

eculizumab (genetical recombination) (JAN)
エクリズマブ（遺伝子組換え）
抗補体（C5）モノクローナル抗体

639

【基本電子添文】ソリリス点滴静注2025年4月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《ソリリス点滴静注300mg 2010.04.16承認》
ソリリス Soliris 点滴静注300mg（アレクシオン）

【組成】 [注射液]：1バイアル（30mL）中300mg。pH：6.8～7.2 浸透圧比：(5mg/mL生理食塩液) 約1
本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される

【効能・効果】 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 ②非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制 ③全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り） ④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

効能関連注意 ①効能共通：本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、有効性及び安全性を十分に理解した上で、投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始する。また、投与に際しては、緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する。特に小児への投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討する（警告①、特定背景関連注意①③⑥、重大な副作用①⑥、臨床成績参照） ②発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 ①aフローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始する ①b開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とする ①c血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない ①d急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない ①e本剤によりPNH赤血球クローンが増加するため、中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、有効性及び安全性を十分に理解した上で、投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始する ③非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制 ①a補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群[※]の患者に使用する。[※]：「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド2023」（日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会）を参考にする ①b二次性血栓性微血管症の患者に対する有効性及び安全性は確立していない〔使用経験がない〕 ④全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）：抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与する ⑤視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ①a抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与する ①b視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）^{*}の患者に使用する。

^{*}：「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にする

【用法・用量】 エクリズマブ（遺伝子組換え）として ①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制：1回600mgから投与を開始。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注 ②非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制及び全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）：次の用法・用量で点滴静注 ①a18歳以上：導入期は1回900mgを週1回で計4回、維持期は初回投与4週間後から1回1,200mgを2週に1回

①b18歳未満

体重	導入期	維持期
40kg以上	1回900mgを週1回で計4回	初回投与4週間後から1回1,200mgを2週に1回
30kg以上 40kg未満	1回600mgを週1回で計2回	初回投与2週間後から1回900mgを2週に1回
20kg以上 30kg未満	1回600mgを週1回で計2回	初回投与2週間後から1回600mgを2週に1回
10kg以上 20kg未満	1回600mgを週1回で計1回	初回投与1週間後から1回300mgを2週に1回
5kg以上 10kg未満	1回300mgを週1回で計1回	初回投与1週間後から1回300mgを3週に1回

③視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防：1回900mgから投与を開始。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回1,200mgを2週に1回の間隔で点滴静注

用法関連注意 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 ①a本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守する ①b投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、投与継続の要否を検討する ②非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制：本剤の血中濃度の低下により、血栓性微血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守する ③全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り） ①a本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守する ①b本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始後12週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後12週までに症状の改善が認められない患者では、中止を検討する ④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ①a本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守する ①b一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、中止を検討する ⑤非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防：血液浄化療法（透析を除く）により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれること、免疫グロブリン大量静注療法によりエンドソーム

内の胎児性Fc受容体（FcRn）のリサイクリング機能が阻害される可能性があることから、本剤投与中に血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を施行する必要がある場合は、次表を参考に本剤の補充投与を考慮する。なお、次表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察する（相互作用参照）

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血液浄化療法	300mg	1回につき300mg	施行後60分以内
	600mg以上	1回につき600mg	
新鮮凍結血漿輸注	300mg以上	1回につき300mg	施行60分前
免疫グロブリン大量静注療法	600mg以下	1回につき300mg	施行直後
	900mg以上	1回につき600mg	

【警告】 ①本剤により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、次の点に十分注意する（効能関連注意①、重大な副作用④参照） ①投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行う ②緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種する。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮する ③髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与する ④髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与える ⑤発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与する。また、投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与する

【禁忌】 ①髄膜炎菌感染症に罹患している患者〔症状を悪化させるおそれがある〕 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症：本剤によりPNH赤血球クローンが増加するため、中止した場合に重篤な血管内容血が認められるおそれがある。中止した患者に対しては、最低8週間、血管内容血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行う ②非典型溶血性尿毒症症候群：投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、継続の可否を検討する。なお、中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがあるため、中止後、最低12週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行う **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ①髄膜炎菌感染症の既往のある患者：本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある（効能関連注意①、重大な副作用④参照） ②感染症の患者又は感染症が疑われる患者：特に荚膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある（効能関連注意①、重大な副作用④参照）

用④⑥参照） ②妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与する ③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ④小児等 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ②非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制：低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ③全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）：低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。ECU-MG-303試験は、6歳以上18歳未満を対象として実施したが、12歳未満の患者は組み入れられなかった ⑤高齢者：患者の状態を観察しながら、慎重に投与する。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）（用法関連注意⑥参照）	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮する	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある
エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清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 ①髄膜炎菌感染症（頻度不明）：髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行う。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行う。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例や、死亡に至った例が認められている（警告①、効能関連注意①、特定背景関連注意①④⑥参照） ②重篤な感染症（頻度不明）：播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症が現れることがある（効能関連注意①、特定背景関連注意①⑥参照） ③infusion reaction（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー等が現れることがある

②その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
血液		白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	貧血、凝固因子異常
耳及び迷路障害		耳鳴		回転性めまい、耳痛

眼			結膜出血，白内障，強膜出血，眼痛，結膜炎，緑内障	
胃腸	悪心	嘔吐	上腹部痛，腸炎，下痢，腹痛，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，舌炎	便秘，消化不良，腹部不快感，菌痛，アフタ性口内炎，嚥下障害，直腸出血，胃の不快感
全身障害及び投与局所		発熱	胸部不快感，疲労，腋窩痛，悪寒，注射部位硬結，倦怠感，末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患，無力症，胸痛，注射部位疼痛，溢出，疼痛，冷感，腫脹
肝胆道			高ビリルビン血症，肝機能異常	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ，咽頭炎	単純ヘルペス，麦粒腫，口腔ヘルペス，医療機器関連感染，肺炎，上気道感染，気管支炎，蜂巣炎，膀胱炎，ウイルス性胃腸炎，扁桃炎，帯状疱疹，敗血症，腎腫瘍，アデノウイルス結膜炎，股部白癬，尿道炎，口腔カンジダ症，耳下腺炎，歯周炎	尿路感染，真菌感染，ウイルス感染，膿瘍，消化管感染，感染，副鼻腔炎，歯感染，下気道感染，膿痂疹，気道感染，鼻炎，胃腸炎，限局性感染，耳部感染，腹膜炎，BKウイルス感染，ナイセリア感染（淋菌等）
臨床検査			Al-P上昇，ビリルビン上昇，C-反応性蛋白増加，白血球数増加，肝酵素増加，尿中白血球陽性，尿中血陽性，好酸球百分率増加，好中球百分率増加	ヘモグロビン減少，ハプトグロビン減少
代謝			食欲減退，糖尿病，高アルブミン血症，高血糖	低カリウム血症，ヘモクロマトーシス
筋骨格			筋肉痛，関節痛，四肢痛，背部痛	筋痙縮，頸部痛，関節腫脹，筋骨格痛，側腹部痛，筋骨格系胸痛
神経系	頭痛		浮動性めまい，頭部不快感，感覚鈍麻，眼振	味覚異常，振戦，失神，嗜眠，片頭痛，知覚障害

生殖系			陰嚢障害，希発月経	腔出血
呼吸器			上気道炎，咳嗽，鼻閉，鼻漏，口腔咽頭不快感	呼吸困難，鼻出血，咽喉頭疼痛，湿性咳嗽，咽喉乾燥
皮膚		湿疹，発疹	皮膚乾燥，紅斑，多形紅斑，脱毛症，多毛症，接触性皮膚炎	瘙癢症，蕁麻疹，点状出血，発汗，皮膚炎
免疫系				季節性アレルギー
精神系			うつ病，不安	不眠症，憂うつ感
血管・心臓			高血圧，動悸，起立性低血圧	進行性高血圧，ほてり，血腫，静脈硬化症
腎及び尿路障害			出血性膀胱炎，腎結石症，尿失禁，尿蛋白	排尿困難，血尿，腎疝痛
傷害			骨折	挫傷，擦過傷，転倒・転落，関節捻挫，四肢損傷
その他			皮膚乳頭腫	

発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験C07-001，非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験C11-004J及び国内臨床試験C11-005J，全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験ECU-MG-301，ECU-MG-302及びECU-MG-303における日本人患者の結果，視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験ECU-NMO-301及びECU-NMO-302における日本人患者の結果から集計

【適用上の注意】**①**薬剤調製時の注意　①滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り，必要量を点滴バッグ等に注入する　②生理食塩液，ブドウ糖注射液（5％）又はリンゲル液を点滴バッグ等に添加し，本剤を5mg/mLに希釈する（希釈した液の容量は本剤300mgの場合60mL，600mgの場合120mL，900mgの場合180mL，1,200mgの場合240mL）　③希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど，緩やかに溶解し，混和する（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため，決して激しく振らない）　④調製後，微粒子及び変色がないか，目視検査を行う（変色，異物，その他異常を認めたものは使用しない）　⑤調製後，希釈した液は速やかに使用する。なお，やむを得ず保存する場合は，2～25℃で保存し，24時間以内に使用する　⑥希釈した液を投与前に室温になるまで放置する（加熱しない）**②**薬剤投与時の注意　①点滴静注用としてのみ用い，急速静注，皮下注，筋注をしない　②独立したラインより投与するものとし，他の注射剤，輸液等と混合しない　③希釈した液を18歳以上では25～45分，18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが，患者の年齢，体重に応じて適宜調整する　④投与中に副作用が発現した場合は，医師の判断で投与速度を遅くする又は中止し，投与終了後，患者の症状が安定するまで慎重に観察する

【その他の注意】**①**臨床使用に基づく情報：臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが，抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった　^②非臨床試験に

基づく情報：マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静注）において、網膜形成異常が認められた 【取扱い上の注意】 外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 凍結を避け、2～8℃で保存。有効期間：30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発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制：本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ③非典型型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制：本剤の投与が、非典型型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ④全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）

⑤国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、適正使用に必要な措置を講じる

⑥本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる

⑦視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ⑧国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、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収集し、適正使用に必要な措置を講じる

⑨本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる

【薬物動態】 血中濃度 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症 ④国内第Ⅱ相試験C07-001（AEGIS study）：患者に600mgを週1回で計4回、その1週間後から900mgを2週に1回の頻度で計5回静注時、血清中濃度推移は添付文書参照。投与12週後の血清中トラフ濃度は116.5 ± 10.93 μg/mL（被験者数は29例、10週のみ28例） ⑤海外第Ⅲ相試験C04-001（TRIUMPH study）：患者43例に600mgを週1回で計4回、その1週間後から900mgを2週に1回の頻度で計11回静注時の血清中トラフ濃度（μg/mL）は、投与1週時45.1 ± 3.81、4週時113.5 ± 8.70、6週時104.3 ± 8.65、12週時96.5 ± 9.38、26週時101.8 ± 10.84（40～42例） ⑥海外第Ⅲ相試験C04-002（SHEPHERD study）：患者97例に600mgを週1回で計4回、その1週間後から900mgを2週に1回の頻度で計24回静注時の血清中トラフ濃度（μg/mL）は、投与1週時45.8 ± 3.00、4週時104.5 ± 5.08、6週時100.6 ± 5.77、12週時92.6 ± 5.36、26週時98.4 ± 6.63、52週時110.3 ± 8.92（92～96例） ⑦非典型型溶血性尿毒症症候群 ⑧国内第Ⅱ相試験C11-005J：本剤投与中の患者3例に1回600mg又は1,200mgを

2週に1回の頻度で静注時の投与12週時の血清中濃度のピーク濃度とトラフ濃度を測定

年齢	体重	1回投与量	ピーク濃度	トラフ濃度
8歳	27.3kg	600mg	553.6 μg/mL	352.1 μg/mL
6歳	18.9kg	600mg※	524.1 μg/mL	384.8 μg/mL
31歳	53.9kg	1,200mg	517.1 μg/mL	377.1 μg/mL

※：10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mg

⑨海外第Ⅱ相試験C08-002A/B：患者17例に900mgを週1回で計4回、その1週間後から1,200mgを2週に1回の頻度で静注時の投与1日目の血清中ピーク濃度は188.3 ± 47.1 μg/mLであり、血清中トラフ濃度（μg/mL）は投与4週時152.6 ± 61.8、26週時194.8 ± 83.1（13～16例） ⑩海外第Ⅱ相試験C08-003A/B：患者20例に900mgを週1回で計4回、その1週間後から1,200mgを2週に1回の頻度で静注時の投与1日目の血清中ピーク濃度は222.7 ± 48.9 μg/mLであり、血清中トラフ濃度（μg/mL）は投与4週時222.4 ± 53.3、26週時276.8 ± 101.0（18～20例） ⑪全身型重症筋無力症 ⑫第Ⅲ相国際共同試験ECU-MG-301：患者62例（日本人3例を含む）に900mgを週1回で計4回、その1週間後から1,200mgを2週に1回の頻度で静注時の投与1日目の血清中ピーク濃度は336 ± 112 μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時373 ± 135 μg/mL、投与26週時341 ± 172 μg/mL（57～61例）。日本人（3例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内 ⑬第Ⅲ相国際共同試験ECU-MG-303：12～17歳で体重30kg以上の全身型重症筋無力症患者〔11例（日本人患者3例を含む）〕に体重に基づき600mg又は900mgを週1回で計2又は4回、その1週間後から900mg又は1,200mgを2週に1回の頻度で静注時の投与1日目の血清中ピーク濃度は523 ± 213 μg/mL、血清中トラフ濃度は投与4週時484 ± 111 μg/mL、投与26週時434 ± 172 μg/mL（9～11例） ⑭視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ⑮第Ⅲ相国際共同試験ECU-NMO-301：患者95例（日本人9例を含む）に900mgを週1回で計4回、その1週間後から1,200mgを2週に1回の頻度で静注時の投与1日目の血清中ピーク濃度は359 ± 103 μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時432 ± 169 μg/mL、投与48週時420 ± 218 μg/mL（65～94例）。日本人（9例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内にほぼ含まれていた 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症：臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施（効能関連注意①参照） ②国内第Ⅱ相試験C07-001（AEGIS study） ③過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の患者29例を対象とし、600mgを週1回で計4回、その1週間後から900mgを2週に1回の頻度で計5回静注。ベースラインのLDH（U/L。中央値〔最小値、最大値〕）は1,814.0 [627.8, 3,642.5]、投与12週目のLDHは244.0 [187.0, 2,715.0] であり、LDHが低下（p<0.0001, Wilcoxonの符号付順位検定） ④副作用発現頻度は、本剤群で93.1%（27/29例）。主な副作用は、頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）、悪心（20.7%） ⑤海外第Ⅲ相試験C04-001（TRIUMPH study） ⑥過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受け、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）

の存在比が10%以上の患者87例を対象とし、本剤600mg又はプラセボを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静注。Hb安定化※達成率はプラセボ群0.0% (0/44例) 及び本剤群48.8% (21/43例) (p<0.001, Fisherの正確検定)。また、濃厚赤血球輸血単位数 (中央値 [最小値, 最大値]) は、プラセボ群10単位 [2単位, 21単位]、本剤群0単位 [0単位, 16単位] (p<0.001, Wilcoxonの順位検定) ④副作用発現頻度は、本剤群で55.8% (24/43例)。主な副作用は、頭痛 (32.6%)、腹痛、皮膚乾燥、単純ヘルペス、悪心、上気道感染 (各4.7%)。※：各患者で、観察期間中 (定義) における輸血時のHb値を輸血設定値とし、投与期間中にHb値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にHb安定化を達成と定義 ②非典型溶血性尿毒症症候群：臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後14日以内に本剤が投与される場合には抗菌剤が予防的に投与された。なお、国内臨床試験 (C11-005J) の小児患者では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌b型ワクチンの接種下で実施 (効能関連注意①参照) ③国内第Ⅱ相試験 C11-005J ⑦本剤投与中の患者3例を対象とした非盲検非対照試験で、1回600mg又は1,200mgを2週に1回の頻度で静注時の血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$) の推移は次表のとおりであり、投与期間中3例とも施設基準下限値以上で推移。また、投与期間中に血漿療法及び新規の透析を実施した患者は認められず、ベースラインから透析を実施していた1例では透析を離脱

年齢	体重	1回投与量	施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0~41.0	23.7	19.1~31.1
6歳	18.9kg	600mg※	13.0~35.0	36.2	24.1~41.2
31歳	53.9kg	1,200mg	13.1~36.2	25.9	23.6~27.8

※：10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mg

④副作用は認められなかった ⑥海外第Ⅱ相試験C08-002A/B ⑦18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の患者17例を対象とした非盲検非対照試験で、900mgを週1回で計4回、その1週間後から1,200mgを2週に1回の頻度で静注した結果、血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$) は、ベースライン時 10.9 ± 3.2 から投与26週時 21.0 ± 6.8 に増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は $7.3 [4.0, 10.5]$ ④副作用発現頻度は、58.8% (10/17例)。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐 (各11.8%) ③海外第Ⅱ相試験C08-003A/B ⑦18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法を8週間以上施行されている患者20例を対象とした非盲検非対照試験で、900mgを週1回で計4回、その1週間後から1,200mgを2週に1回の頻度で静注した結果、血栓性微小血管障害イベントフリー※¹を達成した患者割合は80% (16/20例) ④副作用発現頻度は、30.0% (6/20例)。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症 (各10.0%) ④海外レトロスペクティブ調査C09-001r ⑦本剤の投与歴を有する患者30例 (生後2ヵ月以上12歳未満15例、12歳以上15例) を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化※²を達成した患者割合は、12歳未満93.3% (14/15例)、12歳以上73.3% (11/15例)。また、血栓性微小血管障害イベントフリー※¹を達成した患者割合は、12歳未満73% (11/15例)、12歳以上60% (9/15例) ④有害事象発現頻度は、73.3% (22/30例)。主な有害事象は、発

熱 (30%)、下痢 (27%)、嘔吐、咳嗽 (各23%)、上気道感染 (20%)。※¹：ベースライン値からの25%を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が12週間以上持続した場合と定義。※²：2回以上の連続した測定で血小板数が $15.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上が4週間以上持続した場合と定義 ③全身型重症筋無力症：臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施 (効能関連注意①参照) ③第Ⅲ相国際共同試験ECU-MG-301 ⑦患者125例 (日本人11例を含む) を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後からプラセボ又は本剤1,200mgを2週に1回の頻度で静注するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果、主要評価項目であるベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量は次表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた

		プラセボ群	本剤群
MG-ADL総スコア※ ¹	ベースライン	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5,18)	10.3 ± 3.06 (56) 10.0 (5,18)
	投与26週	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2,16)	5.6 ± 4.11 (56) 5.5 (0,15)
	変化量	-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8,7)	-4.7 ± 4.20 (56) -4.5 (-15,4)
臨床的イベント※ ²	レスキュー治療	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7,178)	95.7 ± 71.50 (6) 99.5 (1,174)
Worst-Rank解析※ ³	順位※ ⁴	70.8 ± 4.38 (63)	54.2 ± 4.42 (62)

Worst-Rank解析※³ 群間比較 (群間差 [群間差の95%信頼区間])：-16.6 [-28.90, -4.23], p=0.0089

※¹：上段は平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段は中央値 (最小値, 最大値)、レスキュー治療を必要としなかった患者が評価対象。※²：イベントまでの期間 (日)、上段は平均値 ± 標準偏差 (該当例数)、下段は中央値 (最小値, 最大値) ※³：(1)レスキュー治療を受けた患者集団 (レスキュー治療実施日までの日数が短い順) (2)レスキュー治療を必要としなかった患者 (投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) に基づく改善が小さい順) の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類 (クラス2a又は3a/4a/2b又は3b/4b) を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析。※⁴：順位の調整平均値 ± 標準誤差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数) また、患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更したWorst-Rank解析においても、ベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた

		プラセボ群	本剤群
MG-ADL総スコア※ ¹	ベースライン	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5,18)	10.2 ± 2.98 (55) 10.0 (5,18)
	投与26週	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2,16)	5.6 ± 4.02 (55) 5.0 (0,15)

	変化量	-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8,7)	-4.7 ± 4.23 (55) -4.5 (-15,4)
臨床的 イベント※2	MGクリーゼ	0	127.0 (1) 127 (127,127)
	レスキュー治療及び中止※4	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7,178)	80.7 ± 76.64 (6) 58.0 (1,174)
Worst-Rank解析※3	順位※5	70.2 ± 4.41 (63)	54.8 ± 4.46 (62)

Worst-Rank解析※3 群間比較（群間差 [群間差の95%信頼区間]）：-15.4 [-27.80,-2.92], p=0.0160

※1：上段は平均値 ± 標準偏差（評価例数），下段は中央値（最小値，最大値），MGクリーゼを発現せず，レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者，及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象。※2：イベントまでの期間（日），上段は平均値 ± 標準偏差

（該当例数），下段は中央値（最小値，最大値）※3：(1)投与26週までに死亡した患者集団（死亡した日までの日数が短い順）(2)MGクリーゼを発現した患者集団（MGクリーゼ発現までの日数が短い順）(3)レスキュー治療を受けた患者，又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団（レスキュー治療実施日又は中止日（両方のイベントがある場合には早く発現した方）までの日数が短い順）(4)レスキュー治療を受けなかった患者，又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量

（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い，その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子，MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル。※4：試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団。※5：順位の調整平均値 ± 標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）

④副作用発現頻度は，本剤群で66.1%（41/62例）。主な副作用は，悪心，上気道感染（各12.9%），下痢（11.3%）⑤第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験）ECU-MG-302 ⑦プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において，有効性の評価尺度であるMG-ADL総スコアの推移（総スコア数，変化量）は次表のとおり

	プラセボー本剤集団	本剤ー本剤集団
ベースライン (ECU-MG-301試験)	60例 9.9 ± 2.60, —	56例 10.3 ± 3.03, —
1週	60例 6.0 ± 3.85, -3.9 ± 3.75	55例 5.3 ± 3.94, -5.0 ± 4.07
4週	60例 5.1 ± 3.74, -4.8 ± 3.73	55例 5.5 ± 3.81, -4.9 ± 4.05
12週	60例 5.2 ± 3.25, -4.7 ± 3.39	53例 5.3 ± 3.50, -4.8 ± 3.38
26週	55例 4.7 ± 3.20, -4.9 ± 3.20	49例 5.1 ± 3.77, -5.2 ± 3.77
40週	31例 3.8 ± 2.76, -5.7 ± 3.55	29例 5.2 ± 4.22, -5.1 ± 4.65
52週	20例 4.3 ± 3.06, -5.3 ± 3.24	20例 5.8 ± 3.75, -4.4 ± 3.53
最終評価時（LOCF）	60例 5.2 ± 3.97, -4.7 ± 4.24	56例 6.1 ± 4.36, -4.3 ± 4.11

④副作用発現頻度は，55.6%（65/117例）。主な副作用は，頭痛（12.0%），下痢（8.5%），上気道感染（7.7%），鼻咽頭炎

（6.8%）⑥第Ⅲ相国際共同試験ECU-MG-303：6歳以上18歳未満の全身型重症筋無力症患者を対象に，本剤600～900mgを週1回で計1，2又は4回，その1週間後から本剤300～1,200mgを2週に1回の頻度で静注する非盲検非対照試験を実施 ⑦組み入れられた12歳以上の患者11例（日本人患者3例を含む）における，主要評価項目であるQMG総スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりで，主要解析とした投与12週時のベースラインからの変化量について統計学的に有意な改善が認められた

	QMG総スコア	ベースラインからの変化量 最小二乗平均（SEM） ※1 [95%信頼区間]
ベースライン（11例）	16.7 ± 5.64	-
12週（11例）	11.5 ± 5.01	-5.2 (1.2) ※2 [-7.81, -2.57]
26週※3（10例）	9.5 ± 2.59	-5.8 (1.2) [-8.40, -3.13]

※1：最小二乗平均値の標準誤差。※2：p=0.0009，ベースライン時点のQMG総スコア及び時点を共変量とした反復測定混合効果モデル（被験者内相関構造：Compound Symmetry）に基づく制限付き最尤法のp値を示し，最小二乗平均が0に等しいかどうかを検定した。※3：欧州申請時の主要解析における評価時点として規定された

④52週データカットオフ日（2022年6月1日）までの副作用発現頻度は，45.5%（5/11例），発現した副作用は，発疹

（18.2%），湿疹，頭痛，注射部位内出血，白血球減少症，リンパ球増加症，単球増加症，好中球減少症，四肢痛及び扁桃周囲膿瘍（各9.1%）④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防：臨床試験は，すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施（効能関連注意①参照）④第Ⅲ相国際共同試験ECU-NMO-301 ⑦患者※143例（日本人14例を含む）を対象に，プラセボ又は本剤900mgを週1回投与で計4回静注し，その1週間後からプラセボ又は本剤1,200mgを2週に1回静注するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果，主要評価項目である独立評価委員会により判定された初回再発までの期間と各時点の患者数は次の通り [プラセボ群，本剤群]：0週 [47, 96]，12週 [38, 92]，24週 [30, 83]，36週 [24, 78]，48週 [21, 68]，60週 [16, 60]，72週 [13, 58]，84週 [10, 52]，96週 [9, 46]，108週 [6, 41]，120週 [5, 32]，132週 [5, 24]，144週 [4, 22]，156週 [3, 18]，168週 [3, 14]，180週 [3, 8]，192週 [3, 2]，204週 [1, 1]。プラセボ群と本剤群との間に有意な差が認められ（p<0.0001）*1，ハザード比 [95%信頼区間] *2*3は0.058 [0.017, 0.197]。*1：層別ログランク検定に基づく。*2：層別Cox比例ハザードモデルに基づく。*3：Wald信頼区間 ④副作用発現頻度は，本剤群で63.5%（61/96例）。主な副作用は，上気道感染11.5%（11例），悪心10.4%（10例），頭痛8.3%（8例），浮動性めまい7.3%（7例）⑤第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験）ECU-NMO-302 ⑦患者※を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において，年間あたりの再発回数の推移は次表のとおり

	プラセボー本剤 集団（25例）	本剤ー本剤集団 （14例）	全体集団 （39例）
--	--------------------	------------------	---------------

過去の年間あたりの再発回数*	2.405 ± 1.2526 1.923 (1.442, 2.885)	2.029 ± 0.9563 1.923 (1.442, 2.404)	2.270 ± 1.1564 1.923 (1.442, 2.885)
試験中の年間あたりの再発回数	0.237 ± 0.6067 0.000 (0.000, 0.000)	0.198 ± 0.4206 0.000 (0.000, 0.296)	0.223 ± 0.5416 0.000 (0.000, 0.000)
過去の年間あたりの再発回数からの変化量	2.168 ± 1.4830 -1.923 (-2.446, -1.442)	-1.831 ± 0.7522 -1.923 (-2.404, -1.442)	-2.047 ± 1.2686 -1.923 (-2.446, -1.442)

上段：平均値 ± 標準偏差，下段：中央値（第1四分位点，第3四分位点）。*：ECU-NMO-301試験の治験薬投与前24ヵ月の年間再発回数

①副作用発現頻度は69.2%（27/39例）。主な副作用は鼻咽頭炎，尿路感染症の各12.8%（各5例）。※：2006年の診断基準に基づき視神経脊髄炎又は2007年の基準に基づき視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断された患者 【薬効薬理】 ①作用機序：エクリズマブは，補体蛋白C5に特異的に結合し，C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで，終末補体複合体C5b-9の生成を抑制 ②その他 ③抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制 ④ヒトC5に対する解離定数は $46 \pm 1.6\text{pmol/L}$ （25℃）， $120 \pm 5.5\text{pmol/L}$ （37℃）

【性状】 エクリズマブ（遺伝子組換え）は，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト補体C5α鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部，並びにヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また，H鎖定常部のCH1部，ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2（γ2鎖）からなり，CH2部の残り及びCH3部はIgG4（γ4鎖）からなる。マウス骨髓腫（NS0）細胞により産生される。448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖蛋白質（分子量：約145,235）

【備考】 再審査期間中〔全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）については2017年12月25日から10年。全身型重症筋無

力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）の小児用量については2023年8月23日から6年1日。視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防については2019年11月22日から10年〕

【保険通知】 平成22年6月11日保医発0611第1号（令和4年9月1日保医発0901第2号により改正済） 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ソリス点滴静注300mg ①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「フローサイトメトリー法等により検査を行い，発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。」とされているので，発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること ②非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群の患者に使用すること。」とされているので，補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群以外の患者に投与しないこと ③全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） 本製剤の効能又は効果に関連する注意に次のように記載があるので，使用に当たっては十分留意すること ア本剤は，抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること イ本剤は，ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に，以下に示す患者への投与を考慮すること ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者 ・合併症や副作用等により，免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者 ④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「本剤は，抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。」及び「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること。」とされているので，抗アクアポリン4抗体陽性で，視神経脊髄炎スペクトラム障害の確定診断が行われた場合にのみ投与すること

enzalutamide（JAN）

エンザルタミド

前立腺癌治療剤

429

【基本電子添文】イクスタンジ錠2025年4月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《イクスタンジカプセル 2014.03.24承認》

イクスタンジ Xtandi 錠40・80mg（アステラス）

【組成】〔錠剤〕：1錠中40mg，80mg

【効能・効果】①去勢抵抗性前立腺癌 ②遠隔転移を有する前立腺癌

効能関連注意：臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う

【用法・用量】エンザルタミドとして1日1回160mg経口投与

用法関連注意 ①外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない ②グレード3（グレードはNCI-CTCAEに準じる）以上若しくは忍容できない副作用発現時は，休薬（1週間あるいはグレード2以下になるまで）又は減量（120mgあるいは80mgを1日1回経口投与）を考慮する。なお，再開時には減量を考慮する

【禁忌】①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②ドラビリン，エンシトレルビル フマル酸，レナカパビルナトリウム，ニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】①内分泌療法剤であり，癌に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用する ②痙攣発作が現れることがあるので，投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる（重大な副作用③参照） ③間質性肺疾患が現れることがあるので，投与にあたっては，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等，患者の状態を十分に観察する。また，患者に副作用について説明するとともに，間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には，速やかに医療機関を受診するよう説明する（特定背景関連注意①㉔，重大な副作用㉔参照）

【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ㉔てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者：痙攣発作を起こすおそれがある（重大な副作用㉔参照） ㉕痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷，脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等）：痙攣発作を誘発するおそれがある（重大な副作用㉔参照） ㉖間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（重要な基本的注意③，重大な副作用㉔参照） ②小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない

③高齢者：患者の状態を観察しながら投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】本剤は主として薬物代謝酵素CYP2C8で代謝される。また，本剤はCYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，

CYP2B6※，UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）※及びP糖蛋白（P-gp）※に対して誘導作用を示し，P-gp※，乳癌耐性蛋白（BCRP）※，有機カチオントランスポーター1（OCT1）※及び有機アニオントランスポーター3（OAT3）※に対して阻害作用を示した（※：in vitroデータ）。本剤の消失半減期は長い（4.7～8.4日），投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある（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
ドラビリン（ビフェルトロ） エンシトレルビル フマル酸（ブコバ） レナカパビルナトリウム（シュンレンカ） ニルマトレルビル・リトナビル（バキロビット）（禁忌②参照）	エンザルタミドの併用により，これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある	エンザルタミドのCYP3A4誘導作用により，これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 ・フェノチアジン系抗精神病薬 ・三環系及び四環系抗うつ薬 ・ニューキノロン系抗菌薬等	痙攣発作を誘発するおそれがある	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる
CYP2C8阻害剤 ・ゲムフィブログル（国内未承認）等（薬物動態⑦㉔参照）	本剤の作用が増強するおそれがあるので，強力なCYP2C8阻害剤との併用は避け，代替の治療薬への変更を考慮する。やむを得ず，強力なCYP2C8阻害剤と併用する場合は，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	これらの薬剤はCYP2C8を阻害するため，併用により本剤の代謝が阻害され，血漿中濃度が上昇する可能性がある
CYP2C8誘導剤 ・リファンピシン等（薬物動態⑦㉕参照）	本剤の作用が減弱するおそれがあるので，慎重に投与する	これらの薬剤はCYP2C8を誘導するため，併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある
CYP3A4の基質となる薬剤 ・ミダゾラム等（薬物動態⑦㉔参照）	本剤の併用により，これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある	本剤のCYP3A4誘導作用により，これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある
CYP2C9の基質となる薬剤 ・ワルファリン等（薬物動態⑦㉔参照）	本剤の併用により，これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある	本剤のCYP2C9誘導作用により，これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある
CYP2C19の基質となる薬剤 ・オメプラゾール等（薬物動態⑦㉔参照）	本剤の併用により，これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある	本剤のCYP2C19誘導作用により，これらの薬剤の血中濃度を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 ㉔痙攣発作（0.2%）：痙攣，てんかん重積状態等の痙攣発作が現れることがある（重要な基本的注意②，特定背景関連注意①㉔㉕参照） ㉕血小板減少（0.2%） ㉖間質性肺疾患（0.1%）：異常が認められた場合には，中止し，必要に応じて，胸部CT，血清マーカー等の検査を実施すると

もに、適切な処置を行う（重要な基本的注意③、特定背景関連注意①②参照）

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症
心臓			心電図QT延長
腎臓			頻尿、血尿
耳			回転性めまい
眼			流涙増加
消化器	悪心、下痢	便秘、嘔吐、腹部膨満、消化不良、鼓腸	上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少、体重増加	疼痛、悪寒、倦怠感、顔面浮腫
肝臓			肝機能異常
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下	筋骨格痛、筋痙攣、筋骨格硬直、四肢痛
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠、記憶障害、下肢静止不能症候群	感覚鈍麻、傾眠、末梢性ニューロパシー、認知障害、注意力障害、失神、健忘
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚
生殖系及び乳房		女性化乳房	
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血
皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	掻痒症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹
血管	ほてり	高血圧	潮紅
その他		転倒	脊椎圧迫骨折、骨折

前記の副作用の頻度は、次の臨床試験の集計に基づくデータである。(1)国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（去勢抵抗性前立腺癌患者47例）の更新データ(2)海外第Ⅲ相試験（ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者850例）の更新データ(3)海外第Ⅲ相試験（化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者930例(4)国際共同第Ⅲ相試験（化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者871例(5)国際共同第Ⅲ相試験（遠隔転移を有する前立腺癌患者572例）

【過量投与】 症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある 【その他の注意】

非臨床試験に基づく情報：雌雄ラットに本剤を104週間投与したがん原性試験において、精巣のLeydig細胞腫（雄）、乳腺の線維腺腫（雄）、胸腺腫（雄）、膀胱の良性尿路上皮乳頭腫（雄）、尿路上皮癌（雄）、卵巣の顆粒膜細胞腫（雌）、下垂体前葉の腺腫（雌雄）が増加。腫瘍の増加が認められた最低用量

（10mg/kg/日）における曝露量は、AUCに基づくヒト曝露量の0.3倍 【保存等】 室温保存。有効期間：4年

【薬物動態】 ①血中濃度 ④単回投与：去勢抵抗性前立腺癌患者にカプセル80mg、160mg、240mgを単回経口投与※時の血漿中未変化体濃度は投与後1～2時間で最大値を示し、 $t_{1/2}$ は113～202時間。未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は用量の増加に伴って上昇。活性代謝物（N-脱メチル体）濃度は緩やかに上昇し投与後144～168時間で最大値を示した。活性代謝物（N-脱メチル体）の C_{max} 及び AUC_{7d} は用量の増加に伴って上昇。

※：承認用法・用量は、1日1回160mg経口投与

用量 (例数)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} ※1 (h)	AUC ※2 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体 80mg (3例)	1.42 ± 0.17	2.10 (1.95～3.95)	141 ± 26	113 ± 11
未変化体 160mg (3例)	2.17 ± 0.55	2.00 (1.83～3.97)	425 ± 27	202 ± 25
未変化体 240mg (3例)	5.72 ± 2.30	1.08 (0.92～2.00)	653 ± 268	151 ± 35
N-脱メチル体 80mg (3例)	0.358 ± 0.030	167.55 (120.10 ～167.92)	31.3 ± 6.7	—
N-脱メチル体 160mg (3例)	0.463 ± 0.049	168.00 (167.25 ～168.03)	36.5 ± 5.0	—
N-脱メチル体 240mg (3例)	0.952 ± 0.384	144.00 (118.08 ～167.92)	82.8 ± 35.0	—

※1：中央値（範囲）。※2：未変化体は AUC_{inf} 、N-脱メチル体は AUC_{7d}

⑤反復投与：去勢抵抗性前立腺癌患者にカプセル160mgを1日1回反復経口投与時の未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の血漿中濃度は、それぞれ約1ヵ月及び約2ヵ月で定常状態に達した。反復投与85日目の薬物動態パラメータは次のとおり。定常状態で、活性代謝物（N-脱メチル体）のトラフ濃度は未変化体と同程度。未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）のピーク/トラフ比（PTR）は、それぞれ1.26及び1.07であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった

	未変化体 (25例)	N-脱メチル体 (25例)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	14.5 ± 2.9	13.9 ± 2.6
T_{max} ※1 (h)	1.00 (0.00～22.92)	0.00 (0.00～22.92)
AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	296 ± 55	293 ± 48
C_{24h} ※2 ($\mu\text{g/mL}$)	11.2 ± 2.1	12.9 ± 2.3
PTR※2	1.26 ± 0.17	1.07 ± 0.07

※1：中央値（範囲）。※2：21例

⑥食事の影響（外国人データ）：健康成人男性に錠剤160mgを単回経口投与時、空腹時投与（29例）に比べ食後投与（高脂肪食、28例）では、未変化体の AUC_{inf} は同程度であったが、 C_{max} は0.79倍であり、 T_{max} の中央値は約1時間遅かった。

活性代謝物（N-脱メチル体）の AUC_{inf} 、 C_{max} 及び T_{max} は空腹時又は食後投与にかかわらず同程度の値であった

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} ※ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体 空腹時投与	3.47 ± 0.80	2.00 (0.50～6.02)	246 ± 80	93 ± 56
未変化体 食後投与	2.86 ± 0.99	3.00 (0.50～8.03)	269 ± 72	100 ± 35
N-脱メチル体 空腹時投与	0.758 ± 0.153	168 (71.9～263)	342 ± 43	193 ± 68
N-脱メチル体 食後投与	0.698 ± 0.152	168 (95.9～264)	354 ± 81	191 ± 34

※：中央値（範囲）

④生物学的同等性（外国人データ）：健康成人男性29例に、錠剤及びカプセル160mgを空腹時単回投与時の生物学的同等性試験及びその結果に基づく定常状態の推定血漿中濃度を用いて、錠剤とカプセルの薬物動態を比較

		幾何平均比 (80mg錠×2/ 40mgカプセル×4)	幾何平均比の 90%信頼区間
単回投与	AUC _{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	1.01	0.96, 1.06
	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.72	0.67, 0.77
定常状態（推定値）	AUC _{24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	1.01	0.97, 1.06
	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.91	0.87, 0.95

②吸収（外国人データ）：健康成人男性6例に¹⁴C-標識カプセルを単回投与時、用量の少なくとも84.2%が吸収されると考えられた

③分布：カプセル投与時、去勢抵抗性前立腺癌患者における未変化体のみかけの分布容積の平均値は110L（外国人データ）。本剤の血漿蛋白結合率は97～98%で、主結合蛋白はアルブミン。代謝物であるカルボン酸体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の血漿蛋白結合率は、それぞれ98%及び95%（*in vitro*試験）

④代謝：ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物（N-脱メチル体）。活性代謝物（N-脱メチル体）は、*in vitro*試験で未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性にカプセル160mgを単回経口投与時、カルボン酸体は投与後3～7日、活性代謝物（N-脱メチル体）は投与後5～9日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐。本剤の代謝は主にCYP2C8が、また一部CYP3A4/5が関与し、ともに活性代謝物（N-脱メチル体）を生成することが示された。*in vitro*試験において、活性代謝物（N-脱メチル体）はカルボキシエステラーゼ1によりカルボン酸体へ代謝されることが示された（相互作用参照）

⑤排泄（外国人データ）：健康成人男性6例に¹⁴C-標識カプセルを単回経口投与時、用量の71.0%が尿中に排泄。尿中に排泄されたのは主にカルボン酸体であり、未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の尿中排泄率は0.42%以下。糞中に用量の13.6%が排泄され、未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の糞中排泄率は用量のそれぞれ0.39%及び0.98%

⑥特定の背景を有する患者 ④腎機能障害患者（外国人データ）：健康成人男性（59例）及び去勢抵抗性前立腺癌患者（873例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害患者（60≤Ccr<90mL/min, 332例）及び中等度腎機能障害患者（30≤Ccr<60mL/min, 88例）の未変化体のクリアランス（CL/F）の中央値は、腎機能正常者

（Ccr≥90mL/min, 512例）と比較してそれぞれ0.95倍及び0.91倍と推定された（カプセルにおけるデータ）。なお、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施していない

