

※2026年2月改訂（第6版）
※2024年8月改訂（第5版）

貯 法：室温保存
有効期間：3年



日本標準商品分類番号	872183
------------	--------

高脂血症治療剤
ペマフィブラート徐放錠
処方箋医薬品^{注)}

	承認番号	販売開始
XR錠0.2mg	30500AMX00127	2023年11月
XR錠0.4mg	30500AMX00128	2023年11月

パルモディア[®]XR錠0.2mg パルモディア[®]XR錠0.4mg PARMODIA[®] XR TABLETS 0.2mg・0.4mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な肝障害、Child-Pugh分類B又はCの肝硬変のある患者
あるいは胆道閉塞のある患者 [8.3、9.3.1、16.6.2参照]
- 2.3 胆石のある患者 [胆石形成が報告されている。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.5 シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者 [10.1、16.7.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	パルモディアXR錠 0.2mg	パルモディアXR錠 0.4mg
有効成分	1錠中 ペマフィブラート 0.20mg	1錠中 ペマフィブラート 0.40mg
添 加 剤	結晶セルロース（粒）、含水二酸化ケイ素、ヒプロメロース、メタクリル酸ポリマーL、エチルセルロース、ステアリン酸Mg、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販 売 名	パルモディアXR錠 0.2mg	パルモディアXR錠 0.4mg
性 状	淡黄色、円形のフィルムコーティング錠（徐放錠）である。	
外 形	 直径6.1mm 厚さ3.0mm 重量 85mg	 直径7.6mm 厚さ3.9mm 重量168mg
識別表示	パルモディアXR 0.2	パルモディアXR 0.4

4. 効能又は効果

高脂血症（家族性を含む）

5. 効能又は効果に関連する注意

- ※5.1 LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと（HMG-CoA還元酵素阻害薬の使用が適さない患者を除く）。
- ※5.2 LDL-コレステロールの低下を目的として投与する場合には、以下に注意すること。
- 5.2.1 LDL-コレステロールが高くトリグリセライドが正常値であり、以下に示すHMG-CoA還元酵素阻害薬による治療が適さない高脂血症に使用すること。
- ・副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害薬の使用が困難な患者
 - ・HMG-CoA還元酵素阻害薬の使用が禁忌とされる患者

- 5.2.2 臨床試験に組み入れられた患者のLDL-コレステロール値及びトリグリセライド値について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.3参照]
- 5.2.3 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないことから、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDLアフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。
- 5.3 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。

※6. 用法及び用量

通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.2mgを1日1回経口投与する。ただし、トリグリセライド又はLDL-コレステロール高値の程度により、1回0.4mgを1日1回まで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の場合は本剤投与の適否を慎重に判断し、投与する場合には本剤の用量は1回0.2mgを1日1回とすること。[9.2.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。
- 8.2 投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。
- 8.3 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[2.2、9.3.1、9.3.2、11.1.2参照]
- 8.4 本剤投与中にLDL-コレステロール値上昇の可能性があるため、投与中はLDL-コレステロール値を定期的に検査すること。[17.1.1、17.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胆石の既往歴のある患者

胆石形成が報告されている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 eGFRが30mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者

横紋筋融解症があらわれることがある。[7.、11.1.1、16.6.1参照]

9.2.2 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに本剤の投与を中止すること。[7.、10.2、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害、Child-Pugh分類B又はCの肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者

投与しないこと。肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、8.3、16.6.2参照]

9.3.2 肝障害のある患者（Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者等）又は肝障害の既往歴のある患者（9.3.1に該当する患者を除く）本剤投与の適否及び本剤の増量の必要性を慎重に判断すること。肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。また、肝障害のある患者（Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者等）では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[8.3、16.6.2参照]

9.5 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こと。[2.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 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。

9.8 高齢者

副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP2C8、CYP2C9、CYP3Aにより代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3の基質となる。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン）（ネオオラル） [2.5、16.7.1参照]	併用により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	左記薬剤のOATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3Aの阻害作用によると考えられる。
リファンピシン（リファジン） [2.5、16.7.1参照]		左記薬剤のOATP1B1及びOATP1B3の阻害作用によると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチンフルバスタチンナトリウム等 [9.2.2、11.1.1参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
クロビドグレル硫酸塩 [16.7.1参照]	併用する場合には本剤投与の適否及び本剤の増量の必要性を慎重に判断すること。併用により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。
クラリスロマイシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 [16.7.1参照]		左記薬剤のCYP3A、OATP1B1及びOATP1B3の阻害作用によると考えられる。
フルコナゾール [16.7.1参照]	併用により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	左記薬剤のCYP2C9及びCYP3Aの阻害によると考えられる。
陰イオン交換樹脂 コレステラミン コレステミド	本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。	同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	左記薬剤の強いCYP3Aの誘導作用により、本剤の代謝が促進されと考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.、9.2.1、9.2.2、10.2参照]

* 11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） [8.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.1～0.5%未満	頻度不明
肝 臓	ALT上昇		胆石症、肝機能異常、AST上昇
筋 肉	CK上昇、筋肉痛		血中ミオグロビン増加
皮 膚	発疹		そう痒
その他		糖尿病（悪化を含む）	グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中尿酸増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は徐放性製剤であるため、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスのがん原性試験（0.075mg/kg/日以上）で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験（雄0.3mg/kg/日以上、雌1mg/kg/日以上）で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

トリグリセリド（TG）高値の脂質異常症患者に本剤0.4mg/日を1日1回又はペマフィブラート即放性製剤（IR錠）0.2mg/日を1日2回に分けて食前又は食後に4週間反復経口投与した（2期クロスオーバー）。本剤投与4週時の血漿中ペマフィブラート濃度推移は次図のとおりであり、薬物動態パラメータは次表のとおりであった。投与4週時の食前投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{0-τ}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、1.124〔0.840、1.503〕及び1.097〔0.879、1.370〕であった。

なお、ペマフィブラートの1日用量を同等に補正したIR錠0.2mg/日投与4週時に対する本剤0.4mg/日投与4週時のAUC_{0-τ}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、食前投与時と食後投与時でそれぞれ0.863〔0.797, 0.934〕、0.870〔0.788, 0.960〕であった¹⁾。

図 TG高値の脂質異常症患者における本剤0.4mg/日食前又は食後反復経口投与4週時の血漿中ペマフィブラート濃度推移

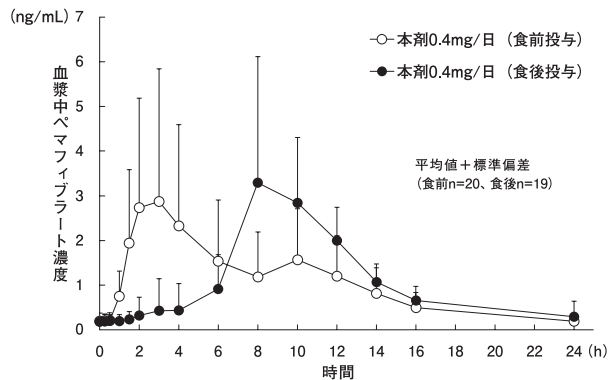


表 TG高値の脂質異常症患者における本剤0.4mg/日食前又は食後反復経口投与4週時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
食前投与	3.1283 [70.6] n=20	22.7233 [61.8] n=20	3.00 [1.5, 14.0] n=20	5.549 [43.6] n=17
食後投与	3.5149 [59.3] n=19	24.9334 [37.7] n=19	8.00 [3.0, 11.9] n=19	4.185 [23.6] n=17

C_{max}、AUC_{0-τ}、t_{1/2}：幾何平均値〔変動係数(%)〕

t_{max}：中央値〔最小値,最大値〕

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人男性8例にペマフィブラート即放性製剤（IR錠）0.2mgを単回経口投与したとき、IR錠の絶対バイオアベイラビリティは61.5%であった²⁾（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ペマフィブラートのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であった³⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 血漿中代謝物

健康成人男性8例に¹⁴C-ペマフィブラート0.8mg^{注1)}を単回経口投与したとき、主な血漿中代謝物はベンジル位酸化体及びジカルボン酸体のグルクロン酸抱合体とN-脱アルキル体の混合物であった²⁾（外国人データ）。

16.4.2 代謝酵素

ペマフィブラートは、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7、UGT1A1、UGT1A3及びUGT1A8の基質である³⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

16.5.1 尿中及び糞中排泄率

健康成人男性7例に¹⁴C-ペマフィブラート0.8mg^{注1)}を単回経口投与したとき、投与216時間後までの尿及び糞中へ投与放射能の14.53%及び73.29%が排泄された²⁾（外国人データ）。

16.5.2 トランスポーター

ペマフィブラートは、P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2及びNTCPの基質である³⁾（*in vitro*）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 腎機能障害患者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）30例に、ペマフィブラート即放性製剤（IR錠）0.2mgを単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害患者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった⁴⁾。〔7.、9.2.1参照〕

表 IR錠0.2mg単回経口投与時の腎機能正常者群（n=8）に対する各腎機能障害患者群のC_{max}及びAUC_{0-τ}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕

	C _{max}	AUC _{0-τ}
軽度腎機能障害患者群 [50≤Cr<80mL/min] (n=8)	1.644 [1.155, 2.342]	1.629 [1.161, 2.287]
中等度腎機能障害患者群 [30≤Cr<50mL/min] (n=8)	1.093 [0.767, 1.556]	1.154 [0.822, 1.620]
高度腎機能障害患者群 [Cr<30mL/min] (n=7)	1.545 [1.072, 2.228]	1.296 [0.913, 1.841]
末期腎不全患者群 [血液透析で治療中] (n=7)	1.258 [0.872, 1.813]	1.607 [1.131, 2.282]

(2) 腎機能障害（高度腎機能障害（eGFR<30mL/min/1.73m²又は透析）及び軽度～中等度腎機能障害（30≤eGFR<60mL/min/1.73m²））を有するTG高値の脂質異常症患者に、ペマフィブラート即放性製剤（IR錠）0.2mg/日を1日2回に分けて朝夕12週間反復経口投与した。12週時におけるAUC_{0-τ}について、軽度～中等度腎機能障害群（対照群）に対する高度腎機能障害患者群の幾何平均値の比及びその90%信頼区間は次表のとおりであり、高度腎機能障害患者においても曝露の増加は認められなかった。

表 IR錠0.2mg/日反復経口投与時の軽度～中等度腎機能障害群（n=7）に対する高度腎機能障害群（n=8）のAUC_{0-τ}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕

	AUC _{0-τ} の幾何平均値の比 〔90%信頼区間〕
高度腎機能障害群 [eGFR<30mL/min/1.73m ² 又は透析]	0.9177 [0.6198, 1.3587]

なお、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおりであった⁵⁾。〔7.、9.2.1参照〕

表 腎機能障害を有するTG高値の脂質異常症患者におけるIR錠0.2mg/日反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)
軽度～中等度腎機能障害患者 [30≤eGFR<60mL/min/1.73m ²] (n=7)	2.4483 ± 0.9535	8.6994 ± 4.0397
高度腎機能障害患者 [eGFR<30mL/min/1.73m ²] (n=4)	2.0508 ± 0.6588	7.4130 ± 3.9548
高度腎機能障害患者 [透析] (n=4)	1.8798 ± 0.5728	8.4470 ± 3.3054

平均値±標準偏差

16.6.2 脂肪肝患者及び肝硬変患者

脂肪肝患者及び肝硬変患者24例に、ペマフィブラート即放性製剤（IR錠）0.2mgを単回経口投与したときの肝機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、肝機能正常者群と比較して、脂肪肝患者群及び肝硬変患者群では曝露の増加が認められた⁶⁾。〔2.2、9.3.1、9.3.2参照〕

表 IR錠0.2mg単回経口投与時の肝機能正常者群（n=8）に対する脂肪肝患者及び肝硬変患者群のC_{max}及びAUC_{0-τ}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕

	C _{max}	AUC _{0-τ}
脂肪肝患者群 (n=10)	1.198 [0.819, 1.750]	1.194 [0.836, 1.707]
軽度の肝硬変患者群 Child-Pugh分類A (n=8)	2.329 [1.561, 3.475]	2.076 [1.425, 3.026]
中等度の肝硬変患者群 Child-Pugh分類B (n=6)	3.882 [2.520, 5.980]	4.191 [2.790, 6.294]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン、リファンピシン、クロピドグレル、クラリスロマイシン、フルコナゾールとの併用

健康成人にペマフィブラート即放性製剤（IR錠）と各種薬剤を併用投与したとき、薬物動態パラメータ等への影響は次表のとおりであった⁷⁾（外国人データ）。〔2.5、10.1、10.2参照〕

表 IR錠と各薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータ等への影響
(外国人データ)

併用薬	併用薬 投与量	IR錠 投与量 ^{注2)}	測定 対象	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)	
				C _{max}	AUC _{0-τ}
シクロ スポリン	600mg 単回	0.4mg 単回	本薬	8.9644 [7.5151, 10.6931] n=14	13.9947 [12.6175, 15.5223] n=12
リファン ピシン	600mg 単回	0.4mg 単回	本薬	9.4336 [8.3626, 10.6419] n=20	10.9009 [9.9154, 11.9844] n=17
	600mg/日 1日1回 10日間 単独投与	0.4mg 単回 単独投与	本薬	0.3792 ^{a)} [0.3378, 0.4257] n=20	0.2221 ^{a)} [0.2065, 0.2389] n=16
クロビド グレル	300mg 単回 4日目	0.4mg 単回 4日目	本薬	1.4855 [1.3915, 1.5858] n=20	2.3728 [2.2473, 2.5052] n=20
	75mg/日 1日1回 5日間 5～9日目	0.4mg 単回 7日目	本薬	1.3415 [1.2583, 1.4302] n=20	2.0876 [1.9811, 2.1998] n=20
クラリス ロマイシン	1,000mg/日 1日2回 8日間	0.4mg 単回	本薬	2.4246 [2.1632, 2.7174] n=18	2.0975 [1.9158, 2.2964] n=17
フルコナ ゾール	400mg/日 1日1回 11日間	0.4mg 単回	本薬	1.4409 [1.2899, 1.6096] n=19	1.7891 [1.6638, 1.9239] n=17

本薬：ベマフィブラート

a) リファンピシン反復投与前のIR錠単独投与時に対するリファンピシン反復投与後のIR錠単独投与時のC_{max}及びAUC_{0-τ}の幾何平均値の比[90%信頼区間]

16.7.2 HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用

健康成人男性にベマフィブラート即放性製剤（IR錠）とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用投与したとき、薬物動態パラメータへの影響は次表のとおりであった⁸⁾（外国人データを含む）。

表 IR錠と各薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響
(外国人データを含む)

併用薬	併用薬 投与量	IR錠 投与量	測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)	
				C _{max}	AUC _{0-τ}
アトルバ スタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.166 [1.069, 1.272]	1.098 [1.016, 1.187]
			アトルバスタチン (n=18)	1.032 [0.960, 1.109]	0.934 [0.851, 1.024]
			o-ヒドロキシア トルバスタチン (n=18)	0.875 [0.826, 0.927]	0.784 [0.736, 0.836]
シンバ スタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.230 [1.090, 1.388]	1.125 [0.997, 1.270]
			シンバスタチン (n=19)	0.858 [0.660, 1.114]	0.846 [0.722, 0.992]
			シンバスタチン オープンアンド体 (n=19)	0.626 [0.541, 0.725]	0.405 [0.345, 0.475]
ビタバ スタチン	4mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.061 [0.970, 1.160]	1.122 [1.041, 1.209]
			ビタバスタチン (n=18)	1.011 [0.973, 1.050]	1.036 [1.007, 1.066]
プラバ スタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.058 [0.964, 1.162]	1.057 [1.013, 1.102]
			プラバスタチン (n=18)	1.107 [0.908, 1.351]	1.065 [0.922, 1.231]

併用薬	併用薬 投与量	IR錠 投与量	測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)	
				C _{max}	AUC _{0-τ}
フルバ スタチン	60mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.181 [1.080, 1.290]	1.207 [1.144, 1.274]
			フルバスタチン (n=18)	0.989 [0.790, 1.239]	1.151 [1.057, 1.253]
ロスバ スタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (外国人、n=24)	1.106 [1.048, 1.167]	1.110 [1.046, 1.177]
			ロスバスタチン (外国人、n=24)	1.092 [1.016, 1.174]	1.025 [0.964, 1.091]

本薬：ベマフィブラート

16.7.3 その他の薬剤

ベマフィブラート即放性製剤（IR錠）とジゴキシン、ワルファリンをそれぞれ併用投与したとき、ベマフィブラートはこれらの薬剤の薬物動態に影響を与えなかった⁷⁾（外国人データ）。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベマフィブラートとして1回0.2mgを1日1回経口投与する。ただし、トリグリセライド又はLDL-コレステロール高値の程度により、1回0.4mgを1日1回まで増量できる。」である。

注2) ベマフィブラート即放性製剤（IR錠）の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベマフィブラートとして1回0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回0.2mgを1日2回までとする。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相検証試験

TG高値の脂質異常症患者に本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日1回、ベマフィブラート即放性製剤（IR錠）0.2mg/日を1日2回に分けて12週間投与したとき、空腹時血清TGのベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤0.2mg/日群及び0.4mg/日群のIR錠0.2mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 空腹時血清TGのベースラインからの変化率

	本剤0.2mg/日 (1日1回)	本剤0.4mg/日 (1日1回)	IR錠0.2mg/日 (1日2回)
ベースライン ^{a)}	338.6±117.0 (117)	355.0±157.5 (119)	354.2±142.3 (117)
4週時 ^{a)}	186.6±97.4 (116)	177.1±103.4 (119)	168.3±70.4 (116)
8週時 ^{a)}	180.2±76.0 (116)	170.6±75.9 (119)	179.2±102.5 (117)
12週時 ^{a)}	192.1±90.6 (115)	166.5±81.6 (118)	173.5±80.7 (116)
変化率(%) ^{b)}	-43.80 [-47.20, -40.39]	-48.00 [-51.37, -44.63]	-48.00 [-51.40, -44.60]
IR錠0.2mg/日群 との差(%) ^{b)}	4.20 [-0.62, 9.02]	0.00 [-4.79, 4.79]	-

a) 平均値±標準偏差 (mg/dL) (例数)

b) 最小二乗平均値 [95%信頼区間] 非劣性マージン：10%

ベースライン値、性別、治験薬の服用タイミング（食前又は食後）、スタチン併用の有無及び施設を共変量とし、治療期4、8、12週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析

また、各評価時点におけるLDL-コレステロールの推移は次表のとおりであった。

表 各群のLDL-コレステロール（直接法）の推移

	本剤0.2mg/日	本剤0.4mg/日	IR錠0.2mg/日
ベースライン	139.0±43.6(117)	132.3±35.5(119)	137.3±42.2(117)
4週時	139.4±34.9(116)	140.0±36.2(119)	141.1±39.3(116)
8週時	139.4±39.1(116)	140.7±37.8(119)	140.8±40.7(117)
12週時	142.3±33.4(115)	142.3±34.4(118)	140.9±38.5(116)

平均値±標準偏差 (mg/dL) (例数)

本剤投与による副作用発現割合は、0.2mg/日群、0.4mg/日群でそれぞれ2.5% (3/118例)、5.9% (7/119例)であった。主な副作用はALT増加 (0.2mg/日群1.7% (2/118例)) 及び血中ケトン体増加 (0.4mg/日群1.7% (2/119例))であった⁹⁾。[8.4参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

TG高値の脂質異常症患者に本剤0.2mg/日 (効果不十分の場合、12週以降に0.4mg/日に増量)を1日1回朝又は夕に52週間投与したとき、最終評価時 (52週時又は中止時) 及びその直前の時点における空腹時血清TGのベースライン (264.0±109.2mg/dL (平均値±標準偏差)、n=121) からの変化率の平均値 [95%信頼区間] は、朝投与群、夕投与群でそれぞれ-44.82% [-49.70, -39.94] (n=61)、-46.61% [-51.34, -41.88] (n=60)であった。朝投与群における夕投与群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は3.03% [-3.55, 9.62]であった。

また、各評価時点におけるLDL-コレステロールの推移は次表のとおりであった。

表 各群のLDL-コレステロール (直接法) の推移

	本剤	
	朝投与群	夕投与群
ベースライン	120.4±30.7 (61)	130.1±40.9 (60)
4週時	122.2±28.2 (61)	123.7±41.0 (59)
16週時	125.5±24.3 (61)	121.4±31.3 (56)
28週時	123.4±24.4 (61)	119.4±31.9 (56)
40週時	127.6±30.6 (61)	122.0±34.0 (56)
52週時	121.2±26.4 (59)	120.1±35.9 (55)

平均値±標準偏差 (mg/dL) (例数)

副作用発現割合は全例で19.0% (23/121例)で、その内訳は朝投与群、夕投与群でそれぞれ18.0% (11/61例)、20.0% (12/60例)であった。主な副作用は筋肉痛 (夕投与群5.0% (3/60例))のほか、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋痙攣、関節周囲炎、発疹、高血圧が朝、夕投与群で各1例ずつ認められた¹⁰⁾。[8.4参照]

* 17.1.3 国内第Ⅲ相検証試験

LDL-コレステロールが高く^{注1)} TGが正常値^{注2)}でスタチン不耐^{注3)}の脂質異常症患者にプラセボ、本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日1回12週間投与したとき、LDL-コレステロールのベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤0.2mg/日群及び0.4mg/日群のプラセボ群に対する優越性が認められた。

表 LDL-コレステロール (Friedewald式) のベースラインからの変化率

	プラセボ	本剤0.2mg/日	本剤0.4mg/日
ベースライン ^{a)}	184.82±36.51 (24)	174.27±35.78 (21)	171.10±27.55 (23)
4週時 ^{a)}	182.57±34.34 (24)	138.51±39.43 (21)	124.07±17.98 (23)
8週時 ^{a)}	181.33±31.27 (24)	141.49±47.15 (20)	126.82±23.14 (21)
12週時 ^{a)}	181.70±30.72 (24)	142.60±47.93 (18)	134.18±25.96 (20)
変化率 (%) ^{b)}	-0.35 [-4.17, 3.46]	-20.00 [-24.09, -15.92]	-24.82 [-28.76, -20.88]
プラセボ群との差 (%) ^{b)}	—	-19.65 [-25.26, -14.04] p<0.001 ^{c)}	-24.47 [-30.00, -18.94] p<0.001 ^{c)}

a) 平均値±標準偏差 (mg/dL) (例数)

b) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

ベースライン値及びエゼチミブ併用の有無を共変量とし、治療期4、8、12週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析

c) 有意水準5% (両側)、検定の多重性は固定順序法 (本剤0.4mg群、本剤0.2mg群の順にプラセボ群と比較) により調整された。

本剤投与による副作用発現割合は、0.2mg/日群、0.4mg/日群でそれぞれ21.7% (5/23例)、16.7% (4/24例)であった。副作用は0.2mg/日群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛、末梢性ニューロパチー/色素沈着障害、下痢、腱痛が各1例 (4.3%)、0.4mg/日群でリポ蛋白 (a) 増加、尿潜血陽性/胃腸炎、血小板数増加、筋肉痛が各1例 (4.2%) ずつ認められた¹¹⁾。[5.2.2参照]

注1) LDL-Cが、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版に基づく各リスク区分において、以下の基準を満たす。

- ・一次予防の低リスクに該当する場合、160mg/dL以上
- ・一次予防の中リスクに該当する場合、140mg/dL以上
- ・一次予防の高リスクに該当する場合、120mg/dL以上
- ・二次予防に該当する場合、120mg/dL以上

注2) 空腹時TGが<150mg/dL未満

注3) スタチン (HMG-CoA還元酵素阻害薬) 服用に伴って見られる有害事象により、服用者の日常生活に許容困難な障害が生じ、その結果スタチンの服薬中断や減量に至るもの

* 17.2 製造販売後調査等

17.2.1 2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした国際共同臨床試験

軽度～中等度のTG高値かつHDL-コレステロール低値を示す2型糖尿病を合併した脂質異常症患者10,497例 (日本人305例を含む)を対象に、ペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) 0.4mg/日又はプラセボを1日2回に分けて投与する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。追跡期間は3.32年 (中央値)であった。主要評価項目である心血管イベント (非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、冠動脈血行再建術、心血管死のいずれか) の初回発現までの期間を評価した結果、複合エンドポイントの発現率 (100人・年当たりのイベント発症例数) はIR錠群及びプラセボ群でそれぞれ3.53及び3.40で、ハザード比 [95%信頼区間] は1.03 [0.92, 1.16]であった。副次評価項目である投与4ヵ月時におけるIR錠群の空腹時TGのベースライン (3.340±1.0157mmol/L (平均値±標準偏差)、n=5,224) からの変化率は-31.073% (中央値、n=4,814)、プラセボ群の空腹時TGのベースライン (3.303±0.9922mmol/L (平均値±標準偏差)、n=5,241) からの変化率は-6.882% (中央値、n=4,848)であり、IR錠群とプラセボ群との変化率の差は-24.4% [-27.1, -21.6] (最小二乗平均値 [95%信頼区間]、エンドポイントの欠測を多重補完法を用いて補完した、性別、心血管疾患の既往歴、ベースライン時のスタチン使用及びベースラインの測定値を共変量とした共分散分析、n=5,240)であった。

副作用発現割合はIR錠群及びプラセボ群でそれぞれ8.2% (433/5,264例) 及び8.4% (441/5,274例)であり、IR錠群で発現した主な副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加0.7% (37/5,264例)、筋肉痛0.5% (25/5,264例)であった。本試験で認められた有害事象のうち、肺塞栓症の発現割合はIR錠群及びプラセボ群でそれぞれ0.7% (37/5,264例) 及び0.3% (16/5,274例)、深部静脈血栓症の発現割合はIR錠群及びプラセボ群でそれぞれ0.7% (36/5,264例) 及び0.2% (13/5,274例)であり、IR錠群で発現割合が高かったが、IR錠との関連性は全症例で否定された。なお、日本人集団における肺塞栓症の発現割合はIR錠群及びプラセボ群でそれぞれ0.6% (1/160例) 及び0% (0/145例)、深部静脈血栓症の発現割合はIR錠群及びプラセボ群でそれぞれ0.6% (1/160例) 及び0.7% (1/145例)であった¹²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペマフィブラートはPPAR α に結合し、標的遺伝子の発現を調節することで、血漿TG濃度の低下、HDL-コレステロールの増加等の作用を示す¹³⁾⁻¹⁵⁾。

18.1.1 PPAR α に対する活性は、PPAR γ 及びPPAR δ に対する活性に比べ強く、PPAR α に対する選択的な活性化作用を示した¹⁶⁾ (*in vitro*)。

18.1.2 肝臓でのTGの合成を抑制した¹⁶⁾ (ラット)。

18.1.3 TGの肝臓から血中への分泌速度を有意に低下させた¹⁶⁾ (ラット)。

18.1.4 LPL活性を増加させた¹⁶⁾ (ラット)。

18.1.5 LPL活性を負に制御する因子であるApoC-Ⅲ及びAngiopoietin-Like Protein3の血漿中濃度を有意に低下させ、肝臓における遺伝子 (*ApoC3*, *Angptl3*) の発現を抑制した。また、LPL活性を阻害する遊離脂肪酸の β 酸化に抑わる遺伝子 (*Aco*, *Cpt1a*) の発現を亢進させた¹⁶⁾ (ラット)。

18.1.6 血漿TGクリアランスを亢進させた¹⁶⁾ (ラット)。

18.1.7 TG濃度を低下させHDL-コレステロール濃度を増加させる蛋白であるFGF21の血漿中濃度を増加させた¹⁶⁾ (ラット)。

18.2 血漿脂質低下作用

フルクトース負荷高TG血症ラットへのペマフィブラートの経口投与により、用量依存的に血漿TG濃度が低下した¹⁶⁾。

18.3 HDL-コレステロール増加作用

ヒトApoA-I トランスジェニックマウスへのペマフィブラートの経口投与により、血漿HDL-コレステロール濃度及びヒトApoA-I 濃度が増加した¹⁶⁾。

18.4 抗動脈硬化作用

高脂肪・高コレステロール食を負荷したLDL受容体欠損マウスへのペマフィブラートの経口投与により、大動脈洞の脂質沈着面積が減少した¹⁶⁾。

* * 18.5 血中コレステロール低下作用

LDL受容体欠損マウスへのペマフィブラートの経口投与により、小腸でコレステロールの吸収に関与する蛋白質 (Niemann-Pick C1 Like 1) の遺伝子発現を抑制して小腸からのコレステロール吸収を減少させ、血漿総コレステロール濃度が低下した¹⁷⁾。また脂肪肝患者を対象とした臨床試験において、コレステロール吸収マーカーが低下した¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペマフィブラート (Pemafibrate)

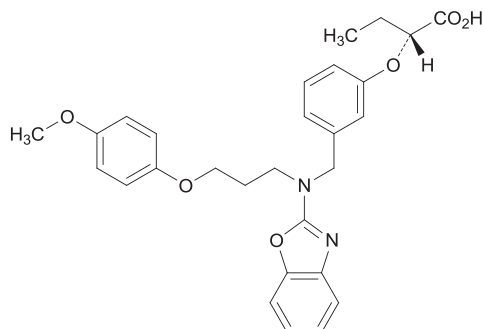
化 学 名：(2*R*)-2-[3-({1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino} methyl)phenoxy]butanoic acid

分 子 式：C₂₈H₃₀N₂O₆

分 子 量：490.55

性 状：白色の粉末である。ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル、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。

化学構造式：



融 点：95～101℃

分配係数 (log *P*)：4.63 (pH2)、4.62 (pH4)、2.87 (pH6)、1.78 (pH8)、1.59 (pH10)、1.63 (pH12)
[1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液 (20±1℃)]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈パルモディアXR錠0.2mg〉

PTP：100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

バラ：500錠 (プラスチックボトル)

〈パルモディアXR錠0.4mg〉

PTP：100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

バラ：500錠 (プラスチックボトル)

* * 23. 主要文献

- 1) 興和(株)社内資料:徐放性製剤の第Ⅱ相臨床薬理試験 (2023年6月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 2) 興和(株)社内資料:第Ⅰ相マウスバランス試験 (海外) (パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.1)
- 3) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬物動態試験 (パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.6.4.1-10)
- 4) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.6)
- 5) 興和(株)社内資料:腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験

6) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.5)

7) 興和(株)社内資料:薬物相互作用試験① (海外) (パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.13-17、2.7.6.29-30)

8) 興和(株)社内資料:薬物相互作用試験② (海外を含む) (パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.8-11)

9) 興和(株)社内資料:徐放性製剤の第Ⅲ相検証試験 (2023年6月26日承認、CTD2.7.6.3)

10) 興和(株)社内資料:徐放性製剤の第Ⅲ相長期投与試験 (2023年6月26日承認、CTD2.7.6.4)

11) 興和(株)社内資料:スタチン不耐の高コレステロール血症患者を対象とした徐放性製剤の第Ⅲ相検証試験 (2026年2月19日承認、CTD2.7.6.1)

12) 興和(株)社内資料:製造販売後臨床試験 (心血管アウトカム試験)

13) Fruchart JC.: Cardiovasc Diabetol. 2013; 12: 82.

14) Sahebkar A, et al.: Expert Opin Pharmacother. 2014; 15: 493-503.

15) Pawlak M, et al.: J Hepatol. 2015; 62: 720-33.

16) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬理試験 (パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.6.2.1-8)

17) Takei K, et al.: J Pharmacol Sci. 2017; 133: 214-22.

18) Tanigawa R, et al.: J Atheroscler Thromb. 2025; 32: 823-39.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興 和 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872149

選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー

処方箋医薬品^(注)

エサキセレンオン製剤

	承認番号	販売開始
錠1.25mg	23100AMX00011	2019年 5月
錠2.5mg	23100AMX00012	2019年 5月
錠 5 mg	23100AMX00013	2019年 5月
OD錠1.25mg	30400AMX00161	2022年 5月
OD錠2.5mg	30400AMX00160	2022年 5月
OD錠 5 mg	30400AMX00159	2022年 5月

ミネプロ[®]錠1.25mg
ミネプロ[®]錠2.5mg
ミネプロ[®]錠5mg

ミネプロ[®]OD錠1.25mg
ミネプロ[®]OD錠2.5mg
ミネプロ[®]OD錠5mg

MINNEBRO[®] TABLETS, OD TABLETS

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えている患者[高カリウム血症を増悪させるおそれがある。]
2.3 重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者[9.2.1 参照]
** 2.4 カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリウムテレン、カンレノ酸カリウム)、アルドステロン拮抗剤(エプレレノン)又はカリウム製剤(塩化カリウム、グルコン酸カリウム、アスパラギン酸カリウム、ヨウ化カリウム(放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合を除く。)、酢酸カリウム)を投与中の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ミネプロ錠1.25mg	1錠中 エサキセレンオン 1.25mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄
ミネプロ錠2.5mg	1錠中 エサキセレンオン 2.5mg	
ミネプロ錠5mg	1錠中 エサキセレンオン 5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄
ミネプロOD錠1.25mg	1錠中 エサキセレンオン 1.25mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化デンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄
ミネプロOD錠2.5mg	1錠中 エサキセレンオン 2.5mg	
ミネプロOD錠5mg	1錠中 エサキセレンオン 5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化デンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ミネプロ錠1.25mg	素錠	微黄 白色			
			6.6	約3.2	約100
ミネプロ錠2.5mg	素錠 (割線入)	微黄 白色			
			8.1	約4.1	約200
ミネプロ錠5mg	素錠 (割線入)	微赤 白色			
			8.1	約4.1	約200
ミネプロOD錠1.25mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	微黄 白色			
			6.5	約3.1	約87
ミネプロOD錠2.5mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	微黄 白色			
			8.0	約4.0	約174
ミネプロOD錠5mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	微赤 白色			
			8.0	約4.0	約174

4. 効能又は効果 高血圧症

6. 用法及び用量

通常、成人にはエサキセレンオンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与中に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/L以上の場合は減量ないし中止し、6.0mEq/L以上の場合には直ちに中止すること。[11.1.1 参照]

7.2 中等度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満)のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25mgを1日1回投与から開始し、血清カリウム値など患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に2.5mgを1日1回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる。臨床試験で実施された血清カリウム値及びeGFRに基づく調節については「17.臨床成績」の項を参照すること。[9.1.1、9.2.2、17.1.5、17.1.6 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後(又は用量調節後)2週以内及び約1ヵ月時点で測定し、その後も定期的に測定すること。[9.1.1、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.1 参照]
- 8.2 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者
より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[7.2、8.1、17.1.6 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者
投与しないこと。高カリウム血症を誘発させるおそれがある。重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.3 参照]
- 9.2.2 中等度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満)のある患者
より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[7.2、8.1、17.1.5 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C)のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.5 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こと。妊娠ラットで¹⁴C-エサキセレン単回経口投与後の放射能の胎児への移行が認められている。また、ラット及びウサギで催奇形性はみられていないが、ラットで黄体数、着床数、生存胚数及び出生児体重の低値が認められている。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳期ラットで¹⁴C-エサキセレン単回経口投与後の放射能の乳汁中への移行が認められている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
- 9.8.1 一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。
- 9.8.2 より頻回に血清カリウム値を測定すること。一般に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[8.1 参照]

10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトンA) トリウムテレン (トリテレン) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) アルドステロン拮抗剤 エプレレノン (セララ) [2.4 参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
** カリウム製剤 塩化カリウム グルコン酸カリウム (グルコンサンK) アスパラギン酸 カリウム (アスパラカリウム、 アスpara) ヨウ化カリウム (放射性ヨウ素による 甲状腺の内部被曝の 予防・低減に使用する 場合を除く。) 酢酸カリウム [2.4 参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** アンジオテンシン 変換酵素阻害剤 イミダプリル塩酸塩 エナラプリルマレ イン酸塩等 アンジオテンシンⅡ 受容体拮抗剤 オルメサルタン メドキシミル アジルサルタン テルミサルタン等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン配合剤 ヨウ化カリウム(放 射性ヨウ素による甲 状腺の内部被曝の予 防・低減に使用する 場合) [8.1 参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがある ので、血清カリウム 値をより頻回に測定 するなど十分に注意 すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
* 強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エンシトレルビル フマル酸等 [8.1、16.7.1 参照]	血清カリウム値の上 昇を誘発するおそれ があるので、血清カ リウム値をより頻回 に測定するなど注意 すること。	CYP3A阻害剤が本 剤の代謝を阻害し、 本剤の血漿中濃度が 上昇する。
強いCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、 セント・ジョーンズ・ ワート)含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の作用が減弱す るおそれがあるの で、本剤投与時は、 これらの薬剤・食品 との併用を可能な限 り避けること。	CYP3A誘導剤が本 剤の代謝を促進し、 本剤の血漿中濃度が 減少する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるの で、血中リチウム濃 度に注意すること。	明確な機序は不明で あるが、ナトリウム イオン不足はリチウ ムイオンの貯留を促 進するといわれてい るため、ナトリウム 排泄を促進すること により起こると考え られる。
非ステロイド性消炎 鎮痛剤 インドメタシン等 [8.1 参照]	本剤の降圧作用の減 弱や、腎機能障害患 者では高カリウム血 症があらわれるおそ れがある。	明確な機序は不明で あるが、プロスタグ ランジン産生が抑制 されることによっ て、ナトリウム貯留 作用による降圧作用 の減弱、カリウム貯 留作用による血清カ リウム値の上昇が起 こると考えられる。 危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害 するおそれがある。	明確な機序は不明で あるが、ミトタンの 薬効を類薬（スピロ ノラクトン）が阻害 するとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症(1.7%)

[7.1、8.1 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液		貧血、血小板数減少、白血球数減少	
代謝	血清カリウム値上昇、血中尿酸増加、高尿酸血症	痛風	低ナトリウム血症
精神神経系		めまい、頭痛	
消化器			下痢、悪心
過敏症			発疹
肝臓		肝機能異常、 γ -GTP上昇	
泌尿器		腎機能障害、GFR減少、血中クレアチニン増加、BUN上昇	
その他		異常感、低血圧	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD錠〉

14.1.2 OD錠は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 OD錠は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

16. 薬物動態

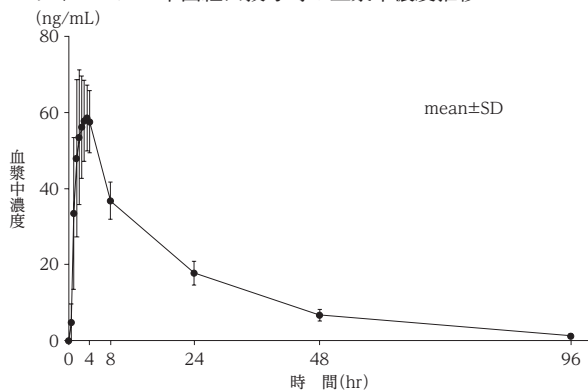
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) エサキセレノン錠

健康成人男性23例に、エサキセレノン5mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁾。

エサキセレノン単回経口投与時の血漿中濃度推移



エサキセレノン単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注1)}	AUClast (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5mg	23	64.9±12.1	3.00 (1.50, 4.00)	1,200±174	18.6±2.38

mean±SD

注1) 中央値(最小値, 最大値)

健康成人男性23例にエサキセレノン5mgを静脈内^{注2)}に単回投与したときの全身クリアランスは3.7L/hr、分布容積は80Lであった¹⁾。

(2) エサキセレノンOD錠

健康成人男性23例にエサキセレノンOD錠5mg(錠(水なしで服用又は水で服用)又はエサキセレノン錠5mg(錠(水で服用)を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して薬物動態パラメータを比較した。Cmax及びAUClastの幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は、いずれも0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された²⁾。エサキセレノンOD錠1.25mg及びOD錠2.5mgは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、標準製剤をエサキセレノンOD錠5mgとしたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

エサキセレノンOD錠5mg(水なしで服用)又はエサキセレノン錠5mg(水で服用)単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注1)}	AUClast (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD錠5mg (水なしで服用)	23	77.0±11.1	2.50 (1.50, 4.00)	1,260±172	18.0±2.42
錠5mg (水で服用)	23	76.2±10.0	2.00 (1.00, 4.00)	1,320±187	17.5±1.83

mean±SD

注1) 中央値(最小値, 最大値)

エサキセレノンOD錠5mg(水で服用)又はエサキセレノン錠5mg(水で服用)単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{注1)}	AUClast (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD錠5mg (水で服用)	23	77.7±10.3	2.50 (1.00, 5.00)	1,290±180	16.9±2.06
錠5mg (水で服用)	23	75.0±8.18	2.50 (1.00, 4.50)	1,250±152	16.7±1.89

mean±SD

注1) 中央値(最小値, 最大値)

16.1.2 反復投与
健康成人男性7例にエサキセレン10mg^{注2)}を1日1回10日間空腹時反復経口投与したとき、AUCの累積係数は1.36であった³⁾。
本態性高血圧症患者にエサキセレン1.25mgから10mg^{注2)}(各12又は13例)を反復経口投与したとき、初日のAUC及びCmaxは、投与量に比例して増加した。トラフ濃度は、投与開始後1週目で概ね定常状態に到達した。

16.2 吸収
16.2.1 食事の影響
健康成人男性23例にエサキセレン5mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与したとき、Cmax及びAUCに食事の影響は認められなかった¹⁾。

16.2.2 生物学的利用率
健康成人男性23例にエサキセレン5mgを空腹時に単回経口投与したとき、生物学的利用率は89%であった¹⁾。

16.3 分布
16.3.1 血清蛋白結合率
エサキセレンのヒト血漿蛋白結合率は98%以上と高く、濃度依存性は認められなかった(*in vitro*)。

16.4 代謝
エサキセレンの主要な消失経路は代謝である。血漿中の主成分はエサキセレンであり、総放射能に対するAUCの比は40.8%であった。他にO-グルクロナイド(M4)及びアミド結合加水分解物のアシルグルクロナイド(M11)が認められた。エサキセレンの代謝には酸化、グルクロン酸抱合及び加水分解が関与すると推定された(外国人データ)。
*In vitro*代謝試験から、エサキセレンはCYP3A4/5及び複数のUGT分子種により代謝されることが示された。

16.5 排泄
健康成人男性6例に¹⁴C-エサキセレン20mg^{注2)}を単回経口投与したマスバランス試験では、投与後288時間までに、投与された放射能のそれぞれ54.0%及び38.5%が糞中及び尿中に排泄され、総排泄率は92.5%であった。投与されたエサキセレンの大部分が尿糞中に代謝物として排泄され、未変化体の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ18.7%及び1.6%であった。尿糞中には代謝物として酸化体、M4及びM11などが認められた(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
中等度腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)のある高血圧症患者30例にエサキセレン1.25mgを1日1回経口投与したときのエサキセレンの初日の薬物動態パラメータ及び2週目以降のトラフ値は、本態性高血圧症患者を対象とした試験と比較して、顕著な差は認められなかった。

16.6.2 肝機能障害患者
軽度あるいは中等度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類A及びB)各6例にエサキセレン2.5mgを単回経口投与したとき、正常肝機能被験者と比較して軽度肝機能障害患者ではAUCは18%低下し、Cmaxは同程度であった。中等度肝機能障害患者ではAUCは10%増加し、Cmaxは20%低下した⁴⁾。

16.7 薬物相互作用
16.7.1 イトラコナゾール
健康成人男性20例にエサキセレン2.5mgをイトラコナゾール200mg(投与1日目は1日2回、以降1日1回)と併用投与したとき、血漿中エサキセレンのAUC及びCmaxは単独投与と比較してそれぞれ1.5倍及び1.1倍に増加した⁵⁾。
[10.2 参照]

16.7.2 リファンピシン
健康成人男性11例にエサキセレン5mgをリファンピシン600mg(1日1回)と併用投与したとき、血漿中エサキセレンのAUC及びCmaxは単独投与と比較してそれぞれ0.31倍及び0.66倍に低下した⁵⁾。
[10.2 参照]

16.7.3 アムロジピン
健康成人男性22例にエサキセレン2.5mgをアムロジピン10mg(1日1回)と併用投与したとき、血漿中エサキセレンの薬物動態にアムロジピンによる影響は認められなかった。健康成人男性18例にアムロジピン2.5mgをエサキセレン5mg(1日1回)と併用投与したとき、血漿中アムロジピンのAUCは単独投与と比較して1.2倍に増加したが、Cmaxの増加は認められなかった。

16.7.4 ジゴキシン
健康成人男性19例にジゴキシン0.25mg(1日1回)をエサキセレン5mg(1日1回)と併用投与したとき、定常状態の血漿中ジゴキシンのCmaxは単独投与と比較して13%増加したが、トラフ時血漿中濃度及びAUCの増加は認められなかった。
注2)本剤の承認された用法及び用量は2.5mg及び5mg経口投与である。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第Ⅱ相試験(本態性高血圧症に対する用量設定試験)
本態性高血圧症患者を対象に、エサキセレンを1日1回12週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は次のとおりであった。プラセボ群に比べて、2.5mg群及び5mg群のトラフ時座位血圧の変化量^{注1)}に有意な差(*P*<0.001)が認められた⁶⁾。

投与群	n	トラフ時座位血圧(mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値 ^{注2)}	投与前からの変化量 ^{注3)}	投与前値 ^{注2)}	投与前からの変化量 ^{注3)}
プラセボ群	85	156.7±9.04	-7.0 [-9.5, -4.6]	96.8±4.95	-3.8 [-5.2, -2.4]
エサキセレン1.25mg群	82	156.4±9.05	-10.7 [-13.2, -8.2]	97.2±5.48	-5.0 [-6.4, -3.6]
エサキセレン2.5mg群	84	156.4±8.43	-14.3 [-16.8, -11.9]	98.6±5.62	-7.6 [-9.1, -6.2]
エサキセレン5mg群	88	157.4±9.04	-20.6 [-23.0, -18.2]	97.2±5.43	-10.4 [-11.8, -9.0]

注1) Last observation carried forward法により欠測値を補充
注2) mean±SD
注3) 投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値、
[]は両側95%信頼区間

副作用(臨床検査値異常を含む)は本剤投与群255例中27例(10.6%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇6例(2.4%)、血中尿酸増加6例(2.4%)、GFR減少6例(2.4%)等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(本態性高血圧症に対する検証試験)
本態性高血圧症患者を対象に、エプレレノン50mgを対照としてエサキセレンを1日1回12週間投与した二重盲検比較試験の結果は次のとおりであった。エプレレノン50mg群とエサキセレン2.5mg群におけるトラフ時の座位血圧変化量の群間差の点推定値[両側95%信頼区間]は、収縮期血圧-1.6mmHg[-3.3, 0.1]、拡張期血圧-0.7mmHg[-1.8, 0.3]であり、いずれも両側95%信頼区間の上限が非劣性マージン(収縮期血圧3.4mmHg、拡張期血圧1.5mmHg)を下回ったため、エサキセレン2.5mg群のエプレレノン50mg群に対する非劣性が検証された⁷⁾。

投与群	n	トラフ時座位血圧(mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値 ^{注1)}	投与前からの変化量 ^{注2)}	投与前値 ^{注1)}	投与前からの変化量 ^{注2)}
エプレレノン50mg群	316	155.0±9.59	-12.1 [-13.3, -10.9]	98.3±5.54	-6.1 [-6.8, -5.4]
エサキセレン2.5mg群	306	154.7±9.52	-13.7 [-14.9, -12.5]	97.9±5.70	-6.8 [-7.6, -6.1]
エサキセレン5mg群	322	155.3±9.42	-16.9 [-18.1, -15.7]	97.7±5.38	-8.4 [-9.1, -7.7]

注1) mean±SD
注2) 投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値、
[]は両側95%信頼区間

副作用(臨床検査値異常を含む)は本剤投与群669例中56例(8.4%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇13例(1.9%)、血中尿酸増加12例(1.8%)、高尿酸血症5例(0.7%)等であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(長期投与試験)
本態性高血圧症患者(368例)を対象に、エサキセレン2.5～5mg(2.5mgより開始)を1日1回28～52週間単独投与、又はカルシウム拮抗剤あるいはレニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、いずれも安定した降圧効果が得られた⁸⁾。
副作用(臨床検査値異常を含む)は368例中71例(19.3%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇25例(6.8%)、高尿酸血症7例(1.9%)、貧血6例(1.6%)、肝機能異常6例(1.6%)、腎機能障害5例(1.4%)等であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(Ⅲ度高血圧症)

Ⅲ度高血圧症患者(20例)を対象に、エサキセレン2.5～5mg(2.5mgより開始)を1日1回8週間投与したところ、安定した降圧効果が得られた⁹⁾。

副作用(臨床検査値異常を含む)は20例中2例(10.0%)に認められ、血清カリウム値上昇が2例(10.0%)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(中等度腎機能障害のある高血圧症)

中等度腎機能障害のある高血圧症患者(58例)を対象に、エサキセレン1.25～5mg(1.25mgより開始)を、1日1回12週間、レニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、安定した降圧効果が得られた。なお、血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした¹⁰⁾。

副作用(臨床検査値異常を含む)は58例中17例(29.3%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇5例(8.6%)等であった。[7.2、9.2.2 参照]

17.1.6 国内第Ⅲ相試験(アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症)

アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症患者(51例)を対象に、エサキセレン1.25～5mg(1.25mgより開始)を、1日1回12週間、レニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、安定した降圧効果が得られた。なお、血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした¹¹⁾。

副作用(臨床検査値異常を含む)は51例中4例(7.8%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇3例(5.9%)等であった。[7.2、9.1.1 参照]

17.1.7 国内第Ⅲ相試験(原発性アルドステロン症)

原発性アルドステロン症患者(44例)を対象に、エサキセレン2.5～5mg(2.5mgより開始)を1日1回12週間投与したところ、安定した降圧効果が得られた¹²⁾。

副作用(臨床検査値異常を含む)は44例中11例(25.0%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇2例(4.5%)、GFR減少2例(4.5%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エサキセレンは非ステロイド構造を有するミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであり、核内受容体であるミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合し、レニン-アンジオテンシン系等により生成が促進される副腎皮質ホルモンのアルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体の活性化を阻害する。過剰なミネラルコルチコイド受容体の活性化により、尿中ナトリウム及び水分の再吸収の促進などによる血圧上昇が起こり、心臓、血管、腎臓などの組織障害を促進することが知られている。エサキセレンはミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制することで、降圧作用を発揮するものと考えられる。

18.2 受容体結合の選択性

エサキセレンは、ラット及びヒトのミネラルコルチコイド受容体に結合しアルドステロンの結合及び受容体活性化を阻害した。一方でグルココルチコイド受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性を示さず、それぞれの特異的リガンドによる受容体活性化を阻害しなかった。またミネラルコルチコイド受容体を含むすべてのステロイドホルモン受容体に対する活性化能は認められなかった。

18.3 ミネラルコルチコイド受容体阻害作用(*in vivo*)

18.3.1 アルドステロンによる尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下に対する作用

両副腎摘出ラットにアルドステロンを皮下投与すると腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体が活性化されナトリウム再吸収及びカリウム排泄が促進するため尿中ナトリウム/カリウム濃度比が低下する。エサキセレンの単回経口投与は、アルドステロン投与による尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下を抑制した。

18.3.2 尿中電解質に対する作用

カニクイザルの腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体を阻害するとナトリウム再吸収及びカリウム排泄が抑制され尿中ナトリウム/カリウム濃度比が増加する。エサキセレンの単回経口投与は、尿中ナトリウム/カリウム濃度比を用量依存的に増加した。

18.4 降圧作用

高血圧モデル動物(DOCA高血圧ラット、Dahl食塩感受性高血圧ラット)において、エサキセレン投与は用量依存的かつ持続的な血圧上昇の抑制作用を示した¹³⁾、¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: エサキセレン (Esaxerenone)

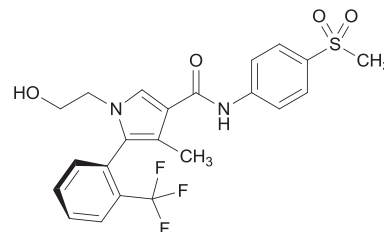
化学名: (5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

分子式: C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S

分子量: 466.47

性状: 白色の粉末である。

構造式:



融点: 187°C

分配係数: log D=3.4(pH7)

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 ミネプロ錠1.25mg、ミネプロ錠2.5mg、ミネプロOD錠1.25mg及びミネプロOD錠2.5mgの錠剤表面には使用色素により、黄色の斑点がみられることがある。ミネプロ錠5mg及びミネプロOD錠5mgの錠剤表面には使用色素により、赤色の斑点がみられることがある。

〈OD錠〉

20.2 アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ミネプロ錠1.25mg〉
(PTP) 100錠(10錠×10)

〈ミネプロ錠2.5mg〉
(PTP) 100錠(10錠×10)

〈ミネプロ錠5mg〉
(PTP) 100錠(10錠×10)

〈ミネプロOD錠1.25mg〉
(PTP) 100錠(10錠×10)

〈ミネプロOD錠2.5mg〉
(PTP) 100錠(10錠×10)

〈ミネプロOD錠5mg〉
(PTP) 100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) Kurata A, et al. : Adv Ther. 2019 ; 36(7) : 1618-1627
- 2) 社内資料: エサキセレンOD錠5mgとエサキセレン錠5mgの生物学的同等性試験
- 3) Kato M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2018 ; 84(8) : 1821-1829
- 4) Kurata A, et al. : Adv Ther. 2020 ; 37(1) : 253-264
- 5) Kirigaya Y, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2020 ; 86(10) : 2070-2079
- 6) Ito S, et al. : J Hum Hypertens. 2019 ; 33(7) : 542-551
- 7) Ito S, et al. : Hypertension. 2020 ; 75(1) : 51-58
- 8) Rakugi H, et al. : Hypertens Res. 2019 ; 42(12) : 1932-1941
- 9) 楽木宏実ほか : Prog Med. 2020 ; 40(7) : 755-760
- 10) Ito S, et al. : Hypertens Res. 2021 ; 44(5) : 489-497
- 11) Itoh H, et al. : Hypertens Res. 2019 ; 42(10) : 1572-1581
- 12) Satoh F, et al. : Hypertens Res. 2021 ; 44(4) : 464-472
- 13) Arai K, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2016 ; 358(3) : 548-557
- 14) Arai K, et al. : Eur J Pharmacol. 2015 ; 769 : 266-273

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

貯 法：室温保存

*有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

抗精神病薬

プレクスピプラゾール口腔内崩壊錠

レキサルティ®OD錠0.5mg

レキサルティ®OD錠1mg

レキサルティ®OD錠2mg

REXULTI®OD tablets

HD150A2B06

	承認番号	販売開始
OD錠0.5mg	30300AMX00429	2021年11月
OD錠1mg	30300AMX00430	
OD錠2mg	30300AMX00431	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
- アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く)[10.1参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
レキサルティ OD錠0.5mg	1錠中 プレクスピプラゾール 0.5mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、スクラロース、三二酸化鉄、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
レキサルティ OD錠1mg	1錠中 プレクスピプラゾール 1mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、スクラロース、黄色三二酸化鉄、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
レキサルティ OD錠2mg	1錠中 プレクスピプラゾール 2mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、スクラロース、黄色三二酸化鉄、青色2号アルミニウムレーキ、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
レキサルティ OD錠0.5mg	淡赤色の素錠		6	2.7	約90
レキサルティ OD錠1mg	淡黄色の素錠		6	2.7	約90
レキサルティ OD錠2mg	緑色の素錠		6	2.7	約90

**4. 効能又は効果

- 統合失調症
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

○アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

5.1 本剤の併用は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤による副作用(アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状)や他の治療も考慮した上で、その適否を慎重に判断すること。

5.2 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.9-8.12、9.1.6、15.1.3参照]

〈アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動〉

*5.3 高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡リスクが増加するとの海外報告がある。また、本剤の国内プラセボ対照試験において、治験薬投与との関連性は明らかではないが死亡例が本剤群のみで報告されている。本剤の投与にあたっては上記リスクを十分に考慮し、臨床試験における有効性及び安全性の結果等を熟知した上で、慎重に患者を選択すること。また、本剤投与中は患者の状態を注意深く観察すること。[15.1.2、17.1.5参照]

*5.4 本剤の投与は、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に関する病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。

*5.5 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患に伴う過活動又は攻撃的言動に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

*5.6 患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等を行い、過活動又は攻撃的言動がアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因したものであることを確認すること。

*5.7 非薬物的介入では十分な効果が認められない場合に限り、非薬物的介入に加えて本剤を投与すること。

*5.8 臨床試験では、国際老年精神医学会の定義に基づくアジテーション患者が対象とされた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に組み入れられた患者の臨床症状、試験結果等を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

**6. 用法及び用量

〈統合失調症〉

通常、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与する。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

通常、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回1mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日量2mgに増量することができる。

〈アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動〉

通常、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回0.5mgから投与を開始した後、1週間以上の間隔をあけて増量し、1日1回1mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日1回2mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

*7. 用法及び用量に関連する注意

〈統合失調症〉

7.1 本剤の1日量4mgを超える用量での安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7.2 本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.1参照]

(参考)

強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回1mgを1日1回
中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者	
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	1回1mgを2日に1回又は1回0.5mgを1日1回
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用	

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

7.3 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤又はミルタザピンと併用すること。[本剤単独投与での有効性は確認されていない。][17.1.4参照]

7.4 本剤投与による副作用(アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状等)を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。[11.1.2、17.1.4参照]

7.5 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤2mgへの増量の可否を慎重に判断すること。本剤2mgへの増量を考慮する場合には、本剤1mg投与開始後6週間を目処に本剤2mgへの増量の可否を検討すること。[臨床試験において、本剤1mg群と2mg群で有効性は同程度であり、本剤2mg群では本剤1mg群と比べアカシジア等の錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。][17.1.4参照]

7.6 本剤2mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し、錐体外路症状等の副作用の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適

切な処置を行うこと。また、増量後は、6週間を目処に本剤2mgの投与継続の可否を検討し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続しないこと。

7.7 本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び中程度以上のCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.4参照]

(参考)

	1日1回1mgに相当する用法及び用量	1日1回2mgに相当する用法及び用量
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	1回0.5mgを2日に1回	1回1mgを2日に1回又は1回0.5mgを1日1回
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用		
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用		

〈アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動〉

* * 7.8 本剤投与による副作用(アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等)を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。[11.1.2、17.1.5参照]

