

acoramidis hydrochloride (JAN)

アコラミジス塩酸塩

トランスサイレチン型心アミロイドーシス治療薬

219

【基本電子添文】 ビヨントラ錠2025年3月作成

【製品】 規制等：[処方] 《ビヨントラ錠400mg 2025.03.27承認》

ビヨントラ Beyontra 錠400mg (アレクシオン)

【組成】 [錠剤] : 1錠中400mg

【効能・効果】 トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

効能関連注意 ①本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認する ②トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用する。また、臨床成績の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績①②参照）

③NYHA心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、投与の要否を判断する（臨床成績①参照） ④NYHA心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない ⑤肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】 アコラミジス塩酸塩として1回800mgを1日2回経口投与

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 本剤の投与開始初期に、eGFRが低下することがあることから、腎機能を定期的に検査する。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、腎機能障害の悪化に注意する（特定背景関連注意①参照） 【特定背景関連注意】 ①腎機能障害患者 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者：投与の必要性を慎重に判断する。本剤によりeGFRが低下することがあり、腎機能が悪化するおそれがある。eGFRが15mL/min/1.73m²未満の患者は、臨床試験では除外されている（重要な基本的注意参照） ②肝機能障害患者 中等度又は重度の肝機能障害患者：本剤は主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。AST, ALT又は総ビリルビンが基準値上限の3倍を超える患者は、臨床試験では除外されている ③妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。本剤は胎盤を通過する可能性がある。ラットを用いた胚・胎児発生試験では、胎児の体重低値が認められている（胎児の体重の低値が認められなかった用量でのAUCに基づく曝露量は、臨床用量での曝露量の15倍）。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生児の離乳前までの体重低値に加え、学習障害が認められている（出生児における

無毒性量での母動物のAUCに基づく曝露量は、臨床用量での曝露量の15倍）（特定背景関連注意④参照） ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。動物実験（ラット）の結果から、本剤は乳汁中に移行する可能性がある（特定背景関連注意③参照） ⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

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

その他の副作用

	1%以上2%未満	0.5%以上1%未満
胃腸障害	悪心	下痢、腹部不快感、上腹部痛
臨床検査		血中クレアチニン増加

【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度 ②単回投与：日本人健康成人9例に400mg※及び800mgを絶食下で単回経口投与時のアコラミジス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。※：承認用法及び用量は、1回800mgを1日2回経口投与

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [#] (h)	AUC _{0-infinity} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
400	6,621 (2,342.7)	1.0 [0.5, 1.0]	106,992 (33,400.1)	34 (12.5)
800	11,699 (5,766.9)	1.0 [0.5, 2.0]	177,305 (83,313.2)	44 (27.8)

算術平均値（標準偏差）。#：中央値〔範囲〕

③反復投与：健康成人6例に800mgを絶食下で1日2回12日間経口投与時のアコラミジスの血漿中濃度は、投与10日目までに定常状態に達し、C_{max}に基づく累積係数は1.3～1.6（外国人データ）。日本人の野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者に800mgを1日2回経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値〔24例の算術平均値（標準偏差）〕は、C_{max, SS} : 15,768 (1,650) ng/mL, C_{rough, SS} : 2,638 (1,429)

ng/mL, AUC_{0-12h, SS} : 55,486 (18,761) ng · h/mL ④吸收 食事の影響：健康成人17例に800mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与時、食事によりアコラミジスのC_{max}は約22%低下したが、AUC_{0-infinity}は食事の影響を受けなかつた（外国人データ） ⑤分布：アコラミジスのヒト血漿蛋白結合率は96.3%～96.5% (in vitroデータ) ⑥代謝：アコラミジスはUGT1A1, UGT1A4, UGT1A9及びUGT2B7でグルクロロン酸抱合体に代謝された (in vitroデータ)。健康成人6例に¹⁴C-標識体800mgを単回経口投与時、アコラミジスは主にグルクロロン酸抱合による代謝で消失。ヒト血漿中総放射能の約63.1%が未変化体、約7.6%がグルクロロン酸抱合体（外国人データ） ⑦排泄：健康成人6例に¹⁴C-標識体800mgを単回経口投与時、投与後216時間までの糞中及び尿中にそれぞれ約34%及び約68%が排泄。未変化体の尿中排泄率は10%以下（外国人データ） ⑧特定の背景を有する患者 ⑨腎機能障害：健康成人及びATTR-CM患者330例（日本人33例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、腎機能（クレアチニクリアランス：25.9～190mL/min,

eGFR : 25.4~157mL/min/1.73m²) はアコラミジスの見かけのクリアランスに影響を及ぼさなかった ⑥高齢者：健康成人及びATTR-CM患者330例（日本人33例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢（18~89歳）はアコラミジスの見かけのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼさなかった ⑦薬物相互作用 ⑧in vitro試験：アコラミジスはCYP2C8及びCYP2C9に対する阻害作用を示し、K₁値はそれぞれ39μmol/L及び210μmol/L、k_{inact}値はそれぞれ0.033min⁻¹及び0.049min⁻¹。アコラミジスはOATP1B1に対する阻害作用を示し、IC₅₀値は55.5μmol/L ⑨その他の薬剤（外国人データ）⑩アデホビル：健康成人14例に本剤800mgを1日2回8日間反復経口投与し、本剤の投与7日目にアデホビル（OAT1基質）10mgを単回投与時、アデホビル単独投与時と比較して、アデホビルのC_{max}は8%減少、AUC_{0-infinity}は19%増加 ⑪オセルタミビル：健康成人18例に本剤800mgを1日2回9日間反復経口投与し、本剤の投与7日目にオセルタミビル（OAT3基質）75mgを単回投与時、オセルタミビル単独投与時と比較して、オセルタミビルカルボン酸のC_{max}は7%減少、AUC_{0-infinity}は4%増加 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 [★]：主な選択基準は次のとおり (1)次のいずれかの検査及び遺伝子検査により、野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシスと確定診断された患者：(a)心内膜心筋生検で、アミロイドタイピング（免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法）によりTTRアミロイド沈着が確認されている (b)^{99m}Tc-ピロリン酸又は^{99m}Tc-ビスホスホネートシンチグラフィ（DPD又はHMDP）により陽性像が確認され、かつ血清及び尿免疫固定法、並びに血清免疫グロブリン遊離軽鎖測定に基づきALアミロイドーシスが除外されている [ALXN2060-TAC-302試験のみ、心臓以外の生検（腹壁脂肪等）によるTTRアミロイド沈着の確認も必要] (2)NYHA心機能分類I～III度で、次のいずれかの心不全の病歴を有する患者：(a)心不全による入院歴を有する (b)心不全による入院歴はないが、容量負荷や心内圧上昇の徵候・症状による心不全の臨床的エビデンス（頸静脈圧上昇、息切れ、X線検査又は聴診での肺うっ血の徵候、末梢浮腫等）を有する (c)利尿薬による治療を必要とした又は継続的に必要とする心不全の症状を有する (3)スクリーニング前10年以内に受けた経胸壁心エコー図検査又は心臓MRIによる左室壁（心室中隔又は左室後壁）の厚さが12mm以上である患者] ②海外第III相試験（AG10-301）：野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者★632例（プラセボ群211例、本剤群421例）を対象とした30ヵ月間の二重盲検プラセボ対照試験※1を実施。本剤の用法・用量は800mg 1日2回とした。このうち、ベースライン時のeGFRが30mL/min/1.73m²以上の患者611例（プラセボ群202例、本剤群409例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。投与開始12ヵ月後以降はタファミジスメグルミン又はタファミジス併用可能とされ、併用割合はプラセボ群22.8%（46例）、本剤群14.9%（61例）であった ③Part Bの主要評価項目である投与開始30ヵ月後までの死因を問わない死亡割合、心血管事象に関連する入院頻度、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインからの変化量、及び6分間歩行距離のベースラインからの変化量から構成される階層的複合エンドポイントについて、本剤群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められた [p<0.0001（有意水準4%

〔両側〕※2、Finkelstein-Schoenfeld法]。主要評価項目の構成要素別の結果（mITT）を次に示す〔プラセボ群（202例）、本剤群（409例）の順〕 ④死因を問わない死亡〔発現割合（発現例数）〕：25.7%（52例）、19.3%（79例）。生存例における心血管事象に関連する入院頻度の平均値±標準偏差（発現例数/対象例数）：0.293 ± 0.5751回/年（50/150例）、0.132 ± 0.3257回/年（68/330例） ⑤NT-proBNP（pg/mL）ベースライン値：2,650.11 ± 1,899.482（202例）、2,865.33 ± 2,149.639（409例）。投与開始30ヵ月後の測定値：4,348.33 ± 4,758.130（133例）、2,853.70 ± 2,876.953（280例）。ベースラインに対する比〔調整幾何平均値〔95%信頼区間〕※3〕：2.771 [2.485, 3.091]、1.465 [1.356, 1.583] ⑥6分間歩行距離（m）ベースライン値：351.51 ± 93.828（202例）、362.78 ± 103.501（407例）。投与開始30ヵ月後の測定値：322.38 ± 120.916（121例）、365.96 ± 124.734（269例）。ベースラインからの変化量〔最小二乗平均値〔95%信頼区間〕※3〕：-104.29 [-119.53, -89.06]、-64.65 [-75.45, -53.86] ⑦また、投与開始30ヵ月後までの死因を問わない死亡割合及び心血管事象に関連する入院頻度のNYHA心機能分類（I/IIとIII）別の部分集団解析の結果、死因を問わない死亡割合（発現例数）はNYHA心機能分類I/II度の集団でプラセボ群24.3%（42/173例）、本剤群17.4%（59/339例）〔ハザード比〔95%信頼区間〕※4〕：0.695 [0.466, 1.036]、NYHA心機能分類III度の集団でプラセボ群34.5%（10/29例）、本剤群28.6%（20/70例）〔ハザード比〔95%信頼区間〕※4〕：1.145 [0.515, 2.546]、生存例における心血管事象に関連する入院頻度（発現例数/対象例数）は、NYHA心機能分類I/II度の集団でプラセボ群0.31回/年（47/131例）、本剤群0.12回/年（55/280例）、NYHA心機能分類III度の集団でプラセボ群0.18回/年（3/19例）、本剤群0.21回/年（13/50例）、全症例における心血管事象に関連する入院頻度（発現例数/対象例数）は、NYHA心機能分類I/II度の集団でプラセボ群0.51回/年（74/173例）、本剤群0.25回/年（87/339例）、NYHA心機能分類III度の集団でプラセボ群0.75回/年（12/29例）、本剤群0.47回/年（22/70例） ⑧副作用発現頻度は本剤群で11.9%（50/421例）、プラセボ群で5.2%（11/211例）。本剤群の主要副作用として（本剤群、プラセボ群の順）、悪心 [1.4%（6/421例）、0.5%（1/211例）]、下痢 [1.0%（4/421例）、0%]、発疹 [1.0%（4/421例）、0.5%（1/211例）]が認められた（効能関連注意②③参照）。※1：二重盲検投与期間のうち投与開始から12ヵ月間がPart A、二重盲検投与期間全体がPart Bとされ、早期承認申請を目的とし検討したPart Aの主要評価項目（6分間歩行距離のベースラインから投与開始12ヵ月後までの変化量）について、プラセボ群と本剤群で統計学的に有意な差は認められなかった。※2：試験全体の第一種の過誤確率を制御するためにPart Bの主要評価項目の解析に用いる有意水準を4%（両側）とした。※3：病型（野生型/変異型）、スクリーニング時のNT-proBNP（3,000pg/mL以下/超）、スクリーニング時のeGFR（45mL/min/1.73m²未満/以上）、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としたMMRM〔共分散構造は無構造、NT-proBNPについてはスクリーニング時のNT-proBNP（3,000pg/mL以下/超）をモデルから除いて解析〕。投与開始後の欠測について、中止例における欠測値はJump to Referenceを仮定した多重代入法により補完さ

れ、死亡例における欠測値は死亡例と同じ群で同じ評価時期に測定されたデータの下位5%点の値が補完された。※4：投与群、ベースライン時の6分間歩行距離、ベースライン時のNYHA心機能分類（I / II度/III度）、ベースラインのNYHA心機能分類とベースライン時の6分間歩行距離の交互作用を因子として、病型（野生型/変異型）、スクリーニング時のNT-proBNP（3,000pg/mL以下/超）、スクリーニング時のeGFR（45mL/min/1.73m²未満/以上）を層とした層別Cox比例ハザードモデル　②国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302）：日本人の野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者★（25例）を対象とした30ヵ月間の非盲検非対照試験を実施。本剤の用法・用量は800mg 1日2回とした　④主要評価項目である「投与開始30ヵ月後までの死因を問わない死亡割合及び心血管事象に関連する入院頻度」について、死亡は認められず、心血管事象に関連する入院頻度（発現例数/対象例数）は0.1329回/年（5/25例）　⑤副作用の発現頻度は12.0%（3/25例）であり、主な副作用として腎機能障害が8.0%（2/25例）、便秘、薬疹が4.0%（1/25例）に認められた（効能関連注意②参考）【薬効薬理】作用機序：アコラミジスはTTRの4量体における2つのサイロキシン結合部位に選択的に結合することにより、疾患抑制性のT119M変異型TTRと同様の立体構造にシフトすることで4量体を安定化させ、その単量体への解離を抑制

し、新たなTTRアミロイド形成の律速段階を抑制する　①精製TTRへの結合　②蛍光偏光法、等温滴定熱量測定法、表面プラズモン共鳴法、マイクロスケール熱泳動法、サブユニット交換法による*in vitro*試験において、TTRに対して結合親和性を示した　③表面プラズモン共鳴法による*in vitro*試験において、TTRに速やかに結合と緩やかな遊離を示した　④線維形成法による*in vitro*試験において、野生型TTR及びV122I変異型TTRを安定化した　⑤血清TTRへの結合　⑥12種の固有のTTR変異を含む54例の被験者血清を用いた蛍光プローブ排除法による評価で、検討されたすべての変異型TTR及び対照に用いた野生型TTRに対し、90%超のTTR結合率を示した　⑦18種の固有のTTR変異を含む64例の被験者血漿TTRを用いたウエスタンプロット法による評価で、検討されたほとんどの変異型TTR及び対照に用いた野生型TTRに対し、90%超のTTR安定化率を示した　⑧TTR結合時の立体構造：結晶構造による解析で、野生型TTR及びV122I変異型TTRに結合すると、Ser117側鎖への相互作用により、疾患抑制性のT119M変異型TTRと同様の立体構造にシフトすることが示された

【性状】アコラミジス塩酸塩は白色から褐色の固体である。エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい

【備考】再審査期間中（2025年3月27日から8年）

apremilast (JAN)

アプレミラスト

PDE4阻害剤

399

【基本電子添文】 オテズラ錠2025年3月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《オテズラ錠10・20・30mg

2016.12.19承認》

オテズラ Otezla 錠10・20・30mg (アムジェン)

【組成】 [錠剤] : 1錠中10mg, 20mg, 30mg

【効能・効果】 ①局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 ②乾癬性関節炎 ③局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症 ④局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

效能関連注意 ①局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎：次のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎患者に投与する ④ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者 ⑤難治性の皮疹又は関節症状を有する患者 ②局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症：中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与する

【用法・用量】 アプレミラストとして次表のとおり経口投与し、6日目以降は1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与

	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目 以降
朝	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	30mg
夕	-	10mg	20mg	20mg	30mg	30mg

用法関連注意 ①効能共通 ②投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、恶心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されているため、用法・用量を遵守する（その他の副作用参照）⑤重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤30mgを1日1回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与する。なお、30mgを1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与する（特定背景関連注意②、薬物動態⑥④参照） ②局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎：本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考する ③局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症：本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊娠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】 本剤の投与は適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行う 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者：感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある ②腎機能障害患者 重度の腎機能障害

のある患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）：減量を考慮し、慎重に投与する。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある（用法関連注意①⑥、薬物動態⑥④参照） ③生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性に対しては、投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始する。また、投与中及び最終投与後48時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） ④妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。マウスで臨床用量の2.3倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が、サルで臨床用量の2.1倍に相当する用量で流産が認められており、ヒトにおいて胎児毒性を引き起こす可能性が否定できない（禁忌②、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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物試験（マウス）で乳汁への移行が報告されている ⑥小児等：小児等は臨床試験では除外されている ⑦高齢者：感染症、下痢、恶心、嘔吐等の副作用の発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

【相互作用】 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
CYP3A4酵素誘導作用を有する薬剤 ・リファンピシン ・フェノバルビタール ・カルバマゼピン ・フェニトイン等 (薬物動態⑦④参照)	本剤の効果の減弱に注意する	本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる

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

①重大な副作用 ②重篤な感染症（0.7%）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症が現れることがある ③重篤な過敏症（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症が現れることがある ④重度の下痢（頻度不明）

②その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
感染症・寄生虫症		上気道感染、上咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、ウイルス性上気道感染
胃腸障害	下痢、恶心	嘔吐、腹痛、消化不良、軟便、上腹部痛、腹部不快感、排便回数増加、胃食道逆流性疾患	腹部膨満
神経系障害・精神障害	頭痛	緊張性頭痛、片頭痛	浮動性めまい、不眠症、うつ病
代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少	
その他		疲労、乾癬	咳嗽、高血圧、瘙痒症、発疹、背部痛、過敏症

【適用上の注意】 錠剤を噛み碎いたり、割ったりせずに服用するよう指導する 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎：国内臨床試験（254例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。海外臨床試験（併合）のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群1,411例中8例（0.6%）、本剤30mg 1日2回投与群1,668例中17例（1.0%）に認められ、このうちプラセボ群2例（0.1%）、本剤30mg 1日2回投与群4例（0.2%）については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、プラセボ群1,411例中1例（0.1%：自殺既遂）、本剤30mg 1日2回投与群1,668例中2例（0.1%：自殺企図、自殺念慮各1例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。海外臨床試験（併合）の本剤の全投与期間において、うつ病は、本剤30mg 1日2回投与群2,357例中63例（2.7%）に認められ、このうち10例（0.4%）については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、本剤30mg 1日2回投与群2,357例中3例（0.1%：自殺企図2例、自殺念慮1例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている ②局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症：国内第Ⅲ相試験（174例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった ③局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍：国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群103例中1例（1.0%）、本剤30mg 1日2回投与群104例中1例（1.0%）に認められ、このうちプラセボ群1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤全投与期間においてうつ病は本剤30mg 1日2回投与群187例中2例（1.1%）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった

【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】 （★：漸増投与後の承認用法・用量は、1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与） ①血中濃度 ②単回投与：健康成人各12例に20mg★及び40mg★を単回経口投与時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

	20mg★	40mg★
AUC _t (ng · h/mL)	1,515 (21.9)	2,921 (17.2)
AUC _∞ (ng · h/mL)	1,532 (21.2)	2,943 (17.1)
C _{m a x} (ng/mL)	211 (31.3)	343 (25.9)
t _{m a x} ≈ (h)	2.50 (1.00, 6.00)	3.50 (2.00, 6.00)
t _{1/2} (hr)	5.44 (15.8)	5.32 (16.3)
CL/F (L/h)	13.1 (21.2)	13.6 (17.1)
V _{Z/F} (L)	102 (27.2)	104 (28.4)

幾何平均（%変動係数）。※：中央値（最小値、最大値）

⑥反復投与 ⑦尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に30mgを1日2回反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、次表のとおり

	尋常性乾癬患者 (20例、投与20週時)	ベーチェット病患者 (7例、投与16週時)
AUC _τ (ng · h/mL)	2,397 (39.5)	2,071 (49.5)
C _{m a x} (ng/mL)	374 (32.0)	374.2 (31.3)
t _{m a x} ≈1 (h)	2.00 (0.98, 4.00)	1.08 (1.00, 2.00)
t _{1/2} (h)	4.06 (23.6) ≈2	4.23 (26.9)
CL/F (L/h)	12.9 (34.1) ≈2	14.45 (49.5)

V _{Z/F} (L)	83.1 (32.2) ≈2	88.3 (46.1)
----------------------	----------------	-------------

幾何平均（%変動係数）。※1：中央値（最小値、最大値）。※2：13例

④尋常性乾癬、ベーチェット病及び掌蹠膿疱症の日本人成人患者に30mgを1日2回反復経口投与時のトラフ濃度の幾何平均値（%変動係数）は、それぞれ116ng/mL (74.0) [20週後、20例]、88ng/mL (76.0) [16週後、7例] 及び160ng/mL (76.0) [16週後、49例] ⑤健康成人（6例）に40mg★を1日2回反復経口投与時、速やかに吸収され、約2.5時間（t_{m a x}：中央値）でC_{m a x}に達した。健康成人に50mg★を1日2回反復経口投与（6例）又は80mg★を1日1回反復経口投与（9例）時、AUC_∞ 及びC_{m a x}は用量依存的に増加（外国人データ） ⑥中等症～重症の尋常性乾癬患者に10mg★（7例）、20mg★（5例）及び30mg（3例）を1日2回反復経口投与時、速やかに吸収され、約2時間（t_{m a x}：中央値）でC_{m a x}に達した。その後、血漿中濃度は減少し、消失半減期は4.93～6.56時間。なお、AUC_τ 及びC_{m a x}は用量依存的に増加（外国人データ） ②吸収（外国人データ） ③バイオアベイラビリティ：健康成人（12例）に20mg★を経口投与時の吸収の絶対バイオアベイラビリティは約73% ④食事の影響：健康成人（46例）に30mgを食後に単回経口投与時、AUC（AUC_∞ 及びAUC_τ）及びC_{m a x}への食事の影響は認められなかった ⑤分布 血漿蛋白結合率：ヒト血漿における蛋白結合率は約68% ⑥代謝：健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与時、血漿中総放射能に対して未変化体が約45%，次いでO-脱メチル化アプレミラストのグルコロニド抱合体である不活性代謝物が約39%認められた（外国人データ）。アプレミラストはチトクロームP450酸化代謝に続くグルクロン酸抱合及びチトクロームP450以外の加水分解により代謝されると考えられ、in vitro試験において、アプレミラストの代謝に関与するチトクロームP450は主にCYP3A4であることが示唆されたが、CYP1A2及びCYP2A6の関与も認められた（相互作用参照） ⑦排泄：健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与時、尿中及び糞便中における投与量に対する放射能回収率は、それぞれ約58%及び39%で、未変化体の回収率は、尿中及び糞便中で、それぞれ約3%及び4%（外国人データ） ⑧特定の背景を有する患者（外国人データ） ⑨腎機能障害患者：腎機能障害を有する被験者に30mgを単回投与時の薬物動態パラメータ〔eGFR：推算糸球体過量（mL/min/1.73m²、軽度：60≤eGFR<90、中等度：30≤eGFR<60、重度：eGFR<30、対照：腎機能以外の背景因子を統一させた集団、幾何平均（%変動係数）、t_{m a x}：中央値（最小値、最大値）〕は次のとおりであり、重度の腎機能障害を有する被験者では、正常な腎機能を有する被験者と比較してAUC_∞ 及びC_{m a x}は、それぞれ約88%及び42%増加（用法関連注意①⑥、特定背景関連注意②参照）

腎機能 eGFR	軽度 (8例)	軽度対照 (8例)	中等度 (8例)	中等度対 照 (8例)	重度 (8例)	重度対 照 (7例)
AUC _∞ (ng · h/ mL)	2,975 (21)	3,464 (19)	3,466 (67)	2,838 (24)	5,425 (53)	2,879 (18)
C _{m a x} (ng/mL)	265 (30)	250 (17)	182 (47)	208 (32)	366 (35)	255 (40)

t_{max} (h)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.1)	3.5 (0.5, 8.0)	2.0 (1.0, 6.0)	3.0 (1.0, 6.0)	3.0 (2.0, 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.4 (19)	8.1 (24)	10.5 (40)	8.3 (24)	11.8 (18)	9.4 (18)

⑥肝機能障害患者：アプレミラストとその主要代謝物、O-脱メチル化アプレミラストのグルコロニド抱合体の薬物動態について、中等度（Child-Pugh 7～9）又は重度（Child-Pugh 10～13）の肝機能障害を有する被験者で影響は認められなかった ⑦高齢者：高齢の健康被験者（65～85歳）に投与時、AUC（ AUC_{∞} 及び AUC_t ）及び C_{max} は非高齢の健康被験者（18～55歳）と比べてそれぞれ約13%及び6%増加 ⑧女性：女性の健康被験者に投与時、 AUC_{∞} 及び C_{max} は男性の健康被験者と比べてそれぞれ約31%及び8%増加 ⑨薬物相互作用（外国人データ）
⑩リファンピシン：本剤とリファンピシンを併用時、本剤の AUC （ AUC_{∞} 及び AUC_t ）及び C_{max} はそれぞれ約72%及び43%減少（相互作用参照） ⑪ケトコナゾール：本剤とケトコナゾールを併用時、本剤の AUC_{∞} 及び C_{max} はそれぞれ約36%及び5%増加 ⑫メトトレキサート：本剤とメトトレキサートを併用時、本剤の AUC_t 及び C_{max} はそれぞれ約0.7%及び5%減少 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ⑬局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎 ⑭国内後期第II相試験 ⑮体表面積（BSA）10%以上及びPsoriasis Area and Severity Index（PASI）スコア12以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-011試験）の結果は次のとおり。主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目である医師による静的全般評価（Static Physician Global Assessment : sPGA）が0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった

《投与16週時の臨床効果（mITT : Modified intent-to-treat, LOCF : Last observation carried forward）》

	PASI-75達成率	sPGA (0又は1) 達成率 ※3
20mg※4群	23.5% (20/85例)	23.9% (17/71例)
30mg群	28.2% (24/85例)	29.6% (21/71例)
プラセボ群	7.1% (6/84例)	8.8% (6/68例)
プラセボ群との群間差 [95%CI] : 20mg群※4	16.4 [5.8, 27.0] p値※1, ※2=0.0032	15.1 [3.1, 27.1]
プラセボ群との群間差 [95%CI] : 30mg群	21.1 [10.1, 32.1] p値※1, ※2=0.0003	20.8 [8.2, 33.3]

※1: 両側カイ二乗検定。※2: Hochberg法により多重性を調整。※3: ベースライン時にsPGAスコアが3以上の被験者を対象とした解析。※4: 漸増投与後の承認用法・用量は、1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与

⑮全投与期間中（0～68週）に本剤30mgを1日2回投与された安全性評価症例120例中37例（30.8%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢11例（9.2%）、腹部不快感7例（5.8%）、鼻咽頭炎5例（4.2%）、乾癬3例（2.5%）、腹部膨満3例（2.5%）
⑯海外第III相試験 ⑰BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-008試験）の結果は次のとおり。主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目であるsPGAが

0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった ⑱投与16週時の臨床効果（FAS : Full analysis set, LOCF）》

	PASI-75達成率	sPGA (0又は1) 達成率
30mg群	33.1% (186/562例)	21.7% (122/562例)
プラセボ群	5.3% (15/282例)	3.9% (11/282例)
群間差 [95%CI]	27.8 [23.1, 32.5]	17.8 [13.7, 21.9]
p値※	p<0.0001	

※ : 両側カイ二乗検定

⑲本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例804例中340例（42.3%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢128例（15.9%）、悪心104例（12.9%）、緊張性頭痛39例（4.9%）、頭痛31例（3.9%）、上気道感染31例（3.9%）、排便回数増加22例（2.7%）、鼻咽頭炎21例（2.6%）、嘔吐21例（2.6%）、腹部不快感19例（2.4%）、消化不良17例（2.1%）、食欲減退16例（2.0%） ⑳海外第III相試験 ㉑BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-009試験）の結果は次のとおり。主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目であるsPGAが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった

《投与16週時の臨床効果（FAS, LOCF）》

	PASI-75達成率	sPGA (0又は1) 達成率
30mg群	28.8% (79/274例)	20.4% (56/274例)
プラセボ群	5.8% (8/137例)	4.4% (6/137例)
群間差 [95%CI]	23.0 [16.3, 29.6]	16.1 [10.2, 21.9]
p値※	p<0.0001	

※ : 両側カイ二乗検定

㉒本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例380例中151例（39.7%）で副作用が認められた。主な副作用は、悪心54例（14.2%）、下痢45例（11.8%）、緊張性頭痛17例（4.5%）、頭痛13例（3.4%）、嘔吐12例（3.2%）、腹痛10例（2.6%）、消化不良9例（2.4%）、鼻咽頭炎8例（2.1%） ㉓海外第III相試験 ㉔疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-002試験）の結果〔投与16週時の臨床効果（FAS, NRI : Nonresponder imputation）〕は次のとおり。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。ACR20改善率について、30mg群38.1% (64/168例)、プラセボ群19.0% (32/168例)、群間差※1 19.0 [95%CI : 9.7, 28.3], p値※2=0.0001。主要評価項目である投与16週時のアメリカリウマチ学会コアセット20%改善（ACR20）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった。※1 : DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。※2 : Hochberg法により多重性を調整 ㉕本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例245例中108例（44.1%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢40例（16.3%）、悪心29例（11.8%）、頭痛18例（7.3%）、腹痛8例（3.3%）、上腹部痛7例（2.9%）、嘔吐7例（2.9%）、浮動性めまい6例（2.4%）、消化不良6例（2.4%）、胃食道逆流性疾患6例（2.4%） ㉖海外第III相試験 ㉗疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる

治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-003試験）の結果〔投与16週時の臨床効果（FAS, NRI）〕は次のとおり。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。ACR20改善率について、30mg群32.1%（52/162例）、プラセボ群18.9%（30/159例）、群間差※113.4 [95%CI : 4.0, 22.7]、p値※2=0.0060。主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった。

※1 : DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。※2 : Hochberg法により多重性を調整 ①本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例234例中73例（31.2%）で副作用が認められた。主な副作用は、恶心26例（11.1%）、下痢24例（10.3%）、頭痛15例（6.4%）、消化不良6例（2.6%）、上腹部痛5例（2.1%）、嘔吐5例（2.1%） ②海外第III相試験 ③疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-004試験）の結果〔投与16週時の臨床効果（FAS, NRI）〕は次のとおり。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。ACR20改善率について、30mg群40.7%（68/167例）、プラセボ群18.3%（31/169例）、群間差※122.3 [95%CI : 13.0, 31.6]、p値※2<0.0001。主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった。

※1 : DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。※2 : Hochberg法により多重性を調整 ④本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例242例中85例（35.1%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢26例（10.7%）、恶心26例（10.7%）、頭痛17例（7.0%）、排便回数増加8例（3.3%）、腹痛5例（2.1%）、食欲減退5例（2.1%）、鼻咽頭炎5例（2.1%）、嘔吐5例（2.1%） ⑤海外第III相試験 ⑥低分子DMARDによる前治療歴のない乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-005試験）の結果〔投与16週時の臨床効果（FAS, NRI）〕は次のとおり。ACR20改善率について、30mg群30.7%（54/176例）、プラセボ群15.9%（28/176例）、群間差※114.8 [95%CI : 6.1, 23.5]、p値※2=0.0010。主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった。

※1 : 両側カイ二乗検定。※2 : Hochberg法により多重性を調整 ⑦本剤の全投与期間中（0～24週）に安全性評価症例226例中65例（28.8%）で副作用が認められた。主な副作用は、恶心24例（10.6%）、下痢21例（9.3%）、頭痛9例（4.0%） ⑧局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症：国内第III相試験 ⑨Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (PPASI) 総スコアが12以上かつ手掌又は足底にPPASI重症度スコア2以上の膿疱・小水疱を有する掌蹠膿疱症（PPP）患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（20200195試験）の結果は次のとおり。なお、本試験ではPPPに対する治療として投与16週以降は外用療法、光線療法及び全身性抗ヒスタミン薬の併用を可能とした。また、全投与期間

中、エトレチナート等の全身療法及び生物製剤の併用を禁止した。主要評価項目である投与16週時の臨床効果（ITT, NRI-MI※1）〔PPPASI総スコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合（PPPASI-50達成率）, [] は95%CI〕は、本剤30mg 1日2回投与群（88例）：67.8% [57.9, 77.6]、プラセボ群（88例）：35.3% [25.3, 45.4]、群間差：32.6% [18.7, 46.5]※2（p値※3<0.0001）で、本剤群はプラセボ群と比較して有意に高かった。※1：投与16週時より前に有効性の欠如若しくは有害事象により治験薬投与を中止した被験者、又は投与16週時より前に併用禁止薬を使用した被験者はノンレスポンダーとされ、その他の理由による欠測は多重補完法により補完された。※2：ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法。※3：有意水準両側5%，ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定 ⑩本剤の全投与期間中（0～52週）に本剤30mgを1日2回投与された安全性評価症例174例中73例（42.0%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢26例（14.9%）、軟便22例（12.6%）、恶心20例（11.5%）、頭痛11例（6.3%）、腹痛6例（3.4%）、腹部不快感5例（2.9%）、食欲減退4例（2.3%） ⑪局所療法で効果不十分なバーチェット病による口腔潰瘍：国際共同第III相試験 ⑫局所療法で効果不十分なバーチェット病による口腔潰瘍を有する患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（BCT-002試験）の結果は次のとおり

《投与12週時の臨床効果（ITT, 多重代入法）》

	口腔潰瘍数のAUC _{W1 2} ※1 最小二乗平均 [95%CI]	口腔潰瘍数のAUC _{W1 1} ※1 群間差 [95%CI] ※2
30mg群（104例）	129.54 [98.09, 160.99]	-92.60
プラセボ群（103例）	222.14 [190.80, 253.47]	[-130.59, -54.60] p値※3<0.0001

※1：投与12週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積。※2：口腔潰瘍数のAUC_{W1 2}に対して、投与群、性別、地域を因子とし、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル。※3：有意水準両側5%

主要評価項目である投与12週時までの口腔潰瘍数のAUCにおいて、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に低かった。また、本剤長期投与時の口腔潰瘍数の経時的推移（ITT, 実測値）は電子添文参照、口腔潰瘍数の平均値（評価対象被験者数）は投与後経過期間別（プラセボ/30mg群、30mg群の順）に、0週/ベースライン [3.9 (103), 4.2 (104)], 1週 [2.9 (98), 1.9 (101)], 2週 [2.8 (97), 1.4 (101)], 4週 [2.3 (93), 1.3 (101)], 6週 [2.5 (91), 1.6 (98)], 8週 [2.2 (86), 1.2 (94)], 10週 [1.9 (83), 1.0 (94)], 12週 [2.0 (82), 1.1 (97)], 16週 [0.7 (83), 0.9 (95)], 28週 [0.8 (78), 0.9 (92)], 40週 [0.7 (73), 0.9 (85)], 52週 [1.1 (70), 0.9 (79)], 64週 [0.8 (67), 1.4 (75)], 68週/追跡調査期 [2.0 (82), 2.5 (85)]。プラセボ/30mg群は、12週時に本剤に切り替えられた。いずれの群も投与64週時以降は本剤の投与は行われていない ⑬BCT-002試験において本剤の全投与期間中（0～64週）に安全性評価症例187例中93例（49.7%）に副作用が認められた。主な副作用

は、下痢58例（31.0%）、恶心23例（12.3%）、頭痛20例（10.7%）、嘔吐9例（4.8%）、上腹部痛7例（3.7%）、腹痛7例（3.7%）【薬効薬理】①作用機序：本剤は、ホスホジエステラーゼ（PDE）4を阻害する低分子の経口PDE4阻害剤で、細胞内で炎症性及び抗炎症メディエーターのネットワークを調節。PDE4はcAMPに特異的なPDEで、主に炎症性細胞に分布。本剤は、PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、IL-17、TNF- α 、IL-23及び他の炎症性サイトカインの発現を制御することにより炎症反応を抑制。②in vitroにおける薬理活性 ③cAMPの加水分解により測定したPDE4活性に対する競合的かつ可逆的な阻害作用を示した（IC₅₀ = 74nmol/L, Ki = 68nmol/L）。また、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4Dのいずれのサブタイプに対しても阻害作用を示した。④ヒト由来精製T細胞において、IL-17等の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した（IL-17産生抑制：IC₅₀ = 90nmol/L）。⑤ヒト末梢血単核球細胞において、TNF- α 等のエンドトキシン誘発性の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した（TNF- α 産生抑制：

IC₅₀ = 110nmol/L）。一方、抗炎症サイトカインであるIL-10の産生増加作用を示した。⑥in vivoにおける薬理活性 ⑦ヒト皮膚/乾癬NK細胞を異種移植したBeige-重症複合免疫不全マウスモデルにおいて、本剤（5mg/kg/day）は表皮の異常肥厚・増生、乾癬病変所見、病変組織におけるTNF- α 、ヒト白血球抗原-DR（HLA-DR）、細胞間接着分子-1（ICAM-1）の発現を抑制。⑧抗II型コラーゲンモノクローナル抗体やII型コラーゲン免疫により作成されたマウスの関節炎モデルにおいて、本剤（5mg/kg/day及び25mg/kg/day）は症状スコアを抑制。

【性状】アプレミラストは白色から淡黄色の粉末である。水にほとんど溶けず、エタノールに溶けにくく、アセトンにやや溶けやすい。S-エナンチオマーで、20mg/mLのアセトニトリル中で測定するとき、比旋光度は+28.1°である。融点：156.1°C

【備考】再審査期間中（局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍について2026年12月18日まで。局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症について2025年3月27日から4年）

amivantamab (genetical recombination) (JAN)

アミバンタマブ（遺伝子組換え）

抗悪性腫瘍剤・抗ヒトEGFR及び抗ヒトMETヒト二重特異性モノクローナル抗体

429

【基本電子添文】 ライブリバント点滴静注2025年3月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《ライブリバント点滴静注350mg 2024.09.24承認 2024.11.20薬価収載》
ライブリバント Rybrevant 点滴静注350mg (ヤンセン)

【組成】 【注射液】：1バイアル (7mL) 中350mg。pH : 5.3

～6.1 浸透圧比：約1

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

【効能・効果】 ①EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ②EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

効能関連注意 ①EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ②十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異が確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器※を用いる ③臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績参照） ④本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない ⑤EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ⑥十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR遺伝子変異（エクソン20挿入変異を除く）が確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器※を用いる ⑦本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。※：承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、PMDAのウェブサイトから入手可能である

【用法・用量】 アミバンタマブ（遺伝子組換え）として

①EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：カルボプラチナ及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、次の用法及び用量で点滴静注。なお、患者の状態により適宜減量 ②体重80kg未満 ③1サイクル目：1日目 350mg, 2日目 1,050mg, 8日目・15日目 1,400mg ④2サイクル目：1日目 1,400mg ⑤3サイクル目以降：1日目 1,750mg ⑥体重80kg以上 ⑦1サイクル目：1日目 350mg, 2日目 1,400mg, 8日目・15日目 1,750mg ⑧2サイクル目：1日目 1,750mg ⑨3サイクル目以降：1日目 2,100mg ⑩EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：ラゼルチニブメシル酸塩との併用において、4週間を1サイクルとし、次の用法及び用量で点滴静注。なお、患者の状態により適宜減量 ⑪体重80kg未満 ⑫1サイクル目：1日目 350mg, 2日目 700mg, 8日目・15日目・22日目 1,050mg ⑬2サイクル目以降：1日目・15日目 1,050mg ⑭体重80kg以上 ⑮1サイクル目：1日目 350mg, 2日目 1,050mg, 8日目・15日目

目・22日目 1,400mg ⑯2サイクル目以降：1日目・15日目

1,400mg

用法関連注意 ①本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与する。1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与する（重大な副作用④参照） ②調製後の希釈液を次の速度で投与する（※：Infusion reactionが認められない場合は、投与開始2時間後に投与速度を上げることができる） ③カルボプラチナ及びペメトレキセドナトリウムとの併用の場合

《体重80kg未満》

サイクル	投与日：投与量 (/250mL)	投与速度
1サイクル目	1日目：350mg	開始時：50mL/時 開始2時間後※：75mL/時
	2日目：1,050mg	開始時：33mL/時 開始2時間後※：50mL/時
	8日目：1,400mg	65mL/時
	15日目：1,400mg	85mL/時
2サイクル目	1日目：1,400mg	125mL/時
3サイクル目以降	1日目：1,750mg	125mL/時

《体重80kg以上》

サイクル	投与日：投与量 (/250mL)	投与速度
1サイクル目	1日目：350mg	開始時：50mL/時 開始2時間後※：75mL/時
	2日目：1,400mg	開始時：25mL/時 開始2時間後※：50mL/時
	8日目：1,750mg	65mL/時
	15日目：1,750mg	85mL/時
2サイクル目	1日目：1,750mg	125mL/時
3サイクル目以降	1日目：2,100mg	125mL/時

⑩ラゼルチニブとの併用の場合

《体重80kg未満》

サイクル	投与日：投与量 (/250mL)	投与速度
1サイクル目	1日目：350mg	開始時：50mL/時 開始2時間後※：75mL/時
	2日目：700mg	開始時：50mL/時 開始2時間後※：75mL/時
	8日目：1,050mg	85mL/時
	15日目・22日目： 1,050mg	125mL/時
2サイクル目以降	1日目・15日目：1,050mg	125mL/時

《体重80kg以上》

サイクル	投与日：投与量 (/250mL)	投与速度
1サイクル目	1日目：350mg	開始時：50mL/時 開始2時間後※：75mL/時

2日目 : 1,050mg	開始時 : 35mL/時 開始2時間後※ : 50mL/時
8日目 : 1,400mg	65mL/時
15日目 : 1,400mg	85mL/時
22日目 : 1,400mg	125mL/時
2サイクル目以降	1日目・15日目 : 1,400mg 125mL/時

③ ラゼルチニブとの併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後4ヵ月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与する（警告④、重要な基本的注意③、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ④ 本剤により副作用が発現した場合には、次表を参考に減量、中断、休薬又は中止する

《副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量》

副作用発現時の投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

《副作用発現時の本剤の処置》

副作用	重症度※/状況	処置
Infusion reaction	Grade 1及び2	<ul style="list-style-type: none"> 中断 ・症状が回復した場合、発現時の50%の投与速度で再開 ・再開後の30分間に infusion reactionの症状が認められない場合、中断時の速度まで上げることができる。その後の2時間に infusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる ・Grade 2のinfusion reactionによる中断・再開後にGrade 2の infusion reactionが再発した場合、同日における投与は中止を検討
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ・同日における投与を中止 ・次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断し、投与速度は Grade 2の場合を参考に患者の状態に応じて判断 ・Grade 3のinfusion reactionが再発した場合、中止
	Grade 4	中止
間質性肺疾患	診断が疑いの場合	休薬
	診断が確定の場合	中止
静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブとの併用時）	臨床的に不安定な事象が発現した場合（例：呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬
	抗凝固剤による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	中止
皮膚障害又は爪障害	Grade 1	2週間後に改善が認められない場合、減量を検討

Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> ・ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討 ・2週間後に改善が認められない場合、減量を検討
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 2以下に回復するまで休薬し、減量して再開 ・ラゼルチニブとの併用時は休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は中止
Grade 4	中止
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	
その他の副作用	<p>Grade 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討。1週間より後に回復した場合、減量して再開することを検討 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討。28日以内に改善した場合は同じ用量又は減量して再開を検討し、28日より後に改善した場合は減量して再開を検討 <p>Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はペースラインに回復するまで休薬 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で再開 ・1週間より後に回復した場合、減量して再開 ・4週間以内に回復しない場合、中止を検討 <p>Grade 4</p> <p>原則として中止</p>

※ : GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

【警告】 ① 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する ② 本剤により間質性肺疾患が現れ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行う。異常が認められた場合は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行う（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ③ 投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断する（特定背景関連注意①⑥参照） ④ ラゼルチニブとの併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症が現れ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断する。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる

徴候や症状の発現に注意する（用法関連注意③，重要な基本的注意③，特定背景関連注意①⑥，重大な副作用④参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①間質性肺疾患が現れることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行う。必要に応じて、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行う。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告②、特定背景関連注意①④、重大な副作用⑥参照） ②重度の皮膚障害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（重大な副作用④参照） ③ラゼルチニブとの併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行う。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告④、用法関連注意③、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用④参照）

【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある（警告②③、重要な基本的注意①、重大な副作用⑥参照） ⑤静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者：静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある（警告④、用法関連注意③、重要な基本的注意③、重大な副作用④参照） ②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ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意③参照） ③妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。類薬のEGFR又はMET阻害剤を投与した動物試験では、胚・胎児発生の障害、胚致死及び流産の発現率の上昇が認められた（特定背景関連注意②参照） ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている ⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑥高齢者：ラゼルチニブとの併用投与については、投与の可否を慎重に判断する。本剤とラゼルチニブを併用した臨床試験において、65歳未満の患者と比較して65歳以上の患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている

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

①重大な副作用 ④infusion reaction（57.2%）：悪寒、恶心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、嘔吐等のinfusion reactionが現れることがある。多くの場合は、初回投与時に認められたが、2回目以降の投与時にも認められている（用法関連注意①参照） ⑤間質性肺疾患：肺臓炎（1.7%）、間質性肺疾患（0.9%）が現れることがある。異常が認められた場合には中

止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④参照） ④

重度の皮膚障害※1：発疹（18.0%）、痤瘡様皮膚炎（7.2%）

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②参照） ④静脈血栓塞栓症：肺塞栓症（4.6%、7.8%）※2、深部静脈血栓症（4.0%、5.5%）※2等の静脈血栓塞栓症が現れることがある（警告④、用法関連注意③、重要な基本的注意③、特定背景関連注意①⑥参照） ④動脈血栓塞栓症：本剤とラゼルチニブとの併用において、心筋梗塞（0.5%）※3等の動脈血栓塞栓症が現れることがある。※1：NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度。※2：発現頻度は本剤を化学療法と併用投与した臨床試験（NSC3001試験）、ラゼルチニブと併用投与した臨床試験（NSC3003試験）の順に記載。※3：本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験（NSC3003試験）における発現頻度

②その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	爪閏炎（60.5%）	結膜炎		
血液及びリンパ系障害	血小板減少症	好中球減少症、白血球減少症、		
代謝及び栄養障害	低アルブミン血症（37.1%）、食欲減退、低カルシウム血症	低カリウム血症、低マグネシウム血症		
神経系障害		浮動性めまい		
眼障害		ドライアイ、眼瞼炎、角膜炎、霧視、結膜充血、眼瘙痒症、睫毛の成長	眼充血、視力障害、上強膜炎、視力低下	眼の障害、ぶどう膜炎、角膜刺激、非感染性結膜炎
心臓障害		洞性頻脈	動悸	頻脈
胃腸障害	口内炎（37.9%）、下痢、便秘、恶心	嘔吐、腹痛、痔核		
皮膚及び皮下組織障害	発疹（69.9%）、痤瘡様皮膚炎（30.9%）、皮膚乾燥、瘙痒症	爪毒性、湿疹	乾皮症、皮膚剥脱	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫（26.9%）、無力症、疲労	全身性浮腫、末梢腫脹、発熱		
臨床検査	ALT增加（26.4%）、AST增加（21.3%）	血中Al-P增加		

