子の欠失又は変異を有していたとしても、臨床所見が発現する前からは投与せず、臨床所見が発現後に、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること

Neoglycerol

ネオグリセロール（ネオ製薬）

口腔粘膜治療剤

279

【基本電子添文】ネオグリセロール液2024年3月改訂

【製品】 規制等：〔劇〕

ネオグリセロール Neoglycerol 液（ネオ製薬）

【組成】〔液剤〕：100mL中硫酸亜鉛水和物1g，ヨウ素10g，ヨウ化ナトリウム8g，グリセリン40mL

【効能・効果】 口腔粘膜（歯肉）及び根管の消毒

【用法・用量】 綿球又は綿繊維に付け，貼付

【禁忌】 ①本剤又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある患者
②水銀剤を使用中の患者（相互作用参照）

【特定背景関連注意】 ①妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用する 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

【相互作用】 併用禁忌

薬剤名等	機序・危険因子
水銀剤	毒性のあるヨウ化水銀が発生するおそれがある

【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
その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹，口腔粘膜びらん等

【適用上の注意】 薬剤投与時の注意：手指，衣服等に付着した場合には，チオ硫酸ナトリウム溶液（ハイポ）等で脱色し，十分に水洗する。万一眼に入った場合は，直ちに多量の水で洗浄する等の適切な処置を行う 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 急性毒性（ヨウ素）：ヒト経口LD_{LO} = 2,000mg/kg

【保存等】 室温保存。有効期間：4年

【薬効薬理】 作用機序：ヨウ素には，アミノ酸，ヌクレオチドに対する酸化作用などが考えられ，グラム陽性菌，グラム陰性菌，結核菌，ウイルス，かび類に有効。本剤は，ヨウ素の持つこの殺菌作用の他に，硫酸亜鉛の収れん作用，グリセリンの局所刺激緩和作用を併せ持っている

【性状】 グリセリン glycerin（JP）〔グリセロール（局別）〕は無色澄明の粘性の液で，味は甘い。水又はエタノール（99.5）と混和する。吸湿性

ヨウ化ナトリウム sodium iodide（JP）は無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で，においはない。水に極めて溶けやすく，グリセリン又はエタノール（95）に溶けやすい。湿った空气中で潮解する

ヨウ素 iodine（JP）は灰黒色の板状又は粒状の重い結晶で，金属性の光沢があり，特異なにおいがある。ジエチルエーテルに溶けやすく，エタノール（95）にやや溶けやすく，クロロホルムにやや溶けにくく，水に極めて溶けにくい。ヨウ化カリウム試液に溶ける。常温で揮散する

硫酸亜鉛水和物 zinc sulfate hydrate（JP）は無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく，エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。乾燥空气中で風解する

bisoprolol,-fumarate

ビソプロロール、-フマル酸塩

選択的β₁-アンタゴニスト

212, 214

【基本電子添文】メインテート錠, ビソノテープ2024年4月改訂

【製品】 規制等：[処方] 《メインテート錠2.5・5 1990.09.28 承認》

ビソノ Bisono テープ2・4・8mg（7枚）（トーアエイヨー）
ビソプロロールフマル酸塩 [局] 錠0.625・2.5・5mg（Meファ
ルマ 沢井 サンド 全星薬品 第一三共エスファ 武田テバ
ファーマー武田薬品 東和薬品 日医工 日新 日本ジェネリ
ック）

メインテート [局] Maintate 錠0.625・2.5・5mg（田辺三菱）

【組成】 [錠剤]：1錠中フマル酸塩0.625mg, 2.5mg, 5mg
[テープ]：1枚（3×3cm²）中2mg,（4.25×4.25cm²）中
4mg,（6×6cm²）中8mg

【効能・効果】 [0.625mg錠]：次の状態で、アンギオテン
シン変換酵素阻害薬又はアンギオテンシンII受容体拮抗薬、利
尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性
心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

[2.5・5mg錠]：①本態性高血圧症（軽症～中等症）②狭心
症 ③心室性期外収縮 ④次の状態で、アンギオテンシン変換
酵素阻害薬又はアンギオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジ
ギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性心疾患又
は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ⑤頻脈性心房細動

[2mgテープ]：頻脈性心房細動

[4・8mgテープ]：①本態性高血圧症（軽症～中等症）②頻
脈性心房細動

【用法・用量】 [錠剤]：ビソプロロールフマル酸塩として
①本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮：
1日1回5mg経口投与（増減）②虚血性心疾患又は拡張型心筋症
に基づく慢性心不全：1日1回0.625mg経口投与から開始する。1
日1回0.625mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場
合には、1日1回1.25mgに増量する。その後忍容性がある場合に
は、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍
容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、
1.25、2.5、3.75又は5mgとして必ず段階的に行い、いずれの用
量においても、1日1回経口投与とする。維持量として1日1回
1.25～5mg経口投与。なお、年齢、症状により、開始用量は更
に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本
剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与
量は1日1回5mgを超えない ③頻脈性心房細動：1日1回2.5mg
経口投与から開始し、効果不十分な場合には1日1回5mgに増量
する（増減）。最高投与量は1日1回5mgを超えない。用法関連注

意 ①効能共通：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⑧、特定背景関連注意①④⑤参照）②
本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動：

慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法及び用量に
従う ③本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮：頻脈性心
房細動を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者又は心室性期
外収縮のある患者に投与する場合、頻脈性心房細動の用法及び
用量は1日1回2.5mgから開始することに留意した上で、各疾患
の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定す
る ④慢性心不全 ④必ず1日1回0.625mg又は更に低用量から
開始し、忍容性を基に患者毎に維持量を設定する（警告②、そ
の他の注意②参照）⑥2週間以上休薬した後、投与を再開する
場合には、用法及び用量に従って、低用量から開始し、段階的
に増量する

【テープ】：ビソプロロールとして ①本態性高血圧症（軽症
～中等症）：1日1回8mgを、胸部、上腕部又は背部のいずれかに
貼付し、貼付後24時間ごとに貼りかえる。なお、年齢、症状に
より1日1回4mgから開始し、1日最大投与量は8mgとする ②頻
脈性心房細動：1日1回4mgから開始し、効果が不十分な場合に
は1日1回8mgに増量する。胸部、上腕部又は背部のいずれかに
貼付し、貼付後24時間ごとに貼りかえる。なお、年齢、症状に
より適宜増減するが、1日最大投与量は8mgとする。用法関連注
意 ①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⑧⑨、特定背景関連注意①④⑤参照）②頻脈性心
房細動を合併する本態性高血圧症の患者に投与する場合、頻脈性
心房細動の用法・用量は1日1回4mgから開始することに留意し
た上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開
始用量を設定する

【警告】 [錠剤]：慢性心不全 ①慢性心不全治療の経験が
十分にある医師のもとで使用する ②投与初期及び増量時に
症状が悪化することに注意し、慎重に用量調節を行う（用法
関連注意④⑤、重要な基本的注意②③④⑤、その他の注意②
参照）

【禁忌】 ①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
状を悪化させるおそれがある〕（〔錠剤〕重大な副作用参
照）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を増強させ
るおそれがある〕③心原性ショックのある患者〔心機能が
抑制され、症状を悪化させるおそれがある〕④肺高血圧に
よる右心不全のある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化さ
せるおそれがある〕⑤強心薬又は血管拡張薬を静注する必
要のある心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪
化するおそれがある〕⑥非代償性の心不全患者〔心収縮力
抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある〕⑦重度
の末梢循環障害のある患者（壊疽等）〔末梢血管の拡張を抑
制し、症状を悪化させるおそれがある〕⑧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①、特定
背景関連注意①④⑤参照）⑨本剤の成分に対し過敏症の既
往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ④投与が長期にわたる場合
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を使用する。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意する ⑥類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症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中止しないよう注意する。（〔錠剤〕狭心症以外の適用、例えば不整脈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（〔錠剤〕特定背景関連注意⑦③、〔テープ〕特定背景関連注意⑦③④参照） ⑦手術前48時間は投与しないことが望ましい ⑧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を操作する際には注意させる ⑨〔テープ〕本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、使用が適切であるか慎重に判断する。また、貼付に際しては貼付部位を毎回変更する。皮膚症状が現れた場合には、ステロイド軟膏等を投与するか、本剤を中止するなど適切な処置を行う（適用上の注意①参照） ⑩〔錠剤〕慢性心不全 ①慢性心不全患者に投与する場合には、投与初期及び増量時は、入院下で投与することが望ましい（警告②参照） ②重症慢性心不全患者に対する投与では特に慎重な管理を要するので、投与初期及び増量時は入院下で投与する（警告②参照） ③投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起りやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認する（警告②参照） ④投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、投与前に体液貯留の治療を十分に行う。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止する。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンギオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量する。高度な徐脈を来した場合には、本剤を減量する。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しない（警告②、重大な副作用参照） ⑤本剤を急に中止した場合、心不全が一過性に悪化するおそれがあるので、中止する場合には、急に中止せず、原則として徐々に減量し中止する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②効能共通 ③気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者：気管支を収縮させ、症状を発現させるおそれがある ④特発性低血糖症、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（1）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（2）頻脈等の中毒症状をマスクすることがある 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）：末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある ⑦徐脈、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 ⑧過度に血圧の低い患者：血圧を更に低下させるおそれがある ⑨異型狭心症の患者：症状を悪化させるおそれがある ⑩乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者：症状を悪化又は誘発させるおそれがある ⑪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ことがある（警告⑧、用法関連注意①参照） ⑫〔テープ〕心不全を合併する患者：心機能検査を行う等、観察を十分に行う。症状を悪化させるおそれがある ⑬〔テープ〕うっ血性心不全のおそれのある患者：観察を十分に行う。心機能が抑制さ

れ、症状を悪化させるおそれがある ⑭〔錠剤〕頻脈性心房細動 心不全を合併する患者：心機能検査を行う等、観察を十分に行う。心不全の症状を悪化させる可能性がある（重大な副作用参照） ⑮腎機能障害患者 ①〔錠剤〕重篤な腎機能障害のある患者：薬物の排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある ②〔テープ〕低用量から開始することを考慮する。薬物の排泄遅延により血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある（薬物動態③参照） ③肝機能障害患者 重篤な肝機能障害のある患者：薬物の代謝が遅延し、作用が増強するおそれがある ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察する。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行う。妊婦にβ-遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、動物実験（ラット、ウサギ）で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されている（安全域※：ラット胎児で58倍、ウサギ胎児で39倍、ラット新生児で19倍）。※：ビソプロロールフマル酸塩の最大臨床用量の5mgと動物試験における体表面積換算した無毒性量（体表面積換算に基づくヒト等価用量）との比較による ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。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 ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者 ①〔錠剤〕次の点に注意し、少量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 ②一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等がおこるおそれがある ③徐脈等の心拍数・心リズム障害が現れやすいので、このような症状が現れた場合には減量又は中止する ④休薬を要する場合は、徐々に減量する（重要な基本的注意①⑥参照） ⑤〔テープ〕⑦少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。また、脳梗塞等がおこるおそれがある ⑥徐脈等の心拍数・心リズム障害が現れやすいので、このような症状が現れた場合には減量又は中止する。なお、休薬を要する場合は、徐々に減量する（重要な基本的注意①⑥参照）

【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
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤・レセルビン等	過剰の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）が現れることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは中止する	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・インスリン製剤・〔テープ〕トルブタミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがある。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは中止する	β ₂ -遮断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り生じる低血糖症状をマスクする
Ca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、洞房ブロック等が現れることがある。定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合に	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する

	は、両剤の減量若しくは中止する	
ジギタリス製剤 ・ジゴキシン ・メチルジゴキシン	徐脈、房室ブロック等が現れることがある。定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは中止する	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ中止後のリバウンド現象（急激な血圧上昇）が増強することがある。クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の中止等適切な処置を行う	クロニジンを中止した場合、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、クロニジンの中止により、 α -作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズ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 ・プロカインアミド塩酸塩 ・〔テープ〕アジマリン等 クラスIII抗不整脈剤 ・アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制（徐脈、低血圧等）が現れることがある。臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは中止する	相加的に作用（交感神経抑制作用）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ことがある	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
降圧作用を有する薬剤 ・降圧剤 ・硝酸剤	降圧作用が増強することがある。定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する	相加的に作用（降圧作用）を増強させる
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、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（〔錠剤〕高血圧症等の場合；頻度不明、慢性心不全の場合；7.0%、〔テープ〕0.6%）、**完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群**（〔錠剤〕高血圧症等の場合；いずれも頻度不明、慢性心不全の場合；いずれも頻度不明、〔テープ〕いずれも頻度不明）：〔テープ〕心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行う（〔錠剤〕警告①、重要な基本的注意②④、特定背景関連注意①⑥、過量投与①参照）

②その他の副作用 ①〔錠剤〕

⑦本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動

	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	徐脈、心胸比増大、低血圧、動悸、心室性期外収縮	房室ブロック、心房細動、胸痛
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、立ちくらみ、眠気、不眠	悪夢
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振	下痢
肝臓	AST、ALT、ビリルビン、LDH、Al-P、 γ -GTPの上昇	肝腫大

腎臓・泌尿器	尿酸、クレアチニン、BUNの上昇、尿糖、頻尿	
呼吸器	呼吸困難	気管支痙攣
過敏症	発疹	皮膚瘙痒感
眼		霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫、脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、CKの上昇	糖尿病増悪、血清脂質の上昇

発現頻度は本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮及び頻脈性心房細動の国内臨床試験の結果をあわせて算出した

①慢性心不全

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	徐脈	心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、胸痛	心房細動、心室性期外収縮
精神神経系	めまい（16.0%）、立ちくらみ	頭痛・頭重感、ふらつき、眠気、不眠	悪夢
消化器		悪心、腹部不快感、食欲不振	嘔吐、胃部不快感、下痢
肝臓	AST、ALTの上昇	肝腫大、ビリルビン、LDH、Al-P、 γ -GTPの上昇	
腎臓・泌尿器	尿酸、クレアチニンの上昇	BUNの上昇、尿糖、頻尿	
呼吸器	呼吸困難（11.0%）		気管支痙攣
過敏症		発疹	皮膚瘙痒感
眼		霧視	涙液分泌減少
その他	倦怠感（10.0%）、浮腫（11.0%）、血清脂質の上昇	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、しびれ感、CKの上昇、糖尿病増悪	悪寒

発現頻度は慢性心不全の国内臨床試験より算出した

②〔テープ〕

	1%以上	1%未満※1	頻度不明※2
循環器	徐脈	房室ブロック、血圧低下、心室性期外収縮、動悸、胸痛	心房細動、心胸郭比増加
精神神経系		頭痛、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい	頭重感、不眠、悪夢
消化器			悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢
肝臓	ALTの上昇	AST、LDH、Al-P、ビリルビンの上昇	γ -GTPの上昇、肝腫大
腎臓・泌尿器	尿中蛋白陽性	クレアチニン、BUNの上昇	尿中ブドウ糖陽性、頻尿
呼吸器		呼吸困難	気管支痙攣
過敏症		皮膚瘙痒感	発疹
眼			霧視、涙液分泌減少
適用部位障害	（適用部位）皮膚炎、紅斑、瘙痒感	（適用部位）疼痛、熱感、乾燥、湿疹、変色、びらん	
その他	好酸球百分率増加、血中トリグリセリド増加、血中	無力症、疲労、倦怠感、CKの上昇、血中コレステロール増加、HDL	浮腫、気分不快感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、糖尿病増悪

	尿酸増加、CRP増加	コレステロール増加、LDLコレステロール増加、血中ブドウ糖増加
--	------------	---------------------------------

※1：ビソプロロールフマル酸塩経口製剤の電子添文に記載されている副作用を参考に、本剤での臨床試験の副作用発現率が1%未満の副作用を記載した。※2：本剤の承認時までの臨床試験では発現していないが、ビソプロロールフマル酸塩経口製剤の電子添文に記載のある副作用を、頻度不明として記載した

【過量投与】①症状：徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等が現れることがある（〔錠剤〕 重大な副作用参照） ②処置：（〔テープ〕 皮膚から除去するとともに、）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、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用する ④心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静注する ⑤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 ⑥気管支痙攣：イソプレナリン塩酸塩、β₂-刺激薬又はアミノフィリン水和物等の気管支拡張剤を投与する 【適用上の注意】〔テープ〕 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貼付部位 ②皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しない ③貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときは清潔なタオル等でよくふき取ってから貼付する。特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与する ④皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変える（重要な基本的注意①②参照） ⑤貼付期間中：本剤が皮膚から一部剥離した場合は、絆創膏等で剥離部を固定する ③保管：使用するまではアルミ袋を開封しない 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①β-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では効果が得られない場合がある ②〔錠剤〕日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法・用量とは異なる用量調節方法（1日1回0.625、1.25、2.5又は5mgの段階で用量を増減）で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」において本剤のプラセボに対する優越性は示されなかった〔イベント発現例数：本剤群13/100例、プラセボ群14/100例、ハザード比（95%信頼区間）：0.93（0.44-1.97）〕。このうち「心不全悪化による入院」は本剤群12例、プラセボ群9例、「心血管系の原因による死亡」は本剤群1例、プラセボ群5例であった（警告②、用法関連注意④⑤参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

〔錠剤〕：【薬物動態】（承認用量は1日1回0.625～5mg） ①血中濃度 ②単回投与：健康成人10例に本剤5mgを単回経口投与時、3.1±0.4時間で最高血漿中濃度（23.7±1.0ng/mL）に達し、半減期は8.6±0.3時間 ③反復投与 ④健康成人6例に本剤10mg/回/日を7日間経口投与時の血漿中濃度は3～4日で定常状態に達した ⑤本態性高血圧症患者5例に、本剤5mg 1日1回朝食後、5～8日間連続投与時、健康成人と比べて大差なかった ⑥吸収（外国人データ） ⑦バイオアベイラビリティ：88%（ビソプロロールフマル酸塩10mg静注と単回経口投与のAUCで比較） ⑧食事の影響：健康成人6例に本剤10mgを絶食あるいは食後に経口投与時の薬物動態パラメータを比較時、食事の影響はなかった ⑨分布：ヒト血清蛋白に対する結合率は26～33%（限外ろ過法、*in vitro*） ⑩代謝：ヒトにおいて本剤の代

謝は、アルキル側鎖の開裂とその酸化的代謝産物のみ。ビソプロロールは、CYP2D6とCYP3A4に代謝される ⑤排泄（外国人データ）：健康成人5例に¹⁴C-標識体20mgを単回経口投与72時間までに尿中へ投与量の90.0±6.0%が排泄。未変化体は47.8±10.5%で残りは代謝産物（アルキル側鎖の開裂体及びその酸化体） ⑥特定の背景を有する患者 腎あるいは肝疾患患者での血中濃度（外国人データ）：腎疾患14例あるいは肝疾患18例の患者に本剤10mgを1日1回7日間反復経口投与時の血漿中濃度及び尿中への排泄率を調べ、健康成人8例のそれと比較検討。定常状態での最高血中濃度及び最低血中濃度は、健康成人に比べて高くなり、全身クリアランスの低下、半減期の延長が認められた

	健康成人 (8例)	中等度 腎障害 ^{*1} (11例)	重症の 腎障害 ^{*2} (3例)	急性肝炎 (5例)	肝硬変 (13例)
定常状態での最高血中濃度 (μg/L)	52±5	74±5	—	54±5	62±5
定常状態での最低血中濃度 (μg/L)	11±1	32±4	—	19±3	22±3
全身クリアランス (L/hr)	14.2±1.4	7.8±0.6	5.0±1.2	11.9±1.1	10.8±1.2
半減期 (hr)	10.0±0.9	18.5±1.7	24.2±2.4	12.5±1	13.5±1.1

Mean±SEM。^{*1}：平均クレアチニンクリアランスは28±5mL/min。^{*2}：クレアチニンクリアランスは<5mL/min 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験（国内第III相試験） ②本態性高血圧症 ③本態性高血圧症患者を対象として、本剤5mg/日を1日1回、12週間経口投与した二重盲検比較試験において、有効率は67.8%（75/111例） ④副作用発現頻度は9.9%（11/111例）。主な副作用は倦怠感・脱力感2.7%（3/111例）、心胸比増大、尿酸上昇1.8%（2/111例） ⑤狭心症 ⑥狭心症患者を対象として、本剤5mg/日を1日1回、2週間経口投与した二重盲検比較試験において、有効率は79.1%（34/43例） ⑦副作用発現頻度は8.0%（4/50例）。副作用の内訳は徐脈、頭重・頭重感、倦怠感・脱力感、AST上昇いずれも2.0%（1/50例） ⑧心室性期外収縮：心室性期外収縮患者を対象として、本剤5mg/日を1日1回、2週間経口投与した二重盲検比較試験において、有効率は57.1%（28/49例） ⑨頻脈性心房細動：慢性（持続性・永続性）心房細動患者を対象に、本剤2.5mg/日を2週間投与（第1期：非盲検・非対照）、その後、増量が必要と判断された被験者に対し本剤2.5mg/日、5mg/日のいずれかに割付け、更に2週間投与（第2期：ランダム化・二重盲検・並行群間比較） ⑩2.5mg/日群において、第1期終了時の24時間ホルター心電図の平均心拍数は、登録時（74例）94.6±14.0拍/分、第1期終了時（74例）82.4±12.4拍/分、変化量（74例）-12.2±9.1拍/分（p<0.001, paired t検定）、投与開始前と比較して有意な低下が見られた ⑪増量が必要と判断された被験者の治療期間（第1期及び第2期）における5mg/日群の24時間ホルター心電図の平均心拍数は、第1期投与開始前と比較して第2期終了時では有意な低下が見られた ⑫増量が必要と判断された被験者の24時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量：2.5mg/日継続投与（第1期、第2期ともに