* * 7.9 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤2mgへの増量の可否を慎重に判断すること。[臨床試験において、本剤1mg群と2mg群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。本剤2mg群では本剤1mg群と比べ錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。][17.1.5参照]

* * 7.10 本剤2mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し、副作用(アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等)の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11.1.2、17.1.5参照]

* * 7.11 投与開始10週間後までを目途に本剤投与により効果が認められない場合、本剤の投与を中止し治療法を再考すること。投与開始10週間後までの患者の状態に基づき投与継続を判断した場合であっても、副作用(アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等)のリスクを考慮して、本剤を漫然と投与せず投与期間は必要最小限とすること。なお、本剤の24週間を超える継続投与の安全性は確立していない。[11.1.2、17.1.5参照]

* * 7.12 本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.5参照]

(参考)

	1日1回1mgに 相当する用法 及び用量	1日1回2mgに 相当する用法 及び用量
強いCYP2D6阻害剤又は強い CYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回0.5mgを1日 1回	1回1mgを1日1 回
中程度のCYP2D6阻害剤及び中 程度のCYP3A阻害剤のいずれ も併用		
CYP2D6の活性が欠損している ことが判明している患者	1回0.5mgを2日 に1回	1回0.5mgを1日 1回
強いCYP2D6阻害剤及び強い CYP3A阻害剤のいずれも併用		
強いCYP2D6阻害剤及び中程度 のCYP3A阻害剤のいずれも併用		
中程度のCYP2D6阻害剤及び強 いCYP3A阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6の活性が欠損している ことが判明している患者が中程 度以上のCYP3A阻害剤を併用		

*8. 重要な基本的注意 (効能共通)

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤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こと。
- 8.2 本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.3、11.1.5参照]
- 8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ8.2の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.2、9.1.3、11.1.5参照]
- 8.4 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤の投与により体重増加及び脂質異常症などの代謝の変化が発現することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。

〈統合失調症、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

- * * 8.7 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

〈統合失調症〉

- 8.8 興奮、敵意、誇大性等の精神症状を悪化させる可能性があるため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

- 8.9 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.2、8.10-8.12、9.1.6、15.1.3参照]
- 8.10 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、これらの症状・行動を来した症例において、因果関係は明らかではないが、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[5.2、8.9、8.11、8.12、9.1.6、15.1.3参照]
- 8.11 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.2、8.9、8.10、8.12、9.1.6、15.1.3参照]
- 8.12 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.2、8.9-8.11、9.1.6、15.1.3参照]

〈アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動〉

- * * 8.13 認知症患者では嚥下機能が低下している場合があり、本剤の投与により嚥下障害が発現又は悪化し誤嚥性肺炎に至るおそれがある。本剤投与中は患者の状態を注意深く観察し、嚥下障害の症状が現れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- * * 8.14 認知症患者は転倒及び骨折のリスクが高いことが知られている。また、本剤を含む抗精神病薬により、傾眠、起立性低血圧、めまい、ふらつきが起こることがあり、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため、十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

*9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

- 9.1.1 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者
血圧降下があらわれることがある。
- 9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させることがある。
- 9.1.3 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者
血糖値が上昇することがある。[8.2、8.3、11.1.5参照]
- 9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.8参照]

〈統合失調症〉

- 9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者
症状を悪化させるおそれがある。

（うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)）

9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.2、8.9-8.12、15.1.3参照]

9.1.7 脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者

減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度から重度の肝機能障害(Child-Pugh分類B又はC)のある患者

減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.5 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こと。妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール(飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
* * 中 程 度 以 上 の CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キンジン、パロキセチン等 [7.2、7.7、7.12、16.7.2、16.7.5参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
* * 中 程 度 以 上 の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 イトラコゾール、クラリスロマイシン等 [7.2、7.7、7.12、16.7.1、16.7.5参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
* 肝代謝酵素(特にCYP3A)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等 [16.7.3参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* * 11.1.1 悪性症候群(0.1%未満)

発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。

* * 11.1.2 遅発性ジスキネジア(0.1%未満)

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。[7.4、7.8、7.10、7.11参照]

11.1.3 麻痺性イレウス(頻度不明)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をき

たし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

＊ ＊ 11.1.4 横紋筋融解症(0.1%未満)

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

＊ 11.1.5 高血糖(0.6%)、糖尿病性ケトアシドーシス(頻度不明)、糖尿病性昏睡(頻度不明)

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.3参照]

＊ 11.1.6 痙攣(0.1%未満)

＊ 11.1.7 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.2%)

＊ 11.1.8 肺塞栓症(0.1%未満)、深部静脈血栓症(0.1%未満)

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊ ＊ 精神神経系		不眠、頭痛、傾眠、激越、浮動性めまい、鎮静	落ち着きのなさ、不安、悪夢、回転性めまい、体位性めまい、自殺念慮、精神病性障害、歯ぎしり、異常な夢、チック、無為、平衡障害、敵意、錯感覚、妄想、幻覚、幻聴、耳鳴、睡眠障害、勃起不全、パニック障害、抜毛癖、頭部動揺、衝動行為、頭部不快感、易刺激性、リビドー減退、気力低下、躁病、感情不安定、無感情、意識変容状態、知覚変容発作、離人感、注意力障害、感覚鈍麻、失神、下肢静止不能症候群、起立障害、構音障害	
＊ ＊ 錐体外路症状	アカシジア	振戦、錐体外路障害、パーキンソン症候群、ジスキネジア、ジストニア、流涎、筋固縮、運動緩慢	筋骨格硬直、筋痙攣、精神運動亢進、眼球回転発作、嚥下障害	
＊ ＊ 循環器			高血圧、心電図QT延長、起立性低血圧、徐脈、頻脈、不整脈、動悸、心室性期外収縮、第一度房室ブロック、右脚ブロック、心電図QRS群延長、心電図異常T波、末梢循環不良、低血圧	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊ ＊ 消化器		悪心、便秘、食欲亢進、食欲不振	口内乾燥、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾病、胃炎、排便回数増加、便潜血、歯肉痛、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛、胃腸障害、口腔内不快感、唾液変性、口渇、過食、過小食	
＊ ＊ 血液			白血球増加症、貧血、APTT延長、血小板減少、血小板増加症、グリコヘモグロビン増加、ヘモグロビン低下、好中球減少症、好中球増多、総蛋白減少、プロトロンビン時間延長	
＊ 内分泌		高プロラクチン血症	月経異常、高インスリン血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中コルチコトロピン増加、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、遊離サイロキシン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加、低プロラクチン血症、性腺機能低下、乳汁分泌障害、血中インスリン異常	
＊ ＊ 泌尿器			尿潜血、尿閉、頻尿、蛋白尿、尿失禁、緊張性膀胱、排尿異常、尿中ケトン体陽性、血中尿素増加	
＊ 肝臓			肝障害、AST上昇、ALT上昇、高ビリルビン血症、 γ -GTP上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH上昇、ALP上昇	
＊ ＊ 過敏症			発疹、そう痒症、紅斑、湿疹、薬疹	
＊ 皮膚			皮膚炎、ざ瘡、逆むけ、皮膚乾燥、多汗症、寝汗	
＊ ＊ 代謝異常		CK上昇	糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低リン血症、血中尿酸減少	
＊ ＊ 呼吸器			肺炎、誤嚥性肺炎、気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、呼吸困難、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血	上咽頭炎
＊ 眼			霧視、眼乾燥、眼瞼痙攣、瞬目過多、流涙増加、結膜炎、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、羞明	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
** 筋骨格系			筋肉痛、背部痛、顎痛、筋攣縮、筋緊張、頸部痛、四肢痛、関節硬直、筋力低下、姿勢異常、大腿骨骨折、脊柱変形	
*** その他	体重増加	歩行障害	疲労、倦怠感、体重減少、ほてり、無力症、疼痛、不快感、灼熱感、性器出血、非心臓性胸痛、カンジタ症、真菌感染、悪寒、異常感、熱感、浮腫、異物感、脱水、活動性低下、転倒	体温調節障害

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告で、最高54mgまで急性過量投与された成人において、幻聴等の症状が報告されている。

13.2 処置

活性炭の早期投与により C_{max} 及びAUCが低下することが確認されているが、本剤の過量投与に対する治療的処置として有効であるかについては十分な情報が得られていない。また、本剤は血漿蛋白質への結合率が高いことから、血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[16.7.4参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

*** 15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。[5.3参照]

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。[5.2、8.9-8.12、9.1.6参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスのがん原性試験において、雌の0.75mg/kg/日以上で、乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にプレクスピプラゾール1mg、2mg及び4mg^(注)を空腹時単回経口投与した時、消失半減期は53～67時間であった(図16-1、表16-1)³⁾。

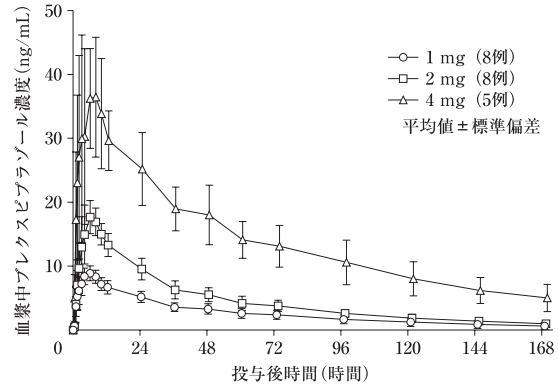


図16-1 健康成人におけるプレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

表16-1 プレクスピプラゾール単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg	8	6.00 (2.0～6.0)	9.09 ± 1.15	514.1 ± 149.4	56.53 ± 16.86
2mg	8	6.00 (4.0～8.0)	17.97 ± 2.50	850.9 ± 164.8	52.88 ± 16.19
4mg	5	6.00 (3.0～8.0)	37.29 ± 9.77	2860 ± 725.2	66.58 ± 17.81

(平均値 ± 標準偏差、 t_{max} のみ中央値(最小値～最大値))

16.1.2 反復投与

統合失調症患者にプレクスピプラゾール1mg及び4mg^(注)を食後1日1回14日間反復投与した時、未変化体の血漿中濃度は投与10日で定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期はそれぞれ92時間及び71時間であった(表16-2)⁴⁾。

表16-2 プレクスピプラゾール反復投与時の薬物動態パラメータ

	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg					
反復投与1日目	7	4.10 (1.3～8.0)	10.24 ± 4.95	159.5 ± 67.11	—
反復投与14日目	6	5.00 (2.0～7.9)	29.30 ± 15.08	537.0 ± 263.5	91.85 ± 47.63
4mg					
反復投与1日目	8	6.00 (4.0～8.3)	37.03 ± 13.50	601.4 ± 197.2	—
反復投与14日目	7	4.00 (1.8～4.3)	164.63 ± 101.96	3238 ± 2184	70.63 ± 26.90

(平均値 ± 標準偏差、 t_{max} のみ中央値(最小値～最大値)、—: 算出せず)

16.1.3 生物学的同等性

健康成人にプレクスピプラゾール2mg(OD錠又は普通錠)をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表16-3に示す。 C_{max} 及びAUC_tの幾何平均比の90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内であり、OD錠と普通錠は生物学的に同等であった⁵⁾。また、プレクスピプラゾール0.5mgOD錠及びプレクスピプラゾール1mgOD錠は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、標準製剤をそれぞれプレクスピプラゾール2mgOD錠とした時、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

表16-3 ブレクスピプラゾール2mg単回投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
普通錠 2mg	4.00 (1.00～8.00)	23.31±4.722	1250±592	62.2±19.3
OD錠2mg (水なし)	5.00 (3.00～8.00)	24.24±6.090	1340±629	59.3±18.5
OD錠2mg (水あり)	4.00 (2.00～8.00)	23.75±5.320	1260±615	62.9±20.4 ^{a)}

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値～最大値)、19例)

a) 18例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にブレクスピプラゾール4mg^{注)}を空腹時又は食後に単回経口投与した時、ブレクスピプラゾールのC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁶⁾(外国人データ)。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは102%であった⁷⁾(外国人データ)。

16.3 分布

主としてアルブミン及びα₁酸性糖蛋白質に結合し、ヒト血清蛋白結合率は、99.8%以上であった⁸⁾(*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

主にCYP3A4とCYP2D6が関与し、主要代謝物であるスルホキシド体(DM-3411)が産生された⁹⁾(*in vitro*)。投与14日目では未変化体に対するDM-3411のAUCの割合は23～41%であった¹⁰⁾(外国人データ)。^[10.参照]

統合失調症患者にブレクスピプラゾール1mg及び4mg^{注)}を食後1日1回14日間反復投与した時のCYP2D6遺伝子型別(EM：Extensive Metabolizer、IM：Intermediate Metabolizer)の薬物動態パラメータを表16-4に示す⁴⁾。

表16-4 CYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータ

投与量	CYP2D6 遺伝子型	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1mg	EM	5	4.10 (2.0～7.9)	31.96±15.21	584.9±261.0	74.44±23.69
	IM	1	7.70	16.01	294.2	179.2
4mg	EM	4	3.00 (1.8～4.3)	87.10±23.53	1563±530.1	61.26±31.29
	IM	3	4.00 (3.9～4.1)	268.0±48.02	5470±900.5	83.33±17.42

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値～最大値))

健康成人にブレクスピプラゾール2mgを空腹時単回投与した時のCYP2D6遺伝子型別(EM：Extensive Metabolizer、PM：Poor Metabolizer)の薬物動態パラメータを表16-5に示す¹¹⁾(外国人データ)。^[7.2、7.7、7.12参照]

表16-5 CYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータ

投与量	CYP2D6 遺伝子型	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
2mg	EM	34	5.51 (1.0～8.0)	24.4±7.95	1629±858	62.0±20.2
	PM	6	5.52 (1.0～8.0)	29.2±6.63	3439±1477	79.9±11.7

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値～最大値))

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C標識ブレクスピプラゾール2mgを経口投与した時、投与放射能の46.0%及び24.6%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄された。未変化体は糞便中及び尿中にそれぞれ14%及び0.14%排泄された¹²⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者10例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)にブレクスピプラゾール3mg^{注)}を空腹時単回経口投与した時のAUCは、腎機能正常被験者(クレアチニンクリアランス80mL/min超)と比べて1.7倍であった。また、重度の腎機能障害被験者においても未変化体の血漿蛋白結合率は99%以上、未変化体の腎排泄は1%未満であった¹³⁾(外国人データ)。^[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者22例(Child-Pugh分類A～C)にブレクスピプラゾール2mgを空腹時単回経口投与した時、軽度あるいは中等度の肝障害被験者は、肝機能正常被験者と比べてC_{max}で差はなく、AUCでそれぞれ1.3倍及び1.7倍であった。重度の肝障害被験者は、C_{max}で0.5倍、AUCで差はなかった。また、肝機能障害被験者(Child-Pugh分類A～C)においても未変化体の血漿蛋白結合率は99%以上であった¹⁴⁾(外国人データ)。^[9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者(65歳以上)にブレクスピプラゾール2mgを単回経口投与した時の薬物動態には年齢による影響は認められなかった¹⁵⁾(外国人データ)。^[9.8参照]

16.6.4 性別

健康成人にブレクスピプラゾール2mgを単回経口投与した時の薬物動態には性別による影響は認められなかった¹⁵⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において、CYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール400mgとブレクスピプラゾール2mgの併用により、ブレクスピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び97%増加した¹¹⁾(外国人データ)。^[7.2、7.7、7.12、10.2参照]

16.7.2 キニジン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン324mgとブレクスピプラゾール2mgの併用により、ブレクスピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ11%及び94%増加した¹¹⁾(外国人データ)。^[7.2、7.7、7.12、10.2参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人において、CYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mgとブレクスピプラゾール4mg^{注)}の併用投与により、ブレクスピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ31%及び73%低下した¹⁶⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.4 活性炭

健康成人において、ブレクスピプラゾール2mg投与1時間後の活性炭(経口活性炭/ソルビトール50g/240mL)投与で、ブレクスピプラゾールのC_{max}は約5～23%、AUCは約31～46%低下した¹⁷⁾(外国人データ)。^[13.2参照]

16.7.5 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

生理学的薬物速度論モデルを用いて、ブレクスピプラゾール2mgと中程度以上のCYP2D6阻害剤及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤を併用投与した場合、CYP2D6 PM患者にブレクスピプラゾール2mgを単独投与又はブレクスピプラゾール2mgと中程度以上のCYP3A阻害剤を併用投与した場合のブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比(曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール2mgを単独投与した時に対する比)を推定した結果は、表16-6のとおりであった¹⁸⁾。^[7.2、7.7、7.12、10.2参照]

表16-6 生理学的薬物速度論モデルにより推定したブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比

	ブレクスピプラゾールの曝露量上昇比 ^{a)}	
	C _{max}	AUC
CYP2D6 PM患者がブレクスピプラゾールとケトコナゾール ^{b)} を併用	1.27	5.53
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} 及びケトコナゾール ^{b)} を併用	1.26	4.97
CYP2D6 PM患者がブレクスピプラゾールとエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.23	3.72
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} 及びエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.24	3.80
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン ^{e)} 及びケトコナゾール ^{b)} を併用	1.23	3.65
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン ^{e)} 及びエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.20	2.79
ブレクスピプラゾールとパロキセチン ^{d)} を併用	1.16	2.25
ブレクスピプラゾールとケトコナゾール ^{b)} を併用	1.19	2.07
CYP2D6 PM患者にブレクスピプラゾールを投与	1.06	2.03
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} を併用	1.16	1.90
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン ^{e)} を併用	1.05	1.56
ブレクスピプラゾールとエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.12	1.72

a) 曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール単独投与した時

- のC_{max}及びAUCの推定値に対する幾何平均比
- b)強いCYP3A阻害剤
- c)中程度のCYP3A阻害剤
- d)強いCYP2D6阻害剤
- e)中程度のCYP2D6阻害剤

注)本剤の承認された用量は、1日1回0.5～2mgである。

* 17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

レキサルティ錠の成績を以下に示す。

〈統合失調症〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

統合失調症患者458例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は表17-1のとおりであった。プレクスビプラゾール2mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群p=0.0124、MMRM解析)¹⁹⁾。

表17-1 投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

投与群	ベースラインのPANSS総スコア		投与6週後		変化量 ^{a)}	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	113	97.19±19.27	70	81.74±22.23	-7.63±2.11	—	—
プレクスビプラゾール1mg/日群	112	99.26±20.64	73	86.64±23.27	-8.26±2.10	-0.63 [-6.50, 5.24]	— ^{c)}
プレクスビプラゾール2mg/日群	113	96.55±19.20	81	77.42±20.73	-14.95±2.00	-7.32 [-13.04, -1.59]	0.0124
プレクスビプラゾール4mg ^{註1)} /日群	109	96.39±15.73	68	79.12±21.52	-11.49±2.10	-3.86 [-9.71, 2.00]	0.1959

- a) 固定効果を投与群、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。
- b) 検定の多重性は、プレクスビプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、プレクスビプラゾール2mg/日群とプラセボ群、プレクスビプラゾール4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、プレクスビプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-5.59 [-10.62, -0.55]、p値は0.0298であった。
- c) プレクスビプラゾール4mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、プレクスビプラゾール1mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

副作用発現頻度は、プレクスビプラゾール1mg群で115例中28例(24.3%)、プレクスビプラゾール2mg群で114例中26例(22.8%)、プレクスビプラゾール4mg群で113例中33例(29.2%)であった。主な副作用は、プレクスビプラゾール1mg群では統合失調症7例(6.1%)及び振戦3例(2.6%)、プレクスビプラゾール2mg群で便秘3例(2.6%)、プレクスビプラゾール4mg群で統合失調症8例(7.1%)、血中プロラクチン増加7例(6.2%)、アカシジア4例(3.5%)及び錐体外路障害4例(3.5%)であった。[7.2参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

- (1) 統合失調症患者674例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は、表17-2のとおりであった。プレクスビプラゾール4mg^{註1)}群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(4mg群p=0.0022、MMRM解析)²⁰⁾。

表17-2 投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

投与群	ベースラインのPANSS総スコア		投与6週後		変化量 ^{a)}	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	180	94.63±12.84	119	77.40±21.10	-13.53±1.52	—	—
プレクスビプラゾール1mg/日群	117	93.17±12.74	81	71.56±16.75	-16.90±1.86	-3.37 [-8.06, 1.32]	— ^{c)}
プレクスビプラゾール2mg/日群	179	96.30±12.91	130	76.37±17.56	-16.61±1.49	-3.08 [-7.23, 1.07]	0.1448
プレクスビプラゾール4mg/日群	181	94.99±12.38	128	71.55±15.94	-20.00±1.48	-6.47 [-10.6, -2.35]	0.0022

- a) 固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。
- b) 検定の多重性は、プレクスビプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、プレクスビプラゾール2mg/日群とプラセボ群、プレクスビプラゾール4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、プレクスビプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-4.78 [-8.37, -1.18]、p値は0.0093であった。
- c) プレクスビプラゾール2mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、プレクスビプラゾール1mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

副作用発現頻度は、プレクスビプラゾール1mg群で120例中35例(29.2%)、プレクスビプラゾール2mg群で186例中60例(32.3%)、プレクスビプラゾール4mg群で184例中68例(37.0%)であった。主な副作用は、プレクスビプラゾール1mg群では不眠症8例(6.7%)、アカシジア5例(4.2%)、頭痛5例(4.2%)及び激越5例(4.2%)、プレクスビプラゾール2mg群で不眠症13例(7.0%)、頭痛11例(5.9%)、体重増加7例(3.8%)及び激越7例(3.8%)、プレクスビプラゾール4mg群でアカシジア11例(6.0%)、不眠症11例(6.0%)、体重増加9例(4.9%)及び頭痛8例(4.3%)であった。

- (2) 統合失調症患者636例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は表17-3のとおりであった。プレクスビプラゾール2mg群及び4mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群p<0.0001、4mg群p=0.0006、MMRM解析)²¹⁾。

表17-3 投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

投与群	ベースラインのPANSS総スコア		投与6週後		変化量 ^{a)}	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	178	95.69±11.46	108	75.15±18.73	-12.01±1.60	—	—
プレクスビプラゾール0.25mg ^{註1)} /日群	87	93.61±11.53	56	71.64±17.60	-14.90±2.23	-2.89 [-8.27, 2.49]	—
プレクスビプラゾール2mg/日群	180	95.85±13.75	123	70.70±18.53	-20.73±1.55	-8.72 [-13.1, -4.37]	<0.0001
プレクスビプラゾール4mg/日群	178	94.70±12.06	121	70.45±18.17	-19.65±1.54	-7.64 [-12.0, -3.30]	0.0006

- a) 固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。
- b) 検定の多重性は、プレクスビプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、プレクスビプラゾール2mg/日群とプラセボ群、プレクスビプラゾール4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、プレクスビプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-8.18 [-12.0, -4.40]、p<0.0001であった。

副作用発現頻度は、プレクスピプラゾール0.25mg群で90例中24例(26.7%)、プレクスピプラゾール2mg群で182例中58例(31.9%)、プレクスピプラゾール4mg群で180例中69例(38.3%)であった。主な副作用は、プレクスピプラゾール0.25mg群では頭痛7例(7.8%)、不眠症5例(5.6%)、下痢3例(3.3%)、口内乾燥3例(3.3%)、疲労3例(3.3%)及び体重増加3例(3.3%)、プレクスピプラゾール2mg群で頭痛11例(6.0%)、不眠症9例(4.9%)、アカシジア8例(4.4%)及び悪心6例(3.3%)、プレクスピプラゾール4mg群で頭痛16例(8.9%)、アカシジア12例(6.7%)、不眠症8例(4.4%)及び激越7例(3.9%)であった。

17.1.3 国内長期投与試験

統合失調症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験からの継続例98例及び新たに組み入れられた統合失調症患者183例を対象に実施した非盲検長期投与試験において、プレクスピプラゾール1～4^{注1)}mgを1日1回52週間投与した時のPANSS総スコアの推移は表17-4のとおりであった²²⁾。

表17-4 PANSS総スコアの推移 (FAS、OC)

	継続例 (プラセボ群 ^{a)})	継続例 (プレクスピプラゾール群 ^{a)})	新規例
切替え期開始時			69.62 ± 21.90 (201)
切替え期4週			67.17 ± 20.88 (189)
治療期開始時	82.52 ± 22.29 (27)	83.51 ± 22.21 (70)	66.93 ± 20.42 (182)
4週	74.19 ± 20.87 (21)	79.57 ± 22.59 (60)	64.30 ± 20.20 (169)
8週	74.12 ± 24.17 (17)	75.30 ± 23.32 (53)	62.77 ± 20.07 (154)
12週	71.50 ± 18.72 (16)	73.80 ± 23.84 (46)	62.58 ± 19.92 (146)
24週	66.50 ± 18.28 (14)	69.86 ± 23.87 (37)	60.93 ± 19.56 (123)
40週	59.20 ± 14.31 (10)	67.66 ± 24.09 (32)	59.66 ± 18.70 (116)
52週	62.33 ± 12.03 (9)	68.16 ± 25.72 (32)	58.86 ± 19.23 (109)
最終評価時 (LOCF)	77.56 ± 24.14 (27)	81.86 ± 25.81 (70)	63.82 ± 22.61 (182)

平均値±標準偏差(評価例数)

a) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における投与群

治療期の副作用発現頻度は、281例中133例(47.3%)であった。主な副作用は、アカシジア22例(7.8%)、統合失調症15例(5.3%)、体重増加14例(5.0%)、振戦12例(4.3%)及び傾眠11例(3.9%)であった。

注1) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

17.1.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

今回の大うつ病エピソードに対して適切な抗うつ剤治療2～4回^{注2)}で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者740例を対象と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実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、エスシタロプラム、ミルナシプラン、デュロキセチン及びベンラファキシン)の併用下^{注3)}で、プレクスピプラゾール1mg又は2mgを1日1回6週間投与した。投与6週後におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、プレクスピプラゾール1mg群及び2mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(1mg群p=0.0089、2mg群p=0.0312、MMRM解析)(表17-5)²³⁾。

注2) 抗うつ剤の承認用法・用量による6週間以上の治療。なお、直近の抗うつ剤治療として、SSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、エスシタロプラム、ミルナシプラン、デュロキセチン及びベンラファキシン)を承認用法・用量で8週間投与することとし、これらの抗うつ剤治療では十分な効果が認められないことを前方視的に確認した。

注3) 抗うつ剤を除いた中程度以上のCYP2D6阻害剤又は中程度以上のCYP3A阻害剤のいずれかを併用することは禁止とした。

表17-5 投与6週後におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

投与群	ベースラインの MADRS合計点		投与6週後		変化量 ^{a)}	プラセボ群との 対比較 ^{a)}	
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	最小二乗 平均値± 標準誤差	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	243	27.3 ± 6.2	233	20.5 ± 9.2	-6.7 ± 0.47	—	—
プレクスピ プラゾール 1mg/日群	248	26.7 ± 6.4	237	18.3 ± 8.8	-8.5 ± 0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]	0.0089
プレクスピ プラゾール 2mg/日群	245	26.9 ± 6.9	218	18.8 ± 9.0	-8.2 ± 0.47	-1.4 [-2.7, -0.1]	0.0312

a) 固定効果を投与群、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。

b) 検定の多重性は、固定順序法を用いて調整した。はじめにプレクスピプラゾール2mg群とプラセボ群の比較を行い、両側有意水準0.05で有意であった場合のみ、1mg群とプラセボ群の比較を両側有意水準0.05で行った。

副作用発現頻度は、プレクスピプラゾール1mg群で250例中84例(33.6%)、プレクスピプラゾール2mg群で246例中129例(52.4%)であった。主な副作用は、アカシジア(プレクスピプラゾール1mg群15例(6.0%)、プレクスピプラゾール2mg群58例(23.6%)、以下同順)、体重増加(14例(5.6%)、16例(6.5%))、血中プロラクチン増加(6例(2.4%)、13例(5.3%))、振戦(14例(5.6%)、11例(4.5%))であった。[7.3-7.5、7.7参照]

〈アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動〉

＊ ＊ 17.1.5 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者410例を対象と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実施した。アジテーションの定義は国際老年精神医学会の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」²⁴⁾に従い、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動が2週間以上にわたって継続して又は頻回に確認された患者を登録した。投与10週後におけるCMAI合計スコア^{注4)}のベースラインからの変化量は表17-6のとおりであった。プレクスピプラゾール1mg群^{注5)}及び2mg群^{注6)}で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(1mg群p=0.0175、2mg群p<0.0001、MMRM解析)²⁵⁾。

注4) CMAIを用いて、アジテーションに関する29項目(つばを吐く(食事中を含む)、悪態をつく・言語的攻撃、たたく(自分をたたく場合も含む)、ける、人や物につかみかかる、押す、物を投げる、叫ぶ、かむ、ひっかく、自傷他害(タバコ、熱湯など)、物品損壊・器物破損、徘徊する・目的なく歩き回る、不適切な着衣・脱衣、別の場所に行こうとする(室外や屋外へ出ようとする)、物を不適切に取り扱う、何度も同じ行為を繰り返す、全般的な落ち着きのなさ、注目や助けを不当なほど要求し続ける、文章や質問の繰り返し、不満を訴える、拒絶症等)のそれぞれの発現頻度をスコア化して評価

注5) 1日1回0.5mgを1週間投与後、1日1回1mgを投与

注6) 1日1回0.5mgを1週間投与後、1日1回1mgを1週間投与、その後1日1回2mgを投与

表17-6 投与10週後におけるCMAI合計スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

投与群	ベースラインのCMAI合計スコア		投与10週後		変化量 ^{a)}	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	147	62.7±11.7	116	53.6±13.3	-8.0±1.03	—	—
プレクスビプラゾール1mg/日群	108	62.1±11.3	83	50.3±14.4	-11.7±1.20	-3.7 [-6.8, -0.7]	0.0175
プレクスビプラゾール2mg/日群	148	64.1±12.9	104	47.5±13.4	-15.2±1.05	-7.2 [-10.0, -4.3]	<0.0001

a) 固定効果を投与群、時期、診療区分(入院、外来)、前治療抗精神病薬の有無、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、誤差分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。

b) 検定の多重性は、プレクスビプラゾール2mg/日群とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、プレクスビプラゾール1mg/日群とプラセボ群の比較を有意水準0.05で行う方法で調整された。

副作用発現頻度は、プレクスビプラゾール1mg群で112例中37例(33.0%)、プレクスビプラゾール2mg群で149例中76例(51.0%)であった。主な副作用は、プレクスビプラゾール1mg群で傾眠9例(8.0%)、筋固縮8例(7.1%)、運動緩慢8例(7.1%)及びジストニア7例(6.3%)、プレクスビプラゾール2mg群で傾眠23例(15.4%)、運動緩慢20例(13.4%)、流涎過多17例(11.4%)、筋固縮15例(10.1%)、歩行障害14例(9.4%)及び鎮静合併症11例(7.4%)であった。[5.3、5.8、7.8-7.12参照]

18. 薬効薬理

* 18.1 作用機序

プレクスビプラゾールは、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、アドレナリンα_{1B}受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリンα_{2C}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である²⁶⁾。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

* 18.2 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトセロトニン5-HT_{1A}、ヒトセロトニン5-HT_{2A}、ヒトドパミンD₂、ヒトアドレナリンα_{1B}及びヒトアドレナリンα_{2C}受容体に対して高い親和性を示した²⁶⁾(*in vitro*)。

18.3 統合失調症諸症状関連の動物モデルでの改善作用

ラットにおいて、陽性症状の指標と考えられている条件回避反応を抑制し、認知機能障害の指標と考えられているフェンシクリジン誘発性の新奇物体の探索行動の低下を抑制した²⁷⁾。

* 18.4 抗うつ剤の効果に及ぼす影響

18.4.1 ラット強制水泳試験において、抗うつ剤の無動時間短縮作用を併用により増強した²⁸⁾。

18.4.2 マウス慢性緩和ストレスモデルにおいて、被毛状態の悪化、巣作り行動の減少に対する抗うつ剤の改善効果を併用により増強した²⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プレクスビプラゾール[Brexipiprazole(JAN, INN)]

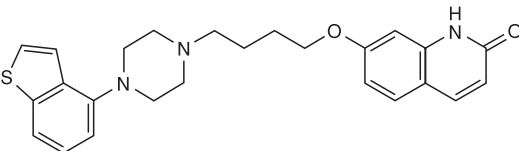
化学名：7-[4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy]quinolin-2(1*H*)-one

分子式：C₂₅H₂₇N₃O₂S

分子量：433.57

性状：白色(ほとんど白色を含む)の結晶又は結晶性の粉末である。N-メチルピロリドンに溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかりと締めること。

20.3 錠剤表面に斑点がみられることがあるが、使用色素によるものであり、品質に影響はない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈レキサルティOD錠0.5mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ、乾燥剤入り)

〈レキサルティOD錠1mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ、乾燥剤入り)

〈レキサルティOD錠2mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ、乾燥剤入り)

* 23. 主要文献

- 社内資料：ラット乳汁移行性試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.5.10)
- Stone, M. et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880.
- 社内資料：国内単回投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：統合失調症患者を対象とした国内反復投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：OD錠の生物学的同等性
- 社内資料：食事の影響試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.1.2)
- 社内資料：蛋白結合試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：推定代謝経路(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした反復投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：CYP阻害剤併用投与による薬物相互作用試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：単回投与時の薬物動態、マスバランス、食事の影響試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：肝機能障害患者での薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：年齢及び性別の薬物動態への影響(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：リファンピシン併用投与による薬物相互作用試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：活性炭併用投与による薬物相互作用試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：生理学的薬物速度論(PBPK)モデル解析(2023年12月22日承認、CTD2.7.2.3)
- 社内資料：統合失調症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験1(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験2(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：うつ病・うつ状態に対する短期試験(2023年12月22日承認、CTD2.7.6.2)
- Cummings, J. et al. : Int Psychogeriatr. 2015 ; 27(1) : 7-17.
- 社内資料：アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4)

- 26) Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ;
350(3) : 589-604.
27) Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ;
350(3) : 605-614.
28) 社内資料：うつ症状関連の動物モデルにおける改善作用
(2023年12月22日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

* 2026年4月改訂（第2版）
2025年12月作成（第1版）

貯法：2～8℃で保存

*有効期間：30ヵ月

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体
デペモキマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
87229



エキシデンサー皮下注100mgペン エキシデンサー皮下注100mgシリンジ EXDENSUR solution for s.c. injection

規制区分：

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目

	100mgペン	100mgシリンジ
承認番号	30700AMX00273	30700AMX00274
販売開始	2026年4月	2026年4月

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エキシデンサー皮下注 100mgペン	エキシデンサー皮下注 100mgシリンジ
有効成分	1mL中 デペモキマブ（遺伝子組換え）100mg	
添加剤	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	2.29mg
	L-ヒスチジン	1.41mg
	トレハロース水和物	68.1mg
	L-アルギニン塩酸塩	8.43mg
	エデト酸ナトリウム水和物	0.019mg
	ポリソルベート80	0.20mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エキシデンサー皮下注 100mgペン	エキシデンサー皮下注 100mgシリンジ
剤形・性状	無色～黄色又は褐色の澄明～乳白光を呈する液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	0.9～1.5	

4. 効能又は効果

- 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

5.4 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。[17.1.3参照]

6. 用法及び用量

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを26週間ごとに皮下注射する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを26週間ごとに皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

本剤による治療反応は、通常投与開始から26週までには得られる。26週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

8.2 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.3 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

8.4 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.1参照]

9.5 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こと。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

本剤の投与後数時間以内又は数日後に遅れて、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			過敏症反応（全身性アレルギー）
皮膚		そう痒症	
全身障害		注射に伴う全身反応（頭痛、疲労、発疹）	
投与部位	局所注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒）		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に室温で最低30分放置する。

14.1.2 開封後、8時間以内に投与する。8時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

14.2.2 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

喘息併合集団（206713試験及び213744試験）において、本剤の投与を受けた499例中44例（9%）に抗薬物抗体（ADA）の発現が認められ、そのうち2例（1%未満）で中和抗体陽性であった。また、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎併合集団（217095試験及び218079試験）において、本剤の投与を受けた272例中21例（8%）にADAの発現が認められ、そのうち1例（1%未満）で中和抗体陽性であった。ADAの発現による本剤の薬物動態、薬力学（血中好酸球数）、並びに有効性及び安全性に対する影響は明らかではない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 気管支喘息患者

喘息患者に本剤100mgを26週間ごとに52週間皮下投与した時の血漿中デベモキマブ濃度推移を図1に、定常状態における薬物動態パラメータを表1に示す（母集団薬物動態解析）。

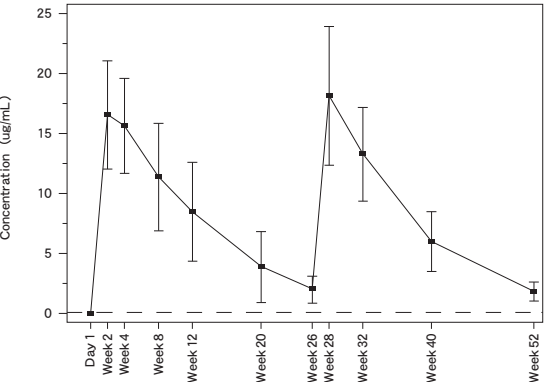


図1 本剤100mgを26週間ごとに皮下投与した時の血漿中デベモキマブ濃度推移（日本人23～41例）
線形スケール（平均値±標準偏差）

表1 本剤100mgを26週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	Cmax ^{注1)} (µg/mL)	AUC _{tau,ss} (µg·day/mL)	Tmax ^{注1), 注2)} (day)	t _{1/2} (day)
日本人 (41例)	17.66 (28.51)	1412 (28.81)	12.25 (9.250-17.75)	50.63 (7.139)
全体集団 (494例)	13.63 (27.69)	1081 (27.75)	13.50 (8.500-21.75)	48.55 (9.645)

幾何平均値（%変動係数）

注1) 2回目投与時

注2) 中央値（範囲）

青年期（12～17歳）の喘息患者に本剤100mgを26週間ごとに52週間皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表2に示す（母集団薬物動態解析、外国人データ）。

表2 本剤100mgを26週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	Cmax ^{注1)} (µg/mL)	AUC _{tau,ss} (µg·day/mL)	Tmax ^{注1), 注2)} (day)	t _{1/2} (day)
12-17歳 (15例)	14.58 (30.44)	1051 (31.18)	11.00 (9.250-12.25)	44.73 (8.578)

幾何平均値（%変動係数）

注1) 2回目投与時

注2) 中央値（範囲）

16.1.2 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に本剤100mgを26週間ごとに52週間皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表3に示す（母集団薬物動態解析）。

表3 本剤100mgを26週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	Cmax ^{注1)} (µg/mL)	AUC _{tau,ss} (µg·day/mL)	Tmax ^{注1), 注2)} (day)	t _{1/2} (day)
日本人 (29例)	14.83 (21.60)	1114 (21.94)	12.50 (9.750-17.25)	45.61 (8.401)
全体集団 (272例)	12.46 (27.32)	950.3 (26.57)	13.50 (8.750-22.50)	45.75 (9.529)

幾何平均値（%変動係数）

注1) 2回目投与時

注2) 中央値（範囲）

16.4 代謝

デベモキマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 [213744試験（SWIFT-2試験）、成人及び12歳以上の小児]

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児の喘息患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上又は過去12ヵ月以内に300/μL以上が認められた患者380例（うち日本人は59例）を対象に実施したランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、既存治療に上乗せして本剤100mgを26週間ごとに皮下投与した時の52週間の投与期間における臨床的に重要な喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の年間発現率（年間増悪発現率）を評価した¹⁾。その結果、本剤群における年間増悪発現率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（表1）。[5.2参照]
本試験の治験薬投与期間である52週間での副作用発現頻度は、本剤群で4%（11/251例）であった。主な副作用は、注射部位反応、頭痛、白血球減少症で、いずれも1%未満（2/251例）であった。

表1 年間増悪発現率 [Full Analysis Set (FAS) 集団]

	本剤群	プラセボ群
症例数	252	128
年間増悪発現率 ^{注1)}	0.56	1.08
本剤群とプラセボ群の年間増悪発現率の比 ^{注1)} [95%信頼区間]	0.52 [0.36, 0.73]	
p値	<0.001	
年間増悪発現率の減少割合 ^{注2)} [95%信頼区間]	48% [27%, 64%]	

注1) 負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて、投与群、ベースラインの吸入ステロイド薬の用量（中用量又は高用量）、治験参加前12ヵ月間の増悪歴（2、3、4回以上）、地域及びベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV1予測値に対する割合を共変量として解析を行った。

注2) 年間増悪発現率の減少割合は（1-年間増悪発現率の比）×100として算出した。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 [206713試験 (SWIFT-1試験)、成人及び12歳以上の小児]

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児の喘息患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/ μ L以上又は過去12ヵ月以内に300/ μ L以上が認められた患者382例を対象に実施したランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、既存治療に上乘せて本剤100mgを26週間ごとに皮下投与した時の52週間の投与期間における臨床的に重要な喘息増悪の年間発現率（年間増悪発現率）を評価した¹⁾。その結果、本剤群における年間増悪発現率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（表2）。[5.2参照]

本試験の治験薬投与期間である52週間での副作用発現頻度は、本剤群で3%（8/250例）であった。主な副作用は、注射部位反応及び頭痛で、いずれも1%未満（2/250例）であった。

表2 年間増悪発現率（FAS集団）

	本剤群	プラセボ群
症例数	249	132
年間増悪発現率 ^[注1]	0.46	1.11
本剤群とプラセボ群の年間増悪発現率の比 ^[注1] [95%信頼区間]	0.42 [0.30, 0.59]	
p値	<0.001	
年間増悪発現率の減少割合 ^[注2] [95%信頼区間]	58% [41%, 70%]	

注1) 負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて、投与群、ベースラインの吸入ステロイド薬の用量（中用量又は高用量）、治験参加前12ヵ月間の増悪歴（2、3、4回以上）、地域及びベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV1の予測値に対する割合を共変量として解析を行った。

注2) 年間増悪発現率の減少割合は（1-年間増悪発現率の比）×100として算出した。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 [217095試験 (ANCHOR-1試験) 及び218079試験 (ANCHOR-2試験)、18歳以上の成人]

手術又は全身性ステロイド薬の投与によっても効果不十分^[注1]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者528例（日本人患者54例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（同一試験デザイン2試験）において、標準治療^[注2]に追加して本剤100mgを26週間ごとに52週間皮下投与した²⁾。それぞれの試験の主要評価項目（co-primary endpoint）である投与後52週時の鼻茸スコア及び投与後49週から52週時までの鼻閉言語式評価スケール（VRS）症状スコアのベースラインからの変化量において、本剤群はプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（表3）。[5.4参照]

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、本剤群で6%（17/272例）であった。主な副作用は、疲労及びALT増加で、いずれも1%未満（2/272例）であった。

注1) 鼻手術歴を有する、及び/又は鼻茸の治療のため過去2年以内に3日以上連続の全身性ステロイド薬投与がある、及び/又は全身性ステロイド薬に対する医学的禁忌/不耐性がある患者で、両側鼻茸スコアが5以上（各鼻腔スコアは2以上）かつ中等度又は重度の鼻詰まり/鼻閉塞/鼻閉の症状及び嗅覚消失又は鼻漏（鼻汁）と定義される重症の鼻茸症状を有している

注2) 各国の診療方針に応じて、鼻腔内ステロイド（INCS）、生理食塩液による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬及び/又は抗生物質の短期投与等

表3 投与52週時におけるベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（FAS集団）

評価項目	投与群 (例数)	投与前 ^{注2)}	変化量 ^{注3), 注4)}	プラセボ群との差 ^{注4)} [95%信頼区間] p値
鼻茸スコア ^{注1)}	217095試験 (ANCHOR-1試験)			
	本剤群 (143例)	5.9 (1.34)	-0.6 (0.14)	-0.7 [-1.1, -0.3] <0.001
	プラセボ群 (128例)	6.0 (1.37)	0.2 (0.15)	
	218079試験 (ANCHOR-2試験)			
	本剤群 (129例)	5.9 (1.21)	-0.5 (0.14)	-0.6 [-1.0, -0.2] 0.004
	プラセボ群 (128例)	5.8 (1.37)	0.1 (0.15)	

評価項目	投与群 (例数)	投与前 ^(注2)	変化量 ^{(注3)、(注4)}	プラセボ群との差 ^(注4) [95%信頼区間] p値
鼻閉VRS 症状スコア ^(注1)	217095試験（ANCHOR-1試験）			
	本剤群 (143例)	2.55 (0.487)	-0.76 (0.079)	-0.23 [-0.46, 0.00] 0.047
	プラセボ群 (128例)	2.53 (0.472)	-0.53 (0.083)	
	218079試験（ANCHOR-2試験）			
	本剤群 (129例)	2.62 (0.426)	-0.77 (0.076)	-0.25 [-0.46, -0.03] 0.025
	プラセボ群 (128例)	2.57 (0.418)	-0.53 (0.078)	

注1) 鼻茸スコア（0-8点）；鼻閉VRS症状スコア（0-3点）

鼻茸スコア及び鼻閉VRS症状スコアはスコアの減少が改善を意味する。

注2) 平均値（SD）

注3) 投与52週時（鼻閉VRS症状スコアは投与49週から52週時）における調整平均（SE）

注4) 投与群、ベースライン値、ベースラインの血中好酸球数の対数値、地域、過去の鼻手術歴、時点、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を共変量としたMMRM（反復測定混合モデル解析）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デベモキマブは長時間作用型の遺伝子組換えヒト化IgG1抗体であり、IL-5に対して特異的に結合し（解離定数：10.5pM）、IL-5受容体 α 鎖へのIL-5結合を阻害する³⁾。IL-5は、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎等の病態において重要な役割を担う2型炎症反応に関わる主要なサイトカインであり、好酸球の増殖、分化、生存及び活性化等に関与している⁴⁾。

18.2 好酸球に対する作用

カニクイザルへの単回静脈内投与により、血中好酸球数は減少し、その作用は22週間持続した⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デベモキマブ（遺伝子組換え）

Depemokimab（Genetical Recombination）

本 質：デベモキマブは、遺伝子組換え抗インターロイキン-5モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒトIgG1に由来する。H鎖の3つのアミノ酸残基が置換（M254Y、S256T、T258E）されている。デベモキマブは、CHO細胞により産生される。デベモキマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

分 子 式：C₆₄₇₄H₁₀₀₈₂N₁₇₃₄O₂₀₂₈S₄₄（糖鎖部分を含まない）

分 子 量：約149,000

20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。冷蔵庫から取り出した場合は、室温（30℃以下）で外箱に入れたまま保存し、7日以内に使用すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エキシデンサー皮下注100mgペン〉

1mL [1ペン]

〈エキシデンサー皮下注100mgシリンジ〉

1mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) Jackson DJ, et al. N Engl J Med. 2024 ; 391 (24) : 2337-2349
- 2) Gevaert P, et al. Lancet. 2025 ; 405 (10482) : 911-926
- 3) 社内資料：ヒト及びカニクイザルIL-5への結合（2025年12月22日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 4) Buchheit KM, et al. Allergy. 2024 ; 79 (10) : 2662-2679
- 5) 社内資料：In vivo試験 カニクイザルを用いた単回投与薬物動態/薬理試験（2025年12月22日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

メディカル・インフォメーション

TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）

https://jp.gsk.com

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

* 2023年4月改訂 (第2版)
2020年1月改訂

貯 法：2～8℃ 保存
* 有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
873999

	シリンジ12.5 μ g	シリンジ25 μ g
承認番号	23000AMX00442	22300AMX00543
販売開始	2018年6月	2011年7月

	シリンジ50 μ g	シリンジ75 μ g
承認番号	22300AMX00544	22300AMX00546
販売開始	2011年7月	2011年7月

	シリンジ100 μ g	シリンジ150 μ g
承認番号	22300AMX00545	22300AMX00553
販売開始	2011年7月	2011年7月

	シリンジ200 μ g	シリンジ250 μ g
承認番号	22300AMX00527	22300AMX00528
販売開始	2011年7月	2011年7月

持続型赤血球造血刺激因子製剤
エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) 注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ミルセラ[®] 注シリンジ12.5 μ g
ミルセラ[®] 注シリンジ25 μ g
ミルセラ[®] 注シリンジ50 μ g
ミルセラ[®] 注シリンジ75 μ g
ミルセラ[®] 注シリンジ100 μ g
ミルセラ[®] 注シリンジ150 μ g
ミルセラ[®] 注シリンジ200 μ g
ミルセラ[®] 注シリンジ250 μ g

MIRCERA[®] Syringes for Injection



注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ミルセラ注シリンジ12.5 μ g	ミルセラ注シリンジ25 μ g	ミルセラ注シリンジ50 μ g	ミルセラ注シリンジ75 μ g
有効成分	1シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 12.5 μ g	1シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 25 μ g	1シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 50 μ g	1シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 75 μ g
添加剤	1シリンジ (0.3mL) 中 L-メチオニン 0.447mg 無水硫酸ナトリウム 1.704mg ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール 0.030mg D-マンニトール 9.000mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.414mg 25%塩酸 ^{注2)} 適量 水酸化ナトリウム ^{注2)} 適量			

販売名	ミルセラ注シリンジ100 μ g	ミルセラ注シリンジ150 μ g	ミルセラ注シリンジ200 μ g	ミルセラ注シリンジ250 μ g
有効成分	1シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 100 μ g	1シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 150 μ g	1シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 200 μ g	1シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) ^{注1)} 250 μ g
添加剤	1シリンジ (0.3mL) 中 L-メチオニン 0.447mg 無水硫酸ナトリウム 1.704mg ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール 0.030mg D-マンニトール 9.000mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.414mg 25%塩酸 ^{注2)} 適量 水酸化ナトリウム ^{注2)} 適量			

注1) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 必要に応じて添加

3.2 製剤の性状

販売名	ミルセラ注シリンジ12.5μg	ミルセラ注シリンジ25μg	ミルセラ注シリンジ50μg	ミルセラ注シリンジ75μg
剤形	注射剤(ガラスシリンジに液剤を充填したキット製剤)			
性状	無色～微黄色の澄明な液			
pH	6.0～6.4			
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)			

販売名	ミルセラ注シリンジ100μg	ミルセラ注シリンジ150μg	ミルセラ注シリンジ200μg	ミルセラ注シリンジ250μg
剤形	注射剤(ガラスシリンジに液剤を充填したキット製剤)			
性状	無色～微黄色の澄明な液			
pH	6.0～6.4			
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)			

4. 効能又は効果

腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満とする。
- 5.2 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。

6. 用法及び用量

〈血液透析患者〉

6.1 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回50μgを2週に1回静脈内投与する。

6.2 エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回100μg又は150μgを4週に1回静脈内投与する。

6.3 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回25～250μgを4週に1回静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回250μgとする。

〈腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者〉

6.4 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回25μgを2週に1回皮下又は静脈内投与する。

6.5 エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回100μg又は150μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

6.6 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回25～250μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回250μgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.1 切替え初回用量

エリスロポエチン製剤から本剤に切替える場合には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、週あたりのエリスロポエチン製剤の投与量が4500IU未満の患者には本剤100μg、4500IU以上の患者には本剤150μgを4

週に1回皮下又は静脈内投与する。なお、国内臨床試験において、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤からの切替え初回用量については検討されていない。

7.2 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を目標範囲内に維持することが困難な場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。本剤は持続型の製剤であり、造血効果が長時間持続するため、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

段階	1	2	3	4	5	6	7
本剤投与量	25μg	50μg	75μg	100μg	150μg	200μg	250μg

7.3 投与間隔変更時

7.3.1 目標とする貧血改善効果が得られたら、本剤の投与間隔を延長することができる。その場合には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、1回の投与量を2倍にし、2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

7.3.2 4週に1回の投与間隔でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に維持できない場合には、1回の投与量を1/2にし、2週に1回の投与間隔に変更することができる。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[9.1.3、9.1.4、11.1.4参照]
- 8.2 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。
- 8.2.1 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある¹⁾(外国人データ)。
- 8.2.2 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意

に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある²⁾(外国人データ)。

8.2.3 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある³⁾(外国人データ)。

8.3 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標に到達し、安定するまではヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血を認めた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置をとること。

8.4 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

8.5 血液透析患者に対し本剤を用いる場合には、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

8.6 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

8.6.1 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調整が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

8.6.2 慢性腎不全の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の経過を適宜観察し、増量又は投与中止等の適切な処置をとること。

8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。

8.8 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

8.9 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の投与中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑うこと。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者
血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.2、11.1.6参照]

9.1.2 高血圧症の患者
本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者
[8.1、11.1.4参照]

9.1.4 アレルギー素因のある患者
[8.1、11.1.4参照]

9.5 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こと。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の推移に十分注意し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

11. 副作用
次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳出血 (0.2%)

11.1.2 心筋梗塞 (0.2%)
[9.1.1参照]

11.1.3 高血圧性脳症 (0.2%)
[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)
ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがある。[8.1、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.5 赤芽球癆 (頻度不明)
抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがある。赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。[8.9参照]

11.1.6 肺梗塞、脳梗塞 (いずれも頻度不明)
[9.1.1参照]

11.1.7 肝機能障害 (頻度不明)
AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
循環器	血圧上昇 (7.6%)		心房細動、心室性期外収縮
皮膚		湿疹	
消化器		悪心・嘔吐、下痢、胃炎	結腸ポリープ
血液	好酸球数増加		血小板数減少
腎臓			腎機能障害の増悪
筋・骨格		関節痛	背部痛
精神神経系			めまい
その他	シャント閉塞・狭窄	透析回路内残血	胸部不快感、血中カリウム増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意
本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^(注)に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{4), 5)}(外国人データ)。

15.1.2 放射線療法による貧血患者^(注)に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{5), 6)}(外国人データ)。

15.1.3 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^(注)に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁷⁾(外国人データ)。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^(注)に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁸⁾(外国人データ)。
注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

16. 薬物動態

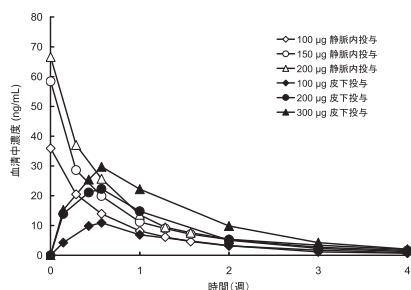
16.1 血中濃度

〈透析患者〉

16.1.1 単回投与

血液透析患者を対象に本剤100～200 μ gを静脈内投与した結果、 $t_{1/2}$ は168～217時間(平均値)であり、 AUC_{inf} は用量に比例して増加した。また、腹膜透析患者を対象に本剤100～300 μ g^{注1)}を皮下投与した時の $t_{1/2}$ は140～154時間であり、 AUC_{inf} 及び C_{max} は用量に比例して増加した⁹⁾。

単回投与時の血清中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	用量 (μg)	N	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	$V_{d,ss}$ (V_z/F) (mL)
静脈内	100	9	168±50.0	4520±1260	—	—	23.8±6.99	4570±1450
	150	9	197±29.8	6940±1750	—	—	22.8±5.40	4970±1640
	200	8	217±96.1	8450±2730	—	—	25.7±7.67	5200±1320
皮下	100	9	146±35.9	2850±1020	11.2±4.93	81.5±11.8	40.5±19.2	8300±3860
	200	9	154±23.4 ^{注2)}	5800±1660 ^{注2)}	22.9±7.19	86.2±22.3	36.4±8.00 ^{注2)}	8030±2080 ^{注2)}
	300 ^{注1)}	9	140±23.3	8480±1860	30.8±7.82	101±35.6	37.2±9.59	7400±1880

注1) 本剤の承認用量は1回25～250 μ gである。

注2) N=8

16.1.2 反復投与

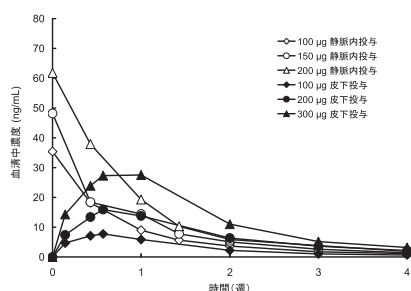
血液透析患者56例を対象に本剤12.5～75 μ g^{注1)}を2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した⁹⁾。また、本剤25～300 μ g^{注1)}を4週間隔で静脈内投与した長期投与試験では、試験期間(48週間)を通じて血中濃度は定常状態に維持されていた¹⁰⁾。

〈保存期慢性腎臓病患者〉

16.1.3 単回投与

保存期慢性腎臓病患者に本剤100～200 μ gを静脈内投与した結果、 $t_{1/2}$ は175～200時間であり、 AUC_{inf} は用量に比例して増加した。また、本剤100～300 μ g^{注1)}を皮下投与した時の $t_{1/2}$ は171～208時間であり、 AUC_{inf} 及び C_{max} は用量に比例して増加した¹¹⁾。

単回投与時の血清中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	用量 (μg)	N	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	$V_{d,ss}$ (V_z/F) (mL)
静脈内	100	8	199±50.6	5040±1440	—	—	21.3±5.83	4250±1030
	150	8	175±50.4	6380±2150	—	—	26.1±9.12	5490±1830
	200	8	200±26.8	9630±1850	—	—	21.3±3.56	4260±794
皮下	100	8	171±65.1 ^{注3)}	2180±702 ^{注3)}	8.28±3.34	94.4±34.0	49.9±15.6 ^{注3)}	11300±2480 ^{注3)}
	200	9	208±40.2	5560±730	16.5±4.45	126±44.7	36.5±4.76	11100±2880
	300 ^{注1)}	8	175±49.4	9480±2530	30.0±6.55	124±30.8	33.6±8.44	8070±1590

注3) N=7

16.1.4 反復投与

保存期慢性腎臓病患者25例を対象に本剤12.5～50 μ g^{注1)}を2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した¹¹⁾。また、本剤12～300 μ g^{注1)}を4週間隔で静脈内又は皮下投与した長期投与試験では、試験期間(48～50週間)を通じて血中濃度は定常状態に維持されていた¹²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者における薬物動態

健康成人及び肝障害患者それぞれ12例を対象に本剤200 μ gを単回静脈内投与した時の AUC_{inf} は、それぞれ7087±2224ng·h/mL及び6874±2947ng·h/mL(平均値±標準偏差)であり、肝障害による薬物動態への影響は認められなかった¹³⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

