

タブネオスカプセル 10 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、キッセイ薬品工業株式会社にあります。また、本情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

キッセイ薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 起源又は発見の経緯	2
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.3 参考文献	6

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

CCX168（一般的名称：アバコパン）は、補体活性化経路の最終段階で産生される補体成分 5a（C5a）の受容体である C5a 受容体（C5aR）に対する強力かつ選択的な拮抗薬である¹⁾。本剤は抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎に対する新規作用機序の経口治療薬として開発を進めている。

ANCA 関連血管炎は小型血管炎群の総称であり、主な病型は顕微鏡的多発血管炎（MPA）及び多発血管炎性肉芽腫症（GPA）である。ANCA 関連血管炎は好中球発現抗原である MPO 及び PR3 に対する自己抗体、すなわち ANCA の産生を特徴とし、補体活性化及び C5a 産生に関与している。臨床的には、ANCA 関連血管炎は皮膚症状から糸球体腎炎や生命を脅かす肺出血まで様々な重症度や症状を呈する。

MPA 及び GPA はいずれも希少疾病であり、本邦における患者数は、MPA が約 9000 名、GPA が約 2700 名であった²⁾。本邦の ANCA 関連血管炎患者の特徴として、高齢者に多いこと、MPO-ANCA の陽性率が高いこと、MPA の罹患率が高いこと、臨床症状として間質性肺炎を伴う患者が多いことが知られている^{3),4)}。

MPA 又は GPA 患者は、未治療のままでは疾患発症から 2 年以内に 80%が死亡する⁵⁾。現在の ANCA 関連血管炎の標準治療として、海外ではシクロホスファミド+グルココルチコイド又はリツキシマブ+グルココルチコイドが用いられている⁶⁾⁻⁹⁾。本邦ではシクロホスファミド+グルココルチコイドが初期治療として推奨されているものの、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブ+グルココルチコイドを用いてもよいとされており¹⁰⁾、ANCA 関連血管炎の標準治療に国内外で大きな差はない。これらの標準治療が導入されて以降、ANCA 関連血管炎患者の死亡率は改善したものの依然として高く、GPA 患者では感染症、血管炎、腎疾患に起因して、診断後 1 年以内の死亡リスクが健常人と比較して 9 倍増加することが報告されている¹¹⁾。また、ANCA 関連血管炎患者は診断後 1 年以内に 11%が死亡し^{12),13)}、その死因の大半（59%）は疾患そのものではなく使用された薬剤に起因すると推定されている¹²⁾。

ANCA 関連血管炎の治療においては、疾患活動性の長期抑制、再燃率の低下、腎機能の改善、健康関連 QOL の改善、並びに治療関連副作用の最小化が大きな課題であり、アンメットメディカルニーズを満たす新しい安全な治療法が求められている。また、経口グルココルチコイド治療を減量又は不要とする、新しい治療法が必要である。

ANCA 関連血管炎の病態進行の要因として補体系の活性化の最終段階で産生されるアナフィラトキシン C5a が重要と考えられている。ANCA 関連血管炎において C5a は C5aR を介して血中の好中球をプライムし、血管内皮細胞への接着を促すとともに、プライムされた好中球において ANCA 抗原である MPO や PR3 が細胞膜上に移行し、細胞外に放出される。ANCA がこれら ANCA 抗原と結合し、さらに好中球上の Fc 受容体と結合すると好中球が活性化する。活性化した好中球は脱顆粒や活性酸素放出により血管内皮細胞を傷害し、また好中球細胞外トラップ形成を引き起こし、炎症を誘導する。この炎症はさらなる補体活性化を誘導し、血管炎を増幅する悪循環を繰り返す¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。このため、C5aR を阻害し、C5a の反応を抑制することは

ANCA 関連血管炎の治療に有効であると考えられている ^{14),15)}。

非臨床試験において CCX168 は C5aR を強力に阻害し、C5a によって誘導される好中球の走化性、並びに好中球のプライミングの指標である CD11b アップレギュレーション及び血中好中球減少を抑制した。また、マウス ANCA 関連血管炎モデルにおいて、CCX168 は半月体形成壊死性糸球体腎炎の進行を顕著に抑制した。以上より、CCX168 は C5aR を阻害することで好中球のプライミングを抑制し、好中球によって誘発される炎症及び血管炎の増幅を緩和させ、ANCA 血管炎の病態を改善すると考えられる。

活動期の ANCA 関連血管炎患者においても、血漿中及び尿中 C5a の亢進が報告されている ^{17),18)}。

以上より、CCX168 は C5a の反応を強力に抑制することで ANCA 関連血管炎に対して有効性を示すことが期待されたため、本適応での臨床開発を推進した。

1.5.2 開発の経緯

CCX168 の開発の経緯図を図 1.5.2-1～図 1.5.2-3 に示した。

CCX168 は米国の ChemoCentryx 社が開発した経口投与可能な選択的 C5aR 拮抗薬であり、2009 年から海外で臨床試験が開始された。第 II 相比較試験は 2011 年から、第 II 相用量評価試験は 2015 年から、いずれも海外で実施された。第 III 相試験は国際共同治験として 2017 年から開始された。本邦では 2017 年 6 月に、米国・中国を除く全世界の商業権を保持するスイスの Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 社より、キッセイ薬品工業株式会社が日本国内における開発権及び販売権を取得した。その後、国内第 I 相試験を実施し、CCX168 を投与したときの日本人及び白人の薬物動態及び安全性に大きな差がないことが確認されたため、国際共同治験として実施された第 III 相試験に日本からも参加した。

その他の第 I 相試験として、QT/QTc 評価試験、海外第 I 相試験、マスバランス試験、食事の影響評価試験、薬物相互作用試験及び肝機能低下者試験が、いずれも海外で実施された。

年	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	添付資料 番号
試験項目												
製剤及び処方												3.2.P.1
製剤開発の経緯												3.2.P.2
製造												3.2.P.3
容器及び施栓系												3.2.P.7
添加剤の管理												3.2.P.4
製剤の管理												3.2.P.5
安定性												3.2.P.8

図 1.5.2-1 開発の経緯図～品質に関する試験

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目		年	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	添付資料 番号
薬理	効力を裏付ける試験														4.2.1.1.1~ 4.2.1.1.10
	副次的薬理試験														4.2.1.2.1~ 4.2.1.2.6
	安全性薬理試験	中枢神経系													4.2.1.3.2
		呼吸系													4.2.1.3.4
		心血管系													4.2.1.3.1, 4.2.1.3.3, 4.2.1.3.6
		腎機能													4.2.1.3.5
薬物動態	分析法及びバリデーション報告書														4.2.2.1.1~ 4.2.2.1.6
	吸収														4.2.2.2.1~ 4.2.2.2.14
	分布														4.2.2.3.1~ 4.2.2.3.5
	代謝														4.2.2.4.1~ 4.2.2.4.8
	排泄														4.2.2.5.1
	薬物相互作用														4.2.2.6.1~ 4.2.2.6.9
毒性	単回投与毒性試験	ラット													4.2.3.1.1
	反復投与毒性試験	ラット													4.2.3.2.1~ 4.2.3.2.3, 4.2.3.2.8
		ハムスター													4.2.3.2.4, 4.2.3.2.9
		サル													4.2.3.2.5~ 4.2.3.2.7, 4.2.3.2.10
	遺伝毒性試験	<i>In vitro</i> 試験													4.2.3.3.1.1, 4.2.3.3.1.2
		<i>In vivo</i> 試験													4.2.3.3.2.1
	がん原性試験	ラット													4.2.3.4.1.1
		ハムスター													4.2.3.4.1.2
	生殖発生毒性試験	受胎能及び初期胚発生													4.2.3.5.1.1
		胚・胎児毒性													4.2.3.5.2.1~ 4.2.3.5.2.5
		出生前後の発生並びに母体機能													4.2.3.5.3.1
	その他の毒性試験	免疫毒性試験													4.2.3.7.2.1
		代謝物の毒性試験													4.2.3.7.5.1
		不純物の毒性試験													4.2.3.7.6.1~ 4.2.3.7.6.6
		光毒性試験													4.2.3.7.7.1~ 4.2.3.7.7.3

図 1.5.2-2 開発の経緯図～非臨床試験

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目	年	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	添付資料 番号
国内第I相試験 (CCX1101)													5.3.3.1.1
QT/QTc評価試験 (CL014_168)													5.3.5.4.1
第II相比較試験 (CL002_168)													5.3.5.1.1
第II相用量評価試験 (CL003_168)													5.3.5.1.2
第III相試験 (CL010_168)													5.3.5.1.3
海外第I相試験 (CL001_168)													5.3.3.1.2
マスのバランス試験 (CL004_168)													5.3.4.1.1
食事の影響評価試験 (CL007_168)													5.3.1.1.1
薬物相互作用試験 (CL008_168)													5.3.3.4.1
肝機能低下者試験 (CL013_168)													5.3.2.2.1

図 1.5.2-3 開発の経緯図～臨床試験

1.5.3 参考文献

- 1) Bekker P, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One. 2016; 11: e0164646.
- 2) 平成 30 年度 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（Internet）. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf
- 3) Fujimoto S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1916-20.
- 4) Furuta S, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. J Rheumatol. 2014;41:325-33.
- 5) Mukhtyar C, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Ann Rheum Dis. 2008;67:1004-10.
- 6) Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016;75:1583-94.
- 7) Jayne D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med. 2003;349:36-44.
- 8) Jones RB, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:211-20.
- 9) Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:221-32.
- 10) ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 難治性血管炎に関する調査研究班 有村義宏、難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山彰一、びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間栄編. 診断と治療社. 2017. P.15-33.
- 11) Luqmani R, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. Rheumatology. 2011;50:697-702.
- 12) Little MA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Ann Rheum Dis 2010;69:1036-43.
- 13) Flossmann O, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011;70:488-94.
- 14) Chen M, et al. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol. 2017;13:359-67.
- 15) Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014;10:463-73.
- 16) 山田秀裕. 中・小型血管炎の病態. 日腎会誌. 2014;56: 98-104.
- 17) Gou SJ, et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney Intl. 2012;83:129-37.
- 18) Yuan J, et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Arthritis Res Ther. 2012;14:R140.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

2021 年 2 月現在、CCX168 が承認されている国又は地域はない。

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	タブネオスカプセル 10 mg	プレドニン錠 5 mg
一般名	アバコパン	プレドニゾロン
会社名	キッセイ薬品工業株式会社	シオノギファーマ株式会社
効能又は効果	顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症	○内科・小児科領域 (1) 内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症 (2) リウマチ疾患：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛 (3) 膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症 (4) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） (5) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群 (6) 心疾患：うっ血性心不全 (7) アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病 (8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する） (9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因 (10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎 (11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む） (12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）

販売名	タブネオスカプセル 10 mg	プレドニン錠 5 mg
		(13) 肺疾患：サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） (14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する） 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心臓炎 (15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移 (17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱 ○外科領域 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） ○整形外科領域 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） ○産婦人科領域 卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害 ○泌尿器科領域 前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結 ○皮膚科領域 △印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色皰糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形

1.7 同種同効品一覧表

販売名	タブネオスカプセル 10 mg	プレドニン錠 5 mg
		滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Seneear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色皰糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状皰糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ ○眼科領域 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症 ○耳鼻咽喉科領域 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
添付文書改訂日	—	2020 年 7 月

1.7 同種同効品一覧表

販売名	リツキサン点滴静注 100 mg/500 mg	アザニン錠 50 mg／イムラン錠 50 mg	注射用エンドキサン 100 mg/500 mg／エンドキサン錠 50 mg／経口用エンドキサン原末 100 mg
一般名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	アザチオプリン	シクロホスファミド水和物
会社名	全薬工業株式会社	アザニン錠 50 mg：田辺三菱製薬株式会社 イムラン錠 50 mg：アスペンジャパン株式会社	塩野義製薬株式会社
効能又は効果	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 ○インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与	○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 ○ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持 ○治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患 ○自己免疫性肝炎	注射用エンドキサンの効能又は効果 1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫 2. 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） 3. 褐色細胞腫 4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等） 5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
添付文書改訂日	2020 年 6 月	アザニン錠 50 mg：2020 年 9 月 イムラン錠 50 mg：2019 年 2 月	注射用エンドキサン 100 mg/500 mg：2019 年 3 月 エンドキサン錠 50 mg：2015 年 3 年 経口用エンドキサン原末 100 mg：2015 年 3 月

貯 法：室温保存
有効期間：5年

合成副腎皮質ホルモン剤
日本薬局方 プレドニゾロン錠

処方箋医薬品^{注)}

プレドニン錠5mg
PREDONINE® Tablets

承認番号	16000AMZ01740000
販売開始	1956年3月

 シオノギ製薬

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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患者についてのみ実施すること。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。

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 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プレドニン錠 5mg
有効成分	1錠中 プレドニゾロン 5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	プレドニン錠 5mg		
性状・剤形	うすいだいだい色の素錠である。		
外形			
	表面	裏面	側面
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm		
質量	約 0.05g		
識別コード	① 341 : 5		

4. 効能・効果

○ 内科・小児科領域

- (1) 内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症
- (2) リウマチ疾患：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
- (3) 膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
- (4) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- (5) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- (6) 心疾患：うっ血性心不全
- (7) アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
- (8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する）
- (9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因
- (10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
- (11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スブルーを含む）
- (12) 肝疾患：劇症肝炎（臨牀的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
- (13) 肺疾患：サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）
- (14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）
肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心臓炎
- (15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- (16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
- (17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱

○ 外科領域

副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）

○ 整形外科領域

強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）

○ 産婦人科領域

卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害

○ 泌尿器科領域

前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結

○ 皮膚科領域

△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周囲の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）

(但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい)、蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る)、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬(重症例)、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱症、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症(重症例に限る)、△毛孔性紅色秕糠疹(重症例に限る)、△扁平苔癬(重症例に限る)、成年性浮腫性硬化症、紅斑症(△多形滲出性紅斑、結節性紅斑)(但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る)、IgA血管炎(重症例に限る)、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病(眼症状のない場合)、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症(悪性型に限る)、天疱瘡群〔尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡〕、デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む)、先天性表皮水疱症、帯状疱疹(重症例に限る)、△紅皮症(ヘブラ紅色秕糠疹を含む)、顔面播種状粟粒性狼瘡(重症例に限る)、アレルギー性血管炎及びその類症(急性痘瘡様苔癬状秕糠疹を含む)、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

○ 眼科領域

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)、眼科領域の術後炎症

○ 耳鼻咽喉科領域

急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動(神経)性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症(枯草熱)、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症(腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)、嗅覚障害、急性・慢性(反復性)唾液腺炎

6. 用法・用量

通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5~60mgを1~4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m²(体表面積)まで投与できる。

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日2mg/kg(最大60mg)を3回に分割経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最鼻咽の情報を参考に投与すること。

〈川崎病の急性期〉

7.2 有熱期間は注射剤で治療し、解熱後に本剤に切り替えること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。

8.1.1 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。

8.1.2 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

8.1.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。[11.1.1 参照]

・本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

・水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

・水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。

8.1.4 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。

8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。[11.1.1 参照]

8.3 連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。[9.1.1、11.1.7 参照]

〈強皮症〉

8.4 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。

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

9.1.1 以下の患者には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こと。

(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。[11.1.1 参照]

(2) 消化性潰瘍の患者

肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒(組織修復)が障害されるおそれがある。[11.1.3 参照]

(3) 精神病の患者

大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。[11.1.5 参照]

(4) 結核性疾患の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。[11.1.1 参照]

(5) 単純疱疹性角膜炎の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。[11.1.1 参照]

(6) 後嚢白内障の患者

症状が増悪することがある。[8.3、11.1.7 参照]

(7) 緑内障の患者

眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。[8.3、11.1.7 参照]

(8) 高血圧症の患者

電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。

(9) 電解質異常のある患者

電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。

(10) 血栓症の患者

血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。[11.1.8

参照]

(11) 最近行った内臓の手術創のある患者

創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。

(12) 急性心筋梗塞を起こした患者

心破裂を起こしたとの報告がある。[11. 1. 9 参照]

9. 1. 2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌を除く）

免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。
[11. 1. 1 参照]

9. 1. 3 糖尿病の患者

糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。
[11. 1. 2 参照]

9. 1. 4 骨粗鬆症の患者

蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。
[11. 1. 6 参照]

9. 1. 5 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。

9. 1. 6 脂肪肝の患者

脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

9. 1. 7 脂肪塞栓症の患者

大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。

9. 1. 8 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。

9. 1. 9 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。なお、投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において、B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。[11. 1. 1 参照]

9. 2 腎機能障害患者

9. 2. 1 腎不全の患者

薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。[16. 1. 1 参照]

9. 3 肝機能障害患者

9. 3. 1 肝硬変の患者

代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。
[16. 1. 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。動物試験（ラット¹⁾、マウス²⁾、ウサギ³⁾、ハムスター⁴⁾）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

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。母乳中へ移行することがある。

9. 7 小児等

9. 7. 1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。

9. 7. 2 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

9. 8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。[16. 1. 2 参照]

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4 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
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2. 2 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序は不明である。

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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンは CYP を誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリン ダイアルミネート、 サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬、インスリン製剤等の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミン D ₃ 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明である。本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミン D ₃ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明である。
* キノロン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物、メシル酸ガレノキサシン水和物等	腱障害のリスクを増加させるとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序は不明である。

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

プレドニン錠（4）

常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）

B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。
[8. 1. 3、8. 2、9. 1. 1、9. 1. 2、9. 1. 9 参照]

11. 1. 2 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）

[9. 1. 3 参照]

11. 1. 3 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）

[9. 1. 1 参照]

11. 1. 4 肺炎（頻度不明）

11. 1. 5 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）

[9. 1. 1 参照]

11. 1. 6 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）

[9. 1. 4 参照]

11. 1. 7 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）

連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがある。[8. 3、9. 1. 1 参照]

11. 1. 8 血栓症（頻度不明）

[9. 1. 1 参照]

11. 1. 9 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）

長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。[9. 1. 1 参照]

11. 1. 10 硬膜外脂肪腫（頻度不明）

11. 1. 11 腱断裂（頻度不明）

アキレス腱等の腱断裂があらわれることがある。

11. 2 その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、空素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

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

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 プレドニゾロン静脈内投与

健康成人、慢性肝疾患患者及び慢性腎不全患者に、プレドニゾロン 1mg をエタノール 0. 25mL で溶解し、生理食塩液 30mL を加えて単回静注したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表 16-1 に示す⁵⁾。[9. 2. 1、9. 3. 1 参照]

表 16-1 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	T _{1/2} (hr)	MCR ^{注 1} (L/day・m ²)
健康成人	16	2. 5±0. 7	75±25
慢性肝疾患患者	20	3. 0±0. 7	61±14
慢性腎不全患者	16	3. 7±1. 2 ^{注 2}	47±22 ^{注 2}

注 1：metabolic clearance rate
注 2：健康成人と有意差あり p<0. 01（t 検定）
（測定法：RIA）（平均値±標準偏差）

16. 1. 2 プレドニゾン経口投与

健康成人と高齢者にプレドニゾン※0. 8mg/kg を単回経口投与したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表 16-2 に示す⁶⁾（外国人データ）。[9. 8 参照]

※：プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾロンに変換され活性型となる。

表 16-2 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	Cmax（μg/mL）	Tmax（hr）	CL（mL/min・kg）
健康成人	19	0. 648±0. 115	1. 283±0. 700	2. 74±0. 39
高齢者	12	0. 735±0. 089 ^注	1. 100±0. 800	2. 04±0. 28 ^注

注：健康成人と有意差あり p<0. 01（t 検定）
（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

16. 3 分布

血漿蛋白結合率：90～95%

16. 4 代謝

16. 4. 1 代謝物

- (1) 健康成人 3 例に¹⁴C-標識プレドニゾロン 30mg を経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の 33～42%が未変化体、12～29%が 6β-水酸化体であった⁷⁾。
- (2) 強皮症患者 1 例に¹⁴C-標識プレドニゾロン 4mg を経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20-ジヒドロ体、6β-水酸化体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された⁸⁾（外国人データ）。

16. 4. 2 代謝酵素

プレドニゾロンの一部は C-6 位が代謝され 6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素は CYP3A4 である^{9)、10)}。

16. 4. 3 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紮患者の Cmax 及び Tmax は健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾロン内服時の初回通過効果は臨床上で重要ではないことが示唆された¹¹⁾（外国人データ）。

16. 5 排泄

健康成人 3 例に¹⁴C-標識プレドニゾロン 30mg を経口投与したとき、7 日間で総放射活性の 42～75%が尿中に排泄された⁷⁾。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ステロイドは細胞質に存在する熱ショック蛋白質、抑制蛋白質と複合体を形成したステロイド受容体に結合後核内に移行し、ステロイド反応性の遺伝子を活性化させ、その薬理作用を発揮すると考えられている。また、血管内皮細胞やリンパ球等の細胞膜の障害を抑制するような膜の安定性に関与する作用や、フォスホオリパーゼ A₂ と呼ばれる細胞膜リン脂質からロイコトリエンやプロスタグランジンなど種々の炎症惹起物質を誘導する重要な酵素の機能を抑える作用も知られている。

炎症制御機序としては、単量体のステロイドとその受容体が複合体を形成することで、NFκB や AP-1 と呼ばれるサイトカイン産生の誘導や細胞接着分子の発現等を調節している細胞内転写因子

の機能を抑制し、2 量体の受容体と結合した場合は、リポコルチン等の誘導を介すると考えられている¹²⁾。一方、免疫抑制機序は多彩である。リンパ組織から T リンパ球の遊出を抑制すると共に、その増殖や活性化に係る IL-2 の産生を抑制し、更にアポトーシスを促進すること等により血中 T リンパ球数を低下させ細胞性免疫を障害する。また、好中球の遊走能及び食食能を障害すると共に、マクロファージの食食・殺菌能障害、TNF- α 、IL-1 などの炎症性サイトカイン産生抑制及びリンパ球への抗原提示能障害により液性及び細胞性免疫に影響する。更に、血中 B リンパ球数を低下させ、長期間使用時には免疫グロブリン産生量を低下させる。これら以外にも、好酸球や好塩基球、肥満細胞等にも影響する¹³⁾。

18.2 薬理作用

プレドニゾロンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：プレドニゾロン

(Prednisolone) (JAN) [日局]

化学名：11 β , 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

分子式：C₂₁H₂₈O₅

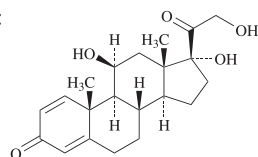
分子量：360.44

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール (95) にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：約 235℃ (分解)

分配係数：35.48 [pH7、1-オクタノール/緩衝液]

20. 取扱い上の注意

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがあるが、これは使用色素によるものである。

22. 包装

500 錠 [瓶、バラ]

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) Momma, K. et al.: *Pediatr Res.* 1981;15:19-21 [198101672]
- 2) Pinsky, L. et al.: *Science.* 1965;147:402-403 [200401965]
- 3) Walker, B. E.: *Proc Soc Exp Biol Med.* 1967;125:1281-1284 [196700167]
- 4) Shah, R. M. et al.: *J Embryol Exp Morph.* 1976;36:101-108 [200401966]
- 5) Kawai, S. et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:848-854 [198503953]
- 6) Stuck, A. E. et al.: *Clin Pharmacol Ther.* 1988;43:354-362 [198802202]
- 7) 中川卓雄: *J Kyoto Pref Univ Med.* 1972;81:145-159 [197200400]
- 8) Vermeulen, A.: *J Endocrinol.* 1959;18:278-291 [195900090]
- 9) 千葉寛: *治療.* 1994;76:2214-2220 [199401231]
- 10) 宮崎達男: *ステロイドホルモン* (清水直容編). 東京: 中外医学社; 1988. p48-54
- 11) Bergrem, H. et al.: *Scand J Gastroenterol.* 1983;18:273-276

[198302390]

12) 片山一朗: *アレルギー.* 2006;55:1279-1283 [201900450]

13) 藤井毅: *一冊でわかるステロイド診療ガイド* (田中廣壽ら編). 東京: 文光堂; 2015. p160-164 [201900451]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

26.2 販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

**2020年 6月改訂(第2版)
*2020年 2月改訂(第1版、効能変更)

貯法：凍結を避け冷所(2～8℃)に保存
有効期間：30箇月

注) 最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
874291

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年 9月	

リツキサン[®]点滴静注100mg
リツキサン[®]点滴静注500mg
RITUXAN[®] Intravenous Infusion



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- * 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。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 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- ・血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/ μ L以上)など腫瘍量の多い患者
 - ・脾腫を伴う患者
 - ・心機能、肺機能障害を有する患者
- 1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AI-P血症等の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]
- 1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]
- 1.5 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		リツキサン 点滴静注 100mg	リツキサン 点滴静注 500mg
容量(1バイアル中)		10mL	50mL
成分・ 含量	有効成分	リツキシマブ (遺伝子組換え) ^{注)}	100mg
		ポリソルベート80	7mg
	添加剤	塩化ナトリウム	90mg
		クエン酸ナトリウム水和物	71.4mg
		無水クエン酸	1.4mg
		pH調整剤	適量