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ④無色～微黄色であることを確認する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しない ⑤輸液バッグは、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリオレフィン混合物製を用いる ⑤希釈液には250mLの5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液を用いる。輸液バッグに加える本剤と同量の希釈液（本剤1バイアルにつき7mL）を抜き取り廃棄する ④各バイアルから本剤7mLを抜き

取り、輸液バッグに混和する ④添加後は穏やかに混和し、振とうしない ②薬剤投与時の注意 ③輸液ポンプ及び投与セットを用いて、点滴静注により調製後の本剤を投与する。また、投与セットは、滅菌されたバイロジエンフリー（エンドトキシンフリー）の低蛋白結合性のポリエーテルスルホン製インラインフィルター又はナイロン製インラインフィルター（孔径0.2 μm又は0.22 μm）を備えたポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製をしている ⑤投与前に投与セットを希釈液（5%ブドウ糖溶液又は0.9%生理食塩液）で満たす ⑥投与前に調製後の本剤を目視検査する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しない ⑦調製後の本剤は、室温保存する場合、溶液の調製開始後10時間以内に投与を完了する ⑧他の薬剤と同じ静注ラインを用いた同時投与は行わない ⑨本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄する 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている 【取扱い上の注意】 ①外箱開封後は遮光して保存する ②凍結させない 【保存等】 2~8°C保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 血中濃度：反復投与 ①国際共同第I相試験（61186372EDI1001試験）で、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者〔薬物動態解析対象20例（体重80kg未満；15例、80kg以上；5例）、日本人4例を含む〕に、本剤※をカルボプラチナム及びペメトレキセドナトリウムと併用して点滴静注時の血清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。母集団薬物動態解析に基づく本剤の終末相半減期の幾何平均値（変動係数%）は13.7日（31.9%）と推定。※：3週間を1サイクルとし、次の用法・用量で点滴静注。体重80kg未満は、1サイクル目の1日目350mg、2日目1,050mg、8、15日目、2サイクル目の1日目1,400mg、3サイクル目以降は1日目に1,750mg。体重80kg以上は、1サイクル目の1日目350mg、2日目1,400mg、8、15日目、2サイクル目の1日目1,750mg、3サイクル目以降は1日目に2,100mg

体重	測定時期	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC (μg · h/mL)
80kg未満	第1サイクル	416 ± 75.6 [10例]	算出せず	39,731 ± 7,759 [9例]
	第2サイクル	939 ± 198 [11例]	4.03 (2.17, 26.0) [11例]	219,835 ± 59,301 [10例]
	第3サイクル	876 ± 245 [10例]	3.34 (2.17, 25.4) [10例]	179,639 ± 51,605 [9例]
	第6サイクル	912 ± 275 [10例]	5.83 (2.27, 26.6) [10例]	179,553 ± 59,878 [9例]
80kg以上	第1サイクル	359, 447 [2例]	算出せず	35,498, 36,370 [2例]
	第2サイクル	865 ± 58.7 [3例]	2.27 (2.03, 4.25) [3例]	192,714, 214,543 [2例]
	第3サイクル	824 ± 32.3 [3例]	4.20 (2.42, 7.63) [3例]	148,069 ± 35,237 [3例]

第6サイクル	642 ± 192 [3例]	2.28 (2.08, 4.17) [3例]	127,464 ± 21,151 [3例]
--------	-------------------	------------------------	-----------------------

t_{max}：中央値（範囲）。AUC：第1サイクルはAUC_{0_168}h、第2サイクル以降はAUC_{t au}。2例の場合は個別値

②化学療法歴のあるEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者〔薬物動態解析対象108例（体重80kg未満：93例、体重80kg以上：15例）〕に、本剤※をラゼルチニブと併用して点滴静注時の80kg未満の患者における薬物動態パラメータは次のとおり。また、第2及び4サイクルの投与前濃度は、80kg未満の患者で295 ± 94.4及び140 ± 57.4 μg/mL、80kg以上の患者で285 ± 43.9及び163 ± 43.0 μg/mL。※：4週間を1サイクルとし、体重別に次の用法・用量で点滴静注。体重80kg未満は、1サイクル目の1日目に350mg、2日目に700mg、8日目、15日目、22日目に1,050mg、2サイクル目以降は1日目、15日目に1,050mg。体重80kg以上は、1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、22日目に1,400mg、2サイクル目以降は1日目、15日目に1,400mg

測定時期	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC (μg · h/mL)
第1サイクル	444 ± 95.3 [16例]	算出せず	37,365 ± 7,631 [16例]
第2サイクル	859 ± 297 [14例]	4.31 (2.37, 25.4) [14例]	137, 967 ± 36, 267 [13例]
第4サイクル	642 ± 168 [10例]	4.31 (2.32, 26.0) [10例]	91,073 ± 25,912 [9例]

t_{max}：中央値（範囲）。AUC：第1サイクルはAUC_{0_168}h、第2サイクル以降はAUC_{t au}

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第III相試験（NSC3001試験）：化学療法歴のないEGFR遺伝子エクソン20挿入変異※¹陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌※²患者308例（日本人34例含む）を対象に、本剤※³、カルボプラチナム※⁴及びペメトレキセドナトリウム※⁵の併用投与（ACP）と、カルボプラチナム※⁴及びペメトレキセドナトリウム※⁵の併用投与（CP）とを比較する無作為化非盲検試験を実施。※¹：各国又は地域の認定検査機関における検査でEGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性であることが確認された患者が対象とされた。組入れ後に実施された中央検査の結果が得られた患者において検出された変異は、EGFR遺伝子エクソン20のC-helix又はLoopfollowing C-helix領域（D761～C775）に1つ以上のアミノ酸が挿入した変異であった。※²：非扁平上皮癌を有することが組織学的又は細胞学的に確認された患者が組み入れられた。※³：3週間を1サイクルとし、次の用法・用量で点滴静注。体重80kg未満は、1サイクル目の1日目350mg、2日目1,050mg、8、15日目、2サイクル目の1日目1,400mg、3サイクル目以降は1日目に1,750mg。体重80kg以上は、1サイクル目の1日目350mg、2日目1,400mg、8、15日目、2サイクル目の1日目1,750mg、3サイクル目以降は1日目に2,100mg。※⁴：AUC 5mg · min/mL相当量を3週間間隔で4回点滴静注。※⁵：500mg/m²を3週間間隔で点滴静注 ②主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間〔中央値（95%信頼区間）〕は、ACP群で11.37ヵ月（9.79～13.70ヵ月）及びCP群で6.70ヵ月（5.59～7.33ヵ月）〔ハザード比：0.395、95%信頼区間：0.296～0.528、p < 0.0001（層別ログランク検定）、2023年5月3日カットオフ〕。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、Subjects at riskは無増悪生

存期間別（CP群、ACP群の順）に、0月（155, 153）、3月（131, 135）、6月（74, 105）、9月（41, 74）、12月（14, 50）、15月（4, 33）、18月（2, 15）、21月（1, 3）、24月（0, 0） ⑤ACP群151例（日本人19例含む）中150例（99.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹98例（64.9%）、爪団炎84例（55.6%）、Infusion reaction 62例（41.1%）、痤瘡様皮膚炎52例（34.4%）、口内炎51例（33.8%）、低アルブミン血症50例（33.1%）、ALT増加38例（25.2%）、末梢性浮腫36例（23.8%）、AST増加36例（23.8%）等（効能関連注意②参照）

②国際共同第III相試験（NSC3003試験）：化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性※1の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,074例（日本人78例含む）を対象に、本剤※2とラゼルチニブ（240mgを1日1回経口投与）との併用投与（Ami/Laz）と、オシメルチニブ（80mgを1日1回経口投与）（Osi）投与を比較する無作為化比較試験を実施。※1：EGFR遺伝子活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）変異又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。※2：4週間を1サイクルとし、体重別に次の用法・用量で点滴静注。体重80kg未満は、1サイクル目の1日目に350mg、2日目に700mg、8日目、15日目、22日目、2サイクル目以降の1日目、15日目に1,050mg。体重80kg以上は、1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、22日目、2サイクル目以降の1日目、15日目に1,400mg ③主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間〔中央値（95%信頼区間）〕は、Ami/Laz群で23.72ヵ月（19.12～27.66ヵ月）及びOsi群で16.59ヵ月（14.78～18.46ヵ月）〔ハザード比：0.70、95%信頼区間：0.58～0.85、p=0.0002（層別ログランク検定）、2023年8月11日カットオフ〕。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、Subjects at riskは無増悪生存期間別（Ami/Laz群、Osi群の順）に、0月（429, 429）、3月（391, 404）、6月（357, 358）、9月（332, 325）、12月（291, 266）、15月（244, 205）、18月（194, 160）、21月（106, 90）、24月（60, 48）、27月（33, 28）、30月（8, 10）、33月（0, 0） ④Ami/Laz群421例（日本人29例含む）中413例（98.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹302例（71.7%）、Infusion reaction 265例（62.9%）、爪団炎262例（62.2%）、口内炎166例（39.4%）、低アルブミン血症162例（38.5%） 【薬効薬理】

①作用機序：本剤は、ヒトEGFR及びMETに対する抗原結合部位を有するヒト型免疫グロブリン（Ig）G1二重特異性モノクローナル抗体であり、EGFR及びMETの下流のシグナル伝達経路を阻害することに加えて、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性等を介して、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍作用：本剤は、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌（NSCLC）由来DFCI127及びDFCI-58細胞株等に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*）。DFCI127細胞株を皮下移植したインターロイキン2受容体γ鎖の部分的欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異を有するヒトNSCLC由來YU-1163細胞株、NSCLC患者由來LXFE2478及びYHIM-1029腫瘍組織片、並びにL858R変異及びT790M変異を有するNSCLC由來H1975細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス等において腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）

【性状】 アミバンタマブ（遺伝子組換え）は、ヒトEGFR及びMETに対する遺伝子組換えヒトIgG1二重特異性モノクローナル抗体であり、抗EGFR-H鎖の413番目、及び、抗MET-H鎖の411番目のアミノ酸残基は、それぞれLeu及びArgに置換されている。フコシル化糖鎖含量の低い抗体を産生するチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。455個のアミノ酸残基からなる抗EGFR-H鎖（γ1鎖）1本、449個のアミノ酸残基からなる抗MET-H鎖（γ1鎖）1本、214個のアミノ酸残基からなる抗EGFR-L鎖（κ鎖）1本及び214個のアミノ酸残基からなる抗MET-L鎖（κ鎖）1本で構成される糖蛋白質である（分子量：約148,000）

【備考】 再審査期間中（2032年9月23日まで）

【保険通知】 令和6年11月19日保医発1119第11号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ライブリバント点滴静注 350mg 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異が確認された患者に投与すること。」とされているので、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること

ivosidenib (JAN)
イボシデニブ
抗悪性腫瘍剤・IDH1阻害剤

429

【基本電子添文】 ティブソボ錠2025年3月作成

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ティブソボ錠250mg
2025.03.27承認》
ティブソボ Tibsovo 錠250mg (日本セルヴィエ)

【組成】 [錠剤] : 1錠中250mg

【効能・効果】 IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髓性白血病

效能関連注意 ①十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、IDH1遺伝子変異陽性が確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、PMDAのウェブサイトから入手可能である ②強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髓性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない ③臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績①参照）

【用法・用量】 アザチチジンとの併用において、イボシデニブとして1日1回500mgを経口投与。なお、患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、AUC及びC_{max}の増加が認められることから、高脂肪食摂取前後の投与を避ける（薬物動態②参照） ②強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の1回用量を250mgに減量する（相互作用、薬物動態⑦⑧参照） ③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（警告②、重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①、重大な副作用④～⑥参照）

副作用	基準	処置
分化症候群	微候や症状が48時間以上持続する場合	休薬。回復後、副作用発現時の用量で再開できる
非感染性の白血球増加症	白血球数 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超又はベースラインより $15 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超増加	休薬。回復後、副作用発現時の用量で再開できる
QT間隔延長	480msecを超え、500msec以下の延長	QTcF値が480msec以下に回復するまで休薬。回復後、副作用発現時の用量で再開できる
	500msecを超える延長	QTcF値がベースラインより30msec以内又は480msec以下に回復するまで休薬。回復後、1回250mgで再開できる。また、患者の状態に応じて、1回500mgに增量できる
	生命を脅かす不整脈の症状/微候を伴うQT間隔延長	中止

ギラン・バレー症候群	-	中止
その他の副作用	Grade 3	・初発の場合：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬。回復後、副作用発現時の用量で再開できる。4週間以内に回復しなかった場合、中止。再開後にGrade 4の副作用が発現した場合、中止 ・再発（2回目）の場合：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬。回復後、1回250mgで再開できる。4週間以内に回復しなかった場合、中止。また、患者の状態に応じて、1回500mgに增量できるが、再開後にGrade 4の副作用が発現した場合、中止 ・再発（3回目）の場合：中止
	Grade 4の血液学的毒性	・初発の場合：Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬。回復後、1回250mgで再開できる。4週間以内に回復しなかった場合、中止 ・再発（2回目）の場合：中止
	Grade 4の非血液学的毒性	中止

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

【警告】 ①緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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、投与が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、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、同意を得てから投与を開始する ②本剤により分化症候群が発現し、致死的な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行う。分化症候群が疑われる場合は、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（用法関連注意③、重要な基本的注意②、重大な副作用④～⑥参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①QT間隔延長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心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察する。なお、投与中の心電図検査は、最初の2ヵ月間は2週間に1回、その後は月1回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行う。また、必要に応じて電解質を補正する等の適切な処置を行う（用法関連注意③、特定背景関連注意①、重大な副作用④～⑥参照） ②分化症候群が現れるがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（白血球数、クレアチニン等）を行い、患者の状態を十分に観察する（警告②、用法関連注意③、重大な副作用④～⑥参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 QT間隔延長のお

それ又はその既往歴のある患者：先天性QT延長症候群等のQT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者ではQT間隔延長が現れるおそれがある（用法関連注意③、重要な基本的注意

①、重大な副作用⑥参照）
②肝機能障害患者 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類C）：本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない（薬物動態⑥参照）
③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1ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導する（特定背景関連注意④、相互作用参照）
④妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。胚・胎児毒性試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギに本剤を投与したとき、臨床曝露量のそれぞれ2.0倍及び3.9倍に相当する用量から胚・胎児の死亡、胎児体重減少、骨格の成長遅延、又は内臓変異（ウサギ）が認められた（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。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある
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

【相互作用】 本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、CYP2B6、2C8、2C9及び3Aに対する誘導作用及びP-gp、OAT3及びOATP1B1に対する阻害作用を有する（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
強いCYP3A阻害作用 ・イトラコナゾール ・クラリスロマイシン ・ポリコナゾール等 (用法関連注意②、薬物動態⑦⑥参照)	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、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場合は、本剤を減量するとともに、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	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
中程度のCYP3A阻害剤 ・エリスロマイシン ・ジルチアゼム ・フルコナゾール等 (薬物動態⑦⑥参照)	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、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場合は、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	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、摂取しないよう注意する	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
強いCYP3A誘導剤 ・リファンビシン ・カルバマゼピン ・フェノバルビタール ・フェニトイン ・セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort) 含有食品等 (薬物動態⑦⑥参照)	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導剤への代替を考慮する	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある

QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 ・キニジン ・プロカイニアミド ・オンドンセトロン ・フルコナゾール ・モキシフロキサシン等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮する。やむを得ず併用する場合は、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	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用によりQT間隔延長作用が増強するおそれがある
CYP3Aの基質となる薬剤 ・イトラコナゾール・エベロリムス・経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 (特定背景関連注意③、薬物動態⑦⑥参照)	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある
CYP2B6の基質となる薬剤 ・エファビレンツ等 (薬物動態⑦⑥参照)	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある	本剤がCYP2B6を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある
CYP2C8の基質となる薬剤 ・パクリタキセル ・ビオグリタゾン ・レバグリニド等 (薬物動態⑦⑥参照)	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある	本剤がCYP2C8を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある
CYP2C9の基質となる薬剤 ・フェニトイン ・ワルファリン等 (薬物動態⑦⑥参照)	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある	本剤がCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある
P-gpの基質となる薬剤 ・ダビガトラン ・ジゴキシン ・フェキソソフェナジン等 (薬物動態⑦⑥参照)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
OAT3の基質となる薬剤 ・ベンジルベニシリン ・フロセミド ・メトレキサート等 (薬物動態⑦⑥参照)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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	本剤がOAT3を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
OATP1B1の基質となる薬剤 ・ロスバスタチン ・アトルバスタチン ・プラバスタチン等 (薬物動態⑦⑥参照)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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	本剤がOATP1B1を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は休薬、減量、中止等適切な処置を行う

①重大な副作用 ①分化症候群（11.1%）：発熱、皮疹、低酸素症、呼吸機能障害、間質性肺浸潤、胸水又は心嚢液貯留等の症状及び非感染性の白血球増加症、クレアチニン増加等が認められ、分化症候群が疑われる場合は、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告②、用法関連注意③、重要な基本的注意②参照）
②QT間隔延長（16.7%）：（用法関連注意③、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①参照）
③ギラン・パレー症候群
(頻度不明)：（用法関連注意③参照）

②その他の副作用

	5%以上	5%未満
臨床検査		血中フィブリノゲン減少、C-反応性蛋白増加、好中球数減少、血

		小板数減少、白血球数減少
血液及びリンパ系障害	白血球増加症	貧血、好中球減少症、好中球増加症、白血球減少症、血小板減少症
良性、悪性及び詳細不明の新生物（囊胞及びポリープを含む）		骨髄線維症
胃腸障害		下痢、恶心、上腹部痛、便秘
代謝及び栄養障害		高尿酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症
神経系障害		末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、頭痛
皮膚及び皮下組織障害		点状出血、瘙痒症、発疹、皮膚病変
精神障害		不眠症、錯乱状態
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱
筋骨格系及び結合組織障害		骨痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、胸水
心臓障害		第一度房室ブロック
耳及び迷路障害		回転性めまい
感染症及び寄生虫症		感染

【適用上の注意】薬剤交付時の注意 ①湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付する ②湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導する 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報：ラット反復経口投与毒性試験において、子宮萎縮及び精巢変性が、臨床曝露量の1.7倍及び1.2倍に相当する用量で認められた 【保存等】室温保存。有効期間：60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 反復投与：強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のIDH1遺伝子変異陽性の急性骨髓性白血病患者（日本人2例を含む）に、アザシチジン併用下で、本剤500mgを反復経口投与時、初回及び反復投与後の平均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

	初回投与（59例）	反復投与（34例）
t _{m a x} ≈1 (h)	2.57 (0.50, 4.25)	2.22 (0.52, 4.67)
C _{m a x} (ng/mL)	4,821 (38.7)	6,145 (33.8)
AUC _{0_4 h} (ng · h/mL)	12,683 (54.9) [50例]	20,111 (36.9)
AUC _{0_24 h} ≈2 (ng · h/mL)	該当なし	106,326 (40.9) [32例]

幾何平均値（幾何CV%）。≈1：中央値（最小値、最大値）。

≈2：AUC_{0_24 h}は反復投与時の投与前の血漿中濃度を投与24時間後に相当する血漿中濃度に代入して算出

②吸収（外国人データ）：健康成人（27例）に本剤500mgを単回経口投与時、空腹時投与に対する高脂肪食（総カロリー約900～1,000kcalのうち、56～60%が脂質）摂取後投与におけるC_{m a x}及びAUC_{0_i n f}の幾何平均値の比は、それぞれ1.978及び1.243（用法関連注意①参照） ③分布：ヒト血漿蛋白結合率は92～96%（in vitro） ④代謝：主にCYP3A4により代謝（in vitro）。健康成人（8例）に放射性標識した本剤500mgを単

回経口投与時、血漿中放射能の92.4%が未変化体（外国人データ）（相互作用参照） ⑤排泄（外国人データ）：健康成人（8例）に放射性標識した本剤500mgを単回経口投与時、投与後15日間までに77.4%が糞中、16.9%が尿中から回収され、未変化体の排泄率は糞中で67.4%，尿中で9.96% ⑥特定の背景を有する患者 ⑦肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）：本剤500mgを単回経口投与時、健康成人（8例）に対する軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、8例）のC_{m a x}及びAUC_{0_i n f}の幾何平均値の比は0.933及び0.847、非結合型のC_{m a x}の幾何平均値の比は1.40。健康成人（8例）に対する中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B、8例）のC_{m a x}及びAUC_{0_i n f}の幾何平均値の比は0.565及び0.716、非結合型のC_{m a x}の幾何平均値の比は1.29（特定背景関連注意②参照）

⑦薬物相互作用 ⑧イトラコナゾール（外国人データ）：健康成人に、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回18日間経口投与し、本剤250mgを単回経口投与時、本剤単独投与時に対するイトラコナゾールの併用投与時の本剤のC_{m a x}（21例）及びAUC_{0_i n f}（20例）の幾何平均値の比はそれぞれ1.02及び2.69（用法関連注意②、相互作用参照） ⑨生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション ⑩フルコナゾール：本剤500mgをフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）と併用投与時、本剤単独投与に対するフルコナゾール併用投与時の本剤のC_{m a x}及びAUC_{S S}の幾何平均値の比は、本剤反復投与時ではそれぞれ1.52及び1.90と推定（相互作用参照） ⑪リファンピシン：本剤500mgをリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）と併用投与時、本剤単独投与に対するリファンピシン併用投与時の本剤のC_{m a x}及びAUC_{S S}の幾何平均値の比は、本剤反復投与時ではそれぞれ0.81及び0.67と推定（相互作用参照） ⑫ブプロピオノン、レパグリニド、ワルファリン、ミダゾラム：本剤500mgをブロロピオノン（CYP2B6基質、国内未承認）、レパグリニド（CYP2C8基質）、ワルファリン（CYP2C9基質）又はミダゾラム（CYP3A基質）と併用投与時、単独投与時と比較して本剤併用時にブロロピオノン、レパグリニド、ワルファリン又はミダゾラムの曝露量低下の可能性を示唆（相互作用参照） ⑬ジゴキシン、メトレキサート、ロスバスタチン：本剤500mgをジゴキシン（P-gp基質）、メトレキサート（OAT3基質）又はロスバスタチン（OATP1B1基質）と併用投与時、単独投与時と比較して本剤併用時にジゴキシン、メトレキサート又はロスバスタチンの曝露量増加の可能性を示唆（相互作用参照） ⑭その他：本剤はP-gpの基質である（in vitro） 【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 国際共同第III相試験（AG120-C-009試験）：強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のIDH1遺伝子変異陽性^{≈1}の急性骨髓性白血病患者を対象に無作為化二重盲検群間比較試験を実施。被験者146例（日本人患者6例を含む）を1：1の割合で本剤+アザシチジン（本剤+AZA）群又はプラセボ+アザシチジン（プラセボ+AZA）群に無作為に割り付けた。1サイクルを28日間とし、本剤500mg又はプラセボは1日1回連日経口投与、AZAは75mg/m²/日を1日1回7日間静注又は皮下注。本剤の臨床効果を十分に確認するため、疾患進行又は許容できない有害事象が発現しない限り、投与は最低6サイクル継続。^{≈1}：中央測定機関における骨髓穿刺検体又は末梢血検体を用いたPCR法による検査で、IDH1遺伝子にR132変異を有する患者が対象。^{≈2}：2021年3月18日データカットオフ

フ ④主要評価項目である無イベント生存期間※1（データカットオフ日：2021年3月18日）の成績は、本剤+AZA群でのイベント発現46/72例（63.9%）〔治療不成功42例（58.3%）、寛解からの再発3例（4.2%）、死亡1例（1.4%）〕、中央値〔95%信頼区間〕0.03月〔0.03, 11.01〕、プラセボ+AZA群でのイベント発現62/75例（83.8%）〔治療不成功59例（79.7%）、寛解からの再発2例（2.7%）、死亡1例（1.4%）〕、中央値〔95%信頼区間〕0.03月〔NE, NE〕、ハザード比※2〔95%信頼区間〕0.33（0.16, 0.69）。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数は生存期間別（本剤+AZA群、プラセボ+AZA群の順）に0月（72, 74）、2月（26, 8）、4月（25, 8）、6月（20, 5）、8月（19, 5）、10月（17, 4）、12月（13, 3）、14月（9, 2）、16月（8, 2）、18月（5, 1）、20月（5, 0）、22月（4, -）、24月（2, -）、26月（2, -）、28月（2, -）、30月（0, -）。※1：無作為化日を始点とし、治療不成功、寛解からの疾患の再発又は死亡の各イベントのうち、最初に発生したイベントの記録日までの期間。なお、第24週までに完全寛解が達成されなかった場合、無作為化第1日にイベントが発生したとみなし、治療不成功とした。※2：層別Cox比例ハザードモデルにより算出 ⑤副次評価項目である全生存期間（データカットオフ日：2022年6月30日※1）の成績は、本剤+AZA群でのイベント発現37/73例（50.7%）、中央値〔95%信頼区間〕29.3月〔13.2, NE〕、プラセボ+AZA群でのイベント発現58/75例（77.3%）、中央値〔95%信頼区間〕7.9月〔4.1, 11.3〕、ハザード比※2〔95%信頼区間〕0.42（0.27, 0.65）。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数は生存期間別（本剤+AZA群、プラセボ+AZA群の順）に0月（73, 75）、2月（60, 55）、4月（56, 45）、6月（50, 37）、8月（47, 32）、10月（45, 28）、12月（43, 25）、14月（40, 21）、16月（39, 19）、18月（37, 19）、20月（36, 13）、22月（32, 10）、24月（27, 8）、26月（23, 6）、28月（20, 5）、30月（17, 4）、32月（13, 4）、34月（11, 3）、36月（8, 2）、38月（5, 2）、40月（4, 1）、42月（3, 1）、44月（3, 1）、46月（1, 1）、48月（1, 0）、50月（0, -）。なお、副次評価項目である修正国際ワーキンググループ（IWG）基準に基づく治験責任医師判定による完全寛解（CR）率並びにCR又は血液学的回復が部分的なCR（CRh）率〔95%信頼区間〕（%）

（データカットオフ日：2021年3月18日）について、本剤+AZA群で47.2〔35.3, 59.3〕（34/72例）並びに52.8〔40.7, 64.7〕（38/72例）、プラセボ+AZA群で14.9〔7.7, 25.0〕（11/74例）並びに17.6〔9.7, 28.2〕（13/74例）。※1：2例（本剤+AZA群1例、プラセボ+AZA群1例）が追加された。※2：層別Cox比例ハザードモデルにより算出 ⑥本剤+AZA群72例のうち、30例（41.7%）に本剤の副作用が認められた。主な副作用は、心電図QT延長16.7%（12/72例）、分化症候群11.1%（8/72例）、白血球増加症8.3%（6/72例）、下痢4.2%（3/72例）、貧血2.8%（2/72例）、好中球減少症2.8%（2/72例）、好中球増加症2.8%（2/72例）、悪心2.8%（2/72例）、末梢性感覺ニューロパシー2.8%（2/72例）、不眠症2.8%（2/72例）、発熱2.8%（2/72例）、骨痛2.8%（2/72例）等（データカットオフ日：2022年6月30日）（効能関連注意③参照） ⑦その他 薬物濃度とQT間隔の関連性：海外第Ⅰ相試験3試験（314例）の併合解析により本剤の濃度とQT間隔の関連性を評価。IDH1遺伝子変異陽性の血液腫瘍患者（173例）に本剤500mgを1日1回反復経口投与時の定常状態でのC_{max}（6,551ng/mL）における、QTc間隔のベースライン値からの延長は17.2msec、その90%信頼区間の上限は19.7msecと推定

【薬効薬理】 ⑧作用機序：本剤は、変異型IDH1に対する阻害作用を有する低分子化合物。変異型IDH1の酵素活性を阻害することで、腫瘍細胞における2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）産生を阻害し、IDH1遺伝子変異陽性の急性骨髓性白血病（AML）細胞の分化を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ⑨分化誘導作用：本剤は、変異型IDH1（R132C）を発現するAML患者由来の骨髄細胞等に対して、分化誘導作用を示した（in vitro）。変異型IDH1（R132H）を発現するAML患者由来TM001036細胞を静脈内移植したインターロイキン2受容体γ鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスで、AML細胞に対する分化誘導作用を示した（in vivo）

【性状】 イボシデニブは、白色～淡黄色の粉末又は塊を含む粉末である。メタノール又はアセトニトリルに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない

【備考】 再審査期間中（2025年3月27日から10年）

benzoyl peroxide (JAN)

過酸化ベンゾイル

尋常性痤瘡治療剤

269

**【基本電子添文】ベピオゲル・ローション2025年3月改訂、
ウォッシュゲル2025年3月作成**

【製品】 規制等：[処方] 《ベピオゲル2.5% 2014.12.26承認》
**ベピオ Bepio ゲル2.5% (15・30g) ウォッシュゲル5% (20g)
 ローション2.5% (15g) (マルホ)**

【組成】 [ゲル] : 2.5%, 5%

[ローション] : 2.5%

【効能・効果】 寻常性痤瘡**効能関連注意**：結節及び囊腫には、他の適切な処置を行う

【用法・用量】 1日1回、洗顔後塗布。[5%] 5~10分後に洗い流す

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は中止する ②使用中に皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、紅斑、刺激感、腫脹等が現れることがある。紅斑や腫脹が顔面全体や頸部にまで及ぶ症例も報告されているので、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 ③使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避ける **【特定背景関連注意】**

①妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用する
 ②授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。母乳への移行は不明である
 ③小児等 ④[2.5%] 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑤[5%] 9歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない

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

その他の副作用 ①[2.5%]

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）(15.3%)、紅斑(12.3%)、刺激感(11.4%)、乾燥	瘙痒、接触皮膚炎（アレルギー性接触皮膚炎を含む）、皮膚炎、湿疹、尋麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ビリビリ感、灼熱感	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり、浮腫、丘疹、疼痛、水疱、びらん、皮脂欠乏性湿疹
その他		口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT増加	血中コレステロール減少、血中尿素減少、呼吸困難感

②[5%]

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	紅斑	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、刺激感、瘙痒、皮膚炎、接触皮膚炎（アレルギー性接触皮膚炎を含む）、びらん、皮脂欠乏性湿疹	乾燥、湿疹、尋麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ビリビリ感、灼熱感、汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり、浮腫、丘疹、疼痛、水疱
その他		AST増加	口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン増加、ALT増加、血中コレステロール減少、血中尿素減少、呼吸困難感

【適用上の注意】 薬剤使用時の注意 ①④[2.5%] 本剤の有効成分濃度及び用法・用量は、5%製剤と異なることに注意する ⑤[5%] 本剤の有効成分濃度及び用法・用量は、2.5%製剤と異なることに注意する ⑥他の外用剤と併用する場合は、皮膚刺激症状が増すおそれがあるため注意する ⑦漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないように注意する ⑧外用としてのみ使用する ⑨切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避ける ⑩眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布する。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意する。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流す **【保存等】** [2.5%] 凍結を避け、25°C以下に保存、[5%] 室温保存。有効期間：[ゲル] 24ヵ月、[ローション] 22ヵ月

【薬物動態】 (*：承認用法・用量は、1日1回、洗顔後塗布。[5%] 5~10分後に洗い流す) ①血中濃度 ②[2.5%] 寻常性痤瘡患者の顔面全体（眼瞼及び口唇を除く）に本剤（ゲル）又はプラセボを各群9例に約0.5g塗布時*の代謝物である安息香酸及び馬尿酸の薬物動態学的パラメータは次のとおり

		C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)
安息香酸	本剤(9例)	0.0197 ± 0.0063	2.6 ± 2.3	0.137 ± 0.122
	プラセボ(6例)	0.0189 ± 0.0067	6.9 ± 8.7	0.072 ± 0.081
馬尿酸	本剤(7例)	0.2617 ± 0.1420	5.0 ± 9.1	2.724 ± 1.936
	プラセボ(8例)	0.1969 ± 0.1370	0.6 ± 1.4	0.639 ± 1.206

定量下限未満（安息香酸： $<0.01\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、馬尿酸： $<0.1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ）は除く

③[5%] 寻常性痤瘡患者（男性）に本剤又はプラセボ（各8例）を顔面全体（眼瞼及び口唇を除く）に1.0g、胸部に3.5g、背部に5.0g塗布*し、10分後に洗い流したときの代謝物である安息香酸及び馬尿酸の薬物動態学的パラメータは次のとおり

		C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)
安息香酸	本剤(8例)	0.02644 ± 0.00761	1.44 ± 1.21	0.188 ± 0.093

	プラセボ (6例)	0.02178 ± 0.01393	8.37 ± 8.65	0.127 ± 0.201
馬尿酸	本剤 (8例)	0.6473 ± 0.1343	19.50 ± 6.21	6.924 ± 2.277
	プラセボ (8例)	0.7353 ± 0.3345	24.00 ± 0.00	4.955 ± 2.407

定量下限未満 (安息香酸 : <0.01 μg/mL, 馬尿酸 : <

0.1 μg/mL) は除く

② [2.5%] 吸収：ヒト正常皮膚を用いて¹⁴C-標識ゲルの皮膚透過性を検討した結果、24時間塗布時の累積透過量及び皮膚中放射能量を合わせた吸収率は塗布量の10%程度 (*in vitro*) ③分布：ヒト正常皮膚に経皮投与時の皮膚内分布を検討した結果、表皮及び真皮中には過酸化ベンゾイル及び安息香酸が検出されたが、透過後はすべて安息香酸であることを確認 (*in vitro*)

④代謝：塗布後、生体内（皮膚中及び血漿中）で速やかに安息香酸に変換される。安息香酸は、更に馬尿酸へ代謝される (*in vitro*) ⑤排泄：安息香酸は、ヒト及び主要な動物種において、ほぼすべてが尿中に排泄 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ① [2.5%ゲル] ②国内第II/III相臨床試験：顔面に尋常性痤瘡を有する患者404例を対象として、本剤（ゲル）又はプラセボを12週間全顔に塗布する二重盲検比較試験を実施 ⑦主要評価項目である最終評価時の炎症性皮疹数の減少率において、本剤群はプラセボ群と比較し統計的有意差 (p<0.001) が認められた

	本剤 (203例)	プラセボ (201例)	差※ (差の95% 信頼区間)
炎症性皮疹数減少率 (%)	72.73	41.67	25.72 (19.23~32.89)
非炎症性皮疹数減少率 (%)	56.52	21.88	29.48 (21.38~37.59)
総皮疹数減少率 (%)	62.22	28.57	29.44 (22.73~36.46)

中央値。※：ホッジス・レーマンの推定値

④副作用発現頻度は本剤群で37.3% (76/204例)。主な副作用は皮膚剥脱19.1% (39/204例)、適用部位紅斑13.7% (28/204例)、適用部位刺激感8.3% (17/204例)、適用部位瘙痒感3.4% (7/204例) 及び接触皮膚炎2.5% (5/204例) ⑥国内第III相臨床試験：顔面に尋常性痤瘡を有する患者231例を対象として、本剤（ゲル）を52週間全顔に塗布する長期投与試験（非盲検試験）を実施 ⑦総皮疹数は12週後まで経時に減少し、その後も増加することなく最終評価時まで推移 ④副作用発現頻度は49.4% (114/231例)。主な副作用は適用部位刺激感19.0% (44/231例)、皮膚剥脱18.2% (42/231例)、適用部位紅斑13.9% (32/231例)、適用部位乾燥13.0% (30/231例)、適用部位瘙痒感6.1% (14/231例)、接触皮膚炎3.0% (7/231例)

② [2.5%ローション] 国内第III相臨床試験：顔面に尋常性痤瘡を有する患者222例を対象として、本剤（ローション）又はプラセボを12週間全顔に塗布する二重盲検比較試験を実施 ④主要評価項目である治療開始12週後の総皮疹数の減少率において、本剤群はプラセボ群と比較し統計的有意差 (p<0.0001) が認められた

	本剤 (109例)	プラセボ (113例)	差 (差の95% 信頼区間)
--	--------------	----------------	-------------------

総皮疹数減少率 (%)	63.02	26.54	36.48 (26.28~46.68)
炎症性皮疹数減少率 (%)	71.35	36.72	34.63 (24.84~44.42)
非炎症性皮疹数減少率 (%)	57.04	22.14	34.90 (22.89~46.92)

混合効果モデル (MMRM : mixed effects model for repeated measures) による最小二乗平均

⑥副作用発現頻度は本剤群で11.9% (13/109例)。副作用は適用部位紅斑4.6% (5/109例)、適用部位瘙痒感、適用部位乾燥2.8% (3/109例)、接触皮膚炎1.8% (2/109例)、適用部位刺激感、皮膚剥脱0.9% (1/109例) ③ [5%ゲル] 国内第III相臨床試験：顔面に尋常性痤瘡を有する患者248例を対象に、本剤又はプラセボを1日1回12週間、顔面全体（眼瞼及び口唇を除く）に適量塗布し、5~10分後に洗い流す二重盲検比較試験を実施 ④主要評価項目である治療開始12週後の総皮疹数の減少率※1において、本剤群とプラセボ群の間には統計的な有意差が認められた

	本剤 (120例)	プラセボ (128例)	群間差 (本剤群-プラセボ群)
総皮疹数減少率 (%)	55.90	43.85	12.05 [3.70~20.39] p=0.0048※2
炎症性皮疹数減少率 (%)	61.84	47.29	14.55 [4.21~24.89]
非炎症性皮疹数減少率 (%)	52.87	41.66	11.21 [1.94~20.47]

最小二乗平均値、群間差は最小二乗平均値 [95%信頼区間]。

※1：投与群、評価時点及び交互作用（投与群と評価時点）を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したmixed-effects model for repeated measuresにより算出。※2：有意水準両側5%

⑥副作用発現頻度は本剤群で15.8% (19/120例)。主な副作用は、本剤群で適用部位紅斑5.8% (7/120例)、適用部位刺激感4.2% (5/120例) 【薬効薬理】 ①作用機序 ②抗菌作用：本剤は強力な酸化剤で、分解により生じたフリーラジカル（酸化ベンゾイルラジカルやフェニルラジカルなど）が細菌の膜構造、DNA・代謝などを直接障害して、アクネ菌や黄色ブドウ球菌などに対する抗菌作用を示す ③角層剥離作用：閉塞した毛漏斗部において、角層中デスマソームの増加を是正することにより、角質細胞同士の結合が弛み、角層剥離を促進 ④抗菌作用：尋常性痤瘡の病態に関与しているアクネ菌、表皮ブドウ球菌及び黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性を示した (*in vitro*)

⑤角層剥離作用 ⑥実験的ウサギ面皰モデルで、角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の角層肥厚を改善 ⑦ [5%] ウサギで、本剤は短時間（5分間）の反復塗布により、角層剥離作用を示した

【性状】 過酸化ベンゾイルは白色の粉末である。クロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない

guselkumab (genetical recombination) (JAN)

グセルクマブ（遺伝子組換え）

ヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

399

【基本電子添文】 トレムフィア皮下注シリンジ・ペン2025年3月改訂、点滴静注2025年3月作成

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方] 《トレムフィア皮下注100mgシリンジ 2018.03.23承認》

トレムフィア Tremfya 皮下注シリンジ100・200mg 皮下注ペン200mg 点滴静注200mg (ヤンセン)

【組成】 【注射液（皮下注）】：1シリンジ（1.0mL, 2.0mL）又は1ペン（2.0mL），1.0mL中100mg。pH：(100mgシリンジ) 5.4～6.1, (200mgシリンジ・ペン) 5.3～6.3 浸透圧比：約1
【注射液（点滴静注）】：1バイアル（20mL）中200mg。pH：5.3～6.3 浸透圧比：約1

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

【効能・効果】 【注射液（皮下注）】：① [100mgシリンジ] 既存治療で効果不十分な次の疾患：尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症 ②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）。**効能関連注意** ①尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症：次のいずれかを満たす尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，又は乾癬性紅皮症患者に投与する ②掌蹠膿疱症：中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与する ③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）等による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る場合に投与する（警告④参照）

【注射液（点滴静注）】：中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）。**効能関連注意**：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）等による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る場合に投与する（警告④参照）

【用法・用量】 グセルクマブ（遺伝子組換え）として
【注射液（皮下注）】：①尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症：1回100mgを初回，4週後，以降8週間隔で皮下注 ②潰瘍性大腸炎：点滴静注製剤による導入療法終了8週後から、1回100mgを8週間隔で皮下注。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了4週後以降に、1回200mgを4週間隔で皮下注することもできる。

用法関連注意 ①効能共通：本剤と他の生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける ②尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症：治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、治療計画の継

続を慎重に再考する ③掌蹠膿疱症：治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、治療計画の継続を慎重に再考する ④潰瘍性大腸炎：点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、グセルクマブ（遺伝子組換え）の投与開始後24週まで（寛解導入療法期を含む）に治療反応がない場合、他の治療法への切替えを考慮する

【注射液（点滴静注）】：1回200mgを初回，4週後，8週後に点滴静注。**用法関連注意** ①維持療法については、本剤の3回目投与の8週後から、皮下注用製剤の投与を開始する。なお、患者の状態に応じ、本剤3回目投与の4週後から皮下注用製剤を開始することもできる（維持療法における用法・用量は、皮下注用製剤の電子添文を参照する） ②本剤と他の生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける

【警告】 ①効能共通 ②本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に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適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用する。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始する（禁忌①②、重要な基本的注意①②⑤、特定背景関連注意①④⑤、重大な副作用④、その他の注意③参照） ③重篤な感染症：ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、投与後に感染の徴候又は症状が現れた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導する（禁忌①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） ④尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症：本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案する ⑤掌蹠膿疱症：本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案する ⑥潰瘍性大腸炎：本剤の治療を開始する前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分に勘案する（〔皮下注〕効能関連注意③、〔点滴静注〕効能関連注意参照）

【禁忌】 ①重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕（警告①④⑤、重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ②活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕（警告①④、重要な基本的注意②参照） ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意する。感染症の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する（警告①④⑤、禁忌①、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） ②投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に

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、投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導する。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しない（警告①ⓐ、禁忌②、特定背景関連注意①ⓑ参照）③投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わない。④他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察する。⑤臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意する（警告①ⓐ、その他の注意③参照）。【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者：感染症が悪化するおそれがある（警告①ⓐⓑ、重要な基本的注意①、重大な副作用②参照）③結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者 ④結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある（警告①ⓐ、重要な基本的注意②参照）⑤結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与する（警告①ⓐ、重要な基本的注意②参照）（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②妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。カニクリザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。④小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない。⑤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。一般に生理機能が低下している。

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

①重大な副作用 ②重篤な感染症（頻度不明）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症が現れることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで投与しない（警告①ⓐⓑ、禁忌①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①ⓐ参照）③重篤な過敏症（頻度不明）：アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）等の重篤な過敏症が現れることがある。

②他の副作用 ③〔皮下注〕

	3%以上	3%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		気道感染、白癬感染、単純ヘルペス	胃腸炎
神経系障害		頭痛	
胃腸障害			下痢
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	

全身障害及び投与局所様態	注射部位反応		
臨床検査		トランスマニナーゼ上昇、好中球数減少	

⑥〔点滴静注〕

	1%以上*	1%未満*	頻度不明
感染症及び寄生虫症		気道感染、単純ヘルペス	白癬感染、胃腸炎
神経系障害	頭痛		
胃腸障害		下痢	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
臨床検査		トランスマニナーゼ上昇、好中球数減少	

*：発現頻度はUCO3001試験（寛解導入試験1の200mg群及び寛解導入試験2）の結果から算出

【適用上の注意】①〔皮下注〕②薬剤投与前の注意：投与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。③薬剤投与時の注意 ④皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しない。⑤投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶ。同一箇所へ繰り返し注射することは避ける。⑥1回使用の製剤であり、再使用しない。⑦〔点滴静注〕⑧薬剤調製時の注意 ⑨無菌的に希釈調製を行う。本剤は1回使い切りのバイアル製剤である。⑩調製前に本剤を目視で確認する。本剤は無色～淡黄色の澄明な溶液であり、半透明の微粒子を含むことがある。大きい粒子や変色又は濁りが認められた場合は使用しない。⑪生理食塩液250mL点滴バッグから20mLを抜き取り、廃棄する。本剤20mLをバイアルから抜き取り、生理食塩液250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。⑫調製後、室温で保管する場合は30°C、10時間を超えない。⑬希釈液は凍結させない。⑭薬剤投与時の注意 ⑮投与前に希釈液に粒子状物質及び変色がないか目視で確認する。⑯本剤の希釈液を1時間以上かけて投与する。⑰調製後10時間以内に投与を完了する。⑱本剤は無菌・バイロジエンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター（ポアサイズ0.2μm）を用いて投与する。⑲他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしない。⑳未使用残液については適切に廃棄する。【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第III相臨床試験（CNTO1959PSO3004）では、皮下注用製剤を投与した180例中13例（7.2%）が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例（1/180例、0.6%）に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第III相臨床試験（CNTO1959PSO3005）では皮下注用製剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第III相臨床試験

（CNTO1959PPP3001）では、皮下注用製剤を投与した156例中4例（2.6%）が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となつた。この症例に中和抗体は認められなかった。局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1,734例中104例（6.0%）が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例（7/1,734例、0.4%）に中和抗体が認められた。潰瘍性大腸炎患者における国際共同第IIb/III相試験（CNTO1959UCO3001）では523例中61例（11.7%）が寛解維持試験の44週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。その中で11例（11/523例、2.1%）に中和抗体が認められた。②〔皮下注〕免疫抑制剤又は

光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない

- ③ⓐ乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、皮下注入製剤投与群180例（161人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.62/100人年（1/180例）。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。乾癬患者を対象とした海外臨床試験の48週までの併合解析の結果（皮下注入製剤投与例数1,367例、1,019人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.29/100人年（3/1,367例）。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様〔標準化発生比：0.68（95%信頼区間：0.14、2.00）〕。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年（6/1,367例）。掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果（皮下注入製剤投与例数157例、135人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.74/100人年（1/157例）。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。ⓑ⑦〔皮下注〕潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第II b/III相試験における寛解維持試験の44週間の結果（皮下注入製剤投与例数396例、302.2人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.33/100人年（1/396例）。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。①〔点滴静注〕潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第II b/III相試験における寛解導入試験の12週までの結果（点滴静注製剤投与例数548例）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現割合は、0.2%（1/548例）。非黒色腫皮膚癌の発現割合は、0.4%（2/548例）（警告①ⓐ、重要な基本的注意⑥参考）
- 【取扱い上の注意】①激しく振とうしない ②遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出す ③凍結しない 【保存等】2～8°Cで保存。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】（#：〔皮下注〕尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対する承認用量は1回100mg。〔点滴静注〕：承認用量は1回200mg）①血中濃度 Ⓛ 単回投与 ⑦〔皮下注〕局面型皮疹を有する日本人乾癬患者（各5例）に10#、30#、100又は300mg#を単回皮下注時、血清中濃度は投与約4～6日後に最高血清中濃度に達し、約16～18日の消失半減期で低下した