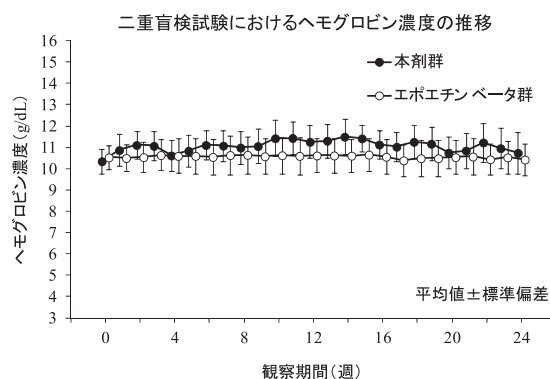
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈血液透析(静脈内投与)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

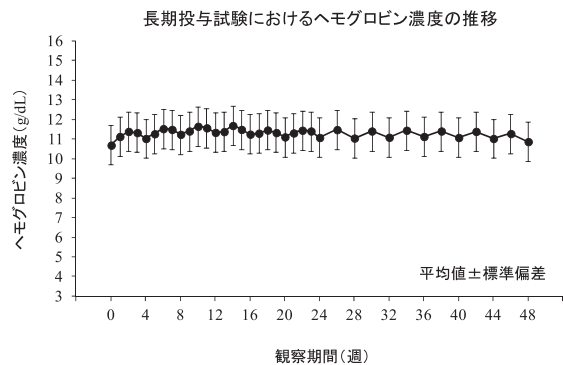
(1) 血液透析患者126例(本剤63例、エポエチン ベータ63例)を対象に週あたりのrHuEPO製剤が4500IU未満の場合は本剤100 μ gを4週に1回、週あたりのrHuEPO製剤が4500IU以上の場合は本剤150 μ g4週に1回に切り替え、切替え8週後以降は本剤の投与量を50 μ gから250 μ gの範囲で増減した二重盲検比較試験を実施した結果、ベースラインヘモグロビン濃度^{注1)}からの評価期間(投与16～24週後)のヘモグロビン濃度の変化量は本剤群0.46±0.74g/dL(平均値±標準偏差)、エポエチン ベータ群0.00±0.63g/dLであった。各投与群のヘモグロビン濃度変化量の平均値の差の95%信頼区間は0.166～0.747g/dLであり、本剤はエポエチン ベータと同等の貧血改善維持効果を有することが示された¹⁴⁾。本剤投与群での安全性評価対象例63例のうち6例(9.5%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧2例(3.2%)であった。

注1) 登録前8週間と登録後～投与開始日の週最初の透析前ヘモグロビン濃度の平均値



(2) 血液透析患者156例を対象に4週に1回の頻度で本剤の静脈内投与(rHuEPO製剤の週あたりの投与量が4500IU未満及び4500IU以上の場合でそれぞれ本剤100 μ g及び150 μ g)に切り替えた後、目標Hb濃度である10.0g/dL以上12.0g/dL以下に維持するよう本剤を25 μ gから400 μ g^{注2)}の範囲で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、ヘモグロビン濃度は11g/dL前後を推移した¹⁵⁾。安全性評価対象例156例のうち45例(28.8%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧15例(9.6%)、医療機器内血栓3例(1.9%)、血小板減少及び嘔吐各2例(1.3%)であった。

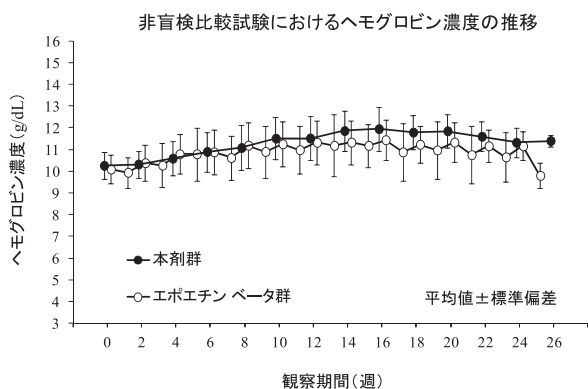
注2) 本剤の承認用量は1回25～250 μ gである。



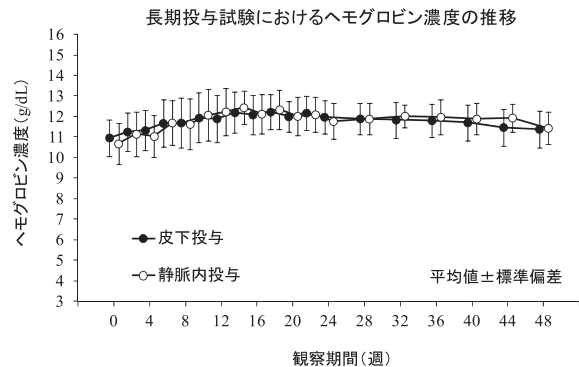
〈保存期慢性腎臓病(静脈内又は皮下投与)〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1) 保存期慢性腎臓病患者88例(本剤45例、エポエチン ベータ43例)を対象に本剤群は25 μ g、エポエチン ベータ群は6000IUで投与開始し、初期投与期はHb濃度11.0g/dL以上に到達するように、維持投与期は12.0g/dLを維持するよう本剤を25 μ gから400 μ g^{注2)}の範囲で適宜増減した非盲検比較試験(皮下投与)を実施した結果、目標ヘモグロビン濃度12.0g/dLと本剤の評価期間(8週間)における平均ヘモグロビン濃度の差は-0.44g/dL(95%信頼区間: -0.65～-0.23g/dL)であり目標としたヘモグロビン濃度に維持されることが示された。また、評価期間(8週間)における平均ヘモグロビン濃度は本剤群11.64 $\pm$ 0.59g/dL、エポエチン ベータ群11.17 $\pm$ 0.76g/dLと、両群の差は0.47g/dL(95%信頼区間: 0.17～0.78g/dL)でありエポエチン ベータに対して劣っていないことが示された¹⁶⁾。本剤投与群での安全性評価対象例45例のうち2例(4.4%)で副作用が認められた。副作用は、高血圧及び胸部不快感がいずれも1例(2.2%)であった。



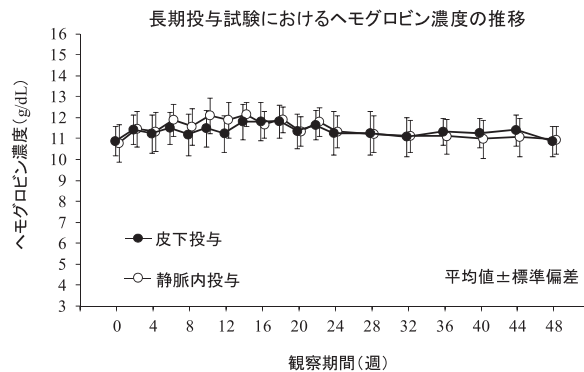
(2) 保存期慢性腎臓病患者101例を対象に本剤の静脈内投与又は皮下投与へ切り替えた後(rHuEPO製剤が4500IU/週未満の患者には本剤100 μ gを、4500IU/週以上の患者には150 μ gを、4週に1回の投与頻度で8週間投与)、4週に1回の投与頻度で25 μ gから400 μ g^{注2)}の範囲内で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は12g/dL前後を推移した¹⁷⁾。安全性評価対象例101例のうち21例(20.8%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧6例(5.9%)、シャント閉塞3例(3.0%)、血圧上昇2例(2.0%)であった。



〈腹膜透析(静脈内又は皮下投与)〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

腹膜透析患者63例を対象に、4週に1回の頻度で本剤の静脈内投与又は皮下投与(rHuEPO製剤の週あたりの投与量が4500IU未満及び4500IU以上の場合でそれぞれ本剤100 μ g及び150 μ g)に切り替えた後、目標Hb濃度である10.0g/dL以上12.0g/dL以下に維持するよう本剤を25 μ gから250 μ gの範囲で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は11～12g/dL前後を推移した¹⁸⁾。安全性評価対象例63例のうち7例(11.1%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧2例(3.2%)であった。



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤はエリスロポエチン受容体への結合を介して骨髄中の赤芽球系造血前駆細胞に作用し、赤血球への分化と増殖を促進するものと考えられている。

18.1.2 ヒト骨髄及び脾臓血由来CD34陽性細胞を本剤存在下で液体培養(*in vitro*)したところ、赤血球系細胞が用量依存的に増加した¹⁹⁾。

18.2 赤血球増加作用

18.2.1 正常マウスに本剤を単回投与したところ、網状赤血球比率、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の用量依存的な増加が認められた²⁰⁾。

18.2.2 正常マウス及び正常ラットに本剤をそれぞれ3週間及び1週間に1回の頻度で反復投与したところ、いずれも持続的な赤血球数の増加が認められた^{21)～23)}。

18.2.3 腎性貧血モデル動物である5/6腎摘ラットに本剤を1週間に1回の頻度で反復投与したところ、赤血球数の用量依存的な増加が認められた²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

(Epoetin Beta Pegol(Genetical Recombination))(JAN)

本 質: エポエチン ベータ ペゴルはチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたエポエチン ベータ(遺伝子組換え)^{注)}のPEG化糖タンパク質(分子量: 約60000)であり、直鎖メトキシポリエチレングリコール(分子量: 約30000)1分子がエポエチン ベータの1アミノ酸残基(主な結合位置: Ala1、Lys45又はLys52)にアミド結合している。

注)165個のアミノ酸残基(分子式及び分子量: C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₆S₅; 18235.70)からなる糖タンパク質(分子量: 約30000)

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ミルセラ注シリンジ12.5 μ g〉

0.3mL×1シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ25 μ g〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ50 μ g〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ75 μ g〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ100 μ g〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ150 μ g〉

0.3mL×1シリンジ

0.3mL×10シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ200 μ g〉

0.3mL×1シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ250 μ g〉

0.3mL×1シリンジ

23. 主要文献

- 1) Besarab A, et al. N Engl J Med. 1998;339(9):584-90.
- 2) Singh AK, et al. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.
- 3) Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32.
- 4) Leyland-Jones B, et al. J Clin Oncol. 2005;23(25):5960-72.
- 5) Henke M, et al. Lancet. 2003;362(9392):1255-60.
- 6) Overgaard J, et al. J Clin Oncol. 2009;27(15s):302s.
- 7) Luksenburg, H. et al. FDA Briefing Document. ODAC. 2004
- 8) Smith RE Jr, et al. J Clin Oncol. 2008;26(7):1040-50.
- 9) 林晃正, 他. 薬理と治療. 2010;38(12):1175-90.
- 10) 北岡建樹, 他. 臨牀透析. 2011;27(4):485-97.
- 11) 成瀬友彦, 他. 薬理と治療. 2010;38(12):1159-74.
- 12) 保利敬, 他. 薬理と治療. 2011;39(suppl.1):S43-54.
- 13) Viera K, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:1943-50.
- 14) 水口隆, 他. 臨牀透析. 2011;27(6):723-36.
- 15) 鶴田良成, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S31-42.
- 16) 椿原美治, 他. 腎と透析. 2011;70(6):953-63.
- 17) 湯澤由紀夫, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S55-68.
- 18) 平松信, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S69-78.
- 19) ヒト骨髄及び臍帯血由来CD34陽性細胞に対する赤血球系細胞への分化・増殖誘導活性(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.1(1))
- 20) マウスにおける赤血球造血活性(単回投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(1))
- 21) マウスにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(2))
- 22) ラットにおける赤血球造血活性(反復静脈内投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(3)1))
- 23) ラットにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(3)2))
- 24) 5/6腎摘ラットにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

貯 法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

抗精神病剤

アセナピンマレイン酸塩舌下錠

シクレスト[®] 舌下錠5mg

シクレスト[®] 舌下錠10mg

SYCREST[®] SUBLINGUAL TABLETS

	承認番号	販売開始
5mg	22800AMX00377000	2016年5月
10mg	22800AMX00378000	2016年5月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

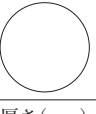
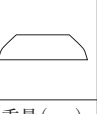
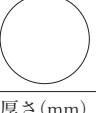
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.3 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
- 2.4 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く)[10.1、13.2参照]
- 2.5 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1、16.6.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分(1錠中)	添加剤
シクレスト舌下錠5mg	アセナピンマレイン酸塩7.03mg (アセナピンとして5.00mg)	ゼラチン、D-マンニトール
シクレスト舌下錠10mg	アセナピンマレイン酸塩14.06mg (アセナピンとして10.00mg)	

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
シクレスト舌下錠5mg	円形錠(凍結乾燥品)	白色～灰白色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			約12	約3	約25
シクレスト舌下錠10mg	円形錠(凍結乾燥品)	白色～灰白色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			約12	約3	約31

4. 効能・効果

統合失調症

6. 用法・用量

通常、成人にはアセナピンとして1回5mgを1日2回舌下投与から投与を開始する。維持用量は1回5mgを1日2回とし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1回10mgを1日2回までとする。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]
- 8.2 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.4、9.1.5、11.1.6参照]
- 8.3 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.4、11.1.7参照]
- 8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8.2及び8.3の副作用が発現

する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう指導すること。[8.2、8.3、9.1.5、11.1.6、11.1.7参照]

- 8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤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こと。
- 8.6 本剤の投与により、体重の変動(増加、減少)を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者
血圧降下があらわれることがある。[8.1参照]
- 9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させるおそれがある。
- 9.1.3 不整脈の既往歴のある患者又は先天性QT延長症候群の患者
QT延長があらわれるおそれがある。[10.2参照]
- 9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。
- 9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者
[8.2、8.4、11.1.6参照]
- 9.1.6 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者
悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。[11.1.1参照]
- 9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者
[11.1.10参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者
投与しないこと。血中濃度が上昇することがある。[2.5、16.6.2参照]
- 9.3.2 中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.5 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こと。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。動物実験(ウサギ、ラット)では、生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかったが、着床後胚損失率・出生児死亡数の増加(ラット)、胎児・出生児の体重増加抑制(ウサギ、ラット)、出生児の身体・機能発達への影響(ラット)が認められた¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者の薬物動態試験で曝露量の増加が認められている。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は肝薬物代謝酵素CYP1A2の基質である。また、本剤はCYP2D6を軽度 to 阻害する。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.4、13.2参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 アルコール	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧剤	降圧作用が増強するおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性がある。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させるおそれがある。	併用により抗コリン作用が強くなりあられる可能性がある。
CYP1A2を阻害する薬剤 フルボキサミン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が増加し、作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤はCYP1A2を阻害することから本剤の代謝が阻害される可能性がある。
パロキセチン [16.7.2参照]	本剤投与中に、パロキセチンを単回投与した際に、パロキセチンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ82%及び92%増加したとの報告がある。本剤投与中に、パロキセチンの投与を開始する場合には、パロキセチンの投与開始量を適宜減量するなど慎重に投与し、観察を十分に行うこと。	パロキセチンはCYP2D6で代謝され、CYP2D6阻害作用を有する。本剤はパロキセチンのCYP2D6阻害作用を増強する可能性がある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.3参照]	QT延長があらわれるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(Syndrome malin)(1%未満)

発熱、無動減黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。[9.1.6参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア(1%未満)

口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.3 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

11.1.5 舌腫脹(1%未満)、咽頭浮腫(頻度不明)

嚥下障害、呼吸困難等を伴うことがあるので注意すること。

11.1.6 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(いずれも頻度不明)

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[8.2、8.4、9.1.5参照]

11.1.7 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.3、8.4参照]

11.1.8 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.9 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(1%未満)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(いずれも頻度不明)

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

11.1.11 痙攣(1%未満)

11.1.12 麻痺性イレウス(頻度不明)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害				好中球減少症
内分泌障害		高プロラクチン血症		
代謝及び栄養障害			食欲亢進、脂質異常症、食欲減退、高脂血症	体液貯留
精神障害		激越、不眠症	攻撃性、不安、易刺激性、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、睡眠障害、自殺念慮	錯乱状態、精神病性障害、悪夢、躁病、うつ病
神経系障害	アカシジア、浮動性めまい、錐体外路障害、傾眠(12.9%)	味覚異常、頭痛、パーキンソンズム、鎮静、振戦	運動緩慢、構語障害、ジスキネジア、ジストニア、感覚鈍麻、失神、舌の麻痺、口下顎ジストニア	下肢静止不能症候群
眼障害			調節障害、眼痛、眼球回転発作、霧視	
心臓障害			動悸、洞性徐脈、頻脈	洞性頻脈、脚ブロック
血管障害			高血圧、低血圧	起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難	咽喉絞扼感、咽頭感覚鈍麻
胃腸障害	口の感覚鈍麻(10.1%)	便秘、悪心、口腔内不快感、流涎過多、嘔吐、口の錯感覚	口腔内潰瘍形成、腹部不快感、嚥下障害、舌痛	変色歯、口内炎、口腔粘膜水疱形成
肝胆道系障害		肝機能異常		

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害			異汗性湿疹、そう痒症、小水疱性湿疹、多汗症、発疹、脱毛症	顔面腫脹、蕁麻疹、血管性浮腫、全身性皮疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮、筋緊張、筋骨格硬直、四肢痛、筋肉痛、関節痛	筋痙縮、筋攣縮、関節腫脹、筋力低下
腎及び尿路障害				遺尿、尿失禁
生殖系及び乳房障害			不規則月経	乳汁漏出症、無月経
免疫系障害				過敏症
一般・全身障害及び投与部位の状態		口渇、倦怠感	無力症、胸部不快感、疲労、歩行障害、末梢性浮腫、浮腫	異常感、局所腫脹
臨床検査	体重増加	ALT増加、AST増加、血中CK増加、血中プロラクチン増加、 γ -GTP増加、体重減少	血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、血中インスリン増加、血中トリグリセリド増加、心電図QT延長、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、尿中蛋白陽性、血中ALP増加	心拍数増加、血圧上昇
その他			転倒	

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与に関する情報は少ないが、臨床症状として激越、錯乱状態、アカシジア、口腔顔面ジストニア、鎮静の症状及び無症候性心電図所見(徐脈、上室性波形及び心室内伝導遅延)が報告されている。

13.2 処置

低血圧及び循環虚脱の場合には、アドレナリン、ドパミンあるいは他の β 刺激薬は、低血圧を更に悪化させる可能性があるので投与しないこと。重度の錐体外路症状の場合は、抗コリン薬を投与する。[2.4、10.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

通常の錠剤に比べてやわらかいため、自動分包機には適さない。

14.2 薬剤交付時の注意

- 以下の点について、患者等に指導すること。
- ・ブリスターシートから取り出して舌下投与すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- ・ブ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、錠剤をゆっくりつまんで取り出すこと。錠剤をつぶさないこと。欠けや割れが生じた場合は全量を舌下に入れること。本剤は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したり、シートを切ったり、破ったりすると割れることがある。
- ・吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに舌下に入れること。[20参照]
- ・本剤は舌下の口腔粘膜より吸収されて効果を発現するため、飲み込まないこと。
- ・水なしで投与し、舌下投与後10分間は飲食を避けること。[16.2.1参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤による治療中、原因不明の死亡が報告されている。
- *15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人にアセナピン5mgを単回舌下投与したときの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった³⁾。

表1 日本人健康成人における単回舌下投与時のアセナピンの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	評価 例数	Tmax ^{a)} (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
5	6	1.25 (0.50～4.03)	3.31±1.71	17.1±6.1	26.4±8.0

a)中央値(最小値～最大値)

Mean±S.D.

16.1.2 反復投与

日本人健康成人にアセナピン5mg及び10mgを1日2回6日間反復舌下投与したとき、最終投与後の血漿中アセナピン濃度推移及びその際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。10mgを1日2回反復舌下投与したとき、3日以内に定常状態に到達した³⁾。

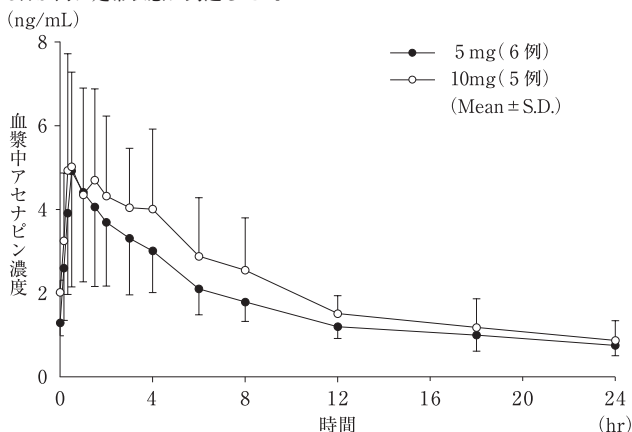


図 日本人健康成人における反復舌下投与時の定常状態における血漿中アセナピン濃度推移(最終投与後)

表2 日本人健康成人における反復舌下投与時のアセナピンの薬物動態学的パラメータ(最終投与後)

用量 (mg)	評価 例数	Tmax ^{a)} (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
5	6	0.50 (0.50～1.50)	5.05±2.58	35.5±20.2	29.4±10.3
10	5	1.00 (0.33～1.50)	5.39±2.49	27.8±7.9	37.5±16.6

a)中央値(最小値～最大値)

Mean±S.D.

16.2 吸収

16.2.1 食事及び飲水の影響

健康成人にアセナピン5mgを絶食時及び高脂肪朝食摂取直後に単回舌下投与したとき、絶食時に比べ高脂肪朝食摂取直後のアセナピンのAUC_{0-∞}は21%減少した。また、投与4時間後に食事を摂取したところ、アセナピンのAUC_{0-∞}は13%減少した⁴⁾(外国人データ)。

健康成人にアセナピン10mgを1日1回舌下投与したとき、10分経過後に水を摂取しても薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、投与後5分又は2分時点で水を摂取したとき、アセナピンのAUC_{0-24hr}がそれぞれ10%及び19%低下した⁵⁾(外国人データ)。[14.2参照]

16.3 分布

in vitro 試験において、本剤はヒト血漿蛋白への結合率が高く、1～500ng/mLの濃度範囲で平均97.3%であった⁶⁾(外国人データ)。

16.4 代謝

アセナピンは広範に代謝され、血漿中の主要代謝物はN⁺-グルクロン酸抱合体であり、他にN-脱メチル体、N-脱メチル-N-カルバモイル体のグルクロン酸抱合体、未変化体が少量確認されている⁷⁾(外国人データ)。

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* 試験では、本剤はUGT1A4を介したグルクロン酸抱合及びCYP1A2を介した酸化代謝を受け、一部はCYP2D6及びCYP3A4によっても代謝されることが示唆された⁸⁾。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に[¹⁴C]で標識したアセナピン10mgを舌下投与したとき、投与後11日以内に投与した放射能の88%が尿及び糞中に排泄された(尿中に49%、糞中に39%)。尿中では、N⁺-グルクロン酸抱合体が主要代謝物であり(投与量の10～21%)、糞中には未変化体が最も多く排泄された(投与量の5～16%)⁷⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

種々の程度の腎機能障害者(非透析者)にアセナピン5mgを単回舌下投与したとき、腎機能障害者では腎機能正常者に比べてアセナピンのAUC_{0-∞}は1.03～1.31倍であった⁹⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

肝機能障害者 (Child-Pugh分類A～C) にアセナビン5mgを単回舌下投与したとき、重度の肝機能障害者群 (Child-Pugh分類C) では肝機能正常者群に比べてアセナビンのAUC_{0-∞}が5.5倍大きかったが、軽度もしくは中等度の肝機能障害者群 (Child-Pugh分類A、B) では、肝機能正常者群と同様であった。血漿蛋白非結合形のAUC_{0-∞}は重度の肝機能障害者群では肝機能正常者群に比べて7.7倍大きかったが、軽度もしくは中等度の肝機能障害者群では、肝機能正常者群と同様であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

肝機能障害者 (Child-Pugh分類A～C) にアセナビン0.3mgを単回舌下投与したとき、中等度もしくは重度の肝機能障害者群 (Child-Pugh分類B、C) では肝機能正常者群に比べてアセナビンのAUC_{0-∞}がそれぞれ2.2倍及び2.1倍大きかった。一方、軽度の肝機能障害者群 (Child-Pugh分類A) では、肝機能正常者群と同様であった。血漿蛋白非結合形のAUC_{0-∞}は中等度もしくは重度の肝機能障害者群では肝機能正常者群に比べてそれぞれ2.89倍及び2.72倍大きかったが、軽度の肝機能障害者群では、肝機能正常者群と同様であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

[2.5、9.3.1、9.3.2参照]

※本剤の承認された1回用量はアセナビンとして5mg又は10mgである。

16.6.3 高齢者の血漿中濃度

精神疾患を有する高齢の患者にアセナビン10mgを1日2回舌下投与したとき、アセナビンのC_{max}及びAUC_{0-12hr}の平均値はそれぞれ10.3ng/mL及び70.3ng・hr/mLであった¹¹⁾ (外国人データ)。

[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルボキサミン

健康成人にアセナビン (5mg、単回舌下) とCYP1A2阻害作用を有するフルボキサミン (25mg、1日2回反復経口) を併用投与したとき、アセナビンのC_{max}及びAUC_{0-∞}はアセナビン単独投与時と比べそれぞれ13%及び29%増加した¹²⁾ (外国人データ)。

[10.2参照]

16.7.2 パロキセチン

健康成人にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン (20mg、1日1回経口) を反復投与下、アセナビン (5mg、舌下) を単回併用投与したとき、アセナビンのC_{max}はアセナビン単独投与時と比べ13%減少した。また、アセナビン (5mg、1日2回舌下) 反復投与下、パロキセチン (20mg、経口) を単回併用投与したとき、パロキセチンのC_{max}及びAUC_{0-∞}はパロキセチン単独投与時と比べそれぞれ82%及び92%増加した¹³⁾ (外国人データ)。

[10.2参照]

16.7.3 イミプラミン

健康成人にアセナビン (5mg、単回舌下) とCYP1A2、CYP2D6、CYP2C19及びCYP3A4の基質であるイミプラミン (75mg、単回経口) を併用投与したとき、アセナビンのC_{max}はアセナビン単独投与時と比べ17%増加した。一方、イミプラミンの薬物動態パラメータはアセナビン併用により影響を受けなかった¹⁴⁾ (外国人データ)。

16.7.4 シメチジン

健康成人にアセナビン (5mg、単回舌下) とCYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4阻害作用を有するシメチジン (800mg、1日2回) を併用投与したとき、アセナビンのC_{max}はアセナビン単独投与時と比べ13%減少した¹⁵⁾ (外国人データ)。

16.7.5 カルバマゼピン

健康成人にアセナビン (5mg、単回舌下) とCYP3A4誘導作用を有するカルバマゼピン (400mg、1日2回経口) を併用投与したとき、アセナビンのC_{max}及びAUC_{0-∞}はアセナビン単独投与時と比べともに16%低下した¹⁶⁾ (外国人データ)。

16.7.6 バルプロ酸

健康成人にアセナビン (5mg、単回舌下) とUGT阻害作用を有するバルプロ酸 (500mg、1日2回経口) を併用投与したとき、アセナビンの薬物動態に影響は認められなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

急性増悪期の統合失調症患者 (525例、日本人患者273例を含む) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤5mg又は10mgを1日2回6週間舌下投与したとき、最終評価時におけるPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 合計スコア及びベースラインからの変化量は次のとおりであった。本剤5mg投与群及び10mg投与群のいずれの群でも、PANSS合計スコアはベースラインから減少し、その変化量はプラセボ投与群と比較して有意に大きかった^{18,19)}。

投与群 (評価例数)	PANSS合計スコア		ベースライン からの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
	ベース ライン	最終評価時		変化量の 群間差 ^{b)}	p値
プラセボ (174例)	94.51 ±17.26	93.38 ±25.30	-1.13 ± 19.36	-11.29 [-15.42,-7.16]	<0.0001
本剤5mg (173例)	94.23 ±18.06	81.84 ±26.10	-12.39 ± 18.93		
本剤10mg (178例)	92.83 ±17.42	78.60 ±25.01	-14.23 ± 20.45		

Mean ± S.D.

a) 投与群及び地域を因子、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

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

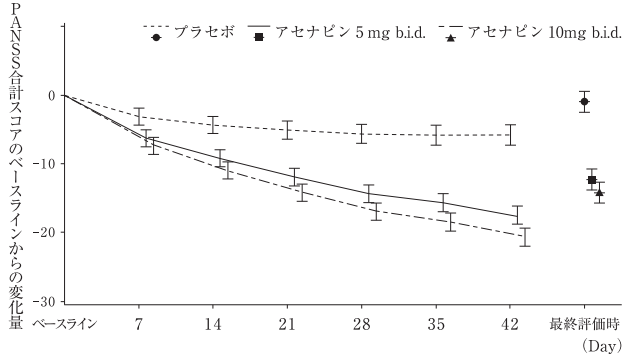


図 PANSS合計スコアのベースラインからの変化量の推移図(経時推移は繰り返し測定による混合効果モデル、最終評価時は共分散分析モデルによる最小二乗平均±標準誤差)

副作用発現頻度及び主な副作用は次のとおりであった。

表2 副作用発現頻度						
	本剤5mg投与群		本剤10mg投与群		プラセボ群	
副作用 発現頻度	60.0% (105/175例)		58.6% (106/181例)		47.1% (82/174例)	
主な 副作用	種類	頻度	種類	頻度	種類	頻度
	口の感 覚鈍麻	10.9% (19/175例)	口の感 覚鈍麻	9.4% (17/181例)	口の感 覚鈍麻	3.4% (6/174例)
	アカシ ジア	9.7% (17/175例)	アカシ ジア	9.9% (18/181例)	アカシ ジア	4.0% (7/174例)
	傾眠	8.6% (15/175例)	傾眠	11.0% (20/181例)	不眠症	4.6% (8/174例)

17.1.2 国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験

国際共同第Ⅲ相試験(先行試験)を終了した患者 (197例、日本人患者108例含む) を対象に継続して実施した非盲検長期継続投与試験において、本剤 (5mg～10mg) を1日2回52週間 (先行試験がプラセボ投与群の患者は投与1～2週はプラセボを投与) 舌下投与したとき、PANSS合計スコアの推移は次のとおりであった^{20,21)}。

表3 PANSS合計スコアの推移						
	先行試験プラセボ投与群 ^{a)}			先行試験本剤投与群 ^{b)}		
	評価例数	合計スコア	変化量 ^{c)}	評価例数	合計スコア	変化量 ^{c)}
ベースライン	44	73.14 ± 17.72	/	153	68.37 ± 18.37	/
4週時	31	71.00 ± 21.53		138	67.36 ± 19.19	-1.56 ± 10.44
8週時	28	67.86 ± 18.26	-4.46 ± 8.35	131	66.41 ± 19.59	-2.91 ± 11.87
12週時	26	71.73 ± 18.70	-1.08 ± 14.26	118	63.91 ± 18.53	-4.58 ± 11.39
24週時	21	68.10 ± 19.69	-3.81 ± 11.29	94	64.60 ± 19.72	-4.48 ± 13.30
40週時	18	69.00 ± 20.68	-1.72 ± 12.81	76	63.21 ± 19.16	-5.53 ± 13.29
52週時	15	63.40 ± 14.53	-4.07 ± 16.35	70	64.37 ± 19.26	-5.10 ± 13.03
最終評価時	44	74.64 ± 20.08	1.50 ± 14.67	153	70.14 ± 20.88	1.78 ± 16.27

Mean ± S.D.

a) 先行試験でプラセボ群に割付けられ、長期投与試験では本剤を投与された集団

b) 先行試験で本剤10mg/日群又は本剤20mg/日群に割付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団

c) 長期投与試験ベースラインからの変化量

副作用発現頻度は、58.2% (117/201例) であった。主な副作用は、傾眠10.4% (21/201例)、体重増加7.5% (15/201例)、アカシジア6.5% (13/201例) であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

残遺型統合失調症、抗精神薬の多剤あるいは多量投与、治療抵抗性、高齢者の患者 (153例) を対象に実施した非盲検長期投与試験において、本剤 (5mg～10mg) を1日2回52週間舌下投与したとき、最終評価時におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量 (Mean ± S.D.) は次のとおりであり、ベースラインより減少した^{22,23)}。

投与群 (評価例数)	PANSS合計スコア		ベースラインからの変化量
	ベースライン	最終評価時点	
本剤投与群 (153例)	90.20 ± 18.50	84.72 ± 21.66	-5.48 ± 13.34

Mean ± S.D.

副作用発現頻度は、58.0% (91/157例)であった。主な副作用は、傾眠11.5% (18/157例)、口の感覚鈍麻10.2% (16/157例)、体重増加8.3% (13/157例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アセナピンは、*in vitro* 受容体結合試験においてセロトニン受容体の幅広いサブタイプ (5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇)に加え、ドパミン受容体 (D₁、D₂、D₃)、アドレナリン受容体 (*a*_{1A}、*a*_{2A}、*a*_{2B}、*a*_{2C})及びヒスタミン受容体 (H₁、H₂)に対して高い親和性を示す。一方で、ムスカリン受容体及びβ受容体への親和性は低い。アセナピンはこれらの受容体に対して*in vitro* で拮抗作用を示したが、*in vivo* では5-HT_{1A}受容体に対して刺激作用を有することが示唆された。これらの受容体に対する作用が、アセナピンの主要な作用機序と考えられる²⁴⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 行動薬理

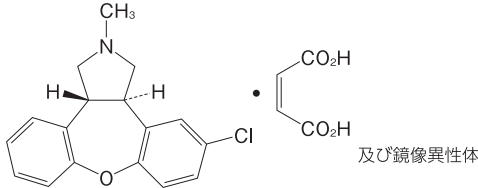
アセナピンは、ラットにおいて条件回避反応とd-アンフェタミンが誘発する運動亢進を抑制し、アポモルヒネが誘発するプレパルス抑制障害を改善した。アセナピンのラットにおけるカタレプシー誘発作用は弱かった。また、アセナピンはラットとサル の各種認知障害を改善し、ストレス負荷によるラットのアンヘドニアを改善した^{24,25)}。

18.2.2 神経伝達物質遊離

アセナピンは、ラットの内側前頭頭皮質と海馬においてドパミン、ノルアドレナリン並びにアセチルコリンの遊離を促進した²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アセナピンマレイン酸塩 (Asenapine Maleate)
化学名：(3*aRS*,12*bRS*)-5-Chloro-2-methyl-2,3,3*a*,12*b*-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3 : 6,7]oxepino[4,5-*c*]pyrrole monomaleate
分子式：C₁₇H₁₆ClNO・C₄H₄O₄
分子量：401.84
性 状：アセナピンマレイン酸塩は白色の粉末である。
溶解性：本品はエタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。
化学構造式：



融 点：139.9℃
分配係数：(1-オクタノール/水系)
LogP=4.9(中性)
LogP=1.4(酸性)

20. 取扱い上の注意

凍結乾燥製剤であり吸湿性を有するのでプリスター包装のまま保存すること。[14.2参照]

22. 包装

〈シクレスト舌下錠5mg〉

プリスター包装 100錠(10錠×10) 300錠(10錠×30)

〈シクレスト舌下錠10mg〉

プリスター包装 100錠(10錠×10) 300錠(10錠×30)

23. 主要文献

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験(2016年3月28日承認、CTD2.6.6.1、2.6.6.6)
- 2) 社内資料：乳汁移行試験(2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4)
- 3) 社内資料：健康成人における薬物動態試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 4) 社内資料：食事の影響試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.1.2)
- 5) 社内資料：飲水の影響試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.1.2)
- 6) 社内資料：*in vitro* 血漿蛋白結合率試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 7) 社内資料：健康成人におけるマスパランス試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 8) 社内資料：*in vitro* 代謝試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 9) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 10) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 11) 社内資料：精神疾患を有する高齢の患者における薬物動態試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 12) 社内資料：薬物相互作用試験(フルボキサミン)(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 13) 社内資料：薬物相互作用試験(パロキセチン)(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 14) 社内資料：薬物相互作用試験(イミプラミン)(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)

- 15) 社内資料：薬物相互作用試験(シメナジン)(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 16) 社内資料：薬物相互作用試験(カルバマゼピン)(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 17) 社内資料：薬物相互作用試験(バルプロ酸)(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 18) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.3.2)
- 19) Kinoshita, T., et al. : Psychopharmacology. 2016 ; 233(14) : 2663-2674
- 20) 社内資料：国際共同長期継続投与試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.41)
- 21) 木下利彦ほか：臨床精神薬理. 2016 ; 19(6) : 753-770
- 22) 社内資料：国内長期投与試験(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.62)
- 23) 木下利彦ほか：臨床精神薬理. 2016 ; 19(6) : 771-787
- 24) 社内資料：薬効薬理試験(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 25) Franberg, O., et al. : Psychopharmacology. 2008 ; 196 : 417-429

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

※2026年8月改訂(第17版、効能又は効果、用法及び用量変更)
 ※2026年6月改訂(第16版)

貯法：室温保存
 有効期間：24ヵ月(錠剤)
 有効期間：36ヵ月(内用液)

劇薬
 処方箋医薬品^(注)

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
 ウパダシチニブ水和物錠
 ウパダシチニブ水和物内用液
リンヴォック®錠45mg
リンヴォック®錠30mg
リンヴォック®錠15mg
リンヴォック®錠7.5mg
リンヴォック®内用液0.1% (1mg/mL)
RINVOQ® Tablets
RINVOQ® Oral solution

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
錠45mg	30400AMX00411000
錠30mg	30300AMX00441000
錠15mg	30200AMX00028000
錠7.5mg	30200AMX00027000
内用液	30800AMX00305000
販売開始	
錠45mg	2022年11月
錠30mg	2021年11月
錠15mg	2020年4月
錠7.5mg	2020年4月
内用液	—

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(一部)最適使用推進ガイドライン対象品目
 ®登録商標

1. 警告

(効能共通)

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象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こと。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1-15.1.19参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15、15.1.17参照]

1.2.2 結核

肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

(関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎)

※※ 1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。[5.1、5.3参照]

(乾癬性関節炎)

1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。[5.2参照]

(X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎)

1.6 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.5、5.6、5.7参照]

(潰瘍性大腸炎)

1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。[5.11参照]

(クローン病)

1.8 本剤の治療を行う前に、栄養療法、既存治療薬（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。[5.12参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.8参照]

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15、15.1.17参照]

2.3 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2.4 重度の肝機能障害を有する患者 [9.3.1、16.6.2参照]

2.5 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3参照]

2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.3、9.1.11、11.1.3参照]

2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者 [8.3、9.1.12、11.1.3参照]

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

****3. 組成・性状**

3.1 組成		
販 売 名	リンゾック錠 45mg	リンゾック錠 30mg
有効成分	1錠中 ウバダシチニブ水和物 46.1mg (ウバダシチニブとして45mg)	1錠中 ウバダシチニブ水和物 30.7mg (ウバダシチニブとして 30mg)
添 加 剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄
販 売 名	リンゾック錠 15mg	リンゾック錠 7.5mg
有効成分	1錠中 ウバダシチニブ水和物 15.4mg (ウバダシチニブとして 15mg)	1錠中 ウバダシチニブ水和物 7.7mg (ウバダシチニブとして 7.5mg)
添 加 剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄
販 売 名	リンゾック内用液0.1%（1mg/mL）	
有効成分	1mL中 ウバダシチニブ水和物 1.02mg (ウバダシチニブとして 1mg)	
添 加 剤	安息香酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、スクラロース	

3.2 製剤の性状

販 売 名	リンゾック錠 45mg			リンゾック錠 30mg		
剤形・性状	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠で、わずかに斑点を有することがある。			赤色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	 45			 30		

販 売 名	リンゾック錠 15mg			リンゾック錠 7.5mg		
剤形・性状	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			緑色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	 15			 7.5		

販 売 名	リンゾック内用液0.1%（1mg/mL）	
性状	無色から帯褐黄色澄明の液	
pH	3.0-3.8	

****4. 効能又は効果**

〈錠剤〉
既存治療で効果不十分な下記疾患
○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○乾癬性関節炎
○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
○強直性脊椎炎
○巨細胞性動脈炎
○アトピー性皮膚炎 [※]
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

〈錠剤、内用液〉
既存治療で効果不十分な下記疾患
○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉
5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]
〈乾癬性関節炎〉
5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7参照]
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
**5.3 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]
**5.4 全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合にみに本剤を投与すること。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
5.5 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.6参照]
〈強直性脊椎炎〉
5.6 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.6参照]
〈巨細胞性動脈炎〉
5.7 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。[1.6参照]

〈アトピー性皮膚炎〉
5.8 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。
5.9 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
5.10 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。
〈潰瘍性大腸炎〉
5.11 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.7参照]
〈クローン病〉
5.12 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.8参照]

****6. 用法及び用量**

〈関節リウマチ〉
通常、成人にはウバダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて7.5mgを1日1回投与することができる。
〈乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎〉
通常、成人にはウバダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
通常、2歳以上の患者には、ウバダシチニブとして、下表のとおり体重に応じ、経口投与する。

体重	錠剤	内用液
10kg以上20kg未満	—	3mL（3mg）を1日2回
20kg以上30kg未満	—	4mL（4mg）を1日2回
30kg以上	15mgを1日1回	6mL（6mg）を1日2回

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

〈クローン病〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回12週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1参照]

〈乾癬性関節炎〉

7.2 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から12週以内に得られる。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7.3 錠剤と内用液の生物学的同等性は示されていないため、錠剤と内用液のmg換算に基づく互換使用は行わないこと。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

7.4 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から16週以内に得られる。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.5 強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。[10.2、16.7.1参照]

7.6 高度の腎機能障害患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。[9.2、16.6.1参照]

7.7 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.8 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[10.2、16.7.1参照]

7.9 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[9.2、16.6.1参照]

7.10 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

〈クローン病〉

7.11 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[10.2、16.7.1参照]

7.12 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[9.2、16.6.1参照]

7.13 導入療法後に本剤30mgを1日1回投与し、本剤の投与開始24週後までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

7.8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者又はその保護者等に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1参照]

7.8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者又はその保護者等に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]

7.8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.10-9.1.12、11.1.3参照]

7.8.4 播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者又はその保護者等に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

7.8.5 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.6参照]

7.8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

7.8.7 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.18、15.1.19参照]

7.8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者又はその保護者等を指導すること。臨床試験において本剤15mgと比較して本剤30mgで非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。[1.1、8.7、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.18、15.1.19参照]

7.8.9 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床に必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

7.8.10 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍以上に上昇した症例も報告されている。[11.1.4参照]

〈巨細胞性動脈炎〉

7.8.11 臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤の投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.8.12 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

7.8.13 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行

い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.5 動脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.7参照]

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.7 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.8 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.9 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.10 好中球減少（好中球数1000/mm³未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3参照]

9.1.11 リンパ球減少（リンパ球数500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3参照]

9.1.12 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.6、7.9、7.12、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。臨床試験において除外されている。[2.4、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1月経周期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こと。[9.5参照]

9.5 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こと。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg、30mg、45mg（母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍、0.7倍、0.56倍及び11倍、6.6倍、5.3倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている¹⁾。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈関節リウマチ、乾癆性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、クローン病〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

****9.7.2** 2歳未満又は体重10kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.9参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.3 体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12歳未満、又は体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.14、17.1.15参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 グレープフルーツ [7.5、7.8、7.11、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらを長期間併用する場合は副作用の発現等に注意すること。	CYP3A阻害作用により本剤のクリアランスが低下するため。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがある。併用する場合は疾患活動性の変化をモニタリングすること。	CYP3A誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

****11.1.1 感染症**

带状疱疹（4.8%）、肺炎（1.1%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15、15.1.17参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

11.1.3 好中球減少（2.8%）、リンパ球減少（1.7%）、ヘモグロビン減少（0.5%）

好中球数:本剤投与開始後、1000/mm³未満になった場合には、1000/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。
リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。
ヘモグロビン値:本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。
[2.5-2.7、8.3参照]

11.1.4 肝機能障害

ALT上昇（2.8%）、AST上昇（2.2%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.9参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（0.2%）及び深部静脈血栓症（0.1%）があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.7 動脈血栓塞栓症（0.1%未満）

巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験において、動脈血栓塞栓症が本剤15mg投与例においてのみ認められた。[9.1.5参照]

*11.1.8 重篤な過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管性浮腫（0.1%未満）があらわれるおそれがある。[2.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
消化器	－	悪心、腹痛（上腹部痛を含む）	－
呼吸器	－	咳嗽	－
感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻咽喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ症
皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚乳頭腫
神経系障害	－	頭痛	－
*生殖系及び乳房障害	－	－	精液変色（青色、緑色等）
一般・全身障害及び投与部位の状態	－	－	発熱、疲労、末梢性浮腫
臨床検査値	－	CK上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む）、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む）	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間1.36年（中央値）の安全性データ）、乾癬性関節炎（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（投与期間2.00年（中央値）の安全性データ）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（投与期間0.87年（中央値）の安全性データ）、強直性脊椎炎（投与期間0.82年（中央値）の安全性データ）、巨細胞性動脈炎（投与期間1.00年（中央値）の安全性データ）、アトピー性皮膚炎（投与期間2.57年（中央値）の安全性データ）、潰瘍性大腸炎（投与期間1.66年（中央値）の安全性データ）及びクローン病（投与期間0.939年（中央値）の安全性データ）を対象

とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈錠剤〉

粉碎して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

〈錠剤〉

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

**14.2.2 かみ碎いて服用しないように患者又はその保護者等に指導すること。

〈内用液〉

**14.2.3 本剤はボトル包装品のまま交付すること。

**14.2.4 以下を患者又はその保護者等に指導すること。

- ・開封後、60日以内に使用し、使用されなかった薬液は廃棄すること。
- ・添付のシリンジをボトルに取り付けたアダプターに差し込み、ボトルを逆さにして薬液を量り取り、投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、重篤な感染症の発現率は3.8件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.9件/100人・年であった。また投与期間別の発現状況は下表のとおりであった。[1.1、8.7、8.8参照]

表1：投与期間別の発現状況

投与期間	15mgQD投与群（2630例）	
	例数/曝露期間	発現率（/100人・年） [95%信頼区間]
0～6ヵ月	10/1226.3人・年	0.8 [0.4, 1.5]
6～12ヵ月	6/903.4人・年	0.7 [0.2, 1.4]
12ヵ月～	6/522.9人・年	1.1 [0.4, 2.5]

〈乾癬性関節炎〉

15.1.3 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、重篤な感染症の発現率は2.3件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.4 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.7例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

**15.1.5 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした第Ⅰ相試験における成人関節リウマチ患者に錠剤15mgを1日1回投与時と同程度の血漿中曝露量（成人の15mg相当量^{注1）}が得られると予測された体重区分別の用量の解析において、重篤な感染症の発現率は1.6件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

**15.1.6 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした第Ⅰ相試験における本剤の成人の15mg相当量^{注1）}の解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現はなかった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

15.1.7 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現率は1.1件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.8 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.4例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈強直性脊椎炎〉

15.1.9 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ0件及び6.0件/100人・年（うち、COVID-19関連のものは3.7件/100人・年）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.10 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はそれぞれ0.4例/100人・年及び0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈巨細胞性動脈炎〉

15.1.11 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現は2.9件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.12 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は1.2例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

15.1.13 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、重篤な感染症の発現率は15mg群で2.4件/100人・年、30mg群で2.9件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.14 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は15mg群で0.3例/100人・年、30mg群で0.2例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.15 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ8週間投与群では10.8件/100人・年であったのに対し、本剤8週間投与及び16週間投与でそれぞれ9.1件/100人・年及び2.6件/100人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では6.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.9件/100人・年、30mg併合群で3.0件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.16 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.8例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.5例/100人・年、30mg併合群で1.0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈クローン病〉

15.1.17 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ12週間投与では7.9件/100人・年であったのに対し、本剤12週間投与では9.3件/100人・年であった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では7.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.0件/100人・年、30mg併合群で5.7件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.18 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.7例/100人・年であったのに対し、15mg併

合群で0.4例/100人・年、30mg併合群で1.5例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈効能共通〉

15.1.19 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events: MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91、1.94）及び1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7、8.8参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛虫包症（疥癬）など）がみられた。

注）投与開始後7日間のみ成人の30mg相当量を投与した9例を含む。なお、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する承認用量は成人の15mg相当量である。

16. 薬物動態

**16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者に錠剤7.5～30mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す²⁾（外国人データ）。

表1：錠剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg (12例)	15mg (40例)	30mg (42例)
C _{max} (ng/mL)	14.4 (7.47)	26.3 (8.64)	58.2 (17.5)
T _{max} ^a (h)	3.0 [1.5-4.0]	3.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC _∞ (ng・h/mL)	145 (51.0)	235 (59.7)	486 (115)
T _{1/2} ^b (h)	12.3 (7.39)	8.25 (4.72)	10.6 (6.06)

平均値（標準偏差）

a. 中央値 [最小値－最大値]

b. 調和平均値（疑似標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に錠剤を1日1回7.5～30mg空腹時反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与開始後4日以内で定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった³⁾（日本人データ）。

表2：錠剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg (6例)	15mg (13例)	30mg (10例)
C _{max} (ng/mL)	31.9 (4.12)	61.0 (19.5)	111 (46.9)
T _{max} ^a (h)	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.5-6.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC _τ ^b (ng・h/mL)	272 (59.3)	520 (215)	900 (290)

平均値（標準偏差）

a. 中央値 [最小値－最大値]

b. 投与間隔 (τ)：24時間

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人乾癬性関節炎患者に錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウバダシチニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、C_{max} 42.4 [28.5, 52.3] ng/mL、AUC_τ 365 [259, 542] ng・h/mLであった⁴⁾。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎患者に体重に応じて内服液3～6mgを1日2回又は錠剤15mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態におけるウバダシチニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、C_{max} 49.1 [34.4, 78.0] ng/mL、AUC_τ 335 [247, 458] ng・h/mLであった⁵⁾。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態は強直性脊椎炎患者と類似しており、強直性脊椎炎患者を含む第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人患者に錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、 C_{max} 42.0 [30.3, 51.0] ng/mL、 AUC_{τ} 443 [359, 608] ng・h/mLであった⁶⁾。第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人強直性脊椎炎患者に錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、 C_{max} 40.0 [34.8, 53.4] ng/mL、 AUC_{τ} 416 [337, 494] ng・h/mLであった⁷⁾。第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人巨細胞性動脈炎患者に錠剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、 C_{max} 55.8 [44.6, 60.4] ng/mL、 AUC_{τ} 481 [354, 617] ng・h/mLであった⁸⁾。臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人アトピー性皮膚炎患者に錠剤を1日1回15mg又は30mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、15mg投与時で C_{max} 34.8 [24.9, 43.4] ng/mL、 AUC_{τ} 370 [231, 535] ng・h/mL、30mg投与時で C_{max} 72.6 [57.6, 85.2] ng/mL、 AUC_{τ} 643 [422, 1130] ng・h/mLであった⁹⁾。日本人潰瘍性大腸炎患者に錠剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、15mg投与時で C_{max} 46.1 [37.8, 55.3] ng/mL、 AUC_{τ} 358 [302, 535] ng・h/mL、30mg投与時で C_{max} 92.6 [71.9, 143] ng/mL、 AUC_{τ} 737 [451, 1260] ng・h/mL、45mg投与時で C_{max} 133 [99.1, 185] ng/mL、 AUC_{τ} 1114 [761, 1663] ng・h/mLであった¹⁰⁾。臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人クローン病患者に錠剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、15mg投与時で C_{max} 53.4 [38.7, 81.0] ng/mL、 AUC_{τ} 369 [264, 592] ng・h/mL、30mg投与時で C_{max} 79.1 [51.7, 115] ng/mL、 AUC_{τ} 618 [274, 872] ng・h/mL、45mg投与時で C_{max} 113 [90.4, 253] ng/mL、 AUC_{τ} 940 [597, 2318] ng・h/mLであった¹¹⁾。

****16.2 吸収**

16.2.1 食事の影響

健康被験者42例に錠剤30mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して AUC_{∞} 及び C_{max} がそれぞれ29%及び39%増加した¹²⁾（外国人データ）。健康被験者66例に錠剤45mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して AUC_{∞} 及び C_{max} がそれぞれ26%及び60%増加した¹³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

ウパダシニブのヒト血漿蛋白結合率は52%であった。ウパダシニブの血液/血漿濃度比は1.0であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった¹⁴⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

ウパダシニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシニブの未変化体は血漿中総放射能の79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が13%及び一酸素付加後の開環体が7.1%検出された。ウパダシニブの薬理活性代謝物は認められていない¹⁵⁾、¹⁶⁾（*in vitro*及び外国人データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

ウパダシニブの終末相における平均消失半減期は8～14時間であった。健康成人被験者に¹⁴C-ウパダシニブを単回経口投与したとき、投与放射能の24%が尿中に、38%が糞中にウパダシニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された¹⁶⁾、¹⁷⁾（外国人データ）。

****16.6 特定の背景を有する患者**

16.6.1 腎機能障害患者

ウパダシニブの AUC_{∞} は腎機能正常被験者（eGFR:90mL/min/1.73m²以上）と比較して、軽度（eGFR:60～89mL/min/1.73m²）、中等度（eGFR:30～59mL/min/1.73m²）及び高度（eGFR:15～29mL/min/1.73m²）の腎機能障害被験者でそれぞれ18%、33%及び44%高かった。ウパダシニブの C_{max} は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった¹⁸⁾（外国人データ）。[7.6、7.9、7.12、9.2 参照]

表3：錠剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)	高度 (6例)
C_{max} (ng/mL)	31.1 (11.8)	32.5 (10.2)	28.2 (8.05)	33.7 (5.96)
T_{max}^a (h)	1.8 [1.0-6.0]	2.5 [1.5-6.0]	1.5 [1.0-6.0]	3.5 [2.0-6.0]
AUC_{∞} (ng・h/mL)	270 (77.7)	323 (90.7)	361 (86.9)	341 (63.2)
$T_{1/2}^b$ (h)	11.0 (5.51)	10.5 (7.00)	10.4 (11.2)	8.63 (4.43)

平均値（標準偏差）

a. 中央値 [最小値－最大値]

b. 調和平均値（疑似標準偏差）

16.6.2 肝機能障害患者

ウパダシニブの AUC_{∞} は肝機能正常被験者と比較して、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害被験者でそれぞれ28%及び24%高かった。ウパダシニブの C_{max} は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では43%高かった。重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C）における試験は実施していない¹⁹⁾（外国人データ）。[2.4、9.3.1、9.3.2参照]

表4：錠剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)
C_{max} (ng/mL)	26.6 (8.39)	27.3 (6.98)	37.2 (8.94)
T_{max}^a (h)	2.5 [1.5-3.0]	2.5 [1.5-3.0]	1.5 [1.5-4.0]
AUC_{∞} (ng・h/mL)	215 (56.1)	274 (74.5)	290 (141)
$T_{1/2}^b$ (h)	8.93 (4.87)	7.99 (4.60)	4.14 (1.46)

平均値（標準偏差）

a. 中央値 [最小値－最大値]

b. 調和平均値（疑似標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がウパダシニブの薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、ウパダシニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す（外国人データ）。[7.5、7.8、7.11、10.2参照]

表5：併用薬がウパダシニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬 投与量	ウパダシニブ 投与量	例数	ウパダシニブの 薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C_{max}	AUC
ケトコナゾール ²⁰⁾ (強いCYP3A阻害)	400mg 1日1回 6日間	3mg 単回 ^a	11	1.70 [1.55-1.89]	1.75 [1.62-1.88]
リファンビシン ²⁰⁾ (強いCYP3A誘導)	600mg 1日1回 9日間	12mg 単回 ^a	12	0.49 [0.44-0.55]	0.39 [0.37-0.42]
メトトレキサート ²¹⁾	10から 25mg/週を 少なくとも 4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間 ^a	10	0.97 [0.86-1.09]	0.99 [0.93-1.06]
リファンビシン ²⁰⁾ (OATPIB阻害)	600mg 単回	12mg 単回 ^a	12	1.14 [1.02-1.28]	1.07 [1.01-1.14]

a. ウパダシニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH調整剤（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など）やCYP2D6表現型は、ウバダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった^{22), 23)}。

16.7.2 ウバダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウバダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す（外国人データ）。

表6：ウバダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬 投与量	ウバダシチニブ 投与量	例数	併用薬の 薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独	
				C _{max}	AUC
ミダゾラム ²⁴⁾ (CYP3A基質)	5mg 単回	45mg 1日1回 10日間	19	0.75 [0.69-0.83]	0.76 [0.69-0.83]
ロスバスタチン ²⁵⁾ (OATP1B基質)	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	12	0.77 [0.63-0.94]	0.67 [0.56-0.82]
アトルバスタチン ²⁵⁾ (OATP1B基質)	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	24	0.88 [0.79-0.97]	0.77 [0.70-0.85]
エチニル エストラジオール ²⁶⁾ (経口避妊薬)	0.03mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96 [0.89-1.02]	1.11 [1.04-1.19]
レボ ノルゲストレル ²⁶⁾ (経口避妊薬)	0.15mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96 [0.87-1.06]	0.96 [0.85-1.07]
メトトレキサート ²¹⁾	10から 25mg/週を 少なくとも 4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間 ^a	10	1.03 [0.86-1.23]	1.14 [0.91-1.43]
カフェイン ²⁴⁾ (CYP1A2基質)	200mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.05 [0.97-1.14]	1.04 [0.95-1.13]
プロピオン ²⁷⁾ (CYP2B6基質)	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87 [0.79-0.96]	0.92 [0.87-0.98]
デキストロ メトルフファン ²⁴⁾ (CYP2D6基質)	30mg 単回	45mg 1日1回 11日間	19	1.30 [1.13-1.50]	1.35 [1.18-1.54]
オメプラゾール ²⁴⁾ (CYP2C19基質)	40mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	0.78 [0.58-1.05]	0.98 [0.85-1.13]
Sワルファリン ²⁴⁾ (CYP2C9基質)	10mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.18 [1.05-1.33]	1.12 [1.05-1.20]

a. ウバダシチニブ速放性製剤

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内試験：第Ⅱb/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-SUNRISE（M14-663試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤7.5mg、15mg、30mg（1日1回）又はプラセボを投与した。投与12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた²⁸⁾。

表1：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤 15mg群	本剤 7.5mg群	プラセボ群
ACR20 改善率 ^a	83.7% (41/49)	75.5% (37/49)	42.9% (21/49)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	40.8% [23.5, 58.1]	32.7% [14.3, 51.0]	—
P値 ^b	< 0.001		
ACR50 改善率 ^a	65.3% (32/49)	40.8% (20/49)	16.3% (8/49)
ACR70 改善率 ^a	34.7% (17/49)	20.4% (10/49)	2.0% (1/49)