2.5mg/日投与。24例), 5mg/日投与 (第1期2.5mg/日, 第2期5mg/日投与。24例) >>

	2.5mg/日継続投与	5mg/日投与
登録時	97.9±12.9拍/分	99.8±16.8拍/分
第1期終了(割付)時	87.3±13.3拍/分	85.1±12.1拍/分
第2期終了時	86.5±11.2拍/分	82.5±10.7拍/分
登録時から第2期終了時までの変化量	-11.4±7.4拍/分※1 (p<0.001) ※2	-17.3±12.9拍/分※1 (p<0.001) ※2
第1期終了(割付)時から第2期終了時までの変化量	-0.8±6.6拍/分 (p=0.565) ※2	-2.6±6.0拍/分 (p=0.045) ※2

※1: LSmeanに基づく投与群間差の推定値 (95%CI): -5.0

(-9.5~-0.4) 拍/分。※2: paired t検定

㊦副作用発現頻度は11.5% (9/78例)。第1期の2.5mg/日群の副作用はγ-GTP増加2.6% (2/78例) のみ。第2期の2.5mg/日継続群の副作用は肝機能検査異常8.3% (2/24例), 頭痛4.2% (1/24例), 5mg/日群の副作用は心室性期外収縮4.2% (1/24例) ②製造販売後調査等 使用成績調査: 本態性高血圧症, 狭心症及び心室性期外収縮患者8,818例中, 65歳以上の高齢者における副作用発現率は3.29% (97/2,951例) であり, 成人 (15歳以上~65歳未満) のそれは2.02% (118/5,848例) 【薬効薬理】①作用機序: 選択性が高いβ₁-アンタゴニストでISA (内因性交感神経刺激作用) はなく, 降圧・抗狭心症・抗不整脈 (心室性期外収縮) 作用を示す ②β₁-受容体選択性 ㊦β-受容体に対する親和性の比較において, ビソプロロールのβ₁-受容体 (イヌ心室筋) に対する親和性はβ₂-受容体 (イヌ肺) に比べ23倍強く, アテノロールは4.4倍, メトプロロールは5.1倍であり, ビソプロロールが最もβ₁-選択性が高かった ㊦慢性閉塞性肺疾患に5mg単回経口投与時, 血圧, 心拍数は有意に低下したが, 努力肺活量, 1秒量, 1秒率など呼吸機能は変化しない ③降圧作用 ㊦本態性高血圧症に1日1回5mg連続経口投与時, 2日目から収縮期血圧, 拡張期血圧ともに有意に低下 ㊦本態性高血圧症に1日1回5mg, 7日間連続経口投与し, 血圧日内変動に及ぼす影響をみたところ, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数は24時間にわたり有意に低下したが, 血圧日内変動リズムに差はなかった ④抗狭心症作用 ㊦労作性あるいは労作兼安静狭心症患者に1日1回5mg, 2週間連続経口投与時, 心拍数・血圧 (心筋酸素消費) が有意に低下し, 狭心症発作回数と即効性硝酸剤使用量も有意に減少 ㊦安定労作性狭心症患者に1日1回5mg, 2週間連続経口投与時の運動負荷試験で, 投与後ST下降 (1mm) 及び運動中止までの時間が有意に延長 ⑤抗不整脈作用: 心室性期外収縮患者に1日1回5mg, 3週間以上連続経口投与で, 心拍数減少, PQ時間延長, 期外収縮数減少

〔テープ〕: 【薬物動態】①血中濃度 ㊦単回投与: 健康成人を対象に, 4又は8mg (各10例) を胸部に単回投与 (24時間貼付) 時の薬物動態学的パラメータは次表のとおり

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _∞ (ng・hr/mL)
4mg	6.486±2.519	10.0±2.1	14.99±2.73	177.06±60.98
8mg	11.947±4.651	11.0±2.2	15.79±2.07	335.11±92.30

㊦反復投与: 健康高齢者 (65歳以上) 9例及び健康非高齢者 (20歳以上35歳以下) 10例に8mgを14日間反復投与 (1日1回24時間貼付) 時, いずれも投与4日で定常状態に達し, 14日目の薬物動態学的パラメータは次表のとおり

対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₂₄ (ng・hr/mL)
高齢者	27.1000±10.7983	8.9±1.8	21.65±3.95	522.42±215.92
非高齢者	22.4000±4.2413	7.8±2.0	20.80±4.48	396.28±66.69

②排泄: 健康成人10例を対象に8mgを単回投与 (24時間貼付) 後72時間までの累積尿中排泄率は41.827%で, 未変化体は33.390%で残りは代謝物 ③特定の背景を有する患者 腎機能障害患者における薬物動態: 腎機能正常及び腎機能軽度~高度低下高血圧症患者 (eGFR※正常: 90以上, 軽度低下: 60~89, 中等度低下: 30~59, 高度低下: 15~29) に8mgを7日間反復投与 (1日1回24時間貼付) 時の本剤のC_{max} 及びAUC₂₄ は, 腎機能正常患者に比べて, 腎機能軽度・中等度・高度低下患者ではそれぞれ約1.2, 1.7, 2.4倍及び約1.2, 2.0, 2.9倍 (特定背景関連注意②参照)。※: eGFR (mL/min/1.73m²) の算出式 ㊦男性: eGFR=194×Cr⁻¹・0.094×年齢⁻⁰・287 ㊦女性: eGFR=194×Cr⁻¹・0.094×年齢⁻⁰・287×0.739 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①本態性高血圧症: 第III相検証試験 (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験) ㊦本態性高血圧症 (I度・II度; 投与直前の座位拡張期血圧が95~109mmHg) 患者459例を対象として, 本剤8mg, 錠5mg又はプラセボを1日1回8週間投与時の試験結果は次表のとおり。トラフ時座位拡張期血圧の変化値について, 本剤8mgのプラセボに対する優越性が検証され, また, 本剤8mgの錠5mgに対する非劣性 (非劣性限界値: 3.3mmHg) を検証

	本剤8mg (184例)	錠5mg (182例)	プラセボ (93例)
トラフ時座位血圧 (mmHg) ※1			
拡張期 (治療前値)	99.9±3.9	99.9±3.8	99.5±3.8
拡張期 (変化値)	-12.1±8.6	-11.8±9.4	-3.8±7.8
収縮期 (治療前値)	150.9±9.9	151.3±9.9	148.9±8.9
収縮期 (変化値)	-13.5±13.8	-12.9±14.6	-3.9±10.8
トラフ時座位拡張期血圧 (mmHg) の変化値の調整平均 ^{#1} 及び群間比較※2			
調整平均推定値 [95%信頼区間]	-12.2±0.6 [-13.4~-10.9]	-11.8±0.6 [-13.1~-10.5]	-3.7±0.9 [-5.5~-1.9]
本剤8mgとの差 ^{#2} [95%信頼区間]	-	-0.4±0.9 [-2.2~1.4] ^{#3}	-8.4±1.1 [-10.6~-6.2]

※1: 平均値±標準偏差。※2: 調整平均±標準誤差。#1: 治療前値で調整。#2: 本剤-錠剤 (又はプラセボ)。#3: 非劣性限界値 3.3mmHg

㊦本剤8mgの副作用発現率は24.5% (45/184例) で, 主な副作用は適用部位癢痒感4.9% (9/184例), 血中トリグリセリド増加3.8% (7/184例), 適用部位皮膚炎3.3% (6/184例), CRP増加2.2% (4/184例) ②頻脈性心房細動: 国内第III相試験 (二重盲検並行群間比較試験) ㊦慢性 (持続性・永続性) 心房細動 (投与直前の安静時心拍数が80拍/分以上) 患者220例を対象に, 24時間ホルター心電図の平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験で, 本剤4mg群と錠2.5mg群, 本剤8mg群と錠5mg群を

比較。本剤群は1日1回4mgから、錠群は1日1回2.5mgから開始し、2週時点で増量の要否を判断。本剤8mg群55例中8mg増量例は29例、錠5mg群54例中5mg増量例は31例で、各群の評価は増量例と増量されなかった例を併せて行った。投与4週後の24時間ホルター心電図の平均心拍数の変化値（調整平均）について、本剤4mg群の錠2.5mg群に対する非劣性（非劣性限界値：6.0拍/分）及び本剤8mg群の錠5mg群に対する非劣性（非劣性限界値：7.5拍/分）を検証

		本剤4mg群 55 (55) 例 ^{#1}	錠2.5mg群 55 (51) 例 ^{#1}
24時間ホルター心電図の平均心拍数（拍/分）※1	治療前値	89.5±14.4	89.5±12.3
	変化値	-11.6±6.9	-12.1±6.3
24時間ホルター心電図の平均心拍数（拍/分）の変化値の調整平均 ^{#2} 及び群間比較※2	調整平均推定値 [95%信頼区間]	-12.3±0.9 [-14.1～-10.5]	-12.7±0.9 [-14.6～-10.9]
	錠2.5mgとの差 ^{#3} [95%信頼区間]	0.5±1.2 [-1.9～2.9] ^{#4}	-

		本剤8mg群 55 (55) 例 ^{#1}	錠5mg群 55 (54) 例 ^{#1}
24時間ホルター心電図の平均心拍数（拍/分）※1	治療前値	91.6±13.8	90.0±10.5
	変化値	-13.7±8.3	-13.7±7.8
24時間ホルター心電図の平均心拍数（拍/分）の変化値の調整平均 ^{#2} 及び群間比較※2	調整平均推定値 [95%信頼区間]	-13.8±0.9 [-15.6～-12.0]	-14.3±0.9 [-16.0～-12.5]
	錠5mgとの差 ^{#3} [95%信頼区間]	0.5±1.2 [-1.9～2.9] ^{#5}	-

※1：平均値±標準偏差。※2：調整平均±標準誤差。^{#1}：（）内は変化値及び調整平均の解析対象例数。^{#2}：治療前の β -遮断剤の有無及び治療前値で調整。^{#3}：本剤－錠剤。^{#4}：非劣性限界値6.0拍/分。^{#5}：非劣性限界値7.5拍/分

⑥本剤の副作用発現率は10.0%（11/110例）で、主な副作用は心不全2.7%（3/110例） 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤はISA（内因性交感神経刺激作用）がなく、選択性が高い β_1 -アンタゴニストであり、 β_1 -受容体遮断作用に基づき降圧作用及び心拍数低下作用を示す ② β_1 -受容体選択性：本剤の β_1 -受容体に対する親和性は、 β_2 -受容体に比べ14.5倍強かった。プロプラノロール塩酸塩に比べて β_1 -選択性が80.6倍高いと考えられた ③降圧作用 ④高血圧自然発症ラットへの本剤（ビソプロロール0.67～2.69mg含有）の反復貼付により、血圧及び心拍数の低下が認められ、24時間にわたる降圧作用を示した ⑤腎性高血圧イヌへの本剤（ビソプロロール4.48mg含有）の反復貼付により、血圧及び心拍数の低下が認められ、持続した降圧作用を示した

【性状】 ビソプロロールフマル酸塩（JP）は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極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。水溶液（1→10）は旋光性を示さない。融点：101～105℃

ビソプロロール（JAN）は白色のろう状の塊又は粉末、若しくは無色澄明の粘稠性のある液である。アセトニトリル、メタノール、エタノール（95）、エタノール（99.5）、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル又は、ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。吸湿性

pemetrexed sodium hydrate（JAN）

ペメトレキセドナトリウム水和物

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

422

【基本電子添文】アリムタ注射用2022年6月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《アリムタ注射用500mg 2007.01.04承認》

アリムタ *Alimta* 注射用100・500mg（日本イーライリリー）

ペメトレキセド 点滴静注用100・500mg（高田 日医工岐阜—日医工 ニプロ）

ペメトレキセド 点滴静注用100・500・800mg（富士製薬）

ペメトレキセド 点滴静注用100・500・800mg 点滴静注液100・500・800mg（沢井 日本化薬）

ペメトレキセド 点滴静注液100・500mg（サンファーマ 富士フィルム富山化学—東和薬品）

【組成】 ペメトレキセドとして
〔注射用〕：1バイアル中108.5mg，510mg，816mg。（アリムタ） pH：（25mg/mL生理食塩液）6.6～7.8 浸透圧比：（1mg/mL，5mg/mL生理食塩液）約1
〔注射液〕1バイアル（4mL，20mL，32mL）中100mg，500mg，800mg。（日本化薬） pH：7.0～7.8 浸透圧比：約1
ペメトレキセドナトリウム水和物151.7mg，ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物131.1mgはペメトレキセド108.5mgに相当

【効能・効果】 ①悪性胸膜中皮腫 ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③〔アリムタを除く〕扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

効能関連注意 ①効能共通：術後補助療法（〔アリムタ〕は術後補助化学療法）における本剤の有効性及び安全性は確立していない ②悪性胸膜中皮腫：がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない ③切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，患者の選択を行う（臨床成績②㉔参照） ④〔アリムタを除く〕扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法：臨床試験に組み入れられた患者の病期等について，臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適宜患者の選択を行う（臨床成績③参照）

【用法・用量】 ペメトレキセドとして ①悪性胸膜中皮腫：シスプラチンとの併用において，1日1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬。これを1コースとし，投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量 ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：1日1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬。これを1コースとし，投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量 ③〔アリムタを除く〕扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法：ニボルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において，1日1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬。これを1コースとし，3コースまで投与を繰り返す。

す。患者の状態により適宜減量
用法関連注意 ①効能共通 ④本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため，次のように葉酸及びビタミンB₁₂を投与する（警告②参照） ⑦葉酸：本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお，本剤を中止又は終了する場合には，本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する ④ビタミンB₁₂：本剤初回投与の少なくとも7日前に，ビタミンB₁₂として1回1mgを筋注する。その後，本剤投与期間中及び中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する ⑥欧米の添付文書中には，次表の減量基準の記載がある。減量に関する推奨事項：次のコース開始時の用量調節は，前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定する。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には，表1，2，3のガイドラインに従い再投与を行う。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する

表1：本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)
最低好中球数<500/mm ³ 及び 最低血小板数≧50,000/mm ³	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数 <50,000/mm ³	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最 低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には，投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控える。投与再開は表2のガイドラインに従う

表2：本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-非血液毒性※1，※2

	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%
入院を要する下痢（グレードは問わない）又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

※1：米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）。※2：神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には中止する

表3：本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-神経毒性

CTCグレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
0～1	前回の用量の100%	前回の用量の100%
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤を中止する ②悪性胸膜中皮腫 ④シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお，シスプラチンは本剤投与30分

後に75mg/m²を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行う ⑤本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない

【警告】 ①本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意する。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本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与する（用法関連注意①③参照） ③重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には投与しないことが望ましい（特定背景関連注意②参照） ④多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討する。他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている（特定背景関連注意①③参照） ⑤本剤により、間質性肺炎が現れることがあるので、投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、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高度な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある〕 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⑤参照）

【重要な基本的注意】 ①発疹が高頻度にかかるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮する（臨床成績①②～②③参照） ②骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行う。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮する（特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照） ③間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行う。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行い、患者の状態を十分に観察する（禁忌⑤、特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照） ④重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、投与前に患者の腎機能を確認する（特定背景関連注意②参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴のある患者 ②骨髄抑制のある患者（重要な基本的注意②参照） ③間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者（重要な基本的注意③参照） ④胸水又は腹水が認められる患者：多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討する。胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されている（警告④参照） ⑤腎機能障害患者：本剤は主として腎より排泄される。腎機能障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニンクリアランスが45mL/min未満の患者は臨床試験では除外されている（警告③参照）。重度

の腎機能障害患者（重要な基本的注意④参照） ③肝機能障害患者：臨床試験では除外されている ④生殖能を有する者：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。動物実験で雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されている ⑤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（マウス）で催奇形作用が報告されている（禁忌③参照） ⑥授乳婦：授乳しないことが望ましい。乳汁中への移行については不明である ⑦小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤・イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察する	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤・プロベネシド・ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与する	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察する	ともに骨髄機能抑制作用を有する

【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

①重大な副作用 ④骨髄抑制：白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症が現れることがある（重要な基本的注意②参照） ⑤感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症が現れることがある ⑥間質性肺炎（3.6%）：肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行う（重要な基本的注意③参照） ④ショック、アナフィラキシー：呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、痒痒感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 ⑤重度の下痢（1.3%） ④脱水（1.3%）：異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行う ⑧腎不全：クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全、クレアチニンクリアランス低下が現れることがある 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）

②その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%	5%未満	頻度不明
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性	
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害	

眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎	
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈	
血管障害		ほてり	潮紅	
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎	大腸炎
肝臓	AST上昇、ALT上昇、血中LDH上昇、血中AI-P上昇	ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇	尿中ウロビリリン陽性	
皮膚	発疹	掻痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑、蕁麻疹	
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加	
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応/過敏症	放射線照射リコール反応、溶血性貧血

【過量投与】①症状：主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢が現れることがある ②処置：症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討する 【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ①細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石ケンでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流す ②本剤の溶解及び希釈には生理食塩液のみを使用する。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避ける。また、他剤との混注を行わない ③〔注射用〕1バイアルに生理食塩液を、100mg製剤の場合4.2mL、500mg製剤の場合20mL、800mg製剤の場合32mLを注入して十分に溶解する。溶解後のベメトレキシド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、生理食塩液に混和して100mLとして用いる ④〔注射用〕溶解後は速やかに投与する。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24時間以内に使用する。溶解した残液は使用しない ⑤〔注射液〕投与量に応じて必要量を抜き取り、生理食塩液に混和して100mLとして用いる ②薬剤投与時の注意：必ず点滴静注とし、皮下注、筋注しない 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報：遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている 【取扱い上の注意】〔注射液〕①製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているので、外包装は使用直前まで開封しない。開封後は

速やかに使用する ②外包装開封前に、酸素検知剤が変色している場合は使用しない 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】（※：承認1回用量は500mg/m²）①血中濃度 血漿中濃度：各種悪性腫瘍患者31例に300～1,200mg/m²※の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間（範囲：2.28～3.62時間）。このときの血漿クリアランスは61.4～109mL/min、定常状態分布容積は10.6～14.8L。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった ②分布 ③組織分布（参考）：マウスに¹⁴C-標識体20mg/kgを単回静注時、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布。投与1時間後には、尿、胆嚢内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることを示唆 ④蛋白結合率：ヒト蛋白結合率は約81%。また、腎機能障害による影響をほとんど受けなかった（*in vitro*） ⑤代謝：主として尿中へ未変化体として排泄されることから、代謝をほとんど受けないと推察 ⑥排泄：各種悪性腫瘍患者31例に300～1,200mg/m²※の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2%（64.5～82.7%） ⑦特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、薬物動態に与える腎機能の影響を評価。日本人の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス45mL/min）に500mg/m²を投与時、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス90mL/min）に比較して、血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が48%増大すると予測 ⑧薬物相互作用：葉酸とビタミンB₁₂の併用は、本剤単剤投与時、あるいはシスプラチン併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えない。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさない（外国人データ） 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験〔※：発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回の本剤投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした（重要な基本的注意①参照）〕①悪性胸膜中皮腫 ②国内第I/II相試験 ③悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第I/II相試験*で、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²を投与された症例の奏効率は36.8%（19例中PR7例） ④本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、好中球減少（84.0%）、赤血球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（64.0%）、倦怠感（56.0%）、血中尿素増加（52.0%）（重要な基本的注意①参照） ⑤化学療法未治療患者を対象とした外国第III相試験：悪性胸膜中皮腫患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか20カ国で実施された第III相試験*における、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²併用群及びシスプラチン75mg/m²単独群（未承認）※1の成績は、次のとおり。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施 ⑥生存期間中央値について、本剤及びシスプラチン併用群（226例※2）12.1月、シスプラチン単独群※1（222例※2）

9.3月、p値=0.020^{※3}。※1：21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m²を投与。※2：薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミンB₁₂の併用なし症例を含む）。※3：ログランク検定（優越性に関する検定）④本剤とシスプラチンの併用群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中3例に認められ、いずれも葉酸及びビタミンB₁₂が併用投与されていない症例。安全性評価対象168例（葉酸及びビタミンB₁₂併用群）中に認められた主な副作用は、悪心（82.1%）、嘔吐（56.5%）、好中球減少（56.0%）、白血球減少（53.0%）、疲労（47.6%）、ヘモグロビン減少（26.2%）、血小板減少（23.2%）、口内炎（23.2%）、食欲不振（20.2%）（重要な基本的注意①参照）②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌③a化学療法既治療患者を対象とした国内第II相試験④非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第II相試験*で、本剤500mg/m²を投与された症例の奏効率は18.5%（108例中PR20例）⑤本剤〔500mg/m²又は1,000mg/m²（承認1回用量は500mg/m²）投与〕との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST上昇（76.9%）、発疹（73.8%）、白血球減少（71.6%）、ALT上昇（71.6%）、好中球減少（64.4%）、食欲不振（56.9%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、悪心（53.8%）、LDH上昇（52.0%）、リンパ球減少（51.1%）（重要な基本的注意①参照）⑥化学療法未治療患者を対象とした外国第III相試験：非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか26ヵ国で実施された第III相試験*における、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²併用群（AC群）とゲムシタビン1,250mg/m²及びシスプラチン75mg/m²併用群（GC群）の成績は、次のとおり。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施⑦生存期間中央値（95%信頼区間）について、AC群^{※1}（862例^{※3}）10.3月（9.8-11.2）、GC群^{※2}（863例^{※3}）10.3月（9.6-10.9）、ハザード比（95%信頼区間）0.94（0.84-1.05）^{※4}、p値<0.0001^{※5}。※1：21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²を投与。※2：21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン1,250mg/m²及び第1日目にシスプラチン75mg/m²を投与。※3：すべての無作為割付された症例。※4：共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比。※5：ワルド検定（非劣性に関する検定）。リスク集団（at risk数）は生存期間別（AC群、GC群の順）に、0月（862、863）、6月（598、590）、12月（341、327）、18月（146、139）、24月（45、34）、30月（0、0）④本試験における組織型別の部分集団解析の結果を次表に示す