⑥肝機能障害者（外国人データ）：カプセル160mgを単回経口投与時、軽度肝機能障害者（Child-Pugh A, 6例）では健康成人男性（6例）と比較して、未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は13%高く、C_{max}は23%高かった。中等度肝機能障害者（Child-Pugh B, 8例）では健康成人男性（8例）と比較して、未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は18%高く、C_{max}は11%低かった。重度肝機能障害者（Child-Pugh C, 8例）では健

康成人男性（8例）と比較して、未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は4%高く、C_{max}は42%低かった。また、未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）のt_{1/2}は、健康成人男性と比較し、軽度肝機能障害者ではともに同程度であったが、中等度肝機能障害者では1.8倍及び1.5倍、重度肝機能障害者ではともに2.2倍

	AUC _{inf} ^{※1} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C _{max} ^{※1} ($\mu\text{g/mL}$)	未変化体 t _{1/2} (h)	N-脱メチル 体 t _{1/2} (h)
健康成人男性 ※2（6例） 軽度肝機能障害者（6例）	568 ± 126 640 ± 131	3.81 ± 1.34 4.47 ± 0.76	115 ± 43 84.3 ± 25	210 ± 61 200 ± 45
健康成人男性 ※2（8例） 中等度肝機能障害者（8例）	528 ± 109 627 ± 154	3.86 ± 0.83 3.70 ± 2.10	108 ± 53 196 ± 185	194 ± 55 284 ± 137
健康成人男性 ※2（8例） 重度肝機能障害者（8例）	733 ± 129 763 ± 158	4.64 ± 1.67 2.60 ± 0.75	112 ± 34 249 ± 155	222 ± 54 488 ± 236

※1：未変化体とN-脱メチル体の合計。※2：各肝機能障害者と年齢（±5歳）及びBMI（±15%）が一致するように組み入れた肝機能が正常な健康成人男性

⑦薬物相互作用（外国人データ） ④ゲムフィブロジル（国内未承認）：健康成人男性14例を対象にCYP2C8阻害剤であるゲムフィブロジル（600mgを1日2回反復経口投与）と本剤カプセル

（160mgを単回経口投与）を併用時、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は単独投与時（13例）と比べ2.17倍に上昇（相互作用②参照）

⑥リファンピシン：健康成人男性14例を対象にCYP2C8誘導剤であるリファンピシン（600mgを1日1回反復経口投与）と本剤カプセル（160mgを単回経口投与）を併用時、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は単独投与時（14例）と比べ0.63

倍に低下（相互作用②参照） ④ミダゾラム：去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象に本剤の定常状態（カプセル160mgを1日1回反復経口投与）でCYP3A4の基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与時、ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}は単独投与時

（14例）と比べそれぞれ0.14倍及び0.23倍に低下（相互作用②参照） ④ワルファリン：去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象に本剤の定常状態（カプセル160mgを1日1回反復経口投与）でCYP2C9の基質であるワルファリン10mgを単回経口投与時、CYP2C9の基質であるS-ワルファリンのAUC_{inf}及びC_{max}はワルファリン単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.44倍及び0.93倍に低下（相互作用②参照）

④オメプラゾール：去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象に本剤の定常状態（カプセル160mgを1日1回反復経口投与）でCYP2C19の基質であるオメプラゾール20mgを単回経口投与時、オメプラゾールのAUC_{inf}及びC_{max}はオメプラゾール単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.30倍及び0.38倍に低下（相互作用②参照）

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①去勢抵抗性前立腺癌 ④国内第Ⅰ/Ⅱ相試験：Phase 2パートで、ドセタキセル治療歴を持つ去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、カプセル160mg/日を38例に連日投与

⑦主要評価項目であるDay 85までの画像診断上の奏効割合は5.3%（2/38例、90%信頼区間：0.9～15.7%）であり、90%信

頼区間の下限値は閾値奏効割合（5%）を下回っていた。PSA奏効割合（最大低下時にPSA値がベースラインから50%以上低下した患者の割合）は28.9%（11/38例，90%信頼区間：17.2～43.3%）④副作用は47例（Phase 1パート9例，Phase 2パート38例）中31例（66.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は，高血圧（14.9%），便秘（14.9%），疲労（12.8%），食欲減退（12.8%），体重減少（10.6%）及び心電図QT延長（10.6%）⑤海外第Ⅲ相試験：ドセタキセル治療歴を持つ去勢抵抗性前立腺癌患者※を対象に，プラセボ投与を対照群として，本剤カプセル160mg/日を800例に連日投与。なお，両側除根術を実施していない患者には，GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。※：外科的又は内科的去勢を受け，ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行（次の3つのうち1つ以上に当てはまる）があった患者（1）1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ，スクリーニング時のPSAが2μg/L（2ng/mL）以上（2）RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行（3）骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現⑦主要評価項目である全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である650イベントのうち，520イベントが発生した時点）の結果，中央値は，本剤群で18.4ヵ月，プラセボ群で13.6ヵ月であり，本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長（ハザード比0.631，95%信頼区間：0.529～0.752，p値<0.0001，層別ログランク検定）。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照，リスク集合はOS別（本剤群，プラセボ群の順）に，0ヵ月（800，399），3ヵ月（775，376），6ヵ月（701，317），9ヵ月（627，263），12ヵ月（400，167），15ヵ月（211，81），18ヵ月（72，33），21ヵ月（7，3），24ヵ月（0，0）④副作用は800例中554例（69.3%）に認められた。主な副作用（10%以上）は，疲労（21.5%），悪心（20.1%），ほてり（15.0%），食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）⑥海外第Ⅲ相試験：PSA倍加時間が10ヵ月以下の化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者※を対象に，プラセボ投与を対照群として，本剤カプセル160mg/日を930例（無作為化例数933例）に連日投与。なお，両側除根術を実施していない患者には，GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。※：外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行〔1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ，スクリーニング時のPSAが2μg/L（2ng/mL）以上〕があった患者⑦主要評価項目である，無転移生存期間（MFS）の最終解析（解析イベント数447イベント）の結果，中央値は，本剤群で36.6ヵ月，プラセボ群で14.7ヵ月で，本剤群のMFSはプラセボ群と比較して有意に延長（ハザード比0.29，95%信頼区間：0.24～0.35，p値<0.0001，層別ログランク検定）。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照，リスク集合はMFS別（本剤群，プラセボ群の順）に，0ヵ月（933，468），3ヵ月（865，420），6ヵ月（759，296），9ヵ月（637，212），12ヵ月（528，157），15ヵ月（431，105），18ヵ月（418，98），21ヵ月（328，64），24ヵ月（237，49），27ヵ月（159，31），30ヵ月（87，16），33ヵ月（77，11），36ヵ月（31，5），39ヵ月（4，1），42ヵ月（0，0）④副作用は930例中581例（62.5%）に認められた。主な副作用（10%以上）は，疲労（28.2%）及びほてり（10.4%）④国際共同第Ⅲ相試験：無症候性又は軽度の症状※¹を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者※²を対象に，プラセボ投与を対照群とし

て，本剤カプセル160mg/日を871例（無作為化例数872例，日本人28例を含む）に連日投与。なお，両側除根術を実施していない患者には，GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。※¹：Brief Pain Inventory-Short Form（BPI-SF）の項目3（24時間以内に感じた最も強い痛みの程度）のスコアが0～1（無症候性）又は2～3（軽度の症状）。※²：外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行（次の3つのうち1つ以上に当てはまる）があった患者（1）1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ，スクリーニング時のPSAが2μg/L（2ng/mL）以上（2）RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行（3）骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現⑦2つの主要評価項目のうち，全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である765イベントのうち，540イベントが発生した時点）の結果，中央値は，本剤群で32.4ヵ月，プラセボ群で30.2ヵ月であり，本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長（ハザード比0.706，95%信頼区間：0.596～0.837，p値<0.0001，非層別ログランク検定）。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照，リスク集合はOS別（本剤群，プラセボ群の順）に，0ヵ月（872，845），3ヵ月（863，835），6ヵ月（850，781），9ヵ月（824，744），12ヵ月（797，701），15ヵ月（745，644），18ヵ月（566，484），21ヵ月（395，328），24ヵ月（244，213），27ヵ月（128，102），30ヵ月（33，27），33ヵ月（2，2），36ヵ月（0，0）④他の主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析（解析イベント数439イベント）の結果，中央値は，本剤群で到達せず，プラセボ群で3.9ヵ月であり，本剤群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長（ハザード比0.186，95%信頼区間：0.149～0.231，p値<0.0001，非層別ログランク検定）。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照，リスク集合はrPFS別（本剤群，プラセボ群の順）に，0ヵ月（832，801），3ヵ月（514，305），6ヵ月（256，79），9ヵ月（128，20），12ヵ月（34，5），15ヵ月（5，0），18ヵ月（1，0），21ヵ月（0，0）⑦副作用は871例（日本人28例を含む）中566例（65.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は，疲労（25.3%），ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）②遠隔転移を有する前立腺癌③国際共同第Ⅲ相試験：遠隔転移を有する前立腺癌患者※を対象に，プラセボ投与を対照群として，本剤錠又はカプセルを160mg/日，572例（無作為化例数574例，日本人36例を含む）に連日投与。なお，両側除根術を実施していない患者には，GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。※：遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療歴（薬物療法，放射線療法又は手術）のない患者が対象とされた。ただし，次の前治療は許容された（1）無作為化前の3ヵ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし，無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）（2）無作為化の4週間までに実施された1コースの緩和的な放射線療法又は手術（3）無作為化前の2ヵ月以内に最終投与が完了した6サイクル以内のドセタキセル投与（ただし，ドセタキセル投与中及び投与後に疾患進行が認められない場合）（4）前記（3）の患者における，無作為化前の6ヵ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし，無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）（5）無作為化の9ヵ月前までに実施された，実施期間が39ヵ月間未満の術前・術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法⑦主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析

(解析イベント数292イベント)の結果、中央値は、本剤群で到達せず、プラセボ群で19.0ヵ月であり、本剤群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.39, 95%信頼区間: 0.30~0.50, p 値<0.0001, 層別ログランク検定)。
Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, リスク集合はrPFS別(本剤群, プラセボ群の順)に, 0ヵ月(574, 576), 3ヵ月(516, 511), 6ヵ月(493, 445), 9ヵ月(370, 314), 12ヵ月(256, 191), 15ヵ月(144, 106), 18ヵ月(62, 39), 21ヵ月(23, 10), 24ヵ月(4, 0), 27ヵ月(1, 0), 30ヵ月(0, 0), 33ヵ月(0, 0) ④副作用は572例(日本人36例を含む)中303例(53.0%)に認められた。主な副作用(10%以上)は, ほてり(20.5%)及び疲労(14.9%) ⑤海外第Ⅲ相試験: 海外第Ⅲ相試験(医師主導試験)において, 転移を有する前立腺癌患者[※]を対象に, 非ステロイド性抗アンドロゲン剤(NSAA)投与を対照群として, 本剤カプセルを160mg/日, 563例(無作為化例数563例)に連日投与。なお, 両側除睾術を実施していない患者には, GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。[※]: 前立腺癌に対する薬物療法歴のない患者が対象とされた。ただし, 次の前治療は許容された (1)無作為化前の12週以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術(ただし, 無作為化前に血清PSA値の増加が認められない場合) (2)無作為化の12ヵ月前までに実施された, 実施期間が24ヵ月間以内の術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法 (3)無作為化前に完了した2サイクル以内のドセタキセル投与 ⑦主要評価項目である, 全生存期間(OS)の中間解析(目標イ

ベント数である470イベントのうち, 245イベントが発生した時点)の結果, 中央値は, 両群共に到達しなかったが, 本剤群のOSは対照群と比較して有意に延長した(ハザード比0.669, 95%信頼区間: 0.518~0.862, p 値=0.0018, 非層別ログランク検定)。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, リスク集合はOS別(本剤群, NSAA群の順)に, 0ヵ月(563, 562), 4ヵ月(559, 555), 8ヵ月(553, 547), 12ヵ月(541, 531), 16ヵ月(533, 510), 20ヵ月(519, 492), 24ヵ月(480, 452), 28ヵ月(378, 356), 32ヵ月(283, 258), 36ヵ月(189, 174), 40ヵ月(132, 113), 44ヵ月(77, 59), 48ヵ月(45, 32), 52ヵ月(23, 14), 56ヵ月(6, 4), 60ヵ月(0, 0) ④重篤な副作用は563例中17例(3.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な副作用は, 痙攣発作(0.9%), 高血圧(0.5%)及び疲労(0.4%) 【薬効薬理】 ①作用機序: アンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達阻害薬である。ARへのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し, また, ARの核内移行及びARとDNA上の転写因子結合領域との結合を阻害 ②抗腫瘍作用: *in vitro*で, ヒト前立腺癌細胞株に対し, AR依存性の遺伝子発現を阻害し, 細胞の増殖を抑制するとともに, 細胞死を誘導。また, ヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株にARを高発現させたLNCaP/AR細胞株を皮下に移植したマウスで, 腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 エンザルタミドは白色の結晶又は粉末である。1-メチル-2-ピロリジノン及びアセトニトリルに溶けやすく, メタノールにやや溶けやすく, エタノール(99.5)にやや溶けにくく, 水にほとんど溶けない

olanexidine gluconate（JAN）

オラネキシジングルコン酸塩

外皮用殺菌消毒剤

261

【基本電子添文】 オラネジン消毒液・消毒液OR・消毒用アプリケーション・OR消毒用アプリケーション2024年10月改訂，消毒用カートリッジ・OR消毒用カートリッジ2025年2月作成

【製品】 《オラネジン消毒液1.5%，液1.5%消毒用アプリケーション10・25mL 2015.07.03承認》

オラネジン *Olanedine* 消毒液1.5%（200mL） 消毒液1.5%OR（200mL） 液1.5%消毒用アプリケーション（10・25mL） 液1.5%OR消毒用アプリケーション（10・25mL） 液1.5%消毒用カートリッジ（25mL） 液1.5%OR消毒用カートリッジ（25mL）（大塚製薬工場）

【組成】 〔液剤〕：1.5%
〔アプリケーション（1.5%液）〕：1本（10mL）中0.15g，（25mL）中0.375g
〔カートリッジ（1.5%液）〕：1本（25mL）中0.375g

【効能・効果】 手術部位（手術野）の皮膚の消毒

【用法・用量】 適量塗布する

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 使用に際しては本剤の成分に対する過敏症の既往歴，薬物過敏体質の有無について十分確認する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ①a薬物過敏症の既往歴のある患者（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く） ①b喘息等のアレルギー疾患の既往歴，家族歴のある患者 ①cクロルヘキシジン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 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。授乳中ラットを用いた動物実験で乳汁中に移行することが報告されている ③小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない

【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

	0.1～5%未満
皮膚※	適用部位皮膚炎，適用部位紅斑，適用部位痒感

※：塗布後1週間前後に現れることが多い

【適用上の注意】 薬剤使用時の注意 ①脳，脊髄，眼，耳（内耳，中耳，外耳）に使用しない。湿疹又は発疹の部位に使用しない ②創傷部位（手術創を含む切創，びらん，潰瘍等）に使用しない。創傷部位への使用により血中濃度が上昇するおそれがある。創傷部位への使用による安全性は確立していない（薬物動態②b参照） ③粘膜に使用しない。類薬のクロルヘキシジン製剤において，粘膜面への使用によりショック症状が発現したとの報告があり，粘膜面への使用は禁忌とされている ④希

釈せず，原液のまま使用する ⑤眼及びその他の粘膜面に付着・飛散しないよう注意する。誤って付着・飛散した場合は，直ちに水でよく洗い流し，速やかに診察を受ける等の処置を講じる ⑥〔アプリケーション・カートリッジ〕使用に際しては，開封口からゆっくり開ける ⑦a〔アプリケーション〕開封時及び開封後は，フォームに触れない ⑦b〔カートリッジ〕専用の塗布具と合わせて使用する ⑧〔アプリケーション・カートリッジ〕薬液容器開通時は薬液が（〔カートリッジ〕専用の塗布具の）ハンドル内からなくなるまでフォーム面を下にし，水平に保持する ⑨〔アプリケーション・カートリッジ〕（〔カートリッジ〕専用の塗布具の）フォームに薬液を浸透させた後は速やかに使用する ⑩塗布後は，本剤が乾燥するまで待ち，皮膚との接触時間を十分に取る ⑪a〔液剤〕使用後の残液はボトル内に戻さず，廃棄する ⑪b〔アプリケーション・カートリッジ〕開封後の使用は一回限りとし，使用後は速やかに廃棄する 【取扱い上の注意】 ①〔液剤〕無菌製剤のため，開封後は速やかに使用する ②〔アプリケーション・カートリッジ〕aプリスター包装内は滅菌しているので，使用時まで開封しない ②b次の場合には使用しない ②cプリスター包装内に薬液が漏れている場合 ④〔アプリケーション〕薬液容器を開通させる前にハンドル内もしくはフォームに薬液が漏れている場合 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】 ①血中濃度 ①a消化器手術施行予定の患者による成績：腹腔鏡下での消化器手術施行予定の患者に1.5%液を手術前の皮膚に塗布した結果，血清中オラネキシジン濃度は52例中27例において定量下限（0.050ng/mL）未満。定量下限を超えた25例の最高血清中濃度は0.053～1.536ng/mL。塗布0.5時間後から血清中に認められ，血清中濃度の平均値は塗布2時間後に最大値となり，塗布168時間後にはいずれの被験者も定量下限未満 ①b健康成人による成績：健康成人男性に1%液，1.5%液，2%液を腹部及び鼠径部に塗布した結果，血清中オラネキシジン濃度は66例中64例において定量下限未満。定量下限を超えた2例の最高血清中濃度は0.136及び0.276ng/mL ②吸収 ②aヒト皮膚を用いた透過性：ヒト皮膚を用いた*in vitro*皮膚透過性試験の結果，¹⁴C-標識1.5%液の吸収率は2.34% ②bラット背部擦過皮膚投与：¹⁴C-標識1.5%液をラット背部の擦過皮膚に単回経皮投与した結果，正常皮膚の場合と比べて，血清及び組織中放射能濃度は高く，放射能吸収率は数倍高値を示した（適用上の注意①b参照） ③分布 ③aヒト血清蛋白結合率：ヒト血清における蛋白結合率は0.1～10 μg/mLの範囲において99.0%以上であり，その特異性は低く，可逆的（*in vitro*，平衡透析法） ③bラット背部正常皮膚投与：¹⁴C-標識1.5%液をラット背部の正常皮膚に単回経皮投与した結果，放射能は主に投与部位，副腎，甲状腺，腎臓，肺，顎下腺，褐色脂肪等に分布し，皮膚からの移行が認められたが，蓄積性は認めなかった。ラット背部の正常又は擦過皮膚に単回経皮投与した結果，放射能が分布する組織に違いは認めなかった ④妊娠ラット皮下注：妊娠ラットに皮下注した結果，胎児と羊水中に放射能の移行を認めなかった ④代謝：ヒト血清及び肝臓中にアルキル基がカルボキシル化された代謝物が認められた。オラネキシジンの代謝には薬物代謝酵素CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4/5及びCYP4A/4F（CYP4F12）が関与することを*in vitro*試験により確認 ⑤排泄：¹⁴C-標識1.5%液をラット及びイヌの背部皮下に投与した結

果、放射能の主要排泄経路はラットにおいては主に胆汁を介した糞中で、イヌでは尿中であった ⑥薬物相互作用：ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、オラネキシジンはCYP2D6、CYP2B6及びCYP3A4に対して弱い阻害作用を示した。その他のCYP分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19及び2E1）に対する阻害作用は認められなかった ⑦その他製剤間での薬物動態の比較（ラット）：雄性ラット腹部の正常皮膚に消毒液1.5%又は消毒液1.5%ORを単回経皮投与した結果、C_{max}及びAUCは同程度 【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：健康成人を対象とした無作為化単盲検並行群間比較試験において、本剤1.5%液（オラネジン消毒液1.5%）、0.5%クロルヘキシジングルコン酸塩液（CHG）又は基剤（プラセボ）を被験部位として腹部及び鼠径部に適量塗布 ②有効性解析対象症例592例（オラネジン消毒液1.5%群：237例、CHG群：236例、プラセボ群：119例）の結果は次のとおりであり、腹部及び鼠径部でオラネジン消毒液1.5%のプラセボに対する優越性が検証された

《腹部における各評価時点の細菌数（FAS）》

	消毒液1.5%群	CHG群	プラセボ群
塗布前	2.799 ± 0.514 (474)	2.748 ± 0.543 (471)	2.748 ± 0.576 (238)
塗布10分後	0.285 ± 0.728 (474)	0.521 ± 0.803 (471)	1.528 ± 0.780 (238)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ※	1.243 [1.100, 1.386] P<0.001	—	—
CHG群との群間差 [95%信頼区間] ※	0.235 [0.118, 0.353]	—	—

《鼠径部における各評価時点の細菌数（FAS）》

	消毒液1.5%群	CHG群	プラセボ群
塗布前	5.211 ± 1.128 (471)	5.299 ± 1.102 (472)	5.159 ± 1.291 (236)
塗布10分後	2.811 ± 1.450 (472)	2.826 ± 1.360 (470)	4.504 ± 0.993 (237)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ※	1.706 [1.505, 1.907] P<0.001	—	—
CHG群との群間差 [95%信頼区間] ※	0.016 [-0.159, 0.191]	—	—

平均値 ± 標準偏差（Log₁₀ CFU/cm²）（被験箇所数）。※：投与群、被験箇所及び被験区画を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

③副作用発現頻度は、オラネジン消毒液1.5%群1.3%（3/237例）、CHG群0.8%（2/237例）、プラセボ群0.8%（1/120例）。オラネジン消毒液1.5%群の副作用は適用部位紅斑1.3%（3/237例） ④国内第Ⅲ相試験（消化器手術患者を対象とした安全性確認試験）：腹腔鏡下での消化器手術施行予定の患者106例を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験において、本剤1.5%液又は10%ポビドンヨード液（対照薬）を手術部位（手術野）の皮膚に塗布。副作用発現頻度は、本剤群5.8%（3/52例）で、副作用は適用部位皮膚炎、適用部位紅斑及び適用部位痒感が各1例（1.9%） 【薬効薬理】 ①作用機序：作用機序は十分には解明されていないが、細菌の膜に結合し、膜構造の障害・膜バリア能の破壊により、細胞質成分の不可逆的漏出を引き起こし

殺菌活性を示すと考えられる。また、0.016%以上の濃度では、蛋白変性作用により菌を凝集させ、死滅させると考えられる ②殺菌作用：本剤の殺菌作用は次の通り ③皮膚常在菌とされる各種細菌に殺菌作用を示す ④芽胞形成菌には効力を示さない ⑤結核菌には効力を示さない ⑥真菌類の多くに殺菌力を示すが、全般的に細菌類よりも効力は弱い ⑦一部のウイルスに対し効力を示す ⑧効力を裏付ける試験成績 ⑨各種細菌（標準菌株及び臨床分離株）に対する殺菌作用（*in vitro*試験）：被験菌液と希釈した本剤液を所定時間作用させた後、殺菌活性を停止させた作用液を培養し菌の増殖を判定。増殖のみられない最小濃度を最小殺菌濃度（MBC）とした ⑩メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を含むブドウ球菌属、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）を含む腸球菌属、*Micrococcus*属などグラム陽性球菌（155菌株）に対して、30秒間処置で0.0014～>0.35%、1分間処置で≤0.00068～0.17%のMBCを示した ⑪コリネバクテリウム属、*Cutibacterium*属などのグラム陽性桿菌（29菌株）に対して、30秒及び1分間処置で≤0.00068～0.17%、3分間処置で≤0.00068～0.011%のMBCを示した ⑫*Acinetobacter*属、大腸菌、緑膿菌、*Serratia marcescens*、*Klebsiella pneumoniae*などのグラム陰性菌（136菌株）に対して、30秒及び1分間処置で≤0.00068～>0.70%、3分間処置で≤0.00068～0.043%のMBCを示した ⑬真菌（標準菌株）に対する殺菌作用（*in vitro*試験） ⑭*Candida albicans*を含む酵母様真菌（6菌株）に対して30秒間処置で0.087～>0.70%、3分間処置で0.0027～0.043%、10分間処置で≤0.00068～0.043%、30分間処置で≤0.00068～0.011%のMBCを示した ⑮*Aspergillus brasiliensis*、*Microsporum canis*を除く糸状真菌（5菌株）に対して30秒間処置で0.011～>0.35%、3分間処置で0.0027～0.35%、10分間処置で0.0027～0.022%、30分間処置で0.0014～0.0054%のMBCを示した。*Aspergillus brasiliensis*（1菌株）及び*Microsporum canis*（1菌株）は、0.70%、30分間処置でも殺菌できなかった ⑯ウイルスに対する効力（*in vitro*試験）：1.5%液は、エンベロープを有するウイルスであるインフルエンザAウイルスに対し、作用時間1分以上で対数減少値（Log reduction）4以上の不活化作用を示した。一方、エンベロープがないネコカリシウイルスに対しては、作用時間10分でも弱い不活化効果しか示さなかった ⑰細菌汚染マウス皮膚に対する殺菌力（*in vivo*試験）：剪毛したマウス背部を被験部位（面積約3.5cm²）とし被験菌液を塗り広げ細菌汚染皮膚を作製。1.5%液10μLを細菌汚染皮膚に滴下し塗り広げ、所定の時間作用させた後、生残菌を消毒剤不活化剤含有培地に回収。これを培養し、生残菌数を求めた結果、*Staphylococcus aureus* ATCC 6538、MRSA ATCC 33591、*Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228、*Enterococcus faecalis* ATCC 51575（VRE）、*Corynebacterium diphtheriae* ATCC 13812、*Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-747及び*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853汚染皮膚に対し、1.5%液塗布30秒後の平均殺菌率は、それぞれ99.96%、>99.99%、>99.99%、>99.99%、>99.99%、>99.99%、99.99%。また、*Serratia marcescens* ATCC 14756及び*Burkholderia cepacia* NBRC 14074汚染皮膚に対し、1.5%液塗布3分後の平均殺菌率は、それぞれ99.93%、99.78% ⑱カニクイザル皮膚常在菌・通過菌に対する殺菌力（*in vivo*試験）：1.5%液塗布群では、塗布10分後及び6時間後のいずれの時点においても生理食塩液塗布群より生残菌数の有意な減少を認め、そのLog reductionは塗布10分後で3.41、6時間

後で3.70 ④製剤間の生物学的同等性試験：消毒液1.5%OR（試験製剤）と1.5%OPB2045Gカラード※（標準製剤）の *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA ATCC 33591, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Brevibacterium epidermidis* ATCC 35514, *Micrococcus luteus* ATCC 4698, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* ATCC 51575 (VRE), *Corynebacterium minutissimum* ATCC 23348, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Serratia marcescens*

ATCC 14756, *Candida albicans* ATCC 90028及び *Cutibacterium acnes* ATCC 11827に対する最小発育阻止濃度（MIC）測定試験及び*in vitro*殺菌力試験（Time-kill試験）を行った結果、両製剤の生物学的同等性を確認。※：有効成分が消毒液1.5%ORと同一で添加物のD-マンニトール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）を含まない製剤であり、消毒液1.5%との生物学的同等性が確認されている

【性状】 オラネキシジングルコン酸塩は無色～微黄色澄明の液である

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

コロナウイルス (SARS-CoV-2)

RNAワクチン

ウイルスワクチン類

631

【基本電子添文】 コスタイベ筋注用2024年9月改訂，コミナティRTU筋注1人用2024年4月改訂，コミナティ筋注6ヵ月～4歳用3人用・筋注シリンジ12歳以上用・RTU筋注5～11歳用1人用2024年8月改訂，スパイクバックス筋注（オミクロン株XBB1.5）2024年4月改訂，スパイクバックス筋注（オミクロン株JN.1）2024年8月作成，スパイクバックス筋注シリンジ2025年4月作成，ダイチロナ筋注2025年3月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《コミナティ筋注 2021.02.14承認》
薬価基準未収載

コスタイベ *Kostaive* 筋注用（Meiji Seika）
コミナティ *Comirnaty* 筋注6ヵ月～4歳用3人用 筋注シリンジ12歳以上用 RTU筋注1人用 RTU筋注5～11歳用1人用（ファイザー）
スパイクバックス *Spikevax* 筋注 筋注シリンジ（モデルナ）
ダイチロナ *Daichirona* 筋注（第一三共）

【組成】〔注射液：コスタイベ（1価：オミクロン株JN.1）〕：1バイアル中SARS-CoV-2のスパイク蛋白質をコードするmRNA 0.10mg。pH：7.5～8.5 浸透圧比：約1.3
〔注射液：コミナティ6ヵ月～4歳用3人用（1価：オミクロン株JN.1）〕：1バイアル（0.48mL）中SARS-CoV-2のスパイク蛋白質をコードするmRNA 0.0158mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.2
〔注射液（シリンジ）：コミナティ12歳以上用（1価：オミクロン株JN.1）〕：1シリンジ（0.3mL）中SARS-CoV-2のスパイク蛋白質をコードするmRNA 0.030mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.2
〔注射液：コミナティRTU1人用（1価：オミクロン株XBB.1.5）〕：1バイアル（0.3mL）中ラクストジナメラン 0.030mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.2
〔注射液：コミナティRTU5～11歳用1人用（1価：オミクロン株JN.1）〕：1バイアル（0.3mL）中SARS-CoV-2のスパイク蛋白質をコードするmRNA 0.010mg。pH：6.9～7.9 浸透圧比：約1.2
〔注射液：スパイクバックス（1価：オミクロン株XBB.1.5）〕：1バイアル（2.5mL），0.5mL中アンデュソメラン0.05mg。pH：7.0～8.0 浸透圧比：約1
〔注射液（バイアル・シリンジ）：スパイクバックス（1価：オミクロン株JN.1）〕：1バイアル（2.5mL）又は1シリンジ（0.5mL），0.5mL中SARS-CoV-2のスパイク蛋白質をコードするmRNA 0.05mg。pH：7.0～8.0 浸透圧比：約1
〔注射液：ダイチロナ（1価：オミクロン株JN.1）〕：1バイアル（1.5mL）中SARS-CoV-2のスパイク蛋白質の受容体結合部位（RBD）をコードするmRNA 150.0μg。pH：6.5～7.5 浸透圧比：1.0～1.4

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

【用法・用量】〔コスタイベ〕：生理食塩液10mLにて溶解。1回0.5mLを筋注。**用法関連注意** ①接種対象者：18歳以上の者 ②接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ③接種回数：過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には、およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる（重要な基本的注意⑧参照） ④同時接種：医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種できる（適用上の注意①⑥⑨参照）
〔コミナティ6ヵ月～4歳用3人用〕：生理食塩液1.1mLにて希釈 ①初回免疫：1回0.3mLを合計3回，筋注。2回目は3週間の間隔で，3回目は2回目の接種から少なくとも8週間経過した後に接種する ②追加免疫：1回0.3mLを筋注。**用法関連注意** ①初回免疫 ④接種対象者：6ヵ月以上4歳以下の者 ⑥接種間隔：1回目の接種から3週間，2回目の接種から8週間を超えた場合には，できる限り速やかに次の接種を実施する ⑦接種回数：原則として，同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく3回接種するよう注意する ②追加免疫 ④接種対象者：過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある6ヵ月以上4歳以下の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ，ベネフィットとリスクを考慮し，追加免疫の可否を判断する ⑥接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ⑦本剤以外のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない ③同時接種：医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時に接種できる（適用上の注意②⑥⑨参照）
〔コミナティ12歳以上用・RTU1人用・RTU5～11歳用1人用〕：1回0.3mLを筋注。**用法関連注意** ①接種対象者 ④〔12歳以上用・RTU1人用〕12歳以上の者 ⑥〔RTU5～11歳用1人用〕5歳以上11歳以下の者 ②接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ③接種回数：過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には，およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる（重要な基本的注意⑧参照） ④同時接種：医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時に接種できる（〔12歳以上用〕適用上の注意③⑥，〔RTU1人用・RTU5～11歳用1人用〕適用上の注意④⑥⑨参照）
〔スパイクバックス〕：①12歳以上の者：1回0.5mLを筋注 ②〔バイアル〕5歳以上12歳未満の者：1回0.25mLを筋注 ③〔バイアル〕生後6ヵ月以上5歳未満の者 初回免疫：1回0.25mLを2回，4週間の間隔をおいて，筋注。**用法関連注意** ①〔バイアル〕5歳以上の者，〔シリンジ〕12歳以上の者 ④接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ⑥接種回数：過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には，およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる（重要な基本的注意⑧参照） ②〔バイアル〕生後6ヵ月以上5歳未満の者 ④接種対象者：過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者 ⑥接種間隔：1回目の接種から4週間を超えた場合には，できる限り速やかに2回目の接種を実施する ⑦接種回数：本剤は2回接種により効果が確認されていることから，原則として，他のSARS-CoV-2に対す

るワクチンと混同することなく2回接種するよう注意する ③
同時接種：医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に
接種できる（適用上の注意⑤⑥⑦参照）

〔ダイチロナ〕：①12歳以上：1回0.6mLを筋注 ②5歳以上11
歳以下：1回0.2mLを筋注。用法関連注意 ①接種対象者：5歳
以上の者 ②接種時期：前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種か
ら少なくとも3ヵ月経過した後に接種できる ③接種回数：過
去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には、およそ4週間
の間隔を置いて2回目接種を行うことができる（重要な基本的
注意⑧参照） ④同時接種：医師が必要と認めた場合には、他の
ワクチンと同時に接種できる（適用上の注意⑥⑦④参照）

【接種不適当者】 ①明らかな発熱を呈している者 ②重篤な
急性疾患にかかっていることが明らかな者 ③本剤の成分に対
し重度の過敏症の既往歴のある者（重要な基本的注意④、重
大な副反応⑨、〔コスタイベ、コミナティ〕特定背景関連注意
①①参照） ④前記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが
不適当な状態にある者

【重要な基本的注意】 ①「予防接種実施規則」及び「定期接種
実施要領」に準拠して使用する ②被接種者について、接種前に
必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べる（特定背景
関連注意①参照） ③被接種者又はその保護者に、接種当日は過
激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康
監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、更に高熱、痙攣
等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受ける
よう事前に知らせる ④ショック、アナフィラキシーが現れる
ことがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十
分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが
望ましい。また、接種後にショック、アナフィラキシーが認め
られた被接種者に対しては、以降の本剤の接種を行わない（接
種不適当者③、重大な副反応⑨、特定背景関連注意①①、〔スパ
イクボックス〕特定背景関連注意①①参照） ⑤ワクチン接種直
後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射
として失神が現れることがある。失神による転倒を避けるた
め、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を
観察することが望ましい ⑥心筋炎、心膜炎が現れることがあ
るため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎
が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）
が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前
に知らせる（重大な副反応⑨、その他の注意①③⑥参照） ⑦コ
ロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン接種後に、ガラ
ン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者
に対しては、ガラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位
から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認めら
れた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明す
る ⑧本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関
するデータはない（〔コスタイベ、コミナティ12歳以上用・
RTU1人用・RTU5～11歳用1人用、ダイチロナ〕用法関連注意
③、〔スパイクボックス〕用法関連注意①⑥参照） 【特定背景関
連注意】 ①接種要注意者：被接種者が次のいずれかに該当す
ると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接
種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用
性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意し
て接種する（重要な基本的注意②参照） ②⑦〔コスタイベ、ス

パイクボックス、ダイチロナ〕血小板減少症又は凝固障害を有
する者、抗凝固療法を施行している者：接種後に出血又は注射
部位に血腫が現れるおそれがある ④〔コミナティ〕抗凝固療
法を受けている者、血小板減少症又は凝固障害を有する者：接
種後に出血又は挫傷が現れることがある ⑤過去に免疫不全の
診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がい
る者：〔コスタイベ以外〕本剤に対する免疫応答が低下する可
能性がある ⑥心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾
患、発育障害等の基礎疾患を有する者（〔コスタイベ、スパイ
クボックス、ダイチロナ〕特定背景関連注意②③参照） ④予防接
種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のア
レルギーを疑う症状を呈したことがある者（〔スパイクボック
ス〕重要な基本的注意④、特定背景関連注意①①、重大な副反
応⑨参照） ⑤過去に痙攣の既往のある者 ⑥本剤の成分対し
て、アレルギーを呈するおそれのある者（重要な基本的注意
④、重大な副反応⑨、〔コスタイベ、コミナティ〕接種不適当者
③、〔スパイクボックス〕特定背景関連注意①①参照） ⑦腎機
能障害を有する者：接種要注意者である（〔コスタイベ、スパ
イクボックス、ダイチロナ〕特定背景関連注意①①参照） ⑧肝機
能障害を有する者：接種要注意者である（〔コスタイベ、スパ
イクボックス、ダイチロナ〕特定背景関連注意①①参照） ⑨妊
婦：〔コミナティ6ヵ月～4歳用3人用以外〕妊婦又は妊娠してい
る可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回る
と判断される場合にのみ接種する ⑩授乳婦：〔コミナティ6ヵ
月～4歳用3人用以外〕予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益
性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。〔コスタイベ、ス
パイクボックス〕本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への
移行は不明である。〔コミナティ12歳以上用・RTU1人用・
RTU5～11歳用1人用、ダイチロナ〕ヒト母乳中への移行は不明
である ⑪小児等 ⑫①〔コスタイベ〕18歳未満を対象とした臨
床試験は実施していない ⑬①〔コミナティ12歳以上用・RTU1
人用〕12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない ⑭
〔コミナティ6ヵ月～4歳用3人用、スパイクボックス〕生後6ヵ
月未満を対象とした臨床試験は実施していない ⑮①〔コミナ
ティRTU5～11歳用1人用、ダイチロナ〕5歳未満を対象とした臨
床試験は実施していない ⑯高齢者：〔コスタイベ、コミナティ
12歳以上用・RTU1人用、スパイクボックス、ダイチロナ〕接
種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を
十分に観察する。一般に、生理機能が低下している

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

①重大な副反応 ②①ショック、アナフィラキシー（頻度不
明）：（接種不適当者③、重要な基本的注意④、特定背景関連
注意①①、〔スパイクボックス〕特定背景関連注意①①参照）
③心筋炎、心膜炎（頻度不明）：（重要な基本的注意⑥、そ
他の注意①③⑥参照）

②その他の副反応 ③①〔コスタイベ〕

	10%以上	1～10%未満	1%未満
局所症状（注射部 位）	圧痛（92.9%） ※ 、疼痛（83.8%） ※ 、腫脹（14.0%） ※ 、硬結（12.4%）	瘙癢感	

	※ ，紅斑（12.4%） ※		
過敏症			発疹，過敏症， 痒痒症
精神神経系	頭痛（39.0%） ※，めまい （19.2%）※		感覚鈍麻，傾眠
心・血管系			動悸
消化器		下痢※，悪心※， 嘔吐※	腹痛，上腹部 痛，軟便，腹部 不快感
呼吸器			鼻漏，咳嗽
筋・骨格系	筋肉痛（28.8%） ※，関節痛 （26.7%）※		背部痛
全身症状	倦怠感（44.8%） ※ ，悪寒（30.0%） ※ ，発熱（20.1%） ※		異常感
感染症			咽頭炎

海外臨床試験（ARCT-154-01試験 第Ⅲbパート）及び国内臨床試験（ARCT-154-J01試験及びARCT-2301-J01試験）で収集した事象の発現割合をそれぞれ算出し、共通して発現の認められた事象についてはより高い発現割合の値を記載した。※：臨床試験において日誌により収集した副反応の発現割合

⑥〔コミナティ6ヵ月～4歳用3人用〕

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

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

⑦〔コミナティRTU5～11歳用1人用〕

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	疼痛（84.3%） ※，発赤・紅斑（26.4%） ※，腫脹（20.4%）※			痒痒感，熱感，内出血，浮腫
精神神経系	頭痛（38.2%）※			浮動性めまい，嗜眠，不眠症，顔面麻痺，錯感覚，感覚鈍麻
消化器	下痢※	嘔吐※	悪心，食欲減退	
呼吸器			口腔咽頭痛，鼻閉	
筋・骨格系	筋肉痛（17.5%）※， 関節痛※			四肢痛，背部痛
皮膚			発疹	多汗症，寝汗
血液			リンパ節症	
免疫系				過敏症（発疹，痒痒症，紅斑，蕁麻疹，血管性浮腫，顔面腫脹等）
その他	疲労（51.7%）※， 悪寒（12.4%）※， 発熱※		腋窩痛	疼痛，倦怠感，無力症，インフルエンザ様症状

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

⑧〔コミナティ12歳以上用・RTU1人用〕

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状（注射部位）	疼痛（85.6%） ※，腫脹（10.3%）※， 発赤・紅斑※		痒痒感，熱感，内出血，浮腫	
精神神経系	頭痛（59.4%）※		浮動性めまい，嗜眠，不眠症，顔面麻痺，易刺激性，傾眠	錯感覚，感覚鈍麻
消化器	下痢（14.8%）※	嘔吐※	悪心，食欲減退	栄養補給障害
呼吸器			口腔咽頭痛，鼻閉，咳嗽	

