

anamorelin hydrochloride (JAN)
アナモレリン塩酸塩
グレリン様作用薬

399

【基本電子添文】 エドルミズ錠2024年12月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《エドルミズ錠
50mg 2021.01.22承認》
エドルミズ Adlumiz 錠50mg（小野薬品）

【組成】 [錠剤]：1錠中50mg

【効能・効果】 次の悪性腫瘍におけるがん悪液質：非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌

効能関連注意 ①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌のがん悪液質患者に使用する ②栄養療法等で効果不十分ながん悪液質の患者に使用する ③6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振があり、かつ次の④～⑥のうち2つ以上を認める患者に使用する ④疲労又は倦怠感 ⑤全身の筋力低下 ⑥CRP値0.5mg/dL超、ヘモグロビン値12g/dL未満又はアルブミン値3.2g/dL未満のいずれか1つ以上。（参考）④疲労又は倦怠感、⑤全身の筋力低下については、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 日本語版 JCOG訳を参考に評価を行い、Grade 1以上を症状の目安とする。なお、筋力低下については、握力や歩行速度、椅子立ち上がりなどの指標も参考に評価を行う ④食事の経口摂取が困難又は食事の消化吸収不良の患者には使用しない（禁忌⑦参照）⑤臨床成績の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景、有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う

【用法・用量】 アナモレリン塩酸塩として100mgを1日1回、空腹時経口投与

用法関連注意 ①食事の影響を避けるため本剤は空腹時に服用し、服用後1時間は食事をしない（薬物動態②⑥参照）②本剤により体重増加又は食欲改善が認められない場合、投与開始3週後を目途に原則中止する ③12週間を超える投与経験はなく、体重、問診により食欲を確認する等、定期的に投与継続の必要性を検討する（臨床成績①④⑥参照）

【警告】 本剤はがん悪液質の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与する。また、投与開始に先立ち、患者又はその家族に本剤のベネフィット及びリスクを十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②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〕 ③心筋梗塞又は狭心症のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある〕 ④高度の刺激伝導系障害（完全房室ブロック等）のある患者〔本剤はナトリウムチャンネル阻害作用を有するため、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次の薬剤を投与中の患者：クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ポリ

コナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、エンシトレルビル フマル酸（相互作用①参照） ⑥中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh分類B及びC）のある患者〔本剤の体内からの消失には主に肝臓が寄与しているため、血中濃度が上昇し、刺激伝導系抑制が現れるおそれがある〕（重大な副作用②、薬物動態⑦⑧参照） ⑦消化管閉塞等、消化管の器質的異常による食事の経口摂取が困難な患者（効能関連注意④参照）

【重要な基本的注意】 ①本剤はナトリウムチャンネル阻害作用を有するため刺激伝導系に抑制的に作用する。本剤により心電図異常（顕著なPR間隔又はQRS幅の延長、QT間隔の延長等）が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は、心電図、脈拍、血圧、心胸比、電解質等を定期的に測定し、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。なお、投与初期には特に注意する（特定背景関連注意①③～⑤、重大な副作用④、臨床成績①④⑥参照） ②高血糖が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に血糖値や尿糖の測定を行う（特定背景関連注意①⑧、重大な副作用⑥参照） ③肝機能障害が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行う（重大な副作用③参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④基礎心疾患（弁膜症、心筋症等）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心筋梗塞又は狭心症の既往のある患者：心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある ⑥刺激伝導系障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者：本剤はナトリウムチャンネル阻害作用を有するため、刺激伝導系に抑制的に作用し、悪化させるおそれがある（重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ④QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者：QT間隔延長が起こるおそれがある（重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ⑤電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）のある患者：刺激伝導系抑制が現れるおそれがある（重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ⑥アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者：アントラサイクリン系薬剤には、蓄積性の心毒性があるため重篤な副作用を起こすおそれがある ⑧糖尿病患者：血糖値を上昇させることがある（重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照） ②肝機能障害患者 軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）のある患者：中程度のCYP3A4阻害剤を併用する場合は、特に注意する。本剤の体内からの消失には主に肝臓が寄与しているため、血中濃度が上昇し、刺激伝導系抑制が現れるおそれがある。また、中程度のCYP3A4阻害剤の併用により、本剤の代謝が阻害され、更に血中濃度が上昇するおそれがある（相互作用②、重大な副作用④、薬物動態⑦⑧参照） ③妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。マウスへのグレリンあるいはグレリンアナログの投与により胚発生の遅延、胎児体重の低値、妊娠率の低下、胎児数の減少が認められている。また、本剤の胎盤通過性は不明であるが、脂溶性が高いこと、弱塩基性であること等を考慮すると、胎盤を通過する可能性がある ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、脂溶性が高いこと、弱塩基性であること等を考慮すると、乳汁中に移行する可能性が

ある ⑤小児等：小児等に対する臨床試験は実施していない

⑥高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能（腎機能，肝機能，免疫機能等）が低下している

【相互作用】主にCYP3A4により代謝される（薬物動態④参照）

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン（クラリシッド） イトラコナゾール（イトリゾール） ポリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア） コピシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、プレジコピックス、シムツーザ） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） （禁忌⑥参照）	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある	これらの薬剤のCYP3A4に対する強い阻害作用により、本剤の代謝が阻害される

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈薬 ・ビルシカイニド塩酸塩水和物等	これらの薬剤の催不整脈作用が増強されるおそれがある	本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有するため、これらの薬剤との併用により、催不整脈作用が増強される可能性がある
β-遮断剤 ・アテノロール等	過度の心機能抑制作用が現れることがある	両剤の陰性変力作用と変伝導作用により相互に心機能抑制作用を増強するおそれがある
心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 ・アントラサイクリン系薬剤等	これらの薬剤の心毒性が増強されるおそれがある	本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有するため、これらの薬剤との併用により、心毒性が増強される可能性がある
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 ・イミプラミン等	QT間隔延長，心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある	本剤の刺激伝導系抑制作用により、これらの薬剤のQT間隔延長作用が増強するおそれがある
中程度のCYP3A4阻害剤 ・エリスロマイシン ・ジルチアゼム ・ホスアンブレナビル ・イマチニブ等 （特定背景関連注意②，薬物動態⑦b参照）	本剤の血中濃度が上昇し，副作用の発現が増強されるおそれがある	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し，副作用の発現が増強されるおそれがある	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される
CYP3A4誘導剤 ・カルバマゼピン ・リファンピシン ・フェニトイン ・セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 （薬物動態⑦a参照）	本剤の血中濃度が低下し，効果が減弱するおそれがある	これらの薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により，本剤の代謝が促進される

【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刺激伝導系抑制（10.7%）：心電図異常（顕著なPR間隔又はQRS幅の延長，QT間隔の延長等），房室ブロック，頻脈，徐脈，動悸，血圧低下，上室性期外収縮等が現れることがある（禁忌⑥，重要な基本的注意①，特定背景関連注意①c～e②参照） ⑤高血糖（4.3%），糖尿病の悪化（4.3%）：口渇，頻尿等の症状の発現に注意し，必要に応じてインスリン，経口血糖降下薬の投与や本剤を中止するなど，適切な処置を行う（重要な基本的注意②，特定背景関連注意①⑧参照） ⑥肝機能障害（6.4%）：AST，ALT，Al-P，γ-GTP，血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が現れることがある（重要な基本的注意③参照）

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害			リンパ球減少
耳及び迷路障害			突発性難聴
内分泌障害			ACTH増加
眼障害			眼充血，霧視，眼球乾燥症
胃腸障害		悪心，下痢，腹痛	う歯，胃腸出血，口内炎，嘔吐，腹部膨満，口唇炎，食道痛
全身障害		倦怠感，浮腫，発熱	無力症，胸痛，顔面浮腫，口渇，異常感，熱感
感染症			歯肉炎，咽頭炎
代謝及び栄養障害		耐糖能障害，尿中ブドウ糖陽性	高トリグリセリド血症，クロール減少，コレステロール増加，カリウム増加，ナトリウム減少，トリグリセリド増加
筋骨格系及び結合組織障害			筋力低下，脊柱管狭窄症，筋痙攣
精神・神経系障害		頭痛	意識消失，せん妄，浮動性めまい，味覚異常，末梢性ニューロパチー，傾眠，不眠症
腎及び尿路障害		尿蛋白	尿中血陽性
呼吸器，胸郭及び縦隔障害			呼吸困難，胸水
皮膚及び皮下組織障害		発疹，多汗症	痒疹症，冷汗，皮膚剥脱
血管障害		高血圧，ほてり	血圧上昇
その他	グリコヘモグロビン増加	血中ブドウ糖増加，LDH増加	女性性乳房，前立腺炎

【保存等】室温保存。有効期間：4年 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施する ②製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄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，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】（#：承認用法・用量は1日1回100mgを空腹時経口投与）
①血中濃度 ④単回投与：日本人健康成人（各6例）に50～125mg[#]を空腹時に単回経口投与時のアナモレリンの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータを次に示す。50～125mg[#]の範囲で用量比以上の曝露の増加が認められた

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
50	176 ± 63	1.8 (0.50, 2.5)	639 ± 263	9.2 ± 1.0
100	707 ± 307	0.75 (0.50, 2.0)	1,970 ± 890	8.8 ± 0.9
125	1,230 ± 590	0.50 (0.25, 0.75)	2,900 ± 1,200	8.2 ± 0.7

T_{max} は中央値（最小値，最大値）

⑥反復投与：日本人健康成人（各6例）に50～150mg[#]を1日1回空腹時に反復経口投与時の投与7日目におけるアナモレリンの薬物動態パラメータを次に示す。血漿中アナモレリン濃度は投与7日目以内に定常状態に達した。50～150mg[#]の範囲で用量比以上の曝露の増加が認められた

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
50	158 ± 53	2.0 (0.50, 4.0)	574 ± 132	9.4 ± 0.7
100	629 ± 203	0.88 (0.50, 1.5)	1,880 ± 430	9.4 ± 0.6
125	835 ± 362	0.75 (0.50, 1.0)	2,320 ± 780	9.2 ± 0.4
150	891 ± 216	0.88 (0.75, 4.0)	2,940 ± 1,170	9.6 ± 1.8

T_{max} は中央値（最小値，最大値）

③がん悪液質患者における血漿中濃度 ⑦国内臨床試験
（ONO-7643-04試験）：日本人非小細胞肺癌のがん悪液質患者83例に、100mgを1日1回空腹時に12週間反復経口投与時のアナモレリンの血漿中濃度（ng/mL）を次に示す。投与開始日：[投与1時間後（83例）] 1,130 ± 990。投与期1週，3週又は6週※：[投与前（76例）] 26.1 ± 25.2，[投与1時間後（76例）] 1,120 ± 922，[投与4～6時間後（76例）] 385 ± 324 ④国内臨床試験（ONO-7643-05試験）：日本人大腸癌，胃癌又は膵癌のがん悪液質患者49例に100mgを1日1回空腹時に12週間反復経口投与時のアナモレリンの血漿中濃度（ng/mL）を次に示す。投与開始日：[投与1時間後（49例）] 761 ± 703。投与期1週，3週又は6週※：[投与前（44例）] 20.5 ± 18.4，[投与1時間後（44例）] 711 ± 559，[投与4～6時間後（43例）] 287 ± 248。

※：被験者は投与期1週，3週又は6週のいずれかの日に治験薬投与前，投与1時間後，投与4～6時間後に採血することとされた

②吸収 ④絶対的バイオアベイラビリティ：健康成人（8例）に100mgを単回経口投与又は10mg[#]を単回静注時，アナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティは37.0%（外国人データ）

⑥食事の影響：日本人健康成人（7例）に50mg[#]を空腹時，食事開始前1時間又は食事終了後2時間に単回経口投与。食事開始前1時間に投与時のアナモレリンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は，空腹時と比較してそれぞれ1.09及び0.80倍で，臨床上的問題となる影響は認められなかった。食事終了後2時間に投与時のアナモレ

リンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は，空腹時と比較してそれぞれ0.31及び0.49倍に低下し，食事の影響が認められた（用法関連注意

①参照） ③分布（*in vitro*）：ヒト血漿中蛋白結合率は97.3～98.3%，主結合蛋白はα1-酸性糖蛋白（AGP） ④代謝（*in vitro*）：主代謝酵素はCYP3A4（相互作用参照） ⑤排泄：健康成人（8例）に¹⁴C-標識体25mgを単回経口投与時，投与放射能の92～93%が糞中に，残り7～8%が尿中に排泄。尿中には投与放射能の1%が未変化体として排泄。体内からの消失には主に肝臓が寄与していると考えられる（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：日本人及び外国人のがん悪液質患者における母集団薬物動態（PPK）解析〔腎機能正常者※（159例），腎機能障害患者※（軽度169例，中等度71例，重度5例）〕の結果，eGFRはアナモレリンのCL/Fに影響を及ぼす共変量ではなかった。※：eGFR（mL/min/1.73m²）による分類（正常：eGFR≥90，軽度：60≤eGFR<90，中等度：30≤eGFR<60，重度：eGFR<30） ⑦薬物相互作用 ④リファンピシン（外国人データ）：健康成人（16例）にリファンピシン（強いCYP3A4の誘導剤）600mgを1日1回7日間反復経口投与時に本剤100mgを併用経口投与時，単剤投与時と比較してアナモレリンのC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ0.43及び0.32倍に低下（相互作用②参照） ⑥生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション：生理学的薬物動態モデルを用いて推定された肝機能障害の重症度別の肝機能障害及び中程度のCYP3A4阻害剤併用による血漿中アナモレリンの曝露量の上昇倍率をもとに，代表的な背景を有するがん悪液質患者※が肝機能障害を有しかつ中程度のCYP3A4阻害剤を併用時の曝露量を予測。中等度以上の肝機能障害患者のC_{max}及びAUC_{t au}は，これまで経験したC_{max}及びAUC_{t au}の範囲（それぞれ3,670ng/mL及び14,100ng・h/mL，いずれもベイズ推定に基づく予測値）を超える可能性があることが示された（禁忌⑥，特定背景関連注意

②，相互作用②参照）。※：PPK解析で，体重及びAGP濃度が共変量となったことから，体重が38.6kg（PPK解析に供した集団における体重の5%値）及びAGP濃度が242mg/dL（AGP濃度の95%値）の背景を有するがん悪液質患者の定常状態時のC_{max}及びAUC_{t au}の予測値（それぞれ2,300ng/mL及び6,820ng・h/mL）を，代表的な背景を有する患者の曝露量とした

《中程度のCYP阻害剤の非併用及び併用時の曝露量の予測値》

肝機能障害	中程度のCYP3A4阻害剤	定常状態時のC _{max} の予測値 (ng/mL)	定常状態時のAUC _{t au} の予測値 (ng・h/mL)
軽度	非併用	2,300	8,870
	併用	3,220	13,600
中等度	非併用	3,680	15,700
	併用	4,600	21,800
重度	非併用	4,140	20,500
	併用	4,830	26,600

③その他（④～⑦は外国人健康成人データ） ⑦*in vitro*試験成績（1）CYP3A4を阻害し，CYP3A4を誘導した（2）P-gp及びOATP1B3の基質である（3）MATE1を阻害した ④ケトコナゾール：12例にケトコナゾール（強いCYP3A4の阻害剤）200mgを12時間間隔で3回経口投与時に本剤25mg[#]を併用経口投与時，単剤投与時と比較してアナモレリンのC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ3.12及び3.22倍に上昇 ⑤ミダゾラム（経口製剤，国内未承認）：8例に本剤75mg[#]を1日1回6日間反復経口投

与時にCYP3A4の基質であるミダゾラム（単剤投与時：6mg、本剤との併用時：3mg）を併用経口投与時、単剤投与時と比較してミダゾラムの投与量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.28及び0.98倍 ⑤パロキセチン：16例にパロキセチン（強いCYP2D6の阻害剤）20mgを1日1回11日間反復経口投与時に本剤100mgを併用経口投与時、単剤投与時と比較してアナモレリンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.28及び0.87倍で、パロキセチンの臨床問題となる影響は認められなかった ⑥パントプラゾール：12例にパントプラゾール40mgを2回静注時に本剤25mg[#]を併用経口投与時、単剤投与時と比較してアナモレリンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.21及び1.06倍で、パントプラゾール併用による胃内pH上昇はアナモレリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 ②国内臨床試験（ONO-7643-04試験）：日本人非小細胞肺癌^{※1}のがん悪液質患者^{※2}173例（本剤83例、プラセボ90例）を対象に、本剤100mg又はプラセボを1日1回空腹時に12週間経口投与。^{※1}：化学放射線療法の適応となるⅢ期又は根治照射不能なⅢ/Ⅳ期又は術後再発、かつPerformance Statusが2以下の患者。^{※2}：6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振が認められ、かつ次の4項目のうち2つ以上を満たす患者（1）疲労又は倦怠感、（2）全身筋力低下、（3）上腕筋囲（cm）＜10パーセントイル、（4）CRP値0.5mg/dL超、Hb値12g/dL未満、アルブミン値3.2g/dL未満のいずれか ③主要評価項目である除脂肪体重（LBM）のベースラインからの12週間の平均変化量は次のとおりで、本剤のプラセボに対する有意差が示された（ $p < 0.0001$ ）

	プラセボ群 (90例)	本剤100mg群 (82例)
ベースラインのLBM値 (kg) (平均値 ± 標準偏差)	37.06 ± 6.34	38.77 ± 7.04
ベースラインからの12週間の平均変化量 (kg) (最小二乗平均値 ± 標準誤差)	-0.17 ± 0.17 ^{#2}	1.38 ± 0.18 ^{#3}
プラセボ群との群間差 ^{#1} (kg) [95%信頼区間], p 値 ^{#4}	-	1.56 ^{#3} [1.11, 2.00] <0.0001

^{#1}：投与群、時点（週）及び体重減少の程度（5%以上10%以下、10%超）を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析。^{#2}：ベースライン及び治験薬投与後の値がない7例を除いた83例のデータ。^{#3}：ベースライン及び治験薬投与後の値がない9例を除いた73例のデータ。^{#4}：有意水準両側5% ④安全性評価対象となった83例中34例（41.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、第一度房室ブロック5例（6.0%）、発疹5例（6.0%） ⑤心機能に関する中止基準、休薬基準及び注意喚起基準は次のとおりで、本剤群で中止基準に該当したのは1.2%（1/83例、理由(g)）、休薬基準に該当したのは3.6%（3/83例、理由(b)が2例及び(d)が1例）及び注意喚起基準に該当したのは16.9%（14/83例、理由(a)が6例、(b)が2例及び(c)が6例）（用法関連注意③、重要な基本的注意①参照）（1）心機能に関する中止基準：次のいずれかの基準に該当した患者（a）狭心症又は心筋梗塞を発症した患者（b）第Ⅱ度又はⅢ度の房室ブロックが認められた患者（c）心拍数40回/分未満の洞性徐脈、洞房ブロック、洞不全症候群が認められた患者（d）完全左脚ブロック、高度な軸偏位を伴う完全右脚ブ

ロック、重度の心室期外収縮（多源性、2連発以上又はR on T現象）が認められた患者（e）うつ血性心不全が認められた患者、又は心機能の低下が認められた患者（f）前ショック状態など高度の血圧低下が認められた患者（g）CTCAE v4.0JのGrade 3以上かつコントロール不良の胸水貯留、若しくは心嚢液貯留が認められた患者（h）心機能に関する休薬基準に該当して休薬し、投与再開時に再度休薬基準に該当した患者（2）心機能に関する休薬基準：次のいずれかの基準に該当した患者（a）PR間隔が280msを超え、投与開始日の投与前値と比較して25%以上延長した場合（b）QRS幅が120msを超え、投与開始日の投与前値と比較して25%以上延長した場合（c）院内測定収縮期血圧あるいは自己測定収縮期血圧がそれぞれのベースライン値から20%以上低下し、強いめまいや動悸などの症状を自覚した場合（d）不整脈に伴うと考えられる強いめまいや動悸などの症状を自覚した場合（3）心機能に関する注意喚起基準：次のいずれかの基準に該当した患者（a）PR間隔が200msを超え、投与開始日の投与前値と比較して25%以上延長した場合（b）QRS幅が100msを超え、投与開始日の投与前値と比較して25%以上延長した場合（c）QTcB若しくはQTcFが480ms以上となった場合（4）心電図等の測定頻度：心電図等の測定頻度は次のとおり（a）心電図、脈拍、血圧：本剤の投与開始前、投与開始1週及び投与開始3週毎（b）電解質：本剤の投与開始前及び投与開始3週毎 ⑥国内臨床試験（ONO-7643-05試験）：日本人大腸癌、胃癌又は膵癌^{※1}のがん悪液質患者^{※2}49例を対象に、本剤100mgを1日1回空腹時に12週間経口投与。^{※1}：根治切除不能、根治照射不能な進行癌又は術後再発、かつPerformance Statusが2以下（膵癌においてはPerformance Statusが1以下）の患者。^{※2}：6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振が認められ、かつ次の4項目のうち2つ以上を満たす患者（1）疲労又は倦怠感、（2）全身筋力低下、（3）上腕筋囲（cm）＜10パーセントイル、（4）CRP値0.5mg/dL超、Hb値12g/dL未満、アルブミン値3.2g/dL未満のいずれか ⑦主要評価項目である除脂肪体重のベースラインからの変化量が一度も0kg未満にならなかった被験者の割合 [95%信頼区間] は、63.3%（31/49例）[48.3%, 76.6%] ⑧安全性評価対象となった49例中21例（42.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、 γ -GTP増加4例（8.2%）、心電図QRS群延長3例（6.1%）、高血糖3例（6.1%） ⑨心機能に関する中止基準、休薬基準及び注意喚起基準は国内臨床試験（ONO-7643-04試験）と同様で、本剤群で中止基準に該当した症例はおらず、休薬基準に該当したのは6.1%（3/49例、理由(a)及び(b)が1例、(b)が2例）及び注意喚起基準に該当したのは12.2%（6/49例、理由(a)が3例、(b)及び(c)が1例、(c)が2例）。心電図の測定頻度についても国内臨床試験（ONO-7643-04試験）と同様（用法関連注意③、重要な基本的注意①参照） ⑩その他 QT間隔に及ぼす影響：健康成人（7例）に400mg[※]を空腹時に単回経口投与時、1例でQRS幅延長が認められた。健康成人（60例）に心電図の中央判定を行った結果、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（ $\Delta \Delta QTcF$ ）の最大値（95%片側信頼区間の上限値）は、100mg群で6.16（7.73）ms及び300mg群で7.38（10.31）ms（外国人データ）。[※]：承認用法・用量は1日1回100mgを空腹時経口投与 【薬効薬理】 ①作用機序：グレリン受容体であるGHS-R_{1a}（成長ホルモン放出促進因子受容体タイプ1a）に対する作動作用を有する。GHS-R_{1a}の活性化を介して成長ホ

ルモン（GH）の分泌を促進し食欲を亢進することで、体重を増加 ②薬理作用 ①組換え型ヒトGHS-R_{1a}に結合し、ラット下垂体細胞に作用してGHの分泌を促進（*in vitro*） ②ラットへの単回経口投与で血漿中GH濃度を増加 ③ラットへの反復経口投与で摂餌量及び体重を増加

【性状】 アナモレリン塩酸塩は白色～灰白色の固体であり、水、メタノール、エタノール又は*N*-メチルピロリドンに溶けやすい

【備考】 再審査期間中（2021年1月22日から8年）

【保険通知】 令和3年4月20日保医発0420第3号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について エドルミズ錠50mg ①本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，胃癌，膵癌，大腸癌のがん悪液質患者に使用すること。」「栄養療法等で効果不十分ながん悪液質の患者に使用すること。」及び「食事の経口摂取が困難又は食事の消化吸収不良の患者には使用しないこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること ②本製剤の効能又は

効果に関連する使用上の注意において、以下のアに該当し、イ～エのうち2つ以上を認める患者に使用することとされているため、投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に以下のア～エのうち該当するものをすべて記載すること ア 6ヵ月以内での5%以上の体重減少及び食欲不振 イ 疲労又は倦怠感 ウ 全身の筋力低下 エ CRP値0.5mg/dL超、ヘモグロビン値12g/dL未満又はアルブミン値3.2g/dL未満のいずれか1つ以上 なお、「イ 疲労又は倦怠感」及び「ウ 全身の筋力低下」については、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）日本語版JCOG訳を参考に評価を行い、Grade 1以上を症状の目安とすること。また、筋力低下については、握力や歩行速度、椅子立ち上がりなどの指標も参考に評価を行うこと ③本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意において、「本剤投与により体重増加又は食欲改善が認められない場合、投与開始3週後を目途に原則中止すること。」及び「12週間を超える本剤の投与経験はなく、体重、問診により食欲を確認する等、定期的に投与継続の必要性を検討すること。」とされているので、投与継続の検討を行った直近の年月日を記載すること

apalutamide (JAN)

アパルタミド

前立腺癌治療剤

429

【基本電子添文】 **アーリーダ錠2024年12月改訂**

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《アーリーダ錠60mg
2019.03.26承認》
アーリーダ Erleada 錠60mg（ヤンセン）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中60mg

【効能・効果】 ①遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 ②遠隔転移を有する前立腺癌

効能関連注意：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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認する

【用法・用量】 アパルタミドとして、1日1回240mgを経口投与。患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬、減量又は中止する ④減量して投与を継続する場合の投与量（減量レベル：投与量） ⑦通常投与量：240mg ①1段階減量：180mg ②2段階減量：120mg ⑥副作用発現時の用量調節基準（副作用：処置） ⑦痙攣発作：中止 ④⑦以外の副作用（Grade※3又は4の場合）：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬。なお、再開する場合には、次の基準を参考に、本剤の減量等を考慮する (1)初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与 (2)再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与。※：GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる ②外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②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、レナカパビルナトリウムを投与中の患者（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 ①内分泌療法剤であり、癌に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用する ②痙攣発作が現れることがあるので、投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる（重大な副作用①参照） ③心臓障害が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は適宜心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に確認する（重大な副作用⑥参照） ④間質性肺疾患が現れることがあるので、投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察する。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明する（特定

背景関連注意①③、重大な副作用⑥参照） ⑤重度の皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群が現れることがあるので、皮疹発現時には早期に皮膚科医に相談し、本剤の休薬又は中止を考慮する。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者に指導する（重大な副作用③④参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者：痙攣発作を起こすおそれがある（重大な副作用①参照） ⑥痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等）：痙攣発作を誘発するおそれがある（重大な副作用①参照） ③間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（重要な基本的注意④、重大な副作用⑥参照） ②肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者：本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者に対する臨床試験は実施していない ③小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ④高齢者：患者の状態を観察しながら投与する。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い

【相互作用】 本剤は主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P糖蛋白（P-gp）、Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）及び有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（OATP1B1）を誘導する（薬物動態④⑦⑧参照）

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッドパック）（禁忌②参照）	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある。ニルマトレルビル・リトナビルからCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮する。また、ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度が低下することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現やニルマトレルビル・リトナビルの作用の減弱に十分注意する	ニルマトレルビル・リトナビルがCYP3Aによる本剤の代謝を競合的に阻害する。また、本剤がCYP3Aを誘導する
エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ）（禁忌②参照）	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。また、エンシトレルビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	エンシトレルビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝を阻害する。また、本剤のCYP3A誘導作用により、エンシトレルビルの代謝が促進される
レナカパビルナトリウム（シュレンカ）（禁忌②参照）	レナカパビルの血中濃度が低下するため、作用が減弱し、レナカパビルに対する耐性出現のおそれがある	本剤がCYP3A及びP-gpを誘導する

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害剤・クロビドグレル等（薬物動態⑦⑧参照）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮する。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮する。また、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現やニルマトレルビル・リトナビルの作用の減弱に十分注意する	これらの薬剤のCYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある

	得ずCYP2C8阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する	
CYP3A阻害剤 ・イトラコナゾール ・リトナビル ・クラリスロマイシン等 (薬物動態⑦a参照)	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮する。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性はある
CYP3Aの基質となる薬剤 ・ミダゾラム ・ダルナビル ・フェロジピン ・シンバスタチン等 (薬物動態⑦b参照)	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	本剤のCYP3A誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性はある
CYP2C19の基質となる薬剤 ・オメプラゾール ・ジアゼパム ・ランソプラゾール等 (薬物動態⑦c参照)	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性はある
CYP2C9の基質となる薬剤 ・ワルファリン ・フェニトイン ・セレコキシブ等 (薬物動態⑦d参照)	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性はある
P-gpの基質となる薬剤 ・フェキシフェナジン ・ダビガトラン ・ジゴキシン等 (薬物動態⑦e参照)	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	本剤がP-gpを誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性はある
BCRP及びOATP1B1の基質となる薬剤 ・ロスバスタチン ・アトルバスタチン等 (薬物動態⑦f参照)	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	本剤がBCRP及びOATP1B1を誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性はある
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 (重大な副作用a参照)	痙攣発作を誘発するおそれがある	本剤及びこれらの薬剤は、痙攣発作の閾値を低下させる

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

①**重大な副作用** ③**痙攣発作** (0.2%)：(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①a⑥、相互作用参照) ③**心臓障害**：狭心症 (0.2%)、心筋梗塞 (0.2%)、心房細動 (0.2%)、心不全 (0.3%) 等の心臓障害が現れることがある (重要な基本的注意③参照) ③**重度の皮膚障害**：中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN) (頻度不明)、多形紅斑 (0.3%) 等の重度の皮膚障害が現れることがある (重要な基本的注意⑤参照) ④**薬剤性過敏症症候群** (頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状が現れることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意する (重要な基本的注

意⑤参照) ④**間質性肺疾患** (頻度不明)：異常が認められた場合には、中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行う (重要な基本的注意④、特定背景関連注意①c参照)

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
内分泌障害		甲状腺機能低下症	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	
皮膚及び皮下組織障害	皮疹 (18.2%)、痒疹症	脱毛症	
神経系障害		味覚異常	下肢静止不能症候群
血管障害	ほてり	高血圧	
胃腸障害	悪心、下痢		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙攣	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労 (18.8%)	無力症、体重減少	
傷害、中毒及び処置合併症		転倒、骨折	

【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報 ①ラット及びイスを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている ②ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器 (凝固腺、精囊、前立腺) の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている 【取扱い上の注意】 小児の手の届かない所に保管する 【保存等】 室温保存。有効期間：24ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度 ③単回投与：健康成人 (各6例) に60※、120※、240mgを単回経口投与時、本剤及び活性代謝物 (N-脱メチル体) のC_{max} 及びAUC_{inf} は、概ね用量に比例して増加。※：承認用法・用量は1日1回240mgを経口投与。患者の状態により適宜減量

《本剤の薬物動態パラメータ》

用量 (mg)	T _{max} ^{*1} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	T _{1/2} (h)
60	2.50 (1.50, 4.00)	0.870 ± 0.192	63.9 ± 13.1	138 ± 62.0
120	1.75 (1.00, 3.00)	1.73 ± 0.285	147 ± 36.7	169 ± 54.0
240	3.50 (2.00, 5.00)	3.12 ± 0.745	227 ^{*2} ± 26.6	130 ^{*2} ± 36.9

*1：中央値 (範囲)。*2：5例

《N-脱メチル体の薬物動態パラメータ》

用量 (mg)	T _{max} ^{*1} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	T _{1/2} (h)
60	156 (120, 336)	0.112 ± 0.0396	52.3 ± 8.81	169 ± 70.2
120	324 (144, 504)	0.175 ± 0.0481	105 ± 5.67	220 ± 77.3
240	156 (120, 336)	0.385 ± 0.102	206 ^{*2} ± 34.9	167 ^{*2} ± 32.4

*1：中央値 (範囲)。*2：5例

③反復投与：遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者 (6例)

に240mg/日を反復経口投与時、血漿中濃度はおよそ4週間で定常状態に到達し、AUCに基づく平均累積率は3.55倍。定常状態における本剤の薬物動態パラメータ（Cycle1 Day22）は T_{max} 〔中央値（範囲）〕：1.44（0.950, 4.00）時間、 C_{max} ：7.57 ± 1.19 μg/mL、 AUC_{0-24h} ：122 ± 17.5 μg・h/mL、血漿中濃度推移は電子添文参照 ②吸収（外国人データ） ③絶対的バイオアベイラビリティ：健康成人6例に240mgを単回経口投与時の吸収率は高く、絶対的バイオアベイラビリティは約100% ④食事の影響：健康成人での試験において（解析対象集団：食後投与群15例＋絶食時投与群15例）本剤240mgを食後（高脂肪食）に単回経口投与時、絶食時と比較して、 T_{max} は約2時間延長し、 C_{max} は16%減少。AUCに意義のある影響は認められなかった ⑤分布：主に血清アルブミンに結合。ヒトにおける血漿中蛋白結合率は96%であり、濃度依存性は認められなかった ⑥代謝（外国人データ） ⑦主にCYP2C8, CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションで、本剤の代謝におけるCYP2C8及びCYP3Aの寄与率はそれぞれ、58%及び13%（単回投与）並びに40%及び37%（定常状態）と推定 ⑧健康成人6例に ^{14}C -標識体を含む本剤240mgを単回経口投与時、71日後までの血漿中には、主に未変化体（42%）及びN-脱メチル体（41%）が検出（相互作用参照） ⑨排泄（外国人データ）：健康成人6例に ^{14}C -標識体を含む本剤240mgを単回経口投与時、71日後までの尿中及び糞中に、投与量のそれぞれ65%及び24%が排泄。また、未変化体の尿中排泄率は1.2% ⑩特定の背景を有する患者 肝機能障害患者（外国人データ）：軽度（Child-Pugh分類A）又は中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）患者各8例に本剤240mgを単回経口投与時、本剤及びN-脱メチル体の血漿中曝露量は、肝機能正常被験者（8例）と同様 ⑪薬物相互作用 ⑫イトラコナゾール、ケトコナゾール（CYP3A阻害剤）：健康成人での試験において（解析対象集団：併用群15例＋非併用群15例）、本剤（240mg単回投与）とイトラコナゾール（200mg 1日1回投与）との併用により、本剤の C_{max} は22%減少。AUCには影響は認められなかった（外国人データ）。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションで、本剤（240mg 1日1回投与）とケトコナゾール（経口薬は国内未承認、400mg 1日1回投与）との併用により、本剤の定常状態での C_{max} 及びAUCはそれぞれ38%及び51%増加すると推定（相互作用参照） ⑬ミダゾラム（CYP3Aの基質）：去勢抵抗性前立腺癌患者での試験において（解析対象集団21例）、本剤（240mg 1日1回投与、定常状態）とミダゾラム（2mg単回投与）との併用により、ミダゾラムの C_{max} 及びAUCはそれぞれ77%及び92%減少（外国人データ）（相互作用参照） ⑭オメプラゾール（CYP2C19の基質）：去勢抵抗性前立腺癌患者での試験において（解析対象集団20例）、本剤（240mg 1日1回投与、定常状態）とオメプラゾール（40mg単回投与）との併用により、オメプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ67%及び85%減少（外国人データ）（相互作用参照） ⑮ワルファリン（CYP2C9の基質）：去勢抵抗性前立腺癌患者での試験において（解析対象集団21例）、本剤（240mg 1日1回投与、定常状態）とワルファリン（10mg単回投与）との併用により、S-ワルファリンの C_{max} 及びAUCはそれぞれ16%及び46%減少（外国人データ）（相互作用参照） ⑯フェキソフェナジン（P-gpの基質）：去勢抵抗性前立腺癌患者での試験において（解析対象集団