組織型別 部分集団	AC群 生存期間中央値 (95%信頼区間)	GC群 生存期間中央値 (95%信頼区間)	ハザード比 ^{※1} 、 ※2 (95%信頼区間)
扁平上皮癌〔473例〕	9.4月（8.4-10.2） 〔244例〕	10.8月（9.5-12.1） 〔229例〕	1.23（1.00-1.51）
腺癌 〔847例〕	12.6月（10.7-13.6） 〔436例〕	10.9月（10.2-11.9） 〔411例〕	0.84（0.71-0.99）
大細胞癌 〔153例〕	10.4月（8.6-14.1） 〔76例〕	6.7月（5.5-9.0） 〔77例〕	0.67（0.48-0.96）
その他 ^{※3} 〔252例〕	8.6月（6.8-10.2） 〔106例〕	9.2月（8.1-10.6） 〔146例〕	1.08（0.81-1.45）

※1：ハザード比が1を下回る場合はAC群がGC群に比較して生存期間が長いことを示す。※2：共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比。※3：その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む
リスク集団（at risk数）は生存期間別（AC群、GC群の順）に、扁平上皮癌：0月（244、229）、6月（161、155）、12月（77、87）、18月（28、38）、24月（8、8）、30月（0、0）。腺癌：0月（436、411）、6月（318、292）、12月（205、167）、18月（98、70）、24月（35、20）、30月（0、0）。大細胞癌：0月（76、77）、6月（51、42）、12月（30、21）、18月（11、10）、24月（1、1）、30月（0、0）。その他：0月（106、146）、6月（68、101）、12月（29、52）、18月（9、21）、24月（1、5）、30月（0、0）⑤AC群839例において、本治療との因果関係を否定できない有害事象は、悪心（56.1%）、嘔吐（39.7%）、ヘモグロビン減少（33.0%）、疲労（42.7%）、好中球減少症（29.0%）（重要な基本的注意①参照）⑥化学療法既治療患者を対象とした外国第III相試験：非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか23ヵ国で実施された第III相試験*における、本剤500mg/m²群及びドセタキセル75mg/m²群^{※1}の成績は次のとおり。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施⑦生存期間中央値（95%信頼区間）について、本剤群（283例^{※2}）8.3月（7.0-9.4）、ドセタキセル群^{※1}（288例^{※2}）7.9月（6.3-9.2）、ハザード比（95%信頼区間）0.99（0.82-1.20）、p値=0.251^{※3}。※1：21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m²を投与。※2：すべての無作為割付された症例。※3：ワルド検定（非劣性に関する検定）。リスク集団（at risk数）は生存期間別（本剤群、ドセタキセル群の順）に、0月（283、288）、6月（174、158）、12月（51、50）、18月（2、4）、24月（0、0）④本試験における組織型別の部分集団解析の結果を次表に示す

組織型別 部分集団	本剤群 生存期間中央値 (95%信頼区間)	ドセタキセル群 生存期間中央値 (95%信頼区間)	ハザード比 ^{※1} 、 ※2 (95%信頼区間)
扁平上皮癌〔172例〕	6.2月（4.9-8.0） 〔78例〕	7.4月（5.6-9.5） 〔94例〕	1.56（1.08-2.26）
腺癌 〔301例〕	9.0月（7.6-9.6） 〔158例〕	9.2月（7.5-11.3） 〔143例〕	0.92（0.69-1.22）
大細胞癌〔47例〕	12.8月（5.8-14.0） 〔18例〕	4.5月（2.3-9.1） 〔29例〕	0.27（0.11-0.63）
その他 ^{※3} 〔51例〕	9.4月（6.0-10.1） 〔29例〕	7.9月（4.0-8.9） 〔22例〕	0.57（0.27-1.20）

※1：ハザード比が1を下回る場合は本剤群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す。※2：共変量としてECOG PS、前化学療法からの期間、性、病期を用い調整したハザード比。※3：その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む
リスク集団（at risk数）は生存期間別（本剤群、ドセタキセル群の順）に、扁平上皮癌：0月（78、94）、6月（39、49）、12月（6、17）、18月（0、1）、24月（0、0）。腺癌：0月（158、143）、6月（103、88）、12月（34、29）、18月（0、3）、24月（0、0）。大細胞癌：0月（18、29）、6月（12、10）、12月（7、3）、18月（1、0）、24月（0、0）。その他：0月（29、22）、6月（20、11）、12月（4、1）、18月（1、0）、24月（0、0）⑤本剤単独群において、本治療との因果関係を否定できな

い死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）（効能関連注意③、重要な基本的注意①参照）③〔アリムタを除く〕扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法 国際共同第III相試験：臨床病期IB（腫瘍径が4cm以上）、II又はIIIAの非小細胞肺癌の術前患者※¹358例〔日本人患者68例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法併用（N+C併用）※²群179例、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群179例〕を対象に、化学療法を対照として、N+C併用の有効性及び安全性を検討 ①a主要評価項目の一つである無イベント生存期間（中央値〔95%信頼区間〕）は、N+C併用群で31.57〔30.16～推定不能〕ヵ月、化学療法群で20.80〔14.03～26.71〕ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意に延長（ハザード比0.63〔97.38%信頼区間：0.43～0.91〕、 $p=0.0052$ 〔層別log-rank検定〕、2021年9月8日データカットオフ）。at risk数は無イベント生存期間別（化学療法併用群、化学療法群の順）に、0月（179, 179）、3月（151, 144）、6月（136, 126）、9月（124, 109）、12月（118, 94）、15月（107, 83）、18月（102, 75）、21月（87, 61）、24月（74, 52）、27月（41, 26）、30月（34, 24）、33月（13, 13）、36月（6, 11）、39月（3, 4）、42月（0, 0） ①bニボルマブ（遺伝子組換え）、本剤及びシスプラチン※²が併用投与された患者における安全性評価対象83例中61例（73.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心30例（36.1%）、便秘21例（25.3%）、食欲減退15例（18.1%）、倦怠感10例（12.0%）、発疹10例（12.0%）、好中球減少症9例（10.8%）、無力症9例（10.8%）（2022年9月6日データカットオフ）（効能関連注意④参照）。※¹：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。※²：扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mg、ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又はニボルマブ（遺伝子

組換え）1回360mg、バクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注。非扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mg、本剤1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又はニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mg、バクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注。シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能。併用投与時においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し、化学療法はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始 【薬効薬理】①作用機序：ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、グリシンアミドリボスクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（GARFT）などを阻害 ②抗腫瘍効果 ③a*in vitro*試験：本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果が増強。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株（細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌）に対しても濃度に依存して腫瘍増殖抑制作用を示した ③b*in vivo*試験：本剤は、腹側皮下にヒト由来非小細胞肺癌（H2122腺癌）を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットで延命作用を示した

【性状】 ペメトレキセドナトリウム水和物は白色の粉末又は塊である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい

ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物pemetrexed sodium hemipentahydrate（JAN）は白色の粉末又は塊を含む粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又はジクロロメタンにほとんど溶けない

iodine (JP)

ヨウ素

局所消毒薬

131, 261, 269, 279, 719

【基本電子添文】 末は小堺2023年11月改訂, 軟膏・シート状軟膏はカデックス2023年3月改訂, 外用液はプレポダインフィールド・スクラブ・ソリューション2023年12月改訂, 点眼・洗眼液はPA・ヨード2023年3月改訂, 歯科用パスタはヨードグリコール2024年3月改訂

【製品】 規制等：末・歯科用パスタ [劇] 《プレポダインスクラブ 1985.11.05承認》

カデックス *Cadex* 軟膏0.9% (40・100g) 軟膏分包 (シート状軟膏) 45mg (4×6cm², 10枚)・153mg (8×10cm², 3枚) (スミス・アンド・ネフュー)

PA・ヨード *PA-Iodo* 点眼・洗眼液0.2% (ロートニッテン)

プレポダイン *Prepodyne* ソリューション (外用液) 1% スクラブ (外用液) 0.75% フィールド (イソプロパノール含有外用液) 1% (丸石)

ヨウ素 [局] 末 (小堺—吉田 司生堂 山善)

ヨードグリコール *Iodo-Glycol* 歯科用パスタ5% (ネオ製薬)

ヨードコート *Iodocoat* 軟膏0.9% (50g) (帝國)

【組成】 [末]：99.5%以上
[外用液]：ヨードホルをヨウ素として0.75%，1%
[軟膏]：0.9%
[シート状軟膏]：1枚 (5g, 17g), 1g中9mg
[点眼・洗眼液]：ポリビニルアルコールヨウ素包接化合物をヨウ素として0.2%
[歯科用パスタ]：5%

【効能・効果】 [末]：ヨードチンキ，希ヨードチンキ，複方ヨードグリセリン等の調剤に用いる
[軟膏・シート状軟膏]：褥瘡，皮膚潰瘍（熱傷潰瘍，下腿潰瘍）。**効能関連注意** ①本剤による治療は保存的治療であることに留意し，約2ヵ月間投与しても症状の改善が認められない場合には外科的療法等を考慮する ②熱傷潰瘍を適用としているので，臨床的に潰瘍がみられない熱傷に対しては，他の適切な療法を考慮する
[外用液]：①手術部位（手術野）の皮膚の消毒 ②〔プレポダインスクラブ〕手指・皮膚の消毒 ③〔プレポダインソリューション〕手術部位（手術野）の粘膜の消毒，皮膚・粘膜の創傷部位の消毒，熱傷皮膚面の消毒
[点眼・洗眼液]：角膜ヘルペス，洗眼殺菌
[歯科用パスタ]：歯肉（齦）及び髄腔の消毒

【用法・用量】 [末]：ヨードチンキ，希ヨードチンキ，複方ヨードグリセリン等の調剤に用いる
[軟膏・シート状軟膏]：潰瘍面を清拭後，1日1回，約3mmの厚さに塗布（目安量3g/4cm直径）。浸出流量が多い場合は1日2回
[外用液]：①〔プレポダインソリューション・フィールド〕塗布 ②〔プレポダインスクラブ〕①手指・皮膚の消毒：少量

の水を加えて摩擦，よく泡立たせたのち，流水で洗う ⑥手術部位（手術野）の皮膚の消毒：塗布，又は少量の水を加えて摩擦，泡立たせたのち，滅菌ガーゼでぬぐう
〔点眼・洗眼液〕：生理食塩液で4～8倍に希釈して使用。**用法関連注意** 角膜ヘルペス：10日間程続けても効果が認められない場合は，他の治療法への切替えを行う
〔歯科用パスタ〕：塗布又は貼付

【禁忌】 [末，外用液（プレポダインソリューション），点眼・洗眼液]：本剤又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある患者
[軟膏，シート状軟膏]：ヨウ素過敏症の患者
[外用液（プレポダインフィールド）]：損傷皮膚及び粘膜には使用しない〔イソプロパノールを含有するので，刺激作用を有する〕
〔歯科用パスタ〕：①本剤又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある患者 ②水銀剤を使用中の患者（相互作用参照）

[末]：**【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

重大な副作用 アナフィラキシー（頻度不明）：呼吸困難，喉頭浮腫，喘鳴，蕁麻疹，潮紅等が現れることがある

【適用上の注意】 薬剤調製時の注意 配合変化：アルカロイドとは沈殿する。アルカリ，炭酸アルカリ，アンモニア，鉄，植物油，抱水クロラル，フェノール，チオ硫酸ナトリウム，タンニン等とは化合することから，本剤とこれらを配合すると本剤のヨウ素による褐色が消え，殺菌力がなくなる恐れがある。デンプン含有物は青変する **【保存等】** 室温保存。有効期間：3年

[軟膏・シート状軟膏]：**【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ④甲状腺機能に異常のある患者：創面から吸収されたヨウ素により症状が悪化するおそれがある ⑥重症の熱傷の患者：広範囲の使用により，アシドーシスを起こすおそれがある ②腎機能障害患者：血清中ヨウ素濃度が著しく上昇するおそれがある ③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。長期にわたり広範囲に使用しない ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する。長期にわたり広範囲に使用しない ⑤小児等 ④小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑥新生児に他のヨウ素系製剤を使用し，甲状腺機能低下症を起こしたとの報告がある

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

発現頻度	0.1～1%未満
皮膚	疼痛，刺激感，皮膚炎（発疹，水疱，発赤など），瘙癢等

発現頻度は，カデックス外用散0.9%の使用成績調査を含む
【適用上の注意】 薬剤投与時の注意 ①外用のみに使用し，経口投与しない ②眼科用には使用しない ③汚染を防ぐために，

塗布の際、容器の先端が患部に触れないように注意する ④患部を生理食塩液等で洗浄する ⑤交換時には本剤を生理食塩液等で十分に洗浄除去する ⑥〔シート状軟膏〕軟膏分包両側のガーゼを取り除く 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①腔内に他のヨウ素系製剤を使用し、血中無機ヨウ素値及び血中総ヨウ素値が上昇したとの報告がある ②本剤はヨウ素含有製剤であるので、多量投与及び長期連用時には甲状腺機能の変動に注意する 【保存等】 直射日光、高温を避け、室温で保存。有効期間：3年

〔外用液〕：【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ①a〔プレボダインスクラブ・フィールド〕本剤又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある患者 ①b甲状腺機能に異常のある患者：血中ヨウ素の調節ができず甲状腺ホルモン関連物質に影響を与えるおそれがある ①c〔プレボダインスリソリューション〕重症の熱傷患者：ヨウ素の吸収により、血中ヨウ素値が上昇することがある 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。長期にわたる広範囲の使用を避ける ②a〔プレボダインスクラブ・フィールド〕妊娠中の女性への使用に関連した先天性甲状腺機能低下症の乳児の報告がある ②b〔プレボダインスリソリューション〕本剤を妊婦の腔内に長期間使用し、新生児に一過性の甲状腺機能低下が現れたとの報告がある 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。長期にわたる広範囲の使用を避ける。授乳中の女性への使用に関連した甲状腺機能低下症の乳児の報告がある。〔プレボダインスリソリューション追記〕本剤を腔内に使用し、乳汁中の総ヨウ素値が一過性に上昇したとの報告がある ④小児等：新生児に使用し、甲状腺機能低下を起こしたとの報告がある

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

①重大な副作用 アナフィラキシー（0.1%未満）：呼吸困難、潮紅、蕁麻疹等が現れることがある

②その他の副作用 ②a〔プレボダインスリソリューション・スクラブ〕

	0.1%未満
過敏症	発疹
皮膚	痒痒感、灼熱感、皮膚潰瘍、皮膚変色、接触皮膚炎
甲状腺	血中甲状腺ホルモン値（T ₃ 、T ₄ 値等）の上昇あるいは低下などの甲状腺機能異常

②b〔プレボダイフィールド〕

	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹
皮膚	痒痒感、灼熱感、皮膚潰瘍、皮膚変色、接触皮膚炎	刺激症状
甲状腺	血中甲状腺ホルモン値（T ₃ 、T ₄ 値等）の上昇あるいは低下などの甲状腺機能異常	

【臨床検査結果に及ぼす影響】 酸化反応を利用した潜血試験において、本剤が検体に混入すると偽陽性を示すとの報告がある

【適用上の注意】 薬剤使用時の注意 ①眼に入らないように注

意する。入った場合には直ちに水でよく洗い流す ②〔プレボダイフィールド〕イソプロパノール蒸気に大量又は繰り返しさらされた場合、粘膜への刺激、頭痛等を起こすことがあるので、広範囲又は長期間使用する場合には、蒸気の吸入に注意する ③石ケン類は本剤の殺菌作用を弱めるので、石ケン分を洗い落としてから使用する ④電気的な絶縁性を持っているので、電気メスを使用する場合には、本剤が対極板と皮膚の間に入らないよう注意する ⑤大量かつ長時間の接触によって皮膚変色、接触皮膚炎が現れることがあるので、溶液の状態で長時間皮膚と接触させない ⑥〔プレボダイフィールド〕同一部位（皮膚面）に反復使用した場合には、脱脂等による皮膚荒れを起こすことがあるので注意する ⑦〔プレボダイフィールド〕引火性があり、爆発の危険性もあるため、火気（電気メス使用等も含む）には十分注意する ⑧〔プレボダイフィールド〕電気メス等を使用する場合には、本剤を乾燥させ、アルコール蒸気の拡散を確認してから使用する。電気メスによる発火事故が報告されている 【その他の注意】 〔プレボダインスリソリューション〕臨床使用に基づく情報：本剤を腔内に使用し、血中無機ヨウ素値及び血中総ヨウ素値が上昇したとの報告がある 【取扱い上の注意】 容器開封後は、直射日光を避けて保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

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

その他の副作用

	頻度不明
過敏症	過敏症状
眼	刺激感、角膜びらん

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意：希釈後は気密容器で冷蔵庫に保存し、速やかに使用する。ただし、洗眼殺菌に使用する場合は、調製後直ちに使用する ②薬剤投与時の注意：沈殿を生じたり、分解を起こすことがあるので、アルカロイド、アルカリ、植物油、カルシウム、マグネシウム、水銀、その他の重金属を含む製剤とは同時に用いない ③〔点眼〕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 ③a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 ③b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 【保存等】 2～8℃保存。有効期間：2年

〔歯科用パスタ〕：【特定背景関連注意】 ①妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用する 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

【相互作用】 併用禁忌

薬剤名等	機序・危険因子
水銀剤	毒性のあるヨウ化水銀が発生するおそれがある

【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

その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、口腔粘膜びらん等

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意 ①a別の貼薬針を使用する場合には、シリンジ容器のルアーロックに適合することを確認

認してから使用する。適合確認済み製品：ネオ クリアチップ

(S) ⑥貼葉針に破損(割れ、ひび等)及び変形等の異常がないことを確認してから使用する ②薬剤投与時の注意 ①手指、衣服等に付着した場合には、チオ硫酸ナトリウム溶液(ハイポ)等で脱色し、十分に水洗する。万一眼に入った場合には、直ちに多量の水で洗浄する等の適切な処置を行う ⑥使用後にシリンジ容器及びプランジャーを消毒用エタノール等で清拭・消毒する ③貼葉針は未滅菌なので、消毒用エタノール等で清拭・消毒してから使用する。なお、オートクレーブ滅菌を行うと形状が変化するので、注意する ④貼葉針は再使用しない(取扱い上の注意②参照) ⑤接合部に緩みがないことを確認してから使用する。また、使用中は定期的に緩み、外れがないことを確認する ①貼葉針が外れなくなる、又は破損する可能性があるため、過度な締め付けをしない ⑧接合部の緩み等が生じる可能性があるため、接合部に薬液等を付着させない ⑥本剤が貼葉針の先端から出ることを確認してから使用する

【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 急性毒性：ヒト経口 $LD_{50}=2,000\text{mg/kg}$ 【取扱い上の注意】 ①劣化するため、貼葉針は殺菌灯(紫外線ランプ)を点灯したキャビネット等に保管しない ②使用後は貼葉針を廃棄し、専用のキャップをして保管する(適用上の注意②④参照) 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

〔軟膏・シート状軟膏〕：【薬物動態】 排泄 皮膚潰瘍患者における吸収及び排泄(カデックス外用散0.9%使用)：各種皮膚潰瘍患者11例に本剤を1日1回2週間、創傷面に厚さ約3mmの層となるように均一に散布(投与量として0.3~3g/日)時、尿中ヨウ素排泄量は投与期間中有意に上昇したが($P<0.05$)、投与終了後3~7日後ではほぼ投与前値に戻った。尿中ヨウ素排泄量(mg/日)は、投与前 0.27 ± 0.24 、1日後 1.63 ± 1.11 、3日後 3.85 ± 4.13 、7日後 2.76 ± 2.57 、14日後 2.73 ± 2.47 、投与終了3~7日後 0.96 ± 1.19 。なお、投与中及び投与後の血中蛋白結合ヨウ素濃度に有意な変動は認められず($P>0.05$)、本剤投与により損傷皮膚から吸収されたヨウ素は速やかに尿中へ排泄 【臨床成績】 (カデックス外用散0.9%使用) ①有効性及び安全性に関する試験 国内第III相試験〈各種皮膚潰瘍〉：各種皮膚潰瘍患者227例について無作為比較試験、一般臨床試験で、1日1回散布により臨床効果が認められた。有効率(有効以上例数/評価対象例数)は、褥瘡65.6%(103/157)、熱傷潰瘍93.9%(31/33)、下腿潰瘍64.9%(24/37)。また、各種皮膚潰瘍患者130例における細菌学的検討の結果、使用前に細菌感染が認められた79例中50例(63.3%)に菌の消失、減少又は一部消失が認められた。使用前に細菌感染が認められなかった51例中43例(84.3%)で、使用終了後も菌の出現は認められなかった ②国内第II相試験：低 T_3 症候群を呈する患者10例(低 T_3 症候群9例、原発性甲状腺機能低下症1例)に2週間投与で、甲状腺機能に有意な変動は認められなかった 【薬効薬理】 ①作用機序 ④〔軟膏〕ヨウ素を有効成分とし、カデキソマー(デキストリンポリマー)を基剤としたもので、潰瘍面における浸出液等の吸収による創面の清浄化効果及び徐々に放出されたヨウ素による持続的な殺菌作用により、潰瘍治癒促進効果を示す ⑥〔シート状軟膏〕有効成分ヨウ素による殺菌作用及びカデキソマー150が有する潰瘍面における浸出液等の吸収による潰瘍治癒促進効果を示す ②殺菌作用(カデックス外用散0.9%使用)：人工創傷モデルで、黄色ブドウ球菌及び緑膿菌に対し増殖