用量	10mg#	30mg#	100mg	300mg#
C _{max} (μg/mL)	0.46 (0.19)	1.52 (0.56)	6.14 (2.29)	15.08 (5.15)
t _{max} (day)	4.02 (2.97 ; 13.99)	5.93 (3.07 ; 6.23)	6.02 (3.88 ; 13.88)	6.03 (3.98 ; 13.89)
AUC _∞ (μg · day/mL)	14.0 (7.8) ※1	40.8 (15.8)	159.9 (65.2)	427.1 (156.7) ※2
t _{1/2} (day)	16.4 (6.8) ※1	16.0 (5.2)	17.6 (3.1)	15.6 (3.0) ※2

平均値（SD）。t_{max}：中央値（範囲）。※1：3例。※2：4例

- ④〔点滴静注〕日本人健康成人（各6例）に本剤200mg、600mg#及び1,200mg#を単回静注時、血清中濃度は、約18～20日の消失半減期で低下した

用量	200mg	600mg#	1,200mg#
C _{max} (μg/mL)	71.6 (7.97)	216 (22.3)	369 (35.3)

AUC _∞ (μg · day/mL)	798 (152)	2,637 (439)	5,136 (905)
t _{1/2} (day)	18.4 (2.5)	20.0 (2.3)	18.7 (2.1)

平均値（SD）

⑤反復投与 ⑦〔皮下注〕尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症：局面型皮疹を有する日本人乾癬患者、日本人膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者及び日本人掌蹠膿疱症患者に50mg#、100mg又は200mg#を0、4週及びその後8週間隔で反復皮下注時の血清中トラフ濃度〔μg/mL、平均値（SD）〕は次のとおり。〔局面型皮疹を有する乾癬患者〕50mg#（60例）：0.60（0.37）、100mg（61例）：1.13（0.71）。

〔膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者〕50mg#（12例）：0.53（0.29）、100mg（6例）。50mgを0、4週及びその後8週間隔で反復皮下注し、20週から100mgを8週間隔で反復皮下注）：0.79（0.62）。〔掌蹠膿疱症患者〕100mg（45例）：1.08（0.74），

200mg#（44例）：2.76（1.96）④〔皮下注〕潰瘍性大腸炎：潰瘍性大腸炎患者に導入投与として点滴静注製剤200mgを0、4及び8週に静注後、維持投与として本剤100mgを8週間隔又は200mgを4週間隔で反復皮下注時の定常状態における平均血清中トラフ濃度は、それぞれ1.4 μg/mL及び10.7 μg/mL ⑤〔点滴静注〕潰瘍性大腸炎患者に導入投与として本剤200mgを0、4及び8週に静注時、8週時点の平均最高血清中濃度は68.6 μg/mL

②〔皮下注〕吸収：外国人健康成人に、100mgを単回皮下注時の絶対的バイオアベイラビリティは49% ③薬物相互作用：局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、ミダゾラム

[CYP3A4基質]、ワルファリン [CYP2C9基質]、オメプラズール [CYP2C19基質]、デキストロメトルファン [CYP2D6基質] 及びカフェイン [CYP1A2基質] を皮下注入製剤200mg#単回皮下注と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった

【臨床成績】（#：〔皮下注〕尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に対する承認用量は1回100mg）有効性及び安全性に関する試験

①〔皮下注〕尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ④国内二重盲検比較試験〔局面型皮疹を有する乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）〕：中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者〔PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアが12以上、IGA (Investigator's Global Assessment) スコアが3以上、かつ局面型皮疹がBSA (Body Surface Area) の10%以上〕192例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施。プラセボ、本剤50#又は100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下注 ⑦投与16週後及び52週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者の割合

（以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100）、IGAスコア「0」、「0又は1」を達成した患者の割合（以下、それぞれIGA 0、IGA 0/1）を次表に示す。16週後のPASI 90及びIGA 0/1は、本剤群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。ま

た、CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) に基づいて乾癬性関節炎と診断され、ACR基準評価（米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準）がベースラインから20%以上改善した患者の割合（以下、ACR 20）は、16週後でプラセボ群0%（0/10例）、100mg群30.0%（3/10例）、52週後で100mg群20.0%（2/10例）であった

	16週後プラセボ	16週後本剤100mg	52週後本剤100mg
--	----------	-------------	-------------

PASI 75	6.3% (4/64例)	84.1% (53/63例)	90.5% (57/63例)
PASI 90	0% (0/64例)	69.8%※ (44/63例)	77.8% (49/63例)
PASI 100	0% (0/64例)	27.0% (17/63例)	47.6% (30/63例)
IGA 0/1	7.8% (5/64例)	88.9%※ (56/63例)	90.5% (57/63例)
IGA 0	0% (0/64例)	44.4% (28/63例)	58.7% (37/63例)

※ : p<0.001, 対プラセボ群, Fisherの正確検定

④副作用発現頻度 (100mg投与例) は, 29.2% (26/89例)。主な副作用は, 注射部位紅斑が6.7% (6例) と上気道感染4例 (4.5%) ⑥国内非盲検試験 (膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者) : 膿疱性乾癬患者10例及び乾癬性紅皮症患者11例を対象とした非盲検試験を実施。50mg#を0及び4週, その後8週間隔で皮下注し, 20週以降に効果不十分と判定された場合に100mgへの增量を可能とした ⑦投与16週後に本剤による治療が奏効 [CGI (Clinical Global Impression) スコア「1, 2又は3」] した患者の割合 (以下, 奏効率) は, 膿疱性乾癬患者77.8% (7/9例), 乾癬性紅皮症患者90.9% (10/11例)。投与52週後の奏効率は膿疱性乾癬患者100% (8/8例), 乾癬性紅皮症患者100% (10/10例) であった ④副作用発現頻度は, 9.5% (2/21例)。主な副作用は, 白癬感染症1例 (4.8%) ⑦海外二重盲検比較試験 (活動性乾癬性関節炎患者) : 活動性乾癬性関節炎患者 (CASPARに合致し, 関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3つ以上かつC反応性蛋白が0.3mg/dL以上) 149例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施。本剤100mgを0及び4週, その後8週間隔で皮下注 ⑦投与24週後のACR 20は, 本剤100mg群58.0% (58/100例) であり, プラセボ群18.4% (9/49例) と比較して高い割合を示した ④副作用発現頻度は, 10.9% (14/129例)。主な副作用は, 単純ヘルペス1例 (0.8%), 上気道感染1例 (0.8%), 下痢1例 (0.8%) ②〔皮下注〕掌蹠膿疱症 国内二重盲検比較試験 : 掌蹠膿疱症患者 [PPPASI (Palmaroplantar Pustulosis Area and Severity Index) 合計スコアが12以上, かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上] 159例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施。プラセボ, 本剤100又は200mg#を0及び4週, その後8週間隔で皮下注 ④投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量 [平均値 (SD)。以下, PPPASIスコア変化量], PPPASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合 (以下, PPPASI 50), PPSI (Palmaroplantar Pustulosis Severity Index) 合計スコアのベースラインからの変化量 [平均値 (SD)。以下, PPSIスコア変化量] を次表に示す。16週後のPPPASIスコア評価において, 本剤群でプラセボ群に比して統計学的に有意な改善が認められた。本剤100mg群でのPPPASI 50は, 16週後に57.4% (31/54例), 52週後に83.3% (45/54例) であった

	プラセボ (53例)	本剤100mg (54例)
PPPASIスコア変化量	-7.79 (10.596)	-15.08 (11.252) ※
PPPASI 50	34.0% (18/53例)	57.4% (31/54例)
PPSIスコア変化量	-2.0 (2.41)	-3.9 (2.94)

※ : p<0.001 (対プラセボ群, mixed-model for repeated measures)

④副作用発現頻度 (100mg投与例) は, 79例中25例 (31.6%)。主な副作用は, 注射部位紅斑6例 (7.6%), 白癬感

染4例 (5.1%), 上気道感染2例 (2.5%) ③〔皮下注〕潰瘍性大腸炎 第IIb/III相国際共同臨床試験 (UCO3001試験, 維持試験) : 中等症から重症 (Modified Mayoスコアが4~9点であり, 直腸出血サブスコアが1点以上かつ内視鏡所見サブスコアが2点以上である患者) の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした点滴静注製剤の寛解導入試験から移行した患者599例 (日本人58例) を対象とした二重盲検比較試験を実施。導入療法終了8週後から本剤100mgを8週間隔で皮下注, 導入療法終了4週後から本剤200mg又はプラセボを4週間隔で皮下注 ④Modified Mayoスコアが5~9点であった568例 (日本人52例) において, 主要評価項目である44週時点のclinical remission※1が得られた被験者の割合は, プラセボ群18.9% (36/190例) に対し, 本剤100mg群45.2% (85/188例) [群間差 : 25.2%※2 [95%信頼区間※3 16.4%, 33.9%]], 200mg群50.0% (95/190例) [群間差 : 29.5%※2 [95%信頼区間※3 20.9%, 38.1%]]。※1: 排便回数サブスコアが0又は1, 直腸出血サブスコアが0, 及び内視鏡サブスコアが0又は1で (排便回数サブスコアがベースライン時から増加していない場合) 内視鏡検査の所見で脆弱化が認められない。※2: p<0.001, 対プラセボ群, 維持試験開始時の臨床的寛解及び導入試験での投与群を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定。本剤200mg4週間隔投与群で帰無仮説が棄却された場合に本剤100mg8週間隔投与群の仮説検定を実施することで多重性が調整された。※3: 維持試験開始時の臨床的寛解及び導入試験での投与群を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel法 ⑤本剤100mg 8週間隔群の副作用発現頻度は, 17.3% (34/197例)。主な副作用は, 好中球数減少2例 (1.0%), 注射部位反応2例 (1.0%)。本剤200mg 4週間隔群の副作用発現頻度は, 19.9% (84/422例)。主な副作用は, 注射部位反応16例 (3.8%), 気道感染9例 (2.1%), 頭痛5例 (1.2%), 単純ヘルペス3例 (0.7%), トランスマニナーゼ上昇2例 (0.5%), 関節痛2例 (0.5%) ④〔点滴静注〕第IIb/III相国際共同臨床試験 (UCO3001試験, 寛解導入試験2) : 既存治療 [6-メルカプトプリン (6-MP), アザチオプリン (AZA) 又はコルチコステロイド] 又はadvanced therapy [TNF α 拮抗薬, ベドリズマブ (遺伝子組換え) 又はトファシチニブ] で効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症 (Modified Mayoスコアが4~9点であり, 直腸出血サブスコアが1点以上かつ内視鏡所見サブスコアが2点以上である患者) の活動期潰瘍性大腸炎患者736例 (日本人61例) を対象とした二重盲検比較試験を実施。本剤200mg又はプラセボを0, 4, 8週に点滴静注 ④Modified Mayoスコアが5~9点であった701例 (日本人58例) において, 主要評価項目である12週時点のclinical remission※1が得られた被験者の割合は, プラセボ群の7.9% (22/280例) に対し, 本剤200mg群で22.6% (95/421例) [群間差 : 14.9%※2 [95%信頼区間※3 9.9%, 19.9%]]。※1: 排便回数サブスコアが0又は1, 直腸出血サブスコアが0, 及び内視鏡サブスコアが0又は1で (排便回数サブスコアが寛解導入試験のベースラインから増加していない場合) 内視鏡検査の所見で脆弱化が認められない。※2: p<0.001, 対プラセボ群, advanced therapy不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定。※3: ADT不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel法 ⑤本剤群の副作用発現頻度は, 13.0% (57/440例)。主な副作用は, 発疹5例

(1.1%), 頭痛5例（1.1%），関節痛4例（0.9%），好中球数減少3例（0.7%），気道感染3例（0.7%） 【薬効薬理】 ①作用機序：*in vitro*試験で、ヒトインターロイキン(IL)-23を構成するp19サブユニットに、高い特異性及び親和性で結合しIL-12R β 1及びIL-23Rで構成されるIL-23受容体複合体へのIL-23の結合を阻害 ②薬理作用：*in vitro*試験で、IL-23によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパーT細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIL-17A, IL-17F及びIL-22の分泌を抑制。また、炎症組織でのIL-23の主な産生細胞で

ある骨髄系細胞上の免疫グロブリンFc γ 受容体I (CD64) に結合し、同時に產生されるIL-23を捕捉

【性状】 グセルクマブ（遺伝子組換え）は、ヒトインターロイキン-23に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により產生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び217個のアミノ酸残基からなるL鎖（ λ 鎖）2本で構成される糖蛋白質である

【備考】 再審査期間中（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症について2018年3月23日から8年。潰瘍性大腸炎について2025年3月27日から6年）

tislelizumab (genetical recombination) (JAN) チスレリズマブ（遺伝子組換え） 抗悪性腫瘍剤・ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体 429

【基本電子添文】 テビムブラ点滴静注2025年3月作成

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方] 《テビムブラ点滴静注 100mg 2025.03.27承認》
テビムブラ Tevimirra 点滴静注100mg (BeiGene)

【組成】 【注射液】：1バイアル (10mL) 中100mg。pH : 6.2 ~6.8 浸透圧比：約1

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

【效能・効果】 根治切除不能な進行・再発の食道癌

効能関連注意 ①本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない ②化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率 (TAP) により異なる傾向が示唆されている。TAPについて、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断する (臨床成績①参照)

【用法・用量】 チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、フルオロウラシル及びシスプラチントとの併用において、1回200mgを3週間間隔で60分かけて点滴静注。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮できる

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

副作用	程度※1	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬※2
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	中止
肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限 (ULN) の3倍超～5倍以下、又は総ビリルビンがULNの1.5倍超～3倍以下に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬※2
	AST若しくはALTがULNの5倍超、又は総ビリルビンがULNの3倍超に増加した場合	中止
皮膚障害	・ Grade 3の場合 ・ 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 又は中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) が疑われる場合	・ Grade 1以下に回復するまで休薬※2 ・ SJS又はTENが疑われる場合には、SJS又はTENではないことが確認されるまで再開しない
	・ Grade 4の場合 ・ SJS又はTENが認められた場合	中止
大腸炎・下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬※2

	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	中止
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬※2
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	中止
副腎機能不全、下垂体炎	Grade 2の場合	ホルモン補充療法によりコントロールされるまで休薬を検討
	・ Grade 3以上の副腎機能不全又は下垂体炎の場合 ・ 症候性下垂体炎の場合	・ Grade 1以下に回復するまで休薬※2 ・ Grade 2以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に再開できる 前記以外の場合は再投与しない
甲状腺機能亢進症	Grade 3以上の場合	・ Grade 1以下に回復するまで休薬※2 ・ Grade 2以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に再開できる 前記以外の場合は再投与しない
甲状腺機能低下症	Grade 3以上の場合	・ Grade 1以下に回復するまで休薬※2 ・ Grade 2以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に再開できる 前記以外の場合は再投与しない
高血糖	Grade 3以上又はケトアシドーシスを伴う糖尿病の場合	・ Grade 1以下に回復するまで休薬※2 ・ Grade 2以下に回復し、インスリン療法でコントロール可能な場合、必要であれば、代謝コントロール後に再開できる 前記以外の場合は再投与しない
腎機能障害	血清クレアチニンがULN又はベースラインの1.5倍超～3倍以下まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬※2
	血清クレアチニンがULN又はベースラインの3倍超まで増加した場合	中止
心筋炎	Grade 2以上の場合	中止
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬※2
	Grade 3以上の場合	中止
肺炎	・ Grade 3の肺炎の場合 ・ Grade 3以上の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬※2
	Grade 4の場合	中止

Infusion reaction	Grade 1の場合	・次の投与時は、予防薬の前投薬を検討 ・投与速度を50%減速
	Grade 2の場合	・休薬 ・Grade 1以下に回復した場合は、投与速度を50%減速して再開。次の投与時は、予防薬の前投与を検討
	Grade 3以上の場合は	中止
前記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬※2
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	中止

※1：GradeはNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる。※2：副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は漸減後に本剤を再開する。副腎皮質ホルモン剤の開始から12週間以内にGrade 1以下に回復しない場合、又は副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合は、中止する

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する ②間質性肺疾患が現れ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行う。また、異常が認められた場合には本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用④参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態が現れることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行う。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮する。また、本剤投与終了後に重篤な副作用が現れることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行う ②間質性肺疾患が現れることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する（警告②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用④参照） ③肝不全、肝機能障害、肝炎が現れることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用④参照） ④心筋炎、心膜炎が現れることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行う（重大な副作用④参照） ⑤筋炎が現れることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行う（重大な副作用④参照） ⑥重症筋無力症が現れることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行う（重大な副作用④参照） ⑦甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害が現れることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に

内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施する。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮する（重大な副作用④～⑧参照） ⑧1型糖尿病が現れることがあるので、口渴、恶心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意する（重大な副作用⑨参照） ⑨腎障害が現れることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑩参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者：免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある ③間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（警告②、重要な基本的注意②、重大な副作用④参照） ④臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者：本剤により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある ⑤結核の感染又は既往を有する患者：結核を発症するおそれがある（重大な副作用④参照） ⑥生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意③参照） ⑦妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していないが、妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている（特定背景関連注意②参照） ⑧授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは乳汁中に移行することから、本剤も移行する可能性がある ⑨小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない 【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間質性肺疾患（1.7%）：（警告②、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥参照） ③肝不全、肝機能障害、肝炎：肝不全（頻度不明）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（2.8%）、肝炎（0.7%）が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ④中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明） ⑤大腸炎（1.6%）、小腸炎（0.3%）、重度の下痢（1.4%）：持続する下痢、腹痛、血便等の症状が現れた場合には、本剤を中止する等の適切な処置を行う ⑥甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（0.2%）、甲状腺機能亢進症（頻度不明）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害が現れることがある（重要な基本的注意⑦参照） ⑦副腎機能障害：副腎機能不全（0.7%）等の副腎機能障害が現れることがある（重要な基本的注意⑦参照） ⑧下垂体機能障害：下垂体炎（頻度不明）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害が現れることがある（重要な基本的注意⑦参照） ⑨1型糖尿病：1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.5%）が現れ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的

注意⑧参照) ①**膀胱炎** (頻度不明) ②**腎障害** : 腎不全 (0.7%), 尿細管間質性腎炎 (頻度不明), 糸球体腎炎 (頻度不明) 等の腎障害が現れることがある (重要な基本的注意⑨参照) ③**心筋炎** (0.3%), **心膜炎** (頻度不明) : (重要な基本的注意④参照) ④**筋炎** (0.3%) : (重要な基本的注意⑤参照) ⑤**重症筋無力症** (頻度不明) : 重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行する所以あるので、呼吸状態の悪化に十分注意する (重要な基本的注意⑥参照) ⑥**脳炎** (0.7%) ⑦**神経障害** : 末梢性ニューロパチー (0.2%), ギラン・バレー症候群 (0.9%) 等の神経障害が現れることがある ⑧**重篤な血液障害** : 免疫性血小板減少症 (頻度不明), 溶血性貧血 (頻度不明), 無顆粒球症 (4.0%), 発熱性好中球減少症 (頻度不明) 等の重篤な血液障害が現れることがある ⑨**静脈血栓塞栓症** : 深部静脈血栓症 (0.2%), 肺塞栓症 (頻度不明) 等の静脈血栓塞栓症が現れることがある ⑩**結核** (頻度不明) : (特定背景関連注意①④参照) ⑪**Infusion reaction** (0.5%) : Infusion reactionが認められた場合には、中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する

②その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	ヘモグロビン減少 (68.4%), 白血球減少 (47.2%), リンパ球減少 (58.4%), 好中球減少 (44.7%), 血小板減少 (29.9%)	ヘモグロビン増加, リンパ球増加	
代謝及び栄養障害		高血糖	
眼障害			ぶどう膜炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	
胃腸障害		口内炎	
肝胆道系障害	ALT増加 (27.6%), AST増加 (34.7%), AL-P増加 (32.2%), 血中ビリルビン増加		
皮膚及び皮下組織障害	発疹	瘙痒症	尋常性白斑
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛	関節炎
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		
臨床検査	アルブミン減少 (46.6%), CK増加 (20.3%), クレアチニン増加 (22.6%), カリウム減少 (26.2%), カリウム増加 (22.2%), ナトリウム減少 (56.8%)	ナトリウム増加	

【適用上の注意】 ①**薬剤調製前の注意** ②バイアルを振とうしない ③調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認する。溶液が濁っている場合、又は微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄する ④**薬剤調製時の注意** ⑤バイアルは振らずに静かに反転させ、必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液の点滴バッグに注入し、最終濃度を2~5mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和する ⑥本剤は保存料を含まない。希釈後は速やかに使用する ⑦希釈液をすぐに

使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を2~8°Cで24時間以内とする。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻す ⑧希釈液は凍結させない ⑨本剤は1回使用の製剤である。バイアル中の残液は廃棄する ⑩他剤との混注はしない ⑪**薬剤投与時の注意** ⑫投与にあたっては、インラインフィルター (0.2又は0.22 μm) を使用する ⑬同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しない ⑭投与終了時に点滴ラインをフラッシュする 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：免疫原性化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (BGB-A317-302試験) 及び化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (BGB-A317-306試験) において、それぞれ32/221例※ (12.5%) 及び66/300例※ (22.0%) に抗チスレリズマブ抗体が認められ、1/221例 (0.4%) 及び1/300例 (0.3%) に抗チスレリズマブ中和抗体が認められた。抗チスレリズマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。※：チスレリズマブが少なくとも1回投与された患者のうち、ベースラインの抗チスレリズマブ抗体の測定結果があり、かつ、ベースライン後の抗チスレリズマブ抗体の測定結果が少なくとも1回得られた患者を解析の対象とした 【取扱い上の注意】 凍結を避ける 【保存等】 凍結を避け、2~8°Cで保存。有効期間：36ヶ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 血中濃度 ①**単回投与** : 日本人の食道扁平上皮癌患者10例に、200mgを3週間間隔で反復静注時の、初回投与後の血清中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何CV%), T_{max} は中央値 (最小~最大)] は、 C_{max} ($\mu g/mL$) : 73.3 (21.9), $AUC_{0-21\text{ day}}$ ($\mu g \cdot \text{day}/mL$) : 672.9 (23.8), T_{max} (hour) : 1.29 (1.13~1.62), $T_{1/2}$ (day) : 18.8 (27.3), CL (L/day) : 0.161

(34.9) ②**反復投与** : 化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の日本人食道扁平上皮癌患者25例に、200mgを3週間間隔で反復静注時の血清中濃度 [$\mu g/mL$, 幾何平均 (幾何CV%)] は次のとおり (1サイクルは21日間)。Cycle1 Day1 (投与後、25例) : 63.17 (23.9), Cycle2 Day1 (投与前、24例) : 17.61 (26.0), Cycle5 Day1 (投与前、13例) : 43.67 (30.6), Cycle5 Day1 (投与後、13例) : 115.11 (21.4), Cycle9 Day1 (投与前、9例) : 57.29 (33.2), Cycle17 Day1 (投与前、7例) : 33.93

(121.5) 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①**国際共同第III相試験 (BGB-A317-306試験)** : 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者649例 (日本人66例を含む) を対象に、本剤と化学療法との併用 (T+C) 投与※1, 2の有効性及び安全性をプラセボと化学療法との併用 (P+C) 投与※1, 2を対照とした無作為化二重盲検試験で検討。

※1 : 本剤200mg又はプラセボ3週間間隔と次の化学療法 (治験担当医師が患者ごとに選択) のいずれかを併用した (1)白金製剤+フルオロウラシル : シスプラチン60~80mg/m²又はオキサリプラチン130mg/m²、及びフルオロウラシル750~800mg/m²/day (5日間持続点滴投与) を3週間間隔投与 (2)白金製剤+カペシタビン : シスプラチン60~80mg/m²又はオキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で投与し、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬 (3)白

金製剤+パクリタキセル：シスプラチン60—80mg/m²又はオキサリプラチン130mg/m²、及びパクリタキセル175mg/m²を3週間間隔投与。※2：本邦ではシスプラチン+フルオロウラシルのみが選択された ④主要評価項目である全生存期間（OS^{#1}）の中央値は、T+C群（326例）17.2月 [95%信頼区間：15.8, 20.1]、P+C群（323例）10.6月 [95%信頼区間：9.3, 12.1]で、P+C群と比較してT+C群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比^{#2} 0.66 [95%信頼区間：0.54, 0.80]、P値^{#3} < 0.0001〕。^{#1}：中間解析時のデータ（2022年2月28日カットオフ）。^{#2}：層別Cox比例ハザードモデルによるP+Cとの比較。^{#3}：層別log-rank検定 ⑤OSのKaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数（T+C群、P+C群の順）は、0月（326, 323）、1月（320, 315）、2月（311, 304）、3月（300, 285）、4月（287, 268）、5月（277, 254）、6月（264, 239）、7月（256, 217）、8月（253, 195）、9月（236, 176）、10月（227, 158）、11月（216, 147）、12月（201, 135）、13月（190, 129）、14月（183, 122）、15月（178, 115）、16月（167, 112）、17月（150, 102）、18月（136, 91）、19月（120, 80）、20月（101, 71）、21月（90, 63）、22月（79, 54）、23月（70, 45）、24月（58, 40）、25月（50, 36）、26月（41, 32）、27月（34, 25）、28月（28, 22）、29月（19, 15）、30月（14, 11）、31月（9, 8）、32月（8, 8）、33月（6, 7）、34月（4, 6）、35月（2, 3）、36月（1, 1）、37月（1, 1）、38月（1, 0）、39月（0, 0） ⑥副作用は安全性評価対象324例中313例（96.6%）（日本人33例中31例を含む）に認められ、主な副作用（20%以上）は、貧血173例（53.4%）、好中球数減少153例（47.2%）、白血球数減少143例（44.1%）、食欲減退116例（35.8%）、恶心112例（34.6%）、末梢性感觉ニューロパチー73例（22.5%）（データカットオフ日：2022年2月28日） ⑦TAP〔腫瘍領域のうち、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出されるPD-L1発現率〕に関する部分集団に基づき、PD-L1発現状況別に解析を行った（中間解析時のデータ：2022年2月28日データカットオフ）（効能関連注意②参照）

『OSの有効性成績』

PD-L1 発現 ^{#1}	投与群（例数）	中央値（月） (95%信頼区間)	ハザード比 ^{#2} (95%信頼区間)
TAP<1	T+C (36)	11.8 (6.2, 16.3)	1.34 (0.73, 2.46)
	P+C (25)	16.1 (10.4, 28.9)	
1≤TAP<5	T+C (59)	13.0 (10.8, 18.3)	0.93 (0.61, 1.41)
	P+C (64)	9.6 (7.9, 13.7)	
5≤TAP<10	T+C (56)	26.8 (16.4, -)	0.44 (0.28, 0.70)
	P+C (79)	9.8 (8.0, 13.0)	
TAP≥10	T+C (116)	16.6 (15.3, 24.4)	0.67 (0.49, 0.94)
	P+C (107)	10.0 (8.6, 13.3)	

－：推定不能。^{#1}：PD-L1判定不能であった患者は除外された。^{#2}：非層別Cox比例ハザードモデルによるP+Cとの比較

②国際共同第III相試験（BGB-A317-302試験）：化学療法歴※のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者512例（日本人50例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔の有効性及び安全性を治験担当医師が選択した化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照とした無作為化非盲検試験で検討。※：根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、1つの化学療法歴のある患者が対象とされた。ただし、術前又は術後補助療法（化学療法又は化学放射線療法）中又は終了後6ヵ月以内に進行が認められた患者は適格とされた。なお、免疫チェックポイント阻害剤による治療歴がある患者は組み入れられなかった ③主要評価項目である全生存期間（OS^{#1}）の中央値は、本剤群（256例）8.6月 [95%信頼区間：7.5, 10.4]、化学療法群（256例）6.3月 [95%信頼区間：5.3, 7.0]で、化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比^{#2} 0.70 [95%信頼区間：0.57, 0.85]、P値^{#3} 0.0001〕。^{#1}：最終解析時のデータ（2020年12月1日カットオフ）。^{#2}：化学療法群との比較。^{#3}：層別log-rank検定 ④OSのKaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数（本剤群、化学療法群の順）は、0月（256, 256）、1月（245, 235）、2月（226, 219）、3月（214, 191）、4月（191, 167）、5月（172, 143）、6月（157, 124）、7月（144, 105）、8月（134, 93）、9月（122, 83）、10月（110, 77）、11月（96, 59）、12月（88, 51）、13月（81, 42）、14月（73, 36）、15月（63, 34）、16月（59, 29）、17月（52, 26）、18月（44, 21）、19月（35, 19）、20月（30, 15）、21月（25, 11）、22月（20, 7）、23月（18, 6）、24月（13, 5）、25月（11, 4）、26月（8, 4）、27月（8, 2）、28月（8, 2）、29月（3, 1）、30月（2, 1）、31月（1, 0）、32月（0, 0） ⑤副作用は安全性評価対象255例中187例（73.3%）（日本人25例中17例を含む）に認められ、主な副作用（10%以上）は、AST増加29例（11.4%）、貧血28例（11.0%）、甲状腺機能低下症26例（10.2%）（データカットオフ日：2020年12月1日） 【薬効薬理】作用機序：ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、癌抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる

【性状】チスレリズマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え抗PD-1モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒトIgG4に由来する。H鎖の6個のアミノ酸残基が置換（S226P, E231P, F232V, L233A, D263A, R407K）されている。CHO細胞により産生される。445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖蛋白質（分子量：約147,000）である

【備考】再審査期間中（2025年3月27日から8年）。最適使用推進ガイドライン対象品目

tisotumab vedotin (genetical recombination) (JAN)

チソツマブ ベドチン (遺伝子組換え)

抗悪性腫瘍剤/組織因子標的抗体微小管阻害薬複合体

429

【基本電子添文】 テブダック点滴静注用2025年3月作成

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方] 《テブダック点滴静注用40mg 2025.03.27承認》

テブダック Tivdak 点滴静注用40mg (ジェンマブ)

【組成】 [注射用]：1バイアル中40mg。(注射用水4.0mLで溶解時) pH：5.8～6.2 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】 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

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

【用法・用量】 チソツマブベドチン(遺伝子組換え)として1回2mg/kg(体重)を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注。ただし、1回量として200mgを超えない。なお、患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ②本剤投与に伴う眼障害軽減のため、副腎皮質ステロイド点眼剤を本剤の投与の24時間前から4日間、血管収縮点眼剤を本剤投与前に1回、ドライアイ治療用点眼剤を本剤投与開始日から投与終了後30日目まで投与する。使用する血管収縮点眼剤はブリモニジン酒石酸塩点眼液0.1%とし、本剤投与直前に1～3滴点眼する(警告②、重要な基本的注意①、重大な副作用④参照) ③本剤により副作用が現れた場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止する

減量段階	投与量
通常投与量	2mg/kg(最大200mg)
1段階減量	1.3mg/kg(最大130mg)
2段階減量	0.9mg/kg(最大90mg)
3段階減量	中止

副作用	程度※	処置
角膜炎	Grade 1	臨床的に安定するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる
	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる
	Grade 3又は4	中止
結膜潰瘍	Grade 1又は2	臨床的に安定するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる
	Grade 3又は4	中止
結膜瘢痕、角膜瘢痕又は瞼球癒着	全Grade	中止

結膜炎及びその他の眼障害	Grade 1	臨床的に安定するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる
	Grade 2	・Grade 1以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる ・再発した場合は、Grade 1以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる ・3回目の発現時には、中止
	Grade 3又は4	中止
末梢神経障害	Grade 2又は3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる
	Grade 4	中止
重度の皮膚障害	疑い	休薬
	確定	中止
中枢神経系又は気道の出血	全Grade	中止
その他の出血	Grade 3	・回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる ・再発した場合は、中止
	Grade 4	中止
好中球減少症	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる
	Grade 4	・Grade 2以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる ・再発した場合は、中止、又はGrade 2以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる

※：GradeはNCI-CTCAE ver 5.0に準じる

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する ②視力低下を伴う眼障害が現れ、失明に至る可能性があることから、眼科医との連携の下で使用し、投与開始前に眼科医による診察を実施する。また、投与中は定期的に眼の異常の有無の確認(問診、視診、眼球運動の評価等)を行い、患者の状態を十分に観察する。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を行う(用法関連注意②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照)

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①眼障害が現れることがあるので、投与にあたっては、次の事項に注意する(警告②、用法関連注意②、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照) ④投与開始前に眼科医による診察を実施する。投与中は定期的に眼の異常

の有無の確認（問診、視診、眼球運動の評価等）を行い、患者の状態を十分に観察する。また、眼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を指導し、眼科医による評価を行う ⑤投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者に指導する ⑥重度の皮膚障害が現れることがあるので、必要に応じて医療機関を受診するよう患者に指導する（重大な副作用②参照） ⑦発熱性好中球減少症、好中球減少症等が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用③参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②活動性の眼表面疾患、瘢痕性結膜炎の既往歴若しくは素因、又は眼の徴候・症状を伴うStevens-Johnson症候群の既往歴若しくは素因のある患者：眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。臨床試験では、当該患者は除外された（警告②、重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ③出血素因や凝固系異常のある患者：出血が現れるおそれがある。臨床試験では、出血リスクの増加につながる凝固異常を有する患者は除外された（重大な副作用④参照） ④肝機能障害患者：本剤を構成するモノメチルアクリリスタチンE（MMAE）は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者ではMMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない ⑤生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後2ヵ月間ににおいて避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意④、その他の注意②参照） ⑥妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物試験（ラット）において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている（特定背景関連注意③参照） ⑦授乳婦：授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている 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

【相互作用】 MMAEは主にCYP3A4で代謝される（薬物動態③参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤	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、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意する	強いCYP3A阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある
・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④⑤参照)		

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

- ①重大な副作用 ②眼障害：結膜炎（30.8%）、角膜炎（18.8%）、潰瘍性角膜炎（0.8%）、瞼球癒着（0.8%）等が現れることがある（警告②、用法関連注意②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②参照） ③末梢神経障害：ギラン・バレー症候群（頻度不明）、末梢性感觉ニューロパチー（26.8%）、末梢性感觉運動ニューロパチー（2.4%）等が現れることがある ④重度の皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.8%）等が現れることがある（重要な基本的注意②参照） ⑤出血：消化管出血（1.2%）等が現れることがある（特定背景関連注意①②参照） ⑥好中球減少症：発熱性好中球減少症（0.8%）、好中球減少症（7.2%）

が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ⑦腸炎（1.2%）、腸閉塞（0.4%） ⑧間質性肺疾患（頻度不明）

②その他の副作用

	20%以上	10以上20%未満	10%未満
胃腸障害	悪心	下痢、便秘、嘔吐	腹痛（上腹部痛、下腹部痛、腹痛を含む）、腹部不快感
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱、無力症	
代謝及び栄養障害		食欲減退	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血		
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症		瘙痒症、痤瘡様皮膚炎、皮膚炎
感染症及び寄生虫症			膿疱性皮疹、尿路感染
肝胆道系障害			高トランスアミナーゼ血症
臨床検査			ALT上昇、AST上昇

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ②溶解 ③注射用水4.0mLで溶解し、10mg/mLとする ④内容物が完全に溶解するまで、各バイアルをゆっくりと回転させる。溶解したバイアル内の液体が落ち着くまで、静置する。バイアルを振とうしない。直射日光を避ける ⑤粒子状物質及び変色がないか目視で確認する。溶解液は透明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、粒子を認めない。粒子や変色が認められたバイアルは使用しない ⑥本剤は保存剤を含まない。直ちに希釈しない場合、凍結を避け、2～8°Cでは24時間、9～25°Cでは8時間以内に使用する。本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄する ⑦希釈 ⑧必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、最終濃度が0.7～2.4mg/mLとなるように5%ブドウ糖注射液、生理食塩液又はL-乳酸ナトリウムリソルブ液の輸液バッグに加える。希釈液を静かに転倒混和する。輸液バッグは振とうしない。直射日光を避ける ⑨輸液バッグに粒子や変色がないか目視で確認する。溶解液は透明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、粒子を認めない。粒子や変色が認められた場合は、輸液バッグを使用しない ⑩調製後、希釈した液は速やかに使用する。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、凍結を避け、次の条件に従って保存する。希釈後点滴溶液の冷蔵保存条件（投与時間を含む）：希釈液が生理食塩液の場合は2～8°Cで18時間以内、5%ブドウ糖注射液の場合は2～8°Cで24時間以内、L-乳酸ナトリウムリソルブ液の場合は2～8°Cで12時間以内。保存後は、4時間以内に投与を完了する。未使用残液は適切に廃棄する ⑪薬剤投与時の注意 ⑫0.2μmのインラインフィルターを通して投与する ⑬同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わない 【その他の注意】 ⑭臨床使用に基づく情報：臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている ⑮非臨床試験に基づく情報：本剤の構成成分であるMMAEはin vivoラット骨髓小核試験において遺伝毒性（異数性誘発作用）を示した（特定背景関連注意③参照） 【取扱い上の注意】 個装箱開封後は遮光保存する ⑯保存等：2～8°Cで保存。有効期間：60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】 ⑰血中濃度 単回及び反復投与：日本人の進行又は再発の子宮頸癌患者に、2mg/kgを3週間に1回点滴静注時

の、サイクル1及び2における本剤及びMMAEの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態（PK）パラメータを次に示す。本剤及びMMAEの血漿中濃度に明らかな蓄積性は示されなかった

	本剤：サイクル1（17例）	本剤：サイクル2（15例）	MMAE：サイクル1（17例）	MMAE：サイクル2（15例）
C_{max}^{*1}	28.6 μg/mL (32.5%)	26.3 μg/mL (26.0%)	5.3ng/mL (59.8%)	4.3ng/mL (59.3%)
$AUC_{0-t}^{*1, *3}$	47.5 μg · day/mL (28.0%)	46.5 μg · day/mL (26.7%)	42.4ng · day/mL (71.1%)	34.7ng · day/mL (74.8%)
t_{max}^{*2} (hr)	0.82 (0.62, 2.62)	0.77 (0.58, 2.83)	70.6 (25.1, 168)	69.8 (23.9, 167)
$t_{1/2}^{*2}$ (day)	2.05 (1.72, 2.52)	2.17 (1.37, 2.72)	2.80 (1.65, 4.29) *4	3.05 (2.25, 4.15)

*1：幾何平均値（変動係数%）。*2：中央値（最小値、最大値）。*3：0時間から最終定量可能時点までの薬物濃度-時間曲線下面積。*4：15例

②分布：MMAEの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率は68～82% ③

代謝：MMAEは*in vitro*試験により主にCYP3A4で代謝されることが示された（相互作用参照） ④排泄：ラットに放射性標識したMMAE 0.056mg/kgを単回静注時、投与672時間後までの糞中排泄率は雄及び雌でそれぞれ96.7及び102%，尿中排泄率はそれぞれ15.1及び9.4% ⑤薬物相互作用 ⑥ケトコナゾール：

MMAEを構成成分とするブレンツキシマブベドチン（遺伝子組換え）単独投与時に対するケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤）併用投与時のMMAEの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は、それぞれ1.25及び1.34（外国人データ）（相互作用参照）

⑦その他 ⑧レンツキシマブベドチン（遺伝子組換え）単独投与時に対するリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）併用投与時のMMAEの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は、それぞれ0.56及び0.54（外国人データ） ⑨MMAEは*in vitro*試験によりP-糖蛋白の基質であることが示された 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 国際共同第III相試験（SGNTV-003試験（innovaTV 301試験））：化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者※1502例（日本人患者101例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法※2と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施。※1：ベバシズマブ（遺伝子組換え）又はプログラム細胞死-1（PD-1）/プログラム細胞死-リガンド1

（PD-L1）阻害剤による治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して標準的な1つ又は2つの化学療法歴のある患者が組み入れられた。※2：ノギテカン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、ゲムシタビン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物又はペメトレキセドナトリウム水和物のいずれかを選択することとされた。なお、ビノレルビン酒石酸塩、ゲムシタビン塩酸塩及びペメトレキセドナトリウム水和物は、本邦において子宮頸癌の効能又は効果では承認されていない ⑩主要評価項目である全生存期間（OS）は、化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した

※有効性成績（OS）

投与群	イベント数 (%)	OS中央値 [月] (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間) *1 両側P値*2
本剤群（253例）	123 (48.6)	11.5 (9.8, 14.9)	0.70 (0.54, 0.89)
化学療法群（249例）	140 (56.2)	9.5 (7.9, 10.7)	0.0038

*1：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法群との比較。

*2：層別ログランク検定、有意水準0.0226（両側）

OSのKaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数は期間別（本剤群、化学療法群の順）に、0月（253, 249）、3月（234, 212）、6月（191, 150）、9月（109, 87）、12月（52, 37）、15月（29, 19）、18月（14, 11）、21月（4, 1）、24月（1, 0）、27月（0, 0） ②本剤が投与された250例（日本人50例を含む）中219例（87.6%）に副作用が認められた。主な副作用は結膜炎（76例、30.4%）、悪心（73例、29.2%）、末梢性感覺ニューロパシー（67例、26.8%）、脱毛症（61例、24.4%）、鼻出血（57例、22.8%）（データカットオフ：2023年7月24日） 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、組織因子（TF）に対するヒト化モノクローナル抗体と微小管重合阻害作用を有するMMAEを、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。腫瘍細胞の細胞膜上に発現するTFに結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したMMAEがアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍作用 ③*in vitro*試験：ヒト子宮頸癌由来細胞株（CaSki, ME-180及びSiHa）で増殖抑制作用を示した ④*in vivo*試験：子宮頸癌患者由来腫瘍組織片（CEXF 773等）を皮下移植したヌードマウスで腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 チソツマブベドチン（遺伝子組換え）は、抗体薬物複合体（分子量：約153,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のCys残基に、モノメチルアウリストチンEとリンカーからなるベドチン ((3RS)-1-(6-{[(2S)-1-{[(2S)-5-(カルバモイルアミノ)-1-{4-[({{(2S)-1-{[(2S)-1-{[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]（メチル）アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]（メチル）カルバモイル]オキシ)メチル]アミニノ}-1-オキソペンタノ-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基 (C₆H₁₀N₁O₁)；分子量：1,317.63) が結合している。抗体部分は、ヒト組織因子に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。蛋白質部分は、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖蛋白質（分子量：約147,500）である

【備考】 再審査期間中（2025年3月27日から8年）

dupilumab (genetical recombination) (JAN)

デュピルマブ（遺伝子組換え）

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体

449

【基本電子添文】 デュピクセント皮下注シリンジ・皮下注ペン 2025年3月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《デュピクセント皮下注300mgシリンジ 2018.01.19承認》

デュピクセント Dupixent 皮下注シリンジ200・300mg 皮下注ペン300mg (サノフィ)

【組成】 【注射液】：1シリンジ (1.14mL) 中200mg, 1シリンジ又はペン (2mL) 中300mg。pH：5.6～6.2 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】 ①既存治療で効果不十分な次記皮膚疾患 ②アトピー性皮膚炎※ ③〔300mg〕結節性痒疹 ④特発性の慢性蕁麻疹 ②〔300mg〕気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）※ ③〔300mg〕慢性閉塞性肺疾患（既存治療で効果不十分な患者に限る）※ ④〔300mg〕鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）※。※：最適使用推進ガイドライン対象

機能関連注意 ①アトピー性皮膚炎 ②ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いる（臨床成績①②～④参照） ⑤原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用する ⑥本剤投与時も保湿外用剤を継続使用する ②結節性痒疹 ⑦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を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いる（臨床成績②参照） ⑧最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行う ⑨特発性の慢性蕁麻疹：食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の增量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与する（臨床成績③参照） ⑩気管支喘息 ⑪最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与する ⑫本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績④参照） ⑬既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急

性の発作に対しては使用しない ⑭慢性閉塞性肺疾患 ⑮最新のガイドライン等を参考に、長時間作用性β₂刺激薬（LABA）、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）及び吸入ステロイド薬（吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA）の併用療法で全身性ステロイド薬の投与等が必要な増悪をきたす患者に追加して投与する ⑯本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、慢性閉塞性肺疾患の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数等）を考慮した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績⑤参照） ⑰本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いる。慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。⑱鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いる

【用法・用量】 デュピルマブ（遺伝子組換え）として ⑲アトピー性皮膚炎 ⑳成人：初回に600mgを皮下注し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下注 ㉑小児：生後6ヵ月以上的小児には体重に応じて次を皮下注 ㉒5kg以上15kg未満：1回200mgを4週間隔 ㉓15kg以上30kg未満：1回300mgを4週間隔 ㉔30kg以上60kg未満：初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔 ㉕60kg以上：初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔 ㉖結節性痒疹：初回に600mgを皮下注し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下注 ㉗特発性の慢性蕁麻疹 ㉘成人：初回に600mgを皮下注し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下注 ㉙小児：12歳以上的小児には体重に応じて次を皮下注 ㉚30kg以上60kg未満：初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔 ㉛60kg以上：初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔 ㉜気管支喘息：成人及び12歳以上の小児には初回に600mgを皮下注し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下注 ㉝慢性閉塞性肺疾患：1回300mgを2週間隔で皮下注 ㉞鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：1回300mgを2週間隔で皮下注。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下注できる

用法関連注意 ①アトピー性皮膚炎：本剤による治療反応は、投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、中止を考慮する ②アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹：200mgシリンジと300mgシリンジ又は300mgペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mgを投与する際には200mgシリンジを使用しない ③特発性の慢性蕁麻疹：臨床試験において、本剤の24週以降の使用経験は無いため、24週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断する。特に、用法及び用量どおり、24週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けるよう注意する（臨床成績③参照）

【警告】 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行う

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ②本剤によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔

変更後及び中止後の疾患管理も含めて、投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携する。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導する ⑤ショック、アナフィラキシーが現れることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておこう（重大な副作用参照） ⑥長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しない。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行う ⑦臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意する ⑧本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止する（特定背景関連注意①参照） ⑨本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避ける ⑩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、十分な教育訓練を実施した後、本剤による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者自ら又はその保護者が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、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。また、投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行う。使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供する ⑪アトピー性皮膚炎：本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与する ⑫気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患：投与開始後に症状がコントロール不良又は悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導する 【特定背景関連注意】 ⑬合併症・既往歴等のある患者 寄生虫感染患者：投与する前に寄生虫感染の治療を行う（重要な基本的注意①⑩参照） ⑭妊娠婦：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通して胎児に移行することが確認されている ⑮授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている ⑯小児等 ⑰アトピー性皮膚炎：低出生体重児、新生児及び生後6ヶ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない ⑱結節性痒疹、慢性閉塞性肺疾患、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑲特発性の慢性蕁麻疹：6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6歳以上12歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている ⑳気

管支喘息：12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉑高齢者：一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している

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

①重大な副作用 重篤な過敏症：アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血压低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、潮紅、血管性浮腫等が現れる可能性がある（重要な基本的注意①⑩参照）

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼瘙痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液及びリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位瘙痒感、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、注射部位発疹、注射部位皮膚炎	
神経系障害		頭痛	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	
その他		発熱、関節痛	血清病、血清病様反応

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意 ②投与前に300mgシリソジ及び300mgペンは45分以上、200mgシリソジは30分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい ③溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリソジに損傷がみられた場合には使用しない ④投与直前までキャップを外さない。キャップを外したら直ちに投与する ⑤薬剤投与時の注意 ⑥皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行う。腹部へ投与する場合は、ヘその周り5cmを外して投与する。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避ける ⑦正常な皮膚の部位に注射する。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しない ⑧他の薬剤と混合しない ⑨1回で全量を使用する製剤であり、再使用しない 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：本剤投与時の抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6%、約2%及び約1%、12～17歳はそれぞれ約16%、約3%及び約5%，並びに生後6ヶ月～11歳はそれぞれ約2%，0%及び約1%であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8%、約1%及び約3%，特発性の慢性蕁麻疹患者では、それぞれ約7%，約1%及び約2%，気管支喘息患者では、それぞれ約5%，約2%及び約2%，慢性閉塞性肺疾患患者では、それぞれ約8%，約3%及び約3%，鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5%，約2%及び約3%であった。なお、プラセボ群のADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中

和抗体陽性発現割合は、それぞれ約4%，約2%及び約1%であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度1%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた 【取扱い上の注意】 ①冷蔵庫から取り出した後は、外箱に入れたまま25°C以下で保存し、14日以内に使用する ②温めたり、直射日光に晒さない。また、振とうしない 【保存等】 凍結を避け、2~8°Cにて保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度 ②単回投与：日本人健康成人に300mg又は600mgを単回皮下投与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

投与量 (mg)	C_{max} (mg/L)	$t_{max}^{※1}$ (day)	AUC _{last} (mg · day/L)	$t_{1/2z}^{※2}$ (day)
300 (6例)	38.3 ± 15.3	7.01 (6.99–10.00)	700 ± 234	5.13 ± 1.42
600 (6例)	70.1 ± 24.1	7.00 (3.00–7.02)	1,780 ± 699	8.77 ± 5.18

※1：中央値（最小値–最大値）。※2：血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

⑥反復投与（成人）：アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に300mgを隔週で反復投与時のトラフ濃度（mg/L）はアトピー性皮膚炎（219例、16週）73.3 ± 40.0、結節性痒疹（65例、24週）60.2 ± 34.7、特発性の慢性蕁麻疹（62例、24週）63.5 ± 34.2、気管支喘息（544例、24週）69.0 ± 37.8、慢性閉塞性肺疾患（427例、24週）62.1 ± 34.4、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（142例、24週）80.2 ± 35.3（日本人及び外国人データ） ⑦反復投与（小児）：アトピー性皮膚炎に反復投与（16週）時のトラフ濃度（mg/L）は、60kg以上（3例、300mgを2週に1回投与）90.1 ± 26.2、30kg以上60kg未満（14例、200mgを2週に1回投与）62.5 ± 29.7、15kg以上30kg未満（7例、300mgを4週に1回投与）86.6 ± 29.9、5kg以上15kg未満（3例、200mgを4週に1回投与）95.7 ± 38.6（日本人データ）

⑧母集団薬物動態解析：本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6L。母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10~12週間と推定 ⑨吸収：母集団薬物動態解析により推定される皮下注時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61~64% 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ⑩アトピー性皮膚炎 ⑪国際共同第III相併用療法試験（成人）：日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症※1のアトピー性皮膚炎（AD）患者740例（日本人患者117例を含む）を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤300mgを2週に1回（Q2W）又は毎週1回（QW）、若しくはプラセボを52週間投与。本剤群では投与1目目に初回用量として本剤600mgを投与※2 ⑫ベースラインの医師による全般評価（IGA）スコアは3.5 ± 0.5、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアは32.5 ± 12.9。主要有効性評価項目とした投

与後16週時点のIGA≤1達成率※3及びEASI-75達成率※4において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した。※1：IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、瘙痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上。※2：投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスボリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止。※3：IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合。※4：EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

《アトピー性皮膚炎・国際共同第III相併用療法試験の成績（成人）#》

	全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群と の差、p値 ※1, 2
16週	IGA≤1達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3 [16.3,36.3] p<0.0001
	EASI-75達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 [35.7,55.7] p<0.0001
	瘙痒NRS≥4点 改善達成率※3	58.8 (60/102)	19.7 (59/299)	39.1 [28.5,49.7] p<0.0001
52週	IGA≤1達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5 [12.8,32.3] p<0.0001
	EASI-75達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4 [30.1,50.7] p<0.0001
	瘙痒NRS≥4点 改善達成率※3	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 [24.2,45.1] p<0.0001

	日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群と の差
16週	IGA≤1達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0 [-13.2, 41.7]
	EASI-75達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3 [12.5, 65.0]
	瘙痒NRS≥4点 改善達成率※3	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 [-7.82, 48.5]
52週	IGA≤1達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1 [-7.78, 46.5]
	EASI-75達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9 [-2.15, 52.3]
	瘙痒NRS≥4点 改善達成率※3	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 [-12.5, 44.0]

%（例数）。[]：95%信頼区間。中止例又は救済治療例はNon-responderとした。#：承認用法・用量である300mgQ2Wのみ提示。※1：地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ表中に表示）。※2：プラセボ群と

各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整。^{※3}：瘙痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

①本剤Q2W群での副作用は33.6%（37/110例）、プラセボ群の副作用は28.6%（90/315例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%（効能関連注意①④参照）⑥国際共同第III相単独療法試験（成人）：日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等^{※1}からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症^{※2}のAD患者671例

（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与^{※3} ⑦本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgを投与。ベースラインのIGAスコアは3.5 ± 0.5、EASIスコアは33.6 ± 14.0。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≤1達成率^{※4}及びEASI-75達成率^{※5}において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した。^{※1}：ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者。^{※2}：IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、瘙痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上。

^{※3}：投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスボリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止。

^{※4}：IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合。^{※5}：EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

《アトピー性皮膚炎・国際共同第III相単独療法試験の成績（成人）》[#]

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差、p値 ^{※1, 2}
IGA≤1達成率	37.9 (85/224)	10.3 (23/224)	27.7 [20.2,35.2] p<0.0001
EASI-75達成率	51.3 (115/224)	14.7 (33/224)	36.6 [28.6,44.6] p<0.0001
瘙痒NRS≥4点改善達成率 ^{※3}	40.8 (87/213)	12.3 (26/212)	28.6 [20.7,36.5]

日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差
IGA≤1達成率	19.4 (7/36)	2.9 (1/35)	16.6 [- 6.36,38.8]
EASI-75達成率	25.0 (9/36)	0.0 (0/35)	25.0 [2.16,46.5]
瘙痒NRS≥4点改善達成率 ^{※3}	25.0 (8/32)	0.0 (0/34)	25.0 [1.35,47.6]

%（例数）。[]：95%信頼区間。中止例又は救済治療例はNon-responderとした。[#]：承認用法・用量である300mgQ2Wのみ提示。^{※1}：地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）。^{※2}：プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整。^{※3}：瘙痒NRSスコアの日内最大値の週平均

均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

①本剤Q2W群での副作用は28.8%（66/229例）、プラセボ群に18.0%（40/222例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%（効能関連注意①④参照）⑥国内第III相試験（生後6ヵ月以上18歳未満の小児）：日本の分類でミディアムからストロングクラスのステロイド外用薬で効果不十分な、生後6ヵ月以上18歳未満の中等症から重症^{※1}の日本人AD患者62例を対象に、ステロイド外用剤に上乗せしてベースライン時の体重に応じて本剤又はプラセボを16週間、盲検下で投与^{※2}。体重別の用法・用量は、(1)体重5kg以上15kg未満：1回200mgを4週に1回（Q4W）、(2)体重15kg以上30kg未満：1回300mgをQ4W、(3)体重30kg以上60kg未満：投与1日目に初回用量400mg、その後200mgをQ2W、(4)体重60kg以上：投与1日目に初回用量600mg、その後300mgをQ2W。^{※1}：IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、体表面積に占めるAD病変の割合が10%超、瘙痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上（12歳以上18歳未満）、痒みNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上（6歳以上12歳未満）、又は搔破/痒みNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上（生後6ヵ月以上6歳未満）。^{※2}：投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスボリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した ⑦ベースライン時のEASIスコアは25.2 ± 6.8。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のEASI-75達成率（EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合）は、本剤群43.3%（13/30例）、プラセボ群18.8%（6/32例）、プラセボ群との差〔95%信頼区間〕25.1 [3.26, 46.90]で、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P値[#]：0.0304）改善効果を示した。また、投与後52週時点（非盲検延長期）における本剤群のEASI-75達成率は62.9%。[#]：層別因子（ベースライン時で生後6ヵ月以上6歳未満、6歳以上12歳未満かつIGAスコアが3、6歳以上12歳未満かつIGAスコアが4、12歳以上）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定④投与16週までの本剤群での副作用は16.7%（5/30例）、プラセボ群では9.4%（3/32例）に認められ、本剤群の主な副作用はアレルギー性結膜炎6.7%（効能関連注意①④参照）②結節性痒疹 国際共同第III相試験：日本の分類でウィークからベリーストロングのステロイド外用薬で効果不十分^{※1}な、又はステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の結節性痒疹^{※2}患者151例（日本人患者16例を含む）を対象に、本剤300mgを2週に1回（Q2W）、又はプラセボを24週間投与。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った ④主要評価項目である投与後24週時点のWI-NRSスコア^{※3}がベースラインから4点以上改善した患者の割合において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善を示した。^{※1}：ステロイド外用薬を2週間使用しても最悪の瘙痒スコア（WI-NRSスコア）が週平均で7以上、両脚、両腕又は体幹の少なくとも2つの体表面領域に合計20カ所以上の結節性痒疹の病変（IGA PN-Sスコアが3又は4相当）を有する患者。^{※2}次の所見に基づき診断；6週間以上の持続する慢性瘙痒がある、繰り返し搔く病歴又は徵候がある、多発性の限局性/全身性痒疹の結節性皮膚病変がある

《投与後24週時点の有効性の成績（ITT集団）》

評価項目	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差、p値※4
WI-NRS≥4点改善達成率※3	60.0 (45/75)	18.4 (14/76)	42.7 [27.76, 57.72] p<0.0001
IGA PN-S (0又は1) 達成率※3	48.0 (36/75)	18.4 (14/76)	28.3 [13.41, 43.16]

[] : 95%信頼区間。※3 : WI-NRSスコア (0-10点のスケールで評価される過去24時間の最悪の瘙痒の程度の週平均) ; IGA PN-Sスコア (0-4点のスケールで評価される結節性痒疹の病期に関する医師による全般評価)。WI-NRSスコア、IGAPN-Sスコアはスコアの減少が改善を意味する。※4 : アトピーの既往の有無、外用ステロイド薬又は外用カルシニューリン阻害薬の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定 (主要有効性評価項目についてのみ表示)

⑥本剤群での副作用は14.7% (11/75例)、プラセボ群では13.3% (10/75例)に認められ、本剤群の主な副作用は注射部位反応4.0% (効能関連注意②③参照) ③特発性の慢性蕁麻疹国際共同第III相試験：第二世代ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の使用で効果不十分※1な6歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者138例 [12歳以上的小児患者4例及び6歳以上12歳未満の小児患者2例※2を含む、そのうち12例の日本人 (いずれも成人) を含む] を対象に、本剤300mgを2週に1回 (成人及び60kg以上の12歳以上の小児患者) 又は本剤200mgを2週に1回 (60kg未満の12歳以上の小児患者及び30kg以上の6歳以上12歳未満の小児患者)、又はプラセボを24週間投与。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mg (300mgを2週に1回の場合) 又は400mg (200mgを2週に1回の場合) の投与を行った。※1 : ランダム化前のUAS7及びISS7がそれぞれ16及び8以上を有するオマリズマブの投与歴のない患者。※2 : 6歳以上12歳未満の小児患者はいずれも治験薬投与を早期に中止 ④主要評価項目である投与24週時における7日間の瘙痒重症度スコア (ISS7) のベースラインからの変化量 (減少)において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な (P=0.0005) 改善効果を示した

《投与24週後のISS7^{#1}の変化量 (ITT集団)》

全体集団	本剤群	プラセボ群
ベースライン	16.10 ± 3.98 (70例)	15.74 ± 4.11 (68例)
投与24週後 ^{#2}	5.28 ± 5.88 (64例)	8.06 ± 6.64 (53例)
ベースラインからの変化量	-10.24 [-12.03, -8.46]	-6.01 [-7.85, -4.17]
プラセボ群との差 ^{#3} [95%信頼区間] p値	-4.23 [-6.63, -1.84] p=0.0005	—

平均値 ± 標準偏差 (例数) 又は最小二乗平均値 [95%CI]。

#1 : 0-3点のスケールで評価される過去24時間の瘙痒の程度を毎日同じ時間に記録して7日間合計した瘙痒重症度スコア (範囲は0~21)。#2 : 救済治療を受けた患者を含む実測値。#3 : 補完された完全データの各々についてベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、および地域を共変量とした共分散分析により解析を行った

⑥本剤群での副作用は14.3% (10/70例)、プラセボ群では23.5% (16/68例)に認められ、本剤群の主な副作用は注射部位紅斑4.3%、及び注射部位反応4.3% (効能関連注意③、用法関連注意③参照) ④気管支喘息 国際共同第III相試験：中用量

又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1,902例※1 (日本人患者114例を含む) を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg※2又は300mg※2、もしくはそれぞれと対応するプラセボを52週間Q2W投与 ④主要有効性評価項目とした喘息増悪 (全身ステロイド薬による3日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診) の発生率※3及び12週時点のFEV₁の変化量※4で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した。※1 : ベースライン時の血中好酸球数が1,500/ μ L超の患者は除外。※2 : 投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与。※3 : 52週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率。※4 : 投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量

《投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率 (ITT集団)》

全体集団	300mg群 (633例)	プラセボ群 (321例)
総観察期間 (人・年)	612.5	313.2
喘息増悪発生件数 (回)	343	342
年間増悪発生率 (回/人・年)	0.560	1.092
年間増悪発生率※ (回/人・年)	0.524 [0.450, 0.611]	0.970 [0.810, 1.160]
プラセボ群との比※	0.540 [0.430, 0.680]	—
p値※	p<0.0001	—

日本人部分集団	300mg群 (41例)	プラセボ群 (17例)
総観察期間 (人・年)	40.2	17.0
喘息増悪発生件数 (回)	17	21
年間増悪発生率 (回/人・年)	0.423	1.238
年間増悪発生率※ (回/人・年)	0.309 [0.139, 0.687]	1.232 [0.502, 3.025]
プラセボ群との比※	0.251 [0.072, 0.874]	—

[] : 95%信頼区間。※ : 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

《投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV₁ (L) の変化量 (ITT集団)》

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78 ± 0.60 (633例)	1.75 ± 0.57 (321例)
投与12週後	2.09 ± 0.70 (610例)	1.93 ± 0.68 (313例)
ベースラインからの変化量	0.31 ± 0.43 (610例)	0.18 ± 0.39 (313例)
プラセボ群との差※	0.13 [0.08, 0.18]	—
p値※	p<0.0001	—

日本人部分集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.75 ± 0.64 (41例)	1.76 ± 0.43 (17例)
投与12週後	2.02 ± 0.63 (41例)	1.88 ± 0.55 (17例)
ベースラインからの変化量	0.28 ± 0.43 (41例)	0.12 ± 0.32 (17例)
プラセボ群との差※	0.17 [-0.04, 0.37]	—

[] : 95%信頼区間。※ : 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした

MMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定
 《バイオマーカーの区別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率 (ITT集団) [回/人・年 (例数)]》

マー カー	区分 (ベース ライン時)	年間発生率 300mg群	年間発生率 プラセボ群	プラセボ群 との比※
血中好酸球数	150/ μ L未満	0.805 (181)	0.779 (83)	1.149 [0.747, 1.767]
	150以上 300/ μ L未満	0.475 (175)	0.845 (95)	0.557 [0.350, 0.888]
	300以上 500/ μ L未満	0.496 (136)	1.393 (68)	0.366 [0.225, 0.596]
	500/ μ L以上	0.413 (141)	1.486 (74)	0.287 [0.184, 0.449]
FeNO	25ppb未満	0.639 (317)	0.863 (144)	0.792 [0.572, 1.098]
	25以上 50ppb未満	0.489 (186)	1.183 (97)	0.442 [0.282, 0.693]
	50ppb以上	0.485 (124)	1.444 (75)	0.305 [0.188, 0.494]
総IgE 濃度	61 IU/mL未満	0.681 (149)	0.792 (83)	0.817 [0.511, 1.307]
	61以上167 IU/mL未満	0.535 (156)	1.344 (74)	0.420 [0.275, 0.641]
	167以上449 IU/mL未満	0.616 (164)	1.008 (84)	0.685 [0.424, 1.106]
	449 IU/mL 以上	0.402 (157)	1.291 (77)	0.375 [0.232, 0.606]

[] : 95%信頼区間。※ : 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

《バイオマーカーの区別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (ITT集団) [平均値 ± 標準偏差 (例数)]》

マー カー	区分 (ベース ライン時)	変化量 300mg群	変化量 プラセボ群	プラセボ群 との差※
血中好酸球数	150/ μ L未満	0.19 ± 0.37 (176)	0.11 ± 0.41 (83)	0.09 [-0.01, 0.18]
	150以上 300/ μ L未満	0.22 ± 0.45 (168)	0.22 ± 0.36 (90)	-0.00 [-0.10, 0.10]
	300以上 500/ μ L未満	0.36 ± 0.39 (131)	0.17 ± 0.39 (66)	0.18 [0.07, 0.30]
	500/ μ L以上	0.50 ± 0.45 (135)	0.22 ± 0.41 (73)	0.30 [0.19, 0.42]
FeNO	25ppb未満	0.20 ± 0.37 (309)	0.17 ± 0.36 (141)	0.03 [-0.04, 0.10]
	25以上 50ppb未満	0.32 ± 0.40 (182)	0.18 ± 0.37 (94)	0.12 [0.03, 0.21]

	50ppb以上	0.59 ± 0.51 (113)	0.20 ± 0.48 (73)	0.39 [0.26, 0.52]
総IgE 濃度	61 IU/mL未満	0.21 ± 0.36 (143)	0.19 ± 0.39 (78)	0.05 [-0.04, 0.14]
	61以上167 IU/mL未満	0.28 ± 0.38 (151)	0.23 ± 0.40 (73)	0.05 [-0.05, 0.15]
	167以上449 IU/mL未満	0.34 ± 0.47 (156)	0.08 ± 0.31 (83)	0.26 [0.15, 0.36]
	449 IU/mL 以上	0.39 ± 0.49 (154)	0.24 ± 0.46 (76)	0.13 [0.01, 0.25]

[] : 95%信頼区間。※ : 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV₁値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定
 ⑥本剤300mg群での副作用は22.6% (143/632例)、プラセボ群では14.0% (45/321例)に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位瘙痒症4.7% (効能関連注意④⑥参照) ⑤慢性閉塞性肺疾患 国際共同第III相試験 ⑥LABA、LAMA及び吸入ステロイド薬（吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA）の併用療法で効果不十分※1な、40歳以上の慢性閉塞性肺疾患患者931例（日本人患者13例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤300mgを2週に1回、又はプラセボを52週間投与。主要評価項目である中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患増悪イベントの年間発現率※2において、本剤群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した (P値 : 0.0005)。※1 : 気管支拡張薬投与後のFEV₁/努力肺活量比が0.70未満かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の30%超70%以下の気流閉塞、組入れ前の1年内に中等度の増悪が2回以上又は重度の増悪が1回以上かつMRC息切れスケールでGrade2以上、スクリーニング時の血中好酸球数が300/ μ L以上の患者。※2 : 中等度の増悪は全身性ステロイド薬及び/又は抗菌薬の投与を必要とする増悪イベント、重度の増悪は入院若しくは救急治療部/救急処置室での24時間を超える観察を必要とする、又は死亡に至った増悪イベント

《投与52週後までの中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患増悪イベントの年間発現率 (ITT集団)》

	本剤群 (463例)	プラセボ群 (468例)
総観察期間 (人・年)	453.1	451.8
増悪発生件数 (回)	296	422
年間増悪発生率※3 (回/人・年)	0.65	0.93
年間増悪発生率※4 (回/人・年) [95.1%信頼区間]	0.788 [0.655, 0.949]	1.113 [0.941, 1.316]
プラセボ群との比※5 [95.1%信頼区間] p値※5	0.708 [0.583, 0.861] 0.0005	—

※3 : 52週間の治験薬投与期間中に発生した増悪イベントの総数を、52週間の治療期間中に追跡された患者人年の総数で割ったもの。※4 : 52週間の治験薬投与期間中に発現した増悪イベントの総数を目的変数とし、投与群、地域、ICS用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の疾患重症度、試験開始前

1年以内の中等度から重度のCOPD増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル。※5：有意水準両側4.9%

《気管支拡張薬投与前FEV₁ (L) の変化量 (ITT集団) [平均値 ± 標準偏差 (例数)]》

	本剤群	プラセボ群
ベースライン	1.28 ± 0.45 (462)	1.32 ± 0.46 (468)
投与12週後 〔ベースラインからの変化量〕	1.43 ± 0.55 (444) 〔0.14 ± 0.37 (444)〕	1.38 ± 0.51 (437) 〔0.06 ± 0.30 (437)〕
投与12週後 プラセボ群との差 ^{※6} 〔95%信頼区間〕	0.080 〔0.038, 0.122〕	—
投与52週後 〔ベースラインからの変化量〕	1.44 ± 0.57 (421) 〔0.14 ± 0.39 (421)〕	1.39 ± 0.53 (418) 〔0.05 ± 0.32 (418)〕
投与52週後 プラセボ群との差 ^{※6} 〔95%信頼区間〕	0.076 〔0.031, 0.121〕	—

※6：12週後又は52週後の気管支拡張薬投与前FEV₁ (L) の変化量を目的変数とし、投与群、年齢、性別、身長、地域、ICS用量、スクリーニング時の喫煙状況、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の気管支拡張薬投与前FEV₁、FEV₁のベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法

⑥本剤群での副作用は7.5% (35/464例)、プラセボ群では3.9% (18/467例) に認められ、本剤群で最も多く見られた副作用は注射部位反応1.5% (効能関連注意⑤⑥参照) ⑥鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 ⑦国際共同第III相試験：手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[#]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例（日本人患者49例を含む）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間2週に1回 (Q2W) (Q2W群) 又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで4週に1回 (Q4W) 投与 (Q2W-Q4W群)、若しくはプラセボを52週間投与。[#]：両側鼻茸スコアが5以上（各鼻孔スコアは2以上）、鼻閉重症度スコアが2以上で週平均が1を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏/後鼻漏）といったその他の症状を有する患者 ⑦3つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay (LMK) スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群 (Q2W群及びQ2W-Q4W群) はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した（全てp<0.0001）

《投与後24週時点のベースラインからの変化量の調整平均及び群間差 (ITT集団)》

評価項目		本剤併合群 ^{※5} (295例)	プラセボ群 (153例)
鼻茸スコア ^{※1}	投与前 ^{※2}	6.18	5.96
	変化量 ^{※3}	-1.71	0.01
	プラセボ群との差 ^{※4}	-1.80 〔-2.10, -1.51〕	—
鼻閉重症度 ^{※1}	投与前 ^{※2}	2.46	2.28
	変化量 ^{※3}	-1.25	-0.38
	プラセボ群との差 ^{※4}	-0.87 〔-1.03, -0.71〕	—
LMK スコア ^{※1}	投与前 ^{※2}	18.12	17.65
	変化量 ^{※3}	-5.21	-0.09

	プラセボ群との差 ^{※4}	-5.13 〔-5.80, -4.46〕	—
UPSTIT ^{※1}	投与前 ^{※2}	13.53	13.78
	変化量 ^{※3}	9.71	-0.81
	プラセボ群との差 ^{※4}	10.52 〔8.98, 12.07〕	—

《投与後52週時点のベースラインからの変化量の調整平均及び群間差 (ITT集団)》

評価項目		本剤Q2W群 (150例)	本剤Q2W-Q4W群 (145例)	プラセボ群 (153例)
鼻茸スコア ^{※1}	投与前 ^{※2}	6.07	6.29	5.96
	変化量 ^{※3}	-2.24	-2.06	0.15
	プラセボ群との差 ^{※4}	-2.40 〔-2.77, -2.02〕	-2.21 〔-2.59, -1.83〕	—
鼻閉重症度 ^{※1}	投与前 ^{※2}	2.48	2.44	2.38
	変化量 ^{※3}	-1.35	-1.48	-0.37
	プラセボ群との差 ^{※4}	-0.98 〔-1.17, -0.79〕	-1.10 〔-1.29, -0.91〕	—
LMKスコア ^{※1}	投与前 ^{※2}	18.42	17.81	17.65
	変化量 ^{※3}	-6.83	-5.60	0.11
	プラセボ群との差 ^{※4}	-6.94 〔-7.87, -6.01〕	-5.71 〔-6.64, -4.77〕	—
UPSTIT ^{※1}	投与前 ^{※2}	13.46	13.60	13.78
	変化量 ^{※3}	9.53	9.99	-0.77
	プラセボ群との差 ^{※4}	10.30 〔8.50, 12.10〕	10.76 〔8.95, 12.57〕	—

〔 〕：95%信頼区間。※1：鼻茸スコア (0-8点)；鼻閉重症度 (0-3点)；LMK (sinus opacification on the Lund-MacKay total CT) スコア (0-24点)；UPSTIT (University of Pennsylvania smell identification test) (0-40点)。鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSTITはスコアの増加が改善を意味する。※2：平均値。※3：調整平均。※4：WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。※5：Q2W群とQ2W-Q4W群の併合 ⑥本剤Q2W群での副作用は24.2% (36/149例)、Q2W-Q4W群では27.7% (41/148例)、プラセボ群では22.0% (33/150例) に認められ、本剤Q2W群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%，及び注射部位反応3.4%及び5.4% ⑥国内第IV相試験：手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[#]な、18歳以上の日本人の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者25例を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬非併用下で本剤300mgを2週に1回、52週間投与。なお、投与16週及び24週の両時点の鼻茸スコアがベースラインから2点以上改善した被験者では、投与24週以降、本剤300mgを4週に1回投与に変更することが許容された。[#]：両側鼻茸スコアが5以上（各鼻孔スコアは2以上）、鼻閉重症度スコアが2以上で週平均が1を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏/後鼻漏）といったその他の症状を有する患者 ⑦主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコアがベースラインから1点以上改善した被験者の割合は92.0% (23/25例)。評価項目ごとのベースラインからの変化量（本剤群25例）は次表のとおり

評価項目	鼻茸スコア※1	鼻閉重症度※1	LMKスコア※1
投与前	6.4 ± 1.4	2.7 ± 0.6	18.3 ± 4.2
投与24週時点の変化量※2	-2.4 ± 1.7	-1.6 ± 1.1	-5.6 ± 4.5
投与52週時点の変化量※2	-2.2 ± 2.0※3	-1.8 ± 1.2※3	-7.0 ± 4.4※3

※1：鼻茸スコア（0-8点）；鼻閉重症度（0-3点）；LMKスコア（0-24点）。スコアの減少が改善を意味する。※2：WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により解析。※3：投与24週以降、本剤300mgを4週に1回投与に変更した3例の成績を含む
①副作用は8%（2/25例）に認められ、頭部不快感（1件）、鼻痛（1件）及び注射部位紅斑（1件）
【薬効薬理】①作用機序：本剤は、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカイン
②IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用：高親和性にヒトIL-4R α に結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達をin vitro及びin vivoで抑制
③2型炎症モデルにおける炎症抑制作用：内因性マウスIL-4及びIL-4R α の外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルで、本剤は、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制

【性状】 デュピルマブ（遺伝子組換え）は、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により產生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4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152,000）

【備考】 再審査期間中（アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎について2026年1月18日まで。結節性痒疹について2023年6月26日から4年。アトピー性皮膚炎の小児用法・用量について2023年9月25日から4年。特発性の慢性蕁麻疹について2024年2月9日から4年。慢性閉塞性肺疾患について2025年3月27日から4年）。（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

【保険通知】 平成30年4月17日保医発0417第5号（令和7年3月27日保医発0327第4号により改正済）抗IL-4受容体αサブユニット抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（1）デュピクセント皮下注300mgシリンジ、同皮下注300mgペン及び同皮下注200mgシリンジについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること（2）アトピー性皮膚炎本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載する

こと 1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）ア 成人アトピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修及び3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む6年以上の臨床経験を有していること 2) 本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（「前治療要件ア」から「前治療要件ウ」までのうち該当するものを記載）ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6か月以上行っている イ 小児アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ミディアムクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6か月以上行っている。なお、ミディアムクラスのステロイド外用薬で効果不十分の患者に対しては、本剤の投与を開始する前にストロングクラスのステロイド外用薬での治療も考慮すること ウ 成人アトピー性皮膚炎又は小児アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難 3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値 ア IGAスコア イ 全身又は頭頸部のEASIスコア ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合（%） 4) 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合、次に掲げる数値 ア 体重（kg）（3）気管支喘息 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の気管支喘息に関する呼吸器科診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること ウ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修かつ3年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること 2) 本製剤投与前の長期管理薬による治療の状況及び投与理由（「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載）ア 高用量吸入ステロイド薬（ICS）とその他の長期管理薬（長時間作用性 β 2刺激薬、長時間作用性ムスカリ受容体拮抗薬（成人のみ）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に1回以上きたしている イ 中用量ICSとその他の長期管理薬（長時間作用性 β 2刺激薬、長時間作用性ムスカリ受容体拮抗薬（成人のみ）、ロイコトリエン受容体拮抗薬）

テオフィリン徐放製剤)を併用してもコントロール不良で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に1回以上きたしている 3) 2) で「患者要件イ」に該当する場合は、ICSを該当用量以上に增量することが不適切であると判断した理由 (4) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 ①本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 本製剤に関する治療の責任者として、次に掲げる要件を満たす医師が配置されている施設である旨(「施設要件ア」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること 2) 次に掲げる患者の要件アからウのすべてに該当する旨 ア 慢性副鼻腔炎の確定診断がなされている イ 「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある。」又は「既存の治療を行ってもコントロール不十分であって、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術が適応とならない。」ウ 既存の治療によっても以下のすべての症状が認められる ・内視鏡検査による鼻茸スコアが各鼻腔とも2点以上かつ両側の合計が5点以上 ・鼻閉重症度スコアが2(中等症)以上(8週間以上持続していること) ・嗅覚障害、鼻汁(前鼻漏/後鼻漏)等(8週間以上持続していること) 3) 2) でイのうち「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある。」に該当する場合は、慢性副鼻腔炎に対する手術を行った実施年月日。「既存の治療を行ってもコントロール不十分であって、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術が適応とならない。」に該当する場合は、手術が適応となないと判断した理由 4) 本製剤投与前における各鼻腔の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び嗅覚障害、鼻汁(前鼻漏/後鼻漏)等が継続している期間 ②本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること 2) 1) でイに該当する場合は、アの要件を満たす医師が配置されている施設と連携して本剤の効果判定を行った旨 3) 本製剤の継続投与前における各鼻腔の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコア 4) 24週間を超えて本製剤を投与する場合は、継続して投与することが必要かつ適切と判断した理由 (5) 慢性閉塞性肺疾患 ①本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設(「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載) ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、3年以上の慢性閉塞性肺疾患に関する呼吸器科診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、3年以上の慢性閉塞性肺疾患に関連するアレルギー診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること 2) 次に掲げるすべての項目の値 ア 気管支拡張薬投与後の予測1秒量に対する比率(%FEV1) イ 血中好酸球数 3) 長時間作用性抗コリン薬(以下、LAMA)、長時間作用性 β 2刺激薬(以下、LABA)及び吸入ステロイド薬(以下、ICS)の併用療法(ICSが禁忌の場合はLAMA及びLABAの併用療法)による治療期間 4) 本製剤投与前の長期管理薬による治療の状況(「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載) ア 中等度の増悪を年2回以上(うち1回は全身性ステロイド薬の投与が必要であった)認め、このうち少なくとも1回の増悪はLAMA、LABA及びICS(ICSが禁忌の場合はLAMA及びLABA)の併用中に発現している イ LAMA、LABA及びICS(ICSが禁忌の場合はLAMA及びLABA)の併用中に重度の増悪を年1回以上認めている 5) 禁煙、呼吸リハビリテーション等の非薬物療法に関する管理計画を作成した年月日 6) 上記5)の管理計画に基づく非薬物療法の実施を確認した直近の年月日 ②本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1) 本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか。(「投与期間ア」から「投与期間ウ」までのうち該当するものを記載) ア 12週間未満 イ 12週間以上52週間未満 ウ 52週間以上 2) 本製剤投与中、(5) ①の5)の管理計画に基づく非薬物療法の実施を確認した直近の年月日 3) 12週間及び52週間を目安に実施する肺機能及び健康状態の改善、急性増悪の発現状況等の確認を踏まえ、本剤投与の継続が必要と判断した理由

平成31年4月26日保医発0426第3号(令和5年11月21日保医発1121第1号により改正済) 揭示事項等告示及び特掲診療料の施設基準等の一部改正に伴う留意事項について デュピクセント皮下注300mgシリンジ、同皮下注300mgペン及び同皮下注200mgシリンジ ①本製剤は、デュピルマブ製剤であり、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ので、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
令和5年6月26日保医発0626第1号 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について デュピクセント皮下注300mgシリンジ及び同皮下注300mgペン ①本製剤を「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」に用いる場合は、本製剤の警告において、「本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。」また、効能又は効果に関連する注意において、「最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。」とされていることから、結節性痒疹の診断及び治療に精通した医師のもとで、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 ②本製剤を「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「「17.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を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いること。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ア 既存治療として使用していた薬剤の品名及び使用期間(既存治療として薬剤を使用していない場合はその理由) イ 投与開始時の痒疹結節数 ウ 投与開始時の病変部位 エ 投与開始時のそう痒スコア
令和5年11月21日保医発1121第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について デュピクセント皮下注200mgシリンジ 本製剤は、既に薬価収載後1年以上経過している「デュピクセント皮下注300mgシリンジ及び同皮下注300mgペン」(以下「既收

載品」という。)と有効成分が同一であり、今般、既収載品において小児における用法・用量が追加されたことに伴い、当該用法・用量に必要となる製剤として承認された剤形追加医薬品で

あることから、掲示事項等告示第10第2号(一)に規定する新医薬品に係る投薬期間制限(14日間を限度とする。)は適用されないものであること

durvalumab (genetical recombination) (JAN)

デュルバルマブ（遺伝子組換え）

抗悪性腫瘍剤・ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

429

【基本電子添文】 イミフィンジ点滴静注2025年3月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《イミフィンジ点滴静注120・500mg 2018.07.02承認》

イミフィンジ *Imfinzi* 点滴静注120・500mg (アストラゼネカ)

【組成】 【注射液】：1バイアル (2.4mL) 中120mg, (10mL) 中500mg。pH : 5.5~6.5 浸透圧比：約1.3

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】 ①切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③進展型小細胞肺癌 ④限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 ⑤切除不能な肝細胞癌 ⑥治癒切除不能な胆道癌 ⑦進行・再発の子宮体癌

効能関連注意 ①切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 ②本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ③根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とする ④切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ⑤本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ⑥臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績②参照） ⑦進展型小細胞肺癌：臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績③参照） ⑧限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 ⑨本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ⑩根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とする ⑪切除不能な肝細胞癌 ⑫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 ⑬臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績⑤参照） ⑭治癒切除不能な胆道癌：本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ⑮進行・再発の子宮体癌 ⑯本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ⑰臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績⑦参照） ⑱本剤の有効性は、PD-L1発現状況により異なる傾向が示唆されている。PD-L1発現状況別の有効性について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う（臨床成績⑦参照）

【用法・用量】 デュルバルマブ（遺伝子組換え）として ①切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法：1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。投与期間は12ヵ月間までとする。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kgとする ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回1,500mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注。その後、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kgとする ③進展型小細胞肺癌：白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、1回1,500mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注。その後、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kgとする ④限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法：1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。投与期間は24ヵ月間まで。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kgとする ⑤切除不能な肝細胞癌：1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kgとする ⑥治癒切除不能な胆道癌：ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチソとの併用において、3週間間隔で、1回1,500mgを60分間以上かけて点滴静注。3週間間隔での繰り返し投与後、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kgとする ⑦進行・再発の子宮体癌：カルボプラチソ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、1回1,120mgを3週間間隔で、60分間以上かけて点滴静注。その後の維持療法において、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。ただし、体重30kg以下の場合、維持療法における1回投与量は、20mg/kgとする

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

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	Grade 3又は4の場合	中止
肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限の3~10倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	・ AST若しくはALTが基準値上限の10倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・ AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	中止
肝機能障害（ベースラインのAST若しくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者）	・ AST若しくはALTがベースラインの2.5倍未満に回復するまで休薬 ・ AST若しくはALTがベースラインの2.5~5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 ・ AST若しくはALTがベースラインの2.5~5倍、かつ基準値上限の20倍以	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで休薬

	下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍に増加し、本剤以外に原因がない場合	
	・ AST若しくはALTがベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・ 総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・ AST若しくはALTがベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	中止
大腸炎・下痢	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	Grade 3の場合	・ Grade 1以下に回復するまで休薬 ・ トレメリムマブ（遺伝子組換え）との併用の場合は、本剤を中止
	Grade 4の場合	中止
消化管穿孔	全Grade	中止
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2～4の場合	症状が安定するまで休薬
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	中止
筋炎	Grade 2又は3の場合	・ Grade 1以下に回復するまで休薬 ・ 30日以内にGrade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徵候が現れた場合は、中止
	Grade 4の場合	中止
心筋炎	Grade 2～4の場合	中止
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	中止
脳炎	Grade 2～4の場合	中止
神経障害	Grade 2の場合	・ Grade 1以下に回復するまで休薬 ・ 30日以内にGrade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徵候が現れた場合は、中止
	・ Grade 3又は4の場合 ・ Grade 2～4のギラン・バレー症候群の場合	中止
皮膚障害	・ Grade 2で1週間以上継続した場合 ・ Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	・ Grade 4の場合 ・ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）の場合	中止

Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	中断又は投与速度を50%減速
	Grade 3又は4の場合	中止
赤芽球癆	全Grade	中止
オラパリブとの併用投与下の自己免疫性溶血性貧血	全Grade	本剤及びオラパリブを中止
前記以外の副作用（甲状腺機能低下症、1型糖尿病を除く）	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	Grade 4の場合	中止

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

②切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法：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切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：併用する他の抗悪性腫瘍剤は、臨床成績の項の内容を熟知し選択する（臨床成績②参照） ④限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法：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 ⑤切除不能な肝細胞癌：本剤の用法及び用量は臨床成績の項の内容を熟知し、併用投与及び単独投与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⑥参照） ⑥進行・再発の子宮体癌：カルボプラチナ及びパクリタキセルとの併用において投与を開始する

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する ②間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が現われ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、異常が認められた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用④参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態が現れることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行う。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮する。また、投与終了後に重篤な副作用が現れることがあるので、投与終了後も観察を十分に行う ②間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が現れることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する（警告②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用④参照） ③甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察する。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮する（重大な副作用④～⑦参照） ④1型糖尿病が現れるがあるので、口渴、恶心、嘔吐等の

発現や血糖値の上昇に十分注意する（重大な副作用⑦参照） ⑤肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑧参照） ⑥腎障害が現れることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑨参照） ⑦筋炎、横紋筋融解症が現れることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行う（重大な副作用⑩参照） ⑧心筋炎が現れることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行う（重大な副作用⑪参照） ⑨重症筋無力症が現れることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行う（重大な副作用⑫参照） ⑩Infusion reactionが現れることがある、2回目以降の投与時にもInfusion reactionが現れることがあるので、投与時には毎回患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑬参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者：自己免疫疾患が増悪するおそれがある ③間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が発現又は増悪するおそれがある（警告②、重要な基本的注意②、重大な副作用④参照） ④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ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意③参照） ⑤妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与時に、AUC比較で臨床用量（1,500mgを3週間間隔又は4週間間隔で投与）における曝露量の約3.4倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいてPD-L1経路の阻害により流産率が増加することが報告されている（特定背景関連注意②参照） ⑥授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト母乳中の移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている ⑦小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者：患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、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間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）

（5.7%）：（警告②、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥参照） ③大腸炎（1.3%）、重度の下痢（1.0%）：持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、中止する等の適切な処置を行う ④甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（10.0%）、甲状腺機能亢進症（6.7%）等の甲状腺機能障害が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ⑤副腎機能障害：副腎機能不全（0.9%）等の副腎機能障害が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ⑥下垂体機能障害：下

垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ⑦1型糖尿病：1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）が現れ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行う（重要な基本的注意④参照） ⑧肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎：AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.1%）、肝炎（2.2%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）が現れることがある（重要な基本的注意⑤参照） ⑨腎障害：尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.1%未満）、腎炎（0.2%）等の腎障害が現れることがある（重要な基本的注意⑥参照） ⑩筋炎（0.4%）、横紋筋融解症（頻度不明）：（重要な基本的注意⑦参照） ⑪心筋炎（0.2%）：（重要な基本的注意⑧参照） ⑫重症筋無力症（0.2%）：重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行があるので、呼吸状態の悪化に十分注意する（重要な基本的注意⑨参照） ⑬免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%未満） ⑭脳炎（0.1%未満） ⑮Infusion reaction（1.7%）：Infusion reactionが認められた場合には、中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認する（重要な基本的注意⑩参照） ⑯重度の皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）等が現れることがある。また、類天疱瘡（0.1%）が現れることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には皮膚科医と相談する ⑰神經障害：末梢性ニューロパチー（1.5%）、多発ニューロパチー（0.1%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神經障害が現れることがある ⑱赤芽球瘍（1.6%）※：本剤とオラパリブとの併用において、赤芽球瘍が現れることがある ⑲溶血性貧血（1.6%）※：本剤とオラパリブとの併用において、溶血性貧血が現れることがある。※：発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E試験）における、本剤及びオラパリブ併用投与時から集計

②その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	瘙痒症	皮膚炎	
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、インフルエンザ、上気道感染	
血液			発熱性好中球減少症	
口腔内			口腔カンジダ、歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）	口腔感染
内分泌		TSH上昇	TSH低下	尿崩症
腎・泌尿器			排尿困難	
消化器		下痢、腹痛	膵炎、消化管穿孔	
筋骨格系		筋肉痛	関節炎	
その他		発熱、末梢性浮腫	寝汗	

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ②本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。無菌的に希釈調製を行う ③調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認する。無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しない。④バイア

ルは振とうせず、激しく攪拌しない ④必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1~15mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和する。希釈液を凍結又は振とうさせない ⑤調製後は速やかに使用する。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2~8°Cでは30日以内、室温保存では12時間以内に投与を開始する ⑥1回使用の製剤であり、再使用しない ⑦バイアル中の残液は廃棄する ⑧薬剤投与時の注意 ⑨無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用して点滴静注する ⑩同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しない 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている 【取扱い上の注意】 ①凍結を避けて保存する ②外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 2~8°Cで保存。有効期間：3年 【承認条件】 ①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 血中濃度（*: 承認された単独投与の用法・用量は、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。ただし、体重30kg以下の場合は1回投与量は20mg/kgとする）
①単回投与 ②第I相試験（D4190C00002試験）で日本人進行性固形癌患者に10mg/kgの用量で投与時の血清中濃度時間推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ〔3例、幾何平均値（変動係数%）、 T_{max} は中央値（最小値、最大値）〕は、 C_{max} 145 (51.2) μg/mL, AUC_{14 days} 826 (51.4) day · μg/mL, T_{max} 0.047 (0.044, 0.073) 日 ③第I相試験（D4880C00010試験）で日本人進行性固形癌患者に本剤1,500mgとトレメリムマブ75mgを投与時の本剤の薬物動態パラメータ〔6例、幾何平均値（変動係数%）、 T_{max} は中央値（最小値、最大値）〕は C_{max} 439 (15.8) μg/mL, AUC_{28 days} 4,680 (15.7) day · μg/mL, T_{max} 0.048 (0.044, 0.076) 日 ④反復投与 ⑤国際共同第III相試験（PACIFIC試験）で切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に、10mg/kgを2週間間隔で反復持続静注時の血清中濃度〔μg/mL、幾何平均値（変動係数%）。日本人を含む〕は、初回投与後（385例）191 (72.4), 8週目（投与前、289例）120 (62.2), 24週目（投与前、225例）177 (47.9), 24週目（投与終了時、207例）373 (43.6), 48週目（投与前、213例）186 (67.4) ⑥国際共同第III相試験（CASPIAN試験）で進展型小細胞肺癌患者に、1,500mgを3週間間隔で反復持続静注（併用療法としてエトボシド及び白金製剤を投与）時の血清中濃度〔μg/mL、幾何平均値（変動係数%）。日本人を含む〕は、初回投与後（227例）502.9 (30.46), 3週目（投与前、236例）109.9 (64.41), 12週目（投与前、199例）240.9 (49.70) ⑦国際共同第III相試験（HIMALAYA試験）で切除不能な肝細胞癌患者に、本剤1,500mg及びトレメリムマブ300mgを1日目に、更に4週後から本剤1,500mgを4週間間隔で反復持続静注時、及び本剤単独で1,500mgを4週間間隔で反復持続静注時の本剤の血清中濃度

〔μg/mL、幾何平均値（変動係数%）。日本人を含む〕はトレメリムマブ併用群、本剤群の順に、4週目（投与前）：59.9 (101.6) [314例], 74.7 (86.7) [340例], 12週目（投与前）：77.5 (280.1) [253例], 113.9 (116.2) [252例], 12週目（投与終了時）：539.3 (38.6) [248例], 556.9 (32.7) [255例]