21例）、本剤（240mg 1日1回投与、定常状態）とフェキソフェナジン（30mg単回投与）との併用により、フェキソフェナジンのAUCが30%減少。 C_{max} に臨床的意義のある影響は認められなかった（外国人データ）（相互作用参照） ⑰ロスバスタチン（BCRP/OATP1B1の基質）：去勢抵抗性前立腺癌患者での試験において（解析対象集団20例）、本剤（240mg 1日1回投与、定常状態）とロスバスタチン（10mg単回投与）との併用により、ロスバスタチンのAUCが41%減少した。 C_{max} に臨床的意義のある影響は認められなかった（外国人データ）（相互作用参照） ⑱その他 ⑲*in vitro*試験成績 本剤及びN-脱メチル体は*in vitro*でP糖蛋白（P-gp）の基質であり、本剤及びN-脱メチル体はCYP2B6及びCYP3Aを誘導し、CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19及びCYP3Aを阻害。また、P-gp, BCRP, 有機カチオントランスポーター2（OCT2）、有機アニオントランスポーター3（OAT3）及び多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）を阻害（相互作用参照） ⑳ゲムフィブロジル（CYP2C8阻害剤）：健康成人での試験において（解析対象集団：併用群15例＋非併用群15例）、本剤（240mg単回投与）とゲムフィブロジル（国内未承認、600mg 1日2回投与）との併用により、本剤の C_{max} は21%減少し、AUCは68%増加（外国人データ）。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションで、本剤（240mg 1日1回投与）とゲムフィブロジル（国内未承認、600mg 1日2回投与）との併用により、本剤の定常状態での C_{max} 及びAUCはそれぞれ32%及び44%増加すると推定（相互作用参照） ㉑リファンピシン（CYP3A及びCYP2C8誘導剤）：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションで、本剤（240mg 1日1回投与）とリファンピシン（600mg 1日1回投与）との併用により、本剤の定常状態での C_{max} 及びAUCは、それぞれ25%及び34%減少すると推定 ㉒ピオグリタゾン（CYP2C8の基質）：去勢抵抗性前立腺癌患者での試験において（解析対象集団20例）、本剤（240mg 1日1回投与、定常状態）の併用は、ピオグリタゾン（15mg単回投与）の C_{max} 及びAUCに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（外国人データ） 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ㉓遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 国際共同第Ⅲ相試験（ARN-509-003試験）：前立腺特異抗原（PSA）倍加時間が10ヵ月以下^{*1}の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌^{*2}患者を対象に、アンドロゲン除去療法（ADT）の併用下で、本剤とプラセボを比較することを目的とした二重盲検ランダム化試験が実施された（有効性解析対象例1,207例、日本人55例）。本剤群では本剤240mgを1日1回連日経口投与 ㉔主要評価項目は無転移生存期間（MFS）と設定。MFSの最終解析（解析イベント数419）の結果、中央値は、本剤群40.51ヵ月、プラセボ群15.70ヵ月で、本剤群で統計的に有意な延長を示した（ハザード比：0.297, 95%信頼区間：0.244～0.362, 層別log-rank検定：p<0.0001）。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数はMFS別（本剤群、プラセボ群の順）に、0ヵ月（806, 401）、4ヵ月（727, 299）、8ヵ月（671, 229）、12ヵ月（531, 160）、16ヵ月（412, 104）、20ヵ月（293, 62）、24ヵ月（189, 36）、28ヵ月（105, 15）、32ヵ月（39, 7）、36ヵ月（18, 1）、40ヵ月（3, 0）、44ヵ月（0, 0）。^{*1}：ADTが行われている間にPSA値を少なくとも3回測定することとされ、PSA値の倍加時間が10ヵ月以下と算出された患者が組み入れられた。^{*2}：血清テストステロン値が50ng/dL未満、PSA値が2.0ng/mL超、及び、1週

間以上の測定間隔でPSA値の上昇が3回認められた去勢抵抗性前立腺癌患者が組み入れられた。なお、腸骨分岐部下の2cm未満の骨盤内リンパ節転移を有する患者は組み入れ可能とされた ⑥本剤が投与された安全性評価対象例803例（日本人34例を含む）中565例（70.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労181例（22.5%）、皮疹123例（15.3%）、甲状腺機能低下症38例（4.7%）、掻痒症33例（4.1%）、体重減少27例（3.4%） ②遠隔転移を有する前立腺癌 国際共同第Ⅲ相試験（PCR3002試験）：骨転移※¹を有し、ADT開始後6ヵ月以内※²の前立腺癌※³患者を対象に、ADT※⁴の併用下で、本剤とプラセボを比較することを目的とした二重盲検ランダム化試験を実施（有効性解析対象例1,052例、日本人51例）。本剤群では本剤240mgを1日1回連日経口投与。主要評価項目は全生存期間（OS）及び画像判定に基づく無増悪生存期間（rPFS）と設定 ④OSの中間解析（解析イベント数200）の結果、両群ともに中央値は未到達であったものの、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比：0.671、95%信頼区間：0.507～0.890、層別log-rank検定：p=0.0053）。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数はOS別（本剤群、プラセボ群の順）に、0ヵ月（525、527）、3ヵ月（519、524）、6ヵ月（513、509）、9ヵ月（500、502）、12ヵ月（490、473）、15ヵ月（467、456）、18ヵ月（410、387）、21ヵ月（289、263）、24ヵ月（165、142）、27ヵ月（60、59）、30ヵ月（14、16）、33ヵ月（3、3）、36ヵ月（0、0） ⑥rPFSの中央値は本剤群未到達、プラセボ群22.08ヵ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比：0.484、95%信頼区間：0.391～0.600、層別log-rank検定：p<0.0001）。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数はrPFS別（本剤群、プラセボ群の順）に、0ヵ月（525、527）、3ヵ月（498、488）、6ヵ月（469、437）、9ヵ月（434、381）、12ヵ月（389、325）、15ヵ月（326、240）、18ヵ月（315、229）、21ヵ月（194、140）、24ヵ月（89、57）、27ヵ月（21、14）、30ヵ月（2、3）、33ヵ月

（1、1）、36ヵ月（0、0） ※¹：骨スキャンで1ヵ所以上の骨転移が確認された患者（骨病変が1ヵ所の場合のみは、CT又はMRIでも骨転移が確認された患者）が組み入れられた。内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外された。 ※²：限局性前立腺癌に対するADT（ランダム化の1年前までに完了しており、合計3年以内の場合に限る）は許容された。 ※³：骨転移を有する前立腺癌に対する前治療歴として、（1）6サイクル以内のドセタキセル投与（最終投与がランダム化前2ヵ月以内であり、かつランダム化前に画像上の疾患進行又は血清PSA値の増加が認められていない場合に限る）、（2）1コースの放射線療法及び（3）手術は許容された。 ※⁴：外科的去勢術を実施していない場合には、ランダム化の14日以上前から内科的去勢術を開始することとされた ⑦本剤が投与された安全性評価対象例524例（日本人28例を含む）中315例（60.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮疹114例（21.8%）、疲労68例（13.0%）、ほてり66例（12.6%）、掻痒症42例（8.0%）、甲状腺機能低下症25例（4.8%） 【薬効薬理】 ①作用機序：アンドロゲンのアンドロゲン受容体（AR）のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、ARの核内移行を阻害し、ARの転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、ARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる ②抗腫瘍効果：*in vitro*試験において、ヒト前立腺癌由来VCaP細胞株の増殖を抑制。また、*in vivo*試験において、ARを発現させたヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株を皮下移植した去勢重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 アバルタミドは白色～淡黄色の粉末。アセトニトリルに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。融点：約194～196℃

【備考】 再審査期間中（2027年3月25日まで）

ivabradine hydrochloride (JAN)
イバブラジン塩酸塩
HCNチャネル遮断薬

219

【基本電子添文】 コーラン錠2024年12月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《コーラン錠
2.5・5・7.5mg 2019.09.20承認》
コーラン Coralan 錠2.5・5・7.5mg（小野薬品）

【組成】 [錠剤]：1錠中イバブラジンとして2.5mg, 5mg,
7.5mg

【効能・効果】 洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/
分以上の慢性心不全。ただし、β-遮断薬を含む慢性心不全の標
準的な治療を受けている患者に限る

効能関連注意 ①β-遮断薬の最大忍容量が投与されても安静
時心拍数が75回/分以上の患者に投与する。また、β-遮断薬に
対する忍容性がない、禁忌である等、β-遮断薬が使用できない
患者にも投与できる ②臨床成績の項の内容を熟知し、臨床試
験に組み入れられた患者の背景（左室駆出率等）を十分に理解
した上で、適応患者を選択する（臨床成績参照）

【用法・用量】 イバブラジンとして、1回2.5mgを1日2回食後
経口投与から開始。開始後は忍容性をみながら、目標とする安
静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2週間以上の間
隔で段階的に用量を増減。1回投与量は2.5, 5又は7.5mgのい
ずれかとし、いずれの投与量においても、1日2回食後経口投与。
患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①本剤の維持量は、安静時心拍数及び忍容性
を基に個々の患者に応じて設定する。目標とする安静時心拍数
は50～60回/分とし、安静時心拍数が60回/分を超える場合は段
階的に増量、安静時心拍数が50回/分を下回る又は徐脈に関連
する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）が認められた場合は段
階的に減量する（重大な副作用⑩参照） ②1回2.5mg, 1日2回
食後経口投与において継続して安静時心拍数が50回/分を下回る
又は徐脈に関連する症状が認められた場合は、中止する（重大
な副作用⑩参照） ③本剤を休薬した後、投与を再開する場合
には休薬前の用量を超えない用量で再開する。安静時心拍数が本
剤投与開始前値付近の場合には、低用量から投与を開始し、段
階的に増量することが望ましい（重大な副作用⑩参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②
不安定又は急性心不全患者〔病態が悪化するおそれがある〕
③心原性ショックの患者〔循環動態が悪化するおそれがある〕
④高度の低血圧患者（収縮期血圧が90mmHg未満又は
拡張期血圧が50mmHg未満）〔血圧が低下するおそれがある〕
⑤洞不全症候群、洞房ブロック又は第三度房室ブロックのある患者（ペースメーカー使用患者を除く）〔症状が悪
化するおそれがある〕 ⑥重度の肝機能障害（Child-Pugh
C）のある患者（特定背景関連注意②参照） ⑦次の薬剤を投
与中の患者：リトナビル含有製剤、ジョサマイシン、イトラ
コナゾール、クラリスロマイシン、コピシスタット含有製
剤、ポリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸（相互作用

①参照） ⑧妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定
背景関連注意④参照） ⑨ベラパミル、ジルチアゼムを投与
中の患者（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 ①徐脈が現れるおそれがあるので、定期
的に心拍数を測定する（重大な副作用⑩参照） ②心房細動が現
れるおそれがあるので、定期的に心調律を観察し、動悸等の症
状が現れた場合や心拍数不整が認められた場合等には心電図検
査も実施する。心房細動が発現した場合には、中止する（重大
な副作用⑩参照） ③光視症、霧視、めまい、ふらつきが現れる
ことがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作をする
際には患者に十分注意させる。また、これらの症状が認められ
た場合は、自動車の運転等危険を伴う操作に従事しないよう指
導する（重大な副作用⑩参照） ④電氣的除細動を行う場合は、
洞調律へ回復する際に徐脈が現れるおそれがあるので、緊急時
を除き、本剤の最終投与から24時間以上経過後に行う 【特定
背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④QT延長症
候群又はQT延長作用のある薬剤を投与中の患者：本剤投与の
可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観
察を十分に行う。心拍数減少によりQTが更に延長し、トルサ
ード・ド・ポアン等の高度な不整脈を引き起こすおそれがある
（相互作用②、重大な副作用⑩参照） ⑤頻脈性不整脈（心室性
又は上室性）のある患者：本剤には、洞結節機能に支障をきた
した頻脈性不整脈に対する心拍数減少作用は期待できないた
め、頻脈性不整脈に対する標準的な治療を優先する ⑥第一度
及び第二度房室ブロックのある患者：本剤投与の可否を慎重に
判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行
う。症状が悪化するおそれがある（重大な副作用⑩参照） ⑦心
室内電気伝導障害（脚ブロック）及び心室同期不全のある患
者：本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図
検査を行う等観察を十分に行う。症状が悪化するおそれがある
⑧肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）：
投与しない。本剤の血中濃度が大きく上昇するおそれがある
（禁忌⑥参照） ⑨生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女
性には、投与中及び最終投与後3日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④参照）
⑩妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しな
い。ラット及びウサギで胎児毒性及び催奇形性（心臓形態異
常、心室中隔欠損、着床後胚死亡、欠指症等）が報告されてい
る（禁忌⑧、特定背景関連注意③参照） ⑪授乳婦：授乳を避け
させる。ラットで乳汁中へ移行することが報告されており、乳
児の心拍数が減少するおそれがある ⑫小児等：小児等を対象
とした国内臨床試験は実施していない

【相互作用】 本剤は主にCYP3Aにより代謝される（薬物動態
④参照）

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル含有製剤（ノ ービア） ジョサマイシン（ジョサ マイシン） イトラコナゾール（イト リゾール） クラリスロマイシン（ク ラリシッド） コピシスタット含有製剤	過度の徐脈が現れること がある	CYP3Aによる本剤の代 謝が強く阻害され、血 中濃度が上昇する

(ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ) ポリコナゾール（ブイフェンド） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） （禁忌⑦、薬物動態⑦⑤参照）		
ペラパミル（ワソラン） ジルチアゼム（ヘルベッサ） （禁忌⑨、薬物動態⑦③④参照）	過度の徐脈が現れることがある	CYP3Aによる本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。本剤の心拍数減少作用を相加的に増強する

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中等度のCYP3A阻害剤 ・フルコナゾール等	過度の徐脈が現れることがあるため、安静時心拍数を十分に観察する	CYP3Aによる本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する
CYP3A誘導剤 ・セントジョーンズワート ・リファンピシン ・フェニトイン ・バルビツール誘導体等 （薬物動態⑦⑥参照）	心拍数減少作用が减弱することがある	CYP3Aによる本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する
QT延長作用のある薬剤 ・キニジン ・ジソピラミド ・ベプリジル ・ソタロール ・アミオダロン ・メフロキン ・ベンタミジン等 （特定背景関連注意①③、重大な副作用③参照）	QT延長が増強し、高度な不整脈が現れることがあるため、本剤の適応の可否を慎重に判断し、やむを得ず併用する場合には、心電図検査を行うなど観察を十分に行う	本剤の心拍数減少作用による
カリウム排泄型利尿剤 ・ループ利尿剤 ・チアジド系利尿剤	高度な不整脈が現れることがあるため、心電図検査を行うなど観察を十分に行う	本剤の心拍数減少作用により、低カリウム血症による不整脈のリスクが増強するおそれがある
グレープフルーツジュース （薬物動態⑦③参照）	過度の徐脈が現れることがあるため、安静時心拍数を十分に観察する	CYP3Aによる本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する
ペースメーカー	十分な心拍数減少が得られないことがある	ペースメーカーのバックアップレートが60回/分超に設定された場合、目標とする安静時心拍数を得ることができない

【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、減量又は中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**徐脈**：徐脈（心拍数減少を含む）（8.0％）が現れることがあり、また、徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）が現れることがある（用法関連注意①～③、重要な基本的注意①参照） ⑥**光視症**（2.8％）、**霧視**（0.4％）：光視症は、視野の限られた領域で一過性にまぶしい光を感じたり、光輪現象、像の分離（ストロボ様又は万華鏡様作用）、有色光又は二重像として、投与開始後3ヵ月以内に現れることが多い（重要な基本的注意③参照） ⑦**房室ブロック**（0.6％）（特定背景関連注意①③参照） ④**心房細動**（0.3％）：心房細動が認められた場合は中止する（重要な基本的注意②参照） ⑤**心電図QT延長**：心電図QT延長（0.2％）に関連して心室性不整脈（0.1％未満）、心室性頻脈（0.2％）、心

室性期外収縮（0.4％）、心室細動（頻度不明）及びトルサード・ド・ポアン（頻度不明）が現れることがある（特定背景関連注意①③、相互作用②参照）

②その他の副作用

	1％以上	1％未満	頻度不明
心臓障害	心不全	動悸、洞不全症候群	
血管障害		高血圧、血圧変動、起立性低血圧、低血圧	
眼障害		羞明、視力障害、複視	
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、腹痛、胃炎、消化不良	
一般・全身障害		倦怠感、疲労、無力症	
肝胆道系障害		肝機能障害	
腎及び尿路障害		腎不全、血中クレアチニン増加	
代謝及び栄養障害		糖尿病、高尿酸血症	
精神・神経系障害		浮動性めまい、頭痛、失神	
皮膚及び皮下組織障害		痒疹症、発疹	紅斑、蕁麻疹、血管浮腫
その他		呼吸困難、筋痙攣、回転性めまい	好酸球増加症

【過量投与】 ①**症状**：重度の遷延する徐脈が現れるおそれがある ②**処置**：本剤を中止し、必要に応じて胃洗浄等による薬剤の除去やイソブレンナリン塩酸塩等の投与、心臓ペースングを適用する 【保存等】 室温保存。有効期間：5年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】（イバブラジンとして。#：承認用法・用量は1回2.5mg、5mg又は7.5mgを1日2回経口投与） ①**血中濃度**（日本人健康成人男性） ③**単回投与**：2.5mg、5mg又は10mg#（各用量：9例）を空腹時に単回経口投与時、イバブラジン及び活性代謝物であるONO-IN-306の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり〔平均値（標準偏差）〕、T_{max}：中央値（最小値－最大値）

⑦イバブラジン

用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2.5	6.84 (3.01)	0.667 (0.667-1.50)	19.4 (8.26)	2.58 (0.739)
5	15.1 (6.20)	0.667 (0.333-1.50)	40.4 (18.1)	1.89 (0.238)
10	30.2 (22.4)	0.667 (0.333-1.00)	79.1 (76.3)	2.07 (0.836)

④ONO-IN-306（活性代謝物）

用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2.5	1.55 (0.450)	1.00 (0.667-3.00)	9.82 (4.46)	8.59 (4.04)
5	3.29 (0.821)	0.667 (0.333-2.00)	18.0 (5.88)	8.84 (4.20)
10	7.09 (1.56)	0.667 (0.667-1.00)	38.6 (10.8)	10.1 (3.06)

⑥反復投与：2.5mg, 5mg又は10mg[#]（各用量：9例）を1日2回7日間食後反復経口投与時、7日目のイバブラジンの血漿中濃度は投与後1.50時間で最高に達し、各用量におけるイバブラジンのC_{max}（ng/mL）は、8.13, 21.6及び35.7, AUC₀₋₁₂（ng・hr/mL）は28.1, 62.9及び131。C_{max}及びAUC₀₋₁₂の累積係数の範囲は1.06～1.34。ONO-IN-306の血漿中濃度はイバブラジン投与後1.50時間で最高に達し、各用量におけるONO-IN-306のC_{max}（ng/mL）は、1.85, 4.86及び7.97, AUC₀₋₁₂（ng・hr/mL）は11.1, 26.5及び47.6 ②吸収 ①バイオアベイラビリティ（外国人）：健康成人（9例）に10mg[#]を単回静注及び単回経口投与時、絶対的バイオアベイラビリティは37% ⑥食事の影響（日本人）：健康成人男性に2.5mg又は5mg（各用量：9例）を食後単回経口投与時、イバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、空腹時単回経口投与と比較し、それぞれ1.08～1.16倍及び1.28～1.34倍 ③分布（*in vitro*）：ヒト血漿中蛋白結合率は約70%, ヒト血液/血漿中濃度比は0.65～0.69 ④代謝（*in vitro*）：イバブラジンの主代謝酵素はCYP3Aで、ONO-IN-306の主代謝酵素はCYP3A（相互作用参照） ⑤排泄（外国人）：健康成人（4例）に¹⁴C-イバブラジンを含むイバブラジン20mg[#]を単回経口投与時、総放射エネルギーの52%が糞中、45%が尿中に排泄。尿中には総放射エネルギーの4%が未変化体として排泄 ⑥特定の背景を有する患者 ①肝機能障害患者（外国人）：肝機能正常患者（68例）及び肝機能障害者（Child-Pugh A：7例, Child-Pugh B：5例の計12例）に5mgを単回経口投与時、母集団薬物動態（PPK）解析で推定された蛋白非結合形イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は肝機能正常患者で6.51ng/mL及び32.24ng・hr/mL, 肝機能障害者で7.02ng/mL及び42.9ng・hr/mL ②腎機能障害患者（外国人）：腎機能正常患者（CLcr>60mL/min：6例）及び重度腎機能障害者（CLcr15～30mL/min：6例）に10mg[#]を単回経口投与時、PPK解析で推定された蛋白非結合形イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能正常患者で15ng/mL及び64ng・hr/mL, 重度腎機能障害者で15ng/mL及び65ng・hr/mL ⑦薬物相互作用（外国人データ） ①ケトコナゾール：健康成人男性（12例）にケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は3.5倍及び7.1倍に上昇 ②ジョサマイシン：健康成人（12例）にジョサマイシン（強いCYP3A阻害剤）1,000mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は3.7倍及び7.5倍に上昇（相互作用①参照） ③ジルチアゼム：冠動脈疾患患者（11例）にジルチアゼム（中等度のCYP3A阻害剤）120mgとイバブラジン5mgを併用投与時、イバブラジン5mgを単独投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は3倍に上昇（相互作用①参照） ④ベラパミル：健康成人（11例）にベラパミル（中等度のCYP3A阻害剤）120mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は1.86倍及び2.14倍に上昇（相互作用①参照） ⑤グレープフルーツジュース：健康成人（12例）にグレープフルーツジュース（中等度のCYP3A阻害作用を有する食品）とイバブラジン10mg[#]を併用投

与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は1.5倍及び2.3倍に上昇した（相互作用②参照） ④シルデナフィル：冠動脈疾患患者（12例）にイバブラジン10mg[#]とシルデナフィル（弱いCYP3A阻害剤）100mgを併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は1.56倍及び1.52倍に上昇 ⑧ラシジピン：健康成人（11例）にラシジピン（弱いCYP3A阻害剤）4mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は1.16倍及び1.20倍に上昇 ⑨セントジョーンズワート：健康成人（12例）にセントジョーンズワート（CYP3A誘導作用を有する食品）300mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は0.485倍及び0.391倍に低下（相互作用②参照） ⑩シンバスタチン：健康成人（12例）にシンバスタチン（CYP3A基質）20mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は1.08倍及び1.06倍。また、シンバスタチンを単独投与時と比較し、シンバスタチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は0.948倍及び0.773倍、活性代謝物であるβ-ヒドロキシアシッド体のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は1.02倍及び0.879倍 ①メトホルミン：健康成人（12例）にイバブラジン10mg[#]とメトホルミン（OCT2基質）500mgを併用投与時、メトホルミン500mgを単独投与時と比較し、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は1.0倍及び1.1倍 ②オメプラゾール/ランソプラゾール：健康成人（12例）にオメプラゾール40mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は0.995倍及び1.019倍。また、ランソプラゾール60mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単独投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は0.956倍及び1.029倍 ③その他：外国人を対象にジゴキシン、アテノロール、アミオダロン又はワルファリンとイバブラジンを併用時、イバブラジンを単独投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンの薬物動態は変化せず、ジゴキシン、アミオダロン及びワルファリンの薬物動態も変化しなかった。また、イバブラジンはワルファリンの抗凝固作用及びアスピリンの血小板凝集抑制作用に影響を及ぼさなかった 【臨床成績】（イバブラジンとして）有効性及び安全性に関する試験 ①日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 ①β-遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下、左室駆出率（LVEF）が35%以下、NYHA心機能分類がⅡ～Ⅳ度、洞調律下での安静時心拍数が75回/分以上の日本人慢性心不全患者254例を対象とした二重盲検並行群間比較試験を実施。本剤は2.5mg1日2回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に応じて、2週間以上の間隔で1回2.5～7.5mg1日2回の範囲で用量調節。投与期間（中央値）は本剤群561日、プラセボ群549日。最終投与量の分布は、1回2.5mgが5.5%（7/127例）、1回5mgが17.3%（22/127例）及び1回7.5mgが77.2%（98/127例）。主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化入院の発現割合は、本剤群20.5%（26/127例）、プラセボ群29.1%（37/127例）〔ハザード

比※（95%信頼区間）：0.67（0.40～1.11）。最終評価時点における投与前からの安静時心拍数の変化量（平均値 ± 標準偏差）は本剤群 -15.2 ± 11.8回/分、プラセボ群 -6.1 ± 10.9回/分。

※：ベースラインの安静時心拍数及びβ-遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出。本試験は、ハザード比が1未満となることの確認を主たる目的に実施したため、有意差検定は実施していない

⑥安全性評価対象となった127例中62例（48.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、光視症8例（6.3%）、心不全7例（5.5%）、慢性心不全7例（5.5%）、浮動性めまい4例（3.1%）

②外国人慢性心不全患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（SHIFT試験）

④β-遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下、LVEFが35%以下、NYHA心機能分類がⅡ～Ⅳ度、洞調律下での安静時心拍数が70回/分以上の外国人慢性心不全患者6,505例を対象とした二重盲検並行群間比較試験を実施。本剤は5mg 1日2回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に応じて、2週間以上の間隔で1回2.5～7.5mg 1日2回の範囲で用量調節。投与期間（中央値）は本剤群及びプラセボ群いずれも21.6ヵ月。最終投与量の分布は、1回2.5mgが10.1%（328/3,241例）、1回5mgが20.9%（676/3,241例）及び1回7.5mgが69.0%（2,237/3,241例）。主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化入院の発現割合は、本剤群24.5%（793/3,241例）、プラセボ群28.7%（937/3,264例）〔ハザード比※（95%信頼区間）：0.82（0.75～0.90）、P値：＜0.0001〕。最終評価時点における投与前からの安静時心拍数の変化量（平均値 ± 標準偏差）は本剤群 -12.0 ± 13.3回/分、プラセボ群 -4.1 ± 12.9回/分。※：β-遮断薬の使用の有無を共変量としたCox比例ハザードモデルに基づき算出

⑥SHIFT試験の副次評価項目である総死亡及び心血管系死のハザード比はそれぞれ、0.90（95%信頼区間：0.80～1.02）及び0.91（95%信頼区間：0.80～1.03）

⑤安全性評価対象となった3,232例中574例（17.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、心拍数減少150例（4.6%）、徐脈121例（3.7%）、光視症87例（2.7%）

④投与前安静時心拍数≧75回/分での事後解析：事後的に実施したエントリー時の安静時心拍

数≧75回/分の患者集団を対象とした解析の結果、主要評価項目の発現割合は、本剤群で26.6%（545/2,052例）、プラセボ群で32.8%（688/2,098例）で、ハザード比は0.76（95%信頼区間：0.68～0.85）。総死亡及び心血管系死のハザード比はそれぞれ、0.83（95%信頼区間：0.72～0.96）及び0.83（95%信頼区間：0.71～0.97）

【薬効薬理】

①作用機序：本剤は、HCN（過分極活性化環状ヌクレオチド依存性）チャンネル遮断薬で、洞結節のペースメーカー電流 I_f を構成するHCN4チャンネルを阻害し、活動電位の拡張期脱分極相における立ち上がり時間を遅延させ、心拍数を減少させる

②薬理作用

③ヒトHCN4チャンネルに対する阻害作用：ヒトHCN4チャンネルを強制発現させた細胞で、イバブラジンはHCN4チャンネル電流を添加濃度に応じて阻害。活性代謝物であるONO-IN-306はイバブラジンと同程度の阻害作用

④洞結節の活動電位に対する作用：ウサギ洞結節の活動電位において、活動電位の閾値には影響せず、拡張期再脱分極速度を低下させ、周期長を延長

⑤心拍数減少作用：正常ラットで、単回経口投与で心拍数を用量に応じて減少させ、反復経口投与10日目における心拍数減少作用は初回投与時と同程度

⑥血行動態に対する作用：運動負荷イヌで、心拍数減少に応じて心室の拡張時間を延長させ、心筋酸素消費量を低下。正常又は運動負荷時のイヌ及びブタでは、心拍数を減少させたが、平均血圧、左室収縮能及び房室伝導に影響を及ぼさなかった

⑦心不全モデルに対する作用：ラット及びイヌの慢性心不全モデルで、心機能パラメータ（LVEF等）を改善し、組織的な心室リモデリング（心室拡張終末期容積の拡大及び心室の線維化）を抑制

【性状】 イバブラジン塩酸塩は白色～淡黄色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい

【備考】 再審査期間中（2019年9月20日から8年）

【保険通知】 令和元年11月18日保医発1118第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について コララン錠2.5mg、同錠5mg及び同錠7.5mg 本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において、「β遮断薬の最大忍容量が投与されても安静時心拍数が75回/分以上の患者に投与すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること

esaxerenone (JAN)

エサキセレノン

選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー

214

【基本電子添文】 ミネプロ錠・OD錠2024年12月改訂

【製品】 規制等：[処方] 《ミネプロ錠1.25・2.5・5mg 2019.01.08承認》
ミネプロ Minnebro 錠1.25・2.5・5mg OD口腔内崩壊錠 1.25・2.5・5mg（第一三共）

【組成】 〔錠剤（普通錠）・口腔内崩壊錠〕：1錠中1.25mg, 2.5mg, 5mg

【効能・効果】 高血圧症

【用法・用量】 エサキセレノンとして1日1回2.5mg経口投与。効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる

用法関連注意 ①投与中に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/L以上の場合は減量ないし中止し、6.0mEq/L以上の場合には直ちに中止する（重大な副作用参照） ②中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満）のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25mgを1日1回投与から開始し、血清カリウム値など患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に2.5mgを1日1回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる。臨床試験で実施された血清カリウム値及びeGFRに基づく調節については臨床成績の項を参照（特定背景関連注意①②⑥、臨床成績⑤⑥参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えている患者〔高カリウム血症を増悪させるおそれがある〕 ③重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者（特定背景関連注意②⑥参照） ④カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリウムテレン、カンレノ酸カリウム）、アルドステロン拮抗剤（エプレレノン）又はカリウム製剤〔塩化カリウム、グルコン酸カリウム、アスパラギン酸カリウム、ヨウ化カリウム（放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合を除く）、酢酸カリウム〕を投与中の患者（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 ①高カリウム血症が現れることがあるので、血清カリウム値を原則として開始前、開始後（又は用量調節後）2週以内及び約1ヵ月時点に測定し、その後も定期的に測定する（特定背景関連注意①②⑥⑦⑧、相互作用②、重大な副作用参照） ②降圧作用に基づくめまい等が現れることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者：より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある（用法関連注意②、重要な基本的注意①、

臨床成績⑥参照） ②腎機能障害患者 ③重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者：投与しない。高カリウム血症を誘発させるおそれがある。重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない（禁忌③参照） ④中等度の腎機能障害（eGFR 30以上60mL/min/1.73m²未満）のある患者：より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある（用法関連注意②、重要な基本的注意①、臨床成績⑤参照） ⑤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：血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない ⑥妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。妊娠ラットで¹⁴C-標識体単回経口投与後の放射能の胎児への移行が認められている。また、ラット及びウサギで催奇形性はみられていないが、ラットで黄体数、着床数、生存胚数及び出生児体重の低値が認められている ⑦授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。授乳期ラットで¹⁴C-標識体単回経口投与後の放射能の乳汁中への移行が認められている ⑧小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者 ⑩一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある ⑪より頻回に血清カリウム値を測定する。一般に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある（重要な基本的注意①参照）

【相互作用】 本剤は主に薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 ・スピロノラクトン（アルダクトンA） ・トリウムテレン（トリテレン） ・カンレノ酸カリウム（ソルダクトン） アルドステロン拮抗剤 ・エプレレノン（セララ） （禁忌④参照）	血清カリウム値が上昇するおそれがある	カリウム貯留作用が増強するおそれがある
カリウム製剤 ・塩化カリウム ・グルコン酸カリウム（グルコンサンK） ・アスパラギン酸カリウム（アスパラカリウム、アスパラ） ・ヨウ化カリウム（放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合を除く） ・酢酸カリウム （禁忌④参照）	血清カリウム値が上昇するおそれがある	カリウム貯留作用が増強するおそれがある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンギオテンシン変換酵素阻害剤 ・イミダプリル塩酸塩 ・エナラプリルマレイン酸塩等 アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意する	カリウム貯留作用が増強するおそれがある