阻止効果 ③*in vitro*における潰瘍浸出液の吸収・吸着作用(カデックス外用散0.9%使用)：下腿潰瘍にみられる浸出液に含まれる起炎物質や血漿成分等を吸収・吸着 ④創傷治癒に及ぼす影響：褥瘡ラット、熱傷ラットに対して軟膏を1日1回塗布又はシート状軟膏を1日1回使用時、対照群に比して有意な治癒日数(表皮形成が完了するまでに要した日数)の短縮が認められた。軟膏及び外用散のそれぞれ75mg/rat/day, 150mg/rat/day, 300mg/rat/day, 600mg/rat/day, またシート状軟膏及び外用散のそれぞれ150mg/rat/dayを褥瘡ラット並びに熱傷ラットの創傷部位に適用時、面積比総和(創面積比曲線下面積)の減少及び治癒日数の短縮共に各同一用量間で同等の効果を確認

〔外用液〕：【薬物動態】 〔プレボダイنفールド〕血中濃度：健康成人6例の手術野を想定した背部に本剤を塗布し、30分後及び1時間後の血中の蛋白結合ヨウ素量及び総ヨウ素量を測定した結果、血中ヨウ素量の有意な変動は認められなかった

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①〔プレボダイنفールド〕 ④国内比較試験：開腹手術患者の手術野皮膚に本剤又はポビドンヨードを各30例に適用した結果、本剤の滅菌率は消毒直後で93.0%、手術後で82.3%。また、消毒直後の菌陰性率は63.3%。本剤による皮膚の発疹やその他の皮膚傷害はみられなかった ⑥国内比較試験：健康成人35例を対象に手術野を想定した背部に本剤及びポビドンヨードを塗布した個体内比較試験で、本剤の菌陰性率は消毒2分後で88.3%(15/17例)、消毒10分後で60.0%(6/10例)。本剤による皮膚刺激や発疹等の皮膚傷害はみられなかった ②〔プレボダインスクラブ〕 手指・皮膚の消毒 国内比較試験：本剤及びポビドンヨードスクラブを使用したGlove juice法による試験を50例に行った結果、消毒直後の本剤の滅菌率は約90%。また、副作用はみられなかった ③〔プレボダインスリソリューション〕 ④手術部位(手術野)の皮膚の消毒、手術部位(手術野)の粘膜の消毒 ⑦国内比較試験：産婦人科手術の手術部位(手術野)の皮膚に本剤(21例)又はポビドンヨード(10例)を適用した結果、本剤の滅菌率は消毒直後で約96.3%、手術終了直後で95.8%。副作用はみられなかった ④国内比較試験：腹部及び胸部手術の手術部位(手術野)の皮膚に本剤(20例)又はポビドンヨード(10例)を適用した結果、本剤の消毒後の滅菌率は94.15%。皮膚炎や過敏症などはみられなかった ⑥皮膚・粘膜の創傷部位の消毒、熱傷皮膚面の消毒 ⑦国内比較試験：産婦人科手術の手術創に本剤(66例)又はポビドンヨード(17例)を適用した結果、著効(創傷部の完全癒合)64例、有効(癒合は良好であるが抜糸時創部に軽度の浮腫又は発赤の認められたもの)2例。副作用について、本剤群で1.5%(1/66例)に認められ、創部の軽い発赤1例 ④国内試験：75例の創傷部位(熱傷、剥皮創、手術創等)に本剤を適用した結果、著効(本剤単独治療による創の完全治癒)10例、有効(本剤単独治療で創の癒痕を得たもの)5例、良好(他の局所薬剤併用により創の治癒を得たもの)60例。副作用はみられなかった ⑦国内比較試験：熱傷皮膚面に本剤(27例)又はポビドンヨード(10例)を適用した結果、本剤の消毒効果率が軽快以上であった割合は、浅い第2度で100%(13/13例)、深い第2度で77.8%(7/9例)、第3度以上で80%(4/5例)。感作性皮膚炎等の重篤な副作用はみられなかった 【薬効薬理】 ①作用機序：アミノ酸、ヌクレオチドに対する酸化作用などが考えられている ②殺菌効果 ④グラム陽性

菌，グラム陰性菌，結核菌，ウイルス，かび類に有効 ⑥in vitro試験での細菌，真菌に対する殺菌時間は次表のとおり

被検菌	スクラブ (0.75%)	フィールド (1%)	ソリューション (1%)
<i>St.aureus</i> IFO 13276	30秒以内	30秒以内	60秒以内
<i>B.pumilus</i> IFO 12089	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>Str.pneumoniae</i> IID 554	30秒以内	30秒以内	60秒以内
<i>E.coli</i> NIHJC	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>S.typhimurium</i> IFO 13245	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>P.vulgaris</i> IFO 3045	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>Ps.aeruginosa</i> IID 1117	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>Ps.cepacia</i> IID 1340	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>Serr.marcescens</i> IFO 12648	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>A.faecalis</i> RIMD 0114002	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>Ach.xylosoxidans</i> RIMD 010001	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>Cit.freundii</i> IFO 12681	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>F.meningosepticum</i> RIMD 06140002	30秒以内	30秒以内	30秒以内
<i>C.albicans</i> IFO 1061	60秒以内	30秒以内	60秒以内

©in vitro試験で，喀痰中の結核菌を10分間の接触で完全に不活性化させた

〔点眼・洗眼液〕：【薬効薬理】（*：承認希釈方法は生理食塩液で4～8倍希釈） ①作用機序：本剤の抗ウイルス・殺菌作用はヨウ素の amino 酸，ヌクレオチドなどに対する酸化作用によるものと考えられている ②抗ウイルス作用（in vitro）：本剤の滅菌蒸留水による希釈液は，AHCウイルス及びアデノウイルス8型に対して16倍希釈*まで，ヘルペスウイルス1型及び2型に対して64倍希釈*までウイルスの不活化に有効。また有効希釈度において，AHCウイルス及びアデノウイルス8型は1分以上，ヘルペスウイルス1型は30秒以上作用させれば完全に不活化さ

れた ③殺菌作用：本剤について，緑膿菌，ゾンネ赤痢菌，大腸菌，肺炎桿菌，モルガネラ・モルガニー，ネズミチフス菌，枯草菌，黄色ブドウ球菌，表皮ブドウ球菌，化膿レンサ球菌，コリネバクテリウム・ゼローシス，肺炎双球菌，モラクセラ・ラクナータ，ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）及び髄膜炎菌に対する殺菌効力試験を行ったところ，滅菌精製水での80倍希釈液*を1分作用させることで殺菌作用を示した。生理食塩液での8倍希釈液の殺菌時間が10秒であるのは *Staph.aureus* (NBRC12732)，MRSA (JCM8702)，MRSA (JCM8703)，*Str.pneumoniae* (NBRC102642)，*Ps.aeruginosa* (NBRC13275)，*C.albicans* (NBRC1594)，*Aureobasidium pullulans* (NBRC4466)，30秒は，MRSA (JCM8704)，*Staph.epidermidis* (ATCC35984)，*Str.pyogenes* (JCM5674)

〔歯科用パスタ〕：【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歯肉消毒：歯肉ポケット貼付直後の疼痛の発現状況は320症例中，全くなし300例，軽度14例，中等度6例。重度の疼痛を訴えた症例はなかった ②髄腔消毒

包摂部位	症例数	良好	概良	不良
髄室内	46	37	8	1
根管内	101	81	18	2

【薬効薬理】作用機序：ヨウ素は，amino 酸，ヌクレオチドに対する酸化作用などが考えられ，グラム陽性菌，グラム陰性菌，結核菌，ウイルス，かび類に有効である

【性状】ヨウ素は灰黒色の板状又は粒状の重い結晶で，金属性の光沢があり，特異なにおいがある。ジエチルエーテルに溶けやすく，エタノール（95）にやや溶けやすく，クロロホルムにやや溶けにくく，水に極めて溶けにくい。ヨウ化カリウム試液に溶ける。常温で揮散する

ポリビニルアルコール／ヨウ素polyvinylalcohol iodineはポリビニルアルコールとヨウ素の包接化合物である。白色の粉末でにおい及び味はない。水に徐々に溶け，熱湯に溶けやすく，メタノール，エタノール，エーテル，クロロホルム又はベンゼンにほとんど溶けない。水を加えるとき，澄明な粘性の液となる

ヨードホルムiodophorはヨウ素をホル（支える）しているものの総称で，ヨウ素をキャリアと共に水，アルコールなどに溶かしたものである。キャリアとしてはポリビニルピロリドン，シクロデキストリン，界面活性剤などが使われる

landiolol hydrochloride (JAN)

ランジオロール塩酸塩

短時間作用型β₁-選択的遮断剤

212

【基本電子添文】 オノアクト点滴静注用, コアベータ静注用
2023年7月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《注射用オノアクト50
2002.07.05承認》

オノアクト Onoact 点滴静注用50・150mg（小野薬品）

コアベータ Corebeta 静注用12.5mg（小野薬品）

ランジオロール塩酸塩 点滴静注用50・150mg（富士製薬）

【組成】〔静注用：オノアクト・富士製薬製造販売品〕：1バ
イアル中50mg, 150mg。（10mg/mL注射用水溶解後）pH：5.5
～6.5（25mg/mL注射用水溶解後）浸透圧比：約0.8

〔静注用：コアベータ〕：1バイアル中12.5mg。（2.5mg/mL注
射用水溶解後）pH：5.5～6.5 浸透圧比：約0.1

【効能・効果】〔オノアクト〕：①成人 ①手術時の次の頻脈
性不整脈に対する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈
②手術後の循環動態監視下における次の頻脈性不整脈に対する
緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈 ③心機能低下例に
おける次の頻脈性不整脈：心房細動，心房粗動 ④生命に危険
のある次の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動，
血行動態不安定な心室頻拍 ⑤敗血症に伴う次の頻脈性不整
脈：心房細動，心房粗動，洞性頻脈 ⑥小児 心機能低下例に
おける次の頻脈性不整脈：上室頻拍，心房細動，心房粗動。効

能関連注意 ①手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処
置，成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈，敗血
症に伴う頻脈性不整脈：予防的には使用しない ②手術時・手
術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置：洞性頻脈においては，
その原因検索及びその除去が重要であることに十分留意すると
ともに，本剤の効果が心拍数の減少作用であることを踏まえて
，緊急処置として必要に応じて使用する（重要な基本的注意
②⑤参照） ③手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置：ICU，
CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において，循環動
態の評価，不整脈診断及び呼吸・循環等の全身管理の十分な経
験を持つ医師のもとで，心電図モニターを用い，心拍数の監視
，血圧測定を原則として5分間隔で，必要ならば頻回に行う

（重要な基本的注意①②③参照） ④成人の心機能低下例にお
ける頻脈性不整脈，生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急
を要する場合：ICU，CCU及びそれに準じた全身管理が可能な
施設において，心不全又は生命に危険のある不整脈に対する治
療の経験が十分にある医師のもとで，心電図モニターを用い，
心拍数の監視，血圧測定を行う。また，本剤により，心不全が
悪化するおそれがあるため，経皮的酸素飽和度をモニターする
等，心不全の増悪に留意する。心不全が悪化した際には，本剤
を直ちに中止するとともに，ホスホジエステラーゼ阻害薬の投
与や大動脈バルーンポンピング，経皮的心肺補助装置を施行す
る等，適切な処置を行う（重要な基本的注意①②③⑤参照）
⑤小児の心機能低下例における頻脈性不整脈：ICU及びそれに
準じた全身管理が可能な施設において，小児の心不全及び不整

脈に対する治療の経験が十分にある医師のもとで，適切な対象
患者を選択するとともに，心電図モニターを用い，心拍数の監
視，血圧測定を行う。また，本剤により，心不全が悪化するお
それがあるため，経皮的酸素飽和度をモニターする等，心不全
の増悪に留意する。心不全が悪化した際には，直ちに中止する
等，適切な処置を行う（重要な基本的注意①②③⑤参照） ⑥
生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合 ①難
治性の心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍の再発抑制に使
用する ②臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等につい
て，臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を
十分に理解した上で，適応患者を選択する（臨床成績④参照）
⑦敗血症に伴う頻脈性不整脈 ①感染症管理，呼吸・循環管理
（特に，血管内容量評価に基づく輸液負荷，カテコラミン等の
循環作動薬の投与）などの敗血症に対する適切な治療下で，目
安として平均血圧65mmHg以上を維持しているにもかかわらず
頻脈性不整脈が持続している場合に適用を考慮する ②ICU，
CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において，敗血症
に対する治療の経験が十分にある医師のもとで，心電図モニタ
ーを用い，心拍数の監視，血圧測定を行う。また，本剤によ
り，循環不全が悪化するおそれがあるため，適切に心拍数，血
圧をモニターする等，循環不全の増悪に留意する。循環不全が
悪化した際には，本剤を直ちに中止するとともに，輸液負荷や
循環作動薬の投与など，適切な循環管理を行う（重要な基本的
注意①②③⑤参照） ③敗血症では心機能低下を生じることが
あるため，本剤投与開始前の心機能を観察し，投与可否を慎重
に判断する（重要な基本的注意⑤①，特定背景関連注意①②参
照） ④洞性頻脈においては，その原因検索及びその除去を優先
すべきであることに十分留意し，洞性頻脈の原疾患の治療を十
分行った上で本剤の適用を考慮する

〔コアベータ〕：コンピューター断層撮影による冠動脈造影に
おける高心拍数時の冠動脈描出能の改善。効能関連注意 ①コ
ンピューター断層撮影（CT）検査室の入室後に患者の心拍数を
確認し，心拍数の減少が必要な場合に限り使用する ②心拍数
90回/分を超える患者における有効性及び安全性は確認されて
いない ③心房細動を有する患者における有効性及び安全性は
確認されていない

〔富士製薬製造販売品〕：①手術時の次の頻脈性不整脈に対
する緊急処置：心房細動，心房粗動，洞性頻脈 ②手術後の循環
動態監視下における次の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房
細動，心房粗動，洞性頻脈 ③心機能低下例における次の頻脈
性不整脈：心房細動，心房粗動。効能関連注意 ①効能共通：
予防的には使用しない ②手術時・手術後の頻脈性不整脈に対
する緊急処置：洞性頻脈においては，その原因検索及びその除
去が重要であることに十分留意するとともに，本剤の効果が心
拍数の減少作用であることを踏まえて，本剤は緊急処置として
必要に応じて使用する（重要な基本的注意②③参照） ③手術後
の頻脈性不整脈に対する緊急処置：ICU，CCU及びそれに準じ
た全身管理が可能な施設において，循環動態の評価，不整脈診
断及び呼吸・循環等の全身管理の十分な経験を持つ医師のもと
で，心電図モニターを用い，心拍数の監視，血圧測定を原則と
して5分間隔で，必要ならば頻回に行う（重要な基本的注意
①②③参照） ④心機能低下例における頻脈性不整脈：ICU，
CCU及びそれに準じた全身管理が可能な施設において，心不全
又は生命に危険のある不整脈に対する治療の経験が十分にある

医師のもとで、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行う。また、本剤により、心不全が悪化するおそれがあるため、経皮的酸素飽和度をモニターする等、心不全の増悪に留意する。心不全が悪化した際には、本剤を直ちに中止するとともに、ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与や大動脈バルーンポンピング、経皮的心肺補助装置を施行する等、適切な処置を行う（重要な基本的注意①a⑥⑤a参照）

【用法・用量】 ランジオール塩酸塩として

〔オノアクト〕：①手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置：1分間0.125mg/kg/minの速度で持続静注した後、0.04mg/kg/minの速度で持続静注。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04mg/kg/minの用量で適宜調節 ②手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置：1分間0.06mg/kg/minの速度で持続静注した後、0.02mg/kg/minの速度で持続静注を開始。5～10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間0.125mg/kg/minの速度で持続静注した後、0.04mg/kg/minの速度で持続静注。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04mg/kg/minの用量で適宜調節 ③成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈：1μg/kg/minの速度で持続静注を開始。投与中は心拍数、血圧を測定し1～10μg/kg/minの用量で適宜調節 ④生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：1μg/kg/minの速度で持続静注を開始。投与中は心拍数、血圧を測定し1～10μg/kg/minの用量で適宜調節。心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発し本剤投与が必要な場合には、心拍数、血圧を測定し最大40μg/kg/minまで増量できる ⑤敗血症に伴う頻脈性不整脈：1μg/kg/minの速度で持続静注を開始。投与中は心拍数、血圧を測定し、維持量は適宜増減。ただし、最大用量は20μg/kg/minを超えない。用法関連注意 ①効能共通 ④目標とする心拍数に調節した後は、循環動態、特に血圧低下に注意し、心拍数の維持に必要な最低の速度で持続投与する ⑥褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、α-遮断剤を投与した後に本剤を投与し、常にα-遮断剤を併用する（禁忌①c、特定背景関連注意①a④参照） ⑦手術時、手術後、心機能低下例、生命に危険のある不整脈及び敗血症に伴う頻脈性不整脈の用法・用量がそれぞれ異なることに留意する ⑧投与に際しては、体重別持続静注速度表（添付文書参照）を参考にする ②手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈：本剤により血圧低下（成人では収縮期血圧90mmHgを、小児では収縮期血圧が投与直前値から20%以上の低下を目安とする）あるいは過度の心拍数減少（成人では心拍数60回/分を、小児では生後3ヵ月以上2歳未満は心拍数75回/分を、2歳以上は心拍数60回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか中止する ③手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置：再投与する際の投与間隔は5～15分間を目安とする。なお、再投与は用法・用量に従って実施する（薬物動態①a～c、臨床成績①c参照） ④成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈：心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節する（臨床成績③～⑥参照） ⑤敗血症に伴う頻脈性不整脈：投与開始時及び増量時は、慎重かつ頻回に心拍数及び血圧をモニタリングする（臨床成績⑤参

照）

〔コアベータ〕：1回0.125mg/kgを1分間で静注。用法関連注意

①静注終了の4～7分後を目安に冠動脈CTを開始する ②褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、α-遮断剤で治療されていることを確認したうえで、本剤を投与する（禁忌⑥、特定背景関連注意①⑧参照） ③投与に際しては、次の体重別投与量（本剤12.5mgを10mLに溶解した場合）を参考にする。体重30kg：3.0mL、40kg：4.0mL、50kg：5.0mL、60kg：6.0mL、70kg：7.0mL、80kg：8.0mL、90kg：9.0mL、100kg：10.0mL 〔富士製薬製造販売品〕：①手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置：1分間0.125mg/kg/minの速度で持続静注した後、0.04mg/kg/minの速度で持続静注。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04mg/kg/minの用量で適宜調節 ②手術後の循環動態監視下における頻脈性不整脈に対する緊急処置：1分間0.06mg/kg/minの速度で持続静注した後、0.02mg/kg/minの速度で持続静注を開始。5～10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間0.125mg/kg/minの速度で持続静注した後、0.04mg/kg/minの速度で持続静注。投与中は心拍数、血圧を測定し0.01～0.04mg/kg/minの用量で適宜調節 ③心機能低下例における頻脈性不整脈：1μg/kg/minの速度で持続静注を開始。投与中は心拍数、血圧を測定し1～10μg/kg/minの用量で適宜調節。用法関連注意 ①効能共通 ④目標とする心拍数に調節した後は、循環動態、特に血圧低下に注意し、本剤を心拍数の維持に必要な最低の速度で持続投与する ⑥褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、α-遮断剤を投与した後に本剤を投与し、常にα-遮断剤を併用する（禁忌①c、特定背景関連注意①a④参照） ⑦手術時、手術後、心機能低下例に伴う頻脈性不整脈の用法・用量がそれぞれ異なることに留意する ⑧投与に際しては、体重別持続静注速度表（添付文書参照）を参考にする ②手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、心機能低下例における頻脈性不整脈：本剤により血圧低下（収縮期血圧90mmHgを目安とする）あるいは過度の心拍数減少（心拍数60回/分を目安とする）が生じた場合は、減量するか中止する ③手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置：本剤を再投与する際の投与間隔は5～15分間を目安とする。なお、再投与は用法・用量に従って実施する（薬物動態①a～c、臨床成績①c参照） ④心機能低下例における頻脈性不整脈：心拍数及び血圧等に十分に注意し、慎重に、狭い用量幅で用量を調節する（臨床成績③参照）

【禁忌】 〔オノアクト・富士製薬製造販売品〕：①効能共通

②心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある〕 ③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（〔オノアクト〕ただし、敗血症に起因する代謝性アシドーシスは除く）〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある〕 ④房室ブロック（Ⅱ度以上）、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者〔刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある〕 ⑤肺高血圧症による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある〕 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①⑥、特定背景関連注意①a④参照） ⑦本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ⑧手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、〔オノアクトは次も含む〕敗血症に伴う頻脈性不整脈：うつ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある〕

〔コアベータ〕：①心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある〕 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〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある〕 ③房室ブロック（II度以上）、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者〔刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある〕 ④肺高血圧症による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある〕 ⑤うつ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある〕 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②、特定背景関連注意①⑨参照） ⑦本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔オノアクト〕：【重要な基本的注意】①効能共通 ①心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターしながら投与する。血圧低下又は徐脈を認めた場合等は減量あるいは中止し、必要に応じて適切な処置を行う。また、PQ時間が過度に延長した場合、中止する（効能関連注意③～⑤⑦⑥、過量投与①参照） ②心筋虚血のリスクのある患者では、心拍数減少の有益性が血圧低下の危険性を上回ると判断された場合にのみ適用を考慮する（効能関連注意①⑤⑦⑥参照） ③狭心症の患者で類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）の投与を急に中止したとき、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。本剤を中止する場合においても観察を十分に行う ④心房細動及び心房粗動に対する使用に際しては、本剤の効果が心拍数の減少であることに留意し、頻脈性（型）であることを確認する