%（例数）

a. ノンレスポンダー補完法

b. 有意水準両側5%、Cochran-Armitageの傾向性検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2例以上）は、本剤15mg投与群で鼻咽頭炎3例（6.1%）、好中球減少症2例（4.1%）、本剤7.5mg投与群で鼻咽頭炎5例（10.2%）、口腔ヘルペス2例（4.1%）であった。

表2：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15mg群	本剤 7.5mg群	プラセボ群
有害事象	57.1% (28/49)	59.2% (29/49)	49.0% (24/49)
重篤な有害事象	2.0% (1/49)	2.0% (1/49)	0%
治験薬の投与中止に 至った有害事象	2.0% (1/49)	0%	0%

%（例数）

17.1.2 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-MONOTHERAPY（M15-555試験）

一定用量のメトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤15mg又は30mg（1日1回）の単独療法への切り替え群とMTX継続単独療法群を比較した。本剤15mg投与群における14週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた²⁹⁾。

表3：投与14週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率 ^a	67.7% (147/217)	41.2% (89/216)
MTX群との差 [95% 信頼区間] ^b P値 ^c	26.5% [17.5, 35.6] < 0.001	—
ACR50 改善率 ^a	41.9% (91/217)	15.3% (33/216)
ACR70 改善率 ^a	22.6% (49/217)	2.8% (6/216)

%（例数）

a. ノンレスポンダー補完法

b. 正規分布に基づいた95%信頼区間

c. 治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）であった。

表4：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	47.5% (103/217)	47.2% (102/216)
重篤な有害事象	5.1% (11/217)	2.8% (6/216)
治験薬の投与中止に 至った有害事象	3.7% (8/217)	2.8% (6/216)

%（例数）

17.1.3 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-EARLY（M13-545試験）

MTXによる治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与療法のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤7.5mg（日本人のみ）、15mg、30mg（1日1回）又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた³⁰⁾。

表5：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率 ^a	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX群との差 [95% 信頼区間 ^b] P値 ^c	21.6% [14.3, 28.8] < 0.001	—
ACR50 改善率 ^a	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70 改善率 ^a	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSSのベースライン からの変化量 ^{d, e}	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX群との差 [95% 信頼区間 ^e] P値 ^f	-0.53 [-0.85, -0.20] 0.001	—

- a. ノンレスポnder補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. 治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d. 最小二乗平均法
e. 線形外挿解析法
f. 治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

表6：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）日本人部分集団

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	MTX群
ACR20 改善率 ^a	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX群との差 [95% 信頼区間 ^b]	28.0% [5.3, 50.7]	28.3% [7.7, 48.9]	—
ACR50 改善率 ^a	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70 改善率 ^a	51.9% (14/27)	34.5% (19/55)	0% (0/28)
mTSSのベースライン からの変化量 ^{c, d}	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX群との差 [95% 信頼区間 ^d]	-2.40 [-4.45, -0.35]	-1.69 [-3.47, 0.09]	—

- a. ノンレスポnder補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. 最小二乗平均法
d. 線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。本剤7.5mg投与群（日本人のみ）における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、それぞれ43例（78.2%）、5例（9.1%）及び5例（9.1%）であった。各投与群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加15例（4.7%）、上気道感染11例（3.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪心10例（それぞれ3.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球減少症、尿路感染及び高トリグリセリド血症7例（それぞれ2.2%）、本剤7.5mg投与群（日本人のみ）で鼻咽頭炎及び咽頭炎4例（それぞれ7.3%）、上気道感染、口腔ヘルペス、脂質異常症及び口内炎3例（それぞれ5.5%）であった。

表7：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	64.0% (203/317)	65.3% (205/314)
重篤な有害事象	4.7% (15/317)	4.1% (13/314)
治験薬の投与中止に 至った有害事象	4.4% (14/317)	5.1% (16/314)

%（例数）

17.1.4 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-COMPARE（M14-465試験）

一定用量のMTX（15-25mg/週）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。一定用量のMTX併用下、本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週

時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた³¹⁾。

表8：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	MTX群
ACR20 改善率 ^a	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 ^b] P値 ^c	34.1% [29.0, 39.2] < 0.001	—	—
ACR50 改善率 ^a	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70 改善率 ^a	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

- a. ノンレスポnder補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における26週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加20例（3.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例（2.5%）、気管支炎15例（2.3%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（2.0%）であった。

表9：投与26週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	64.2% (417/650)	60.2% (197/327)	53.2% (347/652)
重篤な有害事象	3.7% (24/650)	4.3% (14/327)	2.9% (19/652)
治験薬の投与中止に 至った有害事象	3.5% (23/650)	6.1% (20/327)	2.3% (15/652)

%（例数）

17.1.5 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-BEYOND（M13-542試験）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした一定用量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15mg、30mg（いずれも1日1回）、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた³²⁾。

表10：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率 ^a	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 ^b] P値 ^c	36.2% [26.2, 46.2] < 0.001	—
ACR50 改善率 ^a	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)
ACR70 改善率 ^a	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

%（例数）

- a. ノンレスポnder補完法
b. 正規分布に基づいた95%信頼区間
c. 無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上気道感染6例（3.7%）、尿路感染及び悪心5例（それぞれ3.0%）であった。

表11：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	55.5% (91/164)	56.2% (95/169)
重篤な有害事象	4.9% (8/164)	0%
治験薬の投与中止に 至った有害事象	2.4% (4/164)	5.3% (9/169)

%（例数）

17.1.6 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-NEXT (M13-549試験)

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、ウパダシチニブ15mg、30mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた³³⁾。

表12：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率 ^a	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 ^b] P値 ^c	28.1% [19.1, 37.0] < 0.001	—
ACR50 改善率 ^a	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70 改善率 ^a	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%（例数）

a. ノンレスポonder補完法

b. 正規分布に基づいた95%信頼区間

c. bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、悪心9例（4.1%）及び頭痛5例（2.3%）であった。

表13：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	56.6% (125/221)	48.9% (108/221)
重篤な有害事象	4.1% (9/221)	2.3% (5/221)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.2% (7/221)	3.2% (7/221)

%（例数）

〈乾癬性関節炎〉

17.1.7 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA1 (M15-572試験)

1種類以上のcsDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを1日1回投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、画像診断に基づく進行の抑制については、24週時のmTSSのベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤15mg投与群で統計学的に有意に小さかった³⁴⁾。[5.2参照]

表14：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 改善率 ^a	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 ^b] P値 ^c	34.5% [28.2, 40.7] < 0.0001	—	—
ACR50 改善率 ^a	37.5% (161/429)	37.5% (161/429)	13.2% (56/423)
ACR70 改善率 ^a	15.6% (67/429)	13.8% (59/429)	2.4% (10/423)
mTSSのベースラインからの変化量 ^{d, e}	-0.04 (391)	0.01 (384)	0.25 (372)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 ^b]	-0.29 [-0.44, -0.14]	—	—

%（例数）

a. ノンレスポonder補完法

b. 正規分布に基づいた95%信頼区間

c. csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

d. 最小二乗平均法

e. 線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加28例（6.5%）、上気道感染24例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加18例（4.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13例（3.0%）、尿路感染及び白血球減少症10例（それぞれ2.3%）であった。

表15：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	66.9% (287/429)	64.8% (278/429)	59.6% (252/423)
重篤な有害事象	3.3% (14/429)	3.7% (16/429)	3.1% (13/423)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.0% (13/429)	5.1% (22/429)	3.1% (13/423)

%（例数）

17.1.8 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA2 (M15-554試験)

少なくとも1剤のbDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた³⁵⁾。

表16：投与12週時のACR20、50、70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率 ^a	56.9% (120/211)	24.1% (51/212)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間 ^b] P値 ^c	32.8% [24.0, 41.6] < 0.0001	—
ACR50 改善率 ^a	31.8% (67/211)	4.7% (10/212)
ACR70 改善率 ^a	8.5% (18/211)	0.5% (1/212)

%（例数）

a. ノンレスポonder補完法

b. 正規分布に基づいた95%信頼区間

c. csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）及び気管支炎5例（2.4%）であった。

表17：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	64.0% (135/211)	65.6% (139/212)
重篤な有害事象	5.7% (12/211)	1.9% (4/212)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.1% (15/211)	5.2% (11/212)

%（例数）

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

**17.1.9 国際共同試験：第Ⅰ相、非盲検試験：SELECT-YOUTH (M15-340試験) (JRCT2031220577)

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検非対照試験を実施した。試験に組み入れられた被験者の若年性特発性関節炎のサブタイプは、リウマトイド因子陰性の多関節炎型若年性特発性関節炎82例（67.2%）、リウマトイド因子陽性の多関節炎型若年性特発性関節炎20例（16.4%）、進展型少関節炎若年性特発性関節炎18例（14.8%）及び全身型若年性特発性関節炎（活動性関節炎を伴うが活動性の全身的特徴は伴わない）2例（1.6%）であった。本試験では成人関節リウマチ患者に錠剤15mgを1日1回投与時と同程度の血漿中曝露量（成人の15mg相当量）が得られると予測された体重区分別の用量を投与した。成人の15mg相当量投与時の投与12週時のACR Pediatric 30/50/70/90/100反応率を以下の表に示した³⁶⁾。[9.7.2参照]

表18：投与12週時のACR Pediatric 30/50/70/90/100反応率^a（試験期間を通して成人の15mg相当量を投与した被験者のみを含むITT集団）

	投与12週時
ACR pedi 30反応率	91.5% (97/106)
ACR pedi 50反応率	87.7% (93/106)
ACR pedi 70反応率	73.6% (78/106)
ACR pedi 90反応率	42.5% (45/106)
ACR pedi 100反応率	29.2% (31/106)

%（例数）

a. 欠測値は補完せず測定値を用いたAs Observed解析

本剤の成人の15mg相当量^{注1)}投与時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、上咽頭炎19例（15.6%）、上気道感染9例（7.4%）、腹痛8例（6.6%）、頭痛7例（5.7%）及び悪心7例（5.7%）であった。

表19：投与時の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群
有害事象	98.4% (120/122)
重篤な有害事象	13.9% (17/122)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.9% (6/122)

%（例数）

注1) 投与開始後7日間のみ成人の30mg相当量を投与した9例を含む。なお、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する承認用量は成人の15mg相当量である。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.10 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 2）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた³⁷⁾。

表20：投与14週時のASAS40反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率 ^a	44.9% (70/156)	22.5% (35/157)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] ^b P値 ^c	22.2% [12.1, 32.3] < 0.0001	—

%（例数）

- a. COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法。ASAS40反応例数は反応率から算出した。
- b. 炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP>ULN、MRI所見あり/hsCRP≤ULN、MRI所見なし/hsCRP>ULN）を層としたMantel-Haenszelの方法。
- c. 有意水準両側5%、炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP>ULN、MRI所見あり/hsCRP≤ULN、MRI所見なし/hsCRP>ULN）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

投与52週時^{注2)}のASAS40反応率は、本剤15mg投与群で62.8%（98/156例）、プラセボ群で42.7%（67/157例）であり、本剤15mgの長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は頭痛6例（3.8%）であった。

表21：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	48.1% (75/156)	45.9% (72/157)
重篤な有害事象	2.6% (4/156)	1.3% (2/157)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.6% (4/156)	1.3% (2/157)

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団^{注3)}における有害事象の発現割合は62.2%（178/286例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（19/286例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は4.2%（12/286例）であった。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上咽頭炎8例（2.8%）及び頭痛6例（2.1%）であった。

注2) COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法。反応例数は反応率から算出した。

注3) 52週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間344.0日（平均値）。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.11 国際共同試験：第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS1（M16-098試験）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた³⁸⁾。

表22：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率 ^a	51.6% (48/93)	25.5% (24/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	26.1% [12.6, 39.5] < 0.001	—
ASAS20 反応率 ^a	64.5% (60/93)	40.4% (38/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	24.1% [10.2, 38.0]	—

%（例数）

a. ノンレスポonder補完法

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群の投与64週時^{注4)}のASAS40反応率及びASAS20反応率はそれぞれ72.0%（67/93例）及び79.6%（74/93例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（4.3%）、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び頭痛2例（それぞれ2.2%）であった。

表23：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	62.4% (58/93)	55.3% (52/94)
重篤な有害事象	1.1% (1/93)	1.1% (1/94)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.2% (2/93)	3.2% (3/94)

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団^{注5)}における有害事象の発現割合は80.2%（146/182例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加14例（7.7%）及び上気道感染10例（5.5%）であった。

17.1.12 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 1）

NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた³⁹⁾。

表24：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率 ^a	44.5% (94/211)	18.2% (38/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	26.4% [17.9, 34.9] < 0.0001	—
ASAS20 反応率 ^a	65.4% (138/211)	38.3% (80/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	27.1% [17.9, 36.3]	—

%（例数）

a. 反応率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。反応例数は反応率から算出した。

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、好中球減少症6例（2.8%）であった。

表25：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	40.8% (86/211)	36.8% (77/209)
重篤な有害事象	2.8% (6 ^a /211)	0.5% (1/209)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.0% (0/211)	1.4% (3/209)

%（例数）

a. 4例のCOVID-19関連の重篤な有害事象を含む

注4) ノンレスポonder補完法

注5) 14週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間476.9日（平均値）。

〈巨細胞性動脈炎〉

17.1.13 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-GCA（M16-852試験）

50歳以上の新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ベースラインでの副腎皮質ステロイドの投与量を20～60mg/日（プレドニゾン換算値）とし、本剤15mgを1日1回と26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用又はプラセボを1日1回と52週間の副腎皮質ステロイド漸減併用を投与した。本剤15mgと26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群における投与52週時に寛解維持^{注6)}を達成した被験者の割合（主要評価項目）は、プラセボと52週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群と比較して高く、統計学的に有意差が認められた⁴⁰⁾。

表26：投与52週時に寛解維持を達成した被験者の割合及び副腎皮質ステロイドの累積曝露量（FAS集団）

	本剤15mg＋ 26週CS漸減群	プラセボ＋ 52週CS漸減群
寛解維持を達成した被験者の割合 ^a	46.4% (97/209)	29.0% (33/112)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	17.1% [6.3, 27.8] 0.0019	—
副腎皮質ステロイドの累積曝露量（中央値）	1615.0mg	2882.0mg

%（例数）、CS=副腎皮質ステロイド

a. 達成率はCOVID-19による欠測データ、又は巨細胞性動脈炎以外の適応症に対して100mgを超える全身性の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン若しくは同等の薬剤）投与後のデータを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成した例数は達成率から算出した。

b. Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mgと26週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与群における投与52週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（3%以上）は、巨細胞性動脈炎10例（4.8%）、尿路感染9例（4.3%）、上気道感染7例（3.3%）及び口腔ヘルペス7例（3.3%）であった。

表27：投与52週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg＋ 26週CS漸減群	プラセボ＋ 52週CS漸減群
有害事象	96.7% (202/209)	94.6% (106/112)
重篤な有害事象	23.0% (48/209)	21.4% (24/112)
治験薬の投与中止に至った有害事象	17.2% (36/209)	25.9% (29/112)

%（例数）

注6) 寛解維持：投与12週時から投与52週時までの期間に巨細胞性動脈炎の徴候及び症状が認められない、かつ、治験実施計画書に規定された副腎皮質ステロイドの漸減投与を遵守している。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.14 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：Measure Up 1（M16-045試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎（AD）に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症^{注7)}で12歳以上のAD患者^{注8)}を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、30mg、又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75^{注9)}及びvIGA-AD 0/1^{注10)}を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった⁴¹⁾。[9.7.3参照]

表28：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	79.7% (227/285)	69.6% (196/281)	16.3% (46/281)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^a	63.4% [57.1, 69.8] < 0.001	53.3% [46.4, 60.2] < 0.001	—
vIGA-AD 0/1達成率	62.0% (177/285)	48.1% (135/281)	8.4% (24/281)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^a	53.6% [47.2, 60.0] < 0.001	39.8% [33.2, 46.4] < 0.001	—
かゆみのNRS 4以上改善 ^b 達成率	60.0% (168/280)	52.2% (143/274)	11.8% (32/272)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a. Cochran Mantel-Haenszel検定

b. かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

表29：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT_A集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.5% (49/58)	74.6% (47/63)	12.1% (7/58)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	72.3% [59.8, 84.8]	62.5% [49.0, 76.1]	—
vIGA-AD 0/1達成率	70.7% (41/58)	46.0% (29/63)	6.9% (4/58)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	63.4% [50.5, 76.4]	39.3% [25.6, 53.0]	—
かゆみのNRS 4以上改善 ^b 達成率	58.9% (33/56)	49.2% (30/61)	10.5% (6/57)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a. 青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団

b. かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善
投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群並びに30mg群でぞ瘡（それぞれ15例（5.3%）、36例（12.6%））のみであった。

表30：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	73.3% (209/285)	62.6% (176/281)	59.1% (166/281)
重篤な有害事象	2.8% (8/285)	2.1% (6/281)	2.8% (8/281)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.9% (11/285)	1.4% (4/281)	4.3% (12/281)

表31：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団^{a)}）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	70.7% (41/58)	63.5% (40/63)	46.6% (27/58)
重篤な有害事象	0%	1.6% (1/63)	1.7% (1/58)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (1/58)	0%	1.7% (1/58)

a. 二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

17.1.15 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：AD Up（M16-047試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、又はADに対する全身療法歴を有する中等症から重症^{注7)}で12歳以上のAD患者^{注8)}を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用剤併用下で本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75^{注9)}及びvIGA-AD 0/1^{注10)}を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった⁴²⁾。[9.7.3 参照]

表32：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	77.1% (229/297)	64.6% (194/300)	26.4% (80/304)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^{a)}	50.6% [43.8, 57.4] < 0.001	38.1% [30.8, 45.4] < 0.001	—
vIGA-AD 0/1達成率	58.6% (174/297)	39.6% (119/300)	10.9% (33/304)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^{a)}	47.6% [41.1, 54.0] < 0.001	28.5% [22.1, 34.9] < 0.001	—
かゆみのNRS 4以上 改善 ^{b)} 達成率	63.9% (186/291)	51.7% (149/288)	15.0% (44/294)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a. Cochran Mantel-Haenszel検定

b. かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

表33：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT_A集団^{a)}）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.3% (51/60)	63.3% (38/60)	30.3% (19/63)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	53.1% [38.8, 67.4]	32.7% [16.3, 49.0]	—
vIGA-AD 0/1達成率	67.4% (40/60)	38.3% (23/60)	11.2% (7/63)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	55.4% [41.4, 69.5]	26.3% [12.1, 40.4]	—
かゆみのNRS 4以上 改善 ^{b)} 達成率	51.8% (29/56)	45.6% (26/57)	21.3% (13/61)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。

a. 青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団

b. かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善
投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群でざ瘡27例（9.0%）、本剤30mg群でざ瘡36例（12.1%）及び口腔ヘルペス16例（5.4%）であった。

表34：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	72.4% (215/297)	66.7% (200/300)	62.7% (190/303)
重篤な有害事象	1.3% (4/297)	2.3% (7/300)	3.0% (9/303)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.3% (4/297)	1.3% (4/300)	2.3% (7/303)

表35：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団^{a)}）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	71.7% (43/60)	61.7% (37/60)	51.6% (32/62)
重篤な有害事象	0%	1.7% (1/60)	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	0%	1.7% (1/60)	1.6% (1/62)

a. 二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

注7) EASIスコアが16以上、vIGA-ADスコアが3以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10以上、及び毎日の最悪のかゆみのNRSのベースライン時の週平均値4以上

注8) 12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注9) EASI 75: 湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善

注10) vIGA-AD 0/1: バリデートされた治験責任医師による包括的評価
ーアトピー性皮膚炎スコア（vIGA-AD）が0又は1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.16 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（寛解導入期試験：M14-234試験サブスタディ2及びM14-675試験）

既存治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド又は生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症（Adapted Mayoスコア5-9、かつ内視鏡サブスコアが2-3）の潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。最初の8週間は、本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与8週時にAdapted Mayoスコアによる臨床的改善の基準を満たさなかった患者には、更に8週間、合計16週間本剤45mgを1日1回投与した。主要評価項目である8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった^{43)、44)}。

表36：投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率^{a)}（ITT集団^{注11)}）

	M14-234試験 サブスタディ2		M14-675試験	
	本剤45mg群	プラセボ群	本剤45mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率	26.1% (83/319)	4.8% (7/154)	33.5% (114/341)	4.1% (7/174)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^{b)}	21.6% [15.8, 27.4] <0.001	—	29.0% [23.2, 34.7] <0.001	—

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a. Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下かつベースラインを超えない、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b. ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、ベースライン時のAdapted Mayoスコア（7以下又は7超）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり^{注12)}又は生物学的製剤無効歴なし^{注13)}に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤45mg投与群における投与8週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与8週時までの発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.1%）及び好中球数減少10例（3.1%）であり、M14-675試験では、ざ瘡14例（4.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加12例（3.5%）であった。

表37：導入療法試験における有害事象の概要

	投与8週時まで ^{注14)}	
	本剤45mg群	プラセボ群
M14-234試験サブスタディ2		
有害事象	56.4% (180/319)	61.9% (96/155)
重篤な有害事象	2.5% (8/319)	5.8% (9/155)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.9% (6/319)	9.0% (14/155)
M14-675試験		
有害事象	52.9% (182/344)	39.5% (70/177)
重篤な有害事象	3.2% (11/344)	4.5% (8/177)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (6/344)	5.1% (9/177)

% (例数)

投与16週時におけるAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率は、M14-234試験サブスタディ2で50.8% (30/59例)、M14-675試験で45.5% (30/66例)であった^{注15)}。投与8週時から16週時の本剤45mg/45mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、M14-234試験サブスタディ2で52.5% (31/59例)、3.4% (2/59例)及び0% (0/59)、M14-675試験で41.2% (28/68例)、1.5% (1/68例)及び2.9% (2/68例)であった。投与8週時から16週時の発現割合が高かった副作用 (3%以上)は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例 (6.8%)及び帯状疱疹2例 (3.4%)であり、M14-675試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例 (4.4%)であった。

17.1.17 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：(維持期試験：M14-234試験サブスタディ3)

寛解導入期試験で本剤45mgの8週間投与又は16週間投与により臨床的改善の基準を満たした被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。寛解導入期に本剤45mgの8週間投与を受けたITT A集団^{注16)}において、主要評価項目である52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった⁴⁵⁾。

表38：投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率^{a)} (ITT A)^{注16)}

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率 (主要評価項目)	51.7% (80/154)	42.3% (63/148)	12.1% (18/149)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^{b)}	39.0% [29.7, 48.2] ＜0.001	30.7% [21.7, 39.8] ＜0.001	—

% (例数)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポナー補完法を用いて算出した。達成例数 (n) は達成率から算出した。

- a. Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下 (脆弱性を示す所見がない場合)
b. 0週時の副腎皮質ステロイドの使用 (あり又はなし)、0週時の臨床的寛解 (あり又はなし)、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態 (生物学的製剤無効歴あり^{注12)}又は生物学的製剤無効歴なし^{注13)})の状態に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用 (5%以上)は、本剤15mg群では、鼻咽頭炎8例 (5.4%)であり、本剤30mg群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例 (5.2%)であった。

表39：投与52週時までの有害事象の概要

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	78.6% (121/154)	77.7% (115/148)	75.8% (113/149)
重篤な有害事象	5.8% (9/154)	6.8% (10/148)	12.8% (19/149)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.5% (10/154)	4.1% (6/148)	11.4% (17/149)

% (例数)

寛解導入期に本剤45 mgの16週間投与を受けたITT B集団^{注17)}について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率^{注18)}は、本剤15 mg群及び本剤30 mg群でそれぞれ19.0% (4/21例)、33.3% (8/24例)であった^{注15)}。本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、本剤15 mg群で57.1% (20/35例)、2.9% (1/35例)及び2.9% (1/35例)、本剤30 mg群で62.5% (25/40例)、10.0% (4/40例)及び5.0% (2/40例)であった。発現割合が高かった副作用 (5%以上)は、本剤15mg群では、潰瘍性大腸炎3例 (8.6%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び副鼻腔炎各2例 (各5.7%)であった。本剤30mgでは発現割合が高かった副作用 (5%以上)は認められなかった。

注11) 二重盲検の導入療法期にランダム化し本剤を1回以上投与した全ての被験者

注12) 生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者

注13) 従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者

注14) ランダム化し、投与8週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者

注15) 達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポナー補完法を用いて算出した。達成例数 (n) は達成率から算出した。

注16) 本剤45 mgを1日1回8週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回、52週間投与する群に組み入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した最初の451例の被験者

注17) 本剤45 mgを1日1回16週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg又は30mgを1日1回、52週間投与する群に組み入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した被験者

注18) Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下 (脆弱性を示す所見がない場合)

〈クローン病〉

17.1.18 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEED (寛解導入試験：M14-431試験)

生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった、中等症から重症^{注19)}の活動期クローン病 (CD) 患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善^{注20)}の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した (12週間の延長投与期)。

主要評価項目 (co-primary endpoints) である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった⁴⁶⁾。

表40：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群 ^{d)}	プラセボ群 ^{d)}
臨床的寛解 ^{a)} 率	39.8% (129/324)	14.0% (24/171)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^{b)}	25.9% [18.7, 33.1] ＜0.0001	—
内視鏡的改善 ^{c)} 率	34.6% (112/324)	3.5% (6/171)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^{b)}	31.2% [25.5, 37.0] ＜0.0001	—

% (例数)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポナー補完法を用いて算出した。達成例数 (n) は達成率から算出した。

a. 1日平均排便回数 (SF) が2.8以下、かつ、1日平均腹痛 (AP) スコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない

b. 割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

c. Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) がベースラインから50%超減少 (ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上)

d. 12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで (二重盲検導入療法期) の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで (二重盲検導入療法期) の発現割合

合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛12例（3.7%）及び悪心10例（3.1%）であった。

表41：有害事象の概要

	本剤45mg群 ^a	プラセボ群 ^a
有害事象	68.2% (221/324)	65.5% (112/171)
重篤な有害事象	9.3% (30/324)	9.9% (17/171)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.6% (18/324)	4.1% (7/171)

%（例数）

a. 投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者^{注21)}の投与24週時における臨床的寛解^{注22)}率及び内視鏡的改善^{注23)}率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）であった^{注24)}。

投与12週時から24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65.2%（45/69例）、10.1%（7/69例）及び8.7%（6/69例）であった。投与12週時から24週時に発現割合が高かった副作用（2%以上）は、白血球減少症、クローン病、帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例（それぞれ2.9%）であった。

17.1.19 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEL（寛解導入試験：M14-433試験）

免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド、及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症^{注19)}の活動期CD患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善^{注20)}の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった⁴⁷⁾。

表42：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群 ^d	プラセボ群 ^d
臨床的寛解 ^a 率	50.7% (178/350)	22.2% (39/176)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	28.7% [20.9, 36.4] <0.0001	-
内視鏡的改善 ^c 率	45.5% (159/350)	13.1% (23/176)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	33.0% [26.2, 39.9] <0.0001	-

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポナー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

- a. 1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b. 割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c. SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d. 12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛11例（3.1%）であった。

表43：有害事象の概要

	本剤45mg群 ^a	プラセボ群 ^a
有害事象	62.6% (219/350)	58.5% (103/176)
重篤な有害事象	6.9% (24/350)	6.8% (12/176)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.3% (15/350)	5.7% (10/176)

%（例数）

a. 投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者^{注21)}の投与24週時における臨床的寛解^{注22)}率及び内視鏡的改善^{注23)}率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）であった^{注24)}。

投与12週時から投与24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、67.8%（40/59例）、10.2%（6/59例）及び5.1%（3/59例）であった。投与12週時から24週時に複数件発現した副作用は認められなかった。

17.1.20 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-ENDURE（寛解維持試験：M14-430試験）

中等症から重症^{注19)}のCD患者を対象に実施した先行する導入療法試験で、投与12週時に本剤45mgで臨床的改善^{注20)}を達成した被験者を対象とした二重盲検試験を実施した。主要評価項目（co-primary endpoints）である投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおりであり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった⁴⁸⁾。

表44：投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤30mg群 ^d	本剤15mg群 ^d	プラセボ群 ^d
臨床的寛解 ^a 率	46.4% (78/168)	35.5% (60/169)	14.4% (24/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	31.8% [23.2, 40.3] <0.0001	21.9% [13.7, 30.0] <0.0001	-
内視鏡的改善 ^c 率	40.1% (67/168)	27.6% (47/169)	7.3% (12/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値 ^b	33.7% [26.0, 41.3] <0.0001	21.0% [13.6, 28.4] <0.0001	-

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポナー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

- a. 1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b. 割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c. SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d. 先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善^{注20)}を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した最初の502名の被験者
投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg群では、上咽頭炎6例（2.7%）であり、本剤30mg群では、帯状疱疹10例（4.4%）、リンパ球数減少8例（3.5%）、ざ瘡8例（3.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加6例（2.6%）及び上気道感染5例（2.2%）であった。

表45：投与52週時までの有害事象の概要

	SAI集団 ^a		
	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	76.9% (176/229)	74.7% (165/221)	75.8% (169/223)
重篤な有害事象	10.5% (24/229)	11.8% (26/221)	13.9% (31/223)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.7% (13/229)	7.2% (16/221)	3.6% (8/223)

%（例数）

a. 先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善^{注20)}を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した被験者

注19) 1日平均SFが4回以上及び/又は1日平均APスコアが2以上かつSES-CDスコアが狭窄の有無の項目を除いて6以上（病変が回腸に局限している場合は4以上）

- 注20) 1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない
- 注21) 12週間の二重盲検導入療法期において、本剤45 mg群で投与12週時に臨床的改善（1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない）を達成しなかった被験者
- 注22) 1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
- 注23) SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
- 注24) 達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンス補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAKファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2があり、シグナル伝達及び転写活性化因子（STAT）のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す⁴⁹⁾。ウパダシニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害し、STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31及びIFN- γ を含む）によって引き起こされる。ウパダシニブによるJAK阻害は、湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる^{50)–52)}。炎症性サイトカイン（主にIL-6、IL-7、IL-15及びIFN γ ）はJAK1経路を介してシグナルを伝達し、炎症性腸疾患の病因に関与する。ウパダシニブによるJAK阻害は炎症性腸疾患の炎症負荷、徴候及び症状の原因であるJAK依存性サイトカインのシグナル伝達を調節する。

18.2 JAK阻害活性

ウパダシニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC₅₀はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC₅₀はそれぞれ0.043 μ mol/L、0.12 μ mol/L、2.3 μ mol/L及び4.69 μ mol/Lであった⁵³⁾。

18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウパダシニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した⁵⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

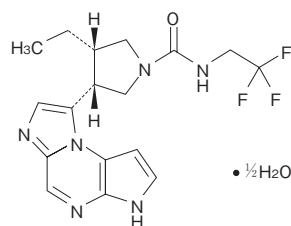
一般的名称：ウパダシニブ水和物（Upadacitinib Hydrate）[JAN]
 化学名：(3*S*,4*R*)-3-エチル-4- (3*H*-イミダゾ [1,2-*a*] ピロロ [2,3-*c*] ピラジン-8-イル) -*N*- (2,2,2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

分子式：C₁₇H₁₉F₃N₆O・1/2H₂O

分子量：389.38

性状：白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

構造式：



**20. 取り扱い上の注意

〈内用液〉

20.1 開封後、暗所に直立させ、保存すること。

20.2 開封後、60日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**22. 包装

〈リンヴォック錠45mg〉

28錠 [7錠 (PTP) × 4]

〈リンヴォック錠30mg〉

28錠 [7錠 (PTP) × 4]

〈リンヴォック錠15mg〉

28錠 [7錠 (PTP) × 4]

〈リンヴォック錠7.5mg〉

28錠 [7錠 (PTP) × 4]

〈リンヴォック内用液0.1% (1mg/mL)〉

180mL [1ボトル]

23. 主要文献

- 社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.6.9）
- 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：乾癬性関節炎患者における母集団薬物動態（2021年5月27日承認，CTD2.7.2.3.1）
- 社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における母集団薬物動態（2026年8月24日承認，CTD 2.7.2.3.2）
- 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者における母集団薬物動態
- 社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態（2022年5月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
- 社内資料：巨細胞性動脈炎患者における母集団薬物動態（2025年6月24日承認，CTD2.7.2.4.2）
- 社内資料：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態（2021年8月25日承認，CTD2.7.2.3.1）
- 社内資料：潰瘍性大腸炎における母集団薬物動態（2022年9月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
- 社内資料：クローン病における母集団薬物動態
- 社内資料：食事の影響に関する試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.3）
- 社内資料：食事の影響に関する試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.1.4.1）
- 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.4）
- 社内資料：*in vitro*代謝試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.5）
- 社内資料：マスバランス試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：第Ⅰ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856–862
- 社内資料：肝機能障害患者における試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242–2248
- 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
- Klunder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045–1058
- Klunder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977–988

- 24)社内資料：チトクロムP450基質との薬物相互作用試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.2.2）
- 25)社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- 26)Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516
- 27)社内資料：ブプロピオンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
- 28)社内資料：csDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 29)社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者におけるウバダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 30)社内資料：MTXによる治療経験のない関節リウマチ患者におけるウバダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 31)社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 32)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 33)社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 34)社内資料：csDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 35)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
- 36)社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における第Ⅰ相試験（2026年8月24日承認，CTD 2.7.3.2）
- 37)社内資料：NSAIDsに対して効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
- 38)社内資料：NSAIDsで効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
- 39)社内資料：NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）
- 40)社内資料：新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相試験（2025年6月24日承認，CTD2.7.3.2.3、2.7.4.2.1.1、2.7.6）
- 41)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 42)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
- 43)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
- 44)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
- 45)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相維持療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
- 46)社内資料：生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
- 47)社内資料：従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
- 48)社内資料：中等症から重症のクローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解維持試験
- 49)Clark JD, et al.: J. Med. Chem. 2014; 57: 5023-5038
- 50)Nobbe S, et al.: Acta. Derm. Venereol. 2012; 92(1): 24-28
- 51)Yang X, et al.: Autoimmun. Rev. 2014; 13(6): 615-620
- 52)Higashi, N.: Journal of Nippon Medical School. 2017; 13(1): 8-21
- 53)社内資料：JAK酵素活性に対するウバダシチニブの阻害作用（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
- 54)社内資料：In vivo 薬効薬理試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

**2025年2月改訂（第5版）
 *2024年11月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
874291、873999

貯法：室温保存（錠）
 凍結を避け2～8℃で保存（内用液）

**有効期間：3年（錠）
 24ヵ月（内用液）

	錠5mg	錠10mg	内用液小児用0.5%
承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000	30600AMX00238000
販売開始	2014年9月	2017年5月	*2024年11月

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
 ルキシソリチニブリン酸塩製剤

ジャカビ[®]錠5mg
ジャカビ[®]錠10mg
ジャカビ[®]内用液小児用0.5%

JAKAVI[®] Tablets
JAKAVI[®] Oral Solution

劇薬、処方箋医薬品
 （注意－医師等の処方箋により使用すること）


 NOVARTIS

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。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こと。**
- 1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。**
[8.2、9.1.1～9.1.3、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性**
[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg	ジャカビ内用液小児用0.5%
有効成分・含量	1錠中ルキシソリチニブリン酸塩6.60mg（ルキシソリチニブとして5mg）	1錠中ルキシソリチニブリン酸塩13.20mg（ルキシソリチニブとして10mg）	1mL中ルキシソリチニブリン酸塩6.60mg（ルキシソリチニブとして5mg）
添加剤	乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、無水クエン酸、香料

3.2 製剤の性状

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg	ジャカビ内用液小児用0.5%
色・剤形	白色の素錠		無色～淡黄色の澄明な液で、内因性の微小な無色の粒子やわずかな沈殿物を認めることがある。
識別コード	NVR L5	NVR L10	－
形状			－
直径（mm）	7.5	9.3	－
厚さ（mm）	3.6	4.5	－
質量（g）	0.16	0.32	－

4. 効能又は効果

錠5mg・10mg

- 骨髄線維症
- 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）
- 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

内用液

- 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄線維症〉

- 5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。**
- 5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。**
- 〈真性多血症〉**
- 5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。**
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。**

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

- 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、「17.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こと。**

6. 用法及び用量

錠5mg・10mg

〈骨髄線維症〉

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

〈真性多血症〉

通常、成人にはルキシソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

内用液

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回4mg/m²を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈骨髓線維症、真性多血症〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。

〈骨髓線維症〉

7.3 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき次表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数 ^{注)}	開始用量
20万/mm ³ 超	1回20mg1日2回
10万/mm ³ 以上20万/mm ³ 以下	1回15mg1日2回

注) 血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mg1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.4 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	1回あたりの用量（1日2回）				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm ³ 以上 12.5万/mm ³ 未満	20mg	変更なし			
7.5万/mm ³ 以上 10万/mm ³ 未満	10mg	10mg	10mg	変更なし	
5万/mm ³ 以上 7.5万/mm ³ 未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし
5万/mm ³ 未満	休薬				

7.5 本剤の投与中に好中球数が500/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈真性多血症〉

7.6 血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.7 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	5万/mm ³ 以上、10万/mm ³ 未満	減量
	5万/mm ³ 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL以上、12g/dL未満	減量
	8g/dL未満	休薬

7.8 本剤の投与中に好中球数が1,000/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

7.9 副作用により本剤を休薬、減量する場合は、以下の基準を考慮すること。[9.1.4 参照]

1段階減量の基準

投与量	減量又は休薬
1回10mg1日2回	1回5mg1日2回
1回5mg1日2回	1回5mg1日1回
1回5mg1日1回	休薬
1回4mg/m ² 1日2回	1回2mg/m ² 1日2回
1回2mg/m ² 1日2回	休薬

血小板数	
1.5万/mm ³ 以上2万/mm ³ 未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm ³ 以上に回復した場合は、減量前の用量を再開してもよい。減量後7日を過ぎても2万/mm ³ 以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm ³ 未満	2万/mm ³ 以上になるまで休薬し、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm ³ 以上750/mm ³ 未満	1段階減量する。1,000/mm ³ 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm ³ 未満	500/mm ³ を超えるまで休薬し、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm ³ 超に回復した場合は、休薬前の用量 ^{注)} を再開してもよい。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有さない場合	
3×ULN超、5×ULN以下	3×ULN以下になるまで、1段階減量する。
5×ULN超、10×ULN以下	3×ULN以下になるまで最長14日間休薬する。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休薬前の用量 ^{注)} で投与を再開してもよい。14日を過ぎても3×ULN以下に回復しない場合は、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。
10×ULN超	3×ULN以下になるまで休薬し、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有する場合	
3×ULN超	3×ULN以下になるまで、1段階減量を継続する。

注) 休薬前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量とする。

ULN：基準値上限

7.10 治療効果が認められた場合は、本剤の漸減を検討すること。本剤の漸減は、ステロイドの投与中止後に、2カ月ごとに1段階を目安とし、副作用により減量する場合の1段階減量と同じ減量幅とすること。なお、本剤の漸減中に症状が再発した場合は、本剤の漸増等の適切な対応を行うこと。

7.11 錠剤と液剤の生物学的同等性は示されていないため、可能な限り錠剤と液剤の切替えを避け、やむを得ず切り替える場合には、患者の状態を慎重に観察すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.1参照]

8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常

が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[11.1.2参照]

8.4 出血があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査等を実施すること。[11.1.4参照]

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査等を実施すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.4 移植片対宿主病に伴う肝病変（総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上）を有する患者

より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい。[7.9 参照]

9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。未変化体の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中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こと。[9.5参照]

9.5 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こと。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。

9.7 小児等

〈骨髄線維症、真性多血症〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。また、2歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量の適切性について、臨床試験で十分な検討は行われていない。[16.6.3参照]

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者（65歳超）では、65歳以下の患者と比較して、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されている。

10. 相互作用

本剤は主として代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝される。また、*in vitro*の検討から、本剤はP-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆されている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の強力なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4及びCYP2C9を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の2つの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート））含有食品等 [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（33.3%）、貧血（29.9%）、好中球減少症（10.7%）、汎血球減少症（0.9%）等があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 感染症（16.7%）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（带状疱疹（1.7%）、尿路感染（2.6%）、結核（0.1%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 出血

脳出血等の頭蓋内出血（0.1%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.2%）、処置後出血（0.1%）、鼻出血（1.3%）、血尿（0.7%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.4参照]

11.1.5 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害

AST（3.2%）、ALT（4.9%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.5参照]

11.1.7 心不全（0.4%）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	-	肺炎、敗血症、上咽頭炎	サイトメガロウイルス感染、BKウイルス感染
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	-	-

	5%以上	1～5%未満	1%未満
代謝及び栄養障害	-	体重増加、高コレステロール血症	高トリグリセリド血症、体液貯留、低カルシウム血症、食欲減退
精神障害	-	不眠症	-
神経系障害	-	頭痛、浮動性めまい	末梢性ニューロパチー、錯感覚
心臓障害	-	-	動悸
血管障害	-	高血圧	-
呼吸器系障害	-	呼吸困難、咳嗽	ラ音
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸、上腹部痛	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、消化不良、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇
肝胆道系障害	-	γ-GTP増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	-
皮膚及び皮下組織障害	-	挫傷	発疹、寝汗
筋骨格系障害	-	筋痙攣、四肢痛、筋肉痛、関節痛、血中CK上昇	骨痛、背部痛
腎及び尿路障害	-	血中尿素増加、血中クレアチニン上昇	-
全身障害	-	末梢性浮腫、無力症、発熱、疲労	-
臨床検査	-	-	APTT延長

14. 適用上の注意

〈錠5mg・10mg〉

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈内用液〉

14.2 薬剤調製時の注意

体表面積あたりの用量で使用する際には巻末の投与液量一覧表を参考に調製すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91, 1.94）及び1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。

15.2.2 イヌを用いた26及び52週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌を含む）等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

15.2.3 幼若ラットを用いた毒性試験において、骨成長の抑制と骨折が認められた。幼若ラットでの曝露量（AUC）は、最大推奨用量を投与した成人でのAUCの1.5倍（骨成長の抑制）、13倍（骨折）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

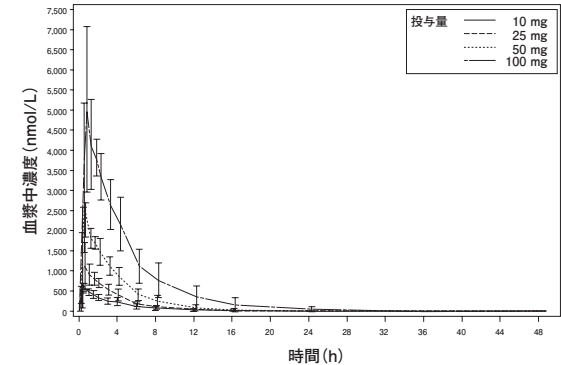
健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後0.5時間（Tmax中央値）でCmaxに達し、その後、2.5～3.4時間の半減期で消失した。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例した¹⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量での1日最大用量は50mgである。

健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
10mg (n=8)	621±107 (613)	0.5 (0.25-1.5)	3.18±1.31 (2.98)	2,290±914 (2,160)	15.9±4.89 (15.1)
25mg (n=8)	1,450±718 (1,320)	0.5 (0.25-1.5)	2.51±0.638 (2.44)	4,020±1,220 (3,830)	22.6±9.09 (21.3)
50mg (n=8)	2,380±495 (2,330)	0.5 (0.25-1.5)	2.86±0.542 (2.81)	8,650±2,230 (8,430)	19.8±4.20 (19.4)
100mg (n=8)	5,430±1,260 (5,300)	0.5 (0.25-1.5)	3.40±0.907 (3.28)	22,600±7,780 (21,500)	15.9±4.94 (15.2)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）



健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康被験者にルキソリチニブ10及び25mgを7日間1日2回反復経口投与したときAUCの累積比はそれぞれ1.12及び1.03で大きな累積は認められなかった¹⁾。

健康被験者にルキソリチニブ10及び25mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	反復投与	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	AUC _{0-12h} (h・nmol/L)	AUC _{0-12h} 比 (7日目/初日)
10mg (n=8)	1日目	577±70.8 (573)	0.375 (0.25-1.0)	1,920±678 (1,830)	-
	7日目	587±187 (562)	0.5 (0.25-1.0)	2,180±949 (2,040)	1.12±0.117 (1.11)
25mg (n=8)	1日目	1,200±357 (1,160)	0.5 (0.25-1.5)	3,600±838 (3,500)	-
	7日目	1,290±271 (1,260)	0.5 (0.25-0.5)	3,720±864 (3,620)	1.03±0.0568 (1.03)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者（16例）に食後にルキソリチニブ20mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べTmaxは0.5時間から1.75時間に延長し、Cmaxは42%低下した。AUCは6.4%低下したが比（食後／空腹）の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であった²⁾。

16.3 分布

ルキソリチニブのヒト血漿中及び血清中での非結合型分率は、3.2～4.8%であった³⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

ルキソリチニブは主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる⁴⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康被験者（6例）に¹⁴C標識したルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき放射能の総回収率は96%で、尿及び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占

める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された⁵⁾ (外国人のデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者 (クレアチニンクリアランス (CLcr) 80mL/min超)、軽度腎機能障害患者 (CLcr 50~80mL/min)、中等度腎機能障害患者 (CLcr 30~49mL/min)、重度腎機能障害患者 (CLcr 30mL/min未満) 及び透析を受けている末期腎機能障害患者にルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった (各群8例)。8種類の活性代謝物のAUC (合計) は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した⁶⁾ (外国人のデータ)。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 A)、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 B) 及び重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 C) にルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった (各群8例)。Cmaxは肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者 (2.8時間) に比べて肝機能障害患者 (各患者群で4.1~5.0時間) で延長した⁷⁾ (外国人のデータ)。[9.3参照]

16.6.3 小児等

造血幹細胞移植後の28日齢以上18歳未満の急性移植片対宿主病 (GVHD) 患者を対象とした非盲検単群試験において、2歳以上6歳未満、6歳以上12歳未満及び12歳以上18歳未満の患者にそれぞれ開始用量として内用液4mg/m²、錠剤5mg及び錠剤10mgを1日2回とし経口投与したとき初回投与後における未変化体の血漿中濃度は投与後1.0~1.5時間 (Tmax中央値) でCmaxに達し、その後、1.36~2.05時間の半減期で消失した⁸⁾。[9.7参照]

2歳以上6歳未満、6歳以上12歳未満及び12歳以上18歳未満の急性GVHD患者にそれぞれ内用液4mg/m²、錠剤5mg及び錠剤10mgを初回投与したときの薬物動態パラメータ

年齢 [製剤]	投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{注)} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (h・ng/mL)
2歳以上 6歳未満 [内用液]	4mg/m ² (n=8)	77.6±52.1 (66.5)	1.00 (0.500-4.00)	2.05±1.19 ^{a)} (1.78)	336±261 ^{a)} (282)
6歳以上 12歳未満 [錠剤]	5mg (n=8)	124±74.4 (105)	1.50 (0.500-8.03)	1.68±0.294 ^{a)} (1.66)	461±170 ^{a)} (438)
12歳以上 18歳未満 [錠剤]	10mg (n=5)	96.3±68.5 (66.1)	1.50 (1.00-8.97)	1.36 ^{b)} (1.07, 1.65)	248 ^{b)} (128, 367)

平均値±標準偏差 (幾何平均値)、注) 中央値 (最小値-最大値)、a) n=5、b) n=2の平均値 (個別値)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール (強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤)

健康被験者 (16例) にケトコナゾール (200mg、1日2回4日間) 反復投与時、ルキソリチニブ10mgを併用したときルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長した⁹⁾ (外国人のデータ)。[10.2参照]

16.7.2 エリスロマイシン (CYP3A4阻害剤)

健康被験者 (14例) にエリスロマイシン (500mg、1日2回4日間) 反復投与時、ルキソリチニブ10mgを併用したとき、ルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった⁹⁾ (外国人のデータ)。[10.2参照]

16.7.3 リファンピシン (CYP3A4誘導剤)

健康被験者 (12例) にリファンピシン (600mg、1日1回11日間) 反復投与時、ルキソリチニブ50mgを併用投与したとき、ルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮した。8種類の活性代謝物のAUC (合計) に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加した⁹⁾ (外国人のデータ)。[10.2参照]

16.7.4 ルキソリチニブの経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳糖耐性蛋白 (BCRP) を阻害する可能性が示唆された¹⁰⁾ (in vitro)。

16.7.5 ミダゾラム (CYP3A4基質)

健康被験者 (23例) にルキソリチニブ25mg (1日2回1日間) を反復投与時、ミダゾラム経口液剤4mgを併用したとき、ルキソリチニブはミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった¹¹⁾ (外国人のデータ)。

16.7.6 経口避妊薬

健康被験者 (24例) にルキソリチニブ25mg (1日2回10日間) を反復投与時、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgを含有) を併用したとき、ルキソリチニブはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹²⁾ (外国人のデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<骨髄線維症>

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (A2202試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした非盲検非対照試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万~20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。合計120例 (日本人患者30例を含む) に本剤が投与された。骨髄線維症患者における合併症の主な要因¹³⁾ である脾腫に関して、主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は31.7%であった¹⁴⁾。副作用発現頻度は、本剤投与群で92.5% (111/120例 (日本人30例を含む)) であった。主な副作用は、貧血58.3% (70/120例)、血小板数減少28.3% (34/120例)、血小板減少症26.7% (32/120例) 等であった。

(2013年6月7日カットオフ)

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (351試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万~20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。合計309例がルキソリチニブ群 (155例) 又はプラセボ群 (154例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で41.9%、プラセボ群で0.7%であり、プラセボ群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった¹⁵⁾ (Fisherの正確検定p<0.0001)。副作用発現頻度は、本剤投与群で76.1% (118/155例) であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症34.2% (53/155例)、貧血25.2% (39/155例)、疲労12.9% (20/155例) 等であった。

(2013年1月25日カットオフ)

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (A2352試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万~20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。合計219例がルキソリチニブ群 (146例) 又はBest Available Therapy群 (73例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で28.5%、Best Available Therapy群で0%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった¹⁶⁾ (p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定)。

副作用発現頻度は、本剤投与群で82.9% (121/146例) であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症43.8% (64/146例)、貧血32.9% (48/146例)、体重増加11.0% (16/146例) 等であった。

(2012年12月1日カットオフ)

*1: 試験対象患者

- ・原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者 (WHO分類¹⁷⁾ 及びIWG-MRT規準¹⁸⁾ に基づき診断)
- ・IWG-MRTリスク分類¹⁹⁾ の高リスク又は中間-2リスクの患者
- ・造血幹細胞移植が不適応の患者
- ・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者

〈真性多血症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）

真性多血症患者^{*2}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg/1日2回とし、被験者の状態により5mg/1日1回から25mg/1日2回の範囲で本剤を経口投与した。合計222例（日本人患者18例を含む）がルキシロチニブ群（110例）又はBest Available Therapy群（112例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である32週時の奏効^{*3}率はルキシロチニブ群で22.7%、Best Available Therapy群で0.9%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシロチニブ群で有意に高かった²⁰⁾（ $p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

48週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で70.9%（78/110例（日本人6例を含む））であった。主な副作用は、貧血21.8%（24/110例）、血小板減少症10.9%（12/110例）、体重増加8.2%（9/110例）等であった。

^{*2}：試験対象患者

- ・真性多血症患者（WHO分類¹⁷⁾）
- ・ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存²¹⁾の患者
- ・脾臓容積が450cm³以上の脾腫を有する患者

^{*3}：奏効は、以下の両基準に該当した場合

- ・ヘマトクリットコントロール：瀉血実施基準を「連続2回の検査で、ヘマトクリット値が45%超かつベースライン値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合」とし、無作為化から8週時まで瀉血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで瀉血実施不要。
- ・脾臓容積35%以上縮小：32週時のMRI又はCTに基づく脾臓容積がベースラインから35%以上縮小。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（C2301試験）

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（GVHD）患者^{*4}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg/1日2回とし本剤を経口投与した。合計309例（日本人患者30例を含む）がルキシロチニブ群（154例）又はBest Available Therapy群（155例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である投与28日時の奏効^{*5}率はルキシロチニブ群で62.3%、Best Available Therapy群で39.4%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシロチニブ群で有意に高かった²²⁾（ $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.4%（101/152例（日本人9例を含む））であった。主な副作用は、血小板減少症23.0%（35/152例）、貧血16.4%（25/152例）、血小板数減少14.5%（22/152例）等であった。

（2020年1月6日カットオフ）

^{*4}：12歳以上のステロイド抵抗性急性GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）の患者

^{*5}：追加の全身治療がなく、国際標準基準²³⁾で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（D2301試験）

造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者^{*6}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg/1日2回とし本剤を経口投与した。合計329例（日本人患者37例を含む）がルキシロチニブ群（165例）又はBest Available Therapy群（164例）に無作為に割付けされた。中間解析を行い、主要評価項目及び2つの主な副次的評価項目のいずれかで統計学的有意差が認められなかった場合には試験を続行する計画であった。中間解析（2019年7月9日カットオフ）において、ルキシロチニブ群97例、Best Available Therapy群99例が評価され、主要評価項目である投与24週時の奏効^{*7}率はルキシロチニブ群で50.5%、Best Available Therapy群で26.3%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシロチニブ群で有意に高かった²⁴⁾（ $p = 0.0003$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準片側1.176%）。

最終解析（2020年5月8日カットオフ）において、主要評価項目である投与24週時の奏効^{*7}率はルキシロチニブ群で49.7%、Best Available Therapy群で25.6%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシロチニブ群で高かった²⁴⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で67.9%（112/165例（日本人22例を含む））であった。主な副作用は、貧血23.6%（39/165例）、好中球減少症10.9%（18/165例）、ALT増加10.3%（17/165例）等であった。

^{*6}：12歳以上のステロイド抵抗性慢性GVHD（中等症又は重症）の患者

^{*7}：追加の全身治療がなく、NIH基準²⁵⁾で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

17.1.7 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（F12201試験）

造血幹細胞移植後の小児急性GVHD患者^{*8}を対象とした非盲検単群試験において、ルキシロチニブの錠剤、カプセル剤^{*9}又は液剤を年齢グループ別の開始用量（12歳以上18歳未満では10mg、6歳以上12歳未満では5mg、2歳以上6歳未満では4mg/m²）で1日2回経口投与した。合計45例（日本人患者6例を含む）にルキシロチニブが投与された。主要評価項目である投与28日時の奏効^{*10}率は84.4%（90%CI:72.8%, 92.5%）であった⁸⁾。なお、ステロイド抵抗性の患者の投与28日時の奏効率は90.6%（90%CI:77.5%, 97.4%）（29/32例）であった。

副作用発現頻度は、51.1%（23/45例）であった。主な副作用は、貧血20.0%（9/45例）、好中球数減少17.8%（8/45例）、白血球数減少15.6%（7/45例）等であった。

（2023年2月2日カットオフ）

^{*8}：28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性急性GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）の患者。なお、本剤の承認された効能又は効果は「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」である。

^{*9}：国内未承認

^{*10}：追加の全身治療がなく、国際標準基準²³⁾で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験（G12201試験）

造血幹細胞移植後の小児慢性GVHD患者^{*11}を対象とした非盲検単群試験において、ルキシロチニブの錠剤又は液剤を年齢グループ別の開始用量（12歳以上18歳未満では10mg、6歳以上12歳未満では5mg、2歳以上6歳未満では4mg/m²）で1日2回経口投与した。合計45例（日本人患者7例を含む）にルキシロチニブが投与された。中間解析（2022年10月19日カットオフ）において、主要評価項目である投与24週時の奏効^{*12}率は40.0%（90%CI:27.7%, 53.3%）であった²⁶⁾。なお、ステロイド抵抗性の患者の投与24週時の奏効率は39.3%（90%CI:23.8%, 56.5%）（11/28例）であった。副作用発現頻度は、57.8%（26/45例）であった。主な副作用は、貧血15.6%（7/45例）、好中球減少症13.3%（6/45例）、好中球数減少11.1%（5/45例）、血小板数減少11.1%（5/45例）等であった。

^{*11}：28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性慢性GVHD（中等症又は重症）の患者。なお、本剤の承認された効能又は効果は「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」である。

^{*12}：追加の全身治療がなく、NIH基準²⁵⁾で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ルキシロチニブは、JAK1及びJAK2を選択的に阻害し、STAT等を介したサイトカイン及び成長因子のシグナル伝達を抑制することで、造血及び免疫機能を制御する。

18.2 薬理作用

18.2.1 JAK1及びJAK2阻害作用（*in vitro*）

ルキシロチニブは、*in vitro*で野生型及び変異型（V617F）のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した^{27,28)}。また、骨髓線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているIL-6の細胞内シグナル伝達に関わるJAK1の活性を阻害した²⁷⁾。

18.2.2 動物モデルにおける造血系腫瘍抑制作用（*in vivo*）

変異型JAK2（V617F）を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、ルキシロチニブは脾臓重量を減少させ、炎症性サイトカインであるIL-6及びTNF- α の血中濃度の上昇を抑制した^{29,30)}。変異型JAK2（V617F）を発現するマウス由来骨髓細胞を

移植し、赤血球数増加等の真性多血症様の症状を呈したマウスにおいて、ルキシリチニブは赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた³¹⁾。

18.2.3 動物モデルにおけるGVHD抑制作用 (*in vivo*)

ルキシリチニブは、急性GVHDマウスモデルにおいて、炎症性サイトカインIFN γ 、IL-1 β 及びTNF α の抑制、STAT3/STAT5リン酸化の阻害、及び病変組織への免疫細胞浸潤の抑制に寄与した³²⁾。さらに、慢性GVHDモデルにおいて、皮膚及び肺の炎症を減少させた³³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ルキシリチニブリン酸塩 (Ruxolitinib Phosphate)

化学名

(3*R*)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propanenitrile monophosphate

分子式

C₁₇H₁₈N₆ · H₃PO₄

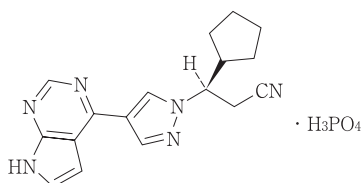
分子量

404.36

性状

白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

194~198℃

分配係数

-0.057 (1-オクタノール/pH1.0緩衝液)、2.562 (1-オクタノール/pH4.3緩衝液)、2.814 (1-オクタノール/pH7.4緩衝液)

20. 取扱い上の注意

〈内用液〉

開封後60日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ジャカビ錠5mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

120錠 [10錠 (PTP) × 12]