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 国際共同第III相試験（PACIFIC試験）：少なくとも2サイクルの白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（WHO Performance Status 0又は1）713例（本剤群476例、プラセボ群237例。日本人112例〔本剤群72例、プラセボ群40例〕を含む）を対象に、化学放射線療法終了後42日以内に本剤10mg/kg又はプラセボの投与*を開始し、2週間間隔で点滴静注時の有効性及び安全性を検討。^{*}：切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法における承認用法・用量は、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注。投与期間は12ヵ月間までとする。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kgとする ②二つの主要評価項目の一つである全生存期間（中央値〔95%信頼区間〕、299件のイベント）の結果は、本剤群でNE (34.7~NE) カ月、プラセボ群で28.7 (22.9~NE) カ月であり（NE：推定不能。以下同様）、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比〔95%信頼区間〕：0.68 [0.53~0.87]、p = 0.00251 [層別log-rank検定、有意水準（両側）0.00274]、2018年3月22日データカットオフ）。無作為割付けからの期間（月）別のat risk数（本剤群、プラセボ群の順）は、0月 (476, 237), 3月 (464, 220), 6月 (431, 198), 9月 (415, 178), 12月 (385, 170), 15月 (364, 155), 18月 (343, 141), 21月 (319, 130), 24月 (274, 117), 27月 (210, 78), 30月 (115, 42), 33月 (57, 21), 36月 (23, 9), 39月 (2, 3), 42月 (0, 1), 45月 (0, 0) ③もう一つの主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（中央値〔95%信頼区間〕）（371件のイベント）の結果は、本剤群で16.8 [13.0~18.1] カ月、プラセボ群で5.6 [4.6~7.8] カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比〔95%信頼区間〕：0.52 [0.42~0.65]、p < 0.0001 [層別log-rank検定、有意水準（両側）0.01104]、2017年2月13日データカットオフ）。無作為割付けからの期間（月）別のat risk数（本剤群、プラセボ群の順）は、0月 (476, 237), 3月 (377, 163), 6月 (301, 106), 9月 (264, 87), 12月 (159, 52), 15月 (86, 28), 18月 (44, 15), 21月 (21, 4), 24月 (4, 3), 27月 (1, 0) ④治験薬が投与された患者のうち、本剤群の475例（日本人72例を含む）中460例（96.8%）に有害事象が認められた。本剤群でみられた主な有害事象は、咳嗽168例（35.4%）、疲労113例（23.8%）、呼吸困難106例（22.3%）及び放射線性肺臓炎96例（20.2%） ⑤切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 国際共同第III相試験（POSEIDON試験）：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者^{*1}（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）675例（本剤^{*2}+トレメリムマブ^{*2}+白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法^{*3}〔本剤併用群338例〕、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法^{*3}単独〔対照群337例〕。日本人49例〔本剤併用群21例、対照群28例〕を含む）を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金系抗悪性腫

瘍剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討。^{*1}：体重30kg超であり、EGFR遺伝子変異陰性かつALK融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮癌患者又はKRAS遺伝子変異陽性の患者はEGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。^{*2}：本剤1,500mg及びトレメリムマブ75mgを第0, 3, 6, 9週目に各1回投与し、その後第12週目から本剤1,500mgを4週間間隔で投与。また、第16週目にトレメリムマブ75mgを1回投与。^{*3}：3週間を1サイクルとして、(1)パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（第1, 8, 15日目に100mg/m²を投与）+カルボプラチニ（第1日目にAUC 5又は6を投与）、(2)ゲムシタビン（第1, 8日目に1,000mg/m²又は1,250mg/m²を投与）+シスプラチニ（第1日目に75mg/m²を投与）若しくはカルボプラチニ（第1日目にAUC 5又は6を投与）（扁平上皮癌のみ）、又は(3)ペメトレキセド（第1日目に500mg/m²を投与）+シスプラチニ（第1日目に75mg/m²を投与）若しくはカルボプラチニ（第1日目にAUC 5又は6を投与）（非扁平上皮癌のみ）のいずれかを4サイクル投与。対照群では、必要と判断された場合更に2サイクルまで追加可とした。(3)ペメトレキセド+白金系抗悪性腫瘍剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド（500mg/m²）維持療法（本剤併用群では4週間間隔投与、対照群では3週間又は4週間間隔投与）に移行 ④全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）(536件のイベント)の結果は、本剤併用群で14.0 [11.7 ~ 16.1] カ月、対照群で11.7 [10.5 ~ 13.1] カ月で、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.77 [0.650 ~ 0.916], p=0.00304 [層別log-rank検定、有意水準（両側）0.00797]、2021年3月12日データカットオフ）。無作為割付けからの期間（月）別のAt risk数（本剤併用群、対照群の順）は、0月 (338, 337), 3月 (298, 284), 6月 (256, 236), 9月 (217, 204), 12月 (183, 160), 15月 (159, 132), 18月 (137, 111), 21月 (120, 91), 24月 (109, 72), 27月 (95, 62), 30月 (88, 52), 33月 (64, 38), 36月 (41, 21), 39月 (20, 13), 42月 (9, 6), 45月 (0, 0), 48月 (0, 0) ⑤本剤併用群で治験薬が投与された330例（日本人20例を含む）中321例（97.3%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血164例（49.7%）、悪心137例（41.5%）、好中球減少症99例（30.0%）、食欲減退93例（28.2%）、疲労81例（24.5%）及び下痢71例（21.5%）（効能関連注意②⑤、用法関連注意③参照）。

③進展型小細胞肺癌 国際共同第III相試験（CASPIAN試験）：化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者^{*1}（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）537例〔本剤と白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチニ又はシスプラチニ）+エトポシド〔本剤併用群^{*2}268例〕、白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチニ又はシスプラチニ）+エトポシド〔対照群^{*3}269例〕〕。日本人34例〔本剤併用群18例、対照群16例〕を対象に、本剤、白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチニ又はシスプラチニ）及びエトポシドを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討。^{*1}：体重30kg超かつ(1)American Joint Committee on Cancer（第7版）のIV期又は(2)広範囲にわたる複数の肺結節がある若しくは腫瘍/結節量が大きいことにより耐容可能な放射線治療計画で单一照射野内に収まりきらないT3~4の患者が組み入れられた。^{*2}：本剤1,500mg及びカルボプラチニ（AUC 5~6）又はシスプラチニ（75~80mg/m²）のいずれかを各サイクルの1日目に、更にエ

トポシド（80~100mg/m²）を各サイクルの1, 2, 3日目に3週間間隔で最大4サイクル投与後、本剤1,500mgを単独で4週間間隔で投与。^{*3}：カルボプラチニ（AUC 5~6）又はシスプラチニ（75~80mg/m²）のいずれかを各サイクルの1日目に、更にエトポシド（80~100mg/m²）を各サイクルの1, 2, 3日目に3週間間隔で最大6サイクル投与 ④中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]、336件のイベント）は、本剤併用群で13.0 (11.5~14.8) カ月、対照群で10.3 (9.3~11.2) カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.73 [0.591~0.909], p=0.0047 [層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0178]、2019年3月11日データカットオフ）。無作為割付けからの期間（月）別のat risk数（本剤併用群、対照群の順）は、0月 (268, 269), 3月 (244, 242), 6月 (214, 209), 9月 (177, 153), 12月 (116, 82), 15月 (57, 44), 18月 (25, 17), 21月 (5, 1), 24月 (0, 0) ⑤治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の265例（日本人18例を含む）中260例（98.1%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、好中球減少症111例（41.9%）、貧血102例（38.5%）、悪心89例（33.6%）及び脱毛症83例（31.3%）（効能関連注意③参照） ⑥限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 国際共同第III相試験（ADRIATIC試験）：根治的化学放射線療法^{*1}後に疾患進行が認められなかつた限局型小細胞肺癌患者（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）530例（本剤群264例、プラセボ群266例）〔日本人50例（本剤群19例、プラセボ群31例）を含む〕を対象に、化学放射線療法終了後42日以内に本剤1,500mg^{*2}又はプラセボ投与時の有効性及び安全性を検討。^{*1}：体重30kg超かつAmerican Joint Committee on Cancer（第8版）のI~III期（I又はII期の患者は手術が不可能である者）の患者が組み入れられた。化学療法として、白金系抗悪性腫瘍剤（シスプラチニ又はカルボプラチニ）とエトポシドとの併用投与を4サイクル繰り返し投与。放射線療法として、6週間で総線量60~66Gyを投与する1日1回の通常分割照射法又は3週間で総線量45Gyを投与する1日2回の加速過分割照射法のいずれかを選択。予防的全脳照射は治験責任（分担）医師の判断で実施可能とされ、化学放射線療法施行後に実施し、無作為化及び治験薬の初回投与前1~42日以内に完了することとした。^{*2}：本剤1,500mgを4週間間隔で病勢進行若しくは中止基準に該当するまで又は最大24カ月間（26サイクル）投与を継続 ④中間解析の結果、二つの主要評価項目の一つである全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）(261件のイベント)の結果は、本剤群で55.9 [37.3~NE] カ月、プラセボ群で33.4 [25.5~39.9] カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.73 [0.569~0.928], p=0.01042 [層別log-rank検定、有意水準（両側）0.01679]、2024年1月15日データカットオフ）。無作為割付けからの期間（月）別のat risk数（本剤群、プラセボ群の順）は、0月 (264, 266), 6月 (248, 247), 12月 (223, 214), 18月 (189, 175), 24月 (172, 151), 30月 (141, 123), 36月 (90, 80), 42月 (51, 44), 48月 (27, 23), 54月 (11, 8), 60月 (1, 1) ⑤また、もう一つの主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（中央値 [95%信頼区間]）(308件のイベント)の結果は、本剤群で16.6 [10.2~28.2] カ月、プラセボ群で9.2 [7.4~12.9] カ月であり、本剤群

はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.76 [0.606~0.950], p=0.01608 [層別log-rank検定, 有意水準（両側）0.02805], 2024年1月15日データカットオフ）。無作為割付けからの期間（月）別のat risk数（本剤群, プラセボ群の順）は、0月 (264, 266), 6月 (161, 146), 12月 (113, 100), 18月 (101, 79), 24月 (84, 71), 30月 (51, 47), 36月 (33, 34), 42月 (19, 22), 48月 (10, 14), 54月 (4, 5), 60月 (0, 0) ⑤治験薬が投与された患者のうち、本剤群の262例（日本人19例を含む）中247例（94.3%）に有害事象が認められた。本剤群でみられた主な有害事象は、放射線肺臓炎60例（22.9%）、食欲減退44例（16.8%）、甲状腺機能低下症42例（16.0%）、咳嗽40例（15.3%）、瘙痒症34例（13.0%）、恶心33例（12.6%）、浮動性めまい32例（12.2%）、疲労32例（12.2%）、下痢29例（11.1%）、肺炎29例（11.1%）、肺臓炎28例（10.7%）、発疹28例（10.7%）、便秘27例（10.3%）、甲状腺機能亢進症27例（10.3%） ⑥切除不能な肝細胞癌 国際共同第III相試験（HIMALAYA試験）：全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者^{*1}（ECOG Performance Status 0又は1）1,171例（本剤+トレメリムマブ^{*2} [本剤併用群393例], 本剤単独投与^{*3} [本剤単独群389例], ソラフェニブ [対照群389例]）。日本人108例〔本剤併用群34例、本剤単独群45例、対照群29例〕を対象に、本剤とトレメリムマブを併用投与した場合及び本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性を検討。^{*1}：局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。^{*2}：本剤1,500mg及びトレメリムマブ300mgを1回、その後4週間の間隔を空けて本剤1,500mgを4週間間隔で投与。^{*3}：本剤1,500mgを4週間間隔で投与 ⑤主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）（836件のイベント）は、本剤併用群で16.4 [14.2~19.6] カ月、本剤単独群で16.6 [14.1~19.1] カ月、対照群で13.8 [12.3~16.1] カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.78 [0.66~0.92], p=0.0035 [層別log-rank検定, 有意水準（両側）0.0398]）。また、本剤単独群について、ハザード比の有意水準に対応した信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンである1.08を下回ったことから、本剤単独群の対照群に対する非劣性を確認（ハザード比 [95.67%信頼区間] : 0.86 [0.73~1.02]）（2021年8月27日データカットオフ）。無作為割付けからの期間（月）別のAt risk数について、本剤併用群、対照群の順では、0月 (383, 389), 2月 (365, 356), 4月 (333, 319), 6月 (308, 283), 8月 (285, 255), 10月 (262, 231), 12月 (235, 211), 14月 (217, 183), 16月 (197, 170), 18月 (190, 155), 20月 (176, 142), 22月 (168, 131), 24月 (158, 121), 26月 (150, 106), 28月 (119, 79), 30月 (98, 62), 32月 (75, 44), 34月 (55, 32), 36月 (32, 21), 38月 (19, 12), 40月 (11, 5), 42月 (1, 1), 44月 (0, 0), 46月 (0, 0)。また、本剤単独群、対照群の順では、0月 (389, 389), 2月 (368, 356), 4月 (327, 319), 6月 (285, 283), 8月 (266, 255), 10月 (241, 231), 12月 (230, 211), 14月 (214, 183), 16月 (199, 170), 18月 (183, 155), 20月 (169, 142), 22月 (160, 131), 24月 (153, 121), 26月 (133, 106), 28月 (107, 79), 30月 (87, 62), 32月 (61, 44), 34月 (39, 32), 36月 (27, 21), 38月 (20, 12), 40月 (16, 5), 42月 (6, 1), 44月 (2, 0), 46月 (0, 0) ⑥治験薬が投与された

患者のうち、本剤併用群の388例（日本人34例を含む）中378例（97.4%）、及び本剤単独群の388例（日本人45例を含む）中345例（88.9%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、下痢103例（26.5%）、瘙痒症89例（22.9%）、発疹87例（22.4%）、食欲減退66例（17.0%）、疲労66例（17.0%）、発熱51例（13.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加48例（12.4%）、甲状腺機能低下症47例（12.1%）、恶心47例（12.1%）、腹痛46例（11.9%）、不眠症40例（10.3%）、無力症39例（10.1%）。本剤単独群でみられた主な有害事象は、下痢58例（14.9%）、瘙痒症56例（14.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加56例（14.4%）、食欲減退53例（13.7%）、無力症49例（12.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加44例（11.3%）、便秘42例（10.8%）、発疹40例（10.3%）（効能関連注意⑤⑥、用法関連注意⑤参照）
⑥治癒切除不能な胆道癌 国際共同第III相試験（TOPAZ-1試験）：化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者^{*1}（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）685例（本剤とゲムシタビン+シスプラチニン [本剤併用群341例], プラセボとゲムシタビン+シスプラチニン [対照群344例]）。日本人78例〔本剤併用群37例、対照群41例〕を対象に、本剤、ゲムシタビン及びシスプラチニンを併用投与した場合^{*2}の有効性及び安全性を検討。^{*1}：治癒切除が行われた場合は、6ヵ月超を経過後に再発した患者が対象とされた。また、術後補助化学療法又は術後補助放射線療法が行われた場合は、終了後6ヵ月超を経過後に再発した患者が対象とされた。^{*2}：3週間を1サイクルとして、本剤1,500mg又はプラセボを第1日目に、ゲムシタビン1,000mg/m²とシスプラチニン25mg/m²を第1、8日目に最大8サイクル投与後、本剤1,500mg又はプラセボを単独で4週間間隔で投与 ⑤中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）（424件のイベント）は、本剤併用群で12.8 [11.1~14.0] カ月、対照群で11.5 [10.1~12.5] カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.80 [0.66~0.97], p=0.021 [層別log-rank検定, 有意水準（両側）0.03]，2021年8月11日データカットオフ）。無作為割付けからの期間（月）別のat risk数（本剤併用群、対照群の順）は、0月 (341, 344), 3月 (309, 317), 6月 (268, 261), 9月 (208, 183), 12月 (135, 125), 15月 (79, 65), 18月 (49, 29), 21月 (24, 10), 24月 (9, 4), 27月 (1, 0) ⑥治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の338例（日本人37例を含む）中336例（99.4%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血163例（48.2%）、恶心138例（40.8%）、便秘109例（32.2%）、好中球減少症107例（31.7%）、疲労91例（26.9%）、好中球数減少91例（26.9%）、食欲減退87例（25.7%）、血小板数減少70例（20.7%）及び発熱70例（20.7%） ⑦進行・再発の子宫体癌 国際共同第III相試験（DUO-E試験）：化学療法歴のない^{*1}進行・再発^{*2}の子宫体癌患者^{*3}718例 ((1)本剤+オラパリブ+化学療法群^{*4}239例, (2)本剤+化学療法群^{*4}238例, (3)化学療法群^{*4}241例)。日本人88例〔それぞれ(1)26例、(2)30例、(3)32例〕を対象に、前記(1)及び(2)と(3)との有効性及び安全性を検討。^{*1}：術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には、抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が12ヵ月以上の患者が対象とされた。^{*2}：次のいずれかに該当する患者が対象

とされた (a)International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 分類（2009年版）Ⅲ期のうち、手術又は生検後にRECIST ver.1.1に基づく測定可能病変が認められた患者 (b)FIGO分類（2009年版）IV期の患者（手術又は生検後の残存病変の有無は問わない） (c)手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者。^{*3}：組織型は問わず、病理組織学的に上皮性子宮体癌と診断された患者が対象とされた（癌肉腫は組入れ可能とされ、子宮肉腫は組入れ不可とされた）。^{*4}：用法・用量は次表のとおりとされた

投与群	化学療法併用期	維持療法期
本剤 +オラパリブ +化学療法群	CBDCA及びPTX#1, 2との併用で、本剤1,120mgをQ3Wで静注 ^{#3}	・本剤1,500mgをQ4Wで静注 ・オラパリブ300mgをBID経口投与
本剤 +化学療法群	CBDCA及びPTX#1, 2との併用で、本剤1,120mgをQ3Wで静注 ^{#3}	・本剤1,500mgをQ4Wで静注 ・オラパリブのプラセボをBID経口投与
化学療法群	CBDCA及びPTX#1, 2との併用で、本剤のプラセボをQ3Wで静注 ^{#3}	・本剤のプラセボをQ4Wで静注 ・オラパリブのプラセボをBID経口投与

BID：1日2回。CBDCA：カルボプラチニン。PTX：パクリタキセル。Q3W：3週間間隔。Q4W：4週間間隔。^{#1}：CBDCA AUC 5又は6mg · min/mL相当量及びPTX 175mg/m²をQ3Wで静注。^{#2}：CBDCA/PTX投与による過敏症反応が発現した場合等には、(1)CBDCA及び(2)PTXをそれぞれ(1)シスプラチニン及び(2)パクリタキセル（アルブミン懸濁型）又はドセタキセル水和物に変更することが可能とされた。^{#3}：最大6回投与

④主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師の評価による無増悪生存期間（中央値 [95%信頼区間]）の結果は、本剤+オラパリブ+化学療法群で15.1 [12.6~20.7] カ月、本剤+化学療法群で10.2 [9.7~14.7] カ月、化学療法群で9.6 [9.0~9.9] カ月で、本剤+オラパリブ+化学療法群及び本剤+化学療法群は化学療法群に対して統計学的に有意な延長を示した〔(1)化学療法群に対する本剤+オラパリブ+化学療法群のハザード比 [95%信頼区間]：0.55 [0.43~0.69], p<0.0001

〔層別log-rank検定、有意水準（両側）0.025〕、(2)化学療法群に対する本剤+化学療法群のハザード比 [95%信頼区間]：0.71 [0.57~0.89], p=0.003 〔層別log-rank検定、有意水準（両側）0.025〕、2023年4月12日データカットオフ〕。無作為割付けからの期間（月）別のat risk数（本剤+オラパリブ+化学療法群、本剤+化学療法群、化学療法群の順）は、0月（239, 238, 241）、3月（214, 211, 213）、6月（198, 188, 184）、9月（169, 138, 125）、12月（139, 105, 86）、15月（95, 69, 45）、18月（51, 45, 26）、21月（30, 26, 10）、24月（16, 13, 3）、27月（7, 5, 1）、30月（3, 0, 0）、33月（0, 0, 0）

⑤治験薬が投与された患者のうち、本剤+オラパリブ+化学療法群の238例（日本人26例を含む）中237例（99.6%）及び本剤+化学療法群の235例（日本人30例を含む）中232例（98.7%）に有害事象が認められた。本剤+オラパリブ+化学療法群でみられた主な有害事象は、貧血147例（61.8%）、悪心130例（54.6%）及び脱毛症121例（50.8%）。本剤+化学療法群でみられた主な有害事象は、脱毛症118例（50.2%）、貧血111例（47.2%）及び悪心96例（40.9%）（2023年4月12日データカットオフ） ⑥PD-L1発現状況（TAP）((1)細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び(2)細胞膜又は細胞質に染色反応が認めら

れる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して100を乗じた値）に関する部分集団に基づき、TAP別に解析を行った（2023年4月12日データカットオフ）（効能関連注意⑦⑧⑨参照）

		本剤 +オラパリブ +化学療法群	本剤 +化学療法群	化学療法群
TAP≥1	例数	150	170	163
	中央値 [95% 信頼区間] (カ 月)	20.8 [15.1, 未達]	11.3 [9.7, 15.4]	9.5 [7.9, 9.9]
	ハザード比 [95%信頼区 間]	0.42 [0.31, 0.57]	0.63 [0.48, 0.83]	該当なし
TAP<1	例数	82	61	75
	中央値 [95% 信頼区間] (カ 月)	10.1 [9.5, 15.0]	9.7 [7.0, 14.7]	9.9 [7.6, 12.5]
	ハザード比 [95%信頼区 間]	0.80 [0.55, 1.16]	0.89 [0.59, 1.34]	該当なし

【薬効薬理】作用機序：ヒトPD-L1に対するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、κ型アイソタイプ（IgG1κ）モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、抗腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる

【性状】デュルバルマブ（遺伝子組換え）はヒトプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。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（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖蛋白質（分子量：約149,000）である

【備考】再審査期間中（切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌、進行・再発の子宮体癌について2026年7月1日まで。治癒切除不能な胆道癌について2022年12月23日から10年。限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法について2025年3月27日から10年）。最適使用推進ガイドライン対象品目

【保険通知】平成30年8月28日保医発0828第2号（令和7年3月27日保医発0327第3号により改正済）抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について (1)イミフィンジ点滴静注120mg及び同点滴静注

500mgについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること (2)本製剤を切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ①次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）ア厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）イ特定機能病院 ウ都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）エ

外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 ②次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載） ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること (3)本製剤を限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法又は進展型小細胞肺癌に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ①次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 ②次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載） ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること (4)本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ①次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 ②次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載） ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること ③本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載） ア ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチントとの併用投与 (7)本製剤を進行・再発の子宮体癌に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ①次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） エ 外来化

製剤（シスプラチント又はカルボプラチント）との併用投与 ④本製剤を③に示す「併用投与ア」により併用する場合は、EGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の患者において有効性が示されているので、EGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性を確認した検査の実施年月日 (5)本製剤を切除不能な肝細胞癌に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ①次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 ②次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載） ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肝細胞癌のがん薬物療法を含む肝臓病学の臨床研修を行っていること (6)本製剤を治癒切除不能な胆道癌に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ①次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 ②次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載） ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、胆道癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること ③本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載） ア ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチントとの併用投与 (7)本製剤を進行・再発の子宮体癌に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ①次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） エ 外来化

学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 ②次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載） ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取

得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、婦人科腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること ③本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの（「併用投与ア」又は「併用投与イ」と記載及び「併用投与イ」に該当する場合は、その理由） アカルボプラチニン及びパクリタキセルとの併用投与 イ カルボプラチニン及びドセタキセル水和物との併用投与

venetoclax (JAN)

ベネトクラクス

抗悪性腫瘍剤・BCL-2阻害剤

429

【基本電子添文】 ベネクレクスタ錠2025年3月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ベネクレクスタ錠10・50・100mg 2019.09.20承認》
ベネクレクスタ Venclexta 錠10・50・100mg (アッヴィ)

【組成】 [錠剤] : 1錠中10mg, 50mg, 100mg

【効能・効果】 ①再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ②再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 ③急性骨髓性白血病

効能関連注意：急性骨髓性白血病 ①強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髓性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない 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なう（臨床成績③④⑤参照）

【用法・用量】 ベネトクラクスとして ①再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）：用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量 ②再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫：イブルチニブとの併用において、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量 ③急性骨髓性白血病 ④アザシチジン併用の場合：用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量 ⑤シタラビン少量療法併用の場合：用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与。その後の維持投与期は、600mgを1日1回、食後に経口投与。なお、患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ②リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始からリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与する ③リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない ④本剤により副作用が発現した場合には、次表の基準を参考に、休薬、減量、中止する。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定する（警告②、重要な基本的注意①②、重大な副作用④⑤参照）

《副作用発現時の休薬等の目安》

副作用※	処置
------	----

Grade 4の血液毒性（好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで再開。再開後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで再開
Grade 3又は4の好中球減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで再開。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開。再開後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで再開
Grade 3又は4の血小板減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで再開。再開後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで再開
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は1段階低い用量レベルで再開。2週間以上の休薬を要した場合、休薬前より1段階低い用量レベルで再開
Grade 3又は4の非血液毒性（腫瘍崩壊症候群を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで再開。再開後に再び発現した場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで再開

※ : NCI-CTCAE v4.0に基づく

《用量レベル》

用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル5	400mg
用量レベル4	300mg
用量レベル3	200mg
用量レベル2	100mg
用量レベル1	50mg
用量レベル0	20mg
用量レベル -1	10mg

⑥中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次表の基準を参考に、本剤の投与を検討する（禁忌②、相互作用①②、薬物動態⑦⑧⑨参照）

《CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準》

併用薬剤	中程度のCYP3A阻害剤	強いCYP3A阻害剤
用量漸増期	本剤を半量以下に減量	本剤を併用しない
維持投与期		本剤を100mg以下に減量

⑦再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 ⑧イブルチニブに対して本剤を24ヵ月を超えて上乗せ投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、臨床成績の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本剤の投与継続の可否を慎重に検討する（臨床成績②③④参照） ⑨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、本剤を休薬、減量、中止する。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定する（警告②、重要な基本的注意①③、重大な副作用④⑤参照）

《副作用発現時の休薬等の目安》

副作用※	処置
Grade 4の血液otoxicity (好中球減少及びリンパ球減少を除く)	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで再開。再開後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで再開
Grade 3又は4の好中球減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで再開。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開。再開後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで再開
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は1段階低い用量レベルで再開。48時間以上の休薬を要した場合、休薬前より1段階低い用量レベルで再開
Grade 3又は4の非血液otoxicity (腫瘍崩壊症候群を除く)	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで再開。再開後に再び発現した場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで再開

※ : NCI-CTCAE v4.0に基づく

《用量レベル》

用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル5	400mg
用量レベル4	300mg
用量レベル3	200mg
用量レベル2	100mg
用量レベル1	50mg
用量レベル0	20mg
用量レベル -1	10mg

用量漸増期後に100mg未満への減量が必要な場合、中止を考慮する

④中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次表の基準を参考に、本剤の投与を検討する（禁忌②、相互作用①②、薬物動態⑦⑧⑨⑩参照）

《CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準》

併用薬剤	中程度のCYP3A阻害剤	強いCYP3A阻害剤
用量漸増期	本剤を半量以下に減量	本剤を併用しない
維持投与期		本剤を100mg以下に減量

③急性骨髓性白血病 ④本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で選択する（臨床成績③④⑤⑥参照） ⑤本剤により副作用が発現した場合には、次表の基準を参考に、休薬、中止する（重要な基本的注意①、重大な副作用⑤参照）

《副作用発現時の休薬等の目安》

副作用*	処置
Grade 4の好中球減少	寛解達成後初回発現時：Grade 3以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で再開 寛解達成後2回目以降の発現時：Grade 3以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で再開するが、21日間投与後、7日間休薬

Grade 4の血小板減少	寛解達成後初回発現時：Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で再開 寛解達成後2回目以降の発現時：Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で再開するが、21日間投与後、7日間休薬
---------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* : NCI-CTCAE v4.0に基づく

④中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次表の基準を参考に、本剤の投与を検討する（相互作用②、薬物動態⑦⑧⑨⑩参照）

《CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準》

併用薬剤	中程度のCYP3A阻害剤	強いCYP3A阻害剤
用量漸増期	本剤を半量以下に減量	本剤を1日目は10mg、2日目は20mg、3日目以降は50mgに減量
維持投与期		本剤を50mgに減量

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始する ②腫瘍崩壊症候群が現れることがある、特に本剤投与開始及び增量後1～2日に多く認められている。投与開始前及び休薬後の再開前に腫瘍量に基づく腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、リスクに応じた予防措置を適切に行う。また、投与開始前及び投与中は、血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うなど、患者の状態を十分に観察する。異常が認められた場合には、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（用法関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩、重要な基本的注意②～④、重大な副作用⑪参照）

【禁忌】 ①効能共通：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫：用量漸増期における強いCYP3A阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタート含有製剤、エンシトレルビル、ロナフタルニブ）を投与中の患者（用法関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩、相互作用①、薬物動態⑦⑧⑨⑩参照）

【重要な基本的注意】 ①効能共通：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血液検査（血球数算定等）を行う（用法関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩、重大な副作用⑪参照） ②再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）：腫瘍崩壊症候群が現れることがあるため、次の点に注意する（警告②、用法関連注意①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩、重大な副作用⑪参照） ③投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は投与開始に先立ち補正を行う ④投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行う ⑤投与開始前に、X線（CT検査）等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、次を参考に対応する。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断する ⑥低腫瘍量（全てのリンパ節が5cm未満かつリンパ

球絶対数 [ALC] $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満) 又は中腫瘍量 (いすれかのリンパ節が5~10cm未満又は $\text{ALC}25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上) の場合
(1)水分補給※1：本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5~2L/日を摂取 (2)血液検査頻度 (a)20mg及び50mgの各初回投与時※2：投与前、投与6~8時間後、投与24時間後 (b)その後の各漸増用量の初回投与時：投与前 ①高腫瘍量 (いすれかのリンパ節が10cm以上、又はいすれかのリンパ節が5cm以上かつ $\text{ALC}25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上) の場合 (1)水分補給※1：本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5~2L/日摂取に加え、補液投与 (可能であれば150~200mL/時) を行う (2)血液検査頻度 (a)20mg及び50mgの各初回投与時※2：投与前及び投与4, 8, 12, 24時間後 (b)その後の各漸増用量の初回投与時：投与前、投与6~8時間後、投与24時間後。※1：経口摂取困難な場合は補液投与を行う。※2：クレアチニンクリアランスが80mL/min未満の中腫瘍量の患者では、20mg及び50mgの各初回投与時には高腫瘍量の場合を参照する ④投与開始後、2週間以上休薬した後に再開する場合には、投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行う ⑤維持投与期においては、定期的に血液検査 (カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン) を行う ⑥再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫：腫瘍崩壊症候群が現れることがあるため、次の点に注意する (警告②、用法関連注意②③、重大な副作用④参照) ⑦本剤投与開始前に血液検査 (カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン) を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行う ⑧本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行う ⑨本剤投与開始前に、X線 (CT検査) 等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、次を参考に対応する。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断する ⑩低腫瘍量 (全ての病変が5cm以下、又は全ての病変が10cm以下かつリンパ球絶対数 [ALC] $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下)、かつクレアチニンクリアランスが60mL/min以上の場合
(1)水分補給※：本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5~2L/日を摂取 (2)血液検査頻度 (a)20mg及び50mgの各初回投与時：投与前、投与6~8時間後、投与24時間後 (b)その後の各漸増用量の初回投与時：投与前 ⑪高腫瘍量 (いすれかの病変が10cm超、又はいすれかの病変が5cm超かつ $\text{ALC}25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超)、又はクレアチニンクリアランスが60mL/min未満の場合 (1)水分補給※：本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5~2L/日摂取に加え、補液投与 (可能であれば150~200mL/時) を行う (2)血液検査頻度 (a)20mg及び50mgの各初回投与時：投与前及び投与4, 8, 12, 24時間後 (b)その後の各漸増用量の初回投与時：投与前、投与6~8時間後、投与24時間後。※：経口摂取困難な場合は補液投与を行う ⑫本剤投与開始後、用量漸増期に1週間以上休薬した後又は維持投与期に2週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行う ⑬維持投与期においては、定期的に血液�査 (カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン) を行う ⑭急性骨髓性白血病：腫瘍崩壊症候群が現れることがあるため、次の点に注意する (警告②、重大な副作用④参照) ⑮白血球数が $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満となるよう、本剤開始前に調整を行う ⑯投与開始前に血液検査

(カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン) を行い、電解質異常のある場合は投与開始に先立ち補正を行う ⑰投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行う ⑱投与開始前及び用量漸増期には、次を参考に対応する。また、投与開始前に、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、腫瘍崩壊症候群の危険因子を有する患者の場合、頻回な検査の実施や本剤を減量して開始するなど、追加の予防策を考慮する。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断する ⑲水分補給 (経口摂取困難な場合は補液投与を行う)：本剤による治療開始前から用量漸増期を通じて1.5~2L/日を摂取する ⑳血液検査頻度 (1)用量漸増期：投与前、投与6~8時間後 (2)用量漸増期最終日 (アザチシン併用の場合400mg到達時。シタラビン少量療法併用の場合600mg到達時)：前記に加え、投与24時間後 ㉑維持投与期においては、定期的に血液検査 (カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン) を行う 【特定背景関連注意】 ㉒肝機能障害患者 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) の患者：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。血中濃度が上昇し、副作用が強く現れるおそれがある (薬物動態④参照)
㉓生殖能を有する者 ㉔妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後30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③参照) ㉕生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮する。動物実験 (イス) において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約0.5倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない ㉖妊娠婦：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。胚・胎児発生試験 (マウス) において、1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約1.2倍の曝露に相当する用量で着床後胚損失率上昇及び胎児体重減少が報告されている (特定背景関連注意②④参照) ㉗授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験 (ラット) において乳汁中の移行が認められている ㉘小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、P-糖蛋白 (P-gp) の基質であり、P-gpを阻害する (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
〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期〕 強いCYP3A阻害剤 ・リトナビル (ノービア) ・クラリスロマイシン (クラリス) ・イトラコナゾール (イトリゾール) ・ボリコナゾール (ブイフェンド) ・ボサコナゾール (ノクサファイル) ・コビシスタット含有製剤 (スタリビル) ・エンシトレルビル (ゾ	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある

コーパ
・ロナファルニブ（ゾキ
ンヴィ）
（禁忌②、用法関連注意
①④②③、相互作用②、
薬物動態⑦⑧⑨⑩参照）

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫、急性骨髓性白血病） 強いCYP3A阻害剤 ・クラリスロマイシン ・イトラコナゾール ・ボリコナゾール ・ボサコナゾール等 (用法関連注意 ①④②③④⑤、相互作用 ①、薬物動態⑦⑧⑨⑩参照)	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
中程度のCYP3A阻害剤 ・エリスロマイシン ・ジルチアゼム ・フルコナゾール等 (用法関連注意 ①④②③④⑤、薬物動態 ⑦⑧⑩参照)		
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意する	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 ・カルバマゼピン ・リファンビシン ・エファビレンツ等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート) 含有食品 (薬物動態⑦⑧⑩参照)	本剤の効果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を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない
ワルファリン (薬物動態⑦⑧⑩参照)	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意する	機序は不明であるが、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある
P-gp阻害剤 ・シクロスボリン ・タクロリムス ・リファンビシン等 (薬物動態⑦⑧⑩参照)	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ・ジゴキシン ・エペロリムス ・シリオリムス等 (薬物動態⑦⑧⑩参照)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
アジスロマイシン (薬物動態⑦⑧⑩参照)	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい	機序は不明であるが、本剤の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 ②腫瘍崩壊症候群（3.0%）：異常が認められた場合は、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（警告②、用法関連注意①②③④⑤、重要な基本的注意②③④⑥参照） ③骨髄抑制：好中球減少（41.8%）、貧血（14.9%）、血小板減少（25.1%）、発熱性好中球減少症（14.4%）等が現れることがある（用法関連注意①②③④⑤、重要な基本的注意①参照） ④感染症（29.4%）：肺炎（10.5%）、敗血症（5.8%）等が現れることがある

②その他の副作用

	10%以上	10%未満
循環器		心房粗動
消化器	下痢（23.8%）、恶心（23.3%）、嘔吐（10.8%）	便秘、口内炎、腹痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（10.0%）	無力症
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、胆囊炎/胆石症
代謝及び栄養障害	食欲減退（10.0%）	体重減少、低カリウム血症、低マグネシウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛
神経系障害		浮動性めまい/失神、頭痛
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難
血管障害		出血、低血圧

【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：海外臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある

【保存等】 室温保存。有効期間：〔錠10・50mg〕2年、〔錠100mg〕3年 【承認条件】 ①効能共通：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

②急性骨髓性白血病：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 (#：承認用法・用量は、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対し「用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回7日間投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与」。急性骨髓性白血病に対しアザチゾンとの併用の場合は「用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与」、又はシタラビン少量療法併用の場合は「用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600mgをそれぞれ1日1回投与、その後の維持投与期は、600mgを1日1回投与」) ①血中濃度 ②再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ⑦単回投与（外国人データ）：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に20～200mgを食後に単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり

用量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _∞ (μg · h/mL)	t _{1/2} (h)
20# [3例]	6.0 (6.0-6.0)	0.07 ± 0.02	1.9, 2.1※1	16.1, 17.7※1
50# [50例]	6.0 (2.0-18.2)	0.26 ± 0.12	5.2 ± 3.0※2	19.0 ± 6.4※2
100# [1例]	8.0	1.19	35.8	22.5
200# [2例]	6.0, 8.0	0.73, 1.57	23.1, 76.0	30.9, 50.9

平均値 ± 標準偏差。T_{max}：中央値（範囲）。t_{1/2}：調和平均値 ± 疑似標準偏差。※1：2例。※2：47例

④反復投与（日本人）：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与し、その後の維持投与期に400mgを1日1回、食後に経口投与時の平均血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

時間	用量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₂₄ (μg · h/mL)
第7週1日目	400 [6例]	7.0 (6.0-8.0)	2.67 ± 1.20	39.0 ± 17.4
第10週1日目※	400 [6例]	5.0 (4.0-8.0)	1.49 ± 0.32	23.0 ± 8.53

平均値 ± 標準偏差。T_{max}：中央値（範囲）。※：リツキシマブ（遺伝子組換え）併用

⑤再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 反復投与（イブルチニブ併用）：日本人の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者に、イブルチニブ560mgとの併用下で本剤を、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与し、その後の維持投与期に400mgを1日1回、食後に経口投与時、第6週1日目（11例）の薬物動態パラメータは、T_{max}〔中央値（範囲）〕8.0 (6.0-8.0) 時間、C_{max} 5.87 ± 2.68 μg/mL、AUC₂₄ 94.4 ± 44.1 μg · h/mL（平均値 ± 標準偏差） ⑥急性骨髓性白血病 反復投与（外国人データ）：強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髓性白血病患者に、シタラビン少量療法を1～10日目に投与するとともに本剤を、用量漸増期は2日目に50mg、3日目に100mg、4日目に200mg、5日目に400mg、6日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与し、その後の維持投与期に600mgを1日1回、食後に経口投与時の平均血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

時間	用量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₂₄ (μg · h/mL)
10日目※1	600 [7例]	4.0 (4.0-6.0)	2.04 ± 1.45	33.3 ± 27.5
18日目	600 [7例]	7.0 (3.5-8.0)	2.92 ± 2.15	51.8 ± 36.9※2

平均値 ± 標準偏差。T_{max}：中央値（範囲）。※1：シタラビン少量療法併用。※2：6例

⑦吸収 食事の影響（外国人データ）：健康被験者24例に100mg#を低脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時投与と比較

し、C_{max} 及びAUC_∞はいずれも3.4倍に增加。また、高脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時投与と比較してC_{max} は5.3倍、AUC_∞は5.1倍に增加 ⑧分布（in vitro）：ヒト血漿蛋白非結合型分率は0.01未満で、ヒト血液/血漿中濃度比は0.57 ⑨代謝（外国人データ）：主にCYP3Aにより代謝される（in vitro）。健康被験者4例に¹⁴C-標識体200mg#を食後に単回経口投与後48時間後までの血漿中には主に未変化体及びM27（酸化体）が検出（血漿中総放射能の72.6及び12.0%）（相互作用参照） ⑩排泄（外国人データ）：健康被験者4例に¹⁴C-標識体200mg#を食後に単回経口投与後9日までに投与量の99.9%超が糞中に回収され、尿中排泄は0.1%未満。糞中において未変化体の占める割合は20.8% ⑪特定の背景を有する患者 肝機能障害患者（外国人データ）：50mg#を食後に単回経口投与時、肝機能正常被験者（6例）と比較して、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、6例）及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B、6例）ではAUC_∞はそれぞれ1.3及び1.4倍に増加し、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C、5例）ではAUC_∞は2.7倍に増加（特定背景関連注意①参照） ⑫薬物相互作用（①～⑫は外国人データ） ⑬ケトコナゾール：非ホジキンリンパ腫患者11例にケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤、経口剤：国内未承認）400mgを1日1回7日間投与時に本剤50mg#を食後に併用投与時、本剤のC_{max} は2.3倍、AUC_∞ は6.4倍に増加 ⑭リトナビル：健康被験者6例にリトナビル（P-gp及び強いCYP3A阻害薬）100mgを単回投与時に本剤10mg#を食後に併用投与時、本剤のC_{max} は2.3倍、AUC_∞ は8.1倍に増加（禁忌②、用法関連注意①②③④、相互作用①②参照） ⑮リファンピシン ⑯単回投与：健康被験者11例にリファンピシン（P-gp阻害剤）600mgを単回投与時に本剤200mg#を食後に併用投与時、本剤のC_{max} は2.1倍、AUC_∞ は1.8倍に増加 ⑰反復投与：健康被験者10例にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回13日間投与時に本剤200mg#を食後に併用投与時、本剤のC_{max} は42%、AUC_∞ は71%減少（相互作用②参照） ⑱アジスロマイシン：健康被験者12例に初日にアジスロマイシン500mg、その後アジスロマイシン250mgを4日間投与時に本剤100mg#を食後に併用投与時、本剤のC_{max} は25%、AUC_∞ は35%減少（相互作用②参照） ⑲ワルファリン：健康被験者3例に本剤400mg#とワルファリン5mgを食後に単回併用投与時、ワルファリン単独投与時（8例）と比較してR-ワルファリンのC_{max} 及びAUC_∞ はいずれも1.2倍に増加し、S-ワルファリンのC_{max} は1.2倍、AUC_∞ は1.3倍に増加（相互作用②参照） ⑳ジゴキシン：健康被験者10例に本剤100mg#とジゴキシン0.5mgを食後に単回併用投与時、ジゴキシンのC_{max} は1.4倍、AUC_∞ は1.1倍に増加（相互作用②参照） ㉑ポサコナゾール：急性骨髓性白血病患者に本剤50mg及び100mgとポサコナゾール300mgを併用時、本剤400mg単独投与時と比較して本剤のC_{max} はそれぞれ61%及び86%増加し、AUC₂₄ は90%及び144%増加（禁忌②、用法関連注意①②③④、相互作用①②参照） ㉒イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール、エファビレンツ（生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション）：イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）、エリスロマイシン及びフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）と本剤400mg#を併用投与時、本剤の

AUC_∞はそれぞれ5.8, 4.9及び2.7倍増加すると推定。エファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）と本剤400mg[#]を併用投与時、本剤のAUC_∞は61%減少すると推定（禁忌②、用法関連注意①②③④、相互作用①②参照）①その他：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、フルボキサミン（弱いCYP3A阻害剤）及びプレドニゾン（弱いCYP3A誘導剤、国内未承認）と本剤400mg[#]を併用投与時、本剤のAUC_∞に明確な影響を及ぼさないと推定。本剤は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質で、BCRP及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1を阻害（*in vitro*）【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む ②海外第III相試験（MURANO試験）⑦1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者389例を対象とし、本剤及びリツキシマブの併用療法（V+R）をベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法（BR）と比較するランダム化非盲検第III相試験。V+R群では本剤の用量漸増期※1完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与。リツキシマブ※2は28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとして投与。BR群ではベンダムスチンを1回量70mg/m²で2日間投与。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である治験責任医師判定の無増悪生存期間において、V+R群はBR群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2017年5月8日）。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は期間別（V+R群、BR群の順）に、0月（194, 195）、3月（190, 177）、6月（185, 163）、9月（179, 141）、12月（176, 127）、15月（173, 102）、18月（157, 81）、21月（115, 57）、24月（76, 35）、27月（33, 12）、30月（14, 3）、33月（5, 1）、36月（3, -）。※1：本剤の漸増方法（用量漸増期）は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与。※2：リツキシマブは初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を28日ごとに投与。V+R群では本剤の用量漸増期完了後にリツキシマブの投与を開始し、BR群ではベンダムスチンの投与開始時にリツキシマブの投与を開始

	イベント発現 例数/症例数	無増悪生存期間 中央値（月） (95%信頼区間)	ハザード比※1 (95%信頼区間) p値※2
V+R群	32/194	未到達	0.17 (0.11-0.25) p<0.0001
BR群	114/195	17.0 (15.5-21.6)	

※1：層別Cox比例ハザードモデルにより算出。※2：層別log-rank検定（有意水準：両側0.0047）

④V+R群194例のうち、160例（82.5%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症104例（53.6%）、下痢43例（22.2%）、悪心29例（14.9%）等 ⑤国内第I/II相試験（M13-834試験Arm D）⑥再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者6例を対象として本剤とリツキシマブを併用投与した単群非盲検第II相試験。本剤は20mgより投与を開始し400mg1日1回まで漸増を行った後、400mg1日1回投与を病態の悪化等が認められるまで継続。リツキシマブは本剤の漸増期間完了後に投与を開始し、初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を28日ごとに投

与。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である奏効率は66.7%（4/6例）（95%CI：22.3-95.7%）①本剤を投与した6例のうち、6例（100%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例（66.7%）、悪心4例（66.7%）、白血球減少症3例（50.0%）、リンパ球減少症3例（50.0%）等 ②再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 ③海外第III相試験〔SYMPATICO（PCYC-1143-CA）試験〕無作為化パート ④再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者267例を対象とし、本剤及びイブルチニブの併用療法（V+I）をプラセボ及びイブルチニブの併用療法（P+I）と比較するランダム化二重盲検第III相試験。V+I群では本剤の用量漸増期※完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与。イブルチニブは用量漸増期から併用し、1日1回560mgで病態の悪化等が認められるまで継続投与。主要評価項目である治験責任医師判定の無増悪生存期間（PFS）において、V+I群はP+I群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2023年5月22日）。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は期間別（V+I群、P+I群の順）に、0月（134, 133）、6月（107, 96）、12月（91, 79）、18月（80, 70）、24月（69, 54）、30月（63, 46）、36月（56, 37）、42月（53, 36）、48月（34, 18）、54月（15, 8）、60月（1, 1）、66月（0, 0）。※：本剤の漸増方法（用量漸増期）：第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与