・オルメサルタン メドキシミル ・アジルサルタン ・テルミサルタン等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン配合剤 ヨウ化カリウム（放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合） （重要な基本的注意①参照）		
強いCYP3A阻害剤 ・イトラコナゾール ・クラリスロマイシン ・エンシトレルビルフマル酸等 （重要な基本的注意①、薬物動態⑦③参照）	血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど注意する	CYP3A阻害剤が本剤の代謝を阻害し、本剤の血漿中濃度が上昇する
強いCYP3A誘導剤 ・リファンピシン ・フェニトイン ・カルバマゼピン等 ・セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 （薬物動態⑦⑥参照）	本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時は、これらの薬剤・食品との併用を可能な限り避ける	CYP3A誘導剤が本剤の代謝を促進し、本剤の血漿中濃度が減少する
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意する	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ・インドメタシン等 （重要な基本的注意①参照）	本剤の降圧作用の減弱や、腎機能障害患者では高カリウム血症が現れるおそれがある	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる 危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある	明確な機序は不明であるが、ミトタンの薬効を類薬（スピロラクトン）が阻害するとの報告がある

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

①**重大な副作用 高カリウム血症**（1.7%）：（用法関連注意①、重要な基本的注意①参照）

②その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液		貧血、血小板数減少、白血球数減少	
代謝	血清カリウム値上昇、血中尿酸増加、高尿酸血症	痛風	低ナトリウム血症
精神神経系		めまい、頭痛	
消化器			下痢、悪心

過敏症			発疹
肝臓		肝機能異常、 γ -GTP上昇	
泌尿器		腎機能障害、GFR減少、血中クレアチニン増加、BUN上昇	
その他		異常感、低血圧	

【適用上の注意】〔OD錠〕薬剤交付時の注意 ①舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる ②寝たままの状態では、水なしで服用させない 【取扱い上の注意】①製剤共通：1.25mg錠及び2.5mg錠の錠剤表面には使用色素により、黄色の斑点がみられることがある。5mg錠の錠剤表面には使用色素により、赤色の斑点がみられることがある ②OD錠：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】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】（#：承認用法・用量は2.5mg及び5mg経口投与）①血中濃度 ③単回投与 ⑦〔錠剤（普通錠）〕（1）健康成人男性23例に5mgを空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは、 C_{max} 64.9 ± 12.1ng/mL、 T_{max} 〔中央値（最小値、最大値）〕 3.00

（1.50, 4.00）時間、 AUC_{last} 1,200 ± 174ng・hr/mL、 $t_{1/2}$ 18.6 ± 2.38時間 （2）健康成人男性23例に5mgを単回静注時#の全身クリアランスは3.7L/h、分布容積は80L ④〔OD錠〕健康成人男性23例にOD錠5mg 1錠（水なしで服用又は水で服用）又は普通錠5mg 1錠（水で服用）を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して薬物動態パラメータを比較。 C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は、いずれも0.80～1.25の範囲内で、両製剤の生物学的同等性を確認。OD錠1.25mg及びOD錠2.5mgは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、標準製剤をOD錠5mgとしたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた

《OD錠5mg（水なしで服用）又は普通錠5mg（水で服用）単回経口投与時》

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ※	AUC_{last} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
OD錠5mg （水なしで服用）	77.0 ± 11.1	2.50 (1.50, 4.00)	1,260 ± 172	18.0 ± 2.42
普通錠5mg （水で服用）	76.2 ± 10.0	2.00 (1.00, 4.00)	1,320 ± 187	17.5 ± 1.83

《OD錠5mg（水で服用）又は普通錠5mg（水で服用）単回経口投与時》

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ※	AUC_{last} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
OD錠5mg （水で服用）	77.7 ± 10.3	2.50 (1.00, 5.00)	1,290 ± 180	16.9 ± 2.06
普通錠5mg （水で服用）	75.0 ± 8.18	2.50 (1.00, 4.50)	1,250 ± 152	16.7 ± 1.89

※：中央値（最小値、最大値）

⑥反復投与 ⑦健康成人男性7例に10mg#を1日1回10日間空腹時反復経口投与時、 AUC の累積係数は1.36 ④本態性高血圧症患者に1.25mgから10mg#（各12又は13例）を反復経口投与時、

初日のAUC及びC_{max}は、投与量に比例して増加。トラフ濃度は、投与開始後1週目で概ね定常状態に到達 ②吸収（健康成人男性） ③食事の影響：23例に5mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与時、C_{max}及びAUCに食事の影響は認められなかった ④生物学的利用率：23例に5mgを空腹時に単回経口投与時、生物学的利用率は89% ⑤分布 血清蛋白結合率：ヒト血漿蛋白結合率は98%以上と高く、濃度依存性は認められなかった（*in vitro*） ⑥代謝 ⑦主要な消失経路は代謝。血漿中の主成分は未変化体で、総放射能に対するAUCの比は40.8%。他にO-グルクロナイド（M4）及びアミド結合加水分解物のアシルグルクロナイド（M11）が認められた。本剤の代謝には酸化、グルクロン酸抱合及び加水分解が関与すると推定（外国人データ） ⑧*in vitro*代謝試験から、本剤はCYP3A4/5及び複数のUGT分子種により代謝されることが示された ⑨排泄：健康成人男性6例に¹⁴C-標識体20mg[#]を単回経口投与したマスバランス試験では、投与後288時間までに、それぞれ54.0%及び38.5%が糞中及び尿中に排泄され、総排泄率は92.5%。投与された本剤の大部分が尿糞中に代謝物として排泄され、未変化体の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ18.7%及び1.6%。尿糞中には代謝物として酸化体、M4及びM11などが認められた（外国人データ） ⑩特定の背景を有する患者 ⑪腎機能障害患者：中等度腎機能障害（eGFR 30以上60mL/min/1.73m²未満）のある高血圧症患者30例に1.25mgを1日1回経口投与時の初日の薬物動態パラメータ及び2週目以降のトラフ値は、本態性高血圧症患者を対象とした試験と比較して、顕著な差は認められなかった ⑫肝機能障害患者：軽度あるいは中等度肝機能障害患者（それぞれChild-Pugh分類A及びB）各6例に2.5mgを単回経口投与時、正常肝機能被験者と比較して軽度肝機能障害患者ではAUCは18%低下し、C_{max}は同程度。中等度肝機能障害患者ではAUCは10%増加し、C_{max}は20%低下 ⑬薬物相互作用（健康成人男性） ⑭イトラコナゾール：20例に本剤2.5mgをイトラコナゾール200mg（投与1日目は1日2回、以降1日1回）と併用投与時、血漿中の本剤のAUC及びC_{max}は単独投与と比較してそれぞれ1.5倍及び1.1倍に増加（相互作用②参照） ⑮リファンピシン：11例に本剤5mgをリファンピシン600mg（1日1回）と併用投与時、血漿中の本剤のAUC及びC_{max}は単独投与と比較してそれぞれ0.31倍及び0.66倍に低下（相互作用②参照） ⑯アムロジピン：22例に本剤2.5mgをアムロジピン10mg（1日1回）と併用投与時、血漿中の本剤の薬物動態にアムロジピンによる影響は認められなかった。18例にアムロジピン2.5mgを本剤5mg（1日1回）と併用投与時、血漿中アムロジピンのAUCは単独投与と比較して1.2倍に増加したが、C_{max}の増加は認められなかった ⑰ジゴキシン：19例にジゴキシン0.25mg（1日1回）を本剤5mg（1日1回）と併用投与時、定常状態の血漿中ジゴキシンのC_{max}は単独投与と比較して13%増加したが、トラフ時血漿中濃度及びAUCの増加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国内第Ⅱ相試験（本態性高血圧症に対する用量設定試験） ②本態性高血圧症患者に、1日1回12週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は次表のとおり。プラセボ群に比べて、2.5mg群及び5mg群のトラフ時座位血圧（mmHg）の変化量^{※1}に有意な差（P<0.001）が認められた 《トラフ時座位血圧（mmHg）》

投与群	収縮期 投与前値	収縮期 変化量 ^{※2}	拡張期 投与前値	拡張期 変化量 ^{※2}
プラセボ群 (85例)	156.7 ± 9.04	-7.0 [-9.5, -4.6]	96.8 ± 4.95	-3.8 [-5.2, -2.4]
本剤1.25mg群 (82例)	156.4 ± 9.05	-10.7 [-13.2, -8.2]	97.2 ± 5.48	-5.0 [-6.4, -3.6]
本剤2.5mg群 (84例)	156.4 ± 8.43	-14.3 [-16.8, -11.9]	98.6 ± 5.62	-7.6 [-9.1, -6.2]
本剤5mg群 (88例)	157.4 ± 9.04	-20.6 [-23.0, -18.2]	97.2 ± 5.43	-10.4 [-11.8, -9.0]

※1：Last observation carried forward法により欠測値を補完。

※2：投与前からの変化量。投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値、[]は両側95%信頼区間

③副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群255例中27例（10.6%）に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇6例（2.4%）、血中尿酸増加6例（2.4%）、GFR減少6例（2.4%）等 ④国内第Ⅲ相試験（本態性高血圧症に対する検証試験） ⑤本態性高血圧症患者に、エプレレノン50mgを対照として本剤を1日1回12週間投与した二重盲検比較試験の結果は次のとおり。エプレレノン50mg群と本剤2.5mg群におけるトラフ時の座位血圧変化量の群間差の点推定値〔両側95%信頼区間〕は、収縮期血圧-1.6mmHg [-3.3, 0.1]、拡張期血圧-0.7mmHg [-1.8, 0.3]で、いずれも両側95%信頼区間の上限が非劣性マージン（収縮期血圧3.4mmHg、拡張期血圧1.5mmHg）を下回ったため、本剤2.5mg群のエプレレノン50mg群に対する非劣性が検証された 《トラフ時座位血圧（mmHg）》

投与群	収縮期 投与前値	収縮期 変化量 [※]	拡張期 投与前値	拡張期 変化量 [※]
エプレレノン 50mg群 (316例)	155.0 ± 9.59	-12.1 [-13.3, -10.9]	98.3 ± 5.54	-6.1 [-6.8, -5.4]
本剤2.5mg群 (306例)	154.7 ± 9.52	-13.7 [-14.9, -12.5]	97.9 ± 5.70	-6.8 [-7.6, -6.1]
本剤5mg群 (322例)	155.3 ± 9.42	-16.9 [-18.1, -15.7]	97.7 ± 5.38	-8.4 [-9.1, -7.7]

※：投与前からの変化量。投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値、[]は両側95%信頼区間

⑥副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群669例中56例（8.4%）に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇13例（1.9%）、血中尿酸増加12例（1.8%）、高尿酸血症5例（0.7%）等 ⑦国内第Ⅲ相試験（長期投与試験） ⑧本態性高血圧症患者（368例）に、本剤2.5～5mg（2.5mgより開始）を1日1回28～52週間単独投与、又はカルシウム拮抗剤あるいはレニン-アンギオテンシン系阻害剤と併用投与時、いずれも安定した降圧効果 ⑨副作用（臨床検査値異常を含む）は368例中71例（19.3%）に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇25例（6.8%）、高尿酸血症7例（1.9%）、貧血6例（1.6%）、肝機能異常6例（1.6%）、腎機能障害5例（1.4%）等 ⑩国内第Ⅲ相試験（Ⅲ度高血圧症） ⑪Ⅲ度高血圧症患者（20例）に、本剤2.5～5mg（2.5mgより開始）を1日1回8週間投与時、安定した降圧効果 ⑫副作用（臨床検査値異常を含む）は20例中2例（10.0%）に認

められ、血清カリウム値上昇が2例（10.0%） ⑤国内第Ⅲ相試験（中等度腎機能障害のある高血圧症） ④a中等度腎機能障害のある高血圧症患者（58例）に、本剤1.25～5mg（1.25mgより開始）を、1日1回12週間、レニン-アンギオテンシン系阻害剤と併用投与時、安定した降圧効果。なお、血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした ⑥副作用（臨床検査値異常を含む）は58例中17例（29.3%）に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇5例（8.6%）等（用法関連注意②、特定背景関連注意②⑥参照） ⑥国内第Ⅲ相試験（アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症） ④aアルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症患者（51例）に、本剤1.25～5mg（1.25mgより開始）を、1日1回12週間、レニン-アンギオテンシン系阻害剤と併用投与時、安定した降圧効果。なお、血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした ⑥副作用（臨床検査値異常を含む）は51例中4例（7.8%）に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇3例（5.9%）等（用法関連注意②、特定背景関連注意①参照） ⑦国内第Ⅲ相試験（原発性アルドステロン症） ④a原発性アルドステロン症患者（44例）に、本剤2.5～5mg（2.5mgより開始）を1日1回12週間投与時、安定した降圧効果 ⑥副作用（臨床検査値異常を含む）は44例中11例（25.0%）に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇2例（4.5%）、GFR減少2例（4.5%）等 【薬効薬理】 ①作用機序：非ステロイド構造を有するミネラルコルチコイド受容体ブロッカーで、核内受容体であるミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合し、レニン-アンギオテンシン系等により生成が促進される副腎皮質ホルモンのアルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体

の活性化を阻害。過剰なミネラルコルチコイド受容体の活性化により、尿中ナトリウム及び水分の再吸収の促進などによる血圧上昇が起こり、心臓、血管、腎臓などの組織障害を促進することが知られている。本剤はミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制することで、降圧作用を発揮するものと考えられる ②受容体結合の選択性：ラット及びヒトのミネラルコルチコイド受容体に結合し、アルドステロンの結合及び受容体活性化を阻害。一方でグルココルチコイド受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性を示さず、それぞれの特異的リガンドによる受容体活性化を阻害しなかった。またミネラルコルチコイド受容体を含むすべてのステロイドホルモン受容体に対する活性化能は認められなかった ③ミネラルコルチコイド受容体阻害作用（*in vivo*） ④aアルドステロンによる尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下に対する作用：両副腎摘出ラットにアルドステロンを皮下注射すると腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体が活性化されナトリウム再吸収及びカリウム排泄が促進するため尿中ナトリウム/カリウム濃度比が低下。本剤の単回経口投与は、アルドステロン投与による尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下を抑制 ⑥尿中電解質に対する作用：カニクイザルの腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体を阻害すると、ナトリウム再吸収及びカリウム排泄が抑制され尿中ナトリウム/カリウム濃度比が増加。本剤の単回経口投与は、尿中ナトリウム/カリウム濃度比を用量依存的に増加 ④降圧作用：高血圧モデル動物（DOCA高血圧ラット、Dahl食塩感受性高血圧ラット）で、用量依存的かつ持続的な血圧上昇の抑制作用

【性状】 エサキセレノン は白色の粉末である。融点：187℃

【備考】 再審査期間中（2019年1月8日から8年）

eplerenone (JP)
エプレレノン
選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

214

【基本電子添文】 セララ錠2024年12月改訂

【製品】 規制等：[処方] 《セララ錠25・50・100mg 2007.07.31承認》
エプレレノン [局] 錠25・50・100mg（キョーリンリメディオ
ー杏林）
セララ [局] Selara 錠25・50・100mg（ヴィアトリス）

【組成】 [錠剤]：1錠中25mg, 50mg, 100mg

【効能・効果】 [25・50・100mg錠]：高血圧症
[25・50mg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、β-遮断薬、利尿薬
等の基礎治療を受けている患者：慢性心不全

【用法・用量】 エプレレノンとして ①高血圧症：1日1回
50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量で
きる ②慢性心不全 ③1日1回25mgから投与を開始し、血清
カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目
安に1日1回50mgへ増量する ④中等度の腎機能障害のある患
者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1
回25mgとする ⑤血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減
量又は中断する

用法関連注意 ①効能共通：CYP3A4阻害薬と併用する場合
には、本剤の投与量は1日1回25mgを超えない（相互作用②、
薬物動態⑥⑥参照） ②高血圧症：投与中に血清カリウム値が
5.0mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/Lを超えた
場合は減量ないし中止し、6.0mEq/L以上の場合には直ちに中止
する ③慢性心不全 ④中等度の腎機能障害（クレアチニンク
リアランス30mL/分以上50mL/分未満）のある患者において
は、1日1回隔日25mgから開始し、血清カリウム値、患者の状態
に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回25mgへ増量
する。なお、最大用量は1日1回25mgとする。臨床試験で使用
されたeGFRに基づく調節については、臨床成績②④⑥参照
⑥定期的に血清カリウム測定を行い、次に従って用法・用量を
調節する（重要な基本的注意①、重大な副作用参照）
《血清カリウム値による用法・用量調節》

血清カリウム値	用法・用量調節
5.0mEq/L未満	50mg1日1回の場合：維持 25mg1日1回の場合：50mg1日1回に 増量 25mg隔日の場合：25mg1日1回に増 量
5.0～5.4mEq/L	維持
5.5～5.9mEq/L	50mg1日1回の場合：25mg1日1回に 減量 25mg1日1回の場合：25mg隔日に減 量 25mg隔日の場合：中断
6.0mEq/L以上	中断

中断後、血清カリウム値が5.0未満に下がった場合は、25mg隔
日にて再開できる

【禁忌】 ①効能共通 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴の
ある患者 ③高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時
に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えている患者〔高カリウム
血症を増悪させるおそれがある〕 ④重度の腎機能障害（ク
レアチニンクリアランス30mL/分未満）のある患者（特定背
景関連注意②④⑥参照） ⑤重度の肝機能障害（Child-Pugh
分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者（特定背景関連注意
③④参照） ⑥カリウム保持性利尿薬及びミネラルコルチコ
イド受容体拮抗薬を投与中の患者（相互作用①参照） ⑦イ
トラコナゾール、リトナビル含有製剤及びエンシトレルビル
フマル酸を投与中の患者（相互作用①参照） ⑧高血圧症
⑨微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者〔高カリウ
ム血症を誘発させるおそれがある〕 ⑩中等度以上の腎機能
障害（クレアチニンクリアランス50mL/分未満）のある患者
（特定背景関連注意②⑥参照） ⑪カリウム製剤（放射性ヨ
ウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合の
ヨウ化カリウムを除く）を投与中の患者（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 ①高カリウム血症が現れることがあるの
で、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後（又
は用量調節後）の1週間以内及び1ヵ月後に観察し、その後も定
期的に観察する（用法関連注意③④、重大な副作用参照） ②肝
機能異常がみられることがあるので、投与開始後1ヵ月を目処
に肝機能検査値を観察し、その後も定期的に観察する ③低ナ
トリウム血症が現れることがあるので、血清ナトリウム値を定
期的に観察する ④降圧作用に基づくめまい等が現れることが
あるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作す
る際には注意させる 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴
等のある患者 慢性心不全 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴
う糖尿病患者：より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリ
ウム血症のリスクが高まるおそれがある ②腎機能障害患者
③効能共通 ④重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス
30mL/分未満）のある患者：投与しない。高カリウム血症を誘
発させるおそれがある（禁忌①④参照） ⑤軽度の腎機能障害の
ある患者：より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリウム
血症のリスクが高まるおそれがある ⑥高血圧症 中等度以上
の腎機能障害（クレアチニンクリアランス50mL/分未満）の
ある患者：投与しない。高カリウム血症を誘発させるおそれがある
（禁忌②⑥参照） ⑦慢性心不全 中等度の腎機能障害のある
患者：より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリウム血症
のリスクが高まるおそれがある ⑧肝機能障害患者 効能共通
⑨重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）
のある患者：投与しない。高カリウム血症等の電解質異常が発
現するおそれがある（禁忌①④参照） ⑩軽度～中等度の肝機能
障害のある患者：高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が
高まるおそれがある ⑪妊婦：妊婦又は妊娠している可能性の
ある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断され
る場合にのみ投与する。妊娠ラット及びウサギにエプレレノン
を経口投与した試験において、胎児に移行することが確認され
た。この時、催奇形性はみられなかったが、ウサギでは早期吸
収胚数の増加が認められた ⑫授乳婦：治療上の有益性及び母
乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒ
トにおける乳汁中移行性については不明である。分娩後の哺育
中ラットに¹⁴C-標識体を経口投与した後の放射能は乳汁に移行

することが報告されている ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者 ④一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある ⑤より頻回に血清カリウム値を測定する。一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある

【相互作用】 主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される

①併用禁忌 ④効能共通

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿薬 ・スピロラクトン（アルダクトンA） ・トリウムテレン（トリテレン） ・カンレノ酸カリウム（ソルダクトン） ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 ・エサキセレノン（ミネプロ） （禁忌①④参照）	血清カリウム値が上昇するおそれがある	カリウム貯留作用が増強するおそれがある
イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル含有製剤（ノービア、パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） （禁忌①④、薬物動態⑥④参照）	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある	強力なCYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する

⑤高血圧症

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 ・塩化カリウム ・グルコン酸カリウム（グルコンサンK） ・アスパラギン酸カリウム（アスパラカリウム、アスパラ） ・ヨウ化カリウム（放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合を除く） ・酢酸カリウム （禁忌②④参照）	血清カリウム値が上昇するおそれがある	カリウム貯留作用が増強するおそれがある

②併用注意 ④効能共通

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害薬 ・カプトプリル ・エナラプリルマレイン酸塩 ・リシノプリル水和物等 アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ・ロサルタンカリウム ・カンデサルタンシレキセチル ・バルサルタン等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス水和物 ドロスピレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意する	カリウム貯留作用が増強するおそれがある
フィネレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が增大するおそれがあるため、治療上必要と判断される場合にのみ併用する。併用する場合には、血清カリウム値	

	をより頻回に測定するなど患者の状態を慎重に観察する	
CYP3A4阻害薬 ・クラリスロマイシン ・エリスロマイシン ・フルコナゾール ・サキナビルメシル酸塩 ・ペラパミル塩酸塩等 （用法関連注意①、薬物動態⑥⑤参照）	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあるため、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意する	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する
CYP3A4誘導薬 ・デキサメタゾン ・フェニトイン ・リファンピシン ・カルバマゼピン ・フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 （薬物動態⑥④参照）	本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。本剤投与時は、これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないことが望ましい	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	利尿薬又はACE阻害薬との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意する	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる
非ステロイド性消炎鎮痛薬 ・インドメタシン等	カリウム保持性利尿薬との併用により、その降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起きると考えられる 危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある	ミトタンの薬効を類薬（スピロノラクトン）が阻害するとの報告がある

⑤高血圧症

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨウ化カリウム（放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合）	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意する	カリウム貯留作用が増強するおそれがある

③慢性心不全

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 ・塩化カリウム ・グルコン酸カリウム ・アスパラギン酸カリウム ・ヨウ化カリウム ・酢酸カリウム等	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意する	カリウム貯留作用が増強するおそれがある

【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

①重大な副作用：高カリウム血症〔高血圧症の場合（1.7%）、慢性心不全の場合（7.3%）〕（用法関連注意③⑤、重要な基本的注意①参照）

②その他の副作用 ①高血圧症

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
血液及びリンパ系障害			貧血、溢血斑
代謝及び栄養障害	高尿酸血症	高トリグリセリド血症	高血糖、口渇、痛風、高カルシウム血症、脱水、糖尿病悪化、低ナトリウム血症、食欲亢進
精神障害			不眠症、うつ病、神経過敏、不安
神経系障害	頭痛、めまい		異常感覚、起立性低血圧、傾眠、知覚減退、眩暈、片頭痛、失神、健忘
心臓障害		心悸亢進	頻脈、期外収縮、不整脈、狭心症
血管障害			低血圧、脳血管障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳、感冒症状・上気道感染	呼吸困難、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻出血、喘息・喘鳴
胃腸障害	嘔気、消化不良	下痢、腹痛、便秘	嘔吐、口内乾燥、胃食道逆流、鼓腸放屁、味覚倒錯
肝胆道系障害			脂肪肝、肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		発疹、多汗	掻痒症、皮膚疾患、蕁麻疹、皮膚乾燥、血管神経性浮腫
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙攣		関節痛、筋痛、四肢疼痛、背部痛、筋脱力、攣縮
腎及び尿路障害		頻尿	多尿、蛋白尿、夜間頻尿、血尿、尿路感染
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫、無力症、胸痛	潮紅、ほてり、疼痛、倦怠感
臨床検査	ALT上昇、 γ -GTP上昇、AST上昇	CK上昇、BUN上昇	ECG異常、血中クレアチニン上昇、単球增多、コレステロール増加、尿比重減少、Al-P上昇、好酸球增多、プロトロンビン減少、尿比重増加、リンパ球增多、好塩基球增多、LDH上昇、白血球增多、尿糖、ビリルビン増加、ヘモグロビン増加
眼障害			眼痛、視覚異常、眼球乾燥、霧視
耳及び迷路障害			耳鳴
生殖系及び乳房障害		勃起障害	女性化乳房、リビドー減退、月

			経異常
--	--	--	-----

③慢性心不全

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			限局性感染、ウイルス感染、耳感染、上気道感染	咽頭炎
血液及びリンパ系障害			貧血	好酸球増加症
内分泌障害				甲状腺機能低下症
代謝及び栄養障害			脱水、痛風、高尿酸血症、食欲減退、高カルシウム血症、糖尿病、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症	高コレステロール血症
精神障害			不眠症、うつ病	
神経系障害	めまい	頭痛	失神、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、記憶障害	
心臓障害		心不全増悪	動悸、徐脈、心室細動、心房細動、頻脈	左室不全
血管障害	低血圧		起立性低血圧、静脈障害	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽	
胃腸障害		腹痛、嘔気	下痢、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口内炎、便秘、口内乾燥、放屁	
肝胆道系障害			肝機能異常	胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害		掻痒症	多汗症、発疹	血管浮腫
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、筋痙攣	背部痛	
腎及び尿路障害	腎機能障害	腎不全	頻尿、慢性腎臓病	
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	疼痛、倦怠感、胸痛、発熱	無力症
臨床検査		血中クレアチニン増加、BUN上昇	上皮成長因子受容体減少、糸球体ろ過率減少、体重増加	血中ブドウ糖増加
耳及び迷路障害			耳鳴	
生殖系及び乳房障害			女性化乳房	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			膀胱新生物	

【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】（#：国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mg、慢性心不全では1日1回25～50mg）①血中濃度 ②単回投与：欧米人健康成人男性に単回経口投与時、1.5時間後に平

均最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した。25～100mgまでの用量では C_{max} 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) はともに用量に比例して増加 (外国人データ) ⑥反復投与 ⑦欧米人健康成人男性に1日1回反復経口投与後2日以内に定常状態に達した。反復投与後の血漿中濃度に蓄積性は認められなかった (外国人データ) ④日本人健康成人男性に、100mg反復投与後の血漿中濃度推移は電子添文参照。 C_{max} は $1.78 \pm 0.34 \mu\text{g/mL}$, AUC_{0-24} は $12.3 \pm 3.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, t_{max} は $1.46 \pm 0.84\text{hr}$, $t_{1/2}$ は $5.00 \pm 1.74\text{hr}$ であり、これらの値は欧米人に100mg反復投与時の値に類似 ②吸収 ③食事の影響 (外国人データ)：高脂肪含有食を摂取した欧米人健康成人における2種の試験において、100mg単回投与後の C_{max} 及びAUCの平均値は、空腹時と比較してそれぞれ C_{max} で0.8及び1.0倍、AUCで1.1及び1.0倍 ⑥バイオアベイラビリティ (外国人データ)：経口投与時のバイオアベイラビリティは69% ③分布 ④ヒト血漿を用いた*in vitro*蛋白結合試験で、 ^{14}C -標識体の平均蛋白結合率は $0.02 \sim 60 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で60.6%以下と低値。本剤の結合蛋白質は血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白質であり、それぞれの平均蛋白結合率は11.5%及び53.7%以下。本剤と血球との特異的な結合は認められなかった ⑥Long-Evans系雄性ラットに ^{14}C -標識体20mg/kgを単回経口投与後、消化管を除いた組織において、組織内濃度が高値を示した組織は肝臓、脾臓及び腎臓で、低値を示した組織は眼 (水晶体以外)、脳及び脊髄。白色及び有色皮膚における組織内濃度は同様な値を示したが、有色皮膚中の消失半減期は白色皮膚中よりも高値 ④代謝 (外国人データ)：本剤は主としてCYP3A4にて代謝される。*in vitro*試験においてCYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9及びCYP2D6活性を阻害しなかった。臨床投与量でヒト血漿中には抗アルドステロン作用を示す代謝物は認められなかった。 ^{14}C -標識体を単回経口投与後、糞中に32%, 尿中に67%が排泄。また未変化体として糞中及び尿中に投与量の2.5%が回収。本剤はP-糖蛋白の基質ではなく、阻害作用も認められなかった ⑤特定の背景を有する患者 (外国人データ) ④腎機能障害患者：重度腎機能障害患者に100mg反復投与時、定常状態において AUC_{0-24} 及び C_{max} は健康成人と比較してそれぞれ32%及び19%高値を示したが、有意な差ではなかった。反復投与後の血漿クリアランスとクレアチニンクリアランスに相関性は認められなかった。また、これらの患者において反復投与によるクレアチニンクリアランスの減少は認められなかった。本剤は血液透析では除去されなかった ⑥肝機能障害患者：中等度の肝機能障害患者に400mg[#]反復投与時の薬物動態について検討。肝機能障害患者では、400mg反復投与時、定常状態において AUC_{0-24} は、健康成人と比較して42%高値。重度の肝機能障害患者における試験は行われていない ⑤高齢者：100mg反復投与時、非高齢者 (18～45歳) に比べて高齢者 (65歳以上) の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ22%及び45%高値 ④慢性心不全患者：心不全患者 (NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ) に50mgを反復投与時の定常状態でのAUC及び C_{max} は、年齢、体重、性別を一致させた健康被験者と比較して、それぞれ38%及び30%高値 ⑥薬物相互作用 (外国人データ) ④ケトコナゾール (強力なCYP3A4阻害薬)：本剤100mg及びケトコナゾール (経口剤は国内未承認) 200mg (1日2回) を併用投与時、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.7倍及び5.4倍増加 (相互作用①参

照) ⑥エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、サキナビル、フルコナゾール及びクラリスロマイシン (CYP3A4阻害薬)：エリスロマイシン500mg (1日2回)、ベラパミル塩酸塩240mg (1日1回)、サキナビル1,200mg (1日3回)、フルコナゾール200mg (1日1回) 及びクラリスロマイシン500mg (1日2回) と本剤100mgを併用投与時、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.3～1.6倍及び2.0～3.3倍に増加 (用法関連注意①、相互作用②参照) ③グレープフルーツジュース：グレープフルーツジュースの摂取により本剤100mgを投与後の本剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ1.2倍及び1.3倍増加 ④セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)：本剤100mg及びセイヨウオトギリソウ300mg (1日3回) を併用投与時、本剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ0.7倍及び0.8倍減少 (相互作用②参照) 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 (#：国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mg) ①高血圧症 ④国内第Ⅱ相試験 (用量反応) ⑦本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験で、1日1回50～100mg投与した94例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化 (収縮期/拡張期) は、本剤50mg群-6.8/-5.1mmHg、本剤100mg群-9.7/-6.9mmHg ④本剤群の副作用の発現率は23.1% (33/143例)。主な副作用は、ALT上昇4.9% (7/143例)、AST上昇4.2% (6/143例)、 γ -GTP上昇3.5% (5/143例)、高尿酸血症3.5% (5/143例) (403試験) ⑥海外第Ⅱ相試験 (用量反応) ⑦本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験で、1日1回50～100mg投与した102例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化 (収縮期/拡張期) は、本剤50mg群-4.4/-4.5mmHg、本剤100mg群-7.9/-4.4mmHg ④本剤群の副作用の発現率は23.7% (75/316例)。主な副作用は、頭痛7.6% (24/316例)、めまい2.2% (7/316例)、CK上昇1.6% (5/316例) (010試験) ⑥海外第Ⅱ相試験 (用量反応) ⑦本態性高血圧症患者に本剤を12週間投与した二重盲検比較試験で、1日1回25～100mg投与した216例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化 (収縮期/拡張期) は、本剤50mg群-6.7/-4.6mmHg、本剤100mg群-10.4/-6.3mmHg ④本剤群の副作用の発現率は19.4% (60/310例)。主な副作用は、頭痛5.8% (18/310例)、めまい1.9% (6/310例)、嘔気1.0% (3/310例)、心悸亢進1.0% (3/310例) (049試験) ④海外第Ⅲ相試験 (単独投与) ⑦本態性高血圧症患者に本剤を16週間投与した二重盲検比較試験で、1日1回50mg投与した174例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化 (収縮期/拡張期) は、本剤群-12.8/-10.3mmHg ④本剤群の副作用の発現率は15.9% (29/182例)。主な副作用は、頭痛5.5% (10/182例)、めまい2.2% (4/182例)、疲労2.2% (4/182例) (020試験) ⑥海外第Ⅲ相試験 (単独投与) ⑦本態性高血圧症患者に本剤を16週間投与した二重盲検比較試験で、1日1回50～200mg[#]投与した84例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化 (収縮期/拡張期) は-15.0/-10.5mmHg ④本剤群の副作用の発現率は19.3% (17/88例)。主な副作用は、頭痛3.4% (3/88例)、腹痛3.4% (3/88例)、めまい2.3% (2/88例)、嘔気2.3% (2/88例) (026試験) ④海外第Ⅲ相試験 (単独投与) ⑦本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤1日1回50～200mg[#]投与した250例の患者におけるベー