〈ジャカビ錠10mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

〈ジャカビ内用液小児用0.5%〉

60mL [1瓶]

23. 主要文献

- 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (1101試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.1) [20142625]
- 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (1102試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.2) [20142624]
- 社内資料：蛋白結合率 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.1) [20142634]
- 社内資料：CYP代謝酵素の同定 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.2) [20142639]
- Shilling, A.D. et al. : Drug Metab. Dispos. 2010; 38 (11), 2023-2031 [20142299]
- 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験 (142試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.2) [20142631]
- 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験 (137試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.1) [20142632]
- 社内資料：国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 (F12201試験) [20240165]

- Shi, J.G., Chen, X., Emm, T. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2012; 52 (6), 809-818 [20142301]
- 社内資料：膜透過性、薬物トランスポーター阻害及び腸でのCYP3A4, Pgp, BCRP阻害 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.3) [20142641]
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 (2103試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.2) [20151293]
- 社内資料：経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル) との薬物相互作用 (2102試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.1) [20151292]
- Mesa, R.A. : Blood 2009; 113 (22), 5394-5400 [20142280]
- 社内資料：骨髄線維症患者を対象としたアジア国際共同第Ⅱ相臨床試験 (2202試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.2.1) [20142622]
- 社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (351試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20142620]
- 社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (2352試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20142621]
- Tefferi, A. and Vardiman, J.W. : Leukemia 2008; 22 (1), 14-22 [20142281]
- Barosi, G. et al. : Leukemia 2008; 22 (2), 437-438 [20142282]
- Cervantes, F. et al. : Blood 2009; 113 (13), 2895-2901 [20142283]
- 社内資料：真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (2301試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20151295]
- Barosi, G. et al. : Br. J. Haematol. 2010; 148 (6), 961-963 [20155488]
- 社内資料：急性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (C2301試験) (2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20220004]
- Harris AC, Young R, Devine S, et al. : Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22 (1), 4-10 [20220362]
- 社内資料：慢性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (D2301試験) (2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20220005]
- Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. : Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21 (6), 984-999 [20210063]
- 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (G12201試験) [20240166]
- 社内資料：In vitro 酵素阻害作用 (2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.1) [20142613]
- 社内資料：In vitro 腫瘍増殖抑制作用 (2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.2) [20142614]
- 社内資料：In vivo 腫瘍増殖抑制作用 (2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3) [20142618]
- 社内資料：In vivo サイトカイン産生抑制作用 (2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3) [20142616]
- 社内資料：In vivo (変異型JAK) 腫瘍増殖抑制作用 (2015年9月24日承認、CTD2.6.2-2.2.1) [20151290]
- 社内資料：In vivo 急性GVHD抑制作用 (2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.1) [20220001]
- 社内資料：In vivo 慢性GVHD抑制作用 (2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.2) [20220002]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

(14)

<参考>

ジャカビ®内用液小児用0.5%投与液量一覧表

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

6歳未満の小児患者に対する投与液量=用量レベル×患者の体表面積÷投与濃度

用量レベル=1回4mg/m²（6歳未満の小児患者）

体表面積		ルキソリチニブ 投与液量（1回あたり）	投与濃度
最小	最大		
0.07m ²	0.18m ²	0.1mL	5mg/mL
0.19m ²	0.31m ²	0.2mL	
0.32m ²	0.43m ²	0.3mL	
0.44m ²	0.56m ²	0.4mL	
0.57m ²	0.68m ²	0.5mL	
0.69m ²	0.81m ²	0.6mL	
0.82m ²	0.93m ²	0.7mL	
0.94m ²	1.06m ²	0.8mL	
1.07m ²	1.18m ²	0.9mL	
1.19m ²	1.31m ²	1.0mL	
1.32m ²	1.43m ²	1.1mL	
1.44m ²	1.56m ²	1.2mL	
1.57m ²	1.68m ²	1.3mL	
1.69m ²	1.81m ²	1.4mL	
1.82m ²	1.93m ²	1.5mL	

2025年8月改訂（第2版）

* 2021年8月改訂（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：4年

5α還元酵素阻害薬
前立腺肥大症治療薬
デュタステリドカプセル

日本標準商品分類番号

87249



アボルブカプセル0.5mg

Avolve Capsules 0.5mg

規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋

により使用すること

承認番号 22100AMX01821

販売開始 2009年9月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分及び他の5α還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 女性 [8.1、9.5、9.6参照]

2.3 小児等 [8.1、9.7参照]

2.4 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アボルブカプセル0.5mg
有効成分	1カプセル中 デュタステリド0.5mg
添加剤	中鎖モノ・ジグリセリド、ジブチルヒドロキシトルエン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン

3.2 製剤の性状

販売名	アボルブカプセル0.5mg
剤形・性状	淡黄色不透明の軟カプセル剤
識別コード	GX CE2
形状 (全長×厚さ)	 約19.3mm×約6.6mm
質量	599mg

4. 効能又は効果

前立腺肥大症

5. 効能又は効果に関連する注意

前立腺が肥大していない患者における有効性及び安全性は確認されていない。国内臨床試験では前立腺体積30mL以上の患者を対象とした。[17.1.1、17.1.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュタステリドとして1回0.5mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

投与開始初期に改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常6ヵ月間の治療が必要である。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと。[2.2、2.3、9.5-9.7参照]

8.2 本剤投与前に直腸診や他の前立腺癌の検査を実施すること。また、本剤投与中においても定期的にこれらの検査を実施すること。

8.3 本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるので、以下の点に注意すること。

・PSA値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前のPSA値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。

・本剤は、前立腺癌の存在下であっても、投与6ヵ月後にPSA値を約50%減少させる。したがって、本剤を6ヵ月以上投与している患者のPSA値を評価する際には、測定値を2倍した値を目安として基準値と比較すること。なお、PSA値は、本剤投与中止後6ヵ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。

・本剤投与中におけるPSA値の持続的増加に対しては、前立腺癌の発現や本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。

・本剤投与中において、free/total PSA比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSAを使用する場合には、測定値の調整は不要である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。[2.4参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

本剤は主に肝臓で代謝される。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない。[16.4.1参照]

9.5 妊婦

女性には投与しないこと。ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。[2.2、8.1参照]

9.6 授乳婦

女性には投与しないこと。本剤が乳汁中に移行するかは不明である。[2.2、8.1参照]

9.7 小児等

小児等には投与しないこと。小児等に対する適応はなく、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。[2.3、8.1参照]

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等 [16.7.1参照]	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4による本剤の代謝が阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

肝機能障害（1.5%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
* 過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応、発疹、痒疹症、限局性浮腫、血管性浮腫
精神神経系	リビドー減退	浮動性めまい	抑うつ気分、味覚異常

	1%以上	1%未満	頻度不明
生殖系及び乳房障害	勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	射精障害	精巣痛、精巣腫脹
皮膚			脱毛症（主に体毛脱落）、多毛症
消化器		腹部不快感	下痢
その他		倦怠感	血中CK増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは噛んだり開けたりせずに服用させること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において、18～52歳の健康成人（本剤群：27例、プラセボ群：23例）を対象に、52週間の投与期間及び24週間の投与後追跡期間を通して、本剤0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与52週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ23、26及び18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。本剤群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24週間の追跡期間後においても23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、本剤群の2例において、投与52週目に投与前値から90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡24週目には軽快した。本剤の精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。

15.1.2 市販後において、本剤を投与された患者で男性乳癌が報告されている。デュタステリドと男性乳癌の発現との関連性は不明である。なお、2～4年間の海外臨床試験（4325例）において3例の乳癌が報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では2例（曝露期間10週間、11ヵ月）、プラセボのみが投与された症例では1例報告されている。国内臨床試験での報告はない。

15.1.3 白人を主体とした50～75歳の男性8231例（生検により前立腺癌が陰性かつPSA値2.5～10.0ng/mL）を対象とした4年間の国際共同試験（日本人57例を含む）において、Modified Gleason Score^(註)8～10の前立腺癌の発現率がプラセボ群（0.5%）に対し本剤群（1.0%）において高かった（相対リスク2.06 [95%信頼区間：1.13～3.75]）との報告がある^{(1)～(3)}。

注）組織学的悪性度の指標

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを2010ng/匹/日または静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（本剤を服用した男性の精液5mLを介して100%吸収されると仮定した場合に、体重50kgの女性が曝露される推定最大曝露量の186倍に相当する）の雌胎児1例に、本剤投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。

15.2.2 ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約141倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると思われる腫瘍の発生は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤1～20mg^(註)を単回経口投与した時、投与後2.0～2.3時間に最高血漿中薬物濃度（Cmax）に達し、みかけの分布容積は232～298Lであった。Cmaxは投与量に依存して増加し、終末相の消失半減期（t_{1/2}）は89～174時間であり、消失は非線形であった。

16.1.2 反復投与

前立腺肥大症患者に本剤0.05～2.5mg^(註)を1日1回6ヵ月間反復経口投与した時、0.5mgではおよそ投与5ヵ月で定常状態に達し、6ヵ月での血漿中薬物濃度は44.82±17.91ng/mLであった。0.5mg投与の定常状態におけるt_{1/2}は3.4±1.2週間であり、消失は非線形であった。

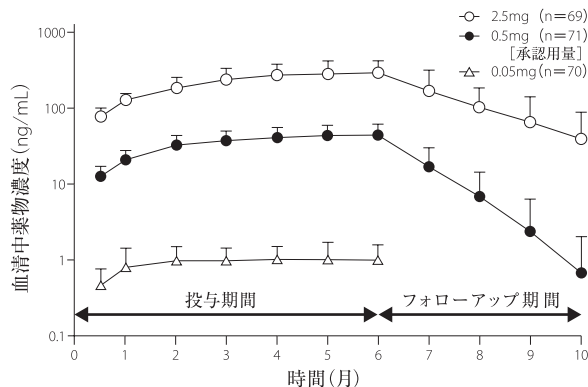


図1 反復経口投与後の血漿中デュタステリド濃度の推移（平均値±SD）

（0.05mgの投与終了後は定量下限未満）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤2.5mg^(註)を食後単回経口投与した時、薬物動態パラメータに若干の変化を認め、AUC_{0-∞}は空腹時投与の2573から2197ng・hr/mLに減少した。なお、この変化は臨床に影響を与えるものではない。

16.2.2 生物学的利用率

健康成人に本剤0.5mgを単回経口投与した時、生物学的利用率は59%であった（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

In vitro試験において、デュタステリド（2000ng/mL）のヒト血清蛋白結合率は99.8%と高く、血清アルブミン、α₁-酸性糖蛋白、コルチコステロイド結合グロブリン及び性ホルモン結合グロブリンに対する結合率は、それぞれ99.0%、96.6%、89.2%及び87.6%であった。また、これらの蛋白に対する結合率は20～2000ng/mLの範囲で線形であった（限外ろ過法）。

16.3.2 精液移行

健康成人に本剤0.5mgを反復経口投与した時、精液中/血漿中薬物濃度比は平均11.5%であった（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝酵素

In vitro試験において、デュタステリドはCYP3A4/CYP3A5によって水酸化されたが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び2E1では代謝されなかった。[9.3.2、10.参照]

* 16.4.2 代謝酵素阻害

In vitro試験において、デュタステリドはCYP1A2、2C9及び2D6活性を阻害しなかったが、CYP2C19及び3A4活性を阻害し、IC₅₀は50μMであった。

* 16.4.3 代謝酵素誘導

In vitro試験において、デュタステリドはPXR活性化によるCYP3A4誘導能を示さなかった。

16.4.4 主代謝物

前立腺肥大症患者に本剤0.5mgを1日1回反復経口投与した時、主代謝物として1,2-二水素化体、4'-水酸化体、6'-水酸化体が確認された。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

健康成人に本剤1～20mg^(註)を単回経口投与した時、投与後48時間以内の尿中に未変化体は検出されなかった。

16.5.2 反復投与

健康成人に本剤0.5mgを1日1回6ヵ月以上反復経口投与した時、糞中に約5%の未変化体が排泄され、関連物質（未変化体＋代謝物）として約42%が回収された。尿中への未変化体の排泄は0.1%未満であり、関連物質の排泄も微量であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

24～87歳の健康成人に本剤5mg^(註)を単回経口投与した時、50～69歳及び70歳以上の年齢群のt_{1/2}は49歳以下の年齢群に比べて延長し、AUC_{0-∞}は約20%増加した。なお、この変化は臨床に影響を与えるものではない（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A4阻害作用を有する薬剤

(1) In vitro試験において、デュタステリドの酸化的代謝はCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾールによって阻害された。[10.2参照]

(2) CYP3A4阻害薬と本剤の薬物相互作用試験は実施されていないが、臨床試験で血漿中薬物濃度が測定された患者データの母集団薬物動態解析の結果、ペラパミル塩酸塩又はジルチアゼム塩酸塩との併用により本剤のクリアランスが低下した（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 その他の薬剤

本剤0.5mgあるいは5mg^(注)と、コレステラミン、ワルファリン、ジゴキシン、タムスロシン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩との併用において薬物相互作用は認められなかった（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

前立腺体積30mL以上の前立腺肥大症患者を対象とした二重盲検比較試験（1日1回24週間経口投与）⁴⁾において、用量依存的な前立腺体積の減少が認められた。本剤0.5mgはプラセボに比し、前立腺体積を有意に減少させ、I-PSS（国際前立腺症状スコア）及び最大尿流率を有意に改善した。

表1 前立腺体積の投与前後の変化

		プラセボ (70例)	0.05mg ^(注) (67例)	0.5mg (70例)	2.5mg ^(注) (67例)
投与前	平均値(SD)	45.7(20.26)	44.4(14.22)	45.4(15.20)	41.0(13.61)
	平均値(SD)	42.1(21.26)	37.9(14.72)	34.6(14.66)	30.7(11.85)
24週後	変化率 (%)	-8.7	-15.5	-25.3	-25.6
	p値	-	0.021	<0.001	<0.001

単位 (mL)、変化率は線形モデルによる調整済み平均値

副作用発現頻度は、本剤0.05mgで6%（4/70例）、本剤0.5mgで15%（11/71例）及び本剤2.5mgで13%（9/69例）であった。主な副作用は、本剤0.05mgで勃起不全3%（2/70例）、本剤0.5mgでリビドー減退4%（3/71例）、勃起不全3%（2/71例）及び射精障害3%（2/71例）、本剤2.5mgで勃起不全4%（3/69例）及びリビドー減退1%（1/69例）であった。[5.参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

前立腺体積30mL以上の前立腺肥大症患者を対象とした二重盲検比較試験（1日1回52週間経口投与）⁵⁾において、本剤0.5mgはプラセボに比し、I-PSS及び最大尿流率を有意に改善し、前立腺体積を有意に減少させた。

表2 I-PSS、最大尿流率及び前立腺体積の投与前後の変化

評価項目		投与群		p値
		プラセボ (181例)	0.5mg (184例)	
I-PSS (点)	投与前	平均値 (SD)	16.0 (6.01)	16.6 (6.56)
	52週後	平均値 (SD)	12.4 (6.32)	11.1 (6.82)
		変化量	-3.7	-5.3
最大尿流率 (mL/sec)	投与前	平均値 (SD)	11.2 (4.41)	11.2 (4.13)
	52週後	平均値 (SD)	11.9 (4.82)	13.4 (5.75)
		変化量	0.7	2.2
前立腺体積 (mL)	投与前	平均値 (SD)	49.4 (17.16)	50.2 (19.79)
	52週後	平均値 (SD)	44.7 (17.36)	35.1 (19.04)
		変化率 (%)	-10.8	-33.8

変化率及び変化量は線形モデルによる調整済み平均値

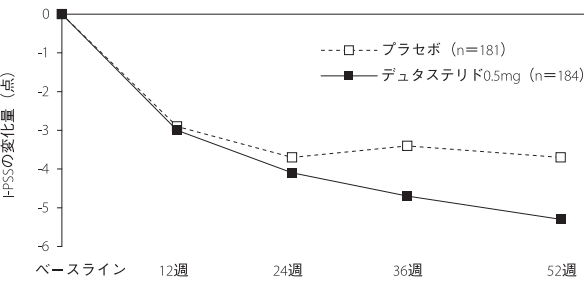


図1 I-PSSのベースラインからの変化量の推移
(変化量は線形モデルによる調整済み平均値)

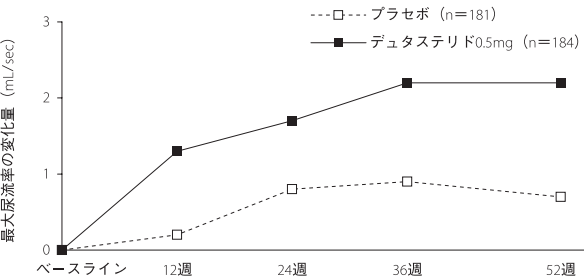


図2 最大尿流率のベースラインからの変化量の推移
(変化量は線形モデルによる調整済み平均値)

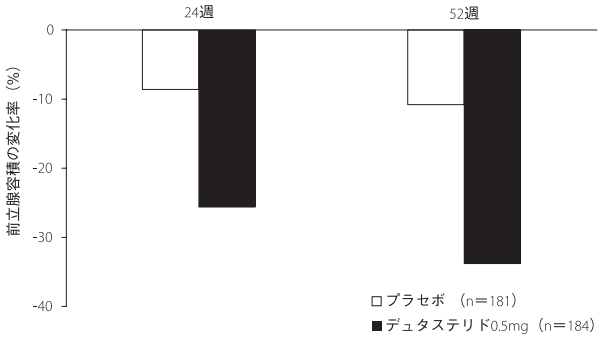


図3 前立腺体積のベースラインからの変化率の推移
(変化率は線形モデルによる調整済み平均値)

副作用発現頻度は、本剤0.5mgで6%（12/193例）であった。主な副作用は、勃起不全2%（4/193例）、浮動性めまい1%（2/193例）及びリビドー減退1%（2/193例）であった。[5.参照]
注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デュタステリドは、テストステロンをジヒドロテストステロンへ変換する1型及び2型5α還元酵素を阻害する。ジヒドロテストステロンは前立腺肥大に関与する主なアンドロゲンである。

18.2 *In vitro*及び動物における成績

18.2.1 5α還元酵素阻害作用

*In vitro*において、ヒト1型及び2型5α還元酵素を阻害した⁶⁾。また、去勢ラットにおいて、外因性に投与したテストステロンの前立腺におけるジヒドロテストステロンへの変換を阻害した。

18.2.2 前立腺組織中のジヒドロテストステロン濃度低下作用

ラットに反復投与することにより、前立腺組織中ジヒドロテストステロン濃度を低下させた。

18.2.3 前立腺縮小作用及び肥大抑制作用

ラットに反復投与することにより、前立腺を縮小させた⁷⁾。また、去勢ラットに反復投与することにより、テストステロン誘発前立腺肥大を抑制した。

18.3 ヒトにおける成績

18.3.1 血清中のジヒドロテストステロン濃度低下作用

前立腺肥大症患者に本剤0.05～2.5mg^(注)を1日1回反復経口投与した時、血清中ジヒドロテストステロン濃度は投与2週までに速やかに低下した。反応は用量依存性であり、投与6カ月の0.5mgによる減少は89.7%と2.5mgと同程度で最大であった。

18.3.2 前立腺組織中のジヒドロテストステロン濃度低下作用

前立腺肥大症患者に本剤0.5mgを1日1回反復経口投与した時、投与3カ月の前立腺組織中ジヒドロテストステロン濃度はプラセボ投与と比較して93%減少した（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

19. 有効成分に関する理化学的知見

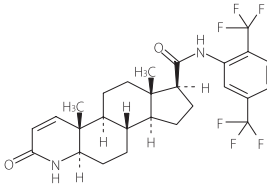
一般名称：デュタステリド (Dutasteride)

化学名：N-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ene-17β-carboxamide

分子式：C₂₇H₃₀F₆N₂O₂

分子量：528.53

化学構造式：



性状：白色～微黄色の粉末である。

融点：242～250℃

分配係数 (log P)：4.9 (1-オクタノール/水系)

20. 取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

22. 包装

30カプセル [10カプセル (PTP) ×3]

90カプセル [10カプセル (PTP) ×9]

23. 主要文献

- 1) Andriole GL, et al. : N Engl J Med. 2010 ; 362 : 1192-1202
- 2) Theoret MR, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 365 : 97-99
- 3) Akaza H, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2011 ; 41 : 417-423
- 4) 塚本泰司ほか：泌尿紀要. 2009 ; 55 : 209-214
- 5) Tsukamoto T, et al. : Int J Urol. 2009 ; 16 : 745-750
- 6) Tian G, et al. : Biochemistry. 1995 ; 34 : 13453-13459
- 7) Bramson HN, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997 ; 282 : 1496-1502

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
メディカル・インフォメーション
TEL : 0120-561-007 (9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)
<https://jp.gsk.com>

25. 保険給付上の注意

- 25.1 本製剤の効能又は効果は、「前立腺肥大症」であること。
- 25.2 本製剤が「男性における男性型脱毛症」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1

N16
2026年9月改訂（第9版）
* 2026年2月改訂（第8版）

貯 法：冷所保存
* 有効期間：〈リアルダ錠1200mg〉36箇月
〈リアルダ錠600mg〉60箇月

日本標準商品分類番号

872399

潰瘍性大腸炎治療剤

メサラジン

処方箋医薬品^{注)}

リアルダ[®]錠1200mg リアルダ[®]錠600mg LIALDA[®] Tablets 1200mg LIALDA[®] Tablets 600mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

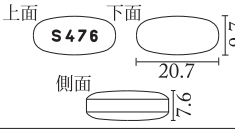
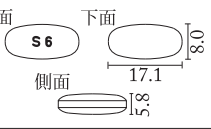
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者〔交叉アレルギーを発現するおそれがある。〕
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リアルダ錠1200mg	リアルダ錠600mg
有効成分	1錠中 日局 メサラジン 1200mg	1錠中 日局 メサラジン 600mg
添加剤	カルメロースナトリウム、カルナウバロウ、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、クエン酸トリエチル、酸化チタン、三二酸化鉄、マクロゴール6000	

3.2 製剤の性状

販売名	リアルダ錠1200mg	リアルダ錠600mg
性状	赤褐色で楕円形のフィルムコーティング錠（腸溶錠）	
外形（mm）		
重量（mg）	1385	711
識別コード	S476	S6

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

6. 用法及び用量

通常、成人にはメサラジンとして1日1回2,400mgを食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして1日1回4,800mgを食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回40mg/kgを食後経口投与するが、2,400mgを上限とする。活動期は、通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回80mg/kgを食後経口投与するが、4,800mgを上限とし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 活動期の用量を投与する場合は、投与開始8週間を目安に有効性を評価し、漫然と継続しないこと。

7.2 本剤をメサラジン注腸剤又は坐剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。[9.2.2、9.3.2、9.8 参照]

7.3 小児に対する1日投与量については、下表を目安とすること。[9.7、17.1.4、17.1.5 参照]

体重	活動期	寛解期
	投与量（mg/日）	投与量（mg/日）
23kg超35kg以下	2,400	1,200
35kg超50kg以下	3,600	1,800
50kg超	4,800	2,400

7.4 使用製剤（本剤1200mg錠及び600mg錠）を切替える場合は、患者の状態を慎重に観察すること。[17.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全が報告されているため、投与中は腎機能を検査するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.2 肝機能障害、肝炎、黄疸が報告されているため、投与中はAST、ALT等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.3 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 膵炎があらわれることがあるので、投与期間中は血清アミラーゼの検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 メサラジンにより過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者
腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。腎障害がさらに悪化するおそれがある。[2.3 参照]

9.2.2 腎機能の低下している患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。中等度から重度の腎障害患者は臨床試験では除外されている。[7.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害がさらに悪化するおそれがある。[2.4 参照]

9.3.2 肝機能の低下している患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。中等度から重度の肝障害患者は臨床試験では除外されている。[7.2 参照]

9.5 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こと。なお、動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。メサラジンでヒト乳汁中へ移行することが報告されている¹⁻³⁾。また、乳児に下痢が起きることが報告されている^{4,5)}。

9.7 小児等

体重18kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、17.1.4、17.1.5 参照]

9.8 高齢者

十分観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。[7.2 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン メルカプトプリン水和物	骨髓抑制があらわれ るおそれがある。	メサラジンがチオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.2 心膜炎（0.1～1%未満）、心筋炎（頻度不明）、胸膜炎（頻度不明）

胸部痛、心電図異常、胸水等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 間質性肺疾患（間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）（0.1～1%未満）

呼吸困難、胸痛、咳嗽があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.4 脾炎（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.5 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全（いずれも頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.6 肝機能障害、肝炎、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、肝炎、黄疸があらわれることがある。[8.2 参照]

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

11.1.8 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.9 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（頻度不明）

発熱、倦怠感、関節痛、筋痛等の全身症状や、皮膚（紅斑、紫斑）、肺（血痰）、腎臓（血尿、蛋白尿）等の臓器症状があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒症、発疹、アレルギー反応	蕁麻疹、顔面浮腫、血管浮腫
血液		貧血、好酸球数増加	
消化器	潰瘍性大腸炎の悪化、アミラーゼ増加	腹部膨満、腹痛、下痢、血便排泄	大腸炎、消化不良、鼓腸、悪心、嘔吐
肝臓	ビリルビン増加	Al-P増加、ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加	
腎臓・泌尿器	尿中N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）増加	尿中蛋白陽性、尿中血陽性	クレアチニン増加
その他	頭痛	発熱、脱毛症、浮動性めまい、傾眠、筋肉痛、CRP増加	無力症、疲労、関節痛、背部痛、頻脈、ざ瘡、ループス様症候群

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、本剤をPTPシートから取り出し一包装調剤することは避けること。

14.1.2 乳鉢による粉砕は行わないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 服用直前にPTPシートから錠剤を取り出させること。

14.3 薬剤投与時の注意

本剤は放出制御製剤であることより、かまずに服用すること。

14.4 薬剤投与後の注意

14.4.1 便中に錠剤が認められることがある。

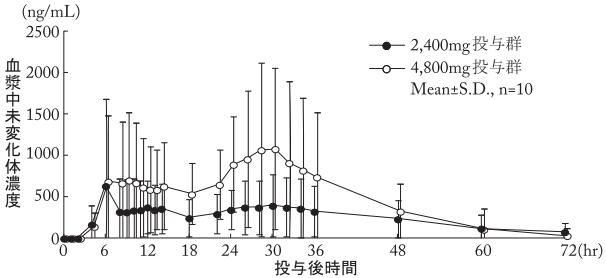
14.4.2 尿中のメサラジン又はその代謝物は、排尿後、次亜塩素酸塩を含有する漂白剤と接触することにより変色することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したときの血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)	t _{1/2} (hr)
未変化体 (メサラジン)	2,400	900±922	25.0 (6.00–34.0)	10.5±6.95 ^{c)}
	4,800	1591±932	26.0 (6.00–34.0)	6.55±1.76 ^{d)}
アセチル体 (代謝物)	2,400	1398±765	25.0 (6.00–36.0)	7.62±3.92 ^{e)}
	4,800	2548±1192	26.0 (6.00–34.0)	5.74±4.09 ^{e)}

a) Mean±S.D.,n=10

b) Median (Min–Max) ,n=10

c) Mean±S.D.,n=4

d) Mean±S.D.,n=3

e) Mean±S.D.,n=6

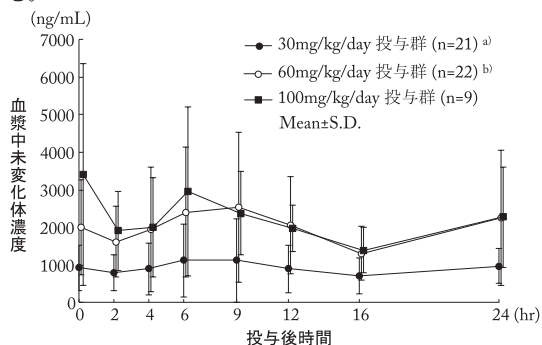
16.1.2 反復投与**(1) 成人**

健康成人に本剤を1日1回7日間反復経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したときの血漿中未変化体濃度は、いずれの用量とともに反復経口投与後48時間で定常状態に達した。反復経口投与の最終回投与時の血漿中未変化体濃度の推移は、見かけ上t_{lag}が消失したが単回経口投与時と類似していた⁶⁾。

(2) 小児

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者に本剤^{注)}を1日1回7日間反復経口投与（メサラジンとして30mg/kg、60mg/kg、100mg/kg）したときの血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁷⁾（外国人データ）。

注) 未承認製剤（300mg錠、添加剤の配合量が異なる600mg錠）を含む。



a) 2hr, 4hr; n=20

b) 9hr; n=21

薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg/day)	n	AUC _{ss} ^{a)} (hr・ng/mL)	C _{max,ss} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)
未変化体 (メサラジン)	30	21	21411±11081	1884±1018	6.00 (0.00–24.0)
	60	22	46173±22864	3825±1979	8.98 (0.00–24.0)
	100	9	49213±17664	4314±2602	1.98 (0.00–24.0)
アセチル体 (代謝物)	30	21	30942±13743	2396±1217	9.00 (0.00–24.0)
	60	22	58119±22729	4113±1641	7.48 (0.00–24.0)
	100	9	63067±21752	4968±2911	1.98 (0.00–24.0)

a) Mean±S.D.

b) Median (Min–Max)

16.2 吸収**16.2.1 単回投与**

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したとき、未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率は22.7%、17.1%であった⁶⁾。

16.2.2 反復投与

健康成人に本剤を1日1回7日間反復経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したとき、未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率は22.6%、15.1%で、絶食単回経口投与と同程度であった⁶⁾。

16.2.3 食事の影響

健康成人に本剤を単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したときの血漿中未変化体及びアセチル体の濃度推移、尿中排泄率及び吸収率に、食事による著しい影響は認められなかった⁶⁾。

16.3 分布**16.3.1 分布容積**

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したときのみかけの分布容積（V_z/F）は、1,735L、1,072Lであった⁶⁾。

16.3.2 血漿蛋白結合率

メサラジンのヒト血漿蛋白結合率は42.9%、アセチル体のヒト血漿蛋白結合率は78.2%あるいは83%であった^{8,9)}（*in vitro*、外国人データ）。

16.4 代謝

メサラジンは、主に消化管粘膜のN-アセチルトランスフェラーゼ（NAT）によりアセチル体（N-アセチルメサラジン）に速やかに代謝される^{10,11)}。なお、ヒトにおいて、メサラジンは大部分がNAT1によりアセチル化されることから、CYPを介した他の薬物との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた^{12,13)}。

16.5 排泄**16.5.1 単回投与**

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したとき、投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の0.753%、1.14%、アセチル体の尿中排泄率は22.0%、15.9%であった⁶⁾。

16.5.2 反復投与

健康成人に本剤を1日1回7日間反復経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したとき、絶食時と食後で合計排泄量は同程度であった⁶⁾。

16.7 薬物相互作用

一般的な4種の抗菌剤（アモキシシリン、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、スルファメトキサゾール）の薬物動態に対する本剤の影響を検討した結果、薬物相互作用は認められなかった¹⁴⁾。

17. 臨床成績**17.1 有効性及び安全性に関する試験****17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（活動期の潰瘍性大腸炎患者）**

軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤1200mg錠1日1回4錠（メサラジンとして4,800mg）、pH依存型メサラジン放出調節剤1日3回9錠（メサラジンとして3,600mg）を投与した二重盲検群間比較試験（投与期間8週間）において、本剤の活動期の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた。副作用発現頻度は、本剤投与群で26.4%（37/140例）であった。主な副作用は、尿中NAG増加及び血中ビリルビン増加各5.0%（7/140例）、アミラーゼ増加2.1%（3/140例）であった¹⁵⁾。

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（投与期間：8週間）

投与群	UC-DAIスコア ^{a)} の変化量		寛解率 ^{b)}	
	平均値 [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]	寛解率 (%) [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]
本剤 (1日1回製剤) 4,800mg/日	-2.6 [-3.0–-2.1] (134例)	-0.7 [-1.3–-0.1]	43.4 [34.9–52.1] (59/136例)	12.8 [1.4–24.3]
メサラジン (1日3回製剤) 3,600mg/日	-1.8 [-2.3–-1.4] (129例)	–	30.5 [22.8–39.2] (40/131例)	–

a) 排便回数、血便、直腸からS状結腸までの内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の4つの評価項目をそれぞれ0～3の4段階でスコア化し、合計したスコア（スコアの範囲：0～12）。

b) 投与期終了時のUC-DAIスコアが2以下かつ血便スコアが0の症例を寛解と定義し、寛解となった症例数の割合として算出した。

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（寛解期の潰瘍性大腸炎患者）

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤1200mg錠1日1回2錠（メサラジンとして2,400mg）、時間依存型メサラジン放出調節剤1日3回9錠（メサラジンとして2,250mg）を投与した二重盲検群間比較試験（投与期間48週間）において、本剤の寛解期の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた。

副作用発現頻度は、本剤投与群で17.0%（17/100例）であった。主な副作用は、潰瘍性大腸炎4.0%（4/100例）、尿中NAG増加及び腹部膨満各2.0%（2/100例）であった¹⁶⁾。

寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（投与期間：48週間）

投与群	血便の非発現率		再燃率 ^{a)}	
	非発現率（%） [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]	再燃率（%） [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]
本剤 (1日1回製剤) 2,400mg/日	84.8 [76.2–91.3] (84/99例)	6.8 [-3.9–17.6]	13.1 [7.2–21.4] (13/99例)	-4.9 [-14.9–5.2]
メサラジン (1日3回製剤) 2,250mg/日	78.0 [68.6–85.7] (78/100例)	–	18.0 [11.0–26.9] (18/100例)	–

a) 投与期終了時の血便スコアが1以上、かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し、再燃となった症例数の割合として算出した。

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験（寛解期の潰瘍性大腸炎患者）

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤1200mg錠^{注1)} 1日1回2錠（メサラジンとして2,400mg）を8週間投与した後、本剤600mg錠^{注1)} 1日1回4錠（メサラジンとして2,400mg）を8週間投与した非盲検非対照試験を実施した。その結果、本剤1200mg錠投与時及び本剤600mg錠投与時いずれにおいても血便の非発現率^{注2)} は100%（23/23例）であり、薬剤切替え前後で血便の非発現率に変化はなかった。

副作用発現頻度は、本剤1200mg錠投与時には0%（0/23例）、本剤600mg錠投与時には4.3%（1/23例、血尿のみ）であった¹⁷⁾。
[7.4 参照]

17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（17歳未満の活動期の潰瘍性大腸炎患者）

軽症～中等症の17歳未満の活動期の潰瘍性大腸炎患者（体重18kg以上90kg以下^{注3)}）を対象として、本剤^{注4)} を1日1回、体重に応じ下表のとおり投与した非盲検非対照試験（投与期間8週間）を実施した。主要評価項目である臨床的寛解率^{注5)} [95%信頼区間]（FAS）は、25.9% [11.1%–46.3%]（7/27例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値10%を上回った。副作用発現頻度は、18.5%（5/27例）であった。副作用は、薬物不耐性及び残留製品存在各7.4%（2/27例）、便秘及び尿中NAG増加各3.7%（1/27例）であった。なお、体重18kg以上23kg以下の患者は2例組み入れられたが、いずれの患者も早期に試験を中止した¹⁸⁾。[7.3、9.7 参照]

体重に応じた投与量

体重	投与量（mg/日）	製剤及び錠数
18kg以上23kg以下 ^{a)}	1,800	300mg錠を6錠
23kg超35kg以下	2,400	600mg錠を4錠
35kg超50kg以下	3,600	600mg錠を6錠
50kg超90kg以下	4,800	1200mg錠を4錠

a) 小児の活動期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回80mg/kgを食後経口投与するが、4,800mgを上限とし、患者の状態により適宜減量する。」である。

17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験（17歳未満の寛解期の潰瘍性大腸炎患者）

17歳未満の寛解期の潰瘍性大腸炎患者（体重18kg以上90kg以下^{注6)}）を対象として、本剤^{注4)} を1日1回、体重に応じ下表のとおり投与した非盲検非対照試験（投与期間48週間）を実施した。主要評価項目である血便の非発現率^{注7)} [95%信頼区間]（FAS）は、73.9% [51.6%–89.8%]（17/23例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値50%を上回った。副作用発現頻度は、13.0%（3/23例）であった。副作用は、外耳炎、頭痛、耳不快感、咳嗽、口腔咽頭不快感、腹痛、便秘及び下痢各4.3%（1/23例）であった。なお、体重18kg以上23kg以下の患者の組み入れはなかった¹⁹⁾。[7.3、9.7 参照]

体重に応じた投与量

体重	投与量（mg/日）	製剤及び錠数
18kg以上23kg以下 ^{a)}	900	300mg錠を3錠
23kg超35kg以下	1,200	600mg錠を2錠
35kg超50kg以下	1,800	600mg錠を3錠
50kg超90kg以下	2,400	1200mg錠を2錠

a) 小児の寛解期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回40mg/kgを食後経口投与するが、2,400mgを上限とする。」である。

注1) 600mg錠と1200mg錠の生物学的同等性を評価する試験は実施されていない。

注2) 本剤1200mg錠又は本剤600mg錠が投与された期間に評価された全ての時点でのUC-DAIスコアの血便スコアが0の症例を血便の非発現と定義し、血便の非発現となった症例数の割合として算出した。

注3) 小児の活動期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回80mg/kgを食後経口投与するが、4,800mgを上限とし、患者の状態により適宜減量する。」である。

注4) 未承認製剤（300mg錠）を含む。

注5) 投与期終了時のUC-DAIスコアの血便スコアが0かつ排便回数スコアが0の症例を臨床的寛解と定義し、臨床的寛解となった症例数の割合として算出した。

注6) 小児の寛解期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回40mg/kgを食後経口投与するが、2,400mgを上限とする。」である。

注7) 投与期48週までに評価された全ての時点でのUC-DAIスコアの血便スコアが0の症例を血便の非発現と定義し、血便の非発現となった症例数の割合として算出した。試験を途中で中止した場合は、中止した時点までに測定した血便スコアが0であれば血便の非発現とした。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メサラジンは、活性酸素種産生の抑制²⁰⁻²⁴⁾、活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制²⁵⁻²⁷⁾、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ （PPAR- γ ）活性化²⁸⁾、核内因子 κ B（NF- κ B）活性化の抑制²⁹⁻³¹⁾、アラキドン酸代謝物産生の抑制^{32,33)}及びホスホリパーゼD活性化³⁴⁾を示し、これらの作用機序により有効性を示すと考えられている。

18.2 潰瘍性大腸炎モデルに対する有効性

メサラジンは、カラゲニン誘発潰瘍性大腸炎モデル（モルモット）³⁵⁾、酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデル（ラット）³⁶⁾及び2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸誘発潰瘍性大腸炎モデル（ラット）³⁷⁾において潰瘍発生率あるいは損傷スコアを低下させる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

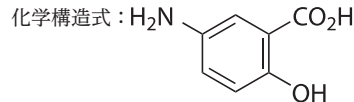
一般的名称：メサラジン（Mesalazine）

化学名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153.14

性状：白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。



22. 包装

〈リアルダ錠1200mg〉

PTP：56錠（8錠×7）、224錠（8錠×28）

〈リアルダ錠600mg〉

PTP：100錠（10錠×10）

23. 主要文献

- 1) Jenss, H. et al. : Am. J. Gastroenterol. 1990 ; 85 (3) : 331
- 2) Christensen, L. A. et al. : Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1994 ; 73 (5) : 399-402
- 3) Klotz, U. et al. : Lancet. 1993 ; 342 (8871) : 618-619
- 4) Nelis, G. F. : Lancet. 1989 ; 1 (8634) : 383
- 5) Ito, S. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993 ; 168 (5) : 1393-1399
- 6) 持田製薬社内資料：国内第Ⅰ相試験－健康成人における単回及び反復投与試験－（リアルダ錠：2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.5）
- 7) 持田製薬社内資料：海外第Ⅰ相試験－小児の潰瘍性大腸炎を対象とした、本剤投与後の安全性及び薬物動態を評価する試験－（リアルダ錠：2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.30）
- 8) Klotz, U. et al. : Arzneimittelforschung. 1985 ; 35 (3) : 636-639
- 9) Rasmussen, S. N. et al. : Gastroenterology. 1982 ; 83 (5) : 1062-1070
- 10) Haagen Nielsen, O. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 16 (6) : 738-740

- 11) De Vos, M. : Clin. Pharmacokinet. 2000 ; 39 (2) : 85-97
- 12) Ricart, E. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2002 ; 97 (7) : 1763-1768
- 13) Cantilena, L. R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 44 (12) : 1405-1411
- 14) Pierce, D. et al. : Drug Des. Devel. Ther. 2014 ; 8 : 529-543
- 15) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－メサラジンを対照とした軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討－（リアルダ錠：2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.18）
- 16) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－メサラジンを対照とした寛解期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討－（リアルダ錠：2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.17）
- 17) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした、1200mg錠から600mg錠への切替えにおける有効性及び安全性の検討－（リアルダ錠：2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.6）
- 18) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎における有効性、安全性及び薬物動態の検討－（リアルダ錠：2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.4）
- 19) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－寛解期の小児潰瘍性大腸炎における有効性、安全性及び薬物動態の検討－（リアルダ錠：2025年6月24日承認、CTD 2.7.6.5）
- 20) Simmonds, N. J. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1999 ; 13 (3) : 363-372
- 21) Valentine, J. F. : Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001 ; 281 (4) : G1044-G1050
- 22) Kennedy, M. et al. : Int. J. Mol. Med. 1999 ; 4 (4) : 437-443
- 23) Cavicchi, M. et al. : Gastroenterology. 2000 ; 118 (4) : A804
- 24) Horváth, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2008 ; 581 (3) : 315-323
- 25) Sandoval, M. et al. : Gastroenterology. 1997 ; 113 (5) : 1480-1488
- 26) McKenzie, S. M. et al. : Gut. 1999 ; 44 (2) : 180-185
- 27) Lutz, J. et al. : Adv. Exp. Med. Biol. 1994 ; 361 : 327-332
- 28) Rousseaux, C. et al. : J. Exp. Med. 2005 ; 201 (8) : 1205-1215
- 29) Kaiser, G. C. et al. : Gastroenterology. 1999 ; 116 (3) : 602-609
- 30) Yan, F. et al. : J. Biol. Chem. 1999 ; 274 (51) : 36631-36636
- 31) Bantel, H. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2000 ; 95 (12) : 3452-3457
- 32) Schmidt, C. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 1996 ; 13 (7) : 417-425
- 33) Zijlstra, F. J. et al. : Agents Actions. 1993 ; 38 Spec No : C122-C124
- 34) Gómez-Muñoz, A. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 2001 ; 1533 (2) : 110-118
- 35) Goto, M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 2001 ; 53 (12) : 1711-1720
- 36) Rodrigues, L. V. et al. : Phytother. Res. 2002 ; 16 (3) : 267-272
- 37) Tozaki, H. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1999 ; 51 (10) : 1107-1112

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
 東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
 TEL 03-5229-3906 0120-189-522
 FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



持田製薬株式会社
 MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

26.2 提携



nographarma

* 2024年11月改訂（第4版）
* 2024年5月改訂（第3版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤
(ホスホジエステラーゼ5阻害剤)

処方箋医薬品^{注)}
タダラフィル錠

日本標準商品分類番号

87259

	ザルティア錠2.5mg	ザルティア錠5mg
承認番号	22600AMX00007000	22600AMX00008000
販売開始	2014年4月	2014年4月

ザルティア[®]錠2.5mg ザルティア[®]錠5mg Zalutia[®] Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

Z6

1. 警告

- 1.1 本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。[2.2、10.1参照]
- 1.2 死亡例を含む心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているので、本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。[2.4.1-2.4.5、8.1、11.2、15.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者 [1.1、10.1参照]
- 2.3 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者 [10.1参照]
- 2.4 次に掲げる心血管系障害を有する患者 [これらの患者は臨床試験では除外されている。]
- 2.4.1 不安定狭心症のある患者 [1.2、8.1、15.1.1参照]
- 2.4.2 心不全（NYHA分類Ⅲ度以上）のある患者 [1.2、8.1、15.1.1参照]
- 2.4.3 コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧＜90/50mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧＞170/100mmHg）のある患者 [1.2、8.1、15.1.1参照]
- 2.4.4 心筋梗塞の既往歴が最近3ヵ月以内にある患者 [1.2、8.1、15.1.1参照]
- 2.4.5 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者 [1.2、8.1、15.1.1参照]
- 2.5 重度の腎障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.6 重度の肝障害のある患者 [9.3.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザルティア錠2.5mg	ザルティア錠5mg
有効成分	1錠中 タダラフィル2.5mg	1錠中 タダラフィル5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、タルク	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、タルク

3.2 製剤の性状

販売名		ザルティア錠2.5mg	ザルティア錠5mg
性状・剤形		淡橙黄色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量		長径：約8.7mm 短径：約5.4mm 厚さ：約3.5mm 重量：約0.13g	長径：約9.7mm 短径：約6.0mm 厚さ：約4.0mm 重量：約0.18g
識別コード		Z	5Z

4. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の適用にあたっては、前立腺肥大症の診断・診療に関する国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、適切な検査により診断を確定すること。
- 5.2 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回タダラフィルとして5mgを経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあること及び投与経験が限られていることから、患者の状態を観察しながら1日1回2.5mgから投与を開始するなど考慮すること。[9.2.2参照]
- 7.2 チトクロームP450 3A4（CYP3A4）を強く阻害する薬剤を投与中の患者では、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、1日1回2.5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら適宜5mgへ増量すること。[10.2参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 他のホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。本剤投与の前に、心血管系障害の有無等を十分確認すること。[1.2、2.4.1-2.4.5、15.1.1参照]
- 8.2 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
- 8.3 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[15.1.2参照]

- 8.4 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.5 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[11.2、15.1.4参照]
- 8.6 国内において他の前立腺肥大症治療薬と併用した際の臨床効果は確認されていない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病等）のある患者

本剤の薬理作用により勃起がおこり、その結果陰茎に痛みを引きおこすおそれがある。

9.1.2 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等）のある患者

9.1.3 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者

*in vitro*試験でニトロプルシドナトリウム（NO供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。

9.1.4 網膜色素変性症患者

PDEの遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。

9.1.5 PDE5阻害剤を投与中の患者

併用使用の経験がない。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害患者

投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇する。また、これらの患者は本剤の曝露が増加する可能性があるため臨床試験では除外されている。[2.5、16.6.1（2）参照]

9.2.2 中等度の腎障害患者

本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。[7.1、16.6.1（1）参照]

9.2.3 軽度の腎障害患者

[16.6.1（1）参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者

投与しないこと。これらの患者は臨床試験では除外されている。[2.6参照]

9.3.2 軽度・中等度の肝障害患者

これらの患者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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及びNO供与剤 ニログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド ニコランジル等 [1.1、2.2参照]	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある ^{1) -3)} 。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介するNOの降圧作用が増強する。
sGC刺激剤 リオシグアト（アデムパス） [2.3参照]	併用により、血圧低下を起こすおそれがある。	併用により、細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン テラプレビル グレープフルーツジュース等 [7.2、16.7.1参照]	強いCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤、国内未発売）との併用により、本剤のAUC及びC _{max} が312%及び22%増加するとの報告がある ⁴⁾ 。	CYP3A4阻害によるクリアランスの減少。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル インジナビル サキナビル ダルナビル等 [16.7.2参照]	リトナビルとの併用により、本剤のAUCが124%増加するとの報告がある ⁴⁾ 。	
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール等	リファンピシンとの併用により、本剤のAUC及びC _{max} がそれぞれ88%及び46%低下するとの報告がある ⁵⁾ 。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。
α遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等 [16.7.3（1）参照]	ドキサゾシンとの併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ9.81mmHg及び5.33mmHg下降するとの報告がある ⁶⁾ 。また、α遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。患者背景を考慮して治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ慎重に投与すること。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
降圧剤 アムロジピン メトプロロール エナラプリル カンデサルタン等	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（単剤又は多剤）との併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ8mmHg及び4mmHg下降するとの報告がある ⁷⁾ 。	
カルベリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ベルイシグアト	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群等があらわれることがある。

*11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
循環器		動悸、ほてり、潮紅	心筋梗塞 ^{注1)} 、胸痛、心突然死 ^{注1)} 、失神、低血圧
* 感覚器			眼痛、霧視、結膜充血、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、眼瞼腫脹、視野欠損、非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注2)} 、突発性難聴 ^{注3)} 、中心性漿液性脈絡網膜症
消化器	消化不良	胃食道逆流性疾患、下痢、胃炎	腹痛
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少	
筋骨格		筋肉痛、背部痛	四肢痛
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい	片頭痛、脳卒中 ^{注1)}
泌尿・生殖器		勃起増強、自発陰茎勃起	持続勃起症、勃起の延長
呼吸器			呼吸困難、鼻出血
皮膚			多汗症
その他		CK上昇	

注1) [1.2参照]

注2) [15.1.2参照]

注3) [8.5参照]

13. 過量投与

13.1 処置

特異的な解毒薬はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作等の重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。なお、性行為を控える必要がある心血管系障害を有する患者には、タダラフィルを勃起不全治療剤として使用することは禁忌とされている。[1.2、2.4.1-2.4.5、8.1参照]

*15.1.2 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルを含むPDE5阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている⁸⁾。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子〔年齢（50歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた⁹⁾。外国において、NAIONを発現した45歳以上の男性を対象として実施された自己対照研究では、PDE5阻害剤の投与

から消失半減期（ $T_{1/2}$ ）の5倍の期間内（タダラフィルの場合約4日以内に相当）は、NAION発現リスクが約2倍になることが報告されている¹⁰⁾。[8.3、11.2参照]

15.1.3 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害剤投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている^{11)、12)}。

15.1.4 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害剤投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。[8.5参照]

15.1.5 アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験（本剤10mg、20mg）^{注)}において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量（0.7g/kg）飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された^{13)、14)}。
注) 承認最大用量は5mgである。

15.2 非臨床試験に基づく情報

25mg/kg/day以上の用量でタダラフィルをイヌに3～12ヵ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった^{15)、16)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人36例にタダラフィル5、10、20、40mg^{注1)}を単回経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与0.5～4時間（ T_{max} の中央値、3時間）の間にピークに達した後、消失した。消失半減期は約14～15時間であった¹⁷⁾。

注1) 承認最大用量は5mgである。

表1) 健康成人にタダラフィル5、10、20、40mg^{注1)}を単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

用量	n	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h) ^{注2)}	T _{1/2} (h)
5mg	24	1784 (35.3)	95.6 (30.0)	3.00 (0.500～4.00)	14.2 (19.9)
10mg	23	3319 (32.5)	174 (26.5)	3.00 (0.500～4.00)	14.6 (20.9)
20mg	24	5825 (23.2)	292 (26.1)	3.00 (1.00～4.03)	13.6 (17.1)
40mg	23	10371 (32.3)	446 (20.2)	3.00 (0.500～4.00)	14.9 (20.0)

幾何平均値（変動係数%）

注2) 中央値（範囲）

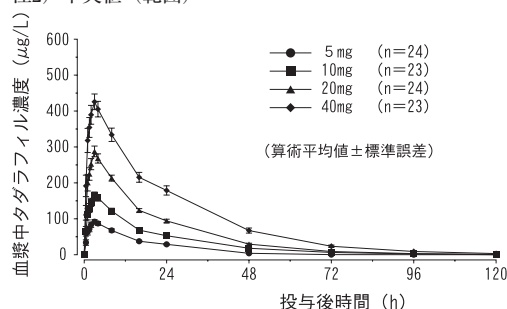


図1) 健康成人にタダラフィル5、10、20、40mg^{注1)}を単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移

16.1.2 反復投与

前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者12例にタダラフィル5mgを1日1回10日間反復経口投与した。定常状態でのタダラフィルのAUC及びC_{max}は初回投与時と比べて約2倍に増加した¹⁸⁾。

表2) 前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者にタダラフィル5mgを1日1回10日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

日数	n	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h) ^{注3)}	T _{1/2} (h)
1日目	12	1410 (31)	102 (27)	4.00 (1.00～4.00)	—

日数	n	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h) 注3)	T _{1/2} (h)
10日目	12	2710 (27)	173 (24)	3.00 (2.00～4.00)	23.9 (25)

幾何平均値（変動係数%）
 注3）中央値（範囲）
 前立腺肥大症に伴う排尿障害日本人患者を対象とした第Ⅱ相二重盲検比較臨床試験において、タダラフィル2.5mg又は5mgのいずれかを1日1回反復経口投与した。5mgを投与したときの血漿中タダラフィル濃度は2.5mgの約2倍となった¹⁹⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人18例にタダラフィル20mg^{注1)}を食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}共に食事摂取による影響は認められなかった²⁰⁾（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

タダラフィルの血漿蛋白結合率は94%（*in vitro*、平衡透析法）であり²¹⁾、主にアルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と結合する²²⁾。

16.4 代謝

健康成人6例に¹⁴C-タダラフィル100mg^{注1)}を単回経口投与したとき、血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸抱合体が認められた。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸抱合体の10%未満であった²³⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-タダラフィル100mg^{注1)}を単回経口投与したときの、投与後312時間までの放射能回収率は糞便中60.5%、尿中36.1%であった。糞便中には主にメチルカテコール体、カテコール体、尿中には主にメチルカテコールグルクロン酸抱合体及びカテコールグルクロン酸抱合体が認められた²⁴⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

(1) 軽度及び中等度腎障害患者

健康成人12例、軽度腎障害患者（CLcr＝51～80mL/min）8例、中等度腎障害患者（CLcr＝31～50mL/min）8例にタダラフィル5mg及び10mg^{注1)}を単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約100%及び20～30%増加した²⁵⁾（外国人データ）。[9.2.2、9.2.3参照]

(2) 血液透析を受けている末期腎不全患者

血液透析を受けている末期腎不全患者16例にタダラフィル5mg、10mg及び20mg^{注1)}を単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約109%及び41%増加した²⁵⁾（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝障害患者

健康成人8例及び肝障害患者25例^{注4)}にタダラフィル10mg^{注1)}を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh class A）と中等度肝障害患者（Child-Pugh class B）のAUC_{0-∞}は健康成人とほぼ同様であった²⁵⁾（外国人データ）。

注4）軽微肝障害（脂肪肝が認められた患者）、n＝8:軽度肝障害（Child-Pugh class A）、n＝8:中等度肝障害（Child-Pugh class B）、n＝8:重度肝障害（Child-Pugh class C）、n＝1。

16.6.3 高齢者

健康高齢者12例（65～78歳）及び健康若年者12例（19～45歳）にタダラフィル10mg^{注1)}を単回経口投与したとき、C_{max}は高齢者と若年者とではほぼ同様であったが、高齢者のAUC_{0-∞}は若年者に比べ約25%高値であった²⁵⁾（外国人データ）。[9.8参照]

表3) 高齢者及び若年者にタダラフィル10mg^{注1)}を単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h) 注5)	T _{1/2} (h)
高齢者	12	4881 (31.7)	196 (26.9)	2.00 (1.00～4.00)	21.6 (39.0)
若年者	12	3896 (42.6)	183 (25.5)	2.50 (1.00～6.00)	16.9 (29.1)

幾何平均値（変動係数%）
 注5）中央値（範囲）
 前立腺肥大症に伴う排尿障害の高齢者12例（70～76歳）及び非高齢者12例（42～59歳）にタダラフィル20mg^{注1)}を1日1回10日間反復経口投与したとき、高齢者のAUC₀₋₂₄とC_{max}は非高齢者に比べわずかに（約13%）低かった²⁶⁾。

表4) 高齢者及び非高齢者にタダラフィル20mg^{注1)}を10日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ

		n	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h) 注6)	T _{1/2} (h)
単回 (Day1)	高齢者	12	3900 (39)	273 (32)	4.00 (2.00～8.00)	－
	非高齢者	10 ^{注7)}	4500 (26)	328 (23)	4.00 (3.00～8.00)	－
反復 (Day10)	高齢者	12	7360 (40)	472 (33)	3.52 (2.00～4.03)	25.7 (21)
	非高齢者	10 ^{注7)}	8280 (41)	536 (35)	3.50 (2.00～4.00)	23.6 (20)

幾何平均値（変動係数%）
 注6）中央値（範囲）
 注7）非高齢者の要約統計量は軽度腎障害を有する被験者及び投与前サンプルに血漿中タダラフィル濃度が検出された被験者を除く10例（42～58歳）から算出

16.7 薬物相互作用

16.7.1 経口ケトコナゾール

健康成人12例にケトコナゾール400mg（1日1回経口投与、国内未発売）とタダラフィル20mg^{注1)}を併用投与したとき、タダラフィルのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ312%及び22%増加した⁴⁾（外国人データ）。健康成人11例にケトコナゾール200mg（1日1回経口投与）とタダラフィル10mg^{注1)}を併用投与したとき、タダラフィルのAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ107%及び15%増加した⁵⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 リトナビル

健康成人16例にリトナビル500mg又は600mg（1日2回）とタダラフィル20mg^{注1)}を併用投与したとき、タダラフィルのC_{max}は30%低下したが、AUC_{0-∞}は32%増加した²⁷⁾（外国人データ）。健康成人8例にリトナビル200mg（1日2回）とタダラフィル20mg^{注1)}を併用投与したとき、タダラフィルのC_{max}は同程度であったが、AUC_{0-∞}は124%増加した⁴⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 α 遮断剤

(1) ドキサゾシン

健康成人18例にドキサゾシン8mgを反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル20mg^{注1)}を単回経口投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ9.81mmHg及び5.33mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ3.64mmHg及び2.78mmHgであった⁶⁾（外国人データ）。健康成人45例にドキサゾシン（4mgまで漸増）とタダラフィル5mgを1日1回反復経口投与したとき、ドキサゾシンの血圧降下作用に増強がみられた。この試験において、失神等の症状を伴う血圧変化に関する有害事象がみられた（外国人データ）。[10.2参照]

(2) タムスロシン

健康成人18例にタムスロシン0.4mgを反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル10mg又は20mg^{注1)}を単回投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ2.3mmHg及び2.2mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ3.2mmHg及び3.0mmHgであり、明らかな血圧への影響は認められなかった⁶⁾（外国人データ）。健康成人39例にタムスロシン0.4mgとタダラフィル5mgを1日1回反復経口投与したとき、明らかな血圧への影響は認められなかった²⁸⁾（外国人データ）。

16.7.4 その他の薬剤

他剤（ニザチジン、制酸配合剤）又はアルコールが本剤（10又は20mg）^{注1)}に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤（10又は20mg）^{注1)}が他剤（ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン）又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、本剤によるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった^{13)、14)、29)～34)}（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較臨床試験

日本人の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（422例）を対象にプラセボ、タダラフィル2.5mg又は5mgを1日1回12週間投与した結果、IPSSトータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.8、タダラフィル2.5mg群で-4.5、5mg群で-4.9であった。変化量のプラセボ群との差は、5mg群（-1.1）が2.5mg群（-0.7）に比べて57%大きく、用量依存的な改善傾向が認められた³⁵⁾。（試験①）

副作用発現頻度は、タダラフィル2.5mg群で4.9%（7/142例）及びタダラフィル5mg群で6.4%（9/140例）であった。主な副作用は、2.5mg群では、ほてりが2.1%（3/142例）及び動悸が1.4%（2/142例）、5mg群では、消化不良が2.1%（3/140例）及びほてりが1.4%（2/140例）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験

日本、韓国及び台湾の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（309例）を対象に、プラセボ又はタダラフィル5mgを1日1回12週間投与した結果、IPSSトータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.0、タダラフィル5mg群で-4.7であり、5mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。5mg群では投与2週後の早期からIPSSトータルスコアの改善が認められた³⁶⁾。また、日本人患者（173例）におけるIPSSトータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-3.1、タダラフィル5mg群で-4.8であり、5mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（プラセボ群との差:-1.7、 $p=0.036$ ）。（試験②）

副作用発現頻度は、タダラフィル2.5mg群で9.9%（15/151例）及び5mg群で13.5%（21/155例）であった。主な副作用は、2.5mg群では、筋攣縮、筋肉痛及び頭痛が各1.3%（2/151例）、5mg群では、筋肉痛が3.2%（5/155例）、消化不良、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋緊張が各1.3%（2/155例）であった。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験

日本及び韓国の前立腺肥大症に伴う排尿障害患者（610例）を対象に、プラセボ又はタダラフィル5mgを1日1回12週間投与した結果、IPSSトータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-4.5、タダラフィル5mg群で-6.0であり、5mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。5mg群では投与4週後からIPSSトータルスコアの改善が認められた³⁷⁾。また、日本人患者（449例）におけるIPSSトータルスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-4.8、タダラフィル5mg群で-6.0であり、5mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（プラセボ群との差:-1.2、 $p=0.017$ ）。（試験③）副作用発現頻度は、タダラフィル5mg群で15.0%（46/306例）であった。主な副作用は、消化不良が3.3%（10/306例）、頭痛が2.6%（8/306例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が2.0%（6/306例）であった。

表1) IPSSトータルスコアの投与前後における変化量

	投与群	n	投与前 (平均値)	投与 12週後 (平均値)	変化量 (最小二乗 平均値)	プラセボ群 との差	p値
第Ⅱ相 ^{注1)} 臨床試験 (試験①)	プラセボ	140	16.5	12.8	-3.8	-	-
	2.5mg	142	16.3	12.0	-4.5	-0.7	0.201
	5mg	140	16.4	11.7	-4.9	-1.1	0.062
第Ⅲ相 ^{注1)} 臨床試験 (試験②)	プラセボ	154	16.8	13.6	-3.0	-	-
	5mg	155	17.2	12.2	-4.7	-1.7	0.004
第Ⅲ相 ^{注2)} 臨床試験 (試験③)	プラセボ	304	18.7	13.9	-4.5	-	-
	5mg	306	18.7	12.1	-6.0	-1.5	<0.001

注1) 共分散分析モデル解析（LOCFを使用）

注2) 経時測定データの混合効果モデル解析

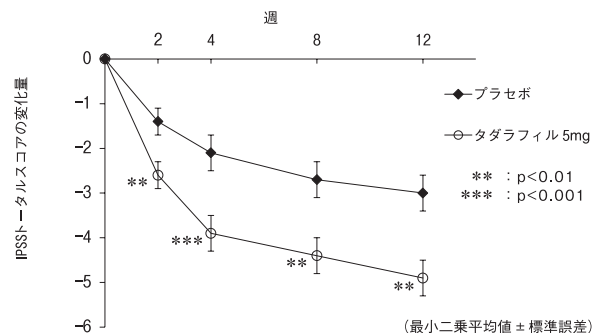


図1) IPSSトータルスコアの投与前後における変化量の推移（第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（試験②））

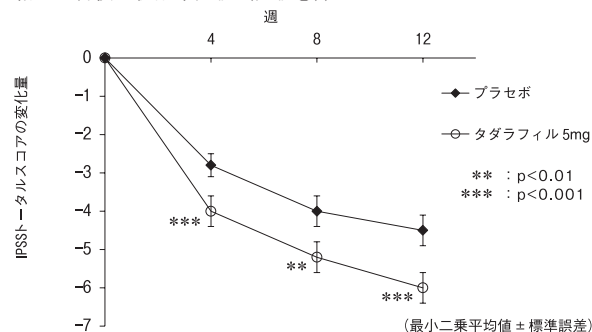


図2) IPSSトータルスコアの投与前後における変化量の推移（第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験（試験③））

17.1.4 国内長期投与非盲検試験

第Ⅱ相試験を完了した394例の被験者が42週の長期投与非盲検試験に参加した。前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にタダラフィル5mgを1日1回54週間（二重盲検期間12週を含む）長期継続投与した結果、IPSSトータルスコアの継続的な改善の維持が認められ、長期の安全性及び良好な忍容性が確認された³⁵⁾。

副作用発現頻度は、タダラフィル5mg群で10.7%（42/394例）であった。主な副作用は、消化不良及び胃食道逆流性疾患が各1.3%（5/394例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タダラフィルはPDE5を阻害することにより、前立腺及び膀胱平滑筋、並びに下部尿路血管の平滑筋内cGMP濃度を上昇させる。タダラフィルによる血管拡張作用を介した血流増加が前立腺肥大症に伴う排尿障害の症状緩和に寄与していると考えられる。また、前立腺及び膀胱における平滑筋弛緩が血管に対する作用を補完している可能性がある。

18.2 PDE5阻害作用

タダラフィルは選択的PDE5阻害剤である。ヒト遺伝子組み換えPDE5を約1nMのIC₅₀値で阻害し、PDE6及びPDE11と比較するとそれぞれ700及び14倍、その他のPDEサブタイプと比較すると9000倍以上の選択性を示した³⁸⁾（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

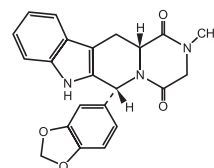
一般的名称：タダラフィル（Tadalafil）〔JAN〕

化学名：(6*R*,12*aR*) -6- (1,3-benzodioxol-5-yl) -2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino [1',2':1,6] pyrido [3,4-*b*] indole-1,4-dione

分子式：C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量：389.40

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数：2.89（1-オクタノール/水系）

22. 包装

〈ザルティア2.5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ザルティア5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) Kloner RA, *et al.*:Am J Cardiol. 2003; 92 (Suppl) : 37M-46M
- 2) Patterson D, *et al.*:Br J Clin Pharmacol. 2005; 60 (5) : 459-468
- 3) Kloner RA, *et al.*:J Am Coll Cardiol. 2003; 42 (10) : 1855-1860
- 4) 社内資料:リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2)
- 5) 社内資料:リファンピシン及びケトコナゾールとの薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1)
- 6) Kloner RA, *et al.*:J Urol. 2004; 172 (5 Pt 1) : 1935-1940
- 7) Kloner RA, *et al.*:Am J Cardiol. 2003; 92 (Suppl) : 47M-57M
- 8) Pomeranz HD, *et al.*:J Neuroophthalmol. 2005; 25 (1) : 9-13
- 9) Lee AG, *et al.*:Am J Ophthalmol. 2005; 140 (4) : 707-708
- 10) Campbell UB, *et al.*:J Sex Med. 2015; 12 (1) : 139-151
- 11) Gilad R, *et al.*:BMJ. 2002; 325 (7369) : 869
- 12) Striano P, *et al.*:BMJ. 2006; 333 (7572) : 785
- 13) 社内資料:アルコールとの薬物相互作用 (タダラフィル 10mg) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.9、CTD 2.7.2.2.2.4.7)
- 14) 社内資料:アルコールとの薬物相互作用 (タダラフィル 20mg) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.9、CTD 2.7.2.2.2.4.7)
- 15) Hellstrom WJG, *et al.*:J Urol. 2003; 170 (3) : 887-891
- 16) 社内資料:精液特性に及ぼす影響 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.4.4.3)
- 17) 社内資料:健康成人における薬物動態 (単回投与) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1)
- 18) 社内資料:日本人及び外国人患者における薬物動態 (反復投与) (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 19) 社内資料:前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者における第Ⅱ相試験 (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2.1)
- 20) 社内資料:食事の影響 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.1.3.2)
- 21) 社内資料:蛋白結合 (*in vitro*;ラット、イヌ及びヒト血漿) (2007年7月31日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 22) 社内資料:蛋白結合 (*in vitro*;ヒト血漿蛋白) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 23) 社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態 (代謝) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.3.1.3)
- 24) 社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態 (排泄) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.3.1.4)
- 25) Forgue ST, *et al.*:Br J Clin Pharmacol. 2007; 63 (1) : 24-35
- 26) 社内資料:高齢及び非高齢患者における薬物動態 (反復投与) (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2.3)
- 27) 社内資料:リトナビルとの薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.3)
- 28) 社内資料:タムスロシンの薬物相互作用 (2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.1.1.2.5.3)
- 29) 社内資料:制酸剤及びH₂受容体拮抗剤との薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.8)
- 30) 社内資料:ミダゾラムとの薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.5)
- 31) 社内資料:テオフィリンとの薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.7)
- 32) 社内資料:ワルファリンとの薬物相互作用 (タダラフィル10mg) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.6)
- 33) 社内資料:ワルファリンとの薬物相互作用 (タダラフィル20mg) (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.6)
- 34) 社内資料:アムロジピンの薬物相互作用 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.10)
- 35) Takeda M, *et al.*:Low Urin Tract Symptoms. 2012; 4 (3) : 110-119
- 36) Yokoyama O, *et al.*:Int J Urol. 2013; 20 (2) : 193-201

37) 社内資料:前立腺肥大症に伴う排尿障害患者における第Ⅲ相試験 (2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2.1.3)

38) Saenz de Tejada I, *et al.*:Int J Impot Res. 2002; 14 (Suppl 4) : S20

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

25. 保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能又は効果は、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」であること。

25.2 本製剤が「前立腺肥大症に伴う排尿障害」以外の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

ザルティア[®]及びZalutia[®]は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

** 2026年6月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）
* 2026年2月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
873399

抗血小板剤
処方箋医薬品^{注)}
プラスグレル塩酸塩製剤

プラスグレル錠2.5mg「トーフ」
プラスグレル錠3.75mg「トーフ」
プラスグレル錠5mg「トーフ」
プラスグレルOD錠20mg「トーフ」

PRASUGREL TABLETS 2.5mg “TOWA”/ TABLETS 3.75mg “TOWA”/
TABLETS 5mg “TOWA”/ OD TABLETS 20mg “TOWA”

貯 法：室温保存
有効期間：3年
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠2. 5mg	錠3. 75mg
承認番号	30500AMX00194	30500AMX00195
販売開始	2026年3月	
	錠5mg	OD錠20mg
承認番号	30500AMX00196	30500AMX00197
販売開始	2026年3月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 1 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）[出血を助長するおそれがある。]
2. 2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3. 1 組成

販売名	プラスグレル錠2. 5mg「トーフ」	プラスグレル錠3. 75mg「トーフ」
1錠中の有効成分	プラスグレル塩酸塩 ……2. 74mg (プラスグレルとして2. 5mg)	プラスグレル塩酸塩 ……4. 12mg (プラスグレルとして3. 75mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄

販売名	プラスグレル錠5mg「トーフ」	プラスグレルOD錠20mg「トーフ」
1錠中の有効成分	プラスグレル塩酸塩 ……5. 49mg (プラスグレルとして5mg)	プラスグレル塩酸塩 ……22mg (プラスグレルとして20mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化デンプン、カルメロース、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3. 2 製剤の性状

販売名	プラスグレル錠2. 5mg「トーフ」	プラスグレル錠3. 75mg「トーフ」
性状・剤形	微黄白色のフィルムコーティング錠	微赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
本体表示	プラスグレル 2. 5 トーフ	プラスグレル 3. 75 トーフ
外形	表	
	裏	
	側面	
直径(mm)	6. 7	7. 3/5. 1 (長径/短径)
厚さ(mm)	約3. 2	約3. 2
質量(mg)	約107. 5	約107. 5

販売名	プラスグレル錠5mg「トーフ」	プラスグレルOD錠20mg「トーフ」
性状・剤形	微黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠	微橙白色の楕円形の口腔内崩壊錠
本体表示	プラスグレル 5 トーフ	プラスグレル OD 20 トーフ
外形	表	
	裏	
	側面	
直径(mm)	8. 7/4. 7 (長径/短径)	14. 1/6. 6 (長径/短径)
厚さ(mm)	約2. 9	約5. 2
質量(mg)	約107. 5	約400

** 4. 効能又は効果

- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患
急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
○虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

** 5. 1 〈参考〉

効能又は効果	錠2. 5mg	錠3. 75mg	錠5mg	OD錠20mg
経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患	○	○	○	○
虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制	○	○	－	－

○：効能あり、－：効能なし

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

5. 2 PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与を控えること。

〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉

- ** 5. 3 虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。同分類のその他の原因による又は原因不明の虚血性脳血管障害の患者には、有効性が認められていないため投与しないこと。[17. 1. 5参照]

- ** 5. 4 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。[17. 1. 6参照]

**** 5.5 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、有効性についてクロピドグレルに対する非劣性が検証されていないことや臨床試験の対象患者等を十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。**
[17. 1. 5、17. 1. 6参照]

**** 6. 用法及び用量**

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして20mgを1日1回経口投与し、その後、維持用量として1日1回3. 75mgを経口投与する。
〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉
通常、成人には、プラスグレルとして3. 75mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
7. 1 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン（81～100mg/日、なお初回負荷投与では324mgまで）と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
7. 2 PCI施行前に本剤3. 75mgを5日間程度投与されている場合、初回負荷投与（投与開始日に20mgを投与すること）は必須ではない。本剤による血小板凝集抑制作用は5日間で定常状態に達することが想定される。
7. 3 初回負荷投与を除き空腹時の投与は避けることが望ましい。空腹時は食後投与と比較してCmaxが増加する。[16. 2. 1、17. 1. 1、17. 1. 3参照]
7. 4 低体重の患者（体重50kg以下）では、出血の危険性が増大するおそれがあるので、必要に応じて維持用量1日1回2. 5mgへの減量も考慮すること。[9. 1. 4、17. 1. 4参照]
〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉
**** 7. 5** 空腹時の投与は避けることが望ましい。空腹時は食後投与と比較してCmaxが増加する。[16. 2. 1、17. 1. 5、17. 1. 6参照]
**** 7. 6** 低体重の患者（体重50kg以下）では、出血の危険性が増大するおそれがあるので、必要に応じて1日1回2. 5mgへの減量も考慮すること¹⁾。[9. 1. 4参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8. 1 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休養期間を設けることができない場合は重大な出血のリスクが高まるので十分に観察すること。また、手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。[11. 1. 1、17. 1. 1参照]
8. 2 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止等を考慮すること。[11. 1. 1参照]
8. 3 出血を示唆する臨床症状が疑われた場合には、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[11. 1. 1参照]
8. 4 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。[11. 1. 1参照]
8. 5 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。[11. 1. 2参照]
〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
8. 6 初回負荷投与時に出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[11. 1. 1参照]
8. 7 冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、本剤の血小板凝集抑制作用による出血のリスクが高まるので、穿刺部位等からの出血に十分注意すること。非ST上昇心筋梗塞患者を対象とした海外臨床試験において、海外での初回負荷用量をPCI施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前及びPCI施行時に分割投与した場合に、更なる有効性は認められずPCI施行に関連した重大な出血リスクが増大したとの報告がある²⁾。[11. 1. 1参照]
8. 8 スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の電子添文の「警告」「有害事象」の項を必ず参照すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者
〈効能共通〉
9. 1. 1 出血傾向及びその素因のある患者（頭蓋内出血の既往のある患者）
出血を生じるおそれがある。

9. 1. 2 高血圧が持続する患者
本剤投与中は十分な血圧コントロールを行うこと。出血のリスクが高まる。
**** 9. 1. 3 他のチエノピリジン系薬剤（クロピドグレル等）に対し過敏症の既往歴のある患者**
本剤投与後に血管性浮腫を含む過敏症を発現するおそれがある。
9. 1. 4 低体重の患者（体重50kg以下）
年齢、腎機能等の他の出血リスク因子及び血栓性イベントの発現リスクを評価した上で、必要に応じて減量も考慮すること。出血の危険性が増大するおそれがある。[7. 4、7. 6、17. 1. 4参照]
〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
9. 1. 5 脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者
海外臨床試験で、臨床用量を超える高用量において出血の危険性が増大したとの報告がある。[17. 1. 2参照]
9. 2 腎機能障害患者
9. 2. 1 高度の腎機能障害のある患者
出血の危険性が増大するおそれがある。
9. 3 肝機能障害患者
9. 3. 1 高度の肝機能障害のある患者
凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。
9. 5 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こと。
動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。
9. 6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。
9. 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。
9. 8 高齢者
生理機能が低下しているので、出血の危険性が増大するおそれがある。

*** 10. 相互作用**

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ワルファリン、ヘパリン、エドキサバン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラザー等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン、ナプロキセン等		
* オピオイド系鎮痛剤 モルヒネ等	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤の消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 出血（1. 0%）
頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、消化管出血、心臓内出血等の出血があらわれることがある。[8. 1～8. 4、8. 6、8. 7参照]
11. 1. 2 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）
TTPの初期症状（倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等）が認められた場合には、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の処置を行うこと。[8. 5参照]

**** 11. 1. 3 過敏症（頻度不明）**
血管性浮腫を含む過敏症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）
11.1.5 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明）
11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満
血液		貧血、血小板数減少、好酸球数増加、白血球数減少
出血傾向	皮下出血（8.3%）、鼻出血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、歯肉出血、結膜出血、創傷出血	便潜血、痔出血、処置による出血、血腫、喀血、胃腸出血、網膜出血、出血、上部消化管出血、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、紫斑、硝子体出血、出血性腸憩室、下部消化管出血、点状出血、血管偽動脈瘤、不正子宮出血
肝臓	肝機能障害	γ -GTP上昇、ALP上昇、ALT上昇、AST上昇
腎臓		腎機能障害、尿蛋白増加
精神神経系		浮動性めまい、味覚障害、しびれ、回転性めまい
消化器		下痢、便秘、悪心・嘔吐、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部不快感、胃炎、胃・十二指腸潰瘍
過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹
循環器		期外収縮、血圧上昇、狭心症
その他		尿酸上昇、末梢性浮腫、背部痛、血管穿刺部位腫脹、血中甲状腺刺激ホルモン増加、尿糖上昇、倦怠感

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により出血が生じるおそれがある。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD錠〉

14.1.2 OD錠は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスに2年間経口投与した試験で、雄マウスの300mg/kg/日以上、雌マウスの100mg/kg/日以上の投与群で、肝腫瘍の発現増加が認められたとの報告がある。一方、ラットに2年間経口投与した試験では腫瘍の発生は認められていないとの報告がある。

16. 薬物動態

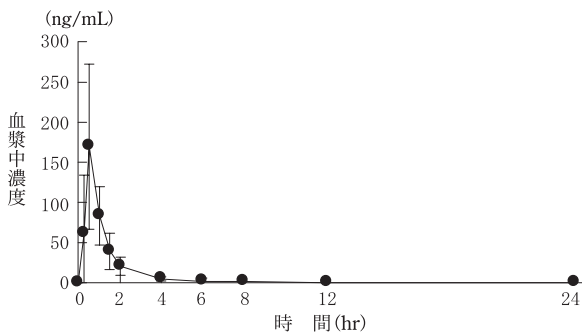
16.1 血中濃度

16.1.1 プラスグレル錠

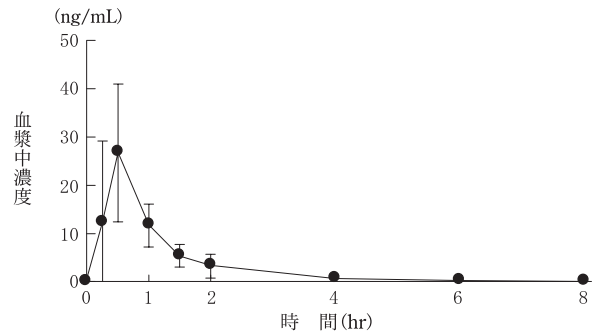
プラスグレルは経口投与後に速やかに代謝されるため、血漿中にプラスグレルの未変化体は検出されず、活性代謝物R-138727の血漿中濃度を測定した。

健康成人に、投与1日目にプラスグレル20mg及び投与2～7日目にプラスグレル3.75mgを1日1回経口投与したときの活性代謝物R-138727の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。^{3), 4)}

20mg投与時（投与1日目）の活性代謝物R-138727の血漿中濃度推移



3.75mg投与時（投与7日目）の活性代謝物R-138727の血漿中濃度推移



活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg (投与1日目)	23	177.1±96.3	0.6±0.2	185.1±66.5	4.9±5.8
3.75mg (投与7日目)	23	29.2±15.5	0.6±0.4	26.3±9.2	0.9±0.4

mean±SD

16.1.2 プラスグレルOD錠

健康成人男性にプラスグレルOD錠20mg1錠（水なし又は水で服用）又はプラスグレル錠20mg1錠（水で服用）を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータを比較した。水なしで服用したとき、Cmax及びAUC_{0-12h}の幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であった。水で服用したとき、Cmax及びAUC_{0-12h}の幾何最小二乗平均値の比は0.90～1.11の範囲内で、かつ溶出試験で両製剤の溶出挙動は類似していた。したがって、プラスグレル錠20mgとプラスグレルOD錠20mgは生物学的に同等であることが確認された。⁵⁾

プラスグレルOD錠20mg（水なしで服用）又はプラスグレル錠20mg（水で服用）単回経口投与時の活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータ（空腹時）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD錠20mg (水なしで服用)	24	244±84.8	0.733±0.354	275±50.3	4.11±0.830
錠20mg (水で服用)	24	258±113	0.729±0.194	280±63.7	4.02±1.09

mean±SD

プラスグレルOD錠20mg（水で服用）又はプラスグレル錠20mg（水で服用）単回経口投与時の活性代謝物R-138727の薬物動態パラメータ（空腹時）

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD錠20mg (水で服用)	24	218±91.2	0.583±0.374	230±57.7	3.95±1.13
錠20mg (水で服用)	24	223±82.0	0.816±0.309	234±46.4	3.96±0.921

mean±SD

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にプラスグレル20mgを単回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、空腹時では食後投与と比較してCmaxが約3.3倍に増加したが、AUCに顕著な差は認められなかった。⁶⁾ [7.3、7.5、17.1.1、17.1.3、17.1.5、17.1.6参照]

16.3 分布

ラットに¹⁴C-プラスグレルを単回経口投与した場合、組織中放射能濃度は多くの組織で投与1時間後に最高値を示し、胃、小腸、肝臓、腎臓及び膀胱では血液中よりも高い放射能濃度を認めた。これらに加え、投与72時間後では甲状腺及び大動脈でも血液中よりも高い放射能濃度を認めた。その他の組織では、血液中と同程度かそれ以下であった。また、反復投与した場合、投与14日目には組織への分布がほぼ定常状態に達した。⁷⁾

16.4 代謝

経口投与されたプラスグレル塩酸塩は、小腸細胞でヒトカルボキシエステラーゼにより速やかにR-95913に代謝され、さらに小腸及び肝臓の薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP）により代謝され、活性代謝物であるR-138727が生成する。*in vitro*試験からR-138727への代謝には、CYP3A及びCYP2B6が主たる酵素として関与することが示唆されている。⁸⁾

16.5 排泄

健康成人男性に¹⁴C-プラスグレル15mgを単回経口投与した場合、投与240時間以内に放射能の累積排泄率は95%以上に達し、放射能の約68%が尿中から、約27%が糞中から排泄された（外国人データ）。⁹⁾

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 腎機能障害患者

中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）にプラスグレル60mg^注を単回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、健康成人と比較して差は認められなかった。透析を必要とする末期腎機能障害患者では、健康成人と比較して活性代謝物R-138727のAUCが約31～47%及びCmaxが約20～52%低下した（外国人データ）。¹⁰⁾

16. 6. 2 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）に、投与1日目にプラスグレル60mg及び投与2～6日目にプラスグレル10mgを1日1回経口投与したとき^注の活性代謝物R-138727の薬物動態は、健康成人と比較して差は認められなかった（外国人データ）。¹¹⁾

16. 6. 3 高齢者

高齢者（75歳以上）に、投与1日目にプラスグレル20mg及び投与2～7日目にプラスグレル3. 75mgを1日1回経口投与したときの活性代謝物R-138727の薬物動態は、非高齢者と比較して差は認められなかった。³⁾

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 ケトコナゾール

プラスグレル塩酸塩とCYP3A阻害剤であるケトコナゾールを併用投与した場合の活性代謝物R-138727の薬物動態は、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較してCmaxが初回負荷用量（60mg）投与時で約46%及び維持用量（15mg）投与時^注で約34%低下したが、AUC_{0-24h}への影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制率（20μM ADP惹起）は初回負荷用量及び維持用量投与時のいずれもケトコナゾールの併用による影響を受けなかった（外国人データ）。¹²⁾

16. 7. 2 リファンピシン

CYP3A、CYP2B6の誘導剤であるリファンピシンの前投与（600mg/日）は、プラスグレル塩酸塩初回負荷用量（60mg）投与時及び維持用量（10mg）投与時^注のR-138727の曝露に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。¹³⁾

16. 7. 3 ランソプラゾール、ラニチジン

プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと併用した場合及びH₂受容体拮抗剤であるラニチジンと併用した場合、プラスグレル塩酸塩単独投与と比較してR-138727のCmaxがプラスグレル60mg^注投与時で約14～29%低下したが、AUCへの影響は認められなかった。また、血小板凝集抑制作用（血小板活性化の抑制）は併用による影響を受けなかった（外国人データ）。^{14), 15)}

注）本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量20mg、維持用量3. 75mg/日、虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制では3. 75mg/日である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

【急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）】

17. 1. 1 国内第Ⅲ相試験

PCIが適用される予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）患者1, 385例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験における投与24週後までの主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった。

PCI適用予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）患者における投与24週後までの主要心血管イベント^{a)}の発現率（国内第Ⅲ相臨床試験）

	プラスグレル群 ^{b)}	クロビドグレル群 ^{c)}	ハザード比（95%信頼区間）
発現率（例数）	9. 3%（64/685）	11. 8%（80/678）	0. 773（0. 557, 1. 074）

a) 心管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント
b) アスピリン81～100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3. 75mg/日
c) アスピリン81～100mg/日を併用し、クロビドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日
副作用発現頻度は、プラスグレル群で47. 7%（327/685例）、クロビドグレル群で39. 5%（268/678例）であった。主な副作用は皮下出血で、プラスグレル群9. 1%（62/685例）、クロビドグレル群7. 7%（52/678例）であった。冠動脈バイパス術（CABG）に関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル群で5. 7%（39/685例）、クロビドグレル群で4. 3%（29/678例）であった。このうち、PCIの合併症の発現率は、プラスグレル群で2. 8%（19/685例）、クロビドグレル群で1. 8%（12/678例）であった。CABGに関連しない、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群で9. 6%（66/685例）、クロビドグレル群で9. 6%（65/678例）であった。なお、投与終了後14日以内にCABGが施行された患者での、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血は、プラスグレル群で10例中9例に、クロビドグレル群で9例中7例に発現した。[8. 1参照]
なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。^{16), 17)} [7. 3、16. 2. 1参照]

17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験

PCIが適用される予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）患者13, 619例を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験における主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった。

PCI適用予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）患者における主要心血管イベント^{a)}の発現率（海外第Ⅲ相臨床試験）

	発現率（例数）	ハザード比 （95%信頼区間）	P値 ^{d)}
	プラスグレル群 ^{b)} クロビドグレル群 ^{c)}		
急性冠症候群全体	9. 44%（643/6, 813）	0. 812 （0. 732, 0. 902）	P<0. 001
	11. 49%（781/6, 795）		
不安定狭心症、 非ST上昇心筋梗塞	9. 30%（469/5, 044）	0. 820 （0. 726, 0. 927）	P=0. 002
	11. 23%（565/5, 030）		
ST上昇心筋梗塞	9. 84%（174/1, 769）	0. 793 （0. 649, 0. 968）	P=0. 019
	12. 24%（216/1, 765）		

a) 心管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント
b) アスピリン75～325mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量60mg、維持用量10mg/日を6～15ヵ月間投与した。
c) アスピリン75～325mg/日を併用し、クロビドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日を6～15ヵ月間投与した。
d) Gehan-Wilcoxon検定。最初に不安定狭心症/非ST上昇心筋梗塞患者を対象とした解析を実施し、プラスグレルの優越性が検証された場合に、ST上昇心筋梗塞患者を含めたすべての急性冠症候群患者を対象とした解析を実施することとした。
有害事象発現頻度は、プラスグレル群で80. 3%（5, 416/6, 741例）、クロビドグレル群で80. 0%（5, 374/6, 716例）であった。主な出血性有害事象は挫傷で、プラスグレル群6. 9%（468/6, 741例）、クロビドグレル群3. 9%（262/6, 716例）であった。CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル群で4. 5%（303/6, 741例）、クロビドグレル群で3. 4%（231/6, 716例）であった。なお、CABGが施行された患者での大出血の発現率は、プラスグレル群で11. 3%（24/213例）、クロビドグレル群で3. 6%（8/224例）であった。^{18), 19)} [9. 1. 5参照]

注）本剤の承認用量は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患では初回負荷用量20mg、維持用量3. 75mg/日、虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制では3. 75mg/日である。

〈安定狭心症、陳旧性心筋梗塞〉

17. 1. 3 国内第Ⅲ相試験

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者774例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験における投与24週後までの主要心血管イベントの発現率は次のとおりであった。

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者における投与24週後までの主要心血管イベント^{a)}の発現率（国内第Ⅲ相臨床試験）

	プラスグレル群 ^{b)}	クロビドグレル群 ^{c), d)}
発現率（例数）	4. 1%（15/370）	6. 7%（25/372）

a) 心管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント
b) アスピリン81～100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3. 75mg/日又は初回負荷投与せず維持用量3. 75mg/日
c) アスピリン81～100mg/日を併用し、クロビドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日又は初回負荷投与せず維持用量75mg/日
d) 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。
副作用発現頻度は、プラスグレル群で43. 2%（160/370例）、クロビドグレル群で39. 8%（148/372例）であった。主な副作用は皮下出血で、プラスグレル群12. 7%（47/370例）、クロビドグレル群9. 1%（34/372例）であった。CABGに関連しない、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群で5. 4%（20/370例）、クロビドグレル群で6. 2%（23/372例）であった。なお、投与終了後14日以内にCABGが施行された患者での、大出血、小出血及び臨床的に重要な出血は、プラスグレル群で3例中3例に、クロビドグレル群で1例中1例に発現した。
なお、初回負荷投与を除き、原則食後投与であった。^{20), 21)} [7. 3、16. 2. 1参照]

17. 1. 4 国内第Ⅱ相試験

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者422例を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検試験において、高齢（75歳以上）又は低体重（50kg以下）の患者での投与12週後までの主要心血管イベント（全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、再入院を要する心筋虚血及び血行再建術の複合エンドポイント）の発現率は、プラスグレル2. 5mg群^{a)}で5. 4%（2/37例）、プラスグレル3. 75mg群^{b)}で10. 8%（4/37例）、クロビドグレル群^{c), d)}で11. 1%（4/36例）であった。
[7. 4、9. 1. 4参照]
副作用発現頻度は、プラスグレル2. 5mg群で32. 4%（12/37例）、プラスグレル3. 75mg群で48. 6%（18/37例）、クロビドグレル群で44. 4%（16/36例）であった。主な副作用は皮下出血で、プラスグレル2. 5mg群0%（0/37例）、プラスグレル3. 75mg群16. 2%（6/37例）、クロビドグレル群11. 1%（4/36例）であった。CABGに関連しない、大出血及び小出血の発現率は、プラスグレル2. 5mg群で0%（0/37例）、プラスグレル3. 75mg群で2. 7%（1/37例）、クロビドグレル群で2. 8%（1/36例）であった。²²⁾
a) アスピリン81～100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量2. 5mg/日
b) アスピリン81～100mg/日を併用し、プラスグレルを初回負荷用量20mg、維持用量3. 75mg/日
c) アスピリン81～100mg/日を併用し、クロビドグレルを初回負荷用量300mg、維持用量75mg/日
d) 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

〈虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制〉

** 17. 1. 5 国内第Ⅲ相試験（虚血性脳血管障害患者）

虚血性脳血管障害患者3,747例を対象とした、国内第Ⅲ相二重盲検試験における投与104週後までの脳心血管系イベントの発現率は、プラスグレル群で3.9%（73/1,885例）、クロピドグレル群で3.7%（69/1,862例）であった。クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比（95%信頼区間）は、1.045（0.757～1.443）であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値1.35を上回ったことから、クロピドグレル群に対するプラスグレル群の非劣性は検証されなかった。病型別の脳心血管系イベントの発現率は、次のとおりであった。

虚血性脳血管障害患者^{a)}における投与104週後までの病型別の脳心血管系イベント^{b)}発現率（国内第Ⅲ相臨床試験）

	発現率（例数）		リスク比 (95%信頼区間)
	プラスグレル群 ^{c)}	クロピドグレル群 ^{d)}	
虚血性脳血管障害 ^{a)} 全体	3.9% (73/1,885)	3.7% (69/1,862)	1.045 (0.757, 1.443)
大血管アテローム 硬化	3.8% (21/553)	4.8% (26/546)	0.797 (0.454, 1.400)
小血管の閉塞	3.3% (19/583)	3.9% (23/593)	0.840 (0.463, 1.526)
その他の原因 によるもの	0.0% (0/35)	0.0% (0/49)	— (—, —)
原因不明	4.6% (33/714)	3.0% (20/674)	1.558 (0.903, 2.687)

- a) TOAST分類における大血管アテローム硬化、小血管の閉塞、その他の原因によるもの又は原因不明のいずれかに該当
b) 脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死の複合エンドポイント
c) プラスグレルを3.75mg/日
d) クロピドグレルを75mg/日

副作用発現頻度は、プラスグレル群で32.7%（617/1,885例）、クロピドグレル群で31.4%（584/1,862例）であった。プラスグレル群での主な副作用は皮下出血7.4%（140/1,885例）及び鼻出血4.7%（89/1,885例）であった。生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群6.1%（115/1,885例）、クロピドグレル群5.9%（110/1,862例）であった。

なお、原則食後投与であった。^{23), 24), 25)} [5.3, 5.5, 7.5, 16.2.1参照]

** 17. 1. 6 国内第Ⅲ相試験（脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者）

脳梗塞再発のリスク因子^{a)}を有する血栓性脳梗塞患者^{b)}234例を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験^{c)}における投与48週後までの脳心血管系イベント^{d)}の発現率は、プラスグレル群^{e)}で6.8%（8/118例）、クロピドグレル群^{f)}で7.1%（8/112例）であった。クロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比（95%信頼区間）は、0.949（0.369～2.443）であった。副作用発現頻度は、プラスグレル群で11.7%（14/120例）、クロピドグレル群で14.9%（17/114例）であった。プラスグレル群での主な副作用は鼻出血3.3%（4/120例）及び皮下出血2.5%（3/120例）であった。生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血の発現率は、プラスグレル群5.0%（6/120例）、クロピドグレル群3.5%（4/114例）であった。

なお、原則食後投与であった。²⁰⁾ [5.4, 5.5, 7.5, 16.2.1参照]

- a) 高血圧症、脂質異常症、糖尿病あるいは慢性腎臓病の合併又は最終発作前の脳梗塞既往あり
b) TOAST分類における大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当
c) 本試験の主たる目的はクロピドグレル群に対するプラスグレル群のリスク比の点推定値が1を下回ることの確認。目標症例数は、国内第Ⅲ相試験（虚血性脳血管障害患者）の結果等から投与開始後48週間以内のクロピドグレル群での脳心血管系イベント発現率を4%と見積もり、クロピドグレル群に対するプラスグレル群の真のリスク比を0.4～0.8と想定したとき、110例/群での当該リスク比の点推定値が1未満となる確率は81.2～55.9%となることから250例（125例/群）と設定。
d) 脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死の複合エンドポイント
e) プラスグレルを3.75mg/日
f) クロピドグレルを75mg/日

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

プラスグレル塩酸塩はプロドラッグであり、生体内で活性代謝物に変換された後、血小板膜上のADP受容体P2Y₁₂を選択的かつ非可逆的に阻害することで血小板凝集を抑制する。^{27) - 30)}

18. 2 抗血小板作用

各種実験動物（ラット、イヌ、サル）に経口投与したプラスグレルは、ADPにより惹起される血小板凝集を抑制した。健康成人23例に初回負荷用量としてプラスグレル20mgを初日に投与し、翌日から維持用量3.75mg/日を6日間投与したとき、血小板凝集抑制作用は、初回負荷投与1時間後から速やかに発現した。20mgの初回負荷用量により、血小板凝集抑制率は、初回負荷投与1時間後に34%、8時間後に最高値52%を示し、維持用量投与期間中はほぼ同様な値で推移した。^{3), 27), 30), 31)}

18. 3 抗血栓作用

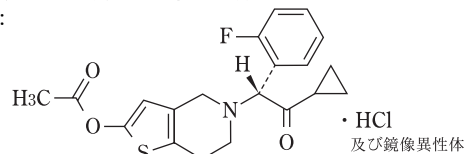
ラット動静脈シャント血栓モデル及び電気刺激による動脈血栓モデルにおいて、プラスグレルは経口投与により、用量に依存して血栓形成を抑制した。ラット動静脈シャント血栓モデルにおけるプラスグレルの抗血栓作用は、アスピリンとの併用により増強された。^{27), 31)}

** 18. 4 病態モデルにおける作用

ラット心筋梗塞モデルにおいて、プラスグレル塩酸塩を経口投与すると、心筋梗塞サイズが減少した。プラスグレルは経口投与により、ラット血栓性及び塞栓性脳梗塞モデルにおいて脳梗塞サイズを減少させ、ラット末梢動脈閉塞症モデルにおいて下肢の病変進行を抑制した。カニクイザル血栓性脳梗塞モデルにおいて、プラスグレル塩酸塩を経口投与すると、抗血栓作用が認められ、虚血性脳梗塞体積が減少した。^{30), 32), 33)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：プラスグレル塩酸塩（Prasugrel Hydrochloride）

化学名：5-[(1*RS*)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate monohydrochloride

分子式：C₂₀H₂₀FNO₃S・HCl

分子量：409.90

性 状：白色～帯褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

融 点：178～179℃（分解）

分配係数：log D（HPLC法）：3.23（pH4.5）

20. 取扱い上の注意

〈OD錠〉

錠剤表面に使用色素による赤色又は黄色の斑点がみられることがある。また、アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

** 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈プラスグレル錠2.5mg「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

〈プラスグレル錠3.75mg「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

500錠 [10錠×50：PTP、乾燥剤入り]

100錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈プラスグレル錠5mg「トーフ」〉

16錠 [8錠×2：PTP、乾燥剤入り]

〈プラスグレルOD錠20mg「トーフ」〉

5錠 [5錠×1：PTP、乾燥剤入り]

** 23. 主要文献

- 1) Kitagawa K, et al. : Cerebrovasc Dis. 2020 ; 49(2) : 152-159
- 2) Montalescot G, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 369(11) : 999-1010
- 3) Hasunuma T, et al. : Clin Drug Investig. 2017 ; 37(7) : 679-685
- 4) 社内資料：プラスグレル錠の反復投与試験
- 5) 社内資料：日本人健康成人男性を対象としたプラスグレルOD錠とプラスグレル錠の生物学的同等性試験
- 6) 食事の影響（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.3）
- 7) 組織中濃度（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.4.1）
- 8) 薬物動態試験（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.6.4.1）
- 9) 海外マスマバランス試験（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.2.2.4）
- 10) Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009 ; 34(5) : 585-594
- 11) Small DS, et al. : J Clin Pharm Ther. 2009 ; 34(5) : 575-583
- 12) Farid NA, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2007 ; 81(5) : 735-741
- 13) Farid NA, et al. : Curr Med Res Opin. 2009 ; 25(8) : 1821-1829
- 14) Small DS, et al. : J Clin Pharmacol. 2008 ; 48(4) : 475-484
- 15) Small DS, et al. : Curr Med Res Opin. 2008 ; 24(8) : 2251-2257
- 16) Saito S, et al. : Circ J. 2014 ; 78(7) : 1684-1692
- 17) PCI施行予定の急性冠症候群患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.4.5.2, 2.7.6.27）
- 18) Wiwott SD, et al. : N Engl J Med. 2007 ; 357(20) : 2001-2015
- 19) PCI施行予定の急性冠症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.29）
- 20) Isshiki T, et al. : Circ J. 2014 ; 78(12) : 2926-2934

- 21) 待機的冠動脈内ステント治療を要する安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.28)
- 22) 待機的冠動脈内ステント治療を要する安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検試験（エフィエント錠：2014年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.26)
- 23) Ogawa A, et al. : Lancet Neurol. 2019 ; 18(3) : 238-247
- 24) 社内資料：虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験
- 25) 虚血性脳血管障害患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験（エフィエント錠：2021年12月24日承認、申請資料概要2.7.4.2、2.7.6.4)
- 26) 脳梗塞再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検試験（エフィエント錠：2021年12月24日承認、申請資料概要2.7.4.2、2.7.6.3)
- 27) Niitsu Y, et al. : Semin Thromb Hemost. 2005 ; 31(2) : 184-194
- 28) Hasegawa M, et al. : Thromb Haemost. 2005 ; 94(3) : 593-598
- 29) Sugidachi A, et al. : J Thromb Haemost. 2007 ; 5(7) : 1545-1551
- 30) Sugidachi A, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2011 ; 58(3) : 329-334
- 31) Niitsu Y, et al. : Eur J Pharmacol. 2008 ; 579(1-3) : 276-282
- 32) Ogawa T, et al. : Eur J Pharmacol. 2009 ; 612(1-3) : 29-34
- 33) Tomizawa A, et al. : Thromb Res. 2015 ; 136(6) : 1224-1230

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号
TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

抗てんかん剤

劇薬、処方箋医薬品^注

ラコサミド錠

ラコサミド錠50mg「トーフ」
ラコサミド錠100mg「トーフ」

LACOSAMIDE TABLETS 50mg “TOWA” / TABLETS 100mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠50mg	錠100mg
承認番号	30800AMX00096	30800AMX00097
販売開始	2026年6月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害のある患者 [9. 3. 1.、16. 6. 3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラコサミド錠50mg「トーフ」	ラコサミド錠100mg「トーフ」
1錠中の有効成分	ラコサミド ……………50mg	ラコサミド ……………100mg
添加剤	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、その他1成分	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、その他1成分

3.2 製剤の性状

販売名	ラコサミド錠50mg「トーフ」	ラコサミド錠100mg「トーフ」
性状・剤形	ピンク色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠	淡黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠
本体表示	表 50 ラコサミド	100 ラコサミド
	裏 ラコサミド 50 トーフ	ラコサミド 100 トーフ
外形	表	
	裏	
	側面	
直径(mm)	10.4 / 4.9 (長径 / 短径)	13.3 / 6.1 (長径 / 短径)
厚さ(mm)	3.2	4.1
質量(mg)	125	249

** 4. 効能又は効果

- てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

6. 用法及び用量

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日

12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

7. 用法及び用量に関連する注意

（効能共通）

- 7.1 クレアチニンクリアランスが30mL/min以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1日用量に加えて、血液透析後に最大で1回用量の半量の追加投与を考慮すること。[9. 2. 1.、9. 2. 2.、16. 1. 2.、16. 6. 1.、16. 6. 2参照]
- 7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。[9. 3. 2.、16. 6. 3参照]
- 7.3 本剤の1日最高用量は体重30kg未満の小児では1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児では1日8mg/kgである。本剤を1日8mg/kgを超えて投与している体重30kg未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が30kg以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。

（強直間代発作）

- ** 7.4 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。[臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- * 8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。自動車の運転等危険を伴う機械操作の適否は、関連学会の留意事項¹⁾を十分理解の上、医師が慎重に判断し、危険を伴う機械操作を行う場合には十分な注意が必要であることを適切に患者に指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。
- 8.3 PR間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9. 1. 1.、10. 2.、11. 1. 1参照]
- 8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8. 5.、15. 1参照]
- 8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8. 4.、15. 1参照]

8.6 複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[15. 2. 1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャンネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者

本剤のPR間隔延長作用により房室ブロック等が発現するおそれがある。[8. 3.、10. 2.、11. 1. 1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

[7. 1.、16. 6. 1参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

[7. 1.、16. 6. 2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2. 2.、16. 6. 3参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）

[7. 2.、16. 6. 3参照]

9.5 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こと。ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16. 6. 4参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤 [8. 3.、9. 1. 1.、11. 1. 1参照]	房室ブロック等が発現するおそれがある。	併用によりPR間隔延長作用が相加的に増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも1%未満）

PR間隔の延長を起こすおそれがある。[8. 3.、9. 1. 1.、10. 2参照]

11.1.2 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）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること²⁾。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい（17.8%）、頭痛、傾眠	記憶障害、振戦、運動失調	うつ病、幻覚、攻撃性、激越、感覚鈍麻、錯感覚、認知障害、異常行動、錯乱状態、注意力障害、平衡障害、不眠症、眼振、構語障害、嗜眠、協調運動異常、ミオクロームス性てんかん	精神病性障害、多幸気分
眼		複視、霧視		
血液		白血球数減少		
消化器	悪心、嘔吐	下痢	消化不良、口内乾燥、鼓腸、便秘	
循環器			心房細動	心房粗動
肝臓		肝機能異常		
代謝及び栄養		食欲減退		
皮膚			発疹、蕁麻疹、そう痒症	血管浮腫
免疫系			薬物過敏症	
筋骨格系			筋痙縮	
感覚器		回転性めまい	耳鳴	
その他	疲労	歩行障害、易刺激性	転倒、挫傷、裂傷、鼻咽頭炎、発熱、無力症、酩酊感	咽頭炎

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与（最大12000mg）により認められた主な症状は、浮動性めまい、悪心、発作（全般性強直間代発作、てんかん重積状態）、心伝導障害、ショック及び昏睡であった。また、ラコサミド7000mgを一度に服用した例で死亡が報告されている。

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16. 6. 2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8. 4.、8. 5参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、ラットの26週間及び104週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では1.6%に対し、本剤200mg/日群で4.9%、400mg/日群で12.2%、長期投与では5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では4.4%に対し、本剤200mg/日群で8.9%、400mg/日群で18.0%、600mg/日群で30.5%であった。[8. 6参照]

15.2.2 欠神発作モデルであるWAG/Rijラット（3、10及び30mg/kgを腹腔内投与）及びストラスブル遺伝性欠神てんかんラット（15.6及び31.2mg/kgを腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

健康成人男性18例にラコサミド100、200、400mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後0.5～4時間でC_{max}に達し、t_{1/2}は約14時間であった。AUC及びC_{max}は投与量に比例して増加した。³⁾

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg	200mg	400mg
例数	12	11	12
AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	57.0 [20.4]	116.4 [18.2]	219.1 [16.1]
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	55.0 [18.7]	112.1 [17.1]	212.5 [15.0]
C _{max} (μg/mL)	2.96 [15.2]	5.84 [25.0]	11.8 [15.4]
t _{max} (h)	1.00 (0.50-4.00)	1.00 (0.25-1.50)	1.00 (0.50-4.00)
t _{1/2} (h)	14.0 [20.2]	14.6 [13.0]	13.7 [15.3]
CL/F (L/h)	1.75 [20.4]	1.72 [18.2]	1.83 [16.1]
Vd/F (L)	35.5 [13.4]	36.3 [13.0]	36.2 [12.8]

幾何平均値 [CV (%)]、t_{max}は中央値 (範囲)

(2) 反復投与

健康成人男性5例にラコサミド200mg/回を1日2回7日間反復経口投与したとき、血漿中ラコサミド濃度は投与開始から3日後に定常状態に到達した。AUC_{0-12h}の累積係数は2.4であった (外国人データ)。⁴⁾

16.1.2 小児

非盲検3試験及び二重盲検1試験において6ヵ月^{注1)}から17歳までの小児てんかん患者414例 (日本人46例を含む) から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は2～12mg/kg/日を1日2回投与 (体重50kg以上の小児での最高用量は600mg/日^{注2)}) であった。見かけの分布容積 (Vd/F) は0.71L/kg、見かけの全身クリアランス (CL/F) は体重及び年齢に依存し、体重15kgの4歳児で0.88L/h (0.058L/h/kg)、体重25kgの8歳児で1.18L/h (0.047L/h/kg)、体重40kgの12歳児で1.60L/h (0.040L/h/kg)、体重50kgの16歳児で1.83L/h (0.037L/h/kg) と推定された。⁵⁾ [7.1参照]

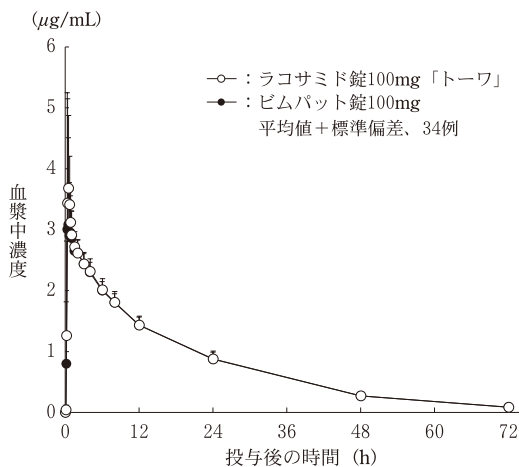
注1) 本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。

注2) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ラコサミド錠100mg「トーフ」〉

ラコサミド錠100mg「トーフ」とビムパット錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ラコサミドとして100mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれもlog (0.80)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁶⁾



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (μg・h/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ラコサミド錠100mg「トーフ」	56.98±6.56	4.495±1.046	0.60±0.46	14.16±1.33
ビムパット錠100mg	56.45±6.11	4.222±1.228	0.74±0.62	14.25±1.49

平均値±標準偏差、34例

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性24例にラコサミド300mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食事はラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった (外国人データ)。⁷⁾

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人24例にラコサミド200mgを30及び60分間で単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したとき、ラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}は同程度であり、ラコサミド錠の絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった。⁸⁾

16.3 分布

健康成人24例にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、分布容積 (Vd) は31.1Lであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの分布容積 (Vd/F) は32.8Lであった。⁸⁾ *in vitro* (ラコサミド1.5～60μg/mL) 及び*ex vivo* (ラコサミド0.7～5.5μg/mL) 試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は15%未満であった。⁹⁾

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。

in vitro 試験の結果、薬理学的に不活性な主代謝物であるO-脱メチル体生成に主に寄与するCYP分子種は、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19であった。¹⁰⁾

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性各5例に [¹⁴C]-ラコサミド100mg (40μCi) を単回経口投与及び1時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後168時間までに、尿中に投与量の94%及び97%が排泄され、糞中への排泄は0.5%未満であった。尿中へはラコサミド (約30～40%)、O-脱メチル体 (約30%)、極性画分 (約20%) 及び他の微量な代謝物 (0.5～2%) として排泄された (外国人データ)。^{10), 11)}

16.5.2 健康成人男性にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中排泄率は、ラコサミド29～33%、O-脱メチル体10～15%であった。血漿中O-脱メチル体のAUC_{0-t}は血漿中ラコサミドの約10%であった。³⁾

16.5.3 健康成人にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス (CL) は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス (CL/F) は1.84L/hであった。⁸⁾

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者 (CL_{CR}: ≥80mL/min) と比較して、軽度低下者 (CL_{CR}: 50～<80mL/min) では27%、中等度低下者 (CL_{CR}: 30～<50mL/min) で22%、重度低下者 (CL_{CR}: <30mL/min) で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者におけるO-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった (外国人データ)。¹²⁾ [7.1、9.2.1参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
例数	8	8	8	8
CL _{CR} (mL/min)	≥80	50～<80	30～<50	<30
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	47.0 [20.8]	59.6 [17.5]	57.6 [19.0]	74.8 [26.9]
C _{max} (μg/mL)	2.69 [35.0]	2.95 [20.7]	3.06 [10.0]	3.02 [23.3]
t _{max} (h)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-1.5)
t _{1/2} (h)	13.2 [17.6]	18.2 [18.7]	15.4 [18.9]	18.3 [27.8]
CL/F (L/h)	2.13 [20.8]	1.68 [17.5]	1.74 [19.0]	1.34 [26.9]
CL _R (L/h)	0.590 [37.9]	0.354 [51.3]	0.277 ^{a)} [24.4]	0.143 [31.8]

幾何平均値 [CV (%)]、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値 (範囲)

CL_R: 腎クリアランス

a) 7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC_{0-t}は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、O-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min (8.40L/h)、O-脱メチル体149mL/min (8.94L/h) であった (外国人データ)。^{12), 13)} [7.1、9.2.2、13.2参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ		
血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	43.2 [20.2]	23.2 [15.1]
C _{max} (μg/mL)	3.18 [22.4]	2.79 [22.1]
t _{max} (h)	0.50 (0.5-4.0)	0.75 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	19.6 [19.4]	19.2 [26.8]
O-脱メチル体		
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	6.63 [74.3]	3.43 [68.5]
C _{max} (μg/mL)	0.48 [69.5]	0.22 [69.1]

幾何平均値 [CV (%)]、AUC_{0-t}は0～24時間値、t_{max}は中央値 (範囲)

16.6.3 肝機能障害患者

肝機能が中等度に低下した成人 (Child-Pugh分類B) にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) での薬物動態は検討していない (外国人データ)。¹⁴⁾ [2.2、7.2、9.3.1、9.3.2参照]

定常状態の薬物動態パラメータ		
肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC _{0-12h} (μg・h/mL)	53.3 [17.3]	85.9 [21.7]
C _{max} (μg/mL)	5.83 [13.3]	8.75 [18.7]
t _{max} (h)	1.5 (0.5-2.0)	1.5 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	14.8 [19.7]	24.1 [23.5]

幾何平均値 [CV (%)]、t_{max}は中央値 (範囲)

16.6.4 高齢者

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった (外国人データ)。^{15)、16)} [9.8参照]

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者 (UM) 1例、高代謝能者 (EM) 17例、中間代謝能者 (IM) 10例、及び低代謝能者 (PM) 8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化したAUC_{0-∞}は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった。³⁾

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

ラコサミドは、治療血漿中濃度域でCYP1A2、2B6、2C9、2C19及び3A4に対して誘導作用を示さず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4及び3A5に対して阻害作用を示さなかったが、CYP2C19に対する阻害作用が示唆された。ラコサミドは、P-糖蛋白質の典型的な基質ではなく、P-糖蛋白質に対して阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。¹⁷⁾

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1) カルバマゼピン

健康成人男性19例に、ラコサミド (200mg/回、1日2回) の定常状態において、強いCYP3A誘導薬及び中程度のCYP2C9誘導薬であるカルバマゼピン (200mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。健康成人男性18例に、カルバマゼピン (200mg/回、1日2回) の定常状態において、ラコサミド (200mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった (外国人データ)。¹⁸⁾

(2) オメプラゾール

健康成人男性34例に、ラコサミド (300mg) の単回経口投与において、弱いCYP2C19阻害薬であるオメプラゾール (40mg/回、1日1回) を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。CYP2C19基質であるオメプラゾール (40mg) の単回経口投与において、ラコサミド (300mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった (外国人データ)。¹⁹⁾

(3) ミダゾラム

健康成人男性33例に、CYP3A基質であるミダゾラム (7.5mg) の単回経口投与において、ラコサミド (200mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムのC_{max}を30%増加させたがAUC_{0-t}に影響を及ぼさなかった (外国人データ)。²⁰⁾

(4) ワルファリン

健康成人男性16例に、S-ワルファリンがCYP2C9基質であるワルファリン (25mg) の単回経口投与において、ラコサミド (200mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはS及びR-ワルファリンのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比 (INR) の最大値及びAUC_{0-168h}に影響を及ぼさなかった (外国人データ)。²¹⁾

16.7.3 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態のAUCは、成人及び小児で、各々25%及び17%減少した。^{5)、22)}

16.8 その他

〈ラコサミド錠50mg「トーワ」〉

ラコサミド錠50mg「トーワ」は、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づき、ラコサミド錠100mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。²³⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作 (二次性全般化発作を含む)〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (単剤療法、成人)

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作 (二次性全般化発作を含む) 又は未分類の全般性強直間代発作を有する16歳以上の患者を対象として、ラコサミド錠200～600mg/日^{注1)}又はカルバマゼピン徐放錠 (CBZ-CR) 400～1200mg/日^{注2)}を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目であるKaplan-Meier法により推定した最終評価用量における6ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値 (-12%) を上回ったこと、CBZ-CR群の6ヵ月間発作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比 (相対差) は、予め設定した非劣性限界値 (-20%) を上回ったことから、CBZ-CRに対するラコサミド錠の非劣性が確認された。

解析対象集団	投与群	例数	発作が消失した患者数 (割合 (%))	発作消失率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	群間差 (%) [95%信頼区間] ^{a)b)}	相対差 (%) ^{c)}
FAS ^{d)}	ラコサミド錠群	444 ^{d)}	327 (73.6)	89.8 [86.8, 92.8]	-1.3 [-5.5, 2.8]	-6.0
	CBZ-CR群	442 ^{e)}	308 (69.7)	91.1 [88.2, 94.0]		
PPS ^{e)}	ラコサミド錠群	408	307 (75.2)	91.5 [88.6, 94.3]	-1.3 [-5.3, 2.7]	-5.7
	CBZ-CR群	397	285 (71.8)	92.8 [90.0, 95.5]		

- a) Kaplan-Meier法による推定値 (過去3ヵ月間の発作回数 (2回以下、3回以上) を層としてMantel-Haenszel法により調整)
b) ラコサミド錠群の消失率 - CBZ-CR群の消失率
c) 消失率の群間差の95%信頼区間の下限値/CBZ-CR群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set
f) 日本人症例7例を含む
g) 日本人症例13例を含む

なお、事後解析結果によるラコサミド錠群で400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合のFASにおける発作が消失した患者数 (割合 (%)) は308^{注3)}/444例 (69.4%) であり、Kaplan-Meier法により推定した発作消失率 [95%信頼区間] は84.1% [80.5, 87.6] であった。

副作用発現頻度は、ラコサミド錠群で37.2% (165/444例) であった。主な副作用は、浮動性めまい7.9% (35/444例)、疲労5.6% (25/444例)、傾眠4.5% (20/444例) であった。²⁴⁾

注1) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

注2) カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。

注3) 200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (単剤療法、成人)

1剤の既存の抗てんかん薬を投与している16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、ラコサミド錠200～600mg/日^{注4)}経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6ヵ月間発作消失患者の割合は46.2% (6/13例) であった。

副作用発現頻度は、84.2% (16/19例) であった。主な副作用は、浮動性めまい42.1% (8/19例)、傾眠31.6% (6/19例)、回転性めまい、悪心が各10.5% (2/19例) であった。²⁵⁾

注4) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17. 1. 3 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する16歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者547例（日本人患者142例を含む）を対象として、ラコサミド錠200、400mg/日又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド錠200mg/日及び400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における50%レスポンス率（28日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群19.7%（36/183例）、ラコサミド錠200mg/日群38.5%（70/182例）及びラコサミド錠400mg/日群49.2%（88/179例）であった。

	例数 ^{a)}	28日あたりの 部分発作回数の変化量 ^{b)}	p値 ^{c)}	プラセボ群に対する減少率 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	183	-1.22	<0.001	29.4 [18.7, 38.7]
200mg/日群	182	-3.33		
400mg/日群	179	-4.50		

- a) Full Analysis Set
b) 中央値
c) 対数変換した維持期間の28日あたりの部分発作回数を反応変数、投与群及び国を因子、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変数とする共分散分析
d) 共分散分析より推定された最小二乗平均値から計算した部分発作回数減少率（%）

副作用発現頻度は、ラコサミド錠群で47.7%（173/363例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.8%（83/363例）、傾眠8.8%（32/363例）、複視4.4%（16/363例）であった。²⁶⁾

17. 1. 4 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者473例（日本人患者123例を含む）を対象として、ラコサミド錠100～400mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長767日投与）、先行試験の観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は55.23%、50%レスポンス率は56.3%（265/471例）であった。副作用発現頻度は、ラコサミド錠群で42.9%（203/473例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.8%（84/473例）、傾眠5.7%（27/473例）、頭痛3.8%（18/473例）であった。²⁷⁾

17. 1. 5 海外第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上17歳未満の小児てんかん患者343例を対象として、ラコサミド（体重30kg未満の患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の患者は300～400mg/日）又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた。

	例数 ^{a)}	28日あたりの 部分発作回数の変化量 ^{b)}	p値 ^{c)}	プラセボ群に対する減少率 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	170	-1.55	0.0003	31.72 [16.342, 44.277]
ラコサミド群	170	-3.05		

- a) Full Analysis Set
プラセボ群の2例は、維持期間の発作回数データに欠測（発作日誌の項目の10%超）があったため、解析に含めなかった
b) 中央値
c) ln(X+1)（Xは部分発作回数）で対数変換した部分発作回数をを用い、投与群、併合した実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変数とした共分散分析
d) プラセボ群に対する減少率（%）=100×{1-exp（最小二乗平均のラコサミド群とプラセボ群の差）}

副作用発現頻度は、ラコサミド群で33.9%（58/171例）であった。主な副作用は、傾眠14.0%（24/171例）、浮動性めまい8.8%（15/171例）であった。²⁸⁾

17. 1. 6 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、ラコサミド12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日^{注5)}）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は-52.73%（日本人で-27.63%、外国人で-60.56%）であった。副作用発現頻度は、56.2%（77/137例）であった。主な副作用は、浮動性めまい20.4%（28/137例）、傾眠19.7%（27/137例）、振戦0.8%（11/137例）であった。²⁹⁾

注5) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

（強直間代発作）

17. 1. 7 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者242例（日本人患者30例を含む）を対象として、ラコサミド（体重30kg未満の小児患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の小児患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の小児

及び成人患者は300～400mg/日）又はプラセボを最長で24週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である24週間の治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間は下表のとおりであり、プラセボとラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた。

投与群	例数 ^{a)}	イベント発現までの日数（日） ^{b)} [95%信頼区間]	ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]	p値 ^{c)}
プラセボ群	121	77.0 [49.0, 128.0]	0.540 [0.377, 0.774]	<0.001
ラコサミド群	118	— [144.0, —]		

- a) Full Analysis Set
ラコサミド群の1例は125件のイベントが発現した後に無作為化割付けされたため、2例は24週間の治療期間の発作情報が得られなかったため、解析に含めなかった
b) Kaplan-Meier法による24週間の治療期間における2回目の強直間代発作の発現までの時間の推定値（中央値）
「—」：ラコサミド群では24週間の治療期間に2回目の強直間代発作が50%以上の症例に認められなかったため推定不能
c) 観察期間における28日あたりの強直間代発作の回数が2回以下の小児、2回以下の成人、2回超の小児又は成人を層としたCox比例ハザードモデルに基づく。Wald法により算出された

副作用発現頻度は、ラコサミド群で46.3%（56/121例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.4%（21/121例）、傾眠13.2%（16/121例）、悪心7.4%（9/121例）であった。³⁰⁾

17. 1. 8 国際共同長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）を完了した患者及び当該試験での適格性基準のうち強直間代発作回数の基準のみを満たさなかった患者239例（日本人患者37例を含む）を対象として、ラコサミド（体重50kg未満の小児患者は4～12mg/kg/日、体重50kg以上の小児患者は200～600mg/日、成人患者は200～800mg/日^{注6)}）を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長1416日投与）、先行試験の観察期間からの治療期間における28日あたりの強直間代発作回数変化率の中央値は-88.52%であった。副作用発現頻度は、34.7%（83/239例）であった。主な副作用は、浮動性めまい10.9%（26/239例）、傾眠5.9%（14/239例）、回転性めまい及び悪心3.8%（9/239例）であった。³¹⁾

注6) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17. 3 その他

17. 3. 1 心電図に対する影響

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日^{注7)}又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日^{注7)}で11.9msであった（外国人データ）。³²⁾

注7) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている。³³⁾

18. 2 てんかん発作に対する作用

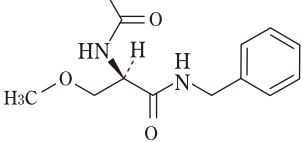
ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hzてんかん発作マウス及び最大電気ショック発作（マウス、ラット）の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した。³⁴⁾

18. 3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。³⁵⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ラコサミド（Lacosamide）

化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

分子式：C₁₃H₁₈N₂O₃

分子量：250.29

性 状：白色～淡黄色の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

22. 包装

〈ラコサミド錠50mg「トーフ」〉
100錠 [10錠×10：PTP]
500錠 [10錠×50：PTP]
300錠 [バラ]
〈ラコサミド錠100mg「トーフ」〉
100錠 [10錠×10：PTP]
500錠 [10錠×50：PTP]
300錠 [バラ]

*** 23. 主要文献

- 1) 日本てんかん学会：抗てんかん発作薬を服用しているてんかんの
ある人において、自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留
意事項（2026年3月17日）
- 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症
候群
- 3) 岡垣琢也 他：薬理と治療. 2015；43：1307-1316
- 4) 外国人健康成人における反復投与時の薬物動態（ビムパット錠：
2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.3.3）
- 5) 日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析（ビム
パット錠・ドライシロップ・点滴静注：2019年1月8日承認、申請
資料概要2.7.2.2.2、2.7.2.2.3、2.7.2.3）
- 6) 中川美聡 他：医学と薬学. 2026；83：227-242
- 7) 外国人健康成人における薬物動態に及ぼす食事の影響（ビムパッ
ト錠：2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
- 8) 寺田清人 他：臨床精神薬理. 2018；21：1223-1234
- 9) 分布（ビムパット錠：2016年7月4日承認、申請資料概要
2.6.4.4）
- 10) 代謝（ビムパット錠：2016年7月4日承認、申請資料概要
2.7.2.3.3）
- 11) Cawello W, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012；
37：241-248
- 12) Cawello W, et al.：Clin Pharmacokinet. 2013；52：897-906
- 13) 外国人腎機能低下者における薬物動態（ビムパット錠：2016年
7月4日承認、申請資料概要2.7.6.4.4）
- 14) 外国人肝機能低下者における薬物動態（ビムパット錠：2016年
7月4日承認、申請資料概要2.7.6.4.5）
- 15) Schaefer C, et al.：Clin Drug Investig. 2015；35：255-265
- 16) 外国人健康高齢者における薬物動態（ビムパット錠：2016年7月
4日承認、申請資料概要2.7.6.4.1）
- 17) 薬物相互作用試験（ビムパット錠：2016年7月4日承認、申請資料
概要2.6.4.5、2.6.4.7）
- 18) Cawello W, et al.：J Clin Pharmacol. 2010；50：459-471
- 19) Cawello W, et al.：Clin Drug Investig. 2014；34：317-325
- 20) ミダゾラムとの薬物相互作用（ビムパット錠：2016年7月4日承
認、申請資料概要2.7.6.5.9）
- 21) Stockis A, et al.：Epilepsia. 2013；54：1161-1166
- 22) 母集団薬物動態解析（ビムパット錠：2016年7月4日承認、申請資
料概要2.7.2.2.5.2）
- 23) 社内資料：生物学的同等性試験（錠50mg）
- 24) 部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験（ビムパット錠：
2017年8月25日承認、審査報告書）
- 25) 部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験（ビムパット
錠：2017年8月25日承認、審査報告書）
- 26) 日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験
（ビムパット錠：2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.7.1）
- 27) 日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験（ビ
ムパット錠：2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.8.1）
- 28) 小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験
（ビムパット錠・ドライシロップ・点滴静注：2019年1月8日承
認、申請資料概要2.7.3.2、2.7.6.3.1）
- 29) 小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験（ビ
ムパット錠・ドライシロップ・点滴静注：2019年1月8日承認、申
請資料概要2.7.6.4.1）
- 30) 成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同
プラセボ対照試験（ビムパット錠・ドライシロップ・点滴静注：
2020年12月25日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
- 31) 成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続
投与試験（ビムパット錠・ドライシロップ・点滴静注：2020年
12月25日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
- 32) Kropeit D, et al.：Acta Neurol Scand. 2015；132：346-354
- 33) Errington AC, et al.：Mol Pharmacol. 2008；73：157-169
- 34) 効力を裏付ける試験（ビムパット錠：2016年7月4日承認、申請資
料概要2.6.2.2）
- 35) Brandt C, et al.：Epilepsia. 2006；47：1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号
TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号



*2026年6月改訂（第2版）
2026年2月作成（第1版）

抗てんかん剤
ラコサミド注射液

日本標準商品分類番号
871139

貯 法：室温保存
有効期間：3年

ラコサミド点滴静注100mg「日新」
ラコサミド点滴静注200mg「日新」

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

Lacosamide for I.V. Infusion 100mg・200mg “NISSIN”

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	200mg
承認番号	30800AMX00048	30800AMX00049
販売開始	2026年6月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1、16.6.3 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラコサミド点滴静注100mg 「日新」	ラコサミド点滴静注200mg 「日新」
有効成分	1管10mL中 ラコサミド100mg	1管20mL中 ラコサミド200mg
添加剤	塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、pH 調節剤	

3.2 製剤の性状

販売名	ラコサミド点滴静注100mg 「日新」	ラコサミド点滴静注200mg 「日新」
性 状	無色澄明の液（水性注射剤）	
pH	3.8～5.0	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対する
ラコサミド経口製剤の代替療法
○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の
強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

6. 用法及び用量

ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、ラコサミド経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回
量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。
ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始
し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mg
とするが、いずれも1日2回に分け、1回量を30分から60分かけて点
滴静脈内投与する。
小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより
投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として
2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、
体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2
回に分け、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。ただ
し、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いるこ
と。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投
与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では1日最高投与量は400mgを超えないこととし、増量
は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行う。
小児：4歳以上の小児のうち体重30kg未満の小児では1日12mg/kg、
体重30kg以上50kg未満の小児では1日8mg/kgを超えないこととし、
増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg以下ずつ行
う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ1日最高投与量
及び増量方法とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 クレアチニンクリアランスが30mL/min以下の重度及び末期腎機
能障害のある患者には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最
高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析
を受けている患者では、1日用量に加えて、血液透析後に最大で1

回用量の半量の追加投与を考慮すること。[9.2.1、9.2.2、16.1.2、
16.6.1、16.6.2 参照]

7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及び
B）には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減
量とするなど慎重に投与すること。[9.3.2、16.6.3 参照]

7.3 本剤の1日最高用量は体重30kg未満の小児では1日12mg/kg、体重
30kg以上50kg未満の小児では1日8mg/kgである。本剤を1日8mg/kg
を超えて投与している体重30kg未満の小児が、成長に伴い安定的
に体重が30kg以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、
効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討する
こと。なお、急激な減量は避けること。

7.4 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法
及び用量は、点滴静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とするこ
と。

7.5 経口投与が可能になった場合は速やかにラコサミド経口製剤に
切り替えること。[国内外の臨床試験において、5日間を超えた点
滴静脈内投与の使用経験はない。]

〈強直間代発作〉

7.6 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんか
ん薬と併用すること。[臨床試験において、強直間代発作に対する
本剤単独投与での使用経験はない。]

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、て
んかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがある
ので、ラコサミドの投与を中止する場合には、少なくとも1週間以
上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 浮動性めまい、霧視、眩暈、注意力・集中力・反射運動能力等
の低下が起こることがあるので、本剤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こと。

8.3 PR間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第
二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、
脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注
意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合に
は、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。
心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある
患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者
等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、
患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.1、10.2、
11.1.1 参照]

8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に
至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を
注意深く観察すること。[8.5、15.1 参照]

8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可
能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう
指導すること。[8.4、15.1 参照]

8.6 複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、
眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には
適切な処置を行うこと。[15.2.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往
のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のあ
る患者
本剤のPR間隔延長作用により房室ブロック等が発現するおそれ
がある。[8.3、10.2、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

[7.1、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

[7.1、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、16.6.3 参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）

[7.2、16.6.3 参照]

9.5 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こと。

ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.4 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤 [8.3、9.1.1、11.1.1 参照]	房室ブロック等が発現するおそれがある。	併用によりPR間隔延長作用が相加的に増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも1%未満）

PR間隔の延長を起こすおそれがある。[8.3、9.1.1、10.2 参照]

11.1.2 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）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること¹⁾。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい（17.8%）、頭痛、傾眠	記憶障害、振戦、運動失調	うつ病、幻覚、攻撃性、激越、感覚鈍麻、錯感覚、認知障害、異常行動、錯乱状態、注意力障害、平衡障害、不眠症、眼振、構語障害、嗜眠、協調運動異常、ミオクロヌス性てんかん	精神病性障害、多幸気分
眼		複視、霧視		
血液		白血球数減少		
消化器	悪心、嘔吐	下痢	消化不良、口内乾燥、鼓腸、便秘	
循環器			心房細動	心房粗動
肝臓		肝機能異常		

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養		食欲減退		
皮膚			発疹、蕁麻疹、そう痒症	血管性浮腫
免疫系			薬物過敏症	
筋骨格系			筋痙攣	
感覚器		回転性めまい	耳鳴	
その他	疲労、注射部位紅斑 ^{注)}	歩行障害、易刺激性	転倒、挫傷、裂傷、鼻咽喉炎、発熱、無力症、酩酊感	咽頭炎、注射部位疼痛、注射部位不快感、注射部位刺激感

注) 国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与（最大12000mg）により認められた主な症状は、浮動性めまい、悪心、発作（全般性強直間代発作、てんかん重積状態）、心伝導障害、ショック及び昏睡であった。また、ラコサミド7000mgを一度に服用した例で死亡が報告されている。

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は希釈なしで投与できる。希釈する場合は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.2 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.4、8.5 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、ラットの26週間及び104週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では1.6%に対し、ラコサミド200mg/日群で4.9%、400mg/日群で12.2%、長期投与では5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では4.4%に対し、ラコサミド200mg/日群で8.9%、400mg/日群で18.0%、600mg/日群で30.5%であった。[8.6 参照]

15.2.2 欠神発作モデルであるWAG/Rijラット（3、10及び30mg/kgを腹腔内投与）及びストラスブル遺伝性欠神てんかんラット（15.6及び31.2mg/kgを腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

日本人健康成人にラコサミド200mgを30分間又は60分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、ラコサミドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時のAUC₀₋₇及びC_{max}は同程度であった。なお、ラコサミド錠の絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった^{2)、3)}。

単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	30分間 点滴静注	60分間 点滴静注	経口投与
例数	23	24	24
AUC ₀₋₁ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	110 [15.6]	111 [16.2]	106 [15.7]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	8.47 [25.3]	7.99 [16.7]	7.60 [28.6]
t _{max} (h)	0.5167 (0.500-8.00)	1.000 (1.00-1.27)	0.7500 (0.233-2.98)
t _{1/2} (h)	12.1 [16.6]	12.3 [18.4]	12.3 [15.8]

幾何平均値 [CV (%)]、t_{max} は中央値 (範囲)

比較	薬物動態 パラメータ	幾何平均の比	
		点推定値	90%信頼区間
30分間点滴静注／ 経口投与	AUC ₀₋₁	1.037	1.010, 1.064
	C _{max}	1.110	1.019, 1.209
60分間点滴静注／ 経口投与	AUC ₀₋₁	1.043	1.017, 1.070
	C _{max}	1.052	0.967, 1.145

16.1.2 小児

非盲検3試験及び二重盲検1試験において6ヵ月^[註1] から17歳までの小児てんかん患者414例 (日本人46例を含む) から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は2~12mg/kg/日を1日2回投与 (体重50kg以上の小児での最高用量は600mg/日^[註2]) であった。見かけの分布容積 (Vd/F) は0.71L/kg、見かけの全身クリアランス (CL/F) は体重及び年齢に依存し、体重15kgの4歳児で0.88L/h (0.058L/h/kg)、体重25kgの8歳児で1.18L/h (0.047L/h/kg)、体重40kgの12歳児で1.60L/h (0.040L/h/kg)、体重50kgの16歳児で1.83L/h (0.037L/h/kg) と推定された^[4]。 [7.1 参照]

注1) 本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。

注2) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.3 分布

健康成人24例にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、分布容積 (Vd) は31.1Lであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの分布容積 (Vd/F) は32.8Lであった。
in vitro (ラコサミド1.5~60 $\mu\text{g/mL}$) 及び*ex vivo* (ラコサミド0.7~5.5 $\mu\text{g/mL}$) 試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は15%未満であった^[2), 5)]。

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。
in vitro 試験の結果、薬理学的に不活性な主代謝物である0-脱メチル体生成に主に寄与するCYP分子種は、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19であった^[6]。

16.5 排泄

- 16.5.1 健康成人男性各5例に [¹⁴C]-ラコサミド100mg (40 μCi) を単回経口投与及び1時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後168時間までに、尿中に投与量の94%及び97%が排泄され、糞中への排泄は0.5%未満であった。尿中へはラコサミド (約30~40%)、0-脱メチル体 (約30%)、極性画分 (約20%) 及び他の微量な代謝物 (0.5~2%) として排泄された^[3), 7)] (外国人データ)。
- 16.5.2 健康成人男性にラコサミド100~400mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中排泄率は、ラコサミド29~33%、0-脱メチル体10~15%であった。血漿中0-脱メチル体のAUC₀₋₁は血漿中ラコサミドの約10%であった^[8)]。
- 16.5.3 健康成人にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス (CL) は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス (CL/F) は1.84L/hであった^[2)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者 (経口剤における試験成績)

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC₀₋₁は腎機能正常者 (CL_{CR}: ≥80mL/min) と比較して、軽度低下者 (CL_{CR}: 50~<80mL/min) では27%、中等度低下者 (CL_{CR}: 30~<50mL/min) で22%、重度低下者 (CL_{CR}: <30mL/min) で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10~14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者における0-脱メチル体のAUC₀₋₁は腎機能正常者の1.5~4.6倍であった^[3)] (外国人データ)。 [7.1、9.2.1 参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
例数	8	8	8	8
CL _{CR} (mL/min)	≥80	50~<80	30~<50	<30
AUC ₀₋₁ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	47.0 [20.8]	59.6 [17.5]	57.6 [19.0]	74.8 [26.9]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.69 [35.0]	2.95 [20.7]	3.06 [10.0]	3.02 [23.3]
t _{max} (h)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-1.5)
t _{1/2} (h)	13.2 [17.6]	18.2 [18.7]	15.4 [18.9]	18.3 [27.8]
CL/F (L/h)	2.13 [20.8]	1.68 [17.5]	1.74 [19.0]	1.34 [26.9]
CL _R (L/h)	0.590 [37.9]	0.354 [51.3]	0.277 ^{a)} [24.4]	0.143 [31.8]

幾何平均値 [CV (%)]、AUC₀₋₁は0~96時間値、t_{max}は中央値 (範囲)

CL_R: 腎クリアランス

a) 7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者 (経口剤における試験成績)

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC₀₋₁は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、0-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min (8.40L/h)、0-脱メチル体149mL/min (8.94L/h) であった^[9), 10)] (外国人データ)。 [7.1、9.2.2、13.2 参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC ₀₋₁ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	43.2 [20.2]	23.2 [15.1]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.18 [22.4]	2.79 [22.1]
t _{max} (h)	0.50 (0.5-4.0)	0.75 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	19.6 [19.4]	19.2 [26.8]
0-脱メチル体		
AUC ₀₋₁ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	6.63 [74.3]	3.43 [68.5]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.48 [69.5]	0.22 [69.1]

幾何平均値 [CV (%)]、AUC₀₋₁は0~24時間値、t_{max}は中央値 (範囲)

16.6.3 肝機能障害患者 (経口剤における試験成績)

肝機能が中等度に低下した成人 (Child-Pugh分類B) にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) での薬物動態は検討していない^[11)] (外国人データ)。 [2.2、7.2、9.3.1、9.3.2 参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	53.3 [17.3]	85.9 [21.7]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	5.83 [13.3]	8.75 [18.7]
t _{max} (h)	1.5 (0.5-2.0)	1.5 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	14.8 [19.7]	24.1 [23.5]

幾何平均値 [CV (%)]、t_{max}は中央値 (範囲)

16.6.4 高齢者 (経口剤における試験成績)

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった^[12), 13)] (外国人データ)。 [9.8 参照]

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型 (経口剤における試験成績)

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者 (UM) 1例、高代謝能者 (EM) 17例、中間代謝能者 (IM) 10例、及び低代謝能者 (PM) 8例に分け、この集団にラコサミド100~400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化したAUC_{0-∞}は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった^[8)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

ラコサミドは、治療血漿中濃度域でCYP1A2、2B6、2C9、2C19及び3A4に対して誘導作用を示さず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4及び3A5に対して阻害作用を示さなかったが、CYP2C19に対する阻害作用が示唆された。
ラコサミドは、P-糖蛋白質の典型的な基質ではなく、P-糖蛋白質に対して阻害作用を示さなかった (*in vitro*)^[14)]。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験 (経口剤における試験成績)

(1) カルバマゼピン

健康成人男性19例に、ラコサミド (200mg/回、1日2回) の定常状態において、強いCYP3A誘導薬及び中程度のCYP2C9誘導薬であるカルバマゼピン (200mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。健康成人男性18例に、カルバマゼピン (200mg/回、1日2回) の定常状態において、ラコサミド (200mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった^[15)] (外国人データ)。

(2) オメプラゾール

健康成人男性34例に、ラコサミド (300mg) の単回経口投与において、弱いCYP2C19阻害薬であるオメプラゾール (40mg/回、1日1回) を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドのAUC₀₋₁及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。CYP2C19基質であるオメプラゾール (40mg) の単回経口投与において、ラコサミド (300mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールのAUC₀₋₁及びC_{max}に影響を及ぼさなかった^[16)] (外国人データ)。

(3) ミダゾラム

健康成人男性33例に、CYP3A基質であるミダゾラム (7.5mg) の単回経口投与において、ラコサミド (200mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムのC_{max}を30%増加させたがAUC₀₋₁に影響を及ぼさなかった^[17)] (外国人データ)。

(4) ワルファリン

健康成人男性16例に、S-ワルファリンがCYP2C9基質であるワルファリン (25mg) の単回経口投与において、ラコサミド (200mg/回、1日2回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはS及びR-ワルファリンのAUC₀₋₁及びC_{max}に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比 (INR) の最大値及びAUC_{0-168h}に影響を及ぼさなかった^[18)] (外国人データ)。

16.7.3 母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態のAUCは、成人及び小児で、各々25%及び17%減少した⁴⁾、¹⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（経口剤から注射剤への切り替え試験、成人）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人の成人てんかん患者9例を対象として、ラコサミド200～400mg/日の経口投与の代替療法として5日間の点滴静注に切り替えたとき、登録前の8週間（先行試験の経口投与時）と比べて、1日あたりの発作回数の分布と発作型に違いはなかった²⁾。副作用発現頻度は22.2%（2/9例、3件）で、嘔吐11.1%（1/9例）、注射部位紅斑11.1%（1/9例）、処置による頭痛11.1%（1/9例）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作を有する16歳以上の患者を対象として、ラコサミド200～600mg/日^{注1)}又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日^{注2)}を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目であるKaplan-Meier法により推定した最終評価用量における6ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（-12%）を上回ったこと、CBZ-CR群の6ヵ月間発作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（-20%）を上回ったことから、CBZ-CRに対するラコサミドの非劣性が確認された²⁰⁾。

解析対象集団	投与群	例数	発作が消失した患者数 （割合（%））	発作消失率 （%） [95%信頼区間] ^{a)}	群間差 （%） [95%信頼区間] ^{a) b)}	相対差 （%） ^{c)}
FAS ^{d)}	ラコサミド群	444 ^{f)}	327 (73.6)	89.8 [86.8, 92.8]	-1.3 [-5.5, 2.8]	-6.0
	CBZ-CR群	442 ^{g)}	308 (69.7)	91.1 [88.2, 94.0]		
PPS ^{e)}	ラコサミド群	408	307 (75.2)	91.5 [88.6, 94.3]	-1.3 [-5.3, 2.7]	-5.7
	CBZ-CR群	397	285 (71.8)	92.8 [90.0, 95.5]		

- a) Kaplan-Meier法による推定値（過去3ヵ月間の発作回数（2回以下、3回以上）を層としてMantel-Haenszel法により調整）
b) ラコサミド群の消失率-CBZ-CR群の消失率
c) 消失率の群間差の95%信頼区間の下限値/CBZ-CR群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set
f) 日本人症例7例を含む
g) 日本人症例13例を含む

なお、事後解析結果によるラコサミド群で400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合のFASにおける発作が消失した患者数（割合（%））は308^{注3)}/444例（69.4%）であり、Kaplan-Meier法により推定した発作消失率 [95%信頼区間] は84.1% [80.5, 87.6] であった。副作用発現頻度は、ラコサミド群で37.2%（165/444例）であった。主な副作用は、浮動性めまい7.9%（35/444例）、疲労5.6%（25/444例）、傾眠4.5%（20/444例）であった。

- 注1) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注2) カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注3) 200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

1剤の既存の抗てんかん薬を投与している16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、ラコサミド200～600mg/日^{注4)}経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6ヵ月間発作消失患者の割合は46.2%（6/13例）であった²¹⁾。副作用発現頻度は、84.2%（16/19例）であった。主な副作用は、浮動性めまい42.1%（8/19例）、傾眠31.6%（6/19例）、回転性めまい、悪心が各10.5%（2/19例）であった。
注4) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する16歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者547例（日本人患者142例を含む）を対象として、ラコサミド200、400mg/日又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド200mg/日及び400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における50%レスポンス率（28日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群19.7%（36/183例）、ラコサミド200mg/日群38.5%（70/182例）及びラコサミド400mg/日群49.2%（88/179例）であった²²⁾。

	例数 ^{a)}	28日あたりの 部分発作回数 の変化量 ^{b)}	p値 ^{c)}	プラセボ群に対する 減少率 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	183	-1.22	<0.001	29.4 [18.7, 38.7]
200mg/日群	182	-3.33		
400mg/日群	179	-4.50	<0.001	39.6 [30.5, 47.6]

- a) Full Analysis Set
b) 中央値
c) 対数変換した維持期間の28日あたりの部分発作回数を反応変数、投与群及び国を因子、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析
d) 共分散分析より推定された最小二乗平均値から計算した部分発作回数減少率（%）

副作用発現頻度は、ラコサミド群で47.7%（173/363例）であった。主な副作用は、浮動性めまい22.9%（83/363例）、傾眠8.8%（32/363例）、複視4.4%（16/363例）であった。

17.1.5 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者473例（日本人患者123例を含む）を対象として、ラコサミド100～400mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長767日投与）、先行試験の観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は55.23%、50%レスポンス率率は56.3%（265/471例）であった²³⁾。副作用発現頻度は、ラコサミド群で42.9%（203/473例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.8%（84/473例）、傾眠5.7%（27/473例）、頭痛3.8%（18/473例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上17歳未満の小児てんかん患者343例を対象として、ラコサミド（体重30kg未満の患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の患者は300～400mg/日）又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた²⁴⁾。

	例数 ^{a)}	28日あたりの 部分発作回数 の変化量 ^{b)}	p値 ^{c)}	プラセボ群に対する 減少率 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	170	-1.55	0.0003	31.72 [16.342, 44.277]
ラコサミド群	170	-3.05		

- a) Full Analysis Set
プラセボ群の2例は、維持期間の発作回数データに欠測（発作日誌の項目の10%超）があったため、解析に含めなかった
b) 中央値
c) $\ln(X+1)$ （Xは部分発作回数）で対数変換した部分発作回数をを用い、投与群、併合した実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析
d) プラセボ群に対する減少率（%）= $100 \times \{1 - \exp(\text{最小二乗平均のラコサミド群とプラセボ群の差})\}$

副作用発現頻度は、ラコサミド群で33.9%（58/171例）であった。主な副作用は、傾眠14.0%（24/171例）、浮動性めまい8.8%（15/171例）であった。

17.1.7 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、ラコサミド12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日^{注5)}）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は-52.73%（日本人で-27.63%、外国人で-60.56%）であった²⁵⁾。副作用発現頻度は、56.2%（77/137例）であった。主な副作用は、浮動性めまい20.4%（28/137例）、傾眠19.7%（27/137例）、振戦8.0%（11/137例）であった。
注5) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

〈強直間代発作〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者242例（日本人患者30例を含む）を対象として、ラコサミド（体重30kg未満の小児患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の小児患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の小児及び成人患者は300～400mg/日）又はプラセボを最長で24週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である24週間の治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間は下表のとおりであり、プラセボとラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた²⁶⁾、²⁷⁾。

投与群	例数 ^{a)}	イベント発現までの 日数(日) ^{b)} [95%信頼区間]	ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]	p値 ^{c)}
プラセボ群	121	77.0 [49.0, 128.0]	0.540 [0.377, 0.774]	<0.001
ラコサミド群	118	- [144.0, -]		

- a) Full Analysis Set
ラコサミド群の1例は125件のイベントが発現した後に無作為化割付けされたため、2例は24週間の治療期間の発作情報が得られなかったため、解析に含めなかった
- b) Kaplan-Meier法による24週間の治療期間における2回目の強直間代発作の発現までの時間の推定値(中央値)
「-」: ラコサミド群では24週間の治療期間に2回目の強直間代発作が50%以上の症例に認められなかったため推定不能
- c) 観察期間における28日あたりの強直間代発作の回数が2回以下の小児、2回以下の成人、2回超の小児又は成人を層としたCox比例ハザードモデルに基づく。Wald法により算出された

副作用発現頻度は、ラコサミド群で46.3% (56/121例) であった。主な副作用は、浮動性めまい17.4% (21/121例)、傾眠13.2% (16/121例)、悪心7.4% (9/121例) であった。

17.1.9 国際共同長期継続投与試験(成人及び小児)

国際共同第Ⅲ相試験(成人及び小児)を完了した患者及び当該試験での適格性基準のうち強直間代発作回数の基準のみを満たさなかった患者239例(日本人患者37例を含む)を対象として、ラコサミド(体重50kg未満の小児患者は4~12mg/kg/日、体重50kg以上の小児患者は200~600mg/日、成人患者は200~800mg/日^{注6)})を1日2回に分けて経口投与したとき(中間報告、最長1416日投与)、先行試験の観察期間からの治療期間における28日あたりの強直間代発作回数変化率の中央値は-88.52%であった²⁸⁾。

副作用発現頻度は、34.7% (83/239例) であった。主な副作用は、浮動性めまい10.9% (26/239例)、傾眠5.9% (14/239例)、回転性めまい及び悪心3.8% (9/239例) であった。

注6) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響(経口剤における試験成績)

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日^{注7)}又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日^{注7)}で11.9msであった²⁹⁾(外国人データ)。

注7) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている³⁰⁾。

18.2 てんかん発作に対する作用

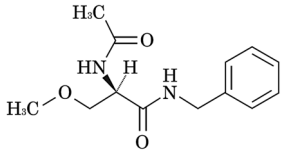
ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hzてんかん発作マウス及び最大電気ショック発作(マウス、ラット)の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した³¹⁾。

18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した³²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称: ラコサミド (Lacosamide)
化学名: (2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide
分子式: C₁₃H₁₈N₂O₃
分子量: 250.29
構造式:



性状: 白色～淡黄色の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

22. 包装

- 〈ラコサミド点滴静注100mg「日新」〉
10mL×5管(ルアーフィットポリエチレンボトル)
〈ラコサミド点滴静注200mg「日新」〉
20mL×5管(ルアーフィットポリエチレンボトル)

23. 主要文献

- 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 寺田清人 他: 臨床精神薬理 2018; 21: 1223-1234
- ラコサミド錠単回経口投与とラコサミド点滴静注液30及び60分間単回点滴静注時の薬物動態比較(ビムパット点滴静注: 2019年1月8日承認、申請資料概要2.7.6.1.1)
- 日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析(ビムパットドライシロップ・錠: 2019年1月8日承認、申請資料概要2.7.2.2.2、2.7.2.2.3、2.7.2.3)
- 分布(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 代謝(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.2.3.3)
- Cawello W, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012; 37: 241-248
- 岡垣琢也 他: 薬理と治療 2015; 43: 1307-1316
- Cawello W, et al.: Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 897-906
- 腎機能の低下がラコサミド単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.4.4)
- 外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.4.5)
- Schaefer C, et al.: Clin Drug Investig. 2015; 35: 255-265
- 年齢差及び性差がラコサミド単回及び反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.4.1)
- 薬物相互作用試験(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.6.4.5、2.6.4.7)
- Cawello W, et al.: J Clin Pharmacol. 2010; 50: 459-471
- Cawello W, et al.: Clin Drug Investig. 2014; 34: 317-325
- ミダゾラムとの薬物相互作用(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.5.9)
- Stockis A, et al.: Epilepsia. 2013; 54: 1161-1166
- ラコサミドに関する母集団薬物動態解析(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.2.2.5.2)
- 部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験(ビムパット錠: 2017年8月25日承認、審査報告書)
- 部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験(ビムパット錠: 2017年8月25日承認、審査報告書)
- 日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.7.1)
- 日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.8.1)
- 小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験(ビムパットドライシロップ・錠: 2019年1月8日承認、申請資料概要2.7.3.2、2.7.6.3.1)
- 小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験(ビムパットドライシロップ・錠: 2019年1月8日承認、申請資料概要2.7.6.4.1)
- 成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験(ビムパット錠・ドライシロップ・点滴静注: 2020年12月25日承認、申請資料概要2.7.6.1.1)
- 成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験(ビムパット錠・ドライシロップ・点滴静注: 2020年12月25日承認、審査報告書)
- 成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続投与試験(ビムパット錠・ドライシロップ・点滴静注: 2020年12月25日承認、申請資料概要2.7.6.2.1)
- Kropeit D, et al.: Acta Neurol Scand. 2015; 132: 346-354
- Errington AC, et al.: Mol Pharmacol. 2008; 73: 157-169
- 効力を裏付ける試験(ビムパット錠: 2016年7月4日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- Brandt C, et al.: Epilepsia. 2006; 47: 1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail: d-info@yg-nissin.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号

貯法：2～8℃保存
有効期間：48ヵ月

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤
ウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続3〕製剤
ウステキヌマブBS皮下注45mgシリンジ〔CT〕
Ustekinumab BS 45mg Syringes for S.C. injection〔CT〕

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30700AMX00072000
販売開始	2025年 7月

1. 警告

- 1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。〔2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.6 参照〕
- 1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。〔2.1、8.1、9.1.1、11.1.2 参照〕
- 1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。〔2.2、8.2、9.1.2、11.1.3 参照〕
- ** 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適応を十分勘案すること。〔5.1、5.2 参照〕
- 1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
〔1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照〕
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
〔1.3、8.2、11.1.3 参照〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ウステキヌマブBS皮下注45mgシリンジ〔CT〕
有効成分	1シリンジ（0.5mL）中 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続3〕 45mg
添加剤	1シリンジ（0.5mL）中 精製白糖：38mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：0.46mg L-ヒスチジン：0.18mg ポリソルベート80：0.02mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ウステキヌマブBS皮下注45mgシリンジ〔CT〕
色調・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光の液
pH	5.5～5.9
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

** 4. 効能又は効果

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎
- 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

- 5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎患者に投与すること。〔1.4 参照〕
- ・ 紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
 - ・ 難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

〈クローン病〉

- ** 5.2 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。〔1.4 参照〕

** 6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続3〕として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果が不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

〈クローン病〉

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続3〕として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

- 7.2 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から28週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

- ** 7.3 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること。）

- ** 7.4 本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

- ** 7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。〔1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2 参照〕

- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

- また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。〔1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3 参照〕

- 8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性がある。臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。〔1.1、9.1.3、15.1.6 参照〕

- 8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。〔9.5.2 参照〕

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。
下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3 参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者

悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3 参照]

9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者

アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

9.5 妊婦

9.5.1 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こと。本剤はカンクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。[8.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいてごく少量乳汁中へ移行することが報告されている^{1) -3)}。

9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）
発疹、蕁麻疹、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症（1～5%未満）
ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 結核（頻度不明）
結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）
咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	上気道感染	外陰腔真菌感染、副鼻腔炎、带状疱疹、歯肉炎	
精神障害			うつ病	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉頭疼痛	鼻閉	好酸球性肺炎

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心、嘔吐	下痢	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症	ざ瘡、蕁麻疹、過敏性血管炎	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋痛、背部痛	
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応、疲労	無力症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.2 投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

** 15.1.1 尋常性乾癬（乾癬性関節炎を合併した患者を含む）を対象としたウステクスマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステクスマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、乾癬性関節炎を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病を対象とした本剤の国際共同臨床試験（ウステクスマブ静注用製剤を単回投与後に本剤を反復投与）は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステクスマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

** 15.1.2 尋常性乾癬（乾癬性関節炎を合併した患者を含む）を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウステクスマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎を対象とした海外臨床試験においても、本剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステクスマブ抗体陽性となった。抗ウステクスマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステクスマブ点滴静注製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%の患者が抗ウステクスマブ抗体陽性となった。抗ウステクスマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

15.1.3 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステクスマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

15.1.4 尋常性乾癬に対し免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.5 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の症例が報告されている。

** 15.1.6 海外の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎^注を対象とした臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.11/100人年（1例/929人年）、プラセボ投与群が0.23/100人年（1例/434人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.43/100人年（4例/929人年）、プラセボ投与群が0.46/100人年（2例/433人年）であった。また、対照及び非対照期間において、6710名（15205人年）に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1.2年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.2年、乾癬性関節炎を対象とした臨床試験では1.5年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎^注を対象とした臨床試験では2.3年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.50/100人年（76例/15205人年）で、主なものは前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.94 [95%信頼区間：0.73、1.18] 年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.46/100人年（56例/11545人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3：1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3 参照]

注）本剤の効能・効果は「尋常性乾癬、乾癬性関節炎」及び「クローン病」である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている⁴⁾。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている⁵⁾。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
(本剤)

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤及び先行バイオ医薬品^注をウステキヌマブ（遺伝子組換え）として45mgを単回皮下投与し、薬物動態（PK）を検討した。PK解析対象（本剤：110例、先行バイオ医薬品：105例）におけるPKパラメータ（AUC_{0-inf}、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}及びt_{1/2}）を表1に示す。このうちAUC_{0-inf}及びC_{max}の幾何最小二乗（LS）平均値比の90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準範囲内（80～125%）であった⁶⁾。

表1 本剤及び先行バイオ医薬品のPKパラメータ

	AUC _{0-inf} (day・μg/mL)		AUC _{0-last} (day・μg/mL)		C _{max} (μg/mL)		T _{max} (day)		t _{1/2} (day)	
	N		N		N		N		N	
本剤	109	213.58 (58.896)	110	204.77 (57.958)	110	5.88 (1.902)	110	8.14 (3.208)	109	20.98 (4.669)
先行バイオ医薬品	105	197.57 (59.260)	105	191.58 (56.912)	105	5.74 (1.946)	105	8.20 (3.717)	105	19.52 (4.868)

N：被験者数、平均値（標準偏差）

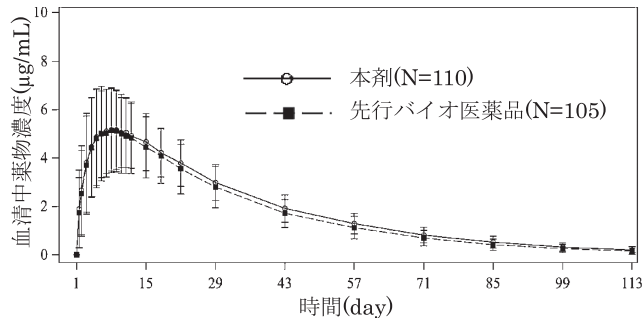


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血中薬物濃度推移
注) 先行バイオ医薬品：欧州で承認されたウステキヌマブ製剤

(ステララー®皮下注45mgシリンジ)

16.1.2 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎

(1) 単回投与

乾癬患者に本剤22.5mg*、45mg及び90mgを単回皮下投与したとき、血中ウステキヌマブ濃度は投与6.99～10.49日後に最高濃度に達した後、約3週の消失半減期で低下した。血中ウステキヌマブのC_{max}及びAUC_∞は、22.5～90mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した^{7)、8)}。

薬物動態パラメータ

用量	22.5mg*	45mg	90mg
C _{max} (μg/mL)	1.44 (1.21～1.70)	2.77 (2.63～3.38)	9.58 (7.23～10.20)
T _{max} (day)	6.99 (4.76～12.24)	10.48 (4.73～14.00)	10.49 (6.98～13.99)
AUC _∞ (μg・day/mL)	61.3 (49.2～75.8)	109.4 (96.9～171.9)	242.7 (195.7～272.3)

中央値（四分位範囲）、各6例

*本剤の承認用量は1回45/90mgである。

(2) 反復投与

乾癬患者に0、4週及びその後12週毎に52週目まで本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、血中ウステキヌマブ濃度は投与開始28週目までに定常状態に達した。本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、定常状態における血中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.25～0.31及び0.55～0.76μg/mLであり、用量にほぼ比例して上昇した⁹⁾。

(3) 体重の影響

乾癬患者において、体重100kg超の患者に本剤90mgを投与したときの血中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重100kg以下の患者に本剤45mgを投与したときと同程度であった（外国人データ）¹⁰⁾。

** 16.1.3 クロウン病

(1) 反復投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人のクローン病患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ1.02～2.14μg/mL（n=7～9）及び1.98～2.26μg/mL（n=74～115）であった。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.37～0.70μg/mL（n=6～7）及び0.62～0.76μg/mL（n=75～103）であった^{11)～14)}。

16.2 吸収

(ステララー®皮下注45mgシリンジ)

乾癬患者に本剤を単回静脈内投与（0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg）又は単回皮下投与（0.27、0.675、1.35、2.7mg/kg）したときの血中ウステキヌマブ濃度を用いて算出した、ウステキヌマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約57.2%と推定された（外国人データ）¹⁵⁾。

16.4 代謝

(ステララー®皮下注45mgシリンジ)

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン¹⁶⁾と同様に代謝されると推察される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(本剤)

17.1.1 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎

(1) 海外第Ⅲ相試験

中等症又は重症の尋常性乾癬患者及び乾癬性関節炎患者を対象として二重盲検、実薬対照並行群間比較試験を実施した。投与1週目（Week0）の1日目及びWeek4に本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)}をウステキヌマブとして45mg（体重100kg以下の被験者）又は90mg（体重100kg超の被験者）を、以降12週ごとにWeek40まで皮下投与した。Week16以降は、先行バイオ医薬品群は先行バイオ医薬品の継続投与又は本剤へ切り替えて投与された。主要評価項目に設定されたベースラインからWeek12までのPASI^{注2)}改善率の平均値、改善率の群間差及びその95%信頼区間を下表に示す^{注3)}。95%信頼区間は事前に規定した同等性許容域の範囲（-15～15%）内であり、臨床的同等性が確認されたと判断した¹⁷⁾。

表1 ベースラインからWeek12までのPASI改善率

	本剤	先行バイオ医薬品
Week12		
患者数	198	194
LS平均値（SE）	78.26 (2.054)	77.33 (2.049)
LS平均差	0.94	
95%信頼区間	-2.29, 4.16	

LS=幾何最小二乗 SE=標準誤差
投与開始から試験終了（Week52）まで本剤を継続投与した群の副作用発現頻度は10.5%（27例/256例）であった。主要な副作用は、上気道感染4例（1.6%）、鼻炎4例（1.6%）、頭痛3例（1.2%）、注射部位反応3例（1.2%）であった。先行バイオ医薬品群から本剤に切り替えた群の切替え時（Week16）から試験終了（Week52）までの副作用発現頻度は9.7%（12例/124例）であった。主要な副作用は、ALT上昇4例（3.2%）、AST上昇2例（1.6%）、注射部位反応2例（1.6%）であった（外国人データ）。

注1) 先行バイオ医薬品：欧州で承認されたウステキヌマブ製剤

注2) Psoriasis Area and Severity Index

注3) 解析対象：本剤又は先行バイオ医薬品45mgを1回以上投与し、90mgを投与しなかった患者

(ステララー®皮下注45mgシリンジ)

17.1.2 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎

(1) 国内臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び乾癬性関節炎（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上）患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ45mg及び90mgを0、4週に投与し、以降12週毎にウステキヌマブを52週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合（以下、PASI75）を下表に示す。12週後の本剤投与群におけるPASI75は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後64週目までほぼ一定の値で推移した¹⁸⁾。

投与量	プラセボ	45mg	90mg
12週後PASI75	6.5% (2/31例)	59.4% ^{a)} (38/64例)	67.7% ^{a)} (42/62例)

a) : p<0.0001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

本剤45mg群の副作用発現頻度は、87.5%（56例/64例）であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎27例（42.2%）、関節痛6例（9.4%）、頭痛5例（7.8%）、下痢4例（6.3%）、そう痒症2例（3.1%）であった。本剤90mg群の副作用発現頻度は、87.1%（54例/62例）であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎26例（41.9%）、ざ瘡3例（4.8%）、上気道感染2例（3.2%）、蕁麻疹2例（3.2%）、背部痛2例（3.2%）であった^{18)、19)}。

**** 17.1.3 クローン病**

- (1) 国際共同臨床試験（第Ⅲ相試験）

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例20例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。本剤の導入試験で8週目にclinical response^{注1)} が得られた被験者における本試験44週目のclinical remission rate^{注2)} を下表に示す。44週目にclinical remissionが得られた被験者の割合は、プラセボ群の35.9%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で53.5%、本剤90mgの12週間隔投与群で48.8%であった^{13)、20)}。

注1) Crohn’s Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）¹¹⁾

注2) CDAIスコア<150ポイント

投与量	プラセボ	90mg 8週間隔投与	90mg 12週間隔投与
Clinical remission rate	35.9% (47/131例)	53.5% ^{a)} (68/127例)	48.8% ^{b)} (63/129例)

- a)：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

b)：p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、29.8%（39例/131例）であった。主要な副作用は、上気道感染6例（4.6%）、頭痛5例（3.8%）、鼻咽頭炎4例（3.1%）、外陰腔真菌感染3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）であった。本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、25.8%（34例/132例）であった。主な副作用は、頭痛4例（3.0%）、疲労3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）、上気道感染2例（1.5%）、鼻咽頭炎2例（1.5%）、発疹2例（1.5%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

- 〈ステララー®皮下注45mgシリンジ〉

*In vitro*試験において、本剤はヒトインターロイキン（IL）-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し²¹⁾、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した²²⁾。
- 18.2 p40、IL-12及びIL-23結合活性

〈本剤〉

*In vitro*試験において、本剤はp40、IL-12及びIL-23に対して結合し、本剤の結合活性は、欧州で承認されたウステキヌマブ製剤と同程度であった²³⁾。
- 18.3 IL-12介在性のINF-γ放出に対する阻害活性

〈本剤〉

*In vitro*試験において、本剤はIL-12介在性のインターフェロンガンマ（INF-γ）放出を阻害し、本剤の阻害活性は、欧州で承認されたウステキヌマブ製剤と同程度であった²⁴⁾。
- 18.4 薬理作用

〈ステララー®皮下注45mgシリンジ〉

*In vitro*試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN-γ、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

- 一般的名称：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続3〕

Ustekinumab（Genetical Recombination）〔Ustekinumab Biosimilar 3〕
- 分子式：H鎖 C2207 H3410 N582 O671 S17

L鎖 C1034 H1596 N274 O337 S6
- 分子量：H鎖 49,377.29

L鎖 23,449.76
- 本 質：ウステキヌマブ〔ウステキヌマブ後続3〕（以下、ウステキヌマブ後続3）は、インターロイキン（IL）-12及びIL-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。ウステキヌマブ後続3は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ウステキヌマブ後続3は、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。
- 20.3 凍結しないこと。

21. 承認条件

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

- 0.5mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) Klenske E, et al.：J Crohns Colitis. 2019；13：267-269

2) Bar-Gil Shitrit A, et al.：Inflamm Bowel Dis. 2021；27：742-745
- 3) Matro R, et al.：Gastroenterology. 2018；155：696-704

4) Langowski JL, et al.：Nature. 2006；442：461-465
- 5) Maeda A, et al.：Cancer Res. 2006；66：2962-2969

6) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（CT-P43 1.2試験）
- 7) 臨床薬理に関する概括評価（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.5.3.2）

8) 国内第Ⅰ相臨床試験（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.7.6.2）
- 9) 反復皮下投与試験（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、審査報告書）

10) 臨床薬理に関する概括評価（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.5.3.3）
- 11) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（CNT01275CRD3001）（ステララー皮下注シリンジ：2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）

12) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（CNT01275CRD3002）（ステララー皮下注シリンジ：2017年3月30日承認、CTD2.7.6.3）
- 13) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（CNT01275CRD3003）（ステララー皮下注シリンジ：2017年3月30日承認、CTD2.7.6.4）

14) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（CNT01275CRD3003）（ステララー皮下注シリンジ：2017年3月30日承認、CTD2.7.2.2）
- 15) 海外臨床試験（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、審査報告書）

16) Tabrizi MA, et al.：Drug Discov Today. 2006；11：81-88
- 17) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（CT-P43 3.1試験）

18) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（JNS009-JPN-02）（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.7.6.7）
- 19) 第Ⅱ・Ⅲ相試験（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、審査報告書）

20) 機構における審査の概略（7.R.2.2）（ステララー皮下注シリンジ：2017年3月30日承認、審査報告書）
- 21) Luo J, et al.：J Mol Biol. 2010；402：797-812

22) ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL23中和作用機序（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）
- 23) 社内資料：CT-P43 *In vitro*薬効薬理試験（IL-12及びIL-23結合活性）

24) 社内資料：CT-P43 *In vitro*薬効薬理試験（IL-12介在性のINF-γ放出に対する阻害活性）
- 25) ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果（ステララー皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

- セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

コールセンター
- 〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号

住友不動産茅場町ビル3階
- TEL.0120-833-889

受付時間9：00-17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

- セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社**

〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号
- 住友不動産茅場町ビル3階

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤
ウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続3〕 製剤
ウステキヌマブBS点滴静注130mg〔CT〕
Ustekinumab BS for I.V. Infusion 130mg〔CT〕

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30800AMX00124000
販売開始	2026年 8 月

1. 警告

- 1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.5 参照]
- 1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2 参照]
- 1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3 参照]
- 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適応を十分勘案すること。[5.1 参照]
- 1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
[1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
[1.3、8.2、11.1.3 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ウステキヌマブBS点滴静注130mg〔CT〕
有効成分	1バイアル（26mL）中 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続3〕 130mg
添加剤	1バイアル（26mL）中 精製白糖：1976.00mg L-ヒスチジン：9.36mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：23.66mg ポリソルベート80：10.37mg L-メチオニン：10.56mg エデト酸ナトリウム水和物：0.52mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色調・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光の液
pH	5.5～5.9
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続3〕として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重	投与量
55kg以下	260mg
55kgを超える85kg以下	390mg
85kgを超える	520mg

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 維持療法については、本剤初回投与の8週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること。
- 7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.5 参照]
- 8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。[9.5.2 参照]
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.6 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3 参照]
- (2) 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。
下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3 参照]
- 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

- 9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者
悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3 参照]
- 9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者
アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。
- 9.5 妊婦
- 9.5.1 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こと。本剤はカンクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。
- 9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。[8.4 参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいてごく少量乳汁中へ移行することが報告されている^{1) -3)}。
- 9.7 小児等
小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

- 次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）
発疹、蕁麻疹、血管性浮腫等があらわれることがある。
- 11.1.2 重篤な感染症（1%未満）
ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]
- 11.1.3 結核（頻度不明）
結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2 参照]
- 11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）
咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	上気道感染、外陰腔真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	菌肉炎
精神障害			うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉頭疼痛、鼻閉	好酸球性肺炎
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、蕁麻疹、ざ瘡、過敏性血管炎	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痛、背部痛	
全身障害及び投与局所様態	疲労	無力症、注射部位反応	

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤調製時の注意
- 14.1.1 患者の体重に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。
- 14.1.2 日局生理食塩液の250mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。
- 14.1.3 必要なバイアルごとに本剤26mLを250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は250mLとする。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。
- 14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。
- 14.2.3 調製後は8時間以内に投与完了すること。
- 14.2.4 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター（ポアサイズ0.2μm）を用いて投与すること。
- 14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

- 14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 尋常性乾癬（乾癬性関節炎を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、乾癬性関節炎を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎^{注1)}では、それぞれ国際共同臨床試験（本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与）は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。
注1) 本剤の効能又は効果は「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。
- 15.1.2 尋常性乾癬（乾癬性関節炎を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎^{注1)}を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。
注1) 本剤の効能又は効果は「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。
- 15.1.3 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。
- 15.1.4 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の症例が報告されている。
- 15.1.5 海外の尋常性乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎^{注1)}を対象とした臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.11/100人年（1例/929人年）、プラセボ投与群が0.23/100人年（1例/434人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.43/100人年（4例/929人年）、プラセボ投与群が0.46/100人年（2例/433人年）であった。また、対照及び非対照期間において、6710名（15205人年）にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は1.2年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.2年、乾癬性関節炎を対象とした臨床試験では1.5年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では2.3年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.50/100人年（76例/15205人年）で、主なものは前立腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.94 [95%信頼区間：0.73、1.18] 年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.46/100人年（56例/11545人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3：1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3 参照]
注1) 本剤の効能又は効果は「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている⁴⁾。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている⁵⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈ステララーラ®点滴静注130mg〉

〈効能共通〉

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤6mg/kg*を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下であった（外国人データ）^{6), 7)}。

外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中ウステキスマブ濃度推移（平均値±標準偏差、69例）
薬物動態パラメータ（外国人データ）

AUC _∞ (μg・day/mL)	3132.4 ^{注)} (690.2)
t _{1/2} (day)	24.7 ^{注)} (6.2)

平均値（標準偏差）、69例（注）68例）

*本剤の体重別用量群（承認用量）：体重55kg以下＝本剤260mg、
体重55kg超85kg以下＝本剤390mg、体重85kg超＝本剤520mg

16.4 代謝

〈ステララーラ®点滴静注130mg〉

ウステキスマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン⁸⁾と同様に代謝されると推察される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ステララーラ®点滴静注130mg〉

17.1.1 クロウン病

(1) 第Ⅲ相国際共同臨床試験（CRD3001試験）

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例56例を含む）を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量（6mg/kg）^{a)}を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。抗TNF薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。6週目にclinical response^{注1)}が得られた被験者の割合は、プラセボ群の21.5%に対して、本剤130mg群で34.3%、本剤体重別用量（6mg/kg）^{a)}群で33.3%であった^{9), 10)}。

注1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）

投与量	プラセボ	130mg ^{b)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{a)}
Clinical response rate (6週目)	21.5% (53/247例)	34.3% ^{c)} (84/245例)	33.3% ^{c)} (83/249例)

a)：本剤の体重別用量群（承認用量）：体重55kg以下＝本剤260mg、体重55kg超85kg以下＝本剤390mg、体重85kg超＝本剤520mg

b)：国内未承認用量

c)：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイニ乗検定

(2) 第Ⅲ相国際共同臨床試験（CRD3002試験）

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例26例を含む）を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量（6mg/kg）^{a)}を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。既存治療（コルチコステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分であり、かつ抗TNF薬による治療歴がないか又は抗TNF薬治療歴を有するものの効果不十分又は忍容性がないことが示されていない患者を対象とした。6週目にclinical response^{注1)}が得られた被験者の割合は、プラセボ群の28.7%に対して、本剤130mg群で51.7%、本剤体重別用量（6mg/kg）^{a)}群で55.5%であった^{11), 12)}。

注1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）

投与量	プラセボ	130mg ^{b)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{a)}
Clinical response rate (6週目)	28.7% (60/209例)	51.7% ^{c)} (108/209例)	55.5% ^{c)} (116/209例)

a)：本剤の体重別用量群（承認用量）：体重55kg以下＝本剤260mg、体重55kg超85kg以下＝本剤390mg、体重85kg超＝本剤520mg

b)：国内未承認用量

c)：p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイニ乗検定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈ステララーラ®点滴静注130mg〉