注) 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。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(D-ガラクトース)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対して)	

4. 効能又は効果

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- * ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制腎移植、肝移植
- インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
- 5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
- 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
- 5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.4 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン¹⁾等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.5 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

*5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

*6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリットモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、11.1.1 参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

*7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫 ・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・難治性のネフローゼ症候群(小児以外に用いる場合) ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・イブリットモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・難治性のネフローゼ症候群(小児に用いる場合)[17.1.5 参照] ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

*7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に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。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.8 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。

・ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]
- 8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]
- 8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能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 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6 参照]
- 8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]
- 8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]
- 8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
- 8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]
- 〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
- 8.10 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等^{2、3)})を熟読すること。

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 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。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)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 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。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリットモブ チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

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。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

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IgGは母乳中に移行することが知られている。

*9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、イブリットモブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

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
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。 ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。 Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

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 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全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。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST上昇(13.0%)、ALT上昇(13.3%)、Al-P上昇(5.3%)、総ビリルビン上昇(5.0%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

11.1.6 血球減少

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(54.7%)、好中球減少(51.7%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(18.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

11.1.7 感染症(43.7%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療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は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎(頻度不明)

11.1.10 心障害(15.7%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

11.1.11 腎障害(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(1.3%)、BUN上昇(2.3%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

11.1.13 血圧下降(9.0%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽喉頭炎(28.7%)、鼻炎(24.7%)、口腔咽喉頭不快感(15.3%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇(17.3%)、頻脈(11.3%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈	
消化器	悪心・嘔吐(23.0%)、腹痛(11.7%)、口内炎(11.7%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱(47.3%)、悪寒(21.7%)、発疹(20.3%)、そう痒(19.3%)、ほてり(15.3%)、関節痛、蕁麻疹	筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛(39.3%)、倦怠感(23.7%)、虚脱感(22.7%)、頭痛(20.7%)、多汗(11.0%)、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症	
血液・凝固	貧血(27.7%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇(13.3%)、AST上昇(13.0%)、Al-P上昇、総ビリルビン上昇		
その他	CRP上昇(23.6%)、LDH上昇(15.0%)、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、带状疱疹	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり	筋痙攣

注)副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。
なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- 14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。
- 14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。
- 14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

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 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁴⁻⁷⁾。

(2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)

国外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁸⁾。

(3) 日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった⁹⁾。

(4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された¹⁰⁾。

(5) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった¹¹⁾。

(慢性特発性血小板減少性紫斑病)

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある¹²⁾。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

(B細胞性非ホジキンリンパ腫)

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週1回4週又は8週投与、及びCHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹³⁾。

表16-1

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD (n=8)

表16-2

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD (n=15)

表16-3

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD (n=12)

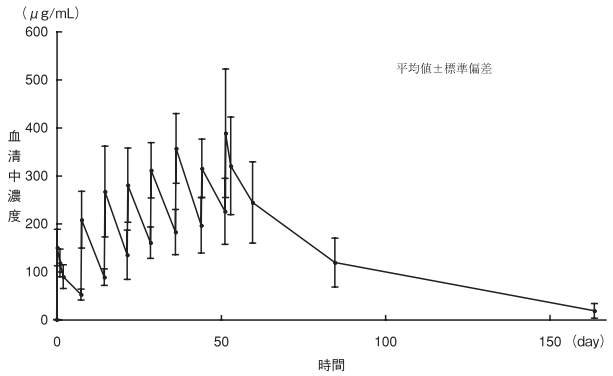


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度 (n=15)

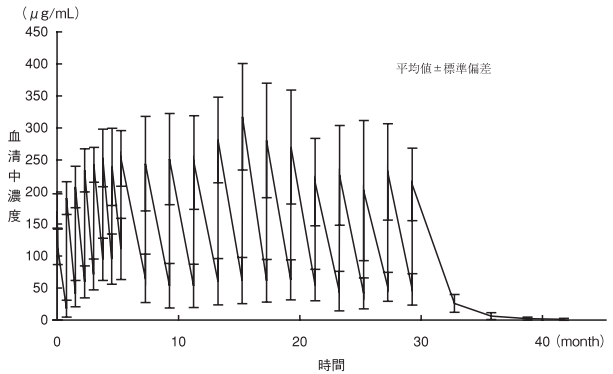


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度 (n=12)

(慢性リンパ性白血病)

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁴⁾。

表16-4

投与量	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m ² ×1回 500mg/m ² ×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD (n=5)

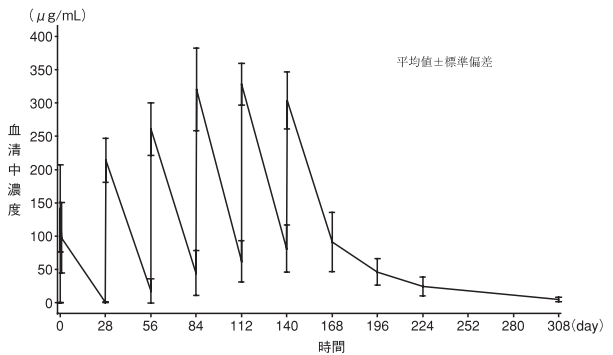


図16-3 FCレジメンと併用投与時の血清中濃度 (n=5)

(難治性のネフローゼ症候群)

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤375mg/m²(最大量500mg/回)を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁵⁾。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m ² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD (n=22)

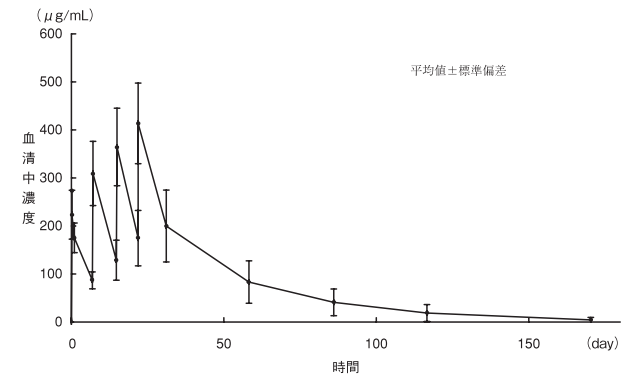


図16-4 週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=23)

(ABO血液型不適合腎移植)

16.1.4 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁶⁾。

表16-6

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean ± SD (n=15)

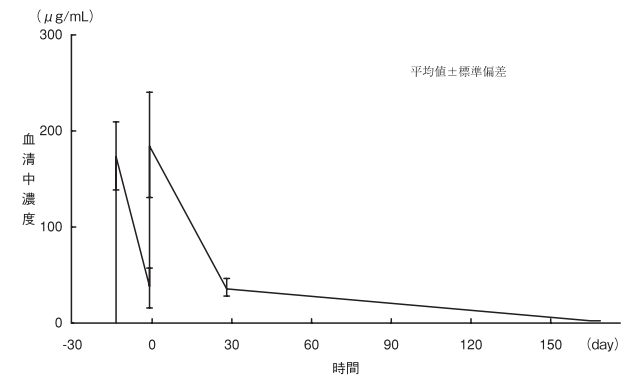


図16-5 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=16)

16.3 分布

(B細胞性非ホジキンリンパ腫)

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²(²注)を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例(T_{1/2}: 21.2hrs)については、腫瘍組織中への移行を認めなかった¹⁷⁾(外国人データ)。

注)承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(B細胞性非ホジキンリンパ腫)

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-2試験)

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった^{4、5)}。

表17-1

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又は ろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞 リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析

奏効率：部分寛解以上

PFS(progression-free survival：無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱(66.7%)、悪寒(37.8%)、血圧上昇(28.9%)、そう痒(27.8%)、頻脈(25.6%)、頭痛(23.3%)、発疹(21.1%)、ほてり(17.8%)で、血液障害は以下のとおりであった⁵⁾。

表17-2 主な血液障害

副作用名	発現 頻度	最低値(μL) 中央値 (範囲)	最低値までの 期間 中央値 (範囲)	回復までの 期間 中央値 (範囲)
白血球減少	55.6% (2,000/μL 未満：15.6%)	2,510 (900～3,900)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL 未満：20.0%)	1,370 (250～1,980)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL 未満：3.3%)	6.75万 (2万～9.9万)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン 減少	20.0%	9.95 ^{注1)} (9.0～10.9)	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)

n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった^{5、6)}。

表17-3

	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例 ^{注2)}	13	0	5	38% (14%、68%)	152日 (124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注2)低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、そう痒(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%)、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%)、1,000/μL未満の好中球減少6.3%)であった⁵⁾。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁵⁾。

表17-4

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リン パ腫 ^{注3)}	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析

奏効率：部分寛解以上

注3)マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、疼痛(16.4%)、発汗(14.9%)、そう痒(13.4%)で、血液障害は以下のとおりであった⁵⁾。

表17-5 主な血液障害

副作用名	発現 頻度	発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	37.3% (2,000/μL 未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL 未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった⁵⁾。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少2例、2,000/μL未満の白血球減少2例、好中球減少2例、1,000/μL未満の好中球減少2例であった⁵⁾。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロンの併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった⁵⁾。[7.5、7.7 参照] 寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%、99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%、80.0%)であった⁵⁾。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/ μ L未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/ μ L未満の好中球減少90.3%)であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/ μ L未満の好中球減少17.2%)であった⁵⁾。

(2) 国外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

未治療のろ癌性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった¹⁸⁾。[7.5、7.7 参照]

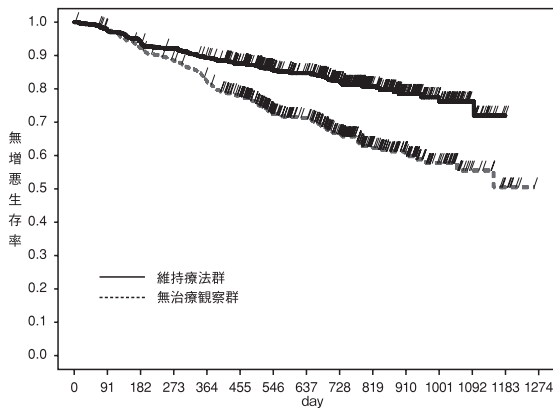
881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9%、94.5%)、84.7%(79.8%、88.8%)、75.0%(59.7%、86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった¹⁸⁾。

表17-6 治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE(not estimable：評価不能)



At risk 数

無治療観察群	513	498	469	446	411	371	289	261	195	125	82	41	15	7	0
維持療法群	505	490	472	460	443	412	336	312	230	164	103	58	18	0	0

図17-1 PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった¹⁸⁾。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった¹⁸⁾。

(3) 国外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ癌性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった¹⁹⁾。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9%、79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2%、91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)¹⁹⁾。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメン

で発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった¹⁹⁾。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった¹⁹⁾。

(慢性リンパ性白血病)

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%、96.3%)であった²⁰⁾。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/ μ L未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/ μ L未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった²¹⁾。

(2) 国外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)

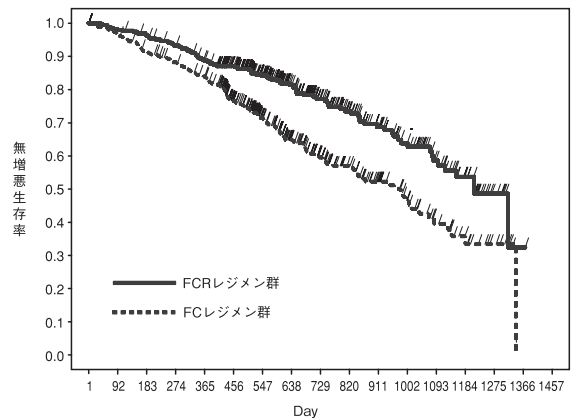
未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった^{20、22)}。

表17-7 治験責任医師判定によるPFS(2007年7月4日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE(not estimable：評価不能)



At risk 数

FCレジメン群	384	371	349	331	311	244	182	134	100	76	53	37	24	14	7	0	0
FCRレジメン群	393	385	377	362	339	300	237	184	135	101	79	60	40	24	8	1	0

図17-2 PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった²²⁾。

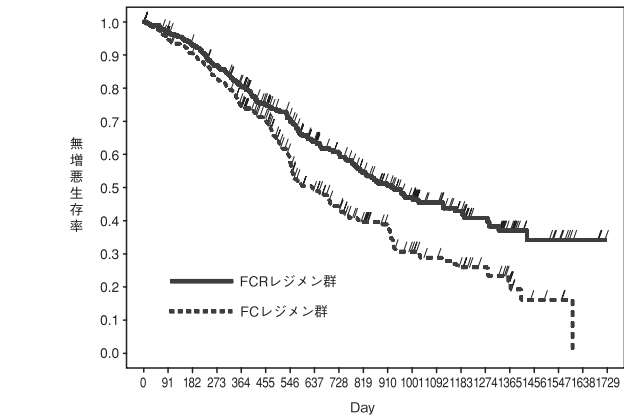
(3) 国外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった^{20、23)}。

表17-8 治験責任医師判定によるPFS(2008年7月23日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析



At risk 数	276	241	228	208	182	162	119	93	77	60	50	37	31	26	20	10	4	3	0	0
FCレジメン群	276	259	246	228	207	181	157	133	119	102	87	72	56	45	32	22	12	9	3	0
FCRレジメン群																				

図17-3 PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった²³⁾。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 国内臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤^{注4)}と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤^{注4)}とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった²⁴⁾。

注4) 静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body/日)を1~3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホス ファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群- シクロホスファミド群)
完全寛解率 ^{注5)} (95%信頼区間)	64% (54%, 73%)	53% (43%, 63%)	11% ^{注6)} (-3%, 24%)

注5) 治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン(国内未承認)の投与を中止できた場合と定義した。

注6) 下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており(-3% > -20%)、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与^{注7)}した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった^{25、26)}。

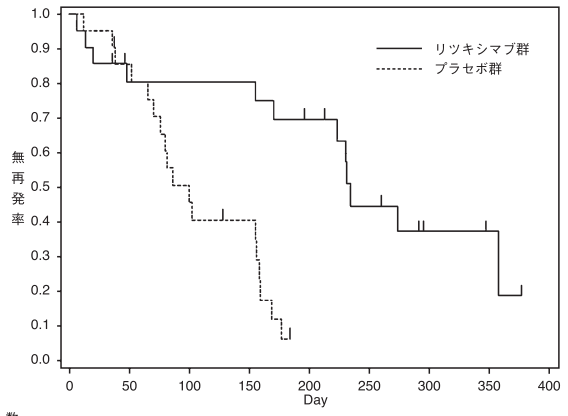
注7) 本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間 ^{注8)} (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728, 0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

注8) 登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。



At Risk 数	21	15	15	15	12	7	3	2
リツキシマブ群	21	17	9	7	0	0	0	0
プラセボ群								

図17-4 無再発期間(リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)であった。またinfusion reactionは63.0%に認められた²⁷⁾。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.6 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法^{注9)}で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった²⁸⁾。

注9) 移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-11

例数	移植4週後の抗A抗B 抗体関連型拒絶反応 無発現率 ^{注10)} (95%信頼区間)	移植48週後の 腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の 生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%, 100%)	100% (80.5%, 100%)	100% (80.5%, 100%)

per protocol set解析

注10) 抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%)、2,000/μL未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%)、1,000/μL未満の好中球減少25.0%)であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた^{29、30)}。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.7 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回^{注11)}、300mg/回^{注11)}又は100mg/回^{注11)}を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²^{注11)}を2回投与し、観察期間^{注12)}における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった³¹⁾。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性(29.7%)、発熱(16.2%)、細菌感染症(16.2%)、ほてり(8.1%)、全身倦怠感(虚脱感、無力感)(8.1%)、血小板減少(8.1%)、ウイルス感染症(8.1%)であった³¹⁾。

注11) 承認用量は375mg/m²である。

注12) 観察期間の中央値477.5日(範囲: 283~617日)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用(CDC)及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)により、B細胞を傷害する⁸⁾。

18.2 補体依存性細胞傷害作用(complement-dependent cytotoxicity、CDC)

本剤はヒト補体の存在下、2.2 μg/mLの濃度でSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)の50%を溶解したが、HSB細胞(ヒト由来CD20陰性細胞)は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞(CD34陽性細胞)のコロニー形成能に影響しなかった³²⁾。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC)

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、 $3.9 \mu\text{g/mL}$ の濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された³²⁾。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-C2B8 (リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型CD20モノクローナル抗体)は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} (50%阻害濃度)値はB1、Leu16 (抗ヒトCD20抗体)の1/2~1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤(マウス-ヒトキメラ型抗体)でも維持されていた³³⁾。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった³⁴⁾。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髓及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった³²⁾。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髓、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった³⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リツキシマブ(遺伝子組換え)

Rituximab (Genetical Recombination) (JAN)

分子量：144,510 Da (daltons)

本質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20 (リントタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(IgG1 κ)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

**21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(B細胞性非ホジキンリンパ腫)

21.2 使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

(ABO血液型不適合腎移植・肝移植)

21.3 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈リツキシマブ点滴静注100mg〉

10mL×1バイアル

〈リツキシマブ点滴静注500mg〉

50mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) 日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
- 4) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 2002 ; 13 : 928-943
- 5) 「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 6) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001 ; 73 : 213-221
- 7) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998 ; 9 : 527-534
- 8) 米国添付文書 2001
- 9) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び国外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
- 10) 「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 11) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 12) Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009 ; 88 : 239-243
- 13) 「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)

- 14) 「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
- 15) 「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 16) 「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
- 17) 「IDEC-C2B8 単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ。吸収、分布、代謝、排泄)
- 18) 「IDEC-C2B8 未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 19) 「IDEC-C2B8 再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 20) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び国外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
- 21) 「IDEC-C2B8 未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 22) 「IDEC-C2B8 未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」(社内資料)
- 23) 「IDEC-C2B8 再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」(社内資料)
- 24) Stone J, et al. : N. Engl. J. Med. 2010 ; 363 : 221-232
- 25) 「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
- 26) 「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験(RCRNS-01試験：中間解析)の概要」(社内資料)
- 27) 「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 28) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
- 29) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 30) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
- 31) 江川ら. : 移植. 2015 ; 50 : 62-77
- 32) Reff ME, et al. : Blood. 1994 ; 83 : 435-445
- 33) 「マウス抗体IDEC-C2B8のヒトCD20に対する結合特異性」(社内資料)
- 34) 「マウス-ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」(社内資料)
- 35) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 二。毒性)

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

 **全薬工業株式会社**
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

 **中外製薬株式会社**
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

注）最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
873999貯法：室温保存
有効期間：5年
規制区分
処方箋医薬品^注

免疫抑制剤

日本薬局方 アザチオプリン錠

アザニン[®]錠50mgAZANIN[®] Tablets

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMX10001
販売開始	1978年 8月

1. 警告

- 1.1 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 1.2 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ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）

- 2.1 本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 白血球数3000/mm³以下の患者〔白血球数が更に減少することがある。〕
- 2.3 フェブキソスタット又はトピロキソスタットを投与中の患者〔10.1 参照〕
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと〔10.1 参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アザニン錠50mg
有効成分 (1錠中)	1錠中日局アザチオプリン50mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、デキストリン、トウモロコシデンプン、乳糖水和物

3.2 製剤の性状

販売名	アザニン錠50mg		
色・剤形	淡黄色・素錠（割線入）		
形状			
識別コード	TA101		
規格	直径 (mm) 8.0	厚さ (mm) 3.0	重量 (g) 0.16

4. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
- 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
- 自己免疫性肝炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈臓器移植における拒絶反応の抑制〉

- 5.1 副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。

〈ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎〉

- 5.2 他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における寛解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

- 5.3 副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。

〈自己免疫性肝炎〉

- 5.4 副腎皮質ステロイドとの併用を考慮すること。

6. 用法及び用量

〈移植〉

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

- ・ 腎移植
初期量としてアザチオプリン2～3mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン0.5～1mg/kg相当量
- ・ 肝、心及び肺移植
初期量としてアザチオプリン2～3mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量

〈ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持〉

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。

〈全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患〉

通常、成人及び小児には、1日量として1～2mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3mg/kgを超えないこと。

〈自己免疫性肝炎〉

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を慎重に観察し、異常を認めた場合さらに減量を考慮すること。〔8.1、9.2、9.3 参照〕

〈ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎〉

- 7.2 2年程度を目安に本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

- 7.3 本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。

〈自己免疫性肝炎〉

7.4 本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）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ることがあるので、投与は慎重に行うこと。[7.1、9.1.1、9.2、9.3、11.1.1-11.1.4 参照]
- 8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.5 参照]
- 8.3 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。[9.1.4 参照]
- 8.3.1 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
- 8.3.2 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
- 8.3.3 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるので留意すること。
- 8.4 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行（退縮）するとの報告がある^{1)、2)}。[11.1.4、11.1.5、15.1.6 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 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能を更に抑制するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。[8.2、11.1.5 参照]

9.1.3 出血性素因のある患者

骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.4 水痘患者

致命的な全身症状があらわれるおそれがある。[8.3、11.1.5 参照]

9.1.5 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.5 参照]

9.1.6 Nudix hydrolase 15 (NUDT15) Arg139Cys 遺伝子多型を有する患者

本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告があるので、他の薬剤の使用を考慮する等、投与には十分に注意すること。[15.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全のある患者

骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。[7.1、8.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者では肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。[7.1、8.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。ヒトで胎盤を通過することが報告されている³⁾。リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある^{3)～6)}。本剤を妊娠期間中に投与された女性（特に副腎皮質ステロイドを併用した場合）において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性が報告されている^{7)～9)}。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている^{10)～12)}。

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。[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。[9.4.1、9.4.3 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。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。

9.8 高齢者

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ことが多い。

10. 相互作用

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
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しん ワクチン 乾燥弱毒生風しん ワクチン 乾燥BCG等 [2.4 参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェブキソスタット (フェブリク) トピロキソスタット (トピロリック、ウ リアデック) [2.3 参照]	骨髄抑制等の副作用 を増強する可能性が ある。	本剤の代謝物6-メルカ プトプリン (6-MP) の代謝酵素であるキ サンチンオキシダー ゼが阻害されること により、6-MPの血中 濃度が上昇すること がアロプリノールで 知られている。フェ ブキソスタット及び トピロキソスタット もキサンチンオキシ ダーゼ阻害作用をも つことから、同様の 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
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用 を増強する。併用す る場合には、本剤を 通常投与量の1/3～ 1/4に減量すること。	アロプリノールが本 剤の代謝酵素である キサンチンオキシ ダーゼを阻害する。 その結果、6-MPの血 中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱す ることがある。併用 する場合には凝固能 の変動に十分注意し ながら投与すること。	ワルファリンの代謝 を促進させることが 考えられている。
不活化ワクチン B型肝炎ワクチン インフルエンザワ クチン等	不活化ワクチンの作 用を減弱させるとの 報告がある。	免疫抑制作用によっ てワクチンに対する 免疫が得られないお それがある。
細胞障害又は骨髄抑 制作用のある薬剤 ペニシラミン等	骨髄抑制が起こるお それがある。	各薬剤とも骨髄機能 抑制作用が報告され ている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるお それがある。	併用により骨髄機能 抑制に伴う症状が報 告されている。
アミノサリチル酸誘 導体 メサラジン サラズスルファピ リジン等 [15.1.5、16.4 参照]	骨髄抑制が起こるお それがある。併用す る場合には、本剤の 減量を考慮すること。 。	アミノサリチル酸誘 導体が本剤の代謝酵 素であるチオプリン メチルトランスフェ ラーゼ (TPMT) を 阻害すると報告が ある ^[13)、14)] 。
リバビリン	骨髄抑制が起こるお それがある。	リバビリンはイノシ ン-リン酸脱水素酵 素 (IMPDH) を阻害 することにより、6-チ オグアニンヌクレオ チド (6-TGN) の産生 が低下し、代謝産物 のメチルチオイノシ ン-リン酸 (meTIMP) が蓄積す ると考えられる。
メトトレキサート	併用する場合には、 適切な白血球数を維 持するよう用量を調 節すること。	6-MPと高用量のメト トレキサート (20mg/ m ² 経口) と併用した 場合、6-MPのAUCが 約31%上昇したとの報 告がある ^[15)] 。

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 血液障害（頻度不明）

再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血があらわれることがある。[8.1、8.2、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.2 ショック様症状（頻度不明）

悪寒、戦慄、血圧低下等があらわれることがある^[16)]。[8.1 参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.4 悪性新生物（頻度不明）

悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等があらわれることがある。[8.1、8.4、15.1.6 参照]

11.1.5 感染症（頻度不明）

肺炎、敗血症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。[8.2、8.4、9.1.2、9.1.4、9.1.5 参照]

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う間質性肺炎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投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 重度の下痢（頻度不明）

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症 (PML)（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療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は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
皮膚	発疹 ^{注1)} 、血管炎 ^{注1)}
腎臓	腎機能障害 ^{注1)}
脾臓	脾炎
消化器	食欲不振 ^{注2)} 、悪心・嘔吐 ^{注2)} 、下痢
循環器	心悸亢進
全身症状	全身倦怠感 ^{注1)} 、筋痛 ^{注1)} 、関節痛 ^{注1)} 、発熱 ^{注1)} 、悪寒 ^{注1)}
その他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい ^{注1)}