スラインに対する投与24週間後のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は-14.5/-11.2mmHg ④本剤群の副作用の発現率は29.2%（74/253例）。主な副作用は、頭痛10.7%（27/253例）、めまい2.4%（6/253例）、嘔気1.6%（4/253例）、咳1.6%（4/253例）（016試験） ⑤海外第Ⅲ相試験（単独投与、低レニン性高血圧症での検討） ⑦低レニン性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤1日1回100～200mg[#]投与した80例の患者におけるベースラインに対する投与8週間後のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は-15.8/-9.3mmHg ④本剤群の副作用の発現率は33.7%（29/86例）。主な副作用は、頭痛11.6%（10/86例）、めまい4.7%（4/86例）、多汗3.5%（3/86例）、両下腿痙直3.5%（3/86例）、高尿酸血症3.5%（3/86例）（019試験） ⑥海外第Ⅲ相試験（単独投与、収縮期高血圧での検討） ⑦収縮期高血圧症患者に本剤を24週間投与した二重盲検比較試験で、1日1回50～200mg[#]投与した128例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は-20.5/-4.5mmHg ④本剤群の副作用の発現率は28.4%（38/134例）。主な副作用は、頭痛9.0%（12/134例）、両下腿痙直3.0%（4/134例）、末梢性浮腫3.0%（4/134例）（022試験） ①海外第Ⅲ相試験（併用療法） ⑦本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験で、ACE阻害薬又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬に追加して本剤又はプラセボを1日1回50～100mg投与した336例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は、本剤とACE阻害薬の併用群-13.4/-9.9mmHg（85例）、ACE阻害薬の単独群-7.5/-8.0mmHg（89例）、本剤とアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群-16.0/-12.7mmHg（82例）、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の単独群-9.2/-9.3mmHg（80例） ④本剤群の副作用の発現率は、本剤とACE阻害薬の併用群で24.1%（21/87例）、本剤とアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群で30.1%（25/83例）。本剤群の主な副作用は、本剤とACE阻害薬の併用群で頭痛10.3%（9/87例）、めまい4.6%（4/87例）、嘔気4.6%（4/87例）、本剤とアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群で頭痛20.5%（17/83例）、嘔気7.2%（6/83例）、腹痛2.4%（2/83例）、消化不良2.4%（2/83例）、高尿酸血症2.4%（2/83例）、無力症2.4%（2/83例）（023試験） ①海外第Ⅲ相試験（併用療法） ⑦本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験で、カルシウム拮抗薬又はβ-遮断薬に追加して本剤又はプラセボを1日1回50～100mg投与した268例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群-17.2/-11.7mmHg（67例）、カルシウム拮抗薬の単独群-10.5/-9.8mmHg（66例）、本剤とβ-遮断薬の併用群-19.1/-12.3mmHg（69例）、β-遮断薬の単独群-11.0/-8.8mmHg（66例） ④本剤群の副作用の発現率は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群で12.9%（9/70例）、本剤とβ-遮断薬の併用群で11.6%（8/69例）。本剤群の主な副作用は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群で頭痛7.1%（5/70例）、嘔気4.3%（3/70例）、疲労2.9%（2/70例）、本剤とβ-遮断薬の併用群で高カリウム血症5.8%（4/69例）、疲労2.9%（2/69例）、頭痛1.4%（1/69例）、嘔気1.4%（1/69例）、無力症1.4%（1/69例）（024試験） ①国内第Ⅲ相試験（長期投与） ⑦本態性高血圧症患者に本剤を最長60週間投与したオープン試験で、本剤1日1回50～200mg[#]単独又は他の降圧剤と併用投与した103例の患者におけるトラフ時血圧（収縮期/拡張期）は、24週間まで

経時的に低下し、24週以降はほぼ一定 ④本剤群の副作用の発現率は55.8%（58/104例）。主な副作用は、尿異常14.4%（15/104例）、高トリグリセリド血症12.5%（13/104例）、γ-GTP上昇10.6%（11/104例）（061試験） ①海外第Ⅲ相試験（長期投与） ⑦本態性高血圧症患者に本剤を最長64週間投与したオープン試験で、本剤1日1回50～200mg[#]単独又は他の降圧剤と併用投与した582例の患者におけるトラフ時血圧（収縮期/拡張期）は、12週間まで経時的に低下し、12週以降はほぼ一定 ④本剤群の副作用の発現率は29.9%（175/586例）。主な副作用は、頭痛6.3%（37/586例）、嘔気3.6%（21/586例）、めまい3.2%（19/586例）（025試験） ②慢性心不全〔次の試験③④⑤ともに、本剤1日1回25mgで投与開始（ただし、eGFRが30～<50mL/分/1.73m²の被験者には、本剤隔日25mgで投与開始）、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定。なお、eGFR≥50mL/分/1.73m²の場合は1日1回50mgを、eGFR30～<50mL/分/1.73m²の場合は1日1回25mgを超えないこととした（用法関連注意③④参照）〕 ③国内第Ⅲ相試験：収縮不全を伴う慢性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検比較試験を実施 ⑦主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は、本剤群で29.7%（33/111例）、プラセボ群で32.7%（36/110例）で、本剤群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は0.85（0.53-1.36）。投与期間（中央値）は本剤群で749.0日、プラセボ群で741.5日 ④本剤群の副作用の発現率は30.6%。主な副作用は、浮動性めまい5.4%（6/111例）、血圧低下3.6%（4/111例）、脱水3.6%（4/111例）、高カリウム血症3.6%（4/111例）、低血圧3.6%（4/111例）（A6141114試験、J-EMPHASIS-HF試験） ⑥海外第Ⅲ相試験：収縮不全を伴う慢性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ）を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検比較試験を実施 ⑦主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は、本剤群で18.3%（249/1,364例）、プラセボ群で25.9%（356/1,373例）で、本剤群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は0.63（0.54-0.74）で、本剤群でプラセボ群と比較し統計的に有意な低下を認めた（p<0.0001, Wald検定）。投与期間（中央値）は本剤群で533.0日、プラセボ群で494.0日 ④本剤群の副作用の発現率は20.6%（280/1,360例）で、2%以上の被験者に認められた副作用は高カリウム血症6.6%（90/1,360例）のみ（A6141079試験、EMPHASIS-HF試験） 【薬効薬理】 ①作用機序：ミネラルコルチコイド受容体に結合し、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系（RAAS）のホルモンであるアルドステロンの結合を阻害。アルドステロンは腎などの上皮組織並びに心臓、血管及び脳などの非上皮組織におけるミネラルコルチコイド受容体に結合し、ナトリウム再吸収及びその他の機序を介して血圧を上昇させる。これらのアルドステロンの作用を阻害することで降圧作用を発揮するものと考えられる。レニン分泌へのアルドステロンによるネガティブフィードバックを抑制するため、血漿中レニン活性及び血清中アルドステロン濃度を持続的に上昇させるが、これらの上昇は本剤の作用を減弱しない ②受容体結合の選択性：ラット及びヒトのミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合。糖質コルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性は、ミネラルコルチコイド受容体に対する親和性と比べて1/20以下。ラットで、臨床投与量では、ミネ

ラルコルチコイド受容体以外のステロイドホルモン受容体への作用に起因する副作用は認められなかった ③高血圧に対する作用 ①アルドステロン持続投与/食塩負荷を行った一側腎摘出高血圧ラットで、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した ②脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHRSP）で、2週間の投与期間中、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した。また、ACE阻害薬であるリシノプリルとの併用により、降圧作用は顕著に増強 ④食塩感受性低レニン型高血圧の動物モデル

であるDahl食塩感受性ラットで、4週間の持続投与で収縮期血圧に対し用量依存的な降圧作用を示した ⑤慢性心不全に対する作用：心不全動物モデル（マウス、ラット、イヌ）で、心機能関連のパラメータ（左室駆出分画など）を改善し、心保護作用（心肥大、左室リモデリングの抑制）を示した

【性状】 エプレレノンは白色の結晶性の粉末である。アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。結晶多形が認められる

少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある

⑥高カリウム血症の患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避ける。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意する（重大な副作用④参照）

⑦造血障害のある患者：好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある（重大な副作用⑥参照）

⑧全身性エリテマトーデス（SLE）などの免疫異常のある患者：好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が発現することがある。重篤な自己免疫疾患（特に全身性エリテマトーデス）又は免疫抑制剤の投与を受けている患者では、好中球減少、無顆粒球症が現れやすいため、血液像に留意して、定期的に検査を行う。白血球数の急激な減少あるいは $4,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、白血球分画を含む経過観察を十分に行い、 $3,000/\text{mm}^3$ 未満を示す場合には中止する（相互作用②，重大な副作用⑥参照）

⑨消化性潰瘍又はその既往歴のある患者：消化器症状が発現することがある

⑩脳血管障害のある患者：過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある

⑪光線過敏症の既往歴のある患者：発疹等の皮膚症状が発現することがある

⑫重症の高血圧症患者：少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある

⑬厳重な減塩療法中の患者：少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある

⑭腎機能障害患者

⑮重篤な腎障害のある患者：血清クレアチニン値が 3mg/dL を超える場合には、投与量を減らすか、又は投与間隔をのばすなど慎重に投与する。過度の血圧低下及び血液障害が起こるおそれがある（薬物動態③参照）

⑯腎障害のある患者

⑰少量より開始するなど特に注意する

⑱蛋白尿が現れやすいため、腎機能、尿所見に留意し、定期的に検査を行う。持続的な蛋白尿の増加傾向が認められる場合には、中止するなど適切な処置を行う

㉑好中球減少、無顆粒球症が現れやすいため、血液像に留意して、定期的に検査を行う。白血球数の急激な減少あるいは $4,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、白血球分画を含む経過観察を十分に行い、 $3,000/\text{mm}^3$ 未満を示す場合には中止する（重大な副作用⑥参照）

㉒腎疾患の既往歴のある患者：蛋白尿が現れやすいため、腎機能、尿所見に留意し、定期的に検査を行う。持続的な蛋白尿の増加傾向が認められる場合には、中止するなど適切な処置を行う

㉓血液透析中の患者：少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行う。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合がある

㉔肝機能障害患者 重篤な肝機能障害のある患者：黄疸等の副作用が発現することがある

㉕生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性：妊娠していることが把握されずアンギオテンシン変換酵素阻害剤又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている。本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して投与の必要性を慎重に検討し、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。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意する（特定背景関連注意⑤参照）

㉖投与開始前に妊娠していないことを確認する。

ことを確認する。投与中も、妊娠していないことを定期的を確認する。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに中止する

⑥次の事項について、投与開始時に患者に説明する。また、投与中も必要に応じ説明する

⑦妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがある

⑧妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談する

⑨妊娠を計画する場合は、担当医に相談する

⑩妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに中止する。妊娠中期及び末期にアンギオテンシン変換酵素阻害剤又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等が現れたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンギオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。妊娠中に本剤を投与された重症高血圧症の患者で、羊水過少症、また、その新生児に低血圧・腎不全等が現れたとの報告がある（禁忌⑤、特定背景関連注意④参照）

⑪授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒトで母乳中に移行することが報告されている

⑫小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

⑬高齢者：少量より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。脳梗塞等が起こるおそれがある

【相互作用】①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスの施行（リポソーム、イムソーバTR、セルソーバ） （禁忌③参照）	ショックを起こすことがある	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートによりブラジキニンの産生が刺激される。更に本剤が、ブラジキニンの代謝を抑制するため、ブラジキニンの血中濃度が上昇し、ショックを誘発すると考えられている
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた透析 （禁忌④参照）	アナフィラキシーを発現することがある	陰性に荷電したAN69によりブラジキニンの産生が刺激される。更に本剤が、ブラジキニンの代謝を抑制するため、ブラジキニンの血中濃度が上昇し、アナフィラキシーを誘発すると考えられている
アリスクリンフマル酸塩（ラジレス）（糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） （禁忌⑥、重大な副作用④参照）	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている	レニン-アンギオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
アンギオテンシン受容体ネブライシン阻害薬（ARNI） ・サクビトリルバルサル	血管浮腫が現れるおそれがある。本剤投与終了後にARNIを投与する場合は、本剤の最終投与から	併用により相加的にブラジキニンの分解が抑制され、ブラジキニンの血

タンナトリウム水和物（エンレスト） （禁忌⑦参照）	36時間後までは投与しない。また、ARNIが投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止する	中濃度が上昇する可能性がある
------------------------------	--	----------------

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 ・スピロラクトン ・トリウムテン等 カリウム補給剤 ・塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意する	機序：本剤はアンギオテンシンⅡ産生を抑制し、アルドステロンの分泌を低下させるため、カリウム排泄を減少させる 危険因子：腎障害のある患者
利尿降圧剤 ・トリクロルメチアジド ・ヒドロクロロチアジド等	本剤初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、少量より開始する	利尿降圧剤によるナトリウム排泄によって、レニン・アンギオテンシン系が亢進されているため、本剤によりアンギオテンシンⅡの産生が抑制されると、降圧作用が増強されると考えられている 危険因子：特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者
アロプリノール	過敏症状（Stevens-Johnson症候群、関節痛等）が発現したとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う発疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤を中止する	機序不明 危険因子：腎障害のある患者
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	併用によりリチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中のリチウム濃度に注意する	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる
ニトログリセリン	降圧作用が増強されるおそれがある	両剤の降圧作用による
アリスクリンフマル酸塩（重大な副作用④参照）	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察する。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスクリンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避ける	併用によりレニン・アンギオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤 （重大な副作用④参照）	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察する	併用によりレニン・アンギオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
非ステロイド性消炎鎮痛剤	降圧作用が減弱するおそれがある	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある
	腎機能を悪化させるおそれがある	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎

		血流量が低下するためと考えられる
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある	血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある
免疫抑制剤 (特定背景関連注意①④、重大な副作用⑤参照)	好中球減少、無顆粒球症が現れやすいので、血液像に留意して、定期的に検査を行う。白血球数の急激な減少あるいは4,000/mm ³ 未満となった場合には、白血球分画を含む経過観察を十分にを行い、3,000/mm ³ 未満を示す場合には中止する	免疫異常のある患者では好中球減少症、無顆粒球症等の副作用が現れやすい

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

①重大な副作用 ①**血管浮腫** (頻度不明) : 呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫が現れることがある。このような場合には、気管の閉塞を起こしやすくなるので、直ちに中止し、アドレナリンの皮下注、気道確保など適切な処置を行う。また、腹痛を伴う腸管の血管浮腫が現れることがある ②**汎血球減少、無顆粒球症** (いずれも頻度不明) : (特定背景関連注意①③④②⑥、相互作用②参照) ③**急性腎障害、ネフローゼ症候群** (いずれも頻度不明) ④**高カリウム血症** (頻度不明) : (特定背景関連注意①⑥、相互作用①②参照) ⑤**天疱瘡様症状** (頻度不明) ⑥**狭心症、心筋梗塞、うつ血性心不全、心停止** (いずれも頻度不明) ⑦**アナフィラキシー** (頻度不明) ⑧**皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎** (いずれも頻度不明) ⑨**錯乱** (頻度不明) ⑩**肺炎** (頻度不明)

②その他の副作用 ①〔細粒・錠剤〕

	0.1～1%未満※1	0.1%未満※1	頻度不明
血液	白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板減少	
腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇	蛋白尿	
皮膚	発疹※2、痒疹	蕁麻疹、光線過敏症	
味覚※3	味覚の異常		
精神神経系	頭痛、めまい	頭重感、眠気	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	胃部不快感、腹痛	
肝臓	AST上昇、ALT上昇	γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇、肝障害	黄疸
循環器		起立性低血圧、動悸、胸痛、胸部不快感、レイノー様症状	息切れ
その他	血清カリウム値の上昇	咳嗽、脱力感、発熱、筋肉痛、口渇、口内炎、歯痛の増強、知覚異常、嘔声、四肢のしびれ感、顔面潮紅、クームス試験の陽性例、抗核抗体の陽性例	低血糖

②〔徐放カプセル〕

	0.1～2%未満※1	0.1%未満※1	頻度不明
血液		白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板減少
腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇		蛋白尿
皮膚	発疹※2、痒疹	蕁麻疹	光線過敏症
味覚※3		味覚の異常	
精神神経系		頭痛、めまい、頭重感、眠気	
消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、下痢	食欲不振、腹痛
肝臓	AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇	LDH上昇	黄疸、肝障害
循環器		起立性低血圧、動悸、息切れ	胸痛、胸部不快感、レイノー様症状
その他	咳嗽	血清カリウム値の上昇、四肢のしびれ感、顔面潮紅	脱力感、発熱、筋肉痛、口渇、口内炎、歯痛の増強、知覚異常、嘔声、クームス試験の陽性例、抗核抗体の陽性例、低血糖

※1 : 発現頻度は使用成績調査を含む。 ※2 : 発熱、好酸球増多を伴う発疹を含む。 ※3 : 減量又は中止する (通常、味覚の異常は可逆的である)

【臨床検査結果に及ぼす影響】 尿中ケトン (アセトン) が偽陽性を呈することがある 【過量投与】 ①症例 : 33歳の女性に対し、本剤 (推量500～750mg)、アルプラゾラム10mgを投与。投与6時間後の本剤血漿中濃度は5,952 μg/L。患者は、薬剤投与5時間後に入院し、その時低血圧になっていた (収縮期血圧80mmHg)。それから輸液とドパミンを30分以内、10 μg/kg/minで点滴静注したところ血圧上昇。更に、入院後18.5時間目と24.5時間目に2回低血圧を発現したが、ドパミンで上昇。その後入院期間中の血圧は正常になり、初期の嗜眠や全身脱力感の消失後は、他の症状の発現はなかった ②処置 (低血圧) : 生理食塩水の点滴静注による体液量増加が、血圧の回復のために採るべき処置である。本剤は、血液透析により成人の循環系から除去されるが、新生児又は小児に対しては、有効性のデータは不十分である。腹膜透析は本剤を除去するのに有効ではない 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①錠剤 (非持効性製剤) 投与中に高度の蛋白尿が認められた患者について腎生検を行ったところ、膜性腎症がみられたとの報告がある ②インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンギオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある 【取扱い上の注意】 〔徐放カプセル〕高温 (40℃以上) で保存すると放出速度が早くなる 【保存等】 室温保存。有効期間 : 〔細粒・徐放カプセル〕 3年、〔錠〕 4年

〔細粒・錠剤〕 : 【薬物動態】 ①血中濃度 ②健康成人5例に1回50mg経口投与時の薬物動態は次のとおり。C_{max} 479 ± 65ng/mL, T_{max} 0.68 ± 0.02時間, t_{1/2} 0.43 ± 0.02時間 ③腎機能正常な本態性高血圧症患者7例と慢性腎不全患者7例に1回経口投与 (本態性高血圧症患者50mg, 慢性腎不全患者25mg) 後の血中濃度は、両群とも投与1時間後に最高値 (本態性高血圧症患者で平均179.3ng/mL, 慢性腎不全患者で平均80.7ng/mL) に達し、その後本態性高血圧症患者群では6時間後

に9.8ng/mL（最高値の5.5%）に減少するが、慢性腎不全患者群ではその後の減衰は遅延し、6時間後でも22.1ng/mL（最高値の27.3%）と高値 ②排泄：健康成人5例に1回50mg経口投与時、主に尿中に排泄され、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は約35%、総カプトプリル（未変化体+代謝物）としては約63% ③特定の背景を有する患者 腎障害患者（外国人）：腎障害患者に¹⁴C-標識体を1回100mg経口投与※し、血中半減期を求め、用法・用量について検討した結果に基づく腎障害患者の投与量・投与間隔の例を次に示す（特定背景関連注意 ②④参照）。※：承認用法・用量〔細粒・錠剤〕1日37.5～75mgを3回に分服（増減）。なお、重症例においても1日最大投与量は150mgまで。〔徐放カプセル〕1回1～2カプセル、1日2回（カプトプリルとして37.5～75mg）経口投与（増減）。但し、重症本態性高血圧症及び腎性高血圧症の患者では1回1カプセル、1日1～2回（カプトプリルとして18.75～37.5mg）から開始することが望ましい ④投与間隔による調節〔Ccr（mL/min）：投与間隔（hr）〕>75：8, 75～35：12～24, 34～20：24～48, 19～8：48～72, 7～5：72～108 ⑤投与量による調節〔Ccr（mL/min）：24時間間隔の投与量（mg）〕30：100, 25：90, 20：80, 15：70, 10：55, 5：35 ④その他：薬物速度論的パラメータ（健康成人5例、食間1回50mg経口投与） ④吸収速度定数：Ka=5 ± 0.3hr⁻¹ ⑤消失速度定数：Ke=1.6 ± 0.1hr⁻¹ ④AUC：510 ± 90ng・hr/mL 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅱ相試験 ④軽症・中等症本態性高血圧患者74例に、12週間、錠剤を単独投与（1回37.5～50mg/日、1日3回） ⑦除外例22例を除く降圧率（下降例数※/評価例数）は、67.3%（35/52例） ④副作用発現頻度は、自他覚症状が12.2%（9/74例）で、臨床検査値異常は認められなかった。主な自他覚症状の副作用は、発疹又は痒疹2.7%（2/74例） ⑥軽症・中等症本態性高血圧患者27例に、12週間、錠剤（1回37.5～50mg/日、1日3回）をチアジド系利尿降圧剤と併用投与 ⑦除外例2例を除く降圧率（下降例数※/評価例数）は、80.0%（20/25例） ④副作用（自他覚症状）の発現頻度は11.1%（3/27例）で、発疹及び痒疹、腹痛、吐気が各3.7%（1/27例）。臨床検査値異常は認められなかった。※：下降；平均血圧（-13mmHg以上）を満たす場合 ②国内第Ⅲ相試験（プロプラノロールを対照とした二重盲検比較試験）：軽症・中等症本態性高血圧患者349例に、12週間、錠剤1回12.5, 25, 37.5mg（本剤群）又はプロプラノロール錠1回20, 30, 40mg（対照群）を1日3回※¹、経口投与 ④除外例25例を除く降圧率（下降例数※²/評価例数）は、本剤群で63%（99/157例）、対照群で49%（81/167例）で、両群間に有意差を認めた ⑥本剤群の副作用（自他覚症状）発現頻度は4%（6/157例）で、発疹2%（3/157例）、痒疹1%（2/157例）。臨床検査値異常は3%（4/157例）に認められた。※¹：本剤群は1日2回投与を含む〔承認用法・用量は1日37.5～75mgを3回に分服（増減）。なお、重症例においても1日最大投与量は150mgまで〕。※²：下降；平均血圧（-13mmHg以上）を満たす場合、あるいは下降傾向〔平均血圧（-7mmHg以上）を満たす場合〕であっても150/90mmHg未満に降圧した場合 ③国内第Ⅲ相試験（ヒドララジンを対照とした無作為化比較試験）：重症高血圧症患者を対象に本剤37.5～150mg/日（本剤群）とヒドララジン60～200mg/日（対照群）による無作為化比較試験を実施 ④有用率は本剤群で87%（74/85例）、対照群で43%（35/81例）と本剤

の有用性が認められた ⑥本剤群で副作用は5.9%（5/85例）に発現し、発疹・痒疹が3.5%（3/85例）と最も多く認められた ④一般臨床試験：39施設、総症例1,013例の各種高血圧症患者を対象に実施。不明例72例を除く941例での降圧効果有効率は73.8%（694/941例）。試験の概要は次のとおり ④疾患別臨床効果 ⑦軽・中等症の本態性高血圧症で67.5%（361/603例）、重症本態性高血圧症で86.7%（85/98例）、悪性高血圧で90.2%（46/51例）、腎性高血圧症で80.1%（113/145例）、腎血管性高血圧症等で79.0%（83/105例）、その他の高血圧症で54.5%（6/11例）とすぐれた有効率が得られた ④副作用は13.5%（137/1,013例）にみられ、主な副作用は発疹（4.2%）、痒疹（3.7%）、発熱（1.0%）、めまい（0.9%）、下痢・腹痛（0.8%）、ふらつき（0.7%）、味覚異常（0.7%） ⑦本剤単独投与、他剤との併用別の有効率は、単独投与においても71.3%とすぐれた成績が得られたが、他剤との併用では76.0%と更に効果の増強がみられた ⑥他剤併用剤数と種類：本態性高血圧症ではほとんどが1剤併用で、チアジド系利尿降圧剤が最も多かった。重症・二次性高血圧症では、2, 3剤など多剤併用が多く、チアジド系利尿降圧剤、ループ利尿剤、β-遮断剤、メチルドパ水和物、血管拡張剤等が使用された ④1日投与量と降圧効果：判定時の用量と降圧効果との関係は、特に明白ではなく、通常用量で満足な降圧効果が得られた ④長期（1年以上）投与例の血圧推移 ⑦本態性高血圧症（軽・中等症）及び重症・二次性高血圧症とも、血圧のコントロールは良好。本剤（15～300mg/日）を1年以上投与された患者の82.2%〔185/225例（2年以上投与例89例を含む）〕において血圧の著明下降もしくは下降を認めた ④副作用は5.8%（13/225例）に認められ、主な副作用は発疹4例（うち2例に痒疹を伴う） 【薬効薬理】 ①作用機序：アンギオテンシン変換酵素を抑制し、アンギオテンシンⅡの生成を抑え、末梢血管を拡張し、総末梢血管抵抗を下げ降圧作用を現すと共に、アルドステロンの分泌を抑え、軽度のナトリウム排泄作用を現す ②アンギオテンシン変換酵素抑制作用：ウサギ肺より精製したアンギオテンシン変換酵素を競合的に抑制、経口投与でアンギオテンシンⅠによる血圧上昇を抑制 ③降圧作用 ④経口投与で、高血圧自然発症ラット及び腎血管性高血圧ラットの血圧を下降させるが、正常ラットの血圧には影響しない ⑥長期間連続経口投与しても降圧作用に耐薬性を生じない（ラット）。連続投与後に休薬しても血圧はもとのレベルに戻るだけで、リバウンド現象はみられない（ラット） ④用量に応じた血圧下降及び心拍出量増大をもたらし、総末梢抵抗を低下させるが、心拍数には有意の変動はみられない。血圧下降時にも臓器血流を減少させず、逆に腎・脳血流を有意に増加（ラット） ④長期投与で高血圧による心肥大を改善し、延命効果をもたす（ラット）

〔徐放カプセル〕：【薬物動態】 ①血中濃度 ④健康成人8例に持効性製剤（カプセル剤）を1回25mg食後30分経口投与（交差法）時、25mg錠に比べ4時間後以降の濃度は有意に高く、8時間後でも遊離カプトプリルを確認。生物学的半減期2.13時間、平均体内滞留時間3.59時間と錠剤の2～3.5倍

パラメータ	持効性製剤	錠剤
C _{max} （ng/mL）	73.7	121.0
T _{max} （hr）	1.25	1.13
t _{1/2} （hr）	2.13	0.62

AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	238.5	250.5
MRT (hr)	3.59	1.75

MRT：Mean residence time

これらの実験より得られた薬物速度論的パラメータを用い、更に線形性が成立するという仮定の下に持効性製剤と錠剤との多回投与時の血漿中濃度をシミュレートした結果は電子添文参照

⑥本態性高血圧症患者（WHO病期分類Ⅰ～Ⅱ期）10例に持効性製剤1カプセル（18.75mg）を朝食後30分に1回投与で、急性降圧効果は8～12時間持続、また血漿中遊離カプトプリル濃度、血漿ACE阻害活性でも持効性が認められ、製剤の持効化に伴うBioavailabilityの低下はなかった

②排泄：健康成人8例に持効性製剤を1回25mg食後30分に経口投与（交差法）後24時間までの尿中排泄率は遊離カプトプリル25.7%、総カプトプリル42.5%で、錠剤とほぼ同等

③特定の背景を有する患者 腎障害患者（外国人）：〔細粒・錠剤〕の項参照

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験

①国内第Ⅱ相試験：軽症・中等症本態性高血圧患者55例に、8週間、持効性製剤（37.5～75mg/日、1日2回）を投与した単独オープン試験

①判定不能2例を除く53例の降圧率（下降例数※/評価例数）は69.8%（37/53例）

⑥副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常）の発現頻度は5.5%（3/55例）で、尿酸上昇が3.6%（2例）、前胸部皮膚潮紅が1.8%（1例）。※：下降；収縮期血圧（-20mmHg以上）及び拡張期血圧（-10mmHg以上）を満たす場合、収縮期血圧及び拡張期血圧の判定が一致しない時は、平均血圧（-13mmHg以上）を満たす場合

②国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）：軽症・中等症本態性高血圧症患者271例に、持効性製剤（37.5～75mg/日、1日2回）と錠剤（37.5～75mg/日、1日3回）を投与した二重盲検比較試験

①降圧効果解析除外例17例、完全除外例6例を除く248例での持効性製剤及び錠剤の降圧率（下降例数※/評価例数）は、それぞれ57%（72/127例）及び55%（67/121例）で、持効性製剤は1日2回の服用で錠剤と同等の降圧効果

⑥持効性製剤の副作用及び臨床検査値異常の発現頻度は、それぞれ

11.8%（16/136例）及び3.7%（5/136例）。主な副作用は、発疹・皮疹2.9%（4件）、倦怠感2.2%（3件）、痒痒感、立ちくらみ、眠気が各1.5%（2件）。※：下降；平均血圧（-13mmHg以上）を満たす場合、あるいは下降傾向〔平均血圧（-7mmHg以上）を満たす場合〕であっても150/90mmHg未満に降圧した場合

③国内第Ⅱ相試験（長期投与試験）：軽症・中等症本態性高血圧症患者65例に、持効性製剤（37.5～75mg/日、1日2回）の長期投与（12ヵ月以上：22例、6ヵ月以上：39例、6ヵ月未満：4例）を行なった

①有効率は83%（54/65例）

⑥副作用（自他覚症状）の発現頻度は7.7%（5/65例）で、その内容は、動悸、発疹・かゆみ、前胸部皮膚潮紅、眼前暗黒感、手足しびれ感・左頭皮しびれ感が各1例。臨床検査値異常は9.8%（6/61例）にみられ、 γ -GTP上昇が4.9%（3例）、AST上昇、ALT上昇が各3.3%（2例）

④国内第Ⅱ相試験（重症高血圧症患者及び腎性高血圧症患者）：重症高血圧症患者39例及び腎性高血圧症患者30例に対し、持効性製剤を1回1～2カプセル（カプトプリルとして18.75～37.5mg）、1日1～2回投与

①重症高血圧症群では59%（23/39例）、腎性高血圧症群では80%（24/30例）の有効率が得られた

⑥副作用（自他覚症状）の発現頻度は、重症高血圧症群及び腎性高血圧症群でそれぞれ4.4%（2/45例）と8.6%（3/35例）で、重症高血圧症群で空咳、手指のしびれが各2.2%（1例）、腎性高血圧症群で咳が5.7%（2例）、発疹・痒痒が2.9%（1例）

【薬効薬理】

①作用機序：〔細粒・錠剤〕の項参照

②アンギオテンシン変換酵素抑制作用：〔細粒・錠剤〕の項参照

③降圧作用：〔細粒・錠剤〕の項参照

④血圧日内変動に及ぼす影響：本態性高血圧症患者に持効性製剤1カプセルを1日1回投与4時間後に最大降圧効果を示し、10～12時間後まで効果が持続。最大、最小血圧とも有意に降圧し、血圧の標準偏差及び日内最大変動幅に及ぼす影響は少ない

【性状】カプトプリルは白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にやや溶けやすい。融点：105～110℃

gemcitabine hydrochloride (JAN)

ゲムシタビン塩酸塩

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

422

【基本電子添文】 ジェムザール注射用2024年12月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知]

ゲムシタビン 点滴静注液200mg/5mL・1g/25mL（サンド）
ゲムシタビン 点滴静注液200mg/5mL・1g/25mL 点滴静注用
200mg・1g（日本化薬）
ゲムシタビン 点滴静注用200mg・1g（高田）
ゲムシタビン [経] 点滴静注用200mg・1g（サンファーマ）
ジェムザール Gemzar 注射用200mg・1g（日本イーライリリー）

【組成】 ゲムシタビンとして

〔注射液〕：1バイアル中200mg, 1g。（サンド製造販売品）

pH：約2.0～2.8 浸透圧比：約1

〔注射用〕：1バイアル中200mg, 1g。（ジェムザール）pH※：

（16・40mg/mL生理食塩液）約3 浸透圧比※：（16mg/mL生理食塩液）約2,（40mg/mL生理食塩液）約3。※：16mg/mL生理食塩液は平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度（1,600mg/100mL生理食塩液）。40mg/mL生理食塩液は用法・用量における溶解時最高濃度（200mg/5mL生理食塩液又は1g/25mL生理食塩液）

ゲムシタビン塩酸塩228mgはゲムシタビン200mgに相当

【効能・効果】 非小細胞肺癌，膀胱癌，胆道癌，尿路上皮癌，手術不能又は再発乳癌，がん化学療法後に増悪した卵巣癌，再発又は難治性の悪性リンパ腫

効能関連注意 ①胆道癌：術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない ②尿路上皮癌，手術不能又は再発乳癌：術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない ③がん化学療法後に増悪した卵巣癌：投与を行う場合には，白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし，白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で，開始する

【用法・用量】 ゲムシタビンとして ①膀胱癌，胆道癌，尿路上皮癌，がん化学療法後に増悪した卵巣癌，再発又は難治性の悪性リンパ腫：1回1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し，週1回投与を3週連続し，4週目は休薬。これを1コースとして投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量 ②非小細胞肺癌：1回1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し，週1回投与を3週連続し，4週目は休薬。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は，1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し，週1回投与を2週連続し，3週目は休薬を1コースとすることもできる。患者の状態により適宜減量 ③手術不能又は再発乳癌：1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し，週1回投与を2週連続し，3週目は休薬。これを1コースとして投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①尿路上皮癌：臨床成績の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択する（臨床成績④参照） ②手術不

能又は再発乳癌：本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，選択する（臨床成績⑤a⑥参照）

【警告】 ①投与は，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実施する。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与する ②週1回投与を30分間点滴静注により行う。外国の臨床試験において，週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと，副作用が増強した例が報告されている ③禁忌，特定背景関連注意の項を参照して適応患者の選択に十分注意する ④高度な骨髄抑制のある患者には投与しない。骨髄抑制は用量規制因子であり，感染症又は出血を伴い，重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている（禁忌①④，重大な副作用a参照） ⑤胸部単純X線写真で明らかで，かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しない。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている（禁忌②，重大な副作用b参照） ⑥放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避ける。外国の臨床試験において，本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により，重篤な食道炎，肺臓炎が発現し，死亡に至った例が報告されている（禁忌③，相互作用①参照） ⑦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，また，定期的に胸部X線検査等を行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに，投与継続の可否について慎重に検討する（重要な基本的注意①⑥，特定背景関連注意②③，重大な副作用①①①参照）