筋・骨格系	筋肉痛 (39.1%) ※, 関節痛 (25.3%) ※		四肢痛, 背部痛	
皮膚			多汗症, 発疹, 寝汗, 蕁麻疹	紅斑性皮疹
血液	リンパ節症			
免疫系				過敏症 (発疹, 痒痒症, 紅斑, 蕁麻疹, 血管性浮腫, 顔面腫脹等)
その他	疲労 (66.0%) ※, 悪寒 (36.0%) ※, 発熱 (16.8%) ※	疼痛	倦怠感, 無力症, インフルエンザ様症状, 腋窩痛	

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

㉔〔スパイクボックス〕

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

〔オミクロン株JN.1〕副反応頻度は臨床試験（1501試験, P201試験, P203試験, P204試験, P205試験, P301試験, P306試験）に基づき記載。※1：臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度。※2：接種後7日目以降に認められることがある。※3：注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛。※4：生後6ヵ月～5歳の小児を対象とした臨床試験において収集した副反応の発現頻度

㉕〔ダイチロナ〕

	10%以上	1～10%未満	1%未満
局所症状（注射部位）	疼痛※1 (91.9%), 熱感※1 (43.6%), 腫脹※1, 紅斑※1, 痒痒感※1, 硬結※1	遅発性反応※2（紅斑, 腫脹, 痒痒感, 熱感, 硬結, 疼痛）	発疹, リンパ節腫脹
血液		リンパ節症	リンパ節痛, リンパ節炎
精神神経系	頭痛※1 (37.1%)		感覚鈍麻, 傾眠
消化器			嘔吐・嘔気, 下痢
皮膚		発疹※1	痒痒症
筋・骨格系	筋肉痛※1		関節痛, 背部痛
その他	倦怠感※1 (54.6%), 発熱※1 (34.7%)	腋窩痛	悪寒

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

【適用上の注意】①〔コストアイベ〕④薬剤調製時の注意 ⑦保存方法：冷蔵庫（2～8℃）で1ヵ月間保存できる。なお、冷蔵保存後は再冷凍せずに、有効期間を超えない範囲で1ヵ月間以内に使用する ④調製方法（1）溶解前に室温に戻しておく（2）保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する（3）本剤に生理食塩液10mLを注入する際は、複数回（少なくとも3回）に分けて注入する。注入後、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。もし泡立った場合は、泡立ちが収まるまで静置する（4）溶解後の液に異物や変色がないことを確認する。異物や変色があるバイアルは使用しない（5）溶解後の液は16回接種分（1回0.5mL）を有する。16回を超えて採取しない。残量は廃棄する（6）溶解後の液は速やかに使用する。保存する場合は2～25℃で保存し、一度針を刺した後は6時間以内に使用する。6時間以内に使用しなかった液は廃棄する（7）溶解後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ⑥薬剤接種時の注意 ⑦溶解後のバイアルから0.5mLを抜き取り、異物や変色がないことを目視で確認する。異常が認められる場合は使用しない ④溶解後に保存していた場合は、室温に戻してから、均一な液になるまでゆっくりと転倒混和して使用する。泡立った場合には、泡立ちが収まるまで静置する ⑦本剤を他のワクチンと混合して接種しない（用法関連注意④参照）⑤上腕三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない ④注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめる ②〔コミナティ6ヵ月～4歳用3人用〕④薬剤調製時の注意 ⑦解凍方法（1）冷蔵庫（2～8℃）又は室温で解凍する（2）解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ④解凍後の保存管理（1）解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用する（2）冷蔵庫（2～8℃）で解凍する場合は、2～8℃で10週間保存できる（3）室温で解

凍する場合は、解凍開始から24時間以内（一度針を刺した後の時間を含む）に使用する ②希釈方法 (1)希釈前に室温に戻しておく (2)保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する (3)本剤のバイアルに生理食塩液1.1mLを加え、ゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない (4)希釈後に微粒子が認められる場合には、使用しない (5)希釈後の液は3回接種分（1回0.3mL）を有する。3回接種分を吸引した後の残量は廃棄する (6)希釈後の液は2～30℃で保存し、希釈後12時間以内に使用する。希釈後12時間以内に使用しなかった液は廃棄する (7)希釈後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ⑥薬剤接種時の注意 ⑦室温に戻した希釈後のバイアルから接種量、0.3mLを取り、微粒子や変色がないことを目視で確認する。異常が認められる場合は使用しない ④本剤を他のワクチンと混合して接種しない（用法関連注意③参照） ⑦三角筋中央部又は大腿前外側部に、1歳未満は大腿前外側部に筋注する。臀部には接種しない。また、静脈内、皮内、皮下への接種も行わない ③〔コミナティ12歳以上用〕薬剤接種時の注意 ④本剤は0.3mLの1用量プレフィルドシリンジである ⑥使用前に室温に戻す。使用前であれば、8～30℃で12時間まで保存できる。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ⑥先端キャップを外した後は、直ちに使用する。速やかに使用できない場合、2～30℃で保存し、4時間以内に使用する ④微粒子や変色がないことを目視で確認し、異常が認められる場合は使用しない ⑥本剤を他のワクチンと混合して接種しない（用法関連注意④参照） ⑦三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない ④〔コミナティRTU1人用・RTU5～11歳用1人用〕④薬剤調製時の注意 ⑦解凍方法 (1)冷蔵庫（2～8℃）又は室温で解凍する (2)〔RTU1人用〕解凍時及び解凍後は、〔RTU5～11歳用1人用〕解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ④解凍後の保存管理 (1)解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用する (2)冷蔵庫（2～8℃）で解凍する場合は、2～8℃で10週間保存できる (3)室温で解凍する場合は、解凍開始から24時間以内（シリンジに吸引した後の時間を含む）に使用する (4)シリンジに吸引した液は、2～30℃で保存し、12時間以内に使用する。12時間以内に使用しなかった液は廃棄する ⑥薬剤接種時の注意 ⑦本剤はRTU（Ready To Use）製剤であることから、希釈せずに使用する ④保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意する ⑤(1)〔RTU1人用〕室温に戻し、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない。混和する前の液は白色の微粒子を含むことがあるが、混和後に微粒子が認められる場合には、使用しない。微粒子や変色がないことを目視で確認し、異常が認められる場合は使用しない (2)〔RTU5～11歳用1人用〕室温に戻し、ゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない。微粒子や変色がないことを目視で確認し、異常が認められる場合は使用しない ⑤本剤は1回使用の製剤であり、1回接種分（0.3mL）を吸引した後の残量は廃棄する ④本剤を他のワクチンと混合して接種しない（用法関連注意④参照） ⑦三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない ⑤〔スパイクボックス〕④薬剤調製時の注意 ⑦〔バイアル〕(1)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換える (2)使用前に、遮光して冷蔵庫（2～8℃）又は常温（15～25℃）で解凍する。また、解凍後に再凍結しない (3)

使用前であれば、解凍後、遮光して2～8℃で最長30日間、8～25℃で最長24時間保存できる。いずれの場合も有効期間内に使用する (4)使用前に常温に戻しておく (5)1バイアルには1回の接種用量0.5mLとして5回接種分、0.25mLとして10回接種分の薬液が充填されている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては1回の接種用量0.25mLを10回採取できないことがある。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄する (6)使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しない (7)吸引の前に容器を静かに回し、混和する。振り混ぜない。吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、注射針をさし込み、所要量を吸引する。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する (8)栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しない (9)一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、12時間以上経過したものは廃棄する ④〔シリンジ〕(1)本剤筋注に適した注射針を用意する。注射針はガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換える (2)使用前に、遮光して冷蔵庫（2～8℃）又は常温（15～25℃）で解凍する。また、解凍後に再凍結しない (3)使用前であれば、解凍後、遮光して2～8℃で最長30日間、8～25℃で最長24時間保存できる。いずれの場合も有効期間内に使用する (4)使用前に常温に戻しておく (5)使用前にシリンジに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しない (6)振り混ぜたり希釈しない (7)本剤の先端キャップを上直立させた状態で、先端キャップを反時計回りにねじりながら、ゆっくりと一定の動きで先端キャップを取り外す。ねじりながら先端キャップを引っ張らない (8)針を時計回りにシリンジにねじ込み、しっかり固定して、用法・用量に従い0.5mLを投与する (9)本剤は1人1回限りの使用とする ⑥薬剤接種時の注意 ⑦本剤を他のワクチンと混合して接種しない（用法関連注意③参照） ④(1)〔バイアル〕通常、三角筋中央部又は大腿前外側部に、1歳未満は大腿前外側部に筋注する。臀部には接種しない。また、静脈内、皮内、皮下への接種も行わない (2)〔シリンジ〕通常、上腕三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない ⑤〔バイアル〕注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめる ⑥〔ダイクロナ〕④薬剤調製時の注意 ⑦冷蔵庫から取り出し常温になってから使用する。冷蔵庫から取り出してから12時間以内に使用する。なお、1回に限り再度冷蔵庫に戻し最大で24時間保存できるが、使用時には冷蔵庫から取り出し常温になってから直ちに使用する。使用するまで室内照明による曝露を最小限に抑える。直射日光及び紫外線が当たらないようにする ④1バイアルには1回の接種用量0.6mLとして2回接種分、1回の接種用量0.2mLとして4回接種分が含まれる ⑤使用前に、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。振り混ぜない。転倒混和後に、変色、異物その他の異常がないことを目視により確認する。異常を認めたものは使用しない ④吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒する。また、注射針をさし込み、所要量を吸引する。この操作に当たっては、雑菌が混入しないよう注意する ④栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しない ⑥保存料を含まないため、一度針を刺したバイアルは2～8℃で保存し、24時間以内に使用する。使用時には冷蔵庫から取り出し常温になってから直ちに使用する ⑥薬剤接種時の注意 ⑦接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換える ④本剤を

他のワクチンと混合して接種しない（用法関連注意④参照） ㉗
通常、三角筋に筋注する。静脈内、皮内、皮下への接種は行わない ㉘注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめる

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ㉙海外において、
コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回目までの接種において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している（重要な基本的注意⑥、重大な副反応⑥参照） ㉚㉛〔コストイベ、ダイチロナ〕コロナウイルス

（SARS-CoV-2）RNAワクチンの国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された（重要な基本的注意⑥、重大な副反応⑥参照） ㉜〔コミナティ、スパイクバックス〕接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する本剤（1価：起源株）2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された（重要な基本的注意⑥、重大な副反応⑥参照） ㉝海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されている ㉞〔スパイクバックス〕海外において、本剤（1価：起源株）接種後に、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群の再燃が報告されている

②（保険給付上の注意）：保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）【取扱い上の注意】①〔コストイベ〕外箱開封後は遮光して保存する ②〔スパイクバックス〕㉞外箱開封後は遮光して保存する ㉟-50℃以下で保管しない ③〔ダイチロナ〕㊱㊲激しく振とうしない ㊳凍結を避け、凍結した場合は使用しない ㊴外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】〔コストイベ、スパイクバックス〕-20±5℃、〔コミナティ6ヵ月～4歳用3人用・RTU1人用・RTU5～11歳用1人用〕-90～-60℃、〔コミナティ12歳以上用、ダイチロナ〕2～8℃。有効期間：〔コストイベ、コミナティ6ヵ月～4歳用3人用・RTU1人用・RTU5～11歳用1人用〕18ヵ月、〔コミナティ12歳以上用〕8ヵ月、〔スパイクバックス（バイアル）〕12ヵ月、〔スパイクバックス（シリンジ）〕9ヵ月、〔ダイチロナ〕7ヵ月 【承認条件】①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる。〔コミナティ、スパイクバックス追記〕その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映する ③現在国内外で実施中又は計画の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じる。〔コミナティ、スパイクバックス追記〕また、国が行う本剤

の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力する ④接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明する

〔コストイベ〕：【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔1価：起源株〕海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（ARCT-154-01試験）第Ⅲbパート（初回免疫）：SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の健康な参加者を対象にコストイベ筋注用（1価：起源株）〔有効成分としてSARS-CoV-2（起源株）のスパイク蛋白質をコードするmRNA 5μg、以下本剤（1価：起源株）〕を28日間隔で2回接種時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施 ㉞第Ⅲbパートへの参加者15,510例〔本剤（1価：起源株）群7,787例、プラセボ群7,723例〕に対して、主要評価項目であるCOVID-19確定例（2回目接種終了後7日以降2ヵ月後までの期間のCOVID-19発症）に基づくワクチンの有効性（VE）は、次表のとおり

	本剤 （1価：起源株）群	プラセボ群	VE%〔両側95% 信頼区間〕*
COVID-19確定例 数/解析対象例数	200/7,787 (2.6%)	440/7,723 (5.7%)	56.6 [48.7, 63.3]
総観測時間（人年）	1,131.7	1,100.6	

*：地域及びリスクグループ（18～59歳かつ重症化リスク因子なし、18～59歳かつ重症化リスク因子あり、60歳以上）を調整因子としたCox比例ハザードモデルにより算出

㉞ワクチン接種後7日以内に報告された主な副反応の発現状況は次表のとおり。これらの事象はほとんどが軽度又は中等度で、接種後数日以内に消失

	本剤 （1価：起源 株）群 全体	本剤 （1価：起源 株）群 Grade 3以上 ※2	プラセボ群 全体	プラセボ群 Grade 3以 上※2
注射部位圧痛	3,003/7,927 (37.9)	32/7,927 (0.4)	659/7,886 (8.4)	0/7,886 (0.0)
	2,043/7,702 (26.5)	7/7,702 (0.1)	429/7,638 (5.6)	1/7,638 (0.0)
注射部位疼痛	3,029/7,927 (38.2)	29/7,927 (0.4)	676/7,886 (8.6)	0/7,886 (0.0)
	2,063/7,702 (26.8)	7/7,702 (0.1)	467/7,638 (6.1)	0/7,638 (0.0)
注射部位硬結/ 腫脹	224/7,927 (2.8)	2/7,927 (0.0)	29/7,886 (0.4)	0/7,886 (0.0)
	80/7,702 (1.0)	1/7,702 (0.0)	10/7,638 (0.1)	0/7,638 (0.0)
注射部位紅斑	79/7,927 (1.0)	1/7,927 (0.0)	18/7,886 (0.2)	0/7,886 (0.0)
	37/7,702 (0.5)	0/7,702 (0.0)	9/7,638 (0.1)	0/7,638 (0.0)
頭痛	1,925/7,927 (24.3)	19/7,927 (0.2)	1,235/7,886 (15.7)	7/7,886 (0.1)
	1,649/7,702 (21.4)	24/7,702 (0.3)	836/7,638 (10.9)	3/7,638 (0.0)
めまい	1,050/7,927 (13.2)	10/7,927 (0.1)	720/7,886 (9.1)	6/7,886 (0.1)
	843/7,702 (11.0)	8/7,702 (0.1)	445/7,638 (5.8)	0/7,638 (0.0)
下痢	318/7,927 (4.0)	2/7,927 (0.0)	242/7,886 (3.1)	3/7,886 (0.0)

	165/7,702 (2.1)	2/7,702 (0.0)	134/7,638 (1.8)	1/7,638 (0.0)
悪心	247/7,927 (3.1)	0/7,927 (0.0)	171/7,886 (2.2)	1/7,886 (0.0)
	195/7,702 (2.5)	1/7,702 (0.0)	108/7,638 (1.4)	0/7,638 (0.0)
嘔吐	94/7,927 (1.2)	0/7,927 (0.0)	54/7,886 (0.7)	1/7,886 (0.0)
	73/7,702 (0.9)	1/7,702 (0.0)	32/7,638 (0.4)	0/7,638 (0.0)
筋肉痛	1,615/7,927 (20.4)	13/7,927 (0.2)	692/7,886 (8.8)	3/7,886 (0.0)
	1,196/7,702 (15.5)	7/7,702 (0.1)	550/7,638 (7.2)	2/7,638 (0.0)
関節痛	1,431/7,927 (18.1)	23/7,927 (0.3)	910/7,886 (11.5)	4/7,886 (0.1)
	1,171/7,702 (15.2)	17/7,702 (0.2)	679/7,638 (8.9)	4/7,638 (0.1)
疲労	2,344/7,927 (29.6)	27/7,927 (0.3)	1,307/7,886 (16.6)	9/7,886 (0.1)
	1,926/7,702 (25.0)	27/7,702 (0.4)	901/7,638 (11.8)	4/7,638 (0.1)
悪寒	1,491/7,927 (18.8)	19/7,927 (0.2)	558/7,886 (7.1)	4/7,886 (0.1)
	1,344/7,702 (17.5)	17/7,702 (0.2)	386/7,638 (5.1)	1/7,638 (0.0)
発熱※3	417/7,927 (5.3)	53/7,927 (0.7)	101/7,886 (1.3)	12/7,886 (0.2)
	505/7,702 (6.6)	63/7,702 (0.8)	92/7,638 (1.2)	11/7,638 (0.1)

上段：1回目，下段：2回目。発現例数/解析対象例数※1（発現割合 [%]）。※1：日誌により評価した例数。※2：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象。

※3：体温が38℃以上。39℃以上をGrade 3以上とした

②〔1価：起源株〕国内第Ⅲ相試験（ARCT-154-J01試験）（追加免疫）：過去に既承認コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンを3回接種した者で，3回目にコミナティ筋注（1価：起源株）〔有効成分としてトジナメラン30μg。以下，コミナティ（1価：起源株）〕を接種して少なくとも3ヵ月以上経過した18歳以上（65歳以上も含む）の参加者828例を対象に，本剤（1価：起源株）又はコミナティ（1価：起源株）を1回筋注した際の安全性及び免疫原性を評価 ④ワクチン接種1ヵ月後のSARS-CoV-2（起源株）中和抗体価を評価した結果，次表のとおりSARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体の幾何平均抗体価（GMT）及び抗体反応率（SRR）においてコミナティ（1価：起源株）に対する本剤（1価：起源株）の非劣性が示された

	GMT 〔両側95%信頼区間〕	GMT比※1 〔両側95%信頼区間〕	SRR (%) 〔両側95%信頼区間〕	SRRの差※2 〔両側95%信頼区間〕
本剤（1価：起源株）群 （385例）※3	5,640.7 [4,321.2, 7,363.2]	1.43 [1.26, 1.63]	65.2 [60.2, 69.9] (251例) ※4	13.6 [6.8, 20.5]
コミナティ（1価：起源株）群 （374例）※3	3,933.6 [2,993.4, 5,169.1]		51.6 [46.4, 56.8] (193例) ※4	

※1：GMT比；本剤（1価：起源株）群GMT/コミナティ（1価：起源株）群GMT。非劣性の成功基準；GMT比の両側95%信頼区間下限>0.67。※2：SRRの差；本剤（1価：起源株）群SRR-コミナティ（1価：起源株）群SRR。非劣性の成功基準；SRRの差の両側95%信頼区間下限>-10%。※3：解析対象例

数。※4：抗体反応例数。抗体反応の定義は，追加接種前の中和抗体価（定量下限未満の場合は定量下限の1/2）から4倍以上の上昇

⑥ワクチン接種後7日間に日誌により収集した主な副反応の発現状況は次表のとおり。これらの事象はほとんどが軽度又は中等度で，接種後数日以内に消失

	本剤 （1価：起源株）群 全体	本剤 （1価：起源株）群 Grade 3以上 ※2	コミナティ （1価：起源株）群 全体	コミナティ （1価：起源株）群 Grade 3以上 ※2
注射部位圧痛	388/420 (92.4)	1/420 (0.2)	391/408 (95.8)	1/408 (0.2)
注射部位疼痛	352/420 (83.8)	1/420 (0.2)	358/408 (87.7)	0/408 (0.0)
注射部位腫脹	59/420 (14.0)	1/420 (0.2)	97/408 (23.8)	1/408 (0.2)
注射部位硬結	52/420 (12.4)	1/420 (0.2)	81/408 (19.9)	0/408 (0.0)
注射部位紅斑	52/420 (12.4)	0/420 (0.0)	85/408 (20.8)	3/408 (0.7)
頭痛	164/420 (39.0)	3/420 (0.7)	123/408 (30.1)	3/408 (0.7)
めまい	25/420 (6.0)	0/420 (0.0)	13/408 (3.2)	1/408 (0.2)
下痢	27/420 (6.4)	0/420 (0.0)	15/408 (3.7)	0/408 (0.0)
悪心	21/420 (5.0)	0/420 (0.0)	15/408 (3.7)	0/408 (0.0)
嘔吐	2/420 (0.5)	0/420 (0.0)	2/408 (0.5)	0/408 (0.0)
筋肉痛	121/420 (28.8)	2/420 (0.5)	99/408 (24.3)	3/408 (0.7)
関節痛	112/420 (26.7)	1/420 (0.2)	113/408 (27.7)	2/408 (0.5)
倦怠感	188/420 (44.8)	3/420 (0.7)	176/408 (43.1)	4/408 (1.0)
悪寒	126/420 (30.0)	2/420 (0.5)	103/408 (25.2)	4/408 (1.0)
発熱※3	84/420 (20.0)	2/420 (0.5)	76/408 (18.6)	2/408 (0.5)

発現例数/解析対象例数※1（発現割合 [%]）。※1：日誌により評価した例数。※2：重症度が「重度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象。※3：体温が37.5℃以上。39℃以上をGrade 3以上とした

③〔2価：起源株/オミクロン株BA.4-5〕国内第Ⅲ相試験（ARCT-2301-J01試験）（追加免疫）：過去に既承認コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンを2～4回接種した者で，コミナティRTU筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.1）（有効成分としてトジナメラン及びリルトジナメラン計30μg）又はコミナティRTU筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）〔有効成分としてトジナメラン及びファムトジナメラン計30μg，以下コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）〕を追加免疫の最終接種として1回接種し，最終接種から3ヵ月以上経過した18歳以上（65歳以上も含む）の参加者930例を対象に，コストাবে筋注用（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5。未承認）〔有効成分としてSARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株BA.4-5）のスパイク蛋白質をそれぞれコードするmRNA計5μg，以下本剤（2価：起源株/BA.4-5）〕又はコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）を1回筋注時の安全性及び免疫原性を評価 ④ワクチン接種1ヵ月後のSARS-CoV-2（オミクロン株BA.4-5）中和抗体価を評価した結果，次表のとおりSARS-CoV-2（オミクロン株BA.4-5）に対する中和抗体の幾何平均抗体価（GMT）及び抗体反応率（SRR）においてコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）に対する本剤（2価：起源株/BA.4-5）の非劣性が示された

	GMT 〔両側95%信	GMT比※1 〔両側95%信	SRR (%) 〔両側95%信	SRRの差※2 〔両側95%
--	----------------	-------------------	--------------------	-------------------

	頼区間]	頼区間]	頼区間]	信頼区間]
本剤（2価：起源株/BA.4-5）群（398例）※3	6,489.4 [2,787.9, 15,105.5]	1.49 [1.26, 1.76]	62.8 [57.9, 67.6] (250例) ※4	7.2 [0.6, 13.7]
コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群（405例）※3	4,357.5 [1,871.2, 10,147.5]		55.6 [50.6, 60.5] (225例) ※4	

※1：GMT比；本剤（2価：起源株/BA.4-5）群GMT/コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群GMT。非劣性の成功基準；GMT比の両側95%信頼区間下限>0.67。※2：SRRの差；本剤（2価：起源株/BA.4-5）群SRR-コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群SRR。非劣性の成功基準；SRRの差の両側95%信頼区間下限>-10%。※3：解析対象例数。※4：抗体反応例数。抗体反応の定義は、追加接種前の中和抗体価（定量下限未満の場合は定量下限の1/2）から4倍以上の上昇
 ⑥ワクチン接種後7日間に日誌により収集した主な副反応の発現状況は次表のとおり。これらの事象はほとんどが軽度又は中等度で、接種後数日以内に消失

	本剤（2価：起源株/BA.4-5）群全体	本剤（2価：起源株/BA.4-5）群Grade 3以上※2	コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群全体	コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群Grade 3以上※2
注射部位圧痛	430/463 (92.9)	0/463 (0.0)	427/464 (92.0)	0/464 (0.0)
注射部位疼痛	379/463 (81.9)	0/463 (0.0)	378/464 (81.5)	0/464 (0.0)
注射部位腫脹	56/463 (12.1)	0/463 (0.0)	68/464 (14.7)	2/464 (0.4)
注射部位硬結	45/463 (9.7)	0/463 (0.0)	78/464 (16.8)	0/464 (0.0)
注射部位紅斑	47/463 (10.2)	0/463 (0.0)	52/464 (11.2)	0/464 (0.0)
頭痛	117/463 (25.3)	3/463 (0.6)	107/464 (23.1)	1/464 (0.2)
めまい	8/463 (1.7)	0/463 (0.0)	8/464 (1.7)	1/464 (0.2)
下痢	16/463 (3.5)	0/463 (0.0)	11/464 (2.4)	0/464 (0.0)
悪心	14/463 (3.0)	1/463 (0.2)	8/464 (1.7)	0/464 (0.0)
嘔吐	2/463 (0.4)	0/463 (0.0)	2/464 (0.4)	0/464 (0.0)
筋肉痛	88/463 (19.0)	0/463 (0.0)	95/464 (20.5)	1/464 (0.2)
関節痛	82/463 (17.7)	0/463 (0.0)	72/464 (15.5)	0/464 (0.0)
倦怠感	177/463 (38.2)	2/463 (0.4)	157/464 (33.8)	2/464 (0.4)
悪寒	69/463 (14.9)	0/463 (0.0)	58/464 (12.5)	0/464 (0.0)
発熱※3	93/463 (20.1)	1/463 (0.2)	72/464 (15.5)	5/464 (1.1)

発現例数/解析対象例数※1（発現割合 [%]）。※1：日誌により評価した例数。※2：重症度が「重度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象。※3：体温が37.5℃以上。39℃以上をGrade 3以上とした

【薬効薬理】①作用機序：本剤は脂質ナノ粒子に封入された自己増幅型メッセンジャーRNA（mRNA）を含有。脂質ナノ粒子によりmRNAは宿主細胞へ送達され、レプリカーゼ及びSARS-CoV-2完全長スパイク蛋白質が一過性に発現。これにより、SARS-CoV-2特異的な免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2による感染症の予防に寄与すると考えられる ②変異株に対する中和抗体産生能：1価（オミクロン株JN.1）製剤を単回投与したマウスで、投与28日後にオミクロン株JN.1, XDQ.1, KP.2, KP.3及びLB.1に対する中和抗体の産生が認められた。また2価（起源株/オミクロン株BA.4-5）製剤と1価（オミクロン

株XBB.1.5）製剤を同時投与した69日後に1価（オミクロン株JN.1）製剤を1回追加投与したマウスでも、追加投与28日後にオミクロン株JN.1, XDQ.1, KP.2, KP.3及びLB.1に対する中和抗体の産生が認められた

【コミナティ6ヵ月～4歳用3人用】：【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591048試験）サブ試験B〔6ヵ月～4歳用（起源株/オミクロン株BA.4-5）〕：コミナティ筋注6ヵ月～4歳用（以下、本剤）（起源株）3μgを3回接種済みで、3回目接種から60～240日経過した6ヵ月以上5歳未満の小児参加者を対象に、本剤（起源株/BA.4-5）〔以下、（BA.4-5）〕3μgを1回接種（4回目接種）時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験を実施 ⑥6～23ヵ月の小児参加者 ⑦本試験における6～23ヵ月群のSARS-CoV-2感染歴がない12例を対象に、本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕*を評価した結果、次のとおり本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月時のBA.4-5及び参照株に対する血清中和抗体価は接種前に比べて上昇（1）BA.4-5：接種前（11例）81.3 [40.2, 164.3]、接種後1ヵ月（12例）1,249.6 [521.3, 2,995.7]（2）参照株（各12例）：接種前2,096.9 [1,016.8, 4,324.4]、接種後1ヵ月9,333.0 [5,398.7, 16,134.5]。*：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた ④6～23ヵ月の小児参加者24例を対象に本剤（BA.4-5）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次のとおり。6～23ヵ月の小児参加者において注射部位圧痛は認められず、その他の全身性の事象は接種翌日～6日（中央値）に発現し、持続期間は1～3日（中央値）

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

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

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

は1日（中央値）。その他の全身性の事象は接種当日～6日（中央値）に発現し、持続期間は1～24日（中央値）

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

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

②海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591007試験）第Ⅱ/Ⅲ相パート〔6ヵ月～4歳用（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の6ヵ月～4歳の小児参加者を対象に、コミナティ筋注6ヵ月～4歳用（起源株）（以下、本剤）3μgを19～23日間隔で2回接種し、2回目接種後少なくとも60日間隔で3回目接種時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施 ③6～23ヵ月の小児参加者 ④本試験における6～23ヵ月群（本剤3μg）のSARS-CoV-2感染歴がない82例及び海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕（臨床成績⑤参照）のSARS-CoV-2感染歴がない170例を対象に、3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価及び抗体応答率を評価した結果、次表のとおり本試験における6～23ヵ月群（本剤3μg）の海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕に対する免疫ブリッジングの成功基準を満たした

《血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比》

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

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

《血清中和抗体応答率の差》

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

※1：6～23ヵ月群は3回目接種後1ヵ月、16～25歳群は2回目接種後1ヵ月。抗体価がベースライン値〔ベースライン値が定量下限（LLOQ）未満の場合はLLOQ値〕から4倍以上上昇した試験参加者数。※2：免疫ブリッジングの成功基準；抗体応答率の

差（6～23ヵ月-16～25歳）の両側95%信頼区間の下限が>-10.0%

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

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

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

⑤2～4歳の小児参加者 ⑥本試験における2～4歳群（本剤3μg）のSARS-CoV-2感染歴がない143例及び海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕（臨床成績⑦参照）のSARS-CoV-2感染歴がない170例を対象に、3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価及び抗体応答率を評価した結果、次表のとおり本試験における2～4歳群（本剤3μg）の海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591001試験）における16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕に対する免疫ブリッジングの成功基準を満たした

《血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比》

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

170例		
------	--	--

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

《血清中和抗体応答率の差》

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

※1：2～4歳群は3回目接種後1ヵ月、16～25歳群は2回目接種後1ヵ月。抗体価がベースライン値〔ベースライン値が定量下限（LLOQ）未満の場合はLLOQ値〕から4倍以上上昇した治験参加者数。*2：免疫ブリッジングの成功基準；抗体応答率の差（2～4歳-16～25歳）の両側95%信頼区間の下限が>-10.0%
①2～4歳の小児参加者2,750例（本剤接種群：1,835例、プラセボ接種群：915例）を対象に本剤接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。2～4歳の小児参加者において注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日～5日（中央値）に発現し、持続期間は1～2.5日（中央値）

	本剤群 事象全体	本剤群 Grade 3以上 ※2	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以上 ※2
注射部位疼痛	559/1,814 (30.8)	0/1,814 (－)	186/905 (20.6)	1/905 (0.1)
	550/1,772 (31.0)	0/1,772 (－)	178/877 (20.3)	1/877 (0.1)
	146/547 (26.7)	0/547 (－)	35/262 (13.4)	0/262 (－)
疲労	539/1,813 (29.7)	6/1,813 (0.3)	277/905 (30.6)	5/905 (0.6)
	456/1,772 (25.7)	8/1,772 (0.5)	201/877 (22.9)	3/877 (0.3)
	134/547 (24.5)	2/547 (0.4)	57/262 (21.8)	0/262 (－)
頭痛	81/1,813 (4.5)	0/1,813 (－)	44/905 (4.9)	1/905 (0.1)
	81/1,772 (4.6)	0/1,772 (－)	36/877 (4.1)	1/877 (0.1)
	27/547 (4.9)	0/547 (－)	11/262 (4.2)	0/262 (－)
筋肉痛	43/1,813 (2.4)	1/1,813 (0.1)	15/905 (1.7)	0/905 (－)
	46/1,772 (2.6)	0/1,772 (－)	21/877 (2.4)	0/877 (－)
	11/547 (2.0)	0/547 (－)	4/262 (1.5)	0/262 (－)
悪寒	41/1,813 (2.3)	3/1,813 (0.2)	22/905 (2.4)	0/905 (－)
	53/1,772 (3.0)	0/1,772 (－)	23/877 (2.6)	0/877 (－)
	18/547 (3.3)	1/547 (0.2)	7/262 (2.7)	0/262 (－)
関節痛	14/1,813 (0.8)	0/1,813 (－)	18/905 (2.0)	0/905 (－)
	24/1,772 (1.4)	0/1,772 (－)	9/877 (1.0)	0/877 (－)
	7/547 (1.3)	1/547 (0.2)	2/262 (0.8)	0/262 (－)
発熱※3	95/1,824 (5.2)	14/1,824 (0.8)	48/909 (5.3)	8/909 (0.9)
	88/1,779 (4.9)	21/1,779 (1.2)	46/878 (5.2)	8/878 (0.9)
	28/552 (5.1)	4/522 (0.7)	11/262 (4.2)	3/262 (1.1)

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

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

③海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591001試験）第Ⅱ/Ⅲ相パート
〔参考：コミナティ筋注（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、コミナティ筋注（起源株）（以下、本剤）30μgを19～23日間隔で2回接種時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施。16歳以上の参加者36,523例（本剤接種群：18,198例、プラセボ接種群：18,325例）を対象に、1つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性〔ワクチン有効性1（VE1）〕」を評価。40,137例（本剤接種群：19,965例、プラセボ接種群：20,172例）を対象に、2つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性（VE2）」を評価。解析結果は次表のとおり

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

*：VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ57日と55日。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.5%（35,248例）と96.3%（38,665例）、24～42日間の参加者は3.5%（1,275例）と3.7%（1,472例）

【薬効薬理】 ①作用機序：本剤に含有される修飾ウリジンメッセンジャーRNA（mRNA）は脂質ナノ粒子に封入されており、それにより非複製性であるmRNAが宿主細胞に取り込まれ、mRNAにコードされるSARS-CoV-2のスパイク蛋白質が一過性に発現する。本剤接種によりスパイク蛋白質に対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2による感染症の予防に寄与すると考えられている ②中和抗体産生能：1価（オミクロン株JN.1）製剤を21日間隔で2回投与したマウスにおいて、最終投与の1ヵ月後にオミクロン株（JN.1）に対する中和抗体の産生が認められた。また、マウスに1価（起源株）製剤を21日間隔で2回投与後、2価（起源株/オミクロン株BA.4-5）製剤を1回、1価（オミクロン株XBB.1.5）製剤を1回、1価（オミクロン株JN.1）製剤を1回、それぞれ1ヵ月間隔で投与したマウスにおいても、最終投与1ヵ月後にオミクロン株（JN.1）に対する中和抗体の産生が認められた

〔コミナティRTU5～11歳用1人用〕：【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591048試験）サブ試験D：コミナティ筋注5～11歳用（以下、本剤）（起源株）10μgを3回接種済みで、3回目接種から90～240日経過した5～11歳の小児参加者を対象に、本剤（起源株/オミクロン株BA.4-5）〔以下、（BA.4-5）〕10μgを1回接種（4回目接種）時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験を実施 ②本試験におけるSARS-CoV-2感染歴がない5～

11歳の小児参加者43例を対象に、本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕^{*}を評価した結果、次のとおり本剤（BA.4-5）群における5～11歳の小児参加者の接種後1ヵ月時のBA.4-5及び参照株に対する血清中和抗体価は、接種前に比べて上昇 ⑦BA.4-5（各43例）：接種前177.2〔118.7, 264.4〕、接種後1ヵ月1,227.5〔869.2, 1,733.5〕 ④参照株（各43例）：接種前1,800.7〔1,305.9, 2,482.8〕、接種後1ヵ月7,215.6

〔5,593.5, 9,308.1〕。^{*}：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた ⑥113例を対象に本剤（BA.4-5）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日～4日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）

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

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

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

《血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比》

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

^{*1}：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。^{*2}：免疫ブリッジングの成功基

準；GMR（5～11歳/16～25歳）の両側95%信頼区間下限＞0.67及びGMR点推定値≧0.8

《血清中和抗体応答率の差》

測定例数	n ^{※1} （抗体応答率〔％〕） 〔両側95%信頼区間〕 (2回目接種後1ヵ月)	差（％） 〔両側95%信頼区間〕 ※2
5～11歳群（本剤10μg）：264例	262 (99.2) 〔97.3, 99.9〕	0.0〔-2.0, 2.2〕
16～25歳群〔コミナティ筋注（起源株）30μg〕：253例	251 (99.2) 〔97.2, 99.9〕	

^{※1}：抗体価がベースライン値〔ベースライン値が定量下限

（LLOQ）未満の場合はLLOQ値〕から4倍以上上昇した治験参加者数。^{※2}：免疫ブリッジングの成功基準；抗体応答率の差

（5～11歳-16～25歳）の両側95%信頼区間の下限が＞-10.0% ④2,268例（本剤群：1,518例、プラセボ群：750例）を対象に本剤接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）

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

上段：接種1回、下段：接種2回。発現例数/評価例数^{※1}（発現割合〔％〕）。^{※1}：電子日誌により評価した例数。^{※2}：重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象。

^{※3}：38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

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

回目接種前^{*2}（146例）20.5 [20.5, 20.5]、2回目接種後1ヵ月^{*2}（96例）1,253.9 [1,116.0, 1,408.9]、3回目接種前（67例）271.0 [229.1, 320.6]、3回目接種後1ヵ月（67例）2,720.9 [2,280.1, 3,247.0]。幾何平均抗体価は、2回目接種後1ヵ月時及び3回目接種前と比べて、3回目接種後1ヵ月時で上昇し、2回目接種後1ヵ月時の抗体価に対する3回目接種後1ヵ月時の抗体価の幾何平均比は、2.17（両側95%信頼区間：1.76, 2.68）。

^{*1}：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。^{*2}：1回目接種前時点及び2回目接種後1ヵ月時点のデータには2回接種集団〔初回免疫（2回接種）の免疫ブリッジング解析に用いた評価可能免疫原性集団から無作為に選定された参加者〕のデータも含む ④401例を対象に本剤3回目接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）

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

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

③海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591001試験）第Ⅱ/Ⅲ相パート（参考）：〔コナチ6ヵ月～4歳用3人用〕の項参照 【薬効薬理】〔コナチ6ヵ月～4歳用3人用〕の項参照

〔コナチ12歳以上用・RTU1人用〕：【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591044試験）〔RTU筋注（起源株/オミクロン株BA.4-5）〕：コナチ筋注（起源株）30μgを3回接種済みで、3回目接種から5～12ヵ月経過した12歳以上の者を対象に、コナチRTU筋注（起源株/オミクロン株BA.4-5）〔以下、本剤（BA.4-5）〕30μgを1回接種（4回目接種）時の免疫原性及び安全性を検討することを目的として、12～17歳の年齢層は非盲検非対照試験、18～55歳及び55歳超の年齢層は無作為化評価者盲検並行群間比較試験として実施 ②本試験におけるSARS-CoV-2感染歴がない18～55歳の参加者32例及び55歳超の参加者40例を対象に、本剤（BA.4-5）接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕^{*}を評価した結果、次のとおり本剤（BA.4-5）群における18～55歳及び55歳超の参加者の接種後1ヵ月時のBA.4-5及び参照株に対する血清中和抗体価は、接種前に比べて上昇。^{*}：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた ⑦BA.4-5：18～55歳では接種前54.5 [41.3, 71.9]、接種後1ヵ月1,029.6 [702.6, 1,508.9]。55歳超では接種前76.0 [54.7, 105.7]、接種後1ヵ月1,668.1 [1,089.6, 2,553.7] ④参照株：18～55歳では接種前455.3 [286.2, 724.2]、接種後1ヵ月6,431.7

[4,542.9, 9,106.0]。55歳超では接種前881.9 [601.6, 1,292.7]、接種後1ヵ月8,386.3 [6,235.4, 11,279.2] ⑤316例（12～17歳：107例、18～55歳：103例、55歳超：106例）を対象に本剤（BA.4-5）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日～翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）

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

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

②海外第Ⅲ相試験（C4591031試験）サブ試験E（RTU筋注（起源株/オミクロン株BA.1））：本試験参加の5～12ヵ月前にコナチ筋注（起源株）〔以下、コナチ〕30μgの3回接種を受けた55歳を超える参加者を対象に、コナチRTU筋注（起源株/オミクロン株BA.1）〔以下、本剤（BA.1）〕30μgを1回接種（SARS-CoV-2ワクチンとして4回目接種）時の免疫原性及び安全性の検討を目的として、無作為化試験を実施 ③本剤

（BA.1）接種群のSARS-CoV-2感染歴がない178例及びコナチ接種群のSARS-CoV-2感染歴がない163例を対象に、接種後1ヵ月のSARS-CoV-2オミクロン株BA.1血清中和抗体価（50%中和抗体価）及び抗体応答率を評価。幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕^{*1}は、本剤（BA.1）群711.0 [588.3, 859.2]、コナチ群455.8 [365.9, 567.6]、本剤（BA.1）群のコナチ群に対するSARS-CoV-2オミクロン株BA.1血清中和抗体価の幾何平均比〔両側95%信頼区間〕^{*2}は1.56 [1.17, 2.08]。血清中和抗体応答率〔両側95%信頼区間〕は、本剤（BA.1）群71.6% [64.2, 78.3] (121※3/169)、コナチ群57.0% [48.7, 65.1] (85※3/149)、群間差〔両側95%信頼区間〕^{*4}は14.6% [4.0, 24.9] で、本剤（BA.1）群のコナチ群に対する優越性及び非劣性がそれぞれ示された。^{*1}：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。^{*2}：優越性基準；幾何平均比〔本剤（BA.1）/コナチ〕の両側95%信頼区間下限>1。^{*3}：抗体価が本剤（BA.1）接種前（SARS-CoV-2ワクチンとして4回目接種前）のベースライン値（ベースライン値がLLOQ未満の場合はLLOQ値）から4倍以上上昇した治験参加者数。^{*4}：非劣性マージ