（臨床成績②⑥参照） ⑤本剤の心拍数の減少効果は、投与終了後、速やかに減弱するものの、この効果の消失には投与終了後30～60分を要することに留意する（臨床成績①④参照） ②手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置 ④大侵襲手術後等の心拍出量が低下している患者に投与する場合、投与開始前の心機能を慎重に観察するとともに、心電図による監視、血圧の測定に加え、心拍出量及び血液ガス等の心機能をモニターし、患者の全身状態を十分管理しながら投与する（効能関連注意③参照） ⑥洞性頻脈に対して投与する場合は、心筋虚血や心不全等の発生及びその悪化のおそれのある患者における頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患、合併症の内容、手術前の状態及び手術内容等の事前の患者情報を精査した上で、頻脈の治療が必要とされる場合にのみ適用を考慮する（効能関連注意②参照） ③心不全の徴候又は症状が見られた場合は直ちに中止し、適切な処置を行う。また、投与前に適切な緊急措置が可能となるように準備しておく。必要に応じてアトロピン、 β_1 -刺激剤、輸液や昇圧剤等を準備しておくことが望ましい

（重大な副作用⑨参照） ④緊急治療を要する場合に短期間のみ適応する。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要がなくなった場合は、漫然と継続投与しない ③手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置：投与5～10分を目安として、目標とする心拍数の低下が得られない場合は、投与を中止し、適切な処置を行う ④手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置：投与5～10分を目安として、目標とする心拍数の低下が得られない場合は、最大用量に増量するか、投与を中止し、適切な処置を行う ⑤成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈 ④本剤により心不全が悪化するおそれがあり、重篤な状態に陥るおそれがあるため、心不全の悪化に常に

注意する（効能関連注意④⑤⑦⑥⑨、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑨参照） ⑥患者の状態を十分観察し、治療の必要が無くなった場合は、漫然と継続投与しない。また、〈成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈〉では $10\mu\text{g/kg/min}$ の速度まで、〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉では $20\mu\text{g/kg/min}$ の速度まで本剤を増量しても目標とする心拍数の低下が得られない場合、又は〈生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合〉では $40\mu\text{g/kg/min}$ の速度まで本剤を増量しても発作の抑制効果が得られない場合は、本剤を中止し、適切な処置を行う。更に、〈敗血症に伴う頻脈性不整脈〉では、投与中も感染症管理及び呼吸・循環管理などの敗血症に対する適切な治療を実施した上で、継続投与の必要性を検討する ⑨減量・中止時に、患者の状態に応じて経口 β -遮断剤への切り替えを考慮する ⑥敗血症に伴う頻脈性不整脈：洞性頻脈に対して投与する場合は、心筋虚血や心不全等の発生及びその悪化のおそれのある患者における頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患、合併症の内容等の事前の患者情報を精査した上で、頻脈の治療が必要とされる場合にのみ適用を考慮する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ①効能共通 ⑦気管支痙攣性疾患の患者：気管支筋収縮作用により、痙攣症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。本剤は β_1 -受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも β_2 -受容体遮断作用も有する（薬効薬理②④参照） ①コントロール不十分な糖尿病患者：低血糖症状としての頻脈等の交感神経系反応をマスクするおそれがある ⑨低血圧症の患者：心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある ④重篤な血液障害のある患者：薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある（薬物動態③参照） ④末梢循環障害のある患者（壊疽、レイノー症候群、間欠性跛行等）：末梢血管の拡張を抑制し、症状が悪化するおそれがある。本剤は β_1 -受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも β_2 -受容体遮断作用も有する（薬効薬理②④参照） ⑦大量出血や脱水症状等により循環血液量が減少している患者：本剤により血圧低下をきたしやすい ④褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者：本剤により急激に血圧が上昇するおそれがある（禁忌①⑨、用法関連注意①⑥参照） ⑥手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈 左室収縮機能障害のある患者：心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある（効能関連注意⑦⑨、重要な基本的注意⑤④参照） ③成人及び小児の心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈 非代償性心不全の患者：代償性心不全の患者よりも、心不全が増悪するおそれがあり、重篤な状態に陥るおそれが更にある（重大な副作用⑨参照） ②腎機能障害患者 重篤な腎機能障害患者：薬剤の排泄が影響を受けるおそれがある（薬物動態④参照） ③肝機能障害患者 重篤な肝機能障害患者：薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある（薬物動態③⑤④参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑥小児等 ①心機能低下例における頻脈性不整脈：低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない ⑥手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者：十分に患者の状

態を観察しながら投与する。生理機能が低下していることが多く、本剤の作用が強く発現するおそれがある

【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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 ・レセルビン等	交感神経系の過剰の抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	レセルビン等のカテコールアミン枯渇剤が投与されている時にβ-遮断剤のカテコールアミン遮断作用が加わると交感神経活性が過度に低下するおそれがある
血糖降下剤 ・インスリン等	低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意する	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、心拍数を増加させるが、心臓のβ ₁ -受容体が遮断されていると、心拍数の増加が起きず、頻脈のような低血糖症状がマスクされるおそれがある
カルシウム拮抗剤 ・ベラパミル ・ジルチアゼム等 （薬効薬理②①参照）	相互に作用が増強されるおそれがある。うっ血性心不全のおそれのある患者、洞房ブロック、房室ブロックのある患者では重度の低血圧、徐脈、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	カルシウム拮抗剤とβ-遮断剤は共に心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある
ジギタリス製剤 （薬効薬理②①参照）	房室伝導時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	ジギタリス製剤とβ-遮断剤は共に房室伝導時間の延長作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある
クラスI抗不整脈剤 ・ジソピラミド ・プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈剤 ・アミオダロン ・ニフェカレント等 （薬効薬理②①参照）	過度の心機能抑制が現れるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	クラスI抗不整脈剤及びクラスIII抗不整脈剤は刺激伝導系に対する抑制作用を有するので、これらの薬剤との併用で過度の心機能抑制作用が起こるおそれがある
クロニジン	クロニジン中止後のリバウンド現象（血圧上昇）を増強する可能性がある。手術前数日以内にクロニジンを中止した場合には、本剤の投与を慎重に行う	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β-遮断剤を投与すると、カテコールアミンによるα-刺激作用が優位になり、血管収縮が更に増強されるおそれがある
交感神経刺激剤 ・アドレナリン等 （過量投与②参照）	血管収縮により、血圧上昇をきたすことがあるので注意する	α、β-刺激作用を有する薬剤の場合には、本剤により交感神経刺激剤のβ-刺激作用が抑制され、α-刺激作用が優位となり、血管収縮が起こるおそれがある
コリンエステラーゼ阻害剤 ・ネオスチグミン ・ジスチグミン臭化物 ・エドロホニウム塩化物等	本剤の代謝を阻害し、作用が増強及び作用時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	本剤はエステラーゼで代謝されるため、これらの薬剤との併用により本剤の作用が増強及び作用時間が延長するおそれがある
フェンタニルクエン酸塩 プロポフォール （薬効薬理②①参照）	徐拍作用を増強するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	フェンタニルクエン酸塩及びプロポフォールは徐拍作用を持つ麻酔薬であり、これら薬剤との併用

		により、徐拍作用が増強するおそれがある
プロカイン スキサメトニウム	本剤及び他剤の作用時間が延長することがあるので、減量するなど慎重に投与する	同一の酵素によって代謝されるため、拮抗的な阻害を受けるものと推測される。ヒト血漿を用いた <i>in vitro</i> 試験結果から、スキサメトニウムとの併用で本剤の血中濃度が最大20%程度上昇する可能性がある

【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 ④**ショック**（0.1%）：過度の血圧低下が現れることがある ⑥**心停止**（0.2%）、**完全房室ブロック**（頻度不明）、**洞停止**（頻度不明）、**高度徐脈**（頻度不明） ⑦**心不全**（0.1%）：心不全の急激な増悪が現れるおそれがある（重要な基本的注意②③⑤③、特定背景関連注意①③参照）

②その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
循環器	血圧低下		徐脈、ST低下、肺動脈圧上昇
呼吸器			喘息、低酸素血症
肝臓		AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇	γ-GTP上昇
その他			白血球増多、血小板減少、Al-P上昇、LDH上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇

【過量投与】①症状：過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたす（重要な基本的注意①④参照） ②処置：直ちに本剤を中止する。更に、必要に応じて次のような適切な処置を行う（相互作用参照） ④血圧低下：輸液の投与や吸入麻酔剤の濃度を下げる等の処置を行う。更に、必要に応じて、昇圧剤を投与するが、

交感神経刺激剤を用いる場合はα-刺激作用が優位に発現することによる過度の昇圧に注意して投与する ⑤徐脈：アトロピンを投与し、更に必要に応じてβ₁-刺激薬（ドブタミン等）や輸液等を投与する 【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意：ランジオロール塩酸塩50mgを5mL以上、150mgを15mL以上の生理食塩水等で溶解する。10mg/mLを超える濃度で点滴すると、局所反応や皮膚壊死が発現するおそれがあるので、十分に注意する。精密持続点滴装置使用に際しては、バググあるいはシリンジ内に気泡が混入しないように注意する ②薬剤投与時の注意

④輸液以外の薬剤とは別経路で投与する。患者の心拍数・血圧の変化に応じて本剤の投与速度を適宜調節する必要がある ⑥精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）の誤操作により、過量投与の可能性があるため、投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意する 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：β-遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等）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との報告、並びにグルカゴン静注が有効であ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

〔コアベータ〕：【重要な基本的注意】 ①本剤投与前には、過度の低血圧ではないことを確認する（特定背景関連注意①④参照） ②冠動脈CTの前に硝酸薬を投与する場合は、硝酸薬投与による一過性の循環動態の変動が安定化し、過度の血圧低下等がないことを確認したうえで、本剤を投与することが望ましい ③投与時には、心拍数をモニタリングし、投与中に過度の心拍数減少が生じた場合は、投与を中止する ④本剤による過度の血圧低下に注意し、冠動脈CT撮像後は、過度の血圧低下がないことを確認する（過量投与①参照） ⑤本剤使用下でアナフィラキシー様反応が生じた場合、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗性を示す可能性もあることにも留意して、適切な処置を行う（その他の注意②参照） ⑥本剤の心拍数の減少効果は、投与終了後、速やかに減弱するものの、この効果の消失には終了後30分を要することに留意する（臨床成績①②参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ①a左室収縮機能障害のある患者：心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある ①b気管支痙攣性疾患の患者：気管支筋収縮作用により、痙攣症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。本剤は β_1 -受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも β_2 -受容体遮断作用も有する（薬効薬理②④参照） ①cコントロール不十分な糖尿病患者：低血糖症状としての頻脈等の交感神経系反応をマスクするおそれがある ①d低血圧症の患者：心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある（重要な基本的注意①参照） ①e重篤な血液障害のある患者：薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある（薬物動態③参照） ①f末梢循環障害のある患者（壊疽、レイノー症候群、間欠性跛行等）：末梢血管の拡張を抑制し、症状が悪化するおそれがある。本剤は β_1 -受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも β_2 -受容体遮断作用も有する（薬効薬理②④参照） ②褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者：本剤により急激に血圧が上昇するおそれがある（禁忌⑥、用法関連注意②参照） ②腎機能障害患者 重篤な腎機能障害患者：薬剤の排泄が影響を受けるおそれがある（薬物動態④参照） ③肝機能障害患者 重篤な肝機能障害患者：薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある（薬物動態③⑤参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者：十分に患者の状態を観察しながら投与する。生理機能が低下していることが多く、本剤の作用が強く発現するおそれがある

【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
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	交感神経系の過剰の抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	レセルピン等のカテコールアミン枯渇剤が投与されている時に β -遮断剤のカテコールアミン遮断作用が加わると交感神経活性が過度に低下するおそれがある
血糖降下剤 ・インスリン等	低血糖症状（頻脈等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意する	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、心拍数を増加させるが、心臓の β_1 -受容体が遮断されていると、心拍数の増加が起きず、頻脈のような低血糖

		症状がマスクされるおそれがある
カルシウム拮抗剤 ・ベラパミル ・ジルチアゼム等	相互に作用が増強されるおそれがある。うっ血性心不全のおそれのある患者、洞房ブロック、房室ブロックのある患者では重度の低血圧、徐脈、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	カルシウム拮抗剤と β -遮断剤は共に心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	ジギタリス製剤と β -遮断剤は共に房室伝導時間の延長作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある
クラスI抗不整脈剤 ・ジソピラミド ・プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈剤 ・アミオダロン ・ニフェカレント等	過度の心機能抑制が現れるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	クラスI抗不整脈剤及びクラスIII抗不整脈剤は刺激伝導系に対する抑制作用を有するので、これらの薬剤との併用で過度の心機能抑制作用が起こるおそれがある
クロニジン	クロニジン中止後のリバウンド現象（血圧上昇）を増強する可能性がある。冠動脈CT実施前の数日以内にクロニジンを中止した場合には、本剤の投与を慎重に行う	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。 β -遮断剤を投与すると、カテコールアミンによる α -刺激作用が優位になり、血管収縮が更に増強されるおそれがある
交感神経刺激剤 ・アドレナリン等 （過量投与②参照）	血管収縮により、血圧上昇をきたすことがあるので注意する	α 、 β -刺激作用を有する薬剤の場合には、本剤により交感神経刺激剤の β -刺激作用が抑制され、 α -刺激作用が優位となり、血管収縮が起こるおそれがある
コリンエステラーゼ阻害剤 ・ネオスチグミン ・ジスチグミン臭化物 ・エドロホニウム塩化物等	本剤の代謝を阻害し、作用が増強及び作用時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する	本剤はエステラーゼで代謝されるため、これらの薬剤との併用により本剤の作用が増強及び作用時間が延長するおそれがある

【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（本剤と同じくランジオロール塩酸塩を有効成分とするオノアクトの重大な副作用については、その他の注意①参照）

その他の副作用

	1%以上	1%未満
皮膚		発疹、蕁麻疹
循環器	血圧低下	
消化器		悪心
呼吸器		鼻閉、くしゃみ
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇
腎臓		クレアチニン上昇
その他		白血球増加、血小板減少、総蛋白減少、カリウム上昇

【過量投与】 ①症状：過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたす（重要な基本的注意④参照） ②処置：直ちに本剤を中止する。更に、必要に応じて次のような適切な処置を行う（相互作用参

照) ④血圧低下：輸液の投与等の処置を行う。更に、必要に応じて、昇圧剤を投与するが、交感神経刺激剤を用いる場合は α -刺激作用が優位に発現することによる過度の昇圧に注意して投与する ⑤徐脈：アトロピンを投与し、更に必要に応じて β_1 -刺激薬（ドブタミン等）や輸液等を投与する 【適用上の注意】 薬剤調製時の注意：10mg/mLを超える濃度で投与すると、局所反応や皮膚壊死が発現するおそれがあるので、十分に注意する。本剤は、1バイアル（ランジオロール塩酸塩12.5mg）を1.25mL以上の生理食塩液等で溶解する 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①本剤と効能・効果、用法・用量が異なるが、同一の有効成分を含有するオノアクトにおける重大な副作用として、ショック（過度の血圧低下）、心停止、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心不全が認められている ② β -遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等）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との報告、並びにグルカゴン静注が有効であったとの報告がある（重要な基本的注意⑤参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

〔オノアクト〕：【薬物動態】 ①血中濃度 ②60分間持続静注（健康成人）：5例に0.04mg/kg/minで60分間持続静注時、全血中濃度は投与開始約15分後で定常に達し、投与60分後の全血中濃度（ C_{60min} ）は $1,008 \pm 303 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $59.34 \pm 12.49 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 。投与終了後の血中半減期（ $T_{1/2}$ ）は $3.96 \pm 0.46 \text{ 分}$ 、全身クリアランス（ CL_{tot} ）は $41.8 \pm 8.3 \text{ mL/min/kg}$ 、分布容積（ V_d ）は $242 \pm 67 \text{ mL/kg}$ （用法関連注意③参照） ③1分間+60分間持続静注（健康成人）：5例に0.25mg/kg/minで1分間投与後、0.04mg/kg/minで60分間持続静注時、全血中濃度は投与2分後に最高に達し、その全血中濃度（ C_{max} ）は $2,008 \pm 798 \text{ ng/mL}$ を示すが、その後全血中濃度は低下し、投与開始5分後にほぼ定常濃度となり、投与61分後の全血中濃度（ C_{61min} ）は $1,237 \pm 329 \text{ ng/mL}$ 。 $AUC_{0-\infty}$ は $82.43 \pm 23.52 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、投与終了後の血中半減期（ $T_{1/2}$ ）は $3.47 \pm 0.44 \text{ 分}$ （用法関連注意③参照） ④2用量（1分間+10分間持続静注）漸増投与（健康成人）：6例に0.06mg/kg/minで1分間投与後、0.02mg/kg/minで10分間持続静注し、更に用量を切り替えて0.125mg/kg/minで1分間投与後、0.04mg/kg/minで10分間持続静注すると、全血中濃度は投与開始後2分で速やかに定常に達し、用量切り替えの2分後（投与開始後13分）に C_{max} に達した後、速やかに定常に達した〔 $C_{max} (0-11 \text{ min})$ 〕： $704 \pm 119 \text{ ng/mL}$ 、 $T_{max} (0-11 \text{ min})$ ： $3.5 \pm 3.7 \text{ 分}$ 、 $C_{max} (12-22 \text{ min})$ ： $1,990 \pm 280 \text{ ng/mL}$ 、 $T_{max} (12-22 \text{ min})$ ： $13 \pm 0 \text{ 分}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ ： $27.8 \pm 3.4 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 C_{11min} ： $655 \pm 136 \text{ ng/mL}$ 、 $T_{1/2}$ ： $3.5 \pm 0.3 \text{ 分}$ 、 C_{22min} ： $1,270 \pm 160 \text{ ng/mL}$ （用法関連注意③参照） ⑤分布：ヒト血清に対する蛋白結合率は1.5～7.0%（*in vitro*、限外ろ過法） ⑥代謝：ヒト肝臓及び血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。肝代謝クリアランスは肝血流が律速と考えられ、全身クリアランスの約半分を占める。*in vitro*の血漿中代謝半減期は4.1分であり、血漿中での代謝の寄与も大きい。ヒト肝臓での主代謝酵素はカルボキシエステラーゼ、ヒト血漿中での主代謝酵素は擬コリンエステラーゼであると推定された。また、本剤及びそ

の代謝物（カルボン酸体、安息香酸体）はヒトのチトクロームP450の分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）に対してほとんど阻害活性を示さなかった（*in vitro*）（特定背景関連注意①②③参照） ⑦排泄：主排泄経路は尿中であり、健康成人に0.04mg/kg/minで60分間投与時、投与24時間後までに約99%が尿中に排泄。そのうち未変化体は8.7%、主要代謝物はカルボン酸体（特定背景関連注意②参照） ⑧特定の背景を有する患者 ⑨肝障害患者：肝障害患者6例（Child-Pugh分類A：5例、B：1例）及び健康成人6例に0.06mg/kg/minで1分間投与後、0.02mg/kg/minで60分間持続静注時、全血中濃度の C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.42及び1.44倍、肝障害患者で高く推移したが、 $T_{1/2}$ は4.0分であり、健康成人と差がないことが示された（特定背景関連注意③参照）

	C_{max} (ng/mL)	C_{61min} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	$T_{1/2}$ (min)
肝障害患者	942 ± 140	866 ± 54	52.4 ± 5.2	4.0 ± 0.4
健康成人	665 ± 119	641 ± 125	36.3 ± 3.6	4.0 ± 1.5

⑩小児：小児の心機能低下例に伴う頻脈性不整脈患者21例に1～10 $\mu\text{g/kg/min}$ の範囲で持続静注し30分以上用量を一定に維持した際の血中濃度は $150 \pm 94.1 \text{ ng/mL}$ 、全身クリアランス（ CL_{tot} ）は $56.4 \pm 39.8 \text{ mL/min/kg}$ 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置 ②国内第III相試験：プラセボを対照とした二重盲検比較試験で、麻酔中に緊急治療を要する高血圧症、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化等を有する患者における上室性頻脈性不整脈に対する短期心拍数調節薬としての有用性が確認された。なお、心拍数の減少効果は本剤投与2～3分後からプラセボに比べ有意となり、この効果は本剤投与中持続し、投与終了後30～60分で消失（重要な基本的注意①②参照） ③国内臨床試験：二重盲検比較試験を含む臨床試験（11分投与）で、本剤投与前に比べ心拍数が20%以上減少した症例は87.2%（102/117例）。対象とした上室性頻脈性不整脈の内訳は、洞性頻脈110例、心房細動7例 ④国内第III相試験：複数回投与した10例で、再投与までの投与間隔は平均67.2分（最短25分、最長215分）、初回投与時と再投与時で有効性及び安全性に差異は認められていない。主な副作用は、低血圧（用法関連注意③参照） ⑤手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置 ⑥国内第III相試験：プラセボを対照とした二重盲検比較試験で、手術後に緊急治療を要する高血圧症、虚血性心疾患、心電図上の虚血性変化等を有する心筋虚血の高リスク患者、又は心臓血管手術、開胸術、上腹部手術及び食道癌手術後等の大侵襲手術後の上室性頻脈性不整脈に対する心拍数調節薬としての有用性が確認された。安全性評価対象98例中、主な副作用は、低血圧11例（11.2%） ⑦国内臨床試験：二重盲検比較試験を含む臨床試験で、投与前に比べ心拍数が20%以上減少かつ心拍数が100回/分未満に達した症例は、49.0%（98/200例）で、不整脈の種類別では心房細動・心房粗動49.3%（37/75例）、洞性頻脈48.8%（61/125例）。なお、後期第II相試験及び第III相二重盲検比較試験は手術後7日以内で実施されている（重要な基本的注意①②参照） ⑧成人の心機能低下例における頻脈性不整脈：国内後期第II/第III相試験 ⑨20歳以上の非周期術の心機能低下例における頻脈性不整脈（心房細動・粗動）を対象に、ジコキシンを対照とした単盲検比較試験を実施。治療薬投与前のNYHA心機能分類がIII度又はIV度、かつ左心室駆出率が25～50%の患者が対象。主要評価項目である