【禁忌】 ①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〕（警告④，禁忌④，重大な副作用a参照） ②胸部単純X線写真で明らかで，かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状が増悪し，致命的となることがある〕（警告⑤，重大な副作用b参照） ③胸部への放射線療法を施行している患者（警告⑥，相互作用①参照） ④重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し，致命的となることがある〕（警告④，禁忌①，重大な副作用a参照） ⑤本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 ⑥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効能共通 a腫瘍の明らかな増大，新病変の出現等，病態の進行が認められた場合には中止し，他の適切な治療法に切り替える b骨髄抑制，間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり，ときに致命的な経過をたどることがあるので，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，また，定期的に胸部X線検査を行う（警告⑦，重要な基本的注意①b⑦①c，特定背景関連注意①a⑥②③，重大な副作用a⑥i①①参照） ⑦骨髄抑制：投与にあたっては，白血球数及び血小板数の変動に十分留意し，投与当日の白血球数が2,000/ μ L未満又は血小板数が7万/ μ L未満であれば，骨髄機能が回復するまで投与を延期する。また，前治療により，骨髄機能が低

下している患者では、骨髄抑制が強く現れることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意する。週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後に現れ、最低値発現日から約1週間で回復する（重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①④a、重大な副作用④a参照）④間質性肺炎等の肺毒性：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）などの検査を行う（重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①⑤⑥、重大な副作用⑥参照）⑥感染症の発現又は増悪に十分注意する（重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①④a、重大な副作用④a参照）④投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意する ②卵巣癌、悪性リンパ腫：関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタビン塩酸塩（卵巣癌）」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタビン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ④a骨髄抑制のある患者（高度を除く）：（重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用④a参照）⑥間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者：間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある（重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用⑥参照）⑥c心筋梗塞の既往のある患者：心筋梗塞がみられることがある（重大な副作用④a参照）②腎機能障害患者：副作用が現れやすくなる（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥参照）③肝機能障害患者 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者：肝機能の悪化を引き起こすことがある（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用①参照）④生殖能を有する者 ④a生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮する。動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されている ⑥パートナーが妊娠する可能性のある男性には、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する（その他の注意参照）⑥c妊娠可能な女性には、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する（特定背景関連注意⑤参照）⑤妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている（禁忌⑥、特定背景関連注意④c参照）⑥授乳婦：授乳を避けさせる。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている ⑦小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者：骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与する。腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある

【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
胸部放射線照射 （警告⑥、禁忌③参照）	外国の臨床試験で本剤（1,000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与）と胸部への根治的放射線療法（2Gy/日を週5回）を6週連続して併用した場	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている

合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避ける

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腹部放射線照射	腹部放射線療法（体外照射）と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている
他の抗悪性腫瘍剤 ・アルキル化剤 ・代謝拮抗剤 ・抗生物質 ・アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある	両剤とも骨髄抑制を有している

【副作用】次の副作用※が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う。※：国内の本剤単独投与の臨床試験において認められた副作用の発現頻度を記載

①重大な副作用 ④a骨髄抑制：白血球減少（72.6%、ただし、2,000/ μ L未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1,000/ μ L未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/ μ L未満の減少は4.2%）、貧血〔ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）〕等が現れることがある。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている（警告④、禁忌①④、重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①a参照）⑥間質性肺炎（1.0%）：間質性肺炎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。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている（警告⑤、禁忌②、重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意①⑤参照）⑥cアナフィラキシー（0.2%）：呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状が現れることがある ④c心筋梗塞（0.2%）：（特定背景関連注意①c参照）⑥cうつ血性心不全（頻度不明）④肺水腫（頻度不明）⑧気管支痙攣（頻度不明）⑥成人呼吸促迫症候群（ARDS）（頻度不明）①腎不全（頻度不明）：（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用①参照）①溶血性尿毒症症候群（0.2%）：血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、中止する。腎不全は中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥、重大な副作用①参照）⑥重度の皮膚障害（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅斑、水疱、落屑等の重度の皮膚障害が現れることがある ①肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST、ALT、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸が現れることがある（警告⑦、重要な基本的注意①⑤⑥、特定背景関連注意③参照）⑥白

質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）：高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

②その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常（ST上昇）	
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症※1、低酸素血、咳嗽	PIE（肺好酸球浸潤）症候群、喘鳴、喀痰、息切れ	
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、ALP上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下、 γ -GTP上昇、ウロビリノー尿		
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常※2	嗜眠、しびれ	
皮膚	発疹	脱毛※2、痒疹感	蕁麻疹	
注射部位		注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）		
血管障害		末梢性血管炎※2	末梢性壊疽	
その他	疲労感、発熱、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛※2、悪寒、味覚異常※2、鼻出血、倦怠感※2、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛※2、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫	インフルエンザ様症状（倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等）、放射線照射リコール反応

※1：膀胱癌の臨床試験11例における発現頻度。※2：国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている

【適用上の注意】 薬剤調製時の注意 ①〔注射用〕200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いる ②〔注射用〕溶解後は速やかに投与する。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24時間以内に使用する。溶解した残液は使用しない ③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 ④〔注射液〕冷蔵庫から取り出し室温になってから使用する ⑤〔注射液〕冷蔵庫から取り出した後は

24時間以内に使用する。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄する 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている（特定背景関連注意④⑤参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 ①血中濃度 ④単回投与：膀胱癌患者11例に1回1,000mg/m²を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ（HPLC）法で未変化体（ゲムシタビン）の血漿中濃度を測定。第1コースの第1投与日に得られた血漿中濃度推移は電子添文参照、2コンパートメントモデル薬物動態解析により算出された未変化体の薬物動態パラメータは次のとおり。血漿クリアランス（CL）：85.6 ± 17.8L/hr/m²、中心コンパートメントの分布容積（V₁）：8.80 ± 7.49L/m²、末梢コンパートメントの分布容積（V₂）：6.95 ± 2.26L/m²、コンパートメント間分布クリアランス（Q）：22.3 ± 11.1L/hr/m²、 α 相の消失半減期（ $t_{1/2\alpha}$ ）：3.1 ± 2.0分、 β 相の消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）：18.9 ± 4.0分、最高血漿中濃度（C_{max}）：21,865 ± 4,165ng/mL、血漿中濃度時間下面積（AUC_{0-∞}）：12,100 ± 2,227ng・

hr/mL ⑤Population Pharmacokinetics解析：非小細胞肺癌患者45例に1回800～1,250mg/m²（非小細胞肺癌における承認1回用量は1,000mg/m²）を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物（2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン：dFdU）の血漿中濃度をHPLC法で測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景（性・年齢など）の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析で検討。その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータは次のとおり〔母集団平均値の推定値。〈〉：個体間変動，〔〕：範囲〕。CL：187L/hr〈35.5%〉、V₁：17.1L〈69.4%〉、V₂：26.8L、Q（男性）：97.5L/hr、Q（女性）：33.2L/hr、 $t_{1/2}$ （男性）：19.7分〔15～27分〕、 $t_{1/2}$ （女性）：40.9分〔36～44分〕、定常状態における分布容積（V_{ss}）：46.1L〔36.2～85.3L〕。血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1,000mg/m²投与時のAUC_{0-∞}はCLから、5,347.6ng・hr/mL・m²と算出 ⑥外国臨床試験でのPopulation Pharmacokinetics解析：国内での成績とほぼ同様であったが、外国の試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆され、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた（外国人データ） ⑦分布：*in vitro*におけるヒト血漿中蛋白結合率は約10% ⑧排泄：外国臨床試験において、進行性癌患者5例に¹⁴C-標識体1,000mg/m²を点滴静注後に、7日間採取した尿・糞中から92～98%が回収。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタビンの主排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満（外国人データ） ⑨薬物相互作用 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用：外国臨床試験において、転移性乳癌患者に本剤とパクリタキセルを併用投与（16例）（3週を1コースとして、1日目に本剤

1,250mg/m²及びバクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1,250mg/m²を投与)。本剤とバクリタキセルを併用投与した1日目及び本剤を単独投与した8日目の本剤の未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおり（外国人データ）

パラメータ	併用投与（1日目）	単独投与（8日目）
C _{max} ※（ng/mL）	33,500 ± 18,700	30,300 ± 10,200
AUC _{0-∞} ※（ng・hr/mL）	19,100 ± 9,300	16,900 ± 4,670
CL（L/hr/m ² ）	76.4 ± 27.3	78.7 ± 19.9
V _{SS} （L/m ² ）	17.4 ± 9.44	15.9 ± 10.1
t _{1/2} （hr）	0.276 ± 0.0531	0.318 ± 0.103

※：投与量を1,250mg/m²に基準化した値

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①非小細胞肺癌
①国内後期第Ⅱ相試験（試験A及び試験B） ②単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第Ⅱ相試験2試験（試験A及びB）における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は次表のとおり。以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例での有効性については十分確認されておらず前期第Ⅱ相試験での16例の検討では、奏効例は認められなかった

試験（適格例数）	奏効率（奏効例数）	効果が認められる※までの期間〔中央値（範囲）〕
A（73）	26.0%（19）	33（4～82）日
B（67）	20.9%（14）	34.5（20～76）日
合計（140）	23.6%（33）	34（4～82）日

※：この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

①試験A及びBにおいて認められた副作用は次のとおり。重篤な副作用は心筋梗塞、アルカリホスファターゼ上昇が各1例に認められた。グレード3以上の主な臨床検査値異常変動は、白血球数減少10.0%（14/140例）、好中球数減少28.3%（39/138例）、ヘモグロビン減少17.1%（24/140例）、血小板数減少2.9%（4/140例）。また、グレード3以上の主な自他覚的副作用は、食欲不振5.0%（7/140例）、悪心・嘔吐2.9%（4/140例）、疲労感5.0%（7/140例） ②国内臨床試験における骨髄抑制発現及び回復の期間：本剤の投与後に認めた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を次表に示す。国内臨床試験での肺癌204例のデータで、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値〔中央値（範囲）〕である。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14～20日（中央値）で、回復までの期間はいずれも7日（中央値）であった

項目	発現率	投与前値 [μL] ※1	最低値 [μL] ※1	最低値までの 期間〔日〕	最低値からの回復 期間※2 〔日〕
白血球減少	64.2%〔131例〕	6,700 (4,200～23,800)	2,800 (700～3,900)	17（3～31）	7（1～42）
好中球減少	62.7%〔128例〕	4,060 (1,872～21,182)	1,202.2 (49～1,989)	19（3～31）	7（1～24）
血小板減少	20.6%〔42例〕	22.7万 (10.0万～51.8万)	7万 (1.2万～9.9万)	14（7～50）	7（2～13）

ヘモグロビン減少	61.8%〔126例〕	11.7（9.0～15.0）	9.55（6.3～10.9）	20（5～48）	7（1～65）
----------	-------------	----------------	----------------	----------	---------

※1：ヘモグロビン減少での単位は（g/dL）。※2：回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

③膀胱癌（※：膀胱癌における承認用法・用量は、ゲムシタビンとして1回1,000mg/m²週1回投与を3週連続し、4週目は休薬。これを1コースとして繰り返す） ④国内第Ⅰ相試験 ⑤本邦における本剤単独投与による膀胱癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅰ相試験（レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与※）において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status

（KPS）を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6%（2/7例）。また本試験では、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた ⑥本試験における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は11例中11例（100.0%）に認められた。主な臨床検査値異常変動は、白血球減少90.9%（10/11例）、好中球減少72.7%（8/11例）、ヘモグロビン減少、γ-GTP上昇、アルカリホスファターゼ上昇がそれぞれ63.6%（7/11例）、血小板減少、ALT上昇、AST上昇がそれぞれ54.5%（6/11例）、CRP上昇、LDH上昇がそれぞれ45.5%（5/11例）。また、主な自他覚的副作用は、悪心・嘔吐90.9%（10/11例）、食欲不振72.7%（8/11例） ⑦海外第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験 ⑧外国における本剤単独投与による膀胱癌の5-FU無効例に対する第Ⅱ相試験及び化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において（いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与※）、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は次表のとおり

	第Ⅱ相試験（63例）	第Ⅲ相試験（63例）
症状緩和効果における有効率※	27.0%（17/63）	23.8%（15/63）
生存期間中央値	3.85ヵ月	5.7ヵ月
6ヵ月生存率	31%	46%
9ヵ月生存率	15%	24%
1年生存率	4%	18%

※：海外での症状緩和効果（Clinical Benefit Response）は、疼痛、鎮痛剤の使用量、KPS及び体重を総合的に評価する評価方法である

⑨外国における本剤単独投与による化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において本剤群（第1コースのみ週1回最長7週連続投与※）に認められた副作用は次のとおり。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は63例中63例（100.0%）に認められた。主な事象は白血球減少（44例）、ALT上昇（44例）、AST上昇（44例）。主な重篤な有害事象としてインフルエンザ様症状（10例）、末梢性浮腫（25例）、全身性浮腫（1例）、浮腫（4例）が認められた ⑩胆道癌：国内第Ⅱ相試験 ⑪本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅱ相試験（40例）において、適格例での奏効率（腫瘍縮小効果は固形癌化学療法直接効果判定基準に従って判定）及び生存期間は次のとおり。奏効率：17.5%（7/40）〔初発例1/23（乳頭部癌0/0、胆嚢癌1/18、肝外胆管癌0/5）、術後再発例6/17（乳頭部癌3/6、胆嚢癌2/4、肝外胆管癌1/7）〕、生存期間（中央値）：7.6ヵ月、1年生存率：25.0% ⑫本試験において

認められた副作用は次のとおり。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は40例中40例（100.0%）に認められた。主な副作用は、悪心及び食欲不振がそれぞれ52.5%（21/40例）、発熱37.5%（15/40例）、疲労35.0%（14/40例）、嘔吐32.5%（13/40例）。重篤な副作用として、ALT増加及びAST増加1例、胆管炎及び嘔吐1例、吐血及び出血性ショック1例、嘔吐及び悪心1例のほか、脱水、浮動性めまい、溶血性尿毒症症候群、食欲不振がそれぞれ1例に認められた。主な臨床検査値異常変動は、好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ75.0%（30/40例）、ヘモグロビン減少62.5%（25/40例）、血小板数減少及び血小板数増加がそれぞれ55.0%（22/40例）、ALT増加及びAST増加がそれぞれ32.5%（13/40例）、血中アルカリホスファターゼ増加22.5%（9/40例）、総蛋白減少20.0%（8/40例）

④尿路上皮癌：海外第Ⅲ相試験 ⑤外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例（Stage IV）に対して、本剤とシスプラチンとの併用投与（GC療法：4週間を1コースとして、本剤1,000mg/m²を1、8及び15日目に、シスプラチン70mg/m²を2日目に投与）をM-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法）と比較した第Ⅲ相試験で、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は次のとおり

	生存期間 (中央値)	腫瘍増大までの 期間 (中央値)	奏効率 (例数)
GC群	12.8ヵ月	7.4ヵ月	49.4% (81/164)
M-VAC群	14.8ヵ月	7.6ヵ月	45.7% (69/151)
HR (95%CI)	1.08 (0.84-1.40)	1.02 (0.82-1.28)	—
p値	0.55※1	0.84※1	0.51※2

※1：log-rank検定。 ※2：カイ2乗検定

⑥本剤群（本剤とシスプラチンの併用投与）に認められた副作用は次のとおり。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は203例中191例（94.1%）に認められた。主な副作用はヘモグロビン減少（188例）、白血球数減少（184例）、好中球数減少（176例）。重篤な副作用は、貧血38例（18.7%）、血小板減少症32例（15.8%）及び発熱22例（10.8%）等（用法関連注意①参照）

⑤手術不能又は再発乳癌 ⑥海外第Ⅲ相試験（JHQC試験） ⑦外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象※に本剤とパクリタキセルとの併用投与（GT群：3週を1コースとして、1日目に本剤1,250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1,250mg/m²を投与）をパクリタキセル単独投与（T群：3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m²を投与）と比較した第Ⅲ相試験結果は次のとおり。※：臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている

	生存期間	無増悪生存期間	奏効率
GT群	18.6ヵ月※1	5.3ヵ月※1	41.4% (110/266)
T群	15.8ヵ月※1	3.4ヵ月※1	26.2% (69/263)
HR (95%CI)	0.817 (0.667-1.000)	0.74 (0.62-0.88)	奏効率の差※3：15.1%

p値	0.0489※2	0.0008※2	(95%CI：7.1-23.2)
----	----------	----------	------------------

※1：中央値。 ※2：log-rank検定。 ※3：GT群-T群

④本剤群における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は262例中256例（97.7%）に認められた。主な副作用は脱毛症（231例）、ニューロパチー（167例）、ヘモグロビン減少（158例）。重篤な副作用は発熱性好中球減少症8例（3.1%）、好中球数減少6例（2.3%）、ヘモグロビン減少、発熱4例（1.5%）等（用法関連注意②参照）

⑥国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355試験）：転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ200mg 3週間間隔投与（Q3W）＋化学療法〔本剤（3週を1コースとし、1,000mg/m²を各コースの1、8日目に投与）及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル〕の併用療法^{#1}の有効性及び安全性を、プラセボ＋化学療法（本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法^{#2}を対照とした二重盲検試験で検討。両群とも、本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブの投与を継続することが可能とされた

⑦主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ＋化学療法の併用療法はプラセボ＋化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS^{#3}≧10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長。PFSのKaplan-Meier曲線〔PD-L1陽性（CPS≧10）の患者〕は電子添文参照、at risk数はPFS別（ペムブロリズマブ＋化学療法群、プラセボ＋化学療法群の順）に0月（220, 103）、3月（173, 80）、6月（122, 41）、9月（96, 30）、12月（63, 18）、15月（52, 15）、18月（44, 12）、21月（37, 8）、24月（25, 8）、27月（12, 7）、30月（5, 3）、33月（0, 1）、36月（0, 0）。^{#1}：ペムブロリズマブ200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と次の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用〔本剤1,000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）〕。^{#2}：プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と次の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用〔本剤1,000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）〕。^{#3}：PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

《有効性成績（KEYNOTE-355試験）〔PD-L1陽性（CPS≧10）の患者〕》

	ペムブロリズマブ200mg Q3W＋化学療法 ^{#1} （220例）	プラセボ＋化学療法 ^{#2} （103例）
--	---	--------------------------------

PFS※1 中央値 [月]	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
PFS※1 ハザード比※2	0.65 (0.49, 0.86) P値※3=0.0012	—

() : 95%信頼区間。※1 : RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定。※2 : 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較。※3 : 層別ログランク検定

④PD-L1陽性 (CPS≧10) のペムブロリズマブ+本剤及びカルボプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例125例中122例 (97.6%) (日本人14例中14例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、貧血75例

(60.0%), 悪心64例 (51.2%), 好中球減少症63例 (50.4%), 好中球数減少44例 (35.2%), 疲労42例 (33.6%), 血小板数減少41例 (32.8%), 血小板減少症40例 (32.0%), 白血球減少症35例 (28.0%), ALT増加35例 (28.0%), 嘔吐30例 (24.0%), 白血球数減少30例 (24.0%) 及びAST増加27例 (21.6%) (用法関連注意②参照) 【薬効薬理】 ①作用機序: ゲムシタビン

(dFdC) は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物 (dFdCDP) 及び三リン酸化物 (dFdCTP) となり、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸 (dCTP) と競合しながらDNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死 (アポトーシス) を誘発。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害を増強 ②抗腫瘍効果: ゲムシタビン (dFdC) は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し、その作用は濃度及び時間依存的。異種移植ヒト固形腫瘍モデルを用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞

(CALU-6)、乳癌細胞 (H-31, H-71) 及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に抗腫瘍効果を示した。すなわち、3〜4日に1回の投与で非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対し、1日1回の投与では毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルでは、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞 (H-74) 及びCPH SCLC54B) にも有効性がみられた。また、ヒト膀胱癌細胞 (MIA PaCa-2及びPANC-1)、ヒト胆道癌細胞

(TGBC2TKB及びHuCCT1) 及びヒト尿路上皮癌細胞 (639-

V, BFTC-909, RT-4, RT-112) でも腫瘍増殖抑制効果が認められた

【性状】 ゲムシタビン塩酸塩 [GEM] は白色〜微黄白色の結晶性の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点: 約237°C (分解)

【保険通知】 平成11年8月13日保険発第112号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ジェムザール注の保険適用上の取扱い 本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定するものであること

平成22年5月28日保医発0528第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゲムシタビン点滴静注用200mg「サンド」、ゲムシタビン点滴静注用200mg「タイホウ」、ゲムシタビン点滴静注用200mg「ヤクルト」、ゲムシタビン点滴静注用1g「サンド」、ゲムシタビン点滴静注用1g「タイホウ」及びゲムシタビン点滴静注用1g「ヤクルト」 本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定するものであること

平成22年11月19日保医発1119第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゲムシタビン点滴静注用200mg「NK」及び同「ホスピーラ」並びにゲムシタビン点滴静注用1g「NK」及び同「ホスピーラ」 本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定するものであること

平成24年12月14日保医発1214第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について ゲムシタビン点滴静注液200mg/5mL「サンド」及び同1g/25mL「サンド」 本製剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り、算定するものであること

平成28年6月16日保医発0616第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゲムシタビン点滴静注液1g/25mL「NK」及び同200mg/5mL「NK」 本製剤は、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、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定できるものであること

sorafenib tosilate（JAN）

ソラフェニブトシル酸塩

抗悪性腫瘍剤・キナーゼ阻害剤

429

【基本電子添文】ネクスバール錠2024年12月改訂

【製品】規制等：[劇][処方]《ネクスバール錠200mg
2008.01.25承認》
ネクスバール Nexavar 錠200mg（バイエル薬品）

【組成】〔錠剤〕：1錠中ソラフェニブとして200mg
ソラフェニブトシル酸塩274mgはソラフェニブ200mgに相当

【効能・効果】①根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ②切除不能な肝細胞癌 ③根治切除不能な甲状腺癌

効能関連注意 ①根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ④サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（臨床成績①a⑦④参照） ⑤本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない ②切除不能な肝細胞癌 ④局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない ⑥肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の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 ⑦肝機能障害の程度、局所療法の適応の有無、全身化学療法歴等について、臨床成績の項の内容に準じて、適応患者の選択を行う ③根治切除不能な甲状腺癌 ④臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、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理解した上で、適応患者の選択を行う ⑥甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない ⑦放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】ソラフェニブとして1回400mg、1日2回経口投与。患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①効能共通 ④サイトカイン製剤を含む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（臨床成績①a⑦～④④参照） ⑥高脂肪食の食後に投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用する（薬物動態②参照） ②切除不能な肝細胞癌：肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない ③根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌：副作用により減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて次の基準を考慮する

《減量基準》

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgを1日1回経口投与
2段階減量	1回400mgを隔日経口投与

《皮膚毒性（重要な基本的注意①a、重大な副作用④参照）》

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は次を参照
	7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤を再開する場合は投与量を1段階下げる（400mg 1日1回又は400mg隔日1回）
	4回目	本剤を中止する
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤を再開する場合は投与量を1段階下げる（400mg 1日1回又は400mg隔日1回）
	3回目	本剤を中止する

《血液学的毒性（重要な基本的注意①e、重大な副作用⑩参照）》

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	継続	変更なし
グレード3	継続	1段階下げる※2
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬※1	1段階下げる※2

※1：30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、中止とする。 ※2：2段階を超える減量が必要な場合、中止とする

《非血液学的毒性（薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く）》

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	継続	変更なし
グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬※1	1段階下げる※2
グレード4	中止	中止

※1：30日を超える休薬が必要となり、継続について臨床的に意義がないと判断された場合、中止とする。 ※2：2段階を超える減量が必要な場合、中止とする

④根治切除不能な甲状腺癌：副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて次の基準を考慮する

《減量基準》

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgと1回200mgとを交互に12時間間隔で経口投与
2段階減量	1回200mgを1日2回経口投与
3段階減量	1回200mgを1日1回経口投与

《皮膚毒性（重要な基本的注意①a、重大な副作用④参照）》

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節※1
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛み	回数問わず	本剤を継続し、症状緩和のための局所療法を

を伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状		考慮する
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤を継続し、症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は次を参照
	7日以内に改善が見られない場合 又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤を再開する場合は投与量を1段階下げる
	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤を再開する場合は投与量を2段階下げる※2
	4回目	本剤を中止する
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤を再開する場合は投与量を1段階下げる
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤を再開する場合は投与量を2段階下げる
	3回目	本剤を中止する

※1：グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量できる。※2：3段階を超える減量が必要な場合、中止とする

《血液学的毒性（重要な基本的注意①㉔、重大な副作用㉔参照）》

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	継続	変更なし
グレード3	継続	1段階下げる※2
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬※1	2段階下げる※2

※1：30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、中止とする。※2：3段階を超える減量が必要な場合、中止とする

《非血液学的毒性（薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く）》

グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節
グレード0～1	回数問わず	継続	変更なし
グレード2	回数問わず	継続	1段階下げる※2、※3
グレード3	1回目	グレード0～2に軽快するまで休薬※1。7日以内に改善が見られない場合は次を参照	1段階下げる※2、※3
	7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目	グレード0～2に軽快するまで休薬※1	2段階下げる※2、※3
	4回目	グレード0～2に軽快するまで休薬※1	3段階下げる※2、※3
グレード4	回数問わず	中止	中止

※1：30日を超える休薬が必要となり、継続について臨床的に意義がないと判断された場合、中止とする。※2：3段階を超える

減量が必要な場合、中止とする。※3：グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は1段階増量できる

【警告】 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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を十分説明し、同意を得てから投与する

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

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ㉔手足症候群、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌が現れることがある

ので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導する（用法関連注意③④、重大な副作用㉔～㉔参照） ㉔肝機能障害、黄疸、肝不全が現れることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する。なお、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので、これらの患者に投与する際は、血中アンモニア値等の検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察する（重大な副作用㉔参照） ㉔急性肺障害、間質性肺炎が現れることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察する。また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状が現れた場合には速やかに連絡するよう患者に説明する（重大な副作用㉔参照） ㉔血圧の上昇が認められることがあるので、投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧クリーゼが現れることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与する。高血圧が現れた場合には、降圧剤の投与など適切な処置を行う。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧が現れた場合には、中止を考慮する（特定背景関連注意①㉔、重大な副作用㉔参照） ㉔白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血が現れることがあるので、定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する（用法関連注意③④、重大な副作用㉔参照） ㉔血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇が現れることがあるので、投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行う（重大な副作用㉔参照） ㉔創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断する ㉔腫瘍崩壊症候群が現れることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用㉔参照） ㉔根治切除不能な甲状腺癌 ㉔定期的に血清カルシウム濃度を測定する ㉔定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ㉔高血圧症の患者：高血圧が悪化するおそれがある（重要な基本的注意①㉔、重大な副作用㉔参照） ㉔血栓塞栓症の既往のある患者：心筋虚血、心筋梗塞などが現れるおそれがある（重大な副作用㉔参照） ㉔脳転移のある患者：脳出血が現れるおそれがある ㉔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：臨床試験で除

外されている（薬物動態⑥①参照） ③生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導する（特定背景関連注意④参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験（ラット、ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている（禁忌②，特定背景関連注意③参照） ⑤授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット，経口投与）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。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている ⑦高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い

【相互作用】 *in vitro*試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素（UGT1A9）によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与する。また、*in vitro*試験で、本剤のUGT1A1，UGT1A9，CYP2B6，CYP2C9及びCYP2C8に対する阻害活性が示されており、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26～42%及び67～120%増加するとの報告がある	本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある
ドキシソルビン	ドキシソルビンのAUCが21%増加したとの報告がある	機序不明
CYP3A4誘導薬（リファンピシン，フェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン，デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある。CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある	<i>in vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている
ワルファリン（薬物動態⑦①参照）	ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長（INR値の上昇）の報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行う	機序不明
ドセタキセル	ドセタキセルのAUCが36～80%増加したとの報告がある	機序不明
パクリタキセル/カルボプラチン	パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し、パクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHパクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある	機序不明
カベシタビン	カベシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞ	機序不明

	れ50%及び52%増加したとの報告がある	
フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）（薬物動態⑦①参照）	フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある。抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある	フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により、本剤の腸肝循環が抑制される

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

①重大な副作用 ①手足症候群（46.7%），剥脱性皮膚炎（頻度不明）：皮膚症状が現れた場合には対症療法，減量，休業又は中止を考慮する（用法関連注意③④，重要な基本的注意①①参照） ②中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明），多形紅斑（1.4%）：（重要な基本的注意①①参照） ③ケラトアカントーマ（0.6%），皮膚有棘細胞癌（0.6%）：（重要な基本的注意①①参照） ④出血（消化管出血，気道出血，脳出血，口腔内出血，鼻出血，爪床出血，血腫，腫瘍出血）（7.5%）：死亡に至る例が報告されている。重篤な出血が認められた場合には中止し，適切な処置を行う ⑤劇症肝炎（頻度不明），肝機能障害・黄疸（0.8%），肝不全（頻度不明），肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎，AST，ALTの上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全，肝性脳症が現れることがある（重要な基本的注意①①参照） ⑥急性肺障害，間質性肺炎（いずれも頻度不明）：異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施する。急性肺障害，間質性肺炎が疑われた場合には中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意①①参照） ⑦高血圧クリーゼ（頻度不明）：（重要な基本的注意①①参照，特定背景関連注意①①参照） ⑧可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，本剤を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行う ⑨心筋虚血・心筋梗塞（1.1%）：死亡に至る例が報告されている（特定背景関連注意①①参照） ⑩うつ血性心不全（0.3%）：死亡に至る例が報告されている ⑪消化管穿孔（頻度不明），消化管潰瘍（0.3%）：消化管穿孔により死亡に至る例が報告されている ⑫出血性腸炎，虚血性腸炎（いずれも頻度不明）：出血性腸炎，虚血性腸炎等の重篤な腸炎が現れることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状が現れた場合には中止し，適切な処置を行う ⑬白血球減少（1.5%），好中球減少（1.2%），リンパ球減少（1.8%），血小板減少（2.1%），貧血（3.4%）：感染症，出血傾向等の発現に留意する（用法関連注意③④，重要な基本的注意①①参照） ⑭脾炎（0.3%）：腹痛等の脾炎を示唆する症状が認められた場合や脾酵素上昇が持続する場合には，休業又は中止し，適切な処置を行う（重要な基本的注意①①参照） ⑮腎不全（頻度不明） ⑯ネフローゼ症候群（頻度不明），蛋白尿（1.8%） ⑰低ナトリウム血症（0.6%）：意識障害，全身倦怠感，嘔吐等を伴う低ナトリウム血症が現れることがある ⑱ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等が現れることがある ⑳横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛，脱力感，CK上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には，中止し，適切な処置を行う。また，横紋

筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ①**低カルシウム血症**（2.8%）：異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行う ②**動脈解離**（頻度不明）：大動脈解離を含む動脈解離が現れることがある ③**腫瘍崩壊症候群**（頻度不明）：異常が認められた場合には中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する（重要な基本的注意⑥参照）

②その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		過敏性反応 (皮膚反応及び蕁麻疹を含む)		
血液			プロトロンビン時間延長、INR上昇	
皮膚	脱毛、発疹・皮膚落屑、痒痒	皮膚乾燥、潮紅、痤瘡		白血球破砕性血管炎、紅斑、過角化、湿疹
精神神経系		末梢感覚神経障害、浮動性めまい	うつ、耳鳴	
筋・骨格系		関節痛、筋痛		筋痙攣
呼吸器		嗄声		鼻漏
循環器	高血圧			QT延長
消化器	下痢、リバーゼ上昇、口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）、食欲不振、悪心	アミラーゼ上昇、便秘、嘔吐、消化不良、嚥下障害	胃炎	胃食道逆流性疾患
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇	胆嚢炎	胆管炎、LDH上昇
その他	疼痛（口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及び癌疼痛を含む）、疲労、体重減少	発熱、感染、浮腫、味覚異常、粘膜の炎症、低リン酸血症、低カリウム血症、インフルエンザ様症状、無力症、脱水	甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、高カリウム血症、勃起不全、女性化乳房	放射線照射リコール反応、毛包炎

【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びビヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている 【取扱い上の注意】 アルミ袋の開封後は吸湿により製剤の溶出性が低下することがあるので、湿気を避けて保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】 根治切除不能甲状腺癌：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度（日本人固形癌患者6例） ②単回投与：400mgを単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ〔幾何平均値（幾何標準偏差）〕は、AUC 35.4（3.50）mg・hr/L、C_{max} 1.21（3.57）mg/L、t_{max}（中央値〔範囲〕）8〔3～24〕