ン；抗体応答率の差〔本剤（BA.1）-コミナティ〕の両側95%信頼区間下限>-5% ⑤305例を対象に本剤（BA.1）接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価。本剤（BA.1）1回接種（SARS-CoV-2ワクチンとして4回目接種）後の主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）

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

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

③海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591001試験）第Ⅱ/Ⅲ相パート〔コミナティ筋注（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、コミナティ筋注（起源株）（以下、本剤）30 μgを19～23日間隔で2回接種時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施。更に、本試験で本剤30 μgを2回接種済みの18～55歳の参加者に本剤30 μgを1回接種時の免疫原性及び安全性も検討 ④16歳以上の参加者 ⑤有効性評価：〔コミナティ6ヵ月～4歳用3人用〕の項参照 ⑥16歳以上の43,448例（本剤接種群：21,720例、プラセボ接種群：21,728例）を対象に本剤接種後の安全性を評価。一部の参加者（解析対象例数：1回目接種後8,183例、2回目接種後7,507例）で治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）

	本剤群 事象全体	本剤群 Grade 3以上 ※2	プラセボ群 事象全体	プラセボ群 Grade 3以 上※2
注射部位疼痛	3,186/4,093 (77.8)	28/4,093 (0.7)	488/4,090 (11.9)	2/4,090 (0.0)
	2,730/3,758 (72.6)	33/3,758 (0.9)	372/3,749 (9.9)	0/3,749 (－)
疲労	1,700/4,093 (41.5)	35/4,093 (0.9)	1,172/4,090 (28.7)	14/4,090 (0.3)
	2,086/3,758 (55.5)	143/3,758 (3.8)	756/3,749 (20.2)	16/3,749 (0.4)
頭痛	1,413/4,093 (34.5)	25/4,093 (0.6)	1,100/4,090 (26.9)	22/4,090 (0.5)
	1,732/3,758 (46.1)	76/3,758 (2.0)	735/3,749 (19.6)	19/3,749 (0.5)

筋肉痛	738/4,093 (18.0)	14/4,093 (0.3)	398/4,090 (9.7)	5/4,090 (0.1)
	1,260/3,758 (33.5)	63/3,758 (1.7)	260/3,749 (6.9)	4/3,749 (0.1)
悪寒	434/4,093 (10.6)	9/4,093 (0.2)	203/4,090 (5.0)	3/4,090 (0.1)
	1,114/3,758 (29.6)	62/3,758 (1.6)	125/3,749 (3.3)	0/3,749 (－)
関節痛	406/4,093 (9.9)	7/4,093 (0.2)	247/4,090 (6.0)	1/4,090 (0.0)
	772/3,758 (20.5)	27/3,758 (0.7)	170/3,749 (4.5)	5/3,749 (0.1)
発熱※3	111/4,093 (2.7)	8/4,093 (0.2)	27/4,090 (0.7)	7/4,090 (0.2)
	512/3,758 (13.6)	32/3,758 (0.9)	14/3,749 (0.4)	3/3,749 (0.1)

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

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

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

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

④2つの年齢群から無作為に抽出したSARS-CoV-2感染歴がない360例（12～15歳群：190例、16～25歳群：170例）を対象に、副次免疫原性評価項目として本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）を評価。幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕*1（2回目接種後1ヵ月）は12～15歳群1,239.5 [1,095.5, 1,402.5]、16～25歳群705.1 [621.4, 800.2]、幾何平均比〔両側95%信頼区間〕*2は1.76 [1.47, 2.10] で、12～15歳群の16～25歳群に対する非劣性が示された。*1：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。*2：非劣性マージン；幾何平均比（12～15歳/16～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67 ⑤12～15歳の2,260例（本剤接種群：1,131例、プラセボ接種群：1,129例）を対象に本剤接種後の安全性を評価。治験薬接種後7

日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）。その他の全身性の事象は2～3日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）

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

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

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

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

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

④追加免疫（本剤3回目接種）：本試験で本剤30μgを2回接種済みの18～55歳の参加者306例に，2回目接種から5～7ヵ月後に本剤30μgを1回接種時の安全性及び免疫原性を検討 ㊦SARS-CoV-2感染歴がない210例を対象に，3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）を評価。幾何平均抗体価〔両側95%信頼区間〕※1は，3回目接種後1ヵ月：2,476.4 [2,210.1, 2,774.9]，2回目接種後1ヵ月：753.7 [658.2, 863.1]，幾何平均比〔両側97.5%信頼区間〕※2は3.29 [2.76, 3.91] で，本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価に対する非劣性が示された。※1：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合，解析には0.5×LLOQの値が用いられた。※2：非劣性の成功基準；幾何平均比（3回目接種後1ヵ月/2回目接種後1ヵ月）の両側97.5%信頼区間下限>0.67及び幾何平均比点推定値≧0.8 ④18～55歳の参加者306例を対象に本剤3回目接種後の安全性を評価。治験薬接種後7日間，電子日誌により副反応の発現状況を評価。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は次表のとおり。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し，持続期間は2日（中央値）。その他のリンパ節症を除く全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し，持続期間は1～2日（中央値）。リンパ節症は接種当日～4日目に発現し，大部分が5日以内に回復

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

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

④国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（C4591005試験）〔参考：コミナティ筋注（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上85歳以下の日本人健康成人を対象に，コミナティ筋注（起源株）（以下，本剤）30μgを19～23日間隔で2回接種時の安全性，忍容性及び免疫原性を検討することを目的として，プラセボ対照試験を実施 ㊦156例（本剤接種群：116例，プラセボ接種群：40例）を対象に免疫原性を評価し，2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）は次表のとおり

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

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

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

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

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

【薬効薬理】〔コミナティ6ヵ月～4歳用3人用〕の項参照

〔スパイクバックス〕：【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：本項における初回免疫とは，過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者を対象に，本剤を4週間隔で2回接種することであり，追加免疫とは初回免疫を完了した者に本剤を追加接種することである ①海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P205試験。追加免疫）〔参考：1価（オミクロン株XBB.1.5）〕：初回免疫及び追加免疫1回目としてSARS-CoV-2のmRNAワクチン（1価：起源株）を接種後，追加免疫2回目としてSARS-CoV-2のmRNAワクチン（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）を接種した18歳以上の者を対象に，追加免疫2回目から3ヵ月以上後に本剤〔1価：オミクロン株XBB.1.5（以下，1価：XBB.1.5）〕50μgを1回筋注時の免疫原性，安全性及び反応原性を検討 ③追加免疫3回目として本剤（1価：XBB.1.5）を接種した50例のうち，SARS-CoV-2感染既往の有無は問わず，免疫原性評価が規定どおり行われた本剤（1価：XBB.1.5）群49例を対象に，接種後14日のオミクロン株（XBB.1.5）及び起源株に対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）の幾何平均値（GMT）*〔両側95%信頼区間〕及び幾何平均増加倍率（GMFR）*〔両側95%信頼区間〕を検討。*：抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合，解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は，実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。抗体価が検出限界（LOD）未満の場合，0.5×LODの値が用いられた ⑦オミクロン株（XBB.1.5）：GMT 2,579.0〔1,809.1，3,676.7〕，GMFR 16.7〔12.8，21.7〕 ④起源株：

GMT 7,749.7〔5,943.7，10,104.3〕，GMFR 2.8〔2.2，3.5〕 ⑥安全性は，追加免疫3回目の接種を完了した50例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され，本剤（1価：XBB.1.5）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況〔全体及びグレード3以上（重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象）〕は次のとおり。なお，本試験でグレード4の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は3.0日。主な副反応〔発現例数（%），〔 〕内はグレード3以上〕：注射部位疼痛34（68.0）〔0〕，疲労22（44.0）〔0〕，筋肉痛19（38.0）〔0〕，頭痛17（34.0）〔0〕，関節痛14（28.0）〔0〕 ②〔バイアル〕海外第Ⅲ相試験（P306試験。初回免疫）〔参考：2価（起源株/オミクロン株BA.1）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の生後6ヵ月～5歳の者を対象に，本剤〔2価：起源株/オミクロン株BA.1（以下，2価：BA.1）〕25μgを4週間隔で2回筋注時の安全性及び免疫原性を検討。本試験には本剤（2価：BA.1）群179例が組み入れられた ④主要評価項目である免疫原性は，ベースライン時のSARS-CoV-2感染の有無が判明しており（有無は問わない），規定された2回目接種を受け，ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤（2価：BA.1）群の71例を対象に評価し，⑨の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤（1価：起源株）群の同年齢の被験者データと比較。本剤（2価：BA.1）の2回目接種から28日後のオミクロン株（BA.1）及び起源株に対する血清中和抗体濃度（幾何最小二乗平均※1，※2〔両側95%信頼区間〕）は次のとおり ⑦オミクロン株（BA.1）：2価〔（BA.1）58例〕1,889.7〔1,520.4，2,348.7〕，1価〔（起源株）402例〕74.3〔68.5，80.8〕。幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※2〔2価（BA.1）vs 1価（起源株）〕：25.417〔20.141，32.073〕 ④起源株：2価〔（BA.1）66例〕1,432.9〔1,173.4，1,749.7〕，1価〔（起源株）594例〕1,732.5〔1,620.9，1,851.8〕。幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※2〔2価（BA.1）vs 1価（起源株）〕：0.827〔0.670，1.021〕。注）起源株に対する非劣性は幾何平均比の両側95%信頼区間の下限>0.67とした。オミクロン株に対する優越性は，幾何平均比の両側95%信頼区間の下限>1の場合とした。※1：抗体濃度がLLOQ未満の場合，解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は，実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。※2：グループ変数（②の海外第Ⅲ相試験及び⑨の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の小児）を固定効果とし，年齢群（2群：生後6ヵ月以上2歳未満，2歳以上6歳未満），ベースラインのSARS-CoV-2感染（陽性，陰性）を共変量としたANCOVA ⑥安全性は，治験薬を少なくとも1回接種した179例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され，本剤（2価：BA.1）のいずれかの接種後に認められた主な副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。なお，本試験でグレード4の副反応は認められなかった。副反応の大部分は，接種後1日以内に発現し，持続期間中央値は1～2日

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

食欲低下	20/79 (25.3)	0/79	19/70 (27.1)	1/70 (1.4)
------	--------------	------	--------------	------------

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

③海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P205試験。追加免疫）〔参考：2価（起源株/オミクロン株BA.1）〕：初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μgの2回接種及び追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μgを1回接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3ヵ月以上後に本剤〔2価：起源株/オミクロン株BA.1（以下、2価：BA.1）〕50 μg又は本剤（1価：起源株）50 μgを1回筋注時の免疫原性、安全性、反応原性を検討 ③追加免疫2回目として本剤（2価：BA.1）を接種した437例、本剤（1価：起源株）を接種した377例のうち、追加免疫2回目接種前のSARS-CoV-2検査結果（RT-PCR検査又は抗体検査）が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた本剤（2価：BA.1）群334例、本剤（1価：起源株）群260例を対象に、接種後28日の起源株及びオミクロン株（BA.1）に対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率を評価。結果は次のとおり ㊦オミクロン株（BA.1）（1）血清中和抗体価（幾何最小二乗平均※1、※2〔両側95%信頼区間〕）：2価〔（BA.1）334例〕2,479.890〔2,264.472, 2,715.801〕、1価〔（起源株）260例〕1,421.243〔1,282.975, 1,574.412〕。幾何平均比〔両側97.5%信頼区間〕※2〔2価（BA.1）vs 1価（起源株）〕：1.745〔1.493, 2.040〕（2）中和抗体応答率※3（%〔両側95%信頼区間〕）：2価〔（BA.1）333※4/333例〕100〔98.9, 100.0〕、1価〔（起源株）256※4/258例〕99.2〔97.2, 99.9〕。抗体応答率の差〔両側97.5%信頼区間〕：1.5〔-1.1, 4.0〕 ④起源株（1）血清中和抗体価（幾何最小二乗平均※1、※2〔両側95%信頼区間〕）：2価〔（BA.1）334例〕6,422.323〔5,990.117, 6,885.714〕、1価〔（起源株）260例〕5,286.626〔4,887.065, 5,718.855〕。幾何平均比〔両側97.5%信頼区間〕※2〔2価（BA.1）vs 1価（起源株）〕：1.215〔1.078, 1.370〕（2）中和抗体応答率※3（%〔両側95%信頼区間〕）：2価〔（BA.1）334※4/334例〕100〔98.9, 100.0〕、1価〔（起源株）260※4/260例〕100〔98.6, 100.0〕。抗体応答率の差〔両側97.5%信頼区間〕：0。注）非劣性は幾何平均比の両側97.5%信頼区間の下限≧0.67、抗体応答率の差の両側97.5%信頼区間の下限>-10%の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（幾何平均比及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（幾何平均比に基づく）において非劣性が認められ、かつ幾何平均比の両側97.5%信頼区間の下限>1の場合とした。※1：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。※2：追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群〔2価（BA.1）/1価（起源株）〕を固定効果、年齢（65歳未満/65歳以上）及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA。※3：ベースライン時（初回免疫前）の抗体価が定量下限（LLOQ）未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体価の4倍以上の上昇が得られた場合と定義。初回免疫前の抗体価情報が得られていない被験者については、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陰性であった場合、抗体応答をLLOQの4倍以上と定義（これらの被験者については、初回免疫前の抗体価はLLOQ未満とみなした）。初回免疫前の抗体価情報もSARS-CoV-2検査結果もない被験者については、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果を初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果として使用。その他の補完は前記を適用。※4：中和抗体応答がみられた

被験者数 ⑥安全性は、追加免疫2回目の接種を完了した814例で評価。なお、接種後7日間は電子日誌により副反応を収集。本剤（2価：BA.1）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。なお、本試験でグレード4の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は2.0日

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

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

④海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P205試験。追加免疫）〔参考：2価（起源株/オミクロン株BA.4-5）〕：初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μgの2回接種及び追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μgを1回接種した18歳以上の者を対象に、追加免疫1回目から3ヵ月以上後に本剤〔2価：起源株/オミクロン株BA.4-5（以下、2価：BA.4-5）〕50 μg又は本剤（1価：起源株）50 μgを1回筋注時の免疫原性、安全性、反応原性を検討 ④追加免疫2回目として本剤（2価：BA.4-5）を接種した511例、本剤（1価：起源株）を接種した376例のうち、追加免疫2回目接種前のSARS-CoV-2検査結果（RT-PCR検査又は抗体検査）が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた本剤（2価：BA.4-5）群209例、本剤（1価：起源株）群259例を対象に、接種後28日の起源株及びオミクロン株（BA.4/BA.5）に対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率を評価。結果は次のとおり ㊦オミクロン株（BA.4/BA.5）（1）血清中和抗体価（幾何最小二乗平均※1、※2〔両側95%信頼区間〕）：2価〔（BA.4-5）209例〕2,747.3〔2,399.2, 3,145.9〕、1価〔（起源株）259例〕436.7〔389.1, 490.0〕。幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※2〔2価（BA.4-5）vs 1価（起源株）〕：6.292〔5.270, 7.511〕（2）中和抗体応答率※3（%〔両側95%信頼区間〕）：2価〔（BA.4-5）205※4/209例〕98.1〔95.2, 99.5〕、1価〔（起源株）222※4/257例〕86.4〔81.6, 90.3〕。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕：12.1〔6.9, 17.3〕 ④起源株（1）血清中和抗体価（幾何最小二乗平均※1、※2〔両側95%信頼区間〕）：2価〔（BA.4-5）209例〕9,555.8〔8,593.6, 10,625.7〕、1価〔（起源株）259例〕4,882.2〔4,457.7, 5,347.1〕。幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※2〔2価（BA.4-5）vs 1価（起源株）〕：1.957〔1.700, 2.253〕（2）中和抗体応答率※3（%〔両側95%信頼区間〕）：2価〔（BA.4-5）209※4/209例〕100〔98.3, 100.0〕、1価〔（起源株）259※4/259例〕100〔98.6, 100.0〕。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕：0。注）非劣性は幾何平均比の両側95%信頼区間の下限>0.67、抗体応答率の差の両側

95%信頼区間の下限>-10%の場合とした。オミクロン株に対する優越性は、オミクロン株（幾何平均比及び抗体応答率の差に基づく）及び起源株（幾何平均比に基づく）において非劣性が認められ、かつ幾何平均比の両側95%信頼区間の下限>1の場合とした。※¹：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。※²：追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群〔2価（BA.4-5）/1価（起源株）〕を固定効果、年齢（65歳未満/65歳以上）及び追加免疫前の抗体価を共変量としたANCOVA。※³：ベースライン時（初回免疫前）の抗体価が定量下限（LLOQ）未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体価の4倍以上の上昇が得られた場合と定義。初回免疫前の抗体価情報が得られていない被験者については、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陰性であった場合、抗体応答をLLOQの4倍以上と定義（これらの被験者については、初回免疫前の抗体価はLLOQ未満とみなした）。初回免疫前の抗体価情報もSARS-CoV-2検査結果もない被験者については、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果を初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果として使用。その他の補完は前記を適用。※⁴：中和抗体応答がみられた被験者数 ⑥安全性は、追加免疫2回目の接種を完了した本剤（2価：BA.4-5）群511例で評価。なお、接種後7日間は電子日誌により副反応が収集された。本剤（2価：BA.4-5）の接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況〔全体及びグレード3以上（重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象）〕は次のとおり。なお、本試験でグレード4の副反応は認められなかった。副反応の持続期間中央値は3.0日。主な副反応（発現例数/評価例数、〔〕内はグレード3以上）：注射部位疼痛82.4%（418/507例）[3.9%（20/507例）]、疲労59.8%（304/508例）[3.3%（17/508例）]、頭痛49.1%（249/507例）[2.4%（12/507例）]、筋肉痛46.4%（235/507例）[3.9%（20/507例）]、関節痛34.9%（177/507例）[1.8%（9/507例）]、悪寒22.1%（112/507例）[0.8%（4/507例）]、リンパ節症20.9%（106/507例）[0.2%（1/507例）] ⑤海外第Ⅲ相試験（P301試験。初回免疫）〔参考：1価（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤（1価：起源株）100μg又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の有効性及び安全性を検討 ①主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。中間解析はCOVID-19確定例が95例、主要解析は196例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価。解析結果は次表のとおり。中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ49日と64日

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

COVID-19確定例：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例。VEの解析には接種間隔21～

42日間の被験者が含まれ、そのうち接種間隔が25～35日間の被験者が中間解析では93.0%（25,861例）、主要解析では97.7%（27,567例）。*：投与群を共変量とし、年齢とCOVID-19重症化リスク（18～64歳かつ重症化リスク因子なし、18～64歳かつ重症化リスク因子あり、65歳以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出。中間解析は99.1%信頼区間、主要解析は95%信頼区間

⑥安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した30,351例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⑦海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P203試験。初回免疫）〔参考：1価（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の12～17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、本剤（1価：起源株）100 μg又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の安全性、免疫原性及び有効性を検討。本試験には本剤（1価：起源株）群2,489例及びプラセボ群1,243例が組み入れられた ④主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受けた本剤（1価：起源株）群の340例を対象に評価し、⑤の海外第Ⅲ相試験の本剤（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較。本剤（1価：起源株）2回目接種から28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率は次表のとおりで、12～17歳の18～25歳に対する非劣性を確認

⑦血清中和抗体価

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

④中和抗体応答率（抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから3.3倍以上上昇した被験者の割合）

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

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

⑥副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE〔両側95%信頼区間〕は100%〔28.9, 評価不能〕（COVID-19確定例*/解析対象は本剤（1価：起源株）群0/2,139例、プラセボ群4/1,042例）。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は53日。*：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例 ⑦安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3,726例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副

反応が収集され、本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日

	本剤（1価：起源株）群全体	本剤（1価：起源株）群グレード3以上#	プラセボ群全体	プラセボ群グレード3以上#
注射部位疼痛	2,310/2,482 (93.1)	133/2,482 (5.4)	431/1,238 (34.8)	1/1,238 (<0.1)
	2,290/2,478 (92.4)	126/2,478 (5.1)	370/1,220 (30.3)	3/1,220 (0.2)
腫脹・硬結	403/2,482 (16.2)	27/2,482 (1.1)	12/1,238 (1.0)	0/1,238
	509/2,478 (20.5)	56/2,478 (2.3)	12/1,220 (1.0)	0/1,220
リンパ節症	578/2,481 (23.3)	10/2,481 (0.4)	101/1,238 (8.2)	0/1,238
	519/2,477 (21.0)	7/2,477 (0.3)	61/1,220 (5.0)	0/1,220
頭痛	1,106/2,480 (44.6)	56/2,480 (2.3)	477/1,238 (38.5)	17/1,238 (1.4)
	1,739/2,478 (70.2)	113/2,478 (4.6)	370/1,220 (30.3)	14/1,220 (1.1)
疲労	1,188/2,481 (47.9)	33/2,481 (1.3)	453/1,238 (36.6)	18/1,238 (1.5)
	1,679/2,478 (67.8)	188/2,478 (7.6)	353/1,220 (28.9)	10/1,220 (0.8)
筋肉痛	668/2,480 (26.9)	24/2,480 (1.0)	205/1,238 (16.6)	10/1,238 (0.8)
	1,154/2,477 (46.6)	129/2,477 (5.2)	153/1,220 (12.5)	3/1,220 (0.2)
関節痛	371/2,480 (15.0)	15/2,480 (0.6)	143/1,238 (11.6)	5/1,238 (0.4)
	716/2,477 (28.9)	57/2,477 (2.3)	113/1,220 (9.3)	2/1,220 (0.2)
悪心・嘔吐	281/2,480 (11.3)	2/2,480 (<0.1)	110/1,238 (8.9)	0/1,238
	591/2,477 (23.9)	3/2,477 (0.1)	106/1,220 (8.7)	0/1,220
悪寒	456/2,480 (18.4)	4/2,480 (0.2)	138/1,238 (11.1)	1/1,238 (<0.1)
	1,066/2,477 (43.0)	11/2,477 (0.4)	97/1,220 (8.0)	0/1,220

上段：1回目、下段：2回目。発現例数/評価例数（%）。#：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
⑧〔バイアル〕海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204試験。初回免疫）〔参考：1価（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の6～11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、本剤（1価：起源株）50 μ g又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の安全性、免疫原性及び有効性を検討。本試験には本剤（1価：起源株）群3,012例及びプラセボ群1,004例が組み入れられた ④主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受け、ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤（1価：起源株）群の320例を対象に評価し、⑤の海外第Ⅲ相試験の本剤（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較。本剤（1価：起源株）の2回目接種から28日後のシュードウィルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率は次のとおりであり、6～11歳の18～25歳に対する

非劣性を確認 ⑦血清中和抗体価（幾何最小二乗平均※1、※2〔両側95%信頼区間〕）：6～11歳（319例）1,610.203 [1,456.589, 1,780.017]、18～25歳（295例）1,299.855 [1,171.156, 1,442.696]。幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※2、※3（6～11歳 vs 18～25歳）：1.239 [1.072, 1.432] ④中

和抗体応答率※4（%〔両側95%信頼区間〕）：6～11歳（313※5/316例）99.1 [97.3, 99.8]、18～25歳（292※5/295例）99.0 [97.1, 99.8]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕※6：0.1 [-1.9, 2.1]。※1：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5 $\times$ LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は、実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。※2：臨床試験〔⑧の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、⑤の海外第Ⅲ相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。※3：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（6～11歳/18～25歳）の両側95%信頼区間下限 >0.67 〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた。※4：抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合。※5：中和抗体応答がみられた被験者数。※6：非劣性マージンは-10%〔抗体応答率の差（6～11歳-18～25歳）の両側95%信頼区間下限 $>-10\%$ 〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が $>-5\%$ とされた ⑥副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE〔両側95%信頼区間〕は69.0% [-131.4, 95.8]〔COVID-19確定例*/解析対象は本剤（1価：起源株）群3/2,644例、プラセボ群3/853例〕。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は51.0日。*：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例 ③安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3,997例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日

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

悪心・嘔吐	325/3,002 (10.8)	5/3,002 (0.2)	107/993 (10.8)	0/993
	716/2,986 (24.0)	19/2,986 (0.6)	97/969 (10.0)	0/969
悪寒	309/3,002 (10.3)	3/3,002 (<0.1)	67/993 (6.7)	0/993
	904/2,986 (30.3)	19/2,986 (0.6)	74/969 (7.6)	0/969

上段：1回目，下段：2回目。発現例数/評価例数（％）。＃：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
 ⑨〔バイアル〕海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204試験。初回免疫）〔参考：1価（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の2～5歳及び生後6ヵ月～1歳の者を対象に，本剤（1価：起源株）25 μ g[※]又はプラセボを4週間隔で2回筋注時の安全性，免疫原性及び有効性を検討。本試験には2～5歳の者が4,048例，生後6ヵ月～1歳の者が2,355例組み入れられた。[※]：本剤（1価：起源株）は生後6ヵ月～5歳では承認されていない ④2～5歳 ⑦主要評価項目である免疫原性は，ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され，規定された2回目接種を受け，ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤（1価：起源株）群の264例を対象に評価し，⑤の海外第Ⅲ相試験の本剤（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較。本剤（1価：起源株）の2回目接種から28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率は次のとおりであり，2～5歳の18～25歳に対する非劣性を確認（1）血清中和抗体濃度（幾何最小二乗平均^{※1}，^{※2}〔両側95％信頼区間〕）：2～5歳（264例）1,410.015〔1,273.782，1,560.820〕，18～25歳（291例）1,390.781〔1,262.487，1,532.113〕。幾何平均比〔両側95％信頼区間〕^{※2}，^{※3}（2～5歳 vs 18～25歳）：1.014〔0.881，1.167〕（2）中和抗体応答率^{※4}（％〔両側95％信頼区間〕）：2～5歳（261^{※5}/264例）98.9〔96.7，99.8〕，18～25歳（289^{※5}/291例）99.3〔97.5，99.9〕。抗体応答率の差〔両側95％信頼区間〕^{※6}：-0.4〔-2.7，1.5〕。^{※1}：抗体濃度がLLOQ未満の場合，解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は，実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。^{※2}：臨床試験〔⑨の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験，⑤の海外第Ⅲ相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。^{※3}：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（2～5歳/18～25歳）の両側95％信頼区間下限 >0.67 〕と設定され，かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた。^{※4}：抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には，4倍以上の上昇がみられた被験者の割合。^{※5}：中和抗体応答がみられた被験者数。^{※6}：非劣性マージンは-10％〔抗体応答率の差（2～5歳-18～25歳）の両側95％信頼区間下限 $>-10\%$ 〕と設定され，かつ試験の成功基準は点推定値が $>-5\%$ とされた ④副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は，ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され，2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。中間解析時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE〔両側95％信頼区間〕は46.4％〔19.8，63.8〕〔COVID-19確定例^{*}/解析対象は本剤（1価：起源株）群71/2,594例，プラセボ群43/858例〕。データカットオフ日時点で，2回目接種後の追跡期間（中央値）は71.0日。^{*}：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で，2回目接種から14日後以降に発症した症例 ⑤安全性は，治験

薬を少なくとも1回接種した4,038例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され，本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20％を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は，接種後1～2日以内に発現し，持続期間中央値は2日

	本剤（1価：起源株）群全体	本剤（1価：起源株）群グレード3以上 [＃]	プラセボ群全体	プラセボ群グレード3以上 [＃]
注射部位疼痛	1,813/2,954 (61.4)	4/2,954 (0.1)	382/970 (39.4)	0/970
	2,099/2,938 (71.4)	11/2,938 (0.4)	395/959 (41.2)	0/959
発熱	261/2,955 (8.8)	30/2,955 (1.0)	58/970 (6.0)	9/970 (0.9)
	498/2,936 (17.0)	77/2,936 (2.6)	63/957 (6.6)	2/957 (0.2)
疲労	807/2,013 (40.1)	21/2,013 (1.0)	236/650 (36.3)	11/650 (1.7)
	956/1,975 (48.4)	45/1,975 (2.3)	185/629 (29.4)	8/629 (1.3)
易刺激性/泣き	513/941 (54.5)	12/941 (1.3)	163/319 (51.1)	6/319 (1.9)
	523/963 (54.3)	10/963 (1.0)	148/330 (44.8)	2/330 (0.6)
眠気	285/941 (30.3)	2/941 (0.2)	92/319 (28.8)	0/319
	347/963 (36.0)	1/963 (0.1)	89/330 (27.0)	0/330
食欲低下	225/941 (23.9)	7/941 (0.7)	71/319 (22.3)	1/319 (0.3)
	294/963 (30.5)	8/963 (0.8)	69/330 (20.9)	0/330

上段：1回目，下段：2回目。発現例数/評価例数（％）。＃：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
 ⑥生後6ヵ月～1歳 ⑦主要評価項目である免疫原性は，ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され，規定された2回目接種を受け，ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤（1価：起源株）群の230例を対象に評価し，⑤の海外第Ⅲ相試験の本剤（1価：起源株）群のうち18～25歳の被験者データと比較。本剤（1価：起源株）の2回目接種から28日後のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率は次のとおりであり，生後6ヵ月～1歳の18～25歳に対する非劣性を確認（1）血清中和抗体濃度（幾何最小二乗平均^{※1}，^{※2}〔両側95％信頼区間〕）：生後6ヵ月～1歳（230例）1,780.658〔1,606.375，1,973.849〕，18～25歳（291例）1,390.781〔1,269.081，1,524.152〕。幾何平均比〔両側95％信頼区間〕^{※2}，^{※3}（生後6ヵ月～1歳 vs 18～25歳）：1.280〔1.115，1.470〕（2）中和抗体応答率^{※4}（％〔両側95％信頼区間〕）：生後6ヵ月～1歳（230^{※5}/230例）100〔98.4，100.0〕，18～25歳（289^{※5}/291例）99.3〔97.5，99.9〕。抗体応答率の差〔両側95％信頼区間〕^{※6}：0.7〔-1.0，2.5〕。^{※1}：抗体濃度がLLOQ未満の場合，解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限（ULOQ）を超える値は，実際の値が入手できない場合にはULOQに置き換えられた。^{※2}：臨床試験〔⑨の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験，⑤の海外第Ⅲ相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。^{※3}：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（生後6ヵ月～1歳/18～25歳）の両側95％信頼区間下限 >0.67 〕と設定さ

れ、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた。※4：抗体濃度がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合。※5：中和抗体応答がみられた被験者数。※6：非劣性マージンは-10%〔抗体応答率の差（生後6ヵ月～1歳-18～25歳）の両側95%信頼区間下限>-10%〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた ④副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVE〔両側95%信頼区間〕は31.5% [-27.7, 62.0]〔COVID-19確定例*/解析対象は本剤（1価：起源株）群37/1,511例、プラセボ群18/513例〕。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は68.0日。*：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日以降に発症した症例 ⑤安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した2,350例で評価。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤（1価：起源株）群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は次表のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日

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

上段：1回目、下段：2回目。発現例数/評価例数（%）。#：重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象 ⑩海外第Ⅱa相試験（P201試験。追加免疫）〔参考：1価（起源株）〕：SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤（1価：起源株）50 μ g※1又は100 μ gの2回接種完了後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討※2。※1：本剤（1価：起源株）の初回免疫の承認用量は100 μ g。※2：本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目と

し、海外第Ⅲ相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した ③初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μ gの2回接種完了後、追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後（接種28日後）のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率を評価し、⑤の海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較 ⑦血清中和抗体価（幾何最小二乗平均※3、※4〔両側95%信頼区間〕）：追加免疫後（149例）1,802.426 [1,548.020, 2,098.643]、初回免疫後（1,053例）1,026.854 [967.880, 1,089.420]。幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※4（追加免疫後 vs 初回免疫後）：1.755 [1.496, 2.060] ④中和抗体応答率※5（%〔両側95%信頼区間〕）：追加免疫後（131※6/149例）87.9 [81.6, 92.7]、初回免疫後（1,033※6/1,050例）98.4 [97.4, 99.1]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕：-10.5 [-16.7, -6.1]。※3：抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。※4：臨床試験（⑩の海外第Ⅱa相試験、⑤の海外第Ⅲ相試験）を固定効果、年齢（65歳以上、65歳未満）を共変量としたANCOVA。※5：抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合。※6：中和抗体応答がみられた被験者数 ⑥安全性は、初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μ gの2回接種を完了後、追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種した171例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況〔全体及びグレード3以上（重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象）〕は次のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日。主な副反応〔発現例数（%）、〔〕内はグレード3以上。評価例数は167例〕：注射部位疼痛140（83.8）[6（3.6）]、リンパ節症34（20.4）[1（0.6）]、頭痛92（55.1）[2（1.2）]、疲労98（58.7）[7（4.2）]、筋肉痛82（49.1）[5（3.0）]、関節痛69（41.3）[5（3.0）]、悪寒59（35.3）[0] ⑪海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P203試験。追加免疫）〔参考：1価（起源株）〕：初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μ gの2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種時の安全性、反応原性及び免疫原性を検討 ④追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μ gを1回接種し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を受けた372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、⑤の海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較 ⑦血清中和抗体濃度（幾何最小二乗平均※1、※2〔両側95%信頼区間〕）：12～17歳（257例）7,172.043 [6,535.156, 7,870.999]、18～25歳（294例）1,400.411 [1,283.794, 1,527.622]。幾何平均比〔両側95%信頼区間〕※2、※3（12～17歳 vs 18～25歳）：5.121 [4.509, 5.817] ④中和抗体応答率※4（%〔両側95%信頼区間〕）：12～17歳（257※5/257例）100 [98.6, 100.0]、18～25歳（292※5/294例）99.3 [97.6, 99.9]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕※6：0.7 [-0.8, 2.4]。※1：抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析

には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体濃度が定量上限（ULOQ）超の場合、ULOQの値が用いられた。^{※2}：臨床試験〔**⑪**の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、**⑤**の海外第Ⅲ相試験（18～25歳）〕を固定効果としたANCOVA。^{※3}：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（12～17歳/18～25歳）の両側95%信頼区間下限＞0.67〕と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が≧0.8とされた。^{※4}：ベースライン時（初回免疫前）の抗体濃度がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体濃度の4倍以上の上昇が得られた場合と定義。^{※5}：中和抗体応答がみられた被験者数。^{※6}：非劣性マージンは-10%〔抗体応答率の差（12～17歳-18～25歳）の両側95%信頼区間下限＞-10%〕と設定

⑥安全性は、初回免疫として本剤（1価：起源株）100 μgの2回接種を完了後、追加免疫として本剤（1価：起源株）50 μgを1回接種した1,346例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況〔全体及びグレード3以上（重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象）〕は次のとおり。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日。主な副反応（発現例数/評価例数、〔〕内はグレード3以上）：注射部位疼痛91.1%（1,179/1,294例）

[2.9%（38/1,294例）]、リンパ節症28.1%（363/1,293例）

[0.2%（3/1,293例）]、頭痛57.2%（739/1,293例）

[2.2%（28/1,293例）]、疲労58.7%（759/1,293例）

[4.0%（52/1,293例）]、筋肉痛40.4%（523/1,293例）

[3.4%（44/1,293例）]、関節痛24.1%（311/1,293例）

[1.3%（17/1,293例）]、悪寒30.6%（396/1,293例）

[0.5%（7/1,293例）]

⑫〔バイアル〕海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204試験。追加免疫）〔参考：1価（起源株）。^{*}：本剤（1価：起源株）の6歳以上12歳未満の者に対する追加免疫の用法用量は未承認〕：初回免疫として本剤（1価：起源株）50 μgの2回接種を完了した6～11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤（1価：起源株）25 μg^{*}を1回接種時の安全性、反応性及び免疫原性を検討

①追加免疫として本剤（1価：起源株）25 μg^{*}を1回接種し、ベースライン及び追加免疫後の抗体評価を受けた154例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた95例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、**⑤**の海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較。結果は次のとおり

⑦血清中和抗体価（幾何最小二乗平均^{※1}、^{※2}〔両側95%信頼区間〕）：6～11歳（95例）5,847.487 [4,999.636, 6,839.118]、18～25歳（295例）1,400.411 [1,281.102, 1,530.832]。幾何平均比〔両側95%信頼区間〕^{※2}、^{※3}（6～11歳 vs 18～25歳）：4.176 [3.487, 5.000]

④中和抗体応答率^{※4}（%〔両側95%信頼区間〕）：6～11歳（88^{※5}/88例）100 [95.9, 100.0]、18～25歳（292^{※5}/294例）99.3 [97.6, 99.9]。抗体応答率の差〔両側95%信頼区間〕^{※6}：0.7 [-3.5, 2.4]。^{※1}：抗体濃度がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体濃度が定量上限（ULOQ）超の場合、ULOQの値が用いられた。^{※2}：臨床試験〔**⑫**の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、**⑤**の海外第Ⅲ相試験（18～25歳）〕を固定効果とした

ANCOVA。^{※3}：非劣性マージンは0.67〔幾何平均比（6～11歳/18～25歳）の両側95%信頼区間下限＞0.67〕と設定された。^{※4}：ベースライン時（初回免疫前）の抗体濃度がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体濃度の4倍以上の上昇が得られた場合と定義。^{※5}：中和抗体応答がみられた被験者数。^{※6}：非劣性マージンは-10%〔抗体応答率の差（6～11歳-18～25歳）の両側95%信頼区間下限＞-10%〕と設定

⑥安全性は、初回免疫として本剤（1価：起源株）50 μgの2回接種を完了後、追加免疫として本剤（1価：起源株）25 μg^{*}を1回接種した1,294例で評価。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況〔全体及びグレード3以上（重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象）〕は次のとおり。副反応の大部分は、接種後1日以内に発現し、持続期間中央値は3日。主な副反応（発現例数/評価例数、〔〕内はグレード3以上）：注射部位疼痛90.1%（1,152/1,279例）[1.9%（24/1,279例）]、リンパ節症27.8%（355/1,279例）[0.3%（4/1,279例）]、頭痛38.2%（489/1,280例）[1.7%（22/1,280例）]、疲労48.9%（625/1,279例）[3.7%（47/1,279例）]、筋肉痛21.0%（269/1,280例）[1.5%（19/1,280例）]

【薬効薬理】 **①**作用機序：本剤は脂質ナノ粒子に封入されたヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA（mRNA）を含有。脂質ナノ粒子によりmRNAは宿主細胞内に送達され、SARS-CoV-2のスパイク蛋白質を一過性に発現。発現したスパイク蛋白質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答を誘導

②変異株に対する中和抗体産生能 **⑦**〔1価（オミクロン株XBB.1.5）〕1価（オミクロン株XBB.1.5）製剤を21日間隔で2回投与したマウスにおいて、最終投与の2週間後にオミクロン株（XBB.1.5）に対する中和抗体の産生が認められた。また、1価（起源株）製剤を21日間隔で2回投与し、初回投与から90日後に1価（オミクロン株XBB.1.5）製剤を1回投与したマウスにおいても、最終投与の2週間後にオミクロン株（XBB.1.5）に対する中和抗体の産生が認められた

④〔1価（オミクロン株JN.1）〕1価（オミクロン株JN.1）製剤を21日間隔で2回投与したマウスにおいて、最終投与の2週間後にオミクロン株（JN.1）に対する中和抗体の産生が認められた。また、1価（起源株）製剤を21日間隔で2回投与し、初回投与から53日後に1価（オミクロン株JN.1）製剤を1回投与したマウスにおいても、最終投与の2週間後にオミクロン株（JN.1）に対する中和抗体の産生が認められた

〔**ダイチロナ**〕：**【臨床成績】** 有効性及び安全性に関する試験：本項での「初回免疫」とは、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者を対象にコミナティ筋注を3週又はスパイクバックス筋注を4週間隔で2回接種すること、「追加免疫」とは、初回免疫完了者を対象に3回目以降のコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンを追加接種することである

①国内第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）〔参考：ダイチロナ筋注（1価：起源株）〕：トジナメランを有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンであるコミナティ筋注（1価：起源株）〔以下、コミナティ（1価：起源株）〕又はエラソメランを有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンであるスパイクバックス筋注（1価：起源株）〔以下、スパイクバックス（1価：起源株）〕の初回免疫を完了後6ヵ月以上経過した18歳以上の成人及び高齢者を対象に、コミナ