治験薬投与開始2時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化かつ心拍数110回/分未満を認めた被験者の割合（目標達成被験者の割合）において、本剤群は目標達成率を増加させた。また、安全性評価対象93例中8例（8.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、血圧低下・収縮期血圧低下・低血圧4例（4.3%）。なお、本剤は1μg/kg/minにて持続静注を開始し、原則1μg/kg/minの増減幅で適宜調節し、最大投与量として10μg/kg/minを超えないこととした

投与群	目標達成被験者の割合	調整解析※1 目標達成被験者の割合
本剤群	48.8%（40/82例）	48.0%※2
ジゴキシン群	13.3%（13/98例）	13.9%

※1：治験薬投与直前の心拍数及び治験薬投与前の左室駆出率を共変量とした線形確率モデルを用いて算出。※2：p<0.0001（ジゴキシン群との比較）

⑥前記試験で、副次評価項目である各時点の心拍数において、本剤群は投与後速やかな心拍数低下作用を示した（用法関連注意④参照）

投与群	投与直前	30分後	1時間後	2時間後
本剤群	138.1±15.7	126.3±20.6	117.3±22.3※1	110.2±19.2※2
ジゴキシン群	138.0±15.0	128.3±19.3	125.4±20.4	122.3±20.5

心拍数（回/分）。※1：p=0.0003。※2：p<0.0001（治験薬投与直前の心拍数及び治験薬投与前の左室駆出率を共変量とした共分散分析によるジゴキシン群との比較）

④生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：国内後期第II/第III相試験 ①クラスIII抗不整脈剤を使用しているにもかかわらず生命に危険のある不整脈（心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）を再発した患者を対象に非盲検非対照試験を実施。主要評価項目の有効性評価期間（48時間）の発作非発現率（Kaplan-Meier推定値）は77.8%（21/27例、95%信頼区間：57.1～89.3%）で、95%信頼区間下限は事前に設定した閾値有効率（20%）を上回った。また、安全性評価対象29例中10例（34.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、血圧低下・低血圧6例（20.7%）。なお、本剤は1μg/kg/minで持続静注を開始し、用量設定期間（1時間）に15～20分間隔を目安に1→2.5→5→10μg/kg/minまで増量後、有効性評価期間（48時間）では原則として10μg/kg/minを超えない範囲で適宜調節。心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発した場合は、公比2倍を超えない幅で最大40μg/kg/minまで増量可とした。減量を要する場合、維持用量が10μg/kg/min以下の場合は原則1μg/kg/min、維持用量が10μg/kg/minを超える場合は原則1～10μg/kg/minの幅で減量 ⑥また、投与開始から有効性評価期間終了時までの投与量の分布を次表に示した（効能関連注意⑥⑥、用法関連注意④参照）

投与量の分布	用量設定期間終了時※1	有効性評価期間終了時※2
<10μg/kg/min	20.7%（6例）	62.1%（18例）
=10μg/kg/min	75.9%（22例）	27.6%（8例）
>10μg/kg/min	3.4%（1例）	10.3%（3例）

※1：治験薬投与開始1時間後。※2：治験薬投与開始49時間後又は治験薬投与終了時のいずれか早い時点

⑤敗血症に伴う頻脈性不整脈：国内後期第II/第III相試験 ①敗血症に伴う頻脈性不整脈（心房細動・粗動、洞性頻脈）を対象に、本剤を投与しない既存治療を対照とした非盲検無作為化並行群間比較試験を実施。主要評価項目である登録24時間後にお

ける心拍数を60～94回/分に調節できた患者の割合（目標達成患者の割合）は本剤群で54.7%（41/75例）、既存治療群で33.3%（25/75例）〔p値（登録時の心拍数及び年齢により層別したMantel-Haenszel検定を実施）p=0.0031〕となり、本剤群は目標達成率を増加させた。また、安全性評価対象の本剤群77例中12例（15.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、血圧低下・低血圧6例（7.8%）。なお、本剤は1μg/kg/minにて静脈内持続投与を開始し、原則1μg/kg/minの増減幅で適宜調節し、最大投与量として20μg/kg/minを超えないこととした（用法関連注意④⑤参照） ⑥副次評価項目である登録168時間後までに新たな不整脈（同意取得から登録前までの時点で発現していたものとは異なる不整脈で新たな治療を要する又は5分以上持続した不整脈）を発現した患者割合は、本剤群9.3%（7/75例）、既存治療群25.3%（19/75例）、登録28日後までに死亡した患者の割合は、本剤群12.0%（9/75例）、既存治療群20.0%（15/75例） ⑥小児の心機能低下例における頻脈性不整脈：国内後期第II/第III相試験 ③3ヵ月～15歳未満の先天性心疾患の術後及び非周期術期の心機能低下例における頻脈性不整脈（上室頻拍、心房細動、心房粗動）を対象に非盲検非対照試験を実施。治療薬投与前のNYHA心機能分類又はRoss心機能分類がIII度又はIV度で、（1）不整脈発作前の体心室駆出率が25～50%の患者、又は（2）不整脈発作前の心機能・循環維持に静注の強心薬を投与している、若しくは補助循環装置の管理下の患者が対象。組み入れられた25例全例が上室頻拍であり、上室頻拍の内訳は、心房頻拍9例、不適切洞頻脈（洞性頻脈との識別のため、鎮静剤投与や体温管理等を実施しても頻脈が持続する場合）8例、接合部異所性頻拍6例、房室結節リエントリー頻拍1例、接合部異所性頻拍及び房室結節リエントリー頻拍の併発1例。主要評価項目である治験薬投与開始2時間後における治験薬投与直前の心拍数に対する20%以上の徐拍化又は洞調律への復帰を認めた被験者割合〔目標達成被験者割合〔95%信頼区間（正規近似）〕〕は全体で48.0%〔28.4, 67.6〕（12/25例）、3ヵ月以上1歳未満で44.4%〔12.0, 76.9〕（4/9例）、1歳以上7歳未満で46.2%〔19.1, 73.3〕（6/13例）、7歳以上15歳未満で66.7%〔13.3, 100〕（2/3例）であり、点推定値は事前に規定した閾値有効率38.0%を各年齢層で上回った。安全性評価対象25例中6例（24.0%）に副作用が認められた。副作用は血圧低下・低血圧5例（20.0%）及び末梢冷感1例（4.0%）。なお、本剤は1μg/kg/minにて持続静注を開始し、原則1μg/kg/minの増減幅で適宜調節し、最大投与量として10μg/kg/minを超えないこととした（用法関連注意④参照） ⑥副次評価項目である各時点の心拍数及び洞調律への復帰において、本剤は投与後速やかな効果を示した

	投与直前	30分後	1時間後	2時間後
心拍数（回/分）	158.0±19.0	147.5±24.8	136.0±24.5	130.3±24.1
洞調律復帰率※	-	20.0% （3/15例）	31.3% （5/16例）	40.0% （6/15例）

※：治験薬投与直前の時点で洞調律無の被験者を対象とした 【薬効薬理】 ①作用機序：主に心臓に存在するβ₁-受容体に作用し、交感神経終末及び副腎髄質より遊離されるノルアドレナリン及びアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで抗不整脈作用を発現 ②薬理作用 ①β₁-受容体選択性（特定背景関連注意①①⑦⑦参照） ②β₁及びβ₂-受容体に対する

Ki値は62.1及び1,890nmol/L (*in vitro*) ④ β_1 (摘出心房筋) 遮断作用及び β_2 (気管平滑筋) 遮断作用の pA_2 値は6.31及び3.91 (*in vitro*) ⑤ α_1 及び α_2 -受容体に対するKi値は81.5及び180.1 μ mol/Lであり、 α -受容体にはほとんど作用しない (*in vitro*) ⑥ β -遮断作用の持続性：イソプレナリン投与による心拍数増加に対して、本剤は用量に応じた心拍数増加抑制作用を示し、抑制作用の消失半減期は11分から18分 (イヌ)。同モデルでプロプラノロール塩酸塩の抑制作用の消失半減期は60分以上 ⑦不整脈に対する作用：交感神経電気刺激誘発頻脈及びイソプレナリン誘発頻脈、ハロセン・アドレナリン誘発の不整脈あるいはアコニチン誘発不整脈に対し、本剤は用量に応じて抑制作用を示す (イヌ) ⑧頻脈時の心拍出量減少に対する作用：アドレナリン投与による頻脈と低心拍出量に対して、本剤は心拍数を減少させることにより、心拍出量の減少を改善。この作用は、拍動時間が長くなることで一回拍出量が増加するためであると考えられるが、過量投与した場合には逆に心拍出量を減少させる可能性がある (イヌ) ⑨その他の作用 ⑩膜安定化作用 (MSA：membrane stabilizing activity) 及び内因性交感神経刺激作用 (ISA：intrinsic sympathomimetic activity) は認められない (*in vitro*) ⑪イソプレナリン処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進に対して有意な変化を及ぼさない。プロプラノロール塩酸塩はイソプレナリン処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進を有意に抑制 (イヌ) ⑫薬力学的薬物相互作用：ジギタリス製剤、クラスI抗不整脈剤、クラスIII抗不整脈剤、カルシウム拮抗剤及び麻酔剤との併用によって、本剤の心拍数減少、PR間隔延長、平均血圧低下のいずれかが相乗的に増強される (イヌ) (相互作用参照)

〔コアペータ〕：【薬物動態】 (※：承認用法・用量は、1回0.125mg/kgを1分間で静注) ①血中濃度：健康成人6例に0.5、1.0、1.5及び2.0mg/kgで1分間静注※時、全血中濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)、投与終了後の消失半減期 ($T_{1/2}$)、全身クリアランス (CL_{tot}) は次表のとおり

投与量 (mg/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g $\cdot$ min/mL)	$T_{1/2}$ (min)	CL_{tot} (mL/min/kg)
0.5	14.2 $\pm$ 4.8	3.5 $\pm$ 0.6	38.0 $\pm$ 10.3
1.0	28.3 $\pm$ 5.2	3.7 $\pm$ 0.2	36.3 $\pm$ 6.5
1.5	43.5 $\pm$ 6.8	3.7 $\pm$ 0.2	35.1 $\pm$ 4.6
2.0	68.9 $\pm$ 19.6	3.7 $\pm$ 0.3	31.1 $\pm$ 8.8

②分布：ヒト血清に対する蛋白結合率は1.5～7.0% (*in vitro*, 限外ろ過法) ③代謝：ヒト肝臓及び血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。肝代謝クリアランスは肝血流が律速と考えられ、全身クリアランスの約半分を占める。*in vitro*の血漿中代謝半減期は4.1分であり、血漿中での代謝の寄与も大きい。ヒト肝臓での主代謝酵素はカルボキシエステラーゼ、ヒト血漿中での主代謝酵素は擬コリンエステラーゼであると推定された。また、本剤及びその代謝物 (カルボン酸体、安息香酸体) はヒトのチトクロームP450の分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6及びCYP3A4) に対してほとんど阻害活性を示さなかった (*in vitro*) (特定背景関連注意①②③参照) ④排泄：主排泄経路は尿であり、健康成人に0.5mg/kgで1分間静注※時、投与後24時間までに未変化体が9.9%、カルボン酸体が65.4%排泄 (特定背景関連注意②参照) ⑤特定の背景を有する患者 肝障害患者：肝障害患者6例 (Child-Pugh分類A：5例, B：1例) 及び健康成人6例に0.06mg/kg/minで1分間投与後、0.02mg/kg/minで60分間持続静注※時、全血中濃度の C_{max} 及

び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.42及び1.44倍、肝障害患者で高く推移したが、 $T_{1/2}$ は4.0分であり、健康成人と差がないことが示された (特定背景関連注意③参照)

	C_{max} (ng/mL)	C_{61min} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g $\cdot$ min/mL)	$T_{1/2}$ (min)
肝障害患者	942 $\pm$ 140	866 $\pm$ 54	52.4 $\pm$ 5.2	4.0 $\pm$ 0.4
健康成人	665 $\pm$ 119	641 $\pm$ 125	36.3 $\pm$ 3.6	4.0 $\pm$ 1.5

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①国内後期第II相試験 ②⑦プラセボ対照とした二重盲検比較試験で、症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、冠動脈造影が必要で、冠動脈CT前の心拍数が70回/分以上、90回/分以下の患者を対象に、本剤0.125mg/kgを1分間で静注。主要評価項目である冠動脈CTでの冠動脈描出能 (冠動脈狭窄の程度が診断可能な被験者の割合) は、プラセボ群で25.9% (15/58例)、本剤群で63.6%[#] (35/55例) であり、本剤群はプラセボ群に対し有意な改善効果を示した。なお、本試験は64列CT (X線管球1回転当たり64スライスの断面を撮影できるCT) 機器1機種を使用した。[#]：p<0.05 (χ^2 検定) ④安全性評価対象61例中6例 (9.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は、血圧低下2例 (3.3%) ⑤副次評価項目である冠動脈CTにおける撮影時の心拍数において、本剤群はプラセボ群に対し有意な低下を示した。投与30分後の心拍数においては、プラセボ群に対し有意な低下を認めなかった (重要な基本的注意⑥参照)

	投与前	撮影時	30分後
プラセボ群 (58例)	79.1 $\pm$ 9.2	73.7 $\pm$ 11.8	72.0 $\pm$ 8.2
本剤群 (55例)	78.3 $\pm$ 10.1	62.6 $\pm$ 7.8 [#]	70.3 $\pm$ 8.0

心拍数 (回/分)。[#]：p<0.05 (検定：両側)

③本剤0.125mg/kgの1分間静注での冠動脈CT及び心臓カテーテルを用いた冠動脈造影を施行し、両検査による診断結果を比較した。有意狭窄の検出に関する心臓カテーテルを用いた冠動脈造影を基準とした冠動脈CTの診断能 (感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率) について、本剤群の診断能はプラセボ群と同程度の数値であったことから、本剤群は冠動脈CTの診断能に影響を与えないことが示された

	プラセボ群	本剤群
感度	100% (17/17)	100% (30/30)
特異度	98.0% (395/403)	98.6% (479/486)
陽性的中率	68.0% (17/25)	81.1% (30/37)
陰性的中率	100% (395/395)	100% (479/479)

()：セグメント数

②国内第III相試験 ②⑦プラセボ対照とした二重盲検比較試験で、症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、冠動脈造影が必要で、冠動脈CT前の心拍数が70回/分以上、90回/分以下の患者を対象に、本剤0.125mg/kgを1分間で静注した。主要評価項目である冠動脈CTでの冠動脈描出能 (冠動脈狭窄の程度が診断可能な被験者の割合) は、プラセボ群で38.2% (42/110例)、本剤群で68.2%[#] (75/110例) であり、本剤群はプラセボ群に対し有意な改善効果を示した。なお、本試験は64列、若しくは320列CT機器の5機種を使用した。[#]：p<0.05 (χ^2 検定) ④安全性評価対象129例中8例 (6.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は、ALT上昇2例 (1.6%)、ビリルビン上昇2例 (1.6%) ⑤副次評価項目である冠動脈CTにおける撮影時の心拍数において、本剤群は

プラセボ群に対し有意な低下を示した。投与30分後の心拍数においては、プラセボ群に対し有意な低下を認めなかった（重要な基本的注意⑥参照）

	投与前	撮影時	30分後
プラセボ群（127例）	76.9±8.9	72.9±12.0	71.6±8.4
本剤群（129例）	77.6±9.5	62.6±8.5 [#]	70.1±8.4

心拍数（回/分）。[#]：p<0.05（t検定：両側）

③国内第Ⅲ相試験 ④a非盲検一般臨床試験で、症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、冠動脈造影が必要で、冠動脈CT前の心拍数が70回/分以上、90回/分以下の患者を対象に、本剤0.125mg/kgを1分間で静注した。冠動脈CTにおける冠動脈描出能（冠動脈狭窄の程度が診断可能な被験者の割合）は56.0%（14/25例）。なお、本試験は16列CT機器の3機種を使用した成績である ⑤b安全性評価対象39例中に副作用（臨床検査値異常を含む）は認められなかった 【薬効薬理】 ①作用機序：主に心臓に存在するβ₁-受容体に作用し、交感神経終末及び副腎髄質から遊離されるノルアドレナリン及びアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで徐拍作用を発現し、冠動脈CTにおける冠動脈描出能の改善効果を示す

②薬理作用 ③aβ₁-受容体選択性（特定背景関連注意①⑥⑦参照） ④本剤のβ₁及びβ₂-受容体に対するKi値は62.1及び1,890nmol/L（*in vitro*） ⑤本剤のβ₁（摘出心房筋）遮断作用

及びβ₂（気管平滑筋）遮断作用のpA₂値は6.31及び3.91（*in vitro*） ⑥本剤のα₁及びα₂-受容体に対するKi値は81.5及び180.1μmol/Lであり、α-受容体にはほとんど作用しない（*in vitro*） ⑦β-遮断作用の持続性：イソプレナリン投与による心拍数増加に対して、本剤の急速静注は用量に応じた心拍数増加抑制作用を示し、抑制作用の消失半減期は9分から12分（イヌ）。一方、同モデルでのプロプラノロール塩酸塩の急速静注では、心拍数増加を投与62分後でも有意に抑制 ⑧その他の作用 ⑨膜安定化作用（MSA：membrane stabilizing activity）及び内因性交感神経刺激作用（ISA：intrinsic sympathomimetic activity）は認められない（*in vitro*） ⑩イソプレナリン処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進に対して有意な変化を及ぼさない。プロプラノロール塩酸塩はイソプレナリン処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進を有意に抑制（イヌ）

【性状】 ランジオロール塩酸塩〔塩酸ランジオロール（JAN別）〕は白色の結晶性の粉末で、水、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。融点：約125℃

【備考】 再審査期間中（〔オノアクト〕生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合について2019年3月26日から10年、敗血症に伴う頻脈性不整脈について2020年6月29日から4年、小児の心機能低下例における頻脈性不整脈について2022年8月24日から4年）

risdiplam (JAN)
リスジプラム
脊髄性筋萎縮症治療剤

119

【基本電子添文】エブリスディドライシロップ2024年4月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《エブリスディドライシロップ 2021.06.23承認》
エブリスディ Evrysdi ドライシロップ60mg（中外）

【組成】〔ドライシロップ〕：1瓶（2g）中60mg

【効能・効果】 脊髄性筋萎縮症（遺伝子検査により発症が予測されるものを除く）

効能関連注意 ①遺伝子検査により、SMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与する ②SMN2遺伝子のコピー数が1の患者及び5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。これらの患者に投与する場合には、本剤のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察する ③永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断する。効果が認められない場合には中止する ④早産児及び生後2ヵ月未満の乳児に対する有効性及び安全性は確立していない。I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験は生後2ヵ月以上の正期産児を対象に実施され、薬物動態、有効性及び安全性が検討された（特定背景関連注意⑤a⑥b、臨床成績①参照）

【用法・用量】 リスジプラムとして ①生後2ヵ月以上2歳未満：0.2mg/kgを1日1回食後に経口投与 ②2歳以上：体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与

用法関連注意 ①本剤が口腔内に残るのを防ぐため、服用後に水を飲ませる ②本剤と脊髄性筋萎縮症に対する他剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 投与は、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う 【特定背景関連注意】 ①肝機能障害患者 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。当該患者は臨床試験では除外されている（薬物動態⑥参照） ②生殖能を有する者 ③妊娠可能な女性：本剤開始前に妊娠していないことを確認する。妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後少なくとも1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する。動物実験で胚胎毒性が報告されている（特定背景関連注意③参照） ④パートナーが妊娠する可能性のある男性：パートナーの妊娠を希望する場合は休薬する。投与中及び最終投与後又は休薬後の少なくとも4ヵ月

間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明する。動物実験（ラット及びカニクイザル）で雄の生殖器官における可逆的な所見（精子の変性、精子数の減少、精子の運動能力の低下）が報告されている。また、遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められている（その他の注意②参照） ③妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊婦に対して投与する必要がある場合には、胎児に対する潜在的なリスクについて明確に説明する。動物実験において胎盤通過性（ラット）が認められ、臨床用量の3倍を超える曝露量で妊娠期間延長（ラット）、臨床用量の5倍を超える曝露量で胎児重量低値及び骨格変異（ラット）、臨床用量の18倍を超える曝露量で胎児形態異常（水頭症）及び内臓変異（ウサギ）が認められている。なお、ウサギにおける水頭症は、予備試験では臨床用量の3倍を超える曝露量で認められている（特定背景関連注意②a③参照） ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている ⑤小児等 ⑥a早産児及び生後2ヵ月未満の乳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④、臨床成績①参照） ⑥b早産児及び生後2ヵ月未満の乳児では血中濃度が上昇するおそれがある。ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、年齢区分ごとのCYP3A4及びFMO3活性、並びに本剤の代謝能は0～6ヵ月児由来のミクロソームで最も低く、6ヵ月～2歳児で増加し、2～6歳児では更に増加を示した（効能関連注意④参照）