注1) このような症状があらわれた場合には過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。

注2) 投与初期にこのような症状があらわれたときには、食後に投与することにより軽減することがある。

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。また、本剤7.5gを服用した後、悪心・嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。

13.2 治療

胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが（8時間の血液透析により約43%除去されることが報告されている^[17)]）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

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報告されている。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常をおこすとの報告がある¹⁸⁾。免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること¹⁾。
- 15.1.2 肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある^{19)、20)}。
- 15.1.3 本剤の代謝に関わる酵素であるNUDT15について、遺伝子多型が報告されており、NUDT15Arg139Cys 遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告がある²¹⁾。なお、日本人でNUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型をホモ接合体（Cys/Cys）で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体（Arg/Cys、Cys/His）で有する頻度は20%程度との報告がある^{21)、22)}。[9.1.6 参照]
- 15.1.4 TPMTが遺伝的に欠損している患者においては、骨髓抑制があらわれやすいとの報告がある。[16.4 参照]
- 15.1.5 TPMT活性が遺伝的に欠損している患者にTPMTを阻害する薬剤（アミノサリチル酸誘導体等）と本剤を併用する場合には、骨髓抑制が増強される可能性がある。[10.2 参照]
- 15.1.6 本剤の活性代謝物である6-MPと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髓異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある。[8.4、11.1.4 参照]
- 15.1.7 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。
- 15.2 非臨床試験に基づく情報
- 15.2.1 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット²³⁾、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット²³⁾）が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態

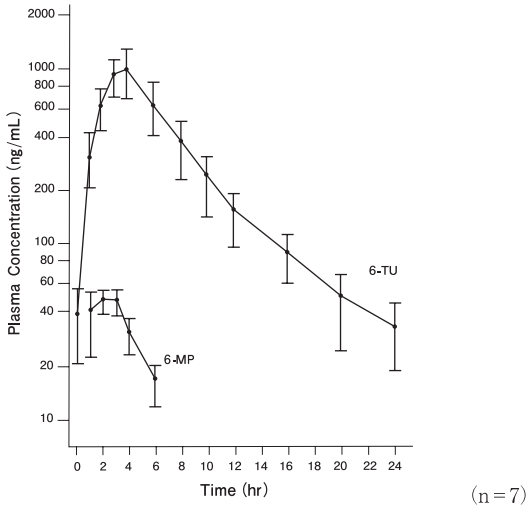
16.1 血中濃度

7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3～2.8mg/kg^{注1)}の投与量で1日1回反復経口投与した時の6-MP及び6-チオ尿酸（6-TU）の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった²⁴⁾（外国人データ）。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	—
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)

注1) 本剤の腎移植における拒絶反応の抑制に対する承認用量（1日量）は、初用量としてアザチオプリン2～3mg/kg相当量、維持量としてアザチオプリン0.5～1mg/kg相当量である。



16.2 吸収

白血病患者^{注2)}に経口投与された³⁵S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される²⁵⁾（外国人データ）。
注2) アザニン錠は白血病の適応は有していない。

16.4 代謝

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びTPMTによって代謝された後、尿中に排泄される。
一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）によってチオイノシン酸に代謝された後、6-TGNあるいはmeTIMPに変換される²⁶⁾（外国人データ）。[10.2、15.1.4 参照]

16.5 排泄

³⁵S標識アザチオプリン（100mg）を3名の白血病患者^{注3)}に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-TU及び無機硫酸塩として排泄された²⁵⁾（外国人データ）。
注3) アザニン錠は白血病の適応は有していない。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 TPMT遺伝子多型の患者

6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた（ $r=-0.785$ 、 $p<0.01$ ）²⁷⁾（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

〈臓器移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.1 国内集計報告（腎移植）

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より²⁸⁾

(1) 生体腎移植（3,508例）

導入免疫抑制剤として本剤投与（1,088例）、本剤とミゾリビンとの併用（32例）又は本剤とシクロスポリンとの併用（339例）が実施された3群における5年生着率はそれぞれ69.5%、69.8%、68.7%、10年生着率はそれぞれ45.6%、36.3%、65.1%であった。

(2) 死体腎移植（1,588例）

導入免疫抑制剤として本剤投与（395例）、本剤とミゾリビンとの併用（9例）又は本剤とシクロスポリンとの併用（96例）が実施された3群における5年生着率はそれぞれ40.4%、88.8%、71.1%、10年生着率はそれぞれ32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

17.1.2 海外比較試験（肝移植）

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例を対象として、アザチオプリン（2mg/kg）にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群（98例）とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群（66例）を比較検討

した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群 (21%) に比し三剤併用群 (1%) で有意に低く、本剤の有効性が示された ($p=0.0005$)²⁹⁾ (外国人データ)。

17.1.3 海外比較試験 (心移植)

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例を対象として、アザチオプリン (2mg/kg/日) にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群 (23例) とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群 (54例) を比較検討した結果、2年生存率はそれぞれ92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期 (3ヵ月以内) の拒絶反応発現率は有意に低かった ($p=0.05$)。移植後早期 (3ヵ月以内) の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった ($p=0.05$) が、重篤なものはなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった³⁰⁾ (外国人データ)。

17.1.4 海外試験 (肺移植)

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン (2mg/kg)^{注1)} とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生存率82%、2年生存率81%の成績であった³¹⁾ (外国人データ)。

注1) 注射剤を用いた成績である。

〈ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎〉

17.1.5 海外比較試験 (クローン病)

アザチオプリン (2.5mg/kg)^{注2)} にプレドニゾロン (初期用量として60mg) を併用投与した群 (21例) とプレドニゾロン単独投与群 (21例) を比較検討した。16週後の寛解率はアザチオプリン併用群 (76%) がプレドニゾロン単独投与群 (38%) に比べ有意に高く ($p=0.03$)、また試験期間中の平均プレドニゾロン投与量も有意な低値を示した ($p=0.02$)。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各1例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した³²⁾ (外国人データ)。

注2) 本剤のステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持に対する用法・用量は、「通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1~2mg/kg相当量 (通常、成人には50~100mg) を経口投与する。」である。

17.1.6 海外比較試験 (潰瘍性大腸炎)

重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって寛解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン (2.5mg/kg/日)^{注3)} を併用した群 (17例) とサラゾスルファピリジンのみの群 (18例) でアザチオプリンの寛解維持効果を比較検討した。その結果、1年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した ($p=0.05$)³³⁾ (外国人データ)。

注3) 本剤のステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持に対する用法・用量は、「通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1~2mg/kg相当量 (通常、成人には50~100mg) を経口投与する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

生体内で6-MPに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす。細胞内に取り込まれた6-MPは、チオイノシン酸から6-TGNに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸 (PRPP) から5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する²⁶⁾、³⁴⁾。

18.2 抗体産生抑制作用

アザチオプリンは生体内で6-MPに変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である³⁴⁾。

18.3 腎移植モデルに対する作用

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン (10mg/kg/日又は25mg/kg/日) にアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びプレドニゾロン (1mg/kg) の併用投与群はシクロスポリン (10mg/kg/日又は25mg/kg/日) の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった³⁵⁾。

18.4 同種肺移植モデルに対する作用

イス同種肺移植モデルにアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びシクロスポリン (17mg/kg/日) をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した³⁶⁾。

18.5 大腸炎モデルに対する作用

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (100mg/kg/日の腹腔内投与) は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した³⁷⁾。ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (1mg/kg/日の腹腔内投与) は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した³⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アザチオプリン (Azathioprine)

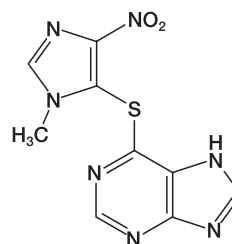
化学名：6-(1-Methyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-ylthio)purine

分子式：C₉H₇N₇O₂S

分子量：277.26

性状：淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ピリジン又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。光によって徐々に着色する。

構造式：



融点：約240℃ (分解)

20. 取扱い上の注意

開封後は光を避けて保存すること。

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) Penn I. : Drug Safety. 2000 ; 23 (2) : 101-113
- 2) Euvrard S, et al. : N Engl J Med. 2003 ; 348 : 1681-1691
- 3) Jharap B, et al. : Gut. 2014 ; 63 : 451-457
- 4) Cleary BJ, et al. : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 ; 85 : 647-654
- 5) DeWitte DB, et al. : J Pediatr. 1984 ; 105 : 625-628
- 6) Ono E, et al. : Am J Transplant. 2015 ; 15 : 1654-1665
- 7) Tuchmann-Duplessis H, et al. : C R Seances Soc Biol Fil. 1964 ; 158 : 1984-1990

- 8) Rosenkrantz JG, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1967 ; 97 : 387-394
- 9) 藤井建男ほか : 応用薬理. 1968 ; 2 : 401-410
- 10) Speck WT, et al. : Cancer Res. 1976 ; 36 : 108-109
- 11) Henderson L, et al. : Mutat Res. 1993 ; 291 : 79-85
- 12) van Went GF. : Mutat Res. 1979 ; 68 : 153-162
- 13) Szumlanski CL, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1995 ; 39 : 456-459
- 14) Lowry PW, et al. : Gut. 2001 ; 49 : 656-664
- 15) Balis FM, et al. : Clinical Pharmacol Ther. 1987 ; 41 : 384-387
- 16) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum. 1981 ; 24 : 1453-1454
- 17) Schusziarra V, et al. : Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1976 ; 14 : 298-302
- 18) Dalton A, et al. : Cancer Genet Cytogenet. 1990 ; 45 : 93-99
- 19) Gane E, et al. : Hepatology. 1994 ; 20 : 88-94
- 20) Gerlag PGG, et al. : Transplant Proc. 1987 ; 19 : 3699-3703
- 21) Kakuta Y, et al. : J Gastroenterol. 2018 ; 53 : 1065-1078
- 22) Kakuta Y, et al. : J Gastroenterol. 2018 ; 53 : 172-180
- 23) Cohen SM, et al. : Cancer Res. 1983 ; 43 : 2768-2772
- 24) Chan GL, et al. : J Clin Pharmacol. 1990 ; 30 : 358-363
- 25) Elion GB. : Proc R Soc Med. 1972 ; 65 : 257-260
- 26) Bergan S. : BioDrugs. 1997 ; 8 : 446-456
- 27) Schütz E, et al. : Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1996 ; 34 : 199-205
- 28) 日本移植学会 : 移植. 1995 ; 30 : 428-449
- 29) van Hoek B, et al. : Transplant Proc. 1991 ; 23 : 1403-1405
- 30) Casale AS, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg. 1989 ; 98 : 951-955
- 31) Cooper JD, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 ; 107 : 460-471
- 32) Ewe K, et al. : Gastroenterology. 1993 ; 105 : 367-372
- 33) Sood A, et al. : J Gastroenterol. 2002 ; 37 : 270-274
- 34) Elion, GB. : Fed Proc. 1967 ; 26 : 898-904
- 35) Borleffs JCC, et al. : Transplantation. 1981 ; 32 : 161-162
- 36) Veith FJ, et al. : Transplantation. 1981 ; 32 : 474-481
- 37) Norris AA, et al. : Agents Actions. 1982 ; 12 : 239-242
- 38) Murthy SNS, et al. : Agents Actions. 1991 ; 34 : 244-246

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

※※2019年2月改訂(第18版)
※2018年7月改訂(第17版)

免疫抑制剤
日本薬局方

日本標準商品分類番号
873999

規制区分:

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

アザチオプリン錠

イムラン[®]錠50mg

Imuran[®] Tablets 50mg

承認番号	21900AMX01133
薬価収載	1970年8月
販売開始	1969年10月
再審査結果	2012年6月
効能追加	2019年2月

貯 法: 遮光した気密容器、室温保存
使用期限: 包装に表示

【警告】

- (1) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- (2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

※【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 白血球数3000/mm³以下の患者[白血球数が更に減少することがある。]
- (3) フェブキソスタット又はトピロキソスタットを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中に日局アザチオプリン50mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸、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

2. 性状

本品は淡黄白色の割線つきのフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
イムラン錠 50mg	GX CH1	 (7.4mm)		 (3.0mm)	157.5mg

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- ※※ 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
- ※ 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
- ※※ 4. 自己免疫性肝炎

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。
- ※※ (2) 本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における寛解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。
- ※※ (4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用を考慮すること。

【用法・用量】

1. 移植の場合

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

(1) 腎移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン 0.5～1 mg/kg相当量

(2) 肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg相当量

※※ 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2 mg/kg相当量(通常、成人には50～100mg)を経口投与する。

※ 3. 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合

通常、成人及び小児には、1日量として1～2 mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3 mg/kgを超えないこと。

※※ 4. 自己免疫性肝炎の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2 mg/kg相当量(通常、成人には50～100mg)を経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を慎重に観察し、異常を認めた場合さらに減量を考慮すること（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。
- (2) ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の患者では、2年程度を目安に本剤の投与継続の可否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。
- ※※(4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の可否を検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能を更に抑制するおそれがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 出血性素因のある患者〔骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。〕
- (4) 肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者〔肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (5) 腎不全のある患者〔骨髄機能抑制があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (6) 水痘患者〔致命的な全身症状があらわれるおそれがある。〕
- (7) アロプリノールを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

※ 2. 重要な基本的注意

- (1) **骨髄機能抑制、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと（「重大な副作用」の項参照）。**
- (2) **感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。**
- (3) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
- 1) 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
- 2) 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるため留意すること。
- ※※(4) Nudix hydrolase 15 (NUDT15) Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるなどの報告があるので、他の薬剤の使用を考慮する等、投与には十分に注意すること（「その他の注意」の項参照）。
- (5) **小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。**

- (6) 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、**性腺及び生殖能**に対する影響を考慮すること。
- (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行（退縮）するとの報告がある^{1), 2)}。
- (8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

3. 相互作用

(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
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 乾燥BCG 等	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。
フェブキソスタット（フェブリク） トピロキソスタット（トピロリック、ウリアデック）	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝物6-メルカプトプリン（6-MP）の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MPの血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタット及びトピロキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(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
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の $\frac{1}{3}$ ～ $\frac{1}{4}$ に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MPの血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。
不活化ワクチン B型肝炎ワクチン インフルエンザワクチン等	不活化ワクチンの作用を減弱させるなどの報告がある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 ペニシラミン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるおそれがある。	併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。
アミノサリチル酸誘導体 メサラジン サラゾスルファピリジン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	アミノサリチル酸誘導体为本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) を阻害するとの報告がある ^{3), 4)} (「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照)。
リバビリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバビリンはイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。
メトトレキサート	6-MPのAUCが上昇するおそれがある。併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。	6-MPと高用量のメトトレキサート (20mg/m ² 経口) と併用した場合、6-MPのAUCが約31%上昇したとの報告がある ⁹⁾ 。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 次のような症状があらわれることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

①血液障害：再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血

②ショック様症状(悪寒、戦慄、血圧低下等)⁶⁾

③肝機能障害、黄疸

④悪性新生物(悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等)

2) 感染症

肺炎、敗血症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

- 次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投与等の適切な処置を行うこと。

間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う)

4) 重度の下痢

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 進行性多巣性白質脳症(PML)

進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療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は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚	発疹 ^{注1)} 、血管炎 ^{注1)}
腎臓	腎機能障害 ^{注1)}
脾臓	脾炎
消化器	食欲不振 ^{注2)} 、悪心・嘔吐 ^{注2)} 、下痢
循環器	心悸亢進
全身症状	全身倦怠感 ^{注1)} 、筋痛 ^{注1)} 、関節痛 ^{注1)} 、発熱 ^{注1)} 、悪寒 ^{注1)}
その他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい ^{注1)}

注1) このような症状があらわれた場合には過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。

注2) 投与初期にこのような症状があらわれたときには、食後に投与することにより軽減することがある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ※(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。妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。[ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁷⁾。リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある^{7)～10)}。本剤を妊娠期間中に投与された女性(特に副腎皮質ステロイドを併用した場合)において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性が報告されている^{11)～13)}。]

- ※(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。[細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている^{14)～16)}。]

- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない。] (「重要な基本的注意」の項参照)

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)。

9. 過量投与

徴候・症状：本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。

また、本剤7.5gを服用した後、悪心・嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。
 治療：胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが（8時間の血液透析により約43%除去されることが報告されている¹⁷⁾）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

10. その他の注意

- (1) 動物実験で、悪性リンパ腫(ラット¹⁸⁾、マウス)、外耳道において扁平上皮癌(ラット¹⁸⁾)が発生したとの報告がある。
- (2) 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常をおこすとの報告がある¹⁹⁾。免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること¹⁾。
- (3) 肝中心静脈閉塞(症)、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある^{20), 21)}。
- ※※(4) 本剤の代謝に関わる酵素であるNUDT15について、遺伝子多型が報告されており、NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告がある²²⁾。なお、日本人でNUDT15 Arg139Cys遺伝子多型をホモ接合体(Cys/Cys)で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体(Arg/Cys, Cys/His)で有する頻度は20%程度との報告がある^{22), 23)}（「重要な基本的注意」の項参照）。
- (5) TPMTが遺伝的に欠損している患者においては、骨髓抑制があらわれやすいとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。
- (6) TPMT活性が遺伝的に欠損している患者にTPMTを阻害する薬剤（アミノサリチル酸誘導体等）と本剤を併用する場合には、骨髓抑制が増強される可能性がある（「相互作用」の項参照）。
- (7) 本剤の活性代謝物である6-MPと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髓異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。
- (8) 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

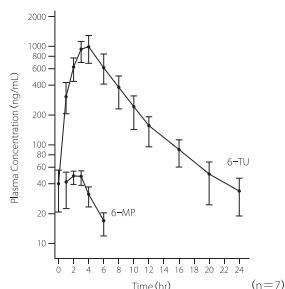
【薬物動態】^{注1)}

1. 吸収

白血病患者に経口投与された³⁵S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される²⁴⁾。注2)
 7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3～2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-MP及び6-チオ尿酸(6-TU)の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった²⁵⁾。

	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	—
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)



2. 代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びTPMTによって代謝された後、

尿中に排泄される。³⁵S標識アザチオプリン(100mg)を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-TU及び無機硫酸塩として排泄された²⁴⁾。注2)

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)によってチオイノシン酸に代謝された後、6-TGNあるいはmeTIMPに変換される²⁶⁾。6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた(r=-0.785, p<0.01)²⁷⁾。

注1) 外国人における成績である。

注2) イムラン錠は白血病の適応は有していない。

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より²⁸⁾

- (1) 生体腎移植(3,508例)
導入免疫抑制剤として本剤投与(1,088例)、本剤とミゾリピンとの併用(32例)又は本剤とシクロスポリンとの併用(339例)が実施された3群における5年生着率はそれぞれ69.5%、69.8%、68.7%、10年生着率はそれぞれ45.6%、36.3%、65.1%であった。
- (2) 死体腎移植(1,588例)
導入免疫抑制剤として本剤投与(395例)、本剤とミゾリピンとの併用(9例)又は本剤とシクロスポリンとの併用(96例)が実施された3群における5年生着率はそれぞれ40.4%、88.8%、71.1%、10年生着率はそれぞれ32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績²⁹⁾注1)
 アザチオプリン(2mg/kg)にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群(98例)とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群(66例)を比較検討した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群(21%)に比し三剤併用群(1%)で有意に低く、本剤の有用性が示された(p=0.0005)。

3. 心移植における拒絶反応の抑制

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例における成績³⁰⁾注1)
 アザチオプリン(2mg/kg/日)にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群(23例)とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群(54例)を比較検討した。2年生着率はそれぞれ92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期(3ヵ月以内)の拒絶反応発現率は有意に低かった(p=0.05)。移植後早期(3ヵ月以内)の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった(p=0.05)が、重篤なものはなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった。

4. 肺移植における拒絶反応の抑制

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン(2mg/kg)とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生着率82%、2年生着率81%の成績であった。³¹⁾注1)注2)

※※ 5. クローン病

公表論文の成績より³²⁾注1)

アザチオプリン(2.5mg/kg)にプレドニゾロン(初期用量として60mg)を併用投与した群(21例)とプレドニゾロン単独投与群(21例)を比較検討した。16週後の寛解率はアザチオプリン併用群(76%)がプレドニゾロン単独投与群(38%)に比べ有意に高く(p=0.03)、また試験期間中の平均プレドニゾロン投与量も有意な低値を示した(p=0.02)。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各1例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した。

※※ 6. 潰瘍性大腸炎

公表論文の成績より³³⁾注1)

重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって寛解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン(2.5mg/kg/日)を併用した群(17例)とサラゾスルファピリジンのみ群(18例)でアザチオプリンの寛解維持効果を比較検討した。その結果、1年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した(p=0.05)。

注1) 外国人における成績である。

注2) 注射剤を用いた成績である。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-MPに変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である³⁴⁾。

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)にアザチオプリン(2mg/kg/日)及びブレドニゾロン(1mg/kg)の併用投与群はシクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった³⁵⁾。

イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン(2mg/kg/日)及びシクロスポリン(17mg/kg/日)をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した³⁶⁾。

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(100mg/kg/日の腹腔内投与)は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した³⁷⁾。ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(1mg/kg/日の腹腔内投与)は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した³⁸⁾。

2. 作用機序^{25), 34)}

生体内で6-MPに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす。細胞内に取り込まれた6-MPは、チオイノシン酸から6-TGNに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸(PRPP)から5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

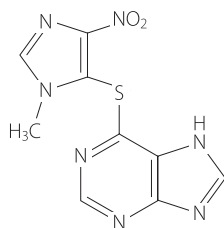
一般名：アザチオプリン(Azathioprine)

化学名：6-(1-Methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-ylthio)purine

分子式：C₉H₇N₇O₂S

分子量：277.26

構造式：



性状：淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ピリジン又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。光によって徐々に着色する。

融点：約240℃(分解)

【包装】

イムラン錠50mg：100錠(10錠×10)PTP

※※【主要文献】※※

- 1) Penn I. : Drug Safety, **23**(2), 101-113(2000)
- 2) Euvrard S, et al. : N Engl J Med, **348**, 1681-1691(2003)
- 3) Szumlanski CL, et al. : Br J Clin Pharmacol, **39**, 456-459(1995)
- 4) Lowry PW, et al. : Gut, **49**, 656-664(2001)
- 5) Balis FM, et al. : Clinical Pharmacol Ther, **41**, 384-387(1987)
- 6) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum, **24**, 1453-1454(1981)
- 7) Jharap B, et al. : Gut, **63**, 451-457(2014)
- 8) Cleary BJ, et al. : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, **85**, 647-654(2009)
- 9) DeWitte DB, et al. : J Pediatr, **105**, 625-628(1984)
- 10) Ono E, et al. : Am J Transplant, **15**, 1654-1665(2015)
- 11) Tuchmann-Duplessis H, et al. : Compt Rend Soc Biol, **158**, 1984-1990(1964)
- 12) Rosenkrantz JG, et al. : Am J Obstet Gynecol, **97**, 387-394(1967)
- 13) 藤井建男ほか：応用薬理, **2**, 401-410(1968)
- 14) Speck WT, et al. : Cancer Res, **36**, 108-109(1976)
- 15) Henderson L, et al. : Mutat Res, **291**, 79-85(1993)

- 16) van Went GF. : Mutat Res, **68**, 153-162(1979)
- 17) Schusziarra V, et al. : Int J Clin Pharmacol Biopharm, **14**, 298-302(1976)
- 18) Cohen SM, et al. : Cancer Res, **43**, 2768-2772(1983)
- 19) Dalton A, et al. : Cancer Genet Cytogenet, **45**, 93-99(1990)
- 20) Gane E, et al. : Hepatology, **20**, 88-94(1994)
- 21) Gerlag PGG, et al. : Transplant Proc, **19**, 3699-3703(1987)
- 22) Kakuta Y, et al. : J Gastroenterol, **53**, 1065-1078(2018)
- 23) Kakuta Y, et al. : J Gastroenterol, **53**, 172-180(2018)
- 24) Elion GB. : Proc R Soc Med, **65**, 257-260(1972)
- 25) Chan GL, et al. : J Clin Pharmacol, **30**, 358-363(1990)
- 26) Bergan S. : BioDrugs, **8**, 446-456(1997)
- 27) Schütz E, et al. : Eur J Clin Chem Clin Biochem, **34**, 199-205(1996)
- 28) 日本移植学会：移植, **30**, 428-449(1994)
- 29) van Hoek B, et al. : Transplant Proc, **23**, 1403-1405(1991)
- 30) Casale AS, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, **98**, 951-955(1989)
- 31) Cooper JD, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, **107**, 460-471(1994)
- 32) Ewe K, et al. : Gastroenterology, **105**, 367-372(1993)
- 33) Sood A, et al. : J Gastroenterol, **37**, 270-274(2002)
- 34) Elion, GB. : Fed Proc, **26**, 898-904(1967)
- 35) Borleffs JCC, et al. : Transplantation, **32**, 161-162(1981)
- 36) Veith FJ, et al. : Transplantation, **32**, 474-481(1981)
- 37) Norris AA, et al. : Agents Actions, **12**, 239-242(1982)
- 38) Murthy SNS, et al. : Agents Actions, **34**, 244-246(1991)