	イベント発現 例数/症例数	無増悪生存期間 中央値（月） (95%信頼区間)	ハザード比※1 (95%信頼区間) p値※2
V+I群	73/134	31.9 (22.8-47.0)	0.645 (0.474-0.878)
P+I群	94/133	22.1 (16.5-29.5)	p=0.0052

※1：層別Cox比例ハザードモデルにより算出。※2：層別log-rank検定（有意水準：片側0.025）

④本剤を投与されたV+I群134例のうち、113例（84.3%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、下痢50例（37.3%）、好中球減少症43例（32.1%）、悪心27例（20.1%）、疲労22例（16.4%）、血小板減少症17例（12.7%）、貧血16例（11.9%）等（用法関連注意②③参照）⑤国内第II相試験（M20-075試験）⑥再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者13例を対象とし、本剤とイブルチニブを併用投与した単群非盲検第II相試験。本剤の用量漸増期※完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与。イブルチニブは用量漸増期から併用し、1日1回560mgで病態の悪化等が認められるまで継続投与。主要評価項目である独立評価委員会（IRC）による完全奏効（CR）率は83.3%（10/12例）（95%信頼区間：51.6-97.9%）（データカットオフ日：2022年2月9日）。※：本剤の漸増方法（用量漸増期）：第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与 ④本剤を投与された13例のうち、12例（92.3%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、下痢4例（30.8%）、好中球減少症4例（30.8%）、悪心3例（23.1%）、血小板減少症3例（23.1%）、白

血球減少症3例（23.1%）（用法関連注意②④参照） ③急性骨髓性白血病 ④国際共同第III相試験〔Viale-A (M15-656) 試験〕
 ⑦強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髓性白血病患者433例（無作為割付例；日本人患者37例を含む）を対象とし、本剤及びアザシチジンの併用療法（V+AZA）をプラセボ及びアザシチジンの併用療法（P+AZA）と比較するランダム化二重盲検第III相試験である。第1、2及び3日目にそれぞれ本剤100、200及び400mg又はプラセボを1日1回食後に経口投与後、本剤400mg又はプラセボを1日1回継続投与。アザシチジンは28日を1サイクルとし、各サイクルの1～7日目に75mg/m²を1日1回静注又は皮下注。主要評価項目の1つである全生存期間（OS）において、V+AZA群はP+AZA群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2020年1月4日）。もう1つの主要評価項目である治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解〔CR〕+血球数回復が不完全な完全寛解〔CRi〕）率において、V+AZA群はP+AZA群に対して統計学的に有意に高値（データカットオフ日：2018年10月1日）。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は期間別（V+AZA群、P+AZA群の順）に、0月（286、145）、3月（219、109）、6月（198、92）、9月（168、74）、12月（143、59）、15月（117、38）、18月（101、30）、21月（54、14）、24月（23、5）、27月（5、1）、30月（3、-）、33月（-、-）

《全生存期間》

	イベント発現 例数/症例数※1	中央値（月） (95%信頼区間)	ハザード比※2 (95%信頼区間)
V+AZA群	161/286	14.7 (11.9-18.7)	0.662 (0.518-0.845)
P+AZA群	109/145	9.6 (7.4-12.7)	p<0.001※3

※1：無作為化された433例（V+AZA群287例、P+AZA群146例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた2例を除く431例が有効性の解析対象とされた。※2：層別Cox比例ハザードモデルにより算出。※3：層別log-rank検定（有意水準：両側0.02）

《複合的完全寛解率》

	症例数※1	CR+CRi例数 (%) [95%信頼区間 ※2]	p値※3
V+AZA群	147	96 (65.3) [57.0, 73.0]	p<0.001
P+AZA群	79	20 (25.3) [16.2, 36.4]	

※1：無作為化された228例（V+AZA群148例、P+AZA群80例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた2例を除く226例が有効性の解析対象とされた。※2：二項分布に基づく正確な信頼区間。※3：Cochran-Mantel-Haenszel検定（有意水準：両側0.01）

①本剤を投与されたV+AZA群283例のうち、241例（85.2%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主

な副作用は、好中球減少症101例（35.7%）、血小板減少症96例（33.9%）、発熱性好中球減少症79例（27.9%）等（データカットオフ日：2020年1月4日）（効能関連注意②、用法関連注意③④参照） ④国際共同第III相試験〔Viale-C (M16-043) 試験〕
 ⑦強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髓性白血病患者211例（日本人患者27例を含む）を対象とし、本剤及び低用量シタラビンの併用療法（V+LDAC）をプラセボ及び低用量シタラビンの併用療法（P+LDAC）と比較するランダム化二重盲検第III相試験である。第1、2、3及び4日目にそれぞれ本剤100、200、400及び600mg又はプラセボを1日1回経口投与後、本剤600mg又はプラセボを1日1回継続投与。低用量シタラビンは28日を1サイクルとし、各サイクルの1～10日目に20mg/m²を1日1回皮下注。主要評価項目である全生存期間（OS）において、V+LDAC群はP+LDAC群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった（データカットオフ日：2019年2月15日）。なお、治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解〔CR〕+血球数回復が不完全な完全寛解〔CRi〕）率は、V+LDAC群では47.6%（68/143例）（95%信頼区間：39.1-56.1%）、P+LDAC群では13.2%（9/68例）（95%信頼区間：6.2-23.6%）。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数は期間別（V+LDAC群、P+LDAC群の順）に、0月（143、68）、3月（102、43）、6月（61、26）、9月（49、18）、12月（24、8）、15月（6、1）、18月（-、-）

	イベント発現 例数/症例数	全生存期間 中央値（月） (95%信頼区間)	ハザード比※1 (95%信頼区間) p値※2
V+LDAC群	86/143	7.2 (5.6-10.1)	0.749 (0.524-1.071)
P+LDAC群	47/68	4.1 (3.1-8.8)	p=0.114

※1：層別Cox比例ハザードモデルにより算出。※2：層別log-rank検定（有意水準：両側0.044）

①本剤を投与されたV+LDAC群142例のうち、106例（74.6%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症49例（34.5%）、血小板減少症45例（31.7%）、悪心39例（27.5%）等（データカットオフ日：2019年8月15日）（効能関連注意②、用法関連注意③④参照）

【薬効薬理】 ①作用機序：抗アポトーシス作用を有するBcl-2に結合し、抗アポトーシス作用を阻害することによりアポトーシスを誘導すると考えられる ②抗腫瘍作用：慢性リンパ性白血病（CLL）患者由来CLL細胞に対して増殖抑制作用

【性状】 ベネトクラクスは淡黄色～黄色又は暗黄色の粉末である

【備考】 再審査期間中〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）について2019年9月20日から8年、急性骨髓性白血病について2021年3月23日から10年。再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫について2025年3月27日から10年〕

mvacamten (JAN)

マバカムテン

肥大型心筋症治療剤・選択的心筋ミオシン阻害剤

219

【基本電子添文】 カムザイオスカプセル2025年3月改作成

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《カムザイオスカプセル1・2.5・5mg 2025.03.27承認》

カムザイオス Camzayos カプセル1・2.5・5mg (ブリストル)

【組成】 [カプセル] : 1カプセル中1mg, 2.5mg, 5mg

【効能・効果】 閉塞性肥大型心筋症

效能関連注意 ①症候性の閉塞性肥大型心筋症患者に投与する 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（前治療、併用薬、左室駆出率等）を十分理解した上で、最新のガイドライン等を参照し、適応患者を選択する（臨床成績①～③参照） ③NYHA心機能分類IV度の患者における有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】 マバカムテンとして1日1回2.5mgを経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減。ただし、最大投与量は1回15mgとする

用法関連注意 ①投与開始前に心エコー検査により左室駆出率（LVEF）を評価し、LVEFが55%未満の患者には投与を開始しない（重要な基本的注意②参照） ②開始用量は1日1回2.5mgとし、投与量調節時は、1段階；1mg, 2段階；2.5mg, 3段階；5mg, 4段階；10mg, 5段階；15mgを参考に1段階ずつ增量又は減量を行う。ただし、最小投与量は1日1回1mg、最大投与量は1日1回15mgとする ③投与開始4週間後、心エコー検査によりバルサルバ負荷後の左室流出路（バルサルバLVOT）圧較差及びLVEFを確認した上で、次記④に示す用量調節基準に従い1段階減量又は用量維持を判断する（用法関連注意④、重要な基本的注意②参照） ④投与開始12週間以降は、少なくとも12週間にごとに心エコー検査によりバルサルバLVOT圧較差及びLVEFを確認した上で、次の用量調節基準に従い1段階増量又は用量維持を判断する。增量は12週間以上の間隔で行うこととし、増量した場合は、4週間後に心エコー検査を実施し、LVEFが50%未満にならない限り增量後の用量を維持する。患者が維持用量に達したと判断された場合（12週間にごとの心エコー検査で2回連続してバルサルバLVOT圧較差が30mmHg未満かつLVEFが55%以上の場合）、心エコー検査の実施の間隔は最大で24週間とすることができる（用法関連注意③、重要な基本的注意②参照）

《用量調節基準》

	心エコー検査	投与量の調節
投与開始4週間後	バルサルバLVOT圧較差が20mmHg未満かつLVEFが50%以上	1段階減量
	バルサルバLVOT圧較差が20mmHg以上かつLVEFが50%以上	維持
投与開始12週間以降	バルサルバLVOT圧較差が30mmHg以上かつLVEFが55%以上	1段階減量
	バルサルバLVOT圧較差にかかわらず、LVEFが	維持

50%以上、55%未満	バルサルバLVOT圧較差が30mmHg未満かつLVEFが55%以上
-------------	-----------------------------------

⑤本剤投与開始後、LVEFが50%未満になった場合は、次の基準に従い、休薬又は中止する ⑥休薬基準 ⑦LVEFが50%未満の場合、LVEFが50%以上に回復するまで少なくとも4週間休薬 ⑧LVEFが50%以上に回復した後、休薬時より1段階減量して再開。ただし、1mg投与中に休薬した場合は1mgで再開 ⑨投与再開から4週間後及び12週間後にLVEFを確認 ⑩中止基準：1mg投与中にLVEFが50%未満により休薬し、1mgでの投与再開から4週間後にLVEFが50%未満になった場合、中止 ⑪投与中に強い若しくは中程度のCYP2C19阻害剤、又は中程度若しくは弱いCYP3A4阻害剤の投与を開始又は增量する場合は用量を1段階減量（1mgを投与中の場合は休薬）し、4週間後にLVEFを確認する（相互作用②参照） ⑫投与中に強い若しくは中程度のCYP2C19誘導剤、又は強い、中程度若しくは弱いCYP3A4誘導剤の投与を中止又は減量する場合は用量を1段階減量（1mgを投与中の場合は休薬）し、4週間後にLVEFを確認する（相互作用②参照） ⑬本剤を最大耐用量で6ヵ月間投与しても、治療反応が得られない場合には、投与継続の可否を検討する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊娠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イトラコナゾール、クラリスロマイシン含有製剤、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸、ロナファルニブ、ジョサマイシン、ミフェブリストン・ミソプロストールを投与中の患者（相互作用①参照） ④重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者（特定背景関連注意③④参照）

【重要な基本的注意】 ①本剤は、肥大型心筋症の診断及び治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで使用する ②本剤はLVEFを低下させ、収縮機能障害により心不全を引き起こすおそれがある。投与中は、定期的に心エコー検査を行い、患者の状態（バルサルバLVOT圧較差及びLVEF）をモニタリングする

（用法関連注意①③④、特定背景関連注意①、相互作用②、重大な副作用参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者：収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある患者 ②不整脈（心房細動又はその他のコントロール不良の頻脈性不整脈を含む）等の重篤な合併症のある患者（重要な基本的注意②、重大な副作用参照） ③心臓手術（例：冠動脈バイパス術、弁膜症手術、心筋切除術、心臓移植）を受ける患者（重要な基本的注意②、重大な副作用参照） ④肝機能障害患者 ⑤重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者：

投与しない。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強く現れるおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない（禁忌④参照） ⑥肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者を除く）：本剤の血中濃度が上昇する可能性がある（薬物動態⑥⑦参照） ⑦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4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意④参照） ⑧妊娠：妊娠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

ット及びウサギ)において、臨床最大曝露量と同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性が認められている(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。本剤は乳汁中に移行する可能性がある 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

【相互作用】本剤は、主にCYP2C19及びCYP3A4によって代謝される(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
イトラコナゾール(イトリゾール) クラリスロマイシン含有製剤(クラリス、クラリシッド、ボノサップ、ラベキュア) ポリコナゾール(ブイフェンド) ポサコナゾール(ノクサフィル) リトナビル含有製剤(カレトラ、ノービア、パキロビッド) コビシスタット含有製剤(シムツーザ、ゲンボイヤ、プレジコピックス) セリチニブ(ジカディア) エンシトレルビル フマル酸(ゾコーバ) ロナファルニブ(ゾキンヴィ) ジョサマイシン(ジョサマイ) ミフェブリストン・ミソプロストール(メフィゴ) (禁忌③参照)	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある	これらの薬剤がCYP3A4を強力に阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある (用法関連注意⑦、重要な基本的注意②参照)

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP2C19阻害剤 ・フルコナゾール ・フルボキサミン ・チクロビジン等 (用法関連注意⑥、重要な基本的注意②参照)	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある	これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
弱いCYP2C19阻害剤 ・オメプラゾール等 (重要な基本的注意②、薬物動態⑥④参照)	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は增量する場合は、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する	これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
中程度又は弱いCYP3A4阻害剤 ・ベラパミル ・ジルチアゼム ・エリスロマイシン ・グレープフルーツジュース等 (用法関連注意⑥、重要な基本的注意②、薬物動態⑥④参照)	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある	これらの薬剤がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
強い又は中程度のCYP2C19誘導剤 ・アバルタミド等	本剤の有効性が減弱するおそれがある。本剤と併用中にこれらの薬剤の投	これらの薬剤がCYP2C19を誘導することにより、本剤の血中

(用法関連注意⑦、重要な基本的注意②参照)	与を中止又は減量すると収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある	濃度が低下する可能性がある
強い、中程度又は弱いCYP3A4誘導剤 ・リファンピシン ・カルバマゼピン ・フェニトイン ・ダララフェニブ ・エンザルタミド ・ミトタン ・セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort: セント・ジョンズ・ワート) 含有食品等 (用法関連注意⑦、重要な基本的注意②参照)	本剤の有効性が減弱するおそれがある。本剤と併用中にこれらの薬剤の投与を中止又は減量すると収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある	これらの薬剤がCYP3A4を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある
β-遮断薬 ・ビソプロロール ・メトプロロール等 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 ・ペラパミル ・ジルチアゼム	これらの薬剤と併用する場合、患者の状態を慎重に観察しながら投与する。特に本剤とβ-遮断薬及び非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬との併用の場合には注意する。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は增量する場合は、薬剤の投与量及び患者の状態が安定するまで心エコー検査によるLVEFのモニタリング等を定期的に実施し、患者の状態を慎重に観察しながら投与する	相加的に陰性変力作用を増強させ、左室収縮力を過度に低下させる可能性がある
クラスIA抗不整脈薬 ・ジソピラミド ・シベンゾリン等	これらの薬剤と併用する場合、患者の状態を慎重に観察しながら投与する。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は增量する場合は、薬剤の投与量及び患者の状態が安定するまで心エコー検査によるLVEFのモニタリング等を定期的に実施し、患者の状態を慎重に観察しながら投与する	相加的に陰性変力作用を増強させ、左室収縮力を過度に低下させる可能性がある

【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 心不全 (頻度不明): 収縮機能障害により心不全を起こすことがある。ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)の上昇が見られた場合、又は呼吸困難、胸痛、疲労、動悸、下肢浮腫等が発現又は増悪した場合は、速やかに心機能の評価を行い、休薬又は中止等適切な処置を行う(重要な基本的注意②、特定背景関連注意①参照)

②その他の副作用

	1~3%未満
神経系	浮動性めまい、頭痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、末梢性浮腫
心臓障害	心房細動、動悸
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	労作性呼吸困難、呼吸困難
筋骨格系及び結合組織障害	筋力低下
臨床検査	駆出率減少

【適用上の注意】 薬剤交付時の注意：本剤は嚥まずに水とともに服用させる 【保存等】 室温保存。有効期間：〔1mg〕24ヵ月，〔2.5・5mg〕36ヵ月 【承認条件】 ①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する

【薬物動態】 (#：承認用法・用量は2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減。ただし、最大投与量は1回15mg) ①血中濃度 ②単回投与：健康被験者（20例）に5, 15又は25mgを空腹時単回投与#時の薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} * (h)	AUC (INF) (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
5mg (4例)	141.3 (15.5)	1.50 (1.00, 2.00)	6,277 (28.7)	216.3 (28.6)
15mg (8例)	289.0 (19.8)	1.00 (0.50, 4.00)	15,410 (27.4)	216.3 (23.9)
25mg (8例)	504.0 (18.3)	1.50 (0.50, 3.00)	17,370 (34.0)	141.4 (43.1)

幾何平均値 [幾何変動係数 (gCV%)]。*：中央値 (範囲)

③反復投与：健康被験者（各10例）に28日間反復投与#時の薬物動態パラメータは次表のとおり（外国人データ）

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} * (h)	AUC (TAU) (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
1mg 1日2回	29.00 (58.01)	1.00 (0.50, 3.00)	81.10 (30.96)	9.69 (41.26)
	76.02 (31.66)	0.50 (0.50, 1.50)	577.43 (40.45)	18.93 (78.77)
3mg 1日2回	52.85 (62.76)	1.00 (0.50, 2.00)	176.62 (42.91)	7.01 (64.83)
	159.08 (50.54)	1.75 (0.50, 8.00)	1,387.28 (57.77)	42.62 (230.26)
12.5mg 1日1回	208.05 (27.06)	1.54 (1.50, 3.00)	1,194.67 (30.80)	24.83 (35.05)
	411.97 (39.68)	2.00 (0.50, 24.00)	6,184.49 (44.66)	45.36 (48.32)
18.5mg 1日1回	362.16 (31.19)	1.50 (0.50, 3.00)	2,220.42 (25.84)	16.84 (66.25)
	943.51 (27.77)	2.00 (0.50, 4.00)	15,818.53 (41.83)	78.88 (63.05)

幾何平均値 [幾何変動係数 (gCV%)]。上段；1日、下段；28日。*：中央値 (範囲)

④吸収（外国人データ） ⑤バイオアベイラビリティ：本剤は経口投与後速やかに吸収され、経口バイオアベイラビリティは臨床用量範囲内で約85%と推定 ⑥食事の影響：健康被験者（23例）に15mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与時、T_{max}は空腹時投与で1時間であったのに対し食後投与では4時間であり、高脂肪食により吸収の遅延が生じた。空腹時投与と比較して食後投与ではAUC (INF) が12.3%，C_{max} が50%減少 ⑦分布（外国人データ）：臨床試験での血漿蛋白結合率は97%から98%。血漿中濃度に対する血中濃度の比は0.79 (*in vitro*)。本剤18.5mg (4例) 又は25mg (6例) を最長28日間投与#した男性被験者10例の精液中の測定に基づくと、精液/血漿比の平均値 (SD) はそれぞれ0.039 (0.0047) 及び0.044 (0.016) ⑧代謝：本剤は広範に代謝され、主にCYP2C19 (74%)、CYP3A4 (18%) 及びCYP2C9 (7.6%) を介して代謝 (*in vitro*)。ヒト血漿中に3種類の代謝物が検出されたが、いずれもヒト血漿中

総放射能の4%未満 ⑨排泄（外国人データ）：健康被験者に¹⁴C-標識体25mgを単回投与後#、7%が糞便中、85%が尿中で回収。糞便中及び尿中の未変化体は、それぞれ約1%及び3% ⑩特定の背景を有する患者（外国人データ） ⑪腎機能障害患者：母集団薬物動態解析の結果、eGFRが45, 75, 95mL/min/1.73m²の被験者で曝露量に差は認められなかった ⑫肝機能障害患者：軽度又は中等度（Child-Pugh分類A又はB）の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に、25mgを単回経口投与#時、正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者のAUC (last) はそれぞれ3.24倍及び1.87倍に増加し、C_{max} はそれぞれ1.12倍及び1.10倍（特定背景関連注意⑨⑫参照） ⑬CYP2C19表現型：CYP2C19のNormal metabolizer (NM) 又はPoor metabolizer (PM) の健康被験者（各8例）に15mgを単回経口投与時、CYP2C19 NMに対してPMではC_{max} が1.47倍、AUC (INF) が3.41倍に増加。半減期の幾何平均値はNMで8日、PMで23日 ⑭薬物相互作用（外国人データ） ⑮本剤に対する併用薬の影響：併用薬の存在下における本剤の薬物動態パラメータ〔幾何平均比（90%信頼区間）併用/非併用〕の変化は次表のとおり（相互作用⑨参照）

併用薬 投与量	本剤投与量	C _{max}	AUC (INF)
オメプラゾール (弱いCYP2C19阻害薬) 20mg 1日1回	15mg 単回	0.99 (0.75, 1.30)	1.48 (1.16, 1.88)
ペラバミル（中程度CYP3A4阻害薬） 240mg 1日1回	25mg 単回#	1.518 (1.160, 1.985)	1.155 (0.844, 1.582)

⑯併用薬に対する本剤の影響：本剤の存在下における併用薬の薬物動態パラメータ〔幾何平均比（90%信頼区間）併用/非併用〕の変化は次表のとおり（相互作用⑨参照）

併用薬 投与量	本剤投与量	C _{max}	AUC (INF)
ミダゾラム (CYP3A4基質) 5mg 単回	25mg 1日1回2日間 投与後、15mg 1日 1回	0.93 (0.77, 1.13)	0.87 (0.68, 1.10)
エチニルエストラジオール (CYP3A4基質) 35μg 単回	25mg 1日1回2日間 投与後、15mg 1日 1回	1.05 (0.945, 1.16)	1.20 (1.08, 1.33)
ノルエチンドロン (CYP3A4基質) 1mg 単回	25mg 1日1回2日間 投与後、15mg 1日 1回	1.14 (0.979, 1.33)	1.12 (1.01, 1.24)

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①国内第III相試験 (CV027004/HORIZON-HCM試験)：閉塞性肥大型心筋症患者※38例対象の非盲検非対照試験を実施。本剤は1日1回経口投与することし、2.5mgより投与開始し、2～6週間の間隔で実施した心エコー検査の結果（バルサルバLVOT圧較差、LVEF）に基づき、1mg～15mgの範囲で用量調節。本剤初回投与前35日間に前治療としてβ-遮断薬又はCa拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、94.7%。また、試験期間中に併用薬としてβ-遮断薬又はCa拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、94.7%（β-遮断薬89.5%、Ca拮抗薬7.9%）。※：主な選択基準は次のとおり。（1）NYHA心機能分類II度又はIII度、（2）スクリーニング時のLVEFが60%以上、（3）スクリーニング時のバルサルバLVOT圧較差が30mmHg以上、（4）スクリーニング時

の安静時、バルサルバ又は運動負荷後のLVOT圧較差が50mmHg以上 ①主要評価項目であるベースライン [85.1 [29.24] mmHg (38例)] から投与30週後 [28.4 [26.46] mmHg (35例)]までの運動負荷後LVOT圧較差のベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は、 -60.7 [31.56] (-71.54, -49.86) mmHg ②投与54週後までの副作用発現頻度は2.6% (1/38例) で、認められた副作用は動悸 (効能関連注意②参照) ②海外第III相試験 (MYK-461-005/EXPLORER-HCM試験)：閉塞性肥大型心筋症患者※251例 (プラセボ群128例、本剤群123例) 対象のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施。本剤は1日1回経口投与することとし、5mgより投与開始し、2~6週間の間隔で実施した心エコー検査の結果 (バルサルバLVOT圧較差、LVEF) 及び血漿中薬物トラフ濃度に基づく基準に従い、2.5mg~15mgの範囲で用量調節。本剤初回投与前30日間に前治療としてβ-遮断薬又はCa拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、本剤群で96.7%。また、試験期間中に併用薬としてβ-遮断薬又はCa拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、本剤群で96.7% (β-遮断薬76.4%, Ca拮抗薬20.3%)。※：主な選択基準は次のとおり。(1)NYHA心機能分類II度又はIII度、(2)スクリーニング時のLVEFが55%以上、(3)スクリーニング時のバルサルバLVOT圧較差が30mmHg以上、(4)スクリーニング時の安静時、バルサルバ又は運動負荷後のLVOT圧較差が50mmHg以上 ①主要評価項目である投与30週後における臨床的奏効 (「pVO₂の1.5mL/kg/min以上の増加、かつNYHA心機能分類のI度以上の改善」又は「pVO₂の3.0mL/kg/min以上の増加、かつNYHA心機能分類の悪化なし」のいずれかを満たす) 割合は次表のとおり。プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された

《主要評価項目》

	本剤群 (123例)	プラセボ群 (128例)	プラセボとの差 [95%信頼区間]
臨床的奏効 ¹ を達成した割合	36.6% (45例)	17.2% (22例)	19.4% [8.67, 30.13] p=0.0005 ²
pVO ₂ の1.5mL/kg/min以上の増加かつNYHA心機能分類のI度以上の改善	33.3% (41例)	14.1% (18例)	—
pVO ₂ の3.0mL/kg/min以上の増加かつNYHA心機能分類の悪化なし	23.6% (29例)	10.9% (14例)	—

*¹：投与30週後のpVO₂が欠測の患者は奏効なしとして取り扱った。投与30週後のpVO₂は測定されているがNYHA心機能分類が欠測の場合は、投与26週後のNYHA心機能分類の結果で補完し、補完後も欠測の場合は奏効なしとして取り扱った。*²：NYHA心機能分類 (II度/III度)、β-遮断薬の使用 (有/無)、運動負荷方法 (トレッドミル/自転車エルゴメーター) を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定、有意水準5% (両側)

《副次評価項目》

	本剤群 (123例)	プラセボ群 (128例)	プラセボとの差 [95%信頼区間]
--	------------	--------------	-------------------

ベースラインから投与30週後までのpVO ₂ 変化量 (mL/kg/min)	1.40 [3.12]	-0.05 [3.02]	1.35 [0.58, 2.12] *
ベースラインから投与30週後までの運動負荷後LVOT圧較差変化量 (mmHg)	-47.2 [40.31]	-10.4 [29.59]	-35.6 [-43.15, -28.06] *

*：最小二乗平均値 (投与群、ベースライン値、NYHA心機能分類 (II度/III度)、β-遮断薬の使用 (有/無)、運動負荷法 (トレッドミル/自転車エルゴメーター)) を共変量とした共分散分析

⑥投与38週後までに認められた副作用発現頻度は、本剤群で15.4% (19/123例)。主な副作用は、浮動性めまい

4.1% (5/123例)、頭痛3.3% (4/123例)、心房細動、不眠症、呼吸困難各1.6% (2/123例) (効能関連注意②参照) ③海外第III相試験 (MYK-461-017/VALOR-HCM試験)：中隔縮小治療

(SRT) の適応がある閉塞性肥大型心筋症患者※112例 (プラセボ群56例、本剤群56例) 対象のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施。本剤は1日1回経口投与することとし、5mgより投与開始し、4週又は12週間隔で実施した心エコー検査の結果 (バルサルバLVOT圧較差、LVEF) に基づき、2.5mg~15mgの範囲で用量調節。本剤初回投与前30日間に前治療としてβ-遮断薬又はCa拮抗薬が投与されていた患者割合は、本剤群でそれぞれ80.4%、28.6%。また、試験期間中に併用薬としてβ-遮断薬、Ca拮抗薬又はNa遮断薬が投与されていた患者割合は、本剤群でそれぞれ80.4%、28.6%及び25.0%。本試験は、16週間の二重盲検での投与後、プラセボ群は本剤投与に切り替え、その後全ての患者に本剤を長期投与。※：主な選択基準は次のとおり。(1)ACCF/AHAガイドライン (2011年) の診断基準に基づく、侵襲的SRT治療に関する以下の基準を満たす閉塞性肥大型心筋症患者〔臨床基準；最適な薬物療法を受けたにもかかわらず、重度の呼吸困難若しくは胸痛が認められる (通常NYHA心機能分類III度又はIV度)，又は労作性失神若しくは失神寸前の状態が認められる。血行動態基準；安静時、バルサルバ又は運動負荷後のLVOT圧較差が50mmHg以上である。解剖学的基準；治験担当医師が、SRTを安全かつ効果的に実施するのに十分であると判断した標的前壁側中隔厚がある〕、(2)LVEFが60%以上

①主要評価項目である「投与16週後以前にSRTの実施が決定されること」又は「投与16週後時点においてAmerican College of Cardiology Foundation/American Heart Association

(ACCF/AHA) ガイドライン (2011年) のSRTの適応となる基準に該当すること」のいずれかを満たした患者の割合は次表のとおり。プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された

	本剤群 (56例)	プラセボ群 (56例)	プラセボとの差 [95%信頼区間] * ²
主要評価項目 ¹	17.9% (10例)	76.8% (43例)	58.9% [43.99, 73.87] p<0.0001 ³
投与16週後までにSRT実施が決定された患者の割合	3.6% (2例)	3.6% (2例)	—
投与16週後時点においてACCF/AHAガイドラインのSRTの適応となる基準に該当した患者の割合	14.3% (8例)	69.6% (39例)	—

*¹：投与16週後より前の早期中止又は追跡不能等により主要評価項目が評価できなかった患者は、主要評価項目の要件（投与16週後時点においてACCF/AHAガイドライン（2011年）のSRTの適応となる基準に該当）を満たした患者として取り扱った。*²：SRTの種類（中隔心筋切除術／経皮的中隔心筋焼灼術）を層別因子としたMantel-Haenszel法。*³：SRTの種類（中隔心筋切除術／経皮的中隔心筋焼灼術）を層別因子としたCMH検定、有意水準5%（両側）

⑥本剤を投与された患者の長期投与時（本剤群の二重盲検期を含む）の副作用発現頻度は、15.7%（17/108例）（中間解析時）。主な副作用は、駆出率減少4.6%（5/108例）、疲労、労作性呼吸困難各3.7%（4/108例）、心房細動、恶心、末梢性浮腫、筋力低下、平衡障害、浮動性めまい、呼吸困難各1.9%（2/108例）（効能関連注意②参照） 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、心筋ミオシンに対する選択的かつ可逆的なアロステリック阻害剤である。ミオシンヘッドからの無機リン酸（Pi）放出の抑制及びsuper relaxed（SRX）状態のミオシンヘッドの増加を介してアデノシン三リン酸（ATP）加水分解サイクルを阻害す

ることにより、肥大型心筋症における左室での心筋の過収縮を抑制し、閉塞性肥大型心筋症患者における拡張機能障害やLVOT狭窄を改善 ②心筋サルコメアにおけるATP加水分解サイクルの進行に対する作用：*in vitro*において、野生型のヒト心筋ミオシンのATP加水分解サイクルを阻害し、その50%阻害濃度（IC₅₀値）は0.52～0.73 μmol/L。また、ミオシン重鎖（MYH7）に肥大型心筋症の病因性変異（R403Q, R453C, R719W, R723G, G741R）を有するヒト心筋ミオシンの同サイクルを阻害し、IC₅₀値は0.65～1.31 μmol/L ③心機能及び血行動態に対する作用：正常ラット及びイヌにおいて、心筋の収縮力を低下させ、心室容積を増大させる一方で、全身の血行動態及び左室圧には顕著な影響を及ぼさなかった ④LVOT圧較差に対する作用： β -アドレナリン受容体作動薬投与によりLVOT狭窄を誘導した閉塞性肥大型心筋症モデルネコにおいて、曝露量依存的にLVOT圧較差を減少

【性状】 マバカムテンは白色～類白色の個体である

【備考】 再審査期間中（2025年3月27日から10年）

maralixibat chloride (JAN)

マラリキシバット塩化物

回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤

391

【基本電子添文】 リブマーリ内用液2025年3月作成

【製品】 規制等：[処方] 《リブマーリ内用液10mg/mL

2025.03.27承認

リブマーリ Livmarli 内用液10mg/mL (武田薬品)

【組成】 [内用液] : 1mL中10mg (マラリキシバットとして9.5mg)。pH: 3.8~4.8

【効能・効果】 次の疾患における胆汁うっ滞に伴う瘙痒：アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

効能関連注意 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：*ABCB11*遺伝子変異を有する患者のうち、胆汁酸塩排出ポンプ蛋白質 (BSEP) の機能を完全に喪失する変異を有する患者では、本剤の効果は期待できない

【用法・用量】 マラリキシバット塩化物として ①アラジール症候群：1日1回200 μg/kgを食前に経口投与。1週間後、1日1回400 μg/kgに增量する ②進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：1日1回300 μg/kgを食前に経口投与。1週間後、1回300 μg/kg 1日2回に增量する。更に、1週間後、1回600 μg/kg 1日2回に增量する

用法関連注意 ①効能共通：3ヵ月間投与しても効果が認められない場合には、投与継続の是非を検討する ②アラジール症候群：投与に際しては、次の体重別投与量を参考にする。〔体重：200 μg/kgの1回投与量 (mL)・400 μg/kgの1回投与量 (mL)〕 4kg : 0.1・0.15, 5~6kg : 0.1・0.2, 7~9kg : 0.15・0.3, 10~12kg : 0.2・0.45, 13~15kg : 0.3・0.6, 16~19kg : 0.35・0.7, 20~24kg : 0.45・0.9, 25~29kg : 0.5・1, 30~34kg : 0.6・1.25, 35~39kg : 0.7・1.5, 40~49kg : 0.9・1.75, 50~59kg : 1・2.25, 60~69kg : 1.25・2.5, 70kg以上 : 1.5・3 ③進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：投与に際しては、次の体重別投与量を参考にする。〔体重：300 μg/kgの1回投与量 (mL)・600 μg/kgの1回投与量 (mL)〕 3kg : 0.1・0.2, 4kg : 0.1・0.25, 5kg : 0.15・0.3, 6~7kg : 0.2・0.4, 8~9kg : 0.25・0.5, 10~12kg : 0.35・0.6, 13~15kg : 0.4・0.8, 16~19kg : 0.5・1, 20~24kg : 0.6・1.25, 25~29kg : 0.8・1.5, 30~34kg : 0.9・2, 35~39kg : 1.25・2.25, 40~49kg : 1.25・2.75, 50~59kg : 1.5・3, 60~69kg : 2・3, 70~79kg : 2.25・3, 80kg以上 : 2.5・3

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①投与中に腹痛や下痢が持続し、他の原因が認められない場合は、減量又は休薬を検討する。下痢による脱水に注意し、異常が認められた場合には速やかに適切な処置を行う ②投与開始前及び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 ③投与開始前及び投与中は定期的に血中脂溶性ビタミン (A, D, E, K) 濃度及びプロト

ロンビン時間国際標準比 (PT-INR) を測定して患者の状態について十分に観察を行い、必要に応じて脂溶性ビタミンの補給を考慮する 【特定背景関連注意】 ①妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ②授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ③小児等：1ヵ月齢未満の新生児を対象とした臨床試験は実施されていない

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

その他の副作用

	5%以上
消化器	下痢 (23.3%), 腹痛 (13.3%)

【適用上の注意】 ①薬剤交付時の注意 ①患者又は保護者に対し、使用説明書及び投与量に応じた専用の経口投与用ディスペンサーを渡し、服用方法を指導する ⑥小児の手の届かない所で保管するよう指導する ⑦開封後は室温 (1~30°C) で保管するよう指導する ⑧開封後は130日以内に使用し、使用されなかった薬液は廃棄するよう指導する ②薬剤投与時の注意：内服用にのみ使用させる 【保存等】 室温保存。有効期間：30ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 [#: 承認用量 (最大投与量) は、アラジール症候群患者には400 μg/kg 1日1回、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者には1回600 μg/kg 1日2回、経口投与] ①血中濃度 ②単回投与：健康成人12例を対象に、30mg#を空腹時に単回経口投与時のT_{max}の中央値は0.75時間、C_{max}及びAUC_{1st}の平均値 (標準偏差) はそれぞれ1.65 (1.10) ng/mL及び3.43 (2.13) ng·hr/mL。t_{1/2}の平均値は1.8時間 (外国人データ) ③反復投与 ④日本人のアラジール症候群患者7例 (4ヵ月齢~10歳) 及び進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) 患者5例 (4~11歳) にそれぞれ400 μg/kgを1日1回、600 μg/kgを1日2回反復経口投与時の血漿中濃度の平均値は、400 μg/kgを1日1回経口投与での投与4時間後では0.96ng/mL、600 μg/kgを1日2回経口投与での投与2.5時間後では0.39ng/mLであり、日本人のアラジール症候群患者2例及びPFIC患者2例で定量下限 (0.250ng/mL) 未満 ⑤健康成人8例を対象に、100mg#を食直前に1日1回反復経口投与時、血漿中での蓄積は認められなかった (外国人データ) ⑥吸収 食事の影響：健康成人各群12例を対象に、30mg又は45mg#を高脂肪食摂取後に単回経口投与時のAUC_{1st}及びC_{max}は、空腹時投与と比較して、69.3%~85.8%及び64.8%~73.2%減少 (外国人データ) ⑦分布：*in vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は91% ⑧代謝：健康成人8例を対象に、¹⁴C-標識体5mg#を空腹時に単回経口投与時、血漿中に代謝物は認められなかった (外国人データ) ⑨排泄：健康成人8例を対象に、¹⁴C-標識体5mg#を空腹時に単回経口投与時、72%が糞中に、0.066%が尿中に排泄され、糞中の放射能の94%が未変化体であった (外国人データ) ⑩薬物相互作用 *in vitro*試験：本剤はOATP2B1に対する阻害作用を示した 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 [#: 痒痒の評価尺度で、介護者が0点 (無症状) ~4点 (非常に重度) の5

段階で評価) ①アラジール症候群 ②国内第III相試験(非盲検非対照試験):日本人アラジール症候群患者7例(4ヵ月齢~10歳)を対象に、非盲検下、2週間の用量漸増後、 $400\text{ }\mu\text{g/kg}$ を1日1回経口投与 ⑦18週から22週までの空腹時血清総胆汁酸濃度(主要評価項目)及びItch Reported Outcome (Observer) [ItchRO (Obs)] スコアで測定した朝の瘙痒の週平均重症度スコアの変化量(ITT解析対象集団。平均値±標準偏差[両側95%信頼区間])は、空腹時血清総胆汁酸濃度($\mu\text{ mol/L}$): 17.64 ± 53.29 [-31.64, 66.92], 瘙痒 ItchRO (Obs) スコア#: -0.28 ± 0.43 [-0.68, 0.12] ④ベースラインから18週までの空腹時血清総胆汁酸濃度及びItchRO (Obs) スコアで測定した朝の瘙痒の週平均重症度スコアの変化量(ITT解析対象集団。平均値±標準偏差[両側95%信頼区間])は、空腹時血清総胆汁酸濃度($\mu\text{ mol/L}$): 8.30 ± 49.43 [-37.41, 54.01], 瘙痒 ItchRO (Obs) スコア#: -1.33 ± 0.84 [-2.11, -0.55] ⑨副作用発現頻度(48週まで)は14.3%(1/7例)で、認められた副作用は便意切迫 ⑥海外第II相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験):1歳以上のアラジール症候群患者31例を対象に、非盲検下、6週間の用量漸増後、本剤 $400\text{ }\mu\text{g/kg}$ を1日1回12週間経口投与し、二重盲検下、プラセボ又は本剤 $400\text{ }\mu\text{g/kg}$ を1日1回4週間経口投与。なお、その後、すべての患者に非盲検下で本剤 $400\text{ }\mu\text{g/kg}$ を1日1回投与 ⑦18週から22週までの空腹時血清総胆汁酸濃度(主要評価項目)及びItchRO (Obs) で測定した朝の瘙痒の週平均重症度スコアの変化量(Modified ITT解析対象集団※)。最小二乗平均値±標準誤差[両側95%信頼区間]は次のとおり。空腹時血清総胆汁酸濃度($\mu\text{ mol/L}$):プラセボ(10例) 95.55 ± 30.49 [29.12, 161.97], 本剤(5例) -21.73 ± 43.13 [-115.69, 72.23], 群間差 -117.28 ± 52.83 [-232.38, -2.18]。瘙痒 ItchRO (Obs) スコア#: プラセボ(10例) 2.11 ± 0.20 [1.69, 2.54], 本剤(5例) 0.07 ± 0.28 [-0.54, 0.68], 群間差 -2.05 ± 0.35 [-2.80, -1.29]。※:治療薬を18週間投与され、12週又は18週の時点での空腹時血清総胆汁酸濃度がベースラインから50%以上低下したすべての被験者をModified ITT解析対象集団に含めた ④ベースラインから18週までの空腹時血清総胆汁酸濃度及びItchRO (Obs) スコアで測定した朝の瘙痒の週平均重症度スコアの変化量(ITT解析対象集団。平均値±標準偏差[両側95%信頼区間])は次のとおり。空腹時血清総胆汁酸濃度($\mu\text{ mol/L}$):本剤(29例) -87.73 ± 119.98 [-133.37, -42.09]。瘙痒 ItchRO (Obs) スコア#: 本剤(29例) -1.70 ± 0.91 [-2.05, -1.36] ⑨副作用発現頻度(48週まで)は、本剤投与において38.7%(12/31例)で、主な副作用は腹痛29.0%(9/31例)、下痢22.6%(7/31例) ②進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 ③国内第III相試験(非盲検非対照試験):日本人PFIC患者5例(4~11歳)を対象に、非盲検下、4週間(最長6週間)の用量漸増後、本剤 $600\text{ }\mu\text{g/kg}$ を1日2回経口投与 ⑦PFIC2(BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く)患者において、ItchRO (Obs) スコアで測定した朝の瘙痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量(主要評価項目)及びベースラインから26週までの空腹時血清総胆汁酸濃度の変化量(3例。平均値±標準偏差[両側95%信頼区間])は、空腹時血清総胆汁酸濃度($\mu\text{ mol/L}$): -149.90 ± 165.65 [-561.40, 261.60], 瘙痒 ItchRO (Obs) スコア#: -1.51 ± 0.86 [-3.65, 0.63] ④本試験に組み入れられた全PFIC [PFIC1(FIC1欠損), PFIC2

(BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く)]患者において、ItchRO (Obs) スコアで測定した朝の瘙痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及びベースラインから26週までの空腹時血清総胆汁酸濃度の変化量(5例。平均値±標準偏差[両側95%信頼区間])は、空腹時血清総胆汁酸濃度($\mu\text{ mol/L}$): -97.24 ± 137.82 [-268.37, 73.89], 瘙痒 ItchRO (Obs) スコア#: -0.99 ± 0.96 [-2.18, 0.20] ⑨副作用発現頻度(48週まで)は20.0%(1/5例)で、認められた副作用は下痢、皮膚炎 ⑥海外第III相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験):1歳以上のPFIC患者93例を対象に二重盲検下、4週間(最長6週間)の用量漸増後、プラセボ又は本剤 $600\text{ }\mu\text{g/kg}$ を1日2回経口投与 ⑦本試験に組み入れられたPFIC2(BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く)患者において、ItchRO (Obs) スコアで測定した朝の瘙痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及び空腹時血清総胆汁酸濃度の18週、22週及び26週の平均値を用いたベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差[両側95%信頼区間])は次のとおりであり、主要評価項目であるItchRO (Obs) スコアでプラセボに対する本剤の優越性が認められた。空腹時血清総胆汁酸濃度($\mu\text{ mol/L}$):プラセボ(17例) 11.19 ± 33.74 [-58.07, 80.45], 本剤(14例) -175.54 ± 39.49 [-256.72, -94.36], 群間差※¹ -186.72 ± 51.95 [-293.45, -79.99]。瘙痒 ItchRO (Obs) スコア#: プラセボ(17例) -0.63 ± 0.25 [-1.14, -0.12], 本剤(14例) -1.72 ± 0.27 [-2.27, -1.16], 群間差※² -1.09 ± 0.37 [-1.85, -0.33], $p=0.0063$ 。※¹:投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時点の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造を無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後、3時点(18週、22週、26週)の各推定値を平均することにより算出。※²:投与群、期間、投与群と期間の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と期間の交互作用を説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造を無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後、3期間(15~18週、19~22週、23~26週)の各推定値を平均することにより算出、両側有意水準5% ④本試験に組み入れられた全PFIC患者[PFIC1(FIC1欠損), PFIC2(BSEP欠損、ただしBSEP機能の完全喪失を除く), PFIC3(MDR3欠損), PFIC4(ZO-2欠損), PFIC10(MyosinVB欠損)]において、ItchRO (Obs) スコアで測定した朝の瘙痒の重症度スコアの15週から26週までの平均値を用いたベースラインからの変化量及び空腹時血清総胆汁酸濃度の18週、22週及び26週の平均値を用いたベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差[両側95%信頼区間])は次のとおり。空腹時血清総胆汁酸濃度($\mu\text{ mol/L}$):プラセボ(31例) 2.91 ± 22.63 [-42.32, 48.15], 本剤(33例) -157.49 ± 21.36 [-200.28, -114.70], 群間差※¹ -160.40 ± 30.18 [-220.84, -99.97]。瘙痒 ItchRO (Obs) スコア#: プラセボ(31例) -0.61 ± 0.19 [-1.00, -0.22], 本剤(33例) -1.81 ± 0.18 [-2.18, -1.44], 群間差※² -1.20 ± 0.26 [-1.73, -0.67]。※¹:投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時点の交互作用、PFICタイプを説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる

推定を行った後、3時点（18週、22週、26週）の各推定値を平均することにより算出。※²：投与群、期間、投与群と期間の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と期間の交互作用、PFICタイプを説明変数とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定したMixed-effects model for repeated measuresによる推定を行った後、3期間（15～18週、19～22週、23～26週）の各推定値を平均することにより算出 ②副作用発現頻度は本剤群では38.3%（18/47例）で、主な副作用は下痢27.7%（13/47例）、腹痛6.4%（3/47例）及び血中ビリルビン増加6.4%（3/47例） 【薬効薬理】 ①作用機序：マラリキシバットは、可逆的かつ選択的な回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）の阻害剤である。回腸末端部の管腔内で作用し、