*In vitro*試験において、本剤はヒトインターロイキン（IL）-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し¹³⁾、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した¹⁴⁾。

18.2 p40、IL-12及びIL-23結合活性

〈本剤〉

*In vitro*試験において、本剤はp40、IL-12及びIL-23に対して結合し、本剤の結合活性は、欧州で承認されたウステキスマブ製剤と同程度であった¹⁵⁾。

18.3 IL-12介在性のINF-γ放出に対する阻害活性

〈本剤〉

*In vitro*試験において、本剤はIL-12介在性のインターフェロンガンマ（INF-γ）放出を阻害し、本剤の阻害活性は、欧州で承認されたウステキスマブ製剤と同程度であった¹⁶⁾。

18.4 薬理作用

〈ステララーラ®点滴静注130mg〉

*In vitro*試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにINF-γ、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した^{17), 18)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキスマブ（遺伝子組換え）[ウステキスマブ後続3]

Ustekinumab (Genetical Recombination)
[Ustekinumab Biosimilar 3]

分子式：H鎖 C₂₂₀₇ H₃₄₁₀ N₅₈₂ O₆₇₁ S₁₇
L鎖 C₁₀₃₄ H₁₅₉₆ N₂₇₄ O₃₃₇ S₆

分子量：H鎖 49,377.29
L鎖 23,449.76

本 質：ウステキスマブ [ウステキスマブ後続3]（以下、ウステキスマブ後続3）は、インターロイキン（IL）-12及びIL-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。ウステキスマブ後続3は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ウステキスマブ後続3は、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

20.3 凍結しないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

26mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) Kieneske E, et al. : J Crohns Colitis. 2019 ; 13 : 267-269
- 2) Bar-Gil Shitrit A, et al. : Inflamm Bowel Dis. 2021 ; 27 : 742-745
- 3) Matro R, et al. : Gastroenterology. 2018 ; 155 : 696-704
- 4) Langowski JL, et al. : Nature. 2006 ; 442 : 461-465
- 5) Maeda A, et al. : Cancer Res. 2006 ; 66 : 2962-2969
- 6) 健康成人におけるウステキスマブ製剤の薬物動態比較試験（ステララーラ点滴静注：2017年3月30日承認、CTD2.7.1.2）
- 7) 健康成人におけるウステキスマブ製剤の薬物動態比較試験（ステララーラ点滴静注：2017年3月30日承認、審査報告書）
- 8) Tabrizi MA, et al. : Drug Discov Today. 2006 ; 11 : 81-88
- 9) 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3001）（ステララーラ点滴静注：2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
- 10) 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3001）（ステララーラ点滴静注：2017年3月30日承認、審査報告書）
- 11) 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3002）（ステララーラ点滴静注：2017年3月30日承認、審査報告書）
- 12) 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3002）（ステララーラ点滴静注：2017年3月30日承認、CTD2.7.6.3）
- 13) Luo J, et al. : J Mol Biol. 2010 ; 402 : 797-812
- 14) ウステキスマブのヒトIL-12Rβ1/β2及びIL-12Rβ1/23R受容体複合体に対する阻害作用（ステララーラ皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
- 15) 社内資料：CT-P43 *In vitro*薬効薬理試験（p40、IL-12及びIL-23結合活性）
- 16) 社内資料：CT-P43 *In vitro*薬効薬理試験（IL-12介在性のINF-γ放出に対する阻害活性）
- 17) ウステキスマブの細胞内シグナル伝達に及ぼす作用（ステララーラ皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.3.1）
- 18) ウステキスマブのサイトカインの産生に及ぼす影響（ステララーラ皮下注シリンジ：2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.3.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
コールセンター
〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号
住友不動産茅場町ビル3階
0120-833-889（フリーダイヤル）
受付時間9：00-17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号
住友不動産茅場町ビル3階

貯 法：室温保存
有効期間：3年

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

日本薬局方 注射用セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム

処方箋医薬品^(注)

セフォセフ[®] 静注用 0.5g セフォセフ[®] 静注用 1g CEFOCEF[®] for Intravenous Injection

日本標準商品分類番号
876139

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	0.5g	1g
承認番号	22300AMX00986000	21100AMZ00747000
販売開始	2011年11月	2000年7月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

品 名	セフォセフ静注用0.5g	セフォセフ静注用1g
有効成分 [1バイアル中]	日局セフォペラゾンナトリウム 0.25g(力価)	日局セフォペラゾンナトリウム 0.5g(力価)
	日局スルバクタムナトリウム 0.25g(力価)	日局スルバクタムナトリウム 0.5g(力価)
添加剤	pH調節剤	

3.2 製剤の性状

品 名	セフォセフ静注用0.5g	セフォセフ静注用1g
剤形・性状	白色～帯黄白色の塊又は粉末、凍結乾燥品 用時溶解して用いる注射剤	
pH	4.5～6.5[1g(力価)/10mL溶液]	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約2[1g(力価)/10mL注射用水]	

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア・レットゲリ、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

6. 用法及び用量

スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムとして、通常成人には1日1～2g(力価)を2回に分けて静脈内注射する。小児にはスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムとして、1日40～80mg(力価)/kgを2～4回に分けて静脈内注射する。

難治性又は重症感染症には症状に応じて、成人では1日量4g(力価)まで増量し2回に分けて投与する。小児では1日量160mg(力価)/kgまで増量し2～4回に分割投与する。

〈静脈内注射〉

日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

〈点滴静脈内注射〉

補液に溶解して用いる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、β-ラクタマーゼ産生菌、かつセフォペラゾン耐性菌を確認し、疾

病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.2 本剤によるショック、アナフィラキシー、アレルギー反応に伴う急性冠症候群の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.1参照]

- ・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.3 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

8.4 溶血性貧血、汎血球減少症、顆粒球減少(無顆粒球症を含む)、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]

8.5 劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。

9.1.2 ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.3 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

9.1.4 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

投与量・投与間隔に注意すること。血中濃度半減期が延長する。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

投与量・投与間隔に注意すること。血中濃度半減期が延長する。

9.5 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こと。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている²⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- ・一般的に生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。

・ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤(フロセミド等)	類似化合物(他のセフェム系薬剤)との併用により腎障害増強作用が報告されているので、併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は不明だが、利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム薬の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。
アルコール	ジスルフィラム様作用(潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)があらわれることがあるので、投与期間中及び投与後少なくとも1週間はアルコールの摂取を避けること。	テトラゾールチオメチル基が、肝におけるエタノールの分解を阻害することで、血中アセトアルデヒドの蓄積が生じ、潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等があらわれることがある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと³⁾。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(呼吸困難等)(頻度不明)、アレルギー反応に伴う急性冠症候群(頻度不明)
[8.2参照]

11.1.2 急性腎障害(頻度不明)

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.3 偽膜性大腸炎(頻度不明)

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)、PIE症候群(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 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)

11.1.6 血液障害(頻度不明)

溶血性貧血、汎血球減少症、顆粒球減少(無顆粒球症を含む)、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.7 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹(斑状丘疹性皮疹等)、そう痒	蕁麻疹、紅斑	
血液		赤血球減少、血小板増多、白血球減少、好酸球増多	貧血	
肝臓	AST、ALT、Al-Pの上昇	ビリルビンの上昇		
消化器		下痢、軟便、悪心・嘔吐		
中枢神経				痙攣
菌交代			口内炎、カンジダ症	

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
その他		発熱	頭痛、血尿	ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)、低血圧、血管炎、注射部静脈炎、注射部痛

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

β -ラクタム系抗生物質製剤の脳脊髄液中濃度が高くなると、痙攣等を含む神経系の副作用を引き起こすことが考えられる。

13.2 処置

腎機能障害患者に過量投与された場合は血液透析等を用いて体内から除去すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用に当たっては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず溶液保存を必要とする場合でも、室温保存で6時間以内に、冷蔵庫保存では48時間以内に使用すること。

14.1.2 点滴静注を行う場合、注射用水を用いると溶液が等張にならないため用いないこと。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 輸注に際しては、感染に対する配慮をすること(患者の皮膚や器具消毒)。

14.2.2 寒冷期には体温程度に温めて使用すること。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 静脈内大量投与により、まれに血管痛、血栓性静脈炎を起こすことがあるので、これを予防するために注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。また、血管痛があらわれた場合には、注射部位を変更するか、場合によっては投与を中止すること。

15. その他の注意

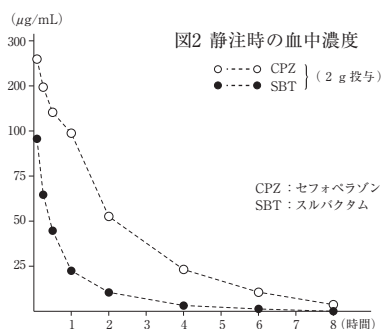
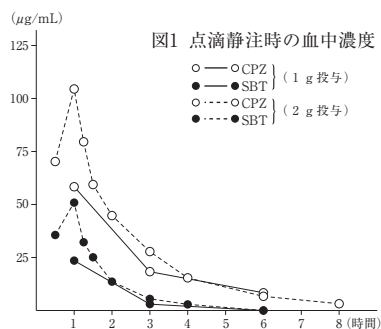
15.2 非臨床試験に基づく情報

幼若ラットに皮下投与した実験において精巣萎縮、精子形成抑制作用が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

成人患者5例に1g(力価)また健康成人4名に2g(力価)を1時間かけて点滴静注したときのセフォペラゾン、スルバクタムの平均血中濃度の推移は図1のとおりであり、健康成人5名に2g(力価)を5分間かけて静注したときは図2のとおりであった^{4)~6)}。また2g(力価)を1日2回、3日間連続投与したが、ほぼ同じ血中濃度の推移が得られ、蓄積は認められなかった⁷⁾。



16.3 分布

16.3.1 胆汁内濃度：成人患者6例に1g(力価)を静注後、25分から2時間25分までの間に測定した総胆管胆汁内濃度は、スルバクタムは2.5～20.8 μg/mL、セフォペラゾン170.8～2,087.5 μg/mLであった⁸⁾。

16.3.2 その他：喀痰、腹腔内滲出液、虫垂、前立腺、羊水、臍帯血、子宮組織、骨盤死腔液等への移行が良好であることが認められている⁹⁾⁻¹³⁾。

16.4 代謝

本剤中のスルバクタム、セフォペラゾンはいずれもほとんど代謝されることなく、大部分は未変化体として排泄される¹⁴⁾。

16.5 排泄

16.5.1 成人患者5例に1g(力価)を点滴静注した時の平均尿中濃度は、静注後2～3時間でスルバクタム1,704.5 μg/mL、セフォペラゾン559.7 μg/mLとなり、以後漸減し、投与後12時間までの尿中回収率はスルバクタム72.0%、セフォペラゾン25.3%であった⁴⁾。

16.5.2 セフォペラゾンの多くは糞中に、スルバクタムは尿中に排泄される¹⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、スルバクタムがβ-ラクタマーゼのⅠc、Ⅱ、Ⅲ及びⅣ型を強く、Ⅰa及びⅤ型を軽度で不可逆的に不活性化するため、セフォペラゾンがこれらの酵素により加水分解されることを防ぎ、セフォペラゾン耐性菌にも抗菌力を示す¹⁶⁾。

セフォペラゾンは、細菌増殖期の細胞壁合成系のうちペプチドグリカン架橋形成を強く阻害し、殺菌的に作用する¹⁷⁾。

18.2 抗菌作用

18.2.1 ブドウ球菌属等のグラム陽性菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属等のグラム陰性菌及びバクテロイデス属等の嫌気性菌まで広範囲の抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

18.2.2 β-ラクタマーゼ産生菌を含む複数菌による混合感染の場合にも、スルバクタムのβ-ラクタマーゼ阻害作用によりセフォペラゾンの生体内での安定性を高めて本来の抗菌力を発揮させるので、セフォペラゾン単独投与時より強い感染防御効果(マウス)が認められている¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 セフォペラゾンナトリウム

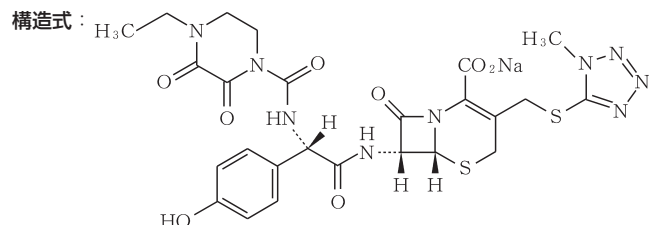
一般名：セフォペラゾンナトリウム(Cefoperazone Sodium)

略 号：CPZ

化学名：Monosodium (6*R*, 7*R*)-7-[(2*R*)-2-[(4-ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

分子式：C₂₅H₃₆N₉NaO₈S₂

分子量：667.65



性 状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

19.2 スルバクタムナトリウム

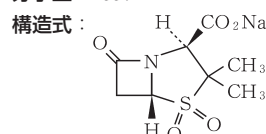
一般名：スルバクタムナトリウム(Sulbactam Sodium)

略 号：SBT

化学名：Monosodium (2*S*, 5*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

分子式：C₈H₁₀NNaO₅S

分子量：255.22



性 状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくい、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい、アセトニトリルにほとんど溶けない。

22. 包装

〈セフォセフ静注用0.5g〉

10バイアル

〈セフォセフ静注用1g〉

10バイアル

23. 主要文献

- 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 松田静治他：Jpn. J. Antibiot., 1985；38(2)：223-229
- 厚生省薬務局：医薬品研究, 1994；25(3)：332-334
- 早崎源基他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：649-665
- 岡田敬司他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：483-493
- 斎藤篤他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：192-201
- 熊田徹平：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：214-221
- 中西昌美他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：379-391
- 松本慶蔵他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：368-375
- 露木建他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：404-412
- 赤沢信幸他：Chemotherapy, 1985；33(6)：548-552
- 松田静治他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：627-632
- 張南薫他：産婦人科の世界, 1984；36(8)：649-675
- 中山一誠他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：413-433
- 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021；C-2600-2605, C-2806-2811
- 横田健他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：11-19
- Matsubara, N. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 1980；18(1)：195-199
- 横田健他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：1-10
- 五島瑳智子他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：38-50
- 川崎賢二他：Chemotherapy, 1984；32(Suppl.4)：78-96

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

**2026年2月改訂（第3版）
*2024年5月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯 法：室温保存
有効期間：3年

抗ウイルス化学療法剤

処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方 バラシクロビル塩酸塩錠

バラシクロビル錠500_{mg}「杏林」

VALACICLOVIR Tablets

承認番号	22500AMX01597000
販売開始	2013年12月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1錠中)	バラシクロビルとして500mg (日局バラシクロビル塩酸塩 556mg)
添加剤	結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80、酸化チタン、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠
色調	白色～微黄白色
外形	
本体表示	バラシクロビル 500 杏林
直径(mm)	長径：18.5 短径：7.5
厚さ(mm)	6.2
質量(mg)	700

4. 効能又は効果

- 単純疱疹
- 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制
- 带状疱疹
- 水痘
- 性器ヘルペスの再発抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

- 1 本剤の投与により、セックスパートナーへの感染を抑制することが認められている。ただし、本剤投与中もセックスパートナーへの感染リスクがあるため、コンドームの使用等が推奨される。[17.3参照]
- 2 性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者）に対して投与すること。[17.1.8、17.1.9参照]

6. 用法及び用量

〔成人〕

〈単純疱疹〉

通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。

〈造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制〉

通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

〈带状疱疹〉

通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

〈水痘〉

通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm³以上）にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。

〔小児〕

〈単純疱疹〉

通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。

〈造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制〉

通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

〈带状疱疹〉

通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

〈水痘〉

通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm³以上）にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始することが望ましい。
- 7.2 腎障害を有する成人患者におけるクレアチニンクリアランスに応じた本剤の投与間隔及び投与量の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス10mL/min未満の目安よりさらに減量（250mgを24時間毎 等）することを考慮すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与間隔及び投与量調節の目安は確立していない。[8.2、9.2.1、9.8、13.1、16.6.1、16.6.3参照]

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥50	30～49	10～29	<10
単純疱疹 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制	500mgを12時間毎	500mgを12時間毎	500mgを24時間毎	500mgを24時間毎
带状疱疹 水痘	1000mgを8時間毎	1000mgを12時間毎	1000mgを24時間毎	500mgを24時間毎
性器ヘルペスの再発抑制	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm ³ 以上）には、500mgを12時間毎	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm ³ 以上）には、500mgを12時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm ³ 以上）には、500mgを24時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm ³ 以上）には、500mgを24時間毎

〈単純疱疹〉

- 7.3 本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。

〈帯状疱疹〉

- 7.4 目安として、皮疹出現後5日以内に投与を開始することが望ましい。
- 7.5 本剤を7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。

〈水痘〉

- 7.6 目安として、皮疹出現後2日以内に投与を開始することが望ましい。
- 7.7 成人においては本剤を5～7日間、小児においては本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

- 7.8 免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回500mg1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法及び用量）から1回500mg1日2回投与（単純疱疹の治療に対する用法及び用量）に変更すること。治癒後は必要に応じ1回500mg1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法及び用量）の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250mg1日2回又は1回1000mg1日1回投与に変更することを考慮すること。[17.1.8、17.1.9参照]
- 7.9 本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。[17.1.8、17.1.9参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 各効能又は効果に対し設定された用法及び用量で投与した場合、本剤投与時のアシクロビル曝露は、アシクロビル経口製剤投与時よりも高いことから、副作用の発現に留意すること。
- 8.2 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。なお、腎機能障害患者では、特に意識障害等があらわれやすいので、患者の状態によっては従事させないよう注意すること。[7.2、9.2.1参照]

〈水痘〉

- 8.3 治療上の有益性と危険性を勘案して投与すること。本剤の使用経験は少ない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 免疫機能の低下した患者

水痘の治療において、悪性腫瘍、自己免疫性疾患などの免疫機能の低下した患者に対する有効性及び安全性は確立していない。本剤の使用経験がない。

- 9.1.2 脱水症状をおこしやすいと考えられる患者（腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者、水痘患者等）適切な水分補給を行うこと。[9.2.1、9.8参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者、腎機能が低下している患者

投与間隔及び投与量を調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の活性代謝物であるアシクロビルの曝露量が増加した場合には、精神神経症状や腎機能障害が発現する危険性が高い。適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者において、精神神経症状や腎機能障害が発現した症例が報告されている。[7.2、8.2、9.1.2、11.1.3、11.1.4、13.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

肝障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.5 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こと。

活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験（ラット）の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200mg/kg/day以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

- 9.7.1 動物実験（ラット）でバラシクロビルを経口投与したときの活性代謝物であるアシクロビルの曝露量は、成熟動物に比べて幼若動物で大きいことが報告されている。
- 9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

投与間隔及び投与量を調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は、活性代謝物のアシクロビルに変換された後、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため血中アシクロビル濃度が高濃度で持続し、精神神経症状や腎機能障害が発現する危険性が高い。適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった高齢者において、精神神経症状や腎機能障害が発現した症例が報告されている。[7.2、9.1.2、11.1.3、11.1.4、13.1、16.6.3参照]

10. 相互作用

活性代謝物のアシクロビルは、OAT1、MATE1及びMATE2-Kの基質である。[16.7.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積（AUC）が48%増加するとの報告がある ²⁾ 。特に腎機能低下の可能性のある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。	プロベネシドは尿細管分泌に関わるOAT1及びMATE1を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。
シメチジン	本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルのAUCが27%増加するとの報告がある ²⁾ 。特に腎機能低下の可能性のある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。	シメチジンは尿細管分泌に関わるOAT1、MATE1及びMATE2-Kを阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。
ミコフェノール酸 モフェチル	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、アシクロビル及びミコフェノール酸 モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方のAUCが増加するとの報告がある ³⁾ 。特に腎機能低下の可能性のある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。	活性代謝物のアシクロビルとミコフェノール酸 モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。
テオフィリン	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある ⁴⁾ 。	機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管性浮腫等）があらわれることがある。

- 11.1.2 汎血球減少（0.73%）、無顆粒球症（0.24%）、血小板減少（0.36%）、播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）、血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 11.1.3 急性腎障害（0.12%）、尿管間質性腎炎（頻度不明）
[9.2.1、9.8、13.1参照]
- 11.1.4 精神神経症状（1.09%）
意識障害（昏睡）、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等があらわれることがある。一般に精神神経症状は本剤の投与中止により回復する。[9.2.1、9.8、13.1参照]
- **11.1.5 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）、急性汎発性発疹性膿疱症、多形紅斑（いずれも頻度不明）
- 11.1.6 呼吸抑制、無呼吸（いずれも頻度不明）
- 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）
- 11.1.8 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
- 11.1.9 急性膵炎（頻度不明）
- 11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、蕁麻疹、痒痒、光線過敏症
肝臓	肝機能検査値の上昇		
消化器	腹痛、下痢、腹部不快感、嘔気	嘔吐	
精神神経系	頭痛	めまい	意識低下
腎臓・泌尿器	腎障害	排尿困難	尿閉

13. 過量投与

13.1 症状

急性腎障害、精神神経症状（錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等）が報告されている。[7.2、9.2.1、9.8、11.1.3、11.1.4参照]

13.2 処置

血液透析により、アシクロビルを血中より除去することができる。[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は主薬の苦みを防ぐため、コーティングを施しているので、錠剤をつぶすことなく服用させること。
- 14.2.2 本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、本剤の高用量（8g/日）を用い、重度の免疫不全患者（特に進行性HIV感染症患者）におけるCMV感染症予防に対する臨床試験が実施されている。この試験において、本剤が対期間にわたり投与された患者で、腎不全、微小血管溶血性貧血及び血小板減少（ときに併発）の発現が認められている。また、これらの症状は本剤の投与を受けていない同じ基礎疾患、合併症等を有する患者においても発現が認められている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 Ames試験及びラット骨髄細胞染色体異常試験では陰性であったが、マウス骨髄小核試験では、高用量（経口投与、500mg/kg、アシクロビルのヒト血漿中濃度の26～51倍相当）において小核出現頻度の軽度増加を認めた。
- 15.2.2 マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系の存在下で1000 μ g/mL以上の濃度において弱い遺伝毒性（変異コロニー頻度の増加）を示した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

6例の健康成人にバラシクロビル500mg又は1000mgを単回経口投与した場合、その活性代謝物であるアシクロビルに主に肝臓において速やかに代謝され、血漿中アシクロビルの薬物動態パラメータは下記のとおりであった⁵⁾。

バラシクロビル 投与量	例数	単回経口投与時のアシクロビルの薬物動態パラメータ			
		C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
500mg	6	3.66±0.83	1.50±0.63	12.74±2.77	2.96±0.41
1000mg	6	5.84±1.08	2.17±0.61	22.26±5.73	3.55±0.27

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

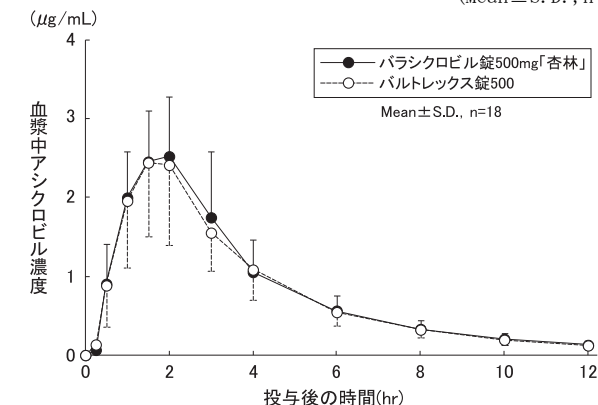
バラシクロビル500mgを1日2回（12時間毎）又は1000mgを1日3回（8時間毎）6日間反復経口投与した場合、数回の投与で血漿中アシクロビル濃度は定常状態に達し、トラフ濃度の平均はそれぞれ0.22～0.29 μ g/mL及び0.94～1.18 μ g/mLであり蓄積性は認められなかった⁵⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

バラシクロビル錠500mg「杏林」とバルトレックス錠500をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠（バラシクロビルとして500mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して活性代謝物であるアシクロビルの血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁶⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (μ g・hr/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
バラシクロビル錠 500mg「杏林」	10.13 ±2.47	2.91 ±0.75	1.83 ±0.62	2.8 ±0.3
バルトレックス錠 500	9.80 ±2.59	2.84 ±0.83	1.89 ±0.63	2.8 ±0.3

(Mean±S.D., n=18)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

食事によりアシクロビルの最高血漿中濃度到達時間は僅かに遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった^{7)、8)}（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合のアシクロビルの生物学的利用率は54.2%であった⁹⁾（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのバラシクロビル及びアシクロビル（活性代謝物）の血漿蛋白結合率は、それぞれ13.5～17.9及び22～33%であった^{10)、11)}。

16.3.2 乳汁中濃度

ヒトにバラシクロビル500mg経口投与後、アシクロビルの乳汁中C_{max}は、母体血清中C_{max}の0.5～2.3倍（中央値：1.4）を示し、アシクロビルの乳汁中AUCは、母体血清中AUCの1.4～2.6倍（中央値：2.2）を示した¹²⁾（外国人データ）。[9.6参照]

16.4 代謝

ヒト肝において、バラシクロビルの加水分解活性は高かった¹³⁾。

16.5 排泄

6例の健康成人にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合、主な排泄経路は尿中であり、24時間以内の尿中に未変化体、アシクロビル及び9-カルボキシメトキシメチルグアニン（既知のアシクロビルの代謝物）がそれぞれ投与量の0.4%、43.1%及び5.0%排泄された⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

透析患者（クレアチニンクリアランス値 平均0.93mL/min）にバラシクロビル1000mgを単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁴⁾。また、4時間の透析により血漿中のアシクロビルは約70%が除去された。[7.2、9.2.1、13.2参照]

被験者	例数	単回経口投与時のアシクロビルの薬物動態パラメータ			
		Cmax (μg/mL)	Tmax ^{注1)} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
腎機能障害患者	18	10.60±4.22	2.00 (1.00-4.00)	22.2±5.0	249.43±105.09

平均値±標準偏差、注1) 中央値（範囲）

16.6.2 高齢者

高齢者（平均72歳、クレアチニンクリアランス値 平均57mL/min）にバラシクロビルを経口投与した場合、健康成人に比べ血漿中アシクロビルのCmax及びAUCはそれぞれ15～20%及び30～50%増加した。この変化は高齢者での加齢に伴う腎機能低下によると考えられた¹⁵⁾（外国人データ）。[7.2、9.8参照]

16.6.3 小児等

小児水痘患者（1～9歳）にバラシクロビル25mg/kg（顆粒剤50mg/kg）^{注)}を1日3回5日間反復経口投与した場合の初回投与時の血漿中アシクロビルの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。投与5日目の血漿中アシクロビル濃度に反復投与による蓄積性は認められなかった¹⁶⁾。

注) 水痘における本剤の承認用量は、通常、体重40kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与である。

投与量 (mg/kg)	年齢 (歳)	例数	初回投与時のアシクロビルの薬物動態パラメータ			
			Cmax (μg/mL)	Tmax ^{注1)} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
25	1～9	11 ^{注2)}	6.21±2.46	1.03 (1.00-4.08)	16.90±6.99	1.34±0.29

平均値±標準偏差

注1) 中央値（最小値-最大値）

注2) AUC_{0-∞}及びt_{1/2}については、9例

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、OAT1、OAT2、MATE1及びMATE2-Kの基質であった^{17)～20)}。[10.参照]

16.7.2 吸収過程における相互作用（*in situ*）

ラット小腸にバラシクロビル0.01mMを含む緩衝液を灌流した時、バラシクロビルの小腸透過係数はペプチドトランスポーター（PEPT）1の基質として知られるβ-ラクタム系抗生物質（アモキシシリン、アンピシリン、セファドロキシル、セファラジン；各々5mM）の高濃度の共存下で有意に低下したことから、バラシクロビルの吸収過程にはPEPT1が関与していることが示された²¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈単純疱疹〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

成人単純疱疹患者を対象としたバラシクロビル錠の用量設定試験（計56施設、152例）の結果は以下のとおりである²²⁾。

バラシクロビルの有効率（1回500mg 1日2回5日間投与）は90.0%（36/40例）であった。

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析 対象症例数	発現件数	主な種類（件）
131	27	ALT上昇(5)、頭痛(2)、眠気(2)、白血球減少〔血液〕(2)、好酸球増多(2)、尿蛋白(2)

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

成人単純疱疹患者を対象としたバラシクロビル錠のアシクロビル対照二重盲検比較試験（計59施設、300例、アシクロビル投与群：1回200mg 1日5回5日間投与）の結果は以下のとおりである²³⁾。

バラシクロビルの有効率（1回500mg 1日2回投与）は95.9%（141/147例）であった。

バラシクロビル又はアシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析 対象症例数		発現症例数 (件)	主な種類（件）
バラシクロビル投与群	149	33(55)	眠気(7)、頭痛(6)、白血球増多〔尿中〕(5)、軟便(3)、血小板増多(3)
アシクロビル投与群	148	39(50)	白血球増多〔尿中〕(4)、不快感〔胃〕(3)、下痢(3)、嘔気(3)、カリウム上昇〔血清〕(3)、頭痛(3)

〈造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

成人及び小児造血幹細胞移植患者を対象としたバラシクロビルの非対照非盲検試験（計11施設、40例）の結果（臨床効果）は以下のとおりである²⁴⁾（錠剤及び顆粒剤の成績）。

成人にはバラシクロビルを1回500mg 1日2回、小児には1回25mg/kg 1日2回（1回最高用量は500mg）^{注)}、造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日までの計43日間投与することにより、投与期間中の単純疱疹の発症を認めなかった。本試験において、副作用はみられなかった。

注) 造血幹細胞移植患者における本剤の承認用量は、通常、体重40kg以上の小児には1回500mgを1日2回経口投与である。

〈帯状疱疹〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

皮疹出現後72時間以内の成人帯状疱疹患者を対象としたバラシクロビル錠の用量設定試験（計56施設、183例）の結果は以下のとおりである^{25)、26)}。

バラシクロビルの有効率（1回1000mg 1日3回7日間投与）は89.1%（49/55例）であった。

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析 対象症例数	発現件数	主な種類（件）
172	54	ALT上昇(9)、AST上昇(7)、腹痛(5)、BUN上昇(4)、白血球増多〔血液〕(3)、食欲不振(2)、頭痛(2)、単球減少(2)、総コレステロール減少(2)

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

皮疹出現後72時間以内の成人帯状疱疹患者を対象としたバラシクロビル錠のアシクロビル対照二重盲検比較試験（計58施設、202例、アシクロビル投与群：1回800mg 1日5回7日間投与）の結果は以下のとおりである²⁷⁾。

バラシクロビルの有効率（1回1000mg 1日3回投与）は87.3%（89/102例）であった。

バラシクロビル又はアシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析 対象症例数		発現症例数 (件)	主な種類（件）
バラシクロビル投与群	102	28(39)	ALT上昇(5)、BUN上昇(3)、血清クレアチニン上昇(3)、倦怠感(2)、腹痛(2)、不快感〔胃〕(2)、下痢(2)、尿糖(2)、AST上昇(2)、急性腎障害(1)
アシクロビル投与群	98	22(32)	不快感〔胃〕(3)、倦怠感(2)、腹部膨満感(2)、ALT上昇(2)、尿蛋白(2)、血小板増多(2)、BUN上昇(1)

17.1.6 海外臨床試験

無作為化二重盲検比較試験において、50歳以上の免疫機能が正常な成人帯状疱疹患者を対象に、バラシクロビル1000mg 1日3回7日間投与（384例）又は14日間投与（381例）、アシクロビル800mg 1日5回7日間投与（376例）した3群間で帯状疱疹に伴う疼痛の消失推移を比較した。その結果、バラシクロビル7日間投与群及び14日間投与群はアシクロビル投与群に比べPHN（帯状疱疹後神経痛、Post Herpetic Neuralgia）を含む帯状疱疹に伴う疼痛消失までの期間を有意に短縮した（p=0.001及びp=0.03、Cox比例ハザードモデル）。また、疼痛消失までの日数（中央値）はバラシクロビル7日間投与群で38日、バラシクロビル14日間投与群で44日、アシクロビル7日間投与群で51日であった。なお、バラシクロビル7日間投与群と14日間投与群の間に、有意な差が認められなかった²⁸⁾。

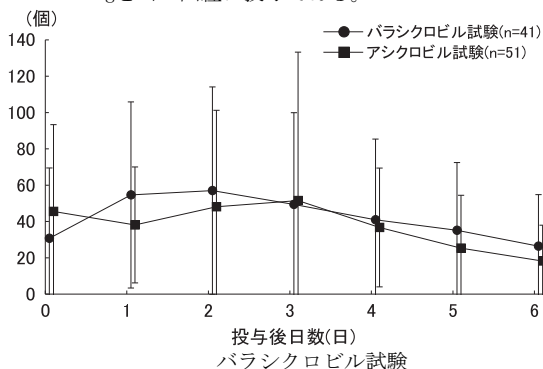
〈水痘〉

17.1.7 国内臨床試験

バラシクロビルの非対照非盲検試験（計10施設、43例）の結果は以下のとおりである^{16)、29)}（顆粒剤の成績）。

小児水痘患者にバラシクロビルを1回25mg/kg 1日3回^{注1)}、5日間投与することにより、前胸部の皮疹数は、顕著な増加を認めることなく、投与2日目以後は減少を続ける推移を示した。なお、本試験の結果とアシクロビルを1回20mg/kg 1日4回、5日間投与した試験における前胸部の皮疹数の推移とを比較した結果は以下のとおりである。

注) 本剤の承認用量は、通常、体重40kg以上の小児には1回1000mgを1日3回経口投与である。



投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
例数	41	41	41	41	41	41	40
平均値	30.7	54.6	57.0	49.4	40.9	35.1	26.4

アシクロビル試験

投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
例数	51	22	28	38	27	25	19
平均値	45.5	38.1	48.1	51.5	36.7	25.3	18.2

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数 (件)	種類 (件)
43	2 (3)	ALT増加 (1)、AST増加 (1)、便秘 (1)

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

17.1.8 海外臨床試験

成人免疫正常患者及びHIVに重複感染し免疫不全状態にある成人患者を対象とした用量設定試験の結果は以下のとおりである^{30)~32)}。[5.2、7.8、7.9参照]

性器ヘルペスの未再発率、プラセボ群又はアシクロビル投与群と比較した再発リスク低下率は以下のとおりであった。

				未再発率	再発リスク低下率 (95%信頼区間)
免疫正常患者	52週間投与	年間6回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1日1回投与群 (266例)	40%	71% ^{注1)} (63~78)
			プラセボ投与群 (134例)	5%	
HIV感染患者	48週間投与	1年以内に性器ヘルペスが再発した患者	バラシクロビル 500mg 1日2回投与群 (355例)	82%	27% ^{注2)} (-6~50)
			アシクロビル 1回400mg 1日2回投与群 (349例)	78%	

注1) プラセボ投与群との比較

注2) アシクロビル1回400mg 1日2回投与群との比較

なお、年間6回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す免疫正常患者に対して、バラシクロビル1000mg 1日1回投与^{注1)} (269例) 又はバラシクロビル250mg 1日2回投与 (274例) した場合の、52週間投与時の未再発率は、それぞれ48%、50%であり、プラセボ群と比較した再発リスク低下率 (95%信頼区間) は、それぞれ78% (71~83)、79% (73~84) であった。

注) 性器ヘルペスの再発抑制における本剤の承認用量は、通常、1回500mgを1日1回経口投与である。

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

				安全性解析対象症例数	発現症例数 (件)	主な種類 (発現率)
免疫正常患者	52週間投与	年間6回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1日1回投与群	266	88 (178)	頭痛 (11~14%)、悪心 (5~8%)、下痢 (2~7%) 等
			バラシクロビル 1000mg 1日1回投与群 ^{注1)}	269	96 (173)	
			バラシクロビル 250mg 1日2回投与群 ^{注1)}	274	87 (173)	
HIV感染患者	48週間投与	1年以内に性器ヘルペスが再発した患者	バラシクロビル 500mg 1日2回投与群	355	94	悪心 (7%)、下痢 (6%)、頭痛 (5%) 等

17.1.9 海外臨床試験

成人免疫正常患者及びHIVに重複感染し免疫不全状態にある成人患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである^{32)~35)}。[5.2、7.8、7.9参照]

性器ヘルペスの未再発率、プラセボ群と比較した再発リスク低下率は以下のとおりであった。

				未再発率	再発リスク低下率 (95%信頼区間)
免疫正常患者	16週間投与	年間8回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1日1回投与群 (288例)	69%	85% ^{注1)} (79~89)
			プラセボ投与群 (94例)	9.5%	
HIV感染患者	6ヵ月間投与	年間4回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1日2回投与群 (194例)	81%	80% ^{注1)} (70~87)
			プラセボ投与群 (99例)	37%	

注1) プラセボ投与群との比較

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

				安全性解析対象症例数	発現症例数 (件)	主な種類 (発現率)
免疫正常患者	16週間投与	年間8回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1日1回投与群	288	66 (112)	頭痛 (7%)、嘔気 (6%) 等
HIV感染患者	6ヵ月間投与	年間4回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1日2回投与群	194	23 (一)	頭痛 (5%)、下痢 (3%)

17.2 製造販売後調査等

〈带状疱疹〉

国内において実施された特定使用成績調査において、成人带状疱疹患者にバラシクロビルを投与（平均2944mg/日×7.2日）した316例の带状疱疹に伴う疼痛の消失推移を検討した。その結果、疼痛消失までの日数（中央値）は35日であり、PHN移行率（皮疹発現90日後の疼痛残存率）は24.7% (78/316例) であった³⁶⁾。

17.3 その他

海外において実施された、性器ヘルペスの年間再発回数が9回以下の成人免疫正常患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（1484例）の結果は以下のとおりである³⁷⁾。[5.1参照]

8ヵ月投与時のセックスパートナーへのHSV-2による性器ヘルペス初感染発症率は、バラシクロビル1回500mg 1日1回投与群で0.5% (4/743例)、プラセボ投与群で2.2% (16/741例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バラシクロビルはアシクロビルのL-バリルエステルであり、経口投与後、主に肝初回通過効果によりアシクロビルに変換されて抗ウイルス作用を発現する。アシクロビルは、単純ヘルペスウイルスあるいは水痘・帯状疱疹ウイルスが感染した細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され、アシクロビル三リン酸 (ACV-TP) となる。ACV-TPは正常基質であるdGTPと競合してウイルスDNAポリメラーゼによりウイルスDNAの3'末端に取り込まれると、ウイルスDNA鎖の伸長を停止させ、ウイルスDNAの複製を阻害する^{38)～43)}。アシクロビルリン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内に存在するウイルス性チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する障害性は低いものと考えられる。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 単純ヘルペスウイルスに対する作用

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、単純ヘルペスウイルス1型及び2型の*in vitro*における増殖を抑制し、IC₅₀はそれぞれ0.01～1.25 µg/mL及び0.01～3.20 µg/mLであった^{44)、45)}。

18.2.2 水痘・帯状疱疹ウイルスに対する作用

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、水痘・帯状疱疹ウイルスの*in vitro*における増殖を抑制し、IC₅₀は0.17～7.76 µg/mLであった^{38)、46)、47)}。また、サル水痘ウイルスを気道に接種したサルにバラシクロビル200及び400mg/kg/日を1日3回に分割し連続10日間経口投与したところ、皮疹の発現が抑制され、血中ウイルス価が減少した⁴⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：バラシクロビル塩酸塩

(Valaciclovir Hydrochloride)

化学名：2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl L-valinate monohydrochloride

分子式：C₁₃H₂₀N₆O₄・HCl

分子量：360.80

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

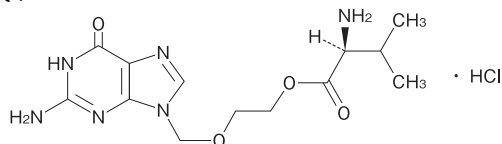
水に溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

0.05mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光度[α]_D²⁰：-7.1～-11.1° (1g、水、20mL、100mm)。

結晶多形が認められる。

化学構造式：



22. 包装

42錠 [6錠 (PTP) × 7]

23. 主要文献

- 1) Stahlmann R, et al. : Infection.1987 ; 15 : 261-262
- 2) De Bony F, et al. : Antimicrob Agents Chemother.2002 ; 46 : 458-463
- 3) Bullingham RES, et al. : Clin Pharmacokinet.1998 ; 34 : 429-455
- 4) Maeda Y, et al. : Biol Pharm Bull.1996 ; 19 : 1591-1595
- 5) 東 純一ほか：臨床医薬.1998 ; 14 : 2683-2700
- 6) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：バラシクロビル錠500mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 7) Obenshain MK, et al. : Pharm Res.1994 ; 11 (Suppl.10) : S435
- 8) 食事の影響 (バルトレックス錠500：2000年07月03日承認、申請資料概要へ.3.1.3)
- 9) Soul-Lawton J, et al. : Antimicrob Agents Chemother.1995 ; 39 : 2759-2764
- 10) Perry CM, et al. : Drugs.1996 ; 52 : 754-772
- 11) 血漿蛋白質との結合 (バルトレックス錠500：2000年07月03日承認、申請資料概要へ.2.2.4)
- 12) Sheffield JS, et al. : Am J Obstet Gynecol.2002 ; 186 : 100-102

- 13) Burnette TC, et al. : J Biol Chem.1995 ; 270 : 15827-15831
- 14) Hara K, et al. : Drug Metab Pharmacokinet.2008 ; 23 : 306-312
- 15) Wang LH, et al. : Antimicrob Agents Chemother.1996 ; 40 : 80-85
- 16) 浅野喜造ほか：臨床医薬.2007 ; 23 : 183-200
- 17) Cheng Y, et al. : Drug Metab Dispos.2012 ; 40 : 617-624
- 18) Takeda M, et al. : J Pharmacol Exp Ther.2002 ; 300 : 918-924
- 19) Nies AT, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol.2012 ; 8 : 1565-1577
- 20) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol.2007 ; 74 : 359-371
- 21) Sinko PJ, et al. : Biopharm Drug Dispos.1998 ; 19 : 209-217
- 22) 新村真人ほか：臨床医薬.2002 ; 18 : 1131-1154
- 23) 川島 真ほか：臨床医薬.2002 ; 18 : 1155-1175
- 24) 陶山和明ほか：臨床医薬.2014 ; 30 : 583-591
- 25) 新村真人ほか：臨床医薬.1998 ; 14 : 2833-2866
- 26) 後期第二相試験 (照合後) (バルトレックス錠500：2000年07月03日承認、申請資料概要ト.1.4)
- 27) 新村真人ほか：臨床医薬.1998 ; 14 : 2867-2902
- 28) Beutner KR, et al. : Antimicrob Agents Chemother.1995 ; 39 : 1546-1553
- 29) 皮膚症状 (バルトレックス顆粒50%：2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.3.3)
- 30) Reitano M, et al. : J Infect Dis.1998 ; 178 : 603-610
- 31) Conant MA, et al. : Int J STD AIDS.2002 ; 13 : 12-21
- 32) 臨床に関する資料 (バルトレックス錠500：2006年9月13日承認、審査報告書)
- 33) Patel R, et al. : Genitourin Med.1997 ; 73 : 105-109
- 34) DeJesus E, et al. : J Infect Dis.2003 ; 188 : 1009-1016
- 35) Warren, et al. : Clinical Infectious Diseases. 2004 ; 39 : S258-S266
- 36) 村川和重ほか：臨床医薬.2008 ; 24 : 321-335
- 37) Corey L, et al. : N Engl J Med.2004 ; 350 : 11-20
- 38) Biron KK, et al. : Antimicrob Agents Chemother.1980 ; 18 : 443-447
- 39) Furman PA, et al. : Antimicrob Agents Chemother.1981 ; 20 : 518-524
- 40) St Clair MH, et al. : Antimicrob Agents Chemother.1980 ; 18 : 741-745
- 41) Biron KK, et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc.1984 : 677-685
- 42) Furman PA, et al. : J Virol.1979 ; 32 : 72-77
- 43) Miller WH, et al. : J Biol Chem.1980 ; 255 : 7204-7207
- 44) Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother.1986 ; 18 (Suppl.B) : 113-119
- 45) McLaren C, et al. : Am J Med.1982 ; 73 (1A) : 376-379
- 46) Machida H : Antimicrob Agents Chemother.1986 ; 29 : 524-526
- 47) 武藤茂生ほか：小児科臨床.1983 ; 36 : 2785-2790
- 48) VACVの抗ウイルス作用 (*in vivo*) (バルトレックス錠500：2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1.1.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キョーリンリメディオ株式会社 学術部
〒920-0017 金沢市諸江町下丁287番地1
TEL 0120-960189
FAX 0120-189099

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地

*26.2 販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区大手町一丁目3番7号

貯法：室温保存
有効期間：2年

劇薬、処方箋医薬品[※]

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

874235

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ドキソルビン塩酸塩

ドキソルビン 塩酸塩注射用10mg「NK」

ドキソルビン 塩酸塩注射用50mg「NK」

Doxorubicin Hydrochloride for Injection 10mg・50mg「NK」

	10mg	50mg
承認番号	22200AMX00020	22200AMX00021
販売開始	2010年5月	

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

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こと。

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こと。

1.2 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

[9.7.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 心機能異常又はその既往歴のある患者〔心筋障害があらわれることがある。〕

2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ドキソルビン塩酸塩 注射用 10mg「NK」	ドキソルビン塩酸塩 注射用 50mg「NK」
有効成分	1 バイアル中 ドキソルビン塩酸塩 10mg（力価）	1 バイアル中 ドキソルビン塩酸塩 50mg（力価）
添加剤	乳糖水和物 100mg	乳糖水和物 500mg
	パラオキシ安息香酸メチル 1mg	パラオキシ安息香酸メチル 5mg
	pH 調節剤 適量	pH 調節剤 適量

3.2 製剤の性状

販売名	ドキソルビン塩酸塩 注射用 10mg「NK」	ドキソルビン塩酸塩 注射用 50mg「NK」
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	赤橙色の粉末又は塊	
pH	5.0～6.0（5mg（力価）/mL）	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1（10mg（力価）/mL：注射用水で溶解）	

安定性：水溶液は pH によって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ性側では不安定であり経時的に力価が低下する。

4. 効能又は効果

○ドキソルビン塩酸塩通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫

肺癌

消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）

乳癌

膀胱腫瘍

骨肉腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）

悪性骨・軟部腫瘍

悪性骨腫瘍

多発性骨髄腫

小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

○M-VAC 療法

尿路上皮癌

6. 用法及び用量

〈ドキソルビン塩酸塩通常療法〉

6.1 肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫

6.1.1 1 日量、ドキソルビン塩酸塩として 10mg（0.2mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 4～6 日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10 日間休薬する。

この方法を 1 クールとし、2～3 クール繰り返す。

6.1.2 1 日量、ドキソルビン塩酸塩として 20mg（0.4mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 2～3 日間静脈内にワンショット投与後、7～10 日間休薬する。

この方法を 1 クールとし、2～3 クール繰り返す。

6.1.3 1 日量、ドキソルビン塩酸塩として 20～30mg（0.4～0.6mg/kg）（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回、3 日間連日静脈内にワンショット投与後、18 日間休薬する。

この方法を 1 クールとし、2～3 クール繰り返す。

6.1.4 総投与量はドキソルビン塩酸塩として 500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.2 悪性リンパ腫

6.2.1 上記 6.1.1～6.1.3 に従う。

6.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) ドキソルビン塩酸塩として 1 日 1 回 25～50mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも 2 週間以上の間隔をあけて投与する。

(2) ドキソルビン塩酸塩として、1 日目は 40mg（力価）/m²（体表面積）、8 日目は 30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、その後 20 日間休薬する。この方法を 1 クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビン塩酸塩の総投与量は 500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.3 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

- * 6.3.1 シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。

この方法を1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.4 子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

- 6.4.1 シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.5 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

- 6.5.1 イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20～30mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。本剤単剤では6.1.3、6.1.4に従う。

6.6 悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

- 6.6.1 シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.7 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

- 6.7.1 ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3～4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.8 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

- 6.8.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20～40mg（力価）/m²（体表面積）を24時間持続点滴1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を24～96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。

(2) 1日1回20～40mg（力価）/m²（体表面積）を静注または点滴静注1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

6.9 膀胱腫瘍

- 6.9.1 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2～3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

（ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法）

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2時間膀胱把持する。

〈M-VAC療法〉

6.10 尿路上皮癌

- 6.10.1 メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内に注射する。

15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²以下とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）〉

- 7.1 24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。[8.6 参照]

〈悪性リンパ腫〉

- 7.2 本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

- * 7.3 本剤の投与スケジュールの選択、G-CSF製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと。

また、本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと。

- 8.2 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

- 8.3 本剤の総投与量が500mg/m²を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。[11.1.1 参照]

- 8.4 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので注意すること。

8.5 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
[11.1.2 参照]

〈多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）〉

8.6 24時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。[7.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

小児及び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こと。

9.5 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ことが望ましい。動物実験（ラット）で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意すること。

9.7.2 治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告がある。[1.2 参照]

9.7.3 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈用法共通〉

11.1.1 心筋障害、心不全（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.2 骨髄機能抑制、出血（いずれも頻度不明）

汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.3 ショック（頻度不明）

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

〈膀胱腔内注入法〉

11.1.5 萎縮膀胱（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
心臓	心電図異常	頻脈、不整脈、胸痛	
肝臓		肝障害	
腎臓			蛋白尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎	下痢	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系		倦怠感、頭痛	
泌尿器（膀胱時）	頻尿、排尿痛、膀胱炎	血尿	残尿感
呼吸器			気胸・血胸（肺転移症例）
過敏症		発疹	
その他		発熱	鼻出血

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。

14.1.2 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソルピシン塩酸塩として 10mg（力価）当たり 1mL 以上で速やかに行うこと。微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることもある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下、筋肉内投与はしないこと。

14.2.2 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。

14.2.3 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

14.2.4 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

癌患者 8 名にアドリアマイシン (ADM) 50mg/m² を急速静脈内投与した場合の薬物動態パラメータは下記のとおりである²⁾ (外国人データ)。

半減期 (hr)			CL (L/hr)	Vd (L/kg)	AUC _{0-∞} (nmol・min/mL)
T _{1/2α}	T _{1/2β}	T _{1/2γ}			
0.041±0.02	0.79±1.13	25.8±11.4	60.4±23.4	24.0±12.0	1.79±1.17

mean±S.D.

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

ラットに³H-アドリアマイシン (2.3μCi/mg) を静脈内投与し経時的に臓器内濃度を測定した。

臓器内濃度は脾臓>肺>腎臓>肝臓>心臓の順に高く、脳への分布は極めて少なかったが、他の臓器へは強く吸着され、持続的であった³⁾。

16.4 代謝

アドリアマイシンは、細胞内に存在する NADPH 依存性の aldo-ketoreductase 及び microsomal glycosidase によりそれぞれ adriamycinol と deoxyadriamycin aglycone を生じる。更に deoxyadriamycinol aglycone、demethyldeoxyadriamycinol aglycone に代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。なお、in vitro において、adriamycinol は未変化体よりも弱い活性を有する⁴⁾。また、代謝物は投与後速やかに血中に出現する^{5,6)} (外国人データ)。

16.5 排泄

癌患者 7 名に³H-アドリアマイシン 0.5mg/kg を静脈内投与し、尿中及び糞中の放射能を測定したところ、尿中排泄は最初の 24 時間で投与量の 11.5%、次の 24 時間で 3.5% が排泄され、7 日間の総排泄率は 22.7% であった。また、糞中への 7 日間の総排泄率は 15~45% であった⁷⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害を有する患者では未変化体及び代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く、かつ持続することが認められている⁶⁾ (外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

腫瘍細胞の DNA と complex を形成することによって、DNA polymerase 反応、RNA polymerase 反応を阻害し、DNA、RNA の双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す^{8,9)}。

18.2 抗腫瘍性

動物実験 (マウス、ラット) において移植癌に対して広い抗癌スペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma、Sarcoma180、Hepatoma MH-134、Lymphoma6C3HED・OG、L-1210、吉田肉腫に対して強い抗腫瘍効果を示した¹⁰⁾。また、動物実験 (ラット) においてマイトマイシン C、5-FU

等の他剤に耐性となった吉田肉腫に対しても抗腫瘍効果を示した¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

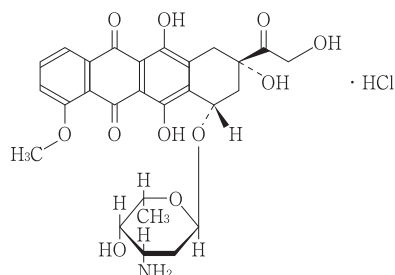
一般的名称：ドキシソルビシン塩酸塩 (Doxorubicin Hydrochloride)

化学名：(2S,4S) -4- (3-Amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyloxy) -2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride

分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁・HCl

分子量：579.98

化学構造式：



性状：赤橙色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

慣用名：アドリアマイシン Adriamycin

22. 包装

〈ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10 mg [NK]〉

10 バイアル

〈ドキシソルビシン塩酸塩注射用 50 mg [NK]〉

1 バイアル

23. 主要文献

- 1) Egan PC, et al. : Cancer Treat Rep. 1985 ; 69 : 1387-1389
- 2) Mross K, et al. : J Clin Oncol. 1998 ; 6 : 517-526
- 3) 根岸嗣治ほか：基礎と臨床 1973 ; 7 : 425-431
- 4) Takanashi S, et al. : Drug Metab Disp. 1976 ; 4 : 79-87
- 5) Benjamin RS, et al. : Cancer Res. 1977 ; 37 : 1416-1420
- 6) Benjamin RS. : Cancer Chemother Rep. 1974 ; 58 : 271-273
- 7) Di Fronzo G, et al. : Biomedicine 1973 ; 19 : 169-171
- 8) Di Marco A. : Cancer Chemother Rep. 1975 ; 6 : 91-106
- 9) 根岸嗣治ほか：薬学雑誌 1973 ; 93 : 1498-1508
- 10) 北浦皓三ほか：Jpn J Antibiotics 1972 ; 25 : 65-71
- 11) 太田和雄ほか：医学のあゆみ 1974 ; 91 : 161-166

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社 医薬品情報センター

〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

TEL.0120-505-282

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日本化薬株式会社**

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

* 2026年10月改訂（第2版）
2023年12月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873311

貯 法：室温保存
有効期間：3年

	200mL	250mL	500mL
承認番号	21900AMX01496		
販売開始	2020年12月	1990年7月	1987年10月
	1000mL		1500mL
承認番号	21900AMX01496		
販売開始	1987年10月		2003年9月

血液代用剤
日本薬局方

生理食塩液

生理食塩液バッグ「フソー」

Isotonic Sodium Chloride Solution Bag "FUSO"

処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		生理食塩液バッグ「フソー」				
容量		200mL	250mL	500mL	1000mL	1500mL
有効成分 (1袋中)	日局 塩化ナトリウム	1.8g	2.25g	4.5g	9g	13.5g
電解質濃度 (mEq/L：理論値)		Na ⁺		Cl ⁻		
		154.0		154.0		

3.2 製剤の性状

販売名	生理食塩液バッグ「フソー」
剤形	水性注射剤
性状	無色澄明の液で、弱い塩味がある。
pH	4.5～8.0

4. 効能・効果

〈注射〉
細胞外液欠乏時、ナトリウム欠乏時、クロール欠乏時、注射剤の溶解希釈剤
〈外用〉
皮膚・創傷面・粘膜の洗浄・湿布、含嗽・噴霧吸入剤として気管支粘膜洗浄・喀痰排出促進
〈その他〉
医療用器具の洗浄

6. 用法・用量

〈注射〉
(1) 通常20～1,000mLを皮下、静脈内注射又は点滴静注する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
(2) 適量を取り注射用医薬品の希釈、溶解に用いる。
〈外用〉
(1) 皮膚、創傷面、粘膜の洗浄、湿布に用いる。
(2) 含嗽、噴霧吸入に用いる。
〈その他〉
医療用器具の洗浄に用いる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 心臓、循環器系機能障害のある患者
循環血流量の増加により、症状が悪化するおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。
9.8 高齢者
投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
大量・急速投与	血清電解質異常、うっ血性心不全、浮腫、アシドーシス

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意
14.1.1 使用時には、感染に対する配慮をすること。
14.1.2 注射針や輸液セットのびん針は、ゴム栓の刻印部（凹部）に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。
14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 薬剤を配合する場合には、配合変化に注意すること。
14.2.2 注射剤の溶解希釈剤として使用する場合は、生理食塩液が適切であることを確認すること。
14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 ゆっくり静脈内に投与すること。
14.3.2 原則として、連結管を用いたタンデム方式による投与は行わないこと。輸液セット内に空気が流入するおそれがある。
14.3.3 容器の目盛りは目安として使用すること。
14.3.4 残液は使用しないこと。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序
外科手術などで水又は電解質が欠乏している脱水症のときに、有効細胞外液量の維持と循環機能の安定化を目的として使用する。また、緊急時、輸血までの間、一時的に血漿量を維持する目的でも使用される。細胞外液とほぼ等張で細胞障害性がないため、医薬品の溶剤や皮膚・粘膜の洗浄剤としても使用される¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：塩化ナトリウム（Sodium Chloride）
分子式：NaCl
分子量：58.44
性 状：無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

20.1 液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等を避けること。
20.2 以下の場合には使用しないこと。
・外袋内や容器表面に水滴や結晶が認められる場合
・容器から薬液が漏れている場合
・性状その他薬液に異状が認められる場合
・ゴム栓部のシールがはがれている場合

22. 包装

200mL 20袋 ソフトバッグ
250mL 30袋 ソフトバッグ
500mL 20袋 ソフトバッグ
500mL 24袋 ソフトバッグ ALタイプ
1000mL 10袋 ソフトバッグ
1000mL 10袋 ソフトバッグ ALタイプ
1500mL 5袋 ソフトバッグ
1500mL 5袋 ソフトバッグ ALタイプ

23. 主要文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 : C-2662-2663

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

扶桑薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-0045 大阪市中央区道修町一丁目7番10号
TEL 0800-800-6363 (フリーアクセス)
FAX 06-6969-2361
(9 : 00～17 : 30/土日祝日を除く)

26. 製造販売業者等

* 26. 1 製造販売元



扶桑薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町一丁目7番10号