時間、t_{1/2} 25.5（1.47）時間、CL/f（全身クリアランス）11.3（3.50）L/hr ③反復投与：400mgを1日2回反復投与開始10日後には定常状態に達した。定常状態の血漿中濃度推移は平坦で、一定の濃度を維持。反復投与開始から14日後のC_{max}及びAUC₀₋₁₂〔共に幾何平均値（幾何標準偏差）〕は、それぞれ4.9（1.96）mg/L、36.7（1.92）mg・hr/L ④吸収 食事の影響（外国人データ）：健康成人15例に、高脂肪食（約900～1,000kcal、脂肪含量50～60%）摂取直後、中脂肪食（約700kcal、脂肪含量30%）摂取直後及び空腹時に400mgを単回経口投与時、中脂肪食後に投与時のAUCは、空腹時と比較し14%増加、高脂肪食後に投与時は29%低下（用法関連注意①⑥参照） ⑤分布（*in vitro*試験）：本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白結合率は99.5%。主にアルブミンと結合し、その他にα-グロブリン、β-グロブリン及び低比重リポ蛋白（LDL）にも結合 ⑥代謝：マスバランス試験の結果、8種の代謝物が同定され、うち5種が血漿中に検出。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与時、定常状態での未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74～90%。血漿中主代謝物（ビリジン基のN-酸化体）の定常状態でのAUCは総AUCの約6～12% ⑦排泄（外国人データ）：健康成人4例に¹⁴C-ソラフェニブ100mgを溶液にて単回経口投与14日目までに糞中に77%、尿中に19%が回収され合計96%が排泄。糞中には未変化体として50.7%が、カルボン酸体として19.1%が排泄。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が14.8%、ビリジン基のN-酸化体のグルクロン酸抱合体が2.7%排泄 ⑧特定の背景を有する患者 ⑨腎機能障害患者：軽度の腎機能障害〔クレアチニンクリアランス（Ccr）50～80mL/min〕、中等度の腎機能障害（Ccr 30～<50mL/min）及び、重度の腎機能障害（Ccr<30mL/min）を有する被験者に、400mgを経口投与時、腎機能低下による薬物動態への影響は見られなかった（外国人データ）。なお、腎透析を受けている患者での検討は行っていない ⑩肝機能障害患者：日本人固形癌患者で、軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）患者6例及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）患者6例に400mgを1日2回経口投与時、AUCは、それぞれ33.47及び29.45mg・hr/Lで、肝機能障害のない固形癌患者と比較し、それぞれ9%及び20%減少。なお、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者での検討は行っていない（特定背景関連注意②参照） ⑪薬物相互作用（外国人データ） ⑫ワルファリン：本剤はCYP2C9をKi値7～8μmol/Lで阻害したが（*in vitro*試験）、CYP2C9の基質であるワルファリンを本剤400mg 1日2回28日間反復投与時に併用投与時、PT-INRの最大変化率は、プラセボ群を超えるものではなかった（相互作用参照） ⑬フラジオマイシン：本剤の血中薬物動態に対する腸肝循環の寄与を評価するため、健康成人にフラジオマイシン（経口剤：国内未発売）を5日間反復経口投与して腸内細菌叢を死滅させた後、本剤を経口投与時、本剤のAUCが54%減少（相互作用参照）。フラジオマイシン以外の抗生物質との相互作用については検討していない ⑭その他の薬剤 ⑮本剤はCYP3A4及びUGT1A9で代謝されるが、健康成人16例に、ケトコナゾール（400mg）を1日1回7日間反復投与中に、本剤50mgを単回経口投与時のAUCに変化は認められなかった ⑯本剤はCYP2C19、2D6及び3A4をKi値17、22及び29μmol/Lで阻害したが（*in vitro*試験）、それぞれのプローブ基質であるミダゾラム、デキストロメトर्फアン及びオメプラゾールを本剤400mg 1日2回28日間反復投与時に併用しても、これら薬物の曝露量に変化は認められなかった

⑦本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5～6 μ mol/L及び1～2 μ mol/Lで阻害（*in vitro*試験） 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 ②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ③国内第Ⅱ相試験 (1)サイトカイン製剤（インターフェロン α 、インターフェロン γ 、インターロイキン2）及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、非対照、非盲検により、RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目とする試験実施。有効性評価対象例129例のうち、組織型分類では淡明細胞癌が112例（86.8%）で、Motzerリスク分類では低リスク患者が52例（40.3%）、中等度リスク患者が77例（59.7%）。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定（奏効率：12.4% [95%信頼区間：7.3～19.4%]） (2)安全性評価対象131例中127例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、リパーゼ増加73例（55.7%）、手足皮膚反応72例（55.0%）、脱毛51例（38.9%）、アミラーゼ増加50例（38.2%）、皮疹49例（37.4%）、下痢44例（33.6%）、代謝/検査-その他39例（29.8%）、高血圧36例（27.5%）（効能関連注意①③、用法関連注意①④参照） ④海外第Ⅲ相試験 (1)全身投与による治療レジメン（インターフェロン α 、インターロイキン2等）の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、全生存期間（OS）を主要評価項目、無増悪生存期間（PFS）、奏効率等を副次的評価項目とする試験を実施。有効性評価対象となったのは、769例〔ソラフェニブ（本剤）群384例、プラセボ群385例〕で、組織型分類では、本剤群377例（98.2%）、プラセボ群380例（98.7%）が淡明細胞癌。Motzerリスク分類では、本剤群の200例（52.1%）、プラセボ群の194例（50.4%）が低リスク患者で、他は中等度リスク患者。有効性評価対象例で、PFSの中央値はプラセボ群84日、本剤群168日。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定の結果、本剤のPFSに対する効果は有意（ $p < 0.000001$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.51（95%信頼区間：0.43～0.60）。また、OSについて、イベント（死亡）数が220にて中間解析を行った結果、層別Log-rank検定のp値は0.015で、中間解析の有意水準として設定された0.0005には至らなかったものの、ハザード比（本剤/プラセボ）は0.71（95%信頼区間：0.54～0.94）で、本剤群ではプラセボ群に比べて39%の延長 (2)本剤群の安全性評価対象384例中282例（73.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮疹120例（31.3%）、下痢116例（30.2%）、手足皮膚反応101例（26.3%）、脱毛87例（22.7%）（効能関連注意①③、用法関連注意①④参照） ⑤切除不能な肝細胞癌 海外第Ⅲ相試験 ⑦全身化学療法歴のない切除又は局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）が適用されない、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、OS等を主要評価項目、TTP（time to progression）等を副次評価項目とする試験を実施。有効性評価対象となったのは、602例（本剤群299例、プラセボ群303例）。OSの中央値はプラセボ群241日、本剤群324日で、プラセボ群と比較し本剤群で有意にOSが延長（ $p = 0.000583$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.6931（95%信頼区間：0.5549～0.8658） ④本剤群の安全性評価対象297例中236例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢116例（39.1%）、疲労64例（21.5%）、手足皮膚反応63例（21.2%）（用法関連注意①③参照） ③根治切除不能な甲状腺

癌 ⑦国際共同第Ⅲ相試験 (1)本試験への組入れ前14ヵ月以内に病勢進行が確認された局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌（乳頭癌、嚢胞癌、Hurthle細胞癌、及び低分化癌）、未分化癌又は髄様癌の所見が認められない甲状腺癌の特殊型の患者で、かつ放射性ヨウ素治療抵抗性〔標的病変にヨウ素の取り込みが認められない、放射性ヨウ素治療後も標的病変における病勢進行が認められる、又は累積線量で22.2Gy（600mCi）以上の放射性ヨウ素治療を受けている〕患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、PFSを主要評価項目、OS、TTP等を副次評価項目とする試験を実施。なお、適切な局所治療がなされていない気管、気管支、又は食道への出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤を認める患者は除外。有効性評価対象となったのは、417例（本剤群207例、プラセボ群210例）で、日本人患者22例（本剤群12例、プラセボ群10例）を含む。PFSの中央値はプラセボ群で175日、本剤群で329日で、プラセボ群と比較し本剤群で有意なPFSの延長が認められた（ $p < 0.0001$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.587（95%信頼区間：0.454～0.758） (2)本剤群の安全性評価対象207例中200例（96.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応157例（75.8%）、脱毛139例（67.1%）、下痢134例（64.7%）、皮疹/落屑99例（47.8%）、疲労89例（43.0%）、高血圧77例（37.2%）、体重減少75例（36.2%）、食欲不振60例（29.0%）、粘膜炎/口内炎44例（21.3%）（用法関連注意①③参照） ④国内第Ⅱ相試験 (1)根治切除不能な甲状腺未分化癌、又は局所進行若しくは転移性の甲状腺髄様癌患者を対象として、非対照、非盲検により、安全性評価を主目的とした試験を実施。有効性評価対象となったのは、それぞれ10例及び8例で、治験担当医師によるRECISTに基づく奏効率は、それぞれ0%及び25.0%（95%信頼区間：3.2～65.1%） (2)安全性評価対象18例中18例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応13例（72.2%）、脱毛10例（55.6%）、高血圧9例（50.0%）、口内炎7例（38.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加6例（33.3%）、発疹6例（33.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（33.3%）、下痢5例（27.8%）、ALT増加5例（27.8%）、AST増加4例（22.2%）（用法関連注意①③参照） ②製造販売後調査等 ②切除不能な肝細胞癌 ⑦日韓共同第Ⅲ相試験 (1)根治的治療不能の進行性肝細胞癌に対して肝動脈化学塞栓療法（TACE）を施行し、治療効果（腫瘍壊死効果25%以上又は腫瘍縮小率25%以上）が認められた、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、TTPを主要評価項目、OSを副次評価項目とする試験を実施。有効性評価対象となったのは、458例（本剤群229例、プラセボ群229例）で、日本人患者387例（本剤群196例、プラセボ群191例）が含まれた。TTPの中央値はプラセボ群3.7ヵ月、本剤群5.4ヵ月で、プラセボ群と比較し本剤群で有意なTTPの延長は認められなかった（ $p = 0.252$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.87（95%信頼区間：0.70～1.09） (2)本剤群の安全性評価対象229例中229例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応188例（82.1%）、リパーゼ増加101例（44.1%）、脱毛94例（41.0%） ④国際共同第Ⅲ相試験 (1)外科的切除術又は局所療法（ラジオ波焼灼療法又は経皮的エタノール注入療法）による根治的治療施行後に完全奏効が得られた、Child-Pugh分類A又はB（7点以下）の肝細胞癌患者を対象とした術後補助化学療法として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、無再発生存期間（RFS）を主要評価項目、TTR、OSを副次評価項目

目とする試験を実施。有効性評価対象となったのは、1,114例（本剤群556例、プラセボ群558例）で、日本人患者149例（本剤群72例、プラセボ群77例）が含まれた。RFSの中央値はプラセボ群33.8ヵ月、本剤群33.4ヵ月で、プラセボ群と比較し本剤群で有意なRFSの延長は認められなかった（ $p=0.26$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.940（95%信頼区間：0.780～1.134）

(2)本剤群の安全性評価対象559例中526例（94%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応389例（69.6%）、下痢215例（38.5%）、脱毛179例（32.0%）③その他 QT間隔に対する影響（外国人データ）：固形癌患者31例に400mgを1日2回28日間経口投与し、QTcF間隔の評価を行った。本剤の最高血中濃度到達時における、QTcF間隔のベースラインからの変化の平均値（±標準偏差）は、9.0（±18.0）msec。陽性対照として使用したモキシフロキサシン（400mg）の投与2時間後における、QTcF間隔のベースラインからの変化の平均値（±標準偏差）は、4.9（±13.7）msec。なお、QTcFが500msecを超えた例はなかった

【薬効薬理】①作用機序：*in vitro*試験で、

腫瘍進行に関与するC-Raf、正常型及び変異型B-Rafキナーゼ活性、並びにFLT-3、c-KITなどの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害。更に、腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子

（VEGF）受容体、血小板由来成長因子（PDGF）受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害。*in vivo*試験では、腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスで、腫瘍組織中の血管新生を抑制。また、肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスでは、腫瘍細胞のERKリン酸化を抑制し、アポトーシスを誘導 ②抗腫瘍効果：腎細胞癌細胞株（RENCA, 786-O）及び肝細胞癌細胞株（PLC/PRF/5）を移植したマウスで腫瘍の増殖抑制。更に、*k-ras*又は*b-raf*の変異を有するヒト由来腫瘍の他、EGFR等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の担癌マウスでも、腫瘍増殖を抑制

【性状】 ソラフェニブトシル酸塩は白色～帯黄白色又は帯褐白色の粉末である。ジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。融点：223～231℃

delapril hydrochloride (JAN)

デラプリル塩酸塩

ACE阻害剤

214

【基本電子添文】 アデカット錠2024年12月改訂

【製品】 規制等：[処方] 《アデカット7.5・15・30mg錠
1989.01.17承認》
アデカット Adecut 錠7.5・15・30mg（武田テバ薬品一武田薬
品）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中7.5mg, 15mg, 30mg

【効能・効果】 本態性高血圧症，腎性高血圧症，腎血管性高血
圧症

【用法・用量】 デラプリル塩酸塩として1日30～60mg，朝夕2
回に分服。ただし，1日15mgから開始し，最大1日120mg，い
ずれも2回に分服。なお，安定した降圧効果が得られた場合に
は，1日量又はその半量の朝1回のみ投与とすることができる

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

【重要な基本的注意】 ①降圧作用に基づくめまい，ふらつきが
現れることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う
機械を操作する際には注意させる ②手術前24時間は投与しな
いことが望ましい 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等
のある患者 ①a両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈
狭窄のある患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除
き，使用は避ける。腎血流量の減少や糸球体過圧の低下によ
り急速に腎機能を悪化させるおそれがある ①b高カリウム血症
の患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用
は避ける。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また，腎
機能障害，コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値
が高くなりやすい患者では，血清カリウム値に注意する ①c脳
血管障害のある患者：過度の降圧が脳血流不全を惹起し，病態
を悪化させることがある ①d重症の高血圧症患者：少量より開
始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々
に行う。まれに急激な血圧低下を起こすおそれがある ①e厳重な

減塩療法中の患者：少量より開始し，増量する場合は患者の状
態を十分に観察しながら徐々に行う。まれに急激な血圧低下を
起こすおそれがある ①f薬剤過敏症の既往歴のある患者 ①g大
動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者：過度の血圧
低下を来し，症状を悪化させるおそれがある ②腎機能障害患
者 ②a重篤な腎機能障害のある患者：血清クレアチニン値が
3mg/dL以上の患者に投与する場合には，投与量を減らすか又
は投与間隔を延ばすなど慎重に投与する。腎機能の悪化，血中
半減期の延長及び尿中排泄率の低下が起こるおそれがある ②b
血液透析中の患者：少量より開始し，増量する場合は患者の状
態を十分に観察しながら徐々に行う。まれに急激な血圧低下を
起こすおそれがある ③生殖能を有する者 妊娠する可能性の
ある女性：妊娠していることが把握されずアンギオテンシン変
換酵素阻害剤又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し，
胎児・新生児への影響（腎不全，頭蓋・肺・腎の形成不全，死
亡等）が認められた例が報告されている。投与に先立ち，代替
薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し，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。また，投与が必要な場合には次の注意事項に留意する（特
定背景関連注意④参照） ③a投与開始前に妊娠していないことを
確認する。投与中も，妊娠していないことを定期的に確認す
る。投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに中止する ③b次
の事項について，投与開始時に患者に説明する。また，投与中
も必要に応じ説明する ③c妊娠中に本剤を使用した場合，胎
児・新生児に影響を及ぼすリスクがある ③d妊娠が判明した又
は疑われる場合は，速やかに担当医に相談する ③e妊娠を計画
する場合は，担当医に相談する ④妊婦：妊婦又は妊娠してい
る可能性のある女性には投与しない。投与中に妊娠が判明した
場合には，直ちに中止する。妊娠中期及び末期にアンギオテン
シン変換酵素阻害剤又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投
与された患者で羊水過少症，胎児・新生児の死亡，新生児の低
血圧，腎不全，高カリウム血症，頭蓋の形成不全及び羊水過少
症によると推測される四肢の拘縮，頭蓋顔面の変形，肺の低形
成等が現れたとの報告がある。また，海外で実施されたレトロ
スペクティブな疫学調査で，妊娠初期にアンギオテンシン変換
酵素阻害剤を投与された患者群において，胎児奇形の相対リス
クは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告
がある（禁忌⑤，特定背景関連注意③参照） 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。動物試験（ラット）で乳汁中への活性代謝物の移
行が認められている ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験
は実施していない ⑦高齢者：低用量から投与を開始するなど
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。脳梗塞等が起こるおそれがある

【相互作用】 ①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース，トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスの施行（リボソーパー，イムソーパTR，セルソーパ） （禁忌③参照）	アンギオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者は，左記のアフエーシス中にショックを起こすことがある	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース，トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し，本剤によりブラジキニンの代謝が妨

		げられ蓄積することが考えられている
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた透析（禁忌④参照）	アンギオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者は、左記の透析中にアナフィラキシーを起こすことがある	多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積することが考えられている
アリスケレンフマル酸塩（ラジレス）（糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）（禁忌⑥参照）	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている	レニン-アンギオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物（エンレスト）（禁忌⑦参照）	血管浮腫が現れるおそれがある。左記薬剤を投与する場合は、本剤を少なくとも36時間前に中止する。また、左記薬剤の投与終了後に本剤を投与する場合は、36時間以上の間隔をあける	併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤・スピロノラクトン・トリアムテレン等 エブレノン カリウム補給剤 トリメトプリム含有製剤・スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値が上昇することがある	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 ・フロセミド ・トリクロルメチアジド等	利尿降圧剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、少量から開始するなど慎重に投与する	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい 危険因子：特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者
アリスケレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避ける	レニン-アンギオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある
アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある	
リチウム	外国において、リチウムと他のアンギオテンシン変換酵素阻害剤（カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩、リシノプリル水和物）との併用により、リチウム中毒が報告されている	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） ・インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある	非ステロイド性消炎鎮痛剤がプロスタグランジンの合成を阻害し、本剤のプロスタグランジンを介した降圧作用を減弱させる

	腎障害のある患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている
カリジノゲナーゼ製剤	過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある
mTOR阻害剤・シロリムス等	血管浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある	機序不明
ビルダグリブチン		

【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**血管浮腫**（頻度不明）：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫が現れることがあるので、このような場合には、直ちに中止し、アドレナリン注射、気道確保などの適切な処置を行う（禁忌②参照）
⑥**急性腎障害**（頻度不明） ③**高カリウム血症**（0.1%未満）

②その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒疹	乾癬
精神神経系	めまい・ふらつき、立ちくらみ、頭痛、頭重、不眠、眠気、肩こり、しびれ感、耳鳴	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、胸やけ、下痢、便秘	腹痛、口渇、口内炎、味覚異常、腹部膨満感
循環器	ほてり、のぼせ感、動悸	胸部痛
血液	白血球減少、貧血、好酸球増多	血小板減少
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇	黄疸
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿	
その他	咳、咽頭痛、倦怠感、発汗、血清カリウム、総コレステロール、尿酸の上昇、尿糖、抗核抗体の陽性、息切れ、浮腫、四肢の疼痛、筋痙攣	脱力感、嘔声、低血糖※

※：インスリン又は経口血糖降下剤の投与中に起こりやすいとの報告がある

【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①外国において、インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンギオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある ②外国において、アンギオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある 【保存等】 室温保存。有効期間：42ヵ月

【薬物動態】 ①血中濃度 ④単回投与：腎機能正常の本態性高血圧症患者（4例）に1回30mgを空腹時経口投与後の血中には未変化体及び代謝物が検出。最高血中濃度は活性代謝物M-Iが最も高く、次いで未変化体及び活性代謝物M-III（M-Iより活性はやや弱い）、非活性代謝物M-IIは最も低い。また、one

compartment open modelにより算出したpharmacokinetic parameterでは、主要活性代謝物M-Iは1.6時間でピーク731ng/mL、半減期は1.1時間。M-Iの血中濃度には、7.5～60mgの範囲内で用量依存性（健康成人、経口）⑤反復投与：腎機能正常の高血圧症患者（9例）及び腎機能障害を伴う高血圧症患者（4例）に、1日60mg（分2）を8日間反復経口投与時のM-Iの血中濃度から、蓄積性は認められない。腎機能障害者の血中濃度は、正常例に比べ半減期の延長と最高血中濃度が増大 ②代謝：血中及び肝臓等で代謝され、脱エステル化されたM-I、M-III及び一部分が閉環したM-IIを生成 ③排泄：腎機能正常の本態性高血圧症患者（4例）に1回30mgを経口投与後の尿中にはM-I、M-IIIが大半、未変化体及びM-IIはわずか、投与後24時間までの尿中総排泄率は58.7% 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内第II/III相試験：1日15～120mg、一般臨床試験8～12週間、二重盲検比較試験12週間投与による下降以上※の有効率は、本態性高血圧症72.7%（592/814）、腎性高血圧症85.0%（34/40）、腎血管性高血圧症80.0%（8/10）、計73.4%（634/864）。本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較対照試験で有用性が認められている。※：下降以上は「著明下降」＋「下降」〔著明下降：収縮期血圧（－30mmHg以上）及び拡張期血圧（－15mmHg以上）

を満たす場合、あるいは、平均血圧（－20mmHg以上）を満たす場合。下降：収縮期血圧（－29～－20mmHg）及び拡張期血圧（－14～－10mmHg）を満たす場合、あるいは、平均血圧（－19～－13mmHg）を満たす場合】 【薬効薬理】 ①作用機序：降圧作用は、主として血中・血管壁等のアンギオテンシンI変換酵素（ACE）の活性阻害によりアンギオテンシンII生成を抑え、血管拡張により生じると考えられる。アンギオテンシンIIの生成抑制は、交感神経終末からのノルアドレナリン遊離抑制、アルドステロンの分泌抑制につながり、これらも降圧作用に寄与すると考えられる。一方、ブラジキニンの不活化抑制作用も有しており、これも一部降圧に関与すると考えられる ②降圧作用（経口） ①本態性高血圧症患者（成人）に1回投与で投与1時間後に降圧効果が現れ、12時間後まで有意な降圧効果が持続 ②高血圧症患者（成人）に1日2回投与で終日安定した降圧効果、血圧の日内変動にも影響を及ぼさない ③本態性高血圧症患者（成人）に1日2回投与で、降圧効果が安定後は、1日1回投与に変更しても良好な血圧コントロールを維持

【性状】 デラプリル塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい

vedolizumab (genetical recombination) (JAN)
ベドリズマブ（遺伝子組換え）
ヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体製剤

239

【基本電子添文】 エンタイビオ点滴静注用・皮下注シリンジ・
皮下注ペン2024年12月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《エンタイビオ点滴静注用300mg 2018.07.02承認》
エンタイビオ Entyvio 点滴静注用300mg 皮下注シリンジ
108mg 皮下注ペン108mg（武田薬品）

【組成】 [注射用（点滴静注用）]：1バイアル中331.2mg
（注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから300mg注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水、生理食塩液又はL-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLで溶解した薬液全量のうち、5mLに含まれる量は300mgとなる）。（注射用水、生理食塩液又はL-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLで溶解後、生理食塩液100mLで希釈時）pH：6.3 浸透圧比：約1
[注射液（皮下注）]：1キット（0.68mL）中108mg。pH：6.2～6.8 浸透圧比：約1

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

【効能・効果】 [点滴静注]：①中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
②中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）。**効能関連注意** ①潰瘍性大腸炎：過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤が適切と判断した場合に投与する（警告②、臨床成績①a⑥参照） ②クローン病：過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤が適切と判断した場合に投与する（警告③、臨床成績②a⑥参照）

【皮下注】：①中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ②中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）。**効能関連注意** ①効能共通：本剤は、ベドリズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤投与後に治療反応が認められた場合に投与する（臨床成績①c②c参照） ②潰瘍性大腸炎：過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、投与が適切と判断した場合に投与する（警告②、臨床成績①c参照） ③クローン病：過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、投与が適切と判断した場合に投与する（警告③、臨床成績②c参照）

【用法・用量】 ベドリズマブ（遺伝子組換え）として
[点滴静注]：1回300mgを点滴静注。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注。**用法関連注意** ①本剤と

他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避ける ②3回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考する（臨床成績①a②a参照）

【皮下注】：1回108mgを2週間隔で皮下注。**用法関連注意** ①本剤は、ベドリズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を2回以上投与し治療反応が認められた場合に、点滴静注製剤の次の投与予定日から切り替えて投与を開始する〔ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文の用法及び用量を参照する〕（臨床成績①c②c参照） ②本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避ける

【警告】 ①効能共通：肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。また、投与において、重篤な副作用が現れることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与える（重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①a～c、重大な副作用c参照） ②潰瘍性大腸炎：本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案する。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用する（[点滴静注] 効能関連注意①、[皮下注] 効能関連注意②参照） ③クローン病：本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案する。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用する（[点滴静注] 効能関連注意②、[皮下注] 効能関連注意③参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（[点滴静注] 重要な基本的注意③、重大な副作用a、[皮下注] 重大な副作用b参照）

【重要な基本的注意】 ①本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意する。また、患者に対し、発熱、倦怠感等が現れた場合には、速やかに医師に相談するよう指導する（警告①、特定背景関連注意①a～c、重大な副作用c参照） ②投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認する。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに医師に連絡するよう説明する。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しない（警告①、特定背景関連注意①c、重大な副作用c参照） ③〔点滴静注〕投与中及び投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーやinfusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）に十分注意する。本剤の

投与はアナフィラキシーや重度のinfusion reactionの発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察する（禁忌、重大な副作用③参照） ④他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意する。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避ける（重大な副作用④参照） ⑤〔皮下注〕投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行う。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施する。また、適用後、感染症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。ペン又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのペン又はシリンジを廃棄する容器を提供する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②感染症の患者又は感染症が疑われる患者：〔点滴静注〕十分に観察する、〔皮下注〕適切な処置と十分な観察が必要である。本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある（警告①、重要な基本的注意①、重大な副作用③参照） ③重度の感染症患者：結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤を開始しない（警告①、重要な基本的注意①、重大な副作用③参照） ④結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者（警告①、重要な基本的注意①②、重大な副作用③参照） ⑤結核の既往歴では、結核を活動化させるおそれがある ⑥結核の診療経験がある医師に相談する。次のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与する（1）胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者（2）結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者（3）インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者（4）結核患者との濃厚接触歴を有する患者 ⑦妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への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）で妊娠期間中に本剤を静注した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された ⑧授乳婦 ⑨〔点滴静注〕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。⑩〔皮下注〕授乳中の女性には、治療上の母親への有益性、母乳栄養の有益性及び哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑪ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。本剤の哺乳中の児への影響は不明である ⑫小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした（〔皮下注〕国内）臨床試験は実施していない ⑬高齢者：感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行う。一般に生理機能（免疫機能等）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
生ワクチン	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行う	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない

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

①重大な副作用 ②〔点滴静注〕 Infusion reaction

（3.6％）：アナフィラキシーやinfusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）が現れることがある。アナフィラキシーや重度のinfusion reactionが認められた場合には、中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察する。また、再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与する（禁忌、重要な基本的注意③参照） ③〔皮下注〕過敏症反応（3.5％）：アナフィラキシー等の重度の過敏症反応（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）が現れることがある。そのような場合には、中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察する（禁忌参照） ④重篤な感染症（〔点滴静注〕1.4％、〔皮下注〕0.5％）：肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症が現れることがある。投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは中止する（警告①、重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①②～④参照） ⑤進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：PMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意④参照） ⑥間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾患（間質性肺炎、好酸球性肺炎等）が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が現れた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する。間質性肺疾患が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う

②その他の副作用 ③〔点滴静注〕

	0.1～5％	0.1％未満
精神神経系	頭痛	
消化器	悪心	
呼吸器	口腔咽頭痛、咳嗽	
皮膚	発疹、痒痒症	
筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛	
その他	発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労	鼻咽頭炎

③〔皮下注〕

	0.1～5％
精神神経系	頭痛
消化器	悪心
呼吸器	咳嗽、口腔咽頭痛
皮膚	発疹、痒痒症
筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛

その他	注射部位反応（紅斑、腫脹、痒痒感等）、上咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労
-----	---

【適用上の注意】①〔点滴静注〕薬剤調製時の注意：本剤の調製は、無菌的操作で行う ④溶解 ⑦バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように注射用水、生理食塩液又はL-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する ④バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振とうさせたり上下に反転させない。気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置する ⑤溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しない ⑥溶解後は速やかに希釈する。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に希釈する ⑥希釈 ⑦溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合する。他剤と混和してはならない ④保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用する。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後12時間以内、又は2～8℃（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後24時間以内に投与する。未使用分は廃棄する ②〔皮下注〕薬剤交付時の注意：患者が家庭で保存する場合は、本剤を外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存する。やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合には7日以内に、25℃超30℃以下の場合には24時間以内に使用する（取扱い上の注意①～③参照） ③薬剤投与時の注意 ④〔点滴静注〕⑦30分以上かけて点滴静注し、急速投与は行わない ④投与終了時には、ラインを生理食塩液30mLでフラッシュする ⑥〔皮下注〕⑦投与30分前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。針刺し、異物混入、薬液の乾燥による針詰まり等が生じるおそれがあるため、投与直前までは、本剤（ペン）先端部のキャップ又は本剤（シリンジ）の注射針のキャップを外さない ④投与前に、内容物を目視により確認する。本剤は、無色から黄色の溶液である。変色又は粒子が認められた場合には使用しない ②投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離す ④皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しない ④本剤は1回使用の製剤であり、再使用しない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている（〔点滴静注〕臨床成績③④、〔皮下注〕臨床成績③⑥参照） ②外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている 【取扱い上の注意】①遮光するため、外箱に入れて保存する（〔皮下注〕適用上の注意②参照） ②〔皮下注〕冷蔵庫内で保存し、凍結を避ける（適用上の注意②参照） ③〔皮下注〕やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合には7日以内に、25℃超30℃以

下の場合には24時間以内に使用する（適用上の注意②参照） 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：〔点滴静注〕3年、〔皮下注〕2年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】①血中濃度 ④〔点滴静注〕⑦反復投与時の薬物動態：日本人潰瘍性大腸炎患者6例に、300mgを0、2及び6週（1、15及び43日目）に点滴静注時の血清中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

パラメータ	1日目	43日目
AUC (Day 0-14) ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) ※1	739 (12.4)	1,154 (22.2)
AUC (Day 0-56) ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) ※2	—	2,511 (33.1)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	97.3 (23.5)	124.3 (21.1)
$T_{1/2}$ (day)	9.46 (10.5)	17.4 (22.1)
CL (L/day)	0.258 (16.2)	—
V _z (L)	3.50 (12.2)	—

幾何平均値 (CV%)、 $T_{1/2}$ は算術平均値。※1：投与から14日目までの血中濃度-時間曲線下面積。※2：投与から56日目までの血中濃度-時間曲線下面積 ④反復投与時の血清中トラフ濃度 (1)中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者に300mgを0、2、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注時の血清中トラフ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）は、14週（30例） $17.31 \pm 7.19 \mu\text{g/mL}$ 、22週（26例） $14.45 \pm 6.03 \mu\text{g/mL}$ 、30週（25例） $13.77 \pm 6.37 \mu\text{g/mL}$ (2)中等症から重症の活動期日本人クローン病患者に300mgを0、2、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注時の血清中トラフ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）は、14週（10例） $11.20 \pm 8.58 \mu\text{g/mL}$ 、22週（9例） $9.10 \pm 6.18 \mu\text{g/mL}$ 、30週（8例） $9.01 \pm 6.88 \mu\text{g/mL}$ ⑥〔皮下注〕⑦単回投与：日本人健康成人5例に本剤108mgを単回皮下注時の血清中濃度推移は電子添付文参照、薬物動態パラメータは $AUC_t^{*1} 598 (30) \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、 $AUC_{\infty}^{*1} 611 (29) \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、 $C_{\text{max}}^{*1} 16.76 (33) \mu\text{g/mL}$ 、 $t_{\text{max}}^{*2} 7.00 (5.00, 7.00) \text{ day}$ 、 $t_{1/2}^{*1} 15.4 (20) \text{ day}$ 。*1：平均値 (CV%)。*2：中央値（最小値、最大値） ④反復投与 (1)日本人潰瘍性大腸炎患者にベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週以降に本剤108mgを2週間隔で皮下注時の8～46週の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 。算術平均値 ± 標準偏差）は8週（10例） 36.86 ± 11.63 、14週（10例） 38.75 ± 12.26 、22週（10例） 37.28 ± 14.87 、30週（9例） 36.33 ± 18.21 、38週（8例） 36.83 ± 17.03 、46週（8例） 34.94 ± 18.73 (2)日本人クローン病患者にベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週以降に本剤108mgを2週間隔で皮下注時の8～46週の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 。算術平均値 ± 標準偏差）は8週（7例） 23.73 ± 8.96 、14週（3例） 27.33 ± 11.45 、22週（3例） 24.29 ± 17.82 、30週（2例） 25.40^* 、38週（2例） 29.60^* 、46週（2例） 41.65^* 。*：2例の算術平均値 ②〔皮下注〕吸収 バイオアベイラビリティ：日本人及び外国人の健康成人に108mgを単回皮下注時の絶対的バイオアベイラビリティは75.1% ③分布：健康成人に450mgを点滴静注時[#]、脳脊髄液中に本剤は検出されなかった（外国人データ）。[#]：〔点滴静注〕承認用法・用量は1回300mgを初回投与後、2、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注、〔皮下注〕承認用法・用量は1

回108mgを2週間隔で皮下注 ④排泄：本剤はヒト化IgG1モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①潰瘍性大腸炎 a〔点滴静注〕国内第Ⅲ相臨床試験：他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施 ⑦導入療法：本剤300mg又はプラセボを0、2、6週時に点滴静注（1）3回投与後、10週時点の改善率は次表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的に有意差は認められなかった（効能関連注意①、用法関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	改善※1率 本剤	改善※1率 プラセボ	p値※2
全体		39.6% (65/164)	32.9% (27/82)	0.2722
部分集団	無	53.2% (42/79)	36.6% (15/41)	—
	有	27.1% (23/85)	29.3% (12/41)	—

※1：次の条件をともに満たした場合 (a)完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少 (b)血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下。※2：抗TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)副作用発現頻度は、本剤群では10.4% (17/164)。主な副作用は発熱1.2% (2/164)、倦怠感1.2% (2/164)、紅斑1.2% (2/164)及び痒疹症1.2% (2/164) ④維持療法：本剤300mgを3回（0、2、6週）点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注（1）60週時点の寛解率は次表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた（効能関連注意①、用法関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解※1率 本剤	寛解※1率 プラセボ	p値※2
全体		56.1% (23/41)	31.0% (13/42)	0.0210
部分集団	無	54.2% (13/24)	35.7% (10/28)	—
	有	58.8% (10/17)	21.4% (3/14)	—

※1：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下。

※2：抗TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)副作用発現頻度は、本剤群では9.8% (4/41) ⑥〔点滴静注〕海外第Ⅲ相臨床試験：他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施 ⑦導入療法（1）本剤300mg又はプラセボを0、2週時に点滴静注後、6週時点の改善率は次表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた（効能関連注意①参照）