ティ（1価：起源株）初回免疫完了者にはウフレンメランを有効成分として60 μ g含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンであるダイチロナ筋注（1価：起源株）〔以下、本剤（1価：起源株）〕又はコミナティ（1価：起源株）（トジナメランとして30 μ g）、スパイクバックス（1価：起源株）初回免疫完了者には本剤（1価：起源株）（ウフレンメランとして60 μ g）又はスパイクバックス（1価：起源株）（エラソメランとして50 μ g）を追加接種時の免疫原性及び安全性を検討 ④コミナティ（1価：起源株）初回免疫完了者209例〔本剤（1価：起源株）群：140例、コミナティ（1価：起源株）群：69例〕及びスパイクバックス（1価：起源株）初回免疫完了者212例〔本剤（1価：起源株）群：142例、スパイクバックス（1価：起源株）群：70例〕を対象としてSARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価を評価した結果、追加接種4週間後のGMFR比の両側97.5%信頼区間の下限がいずれも非劣性マージンを上回り、本剤（1価：起源株）のコミナティ（1価：起源株）及びスパイクバックス（1価：起源株）に対する非劣性が検証された（GMT：幾何平均抗体価、GMFR：幾何平均上昇倍率） ⑦コミナティ（1価：起源株）初回免疫完了者に本剤（1価：起源株）又はコミナティ（1価：起源株）を追加接種時

(1)血清中和抗体価

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

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

(1)血清中和抗体価

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

(2)中和抗体応答率※2、※5 [95%信頼区間]：本剤（1価：起源株）94.9% [89.7～97.9] 〈応答例数：129例〉、スパイクバックス（1価：起源株）92.8% [83.9～97.6] 〈応答例数：64例〉。

※1：追加接種4週間後の評価例数。 ※2：抗体価が定量下限未満の場合、解析には0.5×定量下限の値が用いられた。 ※3：調整済みGMFR及び95%信頼区間、並びに調整済みGMFR比及び97.5%信頼区間は、常用対数変換した中和抗体価を従属変数、投与群を独立変数、常用対数変換したベースライン中和抗体価

を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出。 ※4：非劣性マージン；調整済みGMFR比〔本剤（1価：起源株）群/コミナティ（1価：起源株）群又は本剤（1価：起源株）群/スパイクバックス（1価：起源株）群〕の両側97.5%信頼区間下限>0.67。

※5：中和抗体価が追加接種前から追加接種4週間後に4倍以上に上昇（中和抗体応答）した被験者の割合 ⑥安全性は、18歳以上の成人及び高齢者4,743例〔コミナティ（1価：起源株）初回免疫完了者2,433例〔本剤（1価：起源株）群：1,604例、コミナティ（1価：起源株）群：829例〕及びスパイクバックス（1価：起源株）初回免疫完了者2,310例〔本剤（1価：起源株）群：1,525例、スパイクバックス（1価：起源株）群：785例〕〕を対象に、治験薬を追加接種後28日間に発現した副反応を電子日誌又は問診等で収集し評価。本剤（1価：起源株）群全体で20%以上の発現割合の副反応の発現状況（事象全体及び重度）は次表のとおり。本剤（1価：起源株）群でみられた注射部位紅斑を除く事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は2～4日（中央値）。注射部位紅斑は接種3日目（中央値）に発現し、持続期間は4日（中央値）

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

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

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

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

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

②国内第Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）：コミナティ（1価：起源株）の初回免疫及びトジナメラン及びファムトジナメランを有効成分として含むコミナティRTU筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）〔以下、コミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）〕の追加免疫を完了後3ヵ月

以上経過した12歳以上の者、及びコミナティ（1価：起源株）の初回免疫及び追加免疫後にコミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）の追加免疫を完了後3ヵ月以上経過した12歳以上の者を対象に、ウフレンメラン及びテグレンメランを有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン（未承認）〔以下、本剤（2価：起源株/BA.4-5）〕（ウフレンメラン及びテグレンメランとして計60μg）又はコミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）（トジナメラン及びファムトジナメランとして計30μg）を追加接種時の免疫原性及び安全性を検討

①本剤（2価：起源株/BA.4-5）の追加接種を受けた被験者348例及びコミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）の追加接種を受けた被験者350例を対象としてSARS-CoV-2（オミクロン株BA.5系統）血清中和抗体価を評価した結果、調整済みGMT※2、※3（幾何平均抗体価）〔95%信頼区間〕は本剤〔2価：起源株/BA.4-5（未承認）〕群で390.741〔353.627～431.751〕（328例※1）、コミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）群で227.113〔205.169～251.405〕（321例※1）、調整済みGMT比※3、※4〔95%信頼区間〕は1.720〔1.516～1.952〕。中和抗体応答率※2、※5は本剤〔2価：起源株/BA.4-5（未承認）〕群で67.4%〔62.0～72.4〕（応答例数：221例）、コミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）群で45.8%〔40.2～51.4〕（応答例数：147例）、差※6〔95%信頼区間〕は21.6%〔14.0～28.8〕。追加接種4週間後のGMT比及び中和抗体応答率の差の両側95%信頼区間の下限がいずれも非劣性マージンを上回り、本剤（2価：起源株/BA.4-5）のコミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）に対する非劣性が検証された。※1：追加接種4週間後の評価例数。※2：抗体価が定量下限未満の場合、解析には0.5×定量下限の値が用いられた。※3：調整済みGMT/GMT比及び95%信頼区間は、常用対数変換した中和抗体価を従属変数、投与群を独立変数、常用対数変換したベースライン中和抗体価、年齢（12歳以上65歳未満、65歳以上）、及び最終の追加免疫からの接種間隔（3ヵ月以上6ヵ月未満、6ヵ月以上）を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出。※4：非劣性マージン；調整済みGMT比〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）群/コミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）群〕の両側95%信頼区間下限>0.67。※5：中和抗体価が追加接種前から追加接種4週間後に4倍以上に上昇（中和抗体応答）した被験者の割合。※6：非劣性マージン；中和抗体応答率の差〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）群-コミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）群〕の両側95%信頼区間下限>-10%

②安全性は、12歳以上の701例〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）（未承認）群：349例、コミナティRTU（2価：起源株/BA.4-5）群：352例〕を対象に、治験薬を追加接種後28日間に発現した副反応を電子日誌又は問診等で収集し評価。本剤（2価：起源株/BA.4-5）群での主な副反応の発現状況（事象全体及び重度）は次表のとおり。本剤（2価：起源株/BA.4-5）群でみられた注射部位紅斑を除く事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）。注射部位紅斑は接種3日目（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）

	本剤群 全体	本剤群 重度※1	コミナティ RTU群 全体	コミナティ RTU群 重度※1
注射部位疼痛	301 (86.2)	4 (1.1)	302 (85.8)	2 (0.6)
倦怠感	116 (33.2)	3 (0.9)	138 (39.2)	2 (0.6)
注射部位熱感	133 (38.1)	2 (0.6)	128 (36.4)	2 (0.6)
頭痛	66 (18.9)	0 (0.0)	79 (22.4)	0 (0.0)

発熱※2	47 (13.5)	5 (1.4)	44 (12.5)	1 (0.3)
注射部位腫脹	57 (16.3)	3 (0.9)	36 (10.2)	0 (0.0)
注射部位紅斑※3	29 (8.3)	1 (0.3)	19 (5.4)	0 (0.0)
筋肉痛	45 (12.9)	1 (0.3)	42 (11.9)	1 (0.3)

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

③国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）（参考：2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）：コミナティ筋注5～11歳用（1価：起源株）の初回免疫を完了後3ヵ月以上経過した5歳以上11歳以下の者を対象に、本剤（2価：起源株/BA.4-5）（未承認）（ウフレンメラン及びテグレンメランとして計20μg）又はコミナティ筋注5～11歳用（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）〔以下、コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）〕（トジナメラン及びファムトジナメランとして計10μg）を追加接種時の免疫原性及び安全性を検討

④本剤（2価：起源株/BA.4-5）の追加接種を受けた被験者74例及びコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）の追加接種を受けた被験者75例を対象としてSARS-CoV-2（オミクロン株BA.5系統）血清中和抗体価を評価した結果、調整済みGMT※2、※3（幾何平均抗体価）〔95%信頼区間〕は本剤〔2価：起源株/BA.4-5（未承認）〕群で1,644.228〔1,346.417～2,007.912〕（67例※1）、コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群で1,005.274〔812.690～1,243.494〕（59例※1）、調整済みGMT比※3、※4〔95%信頼区間〕は1.636〔1.221～2.190〕。中和抗体応答率※2、※5は本剤〔2価：起源株/BA.4-5（未承認）〕群で92.5%〔83.4～97.5〕（応答例数：62例）、コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群で89.8%〔79.2～96.2〕（応答例数：53例）、差※6、※7〔95%信頼区間〕は2.6%〔-7.8～13.8〕。追加接種4週間後のGMT比及び中和抗体応答率の差の両側95%信頼区間の下限がいずれも非劣性マージンを上回り、本剤（2価：起源株/BA.4-5）のコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）に対する非劣性が検証された。※1：追加接種4週間後の評価例数。※2：抗体価が定量下限未満の場合、解析には0.5×定量下限の値が用いられた。※3：調整済みGMT/GMT比及び95%信頼区間は、常用対数変換した中和抗体価を従属変数、投与群を独立変数、常用対数変換したベースライン中和抗体価及びSARS-CoV-2感染歴の有無を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出された。※4：非劣性マージン；調整済みGMT比〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）群/コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群〕の両側95%信頼区間下限>0.67。※5：中和抗体価が追加接種前から追加接種4週間後に4倍以上に上昇（中和抗体応答）した被験者の割合。※6：調整済み中和抗体応答率の差〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）群-コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群〕は、SARS-CoV-2感染歴の有無を層とするMantel-Haenszel法、その95%信頼区間は層別化されたNewcombe-Wilson score法に基づき算出された。※7：非劣性マージン；調整済み中和抗体応答率の差〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）群-コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群〕の両側95%信頼区間下限>-10%

⑤安全性は、5歳以上11歳以下の157例〔本剤（2価：起源株/BA.4-5）群：78例、コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群：79例〕を対象に、治験薬を追加接種後28日間に発現した副反応を電子日誌又は問診等で収集し評価。本剤（2価：起源株/BA.4-5）群での

主な副反応の発現状況（事象全体及び重度）は次表のとおり。
本剤（2価：起源株/BA.4-5）群でみられた注射部位紅斑を除く事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1～3日（中央値）。注射部位紅斑は接種3日目（中央値）に発現し、持続期間は4日（中央値）

	本剤群 全体	本剤群 重度※1	コミナティ群 全体	コミナティ群 重度※1
注射部位疼痛	67 (85.9)	0 (0.0)	69 (87.3)	0 (0.0)
倦怠感	19 (24.4)	0 (0.0)	14 (17.7)	1 (1.3)
注射部位熱感	37 (47.4)	1 (1.3)	20 (25.3)	0 (0.0)
頭痛	16 (20.5)	0 (0.0)	14 (17.7)	0 (0.0)
発熱※2	13 (16.7)	4 (5.1)	11 (13.9)	1 (1.3)
注射部位腫脹	20 (25.6)	1 (1.3)	13 (16.5)	0 (0.0)
注射部位紅斑 ※3	14 (17.9)	0 (0.0)	13 (16.5)	0 (0.0)
筋肉痛	6 (7.7)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)

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

【薬効薬理】①作用機序：本剤は脂質ナノ粒子に封入されたヌクレオシド修飾mRNAを含有する。mRNAは脂質ナノ粒子によ

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

【性状】 コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンは、SARS-CoV-2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）のスパイク蛋白質の全長又は一部をコードするRNAを含み、脂質等の添加剤を加えた溶液に分散した液剤又はその乾燥製剤

【備考】 再審査期間中（コストイベについて2031年11月27日まで。コミナティについて2029年2月13日まで。スパイクバックスについて2029年5月20日まで。ダイチロナについて2031年8月1日まで）

desmopressin acetate hydrate (JAN)
デスモプレシン酢酸塩水和物
バソプレシン誘導体

241

【基本電子添文】ミニリンメルトOD錠25・50μg, ミニリンメルトOD錠60・120・240μg, フェリングのデスモプレシン点鼻スプレー2.5・スプレー10・静注2025年4月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《ミニリンメルトOD錠120・240μg 2012.03.30承認 デスモプレシン点鼻液協和1978.08.01承認》
デスモプレシン *Desmopressin* 静注4μg 点鼻スプレー2.5μg (5mL) [経] スプレー10 (5mL) (フェリング)
デスモプレシン *Desmopressin* 点鼻スプレー0.01% (5mL) (ILS—高田)
ミニリンメルト *Minirinmelt* OD口腔内崩壊錠25・50・60・120・240μg (フェリング)

【組成】〔口腔内崩壊錠〕：1錠中デスモプレシンとして25μg, 50μg, 60μg, 120μg, 240μg
デスモプレシン酢酸塩水和物28μg, 66μgは、それぞれデスモプレシン25μg, 60μgに相当
〔注射液〕：1アンプル (1mL) 中4μg。pH：3.5～6.0 浸透圧比：約1
〔スプレー2.5〕：1瓶 (5mL) 中125μg。pH：3.5～5.0。1回噴霧量は2.5μg
〔スプレー10・スプレー0.01%〕：1瓶 (5mL) 中500μg。pH：4.8～5.2。1回噴霧量は10μg

【効能・効果】〔口腔内崩壊錠25・50μg〕：男性における夜間多尿による夜間頻尿。**効能関連注意**：本剤は、次の精査及び治療等を行った上でも、夜間多尿指数 (24時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量の割合) が33%以上、且つ夜間排尿回数が2回以上の場合にのみ考慮する ①夜間頻尿の原因には、夜間多尿の他に、前立腺肥大症、過活動膀胱等の膀胱蓄尿障害等があることから、夜間頻尿の原因が夜間多尿のみによることを確認する。前立腺肥大症及び過活動膀胱で夜間頻尿の症状を呈する場合には当該疾患の治療を行う。その上で、夜間頻尿の症状が改善しない場合には、次に示す夜間多尿の精査及び治療を行った上で、本剤の投与の可否を考慮できる ②夜間多尿の原因となる疾患 (高血圧症、糖尿病、心不全、腎不全、肝胆道疾患、睡眠時無呼吸症候群など) があることに留意し、投与前に血圧測定、心電図、血液・尿検査等の臨床検査や問診等を実施する。これらの疾患が認められた場合は、当該疾患の治療を行う (禁忌③⑥参照) ③飲水制限などの生活指導及び行動療法を行う (禁忌②参照)
〔口腔内崩壊錠60・120・240μg〕：①製剤共通：中枢性尿崩症 ②120・240μg錠：尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症。**効能関連注意** ①夜尿症 ②原則として6歳以上の患者に使用する (特定背景関連注意⑤, 臨床成績①参照) ③使用前に観察期を設け、起床時尿を採取し、夜尿翌朝尿浸透圧の平均値が800mOsm/L以下あるいは尿比重の平均値が1.022以下を目安とし、尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認する

(臨床成績①参照) ②中枢性尿崩症：多飲・多尿・低比重尿を示す疾患として中枢性尿崩症 (バソプレシン感受性尿崩症)・心因性多飲症・腎性尿崩症・高カルシウム血症に基づく多尿症がある。これら各種疾患に基づく多尿を鑑別し、バソプレシン欠乏による尿崩症のみに使用する

〔注射〕：次の疾患の自然発生性出血、外傷性出血及び抜歯時、手術時出血の止血管理；軽症・中等症血友病A (第Ⅷ因子凝固活性が2%以上の患者)、Type I・Type II Aのvon Willebrand病。**効能関連注意**：血液凝固因子を直接体内へ補充する血液製剤とは異なり、単回投与して体内に生産・貯蔵されている第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子を血中に放出させて止血をもたらすものである。したがって、これらの因子を全く欠く患者及び本剤を投与してもこれら因子の明らかな活性増加が期待できない患者へは使用しない

〔スプレー2.5〕：中枢性尿崩症。**効能関連注意**：多飲・多尿・低比重尿を示す疾患として中枢性尿崩症 (バソプレシン感受性尿崩症)・心因性多飲症・腎性尿崩症・高カルシウム血症に基づく多尿症がある。これら各種疾患に基づく多尿を鑑別し、バソプレシン欠乏による尿崩症のみに使用する

〔スプレー10・スプレー0.01%〕：尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う次の疾患；夜尿症。**効能関連注意** ①使用前に観察期を設け、起床時尿を採取し、夜尿翌朝尿浸透圧の平均値が800mOsm/L以下あるいは尿比重の平均値が1.022以下を目安とし、尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認する (臨床成績参照) ②原則として6歳以上の患者に使用する (特定背景関連注意④, 臨床成績参照)

【用法・用量】〔口腔内崩壊錠25・50μg〕：デスモプレシンとして1日1回就寝前50μg経口投与。**用法関連注意** ①年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能等の状態から低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる場合には、25μgから開始することを考慮する (特定背景関連注意③, 重大な副作用④, 臨床成績②参照) ②夜間多尿による夜間頻尿の治療における飲水制限などの生活指導及び行動療法の必要性、並びに投与中の低ナトリウム血症の発現予防における水分管理の必要性を考慮し、水なしで飲む。なお、口の中 (舌下) に入れると速やかに溶ける ③投与開始後8週から12週を目安に、症状の改善が認められない場合は、中止を考慮する

〔口腔内崩壊錠60・120・240μg〕：デスモプレシンとして ①尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症：1日1回就寝前120μgから経口投与し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前240μgに増量できる ②中枢性尿崩症：1回60～120μgを1日1～3回経口投与。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1回投与量は240μgまでとし、1日投与量は720μgを超えない。**用法関連注意** ①効能共通 ②a低ナトリウム血症の発現を防止するため、低用量から本剤を開始する。また、投与量の増量は慎重に行う (重大な副作用参照) ③b食後投与から食前投与に変更した場合、投与後に血漿中デスモプレシン濃度が高くなり有害事象の発現リスクが上昇する可能性があることに留意して、患者ごとに本剤の投与と食事のタイミングを検討する (薬物動態②参照) ④c食直後投与では目的とする有効性が得られない可能性があるため、食直後の投与は避けることが望ましい (薬物動態②参照) ④d夜尿症及び中枢性尿崩症の治療における水分摂取管理の重要性を考慮し、水なし

で飲む。なお、口の中（舌下）に入れると速やかに溶ける ②
夜尿症：本疾患は年齢とともに自然に軽快，治療する傾向がみ
られるので，定期的（3ヵ月前後）に治療を1～2週間中止して
患者の夜尿状況を観察するなど，漫然と投与を継続しない ③
中枢性尿崩症：小児の中枢性尿崩症の治療において本剤60μg
投与で過量投与が懸念される場合は，デスマプレシン経鼻製剤
の使用を考慮する（特定背景関連注意⑤参照）

〔注射〕：デスマプレシン酢酸塩水和物として血友病Aに0.2～
0.4μg/kg，von Willebrand病に0.4μg/kg，生理食塩液約20mL
に希釈し10～20分かけて緩徐に静注。術前投与には，予定され
る外科的処置の30分前に同様に静注。用法関連注意：本剤は短
期の止血に用いられるものであり，原則として反復，継続して
使用しない。やむを得ず24時間以内に反復投与する場合は，反
応性が減弱することがあるので，患者の反応性を十分観察する

〔スプレー2.5〕：デスマプレシン酢酸塩水和物として1回5～
10μg，小児は2.5～5μg，1日1～2回鼻腔内に投与。投与量は
患者の飲水量，尿量，尿比重，尿浸透圧により適宜増減

〔スプレー10・スプレー0.01%〕：デスマプレシン酢酸塩水和物
として1日1回就寝前に10μgから鼻腔内に投与を開始し，効果
不十分な場合は，1日1回就寝前に20μgに増量。1日最高用量は
20μg。用法関連注意：本疾患は年齢とともに自然に軽快，治
療する傾向がみられるので，定期的（3ヵ月前後）に治療を1～
2週間中止して患者の夜尿状況を観察するなど，漫然と投与を継
続しない

【警告】〔口腔内崩壊錠25・50μg〕：本剤の抗利尿作用によ
り過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能
性があり，また，デスマプレシン酢酸塩水和物を使用した患者
で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることか
ら，患者及びその家族に対して，水中毒（低ナトリウム血症）
が発現する場合があること，水分摂取管理の重要性について十
分説明・指導する（重要な基本的注意①②，重大な副作用④
参照）

〔口腔内崩壊錠60・120・240μg・スプレー10・スプレー
0.01%〕：デスマプレシン酢酸塩水和物，デスマプレシン酢酸
塩水和物経鼻製剤を夜尿症に対し使用した患者で重篤な低ナ
トリウム血症による痙攣が報告されていることから，患者及び
その家族に対して，水中毒（低ナトリウム血症）が発現する場
合があること，水分摂取管理の重要性について十分説明・指導
する（重大な副作用，〔口腔内崩壊錠60・120・240μg〕重要
な基本的注意①④⑥，〔スプレー10・スプレー0.01%〕重要な
基本的注意①②参照）

【禁忌】〔口腔内崩壊錠25・50μg〕：①低ナトリウム血症の
患者又はその既往歴のある患者〔低ナトリウム血症が増悪又
は発現するおそれがある〕（重大な副作用④参照）②習慣性
又は心因性多飲症の患者（尿生成量が40mL/kg/24時間を超え
る）〔低ナトリウム血症が発現しやすい〕（効能関連注意，重
大な副作用④参照）③心不全又はその既往歴あるいはその疑
いがある患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。また，心
不全が増悪又は発現するおそれがある〕（効能関連注意，重
要な基本的注意③，重大な副作用④⑥参照）④利尿薬による治
療を要する体液貯留又はその既往歴のある患者〔低ナトリウ
ム血症が発現しやすい〕（重要な基本的注意③，重大な副作用
④参照）⑤抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者〔低ナト
リウム血症が発現しやすい〕（重大な副作用④参照）⑥中等
度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス
が50mL/分未満）（効能関連注意，特定背景関連注意②④参

照）⑦本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 ⑧チ
アジド系利尿剤，チアジド系類似剤，ループ利尿剤を投与中の
患者（相互作用①参照）⑨副腎皮質ステロイド剤（注射剤，
経口剤，吸入剤，注腸剤，坐剤）を投与中の患者（相互作用
①参照）

〔口腔内崩壊錠60・120・240μg〕：①低ナトリウム血症の患
者〔低ナトリウム血症を増悪させるおそれがある〕（重大な副
作用参照）②習慣性又は心因性多飲症の患者（尿生成量が
40mL/kg/24時間を超える）〔低ナトリウム血症が発現しやす
い〕（重大な副作用参照）③心不全の既往歴又はその疑いが
あり利尿薬による治療を要する患者〔低ナトリウム血症が発
現しやすい〕（重大な副作用参照）④抗利尿ホルモン不適合
分泌症候群の患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい〕（重
大な副作用参照）⑤中等度以上の腎機能障害のある患者（クレ
アチニンクリアランスが50mL/分未満）（特定背景関連注意
②④参照）⑥本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〔注射〕：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者（重
大な副作用④参照）

〔スプレー10・スプレー0.01%〕：低ナトリウム血症の患者
〔低ナトリウム血症を増悪させるおそれがある〕（重大な副作
用参照）

〔口腔内崩壊錠25・50μg〕：【重要な基本的注意】①投与中に
低ナトリウム血症による水中毒症状を来すことがあるので，次
の点に注意する（警告，重大な副作用④参照）④a 飲水制限を行
い，点滴・輸液による水分摂取量も考慮する ④b 開始前に血清
ナトリウム値の測定を行い，投与の適否を判断する ④c 投与中
は開始又は増量から1週以内（3～7日），1ヵ月後，及びその後
は定期的に血清ナトリウム値の測定を行い，血清ナトリウム値
が急激な低下を認めた場合や目安として135mEq/L未満を認め
た場合には，中止する ④d 投与中は定期的に患者の状態を観察
し，水中毒を示唆する症状（倦怠感，頭痛，悪心・嘔吐等）が
認められた場合には，直ちに中断し，血清ナトリウム値を測定
する ②低ナトリウム血症による水中毒症状の発現及び重篤化
を避けるために患者及びその家族に次の点について十分説明・
指導する（警告，重大な副作用④参照）④a 投与初期には頻回の
血液検査（血清ナトリウム値測定）が必要であり，医師の指示
に従い検査を受ける ④b 食事を含め，投与の2～3時間前より起
床時迄の水分の摂取は最小限とする。過度に水分を摂取してし
まった場合は投与を行わない ④c 水分や電解質のバランスが崩
れ，水分補給が必要となる急性疾患（全身性感染症，発熱，胃
腸炎等）を合併している場合は中断する ④d 低ナトリウム血症
による水中毒を示唆する症状（倦怠感，頭痛，悪心・嘔吐等）
が現れた場合には直ちに中断し，速やかに医師に連絡する ④e
他院や他科を受診する際には，本剤投与中である旨を担当医師
に報告する ③開始前に臨床検査及び問診を実施し，本剤によ
り低ナトリウム血症が発現するおそれがある基礎疾患（心不全
や体液貯留を伴う疾患等）が認められた場合には，投与を行わ
ない（禁忌③④参照）【特定背景関連注意】①合併症・既往歴
等のある患者 ④a 高血圧を伴う循環器疾患，高度動脈硬化症，
冠動脈血栓症，狭心症の患者：血圧上昇により症状を悪化させ
るおそれがある ④b 下垂体前葉不全を有する患者：低ナトリウ
ム血症が発現しやすい（重大な副作用④参照）②腎機能障害患
者 ④a 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリ
アランスが50mL/分未満）：投与しない。血中半減期の延長，
血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある
（禁忌⑥，薬物動態⑥参照）④b 軽度の腎機能障害のある患者

(クレアチニンクリアランスが50～80mL/分)：血中半減期の延長，血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある（薬物動態⑥参照） ③高齢者：患者の状態を勘案して25μgから開始することも十分に検討する。また，患者の状態を観察しながら慎重に投与する。低ナトリウム血症が発現しやすい傾向がある（用法関連注意①，重大な副作用④，臨床成績②参照）

【相互作用】 ①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 ・トリクロルメチアジド含有製剤（フルイトラン，イルトラ） ・ヒドロクロロチアジド含有製剤（ヒドロクロロチアジド，エカード，ミカトリオ，ミコンビ，コディオ，プレミネント） ・ベンチルヒドロクロロチアジド含有製剤（ベハイド） チアジド系類似剤 ・インダパミド（ナトリックス） ・トリパミド（ノルモナール） ・メフルシド（バイカロン） ループ利尿剤 ・フロセミド（ラシックス） ・トラセミド（ルブラック） ・アゾセミド（ダイアート） （禁忌⑧，重大な副作用④参照）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある
副腎皮質ステロイド剤（注射剤，経口剤，吸入剤，注腸剤，坐剤） ・プレドニゾン（プレドニン） ・プレドニゾンリン酸エステルナトリウム（プレドネマ） ・プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム（水溶性プレドニン） ・ベタメタゾン含有製剤（リンデロン，セレストミン） ・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（リンデロン） ・デキサメタゾン（デカドロン） ・デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デカドロン） ・デキサメタゾンバルミン酸エステル（リメタゾン） ・ヒドロコルチゾン（コートリル） ・ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム（ハイドロコートン） ・ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（ソル・コーテフ）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある	機序不明

・トリアムシノロン（レダコート）
・トリアムシノロンアセトニド（ケナコルト-A）
・ブデソニド含有製剤（バルミコート，シムビコート，ビレーズトリエアロスフィア）
・ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（キュバール）
・メチルプレドニゾン（メドロール）
・メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール）
・メチルプレドニゾン酢酸エステル（デボ・メドロール）
・モメタゾンフランカルボン酸エステル含有製剤（アズマネックス，エナジア，アテキュラ）
・フルチカゾンプロピオン酸エステル含有製剤（フルタイド，アドエア，フルティフォーム）
・フルチカゾンフランカルボン酸エステル含有製剤（アニュイティ，レルベア，テリルジー）
・シクレソニド（オルベスコ）
・コルチゾン酢酸エステル（コートン）
・フルドロコルチゾン酢酸エステル（フロリネフ）
（禁忌⑨，重大な副作用④参照）

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ・イミプラミン塩酸塩等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ・フルボキサミンマレイン酸塩等 その他の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤 ・クロルプロマジン ・カルバマゼピン ・クロルプロバミド等 （重大な副作用④参照）	低ナトリウム血症による痙攣発作の報告があるので，血清ナトリウム値等をモニターする	抗利尿ホルモンを分泌し，体液貯留のリスクを増すことがある
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ・インドメタシン等 （重大な副作用④参照）	低ナトリウム血症による水中毒症状が発現するおそれがあるため，倦怠感，頭痛，悪心・嘔吐等の発現に注意する	体液貯留のリスクを増すことがある
ロベラミド塩酸塩 （重大な副作用④，薬物動態⑦参照）	本剤の血中濃度が増加し，薬効が延長するおそれがある	抗利尿作用が持続することで，体液貯留/低ナトリウム血症のリスクを増すおそれがある
低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤 ・スピロノラクトン ・オメプラゾール等 （重大な副作用④参照）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある

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

①重大な副作用 ①**低ナトリウム血症** (0.8%)：低ナトリウム血症による脳浮腫、昏睡、痙攣等の重篤な水中毒症状が現れることがある。異常が認められた場合には中止して、水分摂取を制限し、必要場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置する。低ナトリウム血症が認められた患者では、再開しない（警告、禁忌①～⑤、用法関連注意①、重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①⑥③、相互作用①②参照） ②**うっ血性心不全**（頻度不明）：うっ血性心不全の初期症状（下腿浮腫、急激な体重増加、労作時息切れ、起座呼吸など）の発現に注意し、これらの症状が認められた場合には中止し、適切な処置を行う。うっ血性心不全が認められた患者では、再開しない（禁忌③参照）

②その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	血中ナトリウム減少、BNP増加		
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、傾眠	情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動
胃腸障害		便秘、口内乾燥、下痢	悪心、腹部不快感、口腔浮腫、口唇浮腫
一般・全身障害及び投与部位の状態		末梢性浮腫、顔面浮腫、浮腫	疲労
血管障害		血圧上昇	
腎及び尿路障害			血中尿素増加
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			発疹、蕁麻疹、全身性掻痒感、湿疹

【過量投与】 ①症状：過量投与（用法及び用量を超える量）による過剰な水分貯留に伴い低ナトリウム血症のリスクが高まり、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、痙攣、意識喪失等が現れることがある ②処置：投与を中止して、水分摂取を制限し、必要場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置する。また、症状の改善がみられない場合には専門的な知識を有する医師による治療を考慮する 【適用上の注意】 薬剤交付時の注意 ①開封したとき水分と光に不安定なため、乾いた手で使用直前にプリスターシートから取り出す ②プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出す。欠けや割れが生じた場合は全量服用する。通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【口腔内崩壊錠60・120・240μg】：【重要な基本的注意】 ①夜尿症 ②投与中に水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意する（警告、重大な副作用参照） ③過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意する ④本剤による治療を1週間以上続ける場合には、血漿浸透圧及び血清ナトリウム値の検査を実施する ⑤投与中は定期的（1ヵ月毎）に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に十分注意する ⑥水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導する（警告、重大な副作用参照） ⑦投与の2～3時間前（夕食後）より

翌朝迄の飲水は極力避ける。過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わない。水分や電解質のバランスが崩れ、水分補給が必要となる急性疾患（全身性感染症、発熱、胃腸炎等）を合併している場合は中止する ⑧就眠前の排尿を徹底し、指示された投与量を厳守する ⑨水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）が現れた場合には直ちに中断し、速やかに医師に連絡する ⑩他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告する ⑪中枢性尿崩症 ⑫口渇中枢異常を伴う症候性尿崩症の患者では水出納のバランスがくずれやすいので、投与中は血清ナトリウム値に十分注意する ⑬投与中に水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意する（重大な副作用参照） ⑭過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意する ⑮適正な飲水量及び適正な用法の習得並びに維持量を決定するまで、入院するなど必要な処置をとることが望ましい ⑯投与中は患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に十分注意する ⑰水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導する（重大な副作用参照） ⑱指示された飲水量、用法・用量を厳守する ⑲過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わない。発熱、喘息等の飲水が増加する疾患を合併している場合は特に注意する ⑳水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）が現れた場合には直ちに中断し、速やかに医師に連絡する ㉑他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告する ㉒尿量が自然に減少する患者がいるので観察を十分にし、漫然と投与しない 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ㉓高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者：血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある ㉔下垂体前葉不全を伴う患者：低ナトリウム血症が発現しやすい（重大な副作用参照） ②腎機能障害患者 ㉕中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）：投与しない。血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められる（禁忌⑤、薬物動態⑥参照） ㉖軽度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50～80mL/分）：血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められる（薬物動態⑥参照） ③妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。妊娠中の投与に関する観察研究において、新生児1例に奇形が認められ、また、文献報告にて、新生児6例に本剤と直接的な影響は考えにくい低出生体重児・先天性奇形等の異常が認められている ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト母乳中へ移行することが報告されている ⑤小児等：低出生体重児、新生児、乳児及び6歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない（効能関連注意①④、用法関連注意③参照） ⑥高齢者：症状を観察しながら慎重に投与する。生理機能が低下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ・イミプラミン塩酸塩等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ・フルボキサミンマレイン酸塩等 その他の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤 ・クロルプロマジン	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターする	抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある

・カルバマゼピン ・クロルプロバミド等 (重大な副作用参照)		
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ・インドメタシン等 (重大な副作用参照)	水中毒が発現しやすい可能性があるため、浮腫等の発現に注意する	水分貯留のリスクを増すことがある
ロベラミド塩酸塩 (重大な副作用、薬物動態⑦参照)	本剤の血中濃度が増加し、薬効が延長する可能性がある	抗利尿作用が持続することで、水分貯留/低ナトリウム血症のリスクを増す可能性がある
〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤〕 チアジド系利尿剤 ・トリクロルメチアジド ・ヒドロクロロチアジド等 チアジド系類似剤 ・インダパミド等 ループ利尿剤 ・フロセミド等 スピロノラクトン オメプラゾール等 (重大な副作用参照)	低ナトリウム血症が発現するおそれがある	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある

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

①**重大な副作用 脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒**（頻度不明）：異常が認められた場合には中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置する（警告、禁忌①～④、用法関連注意①a、重要な基本的注意①ab②bc、特定背景関連注意①b、相互作用参照）

②その他の副作用

	10%以上	1～2%未満	頻度不明
代謝	低ナトリウム血症		浮腫
精神神経系		頭痛	強直性痙攣、眠気、めまい、不眠、情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動
過敏症			全身痒痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹
消化器		腹痛	悪心・嘔吐、食欲不振
循環器			顔面蒼白、のぼせ
その他		全身倦怠感、口渇、肝機能異常	発汗、発熱

【過量投与】 ①症状：過量投与（用法・用量を超える量）により水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、悪心、痙攣、意識喪失等が現れることがある ②処置：投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置する。また、症状の改善がみられない場合には専門的な知識を有する医師による治療を考慮する 【適用上の注意】 薬剤交付時の注意 ①開封したとき水分と光に不安定なため、使用直前にブリストアシートから取り出す ②ブリストアシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出す。欠けや割れが生じた場合は全量服用する。錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある 【その

他の注意】 ①臨床使用に基づく情報：夜間頻尿を対象とした経鼻製剤の海外臨床試験において、因果関係は明らかではないが、血清ナトリウム値が125mmol/L以下となった5例のうち4例に副腎皮質ステロイド剤が併用されていたとの報告がある ②非臨床試験に基づく情報：動物実験（ラット）で泌乳低下（母乳の出が悪くなる）の可能性が示唆されている 【保存等】 室温保存。有効期間：3年

〔注射〕：【重要な基本的注意】 ①本剤により軽度の血圧上昇及び心拍数の増加を認めることがあるので観察を十分に行う ②本剤により、頭痛、冷感、嘔気等の水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意する（重大な副作用a参照） a血清ナトリウム値をモニターすることが望ましい b過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 a高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者：血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある b下垂体前葉不全を伴う患者：水中毒等が発現しやすい（重大な副作用a参照） ②腎機能障害患者 慢性腎障害患者：症状が悪化するおそれがある ③妊婦 a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 b妊娠中毒症患者：症状が悪化するおそれがある ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑤小児等：低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑥高齢者：症状を観察しながら慎重に投与する。生理機能が低下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧剤	血圧が過度に上昇するおそれがある	本剤は弱い血圧上昇作用を有する
三環系抗うつ剤 ・イミプラミン塩酸塩等 (重大な副作用c参照)	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告がある で、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターする	抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある

【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 a脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒**（頻度不明）：異常が認められた場合には中止し、高張食塩水の注入、フロセミド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①b、相互作用参照） b**アナフィラキシー**（頻度不明）：（禁忌参照）

②その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
代謝		口渇、低ナトリウム血症	浮腫
精神神経系	頭痛	めまい	強直性痙攣、眠気
過敏症			全身痒痒感、蕁麻疹、発疹
消化器		嘔気	腹痛、嘔吐
循環器	顔面潮紅、熱感、のぼせ	結膜充血、動悸、徐脈	顔面蒼白
その他		乏尿、全身倦怠感	投与部位の紅斑、腫脹又は灼熱感

発現頻度は、使用成績調査を含む

【過量投与】①症状：水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、嘔気、痙攣、意識喪失等が現れることがある ②処置：中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張もしくは高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：4年

【スプレー2.5】：【重要な基本的注意】①渇中枢異常を伴う症候性尿崩症の患者では水出納のバランスがくずれやすいので、投与中は血清ナトリウム値に十分注意する ②投与中に水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意する（重大な副作用参照） ③投与中は患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に十分注意する ④水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導する（重大な副作用参照） ⑤指示された飲水量、用法・用量を厳守する ⑥過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わない。発熱、喘息等の飲水が増加する疾患を合併している場合は特に注意する ⑦水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）が現れた場合には直ちに中断し、速やかに医師に連絡する ⑧他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告する ⑨尿量が自然に減少する患者がいるので観察を十分にし漫然と投与しない 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者：血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある ③下垂体前葉不全を伴う患者：病状が不安定なため、水中毒等が発現しやすい（重大な副作用参照） ④アレルギー性鼻炎を起こしたことの患者 ⑤鼻疾患を有する患者：鼻腔内投与のため吸収が安定しないおそれがある ⑥本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ⑦妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の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 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 ⑨小児等：低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑩高齢者：症状を観察しながら慎重に投与する。生理機能が低下している

【相互作用】併用注意

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ・イミプラミン塩酸塩等 (重大な副作用参照)	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターする	抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある

【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 脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒（頻度不明）：異常が認められた場合には中止し、高張食塩水の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意②③、特定背景関連注意①⑥、相互作用参照）

②その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満
代謝	浮腫、低ナトリウム血症	

精神神経系	頭痛	強直性痙攣、眠気、めまい、不眠
過敏症		全身痒痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹
消化器	嘔気・嘔吐	食欲不振、腹痛
循環器		顔面蒼白、のぼせ
その他	鼻粘膜刺激	鼻炎、発汗、全身倦怠感、鼻出血、発熱

発現頻度は、点鼻液0.01%の承認時までの臨床試験及び1982年4月までの副作用頻度調査、スプレー2.5の承認時までの臨床試験、スプレー10の承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく

【過量投与】①症状：水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、嘔気、痙攣、意識喪失等が現れることがある ②処置：投与を中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張若しくは高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う 【適用上の注意】 薬剤交付時の注意 ①投与時：投与前には吸収を安定させるため鼻をかむなどの注意をする ②スプレーによる鼻腔内投与法：電子添文参照 ③保管：使用しないときは、冷蔵庫等で瓶を立てた状態にして保管する。注意：ポケット等、体温が直接伝わる場所に入れて携帯すると液漏れを起こすおそれがあるので、携帯時には収納ケースにおさめてバッグ等に入れて携帯する 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：動物実験（ラット）で泌乳低下（母乳の出が悪くなる）の可能性が示唆されている 【保存等】 凍結を避け、10℃以下に保存。有効期間：3年

【スプレー10】：【重要な基本的注意】①投与中に水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意する（警告、重大な副作用参照） ②過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意する ③本剤による治療を1週間以上続ける場合には、血漿浸透圧及び血清ナトリウム値の検査を実施する ④投与中は定期的（1ヵ月毎）に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に十分注意する ⑤水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導する（警告、重大な副作用参照） ⑥投与の2～3時間前（夕食後）より翌朝迄の飲水は極力避ける。過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わない。発熱、喘息等の飲水が増加する疾患を合併している場合は特に注意する ⑦就眠前の排尿を徹底し、指示された投与量を厳守する ⑧水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）が現れた場合には直ちに中断し、速やかに医師に連絡する ⑨他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者：血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある ③下垂体前葉不全を伴う患者：水中毒が発現しやすい（重大な副作用参照） ④アレルギー性鼻炎を起こしたことの患者 ⑤鼻疾患を有する患者：鼻腔内投与のため吸収が安定しないおそれがある ⑥本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ⑦妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の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 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 ⑨小児等：低出生体重児、新生児、乳児及び6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない（効能関連注意②参照） ⑩高齢者：症状を観察しながら慎重に投与する。生理機能が低

下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ・イミプラミン塩酸塩等 (重大な副作用参照)	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターする	抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある

【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 脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒
(頻度不明)：異常が認められた場合には中止し、高張食塩水
の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行う(警告、禁
忌、重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①⑥、相互作
用参照)

②その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満
代謝	浮腫、低ナトリウム血症	
精神神経系	頭痛	強直性痙攣、眠気、めまい、不眠
過敏症		全身痒疹感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹
消化器	嘔気・嘔吐	食欲不振、腹痛
循環器		顔面蒼白、のぼせ
その他	鼻粘膜刺激	鼻炎、発汗、全身倦怠感、鼻出血、発熱

発現頻度は、点鼻液0.01%の承認時までの臨床試験及び1982年
4月までの副作用頻度調査、スプレー2.5の承認時までの臨床試
験、スプレー10の承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基
づく

【過量投与】 ①症状：過量投与(用法・用量を超える量)によ
り水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、
冷感、嘔気、痙攣、意識喪失等が現れることがある ②処置：
投与を中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張若しくは
高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う

【適用上の注意】 薬剤交付時の注意 ①投与時：投与前には吸
収を安定させるため鼻をかむなどの注意をする ②スプレーに
よる鼻腔内投与法：電子添文参照 ③保管 ④使用しないとき
は、高温を避け、瓶を立てた状態にして保管する ⑤注意：ポ
ケット等、体温が直接伝わる所に入れて携帯すると液漏れ
を起こすおそれがあるので、携帯時には収納ケースにおさめて
バッグ等に入れて携帯する 【その他の注意】 非臨床試験に基
づく情報：動物実験(ラット)で泌乳低下(母乳の出が悪くなる
の)可能性が示唆されている 【保存等】 室温保存。有効期
間：2年

【口腔内崩壊錠25・50μg】：【薬物動態】 (デスモプレシンと
して。#：承認用法・用量は、成人男性には、1日1回就寝前に
50μgを経口投与) ①血中濃度：日本人健康成人男性に60、
120、240μg[#](各6例)を水負荷の条件下で単回経口投与時の
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
とおりで、投与量60、120、240μg(水を用いず舌下で溶解し
て投与)に応じてAUC及びC_{max}が増加

パラメータ	60μg	120μg	240μg
AUC _t (pg・ h/mL)	23.25 ± 4.48	50.84 ± 7.46	139.90 ± 10.99

AUC _{inf} (pg・ h/mL)	35.61 ± 9.01	61.95 ± 9.96	150.24 ± 14.17
C _{max} (pg/mL)	16.57 ± 2.52	33.26 ± 1.46	56.80 ± 8.80
T _{max} (h)	0.71 ± 0.10	0.88 ± 0.14	0.79 ± 0.19
t _{1/2} (h)	1.63 ± 0.56	2.13 ± 0.66	2.00 ± 0.15

②吸収 食事の影響：日本人健康成人男性16例に120μg[#]を食
後に経口投与時、空腹時と比較し平均AUC_tは27%に、平均C_m

a_{max}は26%に減少 ③分布 ④体組織への分布 ⑤外国人健

康成人男性23例に1.78μgを単回静注[#]した結果、定常状態にお

ける分布容積は26.5L ④ラットに¹²⁵I-デスモプレシン0.2μgを

点鼻投与30分後に、甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順での分布が

認められた ⑥蛋白結合率：限外ろ過法により、ヒト血清蛋白

に対する2～100pg/mLの¹²⁵I-デスモプレシンの結合率を*in vitro*

試験にて検討したところ、結合率は74.0%～76.3% ④代謝：

ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、デスモ

プレシンは肝臓ではCYP450による代謝はほとんどないことが

示された。したがって、*in vivo*でヒトのCYP450で代謝される

可能性は低いと考えられた。一方、ラット肝臓組織ホモジネー

トを用いた*in vitro*試験では、デスモプレシンの代謝物の生成が

認められており、本剤の一部は肝臓で代謝されると考えられる

⑤排泄：外国人健康成人男性23例に1.78μgを単回静注[#]した結

果、全身クリアランスは7.6L/hr。外国人健康成人男女6例に

1.78μgを単回静注した結果、52%(44%～60%)が未変化体

として尿中に排泄 ⑥特定の背景を有する患者 腎機能障害患

者：外国人成人男女22例を対象として、デスモプレシンの薬物

動態に対する腎機能障害の影響を検討。1.78μgを腎機能の正常

者(クレアチニンクリアランス：>80mL/分、5例)、軽度の腎

機能障害患者(クレアチニンクリアランス：50～80mL/分、6

例)、中等度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス：

30～49mL/分、5例)及び高度の腎機能障害患者(クレアチニ

ンクリアランス：5～29mL/分、6例)に単回静注[#]した結果、

腎機能障害の重症度に応じて全身クリアランスが低下し、正常

者に比べ軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者ではそれぞれ

0.7倍、0.4倍、0.3倍に低下。また、正常者に比べ軽度、中等度

及び高度の腎機能障害患者では、AUCはそれぞれ1.5倍、2.4

倍、3.7倍に増加し、消失相半減期はそれぞれ1.4倍、2.4倍、3.2

倍に延長(特定背景関連注意②③⑥参照) ⑦薬物相互作用：外

国人健康成人男女20例にロペラミド投与後にデスモプレシン

400μg[#]を含有する錠剤(デスモプレシン錠：国内未承認)を

経口投与時、デスモプレシン錠を単独投与時と比較して、デス

モプレシンのAUC、C_{max}はそれぞれ3.1倍、2.3倍に増加。また、

エリスロマイシン投与後にデスモプレシン錠を投与した場合

には、デスモプレシンのAUC、C_{max}に有意な変化は認めら

れなかった(相互作用②参照) 【臨床成績】 ①有効性及び安全

性に関する試験：国内第Ⅲ相試験 ③夜間多尿による夜間頻尿

を有する男性患者を対象に、本剤50μg、25μg又はプラセボを

1日1回、就寝前に12週間経口投与して有効性及び安全性を評価

する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。主要評価項目

である投与12週間の一晩あたりの平均夜間排尿回数の変化量※

において、本剤50μg、25μgはプラセボ群に比べて有意に減少

投与群(症例数)	変化量(回) (95%信頼区間)	プラセボとの比較 (95%信頼区間)
50μg(108)	-1.21(-1.33, -1.09)	-0.45(-0.61, -0.28) P<0.0001

25 μ g (113)	-0.96 (-1.08, -0.84)	-0.20 (-0.36, -0.04) P=0.0143
プラセボ (117)	-0.76 (-0.88, -0.64)	—

※：最小二乗平均値と95%信頼区間の結果。解析には投与群、Visit (1週, 4週, 8週, 12週), 年齢 (65歳未満, 65歳以上) を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした反復測定の変分分散分析を用いた

⑥副作用の発現割合は、本剤25 μ g 7.0% (8/115), 50 μ g 5.5% (6/109), プラセボ6.0% (7/117) で、1%以上に認められた副作用は、本剤25 μ gで脳性ナトリウム利尿ペプチド増加1.7% (2/115), 50 μ gで低ナトリウム血症1.8% (2/109) ②その他：国内臨床試験の併合解析の結果、高齢の患者や低体重の患者では低ナトリウム血症が発現しやすい傾向が認められた (用法関連注意①, 特定背景関連注意③参照) 【薬効薬理】①作用機序 ①バソプレシンV₂受容体に対する作用：デスモプレシンのラットにおけるバソプレシンV₁, V₂受容体及びオキシトシン受容体に対する結合親和性 (K_i) はそれぞれ1,748, 1.04, 481nmol/Lで、バソプレシンV₂受容体に選択的な結合親和性を示した (K_i: 1.04nmol/L)。ムスカリン受容体 (M1, M2, M3) への結合親和性はほとんど認められなかった (K_i> 1×10⁵nmol/L) ①水及び尿素透過性亢進作用：単離したゴールデンハムスター腎髄質内層部集合管で、管腔膜側から基底膜側への水及び尿素的透過性を、デスモプレシンはそれぞれ0.01nmol/L以上, 0.1nmol/L以上の濃度で亢進 ②抗利尿作用：ラットに蒸留水を25mL/kg経口投与後、デスモプレシンを皮下注後5時間までの尿量を測定時、0.1ng/kg以上で用量の増加に伴い尿量は減少

〔口腔内崩壊錠60・120・240 μ g〕：【薬物動態】 (デスモプレシンとして。#: 承認用量は、経口投与で60から240 μ g) ①血中濃度：健康成人に60, 120, 240 μ g (各6例) を水負荷の条件下で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〔口腔内崩壊錠25・50 μ g〕の薬物動態①参照 ②吸収 食事の影響：健康成人 (16例) に120 μ gをクロスオーバー法にて空腹時及び食後に経口投与時、平均AUC_tは44.94及び12.03pg・h/mL, 平均C_{max}は14.89及び3.90pg/mL (用法関連注意①⑤⑥参照) ③分布 ①体組織への分布：ラットに¹²⁵I-デスモプレシン0.2 μ gを点鼻投与30分後の濃度は、甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順 ⑤蛋白結合率：ヒト血清蛋白結合率 (各4例) は添加濃度が2, 50, 100pg/mLのとき、それぞれ76.3 ± 3.3, 74.2 ± 2.8, 74.0 ± 3.4% (限外ろ過法, *in vitro*) ④代謝：〔口腔内崩壊錠25・50 μ g〕の項参照 ⑤排泄：デスモプレシンの総クリアランスは7.6L/h。健康成人被験者で、52% (44~60%) が未変化体として排泄 ⑥特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：デスモプレシン2 μ g単回静注時[#]のPKに対する腎機能障害の影響を腎機能 (クレアチニンクリアランス) に基づき、外国人被験者を腎機能正常 (>80mL/分), 腎機能障害が軽度 (50~80mL/分), 中等度 (30~49mL/分) 及び高度 (5~29mL/分) の4群に層別し検討したところ、腎機能障害の重症度に応じて全身クリアランスが低下し、中等度及び高度の腎機能障害患者では、腎機能正常者と比較して統計学的な有意差が認められた。腎機能正常者のAUCは186.1 ± 64.1pg・h/mLであったが、軽度, 中等度及び高度の腎機能障害患者では、それぞれ280.8 ± 31.7, 453.3 ± 174.7及び681.5 ± 226.1pg・h/mLに増加。分布相の半減期 (t_{1/2} λ₁) は腎機

能障害の程度に影響されなかった。一方、消失相の半減期 (t_{1/2} λ₂) は、腎機能正常者で2.77時間であったのに対し、軽度, 中等度及び高度の腎機能障害患者ではそれぞれ3.99, 6.57及び8.74時間に延長 (特定背景関連注意②④⑥参照) ⑦薬物相互作用：外国人にロペラミド投与後にデスモプレシン400 μ g[#]を含有する錠剤 (デスモプレシン錠：国内未承認) を経口投与時、デスモプレシン錠単独投与時と比較して、デスモプレシンのAUC, AUC_t, C_{max}がそれぞれ3.1倍 (95%CI: 2.3~4.2), 3.2倍 (2.3~4.4), 2.3倍 (1.6~3.2) 上昇。また、エリスロマイシン投与後にデスモプレシン錠を投与時、デスモプレシンのAUC, AUC_t, C_{max}に有意な変化は認められなかった (相互作用参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①夜尿症：国内第Ⅲ相試験 ①夜尿症患児 (夜尿翌朝の起床時尿の平均尿浸透圧800mOsm/L以下あるいは平均尿比重1.022以下) を対象とし、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験で、年齢8.1 ± 1.5歳, 年齢範囲6~11歳の患児に対して、1日1回就寝前に、120 μ g (又はプラセボ) を2週間投与 (水を用いずに舌下で溶解して投与)。十分な効果が認められた場合 (ベースラインからの夜尿日数減少率が75%以上の場合) は同用量を更に2週間継続し、十分な効果が認められない場合 (ベースラインからの夜尿日数減少率が75%未満の場合) は240 μ g (又はプラセボ) を2週間投与。主要評価項目である投与第3~4週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、本剤が3.3日、プラセボが1.5日であったことから、本剤はプラセボに比べ有意に夜尿日数を減少させることが確認された (P=0.009) (効能関連注意①④⑥参照)

	投与直前14日間の夜尿日数 (ベースライン値)	投与後3,4週目の14日間の 夜尿日数の減少
本剤 (44例)	12.2日	3.3日 (95%信頼区間: 2.1~4.4)
プラセボ (44例)	12.4日	1.5日 (95%信頼区間: 0.3~2.6)

⑥国内臨床試験において45例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1例 (発現率2.2%), 2件で、腹痛, 倦怠感各1件 (2.2%) ②中枢性尿崩症：国内第Ⅲ相試験 ③デスモプレシン点鼻液又はスプレー剤の治療により尿崩症の症状がコントロールされている中枢性尿崩症の成人患者16例及び8歳~17歳の小児患者4例を対象として、第Ⅲ相オープン試験を実施。本剤に切替えた投与後4週目の24時間尿量は、点鼻液又はスプレー剤の治療時と同様にコントロールされており、本剤投与による24時間尿量, 1時間当たりの尿量, 尿浸透圧及び尿比重は、点鼻液又はスプレー剤の治療時と同様にコントロールされていた。また、19例 (成人15例及び小児4例) の患者は12ヵ月の長期安全性評価を実施し、問題は認められなかった

	点鼻液又はスプレー剤	本剤
平均24時間尿量 (mL)	成人: 2,219.6 ± 1,165.3 小児: 1,325.5 ± 334.1 全体: 2,040.8 ± 1,106.5	成人: 1,854.0 ± 1,102.1 小児: 1,225.0 ± 554.5 全体: 1,721.6 ± 1,032.1
尿浸透圧 (mOsm/kg)	成人: 544.8 ± 176.1 小児: 806.5 ± 237.6 全体: 597.2 ± 212.0	成人: 687.3 ± 193.7 小児: 803.3 ± 217.7 全体: 711.7 ± 198.6

尿比重	成人：1.0139 ± 0.0053	成人：1.0173 ± 0.0058
	小児：1.0233 ± 0.0076	小児：1.0253 ± 0.0092
	全体：1.0158 ± 0.0068	全体：1.0189 ± 0.0072

点鼻液又はスプレー剤：成人16例，小児4例，全体20例。本剤：成人15例，小児4例，全体19例（成人1例は中止のため，19例にて集計）

⑥国内臨床試験において20例中，副作用及び臨床検査値異常の発現例は8例（発現率40.0%）10件で，低ナトリウム血症・血中ナトリウム減少7件（35.0%），頭痛，口渴，肝機能異常各1件（5.0%）が主なものであった 【薬効薬理】〔口腔内崩壊錠25・50μg〕の薬効薬理参照

〔注射〕：【薬物動態】①血中濃度 ②外国人中枢性尿崩症患者5例に20μgを静注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AUC_{0-∞} 1,335pg・h/mL，t_{1/2} 124 ± 31.6分，CL 75.2 ± 23.7mL/min，Vd 29.5 ± 8.0L。血中動態は二相性 ③投与後1時間以内で発現，4～6時間持続（血液凝固因子活性の上昇度を指標）④分布 ⑤体組織への分布：ラットに³H-標識体を静注時，濃度は腎臓>小腸>肝臓>下垂体後葉>下垂体前葉の順 ⑥蛋白結合率：〔口腔内崩壊錠60・120・240μg〕の項参照 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内一般臨床試験：血友病A患者54例（中等症19例，軽症35例）及びvon Willebrand病患者20例（Type I 11例，Type II A 9例）を対象に，0.2μg/kg（本剤のvon Willebrand病に対する承認用量は0.4μg/kg）又は0.4μg/kgを静注時の概要は次のとおり ①重症度あるいは病型別止血効果〔有効率（有効以上/評価例数）〕 血友病A：中等症77.8%（7/9），軽症85.0%（17/20），von Willebrand病：Type I 100.0%（7/7），Type II A 85.7%（6/7） ②血友病A中等症例の投与前第Ⅷ因子活性値にみた第Ⅷ因子活性上昇率：投与1時間後の活性値/投与前活性値が2倍以上の症例数の割合は，投与前第Ⅷ因子凝固活性1～2%では33.3%（2/6），2～5%では85.0%（17/20） ③投与量別止血効果と因子活性上昇率は次表のとおり（効果判定対象：出血症例）

疾病	投与量（μg/kg）	有効率（有効以上/評価例数）	因子活性上昇率※
血友病A	0.2	87.5%（7/8）	3.7倍
	0.4	81.0%（17/21）	4.8倍
von Willebrand病	0.2	66.7%（2/3）	1.7倍
	0.4	100.0%（11/11）	8.0倍

※：投与前値に対する本剤投与1時間後の上昇率

④副作用発現頻度は40.0%（38/95例）。主な副作用は，のぼせ及び熱感各20.0%（19/95例），顔面潮紅8.4%（8/95例），頭痛7.4%（7/95例），結膜充血5.3%（5/95例） 【薬効薬理】①作用機序：生体内又は血管内皮細胞等にプールされている血液凝固第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子を遊離放出させると推定 ②血液凝固作用 ③健康成人による用量反応試験（0.1，0.2，0.4μg/kg）では，第Ⅷ因子凝固活性及びvon Willebrand因子活性は用量依存性に増加し，投与30分～1時間後に最大ピーク ④血友病A患者での第Ⅷ因子凝固活性の増加及びvon Willebrand病患者でのvon Willebrand因子活性の増加は，健康成人と同様，投与30分～1時間後に最大ピーク。なお，血友病A及びvon Willebrand病患者に24時間ごと3回反復投与した反応性の検討では，投与ごとに反応性が低下する例，第2回目以後反応性消失例が確認されている

〔スプレー2.5〕：【薬物動態】①血中濃度：健康成人男性19例に5μg（2噴霧量）を鼻腔内投与時の血漿中濃度推は電子添文

参照，薬物動態パラメータは，C_{max} 10.53 ± 6.20pg/mL，t_m a x 42 ± 31分，AUC_{0-∞} 1,683 ± 1,146pg・min/mL，t_{1/2} 153 ± 122分 ②分布 ③体組織への分布：〔口腔内崩壊錠60・120・240μg〕の項参照 ④胎児への移行性：妊娠ラットに¹²⁵I-デスモプレシン0.3μg点鼻30分後の胎児における濃度は母体血漿中の約1/10 ⑤母乳中への移行性：授乳期ラットに¹²⁵I-デスモプレシン0.3μg点鼻30分後の乳汁中濃度は母体血漿中の約1.4倍 ⑥蛋白結合率：〔口腔内崩壊錠60・120・240μg〕の項参照 ⑦排泄：尿管症患者の糸球体でろ過された本剤の約60%が尿中に排泄 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内第Ⅲ相試験 ①中枢性尿崩症と診断され，デスモプレシン点鼻液にて治療中で安定した効果の得られている患者57例を対象に本剤を投与した結果，点鼻液と同等の有効性を示した ②副作用発現頻度は，5.5%（3/55例）。副作用は，めまい感3.6%（2/55例），頭痛及び嘔気各1.8%（1/55例） 【薬効薬理】〔口腔内崩壊錠25・50μg〕の薬効薬理参照

〔スプレー10〕：【薬物動態】①血中濃度：健康成人男性（26例）に本剤20μg（2噴霧量）を鼻腔内に単回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，C_{max} 45.2 ± 9.0pg/mL，t_{max} 0.61 ± 0.20時間，AUC_{0-∞} 135 ± 57pg・h/mL，t_{1/2} 2.12 ± 1.06時間 ②分布，③排泄：〔スプレー2.5〕の項参照 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国内二重盲検比較試験：夜尿症患者（夜尿翌朝の起床時尿の平均尿浸透圧≦800mOsm/Lあるいは平均尿比重≦1.022）を対象とし，プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施 ①本剤（10μg）又はプラセボを2週間1日1回就寝前に鼻腔内投与し，その後2週間，本剤の投与量を20μgに増量又は10μg継続投与時，年齢8.9 ± 1.8歳，年齢範囲6～14歳患児の夜尿日数の減少は，本剤（76例）が4.3 ± 4.1日，プラセボ（75例）が1.7 ± 3.1日であったことから，本剤はプラセボに比べ有意に夜尿日数を減少させることを確認（p<0.001） ②副作用の発現率は本剤10.5%（8/76例），プラセボ15.8%（12/76例）であり，両群間に有意差は認められなかった（p=0.472）。主な副作用は，ヘモグロビン減少5.3%（4/76例），ヘマトクリット減少及び血中尿素増加各2.6%（2/76例）（効能関連注意①②参照） 【薬効薬理】〔口腔内崩壊錠25・50μg〕の薬効薬理参照

【性状】デスモプレシン酢酸塩水和物は白色の粉末である。水，エタノール（99.5），酢酸（100）にやや溶けやすく，酢酸エチル，アセトンにほとんど溶けない

【保険通知】平成15年6月6日保医発第0606001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について デスモプレシン・スプレー10協和 ①本剤の効能・効果は，次に掲げるものである 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患 夜尿症 ②本剤の使用上の注意に，本剤使用前に観察期を設け，尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認することとされているので，使用にあたっては十分留意すること

平成24年5月29日保医発0529第1号（平成25年2月22日保険発0222第5号により改正済） 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ミニリンメルトOD錠120μg及び同240μg ①本製剤の効能・効果は，次に掲げるものであること。尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症 ②本製剤の使用上の注意において，本剤使用前に観察期を設け，尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認することとされているので，使用にあたっては十分留意すること

平成25年2月22日保医発0222第5号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について ミニリンメルトOD錠60 μ g 本製剤は、薬価収載後1年が経過していない「ミニリンメルトOD錠120 μ g及び同OD錠240 μ g」（以下、「既収載品」という。）と有効成分が同一であり、今般、既収載品において「中枢性尿崩症」の効能・効果及び用法・用量が追加されたことに合わせ、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、既収載品と同様に平成25年5月末日までは掲示事項等告示第10第2号（一）に規定する新医薬品に係る投与期間制限（14日間を限度とする。）が適用されること

平成25年2月22日保医発0222第5号 ミニリンメルトOD錠120 μ g及び同240 μ gに係る留意事項の一部改正について 「使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正について」（平成24年5月29日付け保医発0529第1号）の記の2の（1）を次のように改める ミニリンメルトOD錠60 μ g、同120 μ g及び同240 μ g ①本製剤の効能・効果は、次に掲げるものであること ④尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症 ⑤中枢性尿崩症 ②夜尿症については、本製剤の使用上の注意において、本剤使用前

に観察期を設け、尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認することとされているので、使用にあたっては十分留意すること

平成27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 デスマプレシン点鼻スプレー0.01%

「ILS」 ①本剤の効能・効果は、次に掲げるものである 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患 夜尿症 ②本剤の使用上の注意に、本剤使用前に観察期を設け、尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認することとされているので、使用に当たっては十分留意すること

令和元年9月3日保医発0903第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ミニリンメルトOD錠25 μ g及び同50 μ g 本製剤の効能又は効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」であり、効能又は効果に関連する使用上の注意において、「夜間多尿指数が33%以上、且つ夜間排尿回数が2回以上の場合にのみ考慮すること」とされているので、使用にあたっては十分留意すること

nirmatrelvir・ritonavir

ニルマトレルビル・リトナビル

抗ウイルス剤

625

【基本電子添文】 パキロビッドパック、パック300・600 2025年4月改訂**【製品】** 規制等：[劇] [処方] [特承], [保険通知] 《パキロビッドパック 2022.02.10承認》

パキロビッド Paxlovid パック パック300・600（ファイザー）

【組成】 [シート（パック・パック600）]：1シート（1日分）中ニルマトレルビル150mg 4錠，リトナビル100mg 2錠

[シート（パック300）]：1シート（1日分）中ニルマトレルビル150mg 2錠，リトナビル100mg 2錠

【効能・効果】 SARS-CoV-2による感染症**効能関連注意** ①臨床試験における主な投与経験を踏まえ，SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等，本剤が必要と考えられる患者に投与する。また，投与対象については最新のガイドラインも参考にする（臨床成績参照） ②重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない**【用法・用量】** 成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児に，ニルマトレルビルとして1回300mg及びリトナビルとして1回100mgを同時に1日2回，5日間経口投与**用法関連注意** ①SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始する。臨床試験において，症状発現から6日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない（臨床成績参照） ②中等度の腎機能障害患者（eGFR [推算糸球体ろ過量] 30mL/min以上60mL/min未満）には，ニルマトレルビルとして1回150mg及びリトナビルとして1回100mgを同時に1日2回，5日間経口投与する。重度の腎機能障害患者（eGFR 30mL/min未満）への投与は推奨しない（特定背景関連注意②a③a，薬物動態⑥a，[パック300・600] 適用上の注意①b参照）**【禁忌】** ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②次の薬剤を投与中の患者：エレトリプタン臭化水素酸塩，アゼルニジピン，オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン，エブレレノン，アミオダロン塩酸塩，ペブリジル塩酸塩水和物，フレカイニド酢酸塩，プロパフェノン塩酸塩，キニジン硫酸塩水和物，リバーロキサパン，チカグレロル，アナモレリン塩酸塩，ボクロスポリン，リファブチン，プロナンセリン，ルラシドン塩酸塩，ピモジド，スボレキサント，エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン，エルゴメトリンマレイン酸塩，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，フィネレノン，イバブラジン塩酸塩，シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ），タダラフィル（アドシルカ），バルデナフィル塩酸塩水和物，ロミタピドメシル酸塩，ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期），ジアゼパム，クロラゼパ酸二カリウム，エスタゾラム，フルラゼパム塩酸塩，トリアゾラム，ミダゾラム，ボリコ

ナゾール，アパルタミド，カルバマゼピン，フェニトイン，ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタール，メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール，リファンピシン，エンザルタミド，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（相互作用①参照） ③腎機能又は肝機能障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者（特定背景関連注意②a③a，相互作用②参照）

【重要な基本的注意】 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため，服薬中のすべての薬剤を確認する。また，本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合，事前に相談するよう患者に指導する（相互作用，薬物動態⑦a参照） **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者：HIV感染患者 ①a本剤はリトナビルを含むため，未治療又はコントロール不良のHIV感染患者に投与した場合，HIVプロテアーゼ阻害剤に対する耐性が生じる可能性がある ①bリトナビル又はコビシスタットを含む抗HIV療法と本剤を併用する場合，リトナビルの用量調節は不要である ②腎機能障害患者 ②a腎機能障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者：投与しない。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある（禁忌③，相互作用②参照） ②b中等度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）：ニルマトレルビルを減量して投与する。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するおそれがある（用法関連注意②，薬物動態⑥a，[パック] 適用上の注意①a②，[パック300・600] 適用上の注意①b参照） ②c重度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）：投与は推奨しない。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するが，臨床推奨用量は検討されていない（用法関連注意②，薬物動態⑥a参照） ③肝機能障害患者 ③a肝機能障害のある患者で，コルヒチンを投与中の患者：投与しない。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある（禁忌③，相互作用②参照） ③b肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）：リトナビルは主に肝臓で代謝されるため，高い血中濃度が持続するおそれがある。また，トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。妊娠ウサギにニルマトレルビルを投与した実験において，臨床曝露量（AUC）の11倍に相当する用量で胎児体重の減少が認められている。また，妊娠ラットにリトナビルを投与した実験において，胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されている ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討する。ニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で3回投与した時に，母乳中に移行することが認められており，ニルマトレルビル及びリトナビルの母乳及び血漿のAUC比（母乳/血漿）はそれぞれ0.26及び0.07であった。相対的乳児投与量（RID）は，それぞれ1.8%及び0.2%であった（外国人データ） 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（薬物動態⑥c参照）**【相互作用】** 本剤はCYP3Aを強く阻害し，また，P-gpを阻害する。ニルマトレルビル及びリトナビルはCYP3Aの基質である。他の薬剤との相互作用は，可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので，併用に際しては用量に留意して慎重に投与する（重要な基本的注意，薬物動態⑦a⑥b）

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
エレトリブタン臭化水素酸塩（レルバックス） アゼルニジピン（カルブロック） オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン（レザルタス配合錠） エブレネノン（セララ） アミオダロン塩酸塩（アンカロン） ベプリジル塩酸塩水和物（ベプリコール） フレカイニド酢酸塩（タンボコール） プロバフェノン塩酸塩（プロノン） キニジン硫酸塩水和物 リパーロキサパン（イグザレルト） チカグレロル（ブリリント） アナモレリン塩酸塩（エドルミズ） ボクロスボリン（ルブキネス） リファブチン（ミコブテイン） プロナンセリン（ロナセン） ルラシドン塩酸塩（ラッーダ） ビモジド スボレキサント（ベルソムラ） エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソブロビルアンチピリン（クリアミン） エルゴメトリンマレイン酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（バルタン） フィネレノン（ケレンディア） イバプラジン塩酸塩（コララン） シルデナフィルクエン酸塩（レパチオ） タダラフィル（アドシルカ） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） ロミタピドメシル酸塩（ジャクスタビッド） （禁忌❷参照）	不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しない	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕（ベネクレクスタ） （禁忌❷参照）	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期に本剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある	本剤がCYP3Aにおけるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている
ジアゼパム（セルシン、ホリゾン） クロラゼパ酸二カリウム	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しない	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用し

（メンドン） エスタゾラム（ユーロジン） フルラゼパム塩酸塩（ダルメート） トリアゾラム（ハルシオン） ミダゾラム（ドルミカム、ミダフレッサ） （禁忌❷、薬物動態❷b参照）		た場合これらの催眠鎮静薬及び抗不安薬の血中濃度が大幅に上昇することが予測される
ポリコナゾール（ブイフェンド） （禁忌❷参照）	ポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しない	本剤のチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている
アパルタミド（アーリーダ） （禁忌❷参照）	アパルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮する。やむを得ず併用する際には、アパルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意する	本剤がCYP3Aによるこれらの薬剤の代謝を競合的に阻害するため。また、これらの薬剤がCYP3Aを誘導するため
カルバマゼピン（テグレート） （禁忌❷、薬物動態❷b参照）	カルバマゼピンの血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある	
フェニトイン（ヒダントール、アレピアチン） ホスフェニトインナトリウム水和物（ホストイン） フェノバルビタール（フェノバル） メベンゾラート臭化物・フェノバルビタール（トランクロンP配合錠） リファンピシン（リファジン） エンザルタミド（イクスタンジ） 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 （禁忌❷参照）	抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの濃度が低下するおそれがある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル フェンタニルクエン酸塩 オキシコドン塩酸塩水和物 リドカイン リドカイン塩酸塩 ダサチニブ水和物 ゲフィチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ・ビンブラスチン硫酸塩 ・ピンクリスチン硫酸塩等	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、充分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずる	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている

	る。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリ オシグアトの減量を考慮 する	シグアトのクリアランス が低下
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が 有意に増加したとの報告 がある。ジゴキシンの血 中濃度モニタリングを行 うなど注意する	本剤のP-gp阻害作用に よるものと考えられて いる
ロベラミド塩酸塩	ロベラミドの血中濃度が 上昇するおそれがある	
アフアチニブマレイン酸 塩	アフアチニブの血中濃度 が上昇し、副作用が発現 しやすくなるおそれがある。 本剤はアフアチニブ と同時かアフアチニブ投 与後に投与する	
ダビガトランエテキシラ ートメタンスルホン酸塩 (薬物動態⑦⑥参照)	ダビガトランの血中濃度 が上昇し、出血リスクが 上昇するおそれがある。 本剤と併用する場合は、 ダビガトランの減量を考 慮する	
ロスバスタチンカルシウ ム (薬物動態⑦⑥参照)	ロスバスタチンの血中濃 度が上昇するおそれがある	本剤のOATP1B1阻害作 用が関与している可能性 がある
グレカプレビル水和物・ ビブレンタスビル	グレカプレビル及びビブ レンタスビルの血中濃度 が上昇するおそれがある	本剤のP-gp又はBCRP阻 害作用によるものと考え られる
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が 上昇し、悪心、めまい、 低血圧、失神を起こす可 能性があるので、本剤と 併用する場合は、患者の 状態に注意し、必要に応 じてトラゾドンの減量等 を考慮する	本剤がCYP3Aにおける トラゾドンの代謝を競合 的に阻害するためと考え られている
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度 が低下したとの報告があ る	本剤の肝薬物代謝酵素 誘導作用によるものと 考えられている
その他のHIVプロテアー ゼ阻害薬 ・アタザナビル硫酸塩 ・ダルナビル エタノール 付加物等	これら薬剤の血中濃度が 上昇するおそれがある	本剤がCYP3Aによるこ れら薬剤の代謝を競合 的に阻害するためと考え られている
マラビロク	マラビロクの血中濃度が 上昇するおそれがある	
クロビドグレル硫酸塩 クロビドグレル硫酸塩・ アスピリン	クロビドグレルの活性代 謝物の血中濃度が低下 し、作用が減弱するおそ れがある	本剤のCYP3A阻害作用 等による可能性が考え られる
アビキサバン	アビキサバンの血中濃度 が上昇し、出血リスクが 上昇するおそれがある。 本剤と併用する場合はア ビキサバンの投与量に応 じて減量を考慮する。治 療上の有益性と危険性を 十分に考慮し、本剤との 併用が適切と考えられな い患者には併用しない	本剤のCYP3A4及びP- gp阻害作用により、薬 剤の代謝及び排出を阻 害するためと考えられ ている
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性 代謝物の血中濃度が低下 し、作用が減弱するおそ れがある	機序不明

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

①重大な副作用 ①肝機能障害（頻度不明） ②中毒性表皮壊
死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼
症候群（Stevens-Johnson症候群、多形紅斑）（いずれも頻度
不明） ③アナフィラキシー（頻度不明）

②その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹、痒疹 症、紅斑、咽喉 絞扼感、血管性 浮腫
神経系障害	味覚不全	浮動性めまい、頭 痛	
血管障害			高血圧
胃腸障害	下痢・軟便	悪心、嘔吐、消化 不良、胃食道逆流 性疾患	腹痛
肝胆道系障害		ALT上昇、AST上 昇	
皮膚及び皮下組織 障害		発疹	
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			倦怠感

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ①〔バック〕シート1
枚には用法・用量の1日分（朝及び夕方）のニルマトレル
ビル錠（計4錠）及びリトナビル錠（計2錠）が含まれる。中
等度の腎機能障害患者に対する用法・用量が処方された場合、
朝及び夕方の服用分それぞれから、ニルマトレルビル錠2錠の
うち1錠を取り除き、取り除いた箇所に専用のシールを貼り付
けて交付する（特定背景関連注意②⑥参照） ②〔バック300・
600〕中等度の腎機能障害患者に対してはバック300を交付する
（用法関連注意②、特定背景関連注意②⑥参照） ②薬剤交付時
の注意：シート1枚には1日分（朝及び夕方）の2回分）が含ま
れるため、1回に服用すべき錠剤を患者に指導する。〔バック追記〕
また、中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量が処方され
た患者にはシートから不要な錠剤が除かれていることを説明す
る（特定背景関連注意②⑥参照） 【保存等】 室温保存。有効期
間：2年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切
に実施する

【薬物動態】（#：承認用法・用量は、ニルマトレルビル
300mg及びリトナビル100mgを同時に1日2回経口投与） ①血
中濃度 ①単回投与：健康成人（12例）にニルマトレルビル
300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与時のニルマ
トレルビル及びリトナビルの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬
物動態パラメータ次のとおり（外国人データ）

	ニルマトレルビル	リトナビル
C _{max}	2.21 (33) μg/mL	359.3 (46) ng/mL
AUC _{inf}	23.01 (23) μg・hr/mL	3,599 (47) ng・hr/mL
T _{max} ※1	3.00 (1.02-6.00) hr	3.98 (1.48-4.20) hr
t _{1/2} ※2	6.05 ± 1.79hr	6.15 ± 2.24hr

幾何平均値（CV%）。※1：中央値（範囲）。※2：算術平均値 ±
標準偏差

②反復投与：ニルマトレルビル75、250又は500mgをリトナ
ビル併用下（1回100mgを1日2回）で1日2回反復経口投与時#、ニ
ルマトレルビルの血漿中濃度は2日目までに定常状態に到達

し、単回投与時に比べAUC_{t a u}及びC_{m a x}は約2倍に増加（日本人及び外国人データ）**②**吸収 食事の影響：高脂肪食摂食後にニルマトレルビル300mg（150mg錠剤2錠）をリトナビル100mg併用下（ニルマトレルビルの投与前12時間、投与時及び投与後12時間に投与）で単回経口投与時、空腹時投与と比較してニルマトレルビルのC_{m a x}の平均値は約60%、AUC_{i n f}の平均値は約20%増加（外国人データ）。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験では本剤を食事の有無にかかわらず投与。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる **③**分布 **①**ニルマトレルビルのヒト血漿蛋白結合率は約69%。リトナビルは、0.01～30.0μg/mLの濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合。リトナビル2μg/mLにおけるヒト血液中の血球移行率は11.4%（*in vitro*）**②**健康成人にニルマトレルビル300mg（経口懸濁液）をリトナビル100mg併用下で1日2回3日間反復経口投与時のV_z/Fの平均値は、ニルマトレルビルは104.7L、リトナビルは112.4L（外国人データ） **④**代謝 **①***in vitro*試験から、リトナビル非併用下でニルマトレルビルは主にCYP3A4での代謝を示唆。ニルマトレルビルをリトナビルと併用投与時、ニルマトレルビルの代謝を阻害。健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル（1回100mgを1日2回）併用下で単回経口投与時、血漿中に認められた薬物関連物質はニルマトレルビルの未変化体のみ。なお、尿及び糞中には酸化代謝物がわずかに認められた（外国人データ） **②**ヒト肝ミクロソームを用いた試験で、リトナビルは58.7%～60.4%が代謝され、主に3種類の酸化代謝物を生成。また、リトナビルの代謝には主にCYP3A及びCYP2D6が関与することが示された（*in vitro*） **③**健康被験者に¹⁴C-リトナビルのカプセル剤を単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に4種類の酸化代謝物を確認 **⑤**排泄 **①**リトナビルを併用時のニルマトレルビルの主な消失経路は腎排泄で、ニルマトレルビル300mg（経口懸濁液）をリトナビル100mg（1回100mgを1日2回）併用下で単回経口投与時、糞及び尿中からそれぞれ投与量の約35.3%及び49.6%の薬物関連物質を確認。排泄物中の主要な薬物関連物質はニルマトレルビル未変化体で、加水分解に起因する少量の代謝物を認めた（外国人データ） **②**健康被験者に¹⁴C-リトナビルのカプセル剤600mgを単回経口投与後148時間までに86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排泄（外国人データ） **③**特定の背景を有する患者 **④**腎機能障害患者（外国人データ）：軽度（eGFR 60以上90mL/min未満）、中等度（eGFR 30以上60mL/min未満）及び重度（eGFR 30mL/min未満）の腎機能障害患者にニルマトレルビル100mgをリトナビル100mg併用下（ニルマトレルビルの投与前12時間、投与時、投与後12時間及び24時間に投与）で単回経口投与時[#]、正常な腎機能を有する被験者と比較して、ニルマトレルビルのC_{m a x}及びAUC_{i n f}の調整済み幾何平均値は、軽度の腎機能障害患者では30%及び24%、中等度の腎機能障害患者では38%及び87%、重度の腎機能障害患者では48%及び204%高かった（用法関連注意**②**、特定背景関連注意**②****⑥****③**参照）

	正常（10例）	軽度（8例）	中等度（8例）	重度（8例）
C _{m a x} （μg/mL）	1.60（31）	2.08（29）	2.21（17）	2.37（38）
AUC _{i n f} （μg・hr/mL）	14.46（20）	17.91（30）	27.11（27）	44.04（33）

T _{m a x} ^{※1} （hr）	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-3.0）	2.50（1.0-6.0）	3.0（1.0-6.1）
t _{1/2} ^{※2} （hr）	7.73 ± 1.82	6.60 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

幾何平均値（CV%）。^{※1}：中央値（範囲）。^{※2}：算術平均値 ± 標準偏差

⑤肝機能障害患者（外国人データ）：中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）にニルマトレルビル100mgをリトナビル100mg併用下（ニルマトレルビルの投与前12時間、投与時、投与後12時間及び24時間に投与）で単回経口投与時[#]、ニルマトレルビルの曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同様。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

	正常（8例）	中等度（8例）
C _{m a x} （μg/mL）	1.89（20）	1.92（48）
AUC _{i n f} （μg・hr/mL）	15.24（36）	15.06（43）
T _{m a x} ^{※1} （hr）	2.0（0.6-2.1）	1.5（1.0-2.0）
t _{1/2} ^{※2} （hr）	7.21 ± 2.10	5.45 ± 1.57

幾何平均値（CV%）。^{※1}：中央値（範囲）。^{※2}：算術平均値 ± 標準偏差

③小児患者：18歳未満の小児を対象にニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態は評価していない。成人の母集団薬物動態モデル及び小児の体重分布を用いて、12歳以上かつ体重40kg以上の小児患者に対し推奨用法・用量で本剤を投与時、定常状態時の血漿中ニルマトレルビルの曝露量は、成人で認められた血漿中ニルマトレルビルの曝露量と概ね同程度になると推定（特定背景関連注意**⑥**参照） **⑦**薬物相互作用 **①***in vitro*試験 **②**ニルマトレルビル：P-gpの基質である。また、CYP3A4を可逆的及び時間依存的に阻害し、P-gpを阻害 **④**リトナビル：CYP3Aと特に強い親和性を示し、CYP3Aで酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害。グルクロン酸抱合を促進し、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19を誘導することがわかっている。併用薬剤の血中濃度を低下させ、薬効が減弱する場合には併用薬剤の用量調節が必要となる可能性がある（重要な基本的注意、相互作用参照） **⑤**臨床薬物相互作用試験（外国人データ） **②**イトラコナゾール及びカルバマゼピン：ニルマトレルビルをリトナビル併用下でイトラコナゾール（CYP3A阻害薬）又はカルバマゼピン（CYP3A誘導薬）と併用投与時のニルマトレルビル及びリトナビルのC_{m a x}及びAUCに対する影響を評価した結果を次に示す（相互作用参照）

投与量	薬物動態パラメータの比 ^{※1} （%） （併用投与/単剤投与）（90%信頼区間）
併用薬：カルバマゼピン ^{※2} 300mg 1日2回（16回投与）	ニルマトレルビル C _{m a x} ：56.82（47.04，68.62） AUC _{i n f} ：44.50（33.77，58.65）
ニルマトレルビル/リトナビル 300mg/100mg単回投与（9例）	リトナビル C _{m a x} ：25.59（18.76，34.91） AUC _{i n f} ：16.57（13.32，20.60）
併用薬：イトラコナゾール 200mg 1日1回（8回投与）	ニルマトレルビル C _{m a x} ：118.57（112.50，124.97） AUC _{t a u} ：138.82（129.25，149.11）
ニルマトレルビル/リトナビル 300mg/100mg 1日2回（5回投与） （11例）	リトナビル C _{m a x} ：算出していない AUC _{t a u} ：算出していない

※1：影響がない場合は100（％）。※2：投与開始8日目から15日目まで1日2回300mgまで増量（1日目～3日目は100mgを1日2回投与，4日目～7日目は200mgを1日2回投与）

④ミダゾラム，ダビガトラン及びロスバスタチン：ニルマトレルビル及びリトナビルがミダゾラム，ダビガトラン又はロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響は次のとおり（相互作用参照）（1）10例に，ニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で1日2回（9回投与），ミダゾラム（CYP3A基質）2mg（単回投与）と併用投与時の薬物動態パラメータの比※（併用投与/単剤投与）[90%信頼区間]は， C_{max} 368.33% [318.91, 425.41]， AUC_{inf} 1,430.02% [1,204.54, 1,697.71]（2）24例に，ニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で1日2回（3回投与），ダビガトラン（P-gp基質）75mg（単回投与）と併用投与時の薬物動態パラメータの比※（併用投与/単剤投与）[90%信頼区間]は， C_{max} 233.06% [172.14, 315.54]， AUC_{inf} 194.47% [155.29, 243.55]（3）12例に，ニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で1日2回（3回投与），ロスバスタチン（OATP1B1基質）10mg（単回投与）と併用投与時の薬物動態パラメータの比※（併用投与/単剤投与）[90%信頼区間]は， C_{max} 212.44% [174.31, 258.90]， AUC_{inf} 131.18% [115.89, 148.48]。※：影響がない場合は100（％）【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験〔C4671005（EPIC-HR）試験〕：18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に，ニルマトレルビル300mg及びリトナビル100mgを併用で1日2回5日間投与時の有効性及び安全性を評価することを目的にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施。主要評価項目は無作為化28日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のイベントが認められた被験者の割合とした ①主要な解析である中間解析（2021年10月26日データカットオフ）では1,361例（日本人1例）が無作為化され，主要評価項目（mITT集団^{#1}）の結果は，ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.8%（3/389例）並びにプラセボ群7.0%（27/385例），プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1※2は-6.317% [95%信頼区間：-9.041, -3.593]， p 値※1※2※3<0.0001。内訳は，ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院3/389例（0.8%），死亡0/389例（0%），プラセボ群で入院27/385例（7.0%），死亡7/385例（1.8%）。mITT集団別の結果は次表のとおり

		イベント発現割合	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1※2
mITT1 集団 ^{#2}	ニルマトレルビル及びリトナビル併用群	1.0%（6/607例）	-5.765% [-7.917%, -3.613%]
	プラセボ群	6.7%（41/612例）	
mITT2 集団 ^{#3}	ニルマトレルビル及びリトナビル併用群	1.1%（7/661例）	-5.425% [-7.460%, -3.390%]
	プラセボ群	6.4%（43/669例）	

②中間解析の後に実施した，無作為化されたすべての被験者2,113例（日本人6例）における長期追跡後の解析での主要評価項目（mITT集団^{#1}）の結果は，ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.745%（5/671例）並びにプラセボ群6.801%（44/647例），プラセボ群との差 [95%信頼区間]

※1※2は-6.137% [95%信頼区間：-8.208, -4.066]， p 値※1※2※4<0.0001。内訳は，ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院5/671例（0.745%），死亡0/671例（0%）であり，プラセボ群で入院44/647例（6.801%），死亡9/647例（1.391%）。mITT集団別の結果は次表のとおり

		イベント発現割合	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1※2
mITT1 集団 ^{#2}	ニルマトレルビル及びリトナビル併用群	0.921% (9/977例)	-5.638% [-7.308%, -3.967%]
	プラセボ群	6.471% (64/989例)	
mITT2 集団 ^{#3}	ニルマトレルビル及びリトナビル併用群	0.963% (10/1,038例)	-5.389% [-6.991%, -3.786%]
	プラセボ群	6.268% (66/1,053例)	

※1：無作為化34日目のVisitにおいて，無作為化28日目の評価を完了した場合は最終Visit時点で，その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとした。

※2：群間差はKaplan-Meier法により推定したイベント発現割合より算出し，分散はGreenwoodの公式に基づき算出した。信頼区間は正規近似法により算出した。※3：Wald検定。有意水準両側0.2%，試験全体の有意水準は両側5%とし，中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いた。※4：Wald検定。^{#1}：無作為化され，治験薬が1回以上投与され，ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり^{*}，ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく，かつ，SARS-CoV-2による感染症の症状発現から3日以内に治験薬が投与された被験者。^{#2}：無作為化され，治験薬が1回以上投与され，ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり^{*}，ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない被験者。^{#3}：無作為化され，治験薬が1回以上投与され，ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある^{*}被験者。^{*}：中間解析時点のみ，各解析対象集団の定義に「ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある」を含めた

③本試験の主な選択・除外基準は次のとおり ④選択基準 ⑦SARS-CoV-2陽性（無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認）④SARS-CoV-2による感染症の症状^{★1}発現が無作為化前5日以内であり，かつ無作為化時点において

SARS-CoV-2による感染症の症状^{★1}が1つ以上認められる ⑤次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも1つ有する（1）60歳以上（2）BMI 25kg/m²超（3）喫煙者（過去30日以内の喫煙があり，かつ生涯に100本以上の喫煙がある）（4）免疫抑制疾患^{★2}又は免疫抑制剤の継続投与^{★3}（5）慢性肺疾患（喘息は，処方薬の連日投与を要する場合のみ）（6）高血圧の診断を受けている（7）心血管系疾患（心筋梗塞，脳卒中，一過性脳虚血発作，心不全，ニトログリセリンが処方された狭心症，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する）（8）1型又は2型糖尿病（9）慢性腎臓病（10）鎌状赤血球症（11）神経発達障害（脳性麻痺，ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与

するその他の疾患（遺伝性疾患，メタボリックシンドローム，重度の先天異常等）（12）限局性皮膚癌を除く活動性の癌（13）医療技術への依存（SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等）⑥除外基準 ⑦SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある ⑧入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される ⑨現在の感染より前に，抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある ⑩活動性の肝疾患（慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染，原発性胆汁性肝硬変，Child-PughクラスB又はC，急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く）の既往歴を有する ⑪透析中又は中等度から重度の腎機能障害（スクリーニング前6ヵ月以内の血清クレアチニン値に基づくCKD-EPI式で算出されたeGFRが45mL/min/1.73m²未満）を有する ⑫ウイルス量が400copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用しているHIV感染症患者 ⑬SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する又は無作為化34日目より前に接種を受けることが予想されている ⑭無作為化前24時間以内の酸素飽和度が92%未満（安静時，室内気）★⁴。

★¹：咳，息切れ又は呼吸困難，発熱（38℃超）又は熱っぽさ等，悪寒又は震え，疲労，筋肉又は体の痛み，下痢，悪心，嘔吐，頭痛，咽頭痛，鼻詰まり又は鼻水。★²：骨髄移植，臓器移植，原発性免疫不全症，CD4陽性細胞数が200/μL未満かつウイルス量が400copies/mL未満のHIV感染症患者等。★³：試験組入れ前30日以内に14日以上連続でブレドニゾン20mg/日以上に相当するコルチコステロイドの投与，試験組入れ前90日以内に生物製剤（インフリキシマブ，ウスチキスナブ等）若しくは免疫調節薬（メトトレキサート，メルカプトプリン，アザチオプリン等）の投与，又はがん化学療法を受けた場合。★⁴：肺に基礎疾患を有し，長期的に酸素投与を受けている場合は，日常的に受けている在宅酸素療法下における値 ④無作為化されたすべての被験者での長期追跡後の解析時点の副作用発現頻度は，ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で6.5%（67/1,038例），主な副作用は，味覚不全3.5%（36/1038例）及び下痢1.1%（11/1,038例）（効能関連注意①，用法関連注意①参照）

【薬効薬理】①作用機序：ニルマトレルビルはSARS-CoV-2のメインプロテアーゼ（Mpro：3CLプロテアーゼ又はnsp5とも呼ばれる）を阻害し（IC₅₀＝19.2nmol/L），ポリ蛋白質の切断を阻止することで，ウイルス複製を抑制。リトナビルは検討した最高濃度（3μmol/L）までSARS-CoV-2に対して抗ウイルス活性を示さなかった。リトナビルはニルマトレルビルのCYP3Aによる代謝を阻害し，血漿中濃度を増加させる ②*in vitro*抗ウイルス活性：ニルマトレルビルは細胞培養系を用いた試験において，SARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）に対して抗ウイルス活性を示した〔dNHBE細胞（分化正常ヒト気管支上皮

細胞）：EC₅₀ 61.8nmol/L〕。SARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）並びに変異株であるalpha株（B.1.1.7系統），beta株（B.1.351系統，K90R変異），beta株（B.1.351系統，K90R＋P252L変異），gamma株（P.1系統），delta株（B.1.617.2系統），lambda株（C.37系統），mu株（B.1.621系統）及びomicron株（B.1.1.529/BA.1系統）に対して同程度の抗ウイルス活性を示し，EC₅₀はそれぞれ38.0，41.0，141，127.2，24.9，15.9，21.2，25.7及び16.2nmol/L（P-gp欠損Vero E6細胞）。また，ニルマトレルビルはSARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）並びに変異株であるomicron株〔B.1.1.529/BA.2，BA.2.12.1，BA.4，BA.4.6，BA.5，BF.7（P252L＋F294L変異），BF.7（T243I変異），BQ.1，BQ.1.11，XBB.1.5，EG.5及びJN.1系統〕に対して同程度の抗ウイルス活性を示し，EC₅₀はそれぞれ82，65，40，39，146，44，108，76.4，104，69.3，113，126.5及び99.4nmol/L（P-gp阻害薬存在下のVero E6-TMPRSS2細胞） ③*in vivo*抗ウイルス活性：ニルマトレルビルは，マウス馴化株であるSARS-CoV-2-MA10株を感染させたマウスにおいて，肺のウイルス力価の減少，感染に伴う体重減少の抑制，肺の病態の改善が認められた ④薬剤耐性：SARS-CoV-2を用いた*in vitro*耐性誘導試験において，メインプロテアーゼに単一又は複数のアミノ酸変異が8種認められ，そのうちT21I＋T304I，L50F＋T304I，F140L＋A173V，A173V＋T304I又はT21I＋S144A＋T304Iのアミノ酸変異を有するSARS-CoV-2に対するニルマトレルビルの抗ウイルス活性は5.9～28倍低下（P-gp欠損Vero E6細胞又はA549-ACE2細胞）

【性状】ニルマトレルビル（JAN）は白色～僅かに着色した粉末である

リトナビル（JAN）は白色～淡黄褐色の粉末で，柔らかい塊を含むこともある

【備考】再審査期間中（2022年2月10日から8年）

【保険通知】令和5年3月14日保医発0314第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について バキロビッドバック300及び同バック600 ①本製剤の効能又は効果に関連する注意において，「臨床試験における主な投与経験を踏まえ，SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等，本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また，本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。」とされているので，使用に当たっては十分留意すること ②これまで本製剤は，製造販売業者から厚生労働省が提供を受け，各医療機関・薬局に配分していたところであり，厚生労働省より配分された本製剤の費用は請求できないものであること。なお，本製剤の製造販売業者から医療機関等への供給開始の時期及びその取扱い等については，今後，別途通知する予定である

blinatumomab（genetical recombination）（JAN）
ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
抗悪性腫瘍剤/二重特異性抗体製剤

429

【基本電子添文】

ピーリンサイト点滴静注用2025年4月改訂

【製品】

規制等：[生物][劇][処方]《ピーリンサイト点滴静注用35μg 2018.09.21承認》

ピーリンサイト Blincyto 点滴静注用35μg（アムジェン・アステラス）

【組成】（注射用）：1バイアル中38.5μg※1。（溶解後※2）
pH：7.0（溶解後※2）浸透圧：145～295mOsm
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。※1：調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、注射用水3mLで溶解時に12.5μg/mLとなる。※2：1バイアルを注射用水3mLに溶解時

【効能・効果】再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病
【効能関連注意】臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う

【用法・用量】ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として次の投与量を28日間持続点滴静注後、14日間休薬。これを1サイクルとし、最大5サイクル繰り返す。その後、次の投与量を28日間持続点滴静注後、56日間休薬。これを1サイクルとし、最大4サイクル繰り返す。患者の状態により適宜減量 ①体重が45kg以上の場合：1サイクル目の1～7日目は1日9μg、それ以降は1日28μg ②体重が45kg未満の場合：1サイクル目の1～7日目は1日5μg/m²（体表面積）、それ以降は1日15μg/m²（体表面積）。ただし、体重が45kg以上の場合の投与量を超えない

【用法関連注意】①本剤によりサイトカイン放出症候群が発現する可能性があるため、投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与する ②副作用が発現した場合は、次表を参考に投与中止、中断又は用量調節を行う。副作用により中断した後、再開する場合は、中断期間が7日以内のときは中断期間を含め28日間を同一サイクルとして投与し、中断期間が7日を超えたときは、新たなサイクルとして投与する。中断期間が14日を超えた場合は、中止する

副作用	グレード※	体重45kg以上の患者	体重45kg未満の患者
サイトカイン放出症候群（CRS）	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	回復するまで中断。再開する場合は、1日9μgから開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28μgに増量できる	回復するまで中断。再開する場合は、1日5μg/m ² （体表面積）から開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m ² （体表面積）に増量できる
	4	中止	中止

神経学的事象	痙攣発作	痙攣発作が2回以上発現した場合には中止	痙攣発作が2回以上発現した場合には中止
	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	グレード1以下が3日間継続するまで中断。再開する場合は、1日9μgで投与し、増量しない。1日9μgで投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には中止	グレード1以下が3日間継続するまで中断。再開する場合は、1日5μg/m ² （体表面積）で投与し、増量しない。1日5μg/m ² （体表面積）で投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には中止
その他の副作用	4	中止	中止
	3	グレード1以下になるまで中断。再開する場合は、1日9μgから開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28μgに増量できる	グレード1以下になるまで中断。再開する場合は、1日5μg/m ² （体表面積）から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m ² （体表面積）に増量できる
	4	中止	中止

※：グレードはNCI-CTCAEに準じる
③本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、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

【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神経学的事象として痙攣発作が現れることがある。痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮する（特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照）②神経学的事象として痙攣発作、意識障害等が現れることがあるので、投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する ③サイトカイン放出症候群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等を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用④参照）④腫瘍崩壊症候群が現れることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用④参照）⑤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を行い、患者の状態を十分に観察する（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 a急性リンパ性白血病の活動性中枢神経系病変を有する患

者、及びてんかん、痙攣発作等の中枢神経系疾患を有する患者又はその既往歴のある患者：神経学的事象の症状が悪化する又は現れるおそれがある（重要な基本的注意①、重大な副作用①参照） ⑥感染症を合併している患者：骨髄抑制により感染症が悪化するおそれがある（重要な基本的注意⑤、重大な副作用①参照） ⑦治療前に骨髄中の白血病性芽球の割合が50%超又は末梢血中の白血病性芽球数が15,000/ μ L以上の患者：副作用の発現を軽減するため、治療前にデキサメタゾンによる治療を行った後、本剤を投与することが望ましい ⑧生殖能を有する患者：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③参照） 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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠中の曝露により胎児のリンパ球数が減少する可能性がある（特定背景関連注意②参照） ⑩授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgは母乳中に移行することが知られている ⑪小児等：低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない ⑫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。一般的に生理機能が低下している

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある

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

①重大な副作用 ①a神経学的事象（29.3%）：脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症等の神経学的事象〔免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む〕が現れることがある。異常が認められた場合には、必要に応じて中止、中断、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。また、痙攣発作の発現後、再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮する（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a参照） ①b感染症：サイトメガロウイルス感染（1.1%）、肺炎（1.1%）、敗血症（0.9%）等の感染症（14.1%）が現れることがある（特定背景関連注意①b参照） ②サイトカイン放出症候群：サイトカイン放出症候群（18.2%）が現れることがあり、随伴徴候として、発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心、肝酵素上昇、播種性血管内凝固等が現れることがある。また、infusion reaction（63.6%）やアナフィラキシーショック（0.2%）が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ③腫瘍崩壊症候群（2.3%）：異常が認められた場合には、中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する（重要な基本的注意④参照） ④骨髄抑制：好中球減少（15.5%）、血小板減少（12.7%）、貧血（12.3%）、発熱性好中球減少症（12.3%）等が現れることがある（重要な基本的注意⑤、特定背景関連注意①b参照） ⑤脾炎：脾炎（1.6%）が現れることがあるので、患者の状態を十分に観察

し、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、中止、中断、減量等の適切な処置を行う

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			白血病髄外浸潤
血液及びリンパ系障害		凝血異常、国際標準比（INR）増加	好酸球増加
免疫系障害	免疫グロブリン減少		移植片対宿主病、過敏症
代謝及び栄養障害		低カリウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、体重増加、低カルシウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、低ナトリウム血症	高血糖、高尿酸血症、悪液質、体液貯留、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中ブドウ糖減少、総蛋白減少、血清フェリチン増加
神経系障害		末梢性ニューロパチー	筋緊張低下、脳虚血、頭蓋内出血、錐体路症候群、一過性脳虚血発作、CSF細胞数異常、CSFリンパ球数異常、CSF蛋白増加、脳波異常、神経学的検査異常
眼障害			眼瞼浮腫、結膜出血、眼痛、緑内障、眼充血、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、視力障害
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うっ血性心不全、心電図QT延長
血管障害		潮紅、高血圧	ほてり、出血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、しゃっくり、低酸素症、肺水腫、頻呼吸、肺障害、胸膜痛、肺高血圧症、鼻漏、胸骨の炎症
胃腸障害		下痢、嘔吐、腹痛、口内炎、便秘	腹水、腹部膨満、胃炎、イレウス、大腸炎、口内乾燥、心窩部不快感、鼓腸、吐瀉、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔知覚不全、腸壁気腫症
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	肝障害	肝炎、胆汁うっ滞

皮膚及び皮下組織障害		発疹、痒痒症	皮膚乾燥、脱毛症、瘡瘍様皮膚炎、皮膚潰瘍、アレルギー性皮膚炎、多汗症、寝汗、点状出血、皮膚色素過剰、皮膚病変、中毒性皮疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛	骨痛、四肢痛	筋力低下、筋痙縮、頸痛、脊椎痛、関節炎、高クレアチン血症、関節腫脹、運動性低下、筋緊張
腎及び尿路障害			血中クレアチニン増加、乏尿、急性腎障害、高カルシウム血症性腎症、尿意切迫、ネフローゼ症候群、頻尿、蛋白尿、腎機能障害、尿閉
先天性、家族性及び遺伝性障害			形成不全
生殖系及び乳房障害			月経過多、性器浮腫、骨盤痛、腔出血
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	悪寒、浮腫、倦怠感、疼痛	胸痛、C-反応性蛋白増加、歩行障害、粘膜の炎症、カテーテル留置部位関連反応、低体温、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、腋窩痛、活動性低下、不快感、熱感、高熱、多臓器機能不全症候群、穿刺部位紅斑、全身性炎症反応症候群
傷害、中毒及び処置合併症			転倒、挫傷、肋骨骨折
その他		血中アルカリホスファターゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加

【過量投与】 症状：18歳未満の患者において、1日30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （最大耐量/推奨用量を超える）を投与した1例に生命を脅かすサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を伴う致死的な心不全が発現したとの報告がある

【適用上の注意】 ❶薬剤調製時の注意 ㉔注射用水3mLを本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に攪拌し、溶解する（溶解後の容量：3.1mL、最終濃度：12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ） ㉕輸液安定化液を本剤の溶解に用いない。輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものである ㉖溶解した溶液に粒子状物質及び溶解中の変色がないか目視確認を行う。本剤の溶液は無色～淡黄色の液である。溶液が濁っている又は沈殿している場合は使用しない ㉗本剤はフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（DEHP）と接触すると粒子を形成する可能性があるため、DEHPを含有する輸液バッグ、輸液ポンプのカセット、及び輸液チューブの使用は避ける。また、インラインフィルターは無菌でピロジェンフリーかつ低蛋白質結合性のものを用

いる ㉘輸液バッグに生理食塩液を全量として270mLとなるように調製する ㉙㉚の輸液バッグに輸液安定化液5.5mLを無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に攪拌する。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄する ㉛表1、表2を参考に㉔で本剤を溶解したバイアルから必要量を取り出し輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に攪拌する。未使用残液は適切に廃棄する

《表1：注射液の調製法の例示（体重45kg以上の患者）》
生理食塩液：270mL、輸液安定化液：5.5mL

用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1日 9 μg	24時間	10mL/時間	0.83mL
	48時間	5mL/時間	1.7mL
	72時間	3.3mL/時間	2.5mL
	96時間	2.5mL/時間	3.3mL
1日 28 μg	24時間	10mL/時間	2.6mL
	48時間	5mL/時間	5.2mL
	72時間	3.3mL/時間	8mL
	96時間	2.5mL/時間	10.7mL

《表2：注射液の調製法の例示（体重45kg未満の患者）》
生理食塩液：270mL、輸液安定化液：5.5mL

用量	投与時間・注入速度	体表面積（ m^2 ）	本剤溶解液注入量
1日 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	24時間 10mL/時間	1.5-1.59	0.7mL
		1.4-1.49	0.66mL
		1.3-1.39	0.61mL
		1.2-1.29	0.56mL
		1.1-1.19	0.52mL
		1-1.09	0.47mL
		0.9-0.99	0.43mL
		0.8-0.89	0.38mL
		0.7-0.79	0.33mL
		0.6-0.69	0.29mL
	48時間 5mL/時間	0.5-0.59	0.24mL
		0.4-0.49	0.2mL
		1.5-1.59	1.4mL
		1.4-1.49	1.3mL
		1.3-1.39	1.2mL
		1.2-1.29	1.1mL
		1.1-1.19	1mL
		1-1.09	0.94mL
		0.9-0.99	0.85mL
		0.8-0.89	0.76mL
	72時間 3.3mL/時間	0.7-0.79	0.67mL
		0.6-0.69	0.57mL
		0.5-0.59	0.48mL
		0.4-0.49	0.39mL
		1.5-1.59	2.1mL
		1.4-1.49	2mL
		1.3-1.39	1.8mL
		1.2-1.29	1.7mL
		1.1-1.19	1.6mL
		1-1.09	1.4mL
	96時間 2.5mL/時間	0.9-0.99	1.3mL
		0.8-0.89	1.1mL
		0.7-0.79	1mL
		0.6-0.69	0.86mL
		0.5-0.59	0.72mL
		0.4-0.49	0.59mL
		1.5-1.59	2.8mL
		1.4-1.49	2.6mL
		1.3-1.39	2.4mL
		1.2-1.29	2.3mL
		1.1-1.19	2.1mL
		1-1.09	1.9mL
		0.9-0.99	1.7mL
		0.8-0.89	1.5mL
		0.7-0.79	1.3mL

		0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	1.2mL 0.97mL 0.78mL
1日 15 μ g/m ²	24時間 10mL/時間	1.5-1.59 1.4-1.49 1.3-1.39 1.2-1.29 1.1-1.19 1-1.09 0.9-0.99 0.8-0.89 0.7-0.79 0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	2.1mL 2mL 1.8mL 1.7mL 1.6mL 1.4mL 1.3mL 1.1mL 1mL 0.86mL 0.72mL 0.59mL
	48時間 5mL/時間	1.5-1.59 1.4-1.49 1.3-1.39 1.2-1.29 1.1-1.19 1-1.09 0.9-0.99 0.8-0.89 0.7-0.79 0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	4.2mL 3.9mL 3.7mL 3.4mL 3.1mL 2.8mL 2.6mL 2.3mL 2mL 1.7mL 1.4mL 1.2mL
	72時間 3.3mL/時間	1.5-1.59 1.4-1.49 1.3-1.39 1.2-1.29 1.1-1.19 1-1.09 0.9-0.99 0.8-0.89 0.7-0.79 0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	6.3mL 5.9mL 5.5mL 5.1mL 4.7mL 4.2mL 3.8mL 3.4mL 3mL 2.6mL 2.2mL 1.8mL
	96時間 2.5mL/時間	1.5-1.59 1.4-1.49 1.3-1.39 1.2-1.29 1.1-1.19 1-1.09 0.9-0.99 0.8-0.89 0.7-0.79 0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	8.4mL 7.9mL 7.3mL 6.8mL 6.2mL 5.7mL 5.1mL 4.6mL 4mL 3.4mL 2.9mL 2.3mL

⑤注射用水で溶解後、すぐに使用しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8℃、遮光）し、凍結させない。冷蔵保存する場合は24時間を超えない ①輸液バッグ中で調製後、室温では投与時間も含めて4日間を超えない。すぐに投与開始しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8℃、遮光）する。冷蔵保存する場合は10日間を超えない ②薬剤投与時の注意 ③過量投与等の原因となるため、輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインや静脈カテーテルをフラッシュしない ④輸液バッグから空気を抜き、無菌のインラインフィルター（0.2 μ m）を接続した輸液ポンプを用いて、表1、表2に示す注入速度に従い、流速を適切に管理可能な輸液ポンプを用いて持続点滴静注する。調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングする（生理食塩液ではプライミングしない） ⑤マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、本剤専用のルーメンから投与する 【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】 外箱に入れた状態で

保存する。外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：60ヵ月 【承認条件】 ①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、使用患者の背景情報を把握するとともに、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、適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 ①血中濃度：反復投与 ②成人（18歳以上）：再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者に1日9 μ gを7日間、その後1日28 μ gを21日間持続点滴静注し、14日間休薬（1サイクル目）後、2サイクル目以降は1日28 μ gを28日間持続点滴静注時^{#1}の薬物動態パラメータを次表に示す（血清中濃度時間推移は添付文書参照）。^{#1}：承認用法・用量は、45kg以上の患者には1日9 μ gを7日間、その後1日28 μ gを21日間持続点滴静注。45kg未満の患者には1日5 μ g/m²（体表面積）を7日間、その後1日15 μ g/m²を21日間持続点滴静注

	1日9 μ g サイクル1（23例）	1日28 μ g サイクル1（25例）	1日28 μ g サイクル2（21例）
C _{s s} ※1 (pg/mL)	191 ± 90.8	948 ± 488	1,150 ± 575
t _{1/2} (h)	-	2.38 ± 1.36※2	-
CL (L/h)	2.44 ± 1.19	1.62 ± 0.925	1.34 ± 0.915
V _z (L)	-	6.02 ± 6.09※2	-

－：算出せず。※1：定常状態における血清中濃度（投与開始から24時間以降又はt_{1/2}の約5倍以上の時間が経過後の血清中濃度に基づき算出）。※2：24例

③小児（18歳未満）：再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者に1日5 μ g/m²を7日間、その後1日15 μ g/m²（体表面積）を21日間持続点滴静注し、14日間休薬（1サイクル目）後、2サイクル目以降は1日15 μ g/m²を28日間持続点滴静注時^{#2}の薬物動態パラメータを次表に示す（血清中濃度時間推移は添付文書参照）。^{#2}：28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、（1）18歳以上の患者又は（2）18歳未満の患者に対し、1サイクル目の最初の7日間は1日（1）9 μ g又は（2）5 μ g/m²、以降は（1）28 μ g又は（2）15 μ g/m²を持続静注し、最大5サイクルまで投与

	1日5 μ g/m ² サイクル1（7例）	1日15 μ g/m ² サイクル1（7例）	1日15 μ g/m ² サイクル2（6例）
C _{s s} ※1 (pg/mL)	113 ± 65.0	361 ± 137	427 ± 66.0
t _{1/2} (h)	-	1.92 ± 1.12※2	-
CL (L/h/m ²)	2.29 ± 1.02	2.02 ± 1.02	1.49 ± 0.218
V _z (L/m ²)	-	5.05 ± 3.35※2	-

－：算出せず。※1：定常状態における血清中濃度（投与開始から24時間以降又はt_{1/2}の約5倍以上の時間が経過後の血清中濃度に基づき算出）。※2：5例

④特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：成人及び小児の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者並びに成人の非ホジキンリンパ腫患者〔正常腎機能患者（クレアチニンクリアランス〔CrCL〕90mL/min以上）：531例、軽度腎機能障害

患者（CrCL 60～89mL/min）：143例，中等度腎機能障害患者（CrCL 30～59mL/min）：47例）^{#3}に持続点滴静注時のCLの平均値の差は，中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者との間で2倍未満。CLの個体間変動は大きく（CV%：最大値93.5%），軽度及び中等度腎機能障害患者におけるCLは正常腎機能患者の範囲内（外国人データを含む）。^{#3}：承認用法・用量とは異なる用法・用量で投与された臨床試験のデータも含む 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅰb/Ⅱ相試験

（20130265試験）：再発又は難治性^{#1}のB細胞性急性リンパ性白血病病患者35例〔第Ⅰb相パート：14例（成人〔18歳以上〕^{#2}5例，小児〔18歳未満〕^{#3}9例），第Ⅱ相パート：成人〔18歳以上〕^{#2}21例〕に，本剤を投与^{#4} ④第Ⅱ相パートにおいて，最初の2サイクル以内にCR又はCRh^{#5}が得られた患者の割合は38.1%〔8/21例（CR5例，CRh^{*}3例），95%信頼区間：18.1%～61.6%〕。また，第Ⅰb相パートの小児の患者において，寛解^{#6}が得られた患者の割合は55.6%（5/9例，95%信頼区間：21.2%～86.3%） ⑥成人においては，本剤を投与された26例中26例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は，サイトカイン放出症候群12例（46.2%），発熱12例（46.2%），好中球減少10例（38.5%），血小板減少9例（34.6%）等。小児においては，本剤を投与された9例中8例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，肝酵素上昇6例（66.7%），発熱6例（66.7%），サイトカイン放出症候群5例（55.6%），腹痛4例（44.4%）等。^{#1}：次のいずれかに該当する患者〔成人〕（1）一次治療後に再発又は難治性と判断され，初回寛解期間が12ヵ月以下の患者，（2）初回寛解療法後に再発又は難治性と判断された患者，（3）同種造血幹細胞移植実施後12ヵ月以内に再発又は難治性と判断された患者〔小児〕（1）2回目以降の骨髄再発である患者，（2）同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者，（3）他の治療に難治性と判断された患者（初回再発患者：十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者。初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者）。^{#2}：フィラデルフィア染色体陰性の患者。^{#3}：フィラデルフィア染色体の有無を問わない。^{#4}：28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし，（1）18歳以上の患者又は（2）18歳未満の患者に対し，1サイクル目の最初の7日間は1日（1）9 μ g又は（2）5 μ g/m²，以降は（1）28 μ g又は（2）15 μ g/m²を持続静注し，最大5サイクルまで投与。^{#5}：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で，造血の回復について，末梢血の血小板数100,000/ μ L超かつ好中球絶対数1,000/ μ L超（CR）又は末梢血の血小板数50,000/ μ L超かつ好中球絶対数500/ μ L超（CRh^{*}）の場合。^{#6}：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で，造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない ②海外第Ⅲ相試験

（00103311試験）：成人（18歳以上）の再発又は難治性^{#7}のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病病患者405例（標準化学療法群：134例，本剤群：271例）に対して，標準化学療法^{#8}と本剤^{#9}を比較 ④主要評価項目である全生存期間の結果〔中央値（95%信頼区間）〕は，標準化学療法群で4.0ヵ月（2.9～5.3ヵ月），本剤群で7.7ヵ月（5.6～9.6ヵ月）であり，標準化学療法群に対して本剤群で有意な延長を示した〔ハザード比0.71（95%信頼区間：0.55～0.93），P=0.012（層別ログラ

ンク検定）〕。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照，at risk数は期間別（本剤群，標準化学療法群の順）に，0ヵ月（271，134），3ヵ月（176，71），6ヵ月（124，41），9ヵ月（79，27），12ヵ月（45，17），15ヵ月（27，7），18ヵ月（9，4），21ヵ月（4，1），24ヵ月（0，0），27ヵ月（0，0） ⑤本剤を投与された267例中214例に（80.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，発熱104例（39.0%），好中球減少39例（14.6%），サイトカイン放出症候群36例（13.5%），発熱性好中球減少症29例（10.9%），頭痛27例（10.1%），肝酵素上昇27例（10.1%），血小板減少27例（10.1%）等。^{#7}：次のいずれかに該当する患者（1）初回寛解導入療法又は救済療法に難治性と判断された患者，（2）初回寛解期間12ヵ月以内に再発し，未治療であった患者，（3）2回以上再発し，未治療であった患者，（4）同種造血幹細胞移植実施後に再発した患者。^{#8}：次のレジメンのうちいずれかを施行した（1）FLAG〔フルダラビン，シタラビン（Ara-C）及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の併用投与〕を含む化学療法，（2）大量Ara-C療法を含む化学療法，（3）大量メトトレキサート療法を含む化学療法，（4）クロファラビン単独投与又はクロファラビンを含む化学療法。^{#9}：寛解導入療法期及び地固め療法期は28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし，維持療法期は28日間の持続点滴静注と56日間の休薬を1サイクルとした。寛解導入療法期の1サイクル目の最初の7日間は1日9 μ g，以降は28 μ gを持続静注し，寛解導入療法期として2サイクル，地固め療法期として最大3サイクル，維持療法期として最大12ヵ月間まで投与 ③海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MT103-205試験）：小児（18歳未満）の再発又は難治性^{#10}のB細胞性急性リンパ性白血病病患者^{#3}93例に本剤を投与 ④第Ⅱ相パートで本剤を投与^{#4}された44例における，最初の2サイクル以内に寛解^{#11}が得られた患者の割合は31.8%（14/44例，95%信頼区間：18.6%～47.6%） ⑥本剤を投与された93例中80例（86.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，発熱61例（65.6%），貧血18例（19.4%），サイトカイン放出症候群15例（16.1%），肝酵素上昇15例（16.1%），血小板減少15例（16.1%），白血球減少14例（15.1%），好中球減少14例（15.1%），頭痛11例（11.8%）等。^{#10}：次のいずれかに該当する患者（1）2回目以降の骨髄再発である患者，（2）同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者，（3）他の治療に難治性と判断された患者（初回再発患者：4週間以上にわたる十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者。初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者）。^{#11}：骨髄芽球率が5%未満かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で，造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない ④海外第Ⅱ相試験（20120216試験）：成人（18歳以上）の再発又は難治性^{#12}のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病病患者45例に本剤を投与^{#4} ④最初の2サイクル以内にCR又はCRh^{#5}が得られた患者の割合は

35.6%〔16/45例（CR14例，CRh^{*}2例），95%信頼区間：21.9%～51.2%〕 ⑥本剤を投与された45例中41例（91.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，発熱21例（46.7%），発熱性好中球減少症11例（24.4%），貧血6例（13.3%），頭痛5例（11.1%），肝酵素上昇5例（11.1%）等。^{#12}：次のいずれかに該当する患者（1）第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤（ダサチニブ，ニロチニブ，ボスチニブ，ボナチニブ）1剤以上によ

る治療後に再発又は難治性と判断された患者、(2)第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤（ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ボナチニブ）に忍容性がなく、かつ、イマチニブメシル酸塩に忍容性がない又は難治性と判断された患者 【薬効薬理】

①作用機序：CD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換え蛋白である。T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD19に結合し、架橋することによりT細胞を活性化し、CD19陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる

②抗腫瘍効果：ヒト末梢血単核球（PBMC）の存在下において、ヒトB細胞性急性リンパ性白血病由来NALM-6、KOPN-8、SEM細胞株等に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*試験）。NALM-6及びSEM細胞株をヒトPBMCとともに皮下移植

した非肥満型糖尿病/重度複合型免疫不全（NOD/SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、NALM-6細胞株をヒトPBMCとともに静脈内移植したNOD/SCIDマウスにおいて、生存期間の延長を示した

【性状】 プリナツモマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv-scFv）であり、1－111番目はマウス抗ヒトCD19モノクローナル抗体のL鎖の可変領域、127－250番目はマウス抗ヒトCD19モノクローナル抗体のH鎖の可変領域、256－374番目はマウス抗ヒトCD3モノクローナル抗体のH鎖の可変領域、393－498番目はマウス抗ヒトCD3モノクローナル抗体のL鎖の可変領域からなる。504個のアミノ酸残基からなる蛋白質である（分子量：約54,000）

【備考】 再審査期間中（2018年9月21日から10年）

pemetrexed sodium hydrate（JAN）
ペメトレキセドナトリウム水和物
代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

422

【基本電子添文】アリムタ注射用2024年8月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《アリムタ注射用500mg 2007.01.04承認》
アリムタ *Alimta* 注射用100・500mg（日本イーライリリー）
ペメトレキセド 点滴静注用100・500mg（高田 日医工岐阜―日医工 ニプロ）
ペメトレキセド 点滴静注用100・500・800mg（富士製薬）
ペメトレキセド 点滴静注用100・500・800mg 点滴静注液100・500・800mg（沢井 日本化薬）
ペメトレキセド 点滴静注液100・500・800mg（富士フィルム富山化学―東和薬品）

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

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

効能関連注意 ①効能共通：術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない ②悪性胸膜中皮腫：がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない ③切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，患者の選択を行う（臨床成績②③参照） ④扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法：臨床試験に組み入れられた患者の病期等について，臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行う（臨床成績③④⑤参照）

【用法・用量】 ペメトレキセドとして ①悪性胸膜中皮腫：シスプラチンとの併用において，1日1回500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬。これを1コースとし，投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量 ②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：1日1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬。これを1コースとし，投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量 ③扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において，1日1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬。これを1コースとし，最大4コース投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量

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

表1：本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-血液毒性

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

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

表2：本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-非血液毒性※1，※2

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

※1：米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）。※2：神経毒性を除く

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

表3：本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-神経毒性

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

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤を中止する ②悪性胸膜中皮腫 ④シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお，シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m²を投与し，投与に際しては，シスプラチンの電子

添文に従い腎毒性軽減のための処置等を行う ⑥本剤を単剤で
使用した場合の有効性及び安全性は確立していない ③扁平上
皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法：本剤の投与回
数及び併用する他の抗悪性腫瘍剤について、臨床成績の項の
内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にし
て選択する（臨床成績③a⑥参照）

【警告】 ①本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する ②本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与する（用法関連注意①a参照） ③重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には投与しないことが望ましい（特定背景関連注意②参照） ④多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討する。他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている（特定背景関連注意①c参照） ⑤本剤により、間質性肺炎が現れることがあるので、投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意③参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 ②高度な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある〕 ③妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意⑥参照）

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

加が認められている。クレアチニンクリアランスが45mL/min未満の患者は臨床試験では除外されている（警告③参照）。重度の腎機能障害患者（重要な基本的注意④参照） ③肝機能障害患者：臨床試験では除外されている ④生殖能を有する者 a生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮する。動物実験で雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されている b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6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⑤、その他の注意参照） c男性には、本剤投与中及び最終投与後3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（特定背景関連注意⑤、その他の注意参照） ⑤妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている（禁忌③、特定背景関連注意④b⑥参照） ⑥授乳婦：授乳しないことが望ましい。乳汁中への移行については不明である ⑦小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】 併用注意

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

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

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

る ④中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

②その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性	
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害	
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎	
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈	
血管障害		ほてり	潮紅	
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐	便秘、下痢、口内炎・咽喉頭粘膜炎、消化不良	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎	大腸炎
肝臓	AST上昇、ALT上昇、血中LDH上昇、血中Al-P上昇	ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇	尿中ウロビリノ陽性	
皮膚	発疹	掻痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑、蕁麻疹	
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加	
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇	疲労、体重減少、熱感、白血球增多、好中球增多、血小板增多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球增多、胸痛、アレルギー反応/過敏症	放射線照射リコール反応、溶血性貧血

【過量投与】①症状：主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢が現れることがある ②処置：症状に応じた支持療法を行う 他、ホリナートカルシウムによる処置を検討する 【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ①細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石ケンでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流す ②本剤の溶解及び希釈には生理食塩液のみを使用する。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避ける。また、他剤との混注を行わない ③〔注射用〕1バイアルに生理食塩液を、100mg製剤の場合4.2mL、500mg製剤の場合20mL、800mg製剤の場合32mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を

抜き取り、生理食塩液に混和して100mLとして用いる ④〔注射用〕溶解後は速やかに投与する。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24時間以内に使用する。溶解した残液は使用しない ⑤〔注射液〕投与量に応じて必要量を抜き取り、生理食塩液に混和して100mLとして用いる ②薬剤投与時の注意：必ず点滴静注とし、皮下注、筋注しない 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報：遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている（特定背景関連注意④⑥⑦参照） 【取扱い上の注意】〔注射液〕①製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、外包装は使用直前まで開封しない。開封後は速やかに使用する ②外包装開封前に、酸素検知剤が変色している場合は使用しない 【保存等】室温保存。有効期間：3年

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

全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、好中球減少（84.0%）、赤血球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（64.0%）、倦怠感（56.0%）、血中尿素増加（52.0%）（重要な基本的注意①参照）

⑥化学療法未治療患者を対象とした外国第Ⅲ相試験：悪性胸膜中皮腫患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか20ヵ国で実施された第Ⅲ相試験^{*}における、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²併用群及びシスプラチン75mg/m²単独群（未承認）^{※1}の成績は、次のとおり。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施

⑦生存期間中央値は、本剤及びシスプラチン併用群（226例^{※2}）12.1月、シスプラチン単独群^{※1}（222例^{※2}）9.3月、p値=0.020^{※3}。^{※1}：21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m²を投与。^{※2}：薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミンB₁₂の併用なし症例を含む）。^{※3}：ログランク検定（優越性に関する検定）

④本剤とシスプラチンの併用群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中3例に認められ、いずれも葉酸及びビタミンB₁₂が併用投与されていない症例。安全性評価対象168例（葉酸及びビタミンB₁₂併用群）中に認められた主な副作用は、悪心（82.1%）、嘔吐（56.5%）、好中球減少（56.0%）、白血球減少（53.0%）、疲労（47.6%）、ヘモグロビン減少（26.2%）、血小板減少（23.2%）、口内炎（23.2%）、食欲不振（20.2%）（重要な基本的注意①参照）

②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

③化学療法既治療患者を対象とした国内第Ⅱ相試験

⑦非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第Ⅱ相試験^{*}で、本剤500mg/m²を投与された症例の奏効率は18.5%（108例中PR20例）

④本剤〔500mg/m²又は1,000mg/m²（承認1回用量は500mg/m²）投与〕との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST上昇（76.9%）、発疹（73.8%）、白血球減少（71.6%）、ALT上昇（71.6%）、好中球減少（64.4%）、食欲不振（56.9%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、悪心（53.8%）、LDH上昇（52.0%）、リンパ球減少（51.1%）（重要な基本的注意①参照）

⑥化学療法未治療患者を対象とした外国第Ⅲ相試験：非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか26ヵ国で実施された第Ⅲ相試験^{*}における、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²併用群（AC群）とゲムシタビン1,250mg/m²及びシスプラチン75mg/m²併用群（GC群）の成績は、次のとおり。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施

⑦生存期間中央値（95%信頼区間）は、AC群^{※1}（862例^{※3}）10.3月（9.8-11.2）、GC群^{※2}（863例^{※3}）10.3月（9.6-10.9）、ハザード比（95%信頼区間）0.94（0.84-1.05）^{※4}、p値<0.0001^{※5}。^{※1}：21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²を投与。^{※2}：21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン1,250mg/m²及び第1日目にシスプラチン75mg/m²を投与。^{※3}：すべての無作為割付された症例。^{※4}：共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比。^{※5}：ワルド検定（非劣性に関する検定）。リスク集団（at risk数）は生存期間別（AC群、GC群の順）に、0月（862、863）、6月（598、590）、12月（341、

327）、18月（146、139）、24月（45、34）、30月（0、0）

④本試験における組織型別の部分集団解析の結果を次表に示す

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

^{※1}：ハザード比が1を下回る場合はAC群がGC群に比較して生存期間が長いことを示す。^{※2}：共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比。^{※3}：その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

リスク集団（at risk数）は生存期間別（AC群、GC群の順）に、扁平上皮癌：0月（244、229）、6月（161、155）、12月（77、87）、18月（28、38）、24月（8、8）、30月（0、0）。腺癌：0月（436、411）、6月（318、292）、12月（205、167）、18月（98、70）、24月（35、20）、30月（0、0）。大細胞癌：0月（76、77）、6月（51、42）、12月（30、21）、18月（11、10）、24月（1、1）、30月（0、0）。その他：0月（106、146）、6月（68、101）、12月（29、52）、18月（9、21）、24月（1、5）、30月（0、0）

②AC群839例において、本治療との因果関係を否定できない有害事象は、悪心（56.1%）、嘔吐（39.7%）、ヘモグロビン減少（33.0%）、疲労（42.7%）、好中球減少症（29.0%）（重要な基本的注意①参照）

③化学療法既治療患者を対象とした外国第Ⅲ相試験：非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか23ヵ国で実施された第Ⅲ相試験^{*}における、本剤500mg/m²群及びドセタキセル75mg/m²群^{※1}の成績は次のとおり。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施

⑦生存期間中央値（95%信頼区間）は、本剤群（283例^{※2}）8.3月（7.0-9.4）、ドセタキセル群^{※1}（288例^{※2}）7.9月（6.3-9.2）、ハザード比（95%信頼区間）0.99（0.82-1.20）、p値=0.251^{※3}。^{※1}：21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m²を投与。^{※2}：すべての無作為割付された症例。^{※3}：ワルド検定（非劣性に関する検定）。リスク集団（at risk数）は生存期間別（本剤群、ドセタキセル群の順）に、0月（283、288）、6月（174、158）、12月（51、50）、18月（2、4）、24月（0、0）

④本試験における組織型別の部分集団解析の結果を次表に示す

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

その他※3 〔51例〕	9.4月 (6.0-10.1) 〔29例〕	7.9月 (4.0-8.9) 〔22例〕	0.57 (0.27- 1.20)
----------------	--------------------------	-------------------------	----------------------

※1：ハザード比が1を下回る場合は本剤群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す。※2：共変量としてECOG PS, 前化学療法からの期間, 性, 病期を用い調整したハザード比。※3：その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含むリスク集団 (at risk数) は生存期間別 (本剤群, ドセタキセル群の順) に、扁平上皮癌：0月 (78, 94), 6月 (39, 49), 12月 (6, 17), 18月 (0, 1), 24月 (0, 0)。腺癌：0月 (158, 143), 6月 (103, 88), 12月 (34, 29), 18月 (0, 3), 24月 (0, 0)。大細胞癌：0月 (18, 29), 6月 (12, 10), 12月 (7, 3), 18月 (1, 0), 24月 (0, 0)。その他：0月 (29, 22), 6月 (20, 11), 12月 (4, 1), 18月 (1, 0), 24月 (0, 0) ⑦本剤単独群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労 (34.0%), 悪心 (30.9%), 食欲不振 (21.9%) (効能関連注意③, 重要な基本的注意①参照) ③扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法 ④国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-55/CA209816試験)：臨床病期ⅠB (腫瘍径が4cm以上), Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者※1 358例〔日本人患者68例を含む。ニボルマブ (遺伝子組換え) と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法併用 (N+C併用) ※2群179例, 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群179例〕を対象に、化学療法を対照として、N+C併用の有効性及び安全性を検討 ⑦主要評価項目の一つである無イベント生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+C併用群で31.57 [30.16~推定不能] ヶ月, 化学療法群で20.80 [14.03~26.71] ヶ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意に延長 (ハザード比0.63 [97.38%信頼区間: 0.43~0.91], $p=0.0052$ [層別log-rank検定], 2021年9月8日データカットオフ)。at risk数は無イベント生存期間別 (化学療法併用群, 化学療法群の順) に、0月 (179, 179), 3月 (151, 144), 6月 (136, 126), 9月 (124, 109), 12月 (118, 94), 15月 (107, 83), 18月 (102, 75), 21月 (87, 61), 24月 (74, 52), 27月 (41, 26), 30月 (34, 24), 33月 (13, 13), 36月 (6, 11), 39月 (3, 4), 42月 (0, 0) ④ニボルマブ (遺伝子組換え), ペメトレキセド及びシスプラチン※2が併用投与された患者における安全性評価対象83例中61例 (73.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心30例 (36.1%), 便秘21例 (25.3%), 食欲減退15例 (18.1%), 倦怠感10例 (12.0%), 発疹10例 (12.0%), 好中球減少症9例 (10.8%), 無力症9例 (10.8%) (2022年9月6日データカットオフ) (効能関連注意④, 用法関連注意③参照)。※1：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) /Union for International Cancer Control (UICC) 病期分類 (第7版) に基づく。EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。※2：扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ (遺伝子組換え) 1回360mg, ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m², シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注, 又はニボルマブ (遺伝子組換え) 1回360mg, パクリタキセル1回175若しくは200mg/m², カルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min) を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日

目に点滴静注。非扁平上皮癌に対しては、ニボルマブ (遺伝子組換え) 1回360mg, ペメトレキセド1回500mg/m², シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注, 又はニボルマブ (遺伝子組換え) 1回360mg, パクリタキセル1回175若しくは200mg/m², カルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min) を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注。シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min) に変更可能。併用投与時においては、ニボルマブ (遺伝子組換え) を最初に投与し、化学療法はニボルマブ (遺伝子組換え) の投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始 ⑤国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-671試験)：臨床病期Ⅱ期, ⅢA期又はⅢB期の周術期の非小細胞肺癌患者※797例 (日本人82例を含む) を対象に、術前補助療法としてのペムブロリズマブと化学療法との併用療法, 及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ単独療法※1の有効性及び安全性を、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法, 及び術後補助療法としてのプラセボ投与※2を対照とした二重盲検試験で検討。※7：臨床病期はAJCC/UICC病期分類 (第8版) に基づく。なお、ⅢB期はT3N2M0, T4N2M0に該当する患者が対象とされた。EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者を含む ⑦主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無イベント生存期間 (EFS) とされ、術前補助療法としてのペムブロリズマブと化学療法との併用療法, 及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法, 及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較してOS及びEFSを有意に延長 (1)OS (中間解析時のデータ：2023年7月10日カットオフ) の中央値 (95%信頼区間) は、ペムブロリズマブと化学療法との併用療法/ペムブロリズマブ群※1 (397例) NE (NE, NE) (NE: Not Estimated), プラセボと化学療法との併用療法/プラセボ群※2 (400例) 52.4月 (45.7, NE), ハザード比※3 (95%信頼区間) 0.72 (0.56, 0.93), p 値※4<0.00517。at risk数は生存期間別 (ペムブロリズマブと化学療法との併用療法/ペムブロリズマブ群, プラセボと化学療法との併用療法/プラセボ群の順) に、0月 (397, 400), 6月 (371, 379), 12月 (347, 347), 18月 (327, 319), 24月 (277, 256), 30月 (205, 176), 36月 (148, 125), 42月 (108, 77), 48月 (69, 39), 54月 (32, 20), 60月 (4, 4), 66月 (0, 0) (2)EFS [中間解析時のデータ：2022年7月29日カットオフ (EFSは治験担当医師による評価)] の中央値 (95%信頼区間) は、ペムブロリズマブと化学療法との併用療法/ペムブロリズマブ群※1 (397例) NE (34.1, NE), プラセボと化学療法との併用療法/プラセボ群※2 (400例) 17.0月 (14.3, 22.0), ハザード比※3 (95%信頼区間) 0.58 (0.46, 0.72), p 値※4<0.00001。at risk数は無イベント生存期間別 (ペムブロリズマブと化学療法との併用療法/ペムブロリズマブ群, プラセボと化学療法との併用療法/プラセボ群の順) に、0月 (397, 400), 6月 (330, 294), 12月 (236, 183), 18月 (172, 124), 24月 (117, 74), 30月 (72, 38), 36月 (42, 24), 42月 (11, 9), 48月 (0, 1), 54月 (0, 0)。※1：術前補助療法としてペムブロリズマブ200mg 3週間間隔投与 (Q3W) (各コースの1日目に投与) と次の化学療法を最大4コース併用し、術後補助療法としてペムブロリズマブ200mg Q3W (各コースの1日目に投与) を13コース投与 [扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン

1,000mg/m² (1コース21日間, 各コースの1, 8日目に投与), シスプラチン75mg/m² (1コース21日間, 各コースの1日目に投与) を投与。非扁平上皮非小細胞肺癌: ペメトレキセド 500mg/m², シスプラチン75mg/m²をQ3Wで各コースの1日目に投与]。※2: 術前補助療法としてプラセボQ3W (各コースの1日目に投与) と※1と同一の化学療法を最大4コース併用し, 術後補助療法としてプラセボQ3W (各コースの1日目に投与) を13コース投与。※3: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法/プラセボとの比較。※4: 層別ログランク検定 ④ベムプロリズマブ, ペメトレキセド及びシスプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例222例中216例 (97.3%) (日本人22例中22例を含む) に副作用が認められた。主な副作用は, 悪心127例 (57.2%), 好中球数減少87例 (39.2%), 疲労66例 (29.7%), 貧血63例 (28.4%), 便秘63例 (28.4%), 白血球数減少58例 (26.1%) 及び食欲減退54例 (24.3%) (2023年7月10日データカットオフ) (効能関連注意④, 用法関連注意③参照) 【薬効薬理】 ①作用機序: ペメトレキセドは, 複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮。本剤は細胞内に取り込

まれた後にポリグルタミン酸化を受け, チミジル酸シンターゼ (TS), ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR), グリシンアミドリボスクレオチドホルミルトランスフェラーゼ (GARFT) などを阻害 ②抗腫瘍効果 ④*in vitro*試験: 本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し, 更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果が増強。また, 各種ヒト由来非小細胞肺癌株 (細気管支肺胞上皮癌, 腺癌, 大細胞肺癌, 扁平上皮癌) に対しても濃度に依存して腫瘍増殖抑制作用を示した ⑤*in vivo*試験: 本剤は, 腹側皮下にヒト由来非小細胞肺癌 (H2122腺癌) を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制。また, 同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットで延命作用を示した

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

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

ravulizumab (genetical recombination) (JAN)

ラブリズマブ（遺伝子組換え）

抗補体（C5）モノクローナル抗体

639

【基本電子添文】 ユルトミリスHI点滴静注2025年4月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《ユルトミリス点滴静注300mg 2019.06.18承認》
ユルトミリスHI *Ultomiris HI* 点滴静注300mg/3mL・1,100mg/11mL（アレクシオン）

【組成】〔注射液〕：1バイアル（3mL、11mL）、1mL中100mg。pH：7.4 浸透圧比：(50mg/mL生理食塩液) 約1
本剤は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来の樹立細胞株を用いて製造される

【効能・効果】①発作性夜間へモグロビン尿症 ②非典型溶血性尿毒症症候群 ③全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

効能関連注意 ①効能共通：本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、有効性及び安全性を十分に理解した上で、投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用する。また、投与に際しては、緊急治療を要する場合等を除いて、原則、投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する。特に小児への投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討する（警告①②、特定背景関連注意①a⑥、重大な副作用a⑥、臨床成績①a⑦～d参照） ②発作性夜間へモグロビン尿症 a本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間へモグロビン尿症と確定診断された患者に使用する b本剤によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、有効性及び安全性を十分に理解した上で、投与が適切と考えられる患者に使用する（重要な基本的注意①参照） ③非典型溶血性尿毒症症候群 a補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群※の患者に使用する。※：「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド2023」（日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会）を参考にする b二次性血栓性微小血管症の患者に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない） ④全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る：本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用する ⑤視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 a本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用する。※：「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にする b抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与する

【用法・用量】 ラブリズマブ（遺伝子組換え）として ①発作性夜間へモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防：患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000～3,600mg、以降8週ごとに1回3,000～3,600mgを点滴静注 ②非典型溶血性尿毒症症候群：患者の体重を考慮し、1回600～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300～3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300～3,600mgを点滴静注

用法関連注意 ①発作性夜間へモグロビン尿症 a1回あたりの本剤の投与量は、次表を参考にする

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

b初回投与2週後までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性が低下していない場合には、本剤の投与継続の要否を検討する ②非典型溶血性尿毒症症候群：1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、次表を参考にする

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

③全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） a1回あたりの本剤の投与量は、次表を参考にする

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

b本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始18週後までに症状の改善が得られた。投与開始18週後までに症状の改善が認められない患者では、リスクベネフィットを考慮し、本剤の中止を検討する ④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 a1回あたりの本剤の投与量は、次表を参考にする

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

b本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守する c本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の中止を検討する ⑤効能共通 a免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法（透析を除く）の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、次表を参考に本剤の補充投与を考慮する。補充投与後は患者の状態を慎重に観察する（相互作用参照）

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
----	----------	---------	---------

本剤の補充投与の時期	—	血液浄化療法施行後4時間以内	免疫グロブリン大量静注療法後4時間以内
40kg以上60kg未満	2,400mg	1,200mg	600mg
	3,000mg	1,500mg	
60kg以上100kg未満	2,700mg	1,500mg	600mg
	3,300mg	1,800mg	
100kg以上	3,000mg	1,500mg	600mg
	3,600mg	1,800mg	

⑤新鮮凍結血漿輸注の施行により、本剤の有効性が減弱するおそれがある

【警告】 ①本剤により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、次の点に十分注意する（効能関連注意①，特定背景関連注意①②，重大な副作用②参照）
 ②投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行う
 ③緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種する。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮する
 ④髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与する
 ⑤髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与える
 ⑥発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与する。また、投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与する（効能関連注意①，重大な副作用②参照）

【禁忌】 ①髄膜炎菌感染症に罹患している患者〔症状を悪化させるおそれがある〕 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①発作性夜間ヘモグロビン尿症：本剤投与によりPNH赤血球クロームが蓄積しているため、中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。投与を中止した患者に対しては、最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行う（効能関連注意②③参照） ②非典型溶血性尿毒症症候群 ③投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討する ④本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがある。投与を中止した患者に対しては、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行う **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②髄膜炎菌感染症の既往のある患者：本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある（警告①，効能関連注意①，重大な副作用②参照） ③感染症の患者又は感染症が疑われる患者：特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある（効能関連注意①，重大な副作用②③参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑥小児等 ⑦発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑧非典型溶血性尿毒症症候群：体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者：患者の状態を観察しながら、慎重に投与する。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している

ある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する ③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ④小児等 ⑤発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑥非典型溶血性尿毒症症候群：体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者：患者の状態を観察しながら、慎重に投与する。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）（用法関連注意⑤⑥参照）	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮する	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある
エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清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**髄膜炎菌感染症**（0.4%）：髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行う。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行う。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある（警告①②，効能関連注意①，特定背景関連注意①②③参照） ③**重篤な感染症**（1.9%）：播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症が現れることがある（効能関連注意①，特定背景関連注意①②③参照） ④**infusion reaction**（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー等が現れることがある

⑤その他の副作用

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	消化不良、腹痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、悪寒	無力症
感染症及び寄生虫症		上気道感染、上咽頭炎、尿路感染		ナイセリア感染（淋菌等）
傷害、中毒及び処置合併症		注入に伴う反応		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙攣、背部痛	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		

皮膚及び皮下組織障害		痒痒症、発疹	蕁麻疹	
------------	--	--------	-----	--

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ④希釈前に、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しない ⑥滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、生理食塩液を用い、点滴バッグ等で希釈する。1バイアルの希釈に必要な生理食塩液の量（1バイアルあたり）は、300mg/3mL製剤で3mL、1,100mg/11mL製剤で11mL、希釈後の本剤の濃度は、300mg/3mL製剤、1,100mg/11mL製剤とも50mg/mL ⑦希釈液は穏やかに混合し、振とうしない ⑧調製後、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しない ⑨調製後は速やかに投与する ⑩本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄する ⑪調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内に、常温保存では4時間以内に使用する ⑫薬剤投与時の注意 ⑬0.2又は0.22ミクロンのフィルターを通して投与する。本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しない ⑭投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察する ⑮希釈した液の投与速度は、次の最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わない

《初回及び2回目以降投与時の最大投与速度》

体重	最大投与速度 初回投与時	最大投与速度 2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	8mL/時	8mL/時
10kg以上20kg未満	16mL/時	16mL/時
20kg以上30kg未満	30mL/時	33mL/時
30kg以上40kg未満	46mL/時	49mL/時
40kg以上60kg未満	64mL/時	65mL/時
60kg以上100kg未満	92mL/時	98mL/時
100kg以上	144mL/時	144mL/時

《補充投与時の最大投与速度》

体重	補充用量	最大投与速度
40kg以上60kg未満	600mg	48mL/時
	1,200mg	57mL/時
	1,500mg	60mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	60mL/時
	1,500mg	83mL/時
	1,800mg	86mL/時
100kg以上	600mg	71mL/時
	1,500mg	120mL/時
	1,800mg	127mL/時

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：国際共同第Ⅲ相試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている（臨床成績②参照） ②非臨床試験に基づく情報：マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静注）において、網膜形成異常が認められた 【取扱い上の注意】 外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】凍結を避け、2～8℃で保存。有効期間：18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発作性夜間ヘモグロビン尿症 ③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、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 ④本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に

精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ⑤非典型性溶血性尿毒症症候群 ⑥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、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 ⑦本剤の投与が、非典型性溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ⑧全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） ⑨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、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 ⑩本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる ⑪視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ⑫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、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 ⑬本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じる

【薬物動態】①血中濃度 ②発作性夜間ヘモグロビン尿症 ③国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-301）（補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）：18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者125例（日本人患者18例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度（μg/mL）は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	424 ± 116 (41例)	378 ± 146 (79例)	334 ± 93 (5例)
Day183	548 ± 168 (41例)	439 ± 139 (77例)	392 ± 144 (6例)
Day351	573 ± 175 (37例)	462 ± 186 (76例)	407 ± 162 (7例)
日本人			
Day15	431 ± 123 (6例)	387 ± 99 (12例)	-
Day183	669 ± 211 (5例)	475 ± 143 (13例)	-
Day351	734 ± 153 (4例)	511 ± 168 (14例)	-

④国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-302）〔エクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者〕：18歳以上のエクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者97例（日本人患者5例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	448 ± 151（26例）	395 ± 108（63例）	344 ± 50（7例）
Day183	561 ± 135（27例）	484 ± 143（60例）	424 ± 109（8例）
Day351	584 ± 146（27例）	513 ± 164（58例）	458 ± 134（9例）
日本人			
Day15	561（1例）	333 ± 86（3例）	421（1例）
Day183	854（1例）	369 ± 132（4例）	-
Day351	789（1例）	429 ± 101（3例）	564（1例）

⑤非典型溶血性尿毒症症候群 ⑦国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-aHUS-311）（補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者）：12歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者55例（日本人3例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	343 ± 109（11例）	312 ± 107（39例）	269 ± 67（5例）
Day183	612 ± 333（7例）	492 ± 180（33例）	549 ± 208（5例）
Day351	596 ± 324（7例）	574 ± 204（30例）	715 ± 306（5例）
日本人			
Day15	397（1例）	283, 352（2例）	-
Day183	543（1例）	374, 773（2例）	-
Day351	688（1例）	434, 807（2例）	-

④国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-aHUS-312）（非典型溶血性尿毒症症候群患者）：18歳未満の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者18例（日本人1例を含む）に、本剤を1回300～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回300～3,600mgを4週又は8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は次表のとおり

	Day15	Day183	Day351
5以上10kg未満	58*, 432（2例）	193*（1例）	-
10以上20kg未満	231 ± 87（9例）	701 ± 244（8例）	673 ± 210（9例）
20以上30kg未満	199 ± 25（4例）	570 ± 224（4例）	573 ± 297（3例）
30以上40kg未満	142, 217（2例）	511 ± 100（3例）	303, 623（2例）
40以上60kg未満	-	-	637（1例）
60以上100kg未満	435（1例）	444（1例）	639（1例）

*：初回投与量は300mg

	Day15	Day183	Day351
5以上10kg未満	432（1例）	-	-
10以上20kg未満	-	1,000（1例）	1,000（1例）

20以上30kg未満	-	-	-
30以上40kg未満	-	-	-
40以上60kg未満	-	-	-
60以上100kg未満	-	-	-

⑥全身型重症筋無力症 国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-MG-306）（全身型重症筋無力症患者）：18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人全身型重症筋無力症患者86例（日本人6例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	556 ± 116（7例）	439 ± 118（46例）	358 ± 68（32例）
Day183	887 ± 83（4例）	636 ± 157（39例）	471 ± 109（27例）
日本人			
Day15	492, 520（2例）	467 ± 159（4例）	-
Day183	817, 833（2例）	736 ± 86（3例）	-

④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-NMO-307）（視神経脊髄炎スペクトラム障害患者）：18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例（日本人9例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注時の本剤の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は次表のとおり

	40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団			
Day15	475 ± 87（22例）	467 ± 87（31例）	343 ± 45（5例）
Day183	829 ± 222（21例）	755 ± 162（29例）	500 ± 128（5例）
Day351	857 ± 212（21例）	741 ± 180（26例）	497 ± 203（5例）
日本人			
Day15	531 ± 77（7例）	603, 643（2例）	-
Day183	831 ± 198（7例）	901, 1,100（2例）	-
Day351	880 ± 170（7例）	813, 993（2例）	-

②排泄：本剤はヒト化IgGモノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される

③その他 ④18歳以上の10mg/mL製剤を投与している日本人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者8例において、100mg/mL製剤に切替え時、切替え前後の本剤の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

は、10mg/mL製剤投与時502.9 ± 184.2、100mg/mL製剤投与時498.0 ± 214.3で同程度。製剤の切替えによる薬物動態の差異はみられなかった。切替え前後のLDH値の平均値の推移は安定していた。安全性への新たな懸念も認められなかった

⑥外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者25例における10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替えにおいても、切替え前後で薬物動態及びLDH値の平均値の推移に差異は見られず、安全性への新たな懸念も認められなかった 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 ②発作性夜間ヘモグロビン尿症 ⑦国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-301）（補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）（1）18歳以上の補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（総症例246例、日本人33例を含む）を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験（本剤群：125例、うち日本人18例、エク

リズマブ群：121例、うち日本人15例）を実施。なお、治験薬

投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とし（効能関連注意①参照）、用法・用量は、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注する。主要評価項目であるDay183までの濃厚赤血球（pRBC）輸血回避を達成した被験者の割合〔95%信頼区間〕は本剤群73.6%〔65.87, 81.33〕（92例）、エクリズマブ群66.1%〔57.68, 74.55〕（80例）、群間差^{*1}（本剤群-エクリズマブ群）〔95%信頼区間〕は6.8%〔-4.66, 18.14〕で、Day29からDay183までの乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限の1倍以下（LDH正常化）^{*2}〔95%信頼区間〕は本剤群53.6%〔45.9, 61.2〕、エクリズマブ群49.4%〔41.7, 57.0〕、エクリズマブ群に対する本剤群のオッズ比^{*3}〔95%信頼区間〕は1.187〔0.796, 1.769〕であり、いずれも本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。^{*1}：ランダム化時の層（輸血歴〈治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血ユニット数（pRBC輸血ユニットは、日本のpRBC 1単位量の量は海外で使用されているpRBC 1単位の約半分であることから、日本人被験者のpRBC 1単位は0.5単位に換算）が0, 1～14, 15以上〉、スクリーニング時のLDH値〈基準値上限の1.5倍以上3倍未満, 3倍以上〉）による6つの層内におけるグループ間差について調整したMantel-Haenszel法、非劣性限界値：-20%。^{*2}：投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）、非劣性限界値：0.39。^{*3}：投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）（2）52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例44.0%（125例中55例）に認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例20.0%（125例中25例）に認められた ④国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-302）〔エクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者〕（1）18歳以上のエクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者195例（日本人12例を含む）を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験（本剤群：97例、うち日本人5例、エクリズマブ群：98例、うち日本人7例）を実施。なお、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とし（効能関連注意①参照）、用法・用量は、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注する。ベースラインのLDH値（U/L）は本剤群228.01 ± 48.712、エクリズマブ群235.22 ± 49.710、Day183のLDH（U/L）は本剤群224.11 ± 51.719、エクリズマブ群244.11 ± 70.292であり、主要評価項目であるベースラインからDay183までのLDH変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は本剤群-0.82 ± 3.03、エクリズマブ群8.39 ± 3.04、群間差^{*1}（本剤群-エクリズマブ群）〔95%信頼区間〕は-9.21〔-18.84, 0.42〕であり、本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された。^{*1}：投与群、来院、ベースラインのLDH、pRBC輸血歴（治験薬投与開始前1年以内のpRBC輸血の有無）、来院と投与群の交互作用を固定効果としたMMRM法、非劣性限界値：15%（2）52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例33.0%（97例中32例）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例13.4%（97例中13例）に認められた ⑤非

典型溶血性尿毒症症候群 ⑦国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-aHUS-311）（補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者）（1）12歳以上の補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者58例（日本人3例を含む）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（本剤投与例：56例）を実施。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損による血栓性微小血管症（TMA）は除外。組入れられた患者には、腎移植歴のあるTMA患者8例及び分娩後3日を超えて持続するTMAが確認された分娩後のTMA患者8例も含まれた。なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須、投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとし（効能関連注意①参照）、次の投与レジメンにより点滴静注した

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

主要評価項目であるDay183までのTMA完全奏効（血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下）を達成した被験者の割合〔95%信頼区間〕は53.6%〔39.6, 67.5〕（30例）で、TMA完全奏効の構成条件は、血小板数が正常化した被験者の割合〔95%信頼区間〕：83.9%〔73.4, 94.4〕（47例）、LDH値が正常化した被験者の割合〔95%信頼区間〕：76.8%〔64.8, 88.7〕（43例）、血清クレアチニン値がベースラインから25%以上改善した被験者の割合〔95%信頼区間〕：58.9%〔45.2, 72.7〕（33例）（2）52週データカットオフ日までの副作用は、34.5%（58例中20例）に認められた。主な副作用は頭痛及び関節痛で、各5.2%（58例中3例）に認められた ④国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-aHUS-312）（非典型溶血性尿毒症症候群患者）（1）18歳未満の非典型溶血性尿毒症症候群患者21例（日本人1例を含む）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験〔本剤投与例：18例（1例は本剤2回投与後に中止）〕を実施。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損によるTMAは除外。なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須、投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとし（効能関連注意①参照）、次の投与レジメンにより点滴静注した

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg※	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

※：初回中間解析前は300mgの初回投与量が投与された

主要評価項目であるDay183までのTMA完全奏効（血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下）を達成した被験者の割合〔95%信頼区

間] は77.8% [52.4, 93.6] (14例) で、TMA完全奏効の構成条件は、血小板数が正常化した被験者の割合 [95%信頼区間] ; 94.4% [72.7, 99.9] (17例), LDH値が正常化した被験者の割合 [95%信頼区間] ; 88.9% [65.3, 98.6] (16例), 血清クレアチニン値がベースラインから25%以上改善した被験者の割合 [95%信頼区間] ; 83.3% [58.6, 96.4] (15例) (2)52週データカットオフ日までの副作用は、47.6% (21例中10例) に認められた。主な副作用は、高血圧が9.5% (21例中2例) に認められた (3)また、エクリズマブ (遺伝子組換え) の治療中の非典型溶血性尿毒症症候群患者10例 (日本人小児4例を含む) に本剤を、体重10kg以上ではエクリズマブ (遺伝子組換え) の最終投与2週後、体重5kg以上10kg未満では最終投与3週後に本剤の投与を初回投与量より開始することとし、前記の投与レジメンにより点滴静注。全ての血液学的TMAパラメータ及びeGFRは26週間の初期評価期間を通して安定しており、ベースライン時と同等のレベルを維持していた。52週データカットオフ日までの副作用は、20% (10例中2例) に認められた ©全身型重症筋無力症 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-MG-306) (全身型重症筋無力症患者) : 18歳以上の全身型重症筋無力症患者175例 (日本人13例を含む) を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施。対象は、補体阻害剤未治療で、抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の患者とした。なお、治験薬投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。治験薬投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、治験薬投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした (効能関連注意❶参照)。本試験では、26週間のランダム化比較期とそれに続く非盲検延長期を設定。ランダム化比較期には、本剤群には1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で維持投与量の本剤を体重に基づいて盲検下で点滴静注することとした。非盲検延長期には、投与26週時に、本剤群には900mgの本剤を、プラセボ群には体重に基づく初回投与量の本剤をいずれも盲検下で投与し、28週以降は、全ての患者に8週間隔で体重に基づく維持投与量の本剤を非盲検下で投与。体重に基づく投与レジメン (初回投与量、維持投与量の順) は、40kg以上60kg未満 : 2,400mg, 3,000mg, 60kg以上100kg未満 : 2,700mg, 3,300mg, 100kg以上 : 3,000mg, 3,600mg。175例 (日本人13例を含む) 中、26週の評価を完了した患者は160例 (過去2年間に免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行した患者83例 [52%], 未施行の患者77例 [48%], 日本人10例では施行した患者4例 [40%], 未施行の患者6例 [60%]) ㊦主要評価項目であるベースラインに対する投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量 (FAS) は次表のとおりで、プラセボ群と本剤群との間に統計学的に有意な差が認められた

	プラセボ群 (89例)	本剤群 (86例)	群間差	p値*
評価患者数	82	78	—	—
最小二乗平均 値* (標準誤差)	-1.4 (0.37)	-3.1 (0.38)	-1.6 (0.49)	0.0009
95%信頼区間	-2.1, -0.7	-3.8, -2.3	-2.6, -0.7	

* : 制限付き最尤法に基づく反復測定混合効果モデル

なお、事後解析の結果、過去2年間に免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行した患者での投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量は、プラセボ群 (45例) で-1.4 ± 3.16、本剤

群 (38例) で-3.1 ± 3.11で、前の表に示した全体集団の結果と同様。また、非盲検延長期のMG-ADL総スコアの変化量 (非盲検延長集団) は次表のとおり (非盲検延長期に移行した患者の52週の評価終了後にデータカットオフを実施。60週のデータは、データカットオフ時点で60週の評価を終了している患者のデータ)

《プラセボー本剤群 (26週から本剤を投与) 》

	評価例数	MG-ADL 総スコア	変化量
本試験のベースライン	83	8.9 ± 2.17	-
28週	80	5.4 ± 3.44	-3.4 ± 2.72
36週	82	4.8 ± 3.50	-4.0 ± 2.96
44週	79	4.4 ± 3.27	-4.3 ± 2.81
52週	76	4.7 ± 3.64	-4.0 ± 3.04
60週	58	5.1 ± 4.36	-3.7 ± 3.88

《本剤ー本剤群》

	評価例数	MG-ADL 総スコア	変化量
本試験のベースライン	78	9.2 ± 2.64	-
28週	75	5.6 ± 4.03	-3.7 ± 3.21
36週	77	5.3 ± 3.99	-3.9 ± 3.43
44週	75	5.3 ± 3.93	-4.0 ± 3.14
52週	72	5.4 ± 4.13	-3.9 ± 3.17
60週	55	4.7 ± 3.86	-4.5 ± 2.80

㊦ランダム化比較期での副作用発現頻度は、本剤群で33.7% (86例中29例)。主な副作用は悪心、頭痛が各7.0% (86例中6例)、下痢が4.7% (86例中4例) に認められた。60週データカットオフ日までの副作用発現頻度は、34.3% (169例中58例)。主な副作用は頭痛が8.9% (169例中15例)、悪心が6.5% (169例中11例)、下痢が4.1% (169例中7例) に認められた ㊦視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-NMO-307) (視神経脊髄炎スペクトラム障害患者) : 18歳以上の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例 (日本人9例を含む) を対象とした多施設共同外部プラセボ対照非盲検試験を実施。対象は、補体阻害剤未治療で、抗AQP4抗体が陽性であり、スクリーニング期間前の過去12ヵ月間に初発又は少なくとも1回の再発が発現した患者とした。外部対照として、視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象としたエクリズマブの臨床試験 (ECU-NMO-301試験) におけるプラセボ群の結果と比較することが事前に規定された。なお、本剤投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした (効能関連注意❶参照)。本試験では、主要投与期※1とそれに続く延長投与期を設定し、1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で、本剤を体重に基づいて点滴静注することとした。体重に基づく投与レジメン (初回投与量、2回目以降の投与量の順) は、40kg以上60kg未満 : 2,400mg, 3,000mg, 60kg以上100kg未満 : 2,700mg, 3,300mg, 100kg以上 : 3,000mg, 3,600mg。主要投与期の試験期間の中央値は73.5週 (11.0~117.7週) であり、本期間中に独立評価委員会により判定された治験中の再発は本剤群では認められなかった ※2。 ※1 : 本試験では、主要投与期を「独立評価委員会により判定された治験中再発」が2例に認められた時点、若しくは全ての患者が26週の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれ

か遅い方までとされた。ただし、全ての患者が50週の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された治験中再発」が2例に認められなかった場合には、その時点で主要投与期を終了することとされた。※2：データカットオフ日は2022年3月15日 ⑦主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回再発までの期間」のKaplan-Meier曲線（データカットオフ日：2022年3月15日）は電子添文参照。本剤群では外部プラセボ群と比較して有意な差が認められ（ $p < 0.0001$ ）^{*1}、再発リスクの低下率は98.6%（ハザード比：0.014，95%信頼区間：0.000，0.103）^{*2}、^{*3}。各時点の患者数は試験期間別（外部プラセボ群，本剤群の順）に、0週（47，58），12週（38，57），24週（30，57），36週（24，57），48週（21，57），60週（16，47），72週（13，33），84週（10，17），96週（9，8），108週（6，2），117週（-，-）。また、主要投与期及び延長投与期の試験期間の中央値は90.9週（11.0～135.1週）であり、本期間中に独立評価委員会により判定された治験中の再発は本剤群では認められなかった。^{*1}：ログランク検定に基づく。^{*2}：Cox比例ハザードモデルに基づきFirth法で調整した。^{*3}：プロファイル尤度信頼限界 ④主要投与期及び延長投与期における副作用発現頻度は、本剤群で44.8%（58例中26例）（データカットオフ日：2022年7月15日）。主な副作用は注入に伴う反応が6.9%（58例中4例），頭痛が5.2%（58例中3例）に認められた ②その他：本剤に対する抗体産生（その他の注意①参照） ③発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤を投与された患者のうち（総症例436例，日本人44例を含む），52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者の割合は0.2%（1例/436例中，日本人は0例） ④52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験で、1.1%（1例/89例，日本人は0例）に本剤投与下で抗体産生が認められた ⑤全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、60週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者はいなかった ⑥視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験において、本剤投与下で抗体産生が認められた患者はいなかった 【薬効薬理】 ①作用機序：補体蛋白C5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、C5aによる炎症活性化及び終末補体複合体（C5b-9）の生成を抑制。その結果、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び非典型溶血性尿毒症症候群患者における終末補体介在性血管内溶血を抑制。全身型重症筋無力症患者において終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者において終末補体介在性のアストロサイトの傷害と、それに続く細胞傷害作用を抑制 ②溶血抑制作用：*in vitro*において抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制

【性状】 ラブリズマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2（γ2鎖）からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4（γ4鎖）からなる。H鎖のMet429及びAsn435はそれぞれLeu及びSerに置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。448個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖蛋白質（分子量：約148,000）

【備考】 再審査期間中〔発作性夜間ヘモグロビン尿症について2019年6月18日から10年、非典型溶血性尿毒症症候群について2020年9月25日から5年10ヵ月、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）について2022年8月24日から4年、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防について2023年5月25日から4年〕

【保険通知】 令和元年9月3日保医発0903第1号（令和6年3月5日保医発0305第1号により改正済） ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び同HI点滴静注1100mg/11mL 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ①発作性夜間ヘモグロビン尿症 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。」とされているので、発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること ②非典型溶血性尿毒症症候群 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群の患者に使用すること。」とされているので、補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群以外の患者に投与しないこと ③全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） 本製剤の効能又は効果に関連する注意に次のように記載があるので、使用にあたっては十分留意すること ア 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること イ 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者 ・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者 ④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること。」及び「抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。」とされているので、抗アクアポリン4抗体陽性で、視神経脊髄炎スペクトラム障害の確定診断が行われた場合にのみ投与すること