IBATを介した胆汁酸の再吸収を阻害することで胆汁酸の腸肝循環を阻害する ②薬理作用 ③タウロコール酸の取込みに対する阻害作用：¹⁴C-タウロコール酸の取込みを阻害した（IC₅₀ = 0.28nmol/L）（*in vitro*） ④胆汁うっ滞モデルラットにおける薬力学的作用：胆管を部分結紮することで胆汁うっ滞を誘発する胆汁うっ滞モデルラットにおいて、反復経口投与により糞便中の胆汁酸排泄を増加させ、血清中の総胆汁酸濃度を低下させた。また、血清中のAST、ALT、Al-P、GGT及び総ビリルビン値を低下させた

【性状】 マラリキシバット塩化物は白色～淡黄色の固体。融点：285°C

【備考】 再審査期間中（2025年3月27日から10年）

mirikizumab (genetical recombination) (JAN)

ミリキズマブ（遺伝子組換え）

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

239

【基本電子添文】 オンボー点滴静注・皮下注シリンジ・皮下注オートインジェクター2025年3月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《オンボー点滴静注300mg・皮下注100mgシリンジ・オートインジェクター 2023.03.27承認》

オンボー Omvoh 点滴静注300mg 皮下注シリンジ100・200mg
皮下注オートインジェクター100・200mg (日本イーライリリー持田)

【組成】 [注射液(点滴静注)] : 1バイアル (15mL) 中
300mg。pH : 5.0~6.0 浸透圧比: 約1.0~1.3

[注射液(皮下注)] : 1シリンジ (1mL, 2mL) 又は1オート
インジェクター (1mL, 2mL), 1mL中100mg。pH : 5.0~5.8
浸透圧比: 約1.0~1.5

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

【効能・効果】 [点滴静注] : ①中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（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ゼン病の治療（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）等による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る場合に投与する（警告③参照） ②クローゼン病：過去の治療において、栄養療法及び他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する（警告③参照）

[皮下注] : ① [100mg] 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ゼン病の治療（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）等による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る場合に投与する（警告③参照） ②クローゼン病：過去の治療において、栄養療法及び他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する（警告③参照）

【用法・用量】 ミリキズマブ（遺伝子組換え）として

[点滴静注] : ①潰瘍性大腸炎：1回300mgを4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注。なお、12週時に効果不十分な場合は更に1回300mgを4週間隔で3回（12週、16週、20週）投与できる。また、皮下注用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1回300mgを4週間隔で3回点滴静注できる ②クローゼン病：1回900mgを4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注。また、皮下注用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1回900mgを4週間隔で3回点滴静注できる。**用法関連注意**

①効能共通：本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立して

いないので併用を避ける ②潰瘍性大腸炎 ③本剤の3回目又は6回目投与の4週後に治療効果が得られた場合には、維持療法として皮下注用製剤の投与を開始する（維持療法における用法及び用量は〔皮下注〕の項を参照する）。本剤の6回目投与の4週後までに治療効果が得られない場合には、本剤を中止し、他の治療法への切替えを考慮する ④皮下注用製剤による維持療法中に効果が減弱し、本剤の3回投与により治療効果が得られた場合には、3回目投与の4週後から皮下注用製剤の投与を再開する。治療効果が得られない場合は、本剤を中止し、他の治療法への切替えを考慮する。また、皮下注用製剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮する。維持療法中の2回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない ⑤クローゼン病 ⑥本剤の3回目投与の4週後に皮下注用製剤の投与を開始する（皮下注用製剤による治療の用法・用量は〔皮下注〕の項を参照する）。本剤による治療開始から24週後までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討する ⑦皮下注用製剤による治療中に効果が減弱し、再度の本剤の3回投与により治療効果が得られた場合には、3回目投与の4週後から皮下注用製剤の投与を再開する。再度の本剤の3回投与の4週後に治療効果が得られない場合は、本剤を中止し、他の治療法への切替えを考慮する。また、皮下注用製剤による治療中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮する。皮下注用製剤による治療中の2回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない

〔皮下注〕 : ① [100mg] 潰瘍性大腸炎：点滴静注製剤による導入療法終了4週後から、1回200mgを4週間隔で皮下注 ②クローゼン病：点滴静注製剤による治療終了4週後から、1回300mgを4週間隔で皮下注。**用法関連注意** ①効能共通 ②本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける ③100mg製剤と200mg製剤の生物学的同等性は示されていない。200mg製剤はクローゼン病のみに使用する ④潰瘍性大腸炎 ⑤本剤による維持療法中に効果が減弱し、点滴静注製剤3回投与により治療効果が得られた場合には、3回目投与の4週後から本剤の皮下注を再開する（効果減弱時における用法及び用量は〔点滴静注〕の項を参照する）。また、本剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮する。維持療法中の2回目以降の効果減弱時に、点滴静注製剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない ⑥ミリキズマブ（遺伝子組換え）200mgを投与するために、本剤100mg製剤2本を皮下注する ⑦クローゼン病 ⑧ミリキズマブ（遺伝子組換え）治療開始から24週後までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討する ⑨本剤の皮下注による治療中に効果が減弱し、再度の点滴静注製剤の3回投与により治療効果が得られた場合には、3回目投与の4週後から本剤の皮下注を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は〔点滴静注〕の項を参照する）。また、本剤の皮下注による治療中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮する。本剤の皮下注による治療中の2回目以降の効果減弱時に、点滴静注製剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない ⑩ミリキズマブ（遺伝子組換え）300mgを投与するために、1回につき本剤100mg

製剤1本と本剤200mg製剤1本の合計2本を任意の順で皮下注する

【警告】 ①本剤は肺炎、敗血症等の感染症を含む緊急時に十分に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適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用する。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始する（禁忌①②、重要な基本的注意①②⑥、特定背景関連注意①④⑤、重大な副作用④、その他の注意②参照） ②重篤な感染症：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行なうなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する（禁忌①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） ③本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案する（効能関連注意①②参照）

【禁忌】 ①重篤な感染症の患者【症状を悪化させるおそれがある】（警告①②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） ②活動性結核の患者【症状を悪化させるおそれがある】（警告①、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥参照） ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意する。感染症の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する（警告①②、禁忌①、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） ②投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験や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、投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行なうなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導する。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しない（警告①、禁忌②、特定背景関連注意①⑥参照） ③生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中は生ワクチン接種を行わない ④他の生物製剤又はJAK阻害剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察する ⑤投与中にアミノトランスフェラーゼ（ALT、AST）上昇が認められているため、定期的に肝機能検査を行なうなど、患者の状態を十分に観察する。投与中にALT上昇又はAST上昇が認められ、本剤に関連する肝障害が疑われる場合は、本剤を中止する ⑥臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意する（警告①、その他の注意②参照） ⑦〔皮下注〕自己投与にあたっては、次の点に

留意する ⑧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 ⑨自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、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 ⑩自己投与適用後、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（副作用参照） ⑪自己投与を適用する場合は、使用済みのオートインジェクターあるいはシリングを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底する 【特定背景関連注意】 ⑫合併症・既往歴等のある患者 ⑬感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者：感染症が悪化するおそれがある（警告①②、禁忌①、重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ⑭結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者：結核の発現に十分に注意する（警告①、禁忌②、重要な基本的注意②参照） ⑮結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある ⑯結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与する ⑰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 ⑱結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ⑲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 ⑳結核患者との濃厚接触歴を有する患者 ㉑妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。妊娠サル用いた発生毒性試験において、本剤の胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった ㉒授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明である ㉓小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う（重要な基本的注意⑦参照）

①重大な副作用 ④重篤な感染症（〔点滴静注〕0.1%，〔皮下注〕0.2%）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症が現れることがある。重篤な感染症が発症した場合には、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①②、禁忌①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④参照） ⑤重篤な過敏症（頻度不明）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症が現れることがある

②その他の副作用 ⑥〔点滴静注〕

副作用分類	1~5%未満	0.1~1%未満
免疫系障害		注入に伴う過敏反応
感染症及び寄生虫症		上気道感染（急性副鼻腔炎、COVID-19、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染）
臨床検査		ALT上昇、AST上昇

神経系障害	頭痛	
皮膚及び皮下組織障害		発疹（発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、瘙痒性皮疹）

⑥〔皮下注〕

副作用分類	1~10%未満	0.1~1%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応	
感染症及び寄生虫症	上気道感染（急性副鼻腔炎、COVID-19、上咽頭炎、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染）	
臨床検査		ALT上昇、AST上昇
神経系障害	頭痛	
皮膚及び皮下組織障害		発疹（発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、瘙痒性皮疹）

【適用上の注意】 ①〔点滴静注〕 ②薬剤調製時の注意 ③本剤は1回使い切りのバイアル製剤である。無菌的に希釈調製を行う ④バイアル内の薬液は無色～微黄色～微褐色の透明又はわずかに乳白光を呈すること、異物が認められることを確認する ⑤希釈液は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液のいずれかを用いる。本剤を他の電解質や薬剤と配合しない。効能ごとに次の希釈方法に従って調製を行う。効能ごとに希釈方法及び液量が異なることに留意する ①潰瘍性大腸炎：潰瘍性大腸炎患者に投与する場合、1バイアル（15mL、300mg）を用いる。本剤1バイアルから薬液15mLを注射針（18～21ゲージ推奨）を用いて抜き取り、50～250mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈する ②クロhn病：クロhn病患者に投与する場合、3バイアル（合計45mL、900mg）を用いる。100～250mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルからあらかじめ希釈液45mLを抜き取る。次に、本剤3バイアルから薬液15mLずつ、合計45mL（900mg）を注射針（18～21ゲージ推奨）を用いて抜き取り、希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈する ③点滴静注用バッグ又はボトルの中身をゆっくり反転させて混和し、激しく振とうしない ④調製後は、速やかに使用する。なお、やむを得ず保存が必要とする場合は、凍結を避け2～8°Cで保存し、48時間以内に使用する。48時間のうち5時間までは、25°Cを超えない温度で保存できる ⑤薬剤投与時の注意 ⑥潰瘍性大腸炎：30分以上かけて点滴静注する ⑦クロhn病：90分以上かけて点滴静注する ⑧効能共通：投与終了後は、本剤と同じ点滴速度で点滴ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にてフラッシュする
②〔皮下注〕 ⑨薬剤投与前の注意 ⑩効能共通：投与前に異物や変色が認められないことを目視により確認する。濁りや異物が認められる場合は使用しない ⑪潰瘍性大腸炎：投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい ⑫クロhn病：投与45分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい ⑬薬剤投与時の注意：投与時は次の点を注意する ⑭注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部とする。同一箇所へ繰り返し注射を行わない。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位には注射しない ⑮投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与し、以降はその投与日を起点として4週間

隔で投与する ⑯【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①免疫原性 ①潰瘍性大腸炎：ミリキズマブを12ヵ月間投与された潰瘍性大腸炎患者のうち、23.3%（88/378例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち93.2%（82/88例）は中和抗体であった。日本人患者では、53.2%（25/47例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち92.0%（23/25例）は中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体値の上昇に伴い、治療効果が減弱する傾向が認められた。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。抗ミリキズマブ抗体が陽性となった患者では、血清中ミリキズマブ濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある ②クロhn病：ミリキズマブを12ヵ月間投与されたクロhn病患者のうち、12.7%（79/622例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、そのうち98.7%（78/79例）は中和抗体であった。日本人患者では、9.1%（1/11例）でミリキズマブに対する抗体が産生され、それは中和抗体であった。抗ミリキズマブ抗体の発現状況と過敏症又は注射関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった ③悪性腫瘍発現頻度 ④潰瘍性大腸炎：潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（第II相及び第III相試験）の併合解析の結果（例数：1,442例、総曝露期間：2,250.9人年）、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は0.7/100人年（発現割合：1.1%，16/1,442例）であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている悪性腫瘍の発現率（0.33～1.34/100人年）の範囲内であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は0.2/100人年（発現割合：0.3%，4/1,442例）であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は、潰瘍性大腸炎患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率（0.28～0.33/100人年）と同程度であった（警告①、重要な基本的注意⑥参照） ⑤クロhn病：クロhn病患者を対象とした国際共同臨床試験（第II相及び第III相試験）の併合解析の結果（例数：1,178例、総曝露期間：2,004.2人年）、本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は0.2/100人年（発現割合：0.3%，4/1,178例）であった。本剤投与群の悪性腫瘍の発現率は、クロhn病患者で報告されている悪性腫瘍の発現率（0.27～1.49/100人年）の範囲内であった。本剤投与群の非黒色腫皮膚癌の発現率は0.0/100人年（発現割合：0.1%，1/1,178例）であった（警告①、重要な基本的注意⑥参照） ⑥【取扱い上の注意】 ⑦本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出す ⑧凍結を避ける。凍結した場合は使用しない ⑨〔皮下注〕 冷蔵庫から出した後は30°Cを超えない場所で保存し、2週間以内に使用する ⑩激しく振とうしない ⑪〔皮下注〕 前記の保存条件を満たさない場合は廃棄する ⑫【保存等】 2～8°Cで冷蔵保存。有効期間：24ヵ月 ⑬【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】 ⑭血中濃度 ⑮単回投与（*: 承認用法・用量は、潰瘍性大腸炎では点滴静注製剤300mgを4週ごとに静注後、皮下注用製剤200mgを4週ごとに皮下注、クロhn病では点滴静注製剤900mgを4週ごとに静注後、皮下注用製剤300mgを4週ごとに皮下注） ⑯〔点滴静注〕 日本人及び外国人健康成人（各3例）に200mg*を単回静注時、血清中濃度は約10日の消失半減期で低下。AUC_{0_∞}及びC_{m a x}の幾何平均値（CV%）は、それぞれ539 μg · day/mL (12%) 及び78.8 μg/mL (13%)。60～2,400mg*を健康成人に静注時の曝露量は用量に比例して増加 ⑰〔皮下注〕 日本人及び外国人健康成人（各3

例)に200mgを単回皮下注時、血清中濃度は投与3日後に最高濃度に達した後、約11日の消失半減期で低下。AUC_{0_∞}及びC_{max}の幾何平均値(CV%)は、それぞれ210 μg·day/mL(29%)及び11.8 μg/mL(39%)。本剤の薬物動態は線形で、120~300mg*を潰瘍性大腸炎患者、クローム病患者又は健康成人に皮下注時の曝露量は用量に比例して増加 ⑥反復投与 ⑦〔点滴静注〕(1)潰瘍性大腸炎：母集団薬物動態解析より、日本人潰瘍性大腸炎患者(121例)に本剤を用法・用量に従って静注時、血清中のAUC_{τ, ss}及びC_{max, ss}の幾何平均値(CV%)はそれぞれ664 μg·day/mL(31%)及び110 μg/mL(14%)と推定 (2)クローム病：母集団薬物動態解析より、日本人クローム病患者(12例)に本剤を用法・用量に従って静注時、血清中のAUC_{τ, ss}及びC_{max, ss}の幾何平均値(CV%)はそれぞれ1,860 μg·day/mL(34%)及び345 μg/mL(14%)と推定 ⑧〔皮下注〕(1)潰瘍性大腸炎：母集団薬物動態解析より、日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者(121例及び1,008例)に、本剤を用法・用量に従って投与時、血清中濃度は皮下注開始後8週目までに定常状態に達した。4週ごとに皮下注時、顕著な蓄積は認められなかった。日本人潰瘍性大腸炎患者(121例)における本剤のAUC_{τ, ss}及びC_{max, ss}の幾何平均値(CV%)はそれぞれ205 μg·day/mL(43%)及び12.4 μg/mL(36%)と推定 (2)クローム病：母集団薬物動態解析より、日本人クローム病患者(12例)に本剤を用法・用量に従って投与時、血清中のAUC_{τ, ss}及びC_{max, ss}の幾何平均値(CV%)はそれぞれ224 μg·day/mL(42%)及び14.0 μg/mL(34%)と推定 ⑨〔皮下注〕吸収：母集団薬物動態解析より、本剤は皮下注後3~7日で最高濃度に達し、絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値(CV%)は潰瘍性大腸炎患者で約44%(34%)、クローム病患者で約36%(31%)と推定。皮下注部位の違いによる本剤の吸収への顕著な影響は認められなかった ⑩分布：母集団薬物動態解析より、本剤投与時の分布容積の幾何平均値(CV%)は潰瘍性大腸炎患者で4.83L(21%)、クローム病患者で4.40L(14%)と推定 ⑪代謝：ヒト化IgG4モノクローナル抗体であることから、内因性免疫グロブリンと同様に異化経路により低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推察 ⑫排泄：母集団薬物動態解析より、全身クリアランス及び消失半減期の幾何平均値(CV%)は潰瘍性大腸炎患者でそれぞれ0.0229L/hr(34%)及び約9.3日(40%)、クローム病患者でそれぞれ0.0202L/hr(38%)及び約9.3日(26%)と推定。クリアランスは用量によらず一定 〔臨床成績〕 有効性及び安全性に関する試験〔#：排便回数サブスコア0又は1かつ寛解導入試験のベースラインからの1ポイント以上の低下、かつ直腸出血サブスコア0、かつ内視鏡所見サブスコア0又は1(脆弱性を除く)〕 ①潰瘍性大腸炎 ②〔点滴静注〕国際共同第III相試験(AMAN試験：寛解導入療法)：既存治療薬(コルチコステロイド系薬剤、免疫調節剤、生物製剤(抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体)又はJAK阻害剤のうち少なくとも1剤)に対して、効果不十分、効果減弱又は忍容性不良の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者1,281例(日本人137例を含む)を対象とした二重盲検比較試験を実施。本剤300mg又はプラセボを4週ごとに3回点滴静注 ③主要評価項目である12週時点での臨床的寛解#が得られた被験者の割合は次表のとおり

	臨床的寛解 ^{*1} ： 本剤300mg	臨床的寛解 ^{*1} ： プラセボ	プラセボとの差 (99.875%信頼区間)
全体集団	210/868 (24.2%)	39/294 (13.3%)	11.1 (3.2, 19.1) p値=0.00006 ^{*2, *3}
日本人集団	33/102 (32.4%)	1/35 (2.9%)	30.0 (11.5, 48.5)

mITT解析対象集団。^{*1}：欠測データはノンレスポンダーとして補完。^{*2}：生物製剤不応の有無、寛解導入試験ベースラインでのステロイドの使用有無、ベースラインでのmodified Mayoスコア(7未満、7以上)、地域(北米、欧州又はその他)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。^{*3}：有意水準両側0.00125

④各群における有害事象の発現頻度〔本剤300mg群(958例)、プラセボ群(321例)の順〕は、有害事象44.5%(426例)、46.1%(148例)、重篤な有害事象2.8%(27例)、5.3%(17例)、治験薬中止に至った有害事象1.6%(15例)、7.2%(23例)。主な副作用は本剤群958例において、頭痛1.4%(13例)、瘙痒症0.8%(8例)、上咽頭炎0.6%(6例)、輸注関連過敏反応0.4%(4例) ⑤国際共同第III相試験(AMBG試験：維持療法)：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした点滴静注製剤の寛解導入試験を終了した患者を対象とした並行群間比較試験を実施。寛解導入試験で本剤(点滴静注製剤)の投与を受けて臨床的改善を達成した被験者を無作為に割り付け、本剤(皮下注用製剤)200mg又はプラセボを4週間隔で皮下注 ⑥mITT解析対象集団544例(日本人72例を含む)において、40週(寛解導入試験での投与期間を含めると52週)時点での臨床的寛解#が得られた被験者の割合は次表のとおり

	臨床的寛解 ^{*1} ： 本剤200mg	臨床的寛解 ^{*1} ： プラセボ	プラセボとの差 (95%信頼区間)
全体集団	182/365 (49.9%)	45/179 (25.1%)	23.2 (15.2, 31.2) p値<0.001 ^{*2, *3}
日本人集団	23/47 (48.9%)	7/25 (28.0%)	16.2 (-6.8, 39.2)

mITT解析対象集団。^{*1}：欠測データはノンレスポンダーとして補完。^{*2}：生物製剤不応の有無、寛解導入試験ベースラインでのステロイドの使用有無、地域(北米、欧州又はその他)、寛解導入試験12週時の臨床的寛解の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。^{*3}：有意水準両側0.05

⑦各群における有害事象の発現頻度〔本剤200mg群(389例)、プラセボ群(192例)の順〕は、有害事象64.5%(251例)、68.8%(132例)、重篤な有害事象3.3%(13例)、7.8%(15例)、治験薬中止に至った有害事象1.5%(6例)、8.3%(16例)。主な副作用は本剤群389例において、注射部位疼痛4.1%(16例)、注射部位反応2.6%(10例)、注射部位紅斑2.1%(8例) ⑧〔点滴静注〕効果減弱時の再導入：維持療法中に効果の減弱が認められた被験者には、非盲検下で本剤300mgを4週ごとに3回点滴静注 (1)本剤200mg群で効果の減弱が認められ、再導入を受けた被験者のうち、再導入後に症候的改善(排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの合計がベースラインから30%以上低下)及び症候的寛解(排便回数サブスコアが1以下かつベースラインから1以上低下、直腸出血サブスコア

が0) を達成した被験者の割合は、63.2% (12/19例) 及び36.8% (7/19例) (2)副作用は19例中1例に白血球減少症、好中球減少症、2型糖尿病が認められた ②クローン病 ③国際共同第III相試験 (AMAM試験)：既存治療薬〔コルチコステロイド系薬剤、免疫調節剤又は生物製剤 (抗TNF抗体又は抗インテグリン抗体) のうち少なくとも1剤〕に対して、効果不十分、効果減弱又は不耐の中等症から重症の活動性クローン病患者1,152例 (日本人28例を含む) を対象とした二重盲検、プラセボ及び実薬対照、treat-through試験を実施。本剤、ウステキヌマブ、又はプラセボを最長52週間投与。本剤群では点滴静注製剤900mgを4週ごとに3回点滴静注し、その後皮下注入製剤300mgを4週ごとに皮下注。ウステキヌマブ群では6mg/kgを1回点滴静注し、その後90mgを8週ごとに皮下注¹。プラセボ群ではプラセボを点滴静注及び皮下注し、12週時点で改善例²にはプラセボ投与を継続、非改善例³には本剤を投与 ⑦PAS (1,065例、うち日本人26例を含む) において、主要評価項目である12週時点のCrohn's Disease Activity Index (CDAI) の排便回数及び腹痛スコアの2項目で定義した患者報告アウトカム (PRO) による臨床的改善²が認められかつ52週時点の内視鏡的改善⁴が認められた被験者の割合、及び12週時点のPROによる臨床的改善²が認められかつ52週時点のCDAIによる臨床的寛解⁵が認められた被験者の割合は次のとおり。なお、12週時点の臨床的寛解⁵及び内視鏡的改善⁴を達成した被験者の割合⁶は、本剤群で37.7% (218/579例) 及び32.5% (188/579例)、プラセボ群で25.1% (50/199例) 及び12.6% (25/199例)、ウステキヌマブ群で37.3% (107/287例) 及び32.1% (92/287例)

《全体集団》

	本剤 ^{7, *8}	プラセボ	ウステキヌマブ
12週時点のPROによる臨床的改善 ² かつ52週時点の内視鏡的改善 ⁴	220/579 (38.0%)	18/199 (9.0%)	107/287 (37.3%)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) p値 ⁹	28.7 (23.0, 34.4) % ^{*10} <0.000001	28.7 (23.0, 34.4) % ^{*10} <0.000001	—
12週時点のPROによる臨床的改善 ² かつ52週時点のCDAIによる臨床的寛解 ⁵	263/579 (45.4%)	39/199 (19.6%)	117/287 (40.8%)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) p値 ⁹	25.8 (18.8, 32.7) % ^{*11} <0.000001	25.8 (18.8, 32.7) % ^{*11} <0.000001	—

《日本人集団》

	本剤 ^{7, *8}	プラセボ	ウステキヌマブ
12週時点のPROによる臨床的改善 ² かつ52週時点の内視鏡的改善 ⁴	4/10 (40.0%)	0/4 (0.0%)	7/12 (58.3%)
12週時点のPROによる臨床的改善 ² かつ52週時点のCDAIによる臨床的寛解 ⁵	7/10 (70.0%)	1/4 (25.0%)	5/12 (41.7%)

*1: 本邦における承認外用法・用量である。*2: 排便回数及び又は腹痛スコアが30%以上減少し、いずれのスコアもベースラインから悪化していない。*3: 排便回数、腹痛スコアのいずれ

もベースラインから30%以上の減少が認められない、又はいずれかがベースラインから悪化している。⁴: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) 合計スコアのベースラインからの50%以上の低下。⁵: CDAI合計スコアが150未満。⁶: 欠測データはノンレスポンダーとして補完。⁷: 静注用製剤900mgを4週ごとに3回点滴静注し、その後皮下注入製剤300mgを4週ごとに皮下注。⁸: プラセボ群に割り付けられた12週時点の非改善例で、本剤投与に移行した被験者は含まない。⁹: 生物製剤の治療不良歴の有無、ベースラインのSES-CD合計スコア (12未満、12以上)、指示変数 (ベースラインの排便回数が7回以上又はベースラインの腹痛スコアが2.5以上) を層別因子とした、Mantel-Haenszel推定量による信頼区間及びCochran-Mantel-Haenszel検定によるp値、有意水準両側0.005、グラフィカルアプローチによる多重性調整。¹⁰: 99.5%信頼区間は (20.6, 36.8)。¹¹: 99.5%信頼区間は (15.9, 35.6)

①(1) [点滴静注] 各投与群における12週までの有害事象の発現頻度 [本剤900mg群 (630例)、プラセボ群 (211例) の順] は、有害事象51.7% (326例)、56.4% (119例)、重篤な有害事象5.9% (37例)、9.0% (19例)、治験薬投与中止に至った有害事象2.4% (15例)、4.7% (10例)。主な副作用は本剤群630例において、リンパ球数減少1.3% (8例)、頭痛1.1% (7例)、体重増加1.0% (6例)、白血球減少症1.0% (6例)、疲労1.0% (6例)

(2)各投与群における52週までの有害事象の発現頻度 [本剤群※ (630例)、プラセボ群 (211例) の順] は、有害事象78.6% (495例)、73.0% (154例)、重篤な有害事象10.3% (65例)、17.1% (36例)、治験薬投与中止に至った有害事象

5.1% (32例)、9.5% (20例)。主な副作用は本剤群630例において、注射部位反応3.8% (24例)、注射部位疼痛3.0% (19例)、注射部位紅斑1.9% (12例)、リンパ球数減少1.9% (12例)、体重増加1.9% (12例)。※：点滴静注製剤900mgを4週ごとに3回点滴静注し、その後皮下注入製剤300mgを4週ごとに皮下注

⑥ [点滴静注] 国際共同第III相長期継続投与試験 (AMAX試験)：本剤の国際共同第II相試験 (AMAG試験) 第3期に移行又はAMAM試験を完了した中等症から重症の活動性クローン病患者996例 (日本人37例を含む) を対象とした非盲検長期継続投与試験を実施。AMAM試験の被験者のうち、AMAM試験52週時点での内視鏡的改善が認められなかった被験者には、再導入として本剤900mgを4週ごとに3回点滴静注し、その後皮下注入製剤300mgを4週ごとに皮下注。その他の被験者には、皮下注入製剤300mgを4週ごとに皮下注 ⑦AMAM試験の本剤初回投与後2~24週のいずれかの時点でPROによる臨床的改善が認められたものの、52週時点では臨床的改善が消失した被験者21例及びAMAM試験の本剤初回投与後12週時点でのPROによる臨床的改善が認められたものの、52週時点では臨床的改善が消失した被験者10例のうち、それぞれ9例 (42.9%) 及び4例 (40.0%) で、AMAX試験の12週の再導入投与終了時点でのPROによる臨床的改善が認められた ⑧再導入期間での有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象 (12週までの治験薬の投与中止) の発現頻度はそれぞれ156/418例 (37.3%)、10/418例 (2.4%) 及び9/418例 (2.2%)。データカットオフ (データカットオフ時点までの投与期間の中央値は、69.79週) までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ685/996例 (68.8%)、97/996例 (9.7%)

及び34/996例（3.4%）【薬効薬理】①作用機序：本剤は、抗インターロイキン（IL）-23ヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIL-23のp19サブユニットに高い親和性と特異性で結合し、IL-23受容体との相互作用を阻害。他のIL-12ファミリーメンバー（IL-12, IL-27及びIL-35）との交差反応性は認められていない。②薬理作用：マウス脾臓細胞において、ヒトIL-23及びヒトIL-2刺激によるIL-17産生を抑制。また、ヒト末梢血単核細胞において、抗ヒトCD3抗体、抗ヒトCD28抗体及びヒトIL-23刺激によるIL-17産生を抑制

【性状】ミリキズマブ（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、マウス抗ヒトインターロイキン-23 α （p19）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなる。H鎖の223、229及び230番目のアミノ酸残基は、それぞれPro, Ala及びAlaに置換されており、C末端のLysは除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。441個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4

鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖蛋白質（分子量：約147,000）である

【備考】再審査期間中（潰瘍性大腸炎について2023年3月27日から8年、クロhn病について2033年3月26日まで）

【保険通知】令和6年5月31日保医発0531第1号掲示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について オンボーア皮下注100mgオートインジェクター、同皮下注100mgシリンジ ①本製剤はミリキズマブ製剤であり、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

lazertinib mesilate hydrate (JAN)
ラゼルチニブメシル酸塩水和物
抗悪性腫瘍剤・チロシンキナーゼ阻害剤

429

【基本電子添文】 ラズクルーズ錠2025年3月作成

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ラズクルーズ錠80・240mg

2025.03.27承認》

ラズクルーズ Lazcluze 錠80・240mg (ヤンセン)

【組成】 【錠剤】：1錠中ラゼルチニブとして80mg, 240mg
ラゼルチニブメシル酸塩水和物96.48mgはラゼルチニブ80mg
に相当

【效能・効果】 EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

効能関連注意 ①十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR遺伝子変異が確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器※を用いる ②本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。※：承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、PMDAのウェブサイトから入手可能である

【用法・用量】 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用において、ラゼルチニブとして1日1回240mg経口投与。なお、患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後4ヵ月間は、アピキサバント1回2.5mgを1日2回経口投与する（警告④、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ②本剤により副作用が発現した場合には、次の表を参考に本剤を減量、休薬又は中止する

《副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量》

減量段階	1段階減量	2段階減量	3段階減量
投与量	160mg/日	80mg/日	中止

《副作用発現時の処置》

副作用	診断	処置
間質性肺疾患	疑い	休薬
	確定	中止

副作用	状況	処置
静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用時）	臨床的に不安定な事象が発現した場合（例：呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬
	抗凝固薬による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	中止。ただし、医師の判断により、同じ用量で継続することもできる

副作用	重症度※1	処置
皮膚障害又は爪障害	Grade 2	・減量※2を検討 ・2週間後に観察を行う
	Grade 3	・休薬し、週1回の観察を行う ・2週間以内にGrade 2

		以下に回復した場合は減量※2を検討した上で再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は中止
Grade 4		・休薬し、週1回の観察を行う ・2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は中止
	重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	中止
その他の副作用	Grade 2	・休薬又は減量を検討 ・28日以内に改善した場合は同一の用量又は減量して再開することを検討し、28日より後に改善した場合は減量して再開することを検討
	Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬 ・4週間以内に回復した場合は減量して再開※3することを検討し、4週間以内に回復しない場合は中止を検討
	Grade 4	・原則として中止 ・中止しない場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬。4週間以内に回復した場合は減量して再開※3し、4週間以内に回復しない場合は中止

※1：GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。※2：本剤との因果関係が強く疑われない場合、アミバンタマブ（遺伝子組換え）を先に減量する。※3：本剤との因果関係が強く疑われない場合、本剤を再開した後にアミバンタマブ（遺伝子組換え）を減量して再開する

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する ②本剤により間質性肺疾患が現れ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行う。異常が認められた場合は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行う（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ③本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断する（特定背景関連注意①⑥参照） ④アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症が現れ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血

栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断する。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意する（用法関連注意①、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①間質性肺疾患が現れることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行う。必要に応じて、動脈血酸素分圧 (PaO_2)、動脈血酸素飽和度 (SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO_2)、肺拡散能力 (DL_{CO}) 等の検査を行う。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告②、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） ②アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行う。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告④、用法関連注意①、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ③重度の皮膚障害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（重大な副作用⑥参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある（警告②③、重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ⑤静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者：静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある（警告④、用法関連注意①、重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照） ⑥心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者：症状が悪化するおそれがある（重大な副作用⑥参照） ⑦肝機能障害患者 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者：本剤は主に肝臓で代謝されるため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない（薬物動態⑥参照） ⑧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週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） ⑨妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。ラットでは、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の減少が認められている（特定背景関連注意③⑤参照） ⑩授乳婦：授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある（特定背景関連注意④参照） ⑪小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑫高齢者：アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与については、投与の可否を慎重に判断する。本剤とアミバンタマブ（遺伝子組換え）を併用した臨床試験において、65歳未満の患者と比較して65歳以上の患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている

【相互作用】 本剤は、チトクロームP450 3A4（CYP3A4）によ

る代謝を受ける。また、CYP3A及びBreast Cancer Resistance Protein (BCRP) の阻害作用を示す（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
強いCYP3A阻害剤 ・イトラコナゾール ・クラリスロマイシン ・リトナビル等 (薬物動態⑦④参照)	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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に注意する	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の血中濃度が増加する可能性がある
グレープフルーツ含有食品	副本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意する	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 ・リファンピシン ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・フェノバルビタール等 (薬物動態⑦④⑥参照)	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意する	
CYP3Aの基質となる薬剤 ・タクロリムス ・シンバスタチン ・ミダゾラム等 (薬物動態⑦④参照)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある
BCRPの基質となる薬剤 ・メトレキサート ・シンバスタチン ・ロスバスタチン等 (薬物動態⑦④参照)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある

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

①重大な副作用 ④間質性肺疾患：臓炎（1.4%）、間質性肺疾患（1.2%）が現れることがある。異常が認められた場合には本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④参照） ⑤静脈血栓塞栓症：肺塞栓症（6.2%，1.4%）※1、深部静脈血栓症（4.5%，1.4%）※1等の静脈血栓塞栓症が現れることがある（警告④、用法関連注意①、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥参照） ⑥動脈血栓塞栓症：本剤とアミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与において、心筋梗塞（0.5%）等の動脈血栓塞栓症が現れることがある ⑦肝機能障害（31.8%）：ALT, AST, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が現れることがある ⑧重度の下痢（1.9%）※2 ⑨重度の皮膚障害：発疹（17.1%）※2、痤瘡様皮膚炎（8.3%）※2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③参照） ⑩心不全（1.0%）：（特定背景関連注意①②参照）。※1：発現頻度は、NSC3003試験におけるアミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与時、本剤単独投与時の順に記載した。なお、本剤の承認された用法・用量は、アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用において、ラゼルチニブとして240mgを1日1回経口投与。なお、患者の状態により適宜減量。※2：NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度

②その他の副作用

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満
感染症及び寄生虫症	爪聾炎 (65.1%)		
代謝及び栄養障害	食欲減退		
神経系障害	錯覚 (27.3%)		
眼障害		角膜炎	
胃腸障害	口内炎 (39.4%), 下痢 (22.6%), 悪心, 便秘	嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害	発疹 (68.4%), 痤瘡様皮膚炎 (31.4%), 皮膚乾燥 (22.8%), 癢痒症 (20.4%)	爪毒性, 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 濡疹	乾皮症, 莖麻疹
筋骨格系	筋痙攣		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労, 無力症	発熱	

【保存等】 室温保存。有効期間：24カ月 【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】 (# : 承認用法・用量は、240mgを1日1回経口投与) ①血中濃度：単回及び反復投与 ②日本人の化学療法歴のあるEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（5例）に240mgを1日1回反復経口投与時の、初回投与後及び反復投与22日目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。投与22日目における本剤のAUCに基づく累積率は3.05

測定日	C _{m a x} (ng/mL)	t _{m a x} (h)	AUC _{2 4 h} (ng · h/mL)
1日	451 ± 260	2.07 (1.98, 7.98)	3,360 ± 1,314
22日	568 ± 200	3.88 (1.97, 8.05)	9,293 ± 950※

t_{max} は中央値（最小値、最大値）。※：4例

⑤EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に20～320mg[#]を1日1回反復経口投与時、C_{max}及びAUCは概ね用量に比例して増加し、投与後15日目までに定常状態に到達（外国人データ） ②吸収（外国人データ） 食事の影響：健康成人（24例）に240mgを単回経口投与[#]時、空腹時投与に対する高脂肪食投与後におけるC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ0.934及び1.14 ③分布 ④EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（4例）に240mgを単回経口投与[#]時のみかけの分布容積は4,264L（外国人データ） ⑤ヒトにおける血漿蛋白結合率は99.2%（ex vivo） ⑥代謝 ⑦本剤は主にグルタチオンS-トランスフェラーゼM1（GSTM1）を介したグルタチオン抱合により代謝され、CYP3A4を介しても代謝される（in vitro）（相互作用参照） ⑧健康成人（8例）に¹⁴C-標識体240mgを単回経口投与[#]24時間後までの血漿中には主に未変化体及び薬理活性を示さないグルタチオン抱合体の異化代謝物（M12）が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、GSTM1非欠損型の患者で41.0及び23.6%，GSTM1欠損型の患者で49.3及び19.6%）（外国人データ） ⑨排泄（外国人データ）：健康成人（8例）に¹⁴C-標識体240mgを単回経口投与[#]696時間後までの糞中及び尿中に、投与量のそれぞれ86.2%（未変化体として5%以下）及び3.54%（未変化体として0.2%未満）が排泄 ⑩特定の背景を有する患者（外国人データ） 肝機能障害者：160mgを単回経口投与[#]時、健康成人（8例）に対する中等度肝機能障害（Child-

Pugh分類B) 患者（8例）におけるC_{m a x} 及びAUC_{i n f} の幾何平均値の比は、それぞれ0.796及び1.03（特定背景関連注意②参照） ⑦薬物相互作用（ⓐⓑⓓⓐⓕⓐ是外国人データ） Ⓛイトラコナゾール：健康成人（15例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回反復経口投与し、本剤160mgを単回経口投与[#]時、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時の本剤のC_{m a x} 及びAUC_{1 a s t} の幾何平均値の比はそれぞれ1.19及び1.46（相互作用参照） Ⓛリファンピシン：健康成人（16例）にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回反復経口投与し、本剤240mgを単回経口投与[#]時、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本剤のC_{m a x} 及びAUC_{1 a s t} の幾何平均値の比はそれぞれ0.282及び0.162（相互作用参照） Ⓛエファビレンツ：生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションで、本剤（240mgを1日1回反復経口投与）単独投与時[#]に対するエファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤、600mgを1日1回反復経口投与）併用投与時の本剤のC_{m a x} 及びAUC_{t a u} の幾何平均値の比は、GSTM1非欠損型の患者で0.68及び0.56、GSTM1欠損型の患者で0.56及び0.41と推定（相互作用参照） Ⓛミダゾラム：健康成人（19例）に本剤160mgを1日1回反復経口投与[#]し、ミダゾラム（CYP3A基質）2mgを単回経口投与時、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのC_{m a x} 及びAUC_{1 a s t} の幾何平均値の比はそれぞれ1.39及び1.47（相互作用参照） Ⓛロスバスタチン：健康成人（19例）に本剤160mgを1日1回反復経口投与[#]し、ロスバスタチン（BCRP基質）10mgを単回経口投与时、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンのC_{m a x} 及びAUC_{1 a s t} の幾何平均値の比はそれぞれ2.24及び2.02（相互作用参照） Ⓛその他 Ⓛメトホルミン：健康成人（19例）に本剤160mgを1日1回反復経口投与[#]し、メトホルミン（OCT1基質）500mgを単回経口投与時、メトホルミン単独投与時に対する本剤併用投与時のメトホルミンのC_{m a x} 及びAUC_{1 a s t} の幾何平均値の比はそれぞれ0.809及び0.943 Ⓛその他：本剤はP-gpの基質である。また、UGT1A1を阻害し、CYP1A2を誘導した（*in vitro*） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 国際共同第III相試験（NSC3003試験）：化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性※1の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,074例（日本人78例含む）を対象に、本剤※2とアミバンタマブ（遺伝子組換え）※3との併用投与（Ami/Laz）と、オシメルチニブ（Osi）※4投与を比較する無作為化比較試験を実施。※1：EGFR遺伝子活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）変異又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。※2：240mgを1日1回経口投与。※3：4週間を1サイクルとし、体重別に次の用法・用量で点滴静注。体重80kg未満の場合：1サイクル目の1日目に350mg、2日目に700mg、8日目、15日目、22日目、2サイクル目以降の1日目、15日目に1,050mg。体重80kg以上の場合：1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、22日目、2サイクル目以降の1日目、15日目に1,400mg。※4：80mgを1日1回経口投与 ①主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間〔中央値（95%信頼区間）〕は、Ami/Laz群で23.72ヵ月（19.12～27.66ヵ月）及びOsi群で16.59ヵ月（14.78～18.46ヵ月）〔ハザード比：0.70、95%信頼区間：0.58～0.85、p=

0.0002 (層別ログランク検定), 2023年8月11日カットオフ]。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照, at risk数は期間別 (Ami/Laz群, Osi群の順) に, 0ヵ月 (429, 429), 3ヵ月 (391, 404), 6ヵ月 (357, 358), 9ヵ月 (332, 325), 12ヵ月 (291, 266), 15ヵ月 (244, 205), 18ヵ月 (194, 160), 21ヵ月 (106, 90), 24ヵ月 (60, 48), 27ヵ月 (33, 28), 30ヵ月 (8, 10), 33ヵ月 (0, 0) ②Ami/Laz群421例 (日本人29例含む) 中408例 (96.9%) に副作用が認められた。主な副作用は, 発疹288例 (68.4%), 爪団炎274例 (65.1%), 口内炎166例 (39.4%), 痤瘡様皮膚炎132例 (31.4%), ALT増加120例 (28.5%) 【薬効薬理】 ①作用機序: 活性型変異 (Ex19del及びL858R) を有するEGFRチロシンキナーゼ並びに活性型変異及びT790M変異を有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示すことにより, EGFR遺伝子変異を有する腫瘍の増殖

を抑制すると考えられている ②抗腫瘍効果 ③in vitro試験: EGFR活性型変異 (Ex19del) を有する非小細胞肺癌 (NSCLC) 由来PC9細胞株, 並びにEGFR活性型変異 (L858R) 及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975細胞株の増殖を抑制 ④in vivo試験: PC9細胞株又はH1975細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて, 腫瘍増殖抑制作用を示した。H1975細胞株を脳内に移植したヌードマウスにおいて, 腫瘍増殖抑制作用を示した。H1975細胞株又は肝細胞増殖因子 (HGF) を過剰発現させたH1975細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて, 本剤とアミバンタマブの併用投与はそれぞれの単独投与よりも高い腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 ラゼルチニブメシル酸塩水和物は白色～淡黄褐色の粉末。融点: 218°C

【備考】 再審査期間中 (2025年3月27日から8年)

risdiplam (JAN)
リスジプラム
 脊髄性筋萎縮症治療剤

119

【基本電子添文】 エブリスディ 錠・ドライシロップ2025年3月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《エブリスディドライシロップ 2021.06.23承認》
 エブリスディ Evrysdi 錠5mg ドライシロップ60mg (中外)

【組成】 [錠剤] : 1錠中5mg
 [ドライシロップ] : 1瓶 (2g) 中60mg

【効能・効果】 脊髄性筋萎縮症

効能関連注意 ①遺伝子検査により、*SMN1*遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2*遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与する ②*SMN2*遺伝子のコピー数が1の患者及び5以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、本剤のリスクとベネフィットを考慮した上で投与を開始し、患者の状態を慎重に観察する ③*SMN2*遺伝子のコピー数が4以上の臨床所見が発現する前の患者については、無治療経過観察の選択肢についても十分検討し、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮した上で投与の必要性を判断する ④永続的な人工呼吸が導入された患者における有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、定期的に有効性を評価し投与継続の可否を判断する。効果が認められない場合には中止する ⑤早産児に対する有効性及び安全性は確立していない。I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験は生後2ヵ月以上の正期産児を対象に実施され、薬物動態、有効性及び安全性が検討された。遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症患者を対象とした臨床試験は生後6週までの正期産児を対象に実施され、薬物動態、有効性及び安全性が検討された（特定背景関連注意⑤⑥⑦、臨床成績①③参照）

【用法・用量】 リスジプラムとして

[錠剤] : 2歳以上かつ体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与

[ドライシロップ] : ①生後2ヵ月未満：0.15mg/kgを1日1回食後に経口投与 ②生後2ヵ月以上2歳未満：0.2mg/kgを1日1回食後に経口投与 ③2歳以上：体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後に経口投与

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

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 投与は、脊髄性筋萎縮症の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う 【特定背景関連注意】 ①肝機能障害患者 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類

C) のある患者：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。当該患者は臨床試験では除外されている（薬物動態⑥参照） ②生殖能を有する者 ③妊娠可能な女性：本剤開始前に妊娠していないことを確認する。妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後少なくとも1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する。動物実験で胚胎児毒性が報告されている（特定背景関連注意③参照） ④パートナーが妊娠する可能性のある男性：パートナーの妊娠を希望する場合は休薬する。投与中及び最終投与後又は休薬後の少なくとも4ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明する。動物実験（ラット及びカニクイザル）で雄の生殖器官における可逆的な所見（精子の変性、精子数の減少、精子の運動能力の低下）が報告されている。また、遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められている（その他の注意②参照） ⑤妊娠：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊娠に対して投与する必要がある場合には、胎児に対する潜在的なリスクについて明確に説明する。動物実験において胎盤通過性（ラット）が認められ、臨床用量の3倍を超える曝露量で妊娠期間延長（ラット）、臨床用量の5倍を超える曝露量で胎児重量低値及び骨格変異（ラット）、臨床用量の18倍を超える曝露量で胎児形態異常（水頭症）及び内臓変異（ウサギ）が認められている。なお、ウサギにおける水頭症は、予備試験では臨床用量の3倍を超える曝露量で認められている（特定背景関連注意②③参照） ⑥授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている ⑦小児等 ⑧早産児を対象とした臨床試験は実施していない（効能関連注意⑤、臨床成績①③参照） ⑨早産児では血中濃度が上昇するおそれがある。ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、年齢区分ごとのCYP3A4及びFMO3活性、並びに本剤の代謝能は0～6ヵ月児由来のミクロソームで最も低く、6ヵ月～2歳児で増加し、2～6歳児では更に増加を示した（効能関連注意⑤参照）