	抗TNF α 治療歴	改善※1率 本剤	改善※1率 プラセボ	p値※2
全体		47.1% (106/225)	25.5% (38/149)	<0.0001
部分集団	無	53.1% (69/130)	26.3% (20/76)	—

	有	38.9% (37/95)	24.7% (18/73)	—
--	---	---------------	---------------	---

※1：次の条件をともに満たした場合 (a)完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少 (b)血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下。※2：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)副作用発現頻度は、本剤群では15.6% (35/225)。主な副作用は頭痛3.1% (7/225)、悪心1.8% (4/225)、上気道感染1.3% (3/225) ④維持療法：本剤300mgを0、2週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注（1）52週時点の寛解率は次表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた（効能関連注意①参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解※1率 本剤	寛解※1率 プラセボ	p値※2
全体		41.8% (51/122)	15.9% (20/126)	<0.0001
部分集団	無	45.8% (33/72)	19.0% (15/79)	—
	有	36.0% (18/50)	10.6% (5/47)	—

※1：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下。

※2：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)導入療法及び維持療法を含めた全期間での副作用発現頻度は、本剤群では30.3% (37/122)。主な副作用は鼻咽頭炎4.1% (5/122)、インフルエンザ様疾患3.3% (4/122)、頭痛2.5% (3/122)、上気道感染2.5% (3/122) ⑥〔皮下注〕国際共同第Ⅲ相臨床試験（維持療法）：他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な日本人及び外国人の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施 ⑦ベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週時点に改善※1を示した216例（日本人症例22例を含む）に対してプラセボ、本剤108mgを2週間隔又は参照群としてベドリズマブ点滴静注製剤300mgを8週間隔で投与時、52週時点の寛解※2率はプラセボ14.3% (8/56)、本剤46.2% (49/106) (p値※3<0.001)、点滴静注製剤42.6% (23/54)。本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた（効能関連注意①②、用法関連注意①参照）。※1：次の条件をともに満たした場合（1）完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少（2）血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は1以下。※2：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下。※3：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定 ④副作用発現頻度は、本剤群では26.4% (28/106)。主な副作用は潰瘍性大腸炎5.7% (6/106)、注射部位反応（発疹、腫脹等）8.5% (9/106)、頭痛3.8% (4/106) ②クローン病 a〔点滴静注〕国内第Ⅲ相臨床試験：他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施 ⑦導入療法：本剤300mg又はプラセボを0、2、6週時に点滴静注（1）3回投与後、10週時点の改善率は次表のとおりであり、本剤群はプラセ

ボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった（効能関連注意②，用法関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	改善※1率 本剤	改善※1率 プラセボ	p値※2
全体		26.6% (21/79)	16.7% (13/78)	0.1448
部分 集団	無	50.0% (9/18)	25.0% (4/16)	—
	有	19.7% (12/61)	14.5% (9/62)	—

※1：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少。

※2：抗TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定，有意水準：10%

(2)副作用発現頻度は，本剤群では12.7% (10/79) ④維持療法：本剤300mgを3回（0，2，6週）点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に，以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注（1）60週時点の寛解率は次表のとおり（効能関連注意②，用法関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解#率 本剤	寛解#率 プラセボ
全体		41.7% (5/12)	16.7% (2/12)
部分 集団	無	50.0% (2/4)	40.0% (2/5)
	有	37.5% (3/8)	0.0% (0/7)

#：CDAIスコアが150以下

(2)副作用発現頻度は，本剤群では16.7% (2/12) ⑥〔点滴静注〕海外第Ⅲ相臨床試験：他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン，6-メルカプトプリン，メトトレキサート，抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施 ⑦導入療法（1）本剤300mg又はプラセボを0，2週時に点滴静注後，6週時点の寛解率及び改善率は次表のとおり。寛解率において，本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。改善率において，本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった（効能関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解※1率 本剤	寛解※1率 プラセボ	p値※3
全体		14.5% (32/220)	6.8% (10/148)	0.0206
部分 集団	無	17.4% (19/109)	9.2% (7/76)	—
	有	11.7% (13/111)	4.2% (3/72)	—

	抗TNF α 治療歴	改善※2率 本剤	改善※2率 プラセボ	p値※3
全体		31.4% (69/220)	25.7% (38/148)	0.2322
部分 集団	無	42.2% (46/109)	30.3% (23/76)	—
	有	20.7% (23/111)	20.8% (15/72)	—

※1：CDAIスコアが150以下。※2：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少。※3：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定，Hochberg法により検定の多重性を調整

(2)副作用発現頻度は，本剤群では23.2% (51/220)。主な副作用は頭痛4.1% (9/220)，悪心2.3% (5/220)，疲労

2.3% (5/220)，関節痛2.3% (5/220) ④維持療法：本剤300mgを0，2週時に点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注（1）52週時点の寛解率は次表のとおりであり，本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた（効能関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解#1率 本剤	寛解#1率 プラセボ	p値#2
全体		39.0% (60/154)	21.6% (33/153)	0.0007
部分 集団	無	51.5% (34/66)	26.8% (19/71)	—
	有	29.5% (26/88)	17.1% (14/82)	—

#1：CDAIスコアが150以下。#2：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)導入療法及び維持療法を含めた全期間での副作用発現頻度は，本剤群では40.9% (63/154)。主な副作用は悪心5.8% (9/154)，頭痛3.9% (6/154)，疲労3.2% (5/154) ⑤

〔皮下注〕国際共同第Ⅲ相臨床試験（維持療法）：他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン，6-メルカプトプリン，メトトレキサート，抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤）で効果不十分な日本人及び外国人の中等症から重症のクローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施 ⑦ベドリズマブ300mgを0，2週に点滴静注し，6週時点で改善〔CDAIスコアがベースライン（0週目）から70ポイント以上減少〕を示した409例（日本人症例9例を含む）に対してプラセボ又は本剤108mgを2週間隔で投与時，52週時点の寛解（CDAIスコアが150以下）率はプラセボ群34.3% (46/134)，本剤群48.0% (132/275) (p値* = 0.008) であり，本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた（効能関連注意①③，用法関連注意①参照）。*：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定 ④副作用発現頻度は，本剤群では19.3% (53/275)。主な副作用はクローン病2.2% (6/275)，注射部位反応（紅斑，痒痒感等）2.9% (8/275)，関節痛1.1% (3/275)，頭痛1.1% (3/275) ③効能共通：本剤に対する抗体産生 ⑤a〔点滴静注〕中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で，本剤300mgを継続的に投与された患者のうち，いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は3.0% (8/269)。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で，本剤300mgを継続的に投与された患者のうち，いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は6.0% (86/1,427)（その他の注意①参照） ⑥〔皮下注〕⑦潰瘍性大腸炎：中等症から重症の日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で，本剤108mgを継続的に皮下注された患者のうち，いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は5.7% (6/106)（その他の注意①参照） ④クローン病：中等症から重症の日本人及び外国人のクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で，本剤108mgを継続的に皮下注された患者のうち，いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は2.5% (7/275)（その他の注意①参照） 【薬効薬理】 ①作用機序： $\alpha_4\beta_7$ インテグリンはメモリーTリンパ球表面に発現。 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは，消化管粘膜

の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) に接着することにより消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介。本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと主に消化管に発現するMAdCAM-1との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) との結合は阻害しなかった (*in vitro*) ②消化管粘膜に対する作用：本剤のマウス相同抗体であるAct-1はワタボウシタマリン (慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル) において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎及びクローン病で見られる消化管粘膜の炎症を低減 ③消化管へのリンパ球浸潤の選択的抑制作用：本剤はカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制

【性状】 ベドリズマブ (遺伝子組換え) は遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク及び定常部からなり、H鎖の239及び241番目のアミノ酸残基がAlaに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。451個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ 1鎖) 2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖蛋白質 (分子量：約150,000) である

【備考】 再審査期間中 (エンタイビオ点滴静注用について2028年7月1日まで。エンタイビオ皮下注シリンジ・皮下注ペンについて2031年3月26日まで)

【保険通知】 平成30年8月28日保医発0828第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について エンタイビオ点滴静注用300mg 本製剤の使用上の注意において、「本剤を3回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること」及び「本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること」と記載されているため、使用に当たっては十分留意すること
令和6年5月31日保医発0531第1号 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について エンタイビオ皮下注108mgペン、同皮下注108mgシリンジ ①本製剤はベドリズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法 (平成20年厚生労働省告示第59号) 別表第一医科診療報酬点数表 (以下「医科点数表」という。) 区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること ②本製剤は針付注入器一体型のキットであるため、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

bosutinib hydrate (JAN)

ボスチニブ水和物

抗悪性腫瘍剤・チロシンキナーゼインヒビター

429

【基本電子添文】ボシュリフ錠2024年12月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ボシュリフ錠100mg
2014.09.26承認》
ボシュリフ *Bosulif* 錠100mg（ファイザー）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中ボスチニブとして100mg
ボスチニブ水和物103.40mgはボスチニブ100mgに相当

【効能・効果】 慢性骨髄性白血病

効能関連注意 ①染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する ②臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う

【用法・用量】 ボスチニブとして1日1回500mgを食後経口投与。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は400mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる

用法関連注意 ①本剤の用法及び用量は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、患者の状態や前治療歴に応じて選択する ②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 ③重篤な（グレード#3以上）副作用がなく、十分な血液学的効果、細胞遺伝学的効果又は分子遺伝学的効果がみられない場合は、100mgずつ1日1回600mgまで本剤を増量することができる ④本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止する ⑤血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準：好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満では、好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。休薬後2週間以内に回復した場合は、回復後は休薬前と同一投与量で再開する。2週間以降に回復した場合は、1回量を100mg減量した上で再開する。これらの血球減少症が再発した場合、回復後1回量を100mg減量した上で再開する ⑥非血液系の副作用に対する本剤の減量・休薬・中止基準 ⑦肝トランスアミナーゼが施設正常値上限5倍超：施設正常値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は400mg 1日1回で再開する。休薬後4週間以内に回復しない場合は中止する ⑧肝トランスアミナーゼが施設正常値上限3倍以上、ビリルビン値が施設正常値上限2倍超及びALPが施設正常値上限2倍未満：中止する ⑨グレード#3又は4の下痢：グレード#1以下に回復するまで休薬する。回復後は、400mg 1日1回で再開する ⑩前記以外の非血液系中等度又は重度の副作用：回復するまで休薬する。回復後は、1回量を100mg減量した上で投与を再開する。必要に応じて開始用量へ増量する。#：グレードはNCI-CTCAE ver4.0による

【警告】 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ

医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから開始する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意⑤参照）

【重要な基本的注意】 ①肝機能障害が現れることがあるので、投与開始後、最初の2ヵ月間は2週間毎、3ヵ月目は1回、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用④参照） ②骨髄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（投与開始後最初の1ヵ月間は1週間毎、その後は1ヵ月毎）、また、患者の状態に応じて血液検査（血球数算定等）を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用③参照） ③体液貯留が現れることがあるので、投与中は体重を定期的に測定する等、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用④参照） ④経時的に腎機能が低下することがあるので、投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑫参照） ⑤心障害が現れることがあるので、心電図検査や心機能検査を行う等、観察を十分に行う（重大な副作用⑬参照） ⑥感染症、出血が現れることがあるので、定期的に血液検査を実施する等、観察を十分に行う（重大な副作用⑧⑨参照） ⑦Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が現れることがあるので、投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行う（特定背景関連注意①④参照） ⑧腫瘍崩壊症候群が現れることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行う（重大な副作用⑩参照） ⑨浮動性めまい、疲労、視力障害等が現れることがあるので、このような場合には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意させる 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②心疾患又はその既往歴のある患者：心疾患が悪化することがある ③QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者：QT間隔延長が起こるおそれがある ④他のチロシンキナーゼ阻害剤に不耐容の慢性骨髄性白血病患者：前治療薬の副作用の内容を確認してから投与する。投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意する。前治療薬の中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがある ⑤B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）：本剤開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意する。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が現れることがある（重要な基本的注意⑦参照） ⑥腎機能障害患者 中等度又は重度の腎機能障害のある患者：減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇することがある（薬物動態⑥④参照） ⑦肝機能障害患者：減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇することがある（薬物動態⑥⑤参照） ⑧生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては、投与中及び最終投与後一定期

間は適切な避妊を行うよう指導する（特定背景関連注意⑤参照）
⑤妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物試験（ラット、ウサギ）において臨床曝露量と同等以下の曝露量で生存胎児数の減少、催奇形性等が認められた（禁忌②、特定背景関連注意④参照）
⑥授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、ポストニブ又はその代謝物が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラット）において、臨床曝露量の2.5倍以上の曝露量で出生児への影響（授乳早期での全出生児死亡、出産から生後4日までの生存率低下、出生児の体重及び体重増加量の減少、離乳直後の出生児死亡等）が認められた
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】 本剤は主にCYP3A4で代謝される（薬物動態④参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ・アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等） ・マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等） ・HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） ・カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等） ・抗癌剤（イマチニブメシル酸塩等） ・アプレピタント ・トフィソバム ・シプロフロキサシン等 グレープフルーツ含有食品 （薬物動態⑦a⑥参照）	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
CYP3A誘導剤 ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・リファンピシン ・リファブチン ・フェノバルビタール ・ボセンタン ・エファビレンツ ・モダフィニル ・エトラビルン等 セイヨウオトギリソウ含有食品 （薬物動態⑦c参照）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 ・プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール等） （薬物動態⑦d参照）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避ける	これらの薬剤等が胃内pHをあげるため、本剤の吸収が低下し、血中濃度が低下する可能性がある

【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 ①a肝炎（0.5%）、肝機能障害（32.2%）：肝炎、AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害等が現れることがある（重要な基本的注意①参照） ①b重度的の下痢（8.4%※） ①c骨髓抑制（43.2%）：血小板減少（33.9%）、貧血（17.1%）、白血球減少（8.8%）、好中球減少（15.2%）、顆粒球減少（0.2%）等が現れることがある（重要な基本的注意②参照） ①d体液貯留（5.0%）：心嚢液貯留（1.6%）、胸水（4.1%）、肺水腫（0.1%）、末梢性浮腫（頻度不明）等が現れることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には中止し、利尿剤を投与する等、適切な処置を行う（重要な基本的注意③参照） ①eショック、アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシーを含む過敏症が現れることがある ①f心障害（2.3%）：QT間隔延長（0.5%）、心房細動（0.3%）、不整脈（0.1%）、心不全（0.3%）、狭心症（0.3%）、心筋梗塞（0.1%）等が現れることがある（重要な基本的注意⑤参照） ①g感染症（9.7%）：鼻咽頭炎（2.1%）、胃腸炎（1.4%）、肺炎（1.0%）、尿路感染（0.5%）、敗血症（0.2%）等の感染症が現れることがある（重要な基本的注意⑥参照） ①h出血（2.7%）：脳出血（頻度不明）、胃腸出血（0.1%）、腔出血（頻度不明）、眼出血（0.1%）、口腔内出血（0.5%）等が現れることがある（重要な基本的注意⑥参照） ①i肺炎（0.4%） ①j間質性肺疾患（0.1%） ①k腎不全（0.3%）：（重要な基本的注意④参照） ①l肺高血圧症（0.2%）：異常が認められた場合には中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行う ①m腫瘍崩壊症候群（0.3%）：異常が認められた場合には中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する（重要な基本的注意⑧参照） ①n中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.4%）。※：グレード3以上の副作用

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
皮膚	発疹（25.5%）、痒疹（7.0%）	丘疹、皮膚乾燥、瘡瘍、紅斑、脱毛症、蕁麻疹、皮膚病変	湿疹、光線過敏性反応、皮膚色素過剰、脂漏性皮膚炎、皮膚炎、皮膚剥脱、薬疹、剥脱性発疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚色素減少、色素沈着障害、白斑、過角化、手足症候群、全身紅斑、爪破損
精神神経系	頭痛（8.7%）	浮動性めまい、味覚異常、不眠症	錯感覚、傾眠、嗜眠、記憶障害、末梢性ニューロパチー、不安、末梢性感覚ニューロパチー、可逆性後白質脳症候群、肋間神経痛
循環器		浮腫、高血圧	末梢冷感

感染症		呼吸器感染、毛包炎	気管支炎、感染、帯状疱疹、膀胱炎、百日咳、皰風
感覚器		眼部腫脹	眼乾燥、回転性めまい、結膜炎、結膜充血、メニエール病、視神経乳頭浮腫、耳鳴、難聴、網膜色素沈着
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、発声障害、呼吸不全、鼻閉、鼻漏
心血管系			心膜炎、心拡大、心室性期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
血液		リンパ球減少	好酸球増加症、フィブリノーゲン増加、発熱性好中球減少症、プロトロンビン時間延長、白血球増加、INR減少、INR増加、プロトロンビン時間短縮
消化器	下痢（77.1%）、悪心（37.3%）、嘔吐（28.0%）、腹痛（22.8%）	便秘、消化不良、腹部膨満、腹部不快感、鼓腸、胃炎、口内炎	消化器痛、食道炎、口内乾燥、肛門周囲痛、菌痛、菌肉炎、口唇炎、菌周炎、裂肛、口腔内白斑症、消化管びらん、舌炎、便潜血
代謝	食欲減退（9.6%）	低リン酸血症、カリウム減少、カルシウム減少	脱水、アルブミン減少、高カリウム血症、ナトリウム減少、マグネシウム減少、ナトリウム増加、高血糖、高脂血症、カルシウム増加、クロール減少、総蛋白減少、アルブミン増加、コリンエステラーゼ減少、抗利尿ホルモン不適合分泌
膵臓	リパーゼ増加（8.5%）	アミラーゼ増加	アミラーゼ減少
腎臓		クレアチニン増加、尿酸増加	腎機能障害、BUN増加、尿中蛋白陽性、尿中糖陽性、尿比重異常
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、骨痛、筋痙縮、背部痛、筋骨格痛	筋力低下、クレアチンホスホキナーゼ減少、骨壊死、変形性関節症
その他	疲労（13.4%）、発熱（6.2%）、無力症（5.3%）	体重減少、胸痛、疼痛、インフルエンザ、悪寒、LDH	血尿、薬物過敏症、粘膜の炎症、感覚消失、体重増加、多汗

		増加、挫傷、顔面浮腫	症、鼻出血、結膜出血、寝汗、咯血、関節リウマチ、胸膜炎、耳新生物、皮下出血、膀胱癌
--	--	------------	---

【保存等】 室温保存。有効期間：4年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 〔※：承認用法・用量は1日1回500mg又は1日1回400mg（初発の慢性期慢性骨髄性白血病の場合）の食後経口投与〕 ①血中濃度 単回及び反復投与：日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者17例に400mg、500mg、又は600mgを食後単回及び反復経口投与時※、本剤は緩やかに吸収され T_{max} 4時間で C_{max} に達した。 C_{max} 及び AUC_{0-24} は500mgまでは概ね用量増加に伴い増加。定常状態（15日目）での累積係数（R）は1.7～2.5

投与量（mg） （投与日、例数）	$C_{max}^{\#1}$ （ng/mL）	$T_{max}^{\#2}$ （h）	$AUC_{0-24}^{\#1}$ （ng・h/mL）	R ^{#3}
400（1日目、7例）	131（23）	4.0	1,503（21）	1.7
400（15日目、5例）	129（19）	4.0	2,235（10）	
500（1日目、7例）	128（18）	4.0	1,617（16）	
500（15日目、4例）	226（22）	4.0	3,690（26）	2.2
600（1日目、3例）	155（29）	4.0	1,692（33）	
600（15日目、2例）	214（NC）	4.0	3,371（NC）	2.5

NC=Not calculated。^{#1}：算術平均値（変動係数%）。^{#2}：中央値。^{#3}：AUCから算出した累積係数

②吸収（外国人データ） ④絶対的バイオアベイラビリティ：34% ⑤食事の影響：健康成人24例に400mgをクロスオーバー法により、空腹時又は食後単回経口投与※。食後の C_{max} 及びAUCは空腹時に比較してそれぞれ、1.5倍及び1.4倍 ③分布：日本人慢性期慢性骨髄性白血病患者7例に500mgを食後単回経口投与時の見かけの分布容積は平均約4,570L。ヒト血漿中蛋白結合率は*in vitro*で94%、及び健康成人の*ex vivo*で96%で、濃度に依存しなかった ④代謝（外国人データ）：*in vitro*及び*in vivo*試験より、本剤は主に肝で代謝を受ける。400又は500mgを単回又は反復投与後※のヒト血漿中の主要代謝物は酸化的脱クロール体（M2）及びN-脱メチル体（M5）で、N-オキシド体（M6）はわずか。M5の血漿中曝露量は本剤の25%でM2は19%。これらの3つの代謝物の活性は本剤の5%以下。糞中には主にM5及び未変化体が存在。ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験より、本剤の代謝に関与する主な薬物代謝酵素はCYP3A4（相互作用参照） ⑤排泄（外国人データ）：健康成人男性6例に¹⁴C-標識体を単回経口投与後9日までに、94.6%が回収され、91.3%が糞中に、3.29%が尿中に排泄。健康成人に本剤を単回経口投与時、尿中に排泄された未変化体は投与量の約1% ⑥特定の背景を有する患者（外国人データ） ④腎機能障害患者：腎機能障害〔軽度：クレアチニンクリアランス（CrCL）51～80mL/min以下、中等度：CrCL 30～50mL/min以下、重度：CrCL 30mL/min未満〕を有する被験者26例及び健康被験者8例に200mgを食後単回経口投与※。中等度及び重度

の腎機能障害を有する被験者のAUCはそれぞれ、健康被験者に比較し35%及び60%上昇。軽度の腎機能障害を有する被験者のAUCは変化しなかった。また、腎機能障害を有する被験者の $t_{1/2}$ は健康被験者と類似（特定背景関連注意②参照）

⑥肝機能障害患者：肝機能障害（軽度：Child-Pugh分類A，中等度：Child-Pugh分類B，重度：Child-Pugh分類C）を有する被験者18例及び健康被験者9例に200mgを食後単回経口投与[※]。本剤の C_{max} はChild-Pugh分類A，B，及びCの被験者でそれぞれ，142%，99%，及び52%上昇し，AUCは125%，100%及び91%上昇。また，肝機能障害を有する被験者では $t_{1/2}$ が健康被験者よりも延長（特定背景関連注意③参照）

⑦薬物相互作用

①a ケトコナゾール（外国人データ）：健康成人24例に本剤100mgをクロスオーバー法により，単独又はケトコナゾール400mg 5日間反復投与との併用で単回空腹時投与[※]。本剤とケトコナゾールを併用投与時，単独投与時と比べ，本剤の C_{max} 及びAUCがそれぞれ5.2倍及び8.6倍増加（相互作用参照）

①b アプレピタント（外国人データ）：健康成人20例に本剤500mgをクロスオーバー法により，単独又はアプレピタント125mgとの併用で単回食後投与。本剤とアプレピタントを併用投与時，単独投与時と比べ，本剤の C_{max} 及びAUCがそれぞれ1.5倍及び2倍増加（相互作用参照）

①c リファンピシン（外国人データ）：健康成人24例に本剤500mgをクロスオーバー法により，単独又はリファンピシン600mg 6日間反復投与との併用で単回食後投与。本剤とリファンピシンを併用投与時，単独投与時と比べ，本剤の C_{max} 及びAUCがそれぞれ86%及び94%減少（相互作用参照）

①d ランソプラゾール（外国人データ）：健康成人24例に本剤400mgをクロスオーバー法により，単独又はランソプラゾール60mg 2日間反復投与との併用で単回空腹時投与[※]。本剤とランソプラゾールを併用投与時，単独投与時と比べ，本剤の C_{max} 及びAUCがそれぞれ46%及び26%減少（相互作用参照）

①e その他：本剤はP-糖蛋白（P-gp），乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり，P-gp，有機カチオントランスポーター（OCT）1及び消化管のBCRPを阻害（*in vitro*試験）

【臨床成績】（*：臨床試験では，病勢進行中のB型及びC型肝炎の患者は除外された）有効性及び安全性に関する試験

①海外第Ⅲ相試験

①a 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者*（536例）に，本剤400mg又はイマチニブ400mgを1日1回経口投与。主要評価項目である12ヵ月時点の分子遺伝学的大寛解（MMR）率は次表のとおりであり，イマチニブ群に対する本剤群の優越性が検証された（2016年8月11日データカットオフ）

	MMR達成例 /例数 ^{#1}	MMR率 [95% 信頼区間] (%)	オッズ比 [95% 信頼区間] ^{#2}	p値 (片側) ^{#2} / _{#3}
本剤群	116/246例	47.2 [40.9, 53.4]	1.547 [1.072, 2.233]	0.010
イマチニブ群	89/241例	36.9 [30.8, 43.0]		

MMR：ABLのコピー数が3,000以上検出され，かつ末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下。^{#1}：評価対象；b2a2又はb3a2の転写産物を有するPh＋慢性骨髄性白血病患者（487例）。^{#2}：無作為割り付け時のSokalスコア及び地域で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定より算出。^{#3}：有意水準片側0.025

①b 本剤群の安全性評価対象例268例中，250例（93.3%）に副作

用（臨床検査値異常を含む）が認められ，その主な副作用は下痢176例（65.7%），悪心82例（30.6%），ALT上昇76例

（28.4%）等

②国内第Ⅱ相試験

①a 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者*（60例）に，400mgを1日1回経口投与。主要評価項目^{#1}である12ヵ月時点のMMR^{#2}率 [90%信頼区間] は55.0% [44.4, 65.6]。^{#1}：評価対象は，b2a2又はb3a2の転写産物を有するPh＋慢性骨髄性白血病患者。^{#2}：ABLのコピー数が3,000以上検出され，かつ末梢血中のBCR-ABL転写量比が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下

①b 安全性評価対象例60例中，59例（98.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，その主な副作用は下痢52例（86.7%），ALT上昇33例（55.0%），AST上昇28例（46.7%）等

③国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

①a 他のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の慢性期/移行期/急性転化期慢性骨髄性白血病患者*に，500mgを1日1回経口投与。主要評価項目であるイマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤の投与開始から24週までの累積細胞遺伝学的大寛解（MCyR）及び各副次評価項目の成績は次表のとおり

病期	前治療〔反応性〕	評価項目	寛解例数/ 評価例数
慢性期	IM〔抵抗性又は不耐容〕	24週までの累積MCyR	35.7% (10/28)
移行期又は急性転化期	IM〔抵抗性又は不耐容〕	24週までの累積MCyR	42.9% (3/7)
慢性期，移行期又は急性転化期	IM及び（NI又はDA）〔抵抗性又は不耐容〕	24週までの累積MCyR	18.2% (2/11)

IM＝イマチニブ，DA＝ダサチニブ，NI＝ニロチニブ。MCyR（細胞遺伝学的大寛解）：CCyR（細胞遺伝学的完全寛解）とPCyR（細胞遺伝学的部分寛解）両方を含む。CCyR（Ph＋分裂中期細胞<1%），PCyR（Ph＋分裂中期細胞1%～35%）

①b 安全性評価対象例63例中，63例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，その主な副作用は下痢59例（93.7%），発疹30例（47.6%），ALT上昇24例（38.1%）等

④海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

①a 他のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の慢性期/移行期/急性転化期慢性骨髄性白血病患者*に，500mgを1日1回経口投与。主要評価項目であるイマチニブ抵抗性の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした本剤の投与開始24週時点の細胞遺伝学的大寛解（MCyR）及び各副次評価項目の成績は次表のとおり

病期	前治療〔反応性〕	評価項目	寛解例数/ 評価例数
慢性期	IM〔抵抗性〕	24週時点のMCyR	35.5% (66/186)
	IM〔不耐容〕	24週時点のMCyR	30.0% (24/80)
	IM及びDA〔抵抗性〕	24週までの累積MCyR	25.7% (9/35)
	IM及びDA〔不耐容〕	24週までの累積MCyR	25.6% (11/43)
	IM及びNI〔抵抗性〕	24週までの累積MCyR	26.9% (7/26)
	IM及びNI〔不耐容〕	24週までの累積MCyR	50.0% (2/4)
	IM，NI及びDA〔抵抗性又は不耐容〕	24週までの累積MCyR	
移行期	IM〔抵抗性又は不耐容〕	48週までの累積OHR	64.1% (25/39)

	IM及び（NI又はDA）〔抵抗性又は不耐容〕	48週までの累積OHR	43.3%（13/30）
急性転化期	IM〔抵抗性又は不耐容〕	48週までの累積OHR	36.4%（12/33）
	IM及び（NI又はDA）〔抵抗性又は不耐容〕	48週までの累積OHR	18.5%（5/27）

IM＝イマチニブ，DA＝ダサチニブ，NI＝ニロチニブ。MCyR（細胞遺伝学的大寛解）：CCyR（細胞遺伝学的完全寛解）とPCyR（細胞遺伝学的部分寛解）両方を含む。CCyR（Ph＋分裂中期細胞＜1％），PCyR（Ph＋分裂中期細胞1％～35％）。OHR（全般的血液学的寛解）：CHR（血液学的完全寛解），NEL（白血病の証拠なし），慢性期への回帰及び血液学的軽度寛解を含む
 ⑥安全性評価対象例570例中，560例（98.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ，その主な副作用は下痢453例（79.5％），悪心237例（41.6％），嘔吐196例（34.4％）等

【薬効薬理】 ①作用機序：ボスチニブは，Abl及びSrcチロシンキナーゼ活性を阻害することにより，*BCR-ABL*融合遺伝子陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられる ②抗腫瘍効果：ボスチニブは，*in vitro*で，*BCR-ABL*融合遺伝子陽性のヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株（KU812，K562，Meg-01，Lama 84及びKCL22）の増殖を阻害。また，K562細胞株を皮下移植したヌードマウスで，投与により腫瘍増殖抑制作用及び生存期間の延長が認められた

【性状】 ボスチニブ水和物は白色～黄褐色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく，エタノール（99.5）にやや溶けにくく，アセトニトリル，メタノールに溶けにくく，水にほとんど溶けない

【備考】 再審査期間中（慢性骨髄性白血病について2020年6月29日から10年）

mycophenolate mofetil（JAN）
ミコフェノール酸 モフェチル
免疫抑制剤

399

【基本電子添文】セルセプト懸濁用散・カプセル2024年6月改訂

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕，〔保険通知〕 《セルセプトカプセル250 1999.09.22承認》

セルセプト Cellcept 懸濁用散31.8% カプセル250mg（中外）
ミコフェノール酸モフェチル カプセル250mg（ヴィアトリス・ヘルスケア・ヴィアトリス）
ミコフェノール酸モフェチル 〔経〕 カプセル250mg（日医工岐阜―武田薬品，日医工）

【組成】 〔懸濁用散剤〕：1ボトル（110g）中34.98g
〔カプセル〕：1カプセル中250mg

【効能・効果】 ①腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず，難治性拒絶反応と診断された場合） ②次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植，心移植，肝移植，肺移植，脾移植 ③ループス腎炎 ④造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制 ⑤〔セルセプト，ヴィアトリス・ヘルスケア製造販売品〕全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

効能関連注意 ループス腎炎，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患：診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に投与する

【用法・用量】 ミコフェノール酸 モフェチルとして ①腎移植 ①腎移植後の難治性拒絶反応の治療：1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与（増減） ②腎移植における拒絶反応の抑制 ③成人：1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与（増減）。1日3,000mgを上限とする ④小児：1回300～600mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与（増減）。1日2,000mgを上限とする ⑤心移植，肝移植，肺移植，脾移植における拒絶反応の抑制：1回500～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与。しかし，耐薬量及び有効量は患者によって異なるので，最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要 ⑥ループス腎炎 ⑦成人：1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与（増減）。1日3,000mgを上限とする ⑧小児：1回150～600mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与（増減）。1日2,000mgを上限とする ⑨造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制 ⑩成人：1回250～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与（増減）。1日3,000mgを上限とし，1日3回食後経口投与することもできる ⑪小児：1回300～600mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与（増減）。1日2,000mgを上限とする ⑫〔セルセプト，ヴィアトリス・ヘルスケア製造販売品〕全身性強皮症に伴う間質性肺疾患：1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与（増減）。1日3,000mgを上限とする

用法関連注意 ①効能共通 ②製剤共通：重度の慢性腎不全患者〔糸球体ろ過率（GFR）が25mL/分/1.73m²未満〕では血中濃度が高くなるおそれがあるので，1回投与量は，1,000mgま

で（1日2回）とし，患者を十分に観察する（特定背景関連注意 ②③，薬物動態⑥⑦参照） ④懸濁用散剤：本剤の曝露を最小限とするため，慎重に懸濁液調製を行うとともに，カプセルでの投与が困難な患者のみに使用する（適用上の注意①③参照） ⑤ループス腎炎 製剤共通：本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用する

《参考：懸濁液200mg/mLの投与量》

本剤の1回投与量	200mg	500mg	1,000mg	2,000mg
懸濁液の液量	1mL	2.5mL	5mL	10mL

【警告】 ①効能共通：ヒトにおいて催奇形性が報告されているので，妊娠する可能性のある女性に投与する際は，投与開始前に妊娠検査を行い，陰性であることを確認した上で開始する。また，投与前から中止後6週間は，信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに，問診，妊娠検査を行うなどにより，妊娠していないことを定期的に確認する（特定背景関連注意③④参照） ②臓器移植及び造血幹細胞移植：本剤の投与は免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う ③ループス腎炎：本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行う ④〔セルセプト，ヴィアトリス・ヘルスケア製造販売品〕全身性強皮症に伴う間質性肺疾患：本剤の投与は，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行う