【資料請求先】

アスペンジャパン株式会社

〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号

カスタマーセンター

TEL : 0120-161-576

FAX : 0120-788-654



製造販売元(輸入)

アスペンジャパン株式会社

東京都千代田区九段北一丁目8番10号

<http://www.aspenpharma.co.jp>

注) 最新の添付文書を参照すること。

※2019年3月改訂(第17版、医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果、用法・用量の項等の改訂)
 ※2015年6月改訂

貯 法: 2~8℃(冷蔵庫)で保存
 使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

日本標準商品分類番号
874211

アルキル化剤

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

注射用 **エンドキサン[®]** 100mg
 注射用 **エンドキサン[®]** 500mg

	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年7月	1967年7月
販売開始	1962年8月	1966年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月
効能追加	2019年3月	2019年3月



注射用シクロホスファミド水和物
Endoxan[®]

【警告】

- 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている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、各併用薬剤の添付文書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。
- 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。
 - 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
 - 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので、下記につき十分注意すること。
 - 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 本剤投与後、患者の観察を十分に行い、感染症予防のための処置(抗感染症薬の投与等)を行うこと。
 - 「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に投与すること。
- 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- ペントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 重症感染症を合併している患者 [特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
有効成分(1瓶中)	シクロホスファミド水和物 106.9mg (無水物として100mgに相当)	シクロホスファミド水和物 534.5mg (無水物として500mgに相当)

2. 性状

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。(注射剤)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。(注射剤)
pH	4.0~6.0 20mg(無水物換算) /mL生理食塩液	4.0~6.0 20mg(無水物換算) /mL生理食塩液

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	1.1~1.4 20mg(無水物換算) /mL生理食塩液	1.1~1.4 20mg(無水物換算) /mL生理食塩液

【効能・効果】※※※ 【用法・用量】※※※

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的 症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍	(1) 単独で使用する場合 通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回100mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。 総量3000~8000mgを投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2~3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。 間欠的には、通常成人300~500mgを週1~2回静脈内に注射する。 必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。 また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200~1000mgを急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回1000~2000mgを局所灌流により投与してもよい。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫	(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。 悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回750mg/m ² (体表面積)を間欠的に静脈内投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

効能・効果	用法・用量
2. 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）	(1) ドキソルビン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを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。 (2) エピルビン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 (3) エピルビン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
3. 褐色細胞腫	ピンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。
4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）	(1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。 (2) 重症再生不良性貧血の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

効能・効果	用法・用量
	(3) 悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。 患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。 (4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。 Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量40mg/kg（5～10mg/kgを4日間）を超えないこと。
5. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置	再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。
6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	(1) 成人 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 (2) 小児 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には、それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞*

- 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。
 - 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
 - 投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように、1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。
- 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤

を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。

3. 悪性リンパ腫に用いる場合、本剤の投与量、投与スケジュール等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

4. 注射液の調製法

シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する。
静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。
点滴静注の場合には、溶解後適当な補液で希釈すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
(2) 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
(3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
(4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
(5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
(7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、次の患者にも慎重に投与すること。

- 1) 膀胱に障害のある患者〔膀胱の障害が悪化するおそれがある。〕
2) Fanconi 貧血の患者〔細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎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、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。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。

本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告²⁾があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。

- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
(3) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には、**肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）**の発現に注意すること。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので、体重、肝腫等に注意すること。（VOD の適切な治療法は確立されていない）

- (4) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

- (5) 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。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある³⁾。

- (6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある³⁾。

- (7) 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(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
ベントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にベントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてベントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ベントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
パソプレシン	パソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がパソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキシソルピシン 塩酸塩、エビル ピシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中、主なものは、白血球減少 1903 例（37.90%）、悪心・嘔吐 1041 例（20.73%）、脱毛 1221 例（24.32%）等であった。また、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、主なものは悪心・嘔吐 61 例（91%）、下痢、口内炎各 42 例（各 63%）、脱毛 38 例（57%）であった。

(1) 重大な副作用

（副作用の発現頻度は再評価結果の成績による）
造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、

- 血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) **骨髓抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) **出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明※）**：出血性膀胱炎，排尿障害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，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
- 〔※：造血幹細胞移植の前治療に，メスナ未使用で本剤を投与した場合，出血性膀胱炎の発現頻度が 35％（肉眼的血尿）であったとの報告がある²⁾。〕〔重要な基本的注意〕の項参照]
- 4) **イレウス，胃腸出血（5％未満）**：イレウス，胃腸出血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。
- 5) **間質性肺炎，肺線維症（頻度不明）**：間質性肺炎，肺線維症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。
- 6) **心筋障害，心不全（5％未満），心タンポナーデ，心膜炎（頻度不明）**：心筋障害，心不全，心タンポナーデ，心膜炎，心嚢液貯留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。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は，十分に注意すること。
- 7) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 8) **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）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。
- 9) **肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，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。
- 10) **急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，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) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

- 1) 再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類\頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常，黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿，浮腫	
消化器	悪心・嘔吐	口渇，潰瘍性口内炎，腹痛，便秘，下痢	食欲不振，味覚異常，胸やけ，おくび，腹部膨満感
過敏症		発疹	

種類\頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
皮膚	脱毛	皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛，眩暈，不眠，運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫，鼻道刺激感
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症，卵巣機能不全
その他		発熱，注射時熱感，局所痛，CK（CPK）上昇	創傷の治癒遅延，高血糖，低ナトリウム血症

2) 造血幹細胞移植の前治療に対する第 2 相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類\頻度	5％以上	5％未満
血液		血清 FDP 増加，AT-3 減少，播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ビリルビン値上昇，A1-P 上昇，LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇，BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐，下痢，口内炎，便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒，色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常，不整脈
その他	発熱，感染，血清ナトリウム低下	咽頭炎，咽頭痛，疼痛，ウイルス性脳炎，血清カリウム上昇，血清クロール低下，血清総蛋白減少，血清マグネシウム低下

5. 高齢者への投与

高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。〔催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁴⁾。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁵⁾。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。〔乳汁中に分泌されることが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 自覚的並びに他覚的症状の緩解，乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法，造血幹細胞移植の前治療の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。〔低出生体重児，新生児に対しては使用経験がない。乳児，幼児に対しては使用経験が少ない。〕（「重要な基本的注意」の項参照）]

8. 適用上の注意

- (1) **調製方法**：本剤は溶解後速やかに使用すること。
- (2) **筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。
- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児には注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。

- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者 8 例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミド）の薬物動態パラメータを表 1 に示す⁶⁾。（外国人によるデータ）

表 1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 ^{注 1} (mg/kg)	n	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

注 1：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。
(測定法：蛍光法) (mean±S. D.)

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表 2 に示す。（外国人によるデータ）

表 2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期 (hr)		P 値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p<0.0005	7)
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	8)
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	9)
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	10)

(mean±S. D.)

2. 分布

- (1) 分布容積：0.763±0.161 L/kg (mean±S. D.)¹¹⁾（外国人によるデータ）
- (2)（参考）

マウスに¹⁴C-標識シクロホスファミド 500mg/kg を腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は、血液、肝では投与後 1 時間で最高濃度を示し、腸を除く他の組織では、2 時間まで増加し、その後減少した。腸では 4 時間で最高濃度を示した¹²⁾。

3. 代謝

- (1) 本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。(in vitro)¹³⁾
- (2) 代謝物¹⁴⁾：4-ヒドロキシシクロホスファミド※、アルドホスファミド※、ホスファミドマスタード※、アクロレイン、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミド
(※：活性代謝物)

4. 排泄

(外国人によるデータ)

- (1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に、¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8～80mg/kg※を静脈内投与した場合、尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に、約 68%が 4 日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され、呼気中には投与量の約 0.9～1.4%が 4 日以内に排泄された¹⁵⁾。(※：一部承認外の高用量を含む。)
- (2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹⁴⁾、活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%⁶⁾、未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった¹⁶⁾。

5. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12～24%¹⁴⁾（外国人によるデータ）

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例（本剤の単独投与例）4976 例の疾患別有効率は、次のとおりであった。

表 3 臨床成績

疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)	疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膝癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	—	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睪丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

2. 造血幹細胞移植の前治療

- (1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の有効性評価対象 66 例の患者に対して、他の前治療の併用下で、本剤 1 日 50～60mg/kg を 2～4 日点滴静注し、その後造血幹細胞移植を実施し、前治療薬剤の評価を実施した。
- (2) 本剤の骨髄抑制効果ありは 98.5%（65 例/66 例）、移植骨髄生着あり 97.0%（64 例/66 例）、前治療の総合効果は 95.5%（63 例/66 例）で、すぐれた有効性を示した。
- (3) 本剤は白血球数を速やかに減少（300/mm³ 未満、平均 7.5 日）させ、その後白血球数 1000/mm³ 以上に比較的早く回復（移植後平均 16.5 日）させることから、造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

- (1) 動物移植性腫瘍に対する効果 (in vivo)

マウスの Ehrlich 癌、Bashford 癌、ラットの吉田肉腫、Walker 癌、Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウス L1210 白血病、ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている^{17)～20)}。

- (2) 細胞学的効果 (in vitro)

ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた²¹⁾。

2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

- (1) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 75mg/kg を腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した²²⁾。
- (2) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30, 60, 120mg/kg を腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期の G₂ 期（分裂前期）に作用し、M 期（分裂期）への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。
- なお、120mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）〔日局〕

Cyclophosphamide Hydrate

化学名：N,N-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,2-

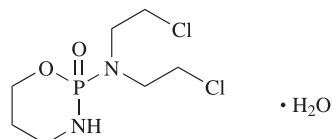
oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

分子式：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P・H₂O

分子量：279.10

化学構造式：



ドイツ バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

酢酸 (100) に極めて溶けやすく、エタノール (95)、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27 [1-オクタノール/水]

【包装】

注射用エンドキサン 100mg：10 瓶

注射用エンドキサン 500mg：1 瓶

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, **12**, 217 [199302440]
- 2) Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer, 1984, **50**, 753 [198402851]
- 3) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, **4** (10), 550 [201101120]
- 4) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床, 1982, **16**(2), 517 [198200663]
- 5) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, **316**, 144 [198503489]
- 6) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, **100**, 95 [198101631]
- 7) Schuler, U. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, **20**, 248 [198702539]
- 8) Schuler, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, **40**, 521 [200301577]
- 9) Fasola, G. et al. : Hematologica, 1991, **76**, 120 [200301703]
- 10) Ren, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, **64**, 289 [200301553]
- 11) Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1984, **34** (1), Nr. 3, 313 [198402886]
- 12) Rutman, R. J. : Proc. 3rd. Bielafielder Symposium, 1962, 105 [196200093]
- 13) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, **53**(23), 5629 [199302712]
- 14) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態, 1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社, 大阪
- 15) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, **33**, 226 [197300522]
- 16) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, **26**, 69 [198702357]
- 17) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, **21**, 1412 [196100101]
- 18) 山口健二ほか：基礎と臨床, 1982, **16**(6), 2997 [198200661]
- 19) 桜井欽夫ほか：最新医学, 1961, **16**(6), 1729 [196100102]
- 20) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, **19**, 986 [195900062]
- 21) 海老名敏明ほか：日本臨牀, 1961, **19**(10), 1990 [196100005]
- 22) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493 [196500117]
- 23) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497 [196500116]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

注) 最新の添付文書を参照すること。

* 2015 年 3 月改訂 (第 14 版, 薬食安通知等に基づく使用上の注意の項等の改訂)

* 2014 年 9 月改訂

* 貯 法: 気密容器・室温保存

使用期限: 外箱等に表示 (使用期間 3 年)

日本標準商品分類番号

874211

承認番号 21900AMX01512

薬価収載 2007年12月

販売開始 1992年10月

効能追加 2011年9月

アルキル化剤

* 日本薬局方 シクロホスファミド錠

劇薬, 処方箋医薬品^{注1)}

エンドキサン[®]錠50mg
Endoxan[®]

シオノギ製薬

【警告】

- 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により, 心毒性が発現し死亡した症例が報告されている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, 各併用薬剤の添付文書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。
- 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
- ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- ペントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 重症感染症を合併している患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	エンドキサン錠 50mg
成分・含量 (1 錠中)	シクロホスファミド水和物 53.45mg (無水物として 50mg に相当)
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, グリセリン, リン酸水素カルシウム水和物, ゼラチン, タルク, ステアリン酸マグネシウム, モンタン酸エステルワックス, ポリソルベート 20, カルメロースナトリウム, ポビドン K25, 軽質無水ケイ酸, マクロゴール 35000, 沈降炭酸カルシウム, 酸化チタン, 精製白糖

2. 性状

販売名	エンドキサン錠 50mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠で, においはない。
外形	 表面 裏面 側面
大きさ	直径 約 8.1mm 厚さ 約 4.6mm
重量	約 0.24g

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 乳癌 急性白血病, 真性多血症, 肺癌, 神経腫瘍 (神経芽腫, 網膜芽腫), 骨腫瘍 ただし, 下記の疾患については, 他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 肝癌, 結腸癌, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 睾丸腫瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として 1 日 100~200mg を経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス, 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ, 適宜減量する。
3. ネフローゼ症候群 (副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として 1 日 50~100mg を 8~12 週間経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
	通常, 小児にはシクロホスファミド (無水物換算) として 1 日 2~3mg/kg を 8~12 週間経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 通常 1 日 100mg までとする。原則として, 総投与量は 300mg/kg までとする。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

ネフローゼ症候群に対しては, 診療ガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考に, 本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

注 1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考にすること。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
- (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
- (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎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、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。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。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 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。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。
- (5) 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(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
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
パソプレシン	パソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がパソプレシンの排泄を増加させる。
アントラサイクリン系 薬剤 ドキシソルピシン塩酸塩、 エピルピシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

エンドキサン P 錠※の承認時における安全性評価対象例 42 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 32 例（76％）に認められた^{6)~8)}。

（※：エンドキサン P 錠は本剤の旧販売名）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 出血性膀胱炎、排尿障害（頻度不明）：出血性膀胱炎、排尿障害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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 4) イレウス、胃腸出血（0.1～5％未満）：イレウス、胃腸出血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。
- 5) 間質性肺炎、肺線維症（0.1～5％未満）：間質性肺炎、肺線維症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。
- 6) 心筋障害、心不全（0.1～5％未満）：心筋障害、心不全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。
- 7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 8) 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）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。

- 9) **肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 10) **急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇、蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱、創傷の治癒遅延、高血糖、CK（CPK）上昇	

5. **高齢者への投与**

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。〔催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、本剤 2.5 mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁹⁾。本剤 5.1 mg/kg を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある¹⁰⁾。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔乳汁中に分泌されることが報告されている。〕

7. **小児等への投与**

- (1) 自覚的並びに他覚的症状の寛解、治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

8. **適用上の注意**

薬剤交付時：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報告されている。）

【薬物動態】

1. **代謝**

- (1) 本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている¹¹⁾。（*in vitro*）
- (2) 代謝物¹²⁾：4-ヒドロキシシクロホスファミド[※]、アルドホスファミド[※]、ホスファミドマスタード[※]、アクロレイン、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミド
（※：活性代謝物）

2. **排泄**

（外国人によるデータ）
（参考）

- (1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に、¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8～80mg/kg[※]を静脈内投与した場合、尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に、約 68%が 4 日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され、呼気中には投与量の約 0.9～1.4%が 4 日以内に排泄された¹³⁾。（※：一部承認外の高用量を含む。）
- (2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹²⁾、活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%¹⁴⁾、未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった¹⁵⁾。
3. **その他**
血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12～24%¹²⁾（外国人によるデータ）

【薬効薬理】

1. **薬理作用**

抗腫瘍効果

- (1) 動物移植性腫瘍に対する効果（*in vivo*）
マウスの Ehrlich 癌、Bashford 癌、ラットの吉田肉腫、Walker 癌、Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウス L1210 白血病、ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている^{16)～19)}。
- (2) 細胞学的効果（*in vitro*）
ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた²⁰⁾。

2. **作用機序**

シクロホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

- (1) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 75mg/kg を腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した²¹⁾。
- (2) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30、60、120mg/kg を腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期の G₂ 期（分裂前期）に作用し、M 期（分裂期）への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。
なお、120mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）〔日局〕

Cyclophosphamide Hydrate

化学名：N,N-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,2-

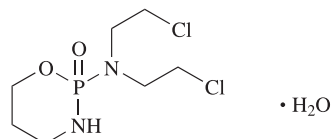
エンドキサン錠 (4)

oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P・H₂O

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

酢酸 (100) に極めて溶けやすく、エタノール (95)、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27 [1-オクタノール/水]

【包装】

エンドキサン錠 50mg：PTP100 錠 (10 錠×10)

【主要文献】**

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, 12, 217 [199302440]
- 2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版：日本小児腎臓病学会雑誌, 2005, 18(2), 170 [201101118]
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針：日本腎臓学会誌, 2011, 53(2), 78 [201101119]
- 4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009：日本腎臓学会編, 2009 [201101194]
- 5) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, 4 (10), 550 [201101120]
- 6) 森本健ほか：社内資料（乳癌の術後再発予防における使用経験, 1988）[198801998]
- 7) 吉田穰：社内資料（早期乳癌の術後再発予防における使用経験, 1988）[198801999]
- 8) 中里博昭ほか：社内資料（胃癌の術後再発予防等における使用経験, 1988）[198801997]
- 9) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床, 1982, 16(2), 517 [198200663]
- 10) Trasler, J. M., et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- 11) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53(23), 5629 [199302712]
- 12) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態, 1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社, 大阪
- 13) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, 33, 226 [197300522]
- 14) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, 100, 95 [198101631]
- 15) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, 26, 69 [198702357]
- 16) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, 21, 1412 [196100101]
- 17) 山口健二ほか：基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 18) 桜井欽夫ほか：最新医学, 1961, 16(6), 1729 [196100102]
- 19) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, 19, 986 [195900062]
- 20) 海老名敏明ほか：日本臨牀, 1961, 19(10), 1990 [196100005]
- 21) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493 [196500117]
- 22) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497 [196500116]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

EXT 23 DA

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

ドイツ バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

注) 最新の添付文書を参照すること。

*2015年3月改訂(第2版, 薬食安通知等に基づく使用上の注意の項等の改訂)
2012年5月作成

貯 法: 2~8℃(冷蔵庫)で保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

日本標準商品分類番号
874211

承認番号	22400AMX00603
薬価収載	2012年6月
販売開始	2012年7月

アルキル化剤

劇薬, 処方箋医薬品^{注1)}

経口用 **エンドキサン[®]** 原末 100mg

シクロホスファミド水和物散
Endoxan[®]



【警告】

- 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により, 心毒性が発現し死亡した症例が報告されている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, 各併用薬剤の添付文書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。
- 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
- ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- ペントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 重症感染症を合併している患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	経口用エンドキサン原末 100mg
成分・含量 (1瓶中)	シクロホスファミド水和物 106.9mg (無水物として 100mg に相当)

2. 性状

販売名	経口用エンドキサン原末 100mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。(散剤)

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫(ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 乳癌 急性白血病, 真性多血症, 肺癌, 神経腫瘍(神経芽腫, 網膜芽腫), 骨腫瘍 ただし, 下記の疾患については, 他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 膀胱癌, 肝癌, 結腸癌, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 睾丸腫瘍, 絨毛性疾患(絨毛癌, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 本剤を溶解し, 通常, 成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として 1日 100~200mg を経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス, 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ, 適宜減量する。
3. ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	本剤を溶解し, 通常, 成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として 1日 50~100mg を 8~12 週間経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
	本剤を溶解し, 通常, 小児にはシクロホスファミド(無水物換算)として 1日 2~3mg/kg を 8~12 週間経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 通常 1日 100mg までとする。原則として, 総投与量は 300mg/kg までとする。

【参考: 経口液剤の調製法】

シクロホスファミド(無水物換算) 100mg (1瓶) あたり 5mL の精製水等を, シリンジを用いてバイアル内に注入し, 薬剤を溶解させる。シリンジを用いて薬液を回収し, 投薬瓶に移した後, 単シロップで 10mL に調製する。[「適用上の注意」の項参照]

注 1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

ネフローゼ症候群に対しては、診療ガイドライン^{2)～4)}等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の使用については、本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の液剤調製を行うとともに、錠剤での投与が困難な患者のみに使用すること。〔適用上の注意〕の項参照]
2. ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は、本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン^{2)～4)}等の最新の情報を参考にすること。

【使用上の注意】*

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
 - (2) 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
 - (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
 - (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
 - (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
 - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎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、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあられ、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。
 - (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - (3) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
 - (4) 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。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。
 - (5) 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。
3. 相互作用
本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。
- (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
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性化型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
アントラサイクリン系 薬剤 ドキシソルビシン塩酸塩、 エビルピシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

エンドキサン P 錠※の承認時における安全性評価対象例 42 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 32 例（76％）に認められた^{6)～8)}。
（※：エンドキサン P 錠はエンドキサン錠（本剤と同一有効成分の経口製剤）の旧販売名）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 出血性膀胱炎、排尿障害（頻度不明）：出血性膀胱炎、排尿障害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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 4) イレウス、胃腸出血（0.1～5％未満）：イレウス、胃腸出血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。
- 5) 間質性肺炎、肺線維症（0.1～5％未満）：間質性肺炎、肺線維症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。
- 6) 心筋障害、心不全（0.1～5％未満）：心筋障害、心不全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。
- 7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、

高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

- 8) **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）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。
- 9) **肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，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。
- 10) **急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，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) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量，休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害，黄疸，コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇，蛋白尿，浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振，味覚異常，口渇，潰瘍性口内炎，胸やけ，おくび，腹部膨満感，腹痛，便秘，下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛，皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛，眩暈，不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全，甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症，卵巣機能不全，無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱，創傷の治癒遅延，高血糖，CK（CPK）上昇	

5. 高齢者への投与

高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。〔催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤 2.5 mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁹⁾。本剤 5.1 mg/kg を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある¹⁰⁾。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。〔乳汁中に分泌されることが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 自覚的並びに他覚的症状の寛解，治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

8. 過量投与

徴候，症状：過量投与による主な副作用として，骨髄抑制，急性腎不全，出血性膀胱炎，排尿障害，心筋障害，心不全，肝中心静脈閉塞症，口内炎等が起こり得る。〔「副作用」の項参照〕

処置：本剤は特有の解毒剤を有していないが，血液透析により除去されるとの報告がある¹¹⁾。本剤の過量投与が疑われた場合は投与を中止し，中毒症状の出現など患者の状態により血液透析を考慮するとともに，輸血，血液造血因子の投与等の対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 本剤は，細胞毒性を有するため，調製時には手袋等を着用し，安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に薬液が付着した場合には，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 2) 本剤はバイアル入りの散剤である。調製する際は，バイアルを開栓せずに溶解すること。
- 3) バイアルに精製水等を注入する際及び溶解時は，できる限り泡立たないように注意すること。
- 4) 溶解後，単シロップ等で経口液剤を調製すること。

(2) 薬剤交付時：

- 1) 経口液剤に調製後，速やかに交付すること。
- 2) 時間とともに有効成分の含量が低下するおそれがあるので，経口液剤は冷蔵庫で保管するよう指導すること。また，調製後 4 週間以内に服用させること。
- 3) 経口液剤が皮膚及び粘膜等についた場合は，流水でよく洗い流すよう指導すること。

【薬物動態】

1. 代謝

- (1) 本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている¹²⁾。（*in vitro*）
- (2) 代謝物¹³⁾：4-ヒドロキシシクロホスファミド※，アルドホスファミド※，ホスファミドマスタード※，アクロレイン，4-ケトシクロホスファミド，カルボキシホスファミド
（※：活性代謝物）

2. 排泄

（外国人によるデータ）
（参考）

- (1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に，¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8 ～80mg/kg※を静脈内投与した場合，尿中には投与量の約 62% が 2 日以内に，約 68% が 4 日以内に排泄された。また，糞便中には投与量の約 1.8% が 4 日以内に排泄され，呼気中には投与量の約 0.9 ～1.4% が 4 日以内に排泄された¹⁴⁾。（※：一部承認外の高用量を含む。）
- (2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹³⁾，活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%¹⁵⁾，未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10% であった¹⁶⁾。
3. その他
血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12～24%¹³⁾（外国人によるデータ）

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果 (*in vivo*)

マウスの Ehrlich 癌, Bashford 癌, ラットの吉田肉腫, Walker 癌, Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し, マウス L1210 白血病, ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている^{17)~20)}。

(2) 細胞学的効果 (*in vitro*)

ラット吉田肉腫の試験において, 短時間内に分裂像の減少, 異常分裂像がみられ, 細胞の膨化, 核の崩壊, 細胞質の融解を認めた²¹⁾。

2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後, 腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し, 抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

(1) マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 75mg/kg を腹腔内投与し, 腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ, DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した²²⁾。

(2) マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 30, 60, 120mg/kg を腹腔内に投与した場合, いずれの投与量においても, 腫瘍細胞分裂周期の G₂ 期 (分裂前期) に作用し, M 期 (分裂期) への移行を遅らせ, その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお, 120mg/kg 投与群においては S 期 (DNA 合成期) にも作用した²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: シクロホスファミド水和物 (JAN) [日局]

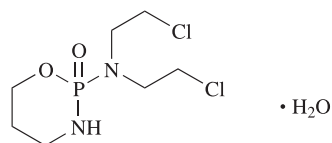
Cyclophosphamide Hydrate

化学名: *N,N*-Bis(2-chloroethyl)-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2*H*-1, 3, 2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式: C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P・H₂O

分子量: 279. 10

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で, においはない。

酢酸 (100) に極めて溶けやすく, エタノール (95), 無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく, 水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点: 45~53℃

分配係数: 4. 27 [1-オクタノール/水]

【包装】

経口用エンドキサン原末 100mg : 10 瓶

【主要文献】*

[文献請求番号]

- Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, 12, 217 [199302440]
- 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版: 日本小児腎臓病学会雑誌, 2005, 18(2), 170 [201101118]
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針: 日本腎臓学会誌, 2011, 53(2), 78 [201101119]
- エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009: 日本腎臓学会編, 2009 [201101194]
- Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, 4

(10), 550 [201101120]

- 森本健ほか: 社内資料 (乳癌の術後再発予防における使用経験, 1988) [198801998]
- 吉田穰: 社内資料 (早期乳癌の術後再発予防における使用経験, 1988) [198801999]
- 中里博昭ほか: 社内資料 (胃癌の術後再発予防等における使用経験, 1988) [198801997]
- 永岡隆晴ほか: 基礎と臨床, 1982, 16(2), 517 [198200663]
- Trasler, J. M., et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- Wang, L. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1981, 29(3), 365 [199901496]
- Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53(23), 5629 [199302712]
- 藤田浩: 抗癌剤の薬理動態, 1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社, 大阪
- Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, 33, 226 [197300522]
- Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, 100, 95 [198101631]
- Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, 26, 69 [198702357]
- Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, 21, 1412 [196100101]
- 山口健二ほか: 基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 桜井欽夫ほか: 最新医学, 1961, 16(6), 1729 [196100102]
- Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, 19, 986 [195900062]
- 海老名敏明ほか: 日本臨牀, 1961, 19(10), 1990 [196100005]
- Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493 [196500117]
- Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497 [196500116]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

ドイツ バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

目次

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	3
3. 組成・性状	3
3.1 組成	3
3.2 製剤の性状	3
4. 効能又は効果	3
5. 効能又は効果に関連する注意	3
6. 用法及び用量	4
8. 重要な基本的注意	4
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	4
9.3 肝機能障害患者	4
9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類：C）のある患者	4
9.5 妊婦	4
9.6 授乳婦	4
9.7 小児等	4
10. 相互作用	4
10.2 併用注意（併用に注意すること）	5
11. 副作用	5
11.1 重大な副作用	5
11.1.1 肝機能障害	5
11.1.2 重篤な感染症	5
11.2 その他の副作用	6
14. 適用上の注意	6
14.1 薬剤交付時の注意	6
16. 薬物動態	6
16.1 血中濃度	6
16.1.1 単回投与	6
16.1.2 反復投与	6
16.2 吸収	7
16.3 分布	7
16.4 代謝	8
16.5 排泄	8
16.6 特定の背景を有する患者	8
16.6.2 腎機能障害患者	8
16.6.3 肝機能障害患者	8
16.7 薬物相互作用	8
16.7.1 リファンピシン	8

16.7.2 イトラコナゾール.....	8
16.7.3 ミダゾラム	9
16.7.4 セレコキシブ.....	9
17. 臨床成績	9
17.1 有効性及び安全性に関する試験	9
17.1.1 国際共同第 III 相試験（ADVOCATE 試験）	9
18. 薬効薬理	10
18.1 作用機序.....	10
18.2 C5aR に対する拮抗作用.....	10
18.3 ANCA 誘発系球体腎炎モデルに対する作用	10
19. 有効成分に関する理化学的知見	10
22. 包装.....	11
23. 主要文献	11
24. 文献請求先及び問い合わせ先.....	11
26. 製造販売業者等.....	11
26.1 製造販売元	11

年 月作成 (第 1 版)
貯 法 : 室温保存
有効期間 : 3 年

日本標準商品分類番号

選択的 C5a 受容体拮抗薬
アバコパンカプセル

承認番号

販売開始

タブネオス®カプセル 10 mg TAVNEOS® Capsules 10 mg

規制区分 :

処方箋医薬品^{注)}

注) 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)

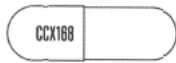
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タブネオスカプセル 10 mg
有効成分	1 カプセル中アバコパン 10 mg
添加剤	マクロゴール 4000NF、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40、黒酸化鉄、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ゼラチン、ポリソルベート 80

3.2 製剤の性状

販売名	タブネオスカプセル 10 mg
剤形	硬カプセル剤 (0 号)
色調	頭部 : 不透明な橙色 / 胴部 : 不透明な黄色
外形	
大きさ	長径 : 約 22 mm 短径 : 約 8 mm
質量	約 601 mg
識別コード	CCX168
内容物	不透明な白色～淡黄色のろう状の固体

4. 効能又は効果

顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症

5. 効能又は効果に関連する注意

抗好中球細胞質抗体陰性の顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした臨床試験は実施していないため、ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはアバコパンとして 1 回 30 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 肝機能障害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期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤の投与中はニューモシスティス肺炎に対する適切な予防措置を考慮すること。[11.1.2 参照]

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（Child-Pugh 分類：C）のある患者

肝機能が悪化するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤は主に肝臓で代謝される。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類：C）を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.1、16.4 参照]

9.5 妊婦

投与しないことが望ましい。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、骨格変異の増加が認められている。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、流産の増加が認められている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。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、本剤を母動物に強制経口投与すると出生児の血漿中にアバコパンが検出されている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。

10. 相互作用

本剤は主として CYP3A4 により代謝される。また、CYP3A4 に対して弱い阻害作用を有する。[16.4、16.7.3 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） [16.7.1 参照]	アバコパンの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があるため、これらの薬剤との併用は避け、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。	これらの薬剤等の CYP3A4 誘導作用による。
強い CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル 等 グレープフルーツジュース [16.7.2 参照]	アバコパンの血漿中濃度が増加する可能性がある。 併用時には患者の状態を十分観察すること。	これらの薬剤及びグレープフルーツジュースの強い CYP3A4 阻害作用による。
シクロスポリン シロリムス タクロリムス 等 [16.7 参照]	治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤を併用する場合は、必要に応じて適切に血漿中濃度をモニタリングすること。	アバコパンは CYP3A4 の弱い阻害作用を有する。

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

11.1.1 肝機能障害

肝細胞損傷（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎（0.6%）等の重篤な肝胆道系障害（2.4%）、および重篤な肝機能検査値上昇（1.2%）があらわれることがある。[8.2、9.3.1 参照]

11.1.2 重篤な感染症

肺炎（1.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある。[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上～10%未満	1%未満
感染症および寄生虫症	上気道感染、鼻咽頭炎、鼻炎	
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、上腹部痛	
神経系障害	頭痛	
皮膚および皮下組織障害		血管浮腫
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数減少	

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤 10～100 mg^{注)} を空腹時に単回経口投与したときのアバコパン及び主要代謝物である M1 の血漿中薬物動態パラメータは以下の通りであった²⁾。

	用量	T _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
アバコパン	10 mg	1.50 (1.00–3.00)	37.5 (19.6)	117.3 (33.7)	3.89 (34.3)
	30 mg	1.50 (1.00–2.00)	122.5 (36.4)	607.3 (44.7)	39.36 (63.8)
	100 mg	2.00 (1.50–3.00)	515.4 (17.4)	4036.1 (27.0)	80.52 (15.3)
M1	10 mg	1.75 (1.50–3.00)	17.6 (23.9)	146.1 (29.9)	15.40 (29.7)
	30 mg	2.25 (2.00–2.50)	54.6 (26.7)	594.8 (40.1)	30.07 (28.0)
	100 mg	2.50 (2.00–4.00)	169.0 (9.0)	2568.5 (20.4)	40.08 (23.5)

8 例の幾何平均値（幾何 CV%）を示す。

a) 中央値（最小値–最大値）

注) 本剤の承認されている用法・用量は「1 回 30 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。」である。

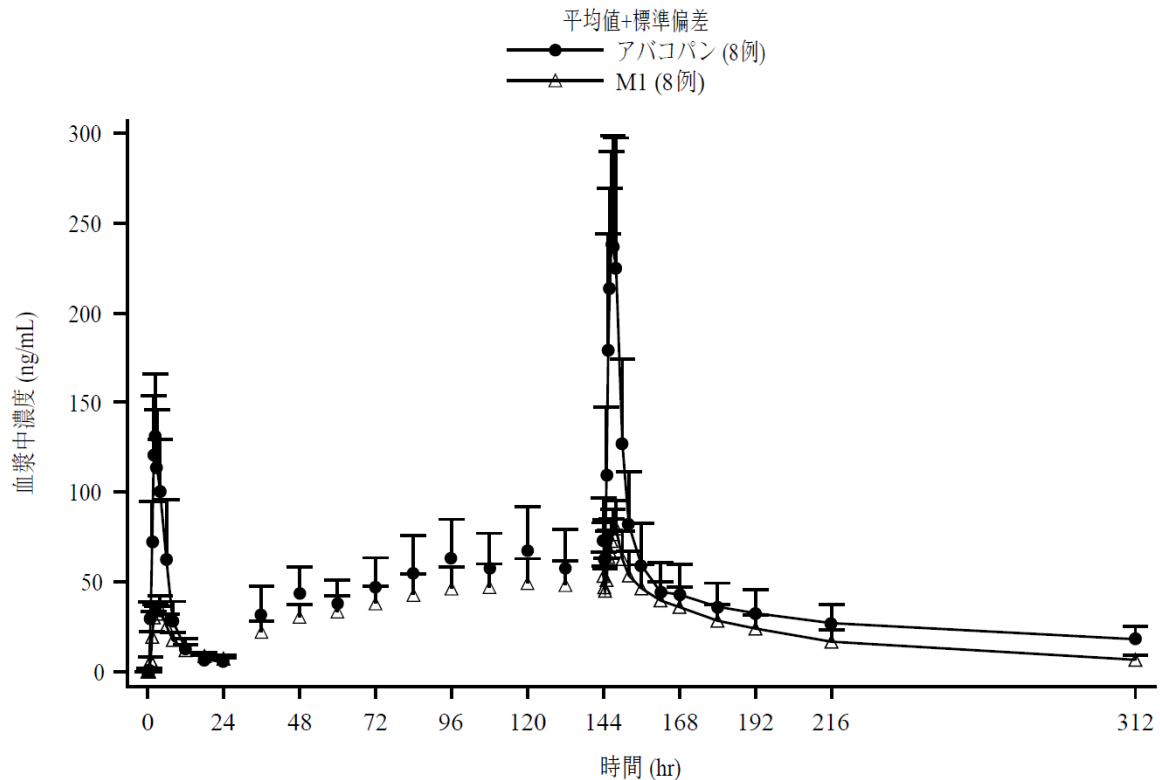
16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性に本剤 30 mg を食後に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、アバコパンの血漿中薬物濃度は投与 5 日目に定常状態に達した。投与 1 日目及び投与 7 日目におけるアバコパン及び M1 の薬物動態パラメータ及び 7 日間反復投与におけるアバコパン及び M1 の血漿中濃度推移は以下の通りであった²⁾。

		$T_{\max}^a)$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{τ} (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
アバコパン	投与 1 日目	2.50 (2.00–4.00)	136.3 (19.4)	624.4 (30.8)	5.93 (32.7)
	投与 7 日目	2.75 (2.00–4.00)	246.6 (23.3)	1479.3 (36.0)	146.9 (22.3)
M1	投与 1 日目	2.50 (2.00–4.00)	36.6 (14.7)	246.4 (15.8)	13.51 (28.5)
	投与 7 日目	4.00 (2.50–4.00)	79.9 (19.1)	700.1 (25.0)	63.63 (7.9)

8 例の幾何平均値（幾何 CV%）を示す。

a) 中央値（最小値–最大値）



16.2 吸収

日本人健康成人男性 8 例における食事（低脂肪食）の影響を検討した結果、 $T_{\max}$ （空腹時：1.50 時間、食後：2.50 時間）及び $t_{1/2}$ （空腹時：44.3 時間、食後：109 時間）に影響を及ぼし、食後投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時投与に比較してそれぞれ約 1.08 及び 2.11 倍であった²⁾。白人健康成人男性 16 例における食事（高脂肪食）の影響を検討した結果、 $T_{\max}$ （空腹時：2.01 時間、食後：6.00 時間）及び $t_{1/2}$ （空腹時：73.5 時間、食後：97.6 時間）に影響を及ぼし、食後投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時投与に比較してそれぞれ約 1.08 及び 1.72 倍であった（外国人データ）³⁾。

16.3 分布

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに対するアバコパンの結合率はいずれも 99.9% 超であり、活性代謝物である M1 の結合率は、 $\alpha 1$ -酸性タンパクでは約 99%、ヒト血漿及びヒト血清アルブミンでは 99.9% 超であった（*in vitro* 試験）⁴⁾。

日本人健康成人に本剤 30 mg を食後に単回経口投与した時の見かけの分布容積 (V_z/F) は 3351.3 L であった²⁾。

16.4 代謝

アバコパンは主に CYP3A4、その他 2D6、2C19、2C8、2B6 等を介して肝臓で酸化的に代謝された (*in vitro* 試験) ⁴⁾。[9.3.1、10.参照]

健康成人に [¹⁴C]アバコパン 100 mg を経口投与したとき、血漿中にはアバコパン及び M1（メチル基の水酸化体）を含む複数の第一相代謝物が検出された。血漿中総放射能に対して血漿中のアバコパン及び M1 の占める割合は、それぞれ約 18%及び約 12%であった（外国人データ）⁵⁾。主要代謝物である M1 は、アバコパンと同程度の薬理活性を有した。

16.5 排泄

健康成人に [¹⁴C]アバコパン 100 mg を経口投与したとき放射能の尿中総排泄率は投与量の約 10%、糞中総排泄率は投与量の約 77%であった。また、アバコパン（未変化体）の尿及び糞中総排泄率は、それぞれ 0.1%未満及び 7%であった（外国人データ）⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.2 腎機能障害患者

本剤を投与された 368 例（日本人 51 例を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果より、軽度から重度の腎障害を有する患者におけるアバコパンの $AUC_{\tau,ss}$ は、正常な腎機能の患者とおおむね同様であった ⁶⁾。

16.6.3 肝機能障害患者

軽度から中等度の肝機能障害患者 16 例（Child-Pugh 分類：A 及び B）に本剤 30 mg を単回経口投与したとき、アバコパン及び M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は肝機能正常者と比較していずれも 1.3 倍以内の増加であった（外国人データ）⁷⁾。

		正常	軽度	中等度
アバコパン	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	1220 (37.0)	1370 (30.4)	1360 (0.4)
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	940 (35.5)	1030 (22.7)	955 (35.0)
	C_{max} (ng/mL)	123 (21.8)	107 (21.5)	102 (33.0)
M1	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	799 (36.0)	885 (26.6)	943 (36.5)
	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	665 (32.7)	766 (25.4)	776 (34.7)
	C_{max} (ng/mL)	48.2 (27.1)	46.0 (25.4)	40.4 (31.5)

幾何平均値（幾何 CV%）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人 16 例に本剤単回 30 mg と強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 1 日 1 回 600 mg を併用投与したとき、アバコパン及び M1 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は本剤を単独投与したときと比べて、アバコパンでそれぞれ 93%及び 79%低下し、M1 でそれぞれ 93%及び 73%低下した（外国人データ）⁸⁾。[10.2 参照]

16.7.2 イトラコナゾール

健康成人 16 例に本剤単回 30 mg と強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール 1 日 1 回 200 mg を併用投与したとき、アバコパン及び M1 の AUC_{τ} 及び C_{max} は本剤を単独投与したときと比べて、アバコパンでそれぞれ 2.19 倍及び 1.87 倍、M1 でそれぞれ 1.19 倍及び 1.03 倍であった

（外国人データ）⁸⁾。[10.2 参照]

16.7.3 ミダゾラム

健康成人 16 例に本剤 1 日 2 回 30 mg と CYP3A4 基質であるミダゾラム単回 2 mg を併用投与したとき、ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はミダゾラムを単独投与したときと比べて、それぞれ 1.81 倍及び 1.55 倍であった（外国人データ）⁸⁾。[10.参照]

16.7.4 セレコキシブ

健康成人 16 例に本剤 1 日 2 回 30 mg と CYP2C9 基質であるセレコキシブ単回 200 mg を併用投与したとき、セレコキシブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はセレコキシブを単独投与したときと比べて、それぞれ 1.15 倍及び 1.64 倍であった（外国人データ）⁸⁾。

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（ADVOCATE 試験）

活動性の顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症患者^{注)} 331 例（日本人 21 例を含む）を対象に、本剤とプレドニゾンと比較する 52 週間の無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、第 III 相試験を実施した。本剤群の被験者（166 例）には、本剤 30 mg 1 日 2 回を 52 週間投与した。プレドニゾン群の被験者（164 例）には、プレドニゾンを 20 週間かけて 60 mg/日から 0 になるよう漸減投与した。すべての被験者は、標準的な免疫抑制療法（静注シクロホスファミド 13 週間、経口シクロホスファミド 14 週間、又は静注リツキシマブ 4 週間）のいずれかが投与された。シクロホスファミドを投与された被験者は、シクロホスファミドに続けてアザチオプリン又はミコフェノール酸モフェチルが投与された。

26 週時の寛解及び本試験の主要評価項目である 52 週時の寛解維持の結果は以下の通りであり、52 週時の寛解維持についてはプレドニゾン漸減投与群に対する本剤群の優越性が示された。

	プレドニゾン群 (164 例)	本剤群 (166 例)	群間差 ^{a)} [両側 95%信頼区間]	P 値 (優越性)
26 週時の寛解 ^{b)}	70.1%	72.3%	3.4 [-6.0, 12.8]	—
52 週時の寛解維持 ^{c)}	54.9%	65.7%	12.5 [2.6, 22.3]	0.0066

a) 寛解率の差の推定値

b) 26 週時にパーミング血管炎活動性スコア (BVAS) =0 を達成し、26 週時の前 4 週間以内に ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: 抗好中球細胞質抗体) 関連血管炎治療のためにグルコルチコイドを使用していない場合

c) 26 週時に寛解を達成し、52 週時まで再燃がない場合 (52 週時に BVAS=0 であり、52 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルコルチコイドを使用していないこと)

本剤群の副作用発現頻度は 60.2% (100/166 例) であった。主な副作用は、悪心 (6.6%)、上気道感染、頭痛 (各 6.0%)、下痢、嘔吐及び関節痛 (各 4.2%) であった⁹⁾。[5.参照]

注) 以下の基準を満たす患者を対象とした。

- ・シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療を要する、新規診断又は再燃患者
- ・ANCA 陽性の患者

- ・ BVAS の主要項目 1 つ以上、主要項目以外の項目 3 つ以上、又は蛋白尿及び血尿に関する腎臓項目 2 つ以上のいずれかに該当する、疾患活動性を有する患者（BVAS の主要項目は、壊疽、上/強膜炎、網膜変化（血管炎/血栓症/滲出物/出血）、感音性難聴、大量喀血/肺出血、呼吸不全、虚血による腹痛、血清クレアチニン増加>30%あるいはクレアチニンクリアランス低下>25%、髄膜炎、脳卒中、脊髄病変、脳神経麻痺、感覚性末梢神経障害、運動性多発性単神経炎、赤血球円柱及び/又は糸球体腎炎と設定した。）
 - ・ eGFR 15 mL/min/1.73m² 以上の患者
- また、以下の患者を除外した。
- ・ 肺出血のため、侵襲的な肺換気補助を要する患者
 - ・ 日本人については、重症の間質性肺炎を合併する患者

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は選択的 C5a 受容体（C5aR）拮抗作用によって C5a-C5aR シグナルを介した好中球のブライミングを抑制する。それにより、好中球によって誘発される ANCA を介した血管炎の増幅を緩和させ、ANCA 関連血管炎の病態を改善する¹⁰⁾。

18.2 C5aR に対する拮抗作用

ヒト単球系細胞株 U937、ヒト好中球及びヒト C5aR ノックイン（hC5aR KI）マウス白血球に対して C5a 刺激による走化性を抑制し、C5aR に対して拮抗作用を示した¹⁰⁾。未変化体と主要代謝物である M1 の C5aR に対する拮抗作用は同程度であった¹⁰⁾。（*in vitro* 試験）

18.3 ANCA 誘発糸球体腎炎モデルに対する作用

hC5aR KI マウスを用いて作製した ANCA 誘発糸球体腎炎モデルにおいて、糸球体の半月体形成及び壊死の発現率、並びに腎機能障害の指標である尿蛋白、尿白血球及び尿潜血を減少させた¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アバコパン（Avacopan）（JAN）

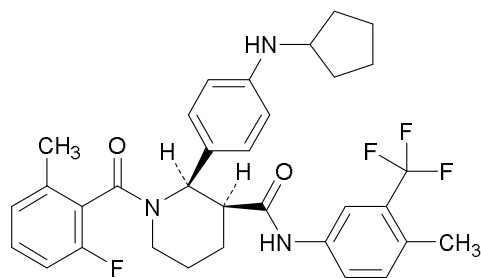
化学名：(2*R*,3*S*)-2-[4-(Cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide

分子式：C₃₃H₃₅F₄N₃O₂

分子量：581.64

性状：白色～淡黄色の固体である。水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

60 カプセル [6 カプセル (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：毒性試験（△年△月△日承認、CTD 2.6.6）
- 2) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.6.3）
- 3) 社内資料：食事の影響評価試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.6.1）
- 4) 社内資料：薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD 2.6.4）
- 5) 社内資料：マスバランス試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.2.2.1.6）
- 6) 社内資料：臨床薬理試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.2）
- 7) 社内資料：肝機能低下者試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.6.2）
- 8) 社内資料：薬物相互作用試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.6.5）
- 9) 社内資料：第Ⅲ相試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.6.9）
- 10) 社内資料：薬理試験（△年△月△日承認、CTD 2.6.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

目次

1.8 添付文書（案）について	2
1.8.1 効能・効果（案）	2
1.8.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	2
1.8.3 用法・用量（案）	3
1.8.4 用法・用量（案）の設定根拠.....	4
1.8.4.1 非臨床試験結果.....	4
1.8.4.2 海外第Ⅰ相試験の臨床成績	4
1.8.4.3 国内第Ⅰ相試験の臨床成績	4
1.8.4.4 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第Ⅱ相比較試験の臨床成績.....	5
1.8.4.5 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第Ⅱ相用量評価試験の臨床成績.....	5
1.8.4.6 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の臨床成績	5
1.8.4.7 推奨用法・用量に関する非臨床及び臨床試験成績の概要	6
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	7

1.8 添付文書（案）について

CCX168 の効能・効果（案）、用法・用量（案）、並びに使用上の注意（案）の設定根拠を以下に示した。

1.8.1 効能・効果（案）

顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症

1.8.2 効能・効果（案）の設定根拠

第 III 相試験は、ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症）患者を対象に CCX168 の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした無作為化二重盲検実薬対照臨床試験であった。ANCA 関連血管炎は小型血管炎群の総称であり、本試験では主な病型である顕微鏡的多発血管炎（MPA）及び多発血管炎性肉芽腫症（GPA）を対象とした。本試験は、北米、欧州、オーストラリア、ニュージーランド及び日本の 18 ヶ国で実施し、ANCA 関連血管炎患者 331 例（日本人 21 例を含む）が登録された。CCX168 にシクロホスファミドとアザチオプリンを順に併用（以下、シクロホスファミド/アザチオプリン）又はリツキシマブを併用した場合の ANCA 関連血管炎患者に対する寛解及び寛解維持を有効性の主要目的として評価した。寛解の定義は、26 週時にバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）=0 を達成し、26 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していない場合とした。寛解維持の定義は、26 週時に寛解を達成し、52 週時まで再燃がない場合（52 週時に BVAS=0 であり、52 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していない場合）とした。本試験の治療期間は 52 週間であり、その後 8 週間の追跡調査期間を設定した。

適格となった被験者を以下の因子に基づいて層別化した。

- 1) 静注リツキシマブ又はシクロホスファミド（静注又は経口）
- 2) プロテイナーゼ-3（PR3）又はミエロペルオキシダーゼ（MPO）-ANCA
- 3) 新規診断又は再燃 ANCA 関連血管炎

被験者を以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

- 1) プレドニゾン群：CCX168 プラセボ+シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブ+高用量プレドニゾン
- 2) CCX168 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブ+プレドニゾンプラセボ

26 週時に寛解を達成した被験者の割合は、CCX168 群で 72.3%（120/166 例）、プレドニゾン群で 70.1%（115/164 例）であり、プレドニゾン群に対する CCX168 群の統計学的な非劣性が示された（ $P<0.0001$ ）。また、52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、CCX168 群で 65.7%（109/166 例）、プレドニゾン群で 54.9%（90/164 例）であり、プレドニゾン群に対する CCX168 群の統計学的な優越性が示された（ $P=0.0066$ ）。

52 週間の治療期の後半 26 週間で他の免疫抑制治療を受けなかったリツキシマブ層（静注リツキシマブの基礎治療を受けた被験者）の結果から、CCX168 の単独投与は、プラセボと比較

して 52 週時の寛解維持の達成に効果的であった。Glucocorticoid Toxicity Index 及び事前に規定したグルコルチコイドと関連があるかもしれない有害事象の解析の結果から、プレドニゾン群と比較して CCX168 群ではグルコルチコイドの毒性が減少した。ベースラインの BVAS で腎病変を有する被験者での推定糸球体ろ過率（eGFR）の結果から、プレドニゾン群と比較して CCX168 群では、腎機能がより改善した。特にベースラインの eGFR が低値（30 mL/min/1.73m² 未満）の被験者では、改善が顕著であった。尿中アルブミン：クレアチニン比（UACR）の結果から、アルブミン尿はプレドニゾン群と比較して CCX168 群でより早期に改善した。ANCA 関連血管炎の再燃率は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。Short Form-36 version 2 及び Euro Quality of Life-5D-5L の結果から、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で健康関連 QOL がより改善した。

安全性について、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現件数は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で 20%高かった（プレドニゾン群 2139 件、CCX168 群 1779 件）。TEAE の発現割合は、プレドニゾン群では 98.2%、CCX168 群では 98.8%であり、同程度であった。TEAE の重症度は、大多数が中等度であり（プレドニゾン群 41.5%、CCX168 群 49.4%）、高度の TEAE は両投与群とも約 25%であった。最も多く認められた TEAE は、CCX168 群では悪心（23.5%）であり、プレドニゾン群では末梢性浮腫（24.4%）であった。本試験では 7 例の死亡が認められた。1 例はスクリーニング期間の死亡（急性心筋梗塞）であった。試験期間中に死亡した 6 例のうち、4 例（2.4%）がプレドニゾン群、2 例（1.2%）が CCX168 群であった。CCX168 群で死亡した 2 例は、死亡した時点で CCX168 の最終投与から 79 日以上経過していた。CCX168 の血漿中濃度は最終投与から 79 日時点で C_{max} の 5%未満となることが示唆されるため、これらの死亡は CCX168 の投与に関連している可能性は低いと考えられる。重篤な有害事象の発現件数は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で 43%高かった（プレドニゾン群 166 件、CCX168 群 116 件）。重篤な有害事象は、プレドニゾン群 74 例（45.1%）、CCX168 群 70 例（42.2%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は、両投与群とも感染症および寄生虫症であり、プレドニゾン群で 15.2%（31 件）、CCX168 群で 13.3%（25 件）であった。大多数の SOC では、重篤な有害事象の発現割合が CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。プレドニゾン群と比較して CCX168 群で重篤な有害事象の発現割合が 2%以上高かった SOC は、肝胆道系障害のみであった。試験治療中止に至った有害事象の発現割合は、プレドニゾン群 17.1%（28 例）、CCX168 群 16.3%（27 例）であり、同程度であった。臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上の結果より、ANCA 関連血管炎患者を対象に CCX168 30 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性、安全性及び忍容性が確認されたことから、本剤の効能・効果（案）を「顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）

通常、成人にはアバコパンとして 1 回 30 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。

1.8.4 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.4.1 非臨床試験結果

hC5aR KI マウスを用いた *ex vivo* 及び *in vivo* 試験における CCX168 の作用と血漿中濃度の関連性の検討より、C5a による好中球プライミングをほぼ完全に抑制するために必要な CCX168 の血漿中濃度（hC5aR KI マウス C5a 誘発白血球減少試験の CCX168 0.3 mg/kg 投与時の血漿中濃度：75 nmol/L）は、C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション試験における A₁₀ 値（38 nmol/L）、すなわち C5aR を約 90%阻害する濃度と近似した。一方、ANCA 関連血管炎モデルにおいて有意な抑制作用を示すのに必要な CCX168 の最低血漿中濃度（C_{min}）は 60 nmol/L（35 ng/mL）以上であった。

したがって、ANCA 関連血管炎の症状の改善には C5aR を少なくとも 90%以上阻害し、C5a による好中球プライミングをほぼ完全に抑制する必要があると考えられた。

1.8.4.2 海外第 I 相試験の臨床成績

健康被験者を対象とした海外第 I 相試験では、単回投与期に CCX168 1、3、10、30 及び 100 mg を単回経口投与し、反復投与期に 1、3 及び 10 mg を 1 日 1 回 7 日間又は 30 及び 50 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与した。CCX168 の曝露-反応関係は、海外第 I 相試験に参加した被験者の血液検体中の好中球における CD11b の C5a 誘発アップレギュレーションに基づいて評価した。

受容体阻害の程度は、C5a 誘発 CD11b アップレギュレーションの濃度-反応曲線の高濃度側へのシフトの程度によって決定され、C5aR 阻害率は次式で表される。

$$\% \text{ C5aR inhibition} = (1 - [1 / x\text{-fold shift}]) \times 100$$

たとえば、高濃度側へのシフトが 10 倍の場合、C5aR 阻害率は 90%である。

海外第 I 相試験では、CCX168 は平均血漿中濃度が 150.9 ng/mL（Day 7 に CCX168 30 mg 投与後 2 時間）のときに C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーションの濃度-反応曲線を 20 倍高濃度側へシフト（C5aR 阻害率約 95%に相当）した。

したがって、C5aR を約 95%阻害し、C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーションを強く抑制するためには CCX168 血漿中濃度として 150.9 ng/mL 必要であると考えられた。

1.8.4.3 国内第 I 相試験の臨床成績

国内第 I 相試験では、日本人及び白人健康成人男性を対象として、CCX168 を単回経口投与又は 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を比較検討した。

日本人を対象として、CCX168 10 及び 30 mg を単回経口投与したときの CCX168 の C_{max} 及び AUC_{0-∞}（幾何平均値、以下同様）は、10 mg でそれぞれ 37.5 ng/mL 及び 117.3 ng•hr/mL、30 mg でそれぞれ 122.5 ng/mL 及び 607.3 ng•hr/mL であった。一方、白人を対象として、CCX168 10 及び 30 mg を単回経口投与したときの CCX168 の C_{max} 及び AUC_{0-∞}は、10 mg でそれぞれ 39.5 ng/mL 及び 130.2 ng•hr/mL、30 mg でそれぞれ 113.3 ng/mL 及び 648.3 ng•hr/mL であり、日本人と白人の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

日本人を対象として、CCX168 30 mg 1 日 2 回を 7 日間反復経口投与したときの反復投与 7 日目の CCX168 の C_{max} 及び AUC_{0-tau}は、246.6 ng/mL 及び 1479.3 ng•hr/mL であった。一方、白人を対象として、CCX168 30 mg 1 日 2 回を 7 日間反復経口投与したときの反復投与 7 日目の

CCX168 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、179.3 ng/mL 及び 995.4 ng•hr/mL であった。日本人における CCX168 の $C_{\max}$ 及び AUC は白人と比較してやや高値であったが、両人種間で個々の被験者における薬物動態パラメータの範囲はおおむね重複しており、日本人と白人の薬物動態に大きな違いはないことが示唆された。

1.8.4.4 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相比較試験の臨床成績

第 II 相比較試験では、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法を評価した。30 mg 1 日 2 回投与時の CCX168 定常状態における血漿中トラフ濃度の平均値は 204 ng/mL であった（Day 57～85）。この投与方法では、BVAS、UACR 及び健康関連 QOL の結果から、有効性の発現が速やかであるエビデンスが示された。

海外第 I 相試験の健康被験者の血液検体を用いた C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーション試験において CCX168 は血漿中濃度 150.9 ng/mL で C5aR を約 95%抑制したことから、第 II 相比較試験の CCX168 血漿中トラフ濃度 204 ng/mL においては、C5aR が 95%以上抑制されたと考えられた。したがって、ヒトにおける有効用量は 30 mg 1 日 2 回投与であると考えられた。

1.8.4.5 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相用量評価試験の臨床成績

第 II 相用量評価試験では、CCX168 10 mg 及び 30 mg 1 日 2 回の 2 種類の投与方法を評価した。10 mg 1 日 2 回投与時の CCX168 定常状態における血漿中トラフ濃度の平均値は 56.3 ng/mL（Day 57～85）であったのに対して、30 mg 1 日 2 回投与時の CCX168 定常状態における血漿中トラフ濃度の平均値は 223 ng/mL であった。第 II 相用量評価試験の主要有効性評価項目の結果において、BVAS に基づくレスポンスは、CCX168 10 mg 及び 30 mg 1 日 2 回の投与方法ではほぼ同様であったが、CCX168 10 mg 1 日 2 回の投与方法と比較して、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法は以下のとおり、より好ましいと考えられる結果が得られた。

- 1) 4 週時に BVAS=0 を達成した被験者は、CCX168 10 mg 群（8.3%）と比較して CCX168 30 mg 群（33.3%）で多かった。
- 2) 腎血管炎を有する被験者の eGFR の平均値は、CCX168 10 mg 群（1.3 mL/min/1.73m²）と比較して CCX168 30 mg 群（6.2 mL/min/1.73m²）でより改善した。
- 3) 腎臓に対する奏効率は、CCX168 10 mg 群（40.0%）と比較して CCX168 30 mg 群（62.5%）で高かった。

CCX168 10 mg 1 日 2 回の投与方法と CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法は同様の安全性プロファイルを示すと考えられた。

したがって、第 II 相用量評価試験の結果は、CCX168 10 mg 1 日 2 回投与と比較して CCX168 30 mg 1 日 2 回投与では、CCX168 の定常状態におけるより高い血漿中トラフ濃度、より高い有効性のエビデンス及び同様の安全性プロファイルを示した。

1.8.4.6 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 III 相試験の臨床成績

第 III 相試験では、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法を評価した。本投与方法の CCX168 の定常状態における血漿中トラフ濃度の中央値は 236 ng/mL（算術平均=255±120 ng/mL、幾何平均=229 ng/mL、幾何変動係数=50.5）であった。この投与方法では、26 週時の寛解、52 週時の

寛解維持及びほとんどの副次評価項目で有効性のエビデンスが示され、許容可能な安全性プロファイルを有していると考えられた。

1.8.4.7 推奨用法・用量に関する非臨床及び臨床試験成績の概要

- hC5aR KI マウスを用いた ANCA 関連血管炎モデルの結果から、CCX168 は $C_{\min}$ 60 nmol/L (35 ng/mL) 以上において本モデルの半月体形成壊死性糸球体腎炎に対し高い有効性を示し、ANCA 関連血管炎の症状の改善には C5aR を少なくとも 90%以上阻害する必要があると考えられた。
- 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験の結果から、CCX168 は平均血漿中濃度 150.9 ng/mL において、C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーションを約 95%阻害することが示された。
- 日本人及び白人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験の結果から、日本人と白人の薬物動態に大きな違いはないことが示された。
- 第 II 相比較試験の結果から、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法によって CCX168 平均血漿中トラフ濃度は 204 ng/mL となり、BVAS 及び他の有効性の測定項目に基づく有効性と関連していたことが示された。
- 第 II 相用量評価試験の結果から、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法により、第 II 相比較試験と同様に、CCX168 の平均血漿中トラフ濃度は 223 ng/mL となったことが示された。CCX168 10 mg 1 日 2 回の投与方法と比較して、30 mg 1 日 2 回の投与方法は、より良好な有効性プロファイルを有すると考えられた。
- 第 III 相試験の結果から、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法により、定常状態における CCX168 の血漿中トラフ濃度の中央値は 236 ng/mL となり、寛解及び他の有効性の測定項目に基づく有効性と関連していたことが示された。
- 第 III 相試験に登録された日本人集団の有効性の結果は、全体集団と同様の傾向であることが示された。

以上より、CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 の血漿中濃度は約 200 ng/mL であった。この濃度により、非臨床試験における有効性、第 I 相試験の健康被験者における最適な薬力学的効果、第 II 相試験の ANCA 関連血管炎患者における疾患活動性の早期改善及び第 III 相試験における有効性の明確なエビデンスが示された。したがって、ANCA 関連血管炎の治療に対しては、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与が推奨される投与方法であると考えられる。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
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	一般的な注意事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 抗好中球細胞質抗体陰性の顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした臨床試験は実施していないため、ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。	抗好中球細胞質抗体陰性の顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 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。	本剤を投与する医師には、診断基準等に基づき適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行う等、顕微鏡的多発血管炎や多発血管炎性肉芽腫症の治療に精通していることが必要と考える。したがって、適正使用の観点から、重要な基本的注意として設定した。
8.2 肝機能障害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期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	本剤の投与により肝機能検査値が上昇するおそれがあるため設定した。
8.3 本剤の投与中はニューモシスティス肺炎に対する適切な予防措置を考慮すること。	第Ⅲ相試験では、ニューモシスティス感染に対する抗生物質の予防投与を治験期間中に行うことが、治験実施計画書に規定されていた。第Ⅲ相試験ではニューモシスティス感染は認められなかったものの、ニューモシスティス感染に対する予防投与を行っていない状況下での本剤による治療経験はないため、設定した。
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 肝機能が悪化するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤は主に肝臓で代謝される。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類：C）を対象とした臨床試験は実施していない。	重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類：C）に対する使用経験がないため設定した。
9.5 妊婦 投与しないことが望ましい。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、骨格変異の増加が認められている。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、流産の増加が認められている。	妊婦での本剤の使用に関するデータはないため設定した。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、1000 mg/kg で成長とともに消失することが知られている短小過剰肋骨（骨格変異）の増加が認められた。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、200 mg/kg で母体毒性に伴う流産の増加が認められた。
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。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、本剤を母動物に強制経口投与すると出生児の血漿中にアバコパンが検出されている。	ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、本剤を母動物に強制経口投与すると出生児の血漿中にアバコパンが検出されたため設定した。
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。	12 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。また、12～18 歳の患者の投与データは限られていることから設定した。

使用上の注意			設定根拠
10 相互作用 本剤は主として CYP3A4 により代謝される。また、CYP3A4 に対して弱い阻害作用を有する。 10.2 併用注意（併用に注意すること）			本剤は強い及び中程度の CYP3A4 誘導剤との併用により、血漿中濃度が低下するおそれがあることから、該当の薬剤等との併用について注意喚起した。 本剤は強い CYP3A4 阻害剤との併用により、血漿中濃度が増加するおそれがあることから、該当の薬剤及びグレープフルーツジュースとの併用について注意喚起した。 本剤は CYP3A4 の弱い阻害作用を有するため、CYP3A4 で代謝される薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が増加するおそれがあることから、該当の薬剤との併用について注意喚起した。
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）	アバコパンの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があるため、これらの薬剤との併用は避け、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。	これらの薬剤等の CYP3A4 誘導作用による。	
強い CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル 等 グレープフルーツジュース	アバコパンの血漿中濃度が増加する可能性がある。併用時には患者の状態を十分観察すること。	これらの薬剤及びグレープフルーツジュースの強い CYP3A4 阻害作用による。	
シクロスポリン シロリムス タクロリムス 等	治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤を併用する場合は、必要に応じて適切に血漿中濃度をモニタリングすること。	アバコパンは CYP3A4 の弱い阻害作用を有する。	

1.8 添付文書（案）

使用上の注意		設定根拠																					
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 肝機能障害 肝細胞損傷（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎（0.6%）等の重篤な肝胆道系障害（2.4%）、および重篤な肝機能検査値上昇（1.2%）があらわれることがある。		第Ⅲ相試験で、重篤な肝胆道系障害が2.4%、重篤な肝機能検査値上昇が1.2%に認められたことから設定した。																					
11.1.2 重篤な感染症 肺炎（1.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある。		第Ⅲ相試験で、肺炎（1.2%）等の重篤な感染症が認められたことから設定した。																					
11.2 その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>1%以上～10%未満</th><th>1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td><td>上気道感染、鼻咽頭炎、鼻炎</td><td></td></tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td><td>好中球減少症</td><td></td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢、嘔吐、上腹部痛</td><td></td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td></tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>血管浮腫</td></tr> <tr> <td>臨床検査</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数減少</td><td></td></tr> </tbody> </table>			1%以上～10%未満	1%未満	感染症および寄生虫症	上気道感染、鼻咽頭炎、鼻炎		血液およびリンパ系障害	好中球減少症		胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、上腹部痛		神経系障害	頭痛		皮膚および皮下組織障害		血管浮腫	臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数減少		第Ⅲ相試験で認められた有害事象の発現状況に基づき設定した。
	1%以上～10%未満	1%未満																					
感染症および寄生虫症	上気道感染、鼻咽頭炎、鼻炎																						
血液およびリンパ系障害	好中球減少症																						
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、上腹部痛																						
神経系障害	頭痛																						
皮膚および皮下組織障害		血管浮腫																					
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数減少																						
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。		本剤はPTP包装であることから、一般的な注意事項として設定した。																					

1.9 一般的名称に係る文書

1) JAN (一般的名称)

本薬の JAN (一般的名称) は、「医薬品の一般的名称について (平成 30 年 8 月 20 日付 薬生薬審発 0820 第 2 号)」により通知された。

JAN : (日本名) アバコパン

(英名) Avacopan

化学名 : (日本名) (2*R*,3*S*)-2-[4-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-*N*-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキシアミド

(英名) (2*R*,3*S*)-2-[4-(Cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide

2) INN (国際一般名)

INN : avacopan

化学名 : (2*R*,3*S*)-2-[4-(cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide
(r-INN List76, WHO Drug Information Vol.30, No.3, 2016)

薬生薬審発 0820 第 2 号

平成 30 年 8 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長

（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

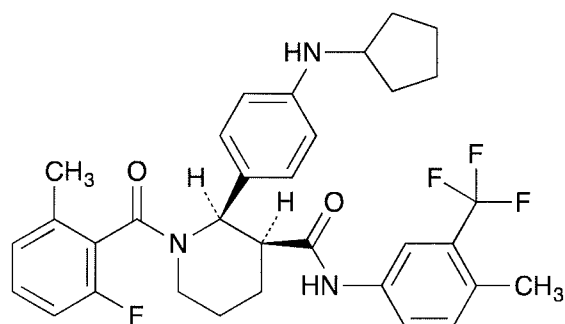
(別表 2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 30-2-B3

JAN (日本名) : アバコパン

JAN (英 名) : Avacopan



$C_{33}H_{35}F_4N_3O_2$

(2*R*,3*S*)-2-[4-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-*N*-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキシアミド

(2*R*,3*S*)-2-[4-(Cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 76

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 76

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

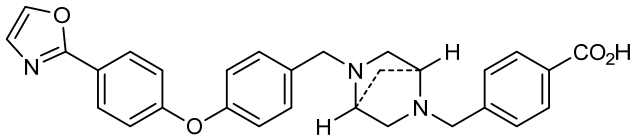
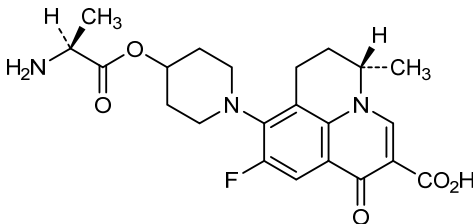
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 76

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: Recommended INN	Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula
DCI Recommandée	Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée
DCI Recomendada	Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada
acebilustatum acebilustat	4-[[[(1S,4S)-5-({4-[4-(1,3-oxazol-2-yl)phenoxy]phenyl)methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl]benzoic acid
acébilustat	acide 4-[[[(1S,4S)-5-({4-[4-(1,3-oxazol-2-yl)phénoxy]phényl)méthyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)méthyl]benzoïque
acebilustat	ácido 4-[[[(1S,4S)-5-({4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]fenil)metil}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico
	$C_{29}H_{27}N_3O_4$
	
alalevonadifloxacinum alalevonadifloxacin	(5S)-8-[4-(L-alanyloxy)piperidin-1-yl]-9-fluoro-5-methyl-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid
alalévonadifloxacine	acide (5S)-8-[4-(L-alanyloxy)pipéridin-1-yl]-9-fluoro-5-méthyl-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylique
alalevonadifloxacino	ácido (5S)-8-[4-(L-alaniloxi)piperidin-1-il]-9-fluoro-5-metil-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico
	$C_{22}H_{26}FN_3O_5$
	

asunercept

proteína de fusión para aplicaciones inmunitarias (FPIA) que comprende el dominio extracelular de *Homo sapiens* FAS (receptor de muerte Fas de membrana, TNFRSF6, miembro 6 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR), FAS1, APO-1, CD95), fusionado con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 de *Homo sapiens*;
FAS de *Homo sapiens* fragmento 26-172 del precursor (1-147) -fragmento H-CH2-CH3 de la cadena gamma1 [*Homo sapiens* IGHG1*03 (bisagra 5-15 (148-158), CH2 (159-268), CH3 (269-373), CHS (374-375))] (148-375); dímero (148-148':154-154':157-157')-trisdisulfuro

Fused chain / chaîne fusionnée / cadena fusionada

QVTDINSKGL	ELRKTVTVE	TQNLEGLHHD	GQFCHKPCPP	GERKARDCTV	50
NGDEPDCVPC	QEGKEYTDKA	HFSSKCRRCR	LCDEGHGLEV	EINCTRTQNT	100
KCRCKPNFFC	NSTVCEHCDP	CTKCEHGIIK	ECTLTSNTKC	KEEGSRSCDK	150
THTCPPCPAP	ELGGGPSVFL	FPPKPKDTLM	ISRTPEVTCV	VVDVSHEDPE	200
VKFNWYVDGV	EVHNAKTKPR	EEQYNSTYRV	VSVLTVLHQD	WLNGKEYKCK	250
VSNKALPAPI	EKTISKAKGQ	PREPQVYTL	PSREEMTKNQ	VSLTCLVKGF	300
YPSDIAVEWE	SNGQPENNYK	TTPPVLDSDG	SFFLYSKLTV	DKSRWQQGNV	350
FSCSVMHEAL	HNHYTQKSLS	LSPGK			375

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intrachain	FAS	34-48	38-57	60-76	79-94
		82-102	104-118	121-132	124-140
		34'-48'	38'-57'	60'-76'	79'-94'
		82'-102'	104'-118'	121'-132'	124'-140'
	IGHG1 (C23-C104)	189-249	295-353		
		189'-249'	295'-353'		
Interchain	IGHG1 (h5, h 11, h 14)	148-148'	154-154'	157-157'	

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

FAS:
93, 111, 93', 111': complex mono-, bi-, tri- and tetra-antennary oligosaccharides, partially sialylated, oligosaccharides complexes de structure ramifiée (de 1 à 4 branches), partiellement sialylés, oligosacáridos complejos mono-bi, tri y tetra-antenado, parcialmente sialilados
IGHG1 CH2 N84.4:
225, 225': complex mono- and biantennary non-sialylated oligosaccharides, oligosaccharides complexes de structure ramifiée (de 1 à 2 branches) non-sialylés, oligosacáridos complejo mono- and biantenado non-sialilado

Other post-translational modifications / Autres modifications post-traductionnelles / Otras modificaciones post-traduccionales:

H CHS K2 C-terminal lysine clipping, coupure de la lysine C-terminale, supresión de lisina C-terminal: 375, 375'

avacopanum

avacopan

(2*R*,3*S*)-2-[4-(cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide

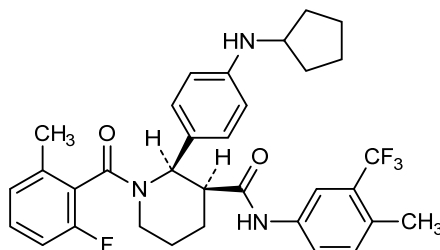
avacopan

(2*R*,3*S*)-2-[4-(cyclopentylamino)phényl]-1-(2-fluoro-6-méthylbenzoyl)-*N*-[4-méthyl-3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine-3-carboxamide

avacopán

(2*R*,3*S*)-2-[4-(ciclopentilamino)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)-*N*-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxamida

$$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$$



bazlitoranum
bazlitoran

all-P-ambo-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-7-carba-2'-deoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyluridine

bazlitoran

tout-P-ambo-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioadénylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-7-carba-2'-déoxy-P-thioguanilyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridine

bazlitorán

todo-P-ambo-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioadenilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-7-carba-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridina

$C_{179}H_{233}N_{52}O_{101}P_{17}S_{17}$

(3'-5')d(P-thio)(C-T-A-T-C-T-rGm-rUm-m5C-c7G-T-T-C-T-C-T-rGm-rUm)

Legend:

rGm = 2'-O-méthylguanosine

rUm = 2'-O-méthyluridine

m5C = 2'-deoxy-5-methylcytidine

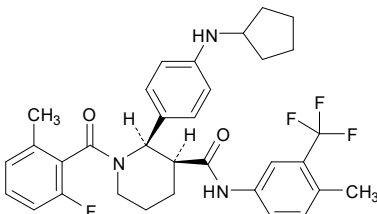
c7G = 2'-deoxy-7-carbaguanosine (C replaces N)

bevacizumabum beta #
bevacizumab beta

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A, VEGF)], humanized monoclonal antibody;

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-[4-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)- <i>N</i> -[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキシアミド (別名アバコパン) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症					
用法・用量	通常、成人にはアバコパンとして1回 30 mg を1日2回朝夕食後に経口投与する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：アバコパン 製剤：タブネオスカプセル 10 mg (1 カプセル中アバコパン 10 mg 含有)					
毒性	急性毒性					
	動物種	性	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主要な所見	
	ラット	雌雄	経口	5, 25, 100	死亡なし 概略の致死量：>100 mg/kg/日	
	亜急性及び慢性毒性試験					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要な所見
	ラット	4週間及び2週間回復	経口	5, 25, 100 q.d.	100	毒性学的に問題となる所見なし
	ラット	13週間及び4週間回復	経口	3, 15, 100 q.d.	100	毒性学的に問題となる所見なし
	ラット	26週間及び6週間回復	経口	5, 15, 100 q.d. 200 (100 b.i.d.)	200	毒性学的に問題となる所見なし
	ハムスター	13週間及び4週間回復	経口	10, 30, 100 q.d. 1000 (500 b.i.d.)	1000	毒性学的に問題となる所見なし
	サル	4週間及び2週間回復	経鼻胃内	5, 15, 50 q.d.	50	毒性学的に問題となる所見なし
	サル	20週間及び4週間回復	経口 / 経鼻胃内 ¹⁾	5, 15, 30 q.d.	30	毒性学的に問題となる所見なし
	サル	44週間及び6週間回復	経鼻胃内/ 経口 ²⁾	5/7.25, 15/22.5 q.d., 30/45 (15/22.5 b.i.d.) ³⁾	30/45	毒性学的に問題となる所見なし
q.d. : 1日1回投与、b.i.d. : 1日2回投与 1) : 投与方法を変更 (強制経口投与 ; 投与1～38日目、経鼻胃内投与 ; 投与39日目以降) 2) : 投与方法を変更 (経鼻胃内投与 ; 投与1～5週目、強制経口投与 ; 投与6週目以降) 3) : 投与量を変更 (5, 15, 30 mg/kg/日 ; 投与1～25週目、7.25、22.5及び45 mg/kg/日 ; 投与26週目以降)						

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	第Ⅲ相試験で認められた有害事象の発現状況に基づき、本剤と関連性が高いと考えられる事象名を特定し、副作用として記載した。 <table> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数 (%)</th></tr> <tr> <td>悪心</td><td>11 (6.6)</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>10 (6.0)</td></tr> <tr> <td>上気道感染</td><td>10 (6.0)</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>7 (4.2)</td></tr> <tr> <td>嘔吐</td><td>7 (4.2)</td></tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td><td>6 (3.6)</td></tr> <tr> <td>上腹部痛</td><td>5 (3.0)</td></tr> <tr> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>3 (1.8)</td></tr> <tr> <td>白血球数減少</td><td>3 (1.8)</td></tr> <tr> <td>鼻炎</td><td>2 (1.2)</td></tr> <tr> <td>好中球減少症</td><td>2 (1.2)</td></tr> <tr> <td>血管浮腫</td><td>1 (0.6)</td></tr> </table>	副作用の種類	例数 (%)	悪心	11 (6.6)	頭痛	10 (6.0)	上気道感染	10 (6.0)	下痢	7 (4.2)	嘔吐	7 (4.2)	鼻咽頭炎	6 (3.6)	上腹部痛	5 (3.0)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.8)	白血球数減少	3 (1.8)	鼻炎	2 (1.2)	好中球減少症	2 (1.2)	血管浮腫	1 (0.6)
副作用の種類	例数 (%)																										
悪心	11 (6.6)																										
頭痛	10 (6.0)																										
上気道感染	10 (6.0)																										
下痢	7 (4.2)																										
嘔吐	7 (4.2)																										
鼻咽頭炎	6 (3.6)																										
上腹部痛	5 (3.0)																										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.8)																										
白血球数減少	3 (1.8)																										
鼻炎	2 (1.2)																										
好中球減少症	2 (1.2)																										
血管浮腫	1 (0.6)																										
会社	キッセイ薬品工業株式会社 製剤：輸入																										

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
3. 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S	原薬	—	—	—	—	—
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1-1	製剤及び処方	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.1-2	Description and Composition of the Drug Product	—	██████████	海外	評価	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	—	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	—	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
3.2.P.2.1-2	Components of the Drug Product - Excipients -	—	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
3.2.P.2.2-1	Formulation Development	20██年██月 - 20██年██月	ChemoCentryx, Inc. ██████████	海外	評価	—
3.2.P.2.2-2	Overages	—	—	海外	評価	—
3.2.P.2.2-3	Physicochemical and Biological Properties	—	ChemoCentryx, Inc. Vifor Pharma	海外	評価	—
3.2.P.2.2-4	Comprehensive Development Report for In-Vitro-Dissolution Studies of Avacopan 10 mg Capsules	20██年██月	Vifor Pharma	海外	評価	—
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	20██年██月 - 20██年██月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系	20██年██月 - 20██年██月	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.2.4-2	Container Closure System	20██年██月 - 20██年██月	ChemoCentryx, Inc. Vifor Pharma ██████████	海外	参考	—
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	—	海外	評価	—
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	海外	評価	—
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1-1	製造者	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.3.1-2	Manufacturer(s)	—	██████████	海外	評価	—
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	海外	評価	—
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	国内	評価	—
3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	海外	参考	—
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	国内	評価	—
3.2.P.3.4-2	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	海外	参考	—
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	20██年██月 - 20██年██月	██████████	海外	評価	—
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.1-2	Specifications	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.2-1	試験方法（分析方法）	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.5-2	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.6-1	新規添加剤	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.6-2	Novel Excipients	—	—	海外	参考	—
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法	—	—	国内	評価	—
3.2.P.5.1-2	Specification(s)	—	—	海外	参考	—
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）	—	—	国内	評価	—
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures	—	—	海外	参考	—
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	20██年██月 - 20██年██月	██████████	海外	評価	—
3.2.P.5.3-2	Validation of analytical methods allowing the control of CCX168 10 mg capsules (KF and microbial tests)		██████████	海外	評価	—
3.2.P.5.3-3	Validation of the quantification method for the identification, assay and determination of degradation products of CCX168 in CCX168 10 mg Capsules		██████████	海外	評価	—
3.2.P.5.3-4	Validation of the quantification method for the dissolution test of CCX168 10 mg Capsules		██████████	海外	評価	—
3.2.P.5.3-5	Complement of validation of the quantification method for the determination of degradation products of CCX168 in CCX168 10 mg Capsules		██████████	海外	評価	—
3.2.P.5.3-6	Robustness of chromatographic conditions for the identification, assay and determination of degradation products of CCX168 in CCX168 10 mg Capsules		██████████	海外	参考	—
3.2.P.5.3-7	Robustness of chromatographic conditions for the dissolution tests of CCX168 10 mg Capsules		██████████	海外	参考	—
3.2.P.5.4	Batch Analyses	20██年██月 - 20██年██月	██████████	海外	評価	—

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities	—	—	海外	評価	—
3.2.P.5.5-2	Risk Assessment for Elemental Impurities in Avacopan Capsules	20 年 月 - 20 年 月	—	海外	参考	—
3.2.P.5.5-3	Risk Assessment for Nitrosamines in Avacopan 10 mg Hard Capsules	20 年 月 - 20 年 月	Vifor Pharma	海外	参考	—
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性	20 年 月 - 20 年 月	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.5.6-2	Justification of Specification(s)	—	ChemoCentryx, Inc. Vifor Pharma	海外	参考	—
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	海外	評価	—
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7-1	容器及び施栓系	20 年 月 - 20 年 月	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.7-2	Container Closure System	20 年 月 - 20 年 月	—	海外	参考	—
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論	—	—	国内	評価	—
3.2.P.8.1-2	Stability Summary and Conclusion	—	—	海外	参考	—
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	国内	評価	—
3.2.P.8.2-2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	海外	参考	—
3.2.P.8.3-1	CCX168カプセル10 mgの長期保存試験1	20 年 月 - 継続中	—	国内	評価	—
3.2.P.8.3-2	CCX168カプセル10 mgの加速試験1	20 年 月 - 20 年 月	—	国内	評価	—
3.2.P.8.3-3	CCX168カプセル10 mgの有効期間の設定	20 年 月	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.8.3-4	Photostability testing study on CCX168 drug substance and drug product (10 mg capsules)	20 年 月 - 20 年 月	—	海外	評価	—
3.2.P.8.3-5	Stability Data	20 年 月 - 継続中	—	海外	参考	—
3.2.A その他						
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	—	—
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	国内	評価	—
3.2.A.3	添加剤	—	—	国内	評価	—
3.2.R 各極の要求資料						
3.2.R	各極の要求資料	—	—	—	—	—
3.3 参考文献						
23A3-1	医薬品添加物事典2016(日本医薬品添加剤協会 編集、薬事日報社)					
23A3-2	INFORMATION ON TOXICOLOGICAL DATA for Kolliphor® RH40					
23A3-3	Smyth, H.F. (Jr.), Carpenter, C.P., Weil, C.S. The chronic oral toxicology of the polyethylene glycols. J Am Pharm Assoc Sci Ed 44, 27-30, 1955.					
23A3-4	Smyth, H.F. (Jr.), Seaton, J., Fisher, L. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. J Ind Hyg Toxicol 23, 259-268, 1941.					
23A3-5	Final report on the safety assessment of polyethylene glycols (PEGs)-6, -8, -32, -75, -150, -14M, -20M. J Am Coll Toxicol 12, 429-457, 1993.					
23A3-6	Hermansky, S.J., Neptun, D.A., Loughran, K.A., Leung, H.W. Effects of polyethylene glycol 400 (PEG 400) following 13 weeks of gavage treatment in Fischer-344 rats. Food Chem Toxicol 33, 139-149, 1995.					
23A3-7	Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B., Zeiger, E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals [polyethylene glycol]. Environ Mutagen 8, 1-26, 36 & 101, 1986.					
23A3-8	Wangenheim, J., Bolcsfoldi, G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis 3, 193-205, 1988.					
23A3-9	Berenblum, I., Haran, N. The influence of croton oil and of polyethylene glycol-400 on carcinogenesis in the forestomach of the mouse. Cancer Res 15, 510-516, 1955.					
23A3-10	Vannier, B., Bremaud, R., Benicourt, M., Julien, P. Teratogenic effects of polyethylene glycol 200 in the mouse but not in the rat. Teratology 40, 302, 1989.					
23A3-11	Gupta, U., Beaulieu, J., Chapin Hopper, J., Hagler, A.R., Hills-Perry, P. Teratogenic evaluation of alternative vehicles: PEG 400, cremophor, carboxymethylcellulose. Comparisons with methylcellulose. Teratology 53, 111, 1996.					
23A3-12	Spezia, F., Julien, P., Fournex, R., Vannier, B. In vitro dysmorphogenic effects of PEG 200 on rat whole embryo cultures in relation to the species origin of the metabolic activating system used. Teratology 46, 28A, 1992.					
23A3-13	Chaussade, S., Minic, M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. Aliment Pharmacol Ther 17, 165-172, 2003.					
23A3-14	Dipalma, J.A., DeRider, P.H., Orlando, R.C., Kolts, B.E., Cleveland, M.B. A randomized, placebocontrolled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. Am J Gastroenterol 95, 446-450, 2000.					
23A3-15	Cleveland, M.B., Flavin, D.P., Ruben, R.A., Epstein, R.M., Clark, G.E. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. South Med J 94, 478-481, 2001.					

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
4. 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	IN VITRO EVALUATION OF CCX168 AS AN ANTAGONIST OF HUMAN C5aR (PC0346_168_a)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.2	IN VITRO EFFECTS OF CCX168 ON MOUSE, RAT AND CYNOMOLGUS MONKEY C5aR (PC0347_168_a)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.3	EFFECTS OF CCX168 IN AN IN VIVO MECHANISM BASED MODEL IN hC5aR KNOCK-IN MICE (PC0350_168_a)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.4	EFFECTS OF CCX168 IN AN IN VIVO MECHANISM BASED MODEL IN CYNOMOLGUS MONKEYS (PC0351_168_a)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	参考	—
4.2.1.1.5	IN VITRO ACTIVITY OF [REDACTED] AS AN ANTAGONIST OF HUMAN C5aR (PC0463_168_a)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.6	EFFECTS OF CCX168 IN A MOUSE MODEL OF ANTI-MPO INDUCED GLOMERULONEPHRITIS AMENDMENT 2 (PC0480_168_b)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.7	EX-VIVO EFFECTS (HC5aR KI MICE) OF CCX168 ON C5A-INDUCED BLOOD LEUKOCYTE CD11B UPREGULATION (PC0481_168_a)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.8	IN VITRO ACTIVITY OF [REDACTED] AGAINST MOUSE, RAT, RABBIT AND CYNOMOLGUS MONKEY C5aR (PC0484_168_a)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.9	In Vitro Effects of CCX168 and CCX168-M1 on Hamster and Rabbit C5aR (PC0627_168_a)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.10	ASSESSMENT OF 不純物C*, 不純物G* AND 不純物H* IN IN VITRO C5aR-MEDIATED CALCIUM MOBILIZATION ASSAY (PC0741_168)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	CHEMOKINE RECEPTOR SELECTIVITY OF CCX168 (PC0348_168_b)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.2.2	EVALUATION OF CCX168 AGAINST A BROAD PANEL OF BIOCHEMICAL TARGETS (PC0349_168)	2011年1月 - 2011年1月	[REDACTED]	海外	参考	—
4.2.1.2.3	ACTIVITY OF CCX168 ON GLUCOCORTICOID RECEPTOR (PC0464_168)	2011年1月 - 2011年1月	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.1.2.4	EFFECTS OF CCX168 ON HUMAN LYMPHOCYTE PROLIFERATION (PC0465_168)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.2.5	EFFECTS OF CCX168 AND [REDACTED] ON 11β-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASES (PC0469_168)	2011年1月 - 2011年1月	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.2.6	BIOCHEMICAL SELECTIVITY PROFILE OF [REDACTED] (PC0486_168)	2011年1月 - 2011年1月	[REDACTED]	海外	参考	—
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	Effect of CCX168 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (PC0380_168, [REDACTED] 319 [REDACTED])	2011年1月 - 2011年1月	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.1.3.2	Neuropharmacological Profile (NPP) of CCX168 Following Single-Dose Oral Administration in Sprague Dawley Rats (PC0375_168, [REDACTED] 005)	2011年1月 - 2011年1月	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.1.3.3	Evaluation of Cardiovascular Function Following Oral Administration of CCX168 in Conscious Telemetered Male Cynomolgus Monkeys (PC0377_168, [REDACTED] 005)	2011年1月 - 2011年1月	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.1.3.4	Evaluation of Respiratory Function Following Single-Dose Oral Administration of CCX168 in Sprague Dawley Rats (PC0376_168_a, [REDACTED] 002)	2011年1月 - 2011年1月 (2011年1月 - 2011年1月 変更書)	[REDACTED]	海外	評価	—

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
4.2.1.3.5	Evaluation of Renal Function Following Single-Dose Oral Administration of CCX168 in Sprague Dawley Rats (PC0485_168, 481)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.1.3.6	Effects of on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells (PC0490_168_a, 020)	20 年 月 日 - 20 年 月 日 (20 年 月 日 変更書)		海外	参考	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4.1	該当なし					—
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Validation of a Method for the Determination of CCX168 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection (PC0362_168, PC0362_168_a, 223)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.1.2	Validation of a Method for the Determination of CCX168, CCX168-M1, and CCX168 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection (PC0650_168, 655)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.1.3	Validation of a Method for the Determination of CCX168, CCX168-M1, and CCX168 in Hamster Plasma (Golden Syrian) by HPLC with MS/MS Detection (PC0652_168, PC0652_168_a, 719)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.1.4	Validation of a Method for the Determination of CCX168, CCX168-M1, and CCX168 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection (PC0651_168, PC0651_168_a, 721)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.1.5	Partial Validation of a Method for the Determination of CCX168 in Monkey Plasma by HPLC with MS/MS Detection (PC0363_168, PC0363_168_a, 220)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.1.6	Validation of a Method for the Determination of CCX168, CCX168-M1, and CCX168 in Cynomolgus Monkey Plasma by HPLC with MS/MS Detection (PC0649_168, PC0649_168_a, 009)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	Permeability of CCX168 in Caco-2 Cell Monolayer (PC0361_168_a,)	20 年 月 日 - 20 年 月 日, (20 年 月 日 変更書)		海外	評価	—
4.2.2.2.2	Pharmacokinetic Evaluation of CCX168 in CD-1 Mice (PC0366_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.2.3	Pharmacokinetic Evaluation of CCX168 in Sprague-Dawley Rats (PC0365_168_a)	20 年 月 日 - 20 年 月 日, (20 年 月 日 変更書)	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.2.4	Optimization of CCX168 Toxicology Formulation (PC0482_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.2.5	Pharmacokinetic Evaluation of CCX168 in Sprague-Dawley Rats Following Oral Administration of 500, 1000 and 2000 mg/kg/day for 2 Days (PC0637_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.2.6	Pharmacokinetic Evaluation of CCX168 and its Metabolite CCX168-M1 in Rats Following 7 Days of QD and BID Oral Gavage Dosing Of CCX168 (PC0639_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.2.7	Pharmacokinetic Evaluation of (CCX168-M1) in Sprague-Dawley Rats (PC0633_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.2.8	Hamster Pharmacokinetic and Formulation Tolerability Study Following Oral Administration of CCX168 (PC0648_168, 630)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.2.9	Rabbit Pharmacokinetic and Formulation Tolerability Study Following Oral Administration of CCX168 (PC0203_168, 055)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.2.10	Rabbit Pharmacokinetic Study Following Q.D. and B.I.D. Oral Administration of CCX168 (PC0658_168, 057)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.2.11	Pharmacokinetic Evaluation of CCX168 in Beagle Dogs (PC0367_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
4.2.2.2.12	Pharmacokinetic Evaluation of CCX168 and Metabolites in Cynomolgus Monkeys Following Nasogastric Dosing at 15 mg/kg Q.D. And 15 mg/kg B.I.D. in a Crossover Design (PC0647_168, 056)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.2.13	Pharmacokinetic Evaluation of CCX168 And CCX168-M1 in Cynomolgus Monkeys Following Single Nasogastric and Oral Gavage Dosing at 15 mg/kg in a Crossover Design (PC0653_168, 180)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.2.14	Pharmacokinetic Evaluation of CCX168 in Cynomolgus Monkeys (PC0368_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	Evaluation of Non-Specific Protein Binding of CCX168 and Metabolite CCX168-M1 in Mouse, Rat, Hamster, Rabbit, Dog, Cynomolgus and Human Plasma (PC0632_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.3.2	Evaluation of Binding of CCX168 and Metabolite CCX168-M1 to Human Albumin (PC0681_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.3.3	Evaluation of Binding of CCX168 and Metabolite CCX168-M1 to Human α 1-Acid Glycoprotein (AAG) (PC0685_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.3.4	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [14C]-CCX168 Following a Single Oral (15 mg/kg) Administration to Male and Female Rats (PC0641_168, 657)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—
4.2.2.3.5	In Vitro Blood / Plasma Partitioning of CCX168 (Mouse, Rat, Dog, and Human) and Effect on Dependent PK Characteristics in Mice, Rats And Dogs (PC0364_168_a)	20 年 月 日 - 20 年 月 日, (20 年 月 日 変更書)	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1	Metabolic Stability of CCX168 in Cryopreserved Hepatocytes of Various Species (PC0370_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.4.2	Metabolite Profiling of CCX168 in In Vitro Systems of Various Species (PC0369_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.4.3	Investigation of CCX168 Metabolites Produced by In Vitro Systems of Multiple Species Following Incubation of [3H]CCX168 (PC0623_168_a)	20 年 月 日 - 20 年 月 日, (20 年 月 日 変更書)	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.4.4	Phenotyping of Drug Metabolizing Enzymes That Are Responsible for the In Vitro Metabolism of CCX168 (PC0373_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.4.5	Characterization of Metabolic Pathways of CCX168 and CCX168-M1 (PC0711_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.4.6	Metabolite Profiling in Sprague-Dawley Rats Dosed with [14C]-CCX168 (PC0641_168_a)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.4.7	Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys Dosed with [14C]-CCX168 (PC0645_168_a)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.4.8	Evaluation of Steady State Plasma Levels of CCX168 Metabolites in Various Species Following Oral Administration of CCX168 Amendment 1 (PC0487_168_a)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5.1	Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [14C]-CCX168 Following a Single Oral (15 mg/kg) Administration to Male and Female Cynomolgus Monkeys (PC0645_168, 658)	20 年 月 日 - 20 年 月 日		海外	評価	—

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用						
4.2.2.6.1	CYP450 Inhibition of CCX168 in Human Liver Microsomes (PC0360_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.6.2	CYP450 Inhibition Profile of [REDACTED] in Human Liver Microsomes (PC0489_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.6.3	Study to Investigate the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition (IC50 Shift) Potential of Test Compounds CCX168 and CCX168-M1 (PC0710_168, [REDACTED])	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.2.6.4	Evaluation of the CYP450 Time-Dependent Inhibition Potential of CCX168-M1 In Vitro (PC0634_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.6.5	An In Vitro Investigation into the Metabolism-Dependent Inhibition of Human Cytochrome P450 3A4 by CCX168 (PC0622_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.2.6.6	Evaluation of P450 Induction Potential of Test Article in Human Hepatocytes (PC0635_168_a, [REDACTED] 020714)	20 年 月 日 - 20 年 月 日, (20 年 月 日 変更書)	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.2.6.7	CYP Induction Evaluation of [REDACTED] (PC0491_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.6.8	In Vitro Interaction Studies of CCX168 and CCX168-M1 with Human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters and with Human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 and OCT2 Uptake Transporters (PC0712_168, ChemoCentryx- [REDACTED] 20 年 月 日)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.2.6.9	Effects of CCX168 on Prednisone and Prednisolone Free Fraction in Human Plasma (PC0466_168)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	ChemoCentryx, Inc.	海外	評価	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	An Acute Single Dose Oral Toxicity Study with CCX168 in Sprague Dawley Rats (PC0381_168_a, PC0381_168_b, [REDACTED] 017)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 2-Week Recovery Phase (PC0384_168, [REDACTED] 221)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.3.2.2	13-WEEK GENERAL TOXICOLOGY AND 4-WEEK T-CELL DEPENDENT ANTIBODY PRODUCTION STUDY OF CCX168 IN SPRAGUE-DAWLEY RATS FOLLOWING DAILY ORAL ADMINISTRATION (PC0356_168, PC0356_168_a, PC0356_168_b, [REDACTED] 011)	20 年 月 日 - 20 年 月 日 (20 年 月 日 及び 20 年 月 日 変更書)	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.3.2.3	26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 6-Week Recovery Phase (PC0655_168, [REDACTED] 673)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.3.2.4	A 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study of CCX168 by Oral Gavage in Hamsters with a 4-Week Recovery Period (PC0677_168, PC0677_168_a, [REDACTED] 980)	20 年 月 日 - 20 年 月 日 (20 年 月 日 変更書)	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.3.2.5	4-Week Nasogastric Intubation Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Phase (PC0385_168, [REDACTED] 218)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.3.2.6	20-WEEK GENERAL TOXICOLOGY STUDY OF CCX168 IN CYNOMOLGUS MONKEYS FOLLOWING DAILY ORAL ADMINISTRATION (PC0357_168, PC0357_168_a, [REDACTED] 010)	20 年 月 日 - 20 年 月 日 (20 年 月 日 変更書)	[REDACTED]	海外	評価	—
4.2.3.2.7	44-Week Nasogastric Intubation (Weeks 1-5) and Oral Gavage (Weeks 6-44) Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 6 Week Recovery Phase (PC0654_168, [REDACTED] 672)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[REDACTED]	海外	評価	—