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

その他の副作用

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

【適用上の注意】 ⑩〔ドライシロップ〕 薬剤調製時の注意 ⑪溶液に調製してから患者へ交付する ⑫調製時には本剤を吸入しないよう注意する。また、手袋等を着用し、皮膚や粘膜に直接触れないようにする。皮膚及び粘膜に付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄する ⑬調製方法：79mLの精製水を瓶に加えて施栓後、瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。リスジプラムとして0.75mg/mLの溶液80mLとなる ⑭調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫（2～8°C）に保存し、本剤以外の容器に移し替えない。また、調製後64日以内に使用し、残液は廃棄する ⑮薬剤交付時の注意：患者又は保護者等に対し次の点に注意するよう指導する ⑯〔製剤共通〕 ⑰調合乳又は母乳に混合しない ⑱

1日1回、できるだけ同じ時刻に服用する。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から6時間以内であれば、

可能な限り速やかに服用する。服用予定時刻から6時間を超えた場合は、翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用する。④服用後に吐き出した場合は、追加で服用せず、翌日の服用予定時刻に1回分の用量を服用する。⑤用量の変更は医師の指示に従う。⑥〔ドライシロップ〕⑦添付されている経口投与用ディスペンサーを使用して服用する。⑧溶液は、凍結を避けて冷蔵庫(2~8°C)に保存し、本剤以外の容器に移し替えない。また、調製後64日以内に使用し、残液は使用しない。使用後は速やかに冷蔵庫(2~8°C)に戻して保存する。やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合には、40°C以下で保存し、累積5日(120時間)以内に使用することとし、40°Cを超えて保存した場合、又は累積5日(120時間)を超えて保存した場合は使用しない。⑨

〔錠剤〕錠剤を噛んだり碎いたりしない。⑩薬剤投与時の注意⑪〔ドライシロップ〕経口投与が困難な場合は経鼻又は胃瘻チューブを介して投与できる。⑫〔錠剤〕経鼻又は胃瘻チューブを介して投与しない。【その他の注意】非臨床試験に基づく情報⑬カニクイザル慢性毒性試験において、臨床用量の2倍を超える曝露量で非可逆的な網膜視細胞変性が認められた。⑭遺伝毒性試験で小核誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性及びDNA傷害性は認められなかった(特定背景関連注意⑮⑯参照)。⑰rasH2トランジジェニックマウスにおいて、臨床用量の7倍を超える曝露量で発癌性は認められなかった。ラットにおいては、2年間がん原性試験において臨床曝露量の4倍に相当する用量を投与した群で包皮腺及び陰核腺(いずれもヒトにおいて該当する器官は存在しない)に悪性腫瘍が認められたが、他の皮脂腺又は重層扁平上皮で構成される組織・器官には、腫瘍は認められなかった。なお、¹⁴C-標識体を単回経口投与した白色ラットの分布試験において、投与後2時間での包皮腺及び陰核腺における組織中放射能濃度は、血漿中放射能濃度のそれぞれ約30倍及び約50倍であった。【取扱い上の注意】⑯

〔ドライシロップ〕⑯高湿を避けて保存する。⑰遮光保存のため、本剤以外の容器に移し替えない。⑱〔錠剤〕湿気を避けて保存する(PTP包装のまま保存する)。【保存等】〔ドライシロップ〕25°C以下で保存。〔錠剤〕室温保存。有効期間:〔ドライシロップ〕24カ月、〔錠剤〕48カ月。【承認条件】⑲医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する。⑳脊髄性筋萎縮症(遺伝子検査により発症が予測されるものを除く):日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる。

【薬物動態】(^{#1}:2歳以上の承認用法・用量は、体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後経口投与。^{#2}:生後2カ月以上2歳未満の承認用法・用量は0.2mg/kgを1日1回食後経口投与。^{#3}:生後2カ月未満の承認用法・用量は0.15mg/kgを1日1回食後経口投与)⑲血中濃度⑳〔ドライシロップ〕⑷単回投与:日本人健康成人6例に2、6又は12mg^{#1}を空腹時に単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおりで(濃度推移は電子添文参照)、血漿中濃度・時間曲線下面積(AUC)及び最高血漿中濃度(C_{max})は2~12mgでは用量比例的な増加を示した。

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

T_{max}は中央値(範囲)、その他は幾何平均値(幾何CV%)

④反復投与 (1)健康成人: 健康成人8例に5mgを空腹時に1日1回14日間反復経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり(外国人データ)

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

T_{max}は中央値(範囲)、その他は幾何平均値(幾何CV%)

(2) I型脊髄性筋萎縮症患者: 生後2カ月以上7カ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者37例を対象に、生後2カ月以上3カ月未満は0.04mg/kg、生後3カ月以上5カ月未満は0.08mg/kg、生後5カ月以上は0.2mg/kg^{#2}を1日1回経口投与により開始し、0.2mg/kg/日※まで漸増時の血漿中濃度データに基づき、母集団薬物動態モデルを用いて算出された投与12カ月時点における薬物動態パラメータの推定値(中央値(範囲))は、C_{max, ss}(ng/mL) 114 (81.9-189)、AUC_{0_24h, ss}(ng · h/mL) 1,800 (1,230-3,300)。※: 投与12カ月時点の用量 (3) II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者: 2歳以上25歳以下のII型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、体重20kg未満は0.25mg/kg、20kg以上は5mgを1日1回反復経口投与時の血漿中濃度データに基づき、母集団薬物動態モデルを用いて算出された投与12カ月時点における薬物動態パラメータの推定値は次表のとおり

用量	C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{0_24h, ss} (ng · h/mL)
0.25mg/kg/日(28例)	132 (103-178)	2,270 (1,560-3,020)
5mg/日(89例)	106 (58.4-208)	1,950 (1,060-3,800)

中央値(範囲)

(4)遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症患者: 遺伝学的に脊髄性筋萎縮症と診断されたが症状を呈していない生後6週まで(初回投与時)の患者26例を対象に、4例は0.04mg/kg、2例は0.08mg/kgで投与を開始し0.2mg/kg^{#3}に增量、20例は初回から0.2mg/kg^{#3}で1日1回経口投与時の血漿中濃度データを含めて構築した母集団薬物動態モデルを用いて算出した0.15mg/kg(曝露量が、非臨床毒性試験の無毒性量に基づき平均AUC_{0_24h}として2,000ng · h/mLとなるような用量とした)反復経口投与14日目時点の薬物動態パラメータの推定値(中央値(第5-第95パーセンタイル))は、C_{max} 110 (86.4-144) ng/mL、AUC_{0_24h} 1,960 (1,420-2,710) ng · h/mL(外国人データ)⑮〔錠剤〕生物学的同等性試験: 健康成人に、本剤5mgをドライシロップ又は錠剤として空腹時に単回経口投与時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。C_{max}及びAUC_{1last}の幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.02 (0.994-1.05)、1.04 (1.00-1.08)(外国人データ)

	C _{m a x} (ng/mL)	AUC _{l a s t} (ng · h/mL)
ドライシロップ	26.3 (23.3) [24]	925 (22.5) [24]
錠剤	26.9 (22.4) [24]	964 (24.5) [24]

幾何平均値 (CV%) [有効な測定値が得られた被験者数]

②吸収 食事の影響：健康成人3例にドライシロップ6mg^{#1}を食後（高脂肪、高カロリー食）に単回経口投与時のC_{max}及びAUC_{0-24 h}は空腹時に比べて、それぞれ平均値で1.2%上昇及び5.4%低下（外国人データ） ③分布 蛋白結合率：0～12歳までの小児では87.8～92.0%，生後1～7ヶ月及び2～25歳の脊髄性筋萎縮症患者では89.9及び90.2% (*in vitro*) ④代謝：健康成人男性6例に¹⁴C-標識体18mg^{#1}（ドライシロップ）を単回経口投与時、血漿中の主な代謝物はM1（不活性代謝物）であった（投与後48時間までの血漿中総放射能に対するM1の割合は14.0%）（外国人データ）。主代謝酵素はフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO1及びFMO3) 及びCYP3A4 (*in vitro*) ⑤排泄 ⑥日本人健康成人にドライシロップ2, 6及び12mg^{#1}を空腹時に単回経口投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率はそれぞれ3.39%，5.10%及び4.86% ⑦健康成人男性6例に¹⁴C-標識体18mg^{#1}（ドライシロップ）を単回経口投与後35日間までに放射能の53.2%が糞便中に、28.2%が尿中に排泄。未変化体は14.0%が糞便中に、7.7%が尿中に排泄（外国人データ） ⑧特定の背景を有する患者 肝機能障害患者：軽度及び中等度肝機能障害被験者 (Child-Pugh分類A及びB, 各8例) にドライシロップ5mgを単回経口投与時、患者背景を対応させた健康成人（各8例）と比較して、血漿中本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（肝機能障害被験者/健康成人）(90%信頼区間)は、軽度肝機能障害被験者では0.950 (0.695, 1.30) 及び0.802 (0.627, 1.03), 中等度肝機能障害被験者では1.20 (0.962, 1.49) 及び1.08 (0.830, 1.39)（外国人データ）（特定背景関連注意①参照） ⑨薬物相互作用 ⑩イトラコナゾール：健康成人8例に本剤（ドライシロップ）6mg^{#1}をCYP3A阻害薬であるイトラコナゾール1回200mgを1日2回8日間反復経口投与と併用投与時の血漿中本剤のC_{max}及びAUC_{0-120 h}の幾何平均値の比（併用投与時7例/単独投与時8例）(90%信頼区間)は、それぞれ0.906 (0.841-0.976) 及び1.11 (1.03-1.19)（外国人データ） ⑪ミダゾラム：健康成人27例に本剤（ドライシロップ）8mg^{#1}を1日1回14日間反復経口投与し、CYP3A基質であるミダゾラム2mgと併用時、血漿中ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比（併用投与時26例/単独投与時27例）(90%信頼区間)は、それぞれ1.16 (1.06-1.28) 及び1.11 (1.02-1.20)（外国人データ） ⑫オメプラゾール：健康成人に本剤（錠剤）5mgを空腹時に単回経口投与し、プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mgを1日1回7日間反復経口投与と併用時、血漿中の本剤のC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何最小二乗平均値の比（併用投与時11例/単独投与時14例）(90%信頼区間)は、それぞれ0.958 (0.820-1.12), 0.979 (0.900-1.06) 及び0.988 (0.908-1.07)（外国人データ） ⑬その他：本剤は*in vitro*試験において、有機カチオントランスポーター (OCT) 2, multidrug and toxin extrusion (MATE) 1及びMATE2-Kに対して阻害能を示し、IC₅₀値はそれぞれ8.72, 0.15及び0.09 μmol/L ⑭その他：薬力学 ⑮I型脊髄性筋萎縮症患者：生後2ヶ月以上7ヶ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者を対象に、ドライシロップを生後2ヶ月以上3ヶ月未満は

0.04mg/kg, 生後3ヵ月以上5ヵ月未満は0.08mg/kg, 生後5ヵ月以上は0.2mg/kg^{#2}を1日1回経口投与により開始し, 0.2mg/kgまで漸増時のベースライン及び最終観察時の血中SMN蛋白濃度〔中央値（範囲）〕は, 2.93 (0.423-5.8) 及び5.37 (0.761-9.39) ng/mLであり, 最終観察時におけるベースラインからの変化率〔中央値（範囲）〕は, 2.01 (0.9-4.06) ⑥II型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者：2歳以上25歳以下のII型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者を対象に, ドライシロップを体重20kg未満は0.25mg/kg, 20kg以上は5mgを1日1回経口投与時のベースライン及び最終観察時の血中SMN蛋白濃度〔中央値（範囲）〕は, 3.58 (1.54-11.4) 及び7.04 (0.786-13.8) ng/mLであり, 最終観察時におけるベースラインからの変化率〔中央値（範囲）〕は, 1.98 (0.359-4.25) ⑦遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症患者：遺伝学的に脊髄性筋萎縮症と診断されたが症状を呈していない生後6週まで（初回投与時）の患者を対象に, ドライシロップ0.2mg/kg^{#3}を1日1回経口投与時の最終観察時における血中SMN蛋白濃度のベースラインからの変化率〔中央値（範囲）〕は, 1.5 (0.67-3.01) (外国人データ) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第II/III相試験 (I型脊髄性筋萎縮症, FIREFISH試験)：用量設定を目的としたパート1と検証を目的としたパート2で構成される多施設共同非盲検試験である。パート2では, 正期産で生まれ, 生後3ヵ月以前に臨床症状を認めた生後2ヵ月以上7ヵ月以下のI型脊髄性筋萎縮症患者41例（うち日本人1例, SMN2遺伝子のコピー数は全例2コピー, 登録時体重は4.1～10.6kg）を対象に, 生後2ヵ月以上3ヵ月未満は0.04mg/kg, 生後3ヵ月以上5ヵ月未満は0.08mg/kg, 生後5ヵ月以上は0.2mg/kg^{※1}を1日1回経口投与^{※2}により開始し, 患者集団全体で目標曝露量^{※3}を達成するよう, 各患者の薬物動態データを確認した上で0.2mg/kg (2歳未満) 又は0.25mg/kg (2歳以上) まで漸増時の有効性及び安全性を検討した（効能関連注意⑤, 特定背景関連注意⑤⑥参照） ②パート2において, 主要評価項目である12ヵ月後のBayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition (BSID-III) の粗大運動スケールに基づく支えなしで座位を5秒以上保持できる患者の割合（達成例数/評価例数, 90%信頼区間）は29.3% (12/41例, 17.8～43.1%) であり, 事前に規定した5%の達成基準^{※4}を統計学的に有意に上回った ($P < 0.0001$, 有意水準片側0.05, exact binomial test)。副次的評価項目である長期人工呼吸管理を受けずに生存していた患者の割合（達成例数/評価例数, 90%信頼区間）は85.4% (35/41例, 73.4～92.2%) であり, 事前に規定した達成基準 (42%)^{※4}を上回った ③パート2の副作用発現頻度（最終登録患者が12ヵ月間の投与を完了した時点）は, 41例中7例 (17.1%)。主な副作用は, 便秘2例 (4.9%), 斑状丘疹状皮疹2例 (4.9%), 皮膚変色2例 (4.9%) ④国際共同第II/III相試験 (II型及びIII型脊髄性筋萎縮症, SUNFISH試験)：用量設定を目的としたパート1と検証を目的としたパート2で構成されるプラセボ対照多施設共同二重盲検比較試験である。パート1において, 患者集団全体で目標曝露量^{※3}を達成するよう各患者の薬物動態データを確認した上でパート2の用量が決定された。パート2では, 臨床症状を認める2歳以上25歳以下のII型及びIII型脊髄性筋萎縮症患者180例（うち日本人15例, SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが4例, 3コピーが157例, 4コピーが18例, 不明が1例）を対象に, 本剤又はプラセボ（体重20kg未満は0.25mg/kg, 20kg以上は5mg又

はプラセボ) を1日1回食事とともに※5経口投与時の有効性及び安全性を比較した ④パート2において、主要評価項目である12ヵ月後のMotor Function Measure (MFM) 32項目の合計スコアに基づくベースラインからの平均変化量(95%信頼区間)は、本剤群(120例)では1.36(0.61~2.11)、プラセボ群(60例)で-0.19(-1.22~0.84)であり、本剤群ではプラセボ群と比較し、統計学的に有意な運動機能の改善がみられた〔P=0.0156、有意水準両側0.05、Mixed Model Repeated Measures(MMRM)解析〕 ⑤パート2の12ヵ月後の副作用発現頻度は、本剤群120例中16例(13.3%)、プラセボ群60例中6例(10.0%)。本剤群の主な副作用は、上気道感染2例(1.7%)、頭痛2例(1.7%)、悪心2例(1.7%)、口腔内潰瘍形成2例(1.7%) ⑥海外第II相試験(遺伝子検査により発症が予測される脊髄性筋萎縮症、RAINBOWFISH試験)：多施設共同単群非盲検試験である。正期産で産まれ遺伝学的に脊髄性筋萎縮症と診断されたが症状を呈していない生後6週まで(初回投与時生後16~41日)の外国人患者26例(SMN2遺伝子のコピー数は2コピーが8例、3コピーが13例、4コピー以上が5例)を対象に、4例は0.04mg/kg、2例は0.08mg/kgで開始し0.2mg/kgに增量、20例は初回から0.2mg/kg※6を1日1回経口投与※2時の有効性及び安全性を検討した(効能関連注意⑤、特定背景関連注意⑤⑥参照) ⑦主要評価項目である主要有効性解析対象集団(5例、SMN2遺伝子のコピー数が2(既知のSMN2遺伝子修飾変異であるc.859G>Cを除く)であり、ベースラインの複合筋活動電位振幅が1.5mV以上の患者集団)における12ヵ月後のBSID-IIIの粗大運動スケールに基づく支えなしで座位を5秒以上保持できる患者の割合(達成例数/評価例数、90%信頼区間)は80.0%(4/5例、34.3~99.0%)であり、事前に規定した5%の達成基準※4を統計学的に有意に上回った(P<0.0001、有意水準片側0.05、exact binomial test)。全26例における12ヵ月後の同スケールに基づく支えなしで座位を30秒以上保持できる患者の割合(達成例数/評価例数、90%信頼区間)は80.8%(21/26例、63.7~92.1%)、SMN2遺伝子のコピー数2:7/8例、3コピー:9/13例、4コピー以上:5/5例)であり、全例が12ヵ月時点で長期人工呼吸管理を受けずに生存していた(副次的評価項目) ⑧副作用発現頻度(最終登録患者が12ヵ月間の投与を完了した時点)は、26例中7例(26.9%)。副作用はアトピー性皮膚炎1例(3.8%)、湿疹1例(3.8%)、皮膚変色1例(3.8%)、網膜色素沈着1例(3.8%)、網膜血管障害1例(3.8%)、下痢1例(3.8%)、誤用量投与1例(3.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例(3.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1例(3.8%)。※1:生後2ヵ月以上2歳未満の承認用法・用量は、0.2mg/kgを1日1回食後経口投与。※2:母乳育児中の患者の場合は授乳後に、それ以外の患者の場合は食事とともに投与することとされた。※3:非臨床毒性試験の無毒性量に基づき平均AUC_{0_24 h, ss}として2,000ng·h/mLとされた。※4:各達成基準は未治療のI型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過の複数の研究に基づき設定。※5:2歳以上の承認用法・用量は、体重20kg未満では0.25mg/kg、体重20kg以上では5mgを1日1回食後経口投与。※6:生後2ヵ月未満の承認用法・用量は、

0.15mg/kgを1日1回食後経口投与

【薬効薬理】 ①作用機序：本剤はSMN2 mRNAの選択的スプライシングを特異的に修飾して機能性SMN蛋白の産生量を増加させる ②SMN2スプライシング修飾作用 ③in vitroにおいて、SMA II型患者由来線維芽細胞及び健康被験者由来全血細胞におけるSMN2 pre-mRNAの選択的スプライシングを、エクソン7を欠いたSMN2 Δ7 mRNAの産生からエクソン7を含んだ完全長SMN2 mRNAを産生する方向へシフトさせた。更に、SMA II型患者由来線維芽細胞及びSMA II型患者のiPS細胞より誘導した運動神経細胞においてSMN蛋白量を増加させた ④内因性Smn1を遺伝的に欠損させ全長及びエクソン7欠失のヒトSMN2を導入することで重篤な神経筋機能の異常を呈し生存期間が生後3週間以下であるSMAモデルマウスにおいて、用量依存的に脳及び筋肉のSMN蛋白量を増加させた。また、モデルマウスの神経筋接合部の脱神経及び筋萎縮を抑制するとともに運動機能の保護作用を示し、生存期間の中央値が6ヵ月を超えるまで延長させた

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

【備考】 再審査期間中(2031年6月22日まで)

【保険通知】 令和3年8月11日保医発0811第3号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について エブリスディドライシロップ60mg ①本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「遺伝子検査により、SMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者に投与すること。」とされているので、SMN1遺伝子の欠失又は変異を有し、SMN2遺伝子のコピー数が1以上であることを確認した遺伝子検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること ②日本小児神経学会の「ゾルゲンスマ点滴静注適正使用指針」において、「本品投与後に脊髄性筋萎縮症に対する他剤(ヌシネルセンナトリウム等)を投与した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、本品投与後の他剤(ヌシネルセンナトリウム等)投与を推奨しない。他剤による追加治療については、本品による治療の後、一定期間維持されていた運動マイルストーンが消失し、本品投与によって生じた副作用が臨床的に問題ない状態まで回復し、安全性上のリスクが十分管理可能と考えられる患者にのみ検討すること。」とされていることから、オナセムノゲンアベパルボベク(販売名：ゾルゲンスマ点滴静注)の投与後に本製剤を投与する場合は、その必要性を適切に判断し、投与が必要な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること ③本製剤は、記2(4)のとおり、新医薬品に係る投与期間制限の例外とされたことを踏まえ、令和3年9月1日から起算して1年を経過していない間は、概ね1ヶ月に1回の頻度で診察を行うとともに、概ね2週間に1回の頻度で電話等を用いて、患者の状態や服薬の状況等を確認すること。また、その間、当該診察時には前回処方時以降の当該診察及び確認の実施年月日を、本製剤の処方時には年齢(0歳は月齢)及び体重(20kg未満の場合)をそれぞれ診療報酬明細書の摘要欄に記載すること

rivastigmine (JAN)

リバスチグミン

アルツハイマー型認知症治療剤

119

【基本電子添文】 イクセロンパッチ・リバスタッチパッチ 2024年10月改訂、リバルエンLAパッチ2025年3月作成

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《イクセロンパッチ4.5・9・13.5・18mg, リバスタッチパッチ4.5・9・13.5・18mg 2011.04.22承認》

イクセロン Exelon パッチ4.5・9・13.5・18mg (ノバルティス)

リバスタッチ Rivastach パッチ4.5・9・13.5・18mg (小野薬品)

リバスチグミン テープ4.5・9・13.5・18mg (共創未来一三和化学 沢井 第一三共エスファ 帝國一共和薬品 東和薬品 日医工 ニプロ 久光 祐徳薬品一日本ケミファ 陽進堂)

リバルエンLA Rivaluen LA 持続放出性パッチ25.92・51.84mg (東和薬品)

【組成】 [貼付剤 (1日1回)] : 1枚中4.5mg, 9mg, 13.5mg, 18mg

[持続性貼付剤] : 1枚中25.92mg, 51.84mg

【効能・効果】 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

効能関連注意 ①アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用する ②本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない ③アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない ④他の認知症性疾患との鑑別診断に留意する ⑤本剤の使用が適切であるか、次に示す特性を十分に理解した上で慎重に判断する ⑥国内臨床試験において、貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている ⑦〔1日1回製剤〕通常、本剤は維持量に到達するまで12週間以上を要する (開始用量を1日1回4.5mgとし、原則として4週毎に4.5mgずつ增量する場合) ⑧〔持続性製剤〕25.92mg製剤は、リバスチグミンを有効成分とする1日1回貼付の9mg製剤に相当するため、慎重に投与することが推奨される患者については、1日1回貼付の4.5mg製剤より投与を開始し4.5mgずつ18mgまで漸増することを考慮する

【用法・用量】 リバスチグミンとして

〔1日1回製剤〕 : 1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ增量し、維持量として1日1回18mgを貼付。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mgに增量することもできる。背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

用法関連注意 ①1日1回9mgより開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで增量する投与方法については、副作用〔特に、消化器系障害 (恶心、嘔吐等)〕の発現を考慮し、本剤の忍容性が良好と考えられる場合に当該漸増法での投与の可否を判断する ②慎重に投与することが推奨される患者については、1日1

回4.5mgより開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ1日1回18mgまで增量する投与方法を選択する (特定背景関連注意①②～⑤⑥⑦参照) ③1日18mg未満は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である18mgまで增量する ④維持量に到達するまでは、1日量として18mgを超えない範囲で症状により適宜増減が可能である。消化器系障害 (恶心、嘔吐等) がみられた場合は、減量するかこれらの症状が消失するまで休薬する。休薬期間が4日程度の場合は、休薬前と同じ用量又は休薬前に忍容であった用量で再開する。それ以外の場合は本剤の開始用量 (4.5mg又は9mg) を用いて再開する。再開後は、再開時の用量を2週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で、減量前の用量までは2週間以上の間隔で增量する ⑤原則として、1日1回につき1枚のみ貼付する (適用上の注意②④⑦参照) ⑥他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬 (ドネペジル等) と併用しない ⑦医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与する

〔持続性製剤〕 : 1回25.92mgから開始し、原則として4週後に維持量である1回51.84mgに增量。背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付する。原則として開始時は4日間貼付し、1枚を3～4日ごとに1回 (週2回) 貼り替える。**用法関連注意**

①1回あたりの貼付枚数は原則1枚とし、貼付期間は4日間を超えない。週2回行う貼り替えのタイミング (曜日) は原則固定する (適用上の注意②④⑦参照) ②25.92mgは有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である51.84mgまで增量する ③副作用 (特に消化器系障害) に注意しながら、本剤の忍容性が良好と判断される場合に51.84mgへ增量する ④休薬期間が4日以上の場合は、原則として初回貼付用量 (25.92mg) から投与を再開する。投与再開後は再開時の用量を2週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で增量する。休薬期間が4日未満の場合、休薬前と同じ用量または休薬前に忍容であった用量で投与を再開する ⑤コリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬 (ドネペジル又はガランタミンの経口剤又は貼付剤、リバスチグミンの1日1回投与の貼付剤) と併用しない ⑥医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与する

【禁忌】 本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①〔持続性製剤〕定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、効果が認められない場合には、漫然と投与しない ②アルツハイマー型認知症は、自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性がある。また、本剤は主に投与開始時又は增量時にめまい及び傾眠を誘発することがある。このため、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に〔1日1回製剤〕従事させないよう注意する。〔持続性製剤〕従事しないよう患者等に十分説明する ③貼付により皮膚症状が現われることがあるため、貼付箇所を毎回変更する。皮膚症状が現れた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の減量又は一時休薬、あるいは中止するなど適切な処置を行う (適用上の注意②④⑦参照) ④同一箇所に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更する (適用上の注意②④⑦参照) ⑤貼り替えの際は先に貼付し

ている製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導する（過量投与①参照） ④〔1日1回製剤〕貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付したために過量投与となり、重篤な副作用が発現した例が報告されている ⑤〔持続性製剤〕貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付して過量投与となり、重篤な副作用が発現するおそれがある ⑥嘔吐あるいは下痢の持続により脱水が現れることがある。脱水により、重篤な転帰をたどるおそれがあるので、嘔吐あるいは下痢がみられた場合には、観察を十分に行い適切な処置を行う（重大な副作用⑧参照） ⑦アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤の投与により、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）等の心疾患のある患者：迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が起こるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ③心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の心疾患、電解質異常（低カリウム血症等）等のある患者、QT延長又はその既往歴・家族歴のある患者：徐脈、房室ブロック、QT延長、Torsade de pointes等が起こるおそれがあるため、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行う（重大な副作用④、〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ④胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のある患者、あるいはこれらの既往歴のある患者：胃酸分泌量が増加し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ⑤尿路閉塞のある患者又はこれを起こしやすい患者：排尿筋を収縮させ症状を誘発又は悪化させるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ⑥てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者：痙攣閾値を低下させ痙攣発作を誘発させるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ⑦気管支喘息又は閉塞性肺疾患、あるいはこれらの既往歴のある患者：気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状を悪化させるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ⑧錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者：線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を悪化させるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ⑨低体重の患者：消化器系障害（恶心、嘔吐等）を発現しやすくなるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ⑩肝機能障害患者：重度の肝機能障害患者：治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与する。血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない（薬物動態⑥、〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ⑪妊娠婦：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物実験（ラット、ウサギ）において、本剤又はその代謝物の胎児への移行が認められている 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。動物実験（ラット）において、乳汁中の移行が報告されている ⑬小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。本剤のチトクロームP450（CYP）による代謝はわずかである

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
------	-----------	---------

コリン作動薬 ・アセチルコリン ・カルプロニウム ・ベタネコール ・〔1日1回製剤〕ア克拉 トニウム コリンエステラーゼ阻害 剤 ・アンペノニウム ・ジスチグミン ・ビリドスチグミン ・ネオスチグミン等	コリン刺激作用が増強さ れ、コリン系副作用（悪 心、嘔吐、徐脈等）を引 き起す可能性がある	本剤と同様にコリン作 動性作用を有している
抗コリン作用を有する薬 剤 ・トリヘキシフェニジル ・ピロヘプチン ・マザチコール ・〔1日1回製剤〕メチキ セン ・ビペリデン等 アトロピン系抗コリン剤 ・ブチルスコポラミン ・アトロピン等	本剤と抗コリン作用を有 する薬剤のそれぞれの効 果が減弱する可能性があ る	本剤と抗コリン作用を有 する薬剤の作用が相 互に拮抗する
サクシニルコリン系筋弛 緩剤 ・スキサメトニウム等	サクシニルコリン系筋弛 緩剤の作用が過剰に現れ るおそれがある	本剤がコリンエステラ ーゼを阻害し、脱分極 性筋弛緩剤の分解を抑 制する
非ステロイド性消炎鎮痛 剤	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍 を誘発又は悪化させるお それがある	コリン系の賦活により 胃酸分泌量が増加する

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

①重大な副作用（発現頻度は1日1回製剤、持続性製剤の順）

②狭心症（0.3%、頻度不明）、心筋梗塞（0.3%、頻度不明）、徐脈（0.8%、頻度不明）、房室ブロック（0.2%、頻度不明）、洞不全症候群（頻度不明）、QT延長（0.6%、1%未満）：（特定背景関連注意①②参照） ③脳卒中（0.3%、頻度不明）、痙攣発作（0.2%、頻度不明）：一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳卒中、痙攣発作が現れることがある ④食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍（いずれも頻度不明）、十二指腸潰瘍、胃腸出血（いずれも0.1%、いずれも頻度不明） ⑤肝炎（頻度不明） ⑥失神（0.1%、頻度不明） ⑦幻覚（0.2%、頻度不明）、激越（0.1%、頻度不明）、せん妄、錯乱（いずれも頻度不明） ⑧脱水（0.4%、頻度不明）：嘔吐あるいは下痢の持続により脱水が現れることがあるので、このような場合には、補液の実施及び本剤の減量又は中止するなど適切な処置を行う（重要な基本的注意⑥参照）

②その他の副作用 ⑨〔1日1回製剤〕

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症			尿路感染	
血液及びリン パ系障害			貧血、好酸球 増加症	
代謝及び栄養 障害	食欲減退		糖尿病	
精神障害			不眠症、うつ 病、落ち着き のなさ	不安、攻撃 性、悪夢
神経系障害		浮動性めま い、頭痛	傾眠、振戻	
心臓障害			上室性期外収 縮、頻脈、心 房細動	

血管障害		高血圧		
胃腸障害	嘔吐、恶心	下痢、腹痛、胃炎	消化不良	膵炎
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎		発疹、湿疹、紅斑、瘙痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹、水疱
腎及び尿路障害		血尿	頻尿、蛋白尿、尿失禁	
全身障害			疲労、無力症、倦怠感	
適用部位障害	適用部位紅斑、適用部位剥脱、適用部位瘙痒感、適用部位浮腫	適用部位皮膚剥脱、適用部位疼痛、適用部位亀裂、適用部位皮膚炎	適用部位反応、適用部位腫脹、適用部位刺激感	適用部位過敏反応
臨床検査		体重減少、血中アミラーゼ増加	肝機能検査異常、コリンエステラーゼ減少	

(b) [持続性製剤]

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症				尿路感染
血液及びリンパ系障害			貧血	好酸球增加症
代謝及び栄養障害		食欲減退		糖尿病
精神障害			不眠症、幻視、易怒性	うつ病、落ち着きのなさ、不安、攻撃性、悪夢、興奮
神経系障害				浮動性めまい、頭痛、傾眠、振戦、錐体外路症状
心臓障害		期外収縮	不整脈、心房粗動	頻脈、心房細動
血管障害			高血圧	
胃腸障害		恶心、嘔吐	腹痛	下痢、胃炎、消化不良、膵炎
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎		蕁麻疹	発疹、湿疹、紅斑、瘙痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎、水疱
腎及び尿路障害				血尿、頻尿、蛋白尿、尿失禁
全身障害				疲労、無力症、倦怠感
適用部位障害	適用部位紅斑、適用部位瘙痒感	適用部位浮腫、適用部位皮膚炎、適用部位発疹、適用部位水疱、適用部位腫脹	適用部位皮膚剥脱、適用部位湿疹、適用部位亀裂、適用部位反応、適用部位刺激感、適用部位過敏反応	
臨床検査		体重減少		肝機能検査異常、コリンエステラーゼ減少

			血中アミラーゼ増加
その他			しゃっくり、耳鳴

【過量投与】 ①症状 ②〔1日1回製剤〕 外国において過量投与(1回108mg、2日間)の2週間後に死亡したとの報告がある。

また、外国における経口投与及び国内外における経皮投与による過量投与例では、嘔吐、恶心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、倦怠感及び縮瞳等が認められている(重要な基本的注意⑤参照)

③〔持続性製剤〕 外国における経口投与及び国内外における経皮投与による過量投与例では、嘔吐、恶心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、倦怠感及び縮瞳等が認められている。重篤例では、筋力低下、痙攣、呼吸停止などが発現し、致死的な転帰に至る可能性がある(重要な基本的注意⑥参照) ④処置:過量投与時には、速やかにすべて除去し、その後24時間はそれ以上の貼付を行わない。重度の恶心、嘔吐には制吐剤の使用を考慮する。また、大量の過量投与時には、アトロピン硫酸塩水和物を解毒剤として使用できる。最初にアトロピン硫酸塩水和物として1~2mgを静注し、臨床反応に応じて追加する。解毒剤としてスコボラミンの使用は避ける

【適用上の注意】 ①薬剤交付時の注意 ②使用するまでは小袋内で保管する ③小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管する ④薬剤貼付時の注意 ⑤背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付する ⑥貼付箇所の皮膚を拭い、清潔にしてから貼付する ⑦皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる箇所には貼付しない ⑧貼付する箇所にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しない ⑨皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しない(重要な基本的注意③④参照) ⑩〔1日1回製剤〕 原則、1回につき1枚のみ貼付し、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替える(用法関連注意⑤参照) ⑪〔持続性製剤〕 原則、1回につき1枚のみ貼付し、週2回貼付、1回の貼付期間は4日間を超えない(用法関連注意①参照) ⑫〔1日1回製剤〕 本剤が剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、翌日より通常通りの時間に貼り替えを行う(用法関連注意⑤参照) ⑬〔持続性製剤〕 本剤が剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、予定していた次の貼り替え日に改めて新しい製剤に貼り替えを行う ⑭〔薬剤貼付後の注意〕 ⑮〔1日1回製剤〕 貼付24時間後、〔持続性製剤〕 貼り替え後も、成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄する ⑯本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗う

【保存等】 室温保存。有効期間:〔イクセロン〕36ヶ月、〔リバスタッチ〕3年、〔リバルエンLA〕2年

【薬物動態】 ①血中濃度: 反復投与 ②〔1日1回製剤〕 健康成人18例に9mg又は18mgを1日1回反復投与(5日間貼付)時の5日目の血漿中濃度推移は電子添文参照。貼付8時間後(中央値)に最高血漿中濃度に到達し、貼付24時間後(貼付終了時)まで緩やかに減少。 C_{max} (ng/mL) はそれぞれ3.39 ± 1.44, 8.27 ± 2.31, AUC_{0-24h} (ng · hr/mL) は62.9 ± 18.7, 153.3 ± 41.5。18mgを除去後の血漿中濃度の消失半減期は3.3時間。いずれの用量でもリバスタッチの本剤からの放出

率は含量の約50%。血漿中濃度は投与開始3日で定常状態に到達。9mgの初回投与日及び投与5日目のAUC_{0_24 h}比から求めた累積率は1.34 ⑥〔持続性製剤〕⑦外国人健康成人57例に本剤51.84mgを週2回（4日間と3日間の交互）又は1日1回製剤18mgを1日1回、上背部に11日間反復経皮投与時の平均血漿中濃度推移は電子添文参照、定常状態におけるPKパラメータは次表のとおり。また、1日1回製剤に対する本剤の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、C_{max}、96-264で1.051 [0.984, 1.124]、C_{min}、96-264で1.078 [0.978, 1.189]、C_{tau}、264で1.086 [1.018, 1.158] 及びAUC₉₆₋₂₆₄で1.136 [1.073, 1.203] であり、いずれも同程度であったことから、本剤51.84mgの週2回投与が1日1回製剤18mgの1日1回投与と同程度の曝露量を示すことを確認（海外データ）

	本剤	1日1回製剤
C _{max} 、96-264 (ng/mL)	9.92 ± 2.99	9.75 ± 3.92
C _{min} 、96-264 (ng/mL)	3.03 ± 1.13	2.87 ± 1.15
C _{tau} 、264 (ng/mL)	4.06 ± 1.31	3.73 ± 1.11
AUC ₉₆₋₂₆₄ (ng·h/mL)	1,060 ± 340	937 ± 330

①軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者に本剤51.84mg（最初の4週間は25.92mg）を週2回投与時の8、16及び24週時における血漿中濃度の範囲は、1日1回製剤18mg（最初の4週間は9mg）を1日1回貼付時と同程度 ②吸収（外国人データ） ⑧〔1日1回製剤〕背部、上腕部、胸部に貼付時、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった ⑨〔持続性製剤〕本剤及び1日1回製剤の皮膚透過性は類似していることが示された（*in vitro*）。1日1回製剤18mgを背部、上腕部、胸部に貼付時、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった ③分布（*in vitro*） ⑩〔1日1回製剤〕血漿中蛋白結合率は、本剤投与後の血漿中濃度付近で約40% ⑪〔持続性製剤〕血漿中蛋白結合率は、36～48% ⑫代謝：主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。CYPによる代謝はわずか ⑬排泄：排泄は代謝物の腎排泄が主である。健康成人に¹⁴C-標識体を経口投与時、24時間以内に90%以上が尿中へ排泄され、糞便への排泄は1%未満（外国人データ） ⑭特定の背景を有する患者 肝機能障害患者：1日1回製剤で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は未実施。なお、リバスチグミンの経口剤（国内未承認）を、Child-Pughスコアが5～12の肝硬変患者に単回投与時、健康成人と比較してリバスチグミンのAUCが約130%、C_{max}が約60%上昇（外国人データ） ⑮特定背景関連注意⑬参照 ⑯薬物間相互作用：1日1回製剤の薬物間相互作用を検討した試験はない。リバスチグミンの経口剤（国内未承認）について、ジゴキシン、ワルファリン、ジアゼパム、フルオキセチンとの薬物動態学的相互作用を検討した結果、リバスチグミンの薬物動態に対する併用薬の影響は認められなかった。リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYPによる代謝はわずかであることから、CYPを阻害する薬物と併用してもリバスチグミンの薬物動態は影響を受けないと考えられる。また、1日1回製剤18mgを貼付時のC_{max}はCYPに対するIC₅₀値より十分低いことから、CYPにより代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる ⑰【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①〔1

日1回製剤〕 国内第II相/第III相試験：軽度及び中等度〔ミニメンタルステート検査（MMSE）：10～20点〕のアルツハイマー型認知症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（24週間投与）の概要は次のとおり ①認知機能検査（ADAS-J cog）：投与24週時のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群で1.3点、本剤18mg群で0.1点で、プラセボ群と本剤18mg群間に統計学的に有意な差がみられた（p=0.005、共分散分析）

《日本人患者に対する投与24週時のADAS-J cogの群間比較》

	プラセボ (265/268) ①	本剤18mg (268/273) ①
ベースライン：Mean (SD)	24.8 (9.46) 26.1 (11.49)	25.0 (9.93) 25.1 (11.25)
24週時：Mean (SD)		
変化量 ^{※2} ：Mean (SD) (24週時-ベースライン)：	1.3 (5.07) 1.3 (0.31)	0.1 (5.04) 0.1 (0.30)
LSmean (SE) ③		
投与群間差：LSmean (SE) ③ (本剤-プラセボ)： 95%信頼 区間 ^{※3}	— —	-1.2 (0.43) (-2.1～-0.4)

SD：標準偏差。SE：標準誤差。LSmean：最小二乗平均。^{※1}：評価例数/有効性評価対象例。評価例数はベースライン及びベースライン後の評価の両方を有する被験者。^{※2}：スコアの減少は改善を示す。^{※3}：LSmeanとLSmeanの95%信頼区間は、投与群を因子、ADAS-J cogのベースラインを共変量とする共分散分析モデルから算出

⑮全般臨床評価（CIBIC plus-J）：投与24週時の全般臨床評価では、プラセボ群と18mg群間に統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.067、Wilcoxon順位和検定）

《日本人患者に対する投与24週時のCIBIC plus-Jの群間比較》

	プラセボ (267/268) ①	本剤18mg (270/273) ※1
Mean (SD)	4.4 (0.94)	4.2 (0.96)
Score-n (%) ②		
大幅な改善	0 (0.0)	0 (0.0)
中程度の改善	5 (1.9)	6 (2.2)
若干の改善	36 (13.5)	53 (19.6)
症状の変化なし	111 (41.6)	109 (40.4)
若干の悪化	84 (31.5)	78 (28.9)
中程度の悪化	29 (10.9)	22 (8.1)
大幅な悪化	2 (0.7)	2 (0.7)

※1：評価例数/有効性評価対象例。評価例数はベースライン後の評価を有する被験者。※2：%は評価例数を分母として算出

⑯副作用の発現率は本剤18mg群で73.2%（210/287例）。主な副作用は、適用部位紅斑39.4%（113/287例）、適用部位瘙痒感34.8%（100/287例）、接触性皮膚炎23.7%（68/287例）、適用部位浮腫10.8%（31/287例）、恶心6.6%（19/287例）、嘔吐5.9%（17/287例）等 ⑰〔1日1回製剤〕 国内第IIIb相試験：軽度及び中等度（MMSE：10～20点）のアルツハイマー型認知症患者を対象に、2種類の漸増法（1ステップ漸増法：本剤1日1回9mgから開始し、原則として4週後に1日1回18mgに增量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群、3ステップ漸増法：本剤1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ增量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群）の忍容性を比較した、二重盲検比較試験（24週間投与）の概要を次に示す ⑱

有害事象による中止率は1ステップ漸増法で15.0% (16/107例), 3ステップ漸増法で18.5% (20/108例)。有害事象による中止率の群間差 (1ステップ漸増法-3ステップ漸増法) は-3.6% (95%信頼区間; -17.0~9.6) ⑤副作用の発現率は1ステップ漸増法で58.9% (63/107例), 3ステップ漸増法で58.3% (63/108例)。主な副作用は、1ステップ漸増法で適用部位瘙痒感22.4% (24/107例), 適用部位紅斑15.9% (17/107例), 接触性皮膚炎11.2% (12/107例) 等, 3ステップ漸増法で適用部位瘙痒感22.2% (24/108例), 適用部位紅斑15.7% (17/108例), 接触性皮膚炎11.1% (12/108例) 等 ③

〔持続性製剤〕国内第Ⅲ相試験：軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に本剤51.84mg (最初の4週間は25.92mg) を週2回 (4日間と3日間の交互) で24週間又は1日1回製剤18mg (最初の4週間は9mg) を1日1回で24週間、背部、上腕部、胸部のいずれかに投与する二重盲検比較試験を実施
 ④投与24週時におけるADAS-J cog (認知機能検査) のベースラインからの変化量を次表に示す。本剤群と1日1回製剤群との最小二乗平均値の群間差の95%信頼区間の上限が非劣性限界値1.1を下回ったことから、1日1回製剤群に対する本剤群の非劣性が検証された

	本剤群	1日1回製剤群
ベースライン	21.13 ± 5.99 (176例)	20.82 ± 6.74 (178例)
投与24週時	20.07 ± 7.17 (144例)	20.49 ± 7.72 (147例)
ベースラインからの変化量※1, ※2	-0.54 [-1.150, 0.065]	0.30 [-0.306, 0.900]
変化量の群間差※1, ※2	-0.84 [-1.695, 0.016]	—

※1: 最小二乗平均値 [95%信頼区間]。※2: 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としたMMRM (分散共分散構造はToeplitz)
 ⑤二重盲検期の副作用の発現割合は本剤群で75.1% (136/181例)。主な副作用は、適用部位紅斑30.4% (55/181例), 適用部位瘙痒感27.6% (50/181例) 及び接触皮膚炎17.1% (31/181例) 等 ⑥二重盲検期を完了した軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に本剤51.84mgを週2回 (4日間と3日間の交互) で28週間投与する非盲検継続投与試験 (本剤群は二重盲検期と併せて52週間投与、1日1回製剤群は本剤51.84mgに切り替えて28週間投与) を実施。本剤投与期間中の副作用の発現割合は本剤群 (52週間) で77.3% (140/181例), 切り替え群

(28週間) で58.6% (85/145例)。主な副作用は、本剤群で適用部位紅斑30.4% (55/181例), 適用部位瘙痒感28.2% (51/181例) 及び接触皮膚炎17.1% (31/181例) で、切り替え群で適用部位紅斑30.3% (44/145例), 適用部位瘙痒感20.0% (29/145例) 及び接触皮膚炎12.4% (18/145例) 〔薬効薬理〕 ①作用機序：アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼを阻害することにより脳内アセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活 ②脳内コリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン增加作用：ラットの脳内アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリンレベルを増加 ③学習記憶改善作用：コリン作動性神経遮断モデル (スコポラミン処置ラット) やアルツハイマー病モデル (アミロイドβ脳内注入マウス及びAPP23マウス) の学習記憶障害を改善

【性状】 リバストグミンは無色～黄色又は微褐色透明の粘性の液である。水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) に極めて溶けやすい

【保険通知】 平成23年7月19日保医発0719第5号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について イクセロンパッチ4.5mg、同9mg、同13.5mg及び同18mg並びにリバスタッチパッチ4.5mg、同9mg、同13.5mg及び同18mg ①本製剤の用法及び用量に関連する使用上の注意に「原則として、1日1回につき1枚のみを貼付すること。」と記載されていることから、1日につき、1枚を使用した場合に限り算定できるものであること ②本製剤の効能・効果は「軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」であることから、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症であることが確認された患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること
 令和2年12月10日保医発1210第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について リバストグミン製剤 (リバストグミンテープ4.5mg、同テープ9mg、同テープ13.5mg及び同テープ18mg) ①本製剤の用法及び用量に関連する使用上の注意に「原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。」と記載されていることから、1日につき、1枚を使用した場合に限り算定できるものであること ②本製剤の効能・効果は「軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」であることから、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症であることが確認された患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること