最新の添付文書を参照のこと.

ゾコーバ錠 125mg

第 1 部

(8) 添付文書 (案) の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠....3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠....3
1.8.1.1 効能・効果 (案)....3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠....3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠....5
1.8.2.1 用法・用量 (案)....5
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠....5
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠....7

表

表 1.8.3-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠....7

1.8 添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果 (案)

SARS-CoV-2 による感染症

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

エンシトレルビルは，重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須である 3C-Like プロテアーゼを阻害することにより，SARS-CoV-2 の増殖を阻害する経口投与可能な抗ウイルス剤である (2.4.2.1.1 項参照).

非臨床薬理試験の in vitro 評価では，エンシトレルビルはスパイクタンパク質に変異が認められている複数の臨床分離株に対して抗 SARS-CoV-2 活性を有し，臨床分離株に対する感受性の違いは株間で小さく，細胞障害を起こす濃度より極めて低い濃度で抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された (2.4.2.1.2 項参照). また，SARS-CoV-2 感染マウスを用いた in vivo 評価では，エンシトレルビルを経口投与することにより，感染直後及び 24 時間後に投与開始したいずれの場合でも，用量依存的に肺内ウイルス力価の減少が認められた (2.4.2.1.3 項参照).

臨床試験として，SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) を実施した．T1221 試験は，軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2a Part，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b Part 及び Phase 3 Part，並びに無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b/3 Part で構成された．これらの Part のうち，Phase 2a Part (軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者のみ)，Phase 2b Part，Phase 3 Part の結果を用いて本剤の有効性を評価し，Phase 3 Part で検証した.

＜臨床症状改善効果＞

ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団において，主要評価項目である COVID-19 の 5 症状 (鼻水又は鼻づまり，喉の痛み，咳，熱っぽさ又は発熱，けん怠感 [疲労感]) が快復するまでの時間について，プラセボ群と比較して，375/125 mg 群で中央値として 24.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた．375/125 mg 群で統計学的にも有意な差が示され (Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：片側 $p = 0.0204$)，Phase 3 Part の主要目的が達成された (2.7.3.2.3.1 項参照). さらに，その他の副次評価項目である COVID-19 の 12 症状及び 14 症状が快復するまでの時間についても，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団で，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値としてそれぞれ 34.0 時間 (約 1.5 日) 及び 44.1 時間 (約 2 日) の短縮が認められた (2.7.3.3.2.2 項，2.7.3.3.2.3 項参照). この結果は，オミクロン株に特徴的として評価対象とした 5 症状に限らず COVID-19 の幅広い症状においても類似の傾向を示し，本剤の臨床症状改善効果を支持しているものと考える.

以上より，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において臨床症状改善効果が確認された.

＜抗ウイルス効果＞

ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団において，主要な副次評価項目である Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量について，調整済み推定値は，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，約 1.5 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し，統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.0001$) (2.7.3.2.3.2 項参照)．もう一つの主要な副次評価項目である，SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間では，プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で，中央値として 29.1 時間 (約 1 日) の短縮がみられ，統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.0001$) (2.7.3.2.3.3 項参照).

以上より，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において抗ウイルス効果が確認された.

以上に示した通り，Phase 3 Part で主要目的を達成し，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団で，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に対する臨床症状改善効果及び抗ウイルス効果に基づき有効性が検証され，Phase 2a Part 及び Phase 2b Part でも同様の傾向であった．そのため，本邦における効能・効果は，緊急承認された内容から変更なく「SARS-CoV-2 による感染症」とした.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量 (案)

通常，12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を，2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する．

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

非臨床薬理試験のヒトプライマリー気道上皮細胞を用いた評価の結果，ヒトで SARS-CoV-2 ウイルス量を 90%低下させるために必要な本剤の血漿中薬物濃度 (PA-EC_{90}) は，0.374 μg/mL であった．また，SARS-CoV-2 感染マウスを用いた薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析の結果，本剤投与により肺内ウイルス力価を低下させるためには，必要薬効濃度を上回る血漿中薬物濃度を，投与期間を通じて維持することが重要であると考えられた．肺内ウイルス力価を 1 $\log_{10}$，2 $\log_{10}$ 及び 3 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) 低下させるために必要なマウス血漿中薬物濃度 (C_{48}) はそれぞれ 1.61，7.90 及び 30.7 μg/mL であり，Potency shift を考慮して計算すると，それらに対応するヒト血漿中薬物濃度は，それぞれ 1.24，6.09 及び 23.7 μg/mL と推定された (2.4.2.1.4 項参照)．

健康成人を対象とした第 1 相試験 (T1211 試験) で，日本人健康成人男性にエンシトレルビル (懸濁剤) の 20～2000 mg を 1 日 1 回単回投与した結果，C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増大し，半減期は 42.2～48.1 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照)．また，これらの用量において安全性に大きな懸念はなく，忍容性は良好であった (2.7.6.1.2.3 項参照)．したがって，投与開始後から速やかに抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度に到達し，その血漿中薬物濃度を維持し，反復投与による曝露の蓄積を小さくするためには，負荷用量と維持用量を組み合わせることが妥当と考えた．また，ヒトからヒトへの SARS-CoV-2 伝播期間及び感染後の臨床経過も踏まえ [1]，非臨床薬理試験に基づき算出した有効性が期待できる血漿中薬物濃度を満たす用法・用量として，Day 1 にのみ負荷用量として 375 mg，その後 Day 2～5 に維持用量として 125 mg (375/125 mg)，又は Day 1 にのみ負荷用量として 750 mg，その後 Day 2～5 に維持用量として 250 mg (750/250 mg) の 1 日 1 回 5 日間反復投与を設定した．

T1211 試験で，日本人健康成人男性にエンシトレルビル (懸濁剤) の 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した結果，投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められ (2.7.2.2.1.1 項参照)，設定した負荷用量と維持用量の適切性が確認された．さらに，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群ともに，投与期間を通じて，PA-EC_{90} (0.374 μg/mL) を十分に上回る血漿中薬物濃度を維持しており，マウス感染モデルにおいて肺内ウイルス力価を 2 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) 低下させるために必要な血漿中薬物濃度に相当するヒト血漿中薬物濃度 (6.09 μg/mL) を上回ることが示された (2.7.2.2.1.1 項参照)．また，安全性に大きな懸念はなく，忍容性は良好であった (2.7.6.1.4.3 項参照)．これらの結果から，SARS-CoV-2 感染者を対象とした第 2/3 相試験 (T1221 試験) では，軽症/中等症及び無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの，本剤の有効性及び安全性を評価することとした．なお，T1211 試験における懸濁剤による食事の影響の検討により，

食事によって臨床的に有意な薬物動態への影響が認められなかったことから (2.7.1.2.1 項参照), 食事条件の設定は不要とした.

T1221 試験の Phase 2b Part において，軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果が確認され，一定の臨床症状改善効果を有することが示唆された (2.7.3.2.2 項参照). Phase 2b Part までの結果に基づく PK/PD 解析から，評価した曝露範囲内では，投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (C_{24}) の全てのカテゴリー (20 μg/mL 未満，20 以上 40 μg/mL 未満，40 μg/mL 以上) で同程度の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認された (2.5.3.1.2.2 項参照). 両投与量による曝露間で本剤の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果に明確な差はなく，375/125 mg 群で十分な抗ウイルス効果が確認できたことから，Phase 3 Part で有効性の検証対象とする用量を 375/125 mg 群に限定し，750/250 mg 群は，安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析に使用した.

Phase 3 Part の結果として，ITT 集団のうち，COVID-19 発症から無作為割付けまでの時間が 72 時間未満の集団において，主要評価項目「COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間」及び主要な副次評価項目「Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量」,「ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間」で統計学的に有意な差が認められ，本剤の有効性が検証された (1.8.1.2 項参照). 安全性の観点では，Phase 3 Part までで大きな懸念はなく，忍容性は良好であった. また，臨床試験の結果，及び Phase 3 Part までの結果に基づく母集団薬物動態解析により，体重，年齢，肝機能，及び腎機能による用量調節は必要ないと判断した (2.5.3.2 項参照). 12 歳以上の年齢別での安全性にも大きな違いは認められなかった (2.5.5.4 項参照).

以上より，375/125 mg 群で本剤の有効性が検証され，安全性及び忍容性が確認されたことから，本剤の用法・用量は，緊急承認された内容から変更なく，「通常，12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を，2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する.」と設定した.

参考文献

1. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 9.0 版. 2023 年 2 月 10 日.

1.8.3　使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(薬生発 0611 第 1 号，令和 3 年 6 月 11 日付) に準拠し，本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した.

表 1.8.3-1　使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
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 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕、イブルチニブ、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン　メドキソミル、スボレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、ミトタン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品［10.1 参照］ 2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者［9.2.1、9.3.1、10.2 参照］ 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性	2.1 過敏症に対する一般的な注意事項として設定した. 2.2 本剤は CYP3A 阻害作用を有し，本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合，併用薬の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある．また，本剤は CYP3A の基質であり，T1218 試験において CYP3A を強く誘導する薬剤を併用した場合，本剤の血中濃度が低下し，作用が減弱する可能性が示唆された．以上の理由により，これらの薬剤を設定した. 2.3 本剤は CYP3A 阻害作用を有し，本剤と併用した場合，コルヒチンの血中濃度が上昇し，腎機能又は肝機能障害がある患者で重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した. 2.4 非臨床試験の結果に基づき設定した.

［9.5 参照］	
5. 効能・効果に関連する注意 5.1 本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。 5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。［17.1.1 参照］ 5.3 重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は検討されていない。	5.1 本剤の適正使用のために設定した. 5.2 本剤の適正使用のために設定した. 5.3 臨床試験での選択及び除外基準に基づき設定した.
7. 用法・用量に関連する注意 SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから 72 時間以内に投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から 72 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.1 参照］	臨床試験での結果に基づき設定した.
8. 重要な基本的注意 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服薬中のすべての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること。［10.、16.7.1、16.7.2 参照］	本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため設定した.
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者** 投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。［2.3、10.2 参照］ **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者** 投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。［2.3、10.2 参照］ **9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）** 重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	9.2.1 本剤はCYP3A阻害作用を有し，本剤と併用した場合，コルヒチンの血中濃度が上昇し，腎臓に障害がある患者で重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した. 9.3.1 本剤はCYP3A阻害作用を有し，本剤と併用した場合，コルヒチンの血中濃度が上昇し，肝臓に障害がある患者で重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した. 9.3.2 重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず，本剤の薬物動態や副作用発現状況への影響が不明であるため，設定した.

9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［2.4、9.5 参照］	9.4 ウサギにおいて、母動物に毒性が認められた用量(臨床曝露量の 5.0 倍相当以上) で胎児に軸骨格の形態異常が認められるとともに，臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が，臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている．また、ラットにおいて、母動物に毒性が認められた用量 (臨床曝露量の 6.6 倍相当) で胎児の軽度発育遅延及び出生児の生存率の低下が認められている．また，個々の被験者における半減期の最大値 (66.4 時間) を踏まえ，本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊の必要性及び適切な避妊法を説明する必要があることから設定した.
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 ウサギにおいて、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の5.0倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の7.4倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。［2.4、9.4 参照］	9.5 非臨床試験の結果に基づき設定した．なお，臨床試験において，妊娠症例は報告されていない.
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。 ラットにおいて、乳汁への移行が認められるとともに、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の 6.6 倍相当）で出生児の生後 4 日生存率低下及び発育遅延が認められている。	9.6 ヒトにおける本剤の乳汁移行性は不明であるが，ラットで乳汁中への移行が報告されていることから設定した.
9.7 小児等 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7 臨床試験において，12歳未満の小児等に対する使用経験はないことから，記載した.
10. 相互作用 本剤はチトクローム P450 3A（CYP3A）の基質であり、強いCYP3A阻害作用を有する。また、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻	相互作用に関わる基本的な情報として記載した.

害作用を有する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。［8.、16.7.1、16.7.2 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド （オーラップ） キニジン硫酸塩水和物 ベプリジル塩酸塩水和物 （ベプリコール） ［2.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現するおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
チカグレロル （ブリリンタ） ［2.2 参照］	チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	
エプレレノン （セララ） ［2.2 参照］	エプレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （パルタン M） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ［2.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	
シンバスタチン （リポバス） ［2.2 参照］	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が発現するおそれがある。	
トリアゾラム （ハルシオン） ［2.2 参照］	トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	
アナモレリン塩酸	アナモレリン塩酸	

10.1 本剤は CYP3A 阻害作用を有し，本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合，併用薬の血中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある．また，本剤は CYP3A の基質であり，T1218 試験において CYP3A を強く誘導する薬剤を併用した場合，本剤の血中濃度が低下し，作用が減弱する可能性が示唆された．以上の理由により，これらの薬剤を併用禁忌に設定した．

塩 （エドルミズ） [2.2参照]	塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
イバブラジン塩酸塩 （コララン） [2.2参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕 （ベネクレクスタ） [2.2参照]	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。	
イブルチニブ （イムブルビカ） [2.2参照]	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
ブロナンセリン （ロナセン） ルラシドン塩酸塩 （ラツーダ） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
アゼルニジピン （カルブロック） アゼルニジピン・オルメサルタンメドキソミル （レザルタス配合錠） [2.2参照]	アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。	
スボレキサント （ベルソムラ） [2.2参照]	スボレキサントの血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。	
タダラフィル （アドシルカ） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 （ジャクスタピッド） [2.2参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リファブチン （ミコブティン）	リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強す	

[2.2 参照]	るおそれがある。	
フィネレノン （ケレンディア） [2.2 参照]	フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リバーロキサバン （イグザレルト） [2.2 参照]	リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。
リオシグアト （アデムパス） [2.2 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤の CYP3A 及び P-gp/BCRP 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
アパルタミド （アーリーダ） カルバマゼピン （テグレトール） [2.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。
エンザルタミド （イクスタンジ） ミトタン （オペプリム） フェニトイン （ヒダントール、アレビアチン） ホスフェニトインナトリウム水和物 （ホストイン） リファンピシン （リファジン） セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 ブデソニド、シ	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これら

10.2 本剤は CYP3A 阻害作用を有し，本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合，併用薬の血中濃度が上昇し，併用薬

クレソニド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン [16.7.2参照]	の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	の薬剤の代謝が阻害される。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩		
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル、エベロリムス、テムシロリムス、ゲフィチニブ、ダサチニブ水和物、エルロチニブ塩酸塩、ラパチニブトシル酸塩水和物、ボルテゾミブ、イマチニブメシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、ボスチニブ水和物、カバジタキセル、クリゾチニブ、シロリムス、パノビノスタット乳酸塩、ポナチニブ塩酸塩、ルキソリチニブリン酸塩、アキシチニブ、ニロチニブ塩酸塩水和物		
マラビロク アプレピタント ロペラミド塩酸塩 サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセト塩酸塩 アルプラゾラム ゾピクロン トルテロジン酒石酸塩 オキシブチニン塩酸塩		

の作用が増強されたり，副作用が発現しやすくなる可能性がある．本剤はCYP3Aの基質であり，T1218試験においてCYP3Aを強く誘導する薬剤を併用した場合，本剤の血中濃度が低下し，作用が減弱する可能性が示唆されており，CYP3Aを中程度誘導する薬剤を併用した場合にも，作用が減弱する可能性がある．また，本剤はT1215試験においてP-gp，BCRP，OATP1B1及びOATP1B3の阻害作用を有することが確認されており，in vitro試験でOAT3の阻害作用を有することが示唆されている．これらトランスポーターによって排出される薬剤と併用した場合，併用薬のクリアランスが低下する可能性がある．以上の理由より，これらの薬剤を併用注意に設定した．

グアンファシン塩酸塩 ジエノゲスト		
アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンの血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症やミオパチーが発現するおそれがある。	
ミダゾラム [16.7.2参照]	ミダゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	
ブプレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン、フェロジピン、ベラパミル塩酸塩		
抗精神病剤 ハロペリドール、アリピプラゾール、クエチアピンフマル酸塩		
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、アピキサバン		
ジソピラミド シロスタゾール		
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〕	ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル（シアリス、ザルティア）	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	

コルヒチン [2.3、9.2.1、9.3.1 参照]	コルヒチンの血中濃度上昇により、作用が増強されるおそれがある。	
イトラコナゾール	イトラコナゾールの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
イリノテカン塩酸塩水和物	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	本剤の CYP3A 阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	ダビガトランの血中濃度を上昇させ、抗凝固作用を増強するおそれがある。	本剤の P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の排出を遅延させる。
ジゴキシン [16.7.2 参照]	本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度の上昇が認められており、ジゴキシンの作用を増強するおそれがある。	
ロスバスタチンカルシウム [16.7.2 参照]	本剤との併用により、ロスバスタチンの血中濃度の上昇が認められている。	本剤の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、ロスバスタチンのクリアランスが低下する。
ボセンタン水和物	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ボセンタン水和物の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。
中程度の CYP3A 誘導剤 エファビレンツ、エトラビリン、フェノバルビタール、プリミドン等	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度を上昇させ、中毒症状(口内炎、汎血球減少)が発現するお	*in vitro* 試験より本剤は OAT3 阻害作用を有することが示唆されており、メトト

	それがある。	レキサートの尿中排出を遅延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。

副作用に対する一般的な注意喚起として記載した.

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1 市販後においてアナフィラキシー関連(MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応」狭域) の重篤症例が複数集積され，本剤による発現が疑われたことから，本剤の予測される重大な副作用として注意喚起を記載した.

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	そう痒
消化器			悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感	
精神神経系			頭痛	
代謝			脂質異常症	
その他	HDL コレステロール低下(16.6%)	トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール低下	血清鉄上昇	

11.2 T1221 試験 Phase 2a Part，Phase 2b Part，Phase 3 Part で認められた有害事象のうち，本剤の予測される副作用として注意喚起が必要な事象を記載した.

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。

14.1 「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」(日薬連発第 54 号，平成 31 年 1 月 17 日付) No. 44 に基づき，設定した.

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルに本薬を 2 又は 4 週間反復経口投与した毒性試験において、臨床曝露量の 8

15.2 非臨床試験で認められた所見のうち，情報提供が必要と考える所見を記載した.

倍相当以上で、肝臓門脈、胆嚢、肺／気管支等に単核細胞主体の炎症性細胞浸潤が認められている[1)]。	