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
4.2.3.2.8	7-DAY DOSE-RANGE FINDING TOXICITY STUDY OF CCX168 IN SPRAGUE-DAWLEY RATS (30 AND 100 MG/KG) (PC0374_168, PC0374_168_a)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	ChemoCentryx, Inc.	海外	参考	—
4.2.3.2.9	7-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Golden Syrian Hamsters (PC0657_168, 168b)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.2.10	Escalating Dose Range-Finding Study with CCX168-A in Cynomolgus Monkeys (PC0383_168_a, PC0383_168_b, 417)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験						
4.2.3.3.1.1	Evaluation of CCX168 in a Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay (PC0378_168, 215)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.3.1.2	Evaluation of CCX168 in a L5178Y TK ^{+/+} Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay (PC0379_168, 242)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験						
4.2.3.3.2.1	Evaluation of the Effects of CCX168 on Bone Marrow Micronucleus Formation in Sprague-Dawley Rats Following Oral Administration (PC0320_168, 175)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1.1	CCX168: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Rat (PC0675_168, 142)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.4.1.2	CCX168: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Hamster (PC0674_168, 143)	2011年11月1日 - 2011年11月1日 (2011年11月1日 変更書)	██████████	海外	評価	—
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2.1	該当なし					—
4.2.3.4.3 その他の試験						
4.2.3.4.3.1	該当なし					—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	Fertility and Early Embryonic Development Study of CCX168 in Hamsters following Oral Gavage Administration (PC0670_168, 119)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	An Embryo-fetal Development Toxicity Study of CCX168 in Hamsters following Oral Gavage Administration (PC0671_168, 116)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.5.2.2	An Embryo-Fetal Development Study of CCX168 by Oral (Stomach Tube) in Rabbits (PC0672_168, 178)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.5.2.3	Hamster Pharmacokinetic and Formulation Tolerability Study Following Oral Administration of CCX168 (PC0648_168, 630)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.5.2.4	A Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study of CCX168 by Oral Gavage in Hamsters (PC0667_168, 932)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.5.2.5	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of CCX168 by Oral (Stomach Tube) in Rabbits (PC0666_168, 416)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	An Oral (Gavage) Prenatal/postnatal Developmental Toxicity Study of CCX168 in Hamsters, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation (PC0673_168, 287)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	—

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験					
4.2.3.5.4.1	該当なし					—
4.2.3.6	局所刺激性試験					
4.2.3.6.1	該当なし					—
4.2.3.7	その他の毒性試験					
4.2.3.7.1	抗原性試験					
4.2.3.7.1.1	該当なし					—
4.2.3.7.2	免疫毒性試験					
4.2.3.7.2.1	Effects of CCX168 Administered by Oral Gavage on T-Cell Dependent Antibody Response to KLH in Fisher Rats (PC0496_168, ██████████004)	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験					
4.2.3.7.3.1	該当なし					—
4.2.3.7.4	依存性試験					
4.2.3.7.4.1	該当なし					—
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験					
4.2.3.7.5.1	METABOLITE FORMATION FOLLOWING INCUBATION OF CCX168 WITH RAT LIVER S9 (PC0488_168)	20██年██月██日 - 20██年██月██日	ChemoCentryx, Inc.	海外	参考	—
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6.1	Bacterial Reverse Mutation Assay [不純物A* (Lot ████████)] (PC0719_168, ██████████502 ██████████)	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.7.6.2	Bacterial Reverse Mutation Assay [不純物F* (Lot ████████)] (PC0729_168, ██████████502 ██████████)	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.7.6.3	In silico Mutagenicity Evaluation of Impurities of CCX168 (PC0678_168_b, ██████████006)	20██年██月██日 (20██年██月██日 及び20██年██月██日 変更)	██████████	海外	参考	—
4.2.3.7.6.4	In Silico Mutagenicity Evaluation of Impurities and Potential Impurities in the Manufacturing Starting Materials and Drug Substance for Avacopan (CCX168) (PC0679_168, ██████████009)	20██年██月██日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.7.6.5	Computational Mutagenicity Analysis of Impurities of CCX168 Avacopan (PC0714_168, ██████████024)	20██年██月██日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.7.6.6	In-Silico Mutagenic Evaluation of Process Intermediates and Potential Impurities in Avacopan (PC0730_168)	20██年██月██日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.7.7	その他の試験					
4.2.3.7.7.1	Effects of CCX168 in a Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts (PC0663_168, ██████████082)	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████	海外	評価	—
4.2.3.7.7.2	Ultraviolet Radiation and Visible Light Absorption (290 to 700 nm) Profile Study of CCX168 (PC0664_168, ██████████083)	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████	海外	参考	—
4.2.3.7.7.3	Solubility Assessment of CCX168 in 1% DMSO/DPBS Buffer System (PC0668_168, ██████████080)	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████	海外	参考	—
4.3	参考文献					
24-1	Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One. 2016; 11: e0164646.					
24-2	Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol. 2017; 13(6): 359-67.					
24-3	Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10(8): 463-73.					
24-4	山田秀裕. 中・小型血管炎の病態. 日腎会誌. 2014; 56(2): 98-104.					
24-5	Bavia L, Castro IA, Cogliati B, Dettoni JB, Alves VAF, Isaac L. Complement C5 controls liver lipid profile, promotes liver homeostasis and inflammation in C57BL/6 genetic background. Immunology 2016, 221: 822-832.					
24-6	Roy C, Gupta A, Fiset A, Lapointe M, Poursharifi P, Richard D, et al. C5a Receptor deficiency alters energy utilization and fat storage. PLoS ONE 2013 8(5):e62531.					
24-7	Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest. 2002; 110(7): 955-63.					
24-8	Redfern WS Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovascular Res. 2003; 58:32-45.					
24-9	Chandra M, Riley MG, Johnson DE. Spontaneous neoplasms in aged Sprague-Dawley rats. Arch. Toxicol. 1992, 66(7): 496-502.					

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
24-10	Nakazawa M, Tawaratani T, Uchimoto H, Kawaminami A, Ueda M, Ueda A, et al. Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats. Exp Anim. 2001; 50(2): 99-103.					
24-11	Isobe K, Mukaratirwa S, Petterino C, Bradley A. Historical control background incidence of spontaneous thyroid and parathyroid glands lesions of rats and CD-1 mice used in 104-week carcinogenicity studies. J Toxicol Pathol. 2016; 29(3): 201-206.					
261-1	Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One 2016; 11: e0164646.					
261-2	有村義宏, 丸山彰一, 本間栄. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患制作事業)編集. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017. 東京: 診断と治療社. 2017; p. 2, 52.					
261-3	有村義宏. ANCA 関連血管炎診療の進歩 - Overview -. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2019; 39(1/2): 19-24.					
261-4	高田秀人, 針谷正祥. 血管炎 ANCA 関連血管炎. 日本臨牀. 2019; 77(3): 531-42.					
261-5	Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol. 2017; 13(6): 359-67.					
261-6	Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10(8): 463-73.					
261-7	山田秀裕. 中・小型血管炎の病態. 日腎会誌. 2014; 56(2): 98-104.					
262-1	Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One. 2016; 11: e0164646.					
262-2	Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol. 2017; 13(6): 359-67.					
262-3	Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10(8): 463-73.					
262-4	山田秀裕. 中・小型血管炎の病態. 日腎会誌. 2014; 56(2): 98-104.					
262-5	Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest. 2002; 110(7): 955-63.					
262-6	有村義宏, 丸山彰一, 本間栄. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患制作事業)編集. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017. 東京: 診断と治療社. 2017. p. 2, 52.					
262-7	有村義宏. ANCA 関連血管炎診療の進歩 - Overview -. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2019; 39(1/2): 19-24.					
262-8	高田秀人, 針谷正祥. 血管炎 ANCA 関連血管炎. 日本臨牀. 2019; 77(3): 531-42.					
262-9	Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc Res. 2003; 58: 32-45.					
264-1	FDA Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation (May 2018)					
264-2	FDA Guidance for Industry In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme– and Transporter-Mediated Drug Interactions (January 2020)					
264-3	Cooper MS, Blumsohn A, Goddard PE, Bartlett WA, Shackleton CH, Eastell R, et al. 11betahydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity predicts the effects of glucocorticoids on bone. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3874-7.					
264-4	Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. Clinical Pharmacokinetics 1998; 34:429-55.					
264-5	Moon W, Loftus EV Jr. Review article: recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43:863-83.					
264-6	Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. Clin Pharmacokinetics 1993; 24:230-54.					
264-7	Sabbah ZA, Mansoor A, Kaul U. Angiotensin receptor blockers - advantages of the new sartans. Physicians of India 2013; 61:464-70.					
264-8	Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. Eur J Clin Pharmacol 1998; 53:445-49.					
266-1	Chandra M, Riley MG, Johnson DE. Spontaneous neoplasms in aged Sprague-Dawley rats. Arch. Toxicol. 1992, 66(7): 496-502.					
266-2	Nakazawa M, Tawaratani T, Uchimoto H, Kawaminami A, Ueda M, Ueda A, et al. Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats. Exp. Anim. 2001, 50(2): 99-103.					
266-3	Isobe K, Mukaratirwa S, Petterino C, Bradley A. Historical control background incidence of spontaneous thyroid and parathyroid glands lesions of rats and CD-1 mice used in 104-week carcinogenicity studies. J Toxicol Pathol. 2016, 29(3): 201-206.					
266-4	ICH M7(R1)ガイドライン:「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知, 薬生薬審発0627 第1号(2018年6月27日)					
266-5	FDA Guidance for Industry: Assessment of Abuse Potential of Drugs. Center for Drug Evaluation and Research, January 2017.					
266-6	Bavia L, Castro IA, Cogliati B, Dettoni JB, Alves VAF, Isaac L. Complement C5 controls liver lipid profile, promotes liver homeostasis and inflammation in C57BL/6 genetic background. Immunology 2016, 221(7): 822-832.					
266-7	Roy C, Gupta A, Fisette A, Lapointe M, Poursharifi P, Richard D, et al. C5a Receptor deficiency alters energy utilization and fat storage. PLoS ONE 2013, 8(5):e62531.					

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
5. 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
5.3.1.1.1	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Pharmacokinetic Food Effect and Cardiac Safety of CCX168 (CL007_168)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████	海外	参考	有
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
5.3.1.2.1	該当なし	—	—	—	—	—
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書						
5.3.1.3.1	該当なし	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	Validation of a Method for the Determination of Prednisone and Prednisolone in human plasma (██████ 028)	—	██████	海外	参考	—
5.3.1.4.2	Validation of a Method for the Determination of Rituximab in Human Plasma (██████ 444)	—	██████	海外	参考	—
5.3.1.4.3	Validation of a Method for the Determination of CCX168 and CCX168-M1 in Human Plasma (██████ 587)	—	██████	海外	参考	—
5.3.1.4.4	Validation of a Method for the Determination of Cyclophosphamide in Human Plasma (██████ 408)	—	██████	海外	参考	—
5.3.1.4.5	Validation of a Method for the Determination of CCX168 and CCX168-M1 in Human Plasma (██████ 383)	—	██████	海外	参考	—
5.3.1.4.6	Validation of a Method for the Determination of CCX168 and CCX168-M1 in Human Plasma in Study CL007_168 (██████ 555)	—	██████	海外	参考	—
5.3.1.4.7	Validation of a Method for the Determination of CCX168 and CCX168-M1 in Human Plasma (CLCCX2_168)	—	ChemoCentryx, Inc.	海外	参考	—
5.3.1.4.8	Validation of a Method for the Determination of Prednisone and Prednisolone in human plasma (██████ 475)	—	██████	海外	参考	—
5.3.1.4.9	Partial Validation of a Method for the Determination of CCX168 in Human Plasma (CLCCX1_168)	—	ChemoCentryx, Inc.	海外	参考	—
5.3.1.4.10	CLCCX1-168-meth-val-add-1	—	ChemoCentryx, Inc.	海外	参考	—
5.3.1.4.11	Validation of an analytical method for the determination of CCX168 and CCX168-M1 in human plasma using LC-MS/MS (██████ 377)	—	██████	国内	評価	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1.1	該当なし	—	—	—	—	—
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2.1	An Open-Label, Phase 1 Study to Evaluate the Single-dose Pharmacokinetics of Avacopan (CCX168) in Male and Female Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment (CL013_168)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████	海外	参考	有
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3.1	該当なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	CCX168の日本人及び白人健康成人男性を対象とした第I相臨床試験 (CCX1101)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	国内	評価	有
5.3.3.1.2	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of CCX168 in Healthy Male and Female Subjects (CL001_168)	2009年12月21日 - 2010年9月29日	Covance Clinical Research Unit AG	海外	参考	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	該当なし	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4.1	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Drug-Drug Interaction Potential of CCX168 with Concomitant Medications (CL008_168)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	参考	有
5.3.3.5 ボビュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations to Support Dosing of CCX168 in Healthy Subjects and Patients with ANCA Associated Vasculitis (CMR_168_Pop_PK2)	—	—	—	—	有
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1.1	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Mass Balance Recovery and Metabolic Disposition of a Single Oral Dose of [¹⁴ C]CCX168 (CL004_168)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	参考	—
5.3.4.1.2	CL001_168 - Pharmacodynamic Report	—	—	—	—	—
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2.1	Analysis of Circulating Complement Activation Products in Plasma in Study CL002_168	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis on Background Cyclophosphamide or Rituximab Treatment (CL002_168)	2011年9月27日 - 2016年1月18日	オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、ハンガリー、フランス、ドイツ、アイルランド、オランダ、ポーランド、スウェーデン及び英国の60施設	海外	評価	有
5.3.5.1.2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Assessment Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis (CL003_168)	2015年2月4日 - 2016年7月19日	米国及びカナダの47施設	海外	評価	有
5.3.5.1.3	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine (CL010_168)	2017年3月15日 - 2019年11月1日	北米、欧州、オーストラリア、ニュージーランド及び日本の143施設	国内及び海外	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	該当なし	—	—	—	—	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Efficacy	—	—	—	—	無
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety	—	—	—	—	有
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4.1	A Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Comparator, Parallel Study to Investigate the Effect of Avacopan at Therapeutic and Supratherapeutic Doses on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects (CL014_168)	2011年11月1日 - 2011年11月1日	██████████	海外	評価	有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	該当なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	有害事象が観察された症例の一覧表 (CCX1101、CL002_168、CL003_168、 CL010_168、CL014_168)	—	—	—	—	—
5.3.7.2	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (CL002_168、CL003_168、CL010_168、 CL014_168)	—	—	—	—	—
5.3.7.3	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (CCX1101、CL002_168、CL003_168、 CL010_168、CL014_168)	—	—	—	—	—
5.4 参考文献						
25-1	Bekker P, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One. 2016; 11: e0164646.					
25-2	Chen M, et al. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol. 2017;13:359-67.					
25-3	平成30 年度 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数(Internet) . Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf					
25-4	Fujimoto S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford) 2011;50:1916-20.					
25-5	Furuta S, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. J Rheumatol 2014;41:325-33.					
25-6	Mukhtyar C, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Ann Rheum Dis. 2008;67:1004-10.					
25-7	Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associate vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016;75:1583-94.					
25-8	Jayne D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med. 2003;349:36-44.					
25-9	Jones RB, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:211-20.					
25-10	Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:221-32.					
25-11	ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017. 難治性血管炎に関する調査研究班 有村義宏、難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山彰一、びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間栄編. 診断と治療社. 2017. p.15-33.					
25-12	Lugmani R, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. Rheumatology. 2011;50:697-702.					
25-13	Little MA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Ann Rheum Dis. 2010;69:1036-43.					
25-14	Flossmann O, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011;70:488-94.					
25-15	Specks U, et al. Efficacy of remission-Induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2013;369:417-27.					
25-16	Rutherford P, et al. Variable response to induction therapy and significant burden of treatment adverse events over the first 12 months in incident ANCA-associated vasculitis (AAV) patients – a study of routine clinical practice in the EU. Arthritis Rheumatol. 2018;70 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/variable-response-to-induction-therapy-and-significant-burden-of-treatment-adverse-events-over-the-first-12-months-in-incident-anca-associated-vasculitis-aavpatients-a-study-of-routine-cl/					
25-17	Walsh M, et al. Risk Factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2012;64:542-48.					
25-18	Smith R, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab versus Azathioprine After Induction of Remission with Rituximab for Patients with ANCA-associated Vasculitis and Relapsing Disease. 2019 Abstract Number 806; ACR/ARP Annual Meeting.					
25-19	Wade S, et al. Comparison of Rituximab-Associated Hypogammaglobulinemia Rates in Patients with Systemic Rheumatologic Conditions. 2019 Abstract Number 845; ACR/ARP Annual Meeting.					
25-20	Salmon JH, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. RMD Open 2015;1:e000034. doi:10.1136/rmdopen-2014-000034.					
25-21	Robson J, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. Rheumatology. 2015;54:471-81.					
25-22	Corral-Gudino L, et al. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. Rheumatology. 2011;50:1414-23.					
25-23	de Joode AAE, et al. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1709-17.					
25-24	Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2000;39:585-95.					
25-25	Geetha D, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol. 2015;26:976-85.					
25-26	Robson JC, et al. Patient perceptions of glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rheumatol Int 2018;38:675-82.					
25-27	Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014;10:463-73.					
25-28	山田秀裕, 中・小型血管炎の病態. 日腎会誌. 2014;56: 98-104.					
25-29	Gou SJ, et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney Intl. 2012;83:129-37.					
25-30	Yuan J, et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Arthritis Res Ther. 2012;14:R140					
25-31	Yu LJ, et al. In Vivo Modulation of Alternative Pathways of P-450-Catalyzed Cyclophosphamide Metabolism: Impact on Pharmacokinetics and Antitumor Activity. J Pharmacol Exp Ther. 1999;288:928-37.					
25-32	Cooper MS, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity predicts the effects of glucocorticoids on bone. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3874-77.					
25-33	Hoyer J, et al. Clinical Pharmacokinetics of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors in Renal Failure. Clin Pharmacokinet. 1993;24:230-54.					
25-34	Sabbah ZA, et al. Angiotensin Receptor Blockers-Advantages of the New Sartans. J Assoc Physicians of India. 2013;61:464-70.					
25-35	Kaukonen KM, et al. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. Eur J Clin Pharmacol. 1998;53:445-49.					
25-36	Merkel PS, et al. Evaluation of the safety and efficacy of avacopan, a C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine: protocol for a randomized, double-blind, active-controlled, Phase 3 trial. JMIR Res Protoc. 2020;9:e16664.					
25-37	Baird MF, et al. Creatine kinase and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. J Nutr Met. 2012: doi:10.1155/2012/960363.					
25-38	Fredsted A, et al. Effects of step exercise on muscle damage and muscle Ca2+ content in men and women. J Strength Condition Res. 2008;22:1136-46.					
25-39	Klein GL. The effect of glucocorticoids on bone and muscle. Osteoporos Sarcopenia. 2015;1:39-45.					
25-40	Shakman O, et al. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. J Endocrinol. 2008;197:1-10.					
25-41	Girod JP and Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? Cardiovasc Res. 2004;64:217-26.					
272-1	Bekker P, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One. 2016; 11: e0164646.					
272-2	Bullingham RE, et al. Clinical Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil. Clinical Pharmacokinet 1998; 34:429-55.					
272-3	Moon W, et al. Review Article: Recent Advances in Pharmacogenetics and Pharmacokinetics for Safe and Effective Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43:863-883.					
272-4	Hoyer J, et al. Clinical Pharmacokinetics of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors in Renal Failure. Clin Pharmacokinet 1993; 24:230-254.					
272-5	Sabbah ZA, et al. Angiotensin Receptor Blockers - Advantages of the New Sartans. J Assoc Physicians of India 2013; 61:464-470.					
272-6	Kaukonen KM, et al. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. Eur J Clin Pharmacol 1998; 53:445-449.					

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
272-7	Schwabe DM, et al. Identification of recent cannabis use: whole-blood and plasma free and glucuronidate cannabinoid pharmacokinetics following controlled smoked cannabis administration. Clin Chem 2011; 57:1406-1414.					
272-8	Yamaori S, et al. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. Life Sci 2011; 88:730-736.					
272-9	Stout SM, et al. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. Drug Meta Rev 2014; 46:86-95.					
273-1	Little MA, et al Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Ann Rheum Dis 2010;69:1036-1043.					
273-2	Robson J, et al Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. Rheumatol 2015;54:471-481.					
273-3	Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75:1583-1594.					
273-4	Suppih R, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. Rheumatol 2011;50:899-905.					
273-5	Jayne D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003;349:36-44.					
273-6	Pagnoux C, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008; 359:2790-2803.					
273-7	Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-232.					
273-8	E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf					
273-9	Agresti A. Categorical Data Analysis. 2013. 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey					
273-10	Miloslavsky EM, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multi-criteria decision analysis. Ann Rheum Dis 2017;76(3):543-546. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210002.					
273-11	Ehlers L, Wiebe E, Freier D, et al. Prospective use of the glucocorticoid toxicity index (GTI) in a cohort of vasculitis patients. Ann Rheum Dis 2019;78(2):A2117.					
273-12	McDowell PJ, et al. Evaluation of the steroid sparing effects of Mepolizumab using the Glucocorticoid Toxicity Index. Eur Resp J 2019;54:PA2513: DOI:10.1183/13993003.congress-2019.PA2513.					
273-13	Duru N, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2013;72:1905-1913.					
273-14	Fraser L-A and Adachi RD. Glucocorticoid-induced osteoporosis: treatment update and review. Ther Adv Musculoskel Dis 2009;1:71-85.					
273-15	Hoffman GS, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488-498.					
273-16	Norman GR, et al. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care 2003;41:582-592.					
273-17	Koutantji M, et al. Investigation of Quality of Life, Mood, Pain, Disability, and Disease Status in Primary Systemic Vasculitis. Arthritis Rheum 2003;49:826-837.					
273-18	Basu N, et al. Explaining fatigue in ANCA-associated vasculitis. Rheumatol 2013;52:1680-1685.					
273-19	Basu N, et al. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rheumatol 2014a;53:953-956.					
273-20	Basu N, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2014b;73:207-211.					
273-21	Kaplan-Pavlovic S, et al. Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18(Suppl 5):v5-v7.					
273-22	Stangou M, et al. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience. J Nephrol 2005;18:35-44.					
273-23	Tam FWK, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2761-2768.					
273-24	Tesch GH. MCP-1/CCL2: A new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol 2008;294:F697-F701.					
273-25	Wolkow PP, et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type I diabetics. J Am Soc Nephrol 2008;19:789-797.					
273-26	Jönsson N, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: biomarker potential and association with polymorphisms in the MCP-1 and the CC Chemokine Receptor-2 gene. Mediators Inflamm 2018, Article ID 6861257, 11 pages					
273-27	Zheng D, et al. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003;14:2588-2595.					
273-28	Exley AR, et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. Q J Med 1997;90:391-399.					
273-29	Bekker P, et al. Characterization of Pharmacologic and Pharmacokinetic Properties of CCX168, a Potent and Selective Orally Administered Complement 5a Receptor Inhibitor, Based on Preclinical Evaluation and Randomized Phase I Clinical Study. PLoS ONE. 2016; 11(10): e0164646.					
274-1	全薬工業株式会社. リツキサン®点滴静注100 mg/リツキサン点滴静注®500 mg 添付文書. 2020年6月改訂(第2版).					
274-2	Salmon JH, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. RMD Open 2015;1:e000034. doi:10.1136/rmdopen-2014-000034.					
274-3	Duru N, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2013;72:1905-13.					
274-4	Baird MF, Graham SM, Baker JS, et al. Creatine kinase and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. J Nutr Met 2012; doi:10.1155/2012/960363.					
274-5	Fredsted A, et al. Effects of step exercise on muscle damage and muscle Ca ²⁺ content in men and women. J Strength Condition Res 2008;22:1136-46.					
274-6	Klein GL. The Effect of Glucocorticoids on Bone and Muscle. Osteoporos Sarcopenia 2015;1: 39-45.					
274-7	Schakman O, et al. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. J Endocrinol 2008; 197:1-10.					
274-8	Mitra R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. PM R 2011; 3: 466-71.					
274-9	Girod JP and Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? Cardiovasc Res 2004;64:217-26.					
274-10	アレクシオンファーマ合同会社. ソリス点滴静注®300 mg 添付文書. 2019年11月改訂(第1版、効能変更).					
274-11	Kugelberg E, et al. Mechanisms in Neisseria meningitidis for resistance against complement-mediated killing. Vaccine. 2008;26 Suppl 8:134-9.					
274-12	Woehrli B, et al. Complement component 5 contributes to poor disease outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. J Clin Invest 2011;121:3943-53.					
274-13	Herrmann JB, et al. Complement C5a receptor 1 exacerbates the pathophysiology of N. meningitidis sepsis and is a potential target for disease treatment. mBio 2018; 9:e01755-17. https://doi.org/10.1128/mBio.01755-17 .					
274-14	Patriquin CJ and Kuo KHM. Eculizumab and beyond: the past, present, and future of complement therapeutics. Transfus Med Res 2019;22:256-65.					
274-15	Hoyer J, et al. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. Clin Pharmacokinet 1993;24:230-254.					
274-16	Sabbah ZA, et al. Angiotensin receptor blockers - advantages of the new sartans. J Assoc Physicians of India 2013;61:464-70.					
274-17	Kaukonen, KM, et al. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. Eur J Clin Pharmacol 1998;53:445-9.					
276-1	Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-32.					
276-2	Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2013;369:417-27.					
276-3	Agresti A. Categorical data analysis. 2013 p231 3rd Ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.					