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

その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明
感染症		上気道感染	
消化器			下痢、口腔内潰瘍形成
皮膚	発疹	皮膚変色	

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ②a溶液に調製してから患者へ交付する ③調製時には本剤を吸入しないよう注意する。また、手袋等を着用し、皮膚や粘膜に直接触れないようにする。皮膚及び粘膜に付着した場合には石ケンと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄する ④調製方法：79mLの精製水を瓶に加えて施栓後、瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。リスジプラムとして0.75mg/mLの溶液80mLとなる ⑤調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）に保存し、本剤以外の容器に移し替えない。また、調製後64日以内に使用し、残液は廃棄する ⑥薬剤交付時の注意：患者又は保護者等に対し次の点に注意するよう指導する ⑦a添付されている経口投与用ディスペンサーを使用して服用する ⑦b調合乳又は母乳に混合しない ⑦c1日1回、できるだけ同じ時刻に服用する。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から6時間以内であれば、可能な限り速やかに服用する。服用予定時刻から6時間を超えた場合は、翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用する ⑧服用後に吐き出した場合は、追加で服用せず、翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用する ⑨用量の変更は医師の指示に従う ⑩溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）に保存し、本剤以外の容器に移し替えない。また、調製後64日以内に使用し、残液は使用しない。使用

後は速やかに冷蔵庫（2～8℃）に戻して保存する。やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合には、40℃以下で保存し、累積5日（120時間）以内に使用することとし、40℃を超えて保存した場合、又は累積5日（120時間）を超えて保存した場合は使用しない

③薬剤投与時の注意：経口投与が困難な場合は経鼻又は胃瘻チューブを介して投与できる

【その他の注意】非臨床試験に基づく情報

①カニクイザル慢性毒性試験において、臨床用量の2倍を超える曝露量で非可逆的な網膜視細胞変性が認められた

②遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性及びDNA傷害性は認められなかった。また、rasH2トランスジェニックマウスにおいて、臨床用量の7倍を超える曝露量で発癌性は認められなかった（特定背景関連注意

②⑤参照）

【取扱い上の注意】①高湿を避けて保存する

②遮光保存のため、本剤以外の容器に移し替えない

【保存等】25℃以下で保存。有効期間：24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日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期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}：2歳以上の承認用法・用量は、体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後経口投与。^{#2}：生後2ヵ月以上2歳未満の承認用法・用量は0.2mg/kgを1日1回食後経口投与）

①血中濃度

③単回投与：日本人健康成人（6例）に2、6又は12mg^{#1}を空腹時に単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおりで（濃度推移は添付文書参照）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は2～12mgでは用量比例的な増加を示した

用量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
2mg	8.50 (14.1%)	332 (12.8%)	4.00 (3.00-4.50)	40.5 (13.7%)
6mg	28.6 (16.7%)	1,080 (17.3%)	4.25 (2.00-5.00)	46.1 (18.0%)
12mg	54.6 (17.6%)	2,180 (17.5%)	4.00 (3.00-4.00)	45.6 (7.1%)

T_{max}は中央値（範囲）、その他は幾何平均値（幾何CV%）

⑥反復投与

⑦健康成人：健康成人8例に5mgを空腹時に1日1回14日間反復経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり（外国人データ）

評価時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1日目（8例）	25.9 (13.2%)	399 (16.2%)	3.00 (2.00-4.00)	算出せず
14日目（7例）	78.6 (23.7%)	3,160 (33.3%)	2.15 (2.00-4.00)	37.1 (17.9%)

T_{max}は中央値（範囲）、その他は幾何平均値（幾何CV%）

④I型脊髄性筋萎縮症患者：生後2ヵ月以上7ヵ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者37例を対象に、生後2ヵ月以上3ヵ月未満は0.04mg/kg、生後3ヵ月以上5ヵ月未満は0.08mg/kg、生後5ヵ月以上は0.2mg/kg^{#2}を1日1回経口投与により開始し、0.2mg/kg/日※まで漸増時の血漿中濃度データに基づき、母集団薬物動態モデルを用いて算出された投与12ヵ月時点における薬物動態パラメータの推定値〔中央値（範囲）〕は、C_{max,ss} (ng/mL) 114 (81.9-189)、AUC_{0-24h,ss} (ng・h/mL)

1,800 (1,230-3,300)。※：投与12ヵ月時点の用量

⑤II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者：2歳以上25歳以下のII型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mgを1日1回経口投与時の血漿中濃度データに基づき、母集団薬物動態モデルを用いて算出された薬物動態パラメータの推定値は次表のとおり

用量	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h,ss} (ng・h/mL)
0.25mg/kg/日（28例）	132 (103-178)	2,270 (1,560-3,020)
5mg/日（89例）	106 (58.4-208)	1,950 (1,060-3,800)

中央値（範囲）

②吸収

食事の影響：健康成人3例に6mg^{#1}を食後（高脂肪、高カロリー食）に単回経口投与時のC_{max}及びAUC_{0-24h}は空腹時に比べて、それぞれ平均値で1.2%上昇及び5.4%低下（外国人データ）

③分布

蛋白結合率：0～12歳までの小児では87.8～92.0%、生後1～7ヵ月及び2～25歳の脊髄性筋萎縮症患者では89.9及び90.2%（*in vitro*）

④代謝：健康成人男性6例に¹⁴C-標識体18mg^{#1}を単回経口投与時、血漿中の主な代謝物はM1（不活性代謝物）であった（投与後48時間までの血漿中総放射能に対するM1の割合は14.0%）（外国人データ）。主代謝酵素はフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）及びCYP3A4（*in vitro*）

⑤排泄

③日本人健康成人に2、6及び12mg^{#1}を空腹時に単回経口投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率はそれぞれ3.39%、5.10%及び4.86%

⑥健康成人男性6例に¹⁴C-標識体18mg^{#1}を単回経口投与後35日間までに放射能の53.2%が糞便中に、28.2%が尿中に排泄。未変化体は14.0%が糞便中に、7.7%が尿中に排泄（外国人データ）

⑥特定の背景を有する患者

肝機能障害患者：軽度及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類A及びB、各8例）に5mgを単回経口投与時、患者背景を対応させた健康成人（各8例）と比較して、血漿中本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（肝機能障害被験者/健康成人）（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害被験者では0.950 (0.695, 1.30) 及び0.802 (0.627, 1.03)、中等度肝機能障害被験者では1.20 (0.962, 1.49) 及び1.08 (0.830, 1.39)（外国人データ）（特定背景関連注意①参照）

⑦薬物相互作用

③イトラコナゾール：健康成人8例に本剤6mg^{#1}をCYP3A阻害薬であるイトラコナゾール1回200mgを1日2回8日間反復経口投与と併用投与時の血漿中本剤のC_{max}及びAUC_{0-120h}の幾何平均値の比（併用投与時7例/単独投与時8例）（90%信頼区間）は、それぞれ0.906 (0.841-0.976) 及び1.11 (1.03-1.19)（外国人データ）

③ミダゾラム：健康成人27例に本剤8mg^{#1}を1日1回14日間反復経口投与し、CYP3A基質であるミダゾラム2mgと併用時、血漿中ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比（併用投与時26例/単独投与時27例）（90%信頼区間）は、それぞれ1.16 (1.06-1.28) 及び1.11 (1.02-1.20)（外国人データ）

③その他：本剤は*in vitro*試験において、有機カチオントランスポーター（OCT）2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1及びMATE2-Kに対して阻害能を示し、IC₅₀値はそれぞれ8.72、0.15及び0.09μmol/L

⑧その他：薬力学

③I型脊髄性筋萎縮症患者：生後2ヵ月以上7ヵ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、生後2ヵ月以上3ヵ月未満は0.04mg/kg、生後3ヵ月以上5ヵ月未満は0.08mg/kg、生後5ヵ月以上は0.2mg/kg^{#2}を1日1回経口投与により開始し、0.2mg/kgまで漸増時のベースライン及び最終観察時の血中

SMN蛋白濃度〔中央値（範囲）〕は、2.93（0.423-5.8）及び5.37（0.761-9.39）ng/mLであり、最終観察時におけるベースラインからの変化率〔中央値（範囲）〕は、2.01（0.9-4.06）

⑥II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者：2歳以上25歳以下のII型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mgを1日1回経口投与時のベースライン及び最終観察時の血中SMN蛋白濃度〔中央値（範囲）〕は、3.58（1.54-11.4）及び7.04（0.786-13.8）ng/mLであり、最終観察時におけるベースラインからの変化率〔中央値（範囲）〕は、1.98（0.359-4.25）

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第II/III相試験（I型脊髄性筋萎縮症、FIREFISH試験）：用量設定を目的としたパート1と検証を目的としたパート2で構成される多施設共同非盲検試験である。パート2では、正期産で生まれ、生後3ヵ月以前に臨床症状を認めた生後2ヵ月以上7ヵ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者41例（うち日本人1例、SMN2遺伝子のコピー数は全例2コピー、登録時体重は4.1～10.6kg）を対象に、生後2ヵ月以上3ヵ月未満は0.04mg/kg、生後3ヵ月以上5ヵ月未満は0.08mg/kg、生後5ヵ月以上は0.2mg/kg^{※1}を1日1回経口投与^{※2}により開始し、患者集団全体で目標曝露量^{※3}を達成するよう、各患者の薬物動態データを確認した上で0.2mg/kg（2歳未満）又は0.25mg/kg（2歳以上）まで漸増時の有効性及び安全性を検討した（効能関連注意④、特定背景関連注意⑤^①参照）

②パート2において、主要評価項目である12ヵ月後のBayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition（BSID-III）の粗大運動スケールに基づく支えなしで座位を5秒以上保持できる患者の割合（90%信頼区間）は29.3%（12/41例、17.8～43.1%）であり、事前に規定した5%の達成基準^{※4}を統計学的に有意に上回った（ $P < 0.0001$ 、有意水準片側0.05、exact binomial test）。副次的評価項目である長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合は85.4%（35/41例、73.4～92.2%）であり、事前に規定した達成基準（42%）^{※4}を上回った

③パート2の副作用発現頻度（最終登録患者が12ヵ月間の投与を完了した時点）は、41例中7例（17.1%）。主な副作用は、便秘2例（4.9%）、斑状丘疹状皮疹2例（4.9%）、皮膚変色2例（4.9%）

④国際共同第II/III相試験（II型及びIII型脊髄性筋萎縮症、SUNFISH試験）：用量設定を目的としたパート1と検証を目的としたパート2で構成されるプラセボ対照多施設共同二重盲検比較試験である。パート1において、患者集団全体で目標曝露量^{※3}を達成するよう各患者の薬物動態データを確認した上でパート2の用量が決定された。パート2では、臨床症状を認める2歳以上25歳以下のII型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者180例（うち日本人15例、SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが4例、3コピーが157例、4コピーが18例、不明が1例）を対象に、本剤又はプラセボ（体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mg又はプラセボ）を1日1回食事とともに^{※5}経口投与時の有効性及び安全性を比較した

⑤パート2において、主要評価項目である12ヵ月後のMotor Function Measure（MFM）32項目の合計スコアに基づくベースラインからの平均変化量（95%信頼区間）は、本剤群（120例）では1.36（0.61～2.11）、プラセボ群（60例）で-0.19（-1.22～0.84）であり、本剤群ではプラセボ群と比較し、統計学的に有意な運動機能の改善がみられた〔 $P = 0.0156$ 、有意水準両側0.05、Mixed Model Repeated Measures（MMRM）解析〕

⑥パート2の12ヵ月後の副作用発現頻度は、本剤群120例中16例（13.3%）、プラセボ群60例中6例（10.0%）。本剤群の主な副作用

用は、上気道感染2例（1.7%）、頭痛2例（1.7%）、悪心2例（1.7%）、口腔内潰瘍形成2例（1.7%）。^{※1}：承認用法・用量（生後2ヵ月以上2歳未満）は0.2mg/kgを1日1回食後経口投与。^{※2}：母乳育児中の患者の場合は授乳後に投与することとされ、それ以外の患者の場合は食事とともに投与することとされた。^{※3}：非臨床毒性試験の無毒性量に基づき平均AUC_{0-24h, s}として2,000ng・h/mLとされた。^{※4}：各達成基準は未治療のI型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過の複数の研究に基づき設定。^{※5}：承認用法・用量（2歳以上）は、体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後経口投与

【薬効薬理】①作用機序：本剤はSMN2 mRNAの選択的スプライシングを特異的に修飾して機能性SMN蛋白の産生量を増加させる

②SMN2スプライシング修飾作用 ③*in vitro*において、SMA II型患者由来線維芽細胞及び健康被験者由来全血細胞におけるSMN2 pre-mRNAの選択的スプライシングを、エクソン7を欠いたSMN2 Δ7 mRNAの産生からエクソン7を含んだ完全長SMN2 mRNAを産生する方向へシフトさせた。更に、SMA II型患者由来線維芽細胞及びSMA II型患者のiPS細胞より誘導した運動神経細胞においてSMN蛋白量を増加させた

④内因性Smn1を遺伝的に欠損させ全長及びエクソン7欠失のヒトSMN2を導入することで重篤な神経筋機能の異常を呈し生存期間が生後3週間以下であるSMAモデルマウスにおいて、用量依存的に脳及び筋肉のSMN蛋白量を増加させた。また、モデルマウスの神経筋接合部の脱神経及び筋萎縮を抑制するとともに運動機能の保護作用を示し、生存期間の中央値が6ヵ月を超えるまで延長させた

【性状】リスジブラムは淡黄色、黄色、灰黄色又は帯緑黄色の粉末もしくは塊を含む粉末である。融点：297～299℃

【備考】再審査期間中（2021年6月23日から10年）

【保険通知】令和3年8月11日保医発0811第3号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について エブリスディドライシロップ60mg

①本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「遺伝子検査により、SMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与すること。」とされているので、SMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることを確認した遺伝子検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること

②日本小児神経学会の「ゾルゲンスマ点滴静注適正使用指針」において、「本品投与後に脊髄性筋萎縮症に対する他剤（ヌシネルセンナトリウム等）を投与した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、本品投与後の他剤（ヌシネルセンナトリウム等）投与を推奨しない。他剤による追加治療については、本品による治療の後、一定期間維持されていた運動マイルストーンが消失し、本品投与によって生じた副作用が臨床的に問題ない状態まで回復し、安全性上のリスクが十分管理可能と考えられる患者にのみ検討すること。」とされていることから、オナセムノゲン アベパルボベク（販売名：ゾルゲンスマ点滴静注）の投与後に本製剤を投与する場合は、その必要性を適切に判断し、投与が必要な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること

③本製剤は、記2(4)のとおり、新医薬品に係る投与期間制限の例外とされたことを踏まえ、令和3年9月1日から起算して1年を経過していない間は、概ね1ヵ月に

1回の頻度で診察を行うとともに、概ね2週間に1回の頻度で電話等を用いて、患者の状態や服薬の状況等を確認すること。また、その間、当該診察時には前回処方時以降の当該診察及び確

認の実施年月日を、本製剤の処方時には年齢（0歳は月齢）及び体重（20kg未満の場合）をそれぞれ診療報酬明細書の摘要欄に記載すること

rifampicin (JP)
リファンピシン
抗結核・抗ハンセン病抗生物質

616

【基本電子添文】 リファジンカプセル2024年4月改訂

【製品】 規制等：[処方]
リファジン [局] Rifadin カプセル150mg（第一三共）
リファンピシン [局] カプセル150mg（サンドーニプロ）

【組成】 [カプセル]：1カプセル中150mg（力価）

【効能・効果】 〈適応菌種〉本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉肺結核及びその他の結核症，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，ハンセン病

【用法・用量】 リファンピシンとして ①肺結核及びその他の結核症：1回450mg（力価）を1日1回毎日経口投与（増減）。ただし，感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とする。他の抗結核剤との併用が望ましい ②MAC症を含む非結核性抗酸菌症：1回450mg（力価）を1日1回毎日経口投与。原則として朝食前空腹時投与とし，年齢，症状，体重により適宜増減するが，1日最大量は600mg（力価）を超えない ③ハンセン病：1回600mg（力価）を1ヵ月に1～2回又は1回450mg（力価）を1日1回毎日経口投与（増減）。原則として朝食前空腹時投与とする。他の抗ハンセン病剤と併用する

用法関連注意 MAC症を含む非結核性抗酸菌症：投与開始時期，投与期間，併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン等，最新の情報を参考にし，投与する

【禁忌】 ①胆道閉塞又は重篤な肝機能障害のある患者（特定背景関連注意②③参照） ②ルラシドン塩酸塩，タダラフィル（アドシルカ），マシテンタン，ペマフィブラート，チカグレロル，ロルラチニブ，ポリコナゾール，イサブコナソニウム硫酸塩，ホスアンプレナビルカルシウム水和物，アタザナビル硫酸塩，リルピピリン塩酸塩，リルピピリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン，ドルテグラビルナトリウム・リルピピリン塩酸塩，エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩，ドラビリン，カボテグラビル，カボテグラビルナトリウム，レナカバビルナトリウム，ソホスブビル，レジバスビル アセトン付加物・ソホスブビル，ソホスブビル・ベルパタスビル，グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル，テノホビル アラフェナミドフマル酸塩，ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩，アメナメビル，ニルマトレルビル・リトナビル，エンシトレルビル フマル酸，アルテメテル・ルメファントリン又はブラジカンテルを投与中の患者（相互作用①参照） ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ③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（相互作用②，

重大な副作用④参照） ⑥間欠投与又は投与を一時中止し再投与する場合には，アレルギー性の副作用（ショック，アナフィラキシー，腎不全，間質性腎炎，溶血性貧血）が現れやすい ②肺結核及びその他の結核症 ④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 ⑥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 ③ハンセン病 ④「ハンセン病診断・治療指針」（厚生省・藤楓協会発行）を参考に治療を行うことが望ましい ⑥本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め，患者に十分な説明を行い，インフォームド・コンセントを得る 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ③過敏症の既往歴のある患者（ただし，本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しない） ⑥副腎皮質不全のある患者：副腎（急性）クリーゼを誘発することがある ③慢性甲状腺炎のある患者：甲状腺機能低下症を増悪又は顕在化させることがある ②肝機能障害患者 ④胆道閉塞又は重篤な肝機能障害のある患者：投与しない。症状が悪化するおそれがある（禁忌①参照） ⑤肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）：症状が悪化又は再発するおそれがある ③妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，投与しないことが望ましい。動物実験（ラット，マウス）で催奇形作用が報告されている ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている ⑤高齢者：減量するなど慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】 チトクロームP450 3A4（CYP3A4）をはじめとする肝薬物代謝酵素，UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT），P糖蛋白を誘導する作用がある。また，トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3）を阻害する作用がある。本剤は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，他剤と併用する場合には注意する

①併用禁忌

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
精神神経用剤	ルラシドン塩酸塩（ラツォダ）（禁忌②参照）	ルラシドン塩酸塩の作用が減弱するおそれがある	本剤のCYP3A4誘導作用により，ルラシドン塩酸塩の代謝を促進し，血中濃度を低下させると考えられている
循環器官用薬	タダラフィル（アドシルカ）（禁忌②参照）	タダラフィルの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により，本剤（600mg/日）の併用で，タダラフィル（10mg）のC _{max} 及びAUCをそれぞれ46%及び88%低下させると考えられている
	マシテンタン（オプスミット）（禁忌②参照）	マシテンタンの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により，