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意④参照） ③本剤投与中は生ワクチンを接種しない（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ②他の免疫抑制剤と併用する場合には，過度の免疫抑制により感染〔日和見感染症や進行性多巣性白質脳症（PML）〕に対する感受性の上昇，悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるため，十分注意する（重大な副作用①②③④参照） ③使用に際しては，患者又はそれに代わりうる適切な者に，次の注意事項についてよく説明し理解させた後，使用する ④感染症状，予期せぬ挫傷，出血又は貧血等の骨髄抑制症状，又は下痢等の消化器症状が現れた場合には，直ちに担当医に報告する（重大な副作用①～④⑧参照） ⑤皮膚癌の危険性を避けるため，帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により，日光やUV光線の照射を避ける（重大な副作用⑥参照） ⑥重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので，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（重大な副作用④参照） ⑦イノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）阻害剤であるため，ヒポキサンチン-グアニン-ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）欠損症（Lesch-Nyhan症候群，Kelley-Seegmiller症候群）の患者に使用すると，高尿酸血症を増悪させる可能性があるため十分注意する ⑧重度の腎障害が起こることがあるので，頻回に臨床検査（クレアチニン，BUN，クレアチニンクリアランス，尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行う（重大な副作用①参照） ⑨心障害が起こることがあるので，使用に際しては心電図，心エコー，胸部X線検査を

行うなど患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑩参照）

②腎移植後の難治性拒絶反応の治療：急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬（高用量ステロイド等）が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与する

【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ④製剤共通 ⑦重篤な消化器系疾患のある患者：症状を増悪させるおそれがある

④腎移植後臓器機能再開遅延患者：血中濃度が上昇し、副作用が現れるおそれがある（薬物動態⑥⑤参照） ⑦肝炎ウイルスキャリアの患者：肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意する。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある（重大な副作用④参照） ⑥懸濁用散剤 ⑦フェニルケトン尿症の患者：症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中1mgのアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する ①遺伝性フルクトース不耐症の患者：症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中399mgのD-ソルビトールを含有する

②腎機能障害患者 ④慢性腎不全の患者：血中濃度が上昇し、副作用が現れるおそれがある（用法関連注意①④、薬物動態⑥⑤参照） ⑥重度の腎障害のある患者：重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者に対する臨床試験は実施していない

③生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用する。本剤には催奇形性がある（警告①、特定背景関連注意④、適用上の注意①④参照） ④催奇形性が報告されている ⑥開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認する

③投与前、投与中及び中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法により避妊する ④投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認する。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡する

④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。妊娠中に服用した患者において、耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂（6mg/kg/日）等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂（90mg/kg/日）等が報告されている（警告①、禁忌②、特定背景関連注意③、適用上の注意①④参照）

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）で乳汁中への移行（6mg/kg単回投与）が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない（薬物動態⑤⑥参照）

⑥小児等 ④腎移植における拒絶反応の抑制：国外で行われた生後3ヵ月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児（特に6歳未満）の方が成人に比べて高かった。低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない ⑥前記以外の効能共通：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：観察を十分にを行い、必要に応じて用量等の調節を行う。感染症、消化管出血等の副作用発現の危険性が増加するおそれがある

【相互作用】本薬の活性代謝物であるミコフェノール酸（MPA）は、主としてUGT1A8及びUGT1A9によるグルクロン酸抱合反応により代謝される

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン ・乾燥弱毒生麻しんワクチン ・乾燥弱毒生風しんワクチン ・経口生ポリオワクチン等 (禁忌③参照)	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イサブコナゾニウム硫酸塩	本剤の作用が増強するおそれがある	グルクロン酸抱合を阻害する薬剤との併用により、本薬の曝露量が増加すると考えられる。イサブコナゾニウム硫酸塩の活性代謝物であるイサブコナゾールがUGTを阻害することにより、本薬のAUCが35%増加したとの報告がある
アザチオプリン ミゾリビン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある	両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている
シクロスポリン	本剤の作用が減弱するおそれがある	併用により、本薬の腸肝循環が阻害され、本薬の血中濃度が低下すると考えられる
腸肝循環に影響を与える薬剤 ・コレステラミン ・コレステミド		コレステラミンとの併用により、本薬のAUCが40%低下したとの報告がある
マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤		併用により、本薬の吸収が減少したとの報告がある
ランソプラゾール		併用により、本薬の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる
セベラマー		併用により、本薬のC _{max} が30%、AUCが25%低下したとの報告がある
シプロフロキサシン アモキシシリン・クラバン酸（合剤）		併用により、本薬のトラフ値が約50%低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、本薬の腸肝循環が阻害され、本薬の血中濃度が低下すると考えられる
リファンピシン		リファンピシンが肝代謝酵素を誘導することにより本薬の代謝が促進され、本薬の血中濃度が低下すると考えられる

アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	副作用が現れるおそれがある	腎尿細管での分泌が競合し、本薬の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビル等の血中濃度が上昇する
不活化ワクチン ・インフルエンザHAワクチン等	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される

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

①**重大な副作用** ③**感染症**（頻度不明）：免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシスティス感染症、パルボウイルス感染症、ノカルジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等が現れることがある。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、带状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍が現れることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化が現れることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質、抗ウイルス剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意①③④⑦、特定背景関連注意①③④⑦参照） ⑥**進行性多巣性白質脳症（PML）**

（頻度不明）：治療期間中及び終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状が現れた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、中止し、適切な処置を行う

（重要な基本的注意①③④⑦参照） ③**BKウイルス腎症**（頻度不明）：（重要な基本的注意①③④⑦参照） ④**血液障害**：汎血球減少（1.4%）、好中球減少（0.6%）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（12.0%）、血小板減少（1.7%）、貧血

（5.8%）、赤芽球癆（0.1%）が現れることがある（重要な基本的注意①③④⑦参照） ⑤**悪性リンパ腫**（0.2%）、**リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**（以上0.7%）：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まる（重要な基本的注意①③④⑦参照） ⑥**消化管障害**：消化管潰瘍（1.1%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（0.1%）、イレウス（0.4%）が現れることがある ⑧**重度の下痢**（頻度不明）：脱水症状に至った症例も報告されている。患者の状態により止瀉薬の投与、補液等の適切な処置を行う（重要な基本的注意①③④⑦参照） ⑨**アシドーシス、低酸素症**（以上頻度不明）、**糖尿病**（0.5%）、**脱水症**（0.2%） ⑩**血栓症**（0.2%）：脳梗塞、網膜静脈血栓症、動脈血栓症が現れることがある ⑪**重度の腎障害**（頻度不明）：腎不全、腎尿細管壊死、水腎症、腎機能障害が現れることがある（重要な基本的注意①③参照） ⑫**心障害**：心不全（0.3%）、狭心症

（0.1%）、心停止（頻度不明）、不整脈（期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等）（0.1%）、肺高血圧症、心嚢液貯留（以上頻度不明）が現れることがある（重要な基本的注意①③参照） ⑬**肝機能障害**（1.8%）、**黄疸**

（0.2%）：AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン、LDHの上昇、黄疸が現れることがある ⑭**肺水腫**（0.1%）、**無呼吸**（頻度不明）、**気胸**（0.1%） ⑮**痙攣**（0.3%）、**錯乱、幻覚、精神病**（以上頻度不明）：異常が認められた場合には、神経学

的検査やCT、MRIによる画像診断を行う ⑯**アレルギー反応**（頻度不明）、**難聴**（0.1%）

②**その他の副作用**※1

血液

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少、低色素性貧血	赤血球増加症、プロトロンビン時間延長、тромボプラスチン時間延長、斑状出血、点状出血
消化器	下痢（12.0%）、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満	胃炎、口内炎、便秘、痔炎、メレナ、消化不良、嚥下障害	腸絨毛萎縮※2、直腸障害、鼓腸、肉肉炎、肉肉肥厚、口渇、口内乾燥
精神神経系		頭痛、しびれ（四肢・舌等）、めまい、うつ、振戦、不眠、失神、ニューロパシー、不安、せん妄	筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、思考異常
肝臓	AST、ALT、 γ -GTP、LDHの上昇	Al-P、ビリルビン、LAPの上昇	
腎臓	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、血尿、尿閉	頻尿、遺尿、尿失禁、排尿困難
代謝異常	高尿酸血症（4.9%）、Mg上昇、トリグリセリド上昇、高脂血症	コレステロール上昇、コリンエステラーゼ低下、血清総蛋白減少、AG比異常、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下、低カルシウム血症、高リン酸血症、痛風、低マグネシウム血症	循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、アルカローシス
皮膚		脱毛、発疹、蜂巣炎、瘡瘍、小水疱性皮疹、皮膚潰瘍	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、瘡痒、発汗、男性型多毛症
呼吸器	鼻咽頭炎	副鼻腔炎、咳増加、胸水、喘息	呼吸困難、喀痰増加、過換気、無気肺、鼻出血、咯血、しゃっくり
筋・骨格		骨粗鬆症、関節痛、筋力低下、筋痛	下腿痠直
循環器		高血圧、頻脈	起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣
眼		白内障	結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血
耳			耳痛、耳鳴
内分泌		甲状腺機能低下	副甲状腺障害、クッシング症候群
その他	免疫グロブリン減少（3.6%）、発熱、サイトメガロ	倦怠感、浮腫、胸痛、体重減少、免疫グロブリン増	顔面浮腫、腹水、嚢腫（リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む）、体重

	ウイルス抗体増加 ※3、CRP上昇	加、ヘルニア、悪寒、出血、無力症	増加、インフルエンザ様症状、疼痛、骨盤痛、頸部痛、インポテンス、蒼白、急性炎症反応※4
--	----------------------	------------------	---

※1：発現頻度は使用成績調査を含む。※2：遷延する下痢、また、重症の場合には、体重減少が現れることがある。※3：腎移植の効能・効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。※4：本剤による炎症反応であり、症状及び徴候として、発熱、関節痛、関節炎、筋肉痛、CRP等の炎症マーカーの上昇が複合的に発現することがある

【過量投与】 処置：通常血液透析では除去されないが、コレステラミン（胆汁酸結合剤）投与により排泄を促進することによって除去できる

【適用上の注意】〔懸濁用散剤〕①薬剤調製時の注意

①催奇形性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗淨する（用法関連注意①⑥、特定背景関連注意③④参照）②他剤と混ぜない ③調製は次の手順で行う

④施栓したままボトルを数回たたいて懸濁用散をほぐす ⑤メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る ⑥量り取った精製水の半量程度をボトルに添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する ⑦残りの精製水を添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する ⑧チャイルドレジスタントキャップを外し、ボトルアダプターをボトルの口に差し込む。チャイルドレジスタントキャップをしっかりと締めて施栓することにより、ボトルアダプターがボトルの適切な位置に固定され、キャップのチャイルドレジスタント状態が確保される ⑨調製後の懸濁液の濃度は、ミコフェノール酸モフェチルとして200mg/mLとなる（懸濁後の液量は175mL、採取可能な懸濁液の液量は160～165mLである）

⑩薬剤交付時の注意 ①調製後の懸濁液は、患者向けの説明書及び経口投与用ディスペンサーとともにボトルごと交付する。また、服用方法、保管方法を患者に十分説明する ②激しく転倒混和後に使用する。他剤と混ぜない ③調製後の懸濁液は、凍結を避けて室温で保存し、調製後60日以内に使用する。処方された服用期限後の残液は、廃棄する

【その他の注意】

非臨床試験に基づく情報 ①脾臓摘出/血漿交換ラットの実験（40mg/kg/日を7日間、その後20mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与）で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある ②サルで、下痢、貧血、白血球減少（45mg/kg/日以上）が報告されている ③細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた

【取扱い上の注意】カプセルは、湿気を避けて保存する

【保存等】 室温保存。有効期間：〔懸濁用散剤〕2年、〔カプセル〕3年

【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】（#：腎・肝移植における承認最大用量は1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与）①血中濃度 ②腎移植患者：腎移植患者に1回500～2,000mg[#]を1日2回反復経口投与開始3週目のMPAの血漿中濃度は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおりで、AUCに用量比例性が認められた

与開始3週目のMPAの血漿中濃度は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおりで、AUCに用量比例性が認められた

投与量	AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min} ($\mu\text{g/mL}$)
500mg (9例)	18.4 ± 3.16	4.74 ± 2.36	0.56 ± 0.23
1,000mg (5例)	48.8 ± 16.4	12.6 ± 5.22	1.95 ± 0.99
1,500mg (5例)	57.8 ± 21.3	11.8 ± 2.73	1.99 ± 2.01
2,000mg [#] (4例)	80.6 ± 16.7	19.3 ± 5.17	2.61 ± 0.91

③剤形間の生物学的同等性試験：懸濁用散（試験製剤）37例とカプセル（標準製剤）36例を、クロスオーバー法によりそれぞれ1.25mL又は1カプセル（250mg）を健康成人男性に絶食時単回経口投与時の血漿中MPA濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-48h}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内にあり、両剤形の生物学的同等性が確認された

	判定パラメータ C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	判定パラメータ AUC _{0-48h} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	参考パラメータ T _{max} (hr)	参考パラメータ t _{1/2} (hr)
懸濁用散	9.35 ± 1.86	15.5 ± 3.74	0.460 ± 0.138	12.9 ± 4.87
カプセル	10.9 ± 3.44	16.4 ± 4.17	0.639 ± 0.211	13.1 ± 3.65

④健康成人（外国人データ）：健康成人12例に1,000mgを単回経口投与時の血漿中MPAの薬物動態パラメータはT_{max} 0.726 ± 0.443時間、C_{max} 24.0 ± 11.9 $\mu\text{g/mL}$ 、t_{1/2} 15.8 ± 8.40時間、AUC_{0-∞} 57.9 ± 16.4 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ⑤吸収 腸肝循環：

¹⁴C-標識体5mg/kgを経口投与した雄ラットから投与後1時間までに排泄された胆汁を別の雄ラットに経口投与時、胆汁中に排泄された放射能の約85%が再吸収 ③分布 蛋白結合率（外国人データ）：MPAの血漿蛋白結合率は、0.3～200 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲では97～98%、そのうち約96%が血清アルブミンへの結合（*in vitro*） ④代謝（外国人データ）：投与後速やかにヒトの消化管粘膜、肝臓、血液でMPAと非活性代謝物ヒドロキシエチルモルフォリン（HEM）に加水分解 ⑤排泄

⑥健康成人（外国人データ）：MPA由来の代謝物については、健康成人4例に¹⁴C-標識体を1,000mg単回経口投与後72時間までに約90%が尿中、約5%が糞中に排泄。このうち尿中排泄物の約95%はMPAのグルクロン酸抱合体（MPAG）。HEM由来の代謝物は、投与後24時間までに約92.1%が尿中に排泄され、主代謝物はHEMの酸化反応生成物カルボキシメチルモルフォリン ⑥乳汁移行：¹⁴C-標識体6mg/kgを授乳ラットに単回経口投与後24時間までの乳汁中放射能のAUCは血漿中放射能のAUCの19%。乳汁中には未変化体は認められず主代謝物はMPA及びMPAG（特定背景関連注意⑤参照） ⑦特定の背景を有する患者

⑧小児腎移植患者で ⑨小児腎移植患者（2～17歳）：小児腎移植患者（2～17歳）に1回300～600mg/m²を1日2回反復経口投与3ヵ月目での血漿中のMPAの薬物動態パラメータは、次表のとおり。なお、試験全期間（12ヵ月）における平均投与量は

655.0mg/m²/日

年齢範囲	T _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
<6歳 (3例)	0.5 ± 0.0	11.5 ± 7.8	—
6歳～<12歳 (5例)	0.5 ± 0.2	25.3 ± 10.4	—
12歳～ (7例)	1.0 ± 0.6	19.1 ± 8.0	—
全患者 (15例)	—	20.9 ± 10.2	46.7 ± 19.0

⑩小児腎移植患者（生後3ヵ月～18歳以下、外国人データ）：小児腎移植患者（生後3ヵ月～18歳以下）に懸濁用散1回

600mg/m²を1日2回反復経口投与時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは次表のとおり。小児腎移植患者のMPAの平均AUC_{0-12h}は、カプセル1回1,000mgを1日2回反復経口投与した成人腎移植患者の結果と同様

測定時期	年齢範囲	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL) ※1	AUC _{0-12h} (μg・hr/mL) ※1
移植後7日目	3ヵ月～<2歳 (6例) ※2	3.03 ± 4.70	10.3 ± 5.80	22.5 ± 6.66
	3ヵ月～<6歳 (17例)	1.63 ± 2.85	13.2 ± 7.16	27.4 ± 9.54
	6歳～<12歳 (16例)	0.940 ± 0.546	13.1 ± 6.30	33.2 ± 12.1
	12歳～18歳 (21例)	1.16 ± 0.830	11.7 ± 10.7	26.3 ± 9.14※3
	全患者 (54例)	1.24 ± 1.70	12.6 ± 8.37	28.7 ± 10.5
移植後3ヵ月目	3ヵ月～<2歳 (4例) ※2	0.725 ± 0.276	23.8 ± 13.4	47.4 ± 14.7
	3ヵ月～<6歳 (15例)	0.989 ± 0.511	22.7 ± 10.1	49.7 ± 18.2
	6歳～<12歳 (14例)	1.21 ± 0.532	27.8 ± 14.3	61.9 ± 19.6
	12歳～18歳 (17例)	0.978 ± 0.484	17.9 ± 9.57	53.6 ± 20.3※4
	全患者 (46例)	1.05 ± 0.507	22.5 ± 11.8	54.9 ± 19.6※5
移植後9ヵ月目	3ヵ月～<2歳 (4例) ※2	0.604 ± 0.208	25.6 ± 4.25	55.8 ± 11.6
	3ヵ月～<6歳 (12例)	0.869 ± 0.479	30.4 ± 9.16	61.0 ± 10.7
	6歳～<12歳 (11例)	1.12 ± 0.462	29.2 ± 12.6	66.8 ± 21.2
	12歳～18歳 (14例)	1.09 ± 0.518	18.1 ± 7.29	56.7 ± 14.0
	全患者 (37例)	1.03 ± 0.488	25.4 ± 11.1	61.1 ± 15.7

※1：600mg/m²用量に補正。※2：3ヵ月～<6歳と重複する。
※3：20例。※4：16例。※5：45例
⑥腎機能低下患者での薬物動態（外国人データ）：健康成人、腎機能低下患者及び透析患者に1,000mgを単回経口投与時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは次のとおり（用法関連注意①③、特定背景関連注意①③④②②参照）

GFR (mL/min/1.73m ²)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-96h} (μg・hr/mL)
>80 (6例)	0.8 ± 0.3	25.3 ± 8.0	45.0 ± 22.6
50-80 (6例)	0.8 ± 0.3	26.0 ± 3.8	59.9 ± 12.9
25-49 (6例)	0.8 ± 0.3	19.0 ± 13.2	52.9 ± 25.5
<25 (6例)	1.0 ± 0.4	16.3 ± 10.8	78.6 ± 46.4
透析後投与 (6例)	0.8 ± 0.3	16.1 ± 7.3	76.9 ± 25.4
投与後透析 (6例)	2.3 ± 3.8	7.1 ± 2.8	60.5 ± 38.1

⑦心移植患者での薬物動態（外国人データ）：心移植患者に1,500mgを1日2回反復経口投与時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは次表のとおり

測定時期	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-12h} (μg・hr/mL)
心移植後1日目	2.02 ± 1.83 (17例)	11.6 ± 7.45 (17例)	36.7 ± 11.9 (16例)
心移植後5日目	1.58 ± 0.998 (10例)	13.3 ± 7.80 (10例)	実施せず

心移植後退院前日	1.77 ± 1.32 (11例)	11.5 ± 6.76 (11例)	43.3 ± 20.8 (9例)
心移植後6ヵ月	1.12 ± 0.655 (52例)	19.8 ± 9.27 (54例)	53.9 ± 20.0 (53例)

⑧肝移植患者での薬物動態（外国人データ）：肝移植患者に1回1,000mg 1日2回7日間静注[#]に引き続き、1,500mg 1日2回反復経口投与時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは次表のとおり

測定時期	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-12h} (μg・hr/mL)
初回投与日 (21例)	1.13 ± 0.430	13.2 ± 6.64	31.0 ± 14.3
投与開始6ヵ月後 (14例)	1.07 ± 0.600	29.3 ± 17.2	60.6 ± 18.4

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①腎移植後の難治性拒絶反応の治療 ①国内第Ⅱ相試験：腎移植後の難治性拒絶反応患者41例に1回1,500mgを1日2回12週間経口投与時の治療効果を検討した国内臨床試験で、有効性評価対象症例26例の成績概要は次のとおり ②難治性拒絶反応に対する治療効果：著効46.2% (12/26)、有効23.1% (6/26)〔計69.2% (18/26)〕、やや有効11.5% (3/26)、無効19.2% (5/26)〔計30.8% (8/26)〕 ③拒絶反応再発率：再発なし84.6% (22/26)、再発あり15.4% (4/26) ④移植腎生着率：生着88.5% (23/26)、機能廃絶11.5% (3/26) ⑤海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（外国人データ）：腎移植後の難治性拒絶反応患者77例に1回1,500mgを1日2回8週間経口投与時の治療効果を検討した米国での第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績をもとに、投与前の血清クレアチニン値が5.0mg/dL以上群と5.0mg/dL未満群の2群で層別解析した結果、完全寛解例数は、投与前の血清クレアチニン値が5.0mg/dL以上群で53.8% (7/13)、5.0mg/dL未満群で70.3% (45/64)、計67.5% (52/77) ⑥腎移植における拒絶反応の抑制 ③国内第Ⅲ相試験（成人）：腎移植後の患者136例に、シクロスポリン及びステロイド併用下で本剤1回1,000mg又は1,500mgを1日2回24週間経口投与時の拒絶反応抑制効果を検討した二重盲検比較試験で、有効性評価対象症例125例の成績は次表のとおり

1回投与量	1,000mg	1,500mg
急性拒絶反応の発現率	34.9% (22/63)	27.4% (17/62)
生存率	100% (63/63)	98.4% (61/62)
移植腎生着率	98.4% (62/63)	93.5% (58/62)

⑥国内臨床試験（小児） ⑦小児腎移植患者25例（2～17歳）に対して、他の免疫抑制剤との併用下で本剤1回300～600mg/m²を1日2回経口投与時の拒絶反応抑制効果を検討した臨床試験で、腎移植後6ヵ月の拒絶反応発現率は24.0% (6/25)、腎移植後1年の生存率及び生着率はいずれも100.0% (25/25) ⑧副作用は25例中16例（64.0%）に30件発現し、主な副作用は、サイトメガロウイルス血症9件、サイトメガロウイルス感染4件、下痢3件等 ⑨心移植における拒絶反応の抑制 海外第Ⅲ相試験（外国人データ）：心移植後患者578例を対象とした二重盲検比較試験で、シクロスポリン及びステロイド併用下で本剤（MMF；1回1,500mgを1日2回経口投与）あるいはアザチオプリン（AZA；1.5～3.0mg/kg/日の経口投与）を投与時の有効性に関する成績は次のとおり ①移植後6ヵ月間での心血行動態に影響を伴った拒絶反応の発現率（死亡又は再移植を含む）：MMF群31.8% (92/289)、AZA群34.6% (100/289) ②移植後1年以内の死亡又は再移植率：MMF群6.2% (18/289)、AZA群11.4% (33/289) ④肝移植における拒絶反応の抑制 海外第Ⅲ相試験（外国人データ）：肝移植後患者565例を対象とした二重盲検比較試験で、シクロスポリン及びステロイド併用下で本

剤（MMF；1回1,500mgを1日2回経口投与）あるいはアザチオプリン（AZA；1.0～2.0mg/kg/日の経口投与）を投与時の有効性に関する成績は次のとおり ⑤移植後6ヵ月間に生検により確認され、治療を受けた拒絶反応の発現率（死亡又は再移植を含む）：MMF群38.1%（106/278）、AZA群47.7%（137/287） ⑥移植後1年以内の死亡又は再移植率：MMF群14.0%（39/278）、AZA群14.6%（42/287） ⑦肺移植における拒絶反応の抑制 海外成績（外国人データ）：肺移植患者における拒絶反応の抑制効果が認められている ⑧脾移植における拒絶反応の抑制 海外成績（外国人データ）：脾移植（脾腎同時移植）患者における拒絶反応の抑制効果が認められている 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、生体内で速やかにMPAに加水分解される。MPAは、*de novo*系、salvage系2つのプリン生合成経路の内、*de novo*経路の律速酵素イノシンモノホスフェイト脱水素酵素を不競合的、可逆的かつ特異的に阻害することにより、GTP、デオキシGTPを枯渇させ、DNA合成を抑制。T、Bリンパ球細胞は核酸合成を主として*de novo*系に依存するのに対し、免疫系以外の細胞は*de novo*、salvage両系に依存。MPAはsalvage系酵素には影響しないため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し、臓器移植後に発症する拒絶反応の形成不全を誘導 ②免疫薬理作用 ③*in vitro*試験：ヒトリンパ球系細胞株の増殖、マイトジェン刺激したヒト末梢血リンパ球及び脾臓Bリンパ球の増殖や抗体産生、並びにヒトリンパ球の混合リンパ球反応を強力に抑制。ヒト線維芽細胞、臍帯内皮細胞の増殖抑制は軽度 ④*in vivo*試験：マウス細胞傷害性Tリンパ球の誘導抑制、感作マウス及びラット脾臓の抗体産生抑制、脾臓摘出ラットの血中自然抗体産生能低下、感作マウスリンパ節、脾

臓のDNA合成の特異的抑制を示した ⑤移植免疫抑制作用：動物の同種臓器移植で、進行性急性拒絶反応を改善（イヌ腎臓、ラット心臓・小腸）。急性拒絶反応を抑制し、移植臓器片の生着・生存期間を延長させ、他剤との併用投与により免疫抑制作用を増強（イヌ腎臓・肝臓、ラット心臓・小腸、マウス脾臓）。ラット脈管炎モデルでの冠状動脈炎、内膜増殖・肥厚を抑制

【性状】 ミコフェノール酸 モフェチル（MMF）は白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。融解範囲：94～98℃（融解開始点と融解終点の差は2.5℃以内）

【保険通知】 平成25年12月13日保険発1213第6号 「薬価基準の一部改正について」（平成11年11月19日付け保険発第156号）の記Ⅱの4を次のように改める セルセプトカプセル250の保険適用上の取扱い 本製剤を腎移植後の難治性拒絶反応の治療に用いる場合は、免疫抑制療法及び腎移植患者の管理に精通している医師が、高用量ステロイド、ムロモナブ-CD3等の既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できない患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること

平成27年12月10日保険発1210第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について セルセプト懸濁用散31.8% 本製剤を腎移植後の難治性拒絶反応の治療に用いる場合は、免疫抑制療法及び腎移植患者の管理に精通している医師が、高用量ステロイド、ムロモナブ-CD3等の既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できない患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エブレノン（〔末・丸剤〕慢性心不全） 〔内服ゼリー〕エサキセレン フィネレン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意する	カリウム貯留作用が増強するおそれがある
カリウム含有製剤 ・塩化カリウム ・グルコン酸カリウム ・アスパラギン酸カリウム カリウム保持性利尿剤 ・スピロノラクトン ・トリウムテレノ	高カリウム血症を起こすことがあるので、血清カリウム濃度を測定するなど慎重に投与する	相加的に作用し、高カリウム血症をきたす可能性がある
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	甲状腺機能低下作用、甲状腺腫発症作用を増大させることがあるので、脳下垂体－甲状腺反応の変	両剤とも甲状腺機能低下作用があるため併用により相加的な甲状腺

	化、甲状腺機能を測定するなど慎重に投与する	機能低下作用が現れることがある
抗甲状腺薬 ・チアマゾール ・プロピルチオウラシル	甲状腺機能低下と甲状腺腫生成作用を増強させることがある。このため定期的に甲状腺-脳下垂体反応の変化を調べ基準になる甲状腺機能を測定する	両剤とも甲状腺機能低下作用があるため併用により相加的な甲状腺機能低下作用が現れることがある
ACE阻害剤 ・カプトプリル ・エナラプリルマレイン酸塩 ・リシノプリル水和物 アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ・ロサルタンカリウム ・カンデサルタンシレキセチル ・バルサルタン アリスクリンフマル酸塩	結果的に高カリウム血症を生じることがある。このため血清カリウム濃度をモニタリングする	これらの薬剤はレニン・アンギオテンシン系に作用し、アルドステロンの分泌を低下させるため、カリウム排泄を減少させる。このため併用により高カリウム血症を生じることがある

⑥〔末・丸剤〕放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エブレノン（高血圧症） エサキセロン	血清カリウム値が上昇するおそれがある	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある

【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

①重大な副作用 ④**ヨウ素中毒**（頻度不明）：長期連用により、結膜炎、眼瞼浮腫、鼻炎、喉頭炎、気管支炎、声門浮腫、喘息発作、前額痛、流涎、唾液腺腫脹、耳下腺炎、胃炎等の症状が現れることがある。更に中毒症状が進行すると発疹、面皰、せつ、蕁麻疹、水疱、微熱、甲状腺腫、粘液水腫等の症状が現れることがある ⑥**ヨウ素悪液質**（頻度不明）：長期連用により、皮膚の粗荒、体重減少、全身衰弱、心悸亢進、抑うつ、不眠、神経過敏、性欲減退、乳房の腫大と疼痛、骨盤痛が現れることがある

②その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹等
消化器	悪心・嘔吐、胃痛、下痢、口腔・咽喉の灼熱感、金属味覚、歯痛、歯肉痛、血便（消化管出血）等
その他	甲状腺機能低下症、頭痛、息切れ、かぜ症状、不規則性心拍、皮疹、原因不明の発熱、首・咽喉の腫脹等

【臨床検査結果に及ぼす影響】 放射性ヨウ素摂取率検査を行う場合には、その1週間前に本剤を中止する。ヨウ化カリウム中のヨウ素は放射性ヨウ素の摂取率を低下させ、また、検査結果に影響を及ぼすことがある（用法関連注意③参照） 【適用上の注意】 ①〔末〕薬剤投与時の注意：酸類、酸化剤によりヨウ素を析出するので、水道水中にある遊離塩素には注意を要する ②〔内服ゼリー〕④薬剤交付時の注意 ⑦アルミ袋のまま保存するよう指導する ④包装のまま服用しないよう指導する ②誤用を避けるため、他の容器に移しかえて保存しないよう指導する ④小児の手の届かないところに保存するよう指導する ⑥薬剤投与時の注意 ⑦内服用にのみ使用させる ④非常に柔らかいため、開封時にゼリー充填部を持つと内容物が飛び出るおそれがある。必ず切り口の下を持って開封する ⑤開封後は速

やかに服用し、残分は廃棄させる ⑤新生児などゼリーを咀嚼・嚥下しにくい場合は、お湯又はミルクに溶かして服用できる（お湯に入れてかき混ぜると数分で溶解する）。なお、調整後は速やかに服用することとし、2時間以上保存しない 【その他の注意】（保険給付上の注意）：本剤を放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用した場合、保険給付されない 【取扱い上の注意】 ①〔末〕開栓後、光を遮り、湿気を避けて保存する ②〔丸剤〕フィルム包装開封後は湿気を避け、遮光して保存する ③〔内服ゼリー〕 ④高温になる所には保存しない ⑥アルミ袋のまま保存する ③上に重い物をのせない ④携帯するときは、折り曲げないよう注意する ⑤ゼリー表面に水分がみられることがあるが、製剤由来のものである 【保存等】 室温保存。有効期間：〔末・内服ゼリー〕3年、〔丸剤〕5年

【薬物動態】 ①排泄：摂取したヨウ素の大部分は腎を経て尿中に、少量が糞便中に排泄。また、唾液、胃液、腸液中に少量が、乳汁中にごく少量が分泌。腎からの排泄はCl⁻と同じだが、Cl⁻の20倍も速い。投与後24時間以内に65～80%が尿中に現れる ②〔内服ゼリー〕その他 臨床薬物動態試験：内服ゼリー32.5mg及び末をそれぞれ1包又は32.5mg（ヨウ化カリウムとして32.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与し、無投与群を含む3群（各群16例、並行群間法）に対し、血漿中総ヨウ素濃度を測定。得られた薬物動態パラメータより、無投与群に対し、内服ゼリー及び末の血漿中総ヨウ素濃度は、有意に上昇することが確認された（AUC_t：血漿中総ヨウ素濃度上昇量-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中総ヨウ素濃度上昇量。血漿中濃度並びにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある）

	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/L)	C _{max} (μg/L)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
内服ゼリー	10,693.0 ± 1,391.7	1,318 ± 312	1.05 ± 0.75	14.5 ± 2.9
末	11,223.8 ± 1,008.8	1,480 ± 307	0.59 ± 0.31	13.5 ± 3.3
無投与	31.3 ± 29.7	3.7 ± 2.9	-	-

【薬効薬理】 作用機序 ①〔末・丸剤〕本剤は体内でヨウ化アルカリとして分布し、病的組織でヨウ素を遊離。甲状腺機能亢進症では、ヨウ素は3',5'-cyclic AMPを介する甲状腺刺激ホルモンの作用を減弱させ、亢進症状を抑制。ヨウ素は気管支粘膜分泌を促進し去痰作用を現す。更に、梅毒患者の肉芽組織に対する選択的な作用により、第三期梅毒患者のゴム腫の吸収促進に用いる ②放射性ヨウ素の甲状腺ろ胞細胞への取込みを低減させる効果は、高濃度の安定ヨウ素との共存により、血中の放射性ヨウ素の甲状腺ろ胞細胞への取込みと競合することや細胞内へのヨウ素の取込み抑制効果による

【性状】 ヨウ化カリウムは無色もしくは白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（95）にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。湿った空气中で僅かに潮解する

【保険通知】 平成25年4月30日保医発0430第5号 ヨウ化カリウム丸50mg「日医工」 本製剤は、「甲状腺腫（甲状腺機能亢進症を伴うもの）」、「慢性気管支炎及び喘息に伴う喀痰喀出困難」及び「第三期梅毒」の治療を目的として使用した場合に限り算定できるものであること

平成25年5月2日保医発0502第1号 ヨウ化カリウム「日医工」
本製剤は、「甲状腺腫（ヨード欠乏によるもの及び甲状腺機能亢
進症を伴うもの）」、「慢性気管支炎及び喘息に伴う喀痰喀出困

難」及び「第三期梅毒」の治療を目的として使用した場合に限
り算定できるものであること