			マシテンタンの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている			ビビリン塩酸塩（ジャルカ）（禁忌②参照）	作用が減弱するおそれがある	グラビルの代謝が促進し、血中濃度を低下させると考えられている。また、CYP3A4誘導作用によりリルビピリンの代謝が促進し、血中濃度を低下させると考えられている
高脂血症用剤	ベマフィブラート（バルモディア）（禁忌②参照）	ベマフィブラートの血中濃度が上昇するおそれがある	本剤がトランスポーター（OATP1B1及びOATP1B3）を阻害すると考えられている					
血液・体液用剤	チカグレロル（ブリリント）（禁忌②参照）	チカグレロルの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、チカグレロルの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている			HIV感染症治療薬・エルビテグラビル・コビスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩（ゲンボイヤ）（禁忌②参照）	エルビテグラビル、コビスタット及びテノホビルの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、エルビテグラビル及びコビスタットの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。また、本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている
抗悪性腫瘍剤	ロルラチニブ（ロープレナ）（禁忌②参照）	ALT及びASTが上昇するおそれがある	機序は不明である					
抗真菌剤	ポリコナゾール（ブイフェンド）（禁忌②参照）	ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、ポリコナゾールのC _{max} 及びAUCをそれぞれ93%及び96%低下させると考えられている			HIV感染症治療薬・ドラビリン（ピフェルトロ）（禁忌②参照）	ドラビリンの作用が減弱するおそれがある	本剤のCYP3A4誘導作用により、ドラビリンの代謝を促進し血中濃度を低下させると考えられている
	イサブコナゾニウム硫酸塩（クレセンバ）（禁忌②参照）	イサブコナゾニウム硫酸塩の作用が減弱するおそれがある	本剤のCYP3A誘導作用により、イサブコナゾニウム硫酸塩の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている			HIV感染症治療薬・カボテグラビル・カボテグラビルナトリウム（ボカブリア）（禁忌②参照）	カボテグラビルの作用が減弱するおそれがある	本剤のUGT1A1誘導作用により、カボテグラビルの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
抗ウイルス剤	HIV感染症治療薬・ホスアンブレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ）・アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）（禁忌②参照）	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を1/5以下に低下させると考えられている			HIV感染症治療薬・レナカバビルナトリウム（シュンレンカ）（禁忌②参照）	レナカバビルの作用が減弱し、耐性が発現するおそれがある	本剤のCYP3A、P糖蛋白及びUGT1A1誘導作用により、レナカバビルの血中濃度を低下させると考えられている
	HIV感染症治療薬・リルビピリン塩酸塩（エジュラント）（禁忌②参照）		本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、リルビピリン塩酸塩の代謝を促進し、C _{min} ・C _{max} 及びAUC ₂₄ をそれぞれ89%、69%及び80%低下させると考えられている			ソホスブビル（ソバルディ）（禁忌②参照）	ソホスブビルの作用が減弱するおそれがある	本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている
						レジパスビルアセトン付加物・ソホスブビル（ハーボニー）（禁忌②参照）	レジパスビルアセトン付加物及びソホスブビルの作用が減弱するおそれがある	
						ソホスブビル・ベルパタスビル（エブクルーサ）（禁忌②参照）	ソホスブビル及びベルパタスビルの作用が減弱するおそれがある	本剤のCYP及びP糖蛋白誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度を低下させると考えられている
	HIV感染症治療薬・リルビピリン塩酸塩・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン（オデフシィ）（禁忌②参照）	リルビピリン及びテノホビルアラフェナミドの作用が減弱するおそれがある	本剤のCYP3A誘導作用により、リルビピリンの代謝が促進し、血中濃度を低下させると考えられている。また、P糖蛋白誘導作用により、テノホビルアラフェナミドの血中濃度を低下させると考えられている			グレカブレビル水和物・ビブレンタスビル（マヴィレット）（禁忌②参照）	グレカブレビル水和物及びビブレンタスビルの作用が減弱するおそれがある	本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている
						テノホビルアラフェナミドフマル酸塩（ベムリディ）（禁忌②参照）	テノホビルアラフェナミドフマル酸塩の作用が減弱するおそれがある	
	HIV感染症治療薬・ドルテグラビルナトリウム・リル	ドルテグラビル及びリルビピリンの	本剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテ			ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、効果が減弱し、耐性が発現する可能性があることから、併用	本剤のCYP3A、UGT1A1及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている

	(ビクトルビ) (禁忌②参照)	しない。また、テ ノホビル アラフェ ナミドの血漿中濃 度も低下する可能 性がある			がある	誘導作用により、 ブプレノルフィン 塩酸塩の代謝を促 進し、血中濃度を 低下させると考え られている
	アメナメビル（ア メナリーフ） (禁忌②参照)	アメナメビルの作 用が減弱するおそ れがある	本剤の肝薬物代謝 酵素（CYP3A4） 誘導作用により、 アメナメビルの代 謝を促進し、血中 濃度を低下させる と考えられている	抗パーキンソン剤	イストラデフィリ ン	本剤の肝薬物代謝 酵素（CYP3A4等） 誘導作用により、 これらの薬剤の代 謝を促進し、血中 濃度を低下させる と考えられている
	ニルマトレルビ ル・リトナビル (パキロビッド) (禁忌②参照)	ニルマトレルビル 及びリトナビルの 作用の減弱や耐性 出現のおそれがあ る	本剤のCYP3A誘導 作用により、ニル マトレルビル及び リトナビルの代謝 を促進し、血中濃 度を低下させると 考えられている	精神神経用剤	ハロペリドール ブロムペリドール オランザピン クエチアピンフマ ル酸塩 クロザピン ノルトリプチリン 塩酸塩 ミルタザピン等	
	エンシトレルビル フマル酸（ゾコー バ） (禁忌②参照)	エンシトレルビル フマル酸の作用が 減弱するおそれあ る	本剤のCYP3A誘導 作用により、エン シトレルビル フマ ル酸の代謝を促進 し、血中濃度を低 下させると考えら れている	中枢神経系用薬	ドネペジル塩酸塩 スボレキサント	
				鎮けい剤	チザニジン塩酸塩	
				強心剤	ジギタリス製剤	本剤の肝薬物代謝 酵素（CYP3A4等） 及びP糖蛋白誘導 作用によるものと 考えられている
抗寄生虫剤	アルテメテル・ル メファントリン (リアメット) (禁忌②参照)	アルテメテル及び ルメファントリン の作用が減弱する おそれがある	本剤の肝薬物代謝 酵素（CYP3A4） 誘導作用により、 アルテメテル及び ルメファントリン の代謝を促進し、 血中濃度を低下さ せると考えられて いる	不整脈用剤	キニジン硫酸塩水 和物 メキシレチン塩酸 塩 ジソピラミド プロパフェノン塩 酸塩 ビルシカイニド塩 酸塩水和物 β-遮断剤 ・メトプロロール 酒石酸塩 ・プロプラノロー ル塩酸塩等	本剤の肝薬物代謝 酵素（CYP3A4等） 誘導作用により、 これらの薬剤の代 謝を促進し、血中 濃度を低下させる と考えられている
駆虫薬	ブラジカンテル (ビルトリシド) (禁忌②参照)	ブラジカンテルの 作用が減弱するお それがある	本剤の肝薬物代謝 酵素（CYP3A4） 誘導作用により、 ブラジカンテルの 代謝を促進し、血 中濃度を約100% 低下させると考え られている	利尿剤	トルバブタン	
				血圧降下剤	ブナゾシン塩酸塩 エブレレノン カルベジロール アゼルニジピン エナラプリルマレ イン酸塩	機序は不明である
				血管収縮剤	エレトリブタン臭 化水素酸塩	本剤の肝薬物代謝 酵素（CYP3A4等） 誘導作用により、 これらの薬剤の代 謝を促進し、血中 濃度を低下させる と考えられている
				血管拡張剤	カルシウム拮抗薬 ・ベラパミル塩酸 塩 ・ニフェジピン等	
				高脂血症用剤	クロフィブラート フルバスタチンナ トリウム CYP3A4で代謝さ れる薬剤 ・シンバスタチン 等 ビタバスタチンカ ルシウム	外国人健康成人を 対象に行った併用 試験において、ビ タバスタチンのC m a x及びAUCが 上昇したとの報告 がある
				循環器官用薬	ボセンタン水和物 トレプロスチニル	これらの薬剤の作 用が減弱すること がある

②併用注意

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子			
催眠鎮静剤、抗不安剤	ベンゾジアゼピン系薬剤 ・ジアゼパム ・ミダゾラム ・トリアゾラム等	これらの薬剤の作用が減弱すること がある	本剤の肝薬物代謝 酵素（CYP3A4等） 誘導作用により、 これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている			
	不眠症治療薬 ・ゾルピデム酒石酸塩 ・ゾピクロン					
抗てんかん剤	フェニトイン カルバマゼピン等		本剤のUGT誘導作用によるものと考えられている			
	ラモトリギン					
解熱鎮痛消炎剤	アセトアミノフェン	本剤の長期投与により、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の産生を増加させると考えられている			
	ブプレノルフィン塩酸塩	これらの薬剤の作用が減弱すること	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）			

			謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
	セレキシパグ	セレキシパグの活性代謝物のAUCが低下したとの報告がある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP2C8）誘導作用により、セレキシパグの活性代謝物の代謝が促進すると考えられている
気管支拡張剤	テオフィリン	これらの薬剤の作用が減弱することがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
消化器官用薬	5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐薬 ・オンダンセトロ ン塩酸塩水和物 NK ₁ 受容体拮抗型制吐薬 ・ホスアプレピタ ントメグルミン セビメリン塩酸塩 水和物		本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている
副腎皮質ホルモン剤			本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
卵胞ホルモン・黄体ホルモン剤			
泌尿生殖器官用薬	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 ・バルデナフィル塩酸塩水和物 ・タダラフィル（シアリス、ザルティア） 過活動膀胱治療薬 ・コハク酸ソリフェナシン等 過活動膀胱治療薬 ・ミラベグロン ・ビベグロン		本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている
外用用薬	ジアフェニルスルホン		本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、ジアフェニルスルホンの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
血液凝固阻止剤	クマリン系抗凝固薬 リバーロキサバン アピキサバン ダビガトランエテ キシラートメタン	ダビガトランの血中濃度が低下する	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている 本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている 本剤のP糖蛋白誘導作用によるもの

	スルホン酸塩	ことがある	と考えられている
血液・体液用薬	クロビドグレル硫酸塩	クロビドグレル硫酸塩の血小板阻害作用が増強されることにより、出血リスクが高まるおそれがある。クロビドグレル硫酸塩との併用は避けることが望ましい	本剤のCYP2C19誘導作用により、クロビドグレル硫酸塩の活性代謝物の血漿中濃度が上昇すると考えられている
解毒剤	デフェラシロクス	これらの薬剤の作用が減弱することがある	本剤のUGT誘導作用によるものと考えられている
糖尿病用剤	カナグリフロジン水和物 その他CYP3A4等で代謝される経口糖尿病薬		本剤のUGT1A9及びUGT2B4誘導作用によるものと考えられている 本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
代謝性医薬品	ミコフェノール酸モフェチルシクロスポリン タクロリムス水和物 トファシチニブクエン酸塩 エリグルスタット酒石酸塩 レフルノミド	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、レフルノミドの活性代謝物のC _{max} が上昇したとの報告がある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、レフルノミドから活性代謝物への代謝を促進すると考えられている
抗悪性腫瘍製剤	CYP3A4等で代謝される薬剤 ・イリノテカン塩酸塩水和物 ・タモキシフェンクエン酸塩 ・トレミフェンクエン酸塩 ・イマチニブメシル酸塩 ・ゲフィチニブ ・ラパチニブトシル酸塩水和物 ・レトロゾール ・エンザルタミド等 ギルテリチニブフマル酸塩 ロミデブシン	これらの薬剤の作用が減弱することがある ロミデブシンの血中濃度が上昇するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている 本剤のCYP3A及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている 機序は不明である
抗生物質製剤	クラリスロマイシン クロラムフェニコール ドキシサイクリン塩酸塩水和物	これらの薬剤の作用が減弱することがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
抗真菌剤	カスポファンギン酢酸塩	カスポファンギン酢酸塩との併用により、本剤単回投与ではカスポファ	トランスポーター（OATP1B1）を介した輸送過程が

		ンギンのAUCが上昇し、本剤の代謝誘導作用が定常状態下ではカスポファンギンのトラフ濃度が低下したとの報告がある	影響すると考えられている
抗結核薬	抗結核薬・イソニアジド等（重要な基本的注意①③参照）	重篤な肝機能障害が現れることがある	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、イソニアジドの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の産生を増加させると考えられている
	エタンブトール塩酸塩	エタンブトール塩酸塩の視力障害を増強するおそれがある。視力障害について観察を十分に行う	機序は不明である
合成抗菌剤	リネゾリド	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、リネゾリドのC _{max} 及びAUCが低下したとの報告がある	
抗ウイルス剤	HIV感染症治療薬・HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル等） ・ネビラビン ・マラビロク ・エファビレンツ	これらの薬剤の作用が減弱することがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
	HIV感染症治療薬・ジドブジン		本剤のUGT誘導作用によるものと考えられている
	HIV感染症治療薬・ラルテグラビルカリウム		本剤のUGT1A1誘導作用によるものと考えられている
	HIV感染症治療薬・ドルテグラビルナトリウム	ドルテグラビルの血漿中濃度が低下したとの報告がある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）及びUGT1A1誘導作用によるものと考えられている
	HIV感染症治療薬・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩	テノホビルアラフェナミドフマル酸塩の作用が減弱することがある	本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている
化学療法剤	テルビナフィン塩酸塩 アゾール系抗真菌薬 ・フルコナゾール等	これらの薬剤の作用が減弱することがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
	アトバコン	アトバコンとの併用により、アトバコンの血中濃度が約53%低下し、t _{1/2} は約33時間短縮したとの報告がある	機序は不明である
天然麻薬	オキシコドン塩酸塩水和物	オキシコドン塩酸塩水和物の作用が減弱することがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、オキシコドン塩酸

			塩水和物の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている
合成麻薬	メサドン塩酸塩	メサドン塩酸塩の作用が減弱することがある	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、メサドン塩酸塩の代謝を促進し、血中濃度を低下させ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 ①劇症肝炎等の重篤な肝機能障害（頻度不明）：（重要な基本的注意①③参照） ②ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：初期症状；悪寒、顔面潮紅、呼吸困難等 ③腎不全（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明） ④溶血性貧血（頻度不明） ⑤無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（頻度不明） ⑥偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）：症状；腹痛、頻回の下痢等 ⑦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）、扁平苔癬型皮疹（頻度不明）、天疱瘡様及び類天疱瘡様皮疹（頻度不明）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明） ⑧間質性肺炎（頻度不明）

②その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓		AST上昇、ALT上昇等	黄疸
過敏症		発疹等	発熱等のかぜ様症候群、蕁麻疹等
腎臓		尿蛋白等	血尿等
血液			顆粒球減少、出血傾向、好酸球増多等
消化器	胃腸障害（食欲不振、悪心、嘔吐、胃痛、下痢、胃不快感等）		出血性びらん性胃炎
精神神経系		頭痛、めまい	不眠、いらいら感、傾眠、錯乱
内分泌			月経異常、甲状腺機能低下症、副腎機能不全
その他		しびれ感	全身倦怠感、筋脱力、手指のこわばり、浮腫、運動失調、尿・便等の着色※

※：尿、便、唾液、痰、汗、涙液がリファンピシン及びその代謝物により橙赤色等に着色する。なお、血清も同様の着色を示す。また、ソフトコンタクトレンズが変色することもある

【臨床検査結果に及ぼす影響】 ①インドシアニングリーン（ICG）排泄の遅延がみられることがある ②微生物学的検査法による血清中葉酸値、ビタミンB₁₂値が異常を示すことがある 【過量投与】 症状：皮膚・唾液・涙液・汗・顔面の橙赤色化（red man syndrome）、嘔気・嘔吐、腹痛、肝肥大、黄疸、

AST・ALT等の上昇、頭痛、顔面又は眼窩周囲浮腫、急性肺水腫、嗜眠、意識障害、痙攣、低血圧、洞頻脈、心室性不整脈、心停止 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：海外において、ボルフィリン症の患者に投与した場合、症状を誘発又は悪化させたとの報告がある 【取扱い上の注意】 瓶又はアルミビロー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 【承認条件】 ハンセン病：ハンセン病については、WHOが現在実施中の多剤併用療法の大規模二重盲検比較臨床試験が終了し、結果が公表された時点で、効能・効果、用法・用量を見直す

【薬物動態】 ①血中濃度 単回投与：健康成人4例に450mgを朝食前30分に単回経口投与時の薬物動態パラメータ（One compartment model）は、 T_{max} 1.90時間、 C_{max} 7.99 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ 2.26時間 ②分布 ③組織分布：喀痰、肺・骨・腎等の各臓器、リンパ液及び脳脊髄液等の体液に広く分布。乳汁、臍帯血及び羊水中へ移行 ④蛋白結合率：平衡透析法でヒトアルブミンに対して24.2～27.8%、ブール血清に対して22.2%（*in vitro*） ⑤代謝：健康成人に450mgを経口投与時、尿中に検出される主な代謝物は、Desacetyl-rifampicin（DA-RFP）、3-Formyl-rifamycin SV及びRFP-glucuronides等。DA-RFPは、未変化体よりやや劣る抗菌力を示した。なお、本剤は肝薬物代謝酵素チトクロームP450（主にCYP3A4）を誘導 ④排泄：健康成人男性1例に450mgを朝食前に単回経口投与後24時間までに糞便中に約58%、尿中に約30%が排泄。胆汁中に排泄された未変化体及びDA-RFPは腸肝循環する ⑤特定の背景を有する患者 ⑥腎機能障害患者：腎機能障害患者4例に300mgを単回経口投与後1～2時間で最高血中濃度（5.1～6.8 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、 $t_{1/2}$ は3.85時間。健康成人と顕著な差は認められなかったが、投与後12時間までの平均尿中回収率は3.1%と健康成人に比べて低かった ⑥透析患者：慢性腎不全患者3例に300mgを単回経口投与3時間後に透析を開始した場合、 $t_{1/2}$ は1.92～2.21時間で、健康成人と比べて短縮 ⑦肝機能障害患者：肝硬変患者13例に1日600mgを7日間毎日経口投与時、健康成人に比べ、血中濃度の上昇及び半減期の延長が認められた（外国人データ） 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験（国内臨床試験） ②肺結核 ③初回治療（1）非空洞患者221例に本剤・イソニアジドを6ヵ月間併用し、更にイソニアジドを単独で3ヵ月間計9ヵ月間投与時、投与前排菌例46例は投与開始2ヵ月以内に全例菌陰性化（培養）し、平均1.5年観察し得た182例の再排菌率は1.1%（2/182例）（2）（a）主に空洞患者に本剤・イソニアジド・ストレプトマイシンを3ヵ月間毎日併用し、更に本剤・イソニアジドを毎日、ストレプトマイシンを週2回併用時、6ヵ月目の菌陰性化率（培養）は99%（97/98例）。菌陰性化後6ヵ月間投与時及び12ヵ月間投与時の治療中止後36ヵ月までの再排菌率は、それぞれ2.3%（3/128例）及び0%（0/124例）（b）主な副作用は、聴力低下、耳鳴り、めまいの合計がそれぞれ6.3%（8/128例）、7.3%（9/124例）（3）（a）主に菌陽性の空洞患者に本剤・イソニアジドを毎日、ストレプトマイシンを週2回（又はエタンブトールを毎日）6ヵ月間併用し、更に本剤・イソニアジドを3ヵ月間（9ヵ月投与群76例）又は6ヵ月間（12ヵ月投与群75例）毎日併用。9ヵ月投与群では投与開始3ヵ月以内に、12ヵ月投与群では6ヵ月以内に全例菌陰性

化（培養）。両群の36ヵ月までの再排菌率は、1.3%（1/76例）及び2.7%（2/75例）（b）主な副作用は、好酸球増多でそれぞれ34.2%（26/76例）、33.3%（25/75例） ④再治療（1）再治療患者を対象にした本剤と他の抗結核薬との併用群（本剤準単独投与）121例、本剤・エタンブトール毎日投与群67例及び本剤（週2回）・エタンブトール投与群65例の6ヵ月目の菌陰性化率（培養）は、それぞれ50.4%（53/105例）、82.5%（47/57例）、84.5%（49/58例）。これらのうち3年間追跡し得た患者の再排菌率は、それぞれ31.3%（15/48例）、10.0%（5/50例）、7.8%（4/51例）（2）主な副作用は、胃腸症状でそれぞれ13.3%（19/147例）、18.6%（16/86例）、3.9%（3/76例） ⑤骨・関節結核 ⑥難治性骨・関節結核患者31例に本剤（300～450mg/日）をイソニアジド、パラアミノサリチル酸等いずれか1～3剤との併用で6～12ヵ月間毎日投与時、有効率は67.7%（21/31例） ④1例でAST、ALTが上昇 ⑦泌尿器結核及び性器結核 ⑧未治療尿路結核患者83例に本剤450mg/日をイソニアジド（又はイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム）、パラアミノサリチル酸と2年間以上毎日併用時の治癒率は91.6%（76/83例） ④83例中報告された副作用は65.0%（54/83例）で、主な副作用は、肝機能障害19.3%（16/83例）、血小板減少13.3%（11/83例）、胃腸症状12.0%（10/83例） ④リンパ節結核 ⑦リンパ節結核患者29例に本剤450mg/日をイソニアジド、エタンブトール等と1～6ヵ月間毎日併用時、観察し得た37個の腫大リンパ節に対する有効率は94.6%（35/37個） ④29例中報告された副作用は20.7%（6/29例） ②製造販売後調査等 ハンセン病：ハンセン病患者を対象にした使用成績調査でリファンピシンは本剤を含み5製剤使用 ④有効性評価対象症例での有効率は90.5%（105/116例）。多菌型に対する有効率は89.7%（96/107例）、少菌型に対する有効率は100%（7/7例） ⑤118例中報告された副作用は22.9%（27/118例）で、主な副作用は胃不快感、嘔吐等の胃腸障害5.1%（6/118例） 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、放線菌*Streptomyces mediterranei*から発見されたRifamycinの誘導体である。細菌のDNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害することにより抗菌作用を示すが、動物細胞のRNAポリメラーゼは阻害しない ②抗菌力 ④分裂静止結核菌及び分裂増殖結核菌に対して殺菌作用を示し、ヒト型結核菌H₃₇Rv株に対する最小発育阻止濃度（MIC）は、Dubos液体培地では0.05 $\mu\text{g/mL}$ 、Kirchner半流動培地では0.1～0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、1%小川培地では10 $\mu\text{g/mL}$ （*in vitro*） ⑤ヒト型結核菌黒野株によるマウス実験的結核症に対し、本剤10mg/kgの経口投与は、静注のストレプトマイシン10mg/kg、イソニアジド1mg/kg投与よりも優れた治療効果。H₃₇Rv株によるマウス実験的結核症に対しても本剤1mg/kg（皮下注）はストレプトマイシン1mg/kg（皮下注）に優る治療成績。また本剤により喀痰中の結核菌が培養陰性化した症例の空洞内結核菌に対しても作用し、早期かつ高率に培養陰性化する ③耐性：比較的高い頻度で耐性菌が出現するが、他の抗結核薬との交差耐性は認められていない（*in vitro*）

【性状】 リファンピシン（RFP）は橙赤色～赤褐色の結晶又は結晶性の粉末である。水、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくい